

**Aus dem Institut für
Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. Thorsten Alexander Bley**

**Traveling Wave Magnetic Particle Imaging:
Visuelle Stenosequantifizierung
und
Perkutane Transluminale Angioplastie
im Gefäßmodell**

**Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Philipp Dietrich
aus Würzburg**

Würzburg, Juni 2022



Referent: Univ.-Prof. Dr. med Thorsten Alexander Bley
KoreferentIn: apl. Prof. Dr. rer. nat. Volker Christian Behr
Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 14.03.24

Der Promovend ist Arzt

Gewidmet meinen Eltern,
meinen Geschwistern
und engsten Freunden.
... meiner Familie!

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	- 1 -
1.1	Diagnostische und interventionelle Radiologie	- 1 -
1.2	Magnetic Particle Imaging	- 3 -
1.3	Fragestellung und Zielsetzung	- 4 -
2	Material und Methoden	- 7 -
2.1	Grundlagen der verwendeten Bildgebungsmodalitäten	- 7 -
2.1.1	Magnetic Particle Imaging (MPI)	- 7 -
2.1.2	Traveling Wave MPI (TWMPI).....	- 9 -
2.1.3	Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)	- 11 -
2.2	Geräte, Kontrastmittel und Tracer	- 12 -
2.2.1	TWMPI-Scanner	- 12 -
2.2.2	TWMPI-Tracer Ferucarbotran	- 14 -
2.2.3	Angiographiegerät.....	- 16 -
2.2.4	Röntgenkontrastmittel.....	- 17 -
2.3	Visuelle Stenosequantifizierung im Gefäßmodell	- 18 -
2.3.1	Stenosephantome für die visuelle Stenosequantifizierung.....	- 18 -
2.3.2	Visuelle Stenosequantifizierung	- 19 -
2.4	Perkutane transluminale Angioplastie im Gefäßmodell	- 21 -
2.4.1	Stenosephantom für die perkutane transluminale Angioplastie..	- 21 -
2.4.2	PTA-Instrumentarium	- 26 -
2.4.3	DSA-geführte PTA im Gefäßmodell	- 29 -
2.5	Methodik und Statistik.....	- 34 -

3	Ergebnisse	- 37 -
3.1	Kontrastmittel und Tracer-Analysen.....	- 37 -
3.1.1	Kontrastmittelbedarf für eine Untersuchung in DSA-Technik ...	- 37 -
3.1.2	Ferucarbotran-Verdünnungsreihe und Serienmessung im TWMPI-Scanner	- 39 -
3.2	Visuelle Stenosequantifizierung	- 41 -
3.3	TWMPI geführte perkutane transluminale Angioplastie.....	- 43 -
4	Diskussion	- 51 -
4.1	SPION-Tracer	- 51 -
4.2	Visuelle Stenosequantifizierung	- 54 -
4.3	TWMPI geführte perkutane transluminale Angioplastie.....	- 59 -
4.4	Ausblick und Zukunftsvision.....	- 63 -
5	Zusammenfassung	- 65 -
6	Summary	- 67 -
7	Literaturverzeichnis	- 69 -

Appendix

I.	Abkürzungsverzeichnis	
II.	Abbildungsverzeichnis	
III.	Tabellenverzeichnis	
IV.	Danksagung	
V.	Lebenslauf	
VI.	Veröffentlichungen und eigene Kongressbeiträge	
VII.	Anhang	

1 Einleitung

1.1 Diagnostische und interventionelle Radiologie

Als Wilhelm Conrad Röntgen 1895 die X-Strahlung entdeckte und daraufhin die linke Hand seiner Frau durchleuchtete, war das ein wissenschaftlicher Meilenstein. Nun war es erstmals möglich, Strukturen, die innerhalb des menschlichen Körpers verborgen lagen, durch die unversehrte Haut sichtbar zu machen. Die Strahlen wurden - ihrem Entdecker zu Ehren - Röntgenstrahlen getauft, und die Anwendung ebenjener Röntgenologie oder -kunde genannt (1). Damit war der Grundstein für das medizinische Fachgebiet der Radiologie gelegt. Mit Hilfe dieses bildgebenden Verfahrens konnte ab sofort eine genauere Diagnose gestellt werden, bevor eine kalkulierte Therapie oder chirurgische Exploration eingeleitet wurde. Somit konnte die Ausgangslage für die medizinische Behandlung verbessert werden. Die diagnostische Radiologie war fortan ein essenzieller Bestandteil der medizinischen Versorgung und entwickelte sich stetig weiter. So konnten bald in einer „konventionellen Röntgenaufnahme“ neben Knochen bereits auch andere Organe wie z.B. Lunge, Herz oder Darm beurteilt werden (2, 3).

Im Laufe der Jahre erweiterte sich zudem das Repertoire der Bildgebung um die Sonographie, die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) oder auch die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). All diese Verfahren haben ihre Vor- und Nachteile und sind daher bis heute in der Medizin etablierte Methoden für unterschiedliche Fragestellungen. Während beim klassischen Röntgen, CT sowie PET beispielsweise eine Strahlenbelastung für Patienten und Personal besteht, ist ein MRT zeitaufwändig und verhältnismäßig teuer (4, 5). Die Sonographie als günstige und nebenwirkungsarme Diagnostik ist sehr untersucherabhängig und wird stark von Faktoren wie Tiefe der zu untersuchenden Struktur oder den körperlichen Gegebenheiten seitens des Patienten beeinflusst (5, 6). Die Anwendung von jodhaltigen, röntgendichten Kontrastmitteln in der CT oder konventionellen Angiographie verbessert zwar die Beurteilbarkeit von Gefäßen bei gleicher Aufnahmemodalität, birgt allerdings zusätzlich das Risiko unerwünschter Wirkungen wie einer thyreotoxischen Krise, Nierenschädigung oder allergischen Reaktion bis hin zur Anaphylaxie (7-9). Ziel radiologischer Forschung sollte daher stets sein, die jeweiligen Vorteile auszubauen und zugleich Nachteile möglichst zu minimieren.

Neben dem Spektrum verschiedener Bildgebungstechniken hat sich auch der Anwendungsbereich der Radiologie erweitert. Aufbauend auf der diagnostischen Radiologie entwickelte sich das Gebiet der interventionellen Radiologie. Schon im Jahr 1963, fast 70 Jahre nach Entdeckung der Röntgenstrahlen, hielt Charles Dotter seinen Vortrag „Cardiac catheterization and angiographic techniques of the future“ („Herzkatheterisierung und angiographische Techniken der Zukunft“) (3, 10). Er postulierte erstmals, dass ein Angiographiekatheter mehr sein könnte als ein passives Diagnosewerkzeug: Mit etwas Vorstellungskraft könnte daraus ein wichtiges chirurgisches Instrument werden. Bereits ein halbes Jahr später dilatierte Dotter mit Hilfe eines Führungsdrahtes und eines koaxialen Katheters eine Femoralarterien-Stenose bei einer Patientin mit schmerzhafter Ischämie des Beins. Der Eingriff war erfolgreich und die 82-jährige Patientin, welche zuvor eine Amputation abgelehnt hatte, konnte, wider Erwartung der behandelnden Chirurgen, die Klinik auf beiden Beinen verlassen. Rösch et al. benennen daher den 16. Januar 1964 als Geburtsstunde der interventionellen Radiologie (3).

Damit war neben der Erfindung der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) auch der Grundstein für etliche andere minimalinvasive Therapieformen gelegt. Mit Hilfe eines geeigneten bildgebenden Verfahrens und entsprechenden speziellen Instrumenten gab es ab sofort Alternativen zu herkömmlichen, meist invasiven Eingriffen. So können seither zum Beispiel innere Blutungen gestillt, tumorversorgende Gefäße embolisiert oder Gewebeproben minimalinvasiv entnommen werden (11-13). Mit zunehmender Expertise wurde die PTA verbessert und weiterentwickelt. Anstelle der großen Angiographiekatheter wurden kleinere, expandierbare Ballonkatheter eingeführt (3, 14). Somit bietet die PTA zum heutigen Zeitpunkt, bei entsprechenden Rahmenbedingungen, deutliche Vorteile gegenüber gefäßchirurgischen Eingriffen (15, 16). Allerdings erfordert eine PTA im Gegenzug den Einsatz ionisierender Strahlen und jodhaltigen Kontrastmittels. Da im Fall der interventionellen Radiologie, zusätzlich zum Patienten, auch das medizinische Personal einem Risiko durch Strahlung ausgesetzt wird, wäre es umso erstrebenswerter eine geeignete strahlungsfreie Bildgebungsmethode zu etablieren (17-19).

Bei der Magnetresonanztomographie (MRT), welche sich als strahlungsfreie Bildgebung prinzipiell auch für eine PTA eignet (20, 21), ist der Handlungsablauf durch

Faktoren wie erschwerte Kommunikation, schlechte Patientenzugänglichkeit und gerätespezifische Einschränkungen im Untersuchungsraum stark beeinträchtigt (5, 22, 23). Des Weiteren können die verwendeten Gadolinium-haltigen Kontrastmittel bei Patienten mit Nierenschädigung eine sogenannte nephrogene systemische Fibrose auslösen (24, 25). Darüber hinaus kommt es nach aktuellem Stand der Wissenschaft auch zu Gadoliniumablagerungen in Hirngewebe, wobei die klinische Relevanz dieser Ablagerungen bisher nicht bekannt ist (25-27). Im Vergleich zu anderen Modalitäten ist eine MRT-Untersuchung zudem kostenintensiver und nicht zuletzt auch deshalb nicht flächendeckend verfügbar (4, 28). Insgesamt hat sich daher die MRT-Bildgebung bisher nicht für interventionelle Eingriffe durchgesetzt.

1.2 Magnetic Particle Imaging

Mit dem sog. Magnetic Particle Imaging (MPI) haben Bernhard Gleich und Jürgen Weizenecker 2005 in der Fachzeitschrift *Nature* eine vielversprechende neue Bildgebungstechnik vorgestellt (29). Dabei handelt es sich um eine mögliche weitere strahlungsfreie Alternative zur röntgenbasierten Durchleuchtung – die zudem noch mit besser verträglichem Kontrastmittel auskommt (30, 31). Bei dieser innovativen tomographischen Bildgebungsmethode wird ein Messpunkt mittels dynamischer Magnetfelder durch ein dreidimensionales Messvolumen bewegt und das Signal einer darin vorhandenen Kontrastmittel- bzw. Tracer-Substanz quantitativ aufgezeichnet (29). Da die Bildgebung natives Gewebe an sich nicht darstellt, handelt es sich bei einer Substanz, die zur MPI-Signalerzeugung genutzt wird, definitionsgemäß um einen Tracer und nicht um ein Kontrastmittel. Im Folgenden wird daher korrekterweise immer von Tracer die Rede sein, auch wenn dieser Begriff häufig mit *radioaktivem* Tracer assoziiert wird. Als (nicht-radioaktiver) Tracer fungieren sogenannte superparamagnetische Eisenoxid-Nanopartikel (SPIONs), welche bereits in der MRT-Bildgebung klinische Anwendung fanden (30, 31). Für die Messung wird die nichtlineare Reaktion der SPIONs auf magnetische Wechselfelder genutzt. Diese Technik bietet eine gute räumliche Auflösung, eine hohe Sensitivität für SPION-Tracer und sehr schnelle Bildverarbeitungszeiten (32-35). Daher gilt sie als vielversprechender Ansatz in experimentellen Studien bezüglich (kardio-)vaskulärer Bildgebung und Intervention (36-42). Eine Abwandlung des MPI-

Grundprinzips mit Echtzeitfähigkeit ist das sog. Traveling Wave MPI (TWMPI), welches in dieser Arbeit benutzt wurde und im Material-und-Methoden-Teil weiter beschrieben wird (43, 44).

Zu Beginn dieser Dissertation im Jahr 2016 war die Forschung bezüglich medizinischer Anwendung von MPI noch sehr jung und überschaubar. Im Jahr 2021 liegen inzwischen viele Ergebnisse von Studien vor, die sich mit der Eignung verschiedener MPI-Systeme für eine vaskuläre Bildgebung beschäftigten. Es konnte in mehreren Studien mit verschiedenen Scanner-Typen bestätigt werden, dass sich MPI zur Darstellung und Quantifizierung von Gefäßstenosen im Modellversuch eignet (42, 45, 46). Parallel zu dieser Arbeit wurde auch mit anderen Scanner-Setups die Durchführbarkeit einer PTA im Gefäßphantom mittels MPI-Bildgebung evaluiert (37). Mehrere Arbeiten beschäftigten sich mit der Darstellbarkeit von PTA-Instrumenten unter dieser Bildgebung (41, 47). Neben zahlreichen in-vitro Experimenten wurden auch erste Versuche an Mäusen durchgeführt. MPI wurde hierbei unter anderem zur Darstellung des Gefäßsystems als Hybridbildgebung in Kombination mit MRT verwendet, um Herz und zentrale Gefäße der Maus darzustellen (48-51). Ebenfalls unter Hybridbildgebung konnte später eine pulmonale Zirkulationszeitmessung und Lungenblutvolumenbestimmung in der Maus durchgeführt werden (52).

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Die Behandlung eines Gefäßverschlusses ist heutzutage dank der interventionellen Radiologie häufig minimalinvasiv durchführbar. Um eine Gefäßstenosierung zu diagnostizieren und anschließend per PTA zu therapieren, benötigt man eine präzise Darstellung des betroffenen Gefäßes sowie des verwendeten Instrumentariums in Echtzeit. Dies stellt an die eingesetzte Bildgebungsmethode einige spezifische Anforderungen bezüglich räumlicher und zeitlicher Auflösung. Zum heutigen Tag stellt die röntgenologische Durchleuchtung mit DSA-Technik hierfür den Goldstandard dar. Der Untersucher ist hierbei in der Lage, die anatomischen Strukturen inklusive der Gefäßpathologie mit Hilfe eines geeigneten Kontrastmittels exakt darzustellen und das Instrumentarium sicher und gezielt einzubringen. Alle erforderlichen Arbeitsschritte können in Echtzeit direkt am Behandlungstisch visualisiert werden. Dies umfasst das

Auffinden und die exakte Darstellung potenziell relevanter Stenosen, sowie das Beurteilen respektive Quantifizieren ebenjener potenziell relevanten Stenosen bezüglich der Indikationsstellung zur PTA. Auf einer hochwertigen Abbildung basiert ebenfalls die Auswahl des passenden Ballonkatheters sowie das anschließende sichere Navigieren eines Führungsdrahtes über die Stenose und die präzise Platzierung des Ballonkatheters. Jeder einzelne Schritt bis zur therapeutischen Dilatation und darüber hinaus bis zur abschließenden Erfolgskontrolle erfolgt unter durchgehender radiologischer Kontrolle. Es stellt sich nun die Frage, ob die experimentelle Bildgebungsmodalität (TW)MPI bei weiterer Forschung diesen Anforderungen in Zukunft gerecht werden könnte und somit eines Tages eine strahlenfreie Alternative bieten könnte.

Ziel dieser experimentellen Arbeit war es daher zunächst im Modellversuch, (TW)MPI auf die oben genannten Anforderungen hin zu untersuchen. Es sollte im Gefäßmodell gezeigt werden, dass sich Stenosen in einer TWMPI-Bildrekonstruktion hinreichend genau darstellen lassen, um sie nach klinischem Standard zu beurteilen. Darüber hinaus sollte die Machbarkeit einer PTA im Gefäßmodell unter TWMPI-Echtzeit-Bildgebung gezeigt werden. Zur Erfüllung dieser beiden Hauptziele waren weitere Zwischenziele notwendig. Hierzu gehörte zunächst eine Untersuchung des Tracers sowie des genutzten TWMPI-Scanners. Hierauf basierend sollten eine sinnvolle Tracer-Konzentration und die nötigen Scanner-Parameter für die Experimente ermittelt werden. Zudem mussten verschiedene Gefäßphantome eigens entworfen werden, an bzw. in welchen die Experimente durchgeführt werden konnten. Für das PTA-Instrumentarium musste zudem eine Tracer-Markierung etabliert werden, welche eine Darstellung mittels TWMPI ermöglichte. Als Referenz und um die grundlegende Machbarkeit des Eingriffs im hierfür entwickelten Stenosephantom zunächst unabhängig von der neuen Bildgebungsmodalität MPI zu überprüfen, sollte die in-vitro PTA zudem zunächst in konventioneller röntgenbasierter DSA durchgeführt werden.

Diese Ziele konnten im Rahmen dieser Arbeit erfolgreich umgesetzt werden (39, 42). In Analogie zum aktuellen Goldstandard - der DSA - ist es gelungen, erstmals Stenosen im Gefäßphantom mittels (TW)MPI visuell zu Quantifizieren und darüber hinaus eine PTA inklusive aller relevanten Schritte erfolgreich durchzuführen. Zum damaligen Zeitpunkt war es zudem eine der ersten beiden MPI-geführten in-vitro PTA

weltweit und damit auch die erste Anwendung des TWMPI-Konzepts für interventionelle Zwecke überhaupt (37, 39).

2 Material und Methoden

2.1 Grundlagen der verwendeten Bildgebungsmodalitäten

2.1.1 Magnetic Particle Imaging (MPI)

Die experimentelle Bildgebung MPI wurde erstmals 2005 von den Erfindern B. Gleich und J. Weizenecker in der Fachzeitschrift Nature vorgestellt (29). Im Folgenden soll das MPI-Grundprinzip anhand dieses Artikels kurz erläutert werden.

MPI basiert auf der nichtlinearen Reaktion ferromagnetischen Materials auf wechselnde Magnetisierung. Wird über ein Messvolumen ein magnetisches Wechselfeld der Frequenz f_M , im folgenden Modulationsfeld genannt, angelegt, richten sich im Messvolumen vorhandene ferromagnetische Teilchen entsprechend aus (**Abbildung 2.1**). Diese summierte periodische magnetische Ausrichtung kann mittels einer Messspule abgegriffen werden. Hierbei wird allerdings nicht nur die Frequenz f_M des Modulationsfeldes detektiert, sondern aufgrund der Magnetisierungsantwort der SPIONs auch sog. höhere harmonische Schwingungen, also ganzzahlige Vielfache dieser Frequenz. Befindet sich also Tracer-Material im Messvolumen kann dies über das Vorhandensein dieser Harmonischen detektiert werden.

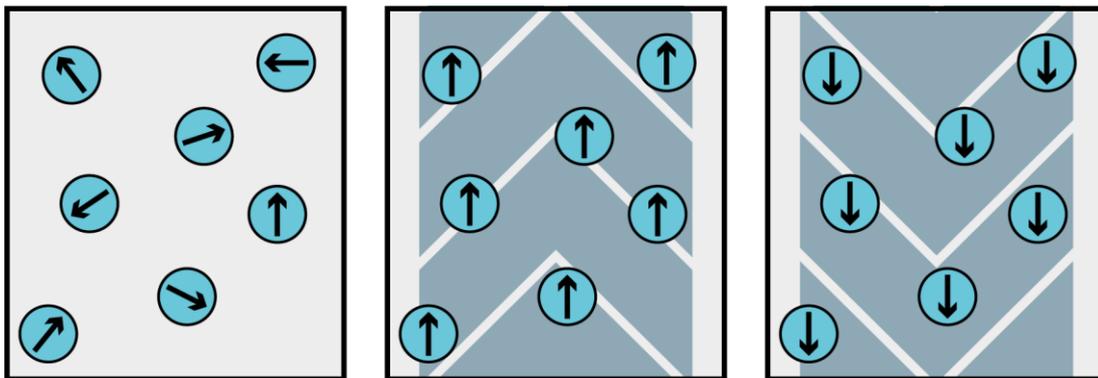


Abbildung 2.1 Ausrichtung superparamagnetischer Eisenoxidnanopartikel (SPIONs) mit dem Modulationsmagnetfeld. Werden SPIONs einem äußeren Magnetfeld ausgesetzt, richten sie sich gemäß diesem aus. Handelt es sich dabei um ein Wechselfeld, so schwingen die SPIONs mit diesem mit.

Um nun punktuell Tracer nachzuweisen und nicht nur das generelle Vorhandensein von Tracer irgendwo im Messvolumen zu beweisen, benutzt man ein weiteres, stärkeres Selektionsmagnetfeld, welches das Messvolumen fast gänzlich

ausfüllt und somit die meisten der dort vorhandenen ferromagnetischen Teilchen in ihrer Ausrichtung fixiert. Dieses Feld kann durch zwei gegenläufig konfigurierte Permanentmagnete erzeugt werden, deren Magnetfelder sich in einem zentralen Punkt auslöschen. In diesem Bereich der Auslöschung, dem so genannten feldfreien Punkt (FFP), kann also weiterhin ferromagnetisches Material vom Modulationsfeld zu Oszillationen angeregt werden und dementsprechend auch detektiert werden. Eine Schematische Darstellung des FFP ist in **Abbildung 2.2** zu sehen.

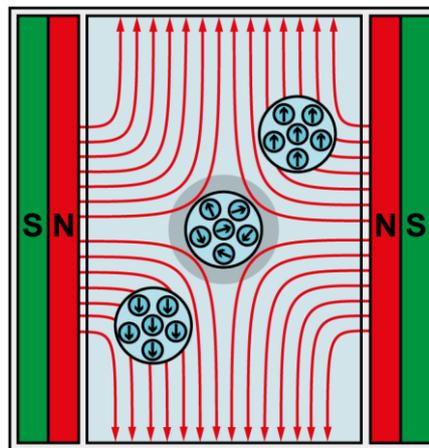


Abbildung 2.2 Grundkonzept des MPI: Entstehung des feldfreien Punktes (FFP). Zwei gegenläufig konfigurierte Permanentmagnete magnetisieren ein Field of View (FOV). Im Zentrum löschen sich die Magnetfelder aus und es entsteht ein feldfreier Punkt (FFP)(grau). Im FOV vorhandene superparamagnetische Eisenoxide (SPIONs)(türkis) sind außerhalb des FFPs in ihrer Ausrichtung durch das Selektionsfeld fixiert. Im FFP können die SPIONs mit dem Modulationsfeld schwingen. Die Magnetisierungsantwort inklusive höherer Harmonischer der Modulationsfrequenz können von einer Messspule detektiert werden. Adaptiert nach Herz et al (39), Springer Nature, CardioVascular and Interventional Radiology, 2018.

Um nun ein mehrdimensionales Bild von der Verteilung des Tracer-Materials im zu untersuchenden Objekt zu erhalten, muss nun entweder das Objekt im Messvolumen so bewegt werden, dass der zentrale FFP das Objekt rastert, oder aber der FFP muss im Messvolumen verschoben werden. Dies ist grundsätzlich realisierbar mit drei weiteren Magnetfeldern, sogenannten Antriebsfeldern (53). Mit Hilfe dieser Felder, die nach den drei unabhängigen Raumachsen ausgerichtet sind, kann der FFP elektromagnetisch über das gesamte Messvolumen verschoben werden und somit eine tomographische Aufnahme des Objekts erstellt werden. Das auf diese Art vom FFP durchlaufbare Messvolumen nennt man Field of View (FOV) (29).

2.1.2 Traveling Wave MPI (TWMPI)

Das Grundkonzept, nämlich das Nachweisen eines geeigneten Tracers in einem Messvolumen durch magnetisches Abtasten, ist allen MPI-Techniken gemeinsam. Für diese Arbeit wurde allerdings ein abgewandelter bzw. weiterentwickelter Ansatz des ursprünglichen Konzepts, das sogenannte Traveling Wave Konzept von P. Vogel et al. eingesetzt (43, 44).

Die Verschiebung des FFP mittels der zuvor beschriebenen Antriebsfelder birgt einen Nachteil. Die verantwortlichen Spulen müssen jeweils elektronisch angesteuert werden, was die Geschwindigkeit der Rasterung des Untersuchungsobjekts erheblich begrenzt. Weiterhin steigt der Energieaufwand dieser Verschiebung quadratisch mit der Distanz und wird daher bei entsprechend groß angestrebtem FOV überproportional hoch. Für einen Scanner der in-vivo angewandt werden soll müssen allerdings Grenzwerte für die spezifische Absorptionsrate (SAR) und die periphere Nervenstimulation (PNS) eingehalten werden (54, 55). Somit unterliegt das FOV bei der konventionellen MPI-Methode deutlichen Grenzen was die Größe betrifft.

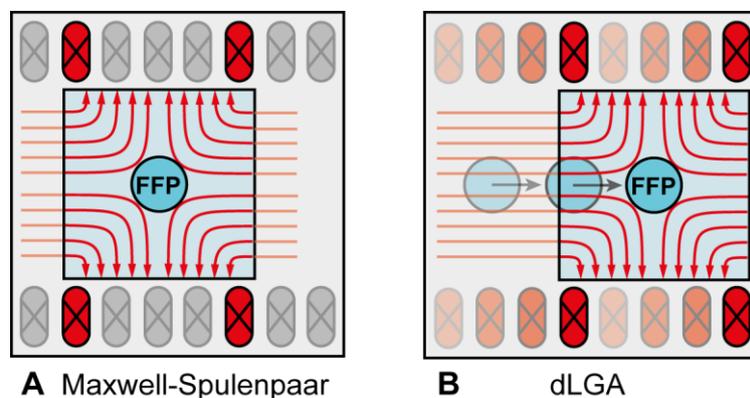


Abbildung 2.3 Grundkonzept des TWMPI. Dynamisch lineares Gradientenarray (dLGA). Beide Abbildungen zeigen einen Spulengang (grau/rot). (A) Die Abbildung zeigt zwei in Maxwell-Konfiguration gegeneinander geschaltete Spulen (rot). Die gegenläufigen Magnetfelder erzeugen ein magnetisch gesättigtes Field of View (FOV) mit einem zentralen feldfreien Punkt (FFP). (B) Dynamisches lineares Gradientenarray (dLGA). Die Abbildung zeigt in Reihe geschaltete Spulenpaare in Maxwell-Konfiguration. Durch zeitlich versetztes Ansteuern der Spulenpaare verschiebt sich das FOV und der FFP im dLGA entlang der zentralen Achse ohne externes Antriebsfeld. Adaptiert nach Vogel et al. (43), IEEE Transactions on Medical Imaging, 2014.

Während bei vielen MPI-Scannern Permanentmagnete für das Selektionsfeld benutzt werden, bedient man sich beim TWMPI-Konzept mehrerer Spulenpaare, die

jeweils in Maxwell-Konfiguration hintereinander gesetzt werden. Diese Spulen sind im Gegensatz zu Permanentmagneten einzeln an- und ausschaltbar. Je zwei dieser gegeneinander geschalteten Spulen erzeugen bei Betrieb jeweils ein FOV mit zentralem FFP in deren Mitte. Ein gleichartiges FOV inklusive zentralem FFP kann durch Ansteuern eines geeignet versetzten Spulenpaares an anderer Stelle erzeugt werden. Ordnet man nun mehrere Spulenpaare hintereinander an und steuert diese bei festem Phasenunterschied mit einem sinusförmigen Strom an, entsteht ein FFP der bereits ohne äußeres Antriebsfeld axial zu den Selektionsfeldspulen wandert. Dieses Setup wird als dynamisches lineares Gradientenarray (dLGA) bezeichnet und wird in **Abbildung 2.3** dargestellt (56).

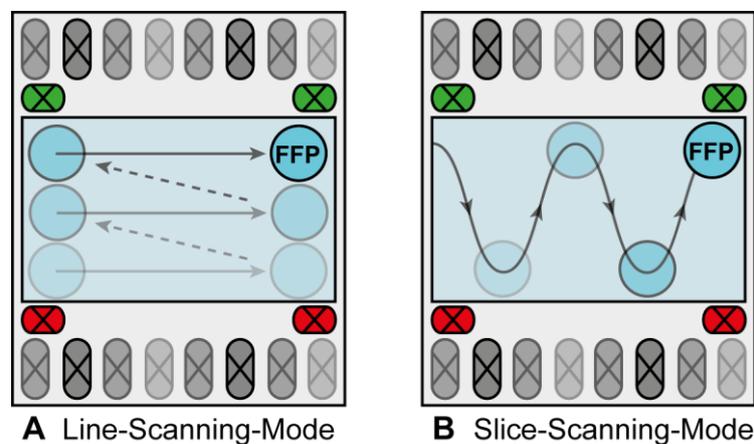


Abbildung 2.4 Aufnahme-Modi des TWMPI-Scanners. Zusätzlich zu den Spulen des dynamischen linearen Gradientenarrays (dLGA)(grau) ist ein Spulenpaar in Helmholtz-Konfiguration (rot/grün) senkrecht zur Längsachse des dLGA angeordnet. Durch dieses Antriebsspulenpaar kann die Bahn des feldfreien Punktes (FFP) beeinflusst werden. (A) Beim Line-Scanning-Mode wird die Bahn des FFP nach Abschluss eines kompletten Durchlaufes von links nach rechts stückweise verschoben. (B) Beim Slice-Scanning-Mode wird die Bahn des FFP während eines Durchlaufes von links nach rechts sinusförmig in der Zentralebene moduliert. Adaptiert nach Vogel et al (43), *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2014.

Mit diesem dLGA-Setup ist also bereits eine eindimensionale Abtastung der Achse, auf der sich der FFP zwischen den Spulen fortbewegt, möglich. Um auch zwei- und dreidimensional arbeiten zu können werden nun noch zwei Sattelspulen in Helmholtz-Konfiguration benötigt (**Abbildung 2.4**). Diese können benutzt werden, um die eindimensionale Scanlinie nach einem vollendeten Durchlauf der Längsachse des FOV in den beiden anderen Raumrichtungen stückweise zu verschieben und so Stück für Stück das gesamte FOV zu rastern (Line-Scanning-Mode, LSM). Für eine Quasi-2D-Projektion, den sogenannten Slice-Scanning-Mode (SSM), wird der FFP durch eine der

beiden Sattelspulen während des Durchlaufs in der Längsachse des FOV sinusförmig innerhalb einer festen Ebene, oder auch „slice“ (Scheibe), jeweils von einem zum anderen Rand des FOV gesteuert (57). Hierzu muss das durch die Sattelspule aufgebaute Antriebsfeld mit einem höheren Vielfachen der Frequenz des dLGA schwingen. Für eine 3D-Aufnahme kann diese Ebene dann entweder nach einem vollendeten Durchlauf entlang der dritten Achse verschoben werden, oder um die Zentralachse rotiert werden (rotating SSM, rSSM) (43, 44, 58, 59)

2.1.3 Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Als aktueller Goldstandard der Visualisierung im Rahmen minimalinvasiver vaskulärer Interventionen gilt die digitale Subtraktionsangiographie. Daher wurde diese Bildgebungsmethode als Referenz für den interventionellen Teil der Arbeit gewählt. Die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) im Gefäßmodell wurde zunächst mittels dieser Bildgebung in-vitro durchgeführt, um die Machbarkeit in-vitro analog zum klinischen Setting im Vorhinein zu zeigen und die Eignung des eigens entworfenen Gefäßmodells hierfür zu bewerten.

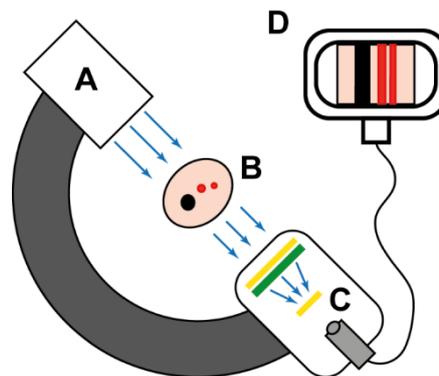


Abbildung 2.5 Durchleuchtungsgerät. Konzept der Röntgenfluoroskopie. Das Bild skizziert die Funktionsweise einer Angiographie-Maschine mit Röntgenröhre und Aufnahmeeinheit. Die Röntgenstrahlen der Röntgenröhre (A) durchlaufen das Untersuchungsobjekt (B) und treffen auf die Bildverstärkerröhre (C). Das digitalisierte Bild wird von dort auf den Monitor übertragen (D).

Die technische Grundlage für eine DSA bildet das Durchleuchtungsgerät (60, 61). Dieses besteht grundsätzlich aus einer konventionellen Röntgenanlage und einer Bildverstärker-Fernsehkette bzw. einem Flachdetektorsystem. Die Röntgenanlage

entspricht dabei im Allgemeinen einer klassischen Röntgenröhre. In der Bildverstärkerröhre trifft die aus dem Patienten austretende Röntgenstrahlung auf eine erste Fluoreszenzschicht, wodurch eine nachgeschaltete Photo-Kathode aktiviert wird. Die nun wiederum von dieser Kathode freigesetzten Elektronen werden in einer Verstärkerröhre auf eine weitere, kleinere Fluoreszenzschicht fokussiert und von dort wird das nun verstärkte Bild mittels einer Kamera digitalisiert. In **Abbildung 2.5** ist ein solches Gerät mit typischem C-Bogen schematisch dargestellt.

Zur Anwendung der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) wird nun zunächst eine Aufnahme der abzubildenden Strukturen ohne Einsatz von Kontrastmittel angefertigt. Diese Maske wird anschließend in Echtzeit von Aufnahmen unter Kontrastmittelapplikation abgezogen, wie in **Abbildung 2.6** skizziert, sodass statische anatomische Strukturen, wie z.B. Knochen, im Bild verschwinden und die kontrastmittelgefüllten Gefäße wesentlich besser abgegrenzt und beurteilt werden können.

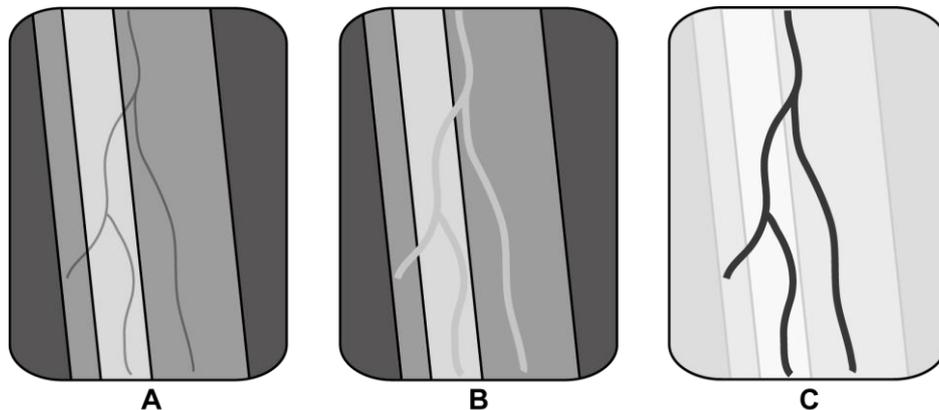


Abbildung 2.6 Prinzip der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA). (A) Maskenbild mit exemplarischem Gefäß (unkontrastiert) und Knochen. (B) Kontrastmittelaufnahme mit kontrastiertem Gefäß und Knochen. (C) Errechnete DSA-Aufnahme mit heraussubtrahiertem Hintergrundmaterial.

2.2 Geräte, Kontrastmittel und Tracer

2.2.1 TWMPI-Scanner

Der in diesem Projekt eingesetzte TWMPI-Scanner besteht aus einer dLGA-Spulenordnung für die Darstellung der z-Achse, zwei Sattelspulen für die Ausrichtung

in x- und y-Richtung sowie einer Empfangsspule (**Abbildung 2.7**). Das gesamte Setup befindet sich in einer umgebenden Aluminiumbox (**Abbildung 2.8**), die im Bedarfsfall eine adäquate und zielgerichtete Kühlung des Setups ermöglicht und außerdem die Komponenten schützt.

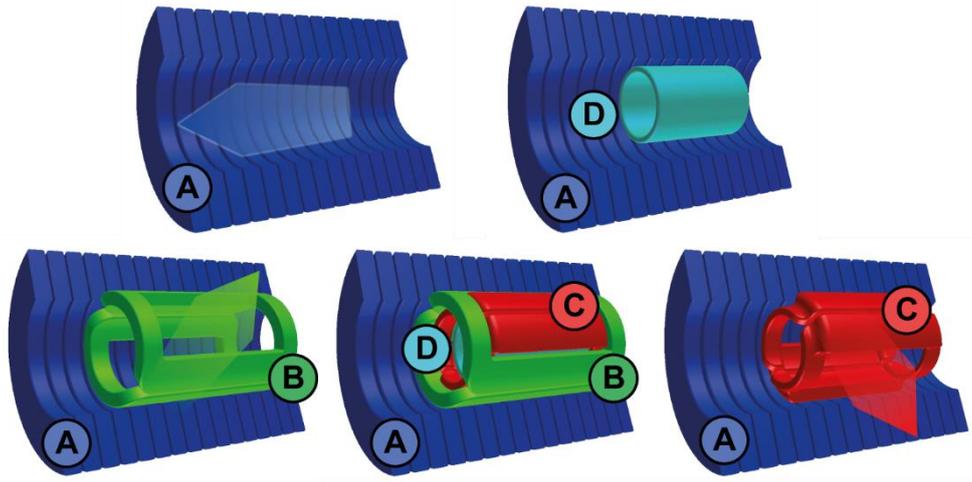


Abbildung 2.7 TWMPI-Scanner-Setup. Spulenordnung. Schematische Darstellung der verschiedenen Spulen. (A) Dynamisch lineares Gradientenarray (dLGA). Angeschnittene Darstellung. Verantwortlich für Bewegung in Längs bzw. z-Richtung. (B) Sattelspulenpaar zur Erzeugung des Antriebsfeldes der Steuerung in x-Richtung. (C) Sattelspulenpaar zur Erzeugung des Antriebsfeldes der Steuerung in y-Richtung. (D) Empfangsspule zum Aufzeichnen der Magnetisierungsantwort. Adaptiert nach Vogel et al. (43), *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2014.

Der Scanner besitzt eine Bohrung von 29 mm Durchmesser und 22.7 cm Länge. Das im Zentrum dieser Bohrung gelegene FOV umfasst einen Zylinder mit 29 mm Durchmesser und 65 mm Länge. Die örtliche Auflösung liegt im Bereich von 1.5 - 2 mm bei einer Gradientenstärke von etwa 3-4 T/m. Für eine Einzelmessung werden ca. 20 ms benötigt. Je nach angewandtem Messmodus variieren die Zeiten für den Datentransfer und Berechnung des rekonstruierten Bildes, sodass Bildwiederholungsraten zwischen 2 frames per second (FPS) und 50 FPS bei einer Latenz von < 100 ms erreicht werden.

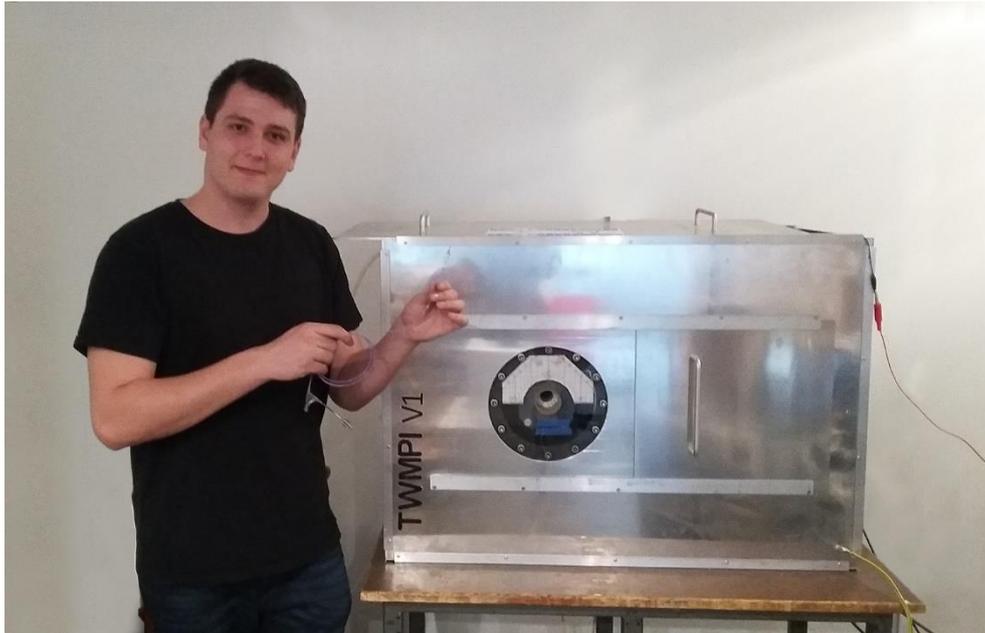


Abbildung 2.8 TWMPI-Scanner. Originalaufnahme. Lehrstuhl für Experimentelle Physik 5 (Biophysik), Universität Würzburg. TWMPI-Scanner mit umgebender Box und zentraler Bohrung.

2.2.2 TWMPI-Tracer Ferucarbotran

Da es sich beim MPI um ein rein Tracer-basiertes Verfahren handelt, musste ein geeigneter Tracer ausgewählt werden. Für alle Experimente dieser Arbeit wurde Ferucarbotran (*Resovist*, Bayer Vital, Berlin, Germany), ein SPION-haltiges MRT-Kontrastmittel, das ab 2001 bereits u.a. in der Leberdiagnostik Anwendung fand, in unterschiedlichen Konzentrationen angewandt.

Das verwendete Ferucarbotran hat unverdünnt eine Konzentration von 500 mmol[Fe]/l. In der zugehörigen Medikamentenfachinformation (*Resovist*, Bayer, Stand 04/2007) finden sich folgende Angaben zur Dosierung: eine Dosis von 0.9 ml (entspr. 0.45 mmol[Fe]) pro Untersuchung für Patienten mit weniger als 60 kgKG und 1.4 ml (entspr. 0.7 mmol[Fe]) pro Untersuchung für Patienten mit mehr als 60 kgKG. In der Medikamentenfachinformation wird weiterhin als „sichere Dosis“ eine Menge von 0.08 ml (entspr. 0.04 mmol[Fe]) pro kgKG pro Untersuchung angegeben. Da es sich bei MPI um ein hochsensitives Messverfahren handelt, welches Tracer noch bis in den Mikromolarbereich nachweisen kann, wurde eine Verdünnungsreihe angelegt und im TWMPI-Scanner untersucht. Für die Serienmessung wurden Eppendorf-Reaktionsgefäße

(„Eppis“) mit dem verdünntem Ferucarbotran befüllt und im Längsschnitt abgebildet (Einzelmessung, Slice-Scanning-Modus, 20 ms) (**Abbildung 2.9**). Ermittelt werden sollte eine möglichst hohe Verdünnung, welche in einer visuellen Rekonstruktion allerdings noch adäquate Bildqualität liefert. Einen Überblick über die getesteten Verdünnungen und die sich daraus jeweils ergebenden Eisenkonzentrationen sowie errechneten Dosisäquivalente gibt **Tabelle 2.1**.

Tabelle 2.1 Ferucarbotran Verdünnungsreihe. Die Tabelle zeigt die untersuchten Verdünnungen des SPION-Tracers Ferucarbotran. Dazu jeweils die entsprechende Eisenkonzentration. Weiterhin ist hochgerechnet jeweils die applizierbare Menge laut Fachinformation für die Dosen „Patient mit weniger als 60kg Körpergewicht“, „Patient mit mehr als 60kg Körpergewicht“ und die sog. „sichere Dosis“ für einen 80kg schweren Patienten angegeben.

Verdünnung	Eisenkonzentration in mmol[Fe]/l	Dosis < 60 kgKG in ml	Dosis > 60 kgKG in ml	Dosis „sicher“ in ml
1 : 1 (orig.)	500	0.9	1.4	6.4
1 : 10	50	9	14	64
1 : 25	20	22.5	35	160
1 : 50	10	45	70	320
1 : 100	5	90	140	640
1 : 150	3.33	135	210	960
1 : 250	2	225	350	1600
1 : 500	1	450	700	3200
1 : 1000	0.5	900	1400	6400
1 : 2000	0.25	1800	2800	12800
1 : 10000	0.05	9000	14000	64000

Um in einer Modellrechnung abzuschätzen, welche Menge an Ferucarbotran theoretisch bei einer in-vivo PTA am Menschen in Summe etwa appliziert werden würde, wurde der Kontrastmittelverbrauch einer Untersuchung der Becken-/Beinarterien in DSA-Technik ermittelt (Siehe Kapitel 2.2.4). Die so ermittelten Volumen-Werte wurden dann mit den Dosisangaben aus der Fachinformation und der jeweiligen Ferucarbotran-Verdünnung verglichen.

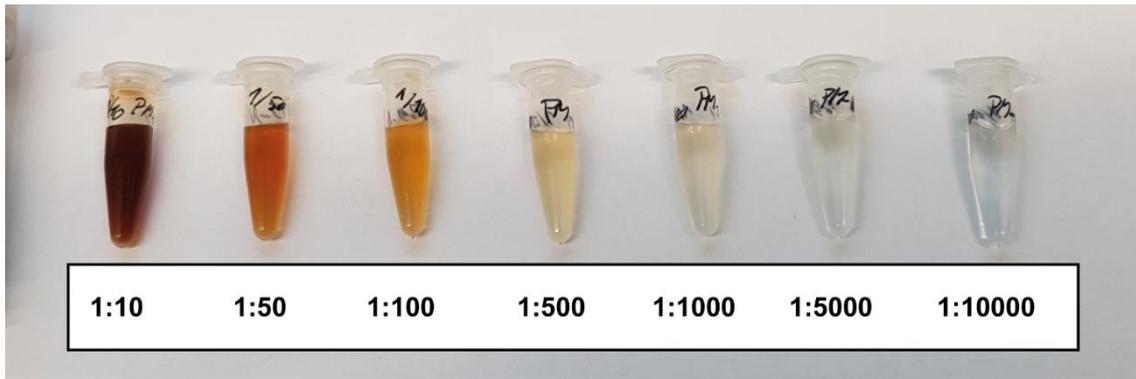


Abbildung 2.9 Serienmessung im TWMPI-Scanner. Eppendorf-Reaktionsgefäße befüllt mit SPION-Tracer in unterschiedlicher Verdünnung. Eine serielle Abbildung im Längsschnitt der sog. „Eppis“ erfolgte zur Beurteilung der Bildqualität und des Signalintensitätsverhaltens. (Abb. zeigt nicht alle getesteten Verdünnungen).

Auf Grundlage der oben genannten Verdünnungsreihe, der subjektiven Bildqualität und des ermittelten Kontrastmittelbedarfs einer in-vivo PTA wurde für die Versuche eine Ferucarbotran Verdünnung von 1 : 50 (10 mmol[Fe]/l) gewählt.

2.2.3 Angiographiegerät

Um eine Referenz für die spätere Durchführung im TWMPI-Scanner zu erhalten, wurde die PTA im Gefäßphantom zunächst unter röntgenologischer Durchleuchtung sowie DSA durchgeführt. Dies geschah, um die prozessuale Eignung der selbst erstellten Stenosephantome zunächst unabhängig von der experimentellen MPI-Bildgebung zu überprüfen. Die Bohrung des TWMPI-Scanners in dessen Tiefe das FOV liegt hat Ähnlichkeit mit der Gantry eines Computer- oder Magnetresonanztomographen. Da die Untersuchungseinheit des Angiographiegerätes an einem C-Bogen angebracht ist, besteht hierbei eine deutlich bessere Zugänglichkeit zum Patienten. Im Rahmen dieser Arbeit war somit neben einer radiologischen Darstellung auch eine direkte Beobachtung des durchsichtigen Gefäßmodells und des Instrumentariums auf der Untersuchungsfläche möglich (**Abbildung 2.10.**).

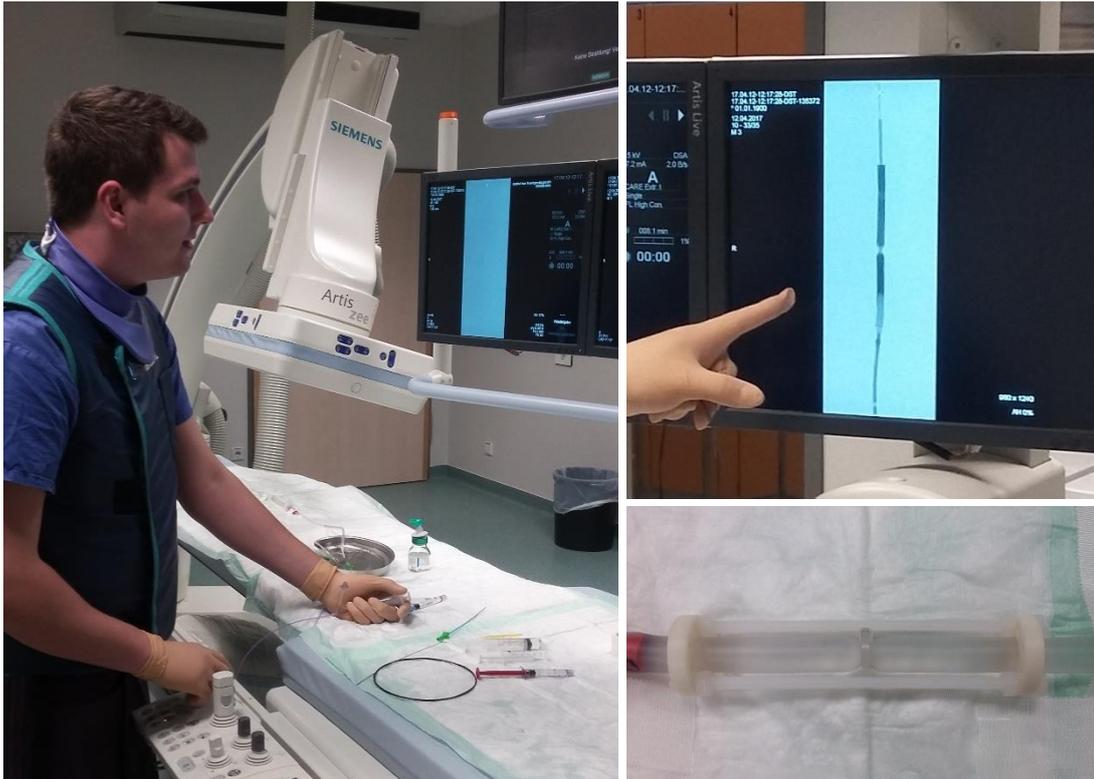


Abbildung 2.10 Versuchsaufbau im Angiographiegerät. Versuchsaufbau auf Untersuchungsliege eines Angiographiegerätes der Abteilung für Interventionelle Radiologie des Uniklinikums Würzburg. Die einzelnen Arbeitsschritte können sowohl am Monitor als auch direkt im durchsichtigen Stenosephantom beobachtet werden. Links: Übersichtsbild. Rechts oben: Darstellung des Stenosephantoms auf dem Monitor. Rechts unten: Stenosephantom mit Rahmen auf Untersuchungsliege.

Das Experiment wurde in einem Angiographiegerät der Bauart „Artis Zee“ (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Würzburg durchgeführt. Auszug der technischen Spezifikationen gemäß Datenblatt: digital gepulste Durchleuchtung mit 7.5 - 30 FPS, 100 kW Generatorleistung, 30 x 40 Flachdetektor, 16-bit Farbtiefe, 2480x1920 Pixel ($\approx 154\mu\text{m}$), vaskuläre Analyse ab 0.5 mm Gefäßdurchmesser.

2.2.4 Röntgenkontrastmittel

Für die Durchführung der PTA im Stenosephantom mittels DSA wurde das an der Uniklinik Würzburg gebräuchliche Röntgenkontrastmittel Iopromid (*Ultravist300*, Bayer Vital, Leverkusen, Germany) verwendet. Hierbei handelt es sich um ein jodhaltiges Kontrastmittel (1 ml enthält 623 mg Iopromid, entspr. 300 mg gebundenem Jod), das zur

Angiographie mittels DSA sowie CTA angewendet wird. Für die Visualisierung im Rahmen des Experiments wurde das Kontrastmittel im Verhältnis 1 : 1 mit NaCl gemischt und im Bolus appliziert, was dem Vorgehen bei einer in-vivo Angiographie am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Uniklinik Würzburg entspricht.

Um den durchschnittlichen Kontrastmittelverbrauch für eine in-vivo Untersuchung mittels DSA abzuschätzen, wurden über einen Zeitraum von 4 Monaten 106 aufeinanderfolgende Untersuchungen der Becken- und Beinarterien am Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie des Uniklinikums Würzburg statistisch ausgewertet. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv und anonymisiert. Datengrundlage war ein Logbuch der Abteilung für Interventionelle Radiologie. Einschlusskriterium war ausschließlich das Stichwort „i.a. Becken/Bein“ (Becken-Bein-Arteriographie). Das Spektrum der erfassten Untersuchungen enthielt neben rein diagnostischen Eingriffen (Angiografie, DSA) auch darüber hinaus weitergehende therapeutische Prozeduren (PTA, Stent, Thrombektomie, u.a.). Erfasst wurden sowohl ein- als auch beidseitige Eingriffe. Als Referenz zur Einordnung der Ergebnisse wurde die Medikamentenfachinformation (*Ultravist*, Bayer, Stand 01/2008) herangezogen. Hier wird für die Becken-Bein-Arteriographie („i.a. Becken/Bein“) in DSA ein Volumen von 40 – 80 ml angegeben.

2.3 Visuelle Stenosequantifizierung im Gefäßmodell

2.3.1 Stenosephantome für die visuelle Stenosequantifizierung

Für das Experiment wurden in der Mechanikwerkstatt der Universität Würzburg fünf Stenosephantome eigens hergestellt. Eine Herstellung mittels 3D-Drucker schied leider aus, da die hierbei relativ hohen Produktionstoleranzen den realen Stenosegrad des Modells zu stark beeinträchtigen könnten. Daher wurden die Phantome aus Polyoxymethylen-Zylindern ausgefräst. Dieser Herstellungsprozess gewährleistete eine sehr hohe Genauigkeit und somit eine möglichst minimale Abweichung bezüglich des tatsächlichen Stenosegrades des Phantoms. Zusätzlich wurden passende Verschlussstopfen hergestellt, mit denen die Phantome luft- und wasserdicht verschlossen werden konnten.

Alle Phantome hatten eine Länge von 40 mm und ein Basislumen-Durchmesser von 8 mm. Die Modelle wiesen Stenosegrade gemäß der „North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial“-Klassifizierung (NASCET) in 25%-Schritten von 0% bis 100% auf. Das Lumen innerhalb der Stenose betrug also für das 0%-Phantom 8 mm, das 25%-Phantom 6 mm, das 50%-Phantom 4 mm, das 75%-Phantom 2 mm. Das 100%-Phantom besaß innerhalb der Stenosierung kein Lumen. Der Aufbau der fünf verschiedenen Phantome wird schematisch in **Abbildung 2.11** dargestellt.

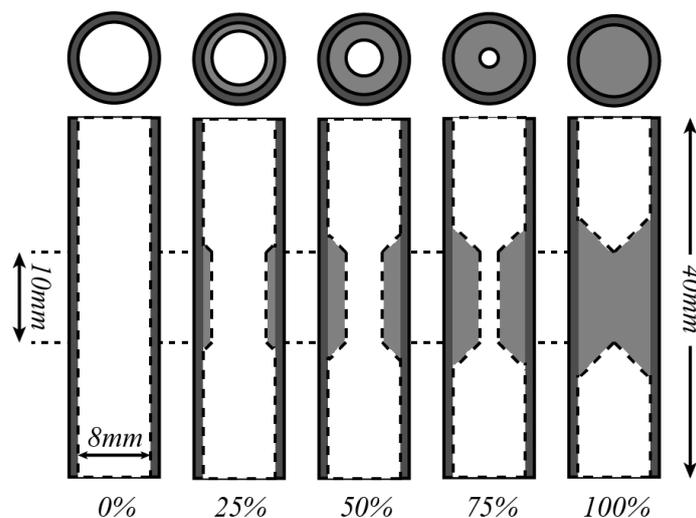


Abbildung 2.11 Stenosephantome für die visuelle Stenosequantifizierung. Schemazeichnung. Die Abbildung zeigt im axialen sowie koronaren Querschnitt schematisch den Aufbau der 5 starren Stenosephantome für die visuelle Quantifizierung. Abb. aus Dietrich et al. (42), Elsevier, *Physica Medica*, 2020.

Vor Versuchsbeginn wurden die Stenosemodelle mit dem SPION-Tracer Ferucarbotran in einer 1:50-Verdünnung (10 mmol[Fe]/l) luftfrei befüllt. Um eine einheitliche Verteilung der SPIONs zu gewährleisten, wurden die Phantome vor den Messungen jeweils mittels Vortexmischer durchgemischt. Die Gefäßmodelle konnten einzeln komplett innerhalb des FOV platziert werden und mussten für die Messungen daher nicht bewegt werden.

2.3.2 Visuelle Stenosequantifizierung

Für die Datenerhebung wurde eine zweidimensionale koronare Rekonstruktion durch die Zentralachse der Bohrung gewählt. Diese Rekonstruktion entspricht bei den

verhältnismäßig geringen Durchmessern der Phantome und der recht breiten Schichtdicke des SSM-Aufnahmemodus‘ (siehe 2.1.2) einer Quasi-Summation. Die erhobenen Roh-Messdaten wurden sofort in eine optische Darstellung rekonstruiert (43, 58, 62-64).

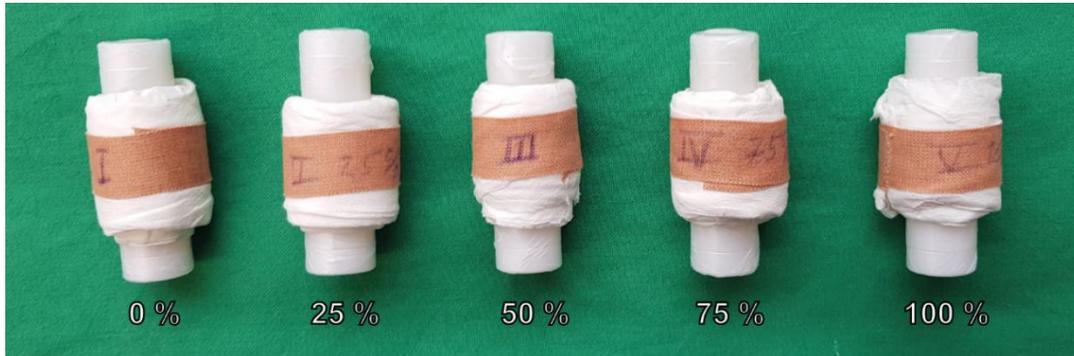


Abbildung 2.12 Visuelle Stenosequantifizierung. Originalbild Stenosephantome. Die Stenosephantome wurden nach Füllung mit verdünntem Ferucarbotran luftdicht verschlossen und für eine bessere, zentrale Lage im Field of View (FOV) mit Zellstoff umwickelt.

Zur Messung wurden die Stenosephantome mit Zellstoff umwickelt bis deren Durchmesser etwa der Bohrung des TWMPI-Scanners entsprach und dann zentral innerhalb des FOV platziert. Anschließend wurden in gleicher Position, also ohne das Phantom zu bewegen, zehn Einzelmessungen à 20 ms durchgeführt und das TWMPI-Signal der Messungen gemittelt. Aus dieser nun insgesamt 200 ms dauernden Mittelung wurde mit Hilfe eines entsprechenden Rekonstruktionsalgorithmus‘ ein zweidimensionales Schnittbild erstellt. Die Rekonstruktion begann bereits parallel zur Messung, sodass die Latenz von Messung bis Bilddarstellung weniger als 100 ms betrug. Der Versuchsaufbau beinhaltete zwar konzeptionell keine bewegten Bilder, aber die oben genannten Scannerparameter entsprachen einer Echtzeitbildgebung mit einer Bildwiederholungsrate von 5 FPS. Ein Stenosemodell wurde nach abgeschlossener gemittelter Aufnahme (200 ms) im Verlauf dann jeweils um 22.5° entlang der Zentralachse rotiert und der Messvorgang für eine weitere Abbildung erneut gestartet. Durch die etwas asymmetrische Ummantelung der Modelle mit Zellstoff und die nicht exakte Platzierung der Probe im FOV ergab sich somit eine vom ersten Bild leicht abweichende Darstellung. Auf diese Weise wurden von jedem Phantom 16 unterschiedliche Abbildungen (entsprechend einer kompletten Rotation in 22.5° Schritten) erstellt, welche alle unabhängig voneinander ausgewertet wurden. Bei 16

Messungen pro Stenosegrad und fünf verschiedenen Stenosegraden ergaben sich somit insgesamt 80 Bilder, welche ausgewertet werden konnten.

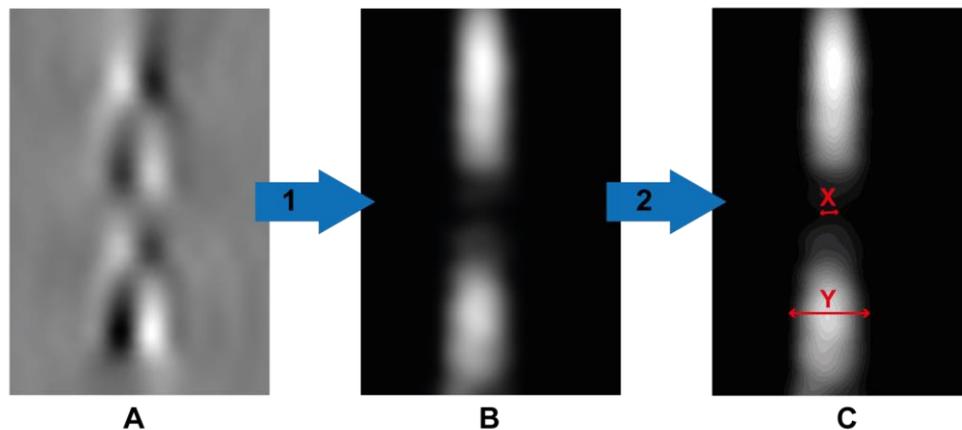


Abbildung 2.13 Visuelle Stenosequantifizierung. Rekonstruktion, Grauskalierung und Ausmessung der Stenose. Links zu sehen (A) ist ein Rohdatenbild. Dieses wird durch einen Rekonstruktionsalgorithmus (1) entfaltet. Zur besseren Beurteilbarkeit der Rekonstruktion (B) wird eine Grauskalierung angewandt (2). Im grauskalierten Bild (C) wird die Stenose nach NASCET-Kriterien ausgemessen ($[Y-X]/Y$).

Vor der Auswertung wurden die so entstandenen Aufnahmen mit einer über alle Stenosegrade und Einzelaufnahmen einheitlichen Grauskalierung versehen. Auf Basis dieser grauskalierten Bilder wurden die Stenosen in einem Anzeigeprogramm mit einem pixelbasierten Messwerkzeug ausgemessen. Gemäß den gängigen NASCET-Kriterien zur Stenosebewertung wurde das Stenoselumen zum Poststenoselumen in Relation gesetzt (**Abbildung 2.13**). Im Fall der Phantome wurde bei gleichem prä- und poststenotischem Lumendurchmesser das vom Untersucher weiter entfernte Lumen als poststenotisch angesehen.

2.4 Perkutane transluminale Angioplastie im Gefäßmodell

2.4.1 Stenosephantom für die perkutane transluminale Angioplastie

Der primäre Anspruch an die Stenosephantome der visuellen Stenosegraduierung war eine hohe Genauigkeit bezüglich der tatsächlichen Stenosegrade. Die Phantome waren insgesamt sehr starr und statisch, was für das vergleichende Konzept von Vorteil war. Für die in-vitro PTA hingegen war der genaue Stenosegrad kaum entscheidend,

solange die Stenose hochgradig genug war, um einen interventionellen Eingriff sinnvoll durchführen zu können. Allerdings musste das Modell aus flexiblem Material bestehen, um eine erfolgreiche Intervention zu ermöglichen. Darüber hinaus musste es ein zuführendes System für die Interventionswerkzeuge und ein abführendes System für die Tracer-Bolusgaben und NaCl-Spülungen geben.

Als Grundlage für das Phantom boten sich daher unterschiedliche Kunststoffschläuche (PVC, Silikon, Latex, Thermoplast-/Schrumpfschlauch) an, welche selbst kein MPI-Signal erzeugen und sich somit zur artefaktfreien Darstellung mittels TWMPI eignen. Ein Teil des Schlauchsystems kann hierbei künstlich stenostiert werden und dient dem Phantommodell als Zielgefäß.

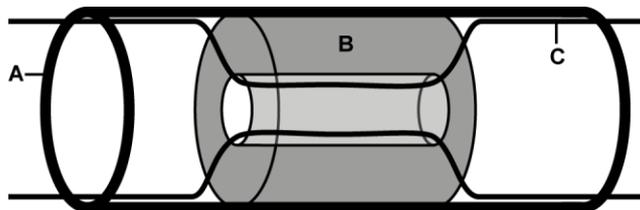


Abbildung 2.14 Entwurf eines anatomisch inspirierten Stenosemodells mit eingebetteter künstlicher Atheromplaque. Dargestellt ist von außen nach innen eine „Media“ aus PVC (A), eine „Plaque“ aus Kunstharz-Schaumstoff (B) und eine dünne „Intima“ (C) aus Silikonschlauch.

Ein anatomisch inspirierter Ansatz einer zirkulären Plaque aus Kunstharz-Schaumstoff zwischen zwei Schlauchschichten (**Abbildung 2.14**) wurde verworfen, da es in der Handhabung zu kompliziert und schlecht gleichmäßig reproduzierbar war. Ebenso musste ein Ansatz mittels Thermoplast-Materials („Schrumpfschlauch“) verworfen werden, da sich Stenosen so zwar gut reproduzieren ließen, durch einen PTA-Ballon allerdings nicht verformbar waren.

Eine Stenosierung von außen, wie sie auch in anderen Arbeiten schon zum Einsatz kam (65), wurde in mehreren Varianten getestet. Ein dünnwandiger Schlauch mit einschnürender Umwicklung mittels chirurgischen Fadens eignete sich nicht, da der Schlauch bei fehlendem Blutdruckäquivalent in-vitro zwischen den Bolusgaben in sich zusammenfiel und somit zeitweise kein Lumen bot. Das Anbringen mehrerer Gummibänder an einem dickwandigeren Schlauch mit dauerhaft offenem Lumen war zwar gut reproduzierbar, führte aber lediglich zu geringfügigen Stenosen, welche zudem nicht dauerhaft dilatiert werden konnten.

Als sowohl gut reproduzierbarer und in der Handhabung geeigneter Ansatz stellte sich schließlich die Verwendung von Kabelbindern an einem dickwandigeren Schlauch heraus, welche eine definierte Anzahl von Zähnen bzw. eine vorgegebene Strecke zugezogen werden. Somit konnte wiederholt und zuverlässig eine 50%-Stenose hergestellt werden, indem zum einen der Außenumfang des Schlauches im Stenosebereich unter Berücksichtigung der Wanddicke des benutzten Schlauches errechnet und auf den Kabelbinder übertragen wurde und zum anderen ein Stab mit entsprechendem Durchmesser im Stenoselumen platziert wurde, während der Kabelbinder angebracht wurde (**Abbildung 2.15**). Dieser Stab verhinderte zudem das Umschlagen der Schlauchwand nach innen, wodurch das Stenoselumen nicht mehr zirkulär wäre und fast vollständig durch Schlauchwand verlegt werden würde (Doppel-U-Kontur im Querschnitt statt Kreis).

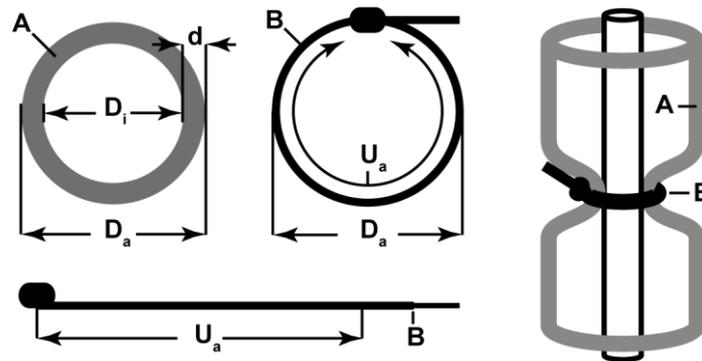


Abbildung 2.15 Entwurf eines Stenosephantoms mit externer Einschnürung durch Kabelbinder. In der linken Bildhälfte ist schematisch die Berechnung des angestrebten Umfangs und somit auch der Länge des benutzten Kabelbinders dargestellt. Um den Außendurchmesser D_a im Stenosebereich zu berechnen, wird zum gewünschten Stenosediameter D_i die doppelte Wanddicke des Schlauches $d \times 2$ addiert. Aus diesem berechnet sich nach der Formel $U_a = D_a \times \pi$ der Außenumfang U_a . Dieser wird auf den Kabelbinder übertragen. Im rechten Bild sieht man den, während Befestigung des Kabelbinders bis zur entsprechenden Markierung, eingelegten Stab, wessen Diameter ebenfalls dem Stenosediameter D_i entspricht und der ein Umschlagen der Schlauchwand verhindert. (A) Polyvinylchlorid-Schlauch. (B) Kabelbinder.

Diesem zentralen Stück des Gefäßphantoms vor- und nachgeschaltet waren weitere Schlauchkonstruktionen notwendig, um das Gefäßsystem zu simulieren und den Versuch reibungslos und realitätsnah durchführen zu können. In Richtung des Untersuchers vorgeschaltet befand sich ein Schlauch zum Einbringen der Instrumente. Der Schlauch wurde luft- und wasserdicht an das Stenosestück angebracht. Hierbei wurde darauf geachtet, dass kein Lumensprung von klein auf groß auftrat, da der Führungsdraht

sich sonst an der entstehenden Kante verfangen könnte. An den Anfang des vorgeschalteten Schlauchsystems wurde eine für kardiovaskuläre Interventionen typische 6F-Schleuse angebracht und ebenfalls abgedichtet, über welche die benötigten Instrumente in das simulierte Gefäßsystem eingebracht werden konnten. Um zusätzlich zu gewährleisten, dass ein potenzielles Einströmen von Luft die Messungen nicht beeinträchtigt, wurde dieses Ende während der Versuchsdurchführung in einem Wasserbad gelagert. Hinter dem Stenosesegment wurde ein Schlauchsystem angebracht, welches aus dem Scanner herausgeführt werden konnte und mit einem Rückschlagventil versehen war. Dieses Schlauchsystem wurde mittels Konnektors und Thermoplast-Schlauch verbunden und abgedichtet. Bolusapplikationen von Tracer, Kontrastmittel und Spüllösung konnten so problemlos aus dem System fließen, ohne den Scanner zu verunreinigen oder retrograden Lufteinstrom zu verursachen.

Um die Aufnahmequalität zu optimieren, wurde der zentrale stenosetragende Anteil des Gefäßmodells in einen Rahmen gefasst. Mit Hilfe dieses eigens angefertigten Rahmens konnte das Stenosephantom zentral in der Bohrung und damit auch im optimalen Bereich des FOV platziert werden. Zudem waren auf diese Weise wiederholte Messungen bei gleichen Bedingungen möglich, wenn das Stenosephantom zwischenzeitlich erneut mittels Kabelbinder stenosiert werden musste.

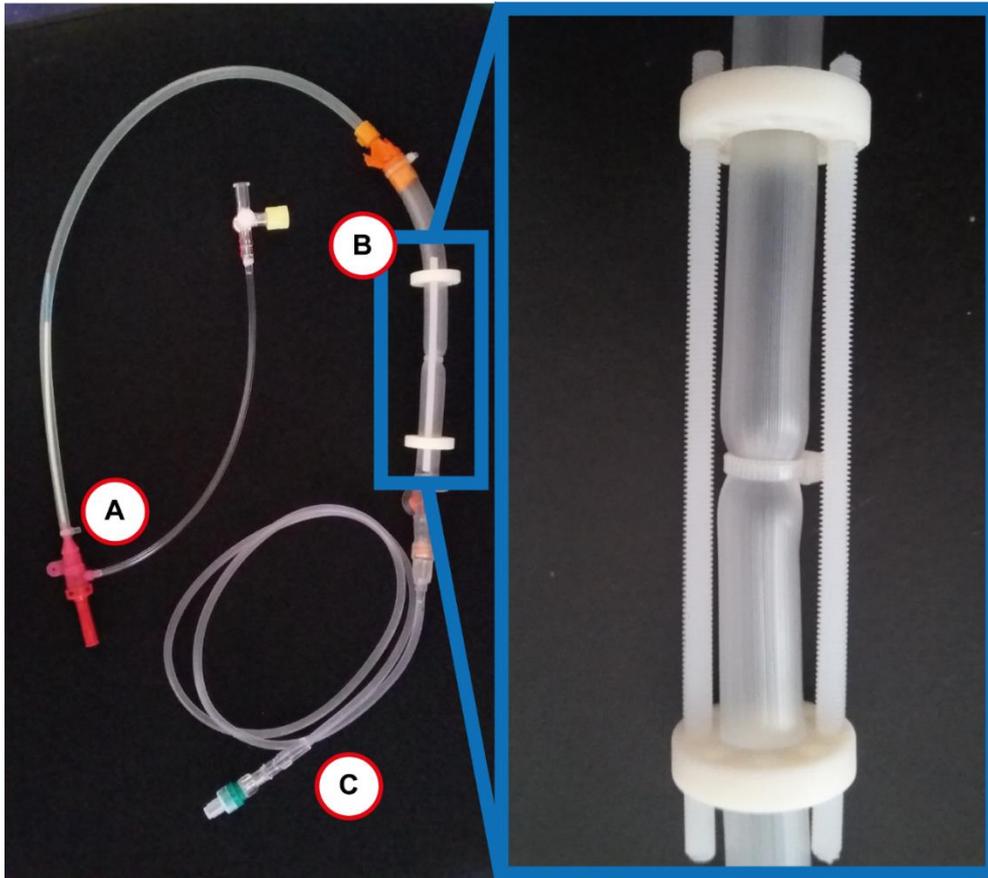


Abbildung 2.16 Stenosephantom für die perkutane transluminale Angiographie. Übersichtsaufnahme. Rechts zu sehen in Vergrößerung ist der zentrale Stenose teil (B) im Rahmen mit stenosierendem Kabelbinder. Davor geschaltet, im Bild oben, ist der zuführende Schlauch mit Introducer-Schleuse (A) zu sehen. Dahinter, im Bild unten, ist der abführende Schlauch mit Rücklaufventil am Ende (C) zu sehen. Abb. analog zu Herz et al (29), Springer Nature, CardioVascular and Interventional Radiology, 2018.

Für das finale Stenosephantom (**Abbildung 2.16**) wurden folgende Materialien verwendet: Introducer Schleuse „Radiofocus Introducer II“, 6F (Terumo Medical, Elkton, MD, USA); Absaugkatheter 16F (ASSAmed, Bexbach, Germany); Nasopharyngealtubus 32F, Außendurchmesser: 10.7 mm, Innendurchmesser: 8.0 mm, Wanddicke: 1.4 mm, Materialhärte: Shore 40A (Mediland, Rudersberg, Germany); Infusionssystem „Intrafix Primeline“ mit Rücklaufventil (B.Braun, Melsungen, Germany); Schrumpfschlauch aus Polyolefin; Dichtungsband aus Naturkautschuk; Schlauchkonnektor „Fingertip“ (B.Braun, Melsungen, Germany); Kabelbinder (b: 2.5 mm, d: 1 mm, l: 95 mm); Kunststoff Gewindestangen; Kunststoffgewindescheiben mit zentraler Öffnung, 3D-gedruckt.

2.4.2 Interventionelle Instrumente

Während bei der röntgenbasierten DSA das verwendete Instrumentarium, insbesondere Führungsdrähte, Angioplastie-Ballonkatheter und Stents aus röntgendichtem Material bestehen und daher direkt im Bild sichtbar sind, ist dies bei MPI nicht der Fall. Verwendete Instrumente müssen zur Darstellung im TWMPI-Scanner daher besonders präpariert werden, um ein zielgerichtetes Arbeiten mit ihnen zu ermöglichen. Zu diesem Zweck wurde ein eigens hergestellter SPION-Tracer-Lack angewandt. Der Lack bestand aus handelsüblichem Klarlack welchem Ferucarbotran beigemischt wurde. Da die SPIONs im getrockneten Lack mutmaßlich in ihrer Beweglichkeit deutlich eingeschränkter sind als in Flüssigkeit, war zu erwarten, dass die Signalintensität bei gleicher Konzentration deutlich niedriger ausfallen würde. Daher wurde für den Lack eine deutlich höhere Konzentration Ferucarbotran als für die intravasalen Bolusapplikationen angepeilt. Durch Vermengung von 4 Volumen-Teilen Klarlackes mit 1 Volumen-Teil Ferucarbotran entstand ein SPION-Tracer-Lack mit einer Eisenkonzentration von 100 mmol[Fe]/l. Dies entspricht dem 10-fachen der für die intraluminalen Applikation angewandten Verdünnung (**Tabelle 2.2**).

Tabelle 2.2 Ferucarbotran-Verdünnung und Eisenkonzentration für verschiedene Anwendungen.

Ferucarbotran	Verdünnung	Eisenkonzentration
Pur	1 : 1	500 mmol[Fe]/l
Zur Instrumentenmarkierung	1 : 5	100 mmol[Fe]/l
Zur Lumen-Visualisierung	1 : 50	10 mmol[Fe]/l

Führungsdraht:

Für den Versuch wurde ein 0.035 Zoll/0.89 mm durchmessender Führungsdraht benutzt (*Radiofocus, Guidewire M*, Terumo Interventional Systems, Tokyo, Japan). Dieser aus Nitinol bestehende Draht besitzt standardmäßig eine hydrophile Polymerbeschichtung, um die Gleitfähigkeit im Gefäßsystem zu verbessern. Diese Beschichtung wurde im Spitzenbereich manuell entfernt und durch einen eigens angefertigten

Ferucarbotran beinhaltenden und somit MPI-sensitiven Lack ersetzt (4 Volumen-Teile Klarlack mit 1 Volumen-Teil Ferucarbotran gemischt) (**Abbildung 2.17**). Die Spitze des Drahtes sollte somit mittels TWMPI dargestellt werden können und der Draht unter TWMPI-Echtzeitbildgebung ordnungsgemäß platziert werden.

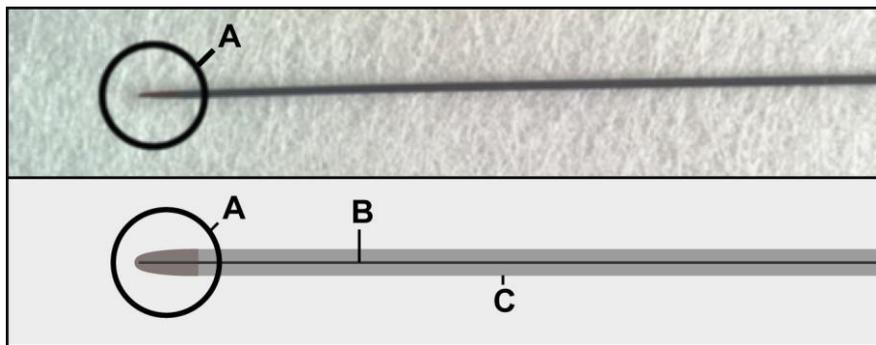


Abbildung 2.17 Markierter Nitinolführungsdraht. Oben: Originalbild. Im Kreis zu sehen ist die mit Lack markierte Spitze. Unten: Skizze. Die hydrophile Originalbeschichtung wurde punktuell entfernt und durch ferucarbotranhaltigen Lack ersetzt. (A) Lackmarkierung, (B) Draht, (C) Nitinol-Beschichtung. Abb. adaptiert nach Herz et al. (29), Springer Nature, CardioVascular and Interventional Radiology, 2018.

Ballonkatheter:

Für die PTA wurde ein 8/40 mm Ballonkatheter verwendet (*FoxCross PTA catheter*, Abbot Vascular, Redwood City, USA). Dieser wurde analog zum Führungsdraht mit MPI-sensitivem Lack markiert. Dazu wurde jeweils am Anfang und am Ende des Ballons zirkulär Ferucarbotran-haltiger Lack aufgetragen. Da bei einer Oberflächenabtragung analog zur Führungsdraht-Markierung die Funktionalität des Ballon-Katheters gefährdet werden würde, wurde der Lack ohne vorherige Abtragung aufgetragen und erhöhte somit minimal den Umfang des Katheters (**Abbildung 2.18**). Mit Hilfe der Markierungen, analog zu röntgendichten Markierungen für die DSA, sollte der Katheter nach Einbringen über den Führungsdraht zielgerichtet platziert werden können.

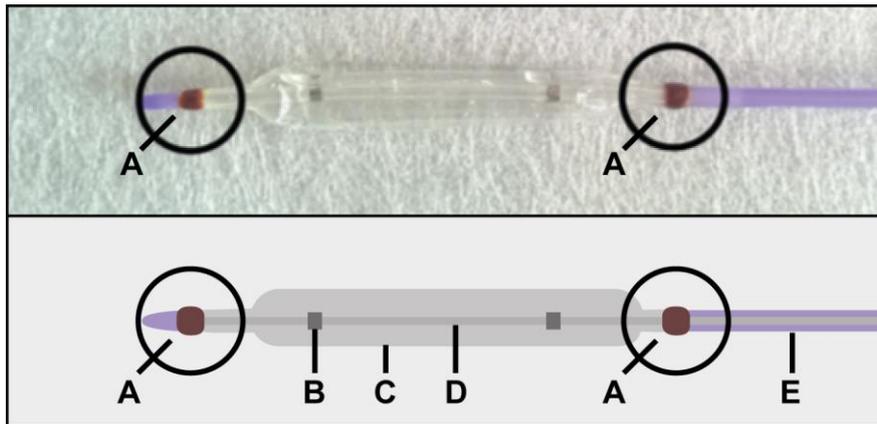


Abbildung 2.18 Markierter Ballonkatheter. Oben: Originalbild. In den Kreisen sind die oberflächlichen Markierungen am Ballonanfang und -ende zu sehen. Unten: Skizze. Die Begrenzungen des Ballons werden durch zirkulär aufgetragenen Lack markiert. Hierbei vergrößert sich an diesen Stellen der Katheterumfang minimal. (A) Lackmarkierung, (B) röntgendichte Markierung, (C) Ballon, (D) Arbeitskanal, (E) Katheter. Abb. adaptiert nach Herz et al (29), Springer Nature, CardioVascular and Interventional Radiology, 2018.

2.4.3 Konventionelle PTA im Gefäßmodell

Für die PTA wurden alle erforderlichen Schritte zunächst mittels konventioneller Angiographie und später mittels TWMPI-Bildgebung durchgeführt und dargestellt. Dazu wurde das Interventions-Stenosephantom auf der Untersuchungsliege des Angiographiegerätes platziert (siehe auch **Abbildung 2.10** in 2.2.3) und mit 0.9%iger Kochsalzlösung vorgefüllt. Die einzelnen Schritte einer regulären PTA wurden nacheinander durchgeführt und dokumentiert. Eine gleichzeitige Kontrolle durch direktes Betrachten des durchsichtigen Versuchsaufbaus war jederzeit möglich.

(1) Leeraufnahme - **Abbildung 2.19**

Das Maskenbild für die digitale Subtraktion wird angefertigt. Im Bild zu sehen ist das Stenosephantom inklusive Rahmen.

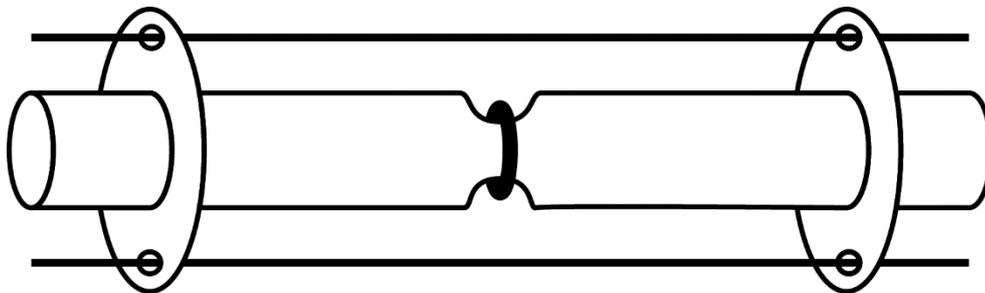


Abbildung 2.19 DSA geführte in-vitro PTA. Leeraufnahme. Skizze, das ungefüllte Modell in der Halterung für die Scanner-Bohrung.

(2) Darstellung des Gefäßes mittels Kontrastmittel-Bolusgabe - **Abbildung 2.20**

Das Lumen des Phantommodells wird dargestellt. Hierzu wird ein Bolus von 5 - 10 ml röntgendichtem Kontrastmittel über die einliegende Schleuse appliziert. Die Stenose stellt sich in DSA-Technik weitestgehend hintergrundfrei dar. Um den Effekt des Blutflusses auf eine Bolusgabe zu simulieren, wird nach der Kontrastmittel-Bolusgabe mit 0.9%-NaCl-Spüllösung nachgespült.

(3) Einbringen des Führungsdrahtes unter Sichtkontrolle - **Abbildung 2.21**

Der röntgendichte Führungsdraht wird unter Durchleuchtung in das Phantommodell eingebracht und durch die Gefäßengstelle manövriert.

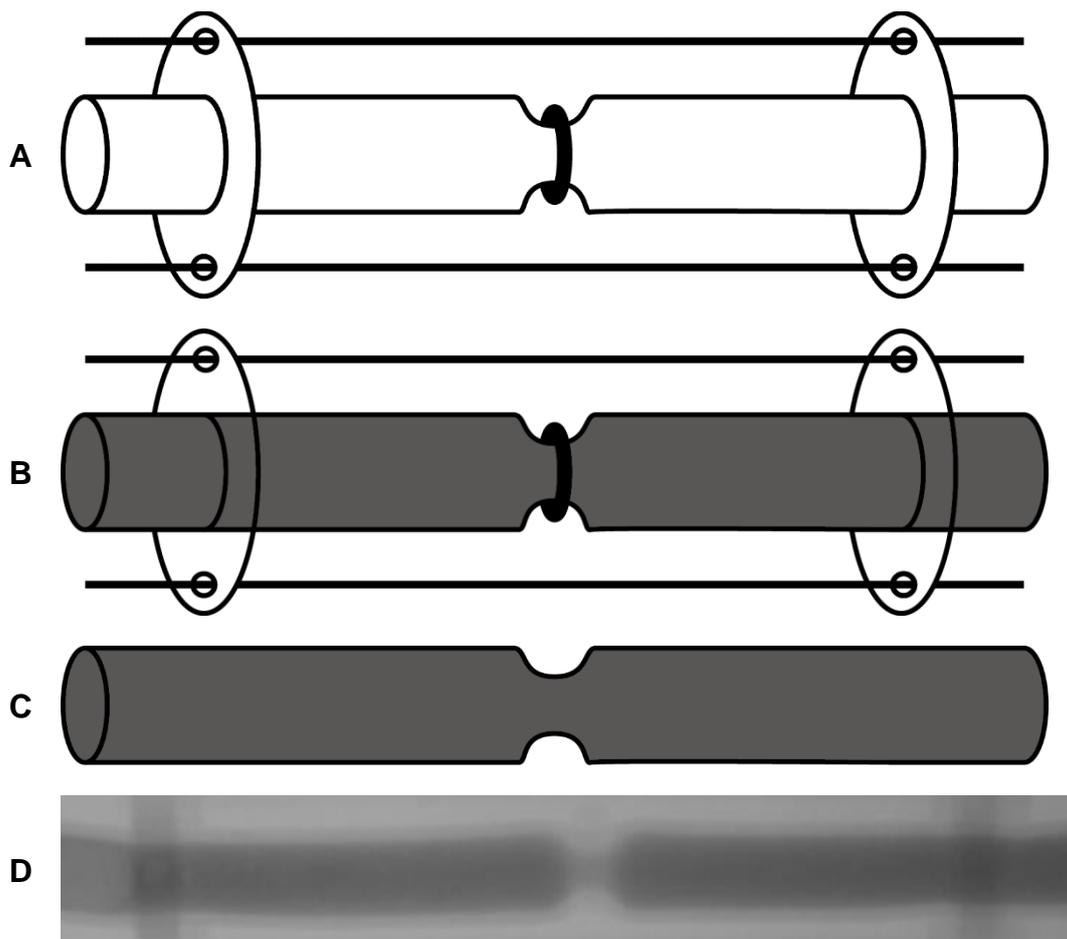


Abbildung 2.20 DSA geführte in-vitro PTA. Gefäßdarstellung. (A)(B)(C) Skizze. (A) Darstellung des nativen Phantoms in Durchleuchtung. (B) Darstellung des kontrastmittelgefüllten Phantoms in Durchleuchtung. (C) Hintergrundreduzierte Darstellung in DSA-Technik, errechnet aus Maske und Kontrastbild. (D) Originalaufnahme, DSA-Bild des KM-gefüllten Phantoms.

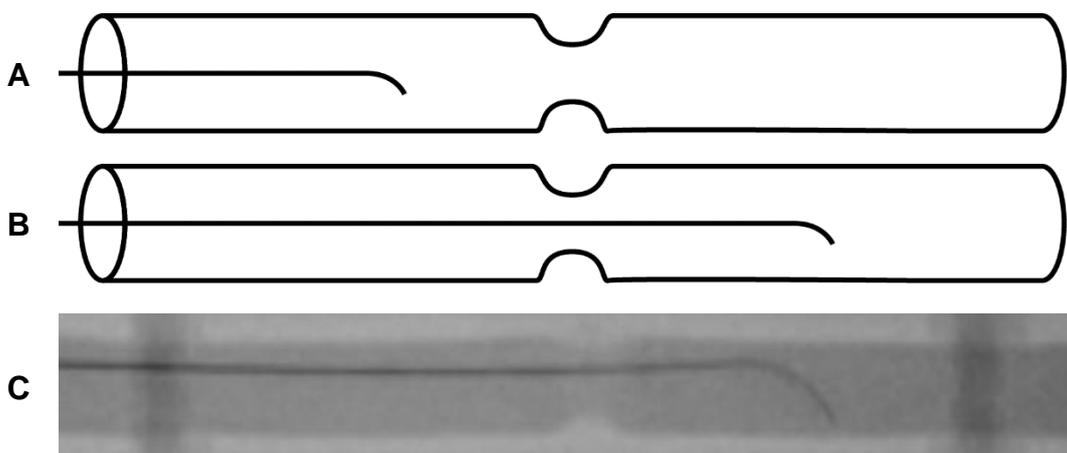


Abbildung 2.21 DSA geführte in-vitro PTA. Einbringen des Führungsdrahtes. (A) und (B) Skizze, Navigation des Führungsdrahtes durch die Engstelle. (C) Originalaufnahme, einliegender Führungsdraht.

(4) Einbringen und Platzieren des Ballonkatheters unter Sichtkontrolle - **Abbildung 2.22**

Über den einliegenden Führungsdraht wird ein Ballonkatheter in das System eingebracht und bis zur Engstelle vorgeschoben. Unter Durchleuchtung wird der Ballon durch die Engstelle geschoben und korrekt über der Stenose platziert.

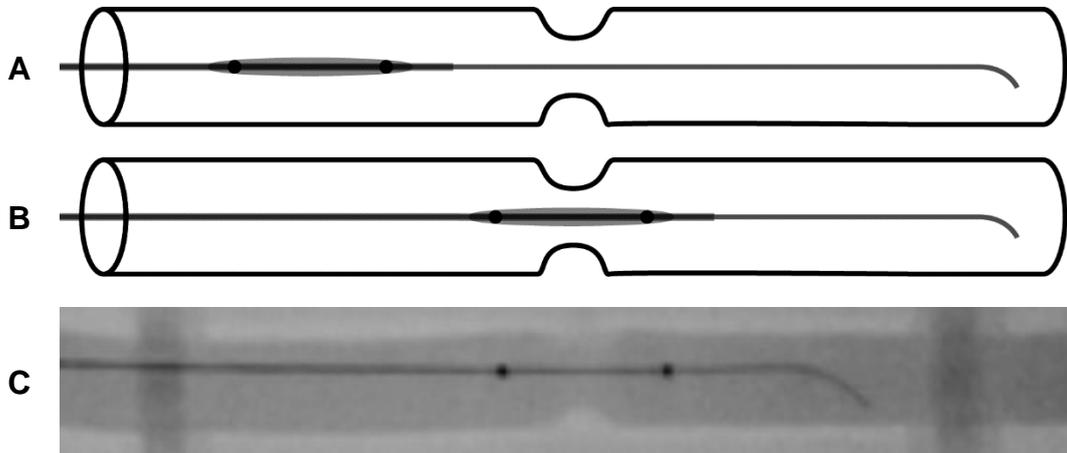


Abbildung 2.22 DSA geführte in-vitro PTA. Einbringen des Ballonkatheters. (A) und (B) Skizze, Platzieren des Angiographie-Ballons. (C) Originalaufnahme, über der Stenose platzierter Angiographie-Ballon mit röntgendichten Markierungen.

(5) Vorfüllung des Ballonkatheters - **Abbildung 2.23**

Durch Befüllen des Ballonkatheters mit röntgendichtem Kontrastmittel passt sich der Ballon bei zunächst geringem Druck der Gefäßwand an und verifiziert erneut die Gefäßstenose sowie die korrekte Lage des Interventionskatheters.

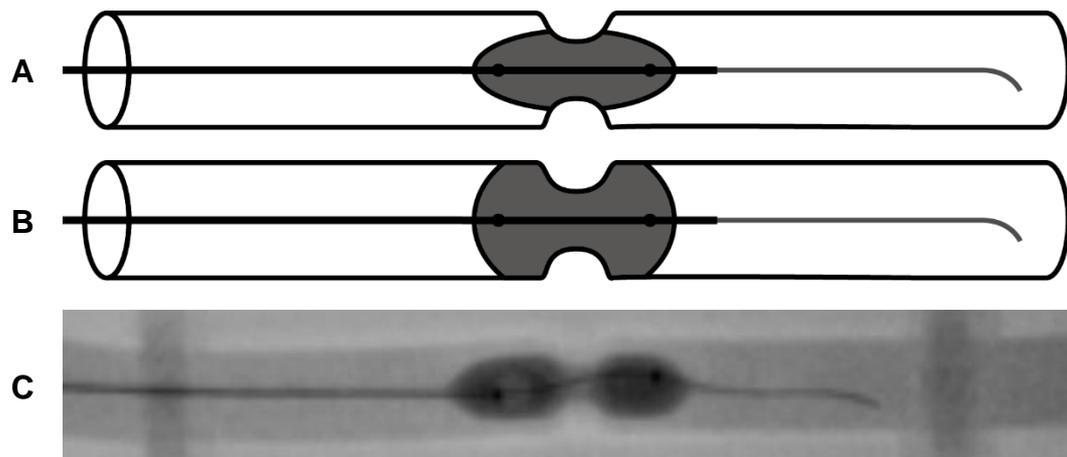


Abbildung 2.23 DSA geführte in-vitro PTA. Vorfüllung des Ballonkatheters. (A) und (B) Skizze, vorsichtiges Befüllen des Ballons mit Anschmiegen an die Gefäßwand. (C) Originalaufnahme, korrekt platzierter Angiographie-Ballon mit sichtbarer Stenosierung in der Mitte.

(6) Sprengung der Stenose mittels manueller Inflation des Ballonkatheters unter Sichtkontrolle - **Abbildung 2.24**

Es erfolgt die graduelle Druckerhöhung über eine mittels Luer-Lock-Verschluss angebrachte handbediente PTA-Pumpe (Typ 340 800 INFL, Endo-Flex GmbH, Voerde, Germany) unter permanenter Sichtkontrolle. Die erfolgreiche Stenosesprengung spürt der Untersucher haptisch und kann sie direkt im Bild an der Form des gefüllten Ballonkatheters erkennen.

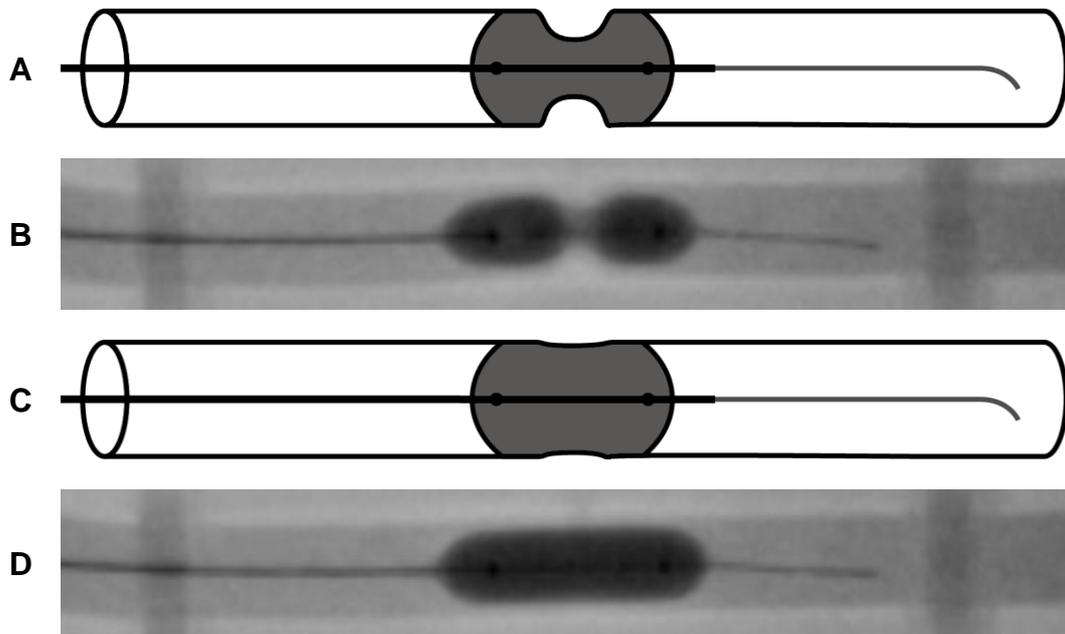


Abbildung 2.24 DSA geführte in-vitro PTA. Stenosesprengung. (A)(C) Skizze, (B)(D) Originalaufnahme, (A) und (B) maximal an die Gefäßkontur angepasster Angiographie-Ballon bei deutlicher Druckerhöhung. (C) und (D) Angiographie-Ballon ohne bikonkave Einengung nach erfolgreicher Stenosesprengung.

(7) Entfernen des Ballonkatheters unter Sichtkontrolle - **Abbildung 2.25**

Das Entleeren des Ballonkatheters erfolgt unter Sichtkontrolle, um eine möglichst vollständige Entleerung des Katheters vor Entfernung zu gewährleisten. Anschließend erfolgt der Rückzug des entleerten Ballonkatheters unter Sichtkontrolle. Der Führungsdraht verbleibt bis auf weiteres, um im Bedarfsfall erneut denselben oder einen anderen Interventionskatheter zur Stenose zu leiten.

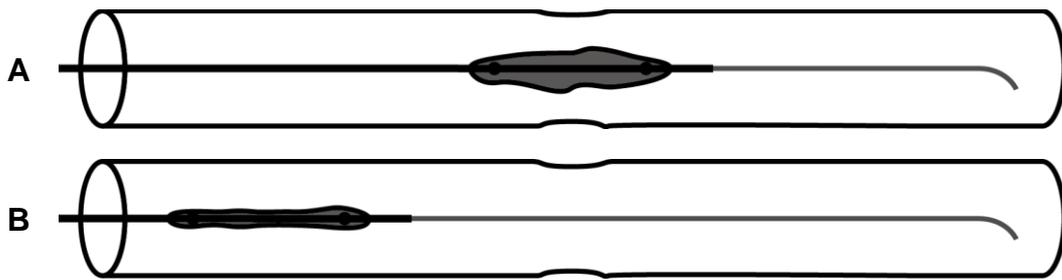


Abbildung 2.25 DSA geführte in-vitro PTA. Entfernung des Ballonkatheters. Skizze. (A) Vollständiges Entleeren des Angiographie-Ballons. (B) Zurückziehen des entleerten Angiographie-Katheters unter kontinuierlichem Sog und Sichtkontrolle.

(8) Erfolgskontrolle nach Intervention mittels Kontrastmittel-Bolusgabe - **Abbildung 2.26**

Nach Zurückziehen des Ballonkatheters wird erneut über die einliegende Schleuse ein Bolus von 5-10 ml Kontrastmittel appliziert. Der Erfolg der Intervention kann nun im Vergleich mit der Aufnahme aus (2) (Abbildung 2.20) verglichen werden. Bei zufriedenstellendem Ergebnis kann der Führungsdraht unter Sichtkontrolle entfernt und ein Abschlussbild angefertigt werden.

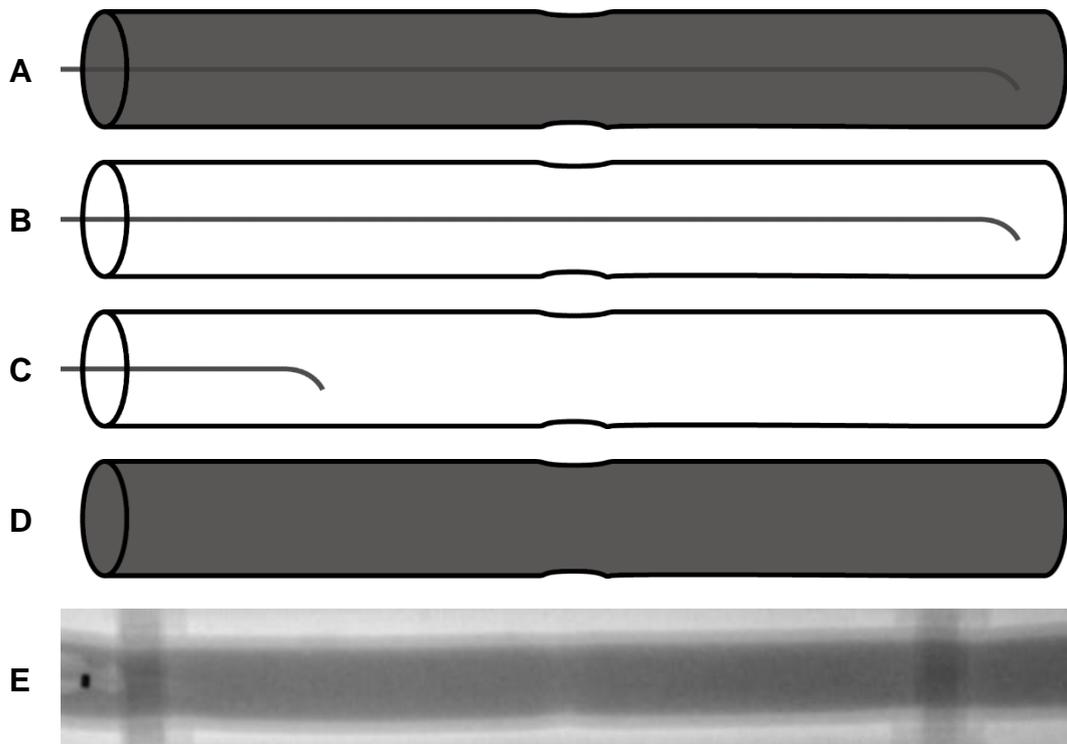


Abbildung 2.26 DSA geführte in-vitro PTA. Drahrückzug und Erfolgskontrolle. (A)-(D) Skizze. (A) Gefäßdarstellung zur Erfolgskontrolle mit einliegendem Führungsdraht. (B) und (C) Rückzug des Führungsdrahtes unter Sichtkontrolle. (D) Abschlussbild. (E) Originalaufnahme, Abschlussbild mit angedeuteter, minimaler Reststenosierung.

2.5 Methodik und Statistik

Zu Beginn des Projekts und erneut nach Datenerhebung erfolgte jeweils eine statistische Beratung durch den Lehrstuhl für klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg. Im Folgenden soll die Methodik der einzelnen Telexperimente skizziert werden.

Ferucarbotran-Verdünnungsreihe und Serienmessungen im TWMPI-Scanner:

Es erfolgte eine lineare Regression der Einflussgröße Eisenkonzentration bezüglich der Zielgröße Signalintensität. Als Qualitätsmerkmale wurden die Werte Residuensumme der Quadrate, Pearsons R, R-Quadrat (COD) und Kor. R-Quadrat berechnet.

Ermittlung des in-vivo Kontrastmittelverbrauches einer Becken-Bein-Angiographie:

Im retrospektiven Untersuchungszeitraum wurden 106 einzelne Datensätze erhoben. Davon war ein einzelner Datensatz wegen fehlender Angaben ungültig. Die restliche Stichprobe wurde auf Normalverteilung getestet. Eine deskriptive Statistik wurde erstellt.

Visuelle Stenosequantifizierung im Bild nach NASCET-Kriterien:

Der Stenosegrad nach NASCET-Kriterien wurde in 80 Einzelaufnahmen ermittelt. Die Daten wurden getrennt nach tatsächlichem Stenosegrad auf Normalverteilung untersucht. Eine deskriptive Statistik wurde erstellt. Eine Korrelation zwischen den Messwerten und dem tatsächlichen Stenosegrad wurde mittels Rangkorrelation nach Spearman untersucht.

Die statistische Auswertung und graphische Aufarbeitung der Daten im Rahmen dieser Arbeit erfolgte durch P. Dietrich (Institut für Diagnostische und Interventionelle

Radiologie, Universitätsklinikum Würzburg). Die statistische Auswertung und graphische Aufarbeitung in den dazugehörigen Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften erfolgte durch P. Dietrich (Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Würzburg), S. Herz (Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Würzburg) und P. Vogel (Lehrstuhl für experimentelle Physik V Biophysik, Universität Würzburg).

Für die Erhebung, Auswertung und graphische Aufarbeitung der Daten wurden folgende Programme genutzt: *SPSS* (IBM Corp., Armonk, NY, USA), *Microsoft Excel* (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), *GraphPadPrism* (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) sowie *OriginPro* (OriginLab Corporation, Northhampton, MA, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Kontrastmittel und Tracer-Analysen

3.1.1 Kontrastmittelbedarf für eine Untersuchung in DSA-Technik

Im retrospektiven Datenerhebungsfenster hatten 106 Untersuchungen der Becken-Bein-Arterien mittels Fluoroskopie und DSA-Technik stattgefunden. Die gültige Stichprobe umfasste den Kontrastmittelverbrauch in ml von 105 Untersuchungen. Ein einzelner Eintrag enthielt keine dokumentierte Kontrastmittelmenge und wurde daher ausgeschlossen (**Tabelle 3.1**).

Tabelle 3.1 Stichprobe „i.a. Becken-Bein-Darstellung“ in digitaler Subtraktionsangiographie (DSA), Uniklinikum Würzburg.

Untersuchungen					
insgesamt		ausgeschlossen		gültig	
N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
106	100 %	1	0.9 %	105	99.1 %

Tabelle 3.2 Tests auf Normalverteilung der Variablen „Kontrastmittelverbrauch“. Die Ergebnisse der 105 gültigen Untersuchungen sind nach Kolmogorov-Smirnov- sowie Shapiro-Wilk-Test eindeutig nicht normalverteilt.

Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
0.159	105	0.000	0.853	105	0.000

Ausreißer wurden in der Auswertung eingeschlossen. Die Werte waren nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk nicht normalverteilt (**Tabelle 3.2**). Der Median lag mit 70 ml im vom Hersteller angegebenen Bereich von 40-80 ml. Der Median entsprach mit 70 ml zudem der für eine 1 : 50 Ferucarbotran-Verdünnung errechneten empfohlenen Dosis für einen Erwachsenen mit mehr als 60 kgKG. Das Maximum lag mit 300 ml noch unterhalb des errechneten Maximalwerts der sog. sicheren Dosis von 320 ml für einen 80 kg schweren Erwachsenen (siehe **Tabelle 2.2** in 2.2.2). Mit einem Minimum von 10 ml und einem Maximum von 300 ml ergab sich eine recht breite Spannweite von

290 ml. Dies hing mutmaßlich mit der Vielfalt der über die reine DSA hinaus weiterreichenden Faktoren zusammen: ein-/beidseitige Untersuchung, neben DSA auch Therapie wie PTA, Stent, oder Thrombektomie, welche nicht nach Subgruppen aufgeteilt untersucht wurden. Der 50% aller Untersuchungen umfassende Interquartilbereich zwischen dem ersten und dritten Quartil liegt mit 60 – 96.25 ml insgesamt etwas über dem vom Hersteller angegebenen Bereich von 40-80 ml. Einen Überblick geben **Tabelle 3.3** und **Abbildung 3.1**. Diese Ergebnisse spielten eine Rolle in der Auswahl der Ferucarbotran-Verdünnung für die nachfolgenden Telexperimente.

Tabelle 3.3 Deskriptive Statistik zum ermittelten Kontrastmittelverbrauch bei einer „i.a. Becken-Bein-Darstellung“ in digitaler Subtraktionsangiographie (DSA).

Deskriptive Statistik		
Median	70	ml
Spannweite	290	ml
Minimum	10	ml
Maximum	300	ml
Erstes Quartil	60	ml
Drittes Quartil	96.25	ml
Interquartilbereich	36.25	ml

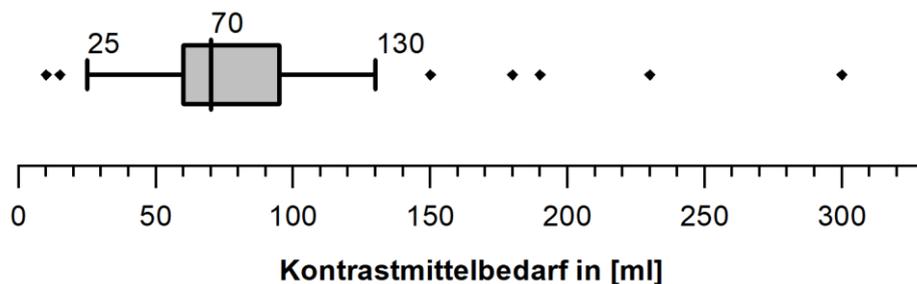


Abbildung 3.1 Boxplot-Diagramm zum ermittelten Kontrastmittelverbrauch für eine Becken-Bein-Arteriographie in digitaler Subtraktionsangiographie (DSA). Die Box entspricht den mittleren 50% der Daten (1. – 3. Quartil). Die Antennen umschließen die mittleren 90% der Daten (Prozentrang 5%-95%). Der Median liegt bei 70ml. Minimum (10 ml) und Maximum (300 ml) umschließen eine Spannweite von insgesamt 290 ml.

3.1.2 Ferucarbotran-Verdünnungsreihe und Serienmessung im TWMPI-Scanner

Aus den Messungen der Verdünnungsreihe ging hervor, dass sich die TWMPI-Signalintensität direkt proportional zur vorhandenen SPION- bzw. Eisenkonzentration verhält. Das Signal verhielt sich auch bis zur niedrigsten untersuchten Verdünnung (1 : 10 000, 0.05 mmol[Fe]/l) direkt proportional. Im kompletten untersuchten Bereich könnte TWMPI demnach als echt quantitatives Messverfahren eingesetzt werden. Ein negativer Einfluss des Hintergrundrauschens auf die Messgenauigkeit im unteren Bereich, wie er zuvor berichtet wurde (45), war im Rahmen der getesteten Verdünnungen nicht festzustellen. Mittels linearer Regression konnte eine Ausgleichsgerade aufgestellt werden, welche gut mit den gemessenen Werten übereinstimmt (**Abbildung 3.2**).

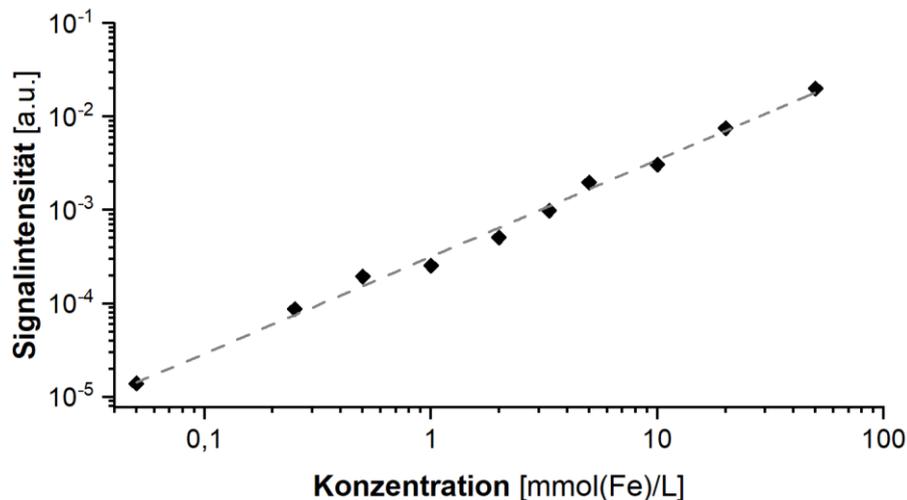


Abbildung 3.2 Lineare Regression. Darstellung des linearen Zusammenhangs zwischen Tracer-Konzentration und Signalintensität. Doppeltlogarithmische Auftragung bei sehr großem Wertebereich. Darstellung der Signalintensität der Verdünnungen 1 : 10 bis 1 : 10 000 (siehe Tabelle 2.1). Abb. modifiziert nach Dietrich et al (42), Elsevier, Physica Medica, 2020.

Zur qualitativen Bewertung der Korrelation zwischen Eisenkonzentration und Signalintensität wurden mehrere statistische Schlüsselwerte bestimmt (**Tabelle 3.4**). Alle erhobenen Werte sprachen für eine starke lineare Korrelation. Der Korrelationskoeffizient Pearson-R ebenso wie der als coefficient of determination (COD) oder Determinationskoeffizient bekannte R^2 -Wert, lagen beide bei über 99% (Pearson R: 99.71 %, R^2 : 99.42 %).

Tabelle 3.4 Linearität der Signalintensität in Abhängigkeit der Eisen-Konzentration. Verschiedene Schlüsselwerte der linearen Regression. Die Werte sprechen für einen sehr starken linearen Zusammenhang der untersuchten Variablen „Konzentration“ und „Signalintensität“.

Statistik der linearen Regression	
Summe der Fehlerquadrate	0.04684
Pearson R	0.99709
R-Quadrat	0.99419
Kor. R-Quadrat	0.99347

Neben dem gut objektivierbaren Verlauf der Signalintensitätskurve bei sinkender Tracerkonzentration wurde auch die subjektive Bildqualität empirisch beurteilt. Für jede getestete Tracer-Verdünnung konnte das verwendete Eppendorf-Reaktionsgefäß (**Abbildung 2.9** in 2.2.2), auch „Eppi“ genannt, nach graphischer Rekonstruktion im FOV als solches von der Umgebung abgegrenzt werden.

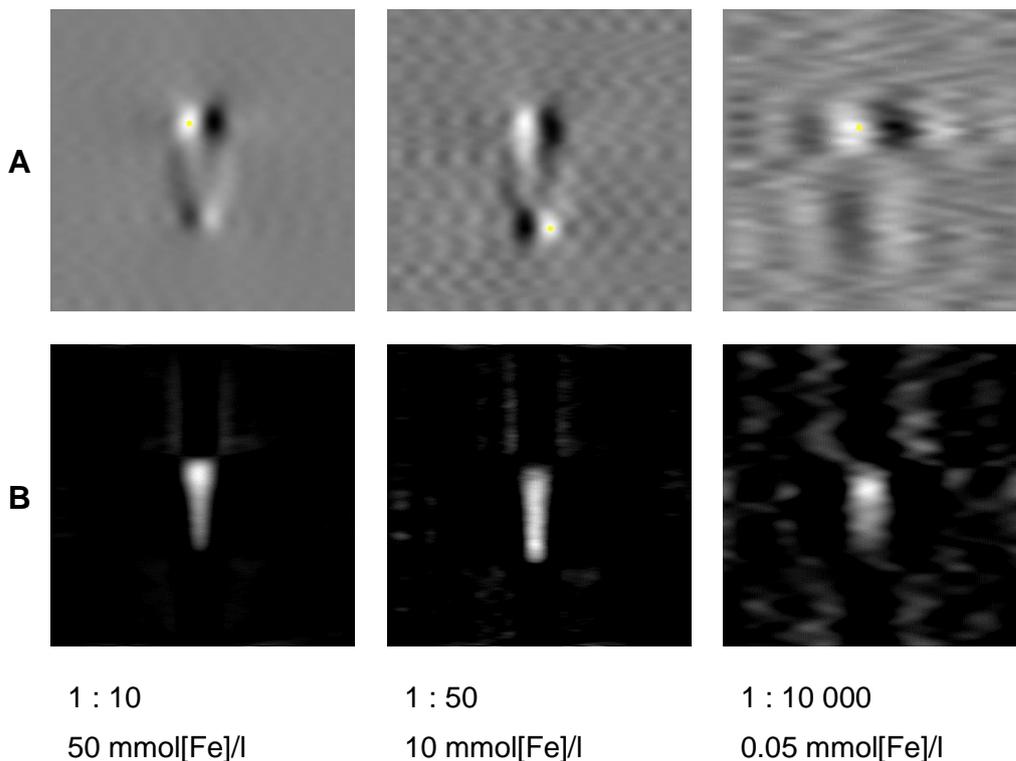


Abbildung 3.3 Serienmessung im TWMPI-Scanner. Abgebildet wurden Eppendorf-Reaktionsgefäße (sog. „Eppis“) im Längsschnitt. Diese wurden für die Aufnahme mit unterschiedlichen Ferucarbotran-Verdünnungen befüllt. Die Aufnahme erfolgte als Einzelaufnahme ohne Mittelungen (20 ms). Reihe (A) Rohbilder, Reihe (B) rekonstruierte Bilder.

Die Bildqualität nahm allerdings mit sinkender SPION-Konzentration deutlich ab. Der Qualitätsverlust manifestierte sich vor allem in einer geringeren Konturschärfe sowie in zunehmenden Artefakten und generell vermehrtem Hintergrundrauschen. Bei der niedrigsten getesteten Verdünnung (1 : 10 000, 0.05 mmol[Fe]/l) konnte das Eppendorf-Reaktionsgefäß gerade noch so im FOV abgegrenzt werden. Ein Vergleich der Bildqualität im Roh- sowie rekonstruiertem Bild für ausgewählte Verdünnungen ist in **Abbildung 3.3** zu sehen. Die subjektive Bildqualität wurde bis zu einer Verdünnung von 1 : 50 als adäquat betrachtet.

3.2 Visuelle Stenosequantifizierung

Durch Anwendung einer Grauskalierung konnten die Stenosen durch den Untersucher besser beurteilt werden. Das lineare Signalspektrum wurde auf abgestufte Gruppen verteilt und jeder Gruppe wurde ein vom nächsten Grauton deutlich unterscheidbarer Grauton zugewiesen. Dieser Prozess steigerte den Kontrast und schärfte die Konturen deutlich (siehe auch **Abbildung 2.13**). Zudem wurde dadurch die aus dem linearen Signalspektrum resultierende enorme Farbtiefe so weit eingeschränkt, dass eine farbgetreue Anzeige am Monitor überhaupt erst möglich war. Da die Grauskalierung unabhängig vom Stenosegrad auf alle Bilder in gleicher Weise angewandt wurde, waren die Bilder auch über alle Stenosegrade hinweg vergleichbar. Die Bildrekonstruktionen wurden also weder hardware- noch softwareseitig individuell gefensterter.

Tabelle 3.5 Mittelwerttabelle für die 5 verschiedenen untersuchten Stenosegrade. Die Stichprobengröße für jede Kategorie betrug jeweils 16 Messungen. Angegeben sind jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung.

Stenosephantom	Mean \pm SD
0 %	3.70 % \pm 2.71
25 %	18.64 % \pm 1.84
50 %	52.82 % \pm 3.66
75 %	77.84 % \pm 14.77
100 %	100 % \pm 0

In allen achtzig Bildern konnte das Lumen des Stenosephantoms trotz leichter Unschärfe-Artefakte eindeutig dargestellt werden und nach NASCET-Kriterien bewertet werden. Jede 100%-Stenose wurde korrekt als solche erkannt. Die Ergebnisse der restlichen vier Gruppen waren nach Shapiro-Wilk normalverteilt. Innerhalb dieser Gruppen konnten niedriggradige Stenosen offenbar präziser abgebildet werden als höhergradige. Bei den 75%-Stenosen gab es vermehrt deutliche Messabweichungen, weshalb die Standardabweichung letztlich ganze 14.77% betrug, während sie bei den 0%-, 25%- und 50%-Stenosen jeweils im unteren einstelligen Bereich lag. Diese Abweichung war Folge von geometrischen Verzerrungen der Bildrekonstruktion im Stenosebereich, welche vermehrt bei den 75%-Stenosen und nur in geringerem Maße auch bei den 50%-Stenosen vorkamen. In Summe konnten die einzelnen Gruppen jedoch trotz einzelner Ausreißer zuverlässig dem jeweiligen korrespondierenden realen Stenosegrad zugeordnet werden, was sich an den Mittelwerten zeigte, welche sich alle innerhalb von 6.5% um den erwarteten Wert befanden. Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik sind in (Tabelle 3.5) abgebildet.

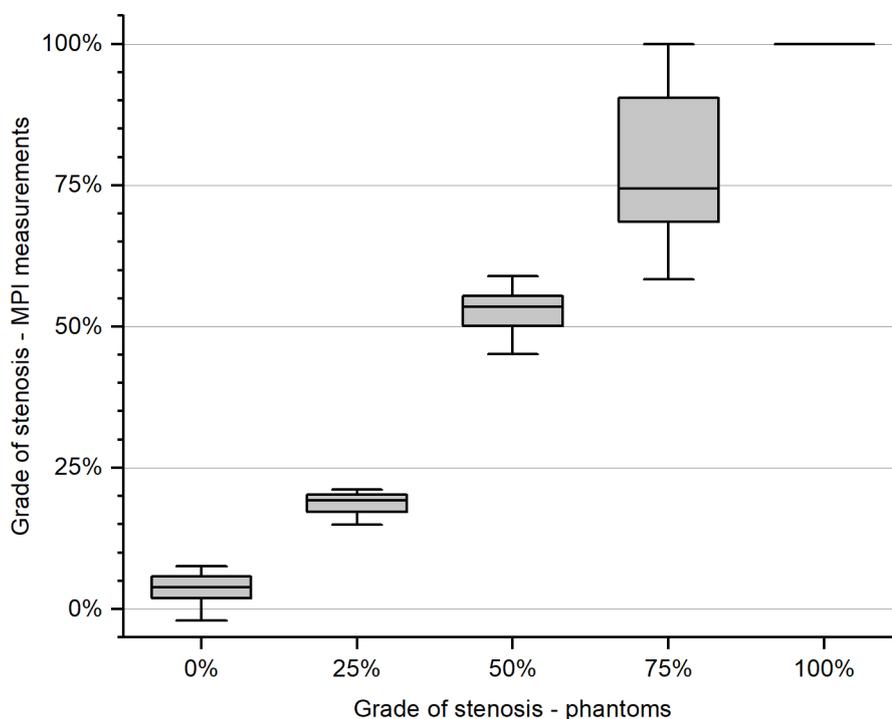


Abbildung 3.4 Boxplot-Diagramm zur visuellen Stenosequantifizierung. Verglichen wurden die durch Messung im Bild nach NASCET-Kriterien erhobenen Stenosewerte mit dem realen Stenosegrad des verwendeten Gefäßphantoms. Die Box repräsentiert die mittleren 50% der Werte. Die Antennen umfassen 100% der Werte. Der Strich innerhalb der Box entspricht dem Median. Abb. aus Dietrich et al (42), Elsevier, Physica Medica, 2020.

Zur graphischen Veranschaulichung wurde zudem ein Boxplot Diagramm (**Abbildung 2.2**) angefertigt. Auch hier konnte eine geringe Streuweite für die niedriggradigen Stenosen beobachtet werden. Bei den 75%-Stenosen ließ sich ein leichter Trend zur Überschätzung des Stenosegrades erkennen. Insgesamt konnten signifikante, höhergradige Stenosen jedoch stets auch als solche identifiziert werden. Die positive Korrelation zwischen realem und ermitteltem Stenosegrad konnte mittels Rangkorrelation nach Spearman hochsignifikant nachgewiesen werden (Korrelationskoeffizient $R_s = 0.975$, $p < 0.0001$).

Insgesamt konnte somit gezeigt werden, dass im experimentellen Setting dieser Studie ein breites Spektrum an Gefäßstenosierungen, vom unbetroffenen Lumen bis hin zum kompletten Verschluss, sicher differenziert werden konnte. Eine hinreichend genaue Darstellung mittels TWMPI, wie in der Fragestellung beschrieben, konnte im Rahmen dieser Phantomstudie demnach tatsächlich erzielt werden.

3.3 TWMPI geführte perkutane transluminale Angioplastie

Die Ferucarbotran-Markierungen der benötigten Instrumente für die MPI-geführte PTA (siehe **Abbildung 2.17** und **Abbildung 2.18** in 2.4.2) waren technisch praktikabel umsetzbar. Die Modifikationen an Führungsdraht und Ballonkatheter schränkten die Handhabung nicht wesentlich ein. Eine optische Kontrolle der Instrumente nach mehrfachem Einsatz bestätigte, dass die Markierungen fest verankert waren und sich auch bei Wandreibung oder Hindernisüberwindung während des Eingriffes nicht ablösten. Die gesetzten Punktmarkierungen konnten mittels TWMPI-Bildgebung in Echtzeit abgebildet werden und ermöglichten somit ein genaues Steuern und Platzieren der Instrumente. Eine direkte Sicht auf das Stenosephantom war innerhalb der Bohrung des TWMPI-Scanners nicht möglich, sämtliche Navigation erfolgte anhand der TWMPI-Bildgebung. Das native Stenosephantom an sich war durch TWMPI nicht darstellbar und verursachte keinerlei Artefakte in der Leeraufnahme vor Prozedurbeginn. Analog zur DSA-geführten PTA im Gefäßmodell (siehe 2.4.3) wurden alle Schritte nacheinander ausgeführt und dokumentiert. Die folgenden Originalaufnahmen (© Springer 2018) wurden bereits veröffentlicht, siehe dazu auch Bemerkung am Kapitelende.

(1) Leeraufnahme

Da noch kein Tracer eingebracht wurde und bei MPI keine Hintergrundstrukturen abgebildet werden, war neben einem Grundrauschen nichts zu sehen. Eventuelle Artefaktentstehung durch bereits vorhandenes signalerzeugendes Material oder Gewebe konnte ausgeschlossen werden.

(2) Darstellung des Gefäßes mittels Tracer-Bolusgabe - **Abbildung 3.5**

Zur Darstellung der Stenose konnte ein 5-10 ml messender Bolus Ferucarbotran (10 mmol[Fe]/l) problemlos über die einliegende Schleuse appliziert werden. Die Kontur des Gefäßphantoms konnte elektronisch markiert und als Maske für die folgenden Aufnahmen hinterlegt werden. Durch Nachspülen mit 0.9%-NaCl-Lösung konnte der Tracer komplett aus dem Stenosephantom entfernt werden, sodass die Gefäßkontrastierung wieder komplett erlosch. Im TWMPI-Bild waren auf Höhe der Stenose kleine Entfaltungsartefakte ober- und unterhalb der Stenose sowie größere randständige Artefakte zu sehen.

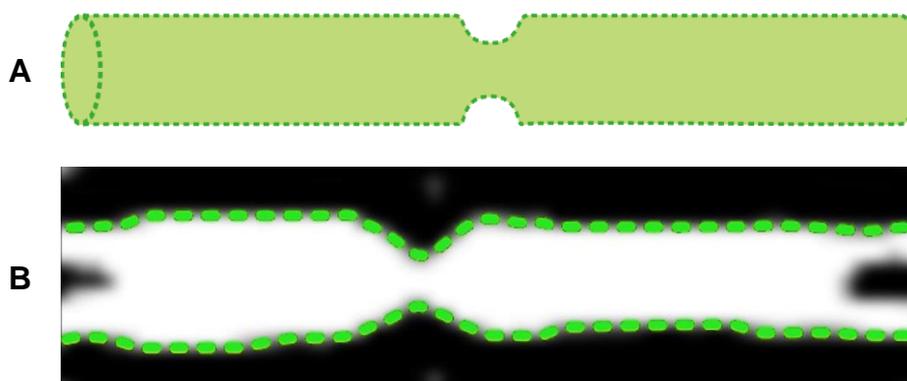


Abbildung 3.5 TWMPI-geführte in-vitro PTA. Gefäßdarstellung. (A) Skizze. (B) Originalaufnahme, die Kontur des dargestellten Lumens wurde elektronisch markiert. Randständig sowie um die Stenose herum sind Artefakte zu sehen.

(3) Einbringen des Führungsdrahtes unter Sichtkontrolle - **Abbildung 3.6**

Die zuvor erstellte Maske konnte eingeblendet und dazu benutzt werden, die Position des Drahtes im Gefäßphantom zu bestimmen. Unter permanenter Sichtkontrolle konnte der Draht so bis hinter die Stenose geführt werden. Im Gegensatz zur DSA-Variante konnte hierbei allerdings ausschließlich der markierte Teil, also die Spitze des Drahtes, dargestellt werden.

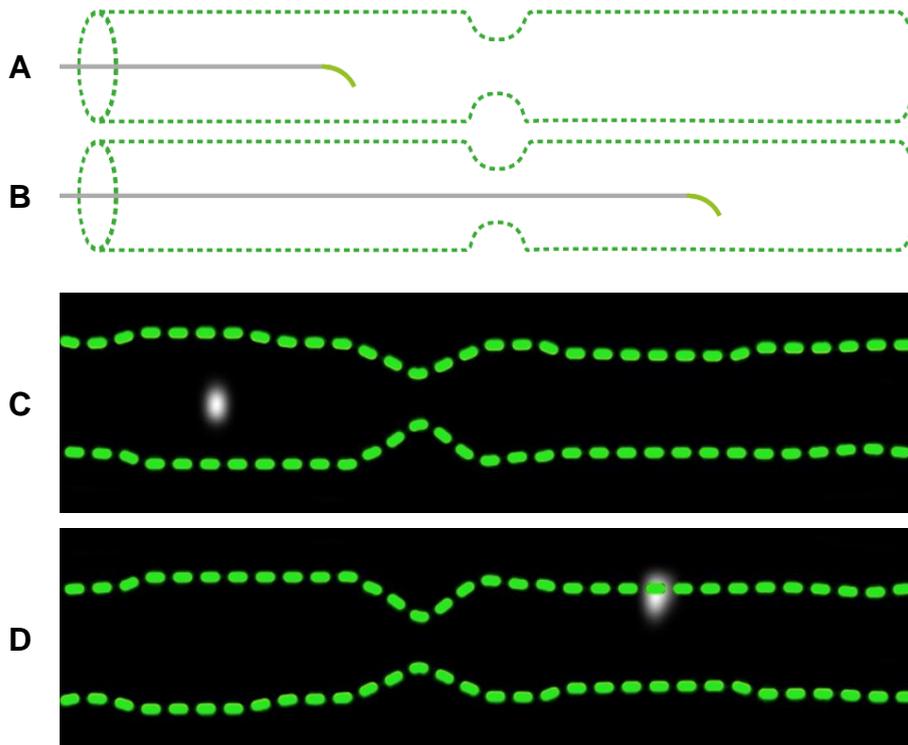


Abbildung 3.6 TWMPI-geführte in-vitro PTA. Einbringen des Führungsdrahtes. (A) und (B) Skizze, Navigation des an der Spitze markierten Führungsdrahtes durch die Engstelle. (C) und (D) Originalaufnahme, Markierte Drahtspitze vor und nach Überwindung der Stenose mit dem Führungsdraht. Gefäßkontur aus Maskenaufnahme eingeblendet.

(4) Einbringen und Platzieren des Ballonkatheters unter Sichtkontrolle - **Abbildung 3.7**

Der markierte Ballonkatheter konnte über den einliegenden Führungsdraht problemlos vorgeschoben werden. Die korrekte Lage der Führungsdrahtspitze konnte über die distal der Stenose liegende Markierung durchgehend überprüft werden. Ein versehentliches Vorschieben während der Interaktion mit dem Ballonkatheter konnte somit verhindert werden. Der Ballon des Angiographiekatheters konnte mithilfe der Markierungen zu Beginn und Ende des Ballons zielgerichtet über der Stenose platziert werden.

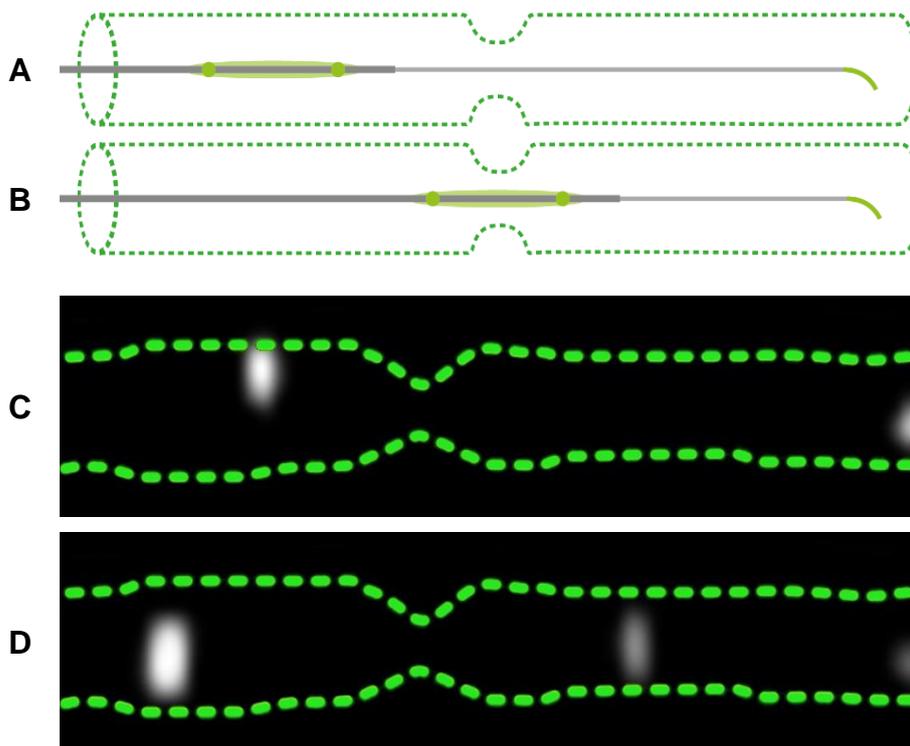


Abbildung 3.7 TWMPPI-geführte in-vitro PTA. Einbringen des Ballonkatheters. (A) und (B) Skizze, platzieren des Angiographieballons anhand der Punktmarkierungen. (C) Originalaufnahme, links im Bild ist die distale Markierung des Ballons zu sehen. Am rechten Bildrand die Markierung der Führungsdrahtspitze. (D) Originalaufnahme, Platzieren des Ballonkatheters mithilfe der Gefäßkontur-Maske. Ausrichten der Ballonmarkierungen (1. & 2. von links) symmetrisch um die Stenose herum.

(5) Vorfüllung des Ballonkatheters - **Abbildung 3.8**

Durch Befüllen des Ballonkatheters mit verdünntem Ferucarbotran (10 mmol[Fe]/l) ohne Druckausübung konnte die korrekte Lage innerhalb der Stenose verifiziert werden. Im Bereich des am stärksten stenosierten Lumens kam es vermutlich durch das große Stoffmengengefälle des Tracers im Vergleich zum normalen Lumen zu einem Überstrahlungseffekt. Die absolute SPION-Menge im Zentrum der Stenose ist bei zwar gleicher Konzentration aber deutlich weniger Volumen erheblich geringer und lag damit außerhalb der Bandbreite des angewandten Filters (66). Die Ballonkammer zeigte sich daher scheinbar in zwei einzelnen Kompartimenten, statt als ein großes „sanduhrförmiges“. Das eingebrachte Ferucarbotran überstrahlte zudem sowohl die Markierungen des Ballons als auch die weiter entfernte Führungsdrahtspitze. Eine Lagekontrolle des Drahtes war somit zwischenzeitlich nicht möglich.

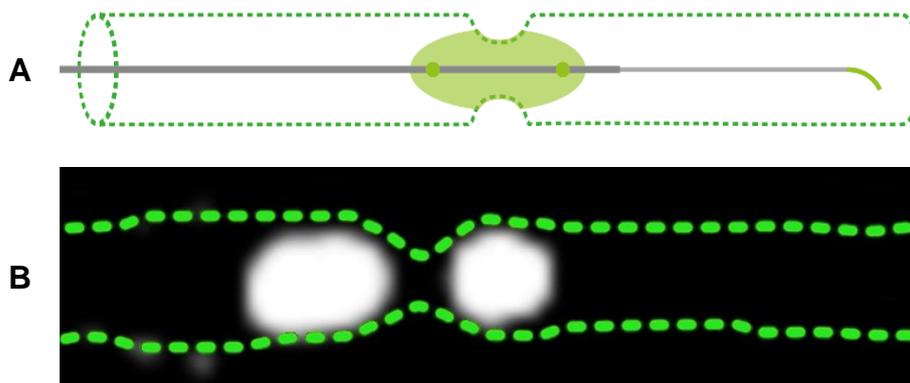


Abbildung 3.8 TWMPI-geführte in-vitro PTA. Vorfüllung des Ballonkatheters. (A) Skizze, vorsichtiges Befüllen des Ballons mit Anschmiegen an die Gefäßwand. (B) Originalaufnahme, korrekt platzierter Angiographieballon. Im mittleren Teil des Ballons kommt es bei hohen Stoffmengengefälle des Tracers zu Überstrahlungseffekten innerhalb der Stenose, weswegen zwei kleinere Blasen sichtbar sind, statt einer großen „sanduhrförmigen“. Die Lücke stimmt mit der Einengung der eingeblendeten Gefäßkontur-Maske überein.

(6) Sprengung der Stenose mittels manueller Inflation des Ballonkatheters unter Sichtkontrolle - **Abbildung 3.9**

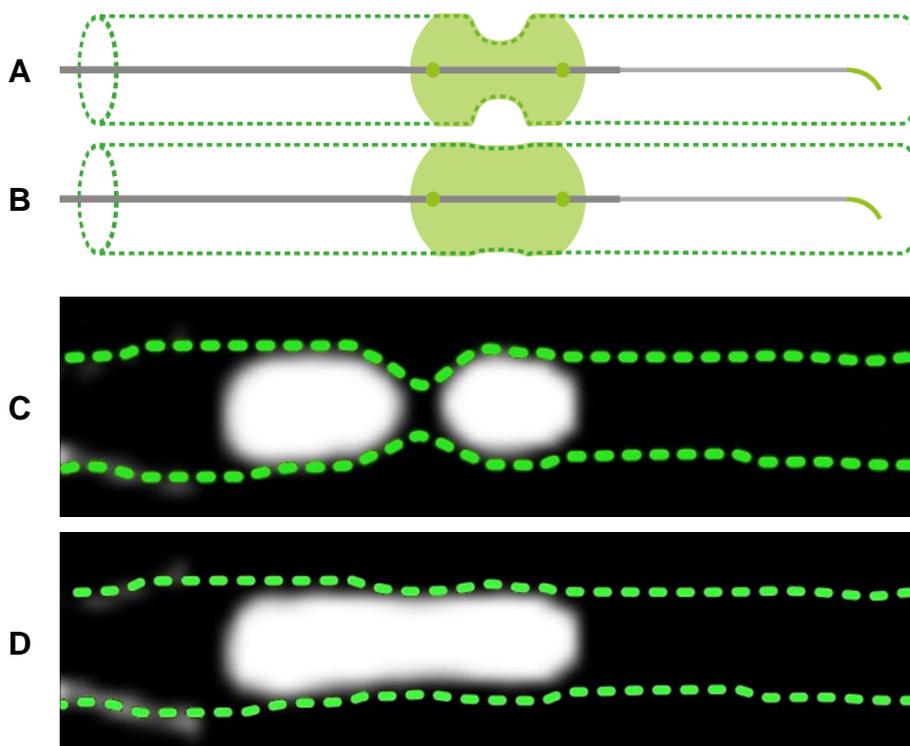


Abbildung 3.9 TWMPI-geführte in-vitro PTA. Stenosesprengung. (A) und (B) Skizze, Druckerhöhung im Angiographieballon bis zur Stenosesprengung. (C) und (D) Originalaufnahme, Angiographieballon nach erfolgter Stenosesprengung wieder durchgehend in Schnittbildebene und ohne bikonkave Einengung.

Durch graduelle Druckerhöhung mittels handbedienter PTA-Pumpe konnte die Stenose unter permanenter Sichtkontrolle gesprengt werden. Die erfolgreiche

Stenosesprengung war haptisch spürbar und konnte auch anhand der Änderung der Ballonkontur in der TWMPI-Echtzeit-Bildgebung direkt nachvollzogen werden.

(7) Entfernen des Ballonkatheters unter Sichtkontrolle

Mit Entleeren des Ballonkatheters endete die Überstrahlung der Lackmarkierungen und sie konnten wieder abgegrenzt werden. Die Position des Führungsdrahtes konnte somit während der Entfernung des Angiographiekatheters nachjustiert werden. Da der Draht an sich selbst weder ein MPI-Signal noch sonstige Bildartefakte erzeugt, störte er die Kontrollbildgebung im Bereich der Stenose nicht.

(8) Erfolgskontrolle nach Intervention mittels Tracer-Bolusgabe - **Abbildung 3.10**

Abschließend konnte der Erfolg durch eine erneute Gefäßdarstellung verifiziert werden (5-10 ml Ferucarbotran, 10 mmol[Fe]/l). Im Abschlussbild konnte das wiederhergestellte, einheitliche Lumen dokumentiert werden. Es zeigte sich kein Hinweis auf Wandbeschädigung durch die Prozedur oder eine nennenswerte residuelle Stenose.

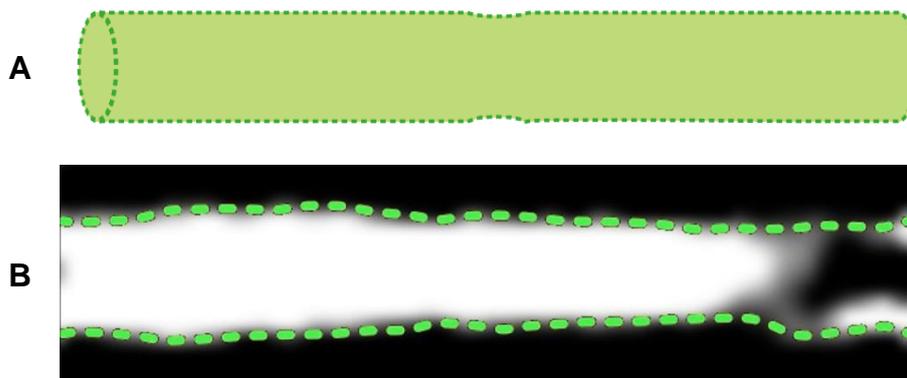


Abbildung 3.10 TWMPI-geführte in-vitro PTA. Erfolgskontrolle. (A) Skizze, Abschlussbild. (B) Originalaufnahme, Abschlussbild. Das Gefäßlumen konnte wiederhergestellt werden. Keine nennenswerte Reststenose sichtbar. Wie in **Abbildung 3.5** sind auch hier deutliche randständige Artefakte (v.a. rechts) erkennbar.

Nach Beendigung des Versuchs wurde das Stenosephantom zudem außerhalb des Scanners visuell untersucht. Der einschnürende Kabelbinder war komplett gesprengt. Das Schlauchlumen war augenscheinlich auf die Ausgangsgröße wiederhergestellt. Es konnte keinerlei Beschädigung im oder am Modell festgestellt werden. Es konnte somit gezeigt werden, dass eine TWMPI-geführte PTA wie sie in der Fragestellung beschrieben wurde, im experimentellen Phantomsetting machbar ist.

Die diesem Kapitel zugrunde liegenden TWMPI-Originalaufnahmen wurden 2018 in anderer Bild-Komposition bereits in Herz et. al.: „Magnetic Particle Imaging Guided Real-Time Percutaneous Transluminal Angioplasty in a Phantom Model“ veröffentlicht (39). © Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) 2018.

4 Diskussion

4.1 SPION-Tracer

Zu Beginn dieser Arbeit konnte für den TWMPI-Scanner eine qualitative Verbesserung vor allem bezüglich der Sensitivität für SPION-Tracer bis in den mikromolaren Bereich gezeigt werden. Darüber hinaus konnte eine mittels TWMPI darstellbare Instrumentenmarkierung durch eigens hergestellten Tracer-haltigen Lack etabliert werden. Für die Durchführung der beiden Teilerperimente „Visuelle Stenosequantifizierung“ und „TWMPI geführte PTA“ konnte zudem eine derartige Verdünnung des gängigen SPION-Tracers Ferucarbotran ermittelt und angewandt werden, welche eine hinreichend gute Bildqualität mit einer deutlichen Reduktion der Tracer- beziehungsweise Eisenkonzentration vereint. Hochgerechnet vom in-vitro Phantomversuch auf eine in-vivo Untersuchung der Becken-Bein-Arterien in konventioneller DSA-Technik, läge die kumulative Gesamtdosis dadurch theoretisch in der Größenordnung der vom Hersteller angegebenen, sogenannten „sicheren Dosis“.

Mittels einer Verdünnungsreihe sowie Serienmessungen im für alle Teilerperimente angewandten TWMPI-Scanner, wurde der verwendete SPION-Tracer zu Beginn des Projekts hinsichtlich Nachweisgrenze und des Signalverhaltens eingehend untersucht. Während in einer vorangegangenen Studie die absolute Nachweisgrenze des verwendeten TWMPI-Scanners zwar bereits bei 0.05 mmol[Fe]/l lag, war jedoch die Linearität des Signals bisher lediglich bis zu einer Konzentration von 2.5 mmol[Fe]/l gegeben (45). Diese Linearität des Signals bezüglich der vorliegenden Tracermenge ist deshalb besonders hervorzuheben, da es sich somit bei TWMPI um eine echt-quantitative Bildgebung handelt. Quantitative Messungen und deren umfassende Auswertung können einen erheblichen Informationsmehrwert liefern, welcher unter anderem auch die Stenosequantifizierung in der oben genannten, vorangegangenen TWMPI-Studie überhaupt ermöglicht (45, 67). Im Rahmen dieser Arbeit war die Linearität des Signals nunmehr bis hin zur niedrigsten getesteten Verdünnung von Ferucarbotran (1 : 10000, entsprechend 0.05 mmol[Fe]/l) durchgehend gegeben. Diese Verbesserung gegenüber dem Vorversuch lagen an diversen Optimierungen des Scanner-Setups sowie eines

überarbeiteten Rekonstruktionsalgorithmus‘ (58, 63, 68-70). Eine absolute Nachweisgrenze wurde in dieser Arbeit nicht erneut bestimmt, da für eine dem Studienzweck angemessene visuelle Rekonstruktion die Tracer-Konzentrationen ohnehin weit oberhalb der bereits zuvor ermittelten Schwelle angewandt werden musste. Die Autoren einer anderen MPI-Studie geben aber inzwischen bereits eine deutlich niedrigere detektierbare Mindestmenge im Bereich einiger Nano- bis Pikogramm pro Milliliter an (33, 71). Eine erneute Untersuchung der Nachweisgrenze des TWMPI-Scanners im weiteren Verlauf wäre daher sicher erstrebenswert.

Die verbesserte Sensitivität des Scanners trug überdies maßgeblich zur erfolgreichen Visualisierung des für die Intervention benötigten Instrumentariums bei. Da die Signalerzeugung beim MPI durch harmonische Schwingung der Eisenoxidnanopartikel entsteht, wird das Signal augenscheinlich deutlich abgeschwächt, wenn die SPIONs im Lack gebunden und somit in ihrer Bewegung eingeschränkt werden. Daher musste Ferucarbotran für den SPION-haltigen Lack in einer 10-fach höheren Konzentration (1 : 5 Verdünnung, entspr. 100 mmol[Fe]/l) eingebracht werden, als für die intraluminale Füllung bzw. Bolus-Injektion zur Gefäß-Visualisierung (1 : 50 Verdünnung, entspr. 10 mmol[Fe]/l). Aufgrund der unterschiedlich starken Signalerzeugung von lackgebundenem und freiem Ferucarbotran, überstrahlte der ungebundene Tracer bei der intraluminalen Bolusgabe zur Gefäßdarstellung trotz niedrigerer Eisenkonzentration vorübergehend die Instrumentenmarkierung. Deshalb war zu diesem Zeitpunkt eine Abgrenzung der Markierungen und somit eine Positionskontrolle des Instrumentariums nur eingeschränkt möglich. Ein Konzept, das bezüglich dieser Problematik helfen könnte, wäre das sog. „multicolor MPI“. Dabei können verschiedene Tracersubstanzen in der Rekonstruktion unterschieden werden und somit auch farblich getrennt dargestellt werden (40, 72). Gerade auch im Hinblick auf weitere Phantomstudien zu vaskulären Interventionen, wäre eine Implementierung eines solchen Features im weiteren Verlauf extrem wertvoll. Insbesondere auch, weil zusätzliche Interferenzen durch multiple zeitgleich eingebrachte Instrumente oder dauerhaft verbleibendes Material wie markierte Stents oder Coils die oben genannte Problematik mutmaßlich verstärken.

Das in dieser Arbeit eingesetzte Tracer- bzw. Kontrastmittel Ferucarbotran wird neben anderen SPION-Partikelsystemen, wie beispielsweise *FeraspinR* und *FeraspinXXL* (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany) oder *Meito511* (Meito Sangyo

Co, Nagoya, Japan), bislang häufig für experimentelle und präklinische MPI Forschung genutzt. Vorteilhaft gegenüber vielen anderen SPION-Partikelsystemen ist, dass es unter dem Markennamen *Resovist* (Bayer Vital, Leverkusen, Germany) bereits als MRT-SPION-Kontrastmittel für die Anwendung am Menschen zugelassen war (73, 74). Es handelt sich somit beim verwendeten Ferucarbotran im Gegensatz zu anderen SPION-Tracern nicht um eine rein experimentelle Substanz, weshalb diverse Effekte und Auswirkungen des in-vivo Einsatzes bereits in diversen Studien erforscht wurden (75-77). Ein weiterer Vorteil, der sich daraus ergibt, ist die jeweils gute Darstellbarkeit sowohl in MRT- als auch MPI-Technik, weswegen sich eine MPI-MRT-Hybridbildgebung grundsätzlich anbietet (62, 78).

Ferucarbotran konnte in den Telexperimenten dieser Arbeit aufgrund der hohen Sensitivität des Messverfahrens auch noch in einer Verdünnung von 1 zu 50 zur adäquaten Visualisierung eingesetzt werden. In derartiger Verdünnung entsprächen laut Fachinformation 70 ml der „diagnostischen“ und 320 ml der „sicheren“ Dosis für einen 80 kg schweren Patienten. Der in dieser Arbeit ermittelte in-vivo Kontrastmittelverbrauch einer röntgenbasierten DSA der Becken- und Beinarterien (median: 70 ml, range: 10 – 300 ml) lag in derselben Größenordnung. Methodisch muss hierbei erwähnt werden, dass die Stichprobe mit lediglich circa 100 Untersuchungen vorrangig einer groben Einordnung dienen sollte. Auch die applizierte Menge Eisen an sich liegt rechnerisch in einem unproblematischen Bereich, wenn man eine tägliche Maximaldosis von 200 mg Eisen (2.5 mg [Fe]/kgKG, 80 kg Erwachsener) (79) zu Grunde legt. Diese Modellrechnungen beschränken sich allerdings auf die theoretisch applizierte kumulative Gesamtdosis wiederholter Bolusinjektionen. Für eine Übertragung der Phantomstudie in ein in-vivo Szenario müssen weitere Aspekte bezüglich des Tracers dringend beachtet werden.

Zum einen ruht die Arzneimittelzulassung von Ferucarbotran in Europa und wurde vom Hersteller auch nicht erneut beantragt, sodass das Medikament inzwischen nurmehr erschwert und über Umwege in Japan erhältlich ist. Zum anderen war Ferucarbotran nicht zur intraarteriellen Applikation zugelassen und es gibt bisher auch kein anderes SPION-Agens, das zu diesem Zweck zugelassen ist oder war. Selbst intravenös musste Ferucarbotran zur Patientensicherheit stets langsam verabreicht werden, da eine Bolusinjektion von SPIONs über eine Komplementaktivierung zu einer

pseudoallergischen Reaktion sowie zu akutem Blutdruckabfall führen kann (75, 76). Darüber hinaus könnte bei repetitiver Gabe über einen längeren Zeitraum in-vivo eine potenzielle Anreicherung des Tracers in diversen Geweben die Bildqualität beeinträchtigen (77, 80-83). Im Übrigen wurde Ferucarbotran, obwohl es sich bereits ohne weitere Modifikation als MPI-Tracer eignet, ursprünglich auch nicht für die MPI- sondern MRT-Bildgebung entwickelt, weswegen nicht davon auszugehen ist, dass es hinsichtlich der MPI-Signalerzeugung bereits optimierte Eigenschaften innehat.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten mit dem SPION-Tracer Ferucarbotran bereits gute Ergebnisse erzielt werden, allerdings ist weitere Forschung und Entwicklung im Bereich der SPION-Tracer für einen weiteren Fortschritt der MPI-Technik dringend notwendig. Mehrere Arbeitsgruppen forschen derzeit bereits intensiv an dedizierten SPION-Partikelsystemen speziell für die Anwendung als MPI-Tracer (37, 84-88). Durch Entwurf und Konstruktion von Partikelsystemen mit verschiedenen spezifischen Eigenschaften könnten SPION-Tracer nicht nur für MPI generell, sondern auch für jeweils verschiedene Anwendungen innerhalb des MPI-Anwendungsspektrums optimiert werden. In Hinblick auf vaskuläre Interventionen wären beispielsweise Partikelsysteme denkbar, die neben einer generell verbesserten Signalgebung unter MPI eine lange Verweildauer im Blut und geringe Gewebeakkumulation vereinen und somit eine dauerhafte Gefäßkontrastierung nach Einmalgabe ermöglichen könnten (82, 83, 88).

4.2 Visuelle Stenosequantifizierung

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich TWMPI grundlegend eignet, Stenosen im Gefäßmodell mittels einer koronaren Quasi-2D-Projektion hinreichend genau darzustellen, um eine visuelle Stenosequantifizierung nach NASCET-Kriterien direkt im Bild durchzuführen. Über alle Stenosegrade hinweg konnte eine gute Übereinstimmung der Messwerte mit den tatsächlichen Werten gezeigt werden. Niedriggradigere Stenosen konnten tendenziell genauer abgebildet werden als höhergradige, was sich u.a. in größeren Standardabweichungen insbesondere bei den 50%- und 75%-Gefäßmodellen abzeichnet.

In experimentellen Studien konnte bereits zuvor gezeigt werden, dass eine Quantifizierung von Stenosen im Gefäßmodell über das Signalintensitäts-Profil mittels MPI und insbesondere auch TWMPI (45, 46) grundsätzlich möglich ist. Während dieser Ansatz über die Auswertung des Signalintensitäts-Profiles tendenziell etwas genauere Ergebnisse vor allem im höhergradigen Bereich liefert, ist hierbei eine umfangreiche Nachbearbeitung und Analyse des Signalintensitäts-Profiles im Anschluss an die Messungen nötig. Dies führt zu einer deutlichen zeitlichen Verzögerung des Prozesses. Im Gegensatz zum hier verwendeten Ansatz, direkt durch Streckenmessung im Bild, muss dort die Stenose zudem mit Hilfe eines komplexen Programmes ausgewertet werden, was die intuitive Beurteilung beispielsweise einer Übersichtsaufnahme eines Gefäßgeflechts durch einen erfahrenen Untersucher mutmaßlich stark beeinträchtigt und daher zu weiteren Verzögerungen führen kann. Dies ist vor allem dann relevant, wenn, anders als im Modellversuch, das für eine bestehende Symptomatik verantwortliche Gefäß in-vivo nicht bereits feststeht, sondern im Verlauf noch als jenes identifiziert werden muss.

Bei kardiovaskulären Interventionen mittels minimalinvasiven Therapieansatzes ist sowohl die Bildwiederholungsrate als auch die Latenz von Datenmessung bis Bildanzeige respektive Auswertung von enormer Wichtigkeit. Die oben genannten Verzögerungen bei der Signalintensitätsmethode stehen dazu noch in deutlicher Diskrepanz. Im Rahmen einer, für kardiovaskuläre Interventionen als Standard etablierten, DSA erfolgt das Auffinden und Bewerten eventueller pathologischer Gefäßabschnitte üblicherweise direkt im Zusammenspiel der klinischen Symptome mit der rein visuellen Beurteilung im Bild nach NASCET. Anschließend kann unter derselben Bildgebungsmodalität und sogar in derselben Sitzung eine gegebenenfalls indizierte Therapie direkt nach Diagnosestellung durchgeführt werden. Daher ist eine verzögerungsfreie, akkurate visuelle Darstellung in Echtzeit, wie in dieser Arbeit beschrieben, von essenzieller Bedeutung für weiteren Fortschritt der MPI-Forschung in Richtung klinischer Anwendbarkeit dieser Art.

Im Rahmen dieses Experiments konnten wir nun erstmals eine hinreichend genaue Darstellung von Pathologien im Gefäßmodell mit geringer Latenz und Bildwiederholungsraten im Bereich der Echtzeit zeigen. Mit den gewählten Scannerparametern für dieses Experiment konnte eine Bildwiederholungsrate von 5 FPS bei einer Latenz von

unter 100 ms bis zur Bildwiedergabe gewährleistet werden. Die Bildwiederholungsrate liegt somit im Bereich von klinischen Fluoroskopieanlagen, welche aus Strahlenschutzgründen zumeist im Bereich von 1 – 7.5 FPS arbeiten (89). Für diverse andere Versuche, wie auch im nachfolgend diskutierten PTA-Teilexperiment dieser Arbeit, wurden durchaus schon höhere Bildwiederholungsraten bei ebenso niedriger Latenz beschrieben (34, 38, 39, 50, 64). Um das Potenzial dieser TWMPI-Echtzeitdarstellung wie oben beschrieben sowohl zur Diagnostik als auch zur Intervention nutzen zu können, musste in diesem Experiment allerdings ein Kompromiss zwischen Genauigkeit der Abbildung und Wiedergabegeschwindigkeit getroffen werden.

Eine weitere Stärke dieser Arbeit ist die gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse der verschiedenen Gefäßmodelle untereinander. Durch die stark unterschiedlichen Stenosegrade kommt es zu enormen Unterschieden bezüglich der signalgebenden Tracermenge innerhalb und außerhalb des stenosierten Gefäßabschnittes. Um aus dem somit entstehenden, breiten Signalspektrum resultierendes Rauschen auf der unteren Seite und Überstrahlungseffekte auf der oberen Seite des Spektrums herauszufiltern und die Bildqualität erheblich zu verbessern, wurden bislang Referenzmessungen und auf den jeweiligen Stenosegrad und die somit resultierende Spektrumsbreite angepasste Filterschwellen angewandt (45, 46). Anstelle dieser individuellen Anpassungen und Einstellungen zu jeder einzelnen Messung wurden in dieser Arbeit erstmals alle Bilder lediglich mit einer einheitlichen Grauskalierung versehen, um somit die Gefäßkonturen zu schärfen. Dies ist notwendig, da das menschliche Auge nur eine begrenzte Anzahl verschiedener Grautöne unterscheiden kann, das TWMPI-Signalspektrum allerdings linear ist und somit bei direkter Übersetzung in eine bildhafte Darstellung mehrere tausend Grautöne umfasst (90). Der Übergang von fehlendem Signal zu niedrigem Signal und somit Lumenrand erfährt ansonsten eine deutliche Unschärfe, unter anderem abhängig vom jeweiligen Untersucher und der Qualität des verwendeten Displays (91). Da im klinischen Setting im Vorhinein der Gefäßdurchmesser weder vor, nach oder innerhalb der Stenose bekannt ist, können hier keine Referenzmessungen oder individuelle Filter zum Einsatz kommen. Für andere gängige tomographische Bildgebungsmodalitäten ist ebenfalls bereits bekannt, dass durch Einstellungen auf Fensterebene bzw. sogenanntes „fenstern“ der abgebildete Lumendurchmesser signifikant beeinflusst wird. (92). Bei vorbekanntem Ergebnis bzw. mit Referenzmessung können somit in-vitro im

Nachhinein die Filter- und Darstellungseinstellungen dermaßen angepasst oder „gefenstert“ werden, sodass ein primär rekonstruiertes Bild nach erfolgter Fensterung genauer mit dem erwarteten Stenosegrad übereinstimmt. Diese Prozedur ist allerdings eher kosmetischer Natur, da im in-vivo Setting durch diesen Effekt sowohl eine Vergrößerung als auch Verkleinerung der abgebildeten Stenose gleichermaßen möglich ist und sich das Ergebnis somit ohne weitere Kenntnisse durchaus auch weiter vom Realzustand entfernen könnte, anstatt sich ihm anzugleichen. Primär muss daher eine standardisierte Bildrekonstruktion den realen Befund bereits hinreichend genau abbilden.

Im Vergleich zu früheren Messungen im TWMPI-Scanner konnten in dieser Arbeit grobe wellenartige Artefakte um das Gefäßmodell herum deutlich reduziert werden. Durch einen verbesserten Rekonstruktionsalgorithmus und angepasste Schwellenwertfilter konnten diese Wellenartefakte weitestgehend behoben werden und es verblieben lediglich kleinere, örtlich umschriebene Unschärfeartefakte in direkter Peripherie der Gefäßmodelle (63, 93). Vor allem bei den höhergradigen Stenosen kam es allerdings im zentralen Bereich zusätzlich zu geometrischen Verzerrungen, welche die Auswertung erschwerten und somit letztlich zu mehr Streuung der Messwerte führten. Dennoch konnten moderate und hochgradige Stenosen statistisch signifikant unterschieden werden, wobei diese exakte Unterscheidung höhergradiger Stenosen untereinander klinisch ohnehin eher nachgeordneter Relevanz ist. Über die Indikation einer Intervention bei einem entsprechend symptomatischen Patienten würde nicht allein wegen einiger weniger Prozentpunkte mehr oder weniger entschieden werden. Vorrangiger ist im klinischen Alltag eher, hochgradige Stenosen nicht fälschlicherweise als niedriggradig zu bewerten.

Die beschriebenen Verzerrungen können zum Teil auf den Partialvolumeneffekt zurückgeführt werden, welcher eintritt, wenn signalgebende Strukturen kleiner sind als die örtliche Auflösung des Messinstruments (94). Dies geschieht, da bei unzureichend hoher örtlicher Auflösung jegliches Signal aus einem bestimmten Voxel des FOV über das gesamte Voxelvolumen gemittelt dargestellt wird, auch wenn die signalgebende Struktur eigentlich nur ein geringes Teilvolumen des Voxels ausfüllt und im restlichen Volumen selbst kein Signal entsteht. Des Weiteren bringt der große Stoffmengenunterschied von signalgebendem Tracer beim Übergang vom Lumen zu einer höhergradigen Stenose und das damit einhergehende breite Signalspektrum die zur

Konvertierung von analogem Rohsignal zu digitalem Signal benötigten analog-digital-Konverter (ADC) an die Grenzen derer jeweiligen Bandbreite (66). Über eine Steigerung der Mittelungen beim Messvorgang können bislang Artefakte und Hintergrundrauschen auf Kosten der Bildwiederholungsrate verringert werden. Andererseits könnte die Bildwiederholungsrate potenziell noch weiter gesteigert werden, wenn weniger Mittelungen für eine hinreichend genaue Bildrekonstruktion ohne Verzerrungen bereits ausreichen würden. Daher sind neben generellen Verbesserungen an Hard- und Software in Zukunft auch weitere Experimente explizit zur Entstehung von Artefakten beim MPI erstrebenswert, um diese Effekte mit Hilfe neuer Erkenntnisse zukünftig direkt ursächlich minimieren zu können, statt sie nachträglich durch häufige Mittelungen einzudämmen.

Dieser Versuch unterlag als in-vitro Experiment zudem einigen konzeptionellen Limitationen. Die Gefäßmodelle wurden genau mittig und axial im FOV ausgerichtet und lagen somit im optimalen Messbereich für die angewandte Quasi-2D-Projektion. Die Modelle wurden zudem schon vor Versuchsbeginn mit verdünnter Tracerlösung befüllt und versiegelt, sodass während der Messung keine Flusseigenschaften, wie sie im kardiovaskulären System vorkämen, Einfluss auf die Messungen nahmen. Die entsprechenden Auswirkungen einer Bolusgabe von Tracer in einer dem Blutfluss entsprechenden Geschwindigkeit konnten kürzlich in Studien beschrieben werden (64, 95). Die Lumina in den Gefäßmodellen waren exakt zirkulär und insgesamt symmetrisch, was dem natürlichen Blutgefäßsystem nicht gerecht wird. Hierbei zeigen sich in-vivo vor allem bei zweidimensionalen Projektionen oft deutliche Unterschiede zwischen der Abbildung und der Realität. Diese Problematik könnte durch dreidimensionale Aufnahmen und unter Anwendung von Algorithmen zur 3D-Gefäßdarstellung angegangen werden, wozu jedoch zunächst noch weitere Verbesserungen im Bereich der Mess- und Rekonstruktionsgeschwindigkeit notwendig sind (50, 58, 78, 96). Die visuelle Stenosequantifizierung mittels TWMPI wurde außerdem im Rahmen dieser Arbeit weder mit der zuvor für TWMPI etablierten Quantifizierung via Signalintensitätsprofil noch mit anderen state-of-the-art Echtzeit-Bildgebungen wie Ultraschall oder Röntgen-Fluoroskopie verglichen.

MPI befindet sich derzeit noch im Experimentalstadium, Studien beschränken sich auf Modell- und Kleintierexperimente. Trotz aller bisherigen Fortschritte auf dem Gebiet müssen zunächst weitere Verbesserungen bezüglich der verschiedenen MPI-

Scanner und der verwendeten Tracer erreicht werden, bevor weitergehende experimentelle Schritte realisiert werden können. Für Anwendungen wie die visuelle Stenosequantifizierung besonders relevant ist hierbei vor allem die aktuelle räumliche Auflösung von nur ca. 2 mm. Diese unterliegt der Auflösung moderner Multidetektor-Computertomographen oder MRT-Geräten deutlich, welche bei etwa 0.5 – 1 mm liegt (97). Mit einer Verbesserung der Auflösung könnte insbesondere auch der Einfluss des Partialvolumeneffekts auf die Messungen verringert werden. Ein großer Vorteil der MPI-Technik ist nach aktueller Datenlage die Möglichkeit, das Lumen mittels Metall-Stent versorgter Gefäße artefaktfrei darzustellen. Dies ist ein bekanntes Problem vieler bereits etablierter nicht-invasiver Bildgebungsmodalitäten (98, 99). In weiteren Studien sollte daher besonderer Wert daraufgelegt werden, das diagnostische Potential von MPI weiter zu verbessern, indem die Auflösung verbessert sowie das FOV vergrößert wird und dedizierte Tracer zur MPI-Diagnostik entwickelt werden. Unter Einsatz eines solchen optimierten MPI-Tracers konnten mittels MPI in einer anderen Studie hierzu unter bestimmten Bedingungen bereits Auflösungen von unter 1 mm erreicht werden (100, 101).

4.3 TWMPI geführte perkutane transluminale Angioplastie

In dieser Arbeit konnte weiterhin gezeigt werden, dass eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA) mittels TWMPI-Echtzeit-Bildgebung im Gefäßmodell erfolgreich durchgeführt werden kann. Die extrem schnelle Datensatzerhebung kombiniert mit einem optimierten nachgeschalteten Rekonstruktionsalgorithmus erlaubt eine Darstellung der gesamten Untersuchung inklusive sämtlicher Teilschritte in Echtzeit.

Die Latenzzeit von Messung bis Bildausgabe betrug beim verwendeten TWMPI-Scanner nur etwa 100 ms und war damit erheblich geringer als die für andere MPI-Scanner-Systeme angegebenen 2000 ms (37, 96). Diese niedrige Latenz ebenso wie die hohe Bildwiederholungsrate von bis zu 5 FPS erreichen bereits die Größenordnung derzeitiger Standardbildgebungstechniken für kardiovaskuläre Interventionen. Wie bereits im vorherigen Kapitel beschrieben, werden moderne Angiographiegeräte aus Strahlenschutzgründen meist in einem Bereich zwischen 1 – 7.5 FPS betrieben, auch wenn Bildwiederholungsraten bis 30 FPS geräteseitig prinzipiell möglich sind (89).

Gängige Modi sind hierbei beispielsweise ein fluoroskopischer Übersichts-Modus geringerer Auflösung zur Instrumentenführung mit 7.5 FPS ergänzt durch einen hochauflösenden DSA-Modus mit lediglich 1 – 2 FPS. In Analogie hierzu wurden zwei verschiedene TWMPI-Aufnahmemodi etabliert: ein schneller Übersichts-Modus mit 4 FPS und ein etwas langsamerer aber dafür ebenfalls höher auflösender Modus mit 2 FPS zur präziseren Darstellung.

Da die benötigten Instrumente zur PTA an sich nicht TWMPI-bildgebend sind, mussten sie entsprechend präpariert und mittels Tracer markiert werden. Die Darstellung der Instrumente konnte durch Anwendung eines eigens hergestellten SPION-haltigen Klarlackes realisiert werden. Um den Lack anzubringen, musste die Spezialbeschichtung eines Führungsdrahtes an der Spitze entfernt und durch Lack ersetzt werden. Obwohl die angebrachte Lackmarkierung den Eingriff im in-vitro Setting unbeschadet überstand, ist ein derartig angefertigter Führungsdraht keine geeignete Option für ein in-vivo Experiment. Neben der potenziellen Patientengefährdung durch Ablösung des Lackes und folgender Mikroembolie kann auch nicht grundsätzlich davon ausgegangen werden, dass die besonderen Eigenschaften des Drahtes bezüglich Gleitfähigkeit und Flexibilität nach der Markierungsprozedur im gleichen Maße erhalten bleiben (102). Der verwendete Ballonkatheter wurde zu Beginn und Ende des Ballons ebenfalls mit SPION-Tracer markiert. Hierbei trägt der Lack auf den Außendurchmesser des Katheters auf, was zum einen bei engen Durchtrittsstellen problematisch sein kann und zum anderen einen mechanischen Abrieb der Lackmarkierung noch wahrscheinlicher macht als beim Führungsdraht. Die geforderte Darstellung der Instrumente im Rahmen dieses Experiments war durch die angewandte Markierung allerdings einwandfrei möglich. Für einen ähnlichen Ansatz der nachträglichen Markierung von auf dem Markt erhältlichen, konventionellen Instrumenten konnte bereits gezeigt werden, dass eine chemisch und mechanisch stabile Markierung dieser Art grundsätzlich möglich ist, ohne die funktionsgemäße Handhabung dadurch nennenswert einzuschränken (41). Darüber hinaus müssen jedoch noch diverse weitere Sicherheitsaspekte, wie beispielsweise eine potenzielle induktive Erwärmung der genutzten Instrumente unter MPI-Bildgebung, beachtet und erforscht werden (103, 104). Eine serienmäßige Herstellung von MPI geeigneten, sicheren Interventionsinstrumenten wäre im weiteren Verlauf sehr wünschenswert und für den Übergang zu in-vivo Experimenten essenziell.

Neben Phantomstudien reicht das begrenzte FOV der aktuellen MPI-Scanner zumeist allenfalls für Kleintier- bzw. Mausstudien (50, 51, 105-109). Im Rahmen einer aktuellen Phantomstudie wurde erstmals ein MPI-Scanner vorgestellt, dessen FOV derart groß ist (2D: 100 mm x 140 mm), dass es in etwa das Gehirn eines erwachsenen Menschen im Querschnitt abbilden können soll. Im Zuge dieser in-vitro Studie zur zerebralen MPI-Diagnostik konnte an einem Gehirnmodell erfolgreich eine simulierte Minderperfusion eines 42 ml fassenden Infarktgebietes dargestellt werden. Die benötigte Vergrößerung des FOV gelang in diesem Fall allerdings unter anderem auf Kosten der räumlichen Auflösung. Diese lag hierbei daher lediglich zwischen 6 mm und 28 mm (71). Eine derartig grobe Auflösung ist zur selektiven Darstellung einzelner peripherer Blutgefäße leider ungeeignet. TWMPI bietet im Vergleich zu anderen MPI-Ansätzen von Haus aus ein relativ großes FOV (50, 110, 111). Dieses ist vom Grundprinzip des TWMPI her besser skalierbar und könnte bei ähnlich großen Ausmaßen daher potenziell eine bessere räumliche Auflösung bei zugleich niedriger Latenz und hoher Bildwiederholungsrate bieten. Zusätzliche Forschung und Innovation bezüglich eines TWMPI-Scanners mit einem entsprechend großen FOV sind hierfür allerdings zunächst nötig und erstrebenswert. Auch wenn der Vergrößerung des FOV in der Theorie keine expliziten Grenzen gesetzt sind, müssen in der Praxis hardwareseitig noch potenzielle Problemstellen angegangen werden. Neben einer bestmöglichen Spulenordnung müssen auch Gesichtspunkte wie Energieversorgung und Hitzeentwicklung bzw. aktive Kühlung diesbezüglich betrachtet und optimiert werden (70, 112). Weiterhin müssen bezüglich der verwendeten Magnetfelder, analog zum MRT, auch die spezifische Absorptionsrate (SAR) und die periphere Nervenstimulation (PNS) bedacht werden, was zunächst Limitierungen für in-vivo Experimente mit sich bringt (55, 113, 114).

Auch dieses Teilexperiment unterlag diversen Limitationen eines in-vitro Versuchs. Die künstliche Stenose im Gefäßmodell war weitgehend zirkulär konzipiert und verhältnismäßig kurzstreckig. Dies entspricht zumeist nicht der Komplexität einer in-vivo Gefäßstenose. Die Auswirkungen auf die Flexibilität und Handhabung der verwendeten angepassten Instrumente könnten dadurch unterschätzt worden sein. Zudem wurde die Stenose genau mittig im FOV platziert und konnte so in ihrer Gesamtheit, ebenso wie das angewandte Instrumentarium, mittels Quasi-2D-Projektion optimal abgebildet werden. Die Entwicklung und Implementierung einer dreidimensionalen

Echtzeitdarstellung wie im Kapitel zuvor bereits erläutert, wäre hierfür ebenso wünschenswert, um der Komplexität einer realen Gefäßstruktur gerecht zu werden (58). Das verwendete Schlauchsystem wurde initial mit NaCl vorgefüllt, um im Rahmen der PTA eine Tracer-Bolusgabe in ein Blut führendes Gefäß zu simulieren. Allerdings gab es weder einen aktiven Fluss im Modellgefäß noch Verzweigungen vor der Stenose, wie es im realen Blutgefäßsystem der Fall wäre. Diese Faktoren könnten die abgebildete Bolusgabe verfälscht haben. Die angewandten niedrigfrequenten Magnetfelder im Bereich von 10 kHz bis 1 MHz werden vom, im Körper die Gefäße normalerweise umgebenden, Gewebe kaum abgeschwächt, sodass eine hintergrundfreie Darstellung unabhängig von der Eindringtiefe grundsätzlich problemlos möglich sein sollte (106). Allerdings ist bei längerer Untersuchungsdauer in-vivo eine Akkumulation von Tracer in den umgebenden Zellen möglich, was die exakte Darstellung und Abgrenzung des Gefäßlumens dadurch erschweren könnte (77). Der Weg des Instrumentariums durch das Schlauchsystem zum stenosierten Zielgebiet war durch den linearen Versuchsaufbau eindeutig vorgegeben, weshalb im Gegensatz zum klinischen Setting keine Navigation im Gefäßsystem stattfinden musste. Aufgrund der grundsätzlich hintergrundfreien Darstellung ist eine Orientierung anhand knöcherner Strukturen o.ä. wie bei anderen Bildgebungsmodalitäten für den Untersucher nicht möglich. Dieses Problem könnte allerdings durch eine bereits zuvor angesprochene Hybridbildgebung, wie sie für MPI schon mehrfach beschrieben wurde (62, 68, 78, 115), gelöst werden.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte die Machbarkeit einer PTA im Gefäßphantom insbesondere bezüglich räumlicher und zeitlicher Auflösung gezeigt werden. Hinsichtlich einer angestrebten Anwendbarkeit von MPI für minimalinvasive kardiovaskuläre Interventionen, wie einer PTA oder Stent-Platzierung, ist neben einer weiteren Verbesserung der räumlichen Auflösung wie im Kapitel zuvor genannt und dem oben beschriebenen Bedarf an speziell angefertigten Instrumenten aber vorrangig auch eine weitere Vergrößerung des FOV entscheidend. MPI befindet sich insgesamt noch in einem frühen Forschungsstadium, sodass weitere Verbesserungen durch intensive Forschung und damit einhergehende Weiterentwicklung der Technik in der kommenden Zeit erwartet werden können. Diverse Ansätze zur Vergrößerung des FOV, wie beispielsweise der Einsatz von Fokusfeldern oder Flicker-Algorithmen werden bereits kontinuierlich weiterentwickelt (69, 111, 116-125).

4.4 Ausblick und Zukunftsvision

Die Ergebnisse dieser Arbeit bekräftigen das grundlegende Potenzial von Magnetic Particle Imaging als mögliche Bildgebung für medizinische Zwecke. Wenn es gelingt, diese insgesamt noch junge Technik stetig weiterzuentwickeln, könnte es womöglich mit seinen spezifischen methodischen Stärken in unbestimmter Zukunft die ein oder andere Lücke zwischen den bereits etablierten Bildgebungen schließen. Bis das allerdings geschehen kann, müssen sich in fast allen Teilbereichen der MPI-Forschung noch weitere Erfolge einstellen. Um zunächst den Sprung von überwiegend in-vitro Experimenten zu Tierversuchsstudien und schließlich auch klinischen Studien zu schaffen, ist zunächst weitere Grundlagenforschung dringend erforderlich.

Am Beispiel der in dieser Arbeit durchgeführten PTA für eine potenzielle klinische Anwendung, lassen sich einige konkrete Aspekte, wie sie zum Teil auch im vorangegangenen Diskussionsteil jeweils schon kurz angesprochen wurden, benennen. Die Auflösung, vor allem die räumliche, muss zu aktuellen Goldstandards aufschließen. In dieser Arbeit konnte allerdings gezeigt werden, dass zumindest die zeitliche Auflösung, also Latenz und Bildwiederholungsrate, mit 100 ms und bis zu 5 FPS bereits in der Größenordnung etablierter medizinischer Bildgebungen lag. Weiterhin müsste das FOV derart groß sein, dass die zu untersuchenden Strukturen als Ganzes darin Platz finden. Das in dieser Arbeit verwendete TWMPI, als Variation des ursprünglichen Konzepts, bietet schon vom Grundprinzip her ein, im Vergleich zu anderen Scanner-Systemen, großes FOV an. Darüber hinaus ist neben der Forschung an der Hard- und Software des Scanners selbst, auch intensive Forschung bezüglich der zur Signalerzeugung benötigten SPION-Partikelsysteme nötig. Im Rahmen dieser Arbeit konnten mit Ferucarbotran schon gute Ergebnisse mit einem ehemals bereits für die Anwendung am Menschen zugelassenen MRT-Kontrastmittel erzielt werden. Im weiteren Verlauf müssen allerdings SPION-Tracer entwickelt werden, welche maßgeschneiderte Eigenschaften speziell für MPI innehaben. Unter diesen dedizierten MPI-SPION-Tracern müssen sich dann wiederum geeignete Kandidaten finden, welche für die jeweilige Anwendung auch eine Medikamentenzulassung erreichen können. Für zusätzlich benötigtes Material wie Führungsdrähte und Katheter konnte in dieser Arbeit

auch bereits gezeigt werden, dass eine Visualisierung mittels TWMPI durch Behandlung mit SPION-Tracer grundsätzlich ermöglicht werden kann. Für den weiteren Verlauf sind allerdings ausgeklügelter hergestellte Interventionswerkzeuge notwendig, welche nicht nachträglich von außen markiert werden müssen, sondern bei denen der SPION-Tracer beispielsweise bereits in einer Spezialbeschichtung integriert wird.

Keine dieser genannten Anforderungen scheint zum jetzigen Zeitpunkt unerreichbar und das wissenschaftliche Interesse an der Technik scheint nach wie vor zu steigen, wenn man die Zahl der Veröffentlichungen zum Thema seit der Erfindung betrachtet. Allein in der National Library of Medicine (PubMed.gov) wurden im Jahr 2020 bereits über 500 Beiträge mit dem Stichwort „Magnetic Particle Imaging“ verzeichnet. Die Technik könnte also nach gemeinsamem Bestreben tatsächlich einst für die klinische Anwendung ausgereift sein. Sollten dann auch noch Ansätze, die über das reine Nachahmen bestehender Techniken hinausgehen - wie beispielsweise ein einseitiges Scannersetup (36, 126) oder SPION-Tracer, die durch ein spezielles Coating nach einmaliger Gabe für lange Zeit im Blutfluss bleiben (82, 83) – verwirklicht worden sein, so könnte die Durchführung einer TWMPI-PTA durchaus futuristisch anmuten: Der Patient läge auf einer Untersuchungsliege, frei zugänglich von allen Seiten, da die benötigte Scannertechnik komplett unter der Liege verbaut wäre. Keiner der Anwesenden wäre ionisierender Strahlung ausgesetzt und müsste sich durch eine beschwerliche Bleischürze, einen Bleikragen oder eine Bleiglas-Brille schützen. Eine Bildgebung wäre nach einmaliger Injektion des SPION-Tracers zu jeder Zeit und beliebig lange möglich, da weder schädliche Röntgenstrahlung eingespart werden müsste noch für jede Aufnahme erneut der Moment der Kontrastmittelgabe angepasst werden müsste. Für alle Beteiligten wäre letztendlich mehr Komfort und Sicherheit gewährleistet und für den Patienten durch bessere Grundvoraussetzungen womöglich sogar noch bessere Therapieergebnisse. Es bleibt daher zu hoffen, dass mit den Experimenten und Erkenntnissen dieser Arbeit bereits ein Stückchen dazu beigetragen werden konnte, ein solches Szenario in Zukunft irgendwann möglich zu machen.

5 Zusammenfassung

Magnetic Particle Imaging (MPI) ist ein innovatives tomographisches Bildgebungsverfahren, mit dem Tracerpartikel äußerst sensitiv und schnell mehrdimensional abgebildet werden können. Die Methode basiert auf der nichtlinearen Magnetisierungsantwort superparamagnetischer Eisenoxidnanopartikel (SPION) in einem Messpunkt, welcher ein Messvolumen rastert. In vorliegender Arbeit wurde das sog. Traveling Wave MPI (TWMPI) Verfahren eingesetzt, wodurch im Vergleich zu konventionellen MPI-Scannern ein größeres Field of View (FOV) und eine geringere Latenz bis zur Bildanzeige erreicht werden konnte. TWMPI weist einige für medizinische Zwecke vielversprechende Eigenschaften auf: Es liefert zwei- und dreidimensionale Bildrekonstruktionen in Echtzeit mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung. Dabei ist die Bildgebung von Grund auf hintergrundfrei und erfordert keinerlei ionisierende Strahlung. Zudem ist die Technik äußerst sensitiv und kann SPION-Tracer noch in mikromolaren Konzentrationen detektieren.

Ziel dieser Arbeit war es daher zu untersuchen, inwiefern es mittels TWMPI möglich ist, künstliche Stenosen im Gefäßmodell visuell in Echtzeit darzustellen und quantitativ zu beurteilen sowie überdies eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA) im Gefäßmodell unter TWMPI-Echtzeit-Bildgebung durchzuführen.

Alle Experimente wurden in einem speziell angefertigten TWMPI-Scanner durchgeführt (JMU Würzburg, Experimentelle Physik V (Biophysik), FOV: $65 \times 29 \times 29 \text{ mm}^3$, Auflösung: ca. 1.5 - 2 mm). Die Lumen-Darstellungen erfolgten mittels des SPION-Tracers Ferucarbotran in einer Verdünnung von 1 : 50 (entspr. 10 mmol [Fe]/l). Das PTA-Instrumentarium wurde mit eigens hergestelltem ferucarbotranhaltigem Lack (100 mmol [Fe]/l) markiert. Für die verschiedenen Teilexperimente wurden den jeweiligen speziellen Anforderungen entsprechend mehrere Gefäßmodelle handgefertigt.

Für die visuelle Stenosequantifizierung wurden fünf starre Stenosephantome unterschiedlicher Stenosierung (0%, 25%, 50%, 75%, 100%) aus Polyoxymethylen hergestellt (l: 40 mm, ID: 8 mm). Die Gefäßmodelle wurden mehrfach zentral im FOV platziert und das stenosierte Lumen mittels sog. Slice-Scanning Modus (SSM, Einzelaufnahme inkl. 10 Mittelungen: 200 ms, Bildfrequenz: 5 Bilder pro Sekunde, Latenz: ca. 100 ms) als zweidimensionale Quasi-Projektionen abgebildet. Diese Aufnahmen ($n = 80$, 16 je Phantom) wurden mit einer einheitlichen Grauskalierung versehen und anschließend entsprechend den NASCET-Kriterien visuell ausgewertet.

Alle achtzig Aufnahmen waren unabhängig vom Stenosegrad aufgrund einheitlicher Fensterung sowie konstanter Scannerparameter untereinander gut vergleichbar. Niedriggradige Stenosen konnten insgesamt genauer abgebildet werden als höhergradige, was sich neben der subjektiven Bildqualität auch in geringeren Standardabweichungen zeigte (0%: 3.70 % \pm 2.71, 25%: 18.64 % \pm 1.84, 50%: 52.82 % \pm 3.66, 75%: 77.84 % \pm 14.77, 100%: 100 % \pm 0). Mit zunehmendem Stenosegrad kam es vermehrt zu geometrischen Verzerrungen im Zentrum, sodass bei den 75%-Stenosen eine breitere Streuung der Messwerte mit einer höheren Standardabweichung von 14.77% einherging. Leichte, randständige Artefakte konnten bei allen Datensätzen beobachtet werden.

Für die PTA wurden drei interaktive Gefäßmodelle aus Polyvinylchlorid (l: 100 mm, ID: 8 mm) mit zu- und abführendem Schlauchsystem entwickelt, welche mittels Kabelband von außen hochgradig eingengt werden konnten. Analog zu einer konventionellen PTA mittels röntgenbasierter digitaler Subtraktionsangiographie (DSA), wurden alle erforderlichen Arbeitsschritte (Gefäßdarstellung, Drahtpassage, Ballonplatzierung, Angioplastie, Erfolgskontrolle) unter (TW)MPI-Echtzeit-Bildgebung (Framerate: 2 - 4 FPS, Latenz: ca. 100 ms) abgebildet bzw. durchgeführt.

Im Rahmen der PTA war eine Echtzeit-Visualisierung der Stenose im Gefäßmodell durch Tracer-Bolusgabe sowie die Führung des markierten Instrumentariums zum Zielort möglich. Die Markierung der Instrumente hielt der Beanspruchung während der Prozedur stand und ermöglichte eine genaue Platzierung des Ballonkatheters. Die Stenose konnte mittels Angioplastie-Ballons unter Echtzeit-Darstellung gesprengt werden und der Interventionserfolg im Anschluss durch erneute Visualisierung des Lumens validiert werden.

Insgesamt zeigt sich MPI somit als adäquate Bildgebungstechnik für die beiden in der Fragestellung bzw. Zielsetzung definierten experimentellen Anwendungen. Stenosen im Gefäßmodell konnten erfolgreich in Echtzeit visualisiert und bildmorphologisch nach NASCET-Kriterien quantifiziert werden. Ebenso war eine PTA im Gefäßmodell unter TWMPI-Echtzeit-Bildgebung machbar. Diese Ergebnisse unterstreichen das grundlegende Potenzial von MPI für medizinische Zwecke. Um zu den bereits etablierten Bildgebungsmethoden aufzuschließen, ist jedoch weitere Forschung im Bereich der Scanner-Hard- und -Software sowie bezüglich SPION-Tracern nötig.

6 Summary

Magnetic Particle Imaging (MPI) is an innovative tomographic imaging method with which tracer particles can be depicted multidimensionally quickly and extremely sensitively. The method is based on the nonlinear magnetization response of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPION) in a measuring point that runs through a measurement volume. In the present work, the so-called Traveling Wave MPI (TWMPI) method was used, whereby a larger Field of View (FOV) and a lower latency from measurement to image display could be achieved compared to conventional MPI scanners. TWMPI has some promising properties for medical purposes: it delivers two- and three-dimensional image reconstructions in real time with high temporal and spatial resolution. The imaging is background-free by default and does not require any ionizing radiation. In addition, the technology is extremely sensitive and can detect SPION tracers in micromolar concentrations.

The aim of this work was therefore to investigate to what extent it is possible to use TWMPI to graphically visualize and quantitatively assess artificial stenoses in a phantom model in real time and furthermore to perform a percutaneous transluminal angioplasty (PTA) in a phantom model under TWMPI real-time imaging.

All experiments were carried out in a specially manufactured TWMPI scanner (JMU Würzburg, Experimental Physics V (Biophysics), FOV: 65 x 29 x 29 mm³, resolution: approx. 1.5 - 2 mm). Lumen visualization was achieved by use of the SPION tracer Ferucarbotran in a dilution of 1 : 50 (corresponding to 10 mmol [Fe] / l). The PTA instruments were marked with specially produced ferucarbotran-containing lacquer (100 mmol [Fe]/l). For the different sub-experiments, several vessel phantoms were custom-made according to the respective specific requirements.

For visual stenosis quantification, five rigid stenosis phantoms of different grade of stenosis (0%, 25%, 50%, 75%, 100%) were built from polyoxymethylene (l: 40 mm, ID: 8 mm). The vessel phantoms were placed centrally in the FOV several times and the stenotic lumen was depicted as two-dimensional quasi-projections using a so-called slice scanning mode (SSM, single recording incl. averaging 10-fold: 200 ms, frame rate: 5 frames per second, latency: approx. 100 ms). A uniform gray scaling was applied to these images (n = 80, 16 per phantom) before they were visually evaluated according to the NASCET criteria.

Due to the uniform gray scaling, display settings and constant scanner parameters, all eighty images were well comparable with each other, regardless of the degree of stenosis. Overall, low-grade stenoses could be depicted more accurately than higher-grade ones, which, in addition to the subjective image quality, was also reflected in lower standard deviations (0%: $3.70 \% \pm 2.71$, 25%: $18.64 \% \pm 1.84$, 50%: $52.82 \% \pm 3.66$, 75%: $77.84 \% \pm 14.77$, 100%: $100 \% \pm 0$). With increasing degree of stenosis, geometric distortions in the center increased, so that within the 75% stenoses a wider spread of the measured values led to a higher standard deviation of 14.77%. Faint, marginal artifacts could be observed over all data sets.

For PTA, three interactive vessel phantoms made of polyvinyl chloride (l: 100 mm, ID: 8 mm) were developed with additional tubing to and from the phantom. These vessel phantoms could be highly constricted from the outside by use of cable ties. Analogous to a conventional PTA using X-ray-based digital subtraction angiography (DSA), all necessary steps (vascular visualization, wire passage, balloon placement, angioplasty, control imaging) were depicted by resp. carried out under (TW)MPI real-time imaging (frame rate: 2 – 4 FPS, latency: approx. 100 ms).

During the PTA, real-time visualization of the stenosis in the vascular phantom by tracer bolus administration as well as guidance of the marked instruments to the destination was possible. The marking of the instruments withstood the stress during the procedure and allowed an accurate placement of the balloon catheter. The stenosis could be dilated with an angioplasty balloon under real-time imaging and the intervention success could then be validated by re-visualization of the lumen.

Overall, MPI thus proves to be an adequate imaging technique in regard of the two experimental applications defined in the questions and aims of this study. Stenoses in a vascular phantom could be successfully visualized in real time and quantified visually according to NASCET criteria. Furthermore, a PTA in a vascular phantom guided by TWMPI real-time imaging was feasible. These findings underscore the fundamental potential of MPI for medical purposes. In order to catch up with the already established imaging methods, however, further research is needed in the field of scanner hard- and software as well as regarding SPION tracers.

7 Literaturverzeichnis

1. Glasser O, Boveri M. Wilhelm Conrad Röntgen und die Geschichte der Röntgenstrahlen. Berlin: Springer; 1931. X, 337 S. p.
2. Van Tiggelen R. Contributions of radiology to surgery. A history older than a century. *Histoire des sciences medicales*. 2012;46(2):175-81.
3. Rösch J, Keller FS, Kaufman JA. The Birth, Early Years, and Future of Interventional Radiology. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2003;14(7):841-53.
4. Ohana O, Soffer S, Zimlichman E, Klang E. Overuse of CT and MRI in paediatric emergency departments. *The British journal of radiology*. 2017.
5. Bulas D, Egloff A. Benefits and risks of MRI in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2013;37(5):301-4.
6. Bley TA. Imaging studies in the diagnosis of large vessel vasculitis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2007;25(1 Suppl 44):S60-1.
7. Hehrmann R, Klein D, Mayer D, Ploner O. Risk of hyperthyroidism in examinations with contrast media. *Aktuelle Radiologie*. 1996;6(5):243-8.
8. Alves R. Contrast-induced nephropathy - an entity to bear in mind and to prevent: A nephrological perspective. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2018.
9. Kim TH, Yoon SH, Lee SY, Choi YH, Park CM, Kang HR, et al. Biphasic and protracted anaphylaxis to iodinated contrast media. *Eur Radiol*. 2017.
10. Dotter C. Cardiac catheterization and angiographic technics of the future. Background and current status of clinical catheter angiography. *Ceskoslovenska radiologie*. 1965;19(4):217-36.
11. Wallace S. Interventional radiology. *Cancer*. 1976;37(1 suppl):517-31.
12. Wallace S, Goldstein HM. Intravascular occlusive therapy: use of interventional radiology in cancer patients. *Postgrad Med*. 1976;59(2):141-6.
13. Rubinstein ZJ, Morag B, Itzchak Y. Interventional therapeutic procedures in radiology. *Isr J Med Sci*. 1980;16(12):831-42.
14. Grüntzig A, Kumpe DA. Technique of percutaneous transluminal angioplasty with the Grüntzig balloon catheter. *AJR Am J Roentgenol*. 1979;132(4):547-52.
15. Antoniou GA, Georgiadis GS, Antoniou SA, Makar RR, Smout JD, Torella F. Bypass surgery for chronic lower limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):Cd002000.
16. Laurila J, Brommels M, Standertskjöld-Nordenstam CG, Leinonen S, Lepäntalo M, Edgren J, et al. Cost-effectiveness of Percutaneous Transluminal Angioplasty (PTA) Versus Vascular Surgery in Limb-threatening Ischaemia. *Int J Angiol*. 2000;9(4):214-9.
17. Staniszewska MA, Jankowski J. [Personnel exposure during interventional radiologic procedures]. *Med Pr*. 2000;51(6):563-71.

18. Little MP, Kitahara CM, Cahoon EK, Bernier MO, Velazquez-Kronen R, Doody MM, et al. Occupational radiation exposure and risk of cataract incidence in a cohort of US radiologic technologists. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(12):1179-91.
19. Simon SL. Organ-specific external dose coefficients and protective apron transmission factors for historical dose reconstruction for medical personnel. *Health Phys.* 2011;101(1):13-27.
20. Omary RA, Frayne R, Unal O, Warner T, Korosec FR, Mistretta CA, et al. MR-guided angioplasty of renal artery stenosis in a pig model: a feasibility study. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR.* 2000;11(3):373-81.
21. Le Blanche AF, Rossert J, Wassef M, Levy B, Bigot JM, Boudghene F. MR-Guided PTA in experimental bilateral rabbit renal artery stenosis and MR angiography follow-up versus histomorphometry. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2000;23(5):368-74.
22. Raman VK, Lederman RJ. Interventional cardiovascular magnetic resonance imaging. *Trends Cardiovasc Med.* 2007;17(6):196-202.
23. Busse H, Kahn T, Moche M. Techniques for Interventional MRI Guidance in Closed-Bore Systems. *Top Magn Reson Imaging.* 2018;27(1):9-18.
24. Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: history and epidemiology. *Radiol Clin North Am.* 2009;47(5):827-31, vi.
25. Mathur M, Jones JR, Weinreb JC. Gadolinium Deposition and Nephrogenic Systemic Fibrosis: A Radiologist's Primer. *Radiographics.* 2020;40(1):153-62.
26. Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB, International Society for Magnetic Resonance in M. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol.* 2017;16(7):564-70.
27. Choi JW, Moon WJ. Gadolinium Deposition in the Brain: Current Updates. *Korean J Radiol.* 2019;20(1):134-47.
28. Patel BN, Boltyenkov AT, Martinez MG, Mastrodicasa D, Marin D, Jeffrey RB, et al. Cost-effectiveness of dual-energy CT versus multiphase single-energy CT and MRI for characterization of incidental indeterminate renal lesions. *Abdom Radiol (NY).* 2020;45(6):1896-906.
29. Gleich B, Weizenecker J. Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles. *Nature.* 2005;435(7046):1214-7.
30. Wang YX, Hussain SM, Krestin GP. Superparamagnetic iron oxide contrast agents: physicochemical characteristics and applications in MR imaging. *Eur Radiol.* 2001;11(11):2319-31.
31. Lawaczeck R, Bauer H, Frenzel T, Hasegawa M, Ito Y, Kito K, et al. Magnetic iron oxide particles coated with carboxydextran for parenteral administration and liver contrasting. Pre-clinical profile of SH U555A. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987).* 1997;38(4 Pt 1):584-97.
32. Vogel P, Rückert MA, Jakob PM, Behr VC. μ MPI—Initial Experiments With an Ultrahigh Resolution MPI. *IEEE Transactions on Magnetics.* 2015;51(2):1-4.

33. Graeser M, Knopp T, Szwargulski P, Friedrich T, von Gladiss A, Kaul M, et al. Towards Picogram Detection of Superparamagnetic Iron-Oxide Particles Using a Gradiometric Receive Coil. *Sci Rep.* 2017;7(1):6872.
34. Vogel P, Ruckert MA, Klauer P, Kullmann WH, Jakob PM, Behr VC. Superspeed Traveling Wave Magnetic Particle Imaging. *IEEE Transactions on Magnetics.* 2015;51(2):1-3.
35. Weizenecker J, Borgert J, Gleich B. A simulation study on the resolution and sensitivity of magnetic particle imaging. *Phys Med Biol.* 2007;52(21):6363-74.
36. Wojtczyk H, Bringout G, Tenner W, Graeser M, Gruttner M, Sattel TF, et al. Comparison of Open Scanner Designs for Interventional Magnetic Particle Imaging. *Biomed Tech (Berl).* 2013;58 Suppl 1.
37. Salamon J, Hofmann M, Jung C, Kaul MG, Werner F, Them K, et al. 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.* 2016;11(6):e0156899.
38. Herz S, Vogel P, Kampf T, Dietrich P, Veldhoen S, Ruckert MA, et al. Magnetic Particle Imaging-Guided Stenting. *J Endovasc Ther.* 2019;26(4):512-9.
39. Herz S, Vogel P, Dietrich P, Kampf T, Ruckert MA, Kickuth R, et al. Magnetic Particle Imaging Guided Real-Time Percutaneous Transluminal Angioplasty in a Phantom Model. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018;41(7):1100-5.
40. Haegele J, Vaalma S, Panagiotopoulos N, Barkhausen J, Vogt FM, Borgert J, et al. Multi-color magnetic particle imaging for cardiovascular interventions. *Phys Med Biol.* 2016;61(16):N415-26.
41. Haegele J, Cremers S, Rahmer J, Franke J, Vaalma S, Heidenreich M, et al. Magnetic Particle Imaging: A Resovist based Marking Technology for Guide Wires and Catheters for Vascular Interventions. *IEEE Trans Med Imaging.* 2016.
42. Dietrich P, Vogel P, Kampf T, Ruckert MA, Behr VC, Bley TA, et al. Near real-time magnetic particle imaging for visual assessment of vascular stenosis in a phantom model. *Phys Med.* 2021;81:210-4.
43. Vogel P, Ruckert MA, Klauer P, Kullmann WH, Jakob PM, Behr VC. Traveling wave magnetic particle imaging. *IEEE Trans Med Imaging.* 2014;33(2):400-7.
44. Vogel P. Traveling Wave Magnetic Particle Imaging [dissertation]. Würzburg: University of Würzburg; 2015.
45. Herz S, Vogel P, Kampf T, Ruckert MA, Veldhoen S, Behr VC, et al. Magnetic Particle Imaging for Quantification of Vascular Stenoses: A Phantom Study. *IEEE Trans Med Imaging.* 2018;37(1):61-7.
46. Vaalma S, Rahmer J, Panagiotopoulos N, Duschka RL, Borgert J, Barkhausen J, et al. Magnetic Particle Imaging (MPI): Experimental Quantification of Vascular Stenosis Using Stationary Stenosis Phantoms. *PLoS One.* 2017;12(1):e0168902.

47. Haegele J, Rahmer J, Gleich B, Borgert J, Wojtczyk H, Panagiotopoulos N, et al. Magnetic particle imaging: visualization of instruments for cardiovascular intervention. *Radiology*. 2012;265(3):933-8.
48. Kaul MG, Salamon J, Knopp T, Ittrich H, Adam G, Weller H, et al. Magnetic particle imaging for in vivo blood flow velocity measurements in mice. *Phys Med Biol*. 2018;63(6):064001.
49. Kaul MG, Weber O, Heinen U, Reitmeier A, Mummert T, Jung C, et al. Combined Preclinical Magnetic Particle Imaging and Magnetic Resonance Imaging: Initial Results in Mice. *Rofo*. 2015;187(5):347-52.
50. Weizenecker J, Gleich B, Rahmer J, Dahnke H, Borgert J. Three-dimensional real-time in vivo magnetic particle imaging. *Phys Med Biol*. 2009;54(5):L1-L10.
51. Vogel P, Ruckert MA, Klauer P, Kullmann WH, Jakob PM, Behr VC. First in vivo traveling wave magnetic particle imaging of a beating mouse heart. *Phys Med Biol*. 2016;61(18):6620-34.
52. Kaul MG, Mummert T, Graeser M, Salamon J, Jung C, Tahir E, et al. Pulmonary blood volume estimation in mice by magnetic particle imaging and magnetic resonance imaging. *Sci Rep*. 2021;11(1):4848.
53. Gleich B, Weizenecker J, Borgert J. Experimental results on fast 2D-encoded magnetic particle imaging. *Phys Med Biol*. 2008;53(6):N81-4.
54. Goodwill PW, Conolly SM. The X-space formulation of the magnetic particle imaging process: 1-D signal, resolution, bandwidth, SNR, SAR, and magnetostimulation. *IEEE Trans Med Imaging*. 2010;29(11):1851-9.
55. Saritas EU, Goodwill PW, Zhang GZ, Conolly SM. Magnetostimulation limits in magnetic particle imaging. *IEEE Trans Med Imaging*. 2013;32(9):1600-10.
56. Vogel P, Klauer P, Ruckert MA, Bley TA, Kullmann WH, Jakob PM, et al. Dynamic Linear Gradient Array for Traveling Wave Magnetic Particle Imaging. *IEEE Transactions on Magnetics*. 2018;54(2):1-9.
57. Vogel P, Rückert M, Klauer P, Kullmann W, Jakob P, Behr V. Slicing frequency mixed traveling wave for 3D magnetic particle imaging. *Magnetic Particle Imaging: Springer*; 2012. p. 231-5.
58. Vogel P, Rückert MA, Klauer P, Herz S, Kampf T, Bley T, et al. Real-time 3D Dynamic Rotating Slice-Scanning Mode for Traveling Wave MPI. *Int J Mag Part Imag*. 2017;3(2).
59. Vogel P, Ruckert MA, Klauer P, Kullmann WH, Jakob PM, Behr VC. Rotating Slice Scanning Mode for Traveling Wave MPI. *IEEE Transactions on Magnetics*. 2015;51(2):1-3.
60. Hünnerbein R. Durchleuchtung und digitale Subtraktionsangiografie (DSA). In: Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, editors. *Duale Reihe Radiologie*. 4., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2017.
61. Harrington DP, Boxt LM, Murray PD. Digital subtraction angiography: overview of technical principles. *AJR Am J Roentgenol*. 1982;139(4):781-6.

62. Vogel P, Lothar S, Ruckert MA, Kullmann WH, Jakob PM, Fidler F, et al. MRI Meets MPI: a bimodal MPI-MRI tomograph. *IEEE Trans Med Imaging*. 2014;33(10):1954-9.
63. Vogel P, Herz S, Kampf T, Rückert MA, Bley TA, Behr VC. Low Latency Real-time Reconstruction for MPI Systems. *Int J Mag Part Imag*. 2017;3(2).
64. Vogel P, Ruckert MA, Kampf T, Herz S, Stang A, Wockel L, et al. Superspeed Bolus Visualization for Vascular Magnetic Particle Imaging. *IEEE Trans Med Imaging*. 2020;39(6):2133-9.
65. Bley TA, Francois CJ, Schiebler ML, Wieben O, Takei N, Brittain JH, et al. Non-contrast-enhanced MRA of renal artery stenosis: validation against DSA in a porcine model. *Eur Radiol*. 2016;26(2):547-55.
66. Herz S, Vogel P, Kampf T, Rückert MA, Behr VC, Bley TA. Selective signal suppression in traveling wave MPI: Focusing on areas with low concentration of magnetic particles. *International Journal on Magnetic Particle Imaging*. 2017;3(2).
67. Seiler A, Nöth U, Hok P, Reiländer A, Maiworm M, Baudrexel S, et al. Multiparametric Quantitative MRI in Neurological Diseases. *Frontiers in Neurology*. 2021;12(287).
68. Klauer P, Vogel P, Ruckert MA, Kullmann WH, Jakob PM, Behr VC. Bimodal TWMPI-MRI Hybrid Scanner—Coil Setup and Electronics. *IEEE Transactions on Magnetics*. 2015;51(2):1-4.
69. Weber M, Beuke J, von Gladiss A, Gräfe K, Vogel P, Behr VC, et al. Novel field geometry using two Halbach cylinders for FFL-MPI. *International Journal on Magnetic Particle Imaging*. 2018;4(2).
70. Vogel P, Kampf T, Rückert MA, Behr VC. Novel Fabrication Method for Nested Saddle Coils. *IEEE Transactions on Magnetics*. 2020;56(9):1-6.
71. Gräser M, Thieben F, Szwargulski P, Werner F, Gdaniec N, Boberg M, et al. Human-sized magnetic particle imaging for brain applications. *Nature communications*. 2019;10(1):1-9.
72. Rahmer J, Halkola A, Gleich B, Schmale I, Borgert J. First experimental evidence of the feasibility of multi-color magnetic particle imaging. *Phys Med Biol*. 2015;60(5):1775-91.
73. Nakajima H, Ichikawa T. [MR contrast agent: resovist (SH U 555A)]. *Nihon Rinsho*. 2001;59 Suppl 6:328-32.
74. Reimer P, Balzer T. Ferucarbotran (Resovist): a new clinically approved RES-specific contrast agent for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development, and applications. *Eur Radiol*. 2003;13(6):1266-76.
75. Fulop T, Nemes R, Meszaros T, Urbanics R, Kok RJ, Jackman JA, et al. Complement activation in vitro and reactogenicity of low-molecular weight dextran-coated SPIONs in the pig CARPA model: Correlation with physicochemical features and clinical information. *J Control Release*. 2018;270:268-74.
76. Daldrup-Link HE. Ten things you might not know about iron oxide nanoparticles. *Radiology*. 2017;284(3):616-29.

77. Kooi ME, Cappendijk VC, Cleutjens KB, Kessels AG, Kitslaar PJ, Borgers M, et al. Accumulation of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in human atherosclerotic plaques can be detected by in vivo magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2003;107(19):2453-8.
78. Franke J, Baxan N, Lehr H, Heinen U, Reinartz S, Schnorr J, et al. Hybrid MPI-MRI System for Dual-Modal In Situ Cardiovascular Assessments of Real-Time 3D Blood Flow Quantification-A Pre-Clinical In Vivo Feasibility Investigation. *IEEE Trans Med Imaging*. 2020;39(12):4335-45.
79. Southern P, Pankhurst QA. Commentary on the clinical and preclinical dosage limits of interstitially administered magnetic fluids for therapeutic hyperthermia based on current practice and efficacy models. *Int J Hyperthermia*. 2018;34(6):671-86.
80. Winter A, Kowald T, Paulo TS, Goos P, Engels S, Gerullis H, et al. Magnetic resonance sentinel lymph node imaging and magnetometer-guided intraoperative detection in prostate cancer using superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:6689-98.
81. Sillerud LO, Solberg NO, Chamberlain R, Orlando RA, Heidrich JE, Brown DC, et al. SPION-enhanced magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease plaques in A β PP/PS-1 transgenic mouse brain. *J Alzheimers Dis*. 2013;34(2):349-65.
82. Kaul MG, Mummert T, Jung C, Salamon J, Khandhar AP, Ferguson RM, et al. In vitro and in vivo comparison of a tailored magnetic particle imaging blood pool tracer with Resovist. *Phys Med Biol*. 2017;62(9):3454-69.
83. Rahmer J, Antonelli A, Sfara C, Tiemann B, Gleich B, Magnani M, et al. Nanoparticle encapsulation in red blood cells enables blood-pool magnetic particle imaging hours after injection. *Phys Med Biol*. 2013;58(12):3965-77.
84. Bauer LM, Situ SF, Griswold MA, Samia AC. Magnetic Particle Imaging Tracers: State-of-the-Art and Future Directions. *J Phys Chem Lett*. 2015;6(13):2509-17.
85. Khandhar AP, Keselman P, Kemp SJ, Ferguson RM, Goodwill PW, Conolly SM, et al. Evaluation of PEG-coated iron oxide nanoparticles as blood pool tracers for preclinical magnetic particle imaging. *Nanoscale*. 2017;9(3):1299-306.
86. Ferguson RM, Khandhar AP, Kemp SJ, Arami H, Saritas EU, Croft LR, et al. Magnetic particle imaging with tailored iron oxide nanoparticle tracers. *IEEE Trans Med Imaging*. 2015;34(5):1077-84.
87. Vogel P, Kampf T, Rückert M, Grüttner C, Kowalski A, Teller H, et al. Synomag®: The new high-performance tracer for magnetic particle imaging. *International Journal on Magnetic Particle Imaging*. 2021;7(1).
88. Antonelli A, Szwargulski P, Scarpa ES, Thieben F, Cordula G, Ambrosi G, et al. Development of long circulating magnetic particle imaging tracers: use of novel magnetic nanoparticles and entrapment into human erythrocytes. *Nanomedicine (Lond)*. 2020;15(8):739-53.
89. Abdelaal E, Plourde G, MacHaalany J, Arsenault J, Rimac G, Dery JP, et al. Effectiveness of low rate fluoroscopy at reducing operator and patient radiation dose during transradial coronary angiography and interventions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(5):567-74.

90. Jacquet W, Cleymaet RG, Bottenberg P. Grey value contrast sensitivity of dental practitioners in function of luminance and age. *Dentomaxillofac Radiol.* 2019;48(6):20180398.
91. Kimpe T, Tuytschaever T. Increasing the number of gray shades in medical display systems--how much is enough? *J Digit Imaging.* 2007;20(4):422-32.
92. Raff GL, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Boxt LM, Budoff MJ, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary computed tomographic angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2009;3(2):122-36.
93. Vogel P, Kampf T, Rückert MA, Behr VC. Flexible and dynamic patch reconstruction for traveling wave magnetic particle imaging. *International Journal on Magnetic Particle Imaging.* 2016;2(2):1-11.
94. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med.* 2007;48(6):932-45.
95. Dutz S, Stang A, Wöckel L, Kosch O, Vogel P, Behr VC, et al. A dynamic bolus phantom for the evaluation of the spatio-temporal resolution of MPI scanners. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials.* 2021;519:167446.
96. Knopp T, Hofmann M. Online reconstruction of 3D magnetic particle imaging data. *Phys Med Biol.* 2016;61(11):N257-67.
97. Lin E, Alessio A. What are the basic concepts of temporal, contrast, and spatial resolution in cardiac CT? *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2009;3(6):403-8.
98. Hickethier T, Wenning J, Doerner J, Maintz D, Michels G, Bunck AC. Fourth update on CT angiography of coronary stents: in vitro evaluation of 24 novel stent types. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987).* 2018;59(9):1060-5.
99. Wegner F, Friedrich T, von Gladiss A, Grzyska U, Sieren MM, Ludtke-Buzug K, et al. Magnetic Particle Imaging: Artifact-Free Metallic Stent Lumen Imaging in a Phantom Study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020;43(2):331-8.
100. Vogel P, Ruckert MA, Kemp SJ, Khandhar AP, Ferguson RM, Herz S, et al. Micro-Traveling Wave Magnetic Particle Imaging—Sub-Millimeter Resolution With Optimized Tracer LS-008. *IEEE Transactions on Magnetism.* 2019;55(10):1-7.
101. Vogel P, Rückert M, Kemp S, Khandhar A, Ferguson R, Vilter A, et al. Micro traveling wave MPI—initial results with optimized tracer LS-008. *Proceedings of IWMP.* 2016:139.
102. Ogata N, Goto K, Uda K. An evaluation of the Physical Properties of Current Microcatheters and Guidewires. The Development of the "Catheter-glide Approach" in Response to Weaknesses of Current Materials. *Interv Neuroradiol.* 1997;3(1):65-80.
103. Duschka RL, Wojtczyk H, Panagiotopoulos N, Haegele J, Bringout G, Buzug TM, et al. Safety measurements for heating of instruments for cardiovascular interventions in magnetic particle imaging (MPI) - first experiences. *J Healthc Eng.* 2014;5(1):79-93.
104. Konings MK, Bartels LW, Smits HF, Bakker CJ. Heating around intravascular guidewires by resonating RF waves. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 2000;12(1):79-85.

105. Yu EY, Chandrasekharan P, Berzon R, Tay ZW, Zhou XY, Khandhar AP, et al. Magnetic particle imaging for highly sensitive, quantitative, and safe in vivo gut bleed detection in a murine model. *ACS nano*. 2017;11(12):12067-76.
106. Zheng B, Vazin T, Goodwill PW, Conway A, Verma A, Saritas EU, et al. Magnetic Particle Imaging tracks the long-term fate of in vivo neural cell implants with high image contrast. *Sci Rep*. 2015;5:14055.
107. Zhou XY, Jeffris KE, Elaine YY, Zheng B, Goodwill PW, Nahid P, et al. First in vivo magnetic particle imaging of lung perfusion in rats. *Physics in Medicine & Biology*. 2017;62(9):3510.
108. Cooley CZ, Mandeville JB, Mason EE, Mandeville ET, Wald LL. Rodent cerebral blood volume (CBV) changes during hypercapnia observed using magnetic particle imaging (MPI) detection. *NeuroImage*. 2018;178:713-20.
109. Ludewig P, Gdaniec N, Sedlacik J, Forkert ND, Szwargulski P, Graeser M, et al. Magnetic particle imaging for real-time perfusion imaging in acute stroke. *ACS nano*. 2017;11(10):10480-8.
110. Knopp T, Gdaniec N, Moddel M. Magnetic particle imaging: from proof of principle to preclinical applications. *Phys Med Biol*. 2017;62(14):R124-R78.
111. Schmale I, Rahmer J, Gleich B, Kanzenbach J, Schmidt J, Bontus C, et al., editors. First phantom and in vivo MPI images with an extended field of view. *Medical Imaging 2011: Biomedical Applications in Molecular, Structural, and Functional Imaging; 2011: International Society for Optics and Photonics*.
112. Vogel P, Kampf T, Herz S, Rückert MA, Bley TA, Behr VC. Adjustable Hardware Lens for Traveling Wave Magnetic Particle Imaging. *IEEE Transactions on Magnetics*. 2020;56(11):1-6.
113. Dossel 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 (Berl)*. 2013;58(6):611-21.
114. Schmale I, Gleich B, Schmidt J, Rahmer J, Bontus C, Eckart R, et al., editors. Human PNS and SAR study in the frequency range from 24 to 162 kHz. 2013 International Workshop on Magnetic Particle Imaging (IWMPI); 2013 23-24 March 2013.
115. Vogel P, Markert J, Rückert MA, Herz S, Keßler B, Dremel K, et al. Magnetic Particle Imaging meets Computed Tomography: first simultaneous imaging. *Sci Rep*. 2019;9(1):12627.
116. Bakenecker AC, Schumacher J, Blümmler P, Gräfe K, Ahlborg M, T MB. A concept for a magnetic particle imaging scanner with Halbach arrays. *Phys Med Biol*. 2020;65(19):195014.
117. Knopp T, Them K, Kaul M, Gdaniec N. Joint reconstruction of non-overlapping magnetic particle imaging focus-field data. *Physics in Medicine & Biology*. 2015;60(8):L15.
118. Szwargulski P, Moddel M, Gdaniec N, Knopp T. Efficient Joint Image Reconstruction of Multi-Patch Data Reusing a Single System Matrix in Magnetic Particle Imaging. *IEEE Trans Med Imaging*. 2019;38(4):932-44.

119. Gdaniec N, Boberg M, Moddel M, Szwargulski P, Knopp T. Suppression of Motion Artifacts Caused by Temporally Recurring Tracer Distributions in Multi-Patch Magnetic Particle Imaging. *IEEE Trans Med Imaging*. 2020;39(11):3548-58.
120. Boberg M, Knopp T, Szwargulski P, Moddel M. Generalized MPI Multi-Patch Reconstruction Using Clusters of Similar System Matrices. *IEEE Trans Med Imaging*. 2020;39(5):1347-58.
121. Boberg M, Knopp T, Möddel M. Reducing displacement artifacts by warping system matrices in efficient joint multi-patch magnetic particle imaging. *International Journal on Magnetic Particle Imaging*. 2020;6(2 Suppl 1).
122. Grosser M, Boberg M, Bahe M, Knopp T. Enhanced compressed sensing recovery of multi-patch system matrices in MPI. *International Journal on Magnetic Particle Imaging*. 2020;6(2 Suppl 1).
123. Gleich B, Weizenecker J, Timminger H, Bontus C, Schmale I, Rahmer J, et al., editors. Fast MPI demonstrator with enlarged field of view. *Proc ISMRM*; 2010.
124. Rahmer J, Gleich B, Bontus C, Schmale I, Schmidt J, Kanzenbach J, et al., editors. Results on rapid 3D magnetic particle imaging with a large field of view. *Proc ISMRM*; 2011.
125. Kaethner C, Ahlborg M, Buzug T, editors. Focus field based trajectory elongation in MPI. 2015 5th International Workshop on Magnetic Particle Imaging (IWMPI); 2015: IEEE.
126. Gräfe K, Gladiss Av, Bringout G, Ahlborg M, Buzug TM. 2D Images Recorded With a Single-Sided Magnetic Particle Imaging Scanner. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2016;35(4):1056-65.

Appendix

I. Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie	MRA	Magnetresonanzangiographie
CTA	CT-Angiographie	MRT	Magnetresonanztomographie
dLGA	dynamic Linear Gradient Array, dynamisches lineares Gradientenarray	NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
DSA	digitale Subtraktionsangiographie	PET	Positronen-Emissions-Tomographie
Fe	Ferrum, Eisen	PNS	Peripheral Nerve Stimulation, periphere Nervenstimulation
FFL	Field Free Line, feldfreie Linie	PTA	perkutane transluminale Angioplastie
FFP	Field Free Point, feldfreier Punkt	SAR	Specific Absorption Rate, spezifische Absorptionsrate
FOV	Field of View, Sichtfeld	SNR	Signal-to-Noise-Ratio, Signal-zu-Rausch-Verhältnis
FPS	frames per second, Bilder pro Sekunde	SPIO(N)	Superparamagnetic Iron Oxide (Nanoparticle), superparamagnetische Eisenoxid(-nanopartikel)
i.a.	intra-arteriell	(r)SSM	(rotating) Slice-Scanning-Mode
i.v.	intra-venös	TWMPI	Traveling Wave MPI
KM	Kontrastmittel		
LSM	Line-Scanning-Mode		
MPA	MPI-Angiographie		
MPI	Magnetic Particle Imaging		

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1 Ausrichtung superparamagnetischer Eisenoxidnanopartikel (SPIONs) mit dem Modulationsmagnetfeld. Werden SPIONs einem äußeren Magnetfeld ausgesetzt, richten sie sich gemäß diesem aus. Handelt es sich dabei um ein Wechselfeld, so schwingen die SPIONs mit diesem mit..... - 7 -

Abbildung 2.2 Grundkonzept des MPI: Entstehung des feldfreien Punkts (FFP). Zwei gegenläufig konfigurierte Permanentmagnete magnetisieren ein Field of View (FOV). Im Zentrum löschen sich die Magnetfelder aus und es entsteht ein feldfreier Punkt (FFP)(grau). Im FOV vorhandene superparamagnetische Eisenoxide (SPIONs)(türkis) sind außerhalb des FFPs in ihrer Ausrichtung durch das Selektionsfeld fixiert. Im FFP können die SPIONs mit dem Modulationsfeld schwingen. Die Magnetisierungsantwort inklusive höherer Harmonischer der Modulationsfrequenz können von einer Messspule detektiert werden. Adaptiert nach Herz et al (39), Springer Nature, CardioVascular and Interventional Radiology, 2018. - 8 -

Abbildung 2.3 Grundkonzept des TWMPI. Dynamisch lineares Gradientenarray (dLGA). Beide Abbildungen zeigen einen Spulengang (grau/rot). (A) Die Abbildung zeigt zwei in Maxwell-Konfiguration gegeneinander geschaltete Spulen (rot). Die gegenläufigen Magnetfelder erzeugen ein magnetisch gesättigtes Field of View (FOV) mit einem zentralen feldfreien Punkt (FFP). (B) Dynamisches lineares Gradientenarray (dLGA). Die Abbildung zeigt in Reihe geschaltete Spulenpaare in Maxwell-Konfiguration. Durch zeitlich versetztes Ansteuern der Spulenpaare verschiebt sich das FOV und der FFP im dLGA entlang der zentralen Achse ohne externes Antriebsfeld. Adaptiert nach Vogel et al. (43), IEEE Transactions on Medical Imaging, 2014. - 9 -

Abbildung 2.4 Aufnahme-Modi des TWMPI-Scanners. Zusätzlich zu den Spulen des dynamischen linearen Gradientenarrays (dLGA)(grau) ist ein Spulenpaar in Helmholtz-Konfiguration (rot/grün) senkrecht zur Längsachse des dLGA angeordnet. Durch dieses Antriebsspulenpaar kann die Bahn des feldfreien Punktes (FFP) beeinflusst werden. (A) Beim Line-Scanning-Mode wird die Bahn des FFP nach Abschluss eines kompletten Durchlaufs von links nach rechts stückweise verschoben. (B) Beim Slice-

Scanning-Mode wird die Bahn des FFP während eines Durchlaufes von links nach rechts sinusartig in der Zentralebene moduliert. Adaptiert nach Vogel et al (43), IEEE Transactions on Medical Imaging, 2014.- 10 -

Abbildung 2.5 Durchleuchtungsgerät. Konzept der Röntgenfluoroskopie.

Das Bild skizziert die Funktionsweise einer Angiographie-Maschine mit Röntgenröhre und Aufnahmeeinheit. Die Röntgenstrahlen der Röntgenröhre (A) durchlaufen das Untersuchungsobjekt (B) und treffen auf die Bildverstärkerröhre (C). Das digitalisierte Bild wird von dort auf den Monitor übertragen (D).- 11 -

Abbildung 2.6 Prinzip der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA). (A)

Maskenbild mit exemplarischem Gefäß (unkontrastiert) und Knochen. (B) Kontrastmittelaufnahme mit kontrastiertem Gefäß und Knochen. (C) Errechnete DSA-Aufnahme mit heraussubtrahiertem Hintergrundmaterial.- 12 -

Abbildung 2.7 TWMPI-Scanner-Setup. Spulenordnung. Schematische

Darstellung der verschiedenen Spulen. (A) Dynamisch lineares Gradientenarray (dLGA). Angeschnittene Darstellung. Verantwortlich für Bewegung in Längs bzw. z-Richtung. (B) Sattelspulenpaar zur Erzeugung des Antriebsfeldes der Steuerung in x-Richtung. (C) Sattelspulenpaar zur Erzeugung des Antriebsfeldes der Steuerung in y-Richtung. (D) Empfangsspule zum Aufzeichnen der Magnetisierungsantwort. Adaptiert nach Vogel et al. (43), IEEE Transactions on Medical Imaging, 2014.- 13 -

Abbildung 2.8 TWMPI-Scanner. Originalaufnahme. Lehrstuhl für Experimentelle

Physik 5 (Biophysik), Universität Würzburg. TWMPI-Scanner mit umgebender Box und zentraler Bohrung.- 14 -

Abbildung 2.9 Serienmessung im TWMPI-Scanner. Eppendorf-Reaktions-

gefäße befüllt mit SPION-Tracer in unterschiedlicher Verdünnung. Eine serielle Abbildung im Längsschnitt der sog. „Eppis“ erfolgte zur Beurteilung der Bildqualität und des Signalintensitätsverhaltens. (Abb. zeigt nicht alle getesteten Verdünnungen).- 16 -

Abbildung 2.10 Versuchsaufbau im Angiographiegerät. Versuchsaufbau auf

Untersuchungsliege eines Angiographiegerätes der Abteilung für Interventionelle Radiologie des Uniklinikums Würzburg. Die einzelnen Arbeitsschritte können sowohl

am Monitor als auch direkt im durchsichtigen Stenosephantom beobachtet werden. Links: Übersichtsbild. Rechts oben: Darstellung des Stenosephantoms auf dem Monitor. Rechts unten: Stenosephantom mit Rahmen auf Untersuchungsliege.- 17 -

Abbildung 2.11 Stenosephantome für die visuelle Stenosequantifizierung. Schemazeichnung. Die Abbildung zeigt im axialen sowie koronaren Querschnitt schematisch den Aufbau der 5 starren Stenosephantome für die visuelle Quantifizierung. Abb. aus Dietrich et al. (42), Elsevier, Physica Medica, 2020.- 19 -

Abbildung 2.12 Visuelle Stenosequantifizierung. Originalbild Stenosephantome. Die Stenosephantome wurden nach Füllung mit verdünntem Ferucarbotran luftdicht verschlossen und für eine bessere, zentrale Lage im Field of View (FOV) mit Zellstoff umwickelt.- 20 -

Abbildung 2.13 Visuelle Stenosequantifizierung. Rekonstruktion, Grauskalierung und Ausmessung der Stenose. Links zu sehen (A) ist ein Rohdatenbild. Dieses wird durch einen Rekonstruktionsalgorithmus (1) entfaltet. Zur besseren Beurteilbarkeit der Rekonstruktion (B) wird eine Grauskalierung angewandt (2). Im grauskalierten Bild (C) wird die Stenose nach NASCET-Kriterien ausgemessen ($(Y-X)/Y$).- 21 -

Abbildung 2.14 Entwurf eines anatomisch inspirierten Stenosemodells mit eingebetteter künstlicher Atheromplaque. Dargestellt ist von außen nach innen eine „Media“ aus PVC (A), eine „Plaque“ aus Kunstharz-Schaumstoff (B) und eine dünne „Intima“ (C) aus Silikonschlauch.- 22 -

Abbildung 2.15 Entwurf eines Stenosephantoms mit externer Einschnürung durch Kabelbinder. In der linken Bildhälfte ist schematisch die Berechnung des angestrebten Umfangs und somit auch der Länge des benutzten Kabelbinders dargestellt. Um den Außendurchmesser D_a im Stenosebereich zu berechnen, wird zum gewünschten Stenosediameter D_i die doppelte Wanddicke des Schlauches $d \times 2$ addiert. Aus diesem berechnet sich nach der Formel $U_a = D_a \times \pi$ der Außenumfang U_a . Dieser wird auf den Kabelbinder übertragen. Im rechten Bild sieht man den, während Befestigung des Kabelbinders bis zur entsprechenden Markierung, eingelegten Stab, dessen Diameter

ebenfalls dem Stenosediameter D_i entspricht und der ein Umschlagen der Schlauchwand verhindert. (A) Polyvinylchlorid-Schlauch. (B) Kabelbinder.- 23 -

Abbildung 2.16 Stenosephantom für die perkutane transluminale Angiographie. Übersichtsaufnahme. Rechts zu sehen in Vergrößerung ist der zentrale Stenose teil (B) im Rahmen mit stenosierendem Kabelbinder. Davor geschaltet, im Bild oben, ist der zuführende Schlauch mit Introducer-Schleuse (A) zu sehen. Dahinter, im Bild unten, ist der abführende Schlauch mit Rücklaufventil am Ende (C) zu sehen. Abb. analog zu Herz et al (29), Springer Nature, CardioVascular and Interventional Radiology, 2018.- 25 -

Abbildung 2.17 Markierter Nitinolführungsdraht. Oben: Originalbild. Im Kreis zu sehen ist die mit Lack markierte Spitze. Unten: Skizze. Die hydrophile Originalbeschichtung wurde punktuell entfernt und durch ferucarbotranhaltigen Lack ersetzt. (A) Lackmarkierung, (B) Draht, (C) Nitinol-Beschichtung. Abb. adaptiert nach Herz et al. (29), Springer Nature, CardioVascular and Interventional Radiology, 2018.- 27 -

Abbildung 2.18 Markierter Ballonkatheter. Oben: Originalbild. In den Kreisen sind die oberflächlichen Markierungen am Ballonanfang und -ende zu sehen. Unten: Skizze. Die Begrenzungen des Ballons werden durch zirkulär aufgetragenen Lack markiert. Hierbei vergrößert sich an diesen Stellen der Katheterumfang minimal. (A) Lackmarkierung, (B) röntgendichte Markierung, (C) Ballon, (D) Arbeitskanal, (E) Katheter. Abb. adaptiert nach Herz et al (29), Springer Nature, Cardio Vascular and Interventional Radiology, 2018.- 28 -

Abbildung 2.19 DSA geführte in-vitro PTA. Leeraufnahme. Skizze, das ungefüllte Modell in der Halterung für die Scanner-Bohrung.- 29 -

Abbildung 2.20 DSA geführte in-vitro PTA. Gefäßdarstellung. (A)(B)(C) Skizze. (A) Darstellung des nativen Phantoms in Durchleuchtung. (B) Darstellung des kontrastmittelgefüllten Phantoms in Durchleuchtung. (C) Hintergrundreduzierte Darstellung in DSA-Technik, errechnet aus Maske und Kontrastbild. (D) Originalaufnahme, DSA-Bild des KM-gefüllten Phantoms.- 30 -

Abbildung 2.21 DSA geführte in-vitro PTA. Einbringen des Führungsdrahtes. (A) und (B) Skizze, Navigation des Führungsdrahtes durch die Engstelle. (C) Originalaufnahme, einliegender Führungsdraht.- 30 -

Abbildung 2.22 DSA geführte in-vitro PTA. Einbringen des Ballonkatheters. (A) und (B) Skizze, Platzieren des Angiographie-Ballons. (C) Originalaufnahme, über der Stenose platzierter Angiographie-Ballon mit röntgendichten Markierungen.- 31 -

Abbildung 2.23 DSA geführte in-vitro PTA. Vorfüllung des Ballonkatheters. (A) und (B) Skizze, vorsichtiges Befüllen des Ballons mit Anschmiegen an die Gefäßwand. (C) Originalaufnahme, korrekt platzierter Angiographie-Ballon mit sichtbarer Stenosierung in der Mitte.....- 31 -

Abbildung 2.24 DSA geführte in-vitro PTA. Stenosesprengung. (A)(C) Skizze, (B)(D) Originalaufnahme, (A) und (B) maximal an die Gefäßkontur angepasster Angiographie-Ballon bei deutlicher Druckerhöhung. (C) und (D) Angiographie-Ballon ohne bikonkave Einengung nach erfolgreicher Stenosesprengung.- 32 -

Abbildung 2.25 DSA geführte in-vitro PTA. Entfernung des Ballonkatheters. Skizze. (A) Vollständiges Entleeren des Angiographie-Ballons. (B) Zurückziehen des entleerten Angiographie-Katheters unter kontinuierlichem Sog und Sichtkontrolle. - 33 -

Abbildung 2.26 DSA geführte in-vitro PTA. Drahrückzug und Erfolgskontrolle. (A)-(D) Skizze. (A) Gefäßdarstellung zur Erfolgskontrolle mit einliegendem Führungsdraht. (B) und (C) Rückzug des Führungsdrahtes unter Sichtkontrolle. (D) Abschlussbild. (E) Originalaufnahme, Abschlussbild mit angedeuteter, minimaler Reststenosierung.....- 33 -

Abbildung 3.1 Boxplot-Diagramm zum ermittelten Kontrastmittelverbrauch für eine Becken-Bein-Arteriographie in digitaler Subtraktionsangiographie (DSA). Die Box entspricht den mittleren 50% der Daten (1. – 3. Quartil). Die Antennen umschließen die mittleren 90% der Daten (Prozentrang 5%-95%). Der Median liegt bei 70ml. Minimum (10 ml) und Maximum (300 ml) umschließen eine Spannweite von insgesamt 290 ml.....- 38 -

Abbildung 3.2 Lineare Regression. Darstellung des linearen Zusammenhangs zwischen Tracer-Konzentration und Signalintensität. Doppeltlogarithmische Auftragung bei sehr großem Werteumfang. Darstellung der Signalintensität der Verdünnungen 1 : 10 bis 1 : 10 000 (siehe Tabelle 2.1). Abb. modifiziert nach Dietrich et al (42), Elsevier, Physica Medica, 2020.- 39 -

Abbildung 3.3 Serienmessung im TWMPI-Scanner. Abgebildet wurden Eppendorf-Reaktionsgefäße (sog. „Eppis“) im Längsschnitt. Diese wurden für die Aufnahme mit unterschiedlichen Ferucarbotran-Verdünnungen befüllt. Die Aufnahme erfolgte als Einzelaufnahme ohne Mittelungen (20 ms). Reihe (A) Rohbilder, Reihe (B) rekonstruierte Bilder.- 40 -

Abbildung 3.4 Boxplot-Diagramm zur visuellen Stenosequantifizierung. Verglichen wurden die durch Messung im Bild nach NASCET-Kriterien erhobenen Stenosewerte mit dem realen Stenosegrad des verwendeten Gefäßphantoms. Die Box repräsentiert die mittleren 50% der Werte. Die Antennen umfassen 100% der Werte. Der Strich innerhalb der Box entspricht dem Median. Abb. aus Dietrich et al (42), Elsevier, Physica Medica, 2020.- 42 -

Abbildung 3.5 TWMPI-geführte in-vitro PTA. Gefäßdarstellung. (A) Skizze. (B) Originalaufnahme, die Kontur des dargestellten Lumens wurde elektronisch markiert. Randständig sowie um die Stenose herum sind Artefakte zu sehen.- 44 -

Abbildung 3.6 TWMPI-geführte in-vitro PTA. Einbringen des Führungsdrahtes. (A) und (B) Skizze, Navigation des an der Spitze markierten Führungsdrahtes durch die Engstelle. (C) und (D) Originalaufnahme, Markierte Drahtspitze vor und nach Überwindung der Stenose mit dem Führungsdraht. Gefäßkontur aus Maskenaufnahme eingeblendet.- 45 -

Abbildung 3.7 TWMPI-geführte in-vitro PTA. Einbringen des Ballonkatheters. (A) und (B) Skizze, platzieren des Angiographieballons anhand der Punktmarkierungen. (C) Originalaufnahme, links im Bild ist die distale Markierung des Ballons zu sehen. Am rechten Bildrand die Markierung der Führungsdrahtspitze. (D) Originalaufnahme, Platzieren des Ballonkatheters mithilfe der Gefäßkontur-Maske.

Ausrichten der Ballonmarkierungen (1. & 2. von links) symmetrisch um die Stenose herum.....- 46 -

Abbildung 3.8 TWMPI-geführte in-vitro PTA. Vorfüllung des Ballonkatheters. (A) Skizze, vorsichtiges Befüllen des Ballons mit Anschmiegen an die Gefäßwand. (B) Originalaufnahme, korrekt platzierter Angiographieballon. Der mittlere Teil des Ballons liegt außerhalb der Schnittbildebene, weswegen zwei kleinere Blasen sichtbar sind, statt einer großen „sanduhrförmigen“. Die Lücke stimmt mit der Einengung der eingeblendeten Gefäßkontur-Maske überein.....- 47 -

Abbildung 3.9 TWMPI-geführte in-vitro PTA. Stenosesprengung. (A) und (B) Skizze, Druckerhöhung im Angiographieballon bis zur Stenosesprengung. (C) und (D) Originalaufnahme, Angiographieballon nach erfolgter Stenosesprengung wieder durchgehend in Schnittbildebene und ohne bikonkave Einengung.....- 47 -

Abbildung 3.10 TWMPI-geführte in-vitro PTA. Erfolgskontrolle. (A) Skizze, Abschlussbild. (B) Originalaufnahme, Abschlussbild. Das Gefäßlumen konnte wiederhergestellt werden. Keine nennenswerte Reststenose sichtbar. Deutliche Artefakte im rechten Bildrand. Möglicherweise ist das Stenosephantom durch die Krafteinwirkung teilweise aus der Schnittebene gerutscht.- 48 -

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1 Ferucarbotran Verdünnungsreihe. Die Tabelle zeigt die untersuchten Verdünnungen des SPION-Tracers Ferucarbotran. Dazu jeweils die entsprechende Eisenkonzentration. Weiterhin ist hochgerechnet jeweils die applizierbare Menge laut Fachinformation für die Dosen „Patient mit weniger als 60kg Körpergewicht“, „Patient mit mehr als 60kg Körpergewicht“ und die sog. „sichere Dosis“ für einen 80kg schweren Patienten angegeben.- 15 -

Tabelle 2.2 Ferucarbotran-Verdünnung und Eisenkonzentration für verschiedene Anwendungen.- 26 -

Tabelle 3.1 Stichprobe „i.a. Becken-Bein-Darstellung“ in digitaler Subtraktionsangiographie (DSA), Uniklinikum Würzburg.- 37 -

Tabelle 3.2 Tests auf Normalverteilung der Variablen „Kontrastmittelverbrauch“. Die Ergebnisse der 105 gültigen Untersuchungen sind nach Kolmogorov-Smirnov- sowie Shapiro-Wilk-Test eindeutig nicht normalverteilt.- 37 -

Tabelle 3.3 Deskriptive Statistik zum ermittelten Kontrastmittelverbrauch bei einer „i.a. Becken-Bein-Darstellung“ in digitaler Subtraktionsangiographie (DSA).- 38 -

Tabelle 3.4 Linearität der Signalintensität in Abhängigkeit der Eisenkonzentration. Verschiedene Schlüsselwerte der linearen Regression. Die Werte sprechen für einen sehr starken linearen Zusammenhang der untersuchten Variablen „Konzentration“ und „Signalintensität“.- 40 -

Tabelle 3.5 Mittelwerttabelle für die 5 verschiedenen untersuchten Stenosegrade. Die Stichprobengröße für jede Kategorie betrug jeweils 16 Messungen. Angegeben sind jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung.- 41 -

IV. Danksagung

In der online Version nicht verfügbar

In der online Version nicht verfügbar

V. Lebenslauf

In der online Version nicht verfügbar

VI. Veröffentlichungen und eigene Kongressbeiträge

Veröffentlichungen in peer-reviewed Journals:

Herz S, Vogel P, **Dietrich P**, Kampf T, Rückert MA, Kickuth R, Behr VC and Bley TA. Magnetic Particle Imaging Guided Real-Time Percutaneous Transluminal Angioplasty in a Phantom Model. Cardiovascular and Interventional Radiology. 2018;42(7):1100-5

Herz S, Vogel P, Kampf T, **Dietrich P**, Veldhoen S, Rückert MA, Kickuth R, Behr VC and Bley TA. Magnetic Particle Imaging-Guided Stenting. Journal of Endovascular Therapy. 2019;26(4):512-9.

Dietrich P, Vogel P, Kampf T, Rückert MA, Behr VC, Bley TA and Herz S. Near Real-Time Magnetic Particle Imaging for Visual Assessment of Vascular Stenosis in a Phantom Model. Physica Medica. 2021;81:210-4.

Herzberg M, Dorn F, **Dietrich P**, Rückert MA, Kampf T, Bley TA, Behr VC, Herz S and Vogel P. Magnetic particle imaging for artifact-free imaging of intracranial flow diverter stents: A phantom study. Physica Medica. 2021;88:65-70.

Eigene Kongressbeiträge:

Wissenschaftlicher Vortrag auf dem 100. dt. Röntgen Kongress in Leipzig 2019:

Dietrich P, Vogel P, Rückert MA, Bley TA and Herz S. Magnetic Particle Imaging - Visuelle Stenosequantifizierung am Phantom-Modell. RöKo (Leipzig) (2019). 100(304.1)

VII. Anhang

Bilderreihe 1: Perkutane transluminale Angiographie in digitaler Subtraktionsangiographie



Leeraufnahme



Gefäßdarstellung



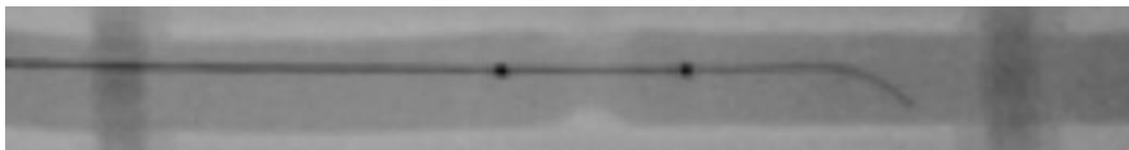
Einbringen des Führungsdrahtes 1/2



Einbringen des Führungsdrahtes 2/2



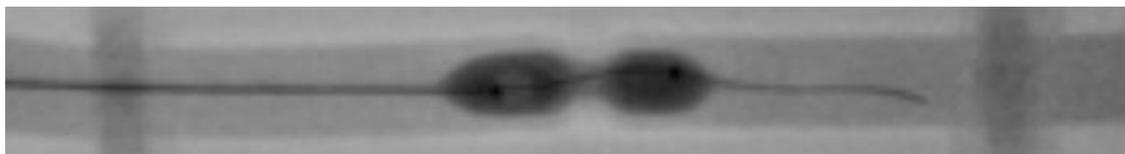
Einbringen des Ballonkatheters 1/2



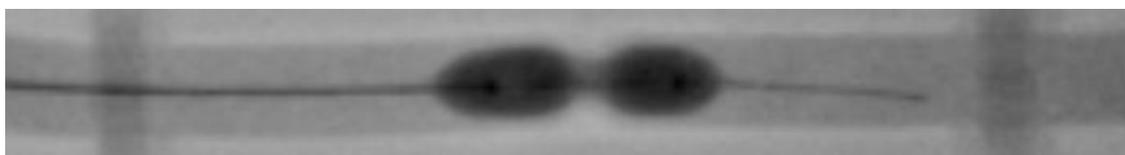
Einbringen des Ballonkatheters 2/2



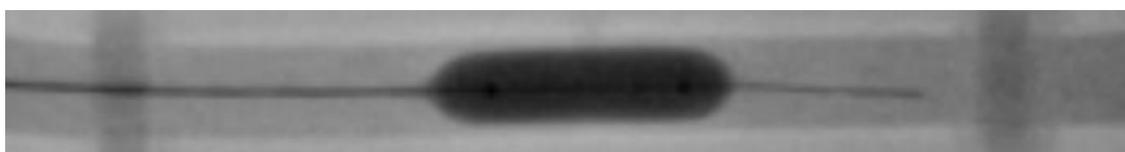
Ballonfüllung 1/3



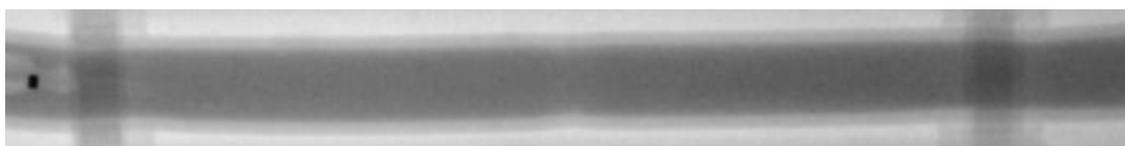
Ballonfüllung 2/3



Ballonfüllung 3/3



Stenosesprengung

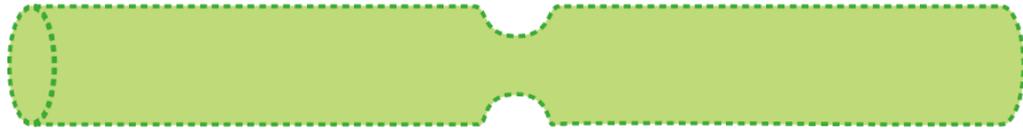


Abschlussbild

Bilderreihe 2: Perkutane transluminale Angiographie in Magnetic Particle Imaging (Skizze)



Leeraufnahme



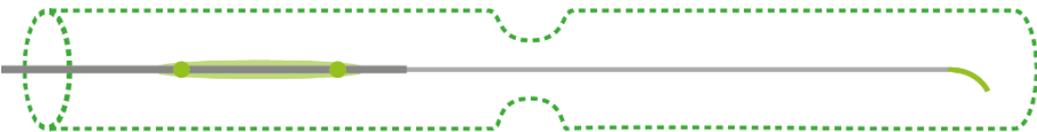
Gefäßdarstellung



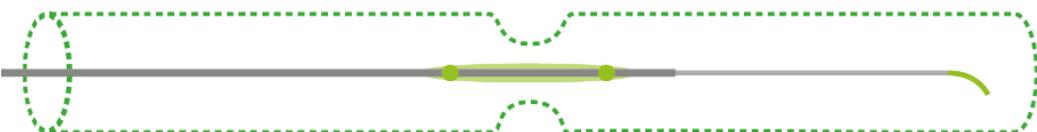
Einbringen des Führungsdrahtes 1/2



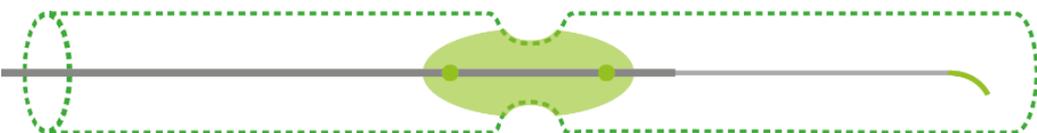
Einbringen des Führungsdrahtes 2/2



Einbringen des Ballonkatheters 1/2



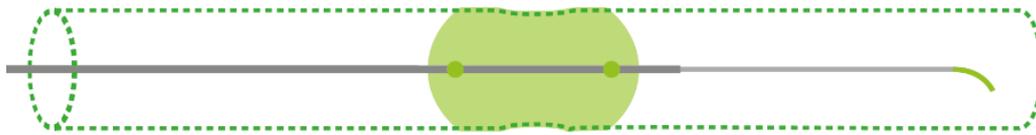
Einbringen des Ballonkatheters 2/2



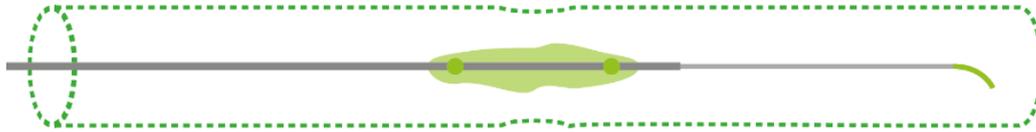
Ballonfüllung 1/2



Ballonfüllung 2/2



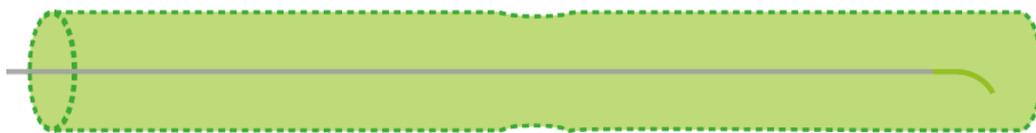
Stenosesprengung



Ballonentfernung 1/2



Ballonentfernung 2/2



Erfolgskontrolle mit Draht



Drahtentfernung 1/2

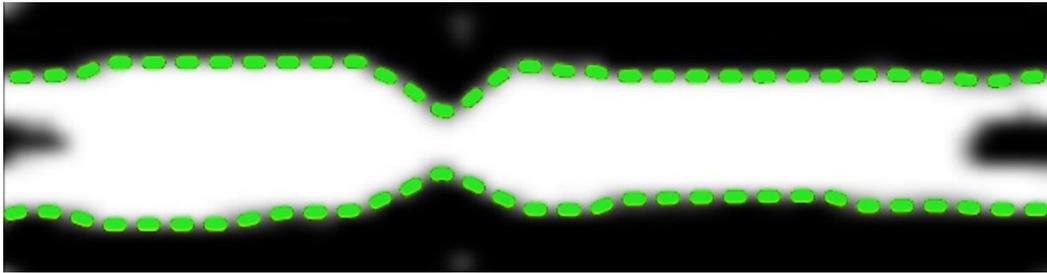


Drahtentfernung 2/2

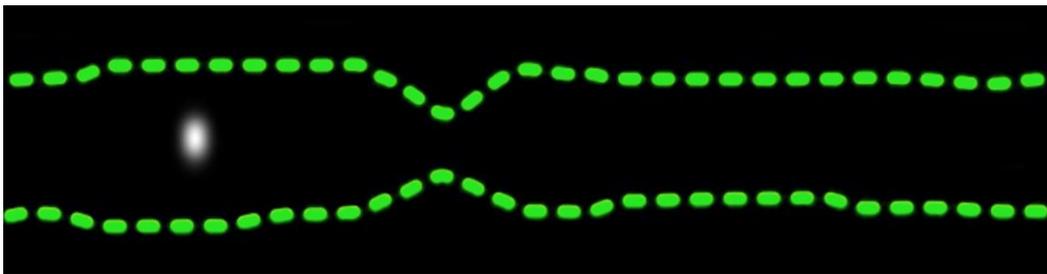


Abschlussbild

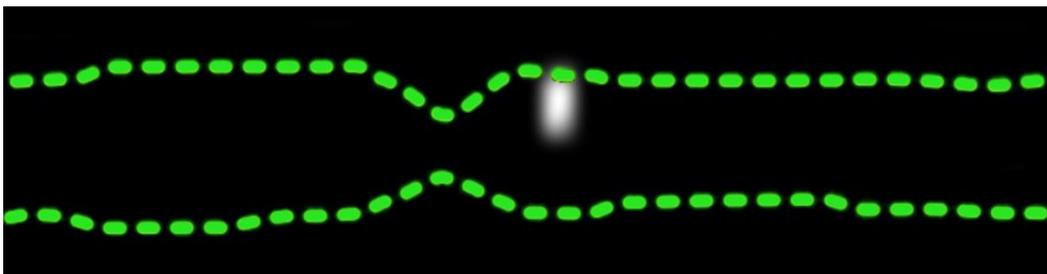
Bilderreihe 3: Perkutane transluminale Angiographie in Magnetic Particle Imaging (Original)



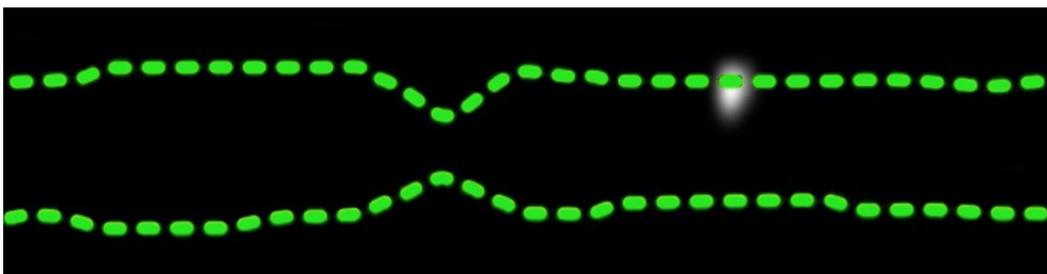
Gefäßdarstellung



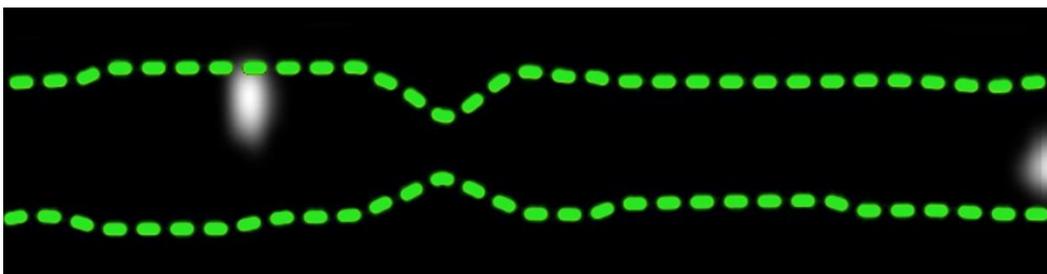
Einbringen des Führungsdrahtes 1/3



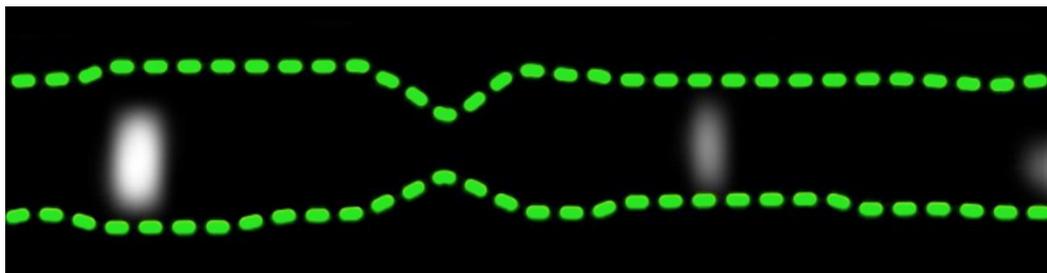
Einbringen des Führungsdrahtes 2/3



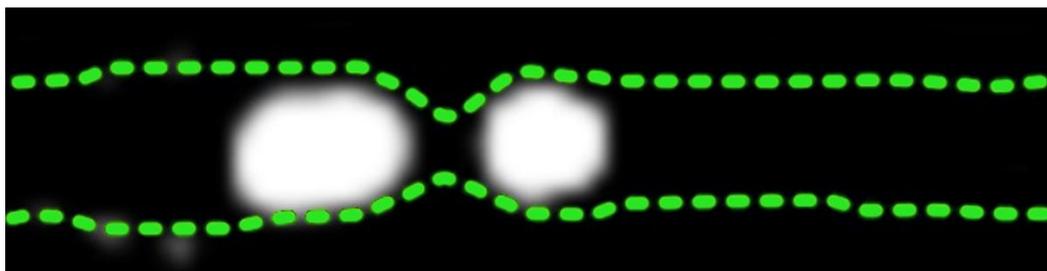
Einbringen des Führungsdrahtes 3/3



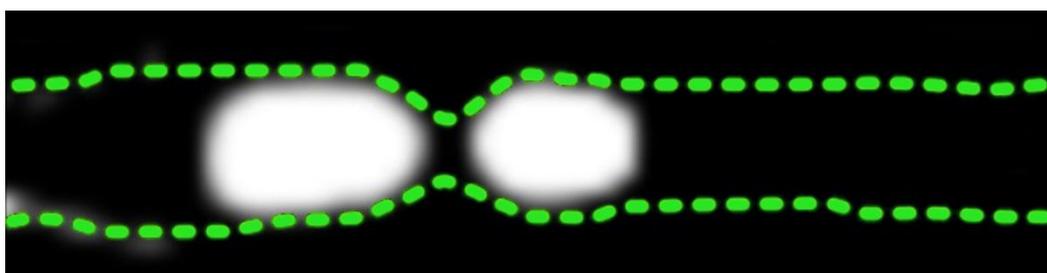
Einbringen des Ballonkatheters 1/2



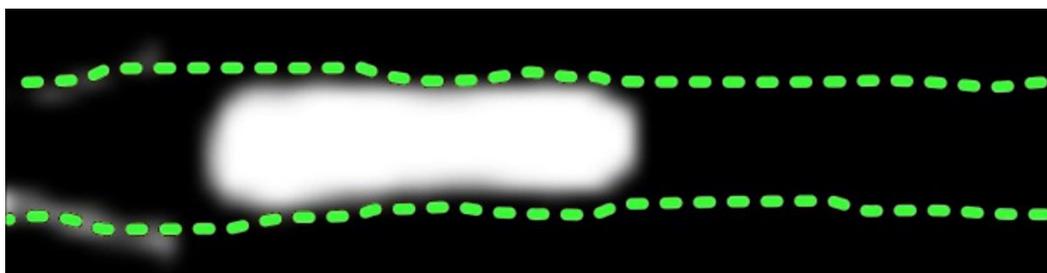
Einbringen des Ballonkatheters 2/2



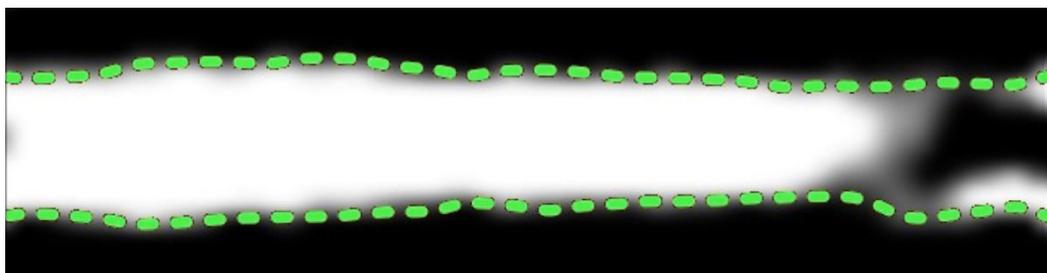
Ballonfüllung 1/2



Ballonfüllung 2/2



Stenosesprengung



Abschlussbild

