

Aus der Klinik für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Experimentelle Charakterisierung von Aortenaneurysmen
mittels Magnetic Particle Imaging unter Verwendung von 3D-
gedruckten Modellen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Florian Frowin Schmitzberger

geboren in Innsbruck

Datum der Promotion: 04.03.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
Abstrakt Deutsch	12
Einleitung	12
Methodik	12
Resultate	12
Diskussion	13
Abstract Englisch	14
Introduction	14
Methods	14
Results	14
Discussion	15
Einleitung / Fragestellung	16
Eigenschaften der Magnetpartikelbildung	16
Physikalische Grundlagen des Systems	17
Nanopartikel / SPIONs / Tracer	18
MPI Signalgenerierung	20
Rekonstruktion	24
Erstellen der Systemfunktion	24
Rekonstruktionsalgorithmus	25
Tracer (SPIONs für <i>in-vitro</i> und <i>in-vivo</i> Experimente)	25
Präklinische Scanner	26
Potenzielle medizinische Anwendungen	27
Kardiovaskuläre Bildgebung	27
Bauchaortenaneurysmen	28
Ziel der Forschungsarbeit und Fragestellung	28
Material und Methodik	30
Magnetische Nanopartikel	30
Phantommodelle	30
Silikonschläuche	31
3D-gedruckte Aortenmodelle	32

Kaninchenaorta	32
Mäuseaorta mit Aneurysma	33
In-vivo Modell	34
Durchführung des in-vivo Experimentes	35
Konzentrationsreihe	37
Magnetpartikelscanner	37
Signal-Rauschverhältnis	38
Systemfunktionen	39
Rekonstruktionsalgorithmus	39
Software	40
Bildgebung - Reihenfolge	41
Evaluation der Resultate	42
Ergebnisse	44
Phantommodelle	44
Silikonschläuche	44
Ein Lumen mit 1 mm Innendurchmesser	44
Ein Lumen mit 2 mm Innendurchmesser im Vergleich	45
Zwei Lumen mit 1 bzw 2 mm Innendurchmesser	45
3D-gedrucktes Aortenmodell des Kaninchens	46
3D-gedruckte Aortenmodelle der Maus	48
3D-gedrucktes Modell in drei Skalierungen	51
3D-gedrucktes Modell in Skalierung x1,5 im Vergleich	51
Signal-Rauschverhältnis	52
In-Vivo Experiment	55
Darstellung der Hauptgefäße (primär der Aorta) des Versuchstieres mittels Nanopartikeln und Magnetpartikelbildung	55
Darstellung des zeitlichen Verlaufes der Verteilung des Tracers innerhalb der Aorta	56
Diskussion	58
Auflösung und Bilddarstellung	58
Notwendige Konzentration der Nanopartikel	59
Sicherheit der Modalität	59
Sicherheit der Magnetpartikelbildung selbst	59
Sicherheitsprofil der Tracer	60
Aktuelle Limitationen der Magnetpartikelbildung	62
Verfügbarkeit und technische Eigenschaften der Geräte	62
Bilddarstellung	62

Ideale SPIONs	63
Medizinische Anwendungen	63
Aortenaneurysmen	63
Kardiovaskuläre Darstellung	64
Angiographie und Angioplastie	64
Gefäßstenosen	64
Onkologische Anwendungen	64
Gastrointestinale Blutung	65
Cell tracking	65
Neurologische Anwendungen	65
Nächste Schritte der Magnetpartikelbildgebung	65
Humanmedizin	66
Duale Geräte	66
Fazit	66
Literaturverzeichnis	67
Danksagung	82

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Magnetische Nanopartikel für biologische Applikationen wie Magnetresonanzbildgebung oder MPI (Magnetpartikelbildgebung). **20**
- (a) Stabilisation der Eisenoxidkerne mittels Polymer oder
(b) elektrostatischer Stabilisierung mit anionischen Material mit niedrigem Molekulargewicht als Überzug. Angepasst aus dem DFG Antrag "*Preclinical MPI Scanner in Berlin: Investigation of MPI-Tracers, Imaging Techniques, and Potential Applications*" von Taupitz et al.
- Abbildung 2:** Angepasst aus Gleich et al. Eine nichtlineare Magnetisierungskurve wird auf das oszillierende Magnetfeld gelegt. Zeitlich gesehen wird also eine Magnetisierung erzeugt welche als rote Kurve gezeigt wird (Gleich und Weizenecker, 2005). **22**
- Abbildung 3** Angepasst aus Gleich et al. Die rote Kurve ist die zeitabhängige Magnetisierung der Nanopartikel. Sie ist periodisch, allerdings nicht mehr sinusoidal, und wird wie in *Abbildung 2* beschrieben erzeugt. Mithilfe einer Fourier-Transformation kann man nun Signale der einzelnen Frequenzen ableiten, die verwendeten Signale zur Bilderstellung sind gekennzeichnet (Gleich und Weizenecker, 2005). **23**
- Abbildung 4:** Dies Abbildung zeigt, wenn das *drive-field* eine höhere Amplitude erhält, und die Nanopartikel praktisch gesättigt werden (zeitkonstante Modulation). Angepasst aus Gleich et al. (Gleich und Weizenecker, 2005) **24**
- Abbildung 5:** Ist die zeitabhängige Kurve der Magnetisierung der Nanopartikel praktisch linear sind die resultierenden harmonischen Frequenzen minimal. Dies ist die Grundlage um einen feldfreien **25**

Punkt zu erzeugen. Angepasst aus Gleich et al (Gleich und Weizenecker, 2005).

- Abbildung 6:** Der präklinischer Scanner an der Charité 28
Universitätsmedizin Berlin der Firmen Bruker BioSpin (Ettlingen,
Deutschland) und Philips (Amsterdam, Niederlande).
- Abbildung 7:** Medizinische Silikonschläuche mit Innendurchmessern 33
von 1 und 2 mm und Wanddicke von 1 mm.
- Abbildung 8:** Gefäßsystem im Schnittbild des Mäuseschwanzes. Drei 37
Venen und eine Arterie sind dargestellt wobei sich die beiden lateralen
(seitlich) gelegenen Venen für eine Injektion oder einen
Venenverweilkatheter eignen. Nach Hedrich und Bullock (Hedrich,
2004).
- Abbildung 9:** MPI Scanner an der Charité Berlin. Phantome oder 38
Versuchstiere können auf das Kunststoffbett gelegt und in den
Scanner geschoben werden.
- Abbildung 10:** Darstellung eines Phantommodells in ParaVision 6.0 42
der Firma Bruker.
- Abbildung 11:** 1 mm Innendurchmesser Silikonschläuche, ab 25 45
mmol / l ist die Form des Phantoms als geradliniger Schlauch
eindeutig zu erkennen.
- Abbildung 12:** Vergleich der Scanner 1, 2A und 2B der 46
Magnetpartikelbildgebung eines Phantommodells mit 2 mm
Innendurchmesser. Ab 25 mmol/l ist bei allen Geräten die Form des
Modells klar zu erkennen.

Abbildung 13: Zwei Lumina von jeweils 1 oder 2 mm Innendurchmesser, direkt anliegend, mit Wanddicke von jeweils 1 mm bei 5 mmol/l, 25 mmol/l, 250 mmol/l. Eine klare Abgrenzung ist bei beiden Innendurchmessern bei 5 mmol/l zu erkennen, bei einem Innendurchmesser von 2 mm deutlich besser.	47
Abbildung 14: Repräsentativer Durchmesser der Aorta im Kaninchen-MRT welches die Quelle des 3D Druckes war.	48
Abbildung 15: Oberflächenrendering der Region of Interest (ROI) welche exportiert und mit einem 3D-Drucker gefertigt wurde. Gezeigt wird das Gefäßlumen.	48
Abbildung 16: MPI Darstellung des Modells (Kaninchenaorta) in Längsachse.	49
Abbildung 17: 3D-Darstellung der Mäuseaorta (MRT) in Originalskalierung mit zentral gelegenem Aneurysma und Abmessung von 2 mm im Größten Durchmesser im Vergleich zu 1 mm für das restliche Gefäß.	49
Abbildung 18: Netz (mesh) Abbildung der Mäuseaorta basierend auf den MRT DICOM-Bilddaten.	50
Abbildung 19: Oberflächenrendering des Aortenmodells der Maus mit zentral gelegenem Aneurysma.	50
Abbildung 20: 3D-gedruckte Modelle der Aorten einer Maus mit ausgebildetem Aneurysma in Skalierung 1,0; 1,5 und 2,0.	51
Abbildung 21: MRT Scan des 3-D Modells um das Modell selbst darzustellen, da beim MPI rein die Nanopartikel und nicht auch die Wände des Modells dargestellt werden können.	51

Abbildung 22: 3D gedruckte Modelle der Mäuseaortenaneurysma in Originalgröße und Faktoren x1,5 und x2,0 mit Resovist-Konzentration von 25 mmol/l. Die Morphologie mit Aortenaneurysmen ist bei allen Skalierungen zu erkennen.	52
Abbildung 23: 3D gedruckte Modelle der Skalierung x1,5 des Mäuseaortenaneurysmas in unterschiedlichen Konzentrationen, darstellt mittels MPI und standardisierten Rekonstruktionsparametern.	53
Abbildung 24: Abbildung aus unserem publizierten Paper “Characterizing a Preclinical Magnetic Particle Imaging System With Separate Pickup Coil” ©2017 IEEE. Nachdruck mit freundlicher Erlaubnis (Wells u. a., 2017). (a), (b): Hintergrundsignal des originalen Scanners bzw. mit separater Empfängerspule (c), (d): Signale des Phantommodells (e), (f): Subtraktion des des Hintergrundsignals von (c) und (d).	54
Abbildung 25: Abbildung aus unserem publizierten Paper “Characterizing a Preclinical Magnetic Particle Imaging System With Separate Pickup Coil” ©2017 IEEE. Nachdruck mit freundlicher Erlaubnis (Wells u. a., 2017). Signal-noise-ratios für den Originalscanner (a,c,e,g) bzw. mit separater Empfängerspule (b,d,f,h) bei Konzentrationen von 12.5 mmol/l, 25 mmol/l, 50 mmol/l und 100 mmol/l.	55
Abbildung 26: Darstellung der Aorta und der Iliakalgefäße im Mausmodell nach Injektion von 300 µl von Resovist®.	57
Abbildung 27: Zeitlicher Verlauf nach Injektion von 300 µl von Resovist® (Ausschnitt, rund 2 Sekunden, links nach rechts und oben nach unten zu lesen).	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: MRT Rekonstruktionsparameter zur Darstellung der Mäuseaortenphantommodelle.	35
Tabelle 2: Parameter der Systemfunktionen der Scanner 1, 2A und 2B.	40
Tabelle 3: Rekonstruktionsparameter des Kaczmarz-Algorithmus für beide Scanner (bei Scanner 2 vor und nach Einbau der Spule). Rekonstruktionen wurden für beste Resultate durchgeführt ohne Rücksicht auf Standardisierungen.	41
Tabelle 4: Dargestellte Ergebnisse der Experimente: Modell, Scanner und Konzentrationen. (ID = Innendurchmesser)	43

Abkürzungsverzeichnis

µl	Mikroliter
3D	Dreidimensional
AAA	Abdominal aortic aneurysm; Bauchortenaneurysma
BAA	Bauortenaneurysma
CT	Computertomographie
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DLP®	Digital Light Processing
FCT	Ferucarbotran
FFP	Feldfreier Punkt
FOV	Field of view
ID	Innendurchmesser
IM	Intramuskulär
ISO	International Organization for Standardization
KM	Kontrastmittel
mHz	megaHertz
mL	Milliliter
mm	Millimeter
MNP	Magnetische Nanopartikel
MPI	Magnetic Particle Imaging / Magnetpartikelbildgebung
MRT	Magnetresonanztomographie
mT	Millitesla
nm	Nanometer
PACS	Picture archiving and communication system
PET	Positronenemissionstomographie
PTB	Physikalisch Technischen Bundesanstalt Berlin
ROI	Region of Interest
SAR	Spezifische Absorptionsrate
SF	Systemfunktion
SNR	Signal-to-noise ratio (Signal-Rauschverhältnis)

SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SPIONs	Superparamagnetic iron oxide nanoparticles
RARE	Rapid acquisition with relaxation enhancement
RES	Retikuloendotheliales System
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
US	Ultraschall

Abstrakt Deutsch

Einleitung

Die Magnetpartikelbildgebung (Magnetic Particle Imaging, MPI) ist eine neuartige, strahlenfreie, dreidimensionale bildgebende Modalität wobei magnetische Nanopartikel (Tracer) in hoher Auflösung dargestellt werden können. Wir untersuchten hierbei das Potenzial der ersten kommerziell erhältlichen MPI-Scanner für weitere Experimente und mögliche klinische Anwendungen zur Darstellung von Aortenaneurysmen.

Methodik

Mehrere in-vitro Experimente wurden mit zwei verschiedenen MPI Geräten (Scannern) durchgeführt. In einem Scanner wurde eine separate Empfängerspule eingebaut. Wir untersuchten die Bildgebung der Scanner.

Gerade Silikonschläuche mit Innendurchmessern von 1 oder 2 mm wurden als Modelle verwendet und mit Resovist® (Ferucarbotran), magnetischen Nanopartikeln in unterschiedlichen Konzentrationen von 1, 5, 25, 250 und 500 mmol/l, gefüllt.

Zur Darstellung von Aortenaneurysmen im Tiermodell wurden 3D-gedruckte Kaninchen- (ohne Aneurysma) und Mäusemodelle (mit Aortenaneurysma) erstellt. Die Mäusemodelle wurden in Originalskalierung und vergrößert (Faktor x1,5 und x2) hergestellt und mit Resovist-Konzentrationen gefüllt.

Ein erstes in-vivo Experiment mit diesem Scanner wurde an einer Maus durchgeführt, um die Verteilung des Tracers im zeitlichen Verlauf und die Möglichkeit der Darstellung der Aorta zu untersuchen.

Rekonstruktionen wurden mit dem Kaczmarz-Algorithmus durchgeführt.

Resultate

In den geraden Silikonschläuchen mit Innendurchmesser von 1 und 2 mm war die Morphologie ab einer Konzentration von 25 mmol/l deutlich erkenntlich. Für den Scanner mit separater Empfängerspule waren Konzentrationen von 5 mmol/ml

teilweise erkenntlich. Zwei anliegende Schläuche mit Innendurchmesser von 1 und 2 mm Wanddicke konnten bei 5 mmol/l unterschieden werden.

Die Darstellung der Kaninchenaorta war möglich, die Morphologie war ersichtlich. Die Darstellung der Mäusaortenmodelle in Skalierungen x1, x1,5 und x2 war ab einer Konzentration von 25 mmol/l oder höher deutlich ersichtlich.

Das in-vivo Experiment erlaubte die problemlose zeitlich und räumliche Darstellung der Mäuseaorta.

Diskussion

Unsere Ergebnisse zeigen die vergleichbare und adäquate Leistung der untersuchten präklinischen MPI Geräte und moderate Verbesserung der Bildgebung mit separater Empfängerspule. Sie zeigen die notwendigen Voraussetzungen für weitere in-vivo Experimente zur Erforschung von medizinischen Anwendungen wie der Darstellung von Aortenaneurysmen.

Abstract Englisch

Introduction

Magnetic Particle Imaging (MPI) is a novel radiation-free, three-dimensional imaging modality that visualizes magnetic nanoparticles (tracers) with a high temporal resolution. We examined the suitability of the first commercially available MPI-scanners for experiments and clinical applications, particularly the imaging of aortic aneurysms.

Methods

A series of in-vitro experiments were performed with two preclinical MPI scanners. In one scanner, a prototype signal receiver coil was installed. We compare the imaging performance offered by the old and new hardware designs.

Straight silicone tubes with internal diameters of either 1 mm or 2 mm were used as imaging phantoms. These were filled with Resovist® (Ferucarbotran) nanoparticles at concentrations of 1, 5, 25, 50, 250 and 500 mmol/l. To demonstrate the capabilities of the studied MPI scanners for use in animal models, 3D-printed models of rabbit aortas without aneurysms and mice aortas with abdominal aneurysms were produced. Mice models were printed in their original size and scaled by factors of 1.5 and 2.0.

A first in-vivo experiment with a mouse on this scanner was performed to evaluate the temporal distribution of the tracer and to assess its ability to visualize the aorta.

Reconstructions were performed using the Kaczmarz algorithm.

Results

For the straight-tube models of both 1 and 2 mm internal diameter, morphology was clearly visible for reconstructed MPI images at concentrations of 25 mmol/l or higher. For the upgraded scanner, concentrations as low as 5 mmol/l were suitable for imaging, depending on model sizes. It was possible to distinguish two

adjacent tubes of 1 mm internal diameter and 1 or 2 mm wall-thickness each, at tracer concentrations of 5 mmol/l.

Imaging the rabbit aortic model served as a proof of concept, morphology was easily visible. Imaging the aortic aneurysm models at magnifications of 1.0, 1.5 and 2.0, all scanners were able to visualize the vessel clearly at concentrations of 25 mmol/l and higher.

The in-vivo experiment allowed the temporal and spatial visualization of the mice aorta without difficulty.

Discussion

These results show comparable and adequate performance of these available preclinical MPI scanners and moderately improved visualizations after modification with a separate receiver-coil. They also demonstrate the required capabilities of existing MPI systems for in-vivo experiments examining clinical problems such as visualizing aortic aneurysms.

Einleitung / Fragestellung

Die Magnetpartikelbildgebung (MPI, magnetic particle imaging) ist eine neuartige Technologie, welche dreidimensionale tomografische Bilder produzieren kann. Sie wurde 2001 konzipiert und 2005 publiziert (Gleich und Weizenecker, 2005). Prinzipiell handelt es sich hierbei um eine Magnetfeld-basierte bildgebende Modalität wobei die magnetischen Eigenschaften von Nanopartikeln verwendet werden, um Schnittbilder zu rekonstruieren (Knopp u. a., 2017). Die Magnetpartikelbildgebung hat mehrere theoretische und praktische Vorteile, die zurzeit untersucht werden. Unter anderem ist mit keiner Attenuierung (Abschwächung des Signals im Körper wie bei röntgenbasierten Modalitäten) zu rechnen, die Bildgebung basiert nicht auf ionisierender Strahlung, theoretisch sind sehr schnelle Aufnahmen mit hoher zeitlicher Auflösung von mehr als 25 Aufnahmen pro Sekunde möglich, die Signalstärke kann quantitativ gemessen werden da sie linear ist und die Modalität bietet theoretisch eine sehr hohe räumliche Auflösung (Gleich und Weizenecker, 2005; Weizenecker u. a., 2009).

Eigenschaften der Magnetpartikelbildgebung

Traditionelle Bildgebungsverfahren in der Radiologie sind unter Anderen das konventionelle Röntgen, die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Ultraschallbildgebung. Man kann Bildgebungsverfahren vielfach unterteilen. Eine mögliche Unterteilung beurteilt ob ionisierende Strahlung verwendet wird, wie bei röntgenbasierten Verfahren wie dem konventionellen Röntgen oder der CT (National Research Council u. a., 1996). Als ionisierende Strahlung wird Strahlung bezeichnet, welche in der Lage ist, Elektronen aus Atomen (oder auch Moleküle) zu entfernen, dadurch werden diese ionisiert (Cody, 2002). Ionisierende Strahlung kann in biologischen Systemen, also auch im menschlichen Körper, Radikale erzeugen, beziehungsweise bei höheren Dosen auch Zellen zerstören (Riley, 1994; Spitz und Hauer-Jensen, 2014). Dieses Prinzip ist für Tumorzellen auch aus der Strahlentherapie bekannt, wo diese Strahlung gezielt gewünschte Zellen zerstört (Puckett und Nappe, 2020). Andere Verfahren wie MRT oder Ultraschall verwenden keine ionisierende Strahlung, auch die Magnetpartikelbildgebung gehört hierzu (Acharya u. a., 1995). Eine weitere

Unterteilung in der Bildgebung ist die Abgrenzung, ob ein Schnittbildverfahren angewendet wird. Hierbei werden einzelne Schichten als zweidimensionale Abbildungen des Körpers oder des Objektes hintereinander gereiht und der oder die Betrachterin kann hierbei einzelne Details besser erkennen und abgrenzen. Wichtige Beispiele hierfür sind CT, MRT und Ultraschall aber auch Positronenemissionstomographie (PET) oder Single Photon Emission Computer Tomography (SPECT) sowie auch MPI (Acharya u. a., 1995; Anandhamala und Others, 2018). Die Daten, die aus diesen Verfahren gewonnen werden, müssen rekonstruiert werden und können mittels multiplanarer Rekonstruktion in anderen Schichtrichtungen dargestellt werden (Willeminck und Noël, 2019). Im Gegensatz hierzu ist zum Beispiel die traditionelle Röntgenbildgebung kein Schnittbildverfahren, es wird also nur ein Bild pro Aufnahme erzeugt. Generell sind Schnittbildverfahren besser für die medizinische Diagnostik geeignet, da mehr Details aufgezeigt werden können (Avci und Kozaci, 2019). Letztendlich kann man bei bildgebenden Verfahren unterscheiden ob Einzelaufnahmen erzeugt werden, oder ob man Bildgebung im zeitlichen Verlauf durchführt. MPI erstellt Bilder in rascher Folge und man kann hierfür einen zeitlichen Verlauf darstellen (Gleich und Weizenecker, 2005).

Physikalische Grundlagen des Systems

Die deutschen Physiker Jürgen Weizenecker und Bernhard Gleich haben die Magnetpartikelbildgebung am Philips Research Laboratory in Hamburg entwickelt und 2005 in Nature publiziert (Gleich und Weizenecker, 2005). Die Magnetpartikelbildgebung misst magnetische Nanopartikel, die sich sonst nicht im Körper finden lassen, es muss also grob gesagt Kontrastmittel (bei MPI Eisenoxidpartikel, sogenannter *Tracer*) zugeführt werden. Am besten vergleichbar ist diese Bildgebung mit der Magnetresonanztomographie, allerdings wird dabei die Kernspinresonanz gemessen, also die Resonanz von körpereigenen Protonen bzw. Wasserstoffkernen die magnetisch resonant angeregt werden (Currie u. a., 2013). Bei der Magnetpartikelbildgebung wird generell die Magnetisierung der Eisenoxidpartikel gemessen, also Kontrastmittel, welches dem Körper hinzugefügt werden muss. Dabei werden die Nanopartikel durch ein dynamisch oszillierendes Magnetfeld erregt und von einer Erkennen-Spule gemessen (Knopp u. a., 2017).

Nanopartikel / SPIONs / Tracer

Seit mehr als 25 Jahren werden magnetische Nanopartikel (MNP, SPIONs) für in-vivo Studien untersucht, primär im Rahmen der Magnetresonanztomographie (MRT) (Stephen u. a., 2011).

Die verwendeten Nanopartikel sind im Größenbereich von Nanometern, generell zwischen 1 und 100 Nanometern groß und für den Bereich der Magnetpartikelbildung werden sogenannte SPIO Nanopartikel (superparamagnetic iron oxide nanoparticles) verwendet. Wichtig hierbei ist, dass diese Nanopartikel nichtlinear magnetisiert werden und dass sie ab einer bestimmten Magnetfeldstärke vollständig magnetisiert sind (Buzug und Borgert, 2012; Du u. a., 2013; Kratz u. a., 2013).

Für parenterale (intravaskuläre) Anwendung der Nanopartikel werden Eisenoxid-Kerne (Fe_2O_3 oder Fe_3O_4) mit organischem Überzug (coating) verwendet, dies erlaubt die Stabilität unter anderem in physiologischer Umgebung wie intra- und extravaskulär (Buzug und Borgert, 2012; Du u. a., 2013). *Abbildung 1* zeigt eine Schematik des Aufbaus der magnetischen Nanopartikel.

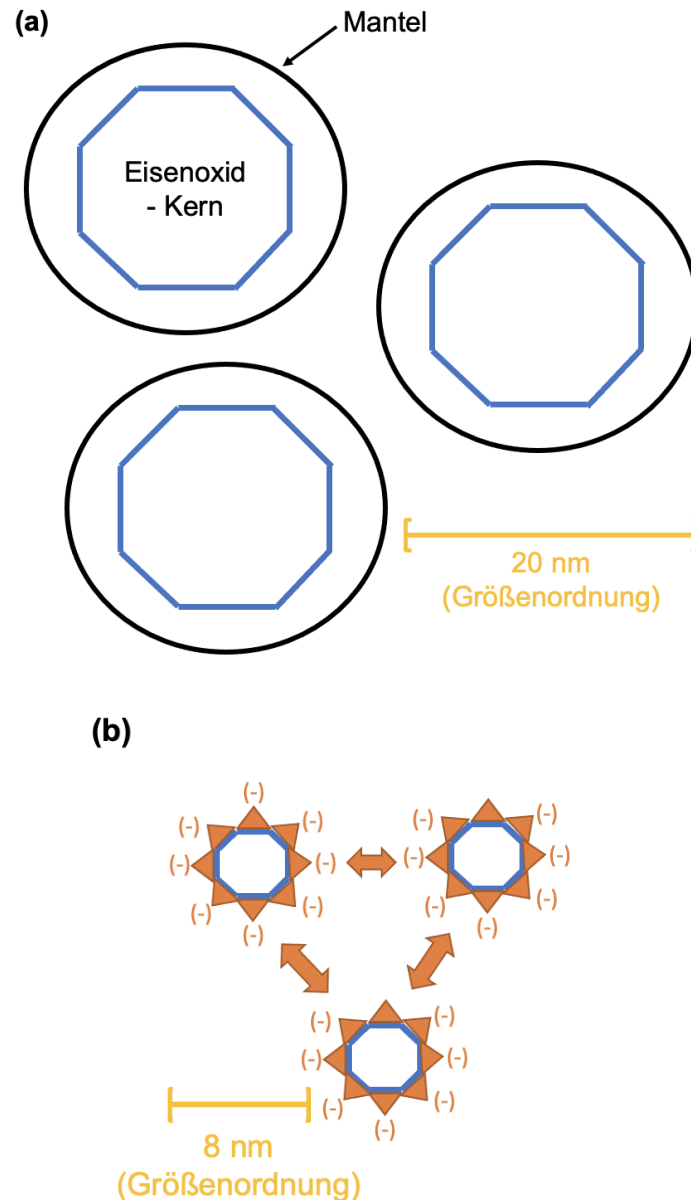


Abbildung 1: Magnetische Nanopartikel für biologische Applikationen wie Magnetresonanztomographie oder MPI (Magnetpartikelbildgebung).

(a) Stabilisation der Eisenoxidkerne mittels Polymer oder

(b) elektrostatischer Stabilisierung mit anionischen Material mit niedrigem Molekulargewicht als Überzug. Angepasst aus dem DFG Antrag *“Preclinical MPI Scanner in Berlin: Investigation of MPI-Tracers, Imaging Techniques, and Potential Applications”* von Taupitz et al.

Mono- oder polykristalline MNPs können selektiv hergestellt werden, die jeweiligen Durchmesser sind generell weniger als 25 Nanometer beziehungsweise von 50 bis 200 Nanometer (Buzug und Borgert, 2012).

Da MNPs letztendlich für in-vivo Studien intravaskulär appliziert werden, muss deren Pharmakokinetik berücksichtigt werden, wobei hier zwischen den mono- und polykristallinen Partikeln unterschieden werden muss (Kratz u. a., 2018).

MPI Signalgenerierung

Zuerst müssen dem zu messenden Objekt (vom Phantommodell bis zum biologischen System) Nanopartikel hinzugefügt werden. Im Tierversuch werden diese als Kontrastmittel in einer bestimmten Konzentration zumeist intravenös gegeben. Ein Scanner (das Gerät zur Bildgebung) besteht aus mehreren Spulen und ein sogenanntes *drive field* (Aussteuerungsfeld) wird auf die zu untersuchende Region gelegt. Dieses drive field ist über die Zeit gemessen sinusförmig und kann in *Abbildung 2* gesehen werden (als orange Kurve). Räumlich ist dieses drive field über den zu messenden Bereich homogen. Ein oszillierendes Magnetfeld (in *Abbildung 2* in schwarz), wird in einer Frequenz f_1 erzeugt und wirkt auf die Nanopartikel. Die Magnetisierungskurve (in *Abbildung 2* in orange) ist nicht-linear es wird eine zeitabhängige Magnetisierung erzeugt (in *Abbildung 2* rot). Zur Frequenz f_1 werden also harmonische Frequenzen erzeugt.

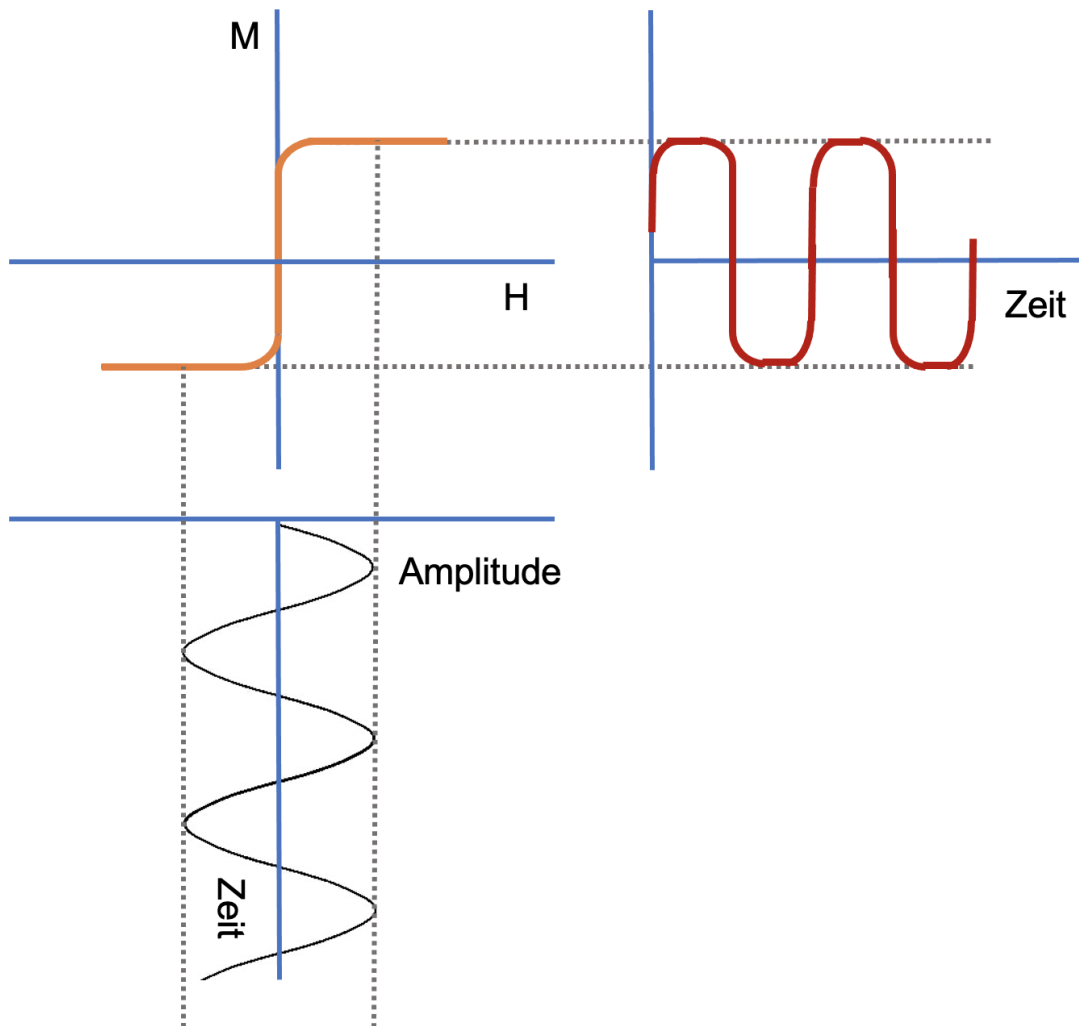


Abbildung 2: Angepasst aus Gleich et al. Eine nichtlineare Magnetisierungskurve wird auf das oszillierende Magnetfeld gelegt. Zeitlich gesehen wird also eine Magnetisierung erzeugt, welche als rote Kurve gezeigt wird (Gleich und Weizenecker, 2005).

Es resultiert also eine periodische (in Frequenz f_1), nicht mehr sinusoidale Kurve, welche man nun mit Hilfe einer Fourier-Transformation beschreiben kann, welches in *Abbildung 3* dargestellt wird. Die resultierenden Signale werden zur Erzeugung der Bildinformation verwendet. Frequenz f_1 wird nicht verwendet da das Signal im Vergleich zum Modulationsfeldsignal gering ist.

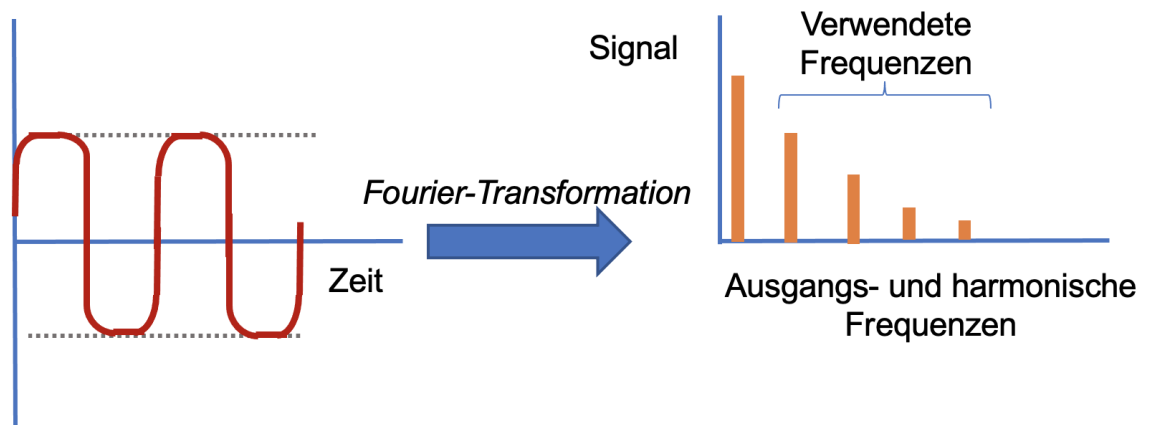


Abbildung 3: Angepasst aus Gleich et al. Die rote Kurve ist die zeitabhängige Magnetisierung der Nanopartikel. Sie ist periodisch, allerdings nicht mehr sinusoidal, und wird wie in *Abbildung 2* beschrieben erzeugt. Mithilfe einer Fourier-Transformation kann man nun Signale der einzelnen Frequenzen ableiten, die verwendeten Signale zur Bilderstellung sind gekennzeichnet (Gleich und Weizenecker, 2005).

Zur Darstellung eines Bildes im dreidimensionalen Raum wird eine sogenannte feldfreie Region erzeugt. In dieser Region existiert ein feldfreier Punkt (FFP) und je weiter sich eine Position vom feldfreien Punkt empfindet, desto mehr magnetisiert ist sie (*Abbildung 4*). Um diese Daten auch verwerten zu können ist die Eigenschaft der verwendeten SPIO Nanopartikel magnetisch gesättigt werden zu können wichtig, da vollständig gesättigte Partikel jetzt effektiv keine harmonischen Frequenzen erzeugen, die ja sonst zur Signalverarbeitung verwendet werden (Gleich, 2013).

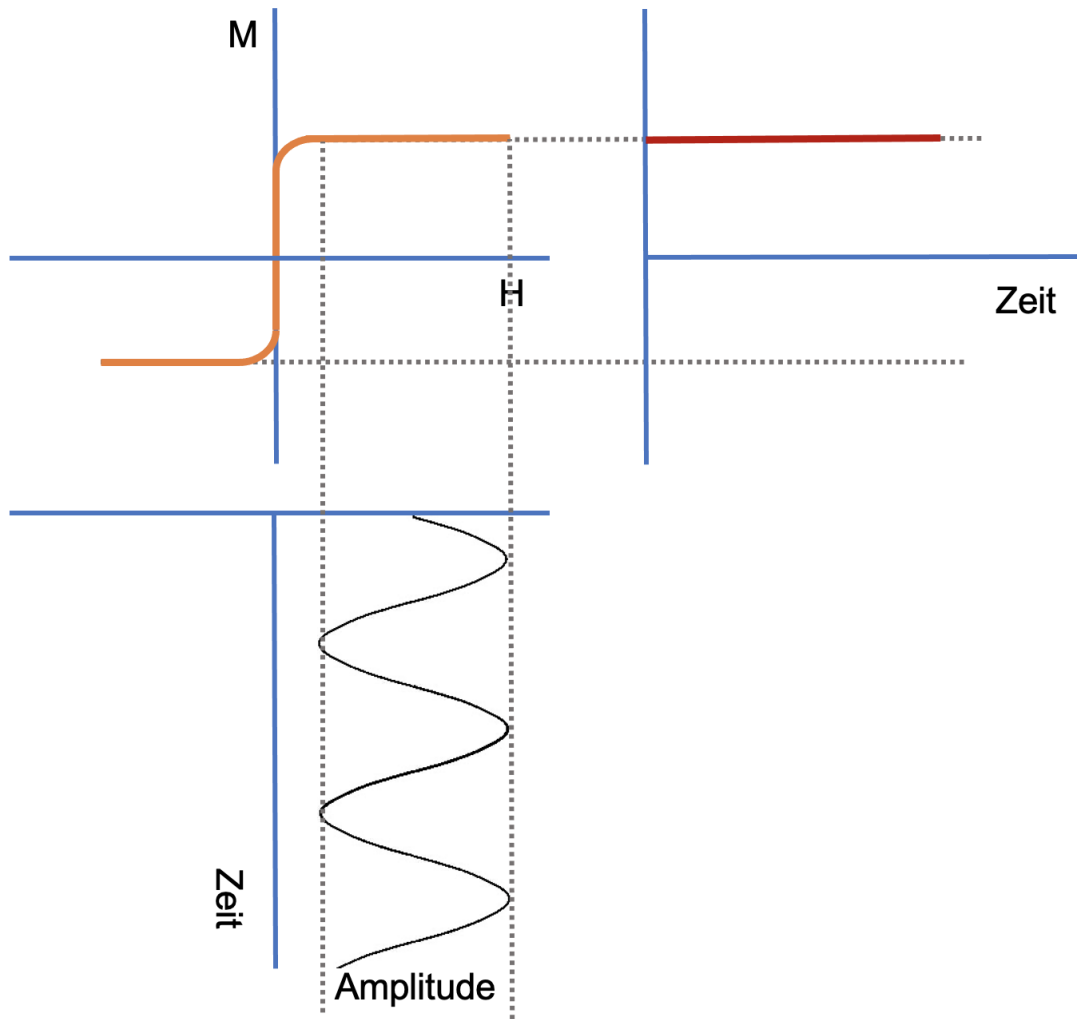


Abbildung 4: Dies Abbildung zeigt, wenn das *drive-field* eine höhere Amplitude erhält, und die Nanopartikel praktisch gesättigt werden (zeitkonstante Modulation). Angepasst aus Gleich et al. (Gleich und Weizenecker, 2005)

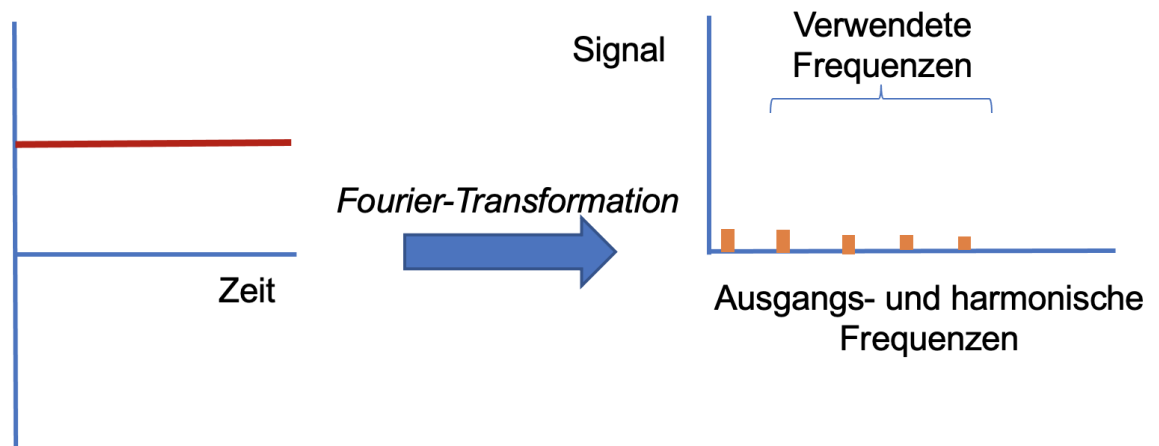


Abbildung 5: Ist die zeitabhängige Kurve der Magnetisierung der Nanopartikel praktisch linear sind die resultierenden harmonischen Frequenzen minimal. Dies ist die Grundlage um einen feldfreien Punkt zu erzeugen. Angepasst aus Gleich et al (Gleich und Weizenecker, 2005).

Letztendlich kann der MPI Scanner also das zu untersuchende dreidimensionale Volumen absuchen, indem der Feldfreie Punkt verschoben wird. Dies kann durch mechanische Manipulation (Bewegung) des zu untersuchenden Objektes oder durch die Spulen selbst erfolgen (Gleich, 2013; Gleich und Weizenecker, 2005).

Rekonstruktion

Erstellen der Systemfunktion

Für jeden MPI tracer muss zuerst eine Systemfunktion (SF) erstellt werden (Rahmer u. a., 2009). Das Prinzip der Systemfunktion ist, räumlich ein Volumen mit einer Probe des Tracers (der Nanopartikel) abzufahren, um geräte- und ortsspezifisch für jeden Punkt die Frequenz-Antwort zu erkennen: "MPI image reconstruction requires knowledge of a "system function" describing the system response to a given spatial distribution of particles, i.e., mapping particle position to frequency response." (Rahmer u. a., 2009).

Erste Forschungsschritte am Scanner der Charité von Dr. Olaf Kosch und der Arbeitsgruppe um Prof. Lutz Trahms hat erste Ergebnisse zu Systemfunktionen erstellt. Hierbei wurde ebenfalls der Tracer Resovist® verwendet und für die Systemfunktion eine Konzentrationsreihe ausgehend von voller Konzentration (500 mmol/l) und in den Konzentrationen von 200 und 100 mmol/l untersucht. Alle Kanäle (x,y und z) wurden hierbei berücksichtigt. Ein Phantommodell (einfacher Silikonschlauch) wurde als visueller Vergleich verwendet. Ein Volumen von 30 µl wurde über 10 Sekunden gemittelt in einem Scandurchgang mit 13 mT. Die Resultate dieser Experimente zeigten grob dass eine niedrigere (verdünnte) Konzentration des Resovist-Tracers von < 200 mmol/l bessere Bilddarstellung erlaubt (Paysen u. a., 2020a, 2020b).

Rekonstruktionsalgorithmus

Die Rekonstruktionsalgorithmen für die MPI sind ein aktives Forschungsgebiet (Grüttner u. a., 2013). Die Rekonstruktion kann als lineares System von Gleichungen verstanden werden da man das Signal einer Partikelverteilung als Gleichungssystem von unabhängigen Partikelverteilungssignalen ausdrücken kann (Deigner und Kohl, 2018; Knopp u. a., 2010). Es wurden Algorithmen zur Lösung des Systems entwickelt, unter Anderem der Kaczmarz Algorithmus wurde angepasst (KARCZMARZ und S, 1937). Es bestehen weitere Möglichkeiten zur raschen Rekonstruktion durch direktes Mapping des Signals zur entsprechenden Position (Grüttner u. a., 2013).

Tracer (SPIONs für *in-vitro* und *in-vivo* Experimente)

Die erste intravenös erhältliche und zugelassene Formulierung ist Feridex I.V.® (ferumoxides injectable solution), gefolgt von Resovist® welches in der Europäischen Union, Australien und Japan zur kontrastmittelgestützten Magnetresonanztomographie der Leber) zugelassen ist (Sakamoto u. a., 2010; Softways, 2021a; Wang, 2015). Resovist® enthält Partikel in der Größe von grob 80 Nanometer (nm), Feridex® in der Größenordnung von 50 bis 180 nm (Kirchin und Runge, 2003). Resovist® hat Eisenoxid Mikropartikel mit einem Mantel aus Carboxydextran (Aronson, 2005).

Es waren ursprünglich noch mehrere Eisenoxid Tracer in Verwendung oder wurden experimentell erforscht, hauptsächlich für MRT-gestützte Organbildung, allerdings ist Resovist® kommerziell verfügbar und wird häufig für MPI Experimente verwendet (Li u. a., 2015; Wang, 2015). Weitere MPI SPIO Tracer, zum Beispiel Feraheme®, sind verfügbar und an MPI-spezifischen Tracern wird aktiv geforscht.

Präklinische Scanner

Die Firma Bruker BioSpin mit Sitz in Ettlingen, in Kooperation mit Philips (Amsterdam, Niederlande), produziert jetzt die ersten kommerziell erhältlichen experimentellen Scanner für die Magnetpartikelbildung. An der Charité-Universitätsmedizin Berlin wurde 2015 am Campus Charité Virchow Klinikum ein Gerät aufgestellt. Dies ist eine Kooperation der Charité mit der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB), gefördert durch die DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) im Rahmen der Großgeräteinitiative mit rund vier Millionen Euro. Weitere Scanner sind unter anderem in Hamburg und bei Bruker selbst vorhanden. Die ersten Geräte wurden in den Philips Research Laboratories aufgestellt und es sind die ersten klinischen Geräte im Aufbau (Gleich und Weizenecker, 2005; Panagiotopoulos u. a., 2015; Weizenecker u. a., 2008). Beim Bau von klinischen Geräten müssen mehrere Probleme beachtet und gelöst werden die in der Diskussion dieser Arbeit weiter ausgeführt sind: Die Periphere Nervenstimulation und die lokale Hitzeerzeugung der klinischen Geräte (Davids u. a., 2017).

Kommerziell erhältliche Geräte werden zur Zeit von Bruker BioSpin GmbH (Ettlingen, Deutschland) mit einer Öffnung von 12 cm Innendurchmesser produziert, welche sich für Kleinterversuche eignen. Magnetic Insight Inc. (Alameda, U.S.A.) produziert nun ebenfalls kommerziell erhältlicher experimentelle MPI-Geräte (Deigner und Kohl, 2018).



Abbildung 6: Der präklinische Scanner an der Charité Universitätsmedizin Berlin der Firmen Bruker BioSpin (Ettlingen, Deutschland) und Philips (Amsterdam, Niederlande).

Potenzielle medizinische Anwendungen

Kardiovaskuläre Bildgebung

Zur Zeit werden hauptsächlich Magnetresonanztomographie, Computertomographie, Röntgen und Ultraschall zur medizinischen Diagnostik und Therapeutik des kardiovaskulären Systems verwendet (Vaalma u. a., 2017).

Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems sind außerhalb von Afrika die häufigste Todesursache insgesamt und 2015 starben fast 18 Millionen Menschen an

ihnen (GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators, 2016; Mendis u. a., 2011).

Bauchaortenaneurysmen

Unter die kardiovaskuläre Erkrankungen fallen auch Bauchaortenaneurysmen (BAA, AAA für abdominal aortic aneurysms, engl.) welche Aussackungen der Aorta bezeichnen und bei 4-8% von Vorsorgeuntersuchungen festgestellt wird und eine alters- und risikostandardisierte Mortalität von 3.3% und 5.3% in Männern bzw. Frauen haben (Lindholt u. a., 2005; Norman u. a., 2004; Scott, 2002). BAA sind meist progredient und gehen mit einer Erweiterung der Tunica Media des Gefäßes einher, dies kann zur Ruptur führen (Sakalihasan u. a., 2005). Im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen können BAA erkannt werden, aus diesem Grund ist die Entwicklung von bildgebenden Methoden in diesem Bereich essenziell. Die frühzeitige chirurgische oder endovaskuläre Behandlung von großen oder sich erweiternden BAA kann eine Ruptur vermeiden (Aggarwal u. a., 2011).

Ziel der Forschungsarbeit und Fragestellung

Die Magnetpartikelbildgebung ist eine neuartige Technologie die sich im experimentellen Stadium befindet. Die Grundlagen der Technik wurden erst 2005 beschrieben und erst kurzfristig sind erste experimentelle Geräte (Scanner) mit denen praktische Versuchen durchgeführt werden können erhältlich. Trotz großer Unterschiede ist die die Magnetresonanztomographie ein guter Vergleich. Sie wurde 1971 an der Stony Brook Universität in den U.S.A. zuerst experimentell erforscht. 1973 und 1974 wurden erste Bilder mittels Magnetresonanztomographie in Nature publiziert (Lauterbur, 1973; Rinck, 2008). 1977 wurden erste MRT Bilder eines Menschen aufgenommen (Hinshaw u. a., 1977). Um neue Bildgebende Verfahren zu etablieren muss die Technologie also zuerst an Objekten (Phantomen, beziehungsweise in-vitro) und dann in-vivo erprobt werden. Beispielsweise bei der Magnetresonanztomographie wurden zuerst Phantome dargestellt, dann die Modalität weiter im Tierversuch evaluiert und zuletzt am Menschen erprobt (Hinshaw u. a., 1977; Lauterbur, 1973). Die Magnetpartikelbildgebung wird derzeit

hauptsächlich in ersten Studien an Phantommodellen und in Tierversuchen erforscht, um den Weg zu sicheren Versuchen am Menschen zu ebnen.

Im Rahmen des von der Deutschen Forschungsgemeinschaft finanzierten Projektes “Preclinical MPI Scanner in Berlin: Investigation of MPI-Tracers, Imaging Techniques, and Potential Applications” werden erste Versuche der Magnetpartikelbildgebung an der Charité - Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

Da jeder Scanner unterschiedliche Eigenschaften hat, war das Ziel dieser Forschungsarbeit ein *proof of concept* um den neu erhältlichen Scanner der Firma Bruker BioSpin für weitere *in-vitro*, *ex-vivo* und *in-vivo* Experimente, speziell im Bereich Bauchortenaneurysmenbildgebung mittels MPI zu evaluieren.

Material und Methodik

Das langfristige Ziel der Magnetpartikelbildung ist der Einsatz für medizinische Zwecke. Die ersten präklinischen Scanner sind erhältlich, aber noch rein experimentell, und deren Grenzen müssen ausgelotet werden. Zuerst müssen *in-vitro* Experimente beweisen, dass die Modalität zuverlässig, sicher, und ausreichend hochauflösend ist, um für weitere *in-vivo* Experimente Verwendung zu finden. Wie in der Einleitung beschrieben, sind vaskuläre Anwendungen von besonderem Interesse, da Nanopartikel selbst dargestellt werden die sich im Gefäßsystem bewegen. Prinzipiell muss untersucht werden ob Gefäße mit diesem Gerät zuverlässig dargestellt werden können, in welcher Größenordnung die Innendurchmesser / Lumina dargestellt werden können und welche Konzentrationen der Nanopartikel benötigt werden. Aufgezeigt wird die Methodik der ersten Experimente (in-vitro und in-vivo) die am Gerät an der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurden und Vergleiche zum Gerät der Firma Bruker BioSpin in Ettlingen.

Magnetische Nanopartikel

Resovist® (Ferucarbotran) der Firma I'rom PM Co Ltd aus Kyoto in Japan wird in der Konzentration von 500 mmol/l (unverdünnt) geliefert und hat eine Osmolalität von 333 mosm/kg (Reimer und Balzer, 2003; Softways, 2021b). Resovist® hat eine Eisenkonzentration von 27.9 mg/ml und enthält 540 mg festes Material pro Milliliter. Reimer et. al beschreiben dieses Kontrastmittel welches ursprünglich in der kontrastmittelgestützten Magnetresonanztomographie der Leber zugelassen wurde (Reimer und Balzer, 2003). Nanopartikel für MPI sind ein aktives Forschungsgebiet, allerdings galt zum Zeitpunkt der Experimente Resovist als Goldstandard für MPI-Tracer da es off-label angewendet werden kann und kommerziell verfügbar ist (Deigner und Kohl, 2018).

Phantommodelle

Im Unterschied zu anderen Verfahren werden bei der Magnetpartikelbildung rein die Nanopartikel dargestellt und nicht körpereigene Strukturen / Gewebe (Deigner und Kohl, 2018). Um Gefäßsysteme zu simulieren,

können also jegliche Kunststoffmaterialien verwendet werden, um die Nanopartikel bzw die Tracerflüssigkeit innerhalb der Lumina darzustellen. Einzige Beschränkung ist, dass sie nicht magnetisch wirksam sind, beziehungsweise selbst magnetische Nanopartikel beinhalten.

Es wurden zwei unterschiedliche Phantom-modelle verwendet:

Silikonschläuche

Grob vereinfacht können Gefäße als Schlauchsystem dargestellt werden. In zukünftigen medizinischen Applikation werden Nanopartikel im Allgemeinen intravaskulär verabreicht. Da zumindest theoretisch das Gewebe kein Signal abgibt und nur die Nanopartikel selbst gemessen werden, kann man Gefäßwände aus jeglichem Material verwenden, um die Leistung des Verfahrens im Modell zu erforschen.

Es wurden medizinische Silikonschläuche mit fester Wanddicke verwendet (neoLab, Berlin, Deutschland und Fisherbrand, Schwerte, Deutschland, *Abbildung 7*). Die Wanddicke wurde mit 1 mm festgelegt, die Länge der Schläuche mit 20 mm. Der Durchmesser der Aorta im Mausmodell (einem angebrachten Tiermodell für die präklinischen Scanner), ist ab 1 mm zu erwarten (Phillips u. a., 2015). Innendurchmesser wurden aus diesem Grund von 1 mm auf 2 mm variiert, welches einem Volumen von letztendlich 0.063 und 0.25 mL entspricht. Wachs und Lehm wurden verwendet, um die Schläuche an den Enden abzudichten. Wachs und Lehm wurden zuerst mittels Magnetpartikelbildung untersucht, um eine Signalveränderung auszuschließen. Um die biologisch oft vorkommende Konstellation von zwei parallelen Gefäßen zu untersuchen, wurden zwei Schläuche direkt nebeneinander ebenfalls gelegt. Bei fester Wanddicke von jeweils 1 mm erzeugt dies einen Abstand von 2 mm zwischen den beiden Lumina.

Tracer mit magnetischen Nanopartikeln (Resovist®) mit unterschiedlichen Konzentrationen von 500 mmol/l, 250 mmol/l, 50 mmol/l, 25 mmol/l und 5 mmol/l wurden verwendet. Die Konzentrationen wurden aufgrund von vorherigen ersten Vorabexperimenten und zu erwarteter Leistung des Systems gewählt.

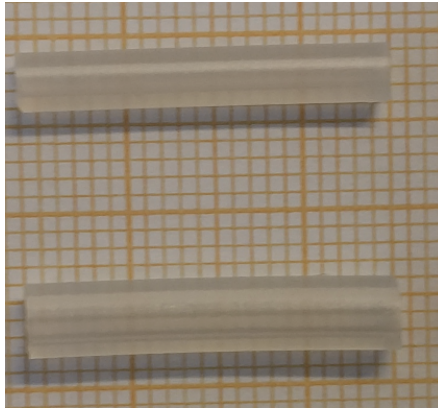


Abbildung 7: Medizinische Silikonschläuche mit Innendurchmessern von 1 und 2 mm und Wanddicke von 1 mm.

3D-gedruckte Aortenmodelle

Um die prinzipielle Darstellung von Aortenabnormalitäten zu erkennen erstellten wir hierfür Modelle. Da sich insbesondere größere pathologische Gefäßveränderungen zur Darstellung im Tiermodell eignen, wurde ein Modell einer Mäuseaorta mit Aortenaneurysma und eine reguläre Aorta eines Kaninchens erstellt. Die Limitation des Scanners für zukünftige Tierversuche (begrenzt field-of-view, Größe des Scanners selbst) wurden hierbei berücksichtigt.

Kaninchenaorta

Die ersten experimentellen Geräte für MPI erlauben die Planung von in-vivo Experimenten. Die Experimente in dieser Dissertation waren notwendig um die Grenzen dieser spezifischen Scanner auszuloten. Für den Scanner an der Charité - Universitätsmedizin Berlin der Firma Bruker sind theoretisch Kleintiere als Versuchsobjekte geeignet, wobei speziell Kaninchen und Mäuse ausgezeichnete Modellorganismen sind. Die großen Gefäße im Kaninchen (primär Aorta) sind generell größer als 2 Millimeter (Bi u. a., 2018). Magnetresonanzbilder eines Kaninchens (Wildtyp) wurden verwendet und ein Areal rund um die Aorta gelegt (Region of Interest, ROI). Das Ziel dieses Experimentes ist ein *proof of concept* um die generelle Morphologie darzustellen und letztendlich, wenn erfolgreich, auf kleinere Modelle umzusteigen.

Mäuseaorta mit Aneurysma

Da es in Mäusen ein geeignetes und etabliertes Modell für Aortenaneurysmen gibt, wurde diese Tierart für die Phantommodelle gewählt. Für die Ausbildung von Aortenaneurysmen in diesem Tiermodell ist mit Durchmessern der Aorta von mehr als einem Millimeter (mehr als 2 innerhalb einer Woche) zu rechnen (Phillips u. a., 2015). Mäuse mit ApoE knock-out bilden innerhalb von einer Woche ein Aortenaneurysma aus wenn sie mit Angiotensin behandelt werden (Phillips u. a., 2015). Da dies ein vielversprechendes Tiermodell für zukünftige biologische Untersuchungen ist wurde eine Maus mit ausgeprägtem Aortenaneurysma mittels MRT untersucht (Vorabexperiment). Die Daten wurden als DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) Datensätze gespeichert und aus dem PACS (Picture archiving and communication system) exportiert (National Electrical Manufacturers Association).

Für die Modelle wurden unterschiedliche Größen ausgewählt: Faktor x1 (Originalgröße) um einen Vergleich zum Tier zu gewährleisten, Faktor x1,5 und x2 um die das Gerät für größere Gefäßsysteme zu erforschen.

DICOM Datensätze beinhalten die Bilddaten die durch die Bildgebung generiert werden. Darstellungs- und Bearbeitungsprogramme wurden nach Literaturrecherche ausgewählt. Mithilfe des Programms Horos Version 2.4.0 (Horos Project, Annapolis, MD, USA, Open-Source Programm basierend auf dem Programm Osirix™), wurden dreidimensionale Bilder mittels Oberflächen-Rendering erzeugt (Rosset u. a., 2004). Mithilfe des Open-Source Programmes MeshLab Version 1.3.3 wurden Rohdaten beurteilt und mithilfe des Programmes FreeCAD Version 0.16 kann man STL-Dateien (Dateiformat für 3D Objekte entwickelt durch die Firma 3D Systems) als Netz (mesh) darstellen und für den 3D Druck geeignet exportieren (Cignoni u. a., 2008). STEP Dateien sind nach der ISO Norm 10303 bestimmt und können von vielen 3D Druckern verwendet werden (Pratt und Kim, 2006). Um die Befüllung des größten (Faktor x 2,0 Größe) 3-D Modells zu erleichtern, wurde dieses mit einem Luer-Lock (genormtes Verbindungssystem) Spritzenansatz ausgestattet welcher ebenfalls 3-D gedruckt wurde (Ravin, 1952).

Für den 3D-Druck wurde die Technik des Digital-Light-Processing (DLP®, vom Unternehmen Texas Instruments entwickelt) mittels generativer Fertigung verwendet. Bei dieser Technik wird ein lichtempfindlicher flüssiger Kunststoff

schichtweise aufgetragen und mit einer Projektorlampe ausgehärtet. Verwendet wurde der Envisiontec DSP XL 4 3D Drucker (Envisiontec, Gladeck, Deutschland). Der Druck wurde an der Physikalisch Technischen Bundesanstalt Berlin (PTB) durchgeführt, es wurde Acrylate Resin R5 von Envisiontec verwendet. Die 3D gedruckten Objekte wurden leer mittels MPI gescannt um Kontamination auszuschließen und MPS Scans wurden von der PTB durchgeführt (Radon u. a., 2017).

Das Modell im Faktor x2 wurde mittels MRT dargestellt um die Morphologie zu bestätigen: 1T ICON Gerät (Bruker), von Wasser umgeben gescannt mittels rapid acquisition with relaxation enhancement (RARE) und den folgenden Parametern:

Echo-Zeit (echo time)	1008 ms
Wiederholungszeit (repetition time)	22 s
FOV (Field of view - gescannter Bereich)	$85 \times 85 \times 2 \text{ mm}^3$
Auflösung	$0.33 \times 0.33 \times 2 \text{ mm}^3$
RARE-Faktor	256
Echo-spacing	7.8 ms
Empfänger Bandbreite	50 kHz
Mittlungen (averages)	8

Tabelle 1: MRT Rekonstruktionsparameter zur Darstellung der Mäuseartenphantommodelle.

In-vivo Modell

Zur Durchführung von Tierversuchen wurden alle Bestimmungen der Charité erfüllt und die Ethikkommission stimmte den Versuchen zu. Die Teilnahme am Kurs

Einführung in tierexperimentelles Arbeiten und Grundkurs Tierschutz und Versuchstierkunde wurde bestätigt. Tiere wurden täglich von den Tierpflegern beobachtet und in regelmäßigen Abständen von unseren Tierärzten untersucht.

Verwendung fand die Tierart *homozygote ApoE-knockout Maus* (C57BL/6J strain background, ApoE^{-/-}) welche nach Behandlung mit Angiotensin II ein Bauchortenaneurysma ausbildet (Daugherty u. a., 2000; Trachet u. a., 2015).

Alle Untersuchungen und Bildgebung wurden unter Injektionsanästhesie durchgeführt: Intramuskuläre (IM) Injektion von Medetomidin (500 µg/kg), Midazolam (5 mg/kg), Fentanyl (50 µg/kg). Keine schmerzhaften Eingriffe wurden ohne Betäubung durchgeführt, alle Untersuchungen und Eingriffe am Tier wurden ausschließlich unter Injektionsnarkose durchgeführt, keine anderen Verfahren wurden verwendet.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Tier ohne Ausbildung eines Aortenaneurysmas untersucht. Dies war Teil des Projektes mit genehmigtem Tierversuchsantrag "Magnetpartikel-Bildgebung (MPI): Evaluation von Aortenaneurysmen im Kleintiermodell und Entwicklung von Rekonstruktionsalgorithmen". Ziel des Experiments war es den ersten Tierversuch am präklinischen Scanner an der Charité durchzuführen um Folgendes zu beurteilen:

- 1) Die praktische Durchführung des Tierversuches.
- 2) Ob die Darstellung der Hauptgefäße (primär der Aorta) des Versuchstieres mittels Nanopartikeln und Magnetpartikelbildung möglich ist.
- 3) Ob die Darstellung des zeitlichen Verlaufes der Verteilung des Tracers innerhalb der Aorta möglich ist.

Durchführung des in-vivo Experimentes

Zur Durchführung des in-vivo Experimentes wurde eine Maus (homozygote ApoE knockout Maus) verwendet. Die Narkose wurde wie zuvor beschrieben durchgeführt und ein intravenöser Zugang wurde in eine der zwei lateralen Schwanzvenen gelegt (25 Gauge, Fa. B. Braun, Melsungen). Eine der lateralen Schwanzvenen wurde mit Alkohol gereinigt und die Venenverweilkanüle wurde

platziert. Eine geringe Menge an 0,9 % Natriumchlorid-Flüssigkeit wurde injiziert um die korrekte Positionierung im Gefäß zu prüfen. Die Anatomie der Schwanzvenen ist in *Abbildung 8* skizziert dargestellt.

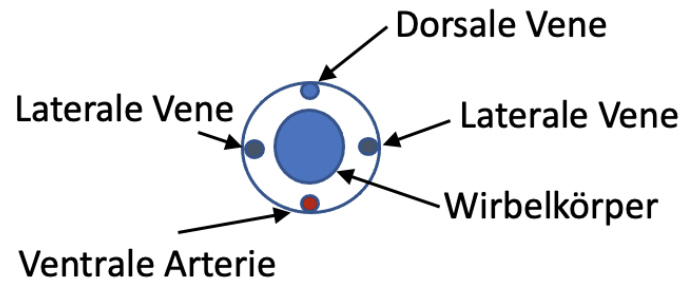


Abbildung 8: Gefäßsystem im Schnittbild des Mäuseschwanzes. Drei Venen und eine Arterie sind dargestellt wobei sich die beiden lateralen (seitlich) gelegenen Venen für eine Injektion oder einen Venenverweilkatheter eignen. Nach Hedrich und Bullock (Hedrich, 2004).

Nach der Injektion wurde die Maus auf ein speziell produziertes Bett innerhalb des Scanners gelegt, der Scanvorgang wurde gestartet und der Tracer manuell injiziert. Es wurden 0,5 mL injiziert, gefolgt von 0,9%iger Natriumchloridlösung.



Abbildung 9: MPI Scanner an der Charité Berlin. Phantome oder Versuchstiere können auf das Kunststoffbett gelegt und in den Scanner geschoben werden.

Konzentrationsreihe

Der Tracer Resovist® hat eine Konzentration von 500 mmol/l. Doppelt destilliertes Wasser wurde zuerst mit MPI innerhalb der Schläuche probeweise dargestellt um Kontamination auszuschließen und dann verwendet um die oben genannten Verdünnungen herzustellen (250 mmol/L, 50 mmol/L, 25 mmol/L und 5 mmol/L).

Magnetpartikelscanner

Für die Phantomversuche (Silikonschläuche und 3D gedruckten Aortenaneurysmenmodelle) wurden zwei MPI Geräte (Scanner) verglichen. Beide von der Firma Bruker Biospin (Ettlingen, Deutschland). Die Scanner sind zwei der ersten Prototypen der kommerziell verfügbaren MPI Scanner. Diese befinden sich bei der Firma Bruker Biospin in Ettlingen (als Scanner 1 bezeichnet) und an der Charité Universitätsmedizin-Berlin (als Scanner 2 bezeichnet). Zusätzlich wurde an

der Charité eine separate Empfängerspule installiert und die Bildgebung des Scanners wurde vor- und nach Einbau der Spule untersucht (vor Einbau: Scanner 2A, nach Einbau: Scanner 2B).

Die kommerziellen Scanner der Firma Bruker Biospin ("MPI 25/20 FF scanner", Bruker Biospin, Ettlingen, Deutschland) wurden an zwei Standorten untersucht. Drei Aussteuerungsfelder wurden verwendet um die Eisenoxidnanopartikel in Resovist® zu magnetisieren. Diese hatten Frequenzen von $\frac{2.5 \text{ MHz}}{102}$, $\frac{2.5 \text{ MHz}}{96}$ und $\frac{2.5 \text{ MHz}}{99}$ in der x / y und z - Richtung. Eine Amplitude von 12 mT wurde generiert und ein statisches Gradientenfeld von 1,25; 1,25 und 2,5 T/m (in der x, y und z-Richtung) wurde erzeugt. Der zu messende Bereich (Field of view = FOV) wurde auf 19,2 x 19,2 x 9.6 mm³ festgelegt. Dies wird durch den feldfreien Punkt abgescannt. Jede Abbildung wurde innerhalb von 21,5 Millisekunden durchgeführt.

Signal-Rauschverhältnis

Im Rahmen der Evaluation des Gerätes an der Charité - Universitätsmedizin Berlin wurden in Zusammenarbeit mit der PTB (Physikalisch Technischen Bundesanstalt Berlin) die Geräte vor und nach Einbau der separaten Empfängerspule untersucht. Das Gerät von Bruker BioSpin in der Ursprungsversion hat eine Spule, die sowohl das Erregerfeld erzeugt als auch die induzierte Magnetisierung misst. Das Erregersignal ist vergleichsweise zur induzierten Magnetisierung sehr kräftig, eine separate Empfängerspule hat das Potenzial das Signal-Rauschverhältnis (Signal-to-noise ratio, SNR) zu verbessern. Die Experimente wurden mit Ferucarbotran (FCT, Meito Sangyo, Japan) durchgeführt.

Ein Prototyp einer separaten Empfängerspule (Bruker) wurde für die x-Achse des Berliner Scanners installiert. Ein field-of-view (FOV) von 19.2 x 19.2 x 9.6 mm³ wurde verwendet. Die bereits beschriebenen Mäusegefäßmodelle wurden verwendet (Skalierung x2). Spektren von 200 µl FCT im Modell wurden mit Eisenkonzentrationen von 0,0125 mol/l bis 0.1 mol/l gemessen. Signal-Rausch-Verhältnis wurde mittels hintergrundkorrigierten Signal-Mittelwerten ($S(f)$) und Standardabweichungen der Hintergrundspektren ($\sigma(f)$) errechnet:

$$SNR(f) = \frac{S(f)}{\sigma(f)}$$

Dies ist ein übliches Verfahren bei der Magnetresonanztomographie (Brown u. a., 2014). Weitere Details wurden von uns publiziert (Wells u. a., 2017).

Systemfunktionen

Systemfunktionen werden spezifisch für den Tracer erstellt. Angewandt wurden lokal gängige und errechnete Systemfunktionen mit den Parametern die in *Tabelle 2* aufgelistet werden (Graeser u. a., 2012; Them u. a., 2016).

	Scanner 1	Scanner 2A ohne zusätzlicher Spule	Scanner 2B mit zusätzlicher Spule
Volumen	8 μ L	8 μ L	4 μ L
Konzentration	0.5 mol/L	0.5 mol/L	0.1 mol/L
FOV (Field of view - gescannter Bereich)	20x33x33 mm ³	22x22x11 mm ³	28x28x14 mm ³
Gitterpositionen	32x32x16	32x32x16	32x32x16
Durchschnitte	100	100	100
Hintergrund-Inkrement	20	32	32

Tabelle 2: Parameter der Systemfunktionen der Scanner 1, 2A und 2B.

Rekonstruktionsalgorithmus

Der verwendete Rekonstruktionsalgorithmus zur Lösung des Gleichungssystems wurde von Kaczmarz erstmals 1937 beschrieben (Goodwill u. a., 2012; Goodwill und Conolly, 2010; KARCZMARZ und S, 1937; Rahmer u. a., 2009).

Die wichtigsten verwendeten Parameter sind in *Tabelle 3* aufgelistet. Rekonstruktionsparameter wurden im Konsensusverfahren bestimmt um Rekonstruktionen zu optimieren.

	Scanner 1	Scanner 2A ohne zusätzlicher Spule	Scanner 2B mit zusätzlicher Spule
Durchgänge (Anzahl)	8	10	15
Tikhonov Regularisierungsparameter	0.0001-0.001	0.00001-0.001	0.01
Maximum mixing order / Maximale Mischreihenfolge	25	20	20
SNR (signal-to-noise-ratio) Schwelle	4-10	4	45

Tabelle 3: Rekonstruktionsparameter des Kaczmarz-Algorithmus für beide Scanner (bei Scanner 2 vor und nach Einbau der Spule). Rekonstruktionen wurden für beste Resultate durchgeführt ohne Rücksicht auf Standardisierungen.

Software

Zur Erstellung der Systemfunktion, Durchführung des eigentlichen Scans, und zur Beurteilung der Resultate wird die Software der Firma Bruker ParaVision verwendet, Version 6.0. (Bruker, Ettlingen, Deutschland). Rohdaten wurden in regelmäßigen Abständen gesichert und zur weiteren Verarbeitung exportiert und mit dem open-source Programm Fiji weiter untersucht. Darstellung der Bilddaten und Export als Bilddateien mittels dem Programm MIPAV (McAuliffe u. a., 2001; Schindelin u. a., 2012).

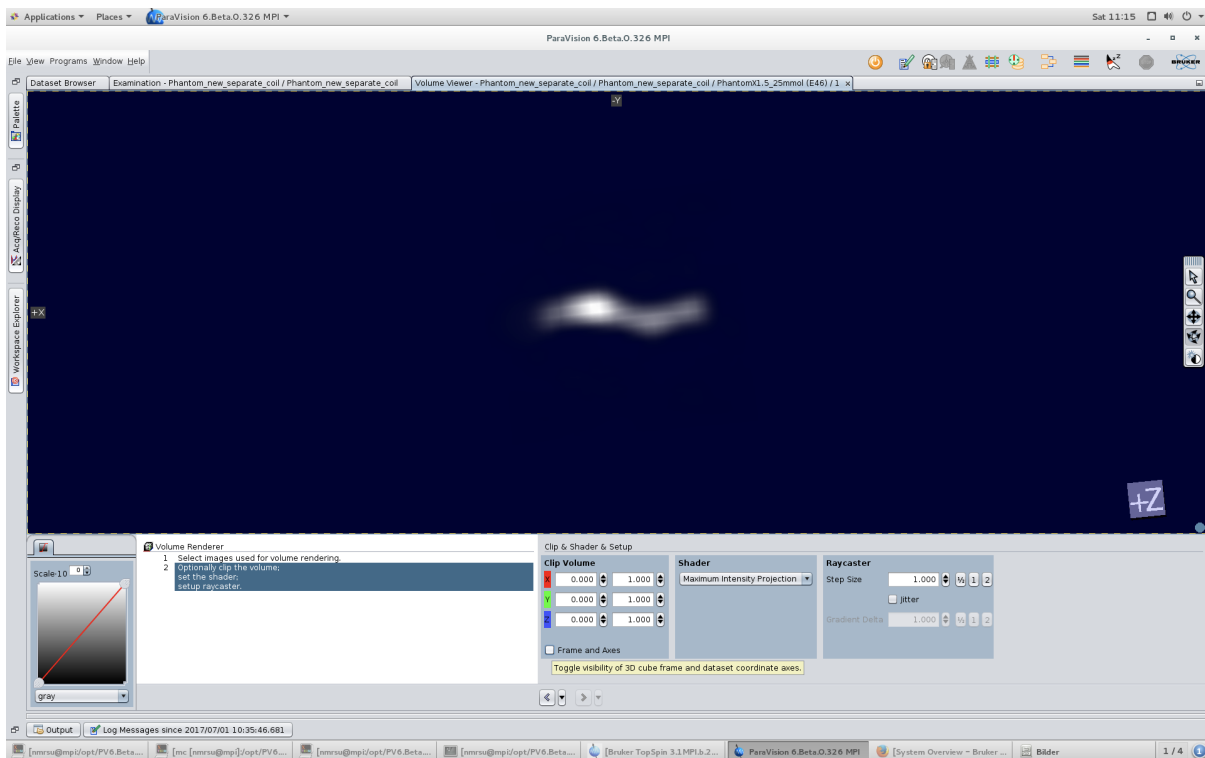


Abbildung 10: Darstellung eines Phantommodells in ParaVision 6.0 der Firma Bruker.

Bildgebung - Reihenfolge

Die Silikonschläuche und Aortenaneurysmen-Modelle wurden mit MPI in Gruppen gescannt. Modelle wurden nach aufsteigender Größe und aufsteigender Konzentration gemessen (5 mmol/L, 25 mmol/L, 50 mmol/L, 250 mmol/L). Einzelne Modelle wurden ebenfalls mit unverdünntem Resovist® (500 mmol/L) dargestellt um die Grenzen der Bildgebung auszuloten. Es wurden getrennte Modelle gedruckt um einer möglichen Verunreinigung vorzubeugen und diese zu vermeiden.

Die folgenden repräsentativen Experimente werden mit Resultaten dargestellt (Tabelle 4):

Modell	Scanner	Konzentrationen (mmol/l)
Silikonschläuche ID 1 mm	2B	1, 5, 25, 50, 250, 500
Silikonschläuche ID 2 mm	1, 2A, 2B	5, 25, 50, 250
2 Silikonschläuche ID 1 mm	2B	5, 25, 250
2 Silikonschläuche ID 2 mm	2B	5, 25, 250
3D-Modell Kaninchenaorta	2B	250
3D Druck Mäuseaortenaneurysmen Skalierung x2,0	MRT	-
3D Druck Mäuseaortenaneurysmen (x1; x1,5; x2)	2B	25
3D Druck Mäuseaortenaneurysmen (x1,5)	1, 2A, 2B	5, 25, 50, 250
In-vivo Maus	2B	250

Tabelle 4: Dargestellte Ergebnisse der Experimente: Modell, Scanner und Konzentrationen. (ID = Innendurchmesser)

Evaluation der Resultate

Primäres Ziel der Evaluation ist die Möglichkeit der visuellen Evaluation ob

- (1) ... Tracer im geraden Schlauch eindeutig erkennbar und vom Hintergrund zu trennen ist
- (2) ... Tracer im Modell mit zwei Schläuchen eindeutig getrennt als zwei Lumina zu erkennen ist.

(3) ... die Form des Gefäßsystems und ob das Aneurysma im Modell mit dem jeweiligen Faktor und der jeweiligen Konzentration des Tracers zu erkennen ist.

(4) ... die Aorta im *zeitlichen Verlauf* im in-vivo Modell zu erkennen ist.

Im Idealfall ist also die gute Darstellung mit Abgrenzung des Aneurysmas in möglichst kleiner Skalierung des Modells (bestmöglich Faktor x1) und mit möglichst geringer Tracer- (Resovist®) Konzentration möglich. Die gewonnenen Resultate sind notwendig um zukünftige in-vivo Experimente am präklinischen Scanner zu entwerfen und um die Auswahl der Tierart und Konzentration des Tracers zu bestimmen.

Ergebnisse

Aufnahmen der Systemfunktionen und Vorabexperimente wurden gemeinsam mit der Arbeitsgruppe der PTB durchgeführt um einen Reibungslosen Ablauf der im Folgenden geschilderten Experimente zu Erlauben.

Phantommodelle

Silikonschläuche

Die Untersuchung der Schläuche ohne Tracer zeigte keine ausgeprägten Signale nach der Rekonstruktion. Die Rekonstruktionen der Magnetpartikelbildung dauerten weniger als eine Minute für die gezeigten Bilder.

Ein Lumen mit 1 mm Innendurchmesser

Die Beurteilung des Gerätes an der Charité Berlin mit separater Empfängerspule mit einem Modell mit 1 mm Innendurchmesser und Konzentrationen von 1 mmol/l bis 500 mmol/l zeigte eine eindeutige Darstellung des Phantoms mit klar abzugrenzendem Lumen mit Tracer-Konzentrationen von 25 mmol/l, 50 mmol/l, 250 mmol/l und 500 mmol/l (*Abbildung 11*). Bei einer Befüllung mit 5 mmol/l ist eine verzerrte Darstellung des Phantoms noch sichtbar, bei 1 mmol/l überwiegt das Hintergrundrauschen.

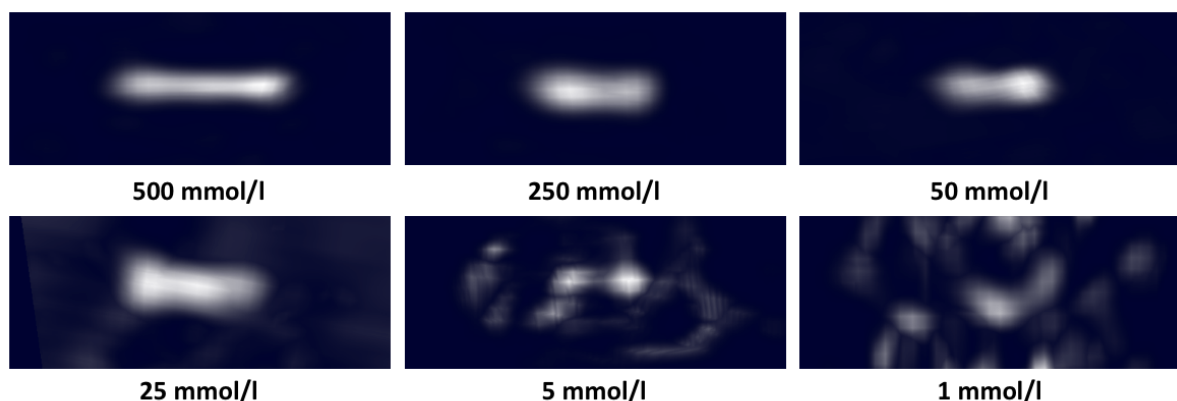


Abbildung 11: 1 mm Innendurchmesser Silikonschläuche, ab 25 mmol / l ist die Form des Phantoms als geradliniger Schlauch eindeutig zu erkennen.

Ein Lumen mit 2 mm Innendurchmesser im Vergleich

Beim Vergleich des Scanners 1 (Ettlingen) mit Scanner 2A (Charité Berlin, ohne zusätzlicher Spule) und 2B (Charité Berlin, mit zusätzlicher Empfängerspule) zeigt sich die eindeutige Morphologie bei allen Geräten ab einer Konzentration von 25 mmol/l. Bei Scannern 2A und 2B kann die Form beziehungsweise grob das Phantom auch bei 5 mmol/l gesehen werden (Abbildung 12).

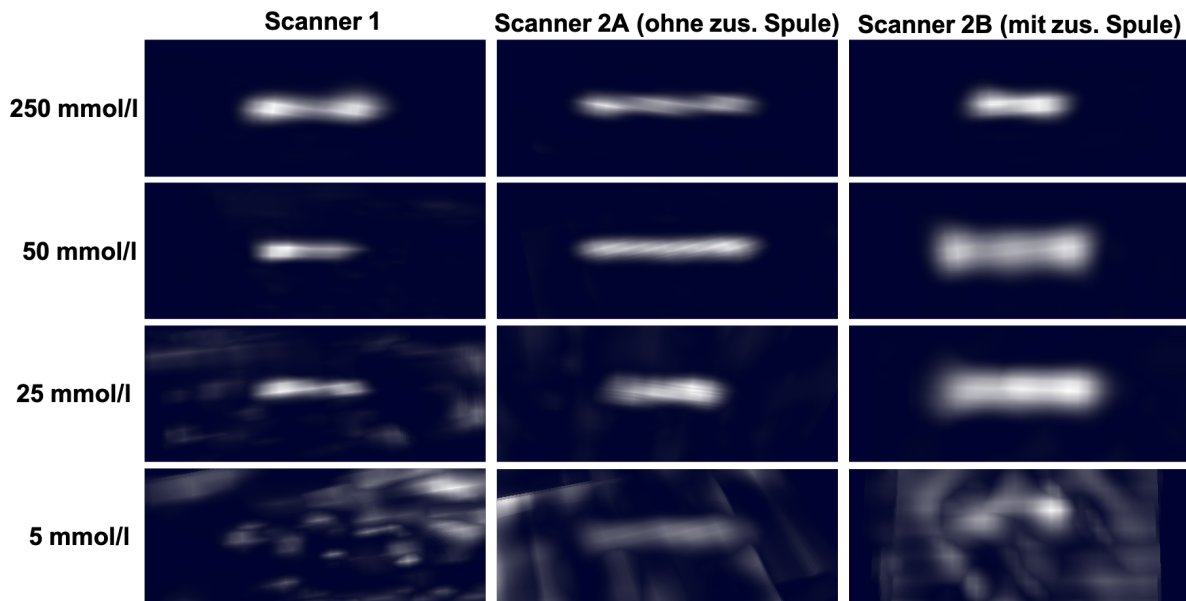


Abbildung 12: Vergleich der Scanner 1, 2A und 2B der Magnetpartikelbildgebung eines Phantommodells mit 2 mm Innendurchmesser. Ab 25 mmol/l ist bei allen Geräten die Form des Modells klar zu erkennen.

Zwei Lumen mit 1 bzw 2 mm Innendurchmesser

Der Vergleich von zwei Schläuchen mit 1 mm Innendurchmesser direkt nebeneinander (Abstand der Lumina von 2 mm), zeigt eine eindeutige Abgrenzung bei 25 mmol / l Konzentration des Tracers. Bei 5 mmol/l ist die Abgrenzung noch erkenntlich, bei der höchsten gemessenen Konzentration ist allerdings keine Abgrenzung der zwei Schläuche zu erkennen (*Abbildung 13a*).

Bei einem Innendurchmesser von 2 mm und Konzentrationen von 5 mmol/l, 25 mmol/l und 250 mmol/l ist eine Abgrenzung der beiden Schläuche klar ersichtlich (*Abbildung 13b*).

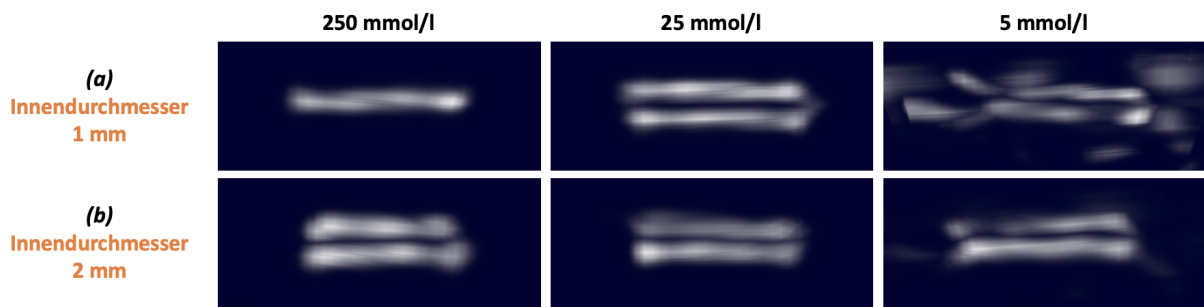


Abbildung 13: Zwei Lumina von jeweils 1 oder 2 mm Innendurchmesser, direkt anliegend, mit Wanddicke von jeweils 1 mm bei 5 mmol/l, 25 mmol/l, 250 mmol/l. Eine klare Abgrenzung ist bei beiden Innendurchmessern bei 5 mmol/l zu erkennen, bei einem Innendurchmesser von 2 mm deutlich besser.

3D-gedrucktes Aortenmodell des Kaninchens

Die Untersuchung der Phantome ohne Tracer, inklusive der Abdichtungsmaterialien zeigte keine ausgeprägten Signale.

Die Erstellung des 3D Druckes des Kaninchenmodells zeigte einen Innendurchmesser von rund 3.7 mm (*Abbildung 14*). *Abbildung 15* zeigt das Oberflächenrendering welches die Form des 3D-gedruckten Modells zeigt. *Abbildung 16* zeigt die problemlose Darstellung des Modells mittels Magnetpartikelbildgebung bei 250 mmol/l. Feinere Details des Modells sind allerdings schwer zu erkennen mittels MPI mit den gewählten Rekonstruktionsparametern.

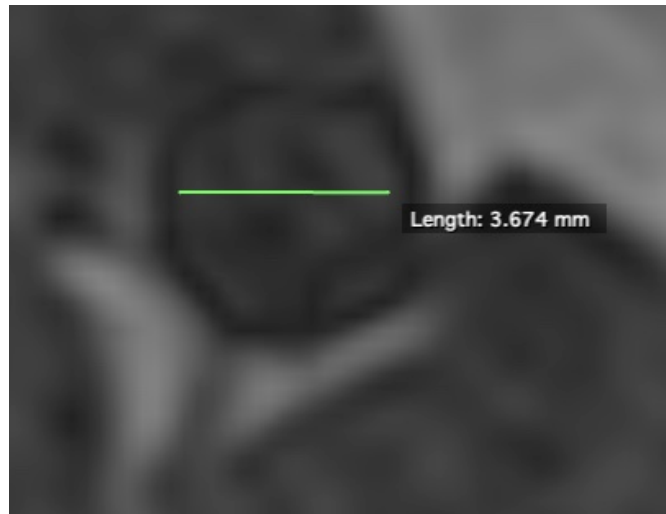


Abbildung 14: Repräsentativer Durchmesser der Aorta im Kaninchen-MRT welches die Quelle des 3D Druckes war.

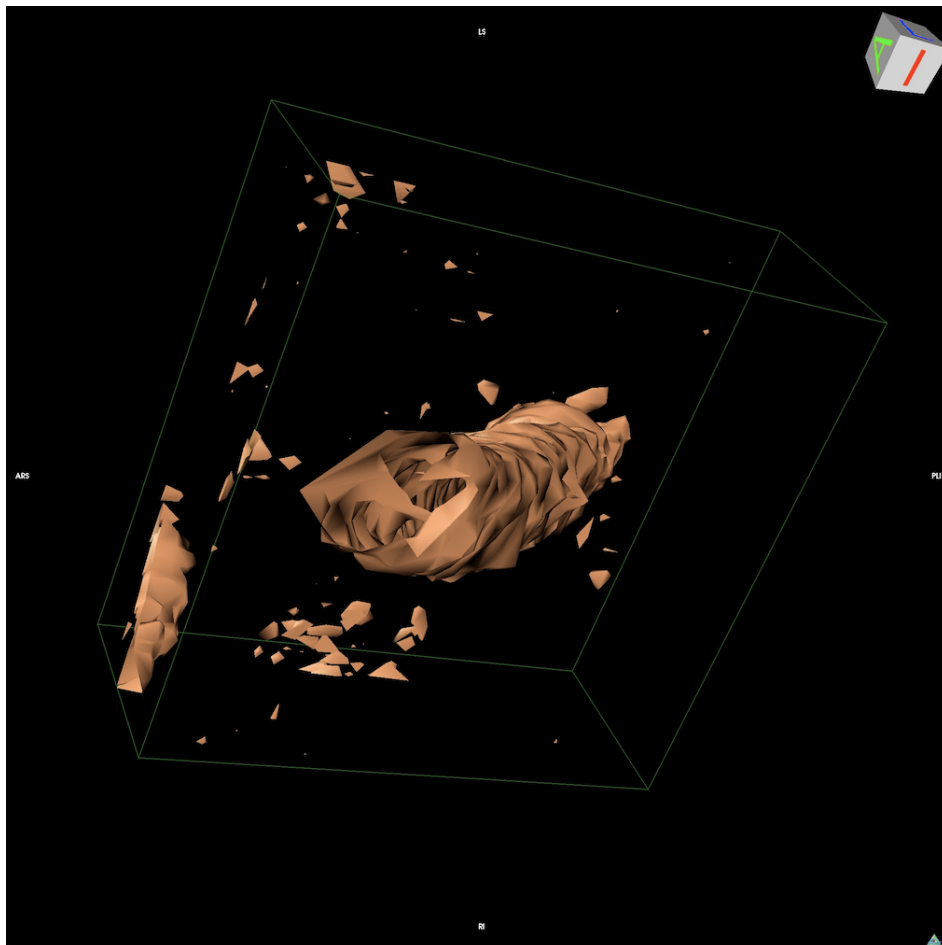


Abbildung 15: Oberflächenrendering der Region of Interest (ROI) welche exportiert und mit einem 3D-Drucker gefertigt wurde. Gezeigt wird das Gefäßlumen.

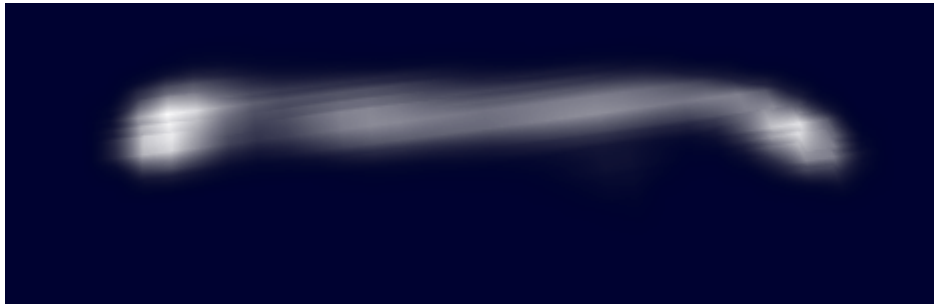


Abbildung 16: MPI Darstellung des Modells (Kaninchenaorta) in Längsachse.

3D-gedruckte Aortenmodelle der Maus

Die Untersuchung der Phantome ohne Tracer, inklusive der Abdichtungsmaterialien zeigte keine ausgeprägten Signale mittels MPS/MPI (Radon u. a., 2017).

Die Bilder der Magnetresonanztomographie wurden im 3D-Rendering dargestellt, der Durchmesser des Aneurysmas ist knappe 2 mm, der reguläre Gefäßdurchmesser knappe 1 mm (*Abbildung 17*).

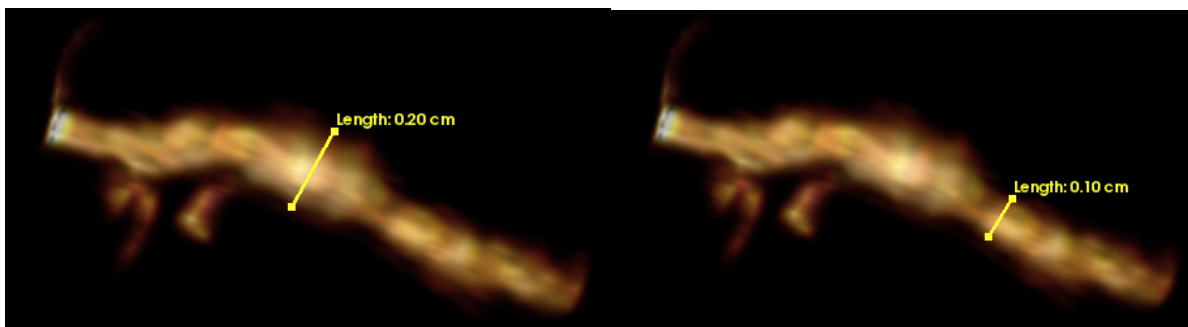


Abbildung 17: 3D-Darstellung der Mäuseaorta (MRT) in Originalskalierung mit zentral gelegenem Aneurysma und Abmessung von 2 mm im Größten Durchmesser im Vergleich zu 1 mm für das restliche Gefäß.

Im Rahmen der Aufbereitung zum 3D-Druck des Modells wurde es als Netz und als Oberflächenrendering dargestellt (*Abbildung 18* und *Abbildung 19*). Die Modelle wurden in Skalierung x1; x1,5 und x2 wie beschrieben produziert. Visuell war keine grobe Abweichung von den Originaldaten zu erkennen.

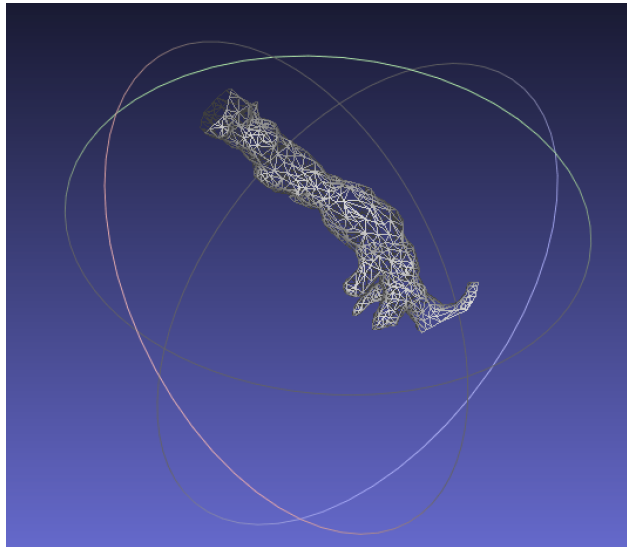


Abbildung 18: Netz (mesh) Abbildung der Mäuseaorta basierend auf den MRT DICOM-Bilddaten.

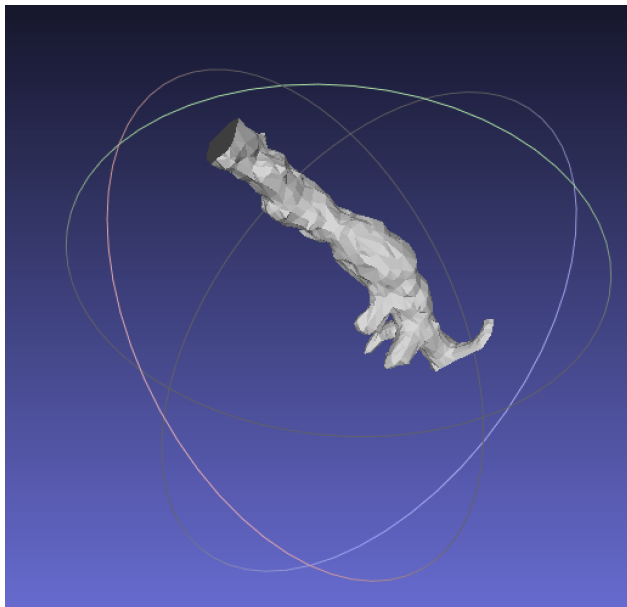


Abbildung 19: Oberflächenrendering des Aortenmodells der Maus mit zentral gelegenem Aneurysma.

Abbildung 20 zeigt die gedruckten Modelle in den Skalierungen x1; x1.5 und x2. Das größte Modell ist mit einem Luer-Lock Anschluss versehen zum leichten Befüllen mit Tracer. Flüssigkeit kann durch die gedruckte Gefäßwand problemlos visualisiert werden.

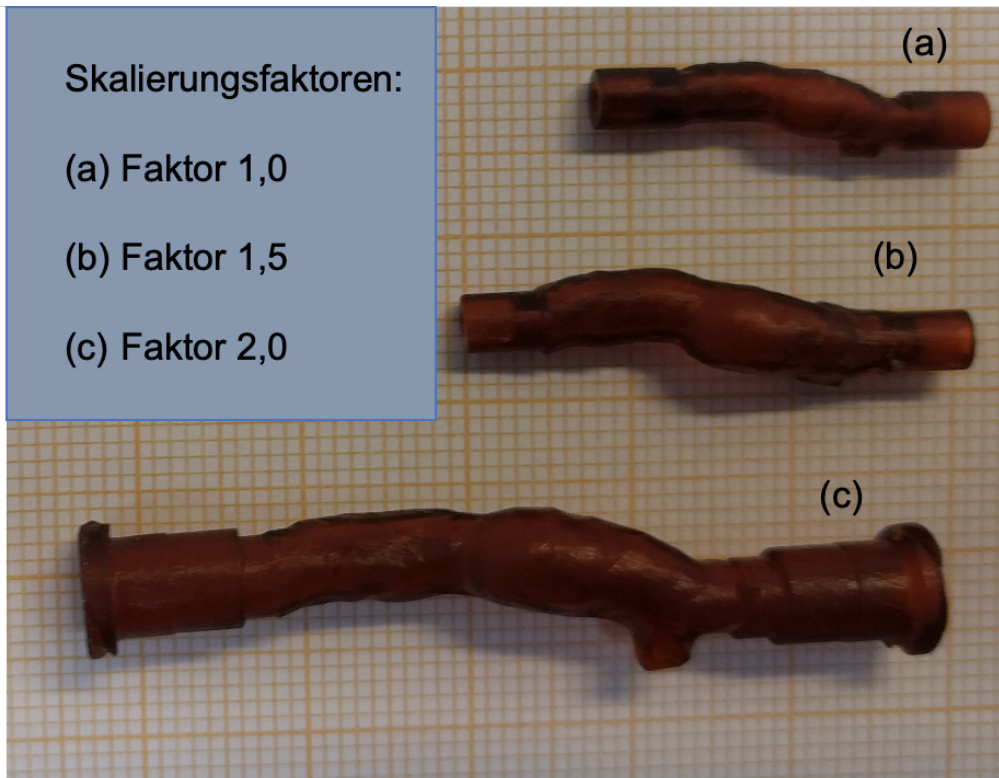


Abbildung 20: 3D-gedruckte Modelle der Aorten einer Maus mit ausgebildetem Aneurysma in Skalierung 1,0; 1,5 und 2,0.

Die 3D-gedruckten Modelle wurden mittels Magnetresonanztomographie untersucht, um die Gefäßwand eindeutig darzustellen, da im MPI-Verfahren diese nicht dargestellt wird. Dies ist in Abbildung 21 zu sehen. Das zentral gelegene Aneurysma ist eindeutig erkenntlich und die Gefäßmorphologie ist getreu den Originaldaten gelungen.



Abbildung 21: MRT Scan des 3-D Modells um das Modell selbst darzustellen, da beim MPI rein die Nanopartikel und nicht auch die Wände des Modells dargestellt werden können.

3D-gedrucktes Modell in drei Skalierungen

Abbildung 22 zeigt die Darstellung der Phantommodelle bei 25 mmol/l in den erstellten Skalierungen. Die generelle Morphologie des Gefäßes mit Aortenaneurysma ist in jeder Skalierung zu erkennen.

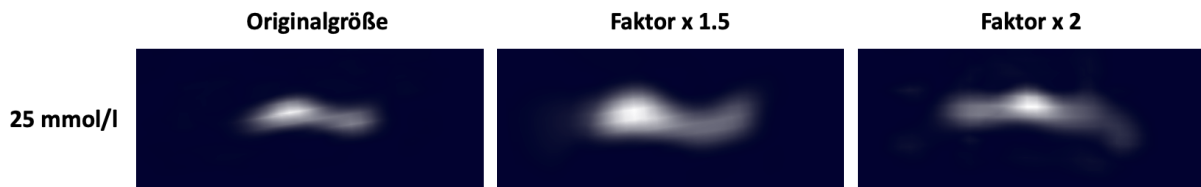


Abbildung 22: 3D gedruckte Modelle der Mäuseaortenaneurysma in Originalgröße und Faktoren x1,5 und x2,0 mit Resovist-Konzentration von 25 mmol/l. Die Morphologie mit Aortenaneurysmen ist bei allen Skalierungen zu erkennen.

3D-gedrucktes Modell in Skalierung x1,5 im Vergleich

Der Vergleich der Rekonstruktionen der Modelle in Skalierung x 1,5 der Mäuseaorten mit Aneurysma zeigt klar die Morphologie des Gefäßes und des Aneurysmas in allen Geräten (Scanner 1, Scanner 2A und 2B) ab einer Tracer-Konzentration von 25 mmol/mol oder höher. Bei 5 mmol/l wurde im Scanner 1 nur Hintergrundrauschen gesehen, beim Scanner 2A und 2B kann eine Form grob gesehen werden (Abbildung 23).

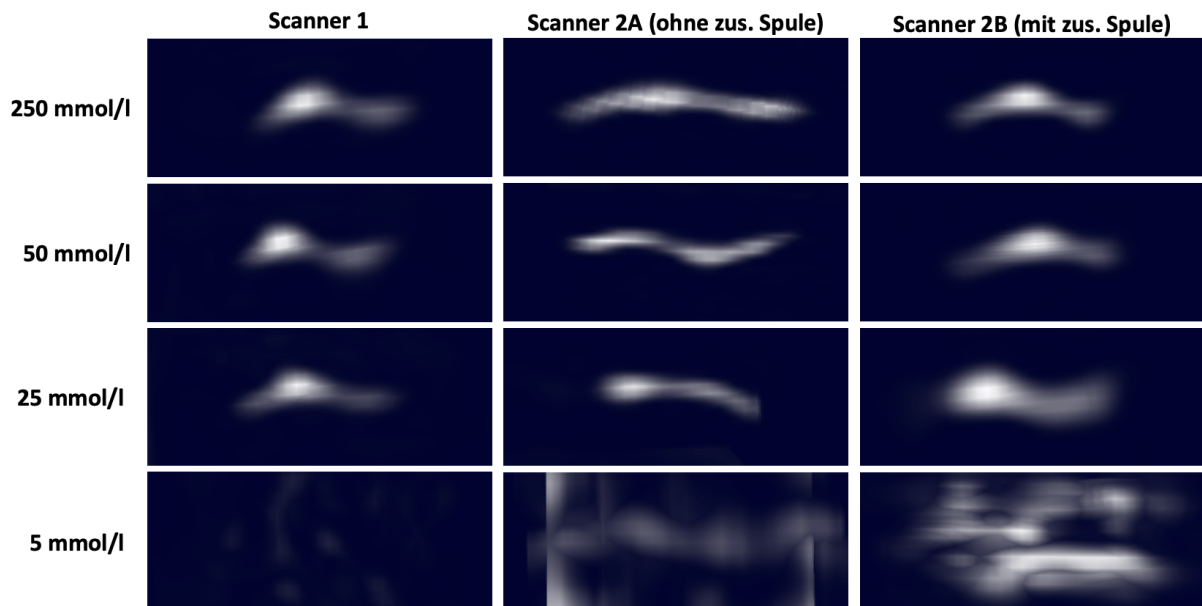


Abbildung 23: 3D gedruckte Modelle der Skalierung x1,5 des Mäusaortenaneurysmas in unterschiedlichen Konzentrationen, darstellt mittels MPI und standardisierten Rekonstruktionsparametern.

Signal-Rauschverhältnis

Abbildung 24 a und b. zeigen die Hintergrundmessungen der leeren MPI Systeme vor- und nach Einbau der separaten Empfängerspule. Man kann in den niedrigeren harmonischen Frequenzen deutlich geringeres Hintergrundsignal im Scanner 2B (mit separater Spule) erkennen. Abbildung 1 c bzw. d zeigen die jeweiligen Signale mit einer Probe von FCT und 0.1 mol/l, Abbildung 1 e und f zeigen die Signale des Modells nach Subtraktion der Hintergrundsignale (Abbildung 1 a bzw. b). Hier ist eine eindeutige Verbesserung der Empfindlichkeit des Gerätes mit separater Spule zu erkennen.

Abbildung 25 zeigt die frequenzabhängigen Signal-rausch-verhältnisse bei verschiedenen Konzentrationen des Tracers.

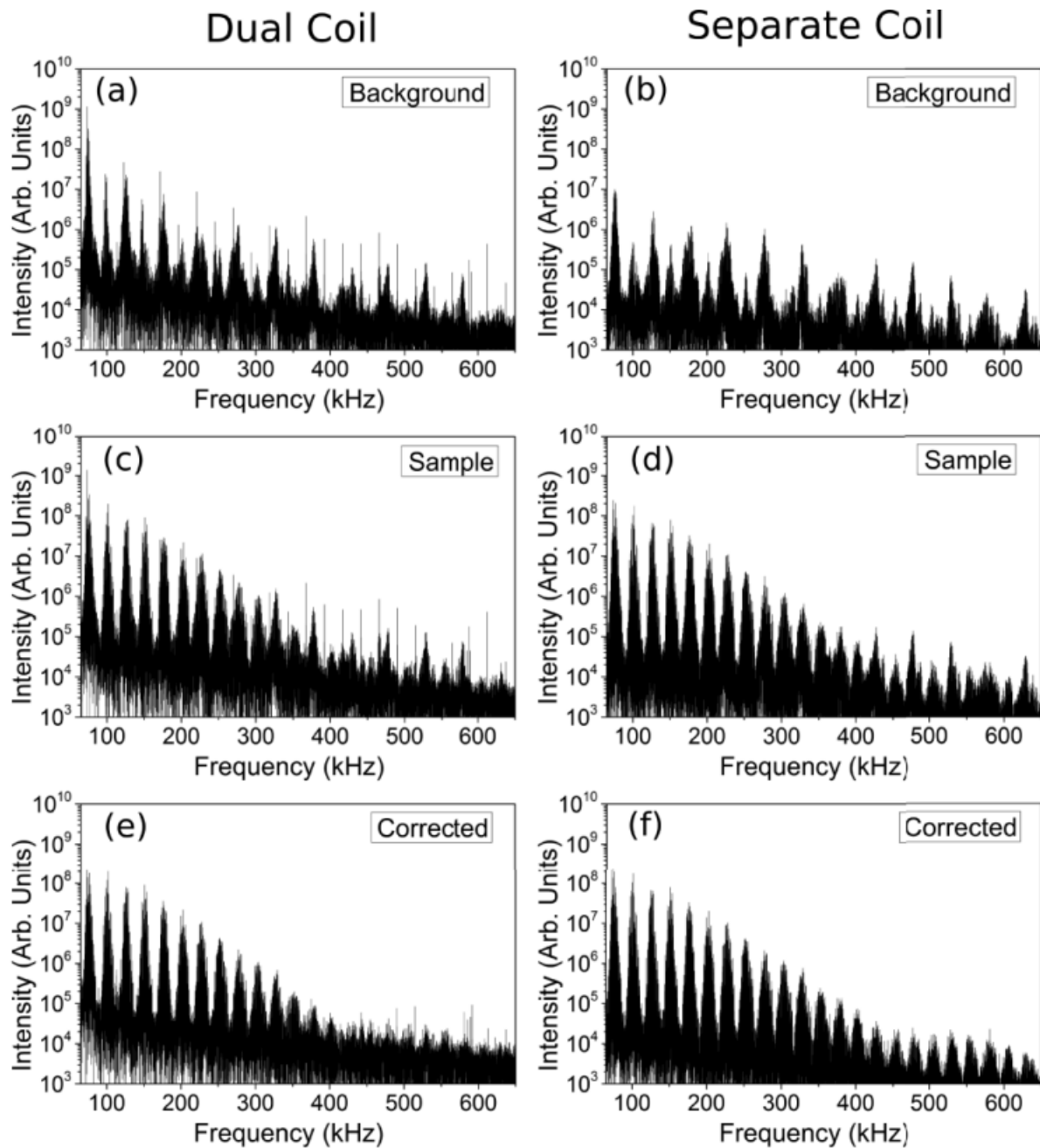


Abbildung 24: Abbildung aus unserem publizierten Paper “Characterizing a Preclinical Magnetic Particle Imaging System With Separate Pickup Coil” ©2017 IEEE. Nachdruck mit freundlicher Erlaubnis (Wells u. a., 2017).

(a), (b): Hintergrundsignal des originalen Scanners bzw. mit separater Empfängerspule

(c), (d): Signale des Phantommodells

(e), (f): Subtraktion des des Hintergrundsignals von (c) und (d).

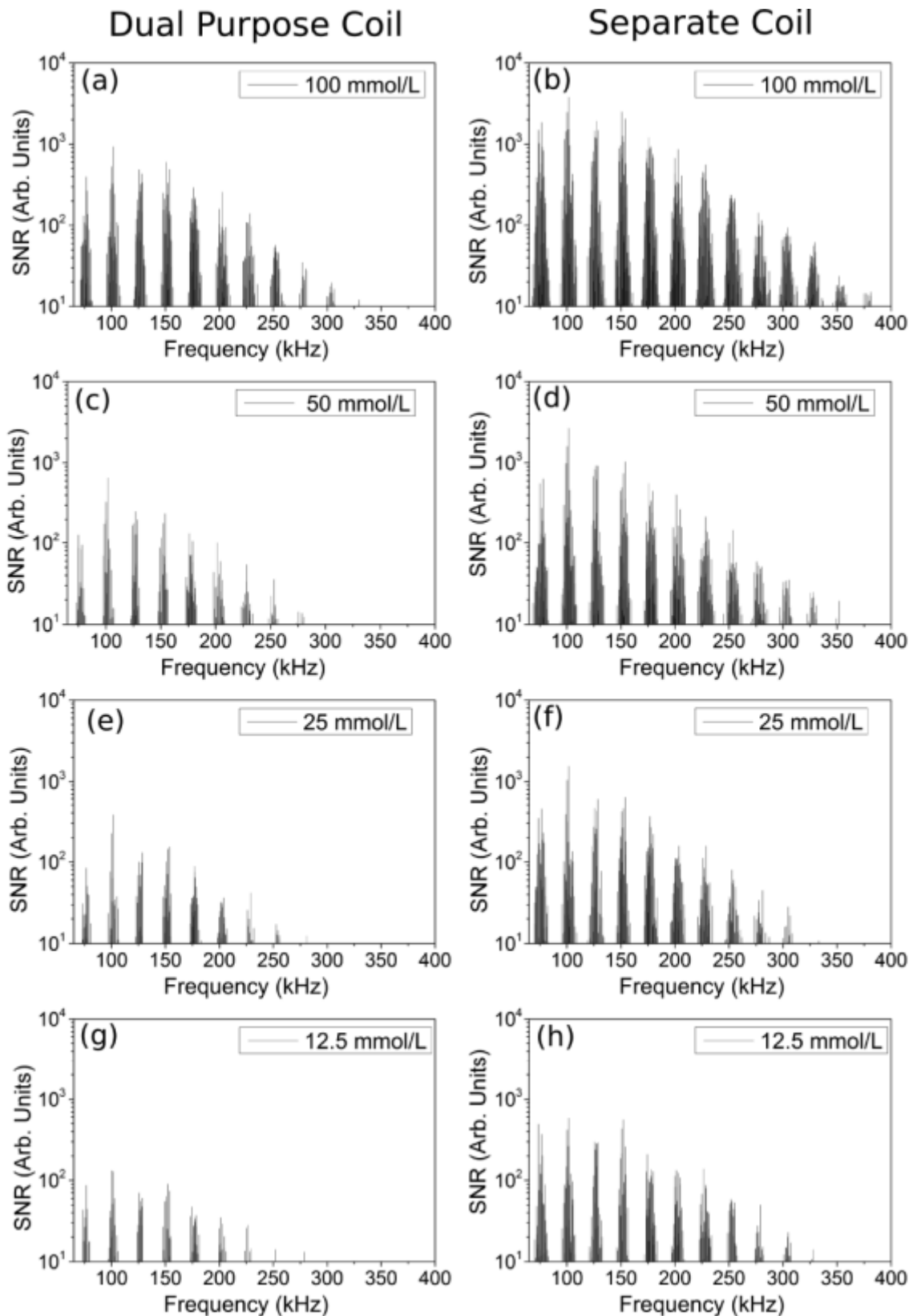


Abbildung 25: Abbildung aus unserem publizierten Paper “Characterizing a Preclinical Magnetic Particle Imaging System With Separate Pickup Coil” ©2017 IEEE. Nachdruck mit freundlicher Erlaubnis (Wells u. a., 2017).

Signal-noise-ratios für den Originalscanner (a,c,e,g) bzw. mit separater Empfängerspule (b,d,f,h) bei Konzentrationen von 12.5 mmol/l, 25 mmol/l, 50 mmol/l und 100 mmol/l.

Weitere Ergebnisse wurden von uns publiziert (Wells u. a., 2017).

In-Vivo Experiment

Das Experiment wurde ohne unerwartete Nebenwirkungen durchgeführt. Insbesondere wurde keiner der im Tierversuchsantrag beschriebenen Bedingungen zum Versuchsabbruch erfüllt.

Darstellung der Hauptgefäße (primär der Aorta) des Versuchstieres mittels Nanopartikeln und Magnetpartikelbildgebung

Wie beschrieben wurden 300 µl des Tracers Resovist® erfolgreich in eine laterale Schwanzvene injiziert und ein Scansvorgang gestartet. Die Rekonstruktion wurde wie beschrieben erfolgreich durchgeführt. Zuerst wurde wie in *Abbildung 26* zu sehen die grobe Morphologie des Gefäßsystems dargestellt mit Aorta und den Iliakalgefäßen. Eine Abgrenzung zum venösen System ist nicht möglich.

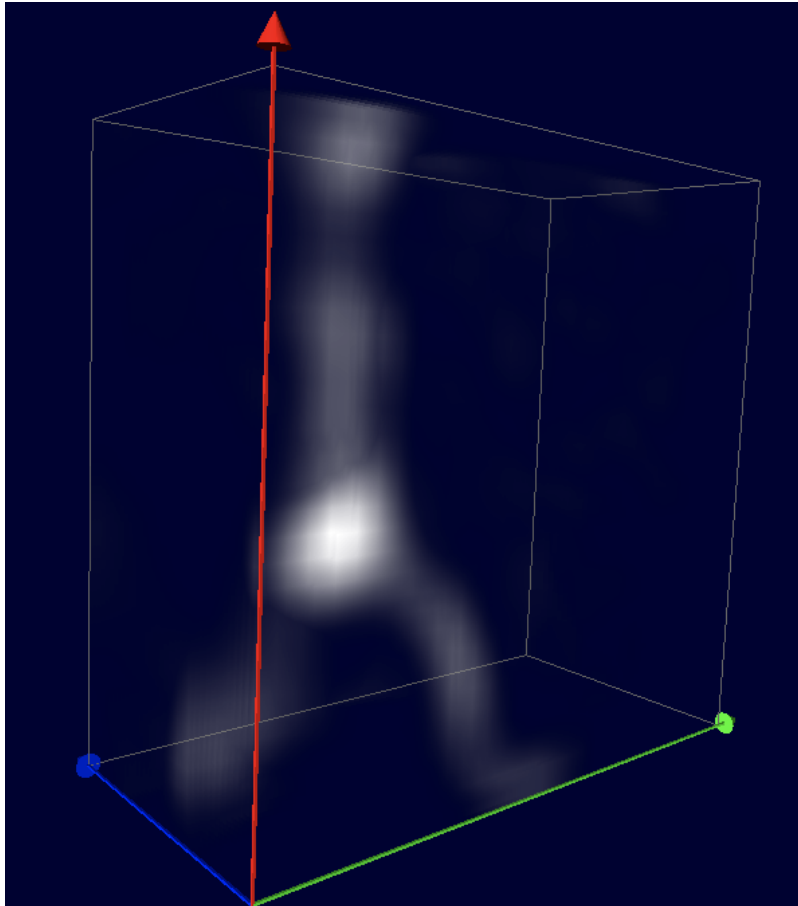


Abbildung 26: Darstellung der Aorta und der Iliakalgefäße im Mausmodell nach Injektion von 300 µl von Resovist®.

Darstellung des zeitlichen Verlaufes der Verteilung des Tracers innerhalb der Aorta

Nach Injektion von 300 µl Resovist® wurde der Scanvorgang gestartet und Bildaufnahmen durchgeführt. Eine *Region of Interest* (ROI) der Aorta wurde als DICOM Datensatz exportiert und die Rekonstruktion im zeitlichen Verlauf (gekürzt auf rund 2 Sekunden) kann in *Abbildung 27* gesehen werden. Das Ein- und Ausfluten des Tracers ist eindeutig in der Signalstärke erkenntlich.

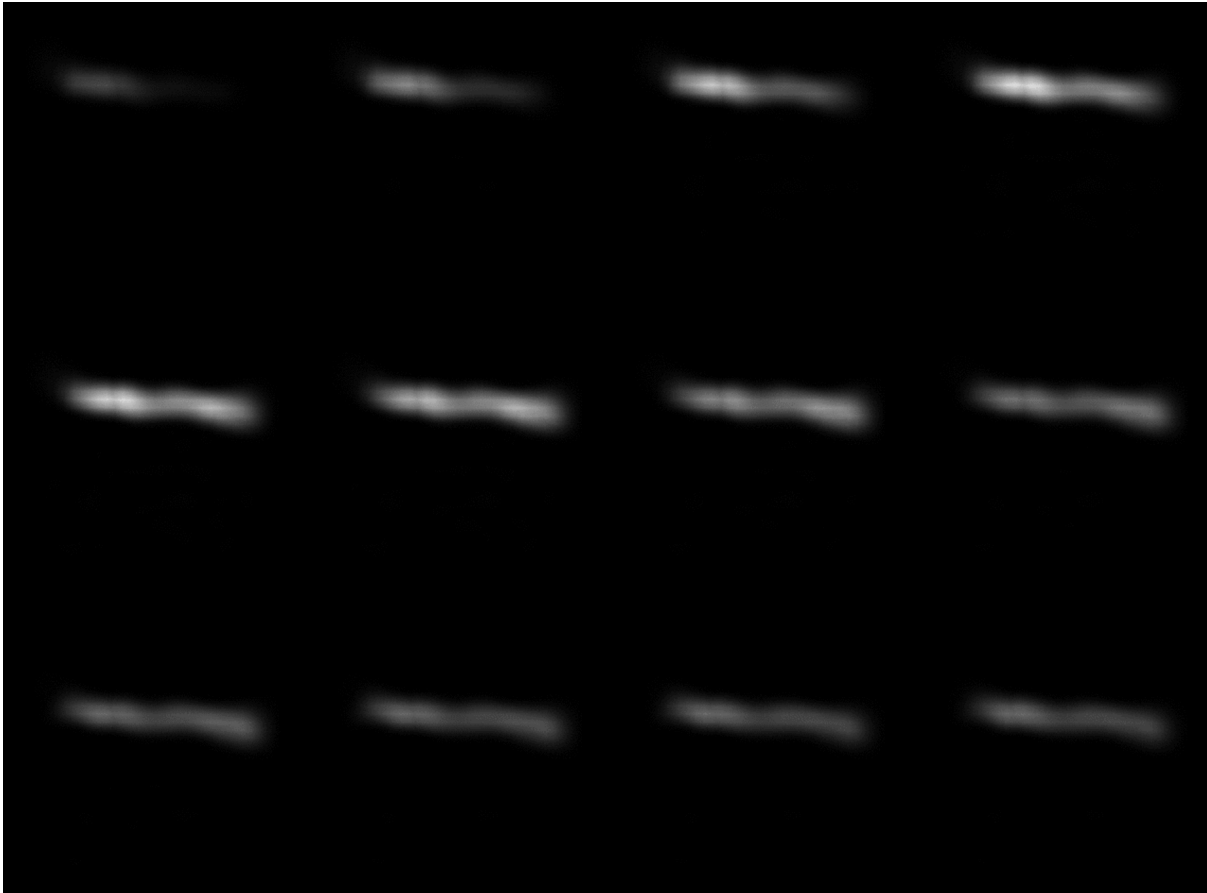


Abbildung 27: Zeitlicher Verlauf nach Injektion von 300 μ l von Resovist®
(Ausschnitt, rund 2 Sekunden, von links nach rechts und oben nach unten zu lesen).

Diskussion

Die Magnetpartikelbildgebung ist eine vielversprechende Modalität welche aktiv erforscht wird. 2005 wurde sie zuerst in Nature publiziert, seitdem laufen Experimente mit dem Ziel von unterschiedlichen zukünftigen medizinischen Anwendungen (Gleich und Weizenecker, 2005).

Die Ergebnisse dieser Arbeit waren notwendig, da sie die ersten in-vitro und vor Allem in-vivo Experimente an diesem ersten präklinisch kommerziell erhältlichen MPI-Gerät an der Charité - Universitätsmedizin Berlin waren. Im Folgenden wird auf die speziellen Charakteristika der Magnetpartikelbildgebung eingegangen.

Auflösung und Bilddarstellung

MPI hat ein theoretisch hohes Auflösungsvermögen im Bereich von unter einem Millimeter, unsere Experimente zeigten die Möglichkeiten der Darstellung des Tracers sowohl in Modellen von Gefäßsystemen als auch im biologischen System (Mausmodell) im Millimeter-Bereich (Deigner und Kohl, 2018; Yu u. a., 2016). Die gezeigte Möglichkeit die Morphologie des Gefäßsystems zu erkennen, obwohl nicht das Gefäß selbst, sondern der darin im Umlauf befindliche Tracer dargestellt wird, ist ein Schritt in Richtung der medizinischen Bildgebung mit diesen kommerziell erhältlichen Scannern. In-vivo waren zwei Gefäße schlecht voneinander abzugrenzen, wobei dies möglicherweise an der hohen Konzentration des Tracers und der gewählten Rekonstruktionsparameter liegt. Das MPI-Signal ist direkt abhängig von der Sättigung der SPIOs, während die Steigung der Langevin-Kurve die Auflösung bestimmt, angepasste Konzentration des Tracers und der Rekonstruktionsparameter lassen eine besser Bildgebung erwarten (Chandrasekharan u. a., 2018). Unsere Experimente zeigen Möglichkeiten der Verbesserung des Signal-Rauschverhältnisses, wie zum Beispiel mit separaten Empfängerspulen.

Die Magnetpartikelbildgebung ist eine echte dreidimensionale Modalität, es können also auch beliebig Schichtbilder erzeugt werden, welche die Morphologie in allen Dimensionen zeigen (Vaalma u. a., 2017). Es ist also ein einzelner Scanvorgang notwendig, eine für medizinische Anwendungen wichtige Eigenschaft, da der zeitliche Verlauf nach Applikation essenziell sein kann. Dies ist zum Beispiel

bei der Verteilung des Kontrastmittels in peripheren Gefäßen notwendig um Stenosen darzustellen (Vaalma u. a., 2017).

Notwendige Konzentration der Nanopartikel

Die Magnetpartikelbildgebung ist eine quantitative Methode, da die Signalstärke direkt proportional zur Konzentration der Tracer ist (Vaalma u. a., 2017). Prinzipiell zeigen unsere Experimente an den Scannern 1, 2A und 2B jeweils bessere Darstellung der Phantommodelle mit höheren Konzentrationen. Allerdings ist ein zu starkes Signal, wie in Abbildung 13 gezeigt, wo bei hoher Konzentration der Tracer zwei 1 mm Innendurchmesser Schläuche nicht unterschieden werden können, eventuell auch problematisch. Die beiden Schläuche sind ohne Weiteres bei geringerer Konzentration ersichtlich. Im Tiermodell muss also eine ideale Konzentration gefunden werden.

Aktive Forschungsarbeiten an MPI-spezifischen Tracern sind im Gange und es wird postuliert, dass das dynamische magnetische Verhalten von MPI Tracern von ihrer Konzentration abhängt (Löwa u. a., 2016).

Sicherheit der Modalität

Im diesem Tierversuch an einem kommerziellen Scanner kam es zu keiner unerwarteten Reaktion und der Versuch musste nicht abgebrochen werden, dies ist vergleichbar mit bisheriger Erfahrung der Modalität mit anderen experimentellen MPI-Geräten (Weizenecker u. a., 2009).

Sicherheit der Magnetpartikelbildgebung selbst

Zeitlich variierende Magnetfelder haben zwei bekannte Effekte auf Tiere oder Menschen:

- Periphere Nervenstimulation (PNS): Da bei der Magnetpartikelbildgebung zwingend elektrische Felder erzeugt werden, können diese im Körper Nerven stimulieren (Buzug und Borgert, 2012; Davids u. a., 2017; Reilly, 1989).
- Erwärmung des Gewebes, generell als spezifische Absorptionsrate (SAR) bezeichnet: Hohe Frequenzen von Elektromagnetischen Feldern erzeugen

Erwärmung im Gewebe, welche als SAR (in Watt/kg) gemessen wird (Bottomley und Edelstein, 1981; Buzug und Borgert, 2012; Saritas u. a., 2013b).

Erste Studien zur Sicherheit von MPI und zu PNS und SAR postulierten, dass PNS die vorrangige Limitation der Anwendung von MPI am Menschen sein wird (Reilly, 1998, 1989). Im Vergleich zur Magnetresonanztomographie hat das Gradientenfeld der Magnetpartikelbildgebung ein breiteres Spektrum an Frequenzen und ist homogen und kann andere elektrische Muster erzeugen als von der MRT bekannt (Buzug und Borgert, 2012). Einzelne Arbeiten hierzu untersuchten theoretisch und praktisch die Sicherheitslimits in unterschiedlichen Körperteilen wie für den menschlichen Kopf oder die Extremitäten, allerdings sind weitere Experimente vor dem breitflächigen Einsatz der Technologie notwendig (Buzug und Borgert, 2012; Gräser u. a., 2019; Sammet, 2016).

Ein weiterer Vorteil der Magnetpartikelbildgebung ist, dass sie nicht auf ionisierender Strahlung basiert, molekulare Strukturen werden also nicht bei jedem Scandurchgang durch Strahlung verändert. Medizinische Anwendungen von Strahlung sind die Hauptursache von künstlicher Strahlungsexposition was zu zusätzlichen Risiko für Malignität führen kann (Lin, 2010; Ribeiro u. a., 2020). MPI könnte also eine weitere Modalität wie MRT oder Ultraschall, sein welche kein Strahlungsrisiko für den Patienten bringt.

Sicherheitsprofil der Tracer

Generell können bei verschiedenen bildgebenden Modalitäten Kontrastmittel (KM) verwendet werden, da sie selbst einen Kontrast zum Gewebe darstellen. Beispiele hierfür sind Jod- oder Bariumhaltige Kontrastmittel in der Computertomographie oder gasgefüllte Mikrobläschen beim kontrastmittelverstärkten Ultraschall. Ein Unterschied ist, dass bei der Magnetpartikelbildgebung Tracer zwingend notwendig sind, da das Gewebe selbst nicht dargestellt wird, sondern die applizierten Nanopartikel. Die in der Magnetpartikelbildgebung verwendeten Tracer sind nicht radioaktiv, wie zum Beispiel bei der Positronenemissionstomographie, enthalten kein Jod, welches generell zur Bildgebung mittels Röntgen und Computertomographie Verwendung

findet, sondern sind biokompatibel (Deigner und Kohl, 2018). Jodhaltige Kontrastmittel werden mit dem umstrittenen kontrastmittelinduziertem Nierenversagen in Verbindung gebracht, wobei als Ursachen direkte toxische Schädigung oder Vasokonstriktion der Nierengefäße postuliert werden (Heyman u. a., 2008). Weltweit wurden 2017 zum Beispiel fast 700 Millionen Patienten mit chronischem Nierenversagen verzeichnet und viele benötigen weitere Bildgebung. Modalitäten ohne eventuelles Risiko für weitere Nierenschädigung könnten hier von Vorteil sein (Bikbov u. a., 2020). SPIOs werden in der Leber abgebaut und nicht über die Nieren (Ferrucci, 1991; Weissleder u. a., 1989). MRT Kontrastmittel sind Gadoliniumhaltig und mit nephrogener systemischer Fibrose assoziiert, es wird also teilweise die Verwendung von MRT Kontrastmitteln bei bestehender schwerwiegender Niereninsuffizienz vermieden (McCullough, 2008; Sadowski u. a., 2007; Saritas u. a., 2013a).

Tracer mit eisenhaltigen Nanopartikeln können sich im Gewebe anreichern, dies wurde im Tiermodell (Ratte) gezeigt (Jain u. a., 2008). Intravenös applizierte Tracer erhöhten die mittlere Hämoglobinwerte im Menschen um rund 1.0 g/dL innerhalb von 35 Tagen (Aguilar, 2012; Okon u. a., 1994). Resovist® ist generell gut verträglich mit einer Inzidenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) von 7.1% laut Runge et al. wo in der Studien zur Zulassung (Phase I-III) in 75 von 1053 Teilnehmern UAW wie Parästhesien oder Vasodilatation auftraten (Aguilar, 2012; Aronson, 2005; Runge, 2008). Resovist® wird im RES (Retikuloendotheliales System, Retikuloendotheliales System), hauptsächlich der Leber und der Milz abgelagert (Aronson, 2005). Die in unseren Versuchen verwendeten Konzentrationen zeigten, dass auch geringere Konzentrationen Morphologie kenntlich machen können. Dies ist vielversprechend um das Sicherheitsprofil der Modalität zu erhöhen.

Die häufigsten Todesursachen in Industrieländern (kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebserkrankungen, Schlaganfall) benötigen meist kontrastmittelgestützte Bildgebung, MPI Tracer könnten also dem Ruf nach einem sicheren Kontrastmittel gerecht werden (Neuwelt u. a., 2009; Saritas u. a., 2013a).

Aktuelle Limitationen der Magnetpartikelbildgebung

Die in der Methodik und den Resultaten beschriebenen Experimente zeigen das Potenzial der Magnetpartikelbildgebung mit diesen neuartigen, kommerziell erhältlichen Geräten auf. Einige Limitationen dieser Experimente und der Technologie werden im Folgenden aufgeführt.

Verfügbarkeit und technische Eigenschaften der Geräte

Die zurzeit verfügbaren Geräte sind rein experimentell und zum Großteil für den Kleinterversuch ausgelegt. Dies erschwert die Evaluation für zukünftige klinische Applikationen wie der Darstellungen großer Gefäße. Die Komplexität des Aufbaus der Scanner ist am besten mit der Magnetresonanztomographie vergleichbar, welches konstruktionstechnische Herausforderungen ergibt (Croft u. a., 2016; Wu u. a., 2019). Diese erste Evaluation und der Vergleich von zwei kommerziell erhältlichen Geräten zeigt das Potenzial der Magnetpartikelbildgebung und weiterer Experimente mit diesen Geräten. Vorabexperimente um die aufgezeigten Untersuchungen erfolgreich durchzuführen waren durchaus sehr zeitaufwendig, allerdings nachdem das System technisch stabil und adäquat eingestellt war, waren weitere Experimente mit nur geringen technischen Schwierigkeiten möglich.

Bilddarstellung

Es kommt zu keiner Darstellung der Morphologie des Patienten. Dies ist sowohl ein Vor- als auch Nachteil da keine Artefakte dargestellt werden, dies ist zum Beispiel bei stark attenuierenden Strukturen wie Knochen bei röntgenbasierten Modalitäten ein Faktor (Saritas u. a., 2013a). Duale Verfahren wobei Techniken kombiniert werden, wie zum Beispiel MPI simultan mit MRT, werden zur Zeit erforscht (Vogel u. a., 2019). Unsere Experimente zeigten, dass zum Beispiel die Morphologie der Gefäße rein durch die Tracer ersichtlich ist. Somit sind zum Beispiel auch Gefäßaussackungen wie bei Aneurysmen darstellbar, welches für die medizinische Bildgebung notwendig ist.

Ideale SPIONs

Es wird aktiv an magnetischen Nanopartikeln geforscht, für unsere und den Großteil der aktuellen Forschung werden zurzeit kommerzielle erhältliche Tracer verwendet (hier Resovist®). Diese sind allerdings nicht speziell auf die Magnetpartikelbildung ausgelegt (Kratz u. a., 2019). Es kann mit besseren Ergebnissen gerechnet werden, sobald speziell auf MPI zugeschnittene Tracer verwendet werden (Ferguson u. a., 2011, 2009; Kratz u. a., 2018; Ludwig u. a., 2012; Song u. a., 2018; Wu u. a., 2019). Obwohl theoretisch für die Magnetpartikelbildung suboptimale Nanopartikel verwendet wurden sind die Ergebnisse mit diesen Geräten ausreichend vielversprechend, um weitere Experimente im Tiermodell durchzuführen.

Medizinische Anwendungen

SPIONs bleiben nur wenige Minuten im Blut erhalten, da sie sich dann in der Leber und Milz sammeln (Deigner und Kohl, 2018; Khandhar u. a., 2013). Dies ist ausreichend lange genug für viele Anwendungen wie im Folgenden dargestellt, allerdings sind neuartige Verfahren um SPIONs mit roten Blutzellen zu binden möglich. Dies kann die Verweildauer der SPIONs im Gefäßsystem um Stunden verlängern (Antonelli u. a., 2013; Deigner und Kohl, 2018; Rahmer u. a., 2013).

Aortenaneurysmen

Erste ex-vivo und in-vivo Experimente haben die Möglichkeit der Magnetpartikelbildung für die Darstellung von Gefäßen aufgezeigt (Saritas u. a., 2013a; Vaalma u. a., 2017). Unsere ersten Versuche mit dem kommerziell erhältlichen experimentellen Scanner an der Charité - Universitätsmedizin Berlin, sowohl im 3D-gedrucktem Modell, als auch in-vivo, zeigten, dass ausreichend Potenzial für ex-vivo und in-vivo Experimente am Kleintier besteht (Mangarova u. a., 2020). Insbesondere Auflösung und die Möglichkeit die Gefäßstruktur zu erkennen ist eine wichtige Voraussetzung für zukünftige Versuche. Wichtig ist, dass mit diesen spezifischen Geräten die Darstellung des Gefäßsystems der Maus eindeutig möglich ist und dies ebnet den Weg in Richtung weiterer Experimente.

Kardiovaskuläre Darstellung

Erste MPI Bilder von schlagenden Mäuseherzen wurden von Weizenecker und Vogel rekonstruiert (Vogel u. a., 2016; Weizenecker u. a., 2009). Insbesondere die Darstellung der Koronargefäße und des Gefäßsystems insgesamt hat Zukunftspotenzial:

Angiographie und Angioplastie

Unser in-vivo Experiment zeigte eine zeitliche Verteilung des Tracers und die adäquate Darstellung der Hauptgefäße für diesen Scanner, dies ist die Voraussetzung für weitere Experimente für diese Geräte im Bereich der Angiographie um den zeitlichen Verlauf der Kontrastmittelverteilung darzustellen. Interventionelle Anwendungen der Magnetpartikelbildgebung werden aktiv erforscht, Haegele et al haben erste Forschungen zum Thema MPI Angioplastie ohne Röntgenstrahlen oder jodhaltigen Kontrastmitteln veröffentlicht (Haegele u. a., 2013; Salamon u. a., 2016). Mit Nanopartikeln überzogene Katheter können für vaskuläre Eingriffe verwendet werden und erste Versuche hierzu waren erfolgreich (Haegele u. a., 2016).

Gefäßstenosen

Ähnlich wie bei Aortenaneurysmen kommt es hier zu einer Veränderung des Lumens der Gefäße, eine Verengung (Stenose) wird ausgebildet. Herz-Kreislauf Erkrankungen sind für einen Großteil aller Todesfälle in Deutschland verantwortlich und Bildgebung der Gefäße kann ein wichtiger Schritt im Rahmen der Prävention sein (Townsend u. a., 2016). Da derzeit Bildgebung oftmals mit Modalitäten welche auf ionisierender Strahlung basieren durchgeführt wird, ist die Magnetpartikelbildgebung eine vielversprechende Zukunftsperspektive. Erste Versuche mit MPI und Stenose-Modellen waren vielversprechend da Stenosen gut darzustellen sind, hauptsächlich aufgrund der quantitativen Darstellung der Gefäße mit der Magnetpartikelbildgebung (Vaalma u. a., 2017).

Onkologische Anwendungen

Mehrere Versuche zur Magnetpartikelbildgebung in der Onkologie werden durchgeführt. Erste in-vivo Studien zeigen adäquate Darstellung von malignen Zellen

im Mausmodell. Gezeigt wird die Aufnahme der SPIONs im zeitlicher Verlauf (Yu u. a., 2017a).

Weitere beschriebene Anwendungen sind zum Beispiel die Untersuchung von axillären Lymphknoten bei Brustkrebs, wo SPIONs in Wächterlymphknoten dargestellt werden könnten (Finas u. a., 2012).

Gastrointestinale Blutung

Modalitäten zur Darstellung von gastrointestinalen Blutungen sind hauptsächlich Röntgen- und Kontrastmittelbasiert. Die Darstellung von Blut (worin sich der Tracer verteilt) ist mittels MPI möglich und wurde im Mausmodell aufgezeigt (Yu u. a., 2017b).

Cell tracking

Humane embryonale Stammzellen wurden mit Resovist SPIOs markiert und subdermal in Mäuse injiziert und mittels MPI erfolgreich dargestellt (Arbab u. a., 2004; Saritas u. a., 2013a). Die Zellen können im Körper verfolgt werden und können für Tage bis Wochen sichtbar bleiben (Zheng u. a., 2015).

Neurologische Anwendungen

Erste Ergebnisse zur Magnetpartikelbildgebung im Rahmen der Schlaganfallforschung wurden bereits veröffentlicht (Gräser u. a., 2019). Eine Darstellung der Gefäße ohne ionisierende Strahlung ist vielversprechend insbesondere für Schlaganfälle. Andere Anwendungen sind zum Beispiel funktionelles MPI oder neuroonkologische Verfahren deren Möglichkeiten untersucht werden (Wu u. a., 2019).

Nächste Schritte der Magnetpartikelbildgebung

Verschiedene Techniken und Geräte werden momentan entwickelt und das generelle Ziel der Magnetpartikelbildgebung ist ultimativ eine klinische Anwendung. Alle Systeme sind derzeit noch höchst experimentell und auch einfache Experimente im Phantommodell benötigen generell noch einen hohen Aufwand an Zeit und Technik. Initiativen zum Teilen von Daten innerhalb der Forschergemeinde zur

Magnetpartikelbildgebung erlauben die Verbreitung von Bilddaten und kann Forschungsvorhaben informieren (Knopp u. a., 2020).

Humanmedizin

Einzelne Anwendungen mit in-vitro, ex-vivo und in-vivo Experimenten wurden in vielen Bereichen durchgeführt, der nächste große Schritt ist es weitere Experimente mit größeren Scannern zu ermöglichen. Erste Erfolge hierzu werden von Rahmer et al. erläutert, auch mit ersten Bildern eines Gerätes welcher in einer für menschliche Patienten möglichen Größe entwickelt wurde (Rahmer u. a., 2015). Ein speziell für neurologische Untersuchungen entwickelter Scanner existiert bereits (Gräser u. a., 2019).

Duale Geräte

Die Magnetpartikelbildgebung ist nicht in der Lage Gewebe ohne Nanopartikel darzustellen, prinzipiell ein Vorteil um Kontrast zu erhöhen. Versuche MPI mit MRT, Ultraschall oder CT zu kombinieren sind sinnvoll und für zukünftige medizinische Anwendungen wichtig. Erste erfolgreiche Ergebnisse sind verfügbar und weitere Techniken werden aktiv erforscht (Franke u. a., 2016, 2013; Kranemann und Ersepke, 2017; Vogel u. a., 2019).

Fazit

Fortschritte in der Magnetpartikelbildgebung schreiten stetig voran mit neuen Ideen, Verfahren und Konzepten die aktiv erforscht werden. Die physikalischen Grundlagen der Modalität eignen sich für viele medizinische Anwendungen. Unsere Ergebnisse zeigten die Möglichkeit für nächste Schritte in Richtung Bildgebung für Aortenaneurysmen mit den ersten erhältlichen Geräten und machen Hoffnung für die Etablierung der Magnetpartikelbildgebung in der Humanmedizin.

Literaturverzeichnis

- Acharya, R., Wasserman, R., Stevens, J., Hinojosa, C., 1995. Biomedical imaging modalities: a tutorial. *Comput. Med. Imaging Graph.* 19, 3–25.
- Aggarwal, S., Qamar, A., Sharma, V., Sharma, A., 2011. Abdominal aortic aneurysm: A comprehensive review. *Experimental & Clinical Cardiology* 16, 11.
- Aguilar, Z., 2012. *Nanomaterials for Medical Applications*. Elsevier Science Publishing, Philadelphia, PA.
- Anandhamala, G.S., Others, 2018. Recent trends in medical imaging modalities and challenges for diagnosing breast cancer. *Biomedical and Pharmacology Journal* 11, 1649–1658.
- Antonelli, A., Sfara, C., Rahmer, J., Gleich, B., Borgert, J., Magnani, M., 2013. Red blood cells as carriers in magnetic particle imaging. *Biomed. Tech.* 58, 517–525.
- Arbab, A.S., Yocum, G.T., Kalish, H., Jordan, E.K., Anderson, S.A., Khakoo, A.Y., Read, E.J., Frank, J.A., 2004. Efficient magnetic cell labeling with protamine sulfate complexed to ferumoxides for cellular MRI. *Blood* 104, 1217–1223.
- Aronson, J.K. (Hrsg.), 2005. *Side Effects of Drugs Annual 28*. In: *Side Effects of Drugs Annual*. Elsevier, S. ii.
- Avcı, M., Kozacı, N., 2019. Comparison of X-Ray Imaging and Computed Tomography Scan in the Evaluation of Knee Trauma. *Medicina* 55.
- Bi, Y., Chen, H., Li, Y., Yu, Z., Han, X., Ren, J., 2018. Rabbit aortic aneurysm model with enlarging diameter capable of better mimicking human aortic aneurysm disease. *PLoS One* 13, e0198818.
- Bikbov, B., Purcell, C.A., Levey, A.S., Smith, M., Abdoli, A., Abebe, M., Adebayo, O.M., Afarideh, M., Agarwal, S.K., Agudelo-Botero, M., Ahmadian, E., Al-Aly, Z., Alipour, V., Almasi-Hashiani, A., Al-Raddadi, R.M., Alvis-Guzman, N., Amini, S., Andrei, T., Andrei, C.L., Andualem, Z., Anjomshoa, M., Arabloo, J., Ashagre, A.F., Asmelash, D., Ataro, Z., Atout, M.M.W., Ayanore, M.A., Badawi, A., Bakhtiari, A., Ballew, S.H., Balouchi, A., Banach, M., Barquera, S., Basu, S., Bayih, M.T., Bedi, N., Bello, A.K., Bensenor, I.M., Bijani, A., Bloor, A., Borzì, A.M., Cámara, L.A., Carrero, J.J., Carvalho, F., Castro, F.,

Catalá-López, F., Chang, A.R., Chin, K.L., Chung, S.-C., Cirillo, M., Cousin, E., Dandona, L., Dandona, R., Daryani, A., Das Gupta, R., Demeke, F.M., Demoz, G.T., Desta, D.M., Do, H.P., Duncan, B.B., Eftekhari, A., Esteghamati, A., Fatima, S.S., Fernandes, J.C., Fernandes, E., Fischer, F., Freitas, M., Gad, M.M., Gebremeskel, G.G., Gebresillassie, B.M., Geta, B., Ghafourifard, M., Ghajar, A., Ghith, N., Gill, P.S., Ginawi, I.A., Gupta, R., Hafezi-Nejad, N., Haj-Mirzaian, Arvin, Haj-Mirzaian, Arya, Hariyani, N., Hasan, M., Hasankhani, M., Hasanzadeh, A., Hassen, H.Y., Hay, S.I., Heidari, B., Herteliu, C., Hoang, C.L., Hosseini, M., Hostiuc, M., Irvani, S.S.N., Islam, S.M.S., Jafari Balalami, N., James, S.L., Jassal, S.K., Jha, V., Jonas, J.B., Joukar, F., Jozwiak, J.J., Kabir, A., Kahsay, A., Kasaeian, A., Kassa, T.D., Kassaye, H.G., Khader, Y.S., Khalilov, R., Khan, E.A., Khan, M.S., Khang, Y.-H., Kisa, A., Kovesdy, C.P., Kuate Defo, B., Kumar, G.A., Larsson, A.O., Lim, L.-L., Lopez, A.D., Lotufo, P.A., Majeed, A., Malekzadeh, R., März, W., Masaka, A., Meheretu, H.A.A., Miazgowski, T., Mirica, A., Mirrakhimov, E.M., Mithra, P., Moazen, B., Mohammad, D.K., Mohammadpourhodki, R., Mohammed, S., Mokdad, A.H., Morales, L., Moreno Velasquez, I., Mousavi, S.M., Mukhopadhyay, S., Nachega, J.B., Nadkarni, G.N., Nansseu, J.R., Natarajan, G., Nazari, J., Neal, B., Negoï, R.I., Nguyen, C.T., Nikbakhsh, R., Noubiap, J.J., Nowak, C., Olagunju, A.T., Ortiz, A., Owolabi, M.O., Palladino, R., Pathak, M., Poustchi, H., Prakash, S., Prasad, N., Rafiei, A., Raju, S.B., Ramezanzadeh, K., Rawaf, S., Rawaf, D.L., Rawal, L., Reiner, R.C., Rezapour, A., Ribeiro, D.C., Roeber, L., Rothenbacher, D., Rweggerera, G.M., Saadatagah, S., Safari, S., Sahle, B.W., Salem, H., Sanabria, J., Santos, I.S., Sarveazad, A., Sawhney, M., Schaeffner, E., Schmidt, M.I., Schutte, A.E., Sepanlou, S.G., Shaikh, M.A., Sharafi, Z., Sharif, M., Sharifi, A., Silva, D.A.S., Singh, J.A., Singh, N.P., Sisay, M.M.M., Soheili, A., Sutradhar, I., Teklehaimanot, B.F., Tesfay, B.E., Teshome, G.F., Thakur, J.S., Tonelli, M., Tran, K.B., Tran, B.X., Tran Ngoc, C., Ullah, I., Valdez, P.R., Varughese, S., Vos, T., Vu, L.G., Waheed, Y., Werdecker, A., Wolde, H.F., Wondmieneh, A.B., Wulf Hanson, S., Yamada, T., Yeshaw, Y., Yonemoto, N., Yusefzadeh, H., Zaidi, Z., Zaki, L., Zaman, S.B., Zamora, N., Zarghi, A., Zewdie, K.A., Ärnlöv, J., Coresh, J., Perico, N., Remuzzi, G., Murray, C.J.L., Vos, T., 2020. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a

- systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 395, 709–733.
- Bottomley, P.A., Edelstein, W.A., 1981. Power deposition in whole-body NMR imaging. *Med. Phys.* 8, 510–512.
- Brown, R.W., -C. Norman Cheng, Y., Mark Haacke, E., Thompson, M.R., Venkatesan, R., 2014. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. John Wiley & Sons.
- Buzug, T.M., Borgert, J., 2012. *Magnetic Particle Imaging: A Novel SPIO Nanoparticle Imaging Technique*. Springer Science & Business Media.
- Chandrasekharan, P., Tay, Z.W., Zhou, X.Y., Yu, E., Orendorff, R., Hensley, D., Huynh, Q., Fung, K.L.B., VanHook, C.C., Goodwill, P., Zheng, B., Conolly, S., 2018. A perspective on a rapid and radiation-free tracer imaging modality, magnetic particle imaging, with promise for clinical translation. *Br. J. Radiol.* 91, 20180326.
- Cody, D.D., 2002. *AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents: Topics in CT. RadioGraphics*.
- Croft, L.R., Goodwill, P.W., Konkle, J.J., Arami, H., Price, D.A., Li, A.X., Saritas, E.U., Conolly, S.M., 2016. Low drive field amplitude for improved image resolution in magnetic particle imaging. *Med. Phys.* 43, 424.
- Currie, S., Hoggard, N., Craven, I.J., Hadjivassiliou, M., Wilkinson, I.D., 2013. *Understanding MRI: basic MR physics for physicians. Postgrad. Med. J.* 89, 209–223.
- Daugherty, A., Manning, M.W., Cassis, L.A., 2000. Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E-deficient mice. *J. Clin. Invest.* 105, 1605–1612.
- Davids, M., Guérin, B., Malzacher, M., Schad, L.R., Wald, L.L., 2017. Predicting Magnetostimulation Thresholds in the Peripheral Nervous System using Realistic Body Models. *Sci. Rep.* 7, 5316.
- Deigner, H.-P., Kohl, M., 2018. *Precision Medicine: Tools and Quantitative Approaches*. Academic Press.
- Du, Y., Lai, P.T., Leung, C.H., Pong, P.W.T., 2013. Design of superparamagnetic nanoparticles for magnetic particle imaging (MPI). *Int. J. Mol. Sci.* 14, 18682–18710.

- Ferguson, R.M., Minard, K.R., Khandhar, A.P., Krishnan, K.M., 2011. Optimizing magnetite nanoparticles for mass sensitivity in magnetic particle imaging. *Med. Phys.* 38, 1619–1626.
- Ferguson, R.M., Minard, K.R., Krishnan, K.M., 2009. Optimization of nanoparticle core size for magnetic particle imaging. *J. Magn. Magn. Mater.* 321, 1548–1551.
- Ferrucci, J.T., 1991. Iron Oxide Enhanced MR Imaging of the Liver and Spleen: Review of the First Five Years. *The Keio Journal of Medicine*.
- Finas, D., Baumann, K., Sydow, L., Heinrich, K., Gräfe, K., Buzug, T., Lüdtkke-Buzug, K., 2012. Detection and distribution of superparamagnetic nanoparticles in lymphatic tissue in a breast cancer model for magnetic particle imaging. *Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik* 57, 81–83.
- Franke, J., Heinen, U., Lehr, H., Weber, A., Jaspard, F., Ruhm, W., Heidenreich, M., Schulz, V., 2016. System Characterization of a Highly Integrated Preclinical Hybrid MPI-MRI Scanner. *IEEE Transactions on Medical Imaging*.
- Franke, J., Heinen, U., Matthies, L., Niemann, V., Jaspard, F., Heidenreich, M., Buzug, T., 2013. First hybrid MPI-MRI imaging system as integrated design for mice and rats: Description of the instrumentation setup. 2013 International Workshop on Magnetic Particle Imaging (IWMPI).
- GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators, 2016. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*.
- Gleich, B., 2013. *Principles and Applications of Magnetic Particle Imaging*. Springer Science & Business Media.
- Gleich, B., Weizenecker, J., 2005. Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles. *Nature* 435, 1214–1217.
- Goodwill, P.W., Conolly, S.M., 2010. The X-space formulation of the magnetic particle imaging process: 1-D signal, resolution, bandwidth, SNR, SAR, and magnetostimulation. *IEEE Trans. Med. Imaging* 29, 1851–1859.
- Goodwill, P.W., Konkle, J.J., Zheng, B., Saritas, E.U., Conolly, S.M., 2012. Projection x-space magnetic particle imaging. *IEEE Trans. Med. Imaging* 31, 1076–1085.

- Graeser, M., Biederer, S., Grüttner, M., Wojtczyk, H., Sattel, T.F., Tenner, W., Bringout, G., Buzug, T.M., 2012. Determination of System Functions for Magnetic Particle Imaging. In: *Magnetic Particle Imaging*. Springer Berlin Heidelberg, S. 59–64.
- Gräser, M., Thieben, F., Szwargulski, P., Werner, F., Gdaniec, N., Boberg, M., Griese, F., Möddel, M., Ludewig, P., van de Ven, D., Others, 2019. Human-sized magnetic particle imaging for brain applications. *Nat. Commun.* 10, 1–9.
- Grüttner, M., Knopp, T., Franke, J., Heidenreich, M., Rahmer, J., Halkola, A., Kaethner, C., Borgert, J., Buzug, T.M., 2013. On the formulation of the image reconstruction problem in magnetic particle imaging. *Biomed. Tech.* 58, 583–591.
- Haegele, J., Biederer, S., Wojtczyk, H., Gräser, M., Knopp, T., Buzug, T.M., Barkhausen, J., Vogt, F.M., 2013. Toward cardiovascular interventions guided by magnetic particle imaging: first instrument characterization. *Magn. Reson. Med.* 69, 1761–1767.
- Haegele, J., Panagiotopoulos, N., Cremers, S., Rahmer, J., Franke, J., Duschka, R.L., Vaalma, S., Heidenreich, M., Borgert, J., Borm, P., Barkhausen, J., Vogt, F.M., 2016. Magnetic Particle Imaging: A Resovist Based Marking Technology for Guide Wires and Catheters for Vascular Interventions. *IEEE Trans. Med. Imaging* 35, 2312–2318.
- Hedrich, H.J. (Hrsg.), 2004. *The laboratory mouse, Handbook of experimental animals*. Academic Press, San Diego, CA.
- Heyman, S.N., Rosen, S., Rosenberger, C., 2008. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 3, 288–296.
- Hinshaw, W.S., Bottomley, P.A., Holland, G.N., 1977. Radiographic thin-section image of the human wrist by nuclear magnetic resonance. *Nature* 270, 722–723.
- Jain, T.K., Reddy, M.K., Morales, M.A., Leslie-Pelecky, D.L., Labhasetwar, V., 2008. Biodistribution, clearance, and biocompatibility of iron oxide magnetic nanoparticles in rats. *Mol. Pharm.* 5, 316–327.
- KARCZMARZ, S, 1937. Angenaherte auflosung von systemen linearer glei-chungen. *Bull. Int. Acad. Pol. Sic. Let., Cl. Sci. Math. Nat.* 355–357.

- Khandhar, A.P., Ferguson, R.M., Arami, H., Krishnan, K.M., 2013. Monodisperse magnetite nanoparticle tracers for in vivo magnetic particle imaging. *Biomaterials* 34, 3837–3845.
- Kirchin, M.A., Runge, V.M., 2003. Contrast agents for magnetic resonance imaging: safety update. *Top. Magn. Reson. Imaging* 14, 426–435.
- Knopp, T., Gdaniec, N., Möddel, M., 2017. Magnetic particle imaging: from proof of principle to preclinical applications. *Physics in Medicine & Biology*.
- Knopp, T., Rahmer, J., Sattel, T.F., Biederer, S., Weizenecker, J., Gleich, B., Borgert, J., Buzug, T.M., 2010. Weighted iterative reconstruction for magnetic particle imaging. *Phys. Med. Biol.* 55, 1577–1589.
- Knopp, T., Szwargulski, P., Griese, F., Gräser, M., 2020. OpenMPIData: An initiative for freely accessible magnetic particle imaging data. *Data Brief* 28, 104971.
- Kranemann, T.C., Ersepke, T., 2017. Towards the integration of an MPI compatible ultrasound transducer. *Int. J. Oncol.*
- Kratz, H., Eberbeck, D., Wagner, S., Taupitz, M., Schnorr, J., 2013. Synthetic routes to magnetic nanoparticles for MPI. *Biomed. Tech.* 58, 509–515.
- Kratz, H., Mohtashamdolatshahi, A., Eberbeck, D., Kosch, O., Hauptmann, R., Wiekhorst, F., Taupitz, M., Hamm, B., Schnorr, J., 2019. MPI Phantom Study with A High-Performing Multicore Tracer Made by Coprecipitation. *Nanomaterials (Basel)* 9.
- Kratz, H., Taupitz, M., Ariza de Schellenberger, A., Kosch, O., Eberbeck, D., Wagner, S., Trahms, L., Hamm, B., Schnorr, J., 2018. Novel magnetic multicore nanoparticles designed for MPI and other biomedical applications: From synthesis to first in vivo studies. *PLoS One* 13, e0190214.
- Lauterbur, P.C., 1973. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature*.
- Li, Y.-W., Chen, Z.-G., Wang, J.-C., Zhang, Z.-M., 2015. Superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging for focal hepatic lesions: systematic review and meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 21, 4334–4344.
- Lin, E.C., 2010. Radiation risk from medical imaging. *Mayo Clin. Proc.* 85, 1142–6; quiz 1146.
- Lindholt, J.S., Juul, S., Fasting, H., Henneberg, E.W., 2005. Screening for abdominal aortic aneurysms: single centre randomised controlled trial. *BMJ* 330, 750.

- Löwa, N., Radon, P., Kosch, O., Wiekhorst, F., 2016. Concentration dependent MPI tracer performance. *International Journal on Magnetic Particle Imaging* 2.
- Ludwig, F., Wawrzik, T., Yoshida, T., Gehrke, N., Briel, A., Eberbeck, D., Schilling, M., 2012. Optimization of Magnetic Nanoparticles for Magnetic Particle Imaging. *IEEE Trans. Magn.* 48, 3780–3783.
- Mangarova, D.B., Brangsch, J., Mohtashamdolatshahi, A., Kosch, O., Paysen, H., Wiekhorst, F., Klopffleisch, R., Buchholz, R., Karst, U., Taupitz, M., Schnorr, J., Hamm, B., Makowski, M.R., 2020. Ex vivo magnetic particle imaging of vascular inflammation in abdominal aortic aneurysm in a murine model. *Scientific Reports*.
- McAuliffe, M.J., Lalonde, F.M., McGarry, D., Gandler, W., Csaky, K., Trus, B.L., 2001. Medical Image Processing, Analysis and Visualization in clinical research. In: *Proceedings 14th IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems. CBMS 2001*. S. 381–386.
- McCullough, P.A., 2008. Contrast-induced acute kidney injury. *J. Am. Coll. Cardiol.* 51, 1419–1428.
- Mendis, S., Puska, P., Norrving, B., Organization, W.H., Others, 2011. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. World Health Organization.
- National Research Council, Division on Engineering and Physical Sciences, Commission on Physical Sciences, Mathematics, and Applications, Committee on the Mathematics and Physics of Emerging Dynamic Biomedical Imaging, 1996. *Mathematics and Physics of Emerging Biomedical Imaging*. National Academies Press.
- Neuwelt, E.A., Hamilton, B.E., Varallyay, C.G., Rooney, W.R., Edelman, R.D., Jacobs, P.M., Watnick, S.G., 2009. Ultrasmall superparamagnetic iron oxides (USPIOs): a future alternative magnetic resonance (MR) contrast agent for patients at risk for nephrogenic systemic fibrosis (NSF)? *Kidney International*.
- Norman, P.E., Jamrozik, K., Lawrence-Brown, M.M., Le, M.T.Q., Spencer, C.A., Tuohy, R.J., Parsons, R.W., Dickinson, J.A., 2004. Population based randomised controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm. *BMJ* 329, 1259.
- Okon, E., Pouliquen, D., Okon, P., Kovaleva, Z.V., Stepanova, T.P., Lavit, S.G., Kudryavtsev, B.N., Jallet, P., 1994. Biodegradation of magnetite dextran

- nanoparticles in the rat. A histologic and biophysical study. *Lab. Invest.* 71, 895–903.
- Panagiotopoulos, N., Duschka, R.L., Ahlborg, M., Bringout, G., Debbeler, C., Graeser, M., Kaethner, C., Lüdtké-Buzug, K., Medimagh, H., Stelzner, J., Buzug, T.M., Barkhausen, J., Vogt, F.M., Haegele, J., 2015. Magnetic particle imaging: current developments and future directions. *Int. J. Nanomedicine* 10, 3097–3114.
- Paysen, H., Kosch, O., Wells, J., Loewa, N., Wiekhörst, F., 2020a. Characterization of noise and background signals in a magnetic particle imaging system. *Physics in Medicine & Biology*.
- Paysen, H., Kosch, O., Wells, J., Schaeffter, T., Wiekhörst, F., 2020b. Characterization of noise and background components in MPI raw signals. *International Journal on Magnetic Particle Imaging* 6.
- Phillips, E.H., Yrineo, A.A., Schroeder, H.D., Wilson, K.E., Cheng, J.-X., Goergen, C.J., 2015. Morphological and Biomechanical Differences in the Elastase and AngII apoE^{-/-} Rodent Models of Abdominal Aortic Aneurysms. *Biomed Res. Int.* 2015.
- Pratt, M.J., Kim, J., 2006. Experience in the exchange of procedural shape models using ISO 10303 (STEP). In: *Proceedings of the 2006 ACM symposium on Solid and physical modeling, SPM '06*. Association for Computing Machinery, New York, NY, USA, S. 229–238.
- Puckett, Y., Nappe, T.M., 2020. Ionizing Radiation. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Radon, P., Löwa, N., Gutkelch, D., Wiekhörst, F., 2017. Design and characterization of a device to quantify the magnetic drug targeting efficiency of magnetic nanoparticles in a tube flow phantom by magnetic particle spectroscopy. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*.
- Rahmer, J., Antonelli, A., Sfara, C., Tiemann, B., Gleich, B., Magnani, M., Weizenecker, J., Borgert, J., 2013. Nanoparticle encapsulation in red blood cells enables blood-pool magnetic particle imaging hours after injection. *Phys. Med. Biol.* 58, 3965–3977.
- Rahmer, J., Gleich, B., David, B., Bontus, C., Schmale, I., Schmidt, J., Weizenecker, J., Mende, O., Woywode, O., Vollertsen, C., Sattel, T., Gressmann, J., Heinrich, M., Borgert, J., 2015. 3D line imaging on a clinical magnetic particle

- imaging demonstrator. In: 2015 5th International Workshop on Magnetic Particle Imaging (IWMPI). S. 1–1.
- Rahmer, J., Weizenecker, J., Gleich, B., Borgert, J., 2009. Signal encoding in magnetic particle imaging: properties of the system function. *BMC Med. Imaging* 9, 4.
- Ravin, A., 1952. A Luer slip with a rotating lock. *J. Lab. Clin. Med.* 39, 168.
- Reilly, J.P., 1989. Peripheral nerve stimulation by induced electric currents: exposure to time-varying magnetic fields. *Med. Biol. Eng. Comput.* 27, 101–110.
- Reilly, J.P., 1998. Maximum pulsed electromagnetic field limits based on peripheral nerve stimulation: application to IEEE/ANSI C95.1 electromagnetic field standards. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 45, 137–141.
- Reimer, P., Balzer, T., 2003. Ferucarbotran (Resovist): a new clinically approved RES-specific contrast agent for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development, and applications. *European Radiology*.
- Ribeiro, A., Husson, O., Drey, N., Murray, I., May, K., Thurston, J., Oyen, W., 2020. Ionising radiation exposure from medical imaging – A review of Patient’s (un) awareness. *Radiography*.
- Riley, P.A., 1994. Free radicals in biology: oxidative stress and the effects of ionizing radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 65, 27–33.
- Rinck, P.A., 2008. A short history of magnetic resonance imaging. *Spectrosc. Eur.* 20, 7–10.
- Rosset, A., Spadola, L., Ratib, O., 2004. OsiriX: an open-source software for navigating in multidimensional DICOM images. *J. Digit. Imaging* 17, 205–216.
- Runge, V.M., 2008. Contrast Agents: Safety Profile.
- Sadowski, E.A., Bennett, L.K., Chan, M.R., Wentland, A.L., Garrett, A.L., Garrett, R.W., Djamali, A., 2007. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 243, 148–157.
- Sakalihasan, N., Limet, R., Defawe, O.D., 2005. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet* 365, 1577–1589.
- Sakamoto, J.H., van de Ven, A.L., Godin, B., Blanco, E., Serda, R.E., Grattoni, A., Ziemys, A., Bouamrani, A., Hu, T., Ranganathan, S.I., De Rosa, E., Martinez, J.O., Smid, C.A., Buchanan, R.M., Lee, S.-Y., Srinivasan, S., Landry, M., Meyn, A., Tasciotti, E., Liu, X., Decuzzi, P., Ferrari, M., 2010. Enabling individualized therapy through nanotechnology. *Pharmacol. Res.* 62, 57–89.

- Salamon, J., Hofmann, M., Jung, C., Kaul, M.G., Werner, F., Them, K., Reimer, R., Nielsen, P., vom Scheidt, A., Adam, G., Knopp, T., Ittrich, H., 2016. Magnetic Particle / Magnetic Resonance Imaging: In-Vitro MPI-Guided Real Time Catheter Tracking and 4D Angioplasty Using a Road Map and Blood Pool Tracer Approach. PLOS ONE.
- Sammet, S., 2016. Magnetic resonance safety. *Abdom Radiol (NY)* 41, 444–451.
- Saritas, E.U., Goodwill, P.W., Croft, L.R., Konkle, J.J., Lu, K., Zheng, B., Conolly, S.M., 2013a. Magnetic Particle Imaging (MPI) for NMR and MRI researchers. *Journal of Magnetic Resonance*.
- Saritas, E.U., Goodwill, P.W., Zhang, G.Z., Conolly, S.M., 2013b. Magnetostimulation limits in magnetic particle imaging. *IEEE Trans. Med. Imaging* 32, 1600–1610.
- Schindelin, J., Arganda-Carreras, I., Frise, E., Kaynig, V., Longair, M., Pietzsch, T., Preibisch, S., Rueden, C., Saalfeld, S., Schmid, B., Tinevez, J.-Y., White, D.J., Hartenstein, V., Eliceiri, K., Tomancak, P., Cardona, A., 2012. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nat. Methods* 9, 676–682.
- Scott, R.A.P., 2002. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet* 360, 1531–1539.
- Softways, 2021a. MRI Database: „Feridex“ [WWW Document]. URL <https://www.mr-tip.com/serv1.php?type=db1&gid=766> (zugegriffen 4.7.21).
- Softways, 2021b. MRI Database : resovist [WWW Document]. URL <https://www.mr-tip.com/serv1.php?type=db1&dbs=resovist> (zugegriffen 4.1.21).
- Song, G., Chen, M., Zhang, Y., Cui, L., Qu, H., Zheng, X., Wintermark, M., Liu, Z., Rao, J., 2018. Janus iron oxides@ semiconducting polymer nanoparticle tracer for cell tracking by magnetic particle imaging. *Nano Lett.* 18, 182–189.
- Spitz, D.R., Hauer-Jensen, M., 2014. Ionizing radiation-induced responses: where free radical chemistry meets redox biology and medicine. *Antioxid. Redox Signal.* 20, 1407–1409.
- Stephen, Z.R., Kievit, F.M., Zhang, M., 2011. Magnetite Nanoparticles for Medical MR Imaging. *Mater. Today* 14, 330–338.
- Them, K., Kaul, M.G., Jung, C., Hofmann, M., Mummert, T., Werner, F., Knopp, T., 2016. Sensitivity Enhancement in Magnetic Particle Imaging by Background Subtraction. *IEEE Trans. Med. Imaging* 35, 893–900.

- Townsend, N., Wilson, L., Bhatnagar, P., Wickramasinghe, K., Rayner, M., Nichols, M., 2016. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur. Heart J.* 37, 3232–3245.
- Trachet, B., Fraga-Silva, R.A., Jacquet, P.A., Stergiopoulos, N., Segers, P., 2015. Incidence, severity, mortality, and confounding factors for dissecting AAA detection in angiotensin II-infused mice: a meta-analysis. *Cardiovasc. Res.* 108, 159–170.
- Vaalma, S., Rahmer, J., Panagiotopoulos, N., Duschka, R.L., Borgert, J., Barkhausen, J., Vogt, F.M., Haegele, J., 2017. Magnetic Particle Imaging (MPI): Experimental Quantification of Vascular Stenosis Using Stationary Stenosis Phantoms. *PLoS One* 12, e0168902.
- Vogel, P., Markert, J., Rückert, M.A., Herz, S., Keßler, B., Dremel, K., Althoff, D., Weber, M., Buzug, T.M., Bley, T.A., Kullmann, W.H., Hanke, R., Zabler, S., Behr, V.C., 2019. Magnetic Particle Imaging meets Computed Tomography: first simultaneous imaging. *Sci. Rep.* 9, 12627.
- Vogel, P., Rückert, M.A., Klauer, P., Kullmann, W.H., Jakob, P.M., Behr, V.C., 2016. First in vivo traveling wave magnetic particle imaging of a beating mouse heart. *Phys. Med. Biol.* 61, 6620–6634.
- Wang, Y.-X.J., 2015. Current status of superparamagnetic iron oxide contrast agents for liver magnetic resonance imaging. *World J. Gastroenterol.*
- Weissleder, R., Stark, D.D., Engelstad, B.L., Bacon, B.R., Compton, C.C., White, D.L., Jacobs, P., Lewis, J., 1989. Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity. *American Journal of Roentgenology.*
- Weizenecker, J., Gleich, B., Borgert, J., 2008. Magnetic particle imaging using a field free line. *J. Phys. D Appl. Phys.* 41, 105009.
- Weizenecker, J., Gleich, B., Rahmer, J., Dahnke, H., Borgert, J., 2009. Three-dimensional real-time in vivo magnetic particle imaging. *Phys. Med. Biol.* 54, L1–L10.
- Wells, J., Paysen, H., Kosch, O., Löwa, N., Schmitzberger, F., Makowksi, M., Franke, J., Trahms, L., Wiekhorst, F., 2017. Characterizing a Preclinical Magnetic Particle Imaging System With Separate Pickup Coil. *IEEE Trans. Magn.* 53, 1–5.

- Willeminck, M.J., Noël, P.B., 2019. The evolution of image reconstruction for CT— from filtered back projection to artificial intelligence. *Eur. Radiol.* 29, 2185–2195.
- Wu, L.C., Zhang, Y., Steinberg, G., Qu, H., Huang, S., Cheng, M., Bliss, T., Du, F., Rao, J., Song, G., Pisani, L., Doyle, T., Conolly, S., Krishnan, K., Grant, G., Wintermark, M., 2019. A Review of Magnetic Particle Imaging and Perspectives on Neuroimaging. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 40, 206–212.
- Yu, E., Goodwill, P., Tay, Z.W., Others, 2016. In vivo projection imaging and 3D computed tomography magnetic particle imaging with a high resolution 6 T/m field free line electromagnet. In: *World Molecular Imaging Congress*.
- Yu, E.Y., Bishop, M., Zheng, B., Ferguson, R.M., Khandhar, A.P., Kemp, S.J., Krishnan, K.M., Goodwill, P.W., Conolly, S.M., 2017a. Magnetic Particle Imaging: A Novel in Vivo Imaging Platform for Cancer Detection. *Nano Lett.* 17, 1648–1654.
- Yu, E.Y., Chandrasekharan, P., Berzon, R., Tay, Z.W., Zhou, X.Y., Khandhar, A.P., Ferguson, R.M., Kemp, S.J., Zheng, B., Goodwill, P.W., Wendland, M.F., Krishnan, K.M., Behr, S., Carter, J., Conolly, S.M., 2017b. Magnetic Particle Imaging for Highly Sensitive, Quantitative, and Safe in Vivo Gut Bleed Detection in a Murine Model. *ACS Nano* 11, 12067–12076.
- Zheng, B., Vazin, T., Goodwill, P.W., Conway, A., Verma, A., Saritas, E.U., Schaffer, D., Conolly, S.M., 2015. Magnetic Particle Imaging tracks the long-term fate of in vivo neural cell implants with high image contrast. *Sci. Rep.* 5, 14055.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, **Florian Schmitzberger**, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Experimentelle Charakterisierung von Aortenaneurysmen mittels Magnetic Particle Imaging unter Verwendung von 3D-gedruckten Modellen / Experimental Characterization of Aortic Aneurysms with Magnetic Particle Imaging Utilizing 3D-printed Models** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Florian Schmitzberger hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

James Wells; Hendrik Paysen; Olaf Kosch; Norbert Löwa; Florian Schmitzberger; Marcus Makowski; Jochen Franke; Lutz Trahms; Frank Wiekhorst
Characterizing a Preclinical Magnetic Particle Imaging System With Separate Pickup Coil
IEEE Transactions on Magnetics Volume: 53 Issue: 11; 2017;

Beitrag im Einzelnen: Bereitstellen der Bilddaten und Aufbereitung für den 3D Druck der Aortenmodelle inklusive Anpassung. Anteile an den Experimenten im MRT und MPI. Text / Revisionen. Bitte zu beachten, dass die hier publizierten Experimente im Teil „Signal-Rauschverhältnis“ der Methodik beschrieben werden, alle anderen Experimente wurden von mir durchgeführt und sind nicht Teil dieser Publikation.

Institut für Diagnostische
und Interventionelle Radiologie
München rechts der Isar
der Technischen Universität München
Direktor: Univ. Prof. Dr. Marcus R. Makowski
Ismaninger Str. 22, 81675 München
Tel.: 089-4140 2621
Fax: 089-4140 4834
E-Mail: radiologie@mri.tum.de

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Vielen Dank an alle Arbeitsgruppen zur Magnetpartikelbildgebung an der Charité und der PTB, für Zusammenarbeit, Betreuung und Hilfe, unter anderen und insbesondere Prof. Dr. Makowski, Prof. Dr. Hamm, Prof. Taupitz, Dr. Kosch, Dr. Wiekhorst, Dr. Wells, Dr. Paysen, Dr. Franke, Dr. Trahms, und viele andere. Vielen Dank an Dr. Scherffig für ihre Hilfe und Expertise in der Tiermedizin.

Ein herzliches Danke an andere Forschungsgruppen der Magnetpartikelbildgebung, darunter bei Bruker und in Hamburg für Austausch und Hilfe.

Selbstverständlich großen Dank an meine Eltern und meine Ehefrau Lauren für die stetige Unterstützung.

Besonderen Dank an Frau Dr. Sophie Schumacher für ihre großartige Unterstützung.