

Aus dem  
CharitéCentrum 6 für diagnostische und interventionelle Radiologie und  
Nuklearmedizin  
Institut für Radiologie (mit dem Bereich Kinderradiologie)  
Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Hamm

## **Habilitationsschrift**

# **Elektromagnetisch navigierte und MRT-gesteuerte Eingriffe in der radiologischen Intervention: Wirbelsäule, Gefäße und Prostata**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Radiologie  
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin  
von  
Dr. med. Tobias Penzkofer

Eingereicht: Oktober 2017  
Dekan: Prof. Dr. A. R. Pries  
1. Gutachter/in: Prof. Dr. H. H. Schild  
2. Gutachter/in: Prof. Dr. D. Maintz

# Inhaltverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung .....	1
1.1	Navigation im Kontext der interventionellen Radiologie.....	1
1.2	Navigationsverfahren und Grenzen der Technologie.....	2
1.3	Vaskuläre elektromagnetisch navigierte Eingriffe .....	5
1.4	MRT-gesteuerte Prostatainterventionen .....	6
1.5	Struktur und Zielsetzung der Arbeit .....	10
2	Eigene Arbeiten .....	11
2.1	EMT zur Durchführung von CT-gesteuerten Wirbelsäuleneingriffen: Phantom, ex vivo und in vivo-Versuche (Originalarbeit 1) .....	11
2.2	Roboterarm-basierte Flachdetektor-CT gesteuerte elektromagnetische Interventionen an der Wirbelsäule: Untersuchungen am Phantom- und Tiermodell (Originalarbeit 2).....	18
2.3	Freihändig durchgeführte, CT-basierte, elektromagnetisch gesteuerte Interventionen: Genauigkeit, Effizienz und benötigte Dosis (Originalarbeit 3) .....	27
2.4	Technische Konzepte für vaskuläre elektromagnetisch navigierte Interventionen: in situ Aortenfenestrierung und transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunts (Originalarbeit 4).....	37
2.5	Elektromagnetisch gesteuerte in situ Fenestrierung von Aortenprothesen: Tierexperimentielle Pilotstudie einer neuartigen fenestrierten EVAR-Technik (Originalarbeit 5).....	51
2.6	Transperineale in-bore 3T MRT-gesteuerte Prostatabiopsie: Eine prospektive klinische Beobachtungsstudie (Originalarbeit 6) .....	60

3	Diskussion .....	73
3.1	Elektromagnetische Navigation zur Steuerung von nadelgestützten Eingriffen .....	74
3.2	Neue Methoden der elektromagnetischen Navigation für die endovaskuläre Anwendung .....	78
3.3	Direkte Navigation von Eingriffen durch MRT-Steuerung .....	81
4	Zusammenfassung .....	84
5	Liste der in dieser Habilitation zusammengefassten Veröffentlichungen .....	87
6	Literaturverzeichnis.....	89
7	Danksagung.....	103
8	Erklärung .....	105

## **Abkürzungen**

3D	dreidimensional
CT	Computertomographie
DCE	Dynamic Contrast Enhanced
DWI	Diffusion-Weighted Imaging
EMT	Elektromagnetisches Tracking
FDCT	Flachdetektor-Computertomographie
FOV	Field-of-View
GPS	Global Positioning System
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
PSA	Prostata spezifisches Antigen
T	Tesla
TIPSS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TRUS	Transrektaler Ultraschall (Ultrasound)

# 1 Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Navigation im Kontext der interventionellen Radiologie

Bildgesteuerte Eingriffe und interventionelle diagnostische Verfahren wurden seit der Entdeckung der ersten bildgebenden Verfahren durchgeführt, zunächst meist zur Entfernung von Fremdkörpern wie Projektilen (Wagenmann 1921, Büchner 1967). Die Kombination aus Echtzeit-Informationen mit der Möglichkeit schonende Eingriffe durchzuführen war und ist das Erfolgsrezept der interventionellen Radiologie (Büchner 1967, White 1987, Baum und Baum 2014). Während in den ersten Jahrzehnten der Radiologie die Projektionsbildgebung mit konventioneller Röntgentomographie und bisweilen stereoskopischer Aufnahmetechnik verwendet wurden (Bahner 1953), bestimmen nun modernere - meist Schnittbildverfahren - den aktuellen Stand der bildgesteuerten Therapie (Jolesz 1998, Haaga 2005, Penzkofer und Jolesz 2014). Diese Entwicklung fand insbesondere seit den 1950er Jahren statt, eine immer größere Zahl an invasiven Eingriffen wurde durch schonendere, bildbasierte Eingriffe ersetzt oder ergänzt (White 1987, Baum und Baum 2014). Zu den aktuell aufwändigsten Entwicklungen in diesem Feld gehören navigierte Eingriffe und die Verwendung der Magnetresonanztomographie (MRT) zur Steuerung von Interventionen. Diese Methoden sind Gegenstand der in dieser Arbeit untersuchten Prozeduren.

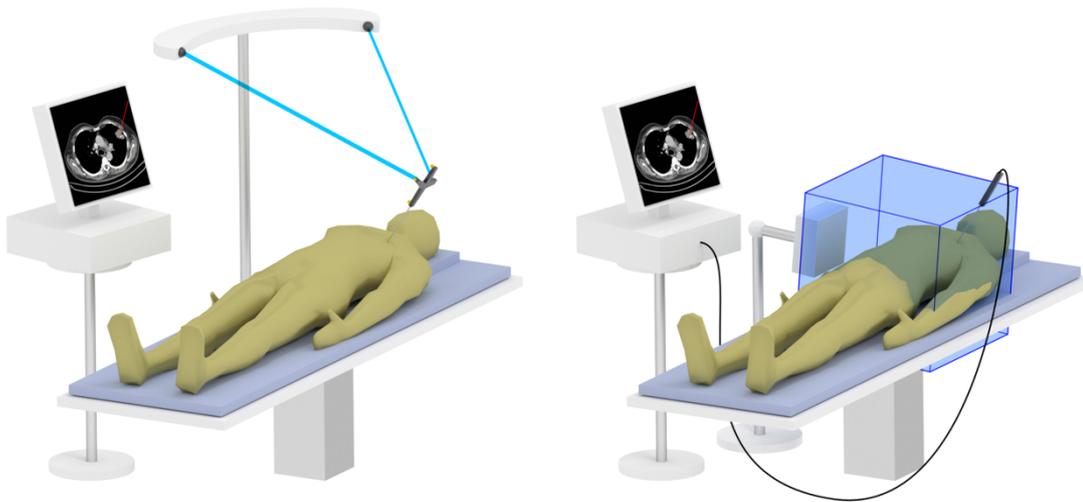
Unter Navigation im medizinischen Kontext versteht man eine Technologie, bei der, meist basierend auf Bilddaten, Eingriffe unter automatischer Bestimmung der Lokalisation von medizinischem Gerät, z.B. einer Nadel, im Körper durchgeführt werden (Frantz, Wiles et al. 2003). Hierbei wird ein prä-interventioneller Bilddatensatz

erhoben, in welchem die Position der verwendeten Instrumente während des Eingriffs dargestellt werden kann (Wigfield und Bolger 2001, Jayender, Lee et al. 2015). Dies hat mehrere Vorteile für den Patienten und Interventionalisten. Insbesondere kommt es zu einer Reduktion der applizierten Strahlendosis gegenüber Eingriffen, welche ohne die Verwendung von Navigationstechnologie durchgeführt werden. Dieses geschieht, weil schon bestehende Bildgebung wiederverwendet werden kann, so dass der Patient während des Eingriffs keiner erneuten oder nur einer weniger umfangreichen Bildgebung unterzogen werden muss (Abi-Jaoudeh, Kruecker et al. 2012). Zudem können weniger Kontrastmittelphasen erforderlich sein, es kann eine Niedrigdosis-Aufnahme mit vorangegangener Bildgebung fusioniert werden oder strahlenintensive Bildgebung wie die Positronen-Emissions-Tomographie in einen CT-Workflow eingebunden werden (Wood, Zhang et al. 2005, Wood, Locklin et al. 2007). Als weiterer Mechanismus zur Dosisersparung kann während der Untersuchung die Lokalisierung der Instrumente ohne erneute Strahlung erfolgen, so dass weniger Kontrollbildgebung durchgeführt werden muss (Durand, Moreau-Gaudry et al. 2017). Dies ist auch für den Interventionalisten von Vorteil, der gleichermaßen weniger Strahlung während der Intervention ausgesetzt ist (Grimwood und Harvey-Lloyd 2016).

## **1.2 Navigationsverfahren und Grenzen der Technologie**

Die beiden am wohl häufigsten eingesetzten Navigationstechniken sind optische und elektromagnetische Navigation. Bei der optischen Navigation werden mittels einer Infrarot-Stereokamera sogenannte Fiducials, in der Regel Kunststoffkugeln mit Infrarot-reflektierender Beschichtung, verwendet. Durch die Parallaxe, die bei der Aufnahme der Stereokamera entsteht (Abbildung 1), kann die Position der Marker im

Raum relativ zur Kamera oder anderen Markern bestimmt werden (Khadem, Yeh et al. 2000, Elfring, de la Fuente et al. 2010).



**Abbildung 1** Optische (links) im Vergleich zur elektromagnetischen Navigation (rechts): Bei der optischen Navigation ist immer eine direkte Sichtlinie (blaue Linien) zu dem am Instrument angebrachten Rigid Body notwendig. Bei der elektromagnetischen Navigation durchdringt das elektromagnetische Feld (blauer Quader) den Patienten und die Position der Nadel wird mittels elektromagnetischer Impulse ermittelt und über eine Kabelverbindung an das Navigationsgerät übertragen (Eigene Abbildung, CT-Datensatz: Case courtesy of Dr Bruno Di Muzio, Radiopaedia.org, rID: 27915).

Um dies für den medizinischen Einsatz nutzbar zu machen, werden medizinische Geräte mit sogenannten Rigid-Bodies ausgestattet. Dabei handelt es sich um Metallrahmen mit mehreren aufgebrauchten Fiducials, welche dann anhand Ihrer Konfiguration vom Navigationssystem erkannt werden und Rückschluss auf die Position des Instruments im Raum erlauben. Häufige Anwendungen hierfür sind

muskuloskelettale oder neurochirurgische Eingriffe. Wichtig bei der optischen Navigation sind zwei Bedingungen: Einerseits muss eine feste Verbindung zwischen den Markern und dem navigierten Instrument, andererseits dem Registrierkörper und dem Patienten während der gesamten Intervention zuverlässig sichergestellt werden. Eine Lockerung dieser Verbindung führt zu einem Verlust der Genauigkeit der Navigation und somit falschen Positionsangaben für die Instrumente. Andererseits müssen alle Marker eine stetige Sichtverbindung zur Stereokamera haben. Geht diese verloren, wenn sich z.B. der Interventionalist zwischen Kamera und Instrument bewegt oder der Marker in einem großen Operationssitus verschwindet, ist eine Navigation sofort unmöglich. Somit können nur Instrumente getrackt werden, bei denen eine rigide Verbindung zu den Markern möglich ist. Flexible Instrumente wie z.B. Endoskope oder Katheter können auf diese Art nicht nachverfolgt werden, auch das Verbiegen einer im Körper befindlichen Nadel kann nicht erkannt werden.

Bei der elektromagnetischen Navigation (electromagnetic Tracking, EMT) fallen diese Einschränkungen weg (Frantz, Wiles et al. 2003, Wood, Zhang et al. 2005). Anstatt einer Stereokamera wird ein Feldgenerator verwendet, der mit Hilfe mehrerer, unterschiedlich im Raum orientierter Spulen ein elektromagnetisches Feld erzeugt (Frantz, Wiles et al. 2003). Dieses, je nach Raumrichtung unterschiedlich konfigurierte Feld kann wiederum in kleineren Spulen einen Strom induzieren, welcher einen Rückschluss auf die Position der kleineren Spule im Feld und damit im Raum ermöglicht (Abbildung 1). Diese Spulen wurden mittlerweile so miniaturisiert, dass diese ohne große Probleme in oder an medizinischen Instrumenten angebracht werden können (Frantz, Wiles et al. 2003, Wood, Zhang et al. 2005, Kickuth, Reichling

et al. 2015). Das elektromagnetische Feld durchdringt den Patienten in der Regel mühelos, so dass hier keine direkte Sichtverbindung zwischen dem Feldgenerator und dem Instrument und keine rigide Verbindung zum Instrument notwendig ist. Diese Vorteile gehen allerdings mit einer Einschränkung hinsichtlich ferromagnetischer Gegenstände innerhalb des Feldes einher, diese können das Feld verzerren und somit die Genauigkeit des Trackings herabsetzen (Poulin und Amiot 2002). Elektromagnetisch gesteuerte Eingriffe wurde bisher seltener als die optische Navigation (Meyer, Peter et al. 2008) untersucht, es gibt – obwohl klinisch zugelassen – nur wenige Arbeiten zum Thema EMT in der CT- oder Flachdetektor-CT Umgebung.

### **1.3 Vaskuläre elektromagnetisch navigierte Eingriffe**

Der Wegfall einer notwendigen Sichtlinie kann auch auf andere Art und Weise genutzt werden. Die Spule kann z.B. an der Spitze eines nicht rigiden Instruments wie einem Katheter oder einem Endoskop angebracht werden und die Position im Körper des Patienten bestimmt werden, ohne dass eine rigide Verbindung nach Außen benötigt wird. Somit kann über den Einsatz der elektromagnetischen Navigation zur Steuerung von vaskulären Eingriffen nachgedacht werden. Da es bei der Technologie einen nicht zu vernachlässigenden zusätzlichen finanziellen, zeitlichen und apparativen Aufwand gibt, lohnt es nicht, EMT zur Steuerung von vergleichsweise einfachen Interventionen wie Ballondilatationen oder Stentimplantationen zu verwenden. Das Potential liegt eher darin, komplexe Eingriffe, die aktuell mit großem Aufwand und Expertise durchgeführt werden, zu erleichtern oder überhaupt zu ermöglichen. Die aktuell wohl komplexesten endovaskulären Eingriffe sind die vollständig endovaskuläre Implantation von Aortenprothesen und das Anlegen eines transjugulären

intrahepatischen portosystemischen Shunts. In beiden Fällen profitiert der Interventionalist potentiell von der Möglichkeit, den Katheter in einem 3D-Datensatz nachverfolgen zu können.

Dieses Tracking des Katheters könnte beispielsweise die *in situ* Fenestrierung von Aortenprothesen ermöglichen. Dabei handelt es sich um eine Prozedur, deren prinzipielle Umsetzbarkeit bisher nicht gezeigt werden konnte. Es gibt einzelne Fallberichte und Fallserien, bei denen eine *in situ* Fenestrierung von eingebrachten Aortenprothesen durchgeführt wurde, meist jedoch als retrograde Fenestrierung am Aortenbogen (Crawford, Sanford et al. 2016), eine elektromagnetische Steuerung wurde hierbei nicht verwendet.

Elektromagnetische Steuerung könnte über die Visualisierung im präinterventionelle Datensatz die Position der Ostien auch bei antegrader Punktion nach Einbringen des Grafts wiederfinden, wenn eine gezielte Kontrastmittelinjektion zur Visualisierung des Gefäßes nicht mehr möglich ist. Zielgruppe für diese Prozedur sind Notfall-Patienten mit juxtarenalen, rupturgefährdeten Aortenaneurysmen, welche nicht operabel sind und bei denen die verfügbaren vorfenestrierten endovaskulären Prothesen aufgrund anatomischer Gegebenheiten nicht einsetzbar sind. Diesen Patienten konnte bislang keine schnell verfügbare Lösung angeboten werden, da patientenindividuelle EVAR-Prothesen erst gefertigt werden müssen.

#### **1.4 MRT-gesteuerte Prostatainterventionen**

Ähnlich der elektromagnetischen Navigation bietet die Magnetresonanztomographie selbst die grundsätzliche Möglichkeit, Instrumente in Echtzeit im Patienten nachzuverfolgen. Die Durchführung von Eingriffen unter MRT-Steuerung stellt die

interventionelle Radiologie dabei vor besondere logistische und physikalische Herausforderungen, bietet aber auch unübertroffene Möglichkeiten im Hinblick auf die anatomische und funktionelle Darstellung (Günther, Bücken et al. 1999, Kettenbach, Kacher et al. 2006). Die Magnetresonanztomographie benötigt für die Bildgebung ein adäquates, im klinischen Umfeld üblicherweise 1,5-3,0 T starkes Magnetfeld. Daher können bei Eingriffen keine ferromagnetischen Materialien verwendet werden, diese müssen durch andere Metalle, wie z.B. Titanlegierungen oder Kunststoff, ersetzt werden. Weiterhin werden bei der Bilderzeugung hochenergetische elektromagnetische Pulse eingesetzt. Diese führen zu erheblichen Störungen in elektronischen Geräten, so dass diese, wenn man sie im Interventionsraum einsetzen will, aufwändig abgeschirmt werden müssen, auch um die Bilderzeugung im MRT nicht zu beeinflussen. Trotz dieser Hürden nahm in den vergangenen Jahren die Anzahl MRT-gesteuerter Eingriffe, vor allem in Form von Prostata- und Mammabiopsien, deutlich zu, begründet in der Epidemiologie der Tumoren und dem technischen Fortschritt der MRT-Diagnostik.

Das Prostatakarzinom ist der häufigste Tumor des westlichen Mannes. Obwohl also viele Männer im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom entwickeln, wird es in den wenigsten Fällen klinisch relevant (Kalra, Basourakos et al. 2016). Viele Patienten mit Prostatakarzinom sterben nicht an den Folgen des Tumors, was sich in einer hohen Prävalenz bei gleichzeitig relativ geringer krankheitsspezifischer Mortalität ausdrückt und die Notwendigkeit einer Therapie in vielen Fällen in Frage stellt (Wilt, Jones et al. 2017). Dennoch gibt es eine Reihe von äußerst aggressiven Verläufen des Prostatakarzinoms mit schnell fortschreitender ossärer, pulmonaler und zerebraler

Metastasierung (Tosoian, Gorin et al. 2017). Da die radikale Therapie des Prostatakarzinoms häufig mit schwerwiegenden Komplikationen einhergeht, ist eine äußerst enge Indikationsstellung zur radikalen Prostatektomie notwendig (Donovan, Hamdy et al. 2016, Sopko und Burnett 2016). Zur akkuraten Indikationsstellung ist es daher von Wichtigkeit, nicht-aggressive von aggressiven und somit klinisch relevanten Prostatatumoren präzise und möglichst wenig invasiv zu trennen. Dieses Ziel konnte bislang nicht zufriedenstellend erreicht werden. Die histopathologische Sicherung gilt weiterhin als der Goldstandard für die Diagnose des Prostatakarzinoms, wenngleich das angewandte System des Gleason-Gradings immer wieder auf den Prüfstand gestellt wird (Miah, Ahmed et al. 2016). Das Prostatakarzinom ist dabei einer der wenigen Tumortypen, bei denen die Gewebegewinnung für die histopathologische Untersuchung in vielen Fällen „blind“, in Form einer systematischen Biopsie der Prostata mittels transrektalem Ultraschall (TRUS) durchgeführt wird. Es werden lediglich definierte anatomische Regionen biopsiert, eine gezielte Probeentnahme aus suspekten Läsionen erfolgt nicht. In der Folge sind in vielen Fällen die aus der Prostata entnommenen Proben nicht repräsentativ für die in der Drüse enthaltenen Läsionen (Jiang, Zhu et al. 2013). Bei vielen Patienten mit Verdacht auf Prostatakarzinom, meist aufgrund eines erhöhten oder steigenden PSA-Spiegels, kann daher die systematische Biopsie keine zufriedenstellende Antwort bieten (Hambrock, Hoeks et al. 2012). Hier hat sich der Einsatz der MRT-Bildgebung als diagnostische Modalität der Wahl etabliert. Über eine multiparametrische Darstellung mit T2-gewichteter Bildgebung, diffusionsgewichteter Bildgebung (DWI) und dynamischer kontrastmittelangehobener Darstellung (DCE) können viele Prostatakarzinome direkt

dargestellt werden (Futterer, Briganti et al. 2015). Insbesondere die Standardisierung der Befundung über das Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) führte hierbei zu einem Sprung in der Genauigkeit der Detektion (Woo, Suh et al. 2017). Die Prostata-MRT befindet sich auf einem guten Weg, diagnostische Methode der Wahl für die Detektion des Prostatakarzinoms zu werden, in Verdachtsfällen ist jedoch eine histopathologische Diagnosesicherung weiterhin unabdingbar. Idealerweise werden daher aktuell die in der MRT lokalisierten Läsionen gezielt biopsiert. Hierfür stehen prinzipiell verschiedene Methoden zur Verfügung. Eine Methode, die „kognitive Fusion“ basiert auf TRUS unter Kenntnis der im MRT suspekten Areale, eine andere Herangehensweise ist die softwaregestützte Fusion des MRT-Bildes auf die TRUS, z.B. basierend auf der Form der Prostata. Hierbei wird eine direkte Überlagerung des MRT-Bildes und des Ultraschallbilds während der Biopsie dargestellt. Alternativ zu den vorgenannten Erweiterungen der Ultraschall-Biopsie ist es auch möglich, Biopsien direkt im MRT-Gerät (in-bore) durchzuführen. Dabei unterscheidet sich der Zugangsweg, der entweder transperineal oder transrektal gewählt werden kann (Moore, Robertson et al. 2013). Der transrektale Zugangsweg entspricht im Prinzip dem des transrektalen Ultraschalls mit dem Vorteil des kurzen Zugangswegs, aber auch dem Nachteil der schmerzhaften und teilweise komplikationsbehafteten Punktion über die rektale Schleimhaut (Wegelin, van Melick et al. 2017). Der transperineale Zugangsweg hat den Vorteil der Sterilität bei allerdings längeren Punktionswegen (Tempany, Straus et al. 2008, Chang, Challacombe et al. 2013).

## 1.5 Struktur und Zielsetzung der Arbeit

Erstes Ziel war herauszuarbeiten, inwiefern elektromagnetisch gesteuerte Wirbelsäuleneingriffe in der CT- und Flachdetektor-CT-Umgebung durchgeführt werden können. Besonderes Augenmerk lag auf der erreichbaren Genauigkeit und der Eingriffszeit in der jeweiligen Modalität **(Originalarbeiten 1 und 2)**.

Zweites Ziel war, die EMT-Technologie im klinischen Einsatz in Hinblick auf die Genauigkeit, die Effizienz und die benötigte Strahlendosis zu untersuchen **(Originalarbeit 3)**.

Als weiteres Ziel sollten Eingriffskonzepte für vaskuläre elektromagnetische Eingriffe formuliert und hierdurch neue Geräte und Instrumentarien für die elektromagnetisch gesteuerte TIPSS und in-situ Fenestrierung von Aortenstents erstellt werden **(Originalarbeit 4)**.

Anschließend sollte die präklinische Machbarkeit der *in situ* Aortenfenestrierung in einer Tierversuchsreihe unter Verwendung des zuvor erstellten Konzepts und dem angefertigten Instrumentarium gezeigt werden **(Originalarbeit 5)**.

Im letzten Abschnitt sollte die transperineale MRT-gesteuerte Prostatabiopsie zur Diagnostik des Prostatakarzinoms hinsichtlich der Detektionsrate von Prostatakarzinomen, dem Auftreten von Komplikationen und der Verteilung von klinisch signifikanten und nicht signifikanten Karzinomen innerhalb der Prostata analysiert werden **(Originalarbeit 6)**.

## 2 Eigene Arbeiten

### 2.1 EMT zur Durchführung von CT-gesteuerten Wirbelsäuleneingriffen: Phantom, ex vivo und in vivo-Versuche (Originalarbeit 1)

*P. Bruners, T. Penzkofer, M. Nagel, R. Elfring, N. Gronloh, T. Schmitz-Rode,  
R.W. Günther, A.H. Mahnken*

Electromagnetic Tracking for CT-guided spine interventions: phantom, ex-vivo and in-  
vivo results

Eur Radiol, 2009. 19: 990-994

<https://dx.doi.org/10.1007/s00330-008-1227-z>

In dieser Arbeit wurde untersucht, inwiefern es im klinischen Setting möglich ist, elektromagnetisch navigierte Interventionen direkt im Computertomographiegerät (CT) durchzuführen. Dies ist aus zwei Gründen interessant: Die Interventionen im CT finden in einer nicht vollständig metallfreien Umgebung statt und es ist für die Analyse der Robustheit der Systeme von großem Interesse, ob die Genauigkeit negativ beeinflusst wird. Andererseits, sollte die Genauigkeit für eine Durchführung ausreichend sein, können die Interventionen in derselben Umgebung durchgeführt werden in der die Bildgebung erstellt wird, so dass keine Umlagerung des Patienten notwendig ist. Zur Bearbeitung der Fragestellung wurden zwei häufige orthopädische Interventionen, die Facettengelenkspunktion und die Bandscheibenfachpunktion ausgewählt, welche im Phantom sowie im *ex vivo* und *in vivo* Versuch durchgeführt wurden. Die Wahl fiel auf diese Interventionen, da durch klar definierte Punktionsziele die Genauigkeit

reproduzierbar gemessen werden kann. Für die Phantomversuche wurde ein in Gelwachs eingegossenes anthropomorphes Phantom verwendet, die *ex vivo* und *in vivo* Versuche wurden an jeweils drei Hausschweinen durchgeführt. Die Versuche erfolgten mit einem kommerziell erhältlichen EMT-System (iGuide CAPP, cas Innovations, Erlangen, Deutschland) an einem 64-Zeilen CT (Somatom Definition, Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland). Bei den Facettengelenkspunktionen konnte eine Genauigkeit von  $0,4 \pm 0,8$  mm (Phantom),  $2,8 \pm 2,1$  mm (*ex vivo*) und  $3,0 \pm 2,0$  mm (*in vivo*) erreicht werden, wobei die Punktionsstrecken  $54,0 \pm 10,4$  mm (Phantom),  $51,6 \pm 12,6$  mm (*ex vivo*) und  $50,9 \pm 17,6$  mm betragen. Die Bandscheibenfachpunktionen konnten im Phantommodell in allen 15 Versuchen durchgeführt werden, im *ex vivo* Modell in 12 von 15 Fällen und in der *in vivo* Situation in 14 von 15 Fällen. Die ermittelte Genauigkeit wird in den meisten klinischen Szenarios ausreichen, um eine erfolgreiche Durchführung eines bildgesteuerten Eingriffs zu garantieren. Die Ergebnisse zeigen, dass die Genauigkeit vom Phantom über das *ex vivo* zum *in vivo* Modell hin abnimmt, was die Wichtigkeit einer korrekten und über den Verlauf der Intervention konstanten Registrierung unterstreicht. Schon die schwierigere Fixierung der Registrierungseinheit auf der Haut im *ex vivo* Modell beeinflusst die Genauigkeit negativ, mit weiter zunehmender Ungenauigkeit im *in vivo* Versuch durch die erhaltene Atemexkursion. Unter Beachtung der erarbeiteten Einflussfaktoren zeigt die Studie auch trotz Störfaktoren, wie z.B. metallischen Elementen im CT-Tisch oder der Gantry, insgesamt eine gute Anwendbarkeit von EMT im CT-Setting.











## 2.2 Roboterarm-basierte Flachdetektor-CT gesteuerte elektromagnetische Interventionen an der Wirbelsäule: Untersuchungen am Phantom- und Tiermodell (Originalarbeit 2)

*Penzkofer, T., P. Isfort, P. Bruners, C. Wiemann, Y. Kyriakou, W.A. Kalender, R.W. Günther, T. Schmitz-Rode, A.H. Mahnken*

Robot arm based flat panel CT-guided electromagnetic tracked spine interventions: phantom and animal model experiments.

Eur Radiol, 2010. 20(11): p. 2656-62.

<https://dx.doi.org/10.1007/s00330-010-1837-0>

Der Einsatz von flachdetektorbasiertem CT oder Cone-Beam-CT zur Navigation von Eingriffen war bisher durch die maximale Größe der mit den Systemen akquirierbaren Untersuchungsvolumina limitiert. Insbesondere bei Eingriffen mit langen Punktionsstrecken ergeben sich Probleme bei der Abbildung des Punktionsweges inklusive der außerhalb des Körpers angebrachten Registrierungsplatte. Diese ist für eine akkurate Durchführung der Intervention notwendig. Zur Lösung dieser Problematik wurde in dieser Arbeit der Einsatz von elektromagnetischer Navigation – bei der die Spitze des Instruments nachverfolgt werden kann – in Kombination mit einem Roboterarm-gestützten Flachdetektor-CT, welche ein größeres Field-of-View als die Cone-Beam-CT bietet, im Hinblick auf Genauigkeit und Prozedurzeit untersucht.

Hierzu wurden insgesamt 90 phantombasierte und 210 Versuchspunktionen im *ex vivo* Tierversuch am Schweinmodell durchgeführt und auf die oben genannten Parameter

untersucht. Zur Durchführung wurde ein kommerziell erhältliches elektromagnetisches Navigationssystem (iGuide CAPP, cas Innovations, Erlangen, Deutschland) zusammen mit einem roboterarm-montiertem Flachdetektor-CT (Artis zeego, Siemens Healthcare, Forchheim Erlangen) verwendet. Es zeigte sich eine Genauigkeit von  $0,8 \pm 0,9$  mm für Facettengelenkspunkten im Phantommodell und  $0,6 \pm 0,8$  mm im *ex vivo* Tiermodell. Navigierte Punktionen des Bandscheibenfachs zeigten eine Genauigkeit von  $0,6 \pm 1,2$  mm im Phantom und  $0,5 \pm 0,6$  mm im *ex vivo* Modell. Wenn zusätzlich zwischen angulierten und nicht-angulierten Punktionen unterschieden wurde, ergab sich eine Genauigkeit von  $0,8 \pm 0,9$  mm für die nicht-angulierten und  $1,0 \pm 1,3$  mm für angulierte Punktionen. Weiterhin wurde die Punktionsplanungs- und Punktionsdurchführungszeit untersucht.

Insgesamt konnte die Kombination von elektromagnetischem Tracking und roboterassistiertem, flachdetektorbasiertem CT mit hoher Genauigkeit im Phantom und *ex vivo* Tierversuch durchgeführt werden. Nicht überraschend zeigten sich längere Planungs- und Durchführungszeiten für die *ex vivo* Untersuchungen im Vergleich zu den Phantomuntersuchungen.

Die untersuchten minimalinvasiven Wirbelsäuleninterventionen können somit als mögliche Einsatzgebiete für diese Kombination angesehen werden. Das größere Field-of-View des roboterbasierten Einsatzes erlaubte eine kombinierte Abbildung der Zielstrukturen des Punktionswegs und der für die Navigation notwendigen Registrierungsplatten. Insbesondere die Verfügbarkeit des Flachdetektor-CTs in Operationseinheiten macht dies besonders interessant für den Hybrid-OP.















### 2.3 Freihändig durchgeführte, CT-basierte, elektromagnetisch gesteuerte Interventionen: Genauigkeit, Effizienz und benötigte Dosis (Originalarbeit 3)

*Penzkofer, T., P. Bruners, P. Isfort, F. Schoth, R.W. Günther, T. Schmitz-Rode und A.H. Mahnken,*

Free-hand CT-based electromagnetically guided interventions: accuracy, efficiency and dose usage.

Minim Invasive Ther Allied Technol, 2011. 20(4): p. 226-33.

<https://doi.org/10.3109/13645706.2011.553256>

In dieser Studie wurde die Anwendung von dem in den **Originalarbeiten 1** und **2** im präklinischen Setting untersuchten elektromagnetischem Tracking in der klinischen Umgebung ausgewertet. Dazu wurde der Einsatz des Systems im Hinblick auf Genauigkeit, Effizienz und vor allem der applizierten Strahlendosis in einer retrospektiven Kohorte von EMT-Anwendungen analysiert.

Insgesamt wurden 25 Patienten identifiziert, bei denen EMT-gesteuerte Interventionen durchgeführt wurden. Durchgeführte Interventionen waren Biopsie, Drainageanlage, Radiofrequenzablation, Sympathikolyse, Facettengelenkspunktion, Vertebroplastie, Drahtmarkierung und Diskographie. Von den 25 durchgeführten Interventionen konnten 23 mittels EMT erfolgreich abgeschlossen werden. EMT-Eingriffe dauerten durchschnittlich  $23,7 \pm 17,2$  min, darauf entfielen  $5,8 \pm 7,3$  min auf die Vorbereitung,

die Zeit von der Punktion bis zum Erreichen der Zielstruktur waren  $2,7 \pm 2,4$  min bei einer durchschnittlichen Punktionlänge von  $7,2 \pm 2,5$  cm.

Die Genauigkeit der Punktion wurde anhand der Kontrollbildgebung erhoben und betrug durchschnittlich  $3,1 \pm 2,1$  mm. Zwei Prozeduren konnten nicht erfolgreich abgeschlossen werden; eine, da durch Patientenbewegung die Registrierung mit dem EMT-System nicht mehr gewährleistet werden konnte, die andere, da die Registrierungsplatte nicht zuverlässig am Patienten fixiert werden konnte.

Bei der Analyse der benötigten Strahlendosis für die Untersuchungen wurde eine Vergleichskohorte von nicht EMT-gesteuerten Eingriffen herangezogen. Dabei ergab sich eine deutlich geringere Strahlendosis bei der Durchführung der EMT-gesteuerten Eingriffe ( $732 \pm 481$  mGy\*cm gegenüber  $1343 \pm 1054$  mGy\*cm,  $p=0,012$ ). Insgesamt kann von einer guten Einsetzbarkeit der Technologie im klinischen Betrieb mit potentieller Strahlensparnis im Vergleich zu rein CT-gesteuerten Eingriffen ausgegangen werden.

















## 2.4 Technische Konzepte für vaskuläre elektromagnetisch navigierte Interventionen: in situ Aortenfenestrierung und transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunts (Originalarbeit 4)

*Penzkofer, T., P. Isfort, H.S. Na, C. Wilkmann, S. Osterhues, A. Besting, C. Hanisch, S. Bisplinghoff, J. Jansing, S. von Werder, J. Gooding, M. de la Fuente, A.H. Mahnken, C. Disselhorst-Klug, T. Schmitz-Rode, C.K. Kuhl und P. Bruners*

Technical concepts for vascular electromagnetic navigated interventions: aortic in situ fenestration and transjugular intrahepatic porto-systemic shunts.

Biomed Tech, 2014. 59(2): p. 153-63.

<https://doi.org/10.1515/bmt-2013-0045>

In Rahmen des dieser Arbeit zugrundeliegenden Projekts wurden Konzepte und die entsprechende Hardware entwickelt, welche dieses Potential für die Durchführung von vaskulären, elektromagnetisch gesteuerten Eingriffen nutzen. Um das Potential der EMT zu nutzen und den erhöhten Aufwand zu rechtfertigen wurden mit der *in situ* Fenestrierung von Aortenprothesen und der elektromagnetisch gesteuerte TIPSS-Anlage zwei als komplex einzustufende Eingriffe ausgewählt.

Das Konzept zur elektromagnetisch navigierten Fenestrierung von Aortenprothesen ist für Patienten mit abdominellen Aortenaneurysmen vorgesehen, bei denen aufgrund einer juxtarenalen Lage des Aneurysmas keine Standardprothesen ohne Überdeckung der Nierenarterien und damit Verlust der Nieren verwendet werden können. Um dennoch eine endovaskuläre Versorgung zu ermöglichen und eine lange Wartezeit auf eine angepasste Prothese zu vermeiden, wurde das Konzept zur *in situ*

Fenestrierung entwickelt. Hierbei wird eine Aortenprothese juxtarenal platziert und anschließend die durch die Prothese verschlossenen Abgänge der Nierenarterien mittels elektromagnetischer Navigation wiedereröffnet und durch gecoverte Stents gesichert.

Im Einzelnen werden folgende Schritte durchgeführt: Zunächst wird ein kontrastmittelangehobener Volumendatensatz mittels CT oder Flachdetektor-CT erzeugt, welcher als Grundlage für die Navigation dient. Anschließend wird folgende Kombination an neu entwickeltem Interventionsmaterial eingesetzt: (a) ein elektromagnetisch navigierbares Fenestrierungsinstrument, welches aus einem in der Spitze lenkbaren Katheter besteht. Dieser wird verwendet, um einen (b) elektromagnetischen Führungsdraht innerhalb der Prothese vor dem Ostium zu platzieren und anschließend die (c) Prothese mit fenestrierbarem Material zu punktieren. Da nach der Einbringung der Prothese kein Kontrastmittel mehr in die Nierenarterien gelangen kann, wird die Lokalisation der Gefäßabgänge und die Dokumentation der korrekten Lage des Führungsdrahtes vollständig durch die Navigation bewerkstelligt. Ist die Prothese an der korrekten Stelle fenestriert und der Draht liegt sicher in der Nierenarterie, wird der Lenkkatheter entfernt und der Abgang durch einen gecoverten Stent gesichert. Die Prozedur wird für die Gegenseite wiederholt.

Das Konzept zur Durchführung der elektromagnetisch gesteuerten TIPPS-Anlage bedient sich gleichermaßen der elektromagnetischen Navigation, um die in der Angiographie nur indirekt zugängliche Pfortader (Portographie) innerhalb der Leber über die Navigation darzustellen. Hierfür wird zu Beginn der Intervention ein 3D-

Volumendatensatz in portalvenöser Phase erhoben. Anschließend wird eine neu entwickelte, elektromagnetisch navigierbare TIPPS-Nadel eingesetzt. Diese wird über einen transjugulären Zugang bis in den gewünschten Lebervenenast geführt und dann wird durch elektromagnetische Navigation ein Stichkanal in Richtung eines intrahepatischen Pfortaderastes eingestellt. Das Stilett der TIPPS-Nadel ist ebenfalls mit einer EMT-Spule ausgestattet, so dass der Verlauf des Stichkanals beim Vorschieben genau nachverfolgt werden kann. Sobald der Pfortaderast erreicht ist, kann über Aspiration eine erfolgreiche Punktion dokumentiert werden und die TIPPS-Prozedur wie gewohnt abgeschlossen werden. Um beide Prozeduren zu unterstützen, wurde eine auf einem kommerziell erhältlichen Navigationssystem basierende Navigationsplattform entwickelt. Diese ermöglicht die Navigation, Planung, essentielle Registrierungsalgorithmen und Möglichkeit zur Bildreformatierung. Zudem wurden weitere Funktionen berücksichtigt: Eine Atemtriggerung für die Navigation, welche insbesondere in der TIPPS-Prozedur eingesetzt werden soll, sowie eine mit getrackten Spulen arbeitende Metallartefaktkompensation.

Basierend auf dem Konzept für die beiden Interventionen wurde das System vollständig entwickelt und Tests in Gefäß- und Leberphantomen konnten erfolgreich abgeschlossen werden.























## 2.5 Elektromagnetisch gesteuerte in situ Fenestrierung von Aortenprothesen: Tierexperimentielle Pilotstudie einer neuartigen fenestrierten EVAR-Technik (Originalarbeit 5)

*Penzkofer, T., H.-S. Na, P. Isfort, C. Wilkmann, S. Osterhues, A. Besting, C. Hänisch, S. Bisplinghoff, J. Jansing, S. von Werder, J. Gooding, M. de la Fuente, A.H. Mahnken, C. Disselhorst-Klug, T. Schmitz-Rode, C. Kuhl und P. Bruners*

Electromagnetically Navigated In Situ Fenestration of Aortic Stent Grafts: Pilot Animal Study of a Novel Fenestrated EVAR Approach.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2017 Aug 1, Epub ahead of print

<https://doi.org/10.1007/s00270-017-1769-z>

Diese Arbeit ist in direkter Folge zu **Originalarbeit 4** entstanden und transferiert das dort entwickelte Konzept der *in situ* Aortenfenestrierung in ein *in vivo* Tiermodell. Dabei wurden die entwickelten Komponenten nach Testung im Phantommodell an sieben Hausschweinen eingesetzt. Das Konzept wurde, wie schon in **Originalarbeit 2** vorbereitet, in der roboterarm-gestützten Flachdetektor-CT-Umgebung umgesetzt. Wie vom Konzept vorgesehen erfolgte nach Durchführung einer präinterventionellen Bildgebung eine juxtarenale Aortenprothesenplatzierung und anschließend wurden unter EMT-Steuerung die Nierenarterienabgänge wiedereröffnet.

Dafür wurde eine für diesen Einsatz entwickelte EMT-Softwarelösung zusammen mit einer kommerziell erhältlichen EMT-Hardware (Aurora, Northern Digital, Waterloo, Canada) verwendet. Die für die Intervention verwendeten navigierbaren Instrumente wurden ebenfalls speziell für diesen Zweck entwickelt und bestanden aus einem

handgefertigten fenestrierbaren Stentgraft mit reduzierter Webdichte, sowie einem navigierbaren Lenkkatheter mit bis zu 180° flektierbarer Spitze und einem elektromagnetisch nachverfolgbaren 0,035“ Führungsdraht. Die Navigationslösung implementierte zusätzlich eine Feldverzerrungskorrektur und die Möglichkeit des Atemgatings.

Die erfolgreiche Rekanalisierung und Sicherung mittels Stent gelang in 13 von 14 Nierenarterienabgängen bei den sieben untersuchten Tieren. Die Fenestrierung dauerte durchschnittlich  $10,5 \pm 9,2$  min und die anschließende Stentung des Abgangs konnte in  $32,7 \pm 17,5$  min durchgeführt werden. Eine Rekanalisierung innerhalb des für Nierenarterien üblichen Zeitfensters von 30 min wurde in 3 der 14 Versuche erreicht, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen rechter und linker Nierenarterie feststellbar waren.

Es konnte gezeigt werden, dass das erarbeitete Konzept und die entwickelten Geräte und Methoden eine EMT-gesteuerte *in situ* Aortenfenestrierung erlauben, wobei die aktuell langen Eingriffszeiten eine der verbleibenden Herausforderungen ist. Weitere notwendige Schritte sind Verbesserungen an den Materialien und eine Testung im pathologischen Aortenmodell.















## 2.6 Transperineale in-bore 3T MRT-gesteuerte Prostatabiopsie: Eine prospektive klinische Beobachtungsstudie (Originalarbeit 6)

*Penzkofer, T., K. Tuncali, A. Fedorov, S.E. Song, J. Tokuda, F. Fennessy, M. Vangel, A. Kibel, R. Mulkern, W. Wells, N. Hata und C.M. Tempany-*

Transperineal in-bore 3T MRI-guided prostate biopsy: A prospective clinical observational study

Radiology. 2015 Jan;274(1):170-80

<https://doi.org/10.1148/radiol.14140221>

In dieser Arbeit wurde ein weiterer Aspekt bildgesteuerter Eingriffe ohne den Einsatz von ionisierender Strahlung während der Intervention untersucht: Die direkte Navigation von Instrumenten unter Magnet-Resonanz-Tomographiekontrolle.

Konkret wurde eine Kohorte von 90 transperinealen Prostatastanzbiopsien bei 87 Patienten (durchschnittliches Alter  $66,2 \pm 6,9$  Jahre, durchschnittlicher PSA-Wert  $12,4 \pm 11,5$  ng/dl) mit Verdacht auf Prostatakarzinom oder Prostatakarzinomrezidiv hinsichtlich der Detektionsrate, der klinischen Relevanz der Befunde und der Lokalisation innerhalb der Prostata untersucht. Alle Eingriffe wurden in wide-bore 3,0 Tesla Magnetresonanztomographen mit 70 cm Gantrydurchmesser durchgeführt und konnten ohne schwerwiegende Komplikationen abgeschlossen werden. Für die Eingriffe wurden vorhandene diagnostische Prostata-MRTs nicht-rigide auf eine schnelle interventionelle Bildgebung registriert. Die zuvor definierten Zielläsionen wurden auf dieser Registrierung identifiziert und punktiert. Im Falle einer Bewegung

des Patienten konnte über eine erneute Registrierung die Relation der Zielläsionen zur aktuellen Lage der Prostata wiederhergestellt werden.

Durchschnittlich wurden  $3,7 \pm 1,7$  Zielläsionen pro Patient punktiert, insgesamt 332 Zielläsionen. Durchschnittlich waren  $1,1 \pm 1,2$  Zielläsionen pro Sitzung positiv. Dies ergibt eine Rate von 29,2% positiven Biopsien (97 von 332). In 56,7% der Eingriffe wurde ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Bei den Patienten ohne vorherige Prostatakarzinomdiagnose und den Patienten unter Active Surveillance wurde in 78,1% signifikante Tumore mit mindestens einem Gleasongrad 4 gefunden. Bei den Patienten mit Verdacht auf Rezidiv – in diesem Fall wurde kein Gleason Score angegeben - wurde in 72,0% ein Rückfall diagnostiziert.

Interessanterweise waren die diagnostizierten Tumore nicht gleichförmig über die Prostata verteilt. Es wurde eine signifikant bessere Detektionsrate in den ventralen Anteilen der Drüse gefunden. Dies kann durch eine Vorauswahl der Patienten erklärt werden, da viele Patienten bereits TRUS-gesteuerte Biopsien erhalten hatten, welche bevorzugt die peripheren (dorsalen) Anteile der Drüse erreicht. Andererseits könnte dies auch einen Vorteil der Methode für anterior gelegene Tumore bedeuten. Diese anterioren Tumore sind erfahrungsgemäß schwerer zu diagnostizieren und es besteht die Gefahr, dass sie aufgrund des PSA/TRUS-Diagnose-Regimes, bei dem besonders die periphere – dorsal gelegene Drüse – untersucht wird, länger unentdeckt bleiben. Insgesamt kann von einer komplikationsarmen Durchführbarkeit der Methode mit guter Detektionsrate von klinisch signifikanten, bevorzugt anterior gelegenen Tumoren ausgegangen werden.























### 3 Diskussion

Die stetige Weiterentwicklung der interventionellen Radiologie hat in vielen Einsatzgebieten zu effektiveren und schonenden Diagnose- und Therapiemöglichkeiten geführt. Entgegen rein operativer Methoden stehen heute neben der Endoskopie für eine Vielzahl von Verfahren auch minimalinvasive radiologische Alternativen zur Verfügung. Neben der Vermeidung invasiverer Prozeduren konnten zudem neue Methoden in Gebieten etabliert werden, in denen bislang keine Behandlungsmöglichkeiten existierten (Baum und Baum 2014). Eine unvollständige Aufzählung dieser neu entwickelten Verfahren sind: perkutane Biopsien (Sabatelli und Bahia 1989), perkutane transarterielle Kathetereingriffe wie Ballondilatation (Tegtmeyer, Kofler et al. 1984), Stenteinlage (Günther, Vorwerk et al. 1989), TIPPS (Richter, Roeren et al. 1992) oder endovaskuläre Versorgung von Aortenaneurysmen (Dake, Miller et al. 1994, Yusuf, Whitaker et al. 1994), katheterbasierte Lyseverfahren und Thrombektomien (Dale 1962, Criado, Fogarty et al. 1993), Katheter- und nadelgestützte Tumortherapie auf Basis von thermischen (Radiofrequenzablation, Mikrowelle oder Kryotherapie) (Rossi, Di Stasi et al. 1995, Sato, Watanabe et al. 1996), strahlentherapeutischen (Brachytherapie, Afterloadingtherapie), medikamentösen (transarterielle Chemoembolisation) (Hidaka, Kobayashi et al. 1985) und molekularbiologischen (irreversible Elektroporation) (Al-Sakere, Andre et al. 2007) Prinzipien. Bei der Entwicklung dieser Verfahren wurde auf bestehenden Prozeduren aufgebaut und neue technische und medizinische Entwicklungen zur Verbesserung oder Indikationserweiterung in die Methoden integriert. Im Rahmen dieser Arbeit werden entsprechend dieser Entwicklungsansätze

zum einen bestehende Eingriffe über neue Technologien erweitert und die Effizienz dieser Fortentwicklung untersucht, zum anderen neue Verfahren konzipiert und umgesetzt.

### **3.1 Elektromagnetische Navigation zur Steuerung von nadelgestützten Eingriffen**

Zunächst wird auf die in **Originalarbeit 1-5** untersuchte elektromagnetische Navigation eingegangen, das GPS des Interventionalisten. Es erlaubt, während des Eingriffs die Position der verwendeten medizinischen Geräte mit hoher zeitlicher und örtlicher Auflösung dreidimensional im Raum zu bestimmen (Franz, Haidegger et al. 2014). Dabei ist für die Ortsbestimmung keine erneute Bildgebung notwendig, es kann auf einmal aufgenommene Daten zurückgegriffen werden. Dies ist besonders für Bildgebungsmodalitäten interessant, die nicht beliebig oft durchgeführt werden können, weil sie z.B. langwierig (MRT, PET), strahlungsintensiv (CT, PET) oder anderweitig schädigend für den Patienten (Kontrastmittelgabe) sind (Wood, Locklin et al. 2007).

Wie bei jeder neu eingeführten Technologie ist es äußerst wichtig, die Möglichkeiten und Grenzen des Verfahrens genau zu studieren, um eine korrekte Indikationsstellung zu gewährleisten und eine optimale Nutzung der Technologie zu ermöglichen. Bei der elektromagnetischen Navigation, welche gegenüber den früheren Verfahren den Vorteil des direkten Tracking der Instrumentenspitze erlaubt, sind vorrangig die Umgebungscharakteristika von Bedeutung. Das Tracking selbst kann bei geeigneter Anpassung der Registrierung auf Basis jeder Modalität, wie z.B. CT, MRT oder Projektionsradiographie durchgeführt werden (Kucukkaya, Aribal et al. 2016, Rajagopal und Venkatesan 2016). Da aber metallische Objekte im

Untersuchungsbereich die Navigationsgenauigkeit negativ beeinflussen können (Poulin und Amiot 2002), muss für jede neue Modalität genau untersucht werden, inwiefern die verwendeten Geräte Einfluss auf das elektromagnetische Feld nehmen (Stevens, Conditt et al. 2010, Putzer, Arco et al. 2016). In den ersten beiden Arbeiten wird in tierexperimentellen Versuchsreihen überprüft, inwieweit EMT in zwei häufigen Interventionsumgebungen, der Computertomographie und der Flachdetektor-CT-Umgebung einsetzbar ist.

Die ersten Arbeiten zum Thema EMT wurden mit herkömmlichen FDCT-Geräten durchgeführt (Meyer, Peter et al. 2008), hierbei ist allerdings das Field-of-View durch die Detektorgröße begrenzt. Da im Abbildungsvolumen nicht nur die Zielstruktur, sondern auch die außerhalb des Körpers angebrachte Registrierungsplatte abgebildet werden muss, kann dies für tief gelegene Zielorgane die Prozedur unmöglich machen. Vorteil der FDCT ist, dass ohnehin für die FDCT-Bildgebung eine röntgendurchlässige, meist aus Karbonfasern gefertigte Patientenliege notwendig ist, welche elektromagnetische Felder nicht beeinflusst (Vogl, Naguib et al. 2009). Zusätzlich kann der für die Bildgebung verwendete C-Arm leicht aus dem Untersuchungsfeld bewegt werden, so dass man ohne weitere Patientenbewegung eine metallfreie Umgebung für das EMT schaffen kann. In **Originalarbeit 1** und **Originalarbeit 2** wurden im kliniknahen Umfeld sowohl der Einsatz im Computertomographen als auch der Einsatz im roboterarm-basierten Flachdetektor-CT untersucht. Beide Modalitäten zeichnen sich durch ein im Vergleich zum C-Arm basierten Flachdetektor-CT größeres Abbildungsvolumen aus. In **Originalarbeit 1** wurde mit der CT-Umgebung der *de facto* Standard für interventionell radiologische nadelbasierte Eingriffe auf die Eignung zum

EMT untersucht. Nicht überraschend war das große FoV ideal, um die EMT-Eingriffe zu unterstützen. Auf diese Art und Weise konnten sowohl im Phantom, als auch im *ex vivo* und *in vivo* Versuch hohe Trackinggenauigkeiten ermittelt werden.

Die Bedenken, dass die nicht metallfreie Umgebung im CT zu ungenauer Positionierung der nachverfolgten Instrumente führt, konnte somit – soweit es der Untersuchungsaufbau zulässt – entkräftet werden.

Computertomographische Datensätze werden zur Steuerung von bronchoskopischen Eingriffen relativ weit verbreitet eingesetzt. Hierbei wird allerdings meist der Trachealbaum zur Landmarken-Registrierung der Bildgebung während des Eingriffs verwendet (Mori, Deguchi et al. 2008, Sorger, Hofstad et al. 2016, Jaeger, Franz et al. 2017). Dadurch ist es weder notwendig, die Intervention im CT-Raum durchzuführen, noch müssen externe Registrierung-Fiducials am Patienten angebracht werden (Brownback, Quijano et al. 2012, Leong, Ju et al. 2012, Reichl, Luo et al. 2013, Luo 2014). Somit entfällt die Problematik, dass der Eingriff auf dem CT-Tisch durchgeführt werden muss. Andere orthopädische Eingriffe, welche mittlerweile mit der gleichen Technik untersucht wurden, sind Pedikelschrauben-Platzierung (Ohnsorge, Kowalski et al. 2013, Hahn, Oezdemir et al. 2015), die Platzierung von Stellschrauben nach Beckenringfrakturen (Pishnamaz, Wilkmann et al. 2016) oder die EMT-Navigation von Handgelenkseingriffen unter Augmented-Reality-Technik (Zemirline, Agnus et al. 2013). Neben der roboterarmgestützten Variante gibt es andere, vergleichbare Systeme, welche eine intraoperative Bildgebung zur EMT-Navigation ermöglichen können (Zemirline, Agnus et al. 2013, Hecht, Kamphuis et al. 2016). Die in **Originalarbeit 2** erstmals dargelegte Lösung, das auf dem Roboterarm basierte

Flachdetektor-CT als Basisbildgebung für die elektromagnetische Navigation zu nützen, bietet einige Vorteile gegenüber den bisher verwendeten Ansätzen (Wood, Zhang et al. 2005, Meyer, Peter et al. 2008). Gegenüber der C-Arm Bildgebung kann von einer höheren Bildqualität, einer schnelleren Bildgebung und einer besseren Kontrollierbarkeit der Positionierung des Systems ausgegangen werden. Gleichzeitig bleiben alle Vorteile der metallfreien Umgebung erhalten, so dass EMT im Prinzip uneingeschränkt eingesetzt werden kann. Die erzielten Ergebnisse wurden in späteren Arbeiten, die vergleichbare Probleme angingen, bestätigt. So konnten Czerny et al. eine Genauigkeit von 0,35 mm zur Platzierung von Kirschnerdrähten im Kadavermodell erzielen (Czerny, Eichler et al. 2015).

Auch wenn die in **Originalarbeit 1 und 2** untersuchten Versuchsaufbauten den Anspruch erheben, möglichst kliniknah zu sein, ist die in **Originalarbeit 3** durchgeführte Analyse der Anwendung zur Bewertung der Navigationseffizienz eines solchen Systems am Patienten unerlässlich. Hierbei wurde belegt, dass sich eine Vielzahl von Interventionen mittels EMT erfolgreich durchführen lassen. Während zum Zeitpunkt der Untersuchung nur wenige Daten zu EMT-Tracking zur Verfügung standen, beispielsweise zur Nephrostoma-Anlage (Krombach, Mahnken et al. 2001), oder als Prototypen zur Navigation von Thermoablationen (Krucker, Xu et al. 2007), existieren nun eine Vielzahl von Arbeiten, welche den klinischen Einsatz von EMT untersuchen. In einer Studie zum Einsatz von EMT bei Biopsie/RFA (Krucker, Xu et al. 2011) mit 40 Patienten konnte eine Abweichung von  $3,8 \pm 2,3$  mm für die Registrierung erreicht werden, gut vergleichbar mit dem von uns erzielten Wert von  $3,1 \pm 2,1$  cm. In einer anderen Patientenkohorte konnte erfolgreich die Fusion von CT/Ultraschall mit

vor der Prozedur aufgenommenen PET/CT-Daten zur anschließenden EMT-Navigation gezeigt werden (Venkatesan, Kadoury et al. 2011). Die nicht durchführbaren Prozeduren lassen sich in beiden Fällen auf Probleme mit der Registrierung zurückführen. Dies unterstreicht eine Kernherausforderung der Navigation. Diese besteht in der zuverlässigen Herstellung der Relation der Koordinatensysteme der Bildgebung und des Navigationsgeräts, ohne diese kann ein Tracking nicht reproduzierbar stattfinden (Wood, Locklin et al. 2007). Unsere Fehlerquote ist mit 8,0% vergleichbar mit der Kohorte aus Bethesda bei der in 2 der 40 Fälle (5,0%) Probleme mit der Registrierung auftraten. Weitere technische Verbesserungen, wie zum Beispiel die Integration der Navigation mit der Bildmodalität und somit der Verzicht auf bewegliche Registrierungsplatten könnten hier Abhilfe schaffen. EMT hat sich, möglicherweise aufgrund des zwar kurzen (5,8 + 7,3 min), aber doch vorhandenen Vorbereitungsaufwands und der damit verbundenen Kosten, im untersuchten Setting nicht weit verbreitet. Eine Anwendung, bei der die EMT relativ weit verbreitet zum Einsatz kommt, ist die MR/TRUS-Fusionsbiopsie (Xu, Kruecker et al. 2008, Pinto, Chung et al. 2011, Hu, Kasivisvanathan et al. 2017, Jelidi, Ohana et al. 2017), unter Umständen, da hier die EMT-Technologie bereits fest im Ultraschallkopf verbaut ist und somit vorgenannte Nachteile weitgehend entfallen.

### **3.2 Neue Methoden der elektromagnetischen Navigation für die endovaskuläre Anwendung**

In **Originalarbeit 4** wird der Versuch unternommen, die spezifischen Vorteile der elektromagnetischen Navigation unter Berücksichtigung der Erkenntnisse aus den Studien der **Originalarbeiten 1-3** zur Konzeption und Entwicklung neuartiger Eingriffe zu nutzen. Besonders zwei Eigenschaften kamen dabei zum Tragen, zum einen die

Möglichkeit mehrere flexible Instrumente direkt an der Spitze zu tracken und somit eine strahlenfreie, exakte Nachverfolgung der Instrumente im Körper zu erreichen, zum anderen die Möglichkeit vor der Intervention erhobene Datensätze immer wieder als Basis für die Darstellung der Instrumentenlokalisierung zu nutzen.

Die Durchführung der EMT-gesteuerten TIPSS-Anlage hat den Vorteil, dass im Gegensatz zur indirekten Visualisierung der Pfortader bei der herkömmlichen TIPSS-Prozedur - welche hohe Kontrastmittelmengen erfordert und häufig nur die Pfortaderhauptäste darstellt - ein 3D-Volumendatensatz in portalvenöser Phase verwendet werden kann. Zudem kann bei der EMT-gesteuerten TIPSS die volle Auflösung dieses Volumendatensatzes immer wieder für die Steuerung herangezogen werden. Die prinzipielle Durchführbarkeit der EMT-Steuerung eines portosystemischen Shunts wurde in einer früheren Arbeit bereits dargestellt (Wood, Zhang et al. 2005), allerdings wurde hier kein elektromagnetisch verfolgbarer TIPSS-Katheter zur transjugulären Shuntanlage verwendet, sondern die TIPSS über einen perkutanen Zugang mittels einer EMT-Nadel durchgeführt. Es sind weitere Einsatzgebiete für diese Technologien vorstellbar, z.B. wäre eine elektromagnetisch gesteuerte transjuguläre Leberbiopsie bei Patienten mit absoluten Kontraindikationen für perkutane Biopsien denkbar. Ebenso könnte das EM-Tracking für die exakte Platzierung von Aortenprothesen verwendet werden. Auch die Durchführung der *in situ* Aortenfenestrierung könnte Vorteile für den Patienten bieten. So können bei vielen Notfallpatienten mit ausgedehnten abdominellen Aortenaneurysmen und erhöhtem Risiko für die Ruptur des Aneurysmas entweder durch die juxtarenale Lage oder andere von der Norm abweichende anatomische Gegebenheiten keine

Standardprothesen eingesetzt werden. Zwar besteht die Möglichkeit individuell angepasste Prothesen fertigen zu lassen, bei Patienten mit erhöhtem Rupturrisiko oder bereits beginnend rupturierten Aneurysmen steht die Zeit hierfür aber nicht zur Verfügung (Crawford, Sanford et al. 2016). In diesen Fällen könnte das untersuchte Konzept eine Behandlungsmöglichkeit eröffnen.

Darüber hinaus zeigt die Umsetzung des Konzepts zur elektromagnetisch gesteuerten Aortenfenestrierung in **Originalarbeit 5** die technische Machbarkeit, aber auch weiter erforderliche Schritte, um die Prozedur erfolgreich klinisch umzusetzen. Die Studie kombiniert erfolgreich die Konzepte des im Hybrid-OP eingesetzten Flachdetektor-CTs mit der in **Originalarbeit 4** vorgestellten vaskulären elektromagnetischen Navigation eines Lenkkatheters und eines Führungsdrahtes zur *in situ* Punktion eines fenestrierbaren Aortengrafts im gesunden Tiermodell. Es konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, den in die Aorta eingebrachten Stentgraft nach Überdeckung der Nierenarterien, die nun keiner Kontrastmittelangiographie mehr zugänglich sind, über EMT zu lokalisieren und anschließend an der gewünschten Stelle zu antegrad zu reperfundieren. Diese *in situ* Fenestrierung, welche in retrograder Richtung in einigen Arbeiten am Aortenbogen beschrieben wird (Tan, Coulter et al. 2016, Abi-Chaker, Jones et al. 2017, Coscas, Javerliat et al. 2017, Hu, Wang et al. 2017), kann somit mittels EMT auch an abdominalen Gefäßabgängen durchgeführt werden, bei denen eine direkte retrograde Punktion des Gefäßes nicht möglich ist. Es gibt einige Alternativen zur *in situ* Fenestrierung, wie zum Beispiel die Verwendung von vorfenestrierten Stentgrafts (Georgiadis, van Herwaarden et al. 2016), die Fenestrierung der Stentgrafts außerhalb des Patienten (Tsilimparis, Heidemann et al.

2017), die Verwendung von individuell gefertigten Prothesen oder die Sicherung von Abgängen über die Chimney- oder Periskop-Technik (Caradu, Morin et al. 2017).

Die in der Studie herausgearbeiteten weiteren Schritte sind: Die erreichten Prozedurzeiten weiter zu verringern, da die im Experiment erzielten Werte von durchschnittlich  $10,5 \pm 9,2$  min für die Fenestrierung und  $32,7 \pm 17,5$  min für die Reperfusion über dem allgemein als tolerabel akzeptierten Wert von 30 min liegen (Novick 1983). Um eine einfache Punktion zu ermöglichen, wurde der verwendete Stentgraft aus einem Material mit geringerer Fadendichte per Hand gefertigt, es ist nun notwendig diesen durch eine industriell gefertigte Lösung zu ersetzen und die Strapazierfähigkeit des Materials zu untersuchen. Andere Gruppen haben gezeigt, dass entsprechende Lösungen durchaus von Dauer sein können (Canaud, Morishita et al. 2017). Weiterhin sind Experimente im pathologischen Tiermodell mit induziertem abdominellen Aortenaneurysma notwendig, besonders um die EMT-gestützte Überbrückung des ausgeschalteten Aneurysmasacks zu testen.

### **3.3 Direkte Navigation von Eingriffen durch MRT-Steuerung**

In **Originalarbeit 6** wurde untersucht, ob die MRT-gesteuerte, transperineale Prostatabiopsie bei Patienten mit unklarer Diagnose zur klinischen Entscheidungsfindung beitragen kann. Diese Studie ist die erste umfangreiche klinische Darstellung der transperinealen MRT-gesteuerten Prostatabiopsie, welche zuvor nur an einzelnen Fällen oder als Beschreibung der technischen Voraussetzungen dargestellt wurde (Cormack, D'Amico et al. 2000, Cormack, Kooy et al. 2000, D'Amico, Tempany et al. 2000, Blumenfeld, Hata et al. 2007, Fedorov, Tuncali et al. 2012, Tokuda, Tuncali et al. 2012). Es wurden 90 Eingriffe in einem gemischten

Patientenkollektiv untersucht, entweder als Erstdiagnostik (n=52, 57,8%), als Überprüfung einer Active Surveillance-Situation (n=13, 14,4%) oder zur Diagnose eines Rezidivs nach Behandlung (n=25, 27,8%). In allen Gruppen konnte ein klinisch relevanter Anteil an Tumoren diagnostiziert werden. Insbesondere ist bemerkenswert, dass in der Gruppe der Eingriffe bei Patienten ohne vorherige Diagnose in 48,1% der Fälle eine Tumorerstdiagnose gestellt werden konnte, und von diesen Tumoren 80,0% mit mindestens einer Gleason-Komponente „4“ als klinisch signifikant eingestuft werden konnten (Kattan, Eastham et al. 2003). Bei den Patienten unter Active Surveillance konnte in 62,5% der Fälle ein klinisch signifikanter Tumor (3+4 oder höher) gefunden werden, der eine Änderung des Therapieregimes erfordert.

Im Vergleich zu anderen Arbeitsgruppen nimmt die transperineale MRT-gesteuerte Prostatabiopsie eine Sonderstellung ein. Die meisten untersuchten Studien wählen einen transrektalen Zugangsweg (Moore, Robertson et al. 2013, Nelson, Harvey et al. 2013, Robertson, Emberton et al. 2013), unter Umständen da hier ein kommerziell erhältliches System weit verbreitet ist. Im Vergleich zum transrektalen Zugang ist beim transperinealen Zugang besonders hervorzuheben, dass in unserer untersuchten Kohorte keine periinterventionellen Infekte in der untersuchten Eingriffsreihe aufgetreten sind. Dies steht im Vergleich zu den 3-11% periinterventionellen Infekten bis hin zur Urosepsis, die bei transrektalen Biopsien berichtet werden (Djavan, Waldert et al. 2001, Loeb, Carter et al. 2011, Zaytoun, Vargo et al. 2011). Dieses Ergebnis wurde auch in einer späteren Metastudie bestätigt (Borghesi, Ahmed et al. 2017), die dem transperinealen Zugang eine niedrige Rate an Infektionen bescheinigt. In der gleichen Studie wird eine relativ erhöhte Rate an Harnverhalten für den

transperinealen Zugang vermutet, dies ist möglicherweise dem zum Harnleiter axialen Punktionsweg geschuldet. Die Detektionsrate ist mit 56,7% (51 von 90 Patienten) im oberen Bereich der aktuell publizierten Werte von 41% (Hoeks, Schouten et al. 2012), 56,2% (Shakir, George et al. 2014), 59% (Hambrock, Somford et al. 2010). Von den untersuchten 332 Targets waren 97 positiv (29,2%), was die aus der Literatur bekannte, gegenüber der reinen TRUS (ca. 10%) erhöhte Rate an positiven Biopsien bestätigt (Wegelin, van Melick et al. 2017).

Die in dieser Studie verwendete Technologie wurde in nachfolgenden Arbeiten weiter verfeinert, z.B. durch automatische Registrierungstechniken (Behringer, Herz et al. 2016) und MRT-kompatible robotische Steuerung (Tilak, Tuncali et al. 2015, Eslami, Shang et al. 2016). Limitierungen der Studie bestehen insbesondere im monozentrischen Ansatz, der einen Vergleich der Erfahrungen mit unterschiedlichen Geräten, Teams und Zuweisern hinsichtlich der Erkennungsraten und der Patientenerfahrung erschwert. Die Untersuchung der Erkennungsrate basiert lediglich auf den Biopsieergebnissen, eine bessere Bestimmung der falsch-negativ Rate wäre mit Saturationsbiopsien oder Whole-Mount-Pathologieergebnissen (Fedorov, Penzkofer et al. 2015) möglich gewesen. Dies ist beispielsweise mittlerweile in der PROMIS-Studie durchgeführt worden (Ahmed, El-Shater Bosaily et al. 2017). Die Heterogenität der einzelnen Patientengruppen ist eine weitere Limitierung, insbesondere da nur wenige Patienten unter Active Surveillance standen, was die Aussagekraft für diese Gruppe mindert.

## 4 Zusammenfassung

Diese Arbeit hatte zum Gegenstand, die Genauigkeit und Effizienz der Steuerung von Eingriffen auf Basis von elektromagnetischer Navigation und Magnetresonanztomographie zu untersuchen und zu optimieren, sowie das Einsatzgebiet der elektromagnetischen Navigation zu erweitern.

In **Originalarbeit 1** wurde der Einsatz der elektromagnetischen Navigation auf Basis von computertomographischen Bilddaten untersucht. In mehreren Versuchsreihen zu minimalinvasiven Wirbelsäuleneingriffen im Phantom- und Schweinmodell konnte eine hohe Genauigkeit des Verfahrens festgestellt werden. Zudem wurden Einflussgrößen wie die korrekte und konstante Registrierung und eine Kontrolle der Atemexkursion als essentiell für eine erfolgreiche Navigation identifiziert.

**Originalarbeit 2** setzte sich mit der elektromagnetischen Navigation im roboterarm-basierten Flachdetektor-CT auseinander. Es war die erste Beschreibung der Kombination beider Methoden. Unter Verwendung des zuvor etablierten Phantom- und *ex vivo* Modells zur Bestimmung der Genauigkeit zeigte sich, dass das große Bildvolumen der vor allem im Hybrid-OP verwendeten roboterarm-basierten Flachdetektor-CT gut geeignet ist, als Basis für die elektromagnetische Navigation zu dienen. Es konnte eine zur CT-Umgebung vergleichbare Genauigkeit gefunden und somit das potentielle Anwendungsgebiet für die elektromagnetische Navigation erweitert werden.

In **Originalarbeit 3** wurde die Anwendung der elektromagnetischen Navigation im klinischen Alltag untersucht, insbesondere im Hinblick auf die Effizienz, Genauigkeit und Strahlensparnis. In einer Kohorte von 25 Eingriffen wurde die Durchführung

einer Reihe von Interventionen analysiert. Eine hohe Genauigkeit, vergleichsweise rasche Durchführbarkeit der Interventionen und eine Strahlensparnis im Vergleich zu konventionell CT-geführten Interventionen wurden bestätigt. Wiederum konnte gezeigt werden, dass die Konstanz der Registrierung, insbesondere die Fixierung der Registrierplatte am Patienten, einen zentralen Einfluss auf den Erfolg der Intervention hat.

**Originalarbeit 4** beschäftigte sich mit der Weiterentwicklung der elektromagnetischen Navigation, welche im Gegensatz zu früheren Technologien eine direkte Nachverfolgung von Instrumentenspitzen, wie zum Beispiel für die Navigation von Kathetern notwendig, unterstützt. In dieser Arbeit wurden Interventionskonzepte erstellt, um zwei komplexe katheterbasierte Eingriffe durchzuführen: Die elektromagnetisch navigierte *in situ* Fenestrierung von Aortenprothesen bei juxtarenalen Aortenaneurysmen und die elektromagnetisch navigierte Anlage von transjugulären portosystemischen Shunts. Zusätzlich zur Ausarbeitung der Konzepte wurden das dazugehörige Instrumentarium und die entsprechende Hard- und Software entwickelt.

In **Originalarbeit 5** wurde die *in situ* Aortenfenestrierung *in vivo* umgesetzt. In einer tierexperimentellen Reihe mit 14 Fenestrierungsvorgängen unter dem neu entwickelten Konzept und dem dazugehörigen Instrumentarium konnten 93% der Versuche erfolgreich abgeschlossen werden. Somit wurde die Machbarkeit der *in situ* Aortenfenestrierung im Tiermodell belegt. Zudem erfolgte die Identifikation notwendiger Schritte zur weiteren Translation der Technologie.

In **Originalarbeit 6** wurde schließlich die direkte Navigation von Prostatastanziobiopsien im Magnetresonanztomographen untersucht. Dazu erfolgte die erstmalige Analyse einer Kohorte von 90 in-bore, transperinealen MRT-gesteuerten Prostatabiopsien analysiert. Die Biopsien wurden in einer heterogenen Gruppe von Patienten mit Verdacht auf Prostatakarzinom und bisher erfolgloser Diagnostik, Patienten nach Behandlung eines Prostatakarzinoms und Patienten unter Active Surveillance durchgeführt und nach Subgruppen getrennt untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass diese Methode komplikationsarm und mit einer hohen Detektionsrate durchführbar ist. Insbesondere wurde eine hohe Zahl an klinisch relevanten Tumoren diagnostiziert.

Zusammenfassend wurden präklinische und klinische bildgesteuerte Eingriffe im Phantom, Tiermodell und im Patienteneinsatz untersucht. Durch die Erkenntnisse zur Genauigkeit und Effizienz konnte ein Beitrag zur Einordnung des Nutzens der einzelnen Methoden geleistet werden.

## 5 Liste der in dieser Habilitation zusammengefassten Veröffentlichungen

1. Bruners P., **Penzkofer T.**, Nagel M., Elfring R., Gronloh N., Schmitz-Rode T., Günther RW., Mahnken AH. *Electromagnetic tracking for CT-guided spine interventions: phantom, ex-vivo and in-vivo results*. Eur Radiol. 2009 Apr;19(4):990-4. doi: 10.1007/s00330-008-1227-z.
2. **Penzkofer, T.**, P. Isfort, P. Bruners, C. Wiemann, Y. Kyriakou, W.A. Kalender, R.W. Günther, T. Schmitz-Rode, und A.H. Mahnken, *Robot arm based flat panel CT-guided electromagnetic tracked spine interventions: phantom and animal model experiments*. Eur Radiol, 2010. 20(11): p. 2656-62.
3. **Penzkofer, T.**, P. Bruners, P. Isfort, F. Schoth, R.W. Günther, T. Schmitz-Rode, und A.H. Mahnken, *Free-hand CT-based electromagnetically guided interventions: accuracy, efficiency and dose usage*. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2011. 20(4): p. 226-33.
4. **Penzkofer, T.\***, P. Isfort\*, H.S. Na, C. Wilkmann, S. Osterhues, A. Besting, C. Hänisch, S. Bisplinghoff, J. Jansing, S. von Werder, J. Gooding, M. de la Fuente, A.H. Mahnken, C. Disselhorst-Klug, T. Schmitz-Rode, C.K. Kuhl, und P. Bruners, *Technical concepts for vascular electromagnetic navigated interventions: aortic in situ fenestration and transjugular intrahepatic porto-systemic shunts*. Biomed Tech, 2014. 59(2): p. 153-63. \*geteilte Erstautorschaft
5. **Penzkofer, T.**, H.-S. Na, P. Isfort, C. Wilkmann, S. Osterhues, A. Besting, C. Hänisch, S. Bisplinghoff, J. Jansing, S. von Werder, J. Gooding, M. de la

Fuente, A.H. Mahnken, C. Disselhorst-Klug, T. Schmitz-Rode, C. Kuhl, P. Bruners *Electromagnetically Navigated In Situ Fenestration of Aortic Stent Grafts: Pilot Animal Study of a Novel Fenestrated EVAR Approach* Cardiovasc Intervent Radiol. 2017 Aug 18, Epub ahead of print

6. **Penzkofer, T.**, K. Tuncali, A. Fedorov, S.E. Song, J. Tokuda, F. Fennessy, M. Vangel, A. Kibel, R. Mulkern, W. Wells, N. Hata, und C.M. Tempany *Transperineal in-bore 3T MRI-guided prostate biopsy: A prospective clinical observational study*, Radiology. 2015 Jan;274(1):170-80

## 6 Literaturverzeichnis

Abi-Chaker, A. M., K. M. Jones, P. Sanchez, J. Sasson, X. Li und J. Rey (2017).

"Successful Revascularization of Aortic Arch in a 39-Year-Old Blunt Trauma Patient with Acute Diffuse Axonal Injury without the Use of Systemic Anticoagulation." Ann Vasc Surg **44**: 418 e411-418 e415.

Abi-Jaoudeh, N., J. Kruecker, S. Kadoury, H. Kobeiter, A. M. Venkatesan, E. Levy und B. J. Wood (2012). "Multimodality image fusion-guided procedures: technique, accuracy, and applications." Cardiovasc Intervent Radiol **35**(5): 986-998.

Ahmed, H. U., A. El-Shater Bosaily, L. C. Brown, R. Gabe, R. Kaplan, M. K. Parmar, Y. Collaco-Moraes, K. Ward, R. G. Hindley, A. Freeman, A. P. Kirkham, R. Oldroyd, C. Parker, M. Emberton und P. s. group (2017). "Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study." Lancet **389**(10071): 815-822.

Al-Sakere, B., F. Andre, C. Bernat, E. Connault, P. Opolon, R. V. Davalos, B. Rubinsky und L. M. Mir (2007). "Tumor ablation with irreversible electroporation." PLoS One **2**(11): e1135.

Bahner, F. (1953). "[On relative and absolute localization, superposition of roentgen pictures]." Klin Wochenschr **31**(3-4): 93-94.

Baum, R. A. und S. Baum (2014). "Interventional radiology: a half century of innovation." Radiology **273**(2 Suppl): S75-91.

Behringer, P. A., C. Herz, T. Penzkofer, K. Tuncali, C. M. Tempany und A. Fedorov (2016). "Open-Source Platform for Prostate Motion Tracking During in-Bore Targeted MRI-Guided Biopsy." Clin Image Based Proced **9401**: 122-129.

Blumenfeld, P., N. Hata, S. DiMaio, K. Zou, S. Haker, G. Fichtinger und C. M. Tempany (2007). "Transperineal prostate biopsy under magnetic resonance image

guidance: a needle placement accuracy study." J Magn Reson Imaging **26**(3): 688-694.

Borghesi, M., H. Ahmed, R. Nam, E. Schaeffer, R. Schiavina, S. Taneja, W. Weidner und S. Loeb (2017). "Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy." Eur Urol **71**(3): 353-365.

Brownback, K. R., F. Quijano, H. E. Latham und S. Q. Simpson (2012). "Electromagnetic navigational bronchoscopy in the diagnosis of lung lesions." J Bronchology Interv Pulmonol **19**(2): 91-97.

Büchner, H. (1967). Möglichkeiten zur Messung der wahren Objektlage (Röntgenlokalisation). Allgemeine Röntgendiagnostische Methodik Roentgen Diagnostic Procedures, Springer: 182-219.

Canaud, L., K. Morishita, T. Gandet, J. Sfeir, S. Bommart, P. Alric und M. Mandelli (2017). "Homemade fenestrated stent-graft for thoracic endovascular aortic repair of zone 2 aortic lesions." J Thorac Cardiovasc Surg(ePub 2017/09/05).

Caradu, C., J. Morin, M. Poirier, D. Midy und E. Ducasse (2017). "Monocentric Evaluation of Chimney Versus Fenestrated Endovascular Aortic Repair for Juxtarenal Abdominal Aortic Aneurysm." Ann Vasc Surg **40**: 28-38.

Chang, D. T., B. Challacombe und N. Lawrentschuk (2013). "Transperineal biopsy of the prostate--is this the future?" Nat Rev Urol **10**(12): 690-702.

Cormack, R. A., A. V. D'Amico, N. Hata, S. Silverman, M. Weinstein und C. M. Tempany (2000). "Feasibility of transperineal prostate biopsy under interventional magnetic resonance guidance." Urology **56**(4): 663-664.

Cormack, R. A., H. Kooy, C. M. Tempany und A. V. D'Amico (2000). "A clinical method for real-time dosimetric guidance of transperineal 125I prostate implants using interventional magnetic resonance imaging." Int J Radiat Oncol Biol Phys **46**(1): 207-214.

Coscas, R., I. Javerliat, H. Lamas, A. Mlynski, O. Goeau-Brissonniere und M. Coggia (2017). "Results of In situ Fenestration by Contralateral Iliac Route for Conversion of aorto-uni-iliac Stentgrafts into Bifurcated Stentgrafts." Ann Vasc Surg **38**: e30.

Crawford, S. A., R. M. Sanford, T. L. Forbes, C. H. Amon und M. G. Doyle (2016). "Clinical outcomes and material properties of in situ fenestration of endovascular stent grafts." J Vasc Surg **64**(1): 244-250.

Criado, F. J., T. J. Fogarty und P. Patten (1993). "New expandable access sheath for endovascular visualization and repair." Cardiovasc Surg **1**(1): 61-63.

Czerny, C., K. Eichler, Y. Croissant, B. Schulz, G. Kronreif, R. Schmidt, M. von Roden, C. Schomerus, T. J. Vogl, I. Marzi und S. Zangos (2015). "Combining C-arm CT with a new remote operated positioning and guidance system for guidance of minimally invasive spine interventions." J Neurointerv Surg **7**(4): 303-308.

D'Amico, A. V., C. M. Tempany, R. Cormack, N. Hata, M. Jinzaki, K. Tuncali, M. Weinstein und J. P. Richie (2000). "Transperineal magnetic resonance image guided prostate biopsy." J Urol **164**(2): 385-387.

Dake, M. D., D. C. Miller, C. P. Semba, R. S. Mitchell, P. J. Walker und R. P. Liddell (1994). "Transluminal placement of endovascular stent-grafts for the treatment of descending thoracic aortic aneurysms." N Engl J Med **331**(26): 1729-1734.

Dale, W. A. (1962). "Endovascular suction catheters for thrombectomy and embolectomy." J Thorac Cardiovasc Surg **44**: 557-558.

Djavan, B., M. Waldert, A. Zlotta, P. Dobronski, C. Seitz, M. Remzi, A. Borkowski, C. Schulman und M. Marberger (2001). "Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study." J Urol **166**(3): 856-860.

Donovan, J. L., F. C. Hamdy, J. A. Lane, M. Mason, C. Metcalfe, E. Walsh, J. M. Blazeby, T. J. Peters, P. Holding, S. Bonnington, T. Lennon, L. Bradshaw, D. Cooper, P. Herbert, J. Howson, A. Jones, N. Lyons, E. Salter, P. Thompson, S. Tidball, J.

Blaikie, C. Gray, P. Bollina, J. Catto, A. Doble, A. Doherty, D. Gillatt, R. Kockelbergh, H. Kynaston, A. Paul, P. Powell, S. Prescott, D. J. Rosario, E. Rowe, M. Davis, E. L. Turner, R. M. Martin, D. E. Neal und T. S. G. Protec (2016). "Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer." N Engl J Med **375**(15): 1425-1437.

Durand, P., A. Moreau-Gaudry, A. S. Silvent, J. Frandon, E. Chipon, M. Medici und I. Bricault (2017). "Computer assisted electromagnetic navigation improves accuracy in computed tomography guided interventions: A prospective randomized clinical trial." PLoS One **12**(3): e0173751.

Elfring, R., M. de la Fuente und K. Radermacher (2010). "Assessment of optical localizer accuracy for computer aided surgery systems." Comput Aided Surg **15**(1-3): 1-12.

Eslami, S., W. Shang, G. Li, N. Patel, G. S. Fischer, J. Tokuda, N. Hata, C. M. Tempany und I. Iordachita (2016). "In-bore prostate transperineal interventions with an MRI-guided parallel manipulator: system development and preliminary evaluation." Int J Med Robot **12**(2): 199-213.

Fedorov, A., T. Penzkofer, M. S. Hirsch, T. A. Flood, M. G. Vangel, P. Masry, C. M. Tempany, R. V. Mulkern und F. M. Fennessy (2015). "The role of pathology correlation approach in prostate cancer index lesion detection and quantitative analysis with multiparametric MRI." Acad Radiol **22**(5): 548-555.

Fedorov, A., K. Tuncali, F. M. Fennessy, J. Tokuda, N. Hata, W. M. Wells, R. Kikinis und C. M. Tempany (2012). "Image registration for targeted MRI-guided transperineal prostate biopsy." J Magn Reson Imaging **36**(4): 987-992.

Frantz, D. D., A. D. Wiles, S. E. Leis und S. R. Kirsch (2003). "Accuracy assessment protocols for electromagnetic tracking systems." Phys Med Biol **48**(14): 2241-2251.

Franz, A. M., T. Haidegger, W. Birkfellner, K. Cleary, T. M. Peters und L. Maier-Hein (2014). "Electromagnetic tracking in medicine--a review of technology, validation, and applications." IEEE Trans Med Imaging **33**(8): 1702-1725.

Futterer, J. J., A. Briganti, P. De Visschere, M. Emberton, G. Giannarini, A. Kirkham, S. S. Taneja, H. Thoeny, G. Villeirs und A. Villers (2015). "Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature." Eur Urol **68**(6): 1045-1053.

Georgiadis, G. S., J. A. van Herwaarden, G. A. Antoniou, C. E. Hazenberg, A. D. Giannoukas, M. K. Lazarides und F. L. Moll (2016). "Systematic Review of Off-the-Shelf or Physician-Modified Fenestrated and Branched Endografts." J Endovasc Ther **23**(1): 98-109.

Grimwood, D. und J. Harvey-Lloyd (2016). "Reducing intraoperative duration and ionising radiation exposure during the insertion of distal locking screws of intramedullary nails: a small-scale study comparing the current fluoroscopic method against radiation-free, electromagnetic navigation." Eur J Orthop Surg Traumatol **26**(8): 867-876.

Günther, R. W., A. Bücken und G. Adam (1999). "Interventional magnetic resonance: realistic prospect or wishful thinking?" Cardiovasc Intervent Radiol **22**(3): 187-195.

Günther, R. W., D. Vorwerk, K. Bohndorf, I. Peters, A. el-Din und B. Messmer (1989). "Iliac and femoral artery stenoses and occlusions: treatment with intravascular stents." Radiology **172**(3): 725-730.

Haaga, J. R. (2005). "Interventional CT: 30 years' experience." Eur Radiol **15 Suppl 4**: D116-120.

Hahn, P., S. Oezdemir, M. Komp, A. Giannakopoulos, R. Kasch, H. Merk, D. Liermann, G. Godolias und S. Ruetten (2015). "Navigation of pedicle screws in the thoracic spine with a new electromagnetic navigation system: a human cadaver study." Biomed Res Int **2015**: 183586.

Hambrock, T., C. Hoeks, C. Hulsbergen-van de Kaa, T. Scheenen, J. Futterer, S. Bouwense, I. van Oort, F. Schroder, H. Huisman und J. Barentsz (2012).

"Prospective assessment of prostate cancer aggressiveness using 3-T diffusion-weighted magnetic resonance imaging-guided biopsies versus a systematic 10-core transrectal ultrasound prostate biopsy cohort." Eur Urol **61**(1): 177-184.

Hambrock, T., D. M. Somford, C. Hoeks, S. A. Bouwense, H. Huisman, D. Yakar, I. M. van Oort, J. A. Witjes, J. J. Futterer und J. O. Barentsz (2010). "Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen." J Urol **183**(2): 520-527.

Hecht, N., M. Kamphuis, M. Czabanka, B. Hamm, S. Konig, J. Woitzik, M. Synowitz und P. Vajkoczy (2016). "Accuracy and workflow of navigated spinal instrumentation with the mobile AIRO((R)) CT scanner." Eur Spine J **25**(3): 716-723.

Hidaka, H., H. Kobayashi, M. Ohyama, T. Maeda, K. Ikeda, M. Nakajo, T. Oyama, T. Sonoda, Y. Ito und S. Shinohara (1985). "[Transarterial chemoembolization therapy of hepatocellular carcinoma using anticancer agents (mitomycin C and/or adriamycin) suspended in lipiodol]." Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi **45**(11): 1430-1440.

Hoeks, C. M., M. G. Schouten, J. G. Bomers, S. P. Hoogendoorn, C. A. Hulsbergen-van de Kaa, T. Hambrock, H. Vergunst, J. P. Sedelaar, J. J. Futterer und J. O. Barentsz (2012). "Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers." Eur Urol **62**(5): 902-909.

Hu, X., Z. Wang, Z. Ren, R. Hu und H. Wu (2017). "Simplified total aortic arch replacement with an in situ stent graft fenestration technique for acute type A aortic dissection." J Vasc Surg **66**(3): 711-717.

Hu, Y., V. Kasivisvanathan, L. A. Simmons, M. J. Clarkson, S. A. Thompson, T. T. Shah, H. U. Ahmed, S. Punwani, D. J. Hawkes, M. Emberton, C. M. Moore und D. C. Barratt (2017). "Development and Phantom Validation of a 3-D-Ultrasound-Guided

System for Targeting MRI-Visible Lesions During Transrectal Prostate Biopsy." IEEE Trans Biomed Eng **64**(4): 946-958.

Jaeger, H. A., A. M. Franz, K. O'Donoghue, A. Seitel, F. Trauzettel, L. Maier-Hein und P. Cantillon-Murphy (2017). "Anser EMT: the first open-source electromagnetic tracking platform for image-guided interventions." Int J Comput Assist Radiol Surg **12**(6): 1059-1067.

Jayender, J., T. C. Lee und D. T. Ruan (2015). "Real-Time Localization of Parathyroid Adenoma during Parathyroidectomy." N Engl J Med **373**(1): 96-98.

Jelidi, A., M. Ohana, A. Labani, G. Alemann, H. Lang und C. Roy (2017). "Prostate cancer diagnosis: Efficacy of a simple electromagnetic MRI-TRUS fusion method to target biopsies." Eur J Radiol **86**: 127-134.

Jiang, X., S. Zhu, G. Feng, Z. Zhang, C. Li, H. Li, C. Wang und Y. Xu (2013). "Is an initial saturation prostate biopsy scheme better than an extended scheme for detection of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis." Eur Urol **63**(6): 1031-1039.

Jolesz, F. A. (1998). "Interventional and intraoperative MRI: a general overview of the field." J Magn Reson Imaging **8**(1): 3-7.

Kalra, S., S. Basourakos, A. Abouassi, M. Achim, R. J. Volk, K. E. Hoffman, J. W. Davis und J. Kim (2016). "The implications of ageing and life expectancy in prostate cancer treatment." Nat Rev Urol **13**(5): 289-295.

Kattan, M. W., J. A. Eastham, T. M. Wheeler, N. Maru, P. T. Scardino, A. Erbersdobler, M. Graefen, H. Huland, H. Koh, S. Shariat, K. M. Slawin und M. Ohori (2003). "Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors." J Urol **170**(5): 1792-1797.

Kettenbach, J., D. F. Kacher, A. R. Kanan, B. Rostenberg, J. Fairhurst, A. Stadler, K. Kienreich und F. A. Jolesz (2006). "Intraoperative and interventional MRI:

recommendations for a safe environment." Minim Invasive Ther Allied Technol **15**(2): 53-64.

Khadem, R., C. C. Yeh, M. Sadeghi-Tehrani, M. R. Bax, J. A. Johnson, J. N. Welch, E. P. Wilkinson und R. Shahidi (2000). "Comparative tracking error analysis of five different optical tracking systems." Comput Aided Surg **5**(2): 98-107.

Kickuth, R., C. Reichling, T. Bley, D. Hahn und C. Ritter (2015). "C-Arm Cone-Beam CT Combined with a New Electromagnetic Navigation System for Guidance of Percutaneous Needle Biopsies: Initial Clinical Experience." Rofu **187**(7): 569-576.

Krombach, G. A., A. Mahnken, J. Tacke, G. Staatz, S. Haller, C. C. Nolte-Ernsting, J. Meyer, P. Haage und R. W. Günther (2001). "US-guided nephrostomy with the aid of a magnetic field-based navigation device in the porcine pelvicaliceal system." J Vasc Interv Radiol **12**(5): 623-628.

Krucker, J., S. Xu, N. Glossop, A. Viswanathan, J. Borgert, H. Schulz und B. J. Wood (2007). "Electromagnetic tracking for thermal ablation and biopsy guidance: clinical evaluation of spatial accuracy." J Vasc Interv Radiol **18**(9): 1141-1150.

Krucker, J., S. Xu, A. Venkatesan, J. K. Locklin, H. Amalou, N. Glossop und B. J. Wood (2011). "Clinical utility of real-time fusion guidance for biopsy and ablation." J Vasc Interv Radiol **22**(4): 515-524.

Kucukkaya, F., E. Aribal, D. Tureli, H. Altas und H. Kaya (2016). "Use of a Volume Navigation Technique for Combining Real-Time Ultrasound and Contrast-Enhanced MRI: Accuracy and Feasibility of a Novel Technique for Locating Breast Lesions." AJR Am J Roentgenol **206**(1): 217-225.

Leong, S., H. Ju, H. Marshall, R. Bowman, I. Yang, A. M. Ree, C. Saxon und K. M. Fong (2012). "Electromagnetic navigation bronchoscopy: A descriptive analysis." J Thorac Dis **4**(2): 173-185.

Loeb, S., H. B. Carter, S. I. Berndt, W. Ricker und E. M. Schaeffer (2011). "Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare." J Urol **186**(5): 1830-1834.

Luo, X. (2014). "A bronchoscopic navigation system using bronchoscope center calibration for accurate registration of electromagnetic tracker and CT volume without markers." Med Phys **41**(6): 061913.

Meyer, B. C., O. Peter, M. Nagel, M. Hoheisel, B. B. Frericks, K. J. Wolf und F. K. Wacker (2008). "Electromagnetic field-based navigation for percutaneous punctures on C-arm CT: experimental evaluation and clinical application." Eur Radiol **18**(12): 2855-2864.

Miah, S., H. U. Ahmed, A. Freeman und M. Emberton (2016). "Does true Gleason pattern 3 merit its cancer descriptor?" Nat Rev Urol **13**(9): 541-548.

Moore, C. M., N. L. Robertson, N. Arsanious, T. Middleton, A. Villers, L. Klotz, S. S. Taneja und M. Emberton (2013). "Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review." Eur Urol **63**(1): 125-140.

Mori, K., D. Deguchi, T. Kitasaka, Y. Suenaga, Y. Hasegawa, K. Imaizumi und H. Takabatake (2008). "Improvement of accuracy of marker-free bronchoscope tracking using electromagnetic tracker based on bronchial branch information." Med Image Comput Comput Assist Interv **11**(Pt 2): 535-542.

Nelson, A. W., R. C. Harvey, R. A. Parker, C. Kastner, A. Doble und V. J. Gnanapragasam (2013). "Repeat prostate biopsy strategies after initial negative biopsy: meta-regression comparing cancer detection of transperineal, transrectal saturation and MRI guided biopsy." PLoS One **8**(2): e57480.

Novick, A. C. (1983). "Renal hypothermia: in vivo and ex vivo." Urol Clin North Am **10**(4): 637-644.

Ohnsorge, J. A., K. Kowalski, P. Bruners, M. Weisskopf, M. Luhmann, T. Penzkofer und U. Maus (2013). "[Electromagnetic navigation of transpedicular punctures: more precise than the standard?]." Orthopade **42**(3): 157-163.

Penzkofer, T. und F. A. Jolesz (2014). "Interventional radiology." Current Approaches in Image-Guided Therapy. London: Future Medicine Ltd: 3-4.

Pinto, P. A., P. H. Chung, A. R. Rastinehad, A. A. Baccala, Jr., J. Kruecker, C. J. Benjamin, S. Xu, P. Yan, S. Kadoury, C. Chua, J. K. Locklin, B. Turkbey, J. H. Shih, S. P. Gates, C. Buckner, G. Bratslavsky, W. M. Linehan, N. D. Glossop, P. L. Choyke und B. J. Wood (2011). "Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging." J Urol **186**(4): 1281-1285.

Pishnamaz, M., C. Wilkmann, H. S. Na, J. Pfeffer, C. Hanisch, M. Janssen, P. Bruners, P. Kobbe, F. Hildebrand, T. Schmitz-Rode und H. C. Pape (2016). "Electromagnetic Real Time Navigation in the Region of the Posterior Pelvic Ring: An Experimental In-Vitro Feasibility Study and Comparison of Image Guided Techniques." PLoS One **11**(2): e0148199.

Poulin, F. und L. P. Amiot (2002). "Interference during the use of an electromagnetic tracking system under OR conditions." J Biomech **35**(6): 733-737.

Putzer, D., D. Arco, B. Schamberger, F. Schanda, J. Mahlke, G. Widmann, P. Schullian, W. Jaschke und R. Bale (2016). "Comparison of Two Electromagnetic Navigation Systems For CT-Guided Punctures: A Phantom Study." Rofo **188**(5): 470-478.

Rajagopal, M. und A. M. Venkatesan (2016). "Image fusion and navigation platforms for percutaneous image-guided interventions." Abdom Radiol (NY) **41**(4): 620-628.

- Reichl, T., X. Luo, M. Menzel, H. Hautmann, K. Mori und N. Navab (2013). "Hybrid electromagnetic and image-based tracking of endoscopes with guaranteed smooth output." Int J Comput Assist Radiol Surg **8**(6): 955-965.
- Richter, G. M., T. Roeren, M. Roessle und J. C. Palmaz (1992). "Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt." Baillieres Clin Gastroenterol **6**(2): 403-419.
- Robertson, N. L., M. Emberton und C. M. Moore (2013). "MRI-targeted prostate biopsy: a review of technique and results." Nat Rev Urol **10**(10): 589-597.
- Rossi, S., M. Di Stasi, E. Buscarini, L. Cavanna, P. Quaretti, E. Squassante, F. Garbagnati und L. Buscarini (1995). "Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma." Cancer J Sci Am **1**(1): 73-81.
- Sabatelli, F. und J. Bahia (1989). "Review of CT-guided percutaneous needle biopsy." Pa Med **92**(4): 62-64.
- Sato, M., Y. Watanabe, S. Ueda, S. Iseki, Y. Abe, N. Sato, S. Kimura, K. Okubo und M. Onji (1996). "Microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma." Gastroenterology **110**(5): 1507-1514.
- Shakir, N. A., A. K. George, M. M. Siddiqui, J. T. Rothwax, S. Rais-Bahrami, L. Stamatakis, D. Su, C. Okoro, D. Raskolnikov, A. Walton-Diaz, R. Simon, B. Turkbey, P. L. Choyke, M. J. Merino, B. J. Wood und P. A. Pinto (2014). "Identification of threshold prostate specific antigen levels to optimize the detection of clinically significant prostate cancer by magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided biopsy." J Urol **192**(6): 1642-1648.
- Sopko, N. A. und A. L. Burnett (2016). "Erection rehabilitation following prostatectomy--current strategies and future directions." Nat Rev Urol **13**(4): 216-225.
- Sorger, H., E. F. Hofstad, T. Amundsen, T. Lango und H. O. Leira (2016). "A novel platform for electromagnetic navigated ultrasound bronchoscopy (EBUS)." Int J Comput Assist Radiol Surg **11**(8): 1431-1443.

- Stevens, F., M. A. Conditt, N. Kulkarni, S. K. Ismaily, P. C. Noble und D. R. Lionberger (2010). "Minimizing electromagnetic interference from surgical instruments on electromagnetic surgical navigation." Clin Orthop Relat Res **468**(8): 2244-2250.
- Tan, T. W., A. H. Coulter und W. W. Zhang (2016). "Percutaneous In situ Left Subclavian Artery Fenestration Using Reentry Catheter during Endovascular Thoracic Aortic Aneurysm Repair." Int J Angiol **25**(5): e77-e80.
- Tegtmeyer, C. J., T. J. Kofler und C. A. Ayers (1984). "Renal angioplasty: current status." AJR Am J Roentgenol **142**(1): 17-21.
- Tempny, C., S. Straus, N. Hata und S. Haker (2008). "MR-guided prostate interventions." J Magn Reson Imaging **27**(2): 356-367.
- Tilak, G., K. Tuncali, S. E. Song, J. Tokuda, O. Olubiyi, F. Fennessy, A. Fedorov, T. Penzkofer, C. Tempny und N. Hata (2015). "3T MR-guided in-bore transperineal prostate biopsy: A comparison of robotic and manual needle-guidance templates." J Magn Reson Imaging **42**(1): 63-71.
- Tokuda, J., K. Tuncali, I. Iordachita, S. E. Song, A. Fedorov, S. Oguro, A. Lasso, F. M. Fennessy, C. M. Tempny und N. Hata (2012). "In-bore setup and software for 3T MRI-guided transperineal prostate biopsy." Phys Med Biol **57**(18): 5823-5840.
- Tosoian, J. J., M. A. Gorin, A. E. Ross, K. J. Pienta, P. T. Tran und E. M. Schaeffer (2017). "Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations." Nat Rev Urol **14**(1): 15-25.
- Tsilimparis, N., F. Heidemann, F. Rohlfes, H. Diener, S. Wipper, E. S. Debus und T. Kolbel (2017). "Outcome of Surgeon-Modified Fenestrated/Branched Stent-Grafts for Symptomatic Complex Aortic Pathologies or Contained Rupture." J Endovasc Ther: 1526602817729673.
- Venkatesan, A. M., S. Kadoury, N. Abi-Jaoudeh, E. B. Levy, R. Maass-Moreno, J. Krucker, S. Dalal, S. Xu, N. Glossop und B. J. Wood (2011). "Real-time FDG PET

guidance during biopsies and radiofrequency ablation using multimodality fusion with electromagnetic navigation." Radiology **260**(3): 848-856.

Vogl, T. J., N. N. Naguib, N. E. Nour-Eldin, T. Lehnert und E. Mbalisike (2009). "[C-arm computed tomography for transarterial chemoperfusion and chemo-embolization of thoracic lesions]." Radiologe **49**(9): 837-841.

Wagenmann, A. (1921). Verwundungen mit Zurückbleiben des verletzenden Fremdkörpers (Fremdkörperverletzungen). Verletzungen des Auges, Springer: 1161-1634.

Wegelin, O., H. H. E. van Melick, L. Hooft, J. Bosch, H. B. Reitsma, J. O. Barentsz und D. M. Somford (2017). "Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique?" Eur Urol **71**(4): 517-531.

White, R. I., Jr. (1987). "Interventional radiology: reflections and expectations. The 1985 Eugene P. Pendergrass new horizons lecture." Radiology **162**(3): 593-600.

Wigfield, C. und C. Bolger (2001). "A technique for frameless stereotaxy and placement of transarticular screws for atlanto-axial instability in rheumatoid arthritis." Eur Spine J **10**(3): 264-268.

Wilt, T. J., K. M. Jones, M. J. Barry, G. L. Andriole, D. Culkin, T. Wheeler, W. J. Aronson und M. K. Brawer (2017). "Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer." N Engl J Med **377**(2): 132-142.

Woo, S., C. H. Suh, S. Y. Kim, J. Y. Cho und S. H. Kim (2017). "Diagnostic Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis." Eur Urol **72**(2): 177-188.

Wood, B. J., J. K. Locklin, A. Viswanathan, J. Kruecker, D. Haemmerich, J. Cebral, A. Sofer, R. Cheng, E. McCreedy, K. Cleary, M. J. McAuliffe, N. Glossop und J. Yanof

(2007). "Technologies for guidance of radiofrequency ablation in the multimodality interventional suite of the future." J Vasc Interv Radiol **18**(1 Pt 1): 9-24.

Wood, B. J., H. Zhang, A. Durrani, N. Glossop, S. Ranjan, D. Lindisch, E. Levy, F. Banovac, J. Borgert, S. Krueger, J. Kruecker, A. Viswanathan und K. Cleary (2005). "Navigation with electromagnetic tracking for interventional radiology procedures: a feasibility study." J Vasc Interv Radiol **16**(4): 493-505.

Xu, S., J. Kruecker, B. Turkbey, N. Glossop, A. K. Singh, P. Choyke, P. Pinto und B. J. Wood (2008). "Real-time MRI-TRUS fusion for guidance of targeted prostate biopsies." Comput Aided Surg **13**(5): 255-264.

Yusuf, S. W., S. C. Whitaker, T. A. Chuter, P. W. Wenham und B. R. Hopkinson (1994). "Emergency endovascular repair of leaking aortic aneurysm." Lancet **344**(8937): 1645.

Zaytoun, O. M., E. H. Vargo, R. Rajan, R. Berglund, S. Gordon und J. S. Jones (2011). "Emergence of fluoroquinolone-resistant Escherichia coli as cause of postprostate biopsy infection: implications for prophylaxis and treatment." Urology **77**(5): 1035-1041.

Zemirline, A., V. Agnus, L. Soler, C. L. Mathoulin, M. Obdeijn und P. A. Liverneaux (2013). "Augmented reality-based navigation system for wrist arthroscopy: feasibility." J Wrist Surg **2**(4): 294-298.

## 7 Danksagung

Zuvorderst möchte ich mich bei meinen klinischen Direktoren Frau Univ.-Prof. Christiane Kuhl, Herrn Univ.-Prof. Bernd Hamm und Herrn Univ.-Prof. Rolf W. Günther bedanken, die es mir ermöglicht haben, eine exzellente klinische und wissenschaftliche Ausbildung zu genießen. Ohne deren stets zuvorkommende Förderung wäre eine Umsetzung der Arbeiten nicht im Ansatz möglich gewesen.

Ganz besonders wird mir mein Mentor Herr Prof. Ferenc Jolesz in Erinnerung bleiben, der leider viel zu früh von uns gegangen ist. Mein besonderer Dank gilt auch Frau Prof. Clare Tempany-Afdhal, Frau Prof. Tina Kapur und Herrn Prof. Ron Kikinis, die mich während meines Aufenthalts in Boston stets unterstützt, gefördert und gefordert haben. Es war eine besondere Zeit, die ich immer in bester Erinnerung behalten werde.

Außerordentlicher Dank gilt Herrn Prof. Philipp Bruners, Herrn PD Dr. Peter Isfort, Herrn Hong-Sik Na, Herrn Dr. Christoph Wilkman, Herrn Univ.-Prof. Andreas H. Mahnken und Herrn Univ.-Prof. Thomas Schmitz-Rode, den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Interventionelle Radiologie der RWTH Aachen, mit der wir eine ganze Menge wissenschaftlicher Leistung in bester kollegialer und freundschaftlicher Atmosphäre vollbringen konnten.

Auch auf der anderen Seite des Atlantiks hatte ich das Glück mit hervorragenden Kollegen und Freunden zusammenzuarbeiten, Prof. Andriy Fedorov, Prof. Junichi Tokuda, Prof. Jayender Jagadeesan, Prof. Kemal Tuncali, Prof. Fiona Fennessy, Prof.

Robert Mulkern und Prof. Sandy Wells seien hier genannt, es war mir eine große Ehre und ein großes Vergnügen.

In Berlin freue ich mich jeden Tag über die Zusammenarbeit mit einer weiteren Gruppe an ausgezeichneten Kollegen, Herr Dr. Alexander Baur, Herr PD. Dr. Federico Colletini, Herr Dr. Matthias Haas, Frau Dr. Madhuri Rudolph, Herr Samy Mahjoub, Herr Dr. Sebastian Nagel, Herr PD Dr. Hannes Cash, Herr PD Dr. Patrick Asbach, Herr Nader Aldoj, Herr Dr. Keno Bressemer, Herr Dr. Florian Michallek und Herr Prof. Marc Dewey seien stellvertretend genannt. Auf das Geschaffte und viele neue Erkenntnisse in der Zukunft!

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinen Eltern und meiner Freundin, welche mich stets mit Rat und Tat auf die beste Art und Weise unterstützt haben.

## 8 Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité - Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

---

Datum

---

Unterschrift