

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

Fakultät Life Sciences



Bachelorarbeit

Magnetic Particle Imaging Technologie: Beschreibung der Funktionsweise und Anwendungspotenziale für die Bildgebung in der medizinischen Diagnostik

vorgelegt von

Hung Duc Nguyen

Matrikelnummer: XXXXXXXXXX

Studiengang: Medizintechnik B.Sc.

1. Gutachter: Prof. Dr. Udo van Stevendaal
2. Gutachter: Prof. Dr. Bernd Kellner

Hamburg, 04.01.2024 – 14.03.2024



Inhaltsverzeichnis

Selbstständigkeitserklärung.....	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
2 Grundlagen	2
2.1 Hintergrund, Aufbau und charakteristische Eigenschaften	2
2.2 Superparamagnetische Eisenoxid Nanopartikel	6
2.3 Langevin-Modell und Funktionsprinzip.....	11
2.3.1 Bildakquisition	13
2.3.2 Bildrekonstruktion.....	14
2.3.3 Determinanten der Bildqualität	16
2.4 Technischer Entwicklungsstand.....	18
2.4.1 Scale-Up von MPI.....	19
2.5 Anwendungspotenziale und -gebiete.....	22
2.5.1 Vaskuläre Bildgebung	22
2.5.2 Zelltherapie und -verfolgung	23
2.5.3 Krebsdiagnose	23
2.5.4 Theranostik.....	24
3 Methoden.....	26
4 Ergebnisse	27
5 Diskussion und Ausblick.....	28
Literaturverzeichnis.....	30



Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Hung Duc Nguyen, geboren am 15.02.1995 in Cottbus, dass diese Bachelorarbeit zur Vorlage beim Prüfungsamt der Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg (HAW) von mir in selbständiger Arbeit, unter Verwendung der angegebenen Quellen angefertigt wurde.

Hamburg, den 14.03.2024

Unterschrift

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Verschiedene Darstellungen des Magnetfelds eines axial magnetisierten Ringmagneten zur Veranschaulichung der Anordnung von magnetisierten Partikeln: Eisenpfeilspäne (links), Feldlinien (mittig), Kompassnadeln (rechts) [6].	3
Abb. 2: Schematische Darstellung des Einflusses des Selektionsfelds auf die Gesamtheit innenliegender magnetisierter Partikel [3].	4
Abb. 3: Hauptkomponenten und schematischer Spulenaufbau des MPI-Konzepts mit einem Sichtfeld im Zentrum eines zylindrischen Bohrers [7].	4
Abb. 4: Visualisierung der Detektion des magnetischen Kontrastmittels im menschlichen Körper [5].	5
Abb. 5: Magnetische Nanopartikel, synthetisiert am Institut für Medizintechnik der Universität Lübeck [8].	6
Abb. 6: Schematische Zeichnung eines kugelförmigen und mit Dextran beschichteten magnetischen Nanopartikels [8].	7
Abb. 7: MPI-Leistung von SPION-Kontrastmitteln für die MRT [8].	9
Abb. 8: MPI-Aufnahmen interpoliert auf MRT-Aufnahmen von Versuchen an Mäusen mittels SPIO-Injektion [11].	10
Abb. 9: Darstellung der Langevin-Funktion (a) und Punktverbreitungsfunktion (b) (Ableitung der Langevin-Funktion) mit Angabe der vollen Breite bei halber maximaler Höhe (FWHM = full width at half maximum) [12].	11
Abb. 10: Signalgenerierung bzw. Antwort magnetischer Partikel auf ein äußeres Magnetfeld [8].	13
Abb. 11: Visualisierung des Rekonstruktionsprozesses [7].	15
Abb. 12: Darstellung der drei Hauptgeometrien für MPI-Systeme (A: geschlossener Bohrungsscanner, B: offener Bohrungsscanner und C: einseitiger Scanner) [8].	18

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Kommerziell verwendete magnetische Tracer [9].	8
Tab. 2: Vergleich der Parameter verschiedener medizinischer Bildgebungsverfahren [7].	10
Tab. 3: Wichtigste Determinanten der Bildqualität und deren Auswirkung auf SRV und Auflösung [1].	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
EPR	Enhanced permeability and retention
FFL	Feldfreie Linie
FFP	Feldfreier Punkt
FOV	Field-of-View
FWHM	Full width at half maximum
MHT	Magnet-Hyperthermie-Therapie
MPI	Magnetic Particle Imaging
MRA	Magnetresonanzangiographie
MPS	Magnetpartikelspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PNS	Peripheres Nervensystem
RES	Reticuloendothelial system
SCU	System calibration unit
SPIO	Superparametic iron oxide
SPION	Superparametic iron oxide nanoparticles
SRV (engl.: SNR)	Signal-Rausch-Verhältnis (engl.: signal to noise ratio)
TME	Tumor-Mikroumgebung

1 Einleitung

In nahezu allen medizinischen Fachbereichen werden bildgebende Verfahren zur Darstellung und Diagnose krankheitsbedingter Veränderungen eingesetzt, indem durch verschiedene apparative Untersuchungsmethoden (z.B. Ultraschall, Endoskopie, Röntgendiagnostik, CT (Computertomographie), MRT (Magnetresonanztomographie) etc.) Bilddaten von Organen und Strukturen des Patienten geliefert werden. Je nach Aufgabenstellung und Krankheitsbild können dank der vielen verschiedenen heute zur Verfügung stehenden Methoden ganz unterschiedliche Struktur- und Funktionsparameter visuell für die Diagnose erfasst und für die Therapie genutzt werden.

Bildgebende Diagnostik ist in der modernen Medizin unverzichtbar. Die Methoden sind seit Jahrzehnten etabliert, doch ständig werden Neu- und Weiterentwicklungen beschrieben, mit denen die diagnostischen Beurteilungen verbessert und neue Anwendungsgebiete erschlossen werden. Hinzu kommen weniger bekannte und sogar ganz neue Bildgebungsverfahren sowie Hybridmethoden (PET-CT, PET-MRT), welche die Vorzüge verschiedener Methoden miteinander kombinieren und die radiologische Diagnostik deutlich bereichern. Jedoch hat es seit der Entwicklung von CT und MRT vor rund 40 Jahren keine bahnbrechenden Neuentwicklungen mehr im Bereich der radiologischen Bildgebung gegeben [1].

Mit Magnetic Particle Imaging (Magnetpartikelbildung oder kurz: MPI) wurde von Gleich und Weizenecker im Jahr 2005 eine neue tomographische Bildgebungsmodalität vorgestellt, die ein vergleichbares Potenzial ähnlich früherer Entwicklungen für die Radiologie zu haben scheint [1, 2].

MPI ist ein bildgebendes Verfahren, die eine direkte Messung magnetischer Nanopartikel durchführt – auch bekannt als superparamagnetische Eisenoxide (superparamagnetic iron oxide – SPIO). Es kann quantitative Bilder der lokalen Verteilung des magnetischen Materials mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung erzeugen. Zudem liegt die Sensitivität von MPI weit über die der anderen Methoden, die zur Detektion und Quantifizierung magnetischer Materialien verwendet werden – wie z.B. der MRT – und dies alles ohne Verwendung ionisierender Strahlung. Basierend auf einer intravenösen Injektion magnetischer Partikel hat MPI das Potenzial, eine wichtige Rolle in medizinischen Anwendungsbereichen wie der Kardiologie, Onkologie sowie in explorativen Feldern wie der Zellmarkierung und -verfolgung zu spielen [3, 4].

Im Folgenden werden bereits erwähnte und weitere Eigenschaften des MPI näher im Detail beschrieben, die Funktionsweise, der bisherige Entwicklungsstand und weitere Anwendungspotenziale und -gebiete vorgestellt, sowie Vor- und Nachteile bzw. potentielle Probleme diskutiert und anschließend ein zukünftiger Ausblick von MPI dargestellt.

2 Grundlagen

In diesem Kapitel folgt eine Beschreibung des Hintergrunds, der Grundlagen und der charakteristischen Eigenschaften bzw. Parameter des bildgebenden Verfahrens Magnetic Particle Imaging. Des Weiteren werden die Funktionsweise, der bisherige Entwicklungsstand und anschließend die Anwendungspotenziale und -gebiete vorgestellt.

2.1 Hintergrund, Aufbau und charakteristische Eigenschaften

Die Verwendung von Kontrastmitteln und Markierungsstoffen in der medizinischen Bildgebung liefern wichtige Informationen für Diagnose und Therapie, aber für einige gewünschte Anwendungen ist eine höhere Auflösung erforderlich, als sie mit den derzeit verfügbaren medizinischen Bildgebungsverfahren erzielt werden kann. Betrachtet man den Einsatz magnetischer Markierungsstoffe in der Magnetresonanztomographie, so ist das Hintergrundsignal des Wirtsgewebes ein entscheidender, begrenzter Faktor bei den Detektionsschwellen für die Bildgebung *in vitro* und *in vivo*.

Eine empfindliche Methode zur direkten Detektion der magnetischen Partikel besteht darin, ihre magnetischen Felder mittels Relaxometrie zu messen. Dabei bezeichnet Relaxometrie die Überwachung der Muskelrelaxation beim Einsatz von Muskelrelaxanzien im Rahmen einer Narkose. Es werden zwei Elektroden auf die Haut geklebt und anschließend wird ein peripherer Nerv transkutan (= durch die Haut hindurch) stimuliert und die zugehörige Muskelreaktion gemessen. Dieser Ansatz hat jedoch den Nachteil, dass das inverse Problem, verbunden mit der Umwandlung der Daten in ein räumliches Bild, schlecht gestellt ist und daher eine geringere räumliche Auflösung liefert.

Entsprechend ist eine Methode zur Erstellung eines hochauflösenden Bildes solcher Marker, die die nichtlineare Magnetisierungskurve magnetischer Nanopartikel nutzt, das bildgebende Verfahren Magnetic Particle Imaging [2].

MPI wurde erstmals 2005 zusammen mit Jürgen Weizenecker vorgestellt. Das Grundprinzip von MPI beruht auf der Erzeugung eines räumlich zeitlich veränderlichen Magnetfelds, das durch eine Anregungsspule erzeugt wird. Mithilfe von Magnetfeldern wird die Verteilung von superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln (SPION) im Raum dargestellt [2].

In der klassischen Kernspintomographie bzw. MRT werden allgemein Struktur und Funktion von Organen und vor allem krankhafte Veränderungen wie Tumore sichtbar gemacht, indem starke Magnetfelder Wasserstoffatome im Körper des Patienten zu einer bestimmten Bewegung anregen. Wasserstoff befindet sich dabei in jedem Gewebe, Organen, Muskeln und Knochen. Der angeregte Wasserstoff erzeugt Signale, die der Kernspintomograph anschließend in Bilder umrechnet, wobei dieser Prozess in der Regel sehr lange dauert.

Im Gegensatz zum schwachen Magnetismus von Wasser, verspricht MPI demnach eine schnellere Verarbeitung und Umrechnung dieser Daten und eine höhere Auflösung der generierten Bilder durch den stärkeren Magnetismus der magnetischen Nanopartikel. Durch Injizieren der Eisenoxid-Nanopartikel in den Körper des Patienten und den Einfluss eines äußeren Magneten können diese selbst magnetische Signale erzeugen. Jedoch bestand zu der Zeit der Idee des MPI das Problem, dass ein Magnet stets alle Partikel innerhalb seines Magnetfelds gleichzeitig anzieht, wie in Abbildung 1 schematisch dargestellt ist [5].

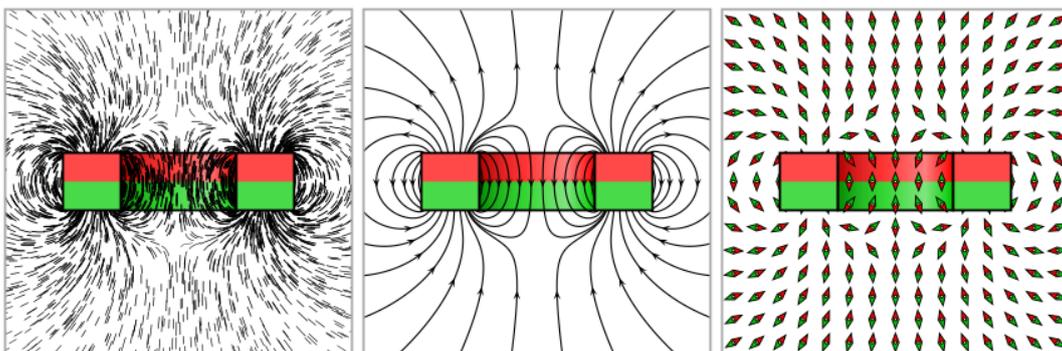


Abb. 1: *Verschiedene Darstellungen des Magnetfelds eines axial magnetisierten Ringmagneten zur Veranschaulichung der Anordnung von magnetisierten Partikeln: Eisenpfeilspäne (links), Feldlinien (mittig), Kompassnadeln (rechts) [6].*

Die Folge wäre eine Visualisierung aller davon betroffenen Partikel im Körper. Für einen genaueren, hochauflösenden und dreidimensionalen Blick in den Körper dürfte die Maschine zur Bildgenerierung nur Partikel in einem sehr kleinen Bereich erfassen. Um dieses Problem zu umgehen und somit nur wenige Partikel an einer vorher definierten Stelle zu beeinflussen, wurde deshalb mithilfe von Jürgen Weizenecker, dem Co-Erfinder des MPI, der sogenannte feldfreie Punkt (FFP) durch ein zweites, äußeres, statisches Magnetfeld – das sogenannte Selektionsfeld – definiert. Das Selektionsfeld besteht aus zwei Magneten, die sich in ihren Nordpolen gegenüber liegen, wodurch genau in der Mitte der Anordnung dieser magnetisch freie Punkt (= FFP) entsteht [5].

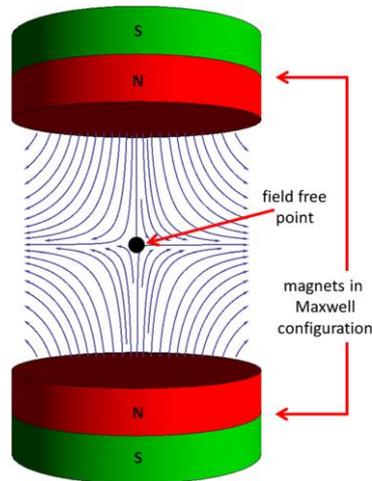


Abb. 2: Schematische Darstellung des Einflusses des Selektionsfelds auf die Gesamtheit innenliegender magnetisierter Partikel [3].

In Abbildung 2 dargestellt, werden durch das Selektionsfeld alle Partikel, die sich im Magnetisierungsbereich befinden, in ihrer Magnetisierung bei entsprechender Magnetfeldstärke saturiert. Lediglich im FFP ist die Magnetfeldstärke gleich null. Wird nun ein oszillierendes Magnetfeld (oder „Modulationsfeld“) angelegt, so wäre zu beobachten, dass nur Partikel innerhalb des FFPs mitschwingen und demnach nur Signale aus dem FFP empfangen werden. Magnetisches Material wird also durch diese Methodik lokalisiert und messbar gemacht. Da der Weg, den der FFP im Körper nimmt, bekannt ist, kann die Partikelkonzentration somit sehr akkurat berechnet und anschließend in ein Bild umgewandelt und dreidimensional dargestellt werden. Mit solchen Signalen ließen sich dann, sehr viel schneller als bei der MRT, Bilder erzeugen [5].

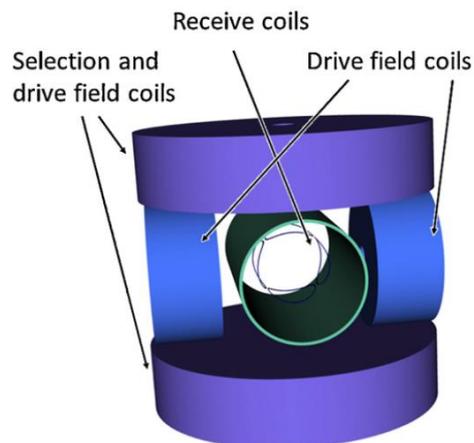


Abb. 3: Hauptkomponenten und schematischer Spulenaufbau des MPI-Konzepts mit einem Sichtfeld im Zentrum eines zylindrischen Bohrers [7].

In Abb. 3 ist der Spulenaufbau des MPI-Konzepts schematisch dargestellt. Zu jeder Richtung des Raumes (x, y, z) ist ein sogenanntes Drive-Field-Spulenpaar (Antriebsspulenpaar) ausgerichtet, analog dazu werden noch 3 Empfangsspulenpaare benötigt. Die Selektionsfeld- und Drive-Field-Spulen sind in einem Spulenpaar (vertikale Richtung) vereint. Die Drive-Field- und Empfangsspulen in transversaler Richtung umhüllen die Bohrung. Für jedes Drive-Field-Spulenpaar wird eine Sende- und Empfangskette zur Feldgenerierung und Detektion des Signals realisiert. Bei der Erzeugung des Sendesignals ist entscheidend, dass nur die Anregungsfrequenz f_0 das nachgeschaltete Drive-Field-Spulenpaar erreicht und keine Harmonische der Anregungsfrequenz, die durch die SPIONs erzeugten schwächeren Harmonischen überlagern. Dies kann mit analogen Signalfiltern sichergestellt werden. Da die Empfangsspulen nicht nur Magnetisierungsänderungen der SPIONs aufnehmen, sondern auch die Änderungen des Drive-Fields, ist es notwendig, letztere ebenfalls durch analoge Filter in der Empfangskette zu unterdrücken. Erst dann kann das Empfangssignal verstärkt und aufgenommen werden [1].

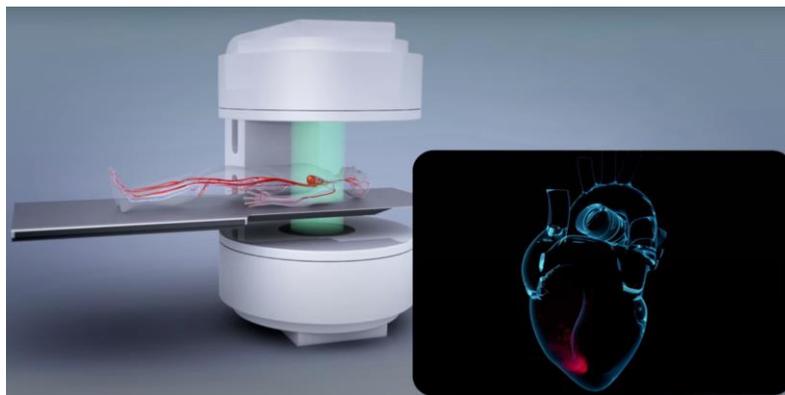


Abb. 4: Visualisierung der Detektion des magnetischen Kontrastmittels im menschlichen Körper [5].

Nach Injektion der Nanopartikel tastet der FFP eine bestimmte Region ab und die Partikel werden geortet. Ärzte können dadurch genau verfolgen, ob das Blut im Herzen störungsfrei zirkuliert. Zudem wären Mediziner in der Lage jede Engstelle in Gefäßen aufzuspüren. Aufgrund der fehlenden Überlagerung durch das Körpergewebe und lediglich die Detektion des Kontrastmittels ist der Bildkontrast sehr gut, welches eine einfache Interpretation der Bilder ermöglicht. Laut Gleich und Weizenecker sind die Nanopartikel harmlos für den menschlichen Körper, da diese innerhalb von wenigen Tagen vom Organismus bzw. Eisenstoffwechsel abgebaut werden [5]. Nur eine erhebliche Überdosis an SPIONs führt zu toxischen Wirkungen in Form von Eisenüberladung [8].

2.2 Superparamagnetische Eisenoxid Nanopartikel

In den letzten Jahrzehnten haben sich Nanopartikel als interessante Materialien für eine Vielzahl von Anwendungen in Technologie und Lebenswissenschaften erwiesen, wobei besonders in der Biotechnologie und Medizin ihre Bedeutung anstieg. Nanopartikel zeigen ein sehr unterschiedliches Verhalten im Vergleich zu größeren Partikeln des gleichen Materials, wodurch sie in der Medizin beispielsweise als Träger verwendet werden, um chemotherapeutische Medikamente am Tumorgewebe zu verabreichen. Zudem werden magnetische Nanopartikel in der thermotherapeutischen Krebsbehandlung eingesetzt und in der Biotechnologie die magnetischen Eigenschaften in Prozessen wie der Zelltrennung und -manipulation verwendet [7].

Das Prinzip der SPIONs basiert auf drei Charakteristika: die Eigenschaft des Superparamagnetismus, das Aufweisen einer nichtlinearen Magnetisierungskurve und die Eigenschaft magnetisch gesättigt werden zu können. Superparamagnetische Materialien zeigen keine bleibende Magnetisierung, wenn ein für die Anregung verwendetes Magnetfeld ausgeschaltet wird. Dies liegt an der Brown'schen und Néel-Relaxation, die die Magnetisierungsrichtung unter thermischer Anregung selbst bei Raumtemperatur ändert. Somit folgt die Magnetisierung der SPIONs dem Drive-Field. Wie in 2.1 erwähnt, kann durch die Eigenschaft der Nichtlinearität und magnetische Sättigung eine Differenzierung des Signals der SPIONs vom Signal des Drive-Fields und somit die Detektion und Zuordnung des Signals der SPIONs zu einem präzisen Ort im Blick – der räumlichen Kodierung – ermöglicht werden [8].



Abb. 5: *Magnetische Nanopartikel, synthetisiert am Institut für Medizintechnik der Universität Lübeck [8].*

Neben diesen grundlegenden Eigenschaften werden die räumliche Auflösung und Empfindlichkeit auch stark von den Eigenschaften der SPIONs beeinflusst, wobei hier der Durchmesser des Eisenkerns der Schlüsselparameter ist (Abb. 6). Die Empfindlichkeit hängt unter anderem vom magnetischen Moment der SPIONs ab, das durch Vergrößern des Eisenkerndurchmessers erhöht werden kann, da

die Signalstärke proportional zum Kubik des Eisenkerndurchmessers zunimmt, solange die superparamagnetischen Eigenschaften erhalten bleiben. Die räumliche Auflösung hängt, neben der Stärke des Gradienten-Selektionsfelds, hauptsächlich von der Magnetisierungskurve der Partikel ab. Je steiler die Steigung der Magnetisierungskurve der SPIONs ist, desto kleiner ist der Raum, in dem das Signal der SPIONs eingegrenzt werden kann und desto höher ist die räumliche Auflösung. Daher sind die Relaxationseigenschaften der Partikel der Schlüsselparameter für die räumliche Auflösung. Entweder die Néel- oder Brown'sche Relaxation, oder eine Kombination aus beiden, beschreibt die Reaktion der Partikel auf das zeitlich veränderliche Magnetfeld. Bei der Néel-Relaxation wechselt die Magnetisierung der Partikel intern, hingegen bei der Brown'schen Relaxation die Partikel physisch rotieren. Welcher Mechanismus dominiert, hängt vom Eisenkerndurchmesser sowie von der Frequenz und Stärke des Drive-Fields ab [8].

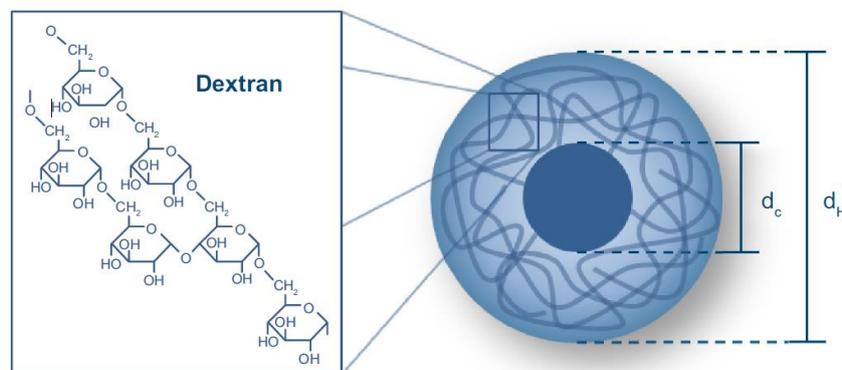


Abb. 6: Schematische Zeichnung eines kugelförmigen und mit Dextran beschichteten magnetischen Nanopartikels [8].

Zu Beginn der MPI lagen die Amplituden und Frequenz des Drive-Fields bei etwa 10-20 mT bzw. 25 kHz. Hierfür wurde ein idealer Eisenkerndurchmesser von 30 nm vorgeschlagen [2]. Da jedoch die Relaxationseigenschaften auch von der Amplitude und Frequenz des Drive-Fields abhängen, können sich die idealen Eisenkerndurchmesser der SPIONs je nach Einstellung des Drive-Fields unterscheiden. Ein weiterer wichtiger Faktor für die Leistung von SPIONs in der MPI scheint die magnetische Anisotropie (magnetisches Material weist eine Vorzugsrichtung oder -ebene für die Magnetisierung auf – asymmetrische Magnetisierung) der Partikel zu sein. Erste Simulationen deuten darauf hin, dass eine hohe Anisotropie die Leistung mindern kann, während eine geringere Anisotropie sie verbessern kann. Die Änderung der Magnetisierungseigenschaften der Partikel in verschiedenen Zuständen, d.h. nach Aufnahme in Zellen und Abbau oder Integration in feste Strukturen, muss ebenfalls berücksichtigt werden [8].

Anfangs wurden vorhandene SPION-Kontrastmittel für die MRT hinsichtlich ihrer MPI-Leistung mithilfe von Magnetpartikelspektroskopie (MPS) bewertet. Nur Resovist (Bayer Pharma AG) zeigte eine akzeptable MPI-Leistung (Abb. 7). Alle anderen Tracer zeigten ein sehr schwaches MPI-Signal, hauptsächlich aufgrund zu kleiner Eisenkerndurchmesser. MPI-Scans, die mit klinisch zugelassenen Konzentrationen von Resovist für MRT-Untersuchungen am Menschen durchgeführt wurden, haben großartige Ergebnisse in der *in vivo* MPI erbracht, z.B. die Visualisierung des Blutflusses in einem schlagenden Mäuseherzen [4]. Die Bayer Pharma AG hat jedoch Resovist im Jahr 2009 eingestellt und wird derzeit nur noch in Japan vertrieben. Da Resovist jedoch kein idealer MPI-Tracer hinsichtlich seines Eisenkerndurchmessers und insbesondere seiner Partikelgrößenverteilung ist, haben viele Forschungsgruppen begonnen, spezielle MPI-Tracer zu entwickeln bzw. synthetisieren [8]. Hierbei wird darauf abgezielt, die Leistung magnetischer Tracer durch strukturelle und chemische Optimierung zu verbessern, wie z.B. über Metalldotierung, Größenverteilung, Formanpassung und Oberflächenmodifikation [9]. In Tab. 1 ist eine Liste der üblicherweise verwendeten kommerziellen magnetischen Tracer inklusiver ihrer Partikeldurchmesser, Beschichtung und weiteren Informationen dargestellt.

Tab. 1: *Kommerziell verwendete magnetische Tracer [9].*

SPION	Magnetischer Kern	Durchmesser [nm]	Beschichtung	Klinische Genehmigung	Hersteller	Status
Feraheme (Ferumoxytol)	Fe ₃ O ₄	20-30	Carboxy-methyl-dextran	FDA, 2015	AMAG, Inc.	weitergeführt
Resovist (Ferucarbo-tran)	Fe ₃ O ₄ , Fe ₂ O ₃	45-62	Carboxy-dextran	Europe & Japan	Bayer Health-care	weitergeführt in Japan
Feridex IV (Ferumoxides)	Nicht-stöchiometrische Magnetisierung	120-180	Dextran	FDA, 1996	AMAG, Inc.	eingestellt
GastroMARK (Ferumoxsil)	Nicht-stöchiometrische Magnetisierung	ca. 400	Siloxane	FDA, 1996	AMAG, Inc.	eingestellt
Combidx (Ferumoxtran-10)	Fe ₃ O ₄	20-200	Dextran	FDA, 2005	AMAG, Inc.	eingestellt

Eine Vielzahl von Strategien wurde zur Schaffung geeigneter nanopartikulärer Systeme vorgeschlagen, wobei die wichtigsten für die MPI die Präzipitation (Vorgang der Ausfällung von Komplexen in einer Lösung aufgrund ihrer Größe) und die thermische Zersetzung sind. Um ein Verklumpen der Partikel während der Lagerung oder Anwendung zu verhindern, müssen die Eisenoxidpartikelkerne mit einer biokompatiblen Hülle beschichtet werden. Dextran, Carboxydextran oder andere polymere Kohlenhydrate werden häufig als Beschichtungsmaterialien verwendet. Für medizinische Anwendungen müssen magnetische Eisenoxidpartikel in flüssiger Form stabilisiert werden. Der Stabilisator gewährleistet die Stabilität einer kolloidalen (fein verteilten) Suspension von Partikeln während der Anwendung. Dieser wirkt den van-der-Waals-Wechselwirkungen sowie der magnetischen Anziehung zwischen den Partikeln entgegen [8].

Resovist ist als Referenzstandard in der Tracer- und Hardwareentwicklung für die MPI sehr wichtig. Es ermöglicht den Vergleich und die Interpretation der Ergebnisse verschiedener Forschungszentren, da viele Arbeitsgruppen verschiedene MPS-Systeme und MPI-Scanner zur Bewertung verwenden. In Abb. 7 werden noch einmal die MPI-Leistungen verschiedener SPION-Kontrastmittel für die MRT gegenübergestellt.

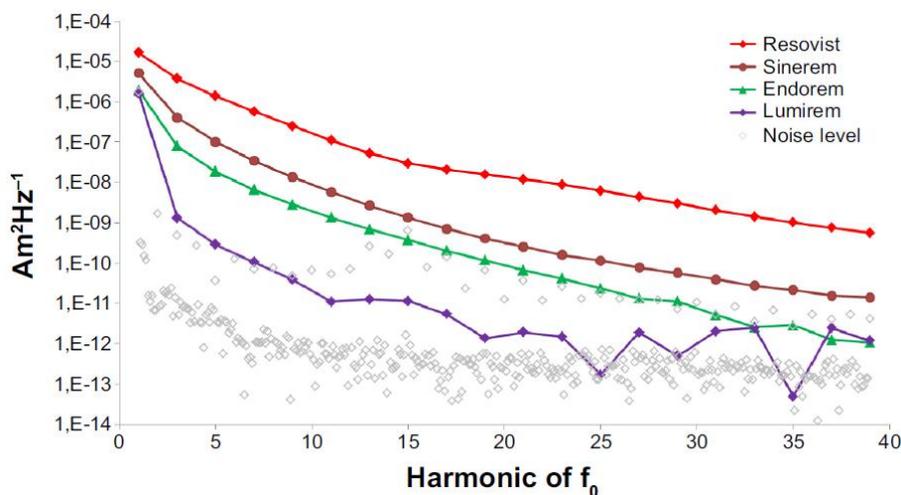


Abb. 7: MPI-Leistung von SPION-Kontrastmitteln für die MRT [8].

Laut Goodwill und Tamrazian ist das magnetische Moment der SPIOs ca. 10^8 -mal höher als das der Protonen bei der MRT und andererseits die Relaxation 10^4 -mal schneller als die T1-Relaxation von Protonen in Wasser [10]. Dabei bezeichnet die Relaxation die Vorgänge, die die Kernspin-Magnetisierung nach einer Auslenkung oder Anregung in ihren Gleichgewichtszustand zurückstreben lassen, wobei die T1-Relaxation den Prozess des Wiederaufbaus aus der Längsmagnetisierung in ihren Gleichgewichtszustand beschreibt. Gleich und Weizenecker konnten bereits eine Auflösung von deutlich unter 1 mm und in vivo bisher eine Bildwiederholrate von 46,42 Hz für die Abbildung von kleineren Volumina erreichen [2, 4].

Tab. 2: Vergleich der Parameter verschiedener medizinischer Bildgebungsverfahren [7].

	CT	PET	MRT	MPI
Räumliche Auflösung	0,5 mm	4 mm	1 mm	< 1 mm
Sensitivität	niedrig	hoch	niedrig	hoch
Messzeit	1 s	1 min	10 s – 30 min	< 0,1 s
Ionisierende Strahlung	ja	ja	nein	nein

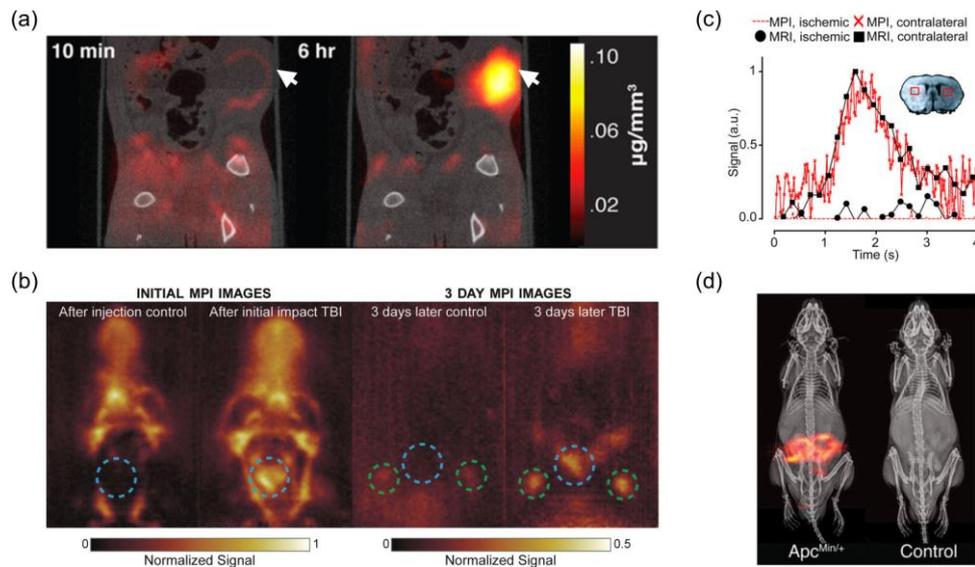


Abb. 8: MPI-Aufnahmen interpoliert auf MRT-Aufnahmen von Versuchen an Mäusen mittels SPIO-Injektion [11].

In Abbildung 8 ist dargestellt, inwiefern das Potenzial schon durch Echtzeitversuche an Mäusen in kardiovaskulärer Anwendung bewiesen werden konnte [4, 11]. Es wird die Injektion von SPIO-Partikeln in Mäusen Einfluss auf die Untersuchung von Tumoren (a), traumatischen Hirnverletzungen (b), Schlaganfallbildung (c) und Magen-Darm-Blutungen (d) abgebildet. Im Falle von (a), zeigt die MPI-Aufnahme eines humanen Brusttumor-Xenotransplantats eine verbesserte Bildkontrastierung 6 Stunden nach SPIO-Injektion, wobei die Pfeile in der Abbildung das Tumolvolumen anzeigen. In (c) können mittels MPI-Bildgebung detaillierte Informationen bezüglich der Ursachen von traumatischen Hirnverletzungen gezogen werden: Hierbei zeigt die blaue gestrichelte Kreislinie die Aufprallstelle an und die grünen Kreise die Lymphknoten. Das Untersuchungsobjekt zeigt ein signifikantes Signal aus der Blutung sowie ein Signal innerhalb der Lymphknoten, im Gegensatz zur Kontrolle. Eine Bildgebung eines Schlaganfalls ist in (c) abgebildet. Die Konzentrations-Zeit-Kurven des MPI und MRT zeigen ähnliche Fortschritte und eine reduzierte Auswaschung der Kontrastmittel. In (d) ermöglichen dynamische Projektions-MPI- und Subtraktions-MPI-Bilder die Detektion und Quantifizierung von Magen-Darm-Blutungen [11].

MPI bietet demnach, anhand dieser Eigenschaften, Potenzial neben den bereits existierenden Bildgebungsverfahren und für verschiedene Anwendungen wie die Bildgebung von Gefäßen, Tumoren, Entzündungen und anderen biologischen Prozessen [5].

2.3 Langevin-Modell und Funktionsprinzip

Das Magnetisierungsverhalten der SPIONs kann durch die Langevin-Funktion (Abb. 9) approximiert werden:

$$M_D(t) = m_s c \cdot \left(\coth(\xi) - \frac{1}{\xi} \right) \quad (1)$$

Die Magnetisierung einer Verteilung von Partikeln mit dem Durchmesser D wird durch M_D beschrieben, wobei $m_s = \frac{1}{6} \pi D^3 M_s$ das magnetische Moment bei Sättigung angibt. Die Sättigungsmagnetisierung M_s ist eine Materialkonstante. Die Partikelkonzentration wird durch c angegeben, und der Langevin-Parameter lautet:

$$\xi = \frac{m_s \mu_0 \cdot H(t)}{k_B T_p} \quad (2)$$

Hierbei ist $H(t)$ das externe magnetische Feld, k_B die Boltzmann-Konstante, T_p die Temperatur der Partikel und μ_0 die Permeabilität des Vakuums [7].

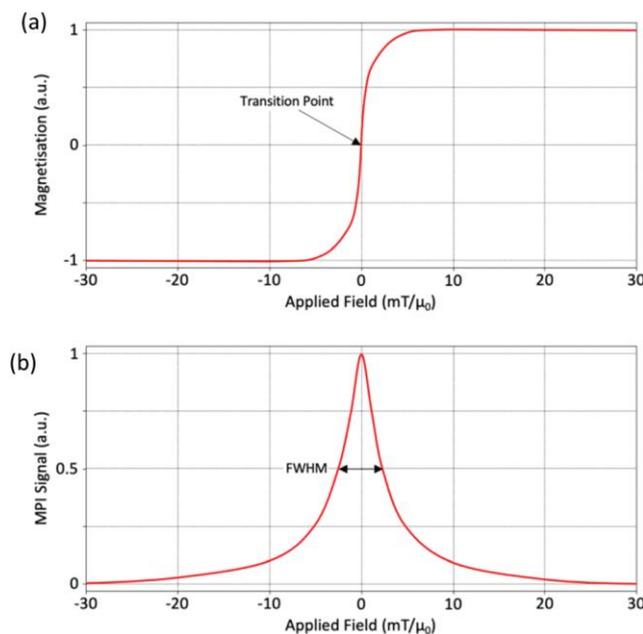


Abb. 9: Darstellung der Langevin-Funktion (a) und Punktverbreitungsfunktion (b) (Ableitung der Langevin-Funktion) mit Angabe der vollen Breite bei halber maximaler Höhe (FWHM = full width at half maximum) [12].

SPIONs haben keine Remanenz (= Magnetisierung, welche nach Abschalten eines äußeren Magnetfeldes in einem ferromagnetischen Stoff verbleibt) und keine Koerzitivität (= Intensität des externen Magnetfeldes, die erforderlich ist, um die Magnetisierung eines magnetischen Materials auf null zu reduzieren, nachdem es die Sättigungsmagnetisierung erreicht hat), daher gibt es eine lineare Übergangsphase in der Kurve (Abb. 9a) und die Ausrichtung der Nanopartikel wechselt schnell im Vergleich zum Drive-Field. Nach diesem Übergang und bei weiterhin verschobenem angelegtem Feld resaturieren die SPIONs mit derselben Intensität wie zuvor, sobald die Feldstärke einen bestimmten Schwellenwert überschritten hat, jedoch mit umgekehrter Polarisierung und Ausrichtung. Der genau umgekehrte Prozess tritt auf, wenn das angelegte Feld in die entgegengesetzte Richtung verschoben wird. Bei der Rekonstruktion im x-Raum kann der Bildgebungseffekt durch eine Punktverbreitungsfunktion beschrieben werden. Eine Punktverbreitungsfunktion wird aus der Ableitung dieses Langevin-Verhaltens erzeugt und liefert wichtige Informationen über das erzeugte Signal (Abb. 9b). Sie ist ein Maß für die Änderung der Magnetisierung in Abhängigkeit vom angelegten Drive-Field. Beim Betrachten einer Punktverbreitungsfunktion sind zwei wichtige Parameter zu beachten: die Signalintensität, die die Empfindlichkeit des Nanopartikels widerspiegelt, und die volle Breite bei halber maximaler Höhe (FWHM), die mit den effektiven räumlichen Abmessungen des Signals und damit einhergehend mit der räumlichen Auflösung des Nanopartikels zusammenhängt [12].

Wenn das Modulationsfeld $H_D(t)$ (oszillierendes Magnetfeld) mit der Frequenz f_i und ausreichend hoher Amplitude A an die Magnetisierungskurve $M(H)$ angelegt wird, resultiert eine messbare Magnetisierungsänderung der Partikel. Das magnetische Material weist eine Magnetisierung $M(t)$ auf, wobei t die Zeit ist. Aufgrund des nicht linearen Magnetisierungsverhaltens enthält das gemessene Signal $M(t)$ nicht nur die Antriebsfrequenz f_i , sondern auch eine Reihe von harmonischen Frequenzen (Abb. 10 links: FFP- / FFL-Bereich). Diese höheren Frequenzen können durch geeignete Filterung leicht vom empfangenen Signal getrennt werden. Wenn die magnetischen Partikel einem zeitlich konstanten Magnetfeld mit ausreichend großer Magnitude ausgesetzt sind, saturieren sie und die Erzeugung von Harmonischen wird unterdrückt (Abb. 10 rechts: gesättigter Bereich) [1, 2, 7].

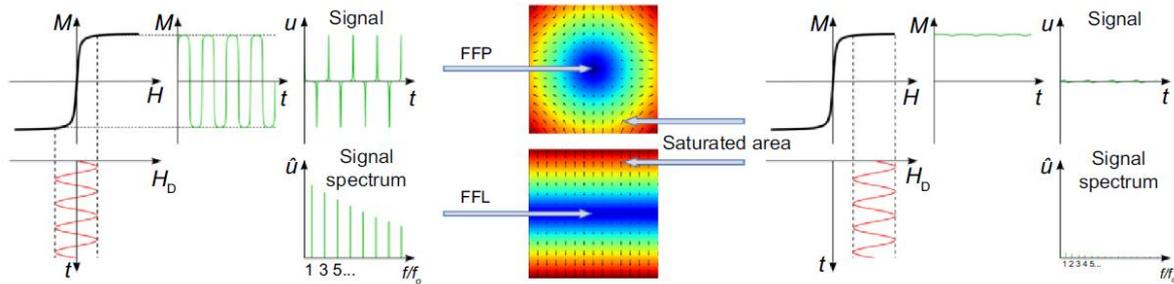


Abb. 10: Signalgenerierung bzw. Antwort magnetischer Partikel auf ein äußeres Magnetfeld [8].

Zur Ortskodierung wird zum Modulationsfeld ein zusätzliches, zeitkonstantes magnetisches Gradientenfeld (Selektionsfeld) überlagert, das sich im Zentrum des Bildgebungssystems (dem FFP) auflöst und in Richtung der Ränder ansteigt. Dieses sättigt die SPIOs, sodass kein Magnetisierungssignal mehr generiert wird (Abb. 10: $M(t)$ rechts). An dem FFP bzw. der FFL ist die Feldstärke des Gradientenfelds jedoch null, sodass die SPIOs nur innerhalb des FFPs durch das Anregungsfeld ummagnetisiert werden können, um das empfangene Magnetisierungssignal der Position des FFP zuzuordnen (Abb. 10: $M(t)$ links) [1, 2, 7].

2.3.1 Bildakquisition

Durch Lenken des FFPs durch das darzustellende Volumen kann ein tomographisches Bild bzw. die räumliche Verteilung des magnetischen Materials generiert werden. Die Bewegung kann durch Verschieben der gesamten Spulenbaugruppe oder durch die feldinduzierte Bewegung des FFPs innerhalb der Spulenbaugruppe erfolgen. Die mechanische Bewegung führt jedoch zu einer niedrigen Scangeschwindigkeit und das Signal-Rauch-Verhältnis (SRV) ist aufgrund des schwachen Modulationsfeldes niedrig. Hierfür werden die in 2.1 erwähnten Drive-Fields, homogene mit konstanter Frequenz oszillierende Felder, eingesetzt [1, 2].

Durch Verwendung der Drive-Fields ist es möglich, die Bewegung des FFPs dramatisch zu beschleunigen. Hierzu wird jedem Spulenpaar ein anderer sinusförmiger Strom mit hoher Frequenz angelegt. Die Amplituden der Ströme müssen groß genug sein, um Magnetfelder zu erzeugen, die das Selektionsfeld am Rand des gewünschten Field-of-View (FOV) aufheben können. Gewünscht ist, dass der FFP in möglichst kurzer Zeit möglichst viele Punkte im FOV abtastet. Die schnelle Bewegung des FFPs führt zu einer schnellen lokalen Änderung der Magnetisierung, sobald der FFP eine Stelle passiert, die magnetisches Material enthält. Die Magnetisierungsänderung induziert ein Signal in der

Empfangsspule, das höhere Harmonische der Drive-Field Frequenzen aufweist. Dieses induzierte Signal ist ausreichend für die Bildrekonstruktion [1, 2].

Folglich überwindet die Einführung der Drive-Fields beide oben genannten Nachteile wie die niedrige Scan- bzw. Kodierungsgeschwindigkeit und das niedrige SRV. Ein anderes Konzept ist das Abtasten des FOV mittels einer feldfreien Linie (FFL) statt eines FFPs. Somit wird mehr Volumen pro Zeit abgetastet. Weizenecker et al. Konnten in einer Simulation zeigen, dass der Einsatz der simultanen Akquisition das SRV und die Sensitivität deutlich erhöht [13]. Erbe et al. Konnten in ersten Experimenten die technische Durchführbarkeit belegen [14].

2.3.2 Bildrekonstruktion

Zur Rekonstruktion der räumlichen Verteilung der Partikelkonzentration c aus dem empfangenen Fourier-Transformierten Spannungssignal \hat{u} , muss eine geeignete Bildrekonstruktion durchgeführt werden. Die Partikelkonzentration und das Spannungssignal sind miteinander verbunden durch die Systemfunktion \hat{S} , die ein lineares Gleichungssystem bildet:

$$\hat{S}c = \hat{u} \quad (3)$$

Mit $\hat{S} \in \mathbb{C}^{R \times dK}$, $c \in \mathbb{R}^R$ und $\hat{u} \in \mathbb{C}^{dK}$. Hierbei gibt R die Anzahl der räumlichen Positionen an, d die Anzahl der Bildabmessungen und K die Anzahl der für die Rekonstruktion verwendeten Frequenzen. Der Rekonstruktionsschritt besteht darin die Gleichung (3) nach der Konzentration c zu lösen.

Die Systemfunktion kann entweder mit einer Delta-Probe gemessen werden [2] oder entsprechend den Partikel- und Scannereigenschaften modelliert werden. Ersteres liefert die genauesten Ergebnisse, da alle Partikeleigenschaften und Systemunvollkommenheiten berücksichtigt werden. Eine weitere Möglichkeit, den Erwerb der Systemfunktion zu beschleunigen, ist eine Systemkalibrierungseinheit (SCU = system calibration unit), bei der das FOV anstelle einer Delta-Probe durch zusätzliche Fokusfelder relativ zur stationären Probe bewegt wird [7].

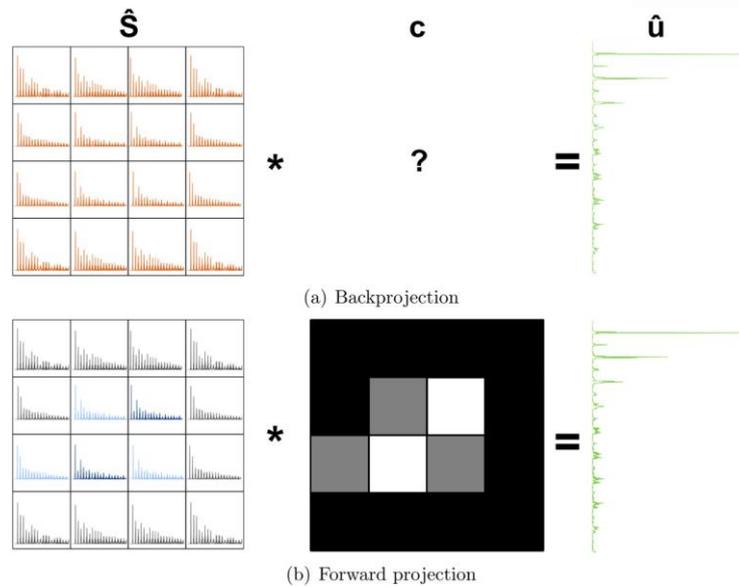


Abb. 11: Visualisierung des Rekonstruktionsprozesses [7].

Abb. 11 zeigt die Beziehung zwischen \hat{S} und dem empfangenen Signal \hat{u} und verdeutlicht den Rekonstruktionsprozess und seine Herausforderungen. Die unbekannte Partikelkonzentration c gibt die Korrespondenz zwischen der Systemfunktion \hat{S} (enthält die Frequenzantwort (rot) für eine Delta-Probe an jeder Position r) und dem gemessenen Fourier-Transformierten Signal \hat{u} (grün) wieder. Das Ergebnis der Rückprojektion c gibt die räumlich abhängige Partikelkonzentration wieder, die dem gewichteten Beitrag von \hat{S} zu \hat{u} entspricht (Vorwärtsprojektion). In Abb. 11 unten links entsprechen die hellblauen Graphen einem Konzentrationsfaktor von 0,5 und die dunkelblauen Graphen einem Wert von 1,0 an der entsprechenden Position [7].

Realistische Szenarien behandeln zusätzlich Rauschen und unbestimmte Gleichungssysteme, bei denen die Lösung der Rekonstruktionsaufgabe ein kompliziertes Problem darstellt. Um eine robuste Lösung sicherzustellen, kann der Ansatz der gewichteten kleinsten Quadrate verwendet werden, um die beste Approximation zu finden. Eine geeignete Gewichtungsmatrix W normalisiert die Energie bei allen Frequenzen, um die Ergebnisse der Bildrekonstruktion zu verbessern [7].

$$\|\hat{S}c - \hat{u}\|_W^2 = \left\| W^{\frac{1}{2}}(\hat{S}c - \hat{u}) \right\|_2^2 \xrightarrow{c} \min \quad (4)$$

Für die 3D-Echtzeitbildgebung mit hoher räumlicher Auflösung und großem FOV wächst die Anzahl der Gleichungen schnell und der Umgang mit der Systemfunktion wird herausfordernd. Insbesondere ist es nicht möglich, die gesamte Systemfunktion im Hauptspeicher zu halten. Hier ist der Einsatz

iterativer Lösungsverfahren ein wichtiger und unverzichtbarer Schritt. Derzeit ist die Kaczmarz-Methode (im Bereich der CT als algebraische Rekonstruktionstechnik bekannt) ein weit verbreiteter Ansatz zur Rekonstruktion von MPI-Bildern. Obwohl diese Methode im Vergleich zur Singulärwertzerlegung die Rekonstruktionszeit drastisch verkürzt, ist die Echtzeitrekonstruktion für große dreidimensionale FOVs mit angemessener Auflösung nach wie vor eine Herausforderung. Im Jahre 2012 wurde eine Methode zur Beschleunigung der Rekonstruktion veröffentlicht, bei der eine Datenkompression basierend auf orthogonalen Transformationen verwendet wird, um die wichtigsten Daten zu extrahieren [7].

2.3.3 Determinanten der Bildqualität

Wie oben beschrieben, stellt MPI die räumliche Konzentration von SPIOs dar. Dies ist der entscheidende Unterschied zur MRT, bei der SPIOs als Kontrastmittel eingesetzt werden – also zur Verstärkung des Gewebekontrasts. Im Gegensatz zur MRT bildet MPI die SPIOs direkt und nicht über Signalverstärkung oder Auslöschung ab, wodurch die Partikel- bzw. Tracereigenschaften die Bildqualität fundamental beeinflussen [1].

Entscheidende Eigenschaften der SPIOs sind ihr Kerndurchmesser, ihre Größenverteilung und die Konzentration des Tracers. Grundsätzlich steigt mit größerem Kerndurchmesser das magnetische Moment des Partikels, es resultiert eine Erhöhung von Auflösung und Sensitivität. Der Kerndurchmesser kann jedoch nicht beliebig vergrößert werden. Bei steigendem Durchmesser wird die Trägheit des Kernes zum Problem, eine rechtzeitige Relaxation ist nicht mehr gegeben. So scheint momentan der ideale Kerndurchmesser bei ca. 30 nm zu liegen. Ein weiterer Faktor ist die Größenverteilung der Kerne innerhalb eines Tracers. Bisherige Tracer zeigen eine sehr inhomogene Größenverteilung. Daher tragen auch nur wenige Partikel zum Signal bei. Eine homogenere Verteilung mit einer hohen Prozentzahl idealer Partikel innerhalb des Tracers würde das Signal nochmals deutlich verbessern und die Möglichkeit eröffnen, die notwendige Menge des zu applizierenden Tracers zu verringern [1].

Eine Übersicht über weitere Zusammenhänge gibt Tab. 3. Da die Auflösung von der Stärke des Selektionsfelds und die Signalstärke (im Allgemeinen das SRV) von der Konzentration des Tracers abhängig sind, besteht das grundsätzliche Problem, dass mit einer Verbesserung der Auflösung (das Selektionsfeld wird stärker und der FFP wird so schärfer definiert) das SRV abfällt (kleinere Konzentration SPIO im FFP). Dieses Problem wird durch die oben beschriebene FFL adressiert. Eine weitere Möglichkeit, das SRV zu erhöhen ist, die Drive-Field-Stärke und Frequenz anzuheben. Technisch ist dies grundsätzlich möglich, die Grenzen werden hier, ähnlich wie bei der MRT, durch

Patientenerwärmung gesetzt. Je mehr Bildwiederholungen gemessen werden, desto besser ist natürlich auch das SRV. Dies führt jedoch auf der anderen Seite zu einer schlechteren zeitlichen Auflösung [1].

Tab. 3: Wichtigste Determinanten der Bildqualität und deren Auswirkung auf SRV und Auflösung [1].

steigende...	SRV/Sensitivität	Auflösung
Kerngröße der Partikel	steigt ¹	steigt ¹
Homogenität	steigt	steigt
Tracerkonzentration	steigt	konstant
Selektionsfeldstärke	sinkt	steigt
Drive-Field-Stärke	steigt	steigt
Frequenz	steigt	konstant
Anzahl Bildabtastungen	steigt	konstant
Entfaltung	sinkt	steigt
Regularisierung	steigt	sinkt

¹ Bis zu einer kritischen Kerngröße (ca. 40–50nm).

Ein weiteres MPI-spezifisches Problem ist die hohe Bandbreite des Empfangssignals (ca. 1MHz). Diese macht eine Rauschunterdrückung deutlich schwieriger als bei der MRT. Beeindruckend ist, dass trotz des noch bestehenden, großen Verbesserungspotenzials jetzt schon eine sehr hohe zeitliche und räumliche Auflösung mit hohem SRV möglich ist [1].

2.4 Technischer Entwicklungsstand

Bisher gibt es hauptsächlich drei Geometrien für MPI-Systeme (Abb. 12): geschlossene Bohrungs-Scanner, bei denen das Subjekt in der Mitte eines röhrenartigen Geräts eingeführt wird; offene Bohrungs-Systeme, bei denen das Subjekt zwischen zwei Magneten liegt und von der Seite zugänglich ist; und einseitige Spulenanordnungen, die für die Integration in Betten, Tische oder als handgehaltene Geräte entwickelt wurden. Bei den meisten derzeit laufenden MPI-Systemen handelt es sich um funktionierende Prototypen, die 1D-, 2D- oder 3D-Bilder erfassen [8].

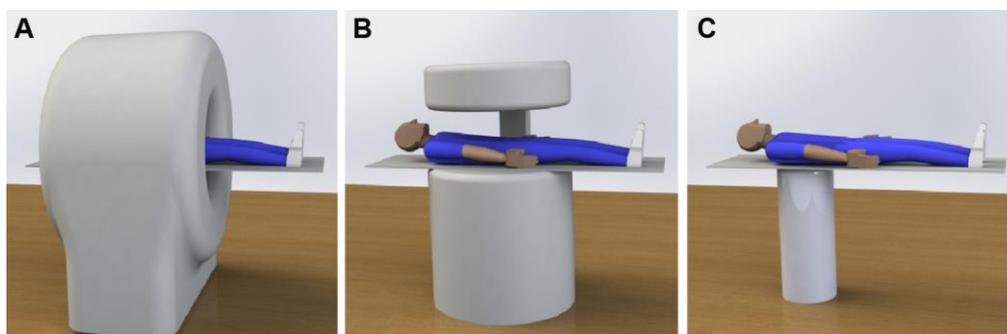


Abb. 12: Darstellung der drei Hauptgeometrien für MPI-Systeme (A: geschlossener Bohrungsscanner, B: offener Bohrungsscanner und C: einseitiger Scanner) [8].

Aufgrund der Einschränkung der Anwendungsmöglichkeiten in der Medizintechnik durch die Eigenschaft der herkömmlichen MPI, verschiedene Tracer oder Tracer in verschiedenen Zuständen zu unterscheiden, wurde die Möglichkeit erforscht, Multi-Color-MPI-Geräte zu verwenden, die verschiedene Arten oder Zustände von SPIONs in einer einzigen Beobachtung unterscheiden können. Das Konzept des Multi-Color-MPI wurde erstmals von Rahmer et al. im Jahr 2015 eingeführt, basierend auf den unterschiedlichen harmonischen Reaktionen der verschiedenen Tracer, der umfassenden Kalibrierungsmethode und separaten Rekonstruktionsalgorithmen für jeden Tracer. Zusätzlich können Umweltfaktoren wie die Viskosität des Mediums, die die Brownsche Rotation beeinflusst, auch die Ergebnisse beeinflussen. Weiterhin schlug Muslu et al. eine kalibrierungsfreie Multi-Color-MPI vor, die die Unterscheidung von Tracern ohne umfangreiche Kalibrierung oder Vorwissen über die Nanopartikel ermöglichte. Die erste experimentelle Anwendung von Multi-Color-MPI in der Biomedizin wurde 2016 für kardiovaskuläre Interventionen in einem Phantommodell berichtet, was die Trennung von festem und flüssigem Resovist im Bildrekonstruktionsprozess ermöglichte [8].

Es hat signifikante Fortschritte bei der Verwendung von Multi-Color-MPI für die Katheterverfolgung während vaskulärer Interventionen gegeben. In solchen Anwendungen wird ein SPION-Typ in den Blutkreislauf für die Gefäßvisualisierung injiziert, während ein anderer SPION-Typ zur Beschichtung eines Katheters verwendet wird. Multi-Color-MPI kann zwischen den Partikeln unterscheiden, die in den Katheter eingebettet sind, und denen, die in den Gefäßen fließen. Mit ihr ist es nicht nur möglich, zwischen Partikeln mit unterschiedlichen Eigenschaften zu unterscheiden, sondern auch zwischen identischen Partikeln in verschiedenen Umgebungen. Sie kann daher verwendet werden, um Informationen zur lokalen Mikroumgebung abzubilden [12].

Ähnlich dem Konzept des Multicolor-MPI entwickelte eine Gruppe deutscher Wissenschaftler im Jahr 2019 ein Echtzeit-MPI-basiertes bildgeführtes endovaskuläres Stentmodell. Die Echtzeit-MPI-Strategie, durch die Verwendung von haltbarem MPI-sichtbarem, SPION-basiertem Lack zur Markierung von Führungsdrähten und einer $10 \text{ mmol Fe L}^{-1}$ Suspension von SPION zur Füllung der Blutgefäße, ermöglichte die Visualisierung des gesamten Prozesses der Ballonangioplastie und Stentplatzierung (auch bekannt als MPI-Angiographie oder MPA). Trotz der aktuellen Einschränkungen in der MPI-Technologie, wie der dynamischen Bildqualität für die Bewegungsverfolgung und einer Latenzzeit von ca. 115 ms von der Datenerfassung bis zur Visualisierung, wird von dieser wegweisenden MPI-Anwendung erwartet, dass sie potenzielle Strahlenschäden durch Röntgenstrahlen in der interventionellen Radiologie effizient eliminiert und als unterstützende Technologie für andere Bildgebungsmodalitäten, wie intravaskuläre optische Kohärenztomographie (IVOCT), dient [9].

2.4.1 Scale-Up von MPI

Da MPI für den Einsatz in einer klinischen Umgebung vorgesehen ist, ist seine Entwicklung eng mit der menschlichen Physiologie und medizinischen Ambitionen verbunden. Aufgrund bestehender technologischer und physiologischer Bedenken sind jedoch die meisten MPI-Geräte mit begrenzten Bohrdurchmessern für die Forschung an kleinen Tieren konstruiert. Um nur eine der Anforderungen für den klinischen Einsatz zu nennen, muss das gescannte Volumen eine klinisch relevante Größe haben, z. B. das Volumen des menschlichen Herzens. Ein Ganzkörper-MPI-System für Hochgeschwindigkeits-Bildgebung wird derzeit von Philips entwickelt, mit dem Ziel, eine Gradientenamplitude von 2 T/m und ein Sichtfeld mit einem Durchmesser von 200 mm zu erreichen [8].

Zudem wurde im klinischen Maßstab ein ferngesteuertes magnetisches Aktuonssystem für die ferngesteuerte magnetische Steuerung von Geräten (wie Magnetstäben) unter Bildführung entwickelt. Das Modell zeigte eine starke Antriebsfähigkeit durch Gel und realisierte auch eine Echtzeit-MPI-Funktion mit einer räumlichen Auflösung von etwa 4 mm in der x-Richtung und 2 mm in der z-Richtung, nachdem es mit Hochfrequenz-Übertragungs-Empfangsspulen ausgestattet wurde. Die Annahme ist, dass diese Größe eines solchen Modells, das die Bildgebungsfunktion von MPI und die ferngesteuerte magnetische Steuerungsfähigkeit kombiniert, voraussichtlich für gezielte invasive medizinische Eingriffe in der Zukunft eingesetzt wird [9].

Betrachtet man die technische Entwicklung einmal geschichtlich, wurde die Vergrößerung des Scanvolumens vorerst hauptsächlich durch die physiologischen Auswirkungen zeitlich variierender Magnetfelder begrenzt. Die erreichbare Größe des abgedeckten Bildgebungsbereichs blieb aufgrund zweier Phänomene, die im Bereich der MRT arbeiten, relativ klein. Diese Phänomene sind die Stimulation peripherer Nerven (PNS) und die Gewebeerwärmung mit der spezifischen Absorptionsrate als Maß für die Rate, mit der Energie vom menschlichen Körper aufgenommen wird, wenn er einem elektromagnetischen Feld ausgesetzt ist. Das Auftreten beider Phänomene würde das Wohlergehen der Patienten beeinträchtigen. Die in den meisten aktuellen MPI-Systemen angewandten Frequenzen liegen im Bereich von 10-100 kHz, und ihre Spitzenamplituden liegen bei etwa 10-100 mT. Da der menschliche Körper leitend ist, induzieren die angewandten zeitlich variierenden Magnetfelder Wirbelströme, die zu der oben genannten PNS führen können. Eine Schlussfolgerung, die aus aktuellen Studien zu PNS gezogen werden kann, ist, dass die Amplitude des Antriebsfeldes in einem klinischen MPI-System deutlich unter 10 mT liegen muss. Dies ist viel niedriger als bei präklinischen Systemen, die Amplituden bis zu doppelt so hoch verwenden. Die Gewebeerwärmung scheint oberhalb des Frequenzbereichs von etwa 25 kHz zu einem Problem zu werden. Die Reduzierung der Amplitude des Antriebsfeldes führt zu einer Verringerung des Volumens, das schnell codiert werden kann. Dennoch scheint eine zusätzliche Erweiterung des Bildgebungsbereichs innerhalb der genannten Grenzen durch die Einführung zusätzlicher Felder möglich zu sein. Diese spezifischen Felder, die als Fokusfelder eingeführt werden, vergrößern das relativ kleine "Kern-Scanvolumen", um ein größeres "klinisches Volumen" zu erreichen, d.h. das gesamte FOV. Als Ergebnis dieser Überlegungen wurden die Antriebsfrequenzen für ein klinisches System vom traditionellen 25-kHz-Bereich auf 150 kHz verschoben, wodurch die verfügbare Antriebsfeldamplitude erhöht wurde [8].

Es wurde hierbei gezeigt, dass die physikalischen Eigenschaften der Magnetfelder, die für die Untersuchung von Menschen in MPI erforderlich sind, so eingestellt werden können, dass sie die Grenze, ab der diese Effekte erzeugt werden, nicht überschreiten, ohne die Leistung negativ zu beeinflussen.

Bezüglich weiterer Scaling-Up Forschungen, haben Mason et al. Simulationsstudien bei der Entwicklung eines funktionalen MPI-Gehirnabbildungsgeräts durchgeführt, die vielversprechende Fähigkeiten für Systeme im menschlichen Maßstab zeigten. In einem alternativen Ansatz präsentierten Graeser et al. erfolgreich eine auf menschliche Größe skalierte MPI-Hardwareeinrichtung, die speziell für Anwendungen im Gehirn entwickelt wurde und geringe technische Anforderungen für schnellen und flexiblen Betrieb in einer klinischen Umgebung hat. Für eine andere Anwendung entwickelten Mason et al. auch einen hochsensiblen 2D-FFL-MPI-Projektionsabbilder für kleine Bohrungen, der die Verteilung von Tumoren in herausgeschnittenem Brustgewebe schnell abbilden kann, nach intravenöser Injektion von SPIONs während brusterhaltender Operationsbehandlungen bei Brustkrebs [12].

Des Weiteren wurde im Jahr 2019 für die Überwachung und Erkennung des zerebralen Blutvolumens das eigentliche Konzept eines bildgebenden Geräts im menschlichen Gehirnmaßstab mit einem Bohrdurchmesser von 19–25 cm vorgestellt. Neben der Übernahme des Merkmals hoher Empfindlichkeit von MPI und der Möglichkeit, Eisenkonzentrationen von so gering wie $14,7 \text{ mg Fe mL}^{-1}$ zu erkennen (entspricht insgesamt 2 mg Fe), zeigte das Cereal-Blut-Fusionsbildgebungsgerät auch eine relativ ausreichende räumliche Auflösung von 5 mm (x-Richtung), 6 mm (y-Richtung) und 26 mm (z-Richtung). Darüber hinaus ermöglichte das Bildgebungsgerät die 3D-Rekonstruktion des statischen Schlaganfallmodells und die dynamische Bildgebung der Perfusion (Tracer von $80 \text{ } \mu\text{g Fe}$), des Zuflusses und Abflusses (Tracer von $850 \text{ } \mu\text{g Fe}$), um die verschiedenen Phasen des Blutflusses zu simulieren und Okklusionen und intrazerebrale Blutungen vom normalen Zustand zu identifizieren. Wichtig ist, dass das neu gestaltete Bildgebungsgerät geringe technische Anforderungen und Selbstabschirmungseigenschaften aufweist, was es für den Einsatz am Krankenbett in Intensivstationen geeignet macht. Danach wurden MPI-Scanner mit einem Abbildungsdurchmesser von menschlicher Beinlänge für die Sichtbarkeit während der interventionellen perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) im Jahr 2023 gemeldet. Neben dem Nachweis des Konzepts von Bildgebungsgeräten im Gehirnmaßstab widmen sich Forscher auch der Entwicklung größerer Ausrüstungen für Ganzkörperscans auf der Grundlage des MPI-Prinzips [9].

2.5 Anwendungspotenziale und -gebiete

Im Folgenden werden die wichtigsten Anwendungsgebiete von MPI vorgestellt unter Berücksichtigung von Vergleichen älterer Methoden und Nutzen des bildgebenden Verfahrens MPI. MPI scheint für eine Vielzahl von Anwendungen geeignet zu sein, d. h. vaskuläre, gastrointestinale, pulmonale Bildgebung sowie zellulärer und zielgerichteter Bildgebung oder Bildgebung des reticuloendothelialen Systems (RES). Derzeit scheinen kardiovaskuläre Bildgebung, zelluläre und zielgerichtete Bildgebung sowie Bildgebung des RES im Mittelpunkt der Forschung hinsichtlich potenzieller Anwendungen zu stehen.

2.5.1 Vaskuläre Bildgebung

Die vaskuläre Bildgebung war eine der frühesten Anwendungen der MPI. Während Angiographien auf kontrastverstärktem CT und MRT (CT-Angiographie und Magnetresonanztomographie kurz MRA) nur eine geringe Kontrastunterscheidung zwischen Kapillaren und umgebendem Gewebe zeigen, erzeugen MPI-Scans robuste Signale durch die Verfolgung von Tracern mit transparentem Hintergrund. Im Allgemeinen zeigt MPI großes Potenzial bei der Visualisierung vaskulärer Strukturen und der hämodynamischen Überwachung bei kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen [9].

CTA und MRA überschätzen vaskuläre Stenosen und sind in der zeitlich aufgelösten Bildgebung eingeschränkt, MRA aufgrund von Einschränkungen in der zeitlichen Auflösung und CTA aufgrund von Beschränkungen im Strahlenschutz. MPI kann die meisten dieser Einschränkungen überwinden. Die Visualisierung des Gefäßsystems und die quantitative Bewertung von Pathologien wie Stenosen, sowie Informationen über die Gewebedurchblutung sind dabei nennenswert. Der Vorteil von MPI im Vergleich zu MRT besteht darin, dass das gesamte Organ dreidimensional mit einer so hohen zeitlichen Auflösung bewertet wird, dass Atemanhaltesequenzen nicht mehr erforderlich sind oder zumindest wesentlich kürzer. Darüber hinaus werden alle Informationen auf einmal gesammelt [8].

Ebenso wird MPI bereits in der zerebrovaskulären Bildgebung genutzt. Zerebrovaskuläre Erkrankungen umfassen eine Reihe von Zuständen, bei denen bestimmte Bereiche des Gehirns durch Ischämie oder Blutungen eines oder mehrerer zerebraler Gefäße funktionelle oder dauerhafte Schäden erleiden. Eine frühzeitige Identifizierung von Symptomen kann zu einer schnelleren Behandlung und einer Verringerung der Hirnschäden beitragen. Die Erkennungsmethoden für frühe zerebrale Blutungen oder funktionelle Störungen beruhen in erster Linie auf Neurobildgebungsmethoden wie der Notfall-CT oder MRT. Obwohl sie Bilder mit ausreichender Spezifität liefern, ist ihre

Bildgebungsempfindlichkeit oft unbefriedigend, insbesondere für kleine Läsionen und leichte Veränderungen innerhalb von 24 Stunden nach Beginn, und sie können keine langfristige oder dynamische Beobachtung von Blutungen ermöglichen. Im Vergleich dazu machen die Bildgebungseigenschaften der MPI ohne Gewebehintergrund, lineare Quantifizierung und überlegene zeitliche Auflösung sie zu einem potenziellen Werkzeug zur Visualisierung zerebrovaskulärer Strukturen und zur Echtzeit-Erkennung von Abnormalitäten. Die MPI wurde auch verwendet, um Veränderungen in der Blutflussgeschwindigkeit zu bewerten [9].

Im Jahr 2019 wurde ein neues diagnostisches Tomographiegerät auf der Grundlage des MPI-Prinzips vorgestellt, das eine quantitative, hochempfindliche und menschengroße Bildgebung der Gehirnperfusion ermöglichte. Mit seiner Fähigkeit, Eisenkonzentrationen von 263 pmol/mL zu erkennen, hat diese Entwicklung Wege für den Einsatz von MPI-Geräten in der klinischen Medizin zur dynamischen Überwachung von Schlaganfällen und zur Frühdiagnose von Restenosen oder Rezidivblutungen eröffnet [9].

2.5.2 Zelltherapie und -verfolgung

Die adaptive Zellübertragung ist eine exogene implantierte zelluläre Behandlungsstrategie, die bereits in klinischen Umgebungen verwendet wird. Der leistungsstarke therapeutische Effekt wurde in klinischen Studien zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, einschließlich Melanom und kolorektalem Krebs. MPI erzeugt durch die Verfolgung von Tracern direkt Daten, die größere bildgebende Vorteile wie kein Hintergrundsignal, lineare Quantifizierung und eine relativ hohe Empfindlichkeit bieten, was erhebliche Vorteile für die Überwachung des Transport- und Stoffwechselprozesses therapeutischer Zellen im Körper bieten könnte. Zusätzlich zu Bedenken hinsichtlich der Halbwertszeit, der Signalintensität und der räumlichen Auflösung der Tracer sollten auch die Auswirkungen der Tracer selbst und der Beladungstechniken auf die Lebensfähigkeit der therapeutischen Zellen für erfolgreiche klinische Anwendungen berücksichtigt werden. Die Modifizierung zirkulierender Tumorzellen ist ein weiterer Ansatz, der derzeit zur gezielten Behandlung von primären und metastatischen Krebserkrankungen untersucht wird [9].

2.5.3 Krebsdiagnose

Die Tumorgefäßbildung gilt im Allgemeinen als kritische Verbindung bei der Entstehung und Progression von Tumoren, da der erhöhte Blutfluss die notwendigen Nährstoffe und Sauerstoff für das schnelle Tumorstadium bereitstellt. Der verbesserte Blutfluss erhöht auch die Wahrscheinlichkeit einer lokalen Anreicherung von MPI-Tracern oder Träger-beladenen mononukleären Phagozyten.

Im Vergleich zu traditionellen Krebsbildgebungstechniken bieten die Vorteile von MPI, wie kein Gewebehintergrund, tiefe Penetration, lineare Quantifizierung und keine ionisierende Strahlung, die Möglichkeit zur Erkennung von Tumoren und zeigen eine Patientenfreundlichkeit, insbesondere bei Personen mit begleitender chronischer Niereninsuffizienz. Darüber hinaus ermöglichen die hohe Empfindlichkeit und die ausgezeichnete räumliche Auflösung von MPI bei Verwendung zielgerichteter Tracer eine genaue Läsionslokalisation und erleichtern die Stadieneinteilung des Tumors. Hochkontrastreiche MPI-Bilder ermöglichten auch eine quantitative Analyse der Tracer. Derzeit konzentrieren sich die meisten Studien zur MPI-Bildgebung von Krebs auf primäre Tumoren und nicht auf metastatische Läsionen oder zirkulierende Tumorzellen [9].

2.5.4 Theranostik

In den letzten Jahren wurde zunehmend Wert daraufgelegt, neue multifunktionale MPI-Tracer für Diagnose, Therapie und Theragnose zu entwickeln. Nanometergroße Arzneimittelträger wurden umfangreich als Liefersysteme für die Chemotherapie erforscht, wobei insbesondere die passive oder aktive Anreicherung von Nanoträgern in Tumorregionen und ihre kontrollierte Freisetzung von Arzneimitteln als Reaktion auf lokale Reize ausgenutzt werden. Um die MPI-Führung in das Liefersystem zu integrieren, entwickelten Forscher einen magnetischen Nanoträger, der eine hohe Arzneimittelladungskapazität von 50 Gew.-% erreichte. Die Arzneimittelfreisetzung, bedingt durch den Polymerabbau, war pH-abhängig und erreichte eine Arzneimittelfreisetzungsrate von etwa 80 % in einem tumoranalogen sauren Mikroumfeld (pH 6). Die in vitro experimentellen Ergebnisse deuteten darauf hin, dass die Zellinternalisierungsdosis quantitativ mit MPI gemessen werden konnte, was vielversprechend für zukünftige in vivo Arzneimittelüberwachung ist [9].

Die Magnet-Hyperthermie-Therapie (MHT) ist ein Ansatz zur Hyperthermiebehandlung von Tumoren, der eine leichte Erwärmung des Körpers oder der lokalen Temperatur auf etwa 39–45 °C durch den magnetokalorischen Effekt umfasst und häufig unterstützend mit Strahlentherapie oder Chemotherapie eingesetzt wird. MHT weist jedoch inhärente Einschränkungen auf, da die Mehrheit der injizierten Nanopartikel dazu neigt, unspezifisch von Leber oder Milz aufgenommen zu werden. MHT birgt das Risiko einer Erwärmung außerhalb des Tumors und unbeabsichtigter Schäden an lebenswichtigen Organen. Andererseits arbeitet das oszillierende Magnetfeld der MPI bei einer Frequenz von 45 kHz, die weit unterhalb der Schwelle für die magnetokalorische Umwandlung liegt. Die grundlegenden Prinzipien der MPI und MHT sind im Wesentlichen identisch. Unter Ausnutzung dieser Ähnlichkeit kann die MPI-Technik den therapeutischen Effekt von MHT durch Bildführung verbessern, indem dieselben magnetischen Perlen verwendet werden, die gleichzeitig gute bildgebende Eigenschaften und hohe magnetothermische Effizienz besitzen. Es wurde gezeigt, dass MPI-geführte MHT, gesteuert durch magnetische Felder unterschiedlicher Frequenzen, eine millimetergenaue

Erwärmung für die Behandlung von tiefsitzenden Tumoren im Körper ermöglichen kann, während nur die Partikel im FFP nichtlineare magnetische Reaktionen auf die angelegten oszillierenden magnetischen Felder zeigten [9].

Diese Ergebnisse haben Potenzial für die beliebige Lokalisierung und präzise Ausrichtung der behandelten Läsionen unter Vermeidung von Schäden an benachbarten normalen Geweben in der MPI-geführten MHT. Zusammenfassend ist die MPI-Thermometrie eine wichtige Forschungsrichtung für die Dosierungsplanung von Wärme und die Echtzeit-Temperaturrückmeldung und verstärkt somit die Wirksamkeit der Immuntherapie in der MPI-geführten MHT [9].

3 Methoden

Bei der hier dargelegten Bachelorarbeit, handelt es sich um eine Recherchearbeit. Es wurden viele Plattformen wie PubMed, IOPScience, Sciencedirect, sowie SciHub oder IEEE und teilweise ResearchGate und auch weitere mit Zugriff zu einem Volltext über das VPN der HAW genutzt.

Dabei wurde darauf geachtet, dass Informationen gegenübergestellt werden und die Richtigkeit bestimmter Informationen bestätigt. Als Maßstab und Übersicht zur Entwicklung und des technischen Fortschritts, wurden Informationen aus ersten Veröffentlichungen zur Vorstellung des MPI, wie von Gleich und Weizenecker im Jahre 2005 etc., genutzt und mit Informationen aus neueren Veröffentlichungen (2011 ff.) weitergeführt.

Passagen bzw. Inhalte wurden zu Beginn eines Kapitels teilweise wiederholt, um die Wichtigkeit aufzuzeigen, die diese Information für den anstehenden Inhalt des Kapitels trägt. Zudem wurden Bilder bzw. Tabellen mit Erläuterungstexten im Folgenden versehen, wenn es notwendig erschien.

Der Fokus der Recherche lag darin, nicht zu sehr auf andere bildgebende Verfahren einzugehen bzw. deren Eigenschaften darzulegen, sondern lediglich die Wichtigkeit und das Potenzial von MPI durch essentielle Vergleiche bestimmter Eigenschaften mit anderen bildgebenden Verfahren darzustellen. Allgemein wurde versucht, keine Informationen miteinzubringen, die das Potenzial von MPI nicht unbedingt primär aufzeigen. Ebenso war es wichtig, ein breites Spektrum von Veröffentlichungen zu haben, sowohl im Aspekt der Zeit, sowie die Thematik der Veröffentlichungen (fundamentale Aspekte, Applikationen, momentaner Entwicklungsstand, Hardware-Realisation etc.).

4 Ergebnisse

Im hier aufgeführten Kapitel werden zur Übersicht sämtliche Forschungsergebnisse, die in dieser Arbeit erwähnt wurden, noch einmal zusammengefasst.

Anhand Tab. 2 kann entnommen werden, dass MPI im Vergleich zu den Bildgebungsverfahren CT, PET und MRT die niedrigste räumliche Auflösung mit potenziell unter 1 mm, eine hohe Sensitivität, die geringste Messzeit von ca. 0,1 s und keine ionisierende Strahlung aufweist. Zu Beginn der MPI lagen die Amplituden und Frequenz des Drive-Fields bei etwa 10-20 mT bzw. 25 kHz, wobei hierfür ein idealer Eisenkerndurchmesser von 30 nm vorgeschlagen wurde, welcher auch der ideale Kerndurchmesser zu sein scheint. Es wurde bei der Datenerfassung bis zur Visualisierung festgestellt, dass die Latenzzeit ca. 115 ms beträgt.

Gleich und Weizenecker konnten bereits eine Bildwiederholrate von 46,42 Hz für die Abbildung von kleineren Volumina erreichen. Laut Goodwill und Tamrazian ist das magnetische Moment der SPIOs ca. 10^8 -mal höher als das der Protonen bei der MRT und andererseits die Relaxation 10^4 -mal schneller als die T1-Relaxation von Protonen in Wasser.

Des Weiteren wurde im Jahr 2019 für die Überwachung und Erkennung des zerebralen Blutvolumens das eigentliche Konzept eines bildgebenden Geräts im menschlichen Gehirnmaßstab mit einem Bohrdurchmesser von 19–25 cm vorgestellt.

Gleichzeitig hat theoretisch die Nachweisgrenze von MPI für ein MPI-System mit einer Spule quadratischer Form und einer Seitenlänge von 10 cm mit einer Probe, die 10 cm vom Zentrum der Spule entfernt platziert ist, bestimmt. Unter Bezugnahme auf dieses Modell berechnete er, dass es möglich ist, 25 pg Eisenoxid [324 nmol(Fe)/L] in 1 Sekunde Scanning-Zeit in einem Menschen mit MPI zu detektieren. In Bezug darauf beschrieben Knopp und Buzug, dass für Resovist, wenn es gemäß der Verordnung bei einem Menschen mit einem Blutvolumen von 6 Litern angewendet wird, die Konzentration von Resovist 116 mol(Fe)/L betragen würde und somit etwa 360 Mal höher als die Nachweisgrenze von MPI mit einer Voxelgröße von 1 mm^3 und einer Scanning-Zeit von 1 Sekunde wäre. Letztendlich stellte Gleich die Nachweisgrenze von MPI als 13 nmol(Fe)/L für eine Voxelgröße von 1 mm^3 und 13 pmol(Fe)/L für eine Voxelgröße von 1 cm^3 dar. Im Vergleich dazu beschrieb Gleich die Empfindlichkeit von MRI grob als etwa $50 \text{ }\mu\text{mol(Fe)/L}$, unabhängig von der Voxelgröße [8].

Die in den meisten aktuellen MPI-Systemen angewandten Frequenzen liegen im Bereich von 10 kHz bis 100 kHz, und ihre Spitzenamplituden liegen bei etwa 10 mT bis 100 mT [8].

5 Diskussion und Ausblick

MPI ist eine vielversprechende bildgebende Technik für Forschungs- und klinische Anwendungen. Um die klinische Umsetzung von MPI zu erleichtern, sind weitere Forschungs- und Entwicklungsarbeiten in Bereichen wie der Anpassung von Tracern für optimierte Bildgebungsempfindlichkeit und räumliche Auflösung sowie der Erforschung möglicher multimodaler Anwendungen erforderlich. Die Grundlage von MPI beruht auf den überlagerten Gradienten- und statischen Magnetfeldern und den verschiedenen Sättigungszuständen innerhalb oder außerhalb des FFP bzw. FFL. Nach der Bildrekonstruktion und -nachbearbeitung bietet MPI hochkontrastreiche Bilder, die linear quantitativ zur Konzentrationsverteilung der Tracer sind. Umfassende Forschungsanstrengungen wurden unternommen, um geeignete MPI-Tracer zur besseren Zielgenauigkeit und Biokompatibilität basierend auf Variationen in Materialien und Strukturen (z. B. magnetische Kernzusammensetzung, Metalldotierung), physikalischen Eigenschaften (einschließlich Tracergröße und -form) und Oberflächenmodifikationen zu entwickeln. Zahlreiche biomedizinische Anwendungen von MPI wurden demonstriert, darunter die Bildgebung zur Verfolgung therapeutischer Zellen, der vaskulären Perfusionsrate sowie die theranostische Bildgebung zur Anleitung der Chemotherapie oder der magnetischen Hyperthermietherapie für kontrollierbare Behandlungsergebnisse. Trotz des enormen Potenzials und der bemerkenswerten Fortschritte sollten weitere Forschungen darauf gerichtet sein, die wichtigsten Hindernisse zu überwinden, wie in den früheren Abschnitten diskutiert. Da das Design eines für den Menschen geeigneten MPI einen weiteren Schritt zur klinischen Umsetzung darstellt, besteht eine Herausforderung darin, die begrenzte Bohrlochgröße des Bildgebungssystems zu überwinden, da der größte Teil der vorhandenen verfügbaren Bohrlöcher für Forschungstiere einen Durchmesser von 3–12 cm hat. Da das sperrige Gerät in Anwendungen einschränkend wäre, wurde im Jahr 2021 ein handgehaltenes MPI-Gerät für intraoperative Bildgebung entwickelt, das auch am Bett oder in einer Notfallsituation verwendet werden könnte. Anschließend wurden tragbare MPI-Scanner für Echtzeitführung während endovaskulärer Interventionen berichtet, die in ihrer Größe zu einem menschlichen Bein passen.

Zudem würde die Entwicklung von Multi-Color-MPI und ihren Rekonstruktionsansätzen das Bildgebungsverfahren vorantreiben, indem Informationen zur lokalen Nanoumgebung extrahiert werden, die in Therapie und Diagnostik verwendet werden könnten. Es gab auch ermutigende Fortschritte bei der Entwicklung von Hybrid-Scansystemen, bei denen MPI mit ergänzenden Bildgebungstechniken wie MPI/MRT und MPI/CT kombiniert wird, um die Bildqualität zu verbessern.

Ein weiterer wichtiger Bereich für die Weiterentwicklung in Richtung klinischer MPI ist die Entwicklung und Kommerzialisierung von SPIONs, die auf die MPI-Physik zugeschnitten sind. Derzeit wurden noch keine solchen SPIONs für die klinische Behandlung zugelassen, aber es wurde bereits gezeigt, dass eine verbesserte MPI-Leistung durch spezifisches SPION-Design erreicht werden kann, mit Verbesserungen beispielsweise bei der MPI-Raumauflösung und Empfindlichkeit. Insbesondere kann eine weitere Optimierung der SPIONs für die räumliche Auflösung gegen niedrigere MPI-Gradienten abgewogen werden, was die Gesamtkosten der MPI-Implementierung senkt und die Hochskalierung der Hardware auf menschliche Größe erleichtert. Mit unterschiedlichen Kernen, Beschichtungen und der potenziellen Konjugation (Übertragung von Molekülen durch direkten Zellkontakt) von Targeting- und therapeutischen Molekülen wird erwartet, dass SPIONs für viele verschiedene Anwendungen und Krankheiten entwickelt werden. Insbesondere besteht ein erhöhtes Interesse an der Entwicklung intelligenter multifunktionaler Nanopartikelanordnungen für Arzneimittelanwendungen. Diese Arbeit könnte auf die Gestaltung aktivierbarer Nanomaterialien ausgeweitet werden, bei denen der Abbau und die Freisetzung von SPIONs durch Enzymaktivierung ausgelöst wird. Solche Partikel könnten verwendet werden, um enzymatische Level in einem in-vivo-Bereich durch enzymatische Sensierung zu messen [12].

Trotz all dieser ersten Studien, sind weitere erforderlich, um die komplexe Wechselwirkung mehrerer Magnetfelder und deren Auswirkung auf den menschlichen Körper vollständig zu verstehen. Sicherheitsüberlegungen bezüglich der Biokompatibilität von SPIONs sind von gleicher Bedeutung. Um MPI in einer klinischen Umgebung an Menschen einzusetzen, muss die Sicherheit der verwendeten Tracer gewährleistet sein. Daher müssen umfangreiche Studien zur Pharmakokinetik und zum Einfluss potenzieller MPI-Tracer auf menschliche Zellen und Organe durchgeführt werden.

Mit mehreren vielversprechenden Ansätzen für die klinische Umsetzung, verbessertem SPION-Design und anhaltend kontinuierlicher Forschungen und Entwicklungen zu den vielen biomedizinischen Anwendungen mit klinischem Potenzial, ist zu erwarten, dass MPI in naher Zukunft ein wesentliches ergänzendes, klinisches, diagnostisches und therapeutisches Instrument sein wird.

Literaturverzeichnis

- [1] Haegele J, Sattel T, Erbe M, *et al.* Magnetic Particle Imaging (MPI). *Rofo* 2012; 184(5): 420–6
- [2] Gleich B, Weizenecker J. Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles. *Nature* 2005; 435(7046): 1214–7
- [3] Borgert J, Schmidt JD, Schmale I, *et al.* Fundamentals and applications of magnetic particle imaging. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2012; 6(3): 149–53
- [4] Weizenecker J, Gleich B, Rahmer J, Dahnke H, Borgert J. Three-dimensional real-time in vivo magnetic particle imaging. *Phys Med Biol* 2009; 54(5): L1-L10
- [5] Gleich B, Weizenecker J. Magnetic Particle Imaging for medical diagnostics. *Europäischer Erfinderpreis* 2016.
- [6] Feldlinie; 2022 [cited 2024 February 29] Available from: URL: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Feldlinie&oldid=228949911>.
- [7] Buzug TM, Bringout G, Erbe M, *et al.* Magnetic particle imaging: introduction to imaging and hardware realization. *Z Med Phys* 2012; 22(4): 323–34
- [8] Panagiotopoulos N, Duschka RL, Ahlborg M, *et al.* Magnetic particle imaging: current developments and future directions. *Int J Nanomedicine* 2015; 10: 3097–114
- [9] Xie X, Zhai J, Zhou X, *et al.* Magnetic Particle Imaging: From Tracer Design to Biomedical Applications in Vasculature Abnormality. *Adv Mater* 2023: e2306450
- [10] Goodwill PW, Tamrazian A, Croft LR, *et al.* Ferrohydrodynamic relaxometry for magnetic particle imaging. *Applied Physics Letters* 2011; 98(26)
- [11] Zhou XY, Tay ZW, Chandrasekharan P, *et al.* Magnetic particle imaging for radiation-free, sensitive and high-contrast vascular imaging and cell tracking. *Curr Opin Chem Biol* 2018; 45: 131–8
- [12] Harvell-Smith S, Le Tung D, Thanh NTK. Magnetic particle imaging: tracer development and the biomedical applications of a radiation-free, sensitive, and quantitative imaging modality. *Nanoscale* 2022; 14(10): 3658–97
- [13] Weizenecker J, Gleich B, Borgert J. Magnetic particle imaging using a field free line. *J. Phys. D: Appl. Phys.* 2008; 41(10): 105009
- [14] Erbe M, Knopp T, Biederer S, Sattel TF, Buzug TM. Experimentelle Validierung des Konzeptes einer feldfreie Linie für Magnetic-Particle-Imaging anhand von Magnetfeldmessungen. In: Handels H, Ehrhardt J, Deserno TM, Meinzer H-P, Tolxdorff T, editors. *Bildverarbeitung für die Medizin* 2011. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2011; 334–8.