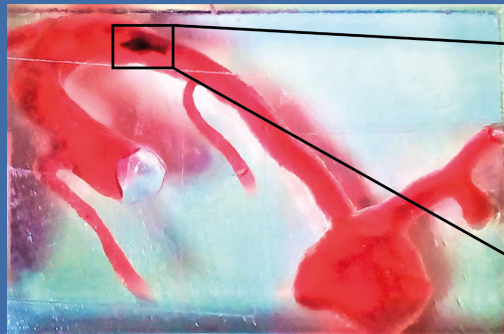




Infinite Science
Publishing

Anna C. Bakenecker

Magnetische Manipulation mit Magnetpartikelbildung



Series Editor

Thorsten M. Buzug

Institute of Medical Engineering
University of Lübeck

**Research Series of the
Institute of Medical Engineering
University of Lübeck**

The book series includes research foci of the Institute of Medical Engineering of the University of Lübeck, which is working on physical sensing and imaging instrumentation as well as image computing and system modeling in medical and technical applications.

In particular, the series covers the areas of medical and technical imaging using tomographic techniques. This includes the development of reconstruction algorithms, signal-processing methods, front-end electronics, and contrast agents.

© 2022 Infinite Science Publishing
University Press and
Academic Printing

Imprint of Infinite Science GmbH,
Technikzentrum | MFC 1
Maria-Goeppert-Straße 1
23562 Lübeck, Germany

Cover Design and Illustration: Uli Schmidts, metonym and Infinite Science Publishing
Editorial and Copy Editing: Infinite Science Publishing

Publisher: Infinite Science GmbH, Lübeck, www.infinite-science.de
Printed in Norderstedt, Germany

ISBN: 978-3-945954-70-6

Das Werk, einschließlich seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung ist ohne Zustimmung des Verlages und des Autors unzulässig. Dies gilt insbesondere für die elektronische oder sonstige Vervielfältigung, Bearbeitung, Übersetzung, Mikroverfilmung, Verbreitung und öffentliche Zugänglichmachung sowie die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Publikation berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann verwendet werden dürften.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek:

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Anna C. Bakenecker

**Magnetische Manipulation
mit Magnetpartikelbildgebung**

**Research Series of the
Institute of Medical Engineering
University of Lübeck – Volume 12**



**Infinite Science
Publishing**

Kurzfassung

Die magnetische Manipulation kann zu einem wichtigen Werkzeug minimalinvasiver Therapien werden, da sie es ermöglicht, Operationen noch schonender durchzuführen und Medikamente noch zielgerichteter zu verabreichen. Im Wesentlichen können drei verschiedene Methoden nach der eingesetzten Objektgröße differenziert werden. Es gibt bereits klinische Anwendungen für Katheter oder Endoskopkapseln, die mit magnetischen Feldern gelenkt werden, sodass schwer zugängliche Bereiche im Körper erreicht werden können. Weiterhin ist die Entwicklung magnetisch gesteuerter Mikroschwimmer, die als Wirkstofftransporter im Körper eingesetzt werden sollen, Gegenstand aktueller Forschung. Außerdem können an magnetische Nanopartikel (MNP) gebundene Therapeutika für ein effizientes Drug Targeting eingesetzt werden, das heißt, dass die Konzentration und somit die Dosis lokal am Zielort durch magnetische Felder erhöht wird. Dies führt zu einem besseren Therapieerfolg bei gleichzeitig reduzierter systemischer Belastung des Patienten.

Diese Verfahren der magnetischen Manipulation bedürfen einer genauen Überwachung der Bewegungsprozesse der magnetischen Geräte, Mikroschwimmer oder Partikel für eine präzise und sichere Applikation, wofür verschiedene klinisch etablierte Bildgebungsverfahren wie röntgenbasierte Bildgebungstechniken, Magnetresonanztomographie, Ultraschall oder Positronen-Emissions-Tomographie erforscht werden. Für die Visualisierung von MNP und Objekten, die MNP enthalten oder mit ihnen beschichtet sind, eignet sich die Magnetpartikelbildgebung (englisch: Magnetic Particle Imaging, MPI) auf besondere Weise: Sie ermöglicht eine echtzeitaufgelöste, dreidimensionale Visualisierung der Partikel und Objekte ohne Verwendung ionisierender Strahlung. Typischerweise werden MNP als Tracermaterial in MPI verwendet, die potenziell gut verträglich und vom Körper abbaubar sind. MPI-Scanner bieten den Vorteil, dass die magnetischen Felder nicht nur für die direkte Visualisierung der magnetischen Geräte, Mikroschwimmer und Partikel, sondern auch für die magnetische Manipulation genutzt werden können. Somit muss keine Bildgebungseinheit in einen Manipulationsaufbau integriert werden, was platz- und ressourcensparend ist.

Aktuell kommen weder die magnetische Manipulation noch MPI in der klinischen Routine zum Einsatz. Die Einzigartigkeit der Kombination von magnetischer Manipulation mit MPI könnte das Potenzial zu einem nachgefragten klinischen Gerät entwickeln. Auf dem Weg dorthin müssen aber u.a. noch zwei sehr wesentliche Aspekte untersucht werden, die im Rahmen dieser Arbeit adressiert werden. Zum einen muss ein Verständnis darüber entwickelt werden, welche Partikel- und Objekteigenschaften sowohl für die Manipulation als auch für MPI optimal sind, wie sie sich herstellen lassen und für welche Anwendung sie geeignet sind. Und zum anderen müssen Scannertopologien

und Feldsequenzen entwickelt werden, die die Manipulation und Visualisierung mit einem Gerät erlauben.

Zur Erzeugung einer Kraft auf magnetische Objekte können Gradientenfelder genutzt werden, die in MPI-Scannern zur örtlichen Kodierung des Partikelsignals verwendet werden. Die entstehende Kraft hängt von der Größe des Objekts, seiner Magnetisierung und der verwendeten Gradientenstärke ab, weshalb für die Manipulation hohe Gradientenstärken benötigt werden, die durch Permanentmagnete besser erzeugt werden können als durch Elektromagnete. Außerdem ist die erforderlicher Leistung für die mechanische Bewegung von Permanentmagneten geringer als für die Erzeugung elektromagnetischer Felder. Es wurde ein neues Konzept für einen MPI-Scanner entwickelt, der aus Magneten in Halbach-Anordnungen aufgebaut ist. Dieser erlaubt zum einen eine beispiellose Flexibilität seiner Einstellungen trotz verwendeter Permanentmagnete und zum anderen die Möglichkeit zur magnetischen Manipulation. Es werden numerische Simulationen dieses Konzepts gezeigt, mit dem ein sehr kompaktes und energetisch sparsames, aber gleichzeitig flexibles Gerät mit hohen Gradientenstärken für die Kombination von Manipulation mit MPI vorgeschlagen wird.

Zur Manipulation von magnetischen Objekten und Partikeln kann neben der Krafterzeugung in Gradientenfeldern außerdem ausgenutzt werden, dass ein Drehmoment auf magnetische Momente in einem Magnetfeld wirkt. So kann eine Bewegung durch rotierende Felder induziert werden, die die Partikel und Objekte in Rotation versetzen, da ihre magnetischen Momente der Feldrotation folgen. Mit einem präklinischen MPI-Scanner wurden diese Felder erzeugt und so Objekte in Form von helikalen Schwimmern gesteuert. Diese wurden mittels verschiedener additiver Fertigungstechniken entwickelt, mit denen zentimeter- bis mikrometergroße Schwimmer realisiert wurden. Die magnetischen Eigenschaften, die sowohl hinsichtlich Manipulierbarkeit als auch Visualisierbarkeit mit MPI optimiert wurden, erhielten die Schwimmer durch unterschiedliche Beschichtungsverfahren oder durch magnetische Partikel im Druckmaterial. Für den Einsatz dieser Schwimmer sind der Transport von Medikamenten oder die lokale Anwendung von Hyperthermie denkbar. Der konkrete Einsatz eines millimetergroßen Schwimmers wird für ein neuartiges Verfahren zur Behandlung von Aneurysmen im Rahmen dieser Arbeit vorgestellt und anhand eines humanen, cerebralen Gefäßphantoms demonstriert.

Die Überlagerung eines Gradientenfelds mit einem rotierenden Feld eröffnet die Möglichkeit der örtlich selektiven Manipulation, sodass einzelne Objekte gezielt aus einem Ensemble zur Manipulation ausgewählt werden können. Im präklinischen MPI-Scanner wurde die selektive Manipulation auf Nanopartikel angewandt. Dabei wurde ein kollektives Verhalten der Partikel beobachtet, durch das noch nie erreichte Geschwindigkeiten von nanometerskaligen Strukturen gezeigt werden können. Dies stellt einen wesentlichen

Meilenstein für die Navigation durch das vaskuläre System dar, da in vivo hohe Blutflussgeschwindigkeiten von den Objekten und Partikeln überwunden werden müssen. Für die Visualisierung wurden Feldsequenzen und die dazugehörigen Bildrekonstruktionen entwickelt, die die gleichzeitige selektive Manipulation und Bildgebung mit einem MPI-Scanner ermöglichen sollen. Auf die hier gezeigte Weise können ganz gezielt Objekte und Partikel ausgewählt und bewegt werden, sodass eine im hohen Maße präzise und individuell regulierbare Applikation von magnetischer Manipulation ermöglicht wird, die einem zuverlässigen Monitoring unterliegt.

Die magnetische Manipulation und MPI sind jeweils Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten weltweit. Die vorliegende Arbeit verbindet diese Gebiete zu einer einzigartigen Möglichkeit, die Steuerung und Visualisierung mit MPI in einem Gerät zu kombinieren, was bisher noch sehr wenig erforscht ist. Ein Tracking der bewegten Objekte ist essentiell für eine sichere klinische Applikation magnetischer Mikrorobotik, wofür sich MPI auf besondere Weise eignet. Es werden innovative Ansätze zur Umsetzung der Manipulation mit MPI-Scannern und zur Entwicklung von hierfür geeigneten Objekten gezeigt.

Danksagung

Mein erster und ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Thorsten M. Buzug. Er bestärkte und unterstützte mich auf meinem Weg zur Promotion und gab mir dabei die Freiheit, eigene Ideen zu entwickeln. Er stärkte mir den Rücken, sodass ich die vielfältigen Projekte meiner Dissertation an seinem Institut umsetzen konnte. Dabei war ein ganz wichtiger Moment sein Zuspruch und seine Unterstützung bei meinem Wunsch, das Thema magnetische Manipulation bearbeiten zu dürfen. Dies hat auch meine Begeisterung für die Wissenschaft und dieses Forschungsgebiet maßgeblich positiv beeinflusst, wofür ich ihm sehr dankbar bin.

Ein besonders wichtiger Wegbegleiter war Anselm von Gladiß. Ihm danke ich für die vielen, äußerst fruchtbaren Diskussionen, welche mich und meine Arbeit sehr bereichert haben. Er hat mich maßgeblich motiviert, in meinen Ideen bestärkt, unterstützt und ermutigt. Darüber hinaus trugen seine Bildrekonstruktionen maßgeblich zu den Ergebnissen meiner Arbeit bei.

Für bereichernde Diskussionen und einen sehr hilfreichen Ideenaustausch bin ich Matthias Gräser sehr dankbar. Seine Anregungen zu meiner Arbeit und seine stete Begleitung als guter Ratgeber durch meine Promotionszeit waren sehr motivierend und ausgesprochen wertvoll.

Das Gelingen einer Arbeit ist nur mit einem großartigen Team möglich. Ich habe während meiner Promotion bei allen Kolleginnen und Kollegen des Instituts für Medizintechnik eine produktive und vertrauensvolle Arbeitsatmosphäre erlebt und viel Unterstützung erhalten. Diese Zusammenarbeit, der ständige Austausch und die vielfältigen Diskussionen haben mir viel Freude bereitet. Ganz besonders möchte ich dabei folgenden Kolleginnen und Kollegen danken: Kerstin Lüdtke-Buzug, Thomas Friedrich und Franz Wegner sowie Mandy Ahlborg, André Behrends, Ksenija Gräfe, Alexander Neumann, Jonas Schumacher und Hannes Schwenke. Sie haben auf vielfältige Weise, mit ihren jeweiligen Kompetenzen aus den Bereichen Chemie, Medizin, 3D-Druck, Simulation oder Instrumentierung meine Arbeit sehr bereichert. Ich durfte von dieser fachlichen Expertise meiner Kolleginnen und Kollegen profitieren und viel Neues lernen, wofür ich ihnen sehr dankbar bin. Dem Sekretariat des Instituts, namentlich Giesela Thaler und Christine Harms, danke ich für ihre Unterstützung. Außerdem gilt mein Dank Dirk Steinhagen, der eine großartige Unterstützung beim Aufbau von Experimenten war.

Während meiner Promotionszeit gab mir die Konferenz „Magnetic Carriers“ in Kopenhagen einen Motivationsschub, nicht zuletzt weil ich dort Peter Blümner und seine Arbeiten zur Manipulation mit Halbach-Magneten kennenlernen durfte. Der Austausch mit ihm inspirierten mich zur Konzeption eines Halbach-MPI-Aufbaus. Für diesen so bereichernden Austausch möchte ich ihm ganz herzlich danken.

Ein wesentlicher Bestandteil meiner Arbeit war das gemeinsame Projekt zur aktiven magnetischen Materie mit Klaas Bente und Damien Faivre. Ihnen möchte ich ganz herzlich für die großartige und fruchtbare Kooperation danken. Die Zusammenarbeit hat mir viel Freude bereitet und die Diskussionen über das Projekt und darüberhinausgehende Ideen waren für mich stets sehr inspirierend.

Darüber hinaus danke ich Ievgeniia Topolniak und Brian Pauw für die gemeinsamen Experimente zur Herstellung von Mikroschwimmern mittels Zweiphotonenlithographie.

Ein zentrales Arbeitsgerät war für mich der MPI-Scanner von Bruker. Ich danke Jochen Franke, Ulrich Heinen und Heinrich Lehr für ihre Unterstützung bei der Verwendung und Ansteuerung des Scanners für meine Experimente.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie danken, die mich moralisch durch meine Promotion begleitet hat, mir stets zur Seite stand und mir bei Höhen und Tiefen ein immer offenes Ohr schenkte.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung	1
1.2	Gliederung	3
1.3	Publikationen	4
2	Hintergrund und Theorie	7
2.1	Magnetpartikelbildung	7
2.1.1	Magnetische Nanopartikel	8
2.1.2	Funktionsprinzip von MPI	15
2.1.3	Prinzipieller Aufbau eines MPI-Scanners	18
2.1.4	Halbach-Ringe für MPI-Systeme mit Permanentmagneten	20
2.1.5	Bildrekonstruktion	27
2.1.6	Magnetpartikelspektrometrie und hybride Systemma- trizen	29
2.1.7	Applikationen und medizinische Relevanz von MPI . .	30
2.2	Magnetische Manipulation	32
2.2.1	Magnetische Kraft	32
2.2.2	Magnetisches Drehmoment	34
2.2.3	Magnetische Führung medizinischer Geräte	35
2.2.4	Magnetische Mikroschwimmer	38
2.2.5	Magnetische Mikro- und Nanopartikel	43
2.3	Magnetische Manipulation mit MPI	45
2.3.1	Manipulation mit dem Selektionsfeld	46
2.3.2	Manipulation mit rotierenden Fokusfeldern	47
2.3.3	Selektive Manipulation	47
3	Manipulation im Gradientenfeld und MPI mit Halbach- Ringen	51
3.1	Konzept für ein MPI-System	52
3.1.1	Materialien und Methoden	55
3.1.2	Ergebnisse	55
3.1.3	Diskussion	59
3.1.4	Schlussfolgerung	64

3.2	Konzept für ein Manipulations-MPI-System	65
3.2.1	Materialien und Methoden	67
3.2.2	Ergebnisse	68
3.2.3	Diskussion	69
3.2.4	Schlussfolgerung	73
4	Schwimmer zur Manipulation mit rotierenden Feldern und MPI	75
4.1	Aus Eisen-PLA gefertigter Schwimmer	76
4.1.1	Materialien und Methoden	77
4.1.2	Ergebnisse	79
4.1.3	Diskussion	81
4.1.4	Schlussfolgerung	85
4.2	Mit Nanopartikeln beschichteter Schwimmer	85
4.2.1	Materialien und Methoden	86
4.2.2	Ergebnisse	90
4.2.3	Diskussion	92
4.2.4	Schlussfolgerung	95
4.3	Schwimmer zur Aneurysma-Behandlung	96
4.3.1	Materialien und Methoden	97
4.3.2	Ergebnisse	103
4.3.3	Diskussion	105
4.3.4	Schlussfolgerung	110
4.4	Herstellung von Mikroschwimmern	111
4.4.1	Materialien und Methoden	111
4.4.2	Ergebnisse	112
4.4.3	Diskussion	114
4.4.4	Schlussfolgerung	116
5	Selektive Manipulation und MPI	117
5.1	Selektive Steuerung aktiver magnetischer Materie	117
5.1.1	Materialien und Methoden	119
5.1.2	Ergebnisse	122
5.1.3	Diskussion	125
5.1.4	Schlussfolgerung	130
5.2	Sequenz zur selektiven Manipulation und simultanen Bildgebung	130
5.2.1	Materialien und Methoden	131
5.2.2	Ergebnisse	134
5.2.3	Diskussion	137
5.2.4	Schlussfolgerung	139
6	Zusammenfassung und Ausblick	141

7	Anhang selektive Manipulation	147
7.1	Herleitung der FFP-Trajektorie	147
7.2	FFP-Trajektorien in den Koordinatenebenen	148
7.2.1	xy-Ebene	148
7.2.2	xz- und yz-Ebene	148
7.3	Winkel zwischen FFP-Trajektorie und Magnetfeldvektor . . .	149
	Abkürzungsverzeichnis	151
	Publikationen	153
	Literaturverzeichnis	159
	Zusatzmaterialien	187

1. Einleitung

1.1 Einführung

Minimalinvasiv durchgeführte Eingriffe sind für den Patienten schonender und führen zu kürzeren Rekonvaleszenzzeiten im Vergleich zu offenen Operationen. Sowohl diagnostisches als auch chirurgisches Werkzeug können kathe-tergebunden über natürliche Körperöffnungen oder kleinste Schnitte in den Körper eingeführt werden. Bei endovaskulären Eingriffen werden zum Beispiel zur Behandlung von Okklusionen Katheter durch eine Punktion meist an der Leiste eingeführt und über das Gefäßsystem zum Ort der Verengung geführt. An dieser wird ein Ballon aufgeblasen, der das Gefäß weitet und dann wird ein Stent eingesetzt, der die Aufweitung nach dem Entfernen des Ballons hält. Auch cerebrale Aneurysmen lassen sich über Mikrokatheter endovaskulär behandeln, indem kleine Platinspiralen, so genannte Coils, in das Aneurysma eingebracht werden. Trotz dieses erheblichen Fortschritts der minimalinvasiven Therapie im Vergleich zur offenen Operation gibt es schwer zugängliche Bereiche, die mit Hilfe von Kathetern nicht erreicht werden können.

In der Onkologie wird meistens die Behandlung mit Chemotherapeutika durchgeführt, was eine systemische Behandlung ist und erhebliche Nebenwirkungen hat. Strahlentherapeutische Verfahren sind hingegen lokaler einsetzbar, jedoch kommt eine erfolgreiche Behandlung nicht ohne die gleichzeitige Applikation von Chemotherapeutika aus. Nicht nur Chemotherapeutika, sondern eine Vielzahl weiterer Medikamente werden systemisch eingesetzt. Dabei ist die maximal applizierbare Dosis durch die schädlichen Nebenwirkungen begrenzt. Eine Verringerung der systemischen Dosis bei gleichzeitiger Erhöhung der lokalen Dosis hat das Potenzial, den Therapieerfolg in Zukunft erheblich zu verbessern und gleichzeitig den Patienten vor gravierenden Nebenwirkungen besser zu schützen.

Eine mögliche Lösung ist die ungebundene Navigation von kleinsten Objekten, die schwer zugängliche Bereiche des Körpers erreichen können. Diese könnten mit diagnostischem Werkzeug wie Sensoren oder Biopsienadeln ausgestattet sein, Medikamente transportieren und am Zielort freisetzen oder zur lokalen Hyperthermieanwendung eingesetzt werden. Potenzielle Einsatzgebiete umfassen unterschiedliche Lumina wie den Magen-Darm-Trakt, das

vaskuläre System, das cerebrale System, das Auge oder das Innenohr. Ersteres erlaubt den Einsatz wenige Zentimeter großer Roboter. Im vaskulären und cerebralen System könnten millimetergroße Objekte zum Einsatz kommen, wobei für kleinste Kapillaren nur mikrometergroße Objekte in Frage kämen. Auch die Anwendung im Auge oder Innenohr erfordert mikro- bis nanometergroße Objekte.

Während große Objekte einen Antrieb und die dafür notwendige Energieversorgung tragen können, ist dies für sehr kleine Objekte eine Herausforderung. Deshalb bietet sich die Steuerung durch von außen angelegte Magnetfelder an, damit das Objekt selbst keine Energieversorgung benötigt. Magnetfelder haben außerdem den Vorteil, dass im Gegensatz zu chemischen Reaktionen, die für einen Antrieb genutzt werden könnten, keine toxischen Nebenprodukte entstehen. Zudem haben Magnetfelder eine große Eindringtiefe und werden nicht durch Gewebe abgeschwächt, wie es zum Beispiel durch photoinduzierte Antriebe der Fall wäre. Als magnetische Objekte sind sowohl magnetisch gesteuerte medizinische Geräte, Milli- und Mikroschwimmer als auch magnetische Nanopartikel denkbar.

Neben der Herstellung solcher Objekte und ihrer Steuerung ist auch die Echtzeit-Verfolgung der Position der Objekte essenziell, um eine sichere Ortung und präzise Zielführung zu ermöglichen. Dazu bieten sich in der Klinik etablierte Bildgebungsverfahren wie Ultraschall (US), Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET) an. Ein magnetisches Manipulationssystem müsste in diesen Fällen in das jeweilige Bildgebungssystem integriert werden. Nachteile dieser konventionellen Bildgebungsverfahren sind ihre räumliche oder zeitliche Auflösung oder aber die Verwendung ionisierender Strahlung, die bei einer Verfolgung über einen längeren Zeitraum schädlich ist. Die Magnetpartikelbildgebung (englisch: Magnetic Particle Imaging, MPI) ist ein neuartiges medizinisches Bildgebungsverfahren, das noch nicht im klinischen Einsatz ist. Das Prinzip beruht auf dem nichlinearen Magnetisierungsverhalten superparamagnetischer Nanopartikel, deren Konzentrationsverteilung als gut verträgliches Kontrastmittel visualisiert wird. MPI-Systeme erlauben nicht nur eine echtzeitaufgelöste, tomographische Verfolgung eines magnetischen Objekts, sondern auch ihre Steuerung. Dazu gibt es verschiedene Möglichkeiten die Magnetfelder des Bildgebungssystems einzusetzen.

Diese Arbeit befasst sich mit der Durchführung und Visualisierung von magnetischer Manipulation mit MPI-Systemen. Es wurde ein Konzept für einen kombinierten Manipulations-MPI-Aufbau aus Permanentmagneten in Halbach-Konfiguration entworfen. Für ein präklinisches MPI-System wurden die grundlegenden Möglichkeiten zur Ansteuerung für die Manipulation geschaffen. Dazu wurden verschiedene Objekte von Zentimeter- bis Nanometer-

größe, die sowohl für die Manipulation als auch für die Bildgebung mit MPI geeignet sind, und die notwendige Bildrekonstruktion entwickelt.

1.2 Gliederung

Die vorliegende Arbeit ist im Wesentlichen in vier Kapitel gegliedert. In Kapitel 2 wird zunächst der notwendige physikalische Hintergrund erläutert. Zum einen wird hier das Prinzip von MPI erklärt, die Reaktion der magnetischen Nanopartikel in oszillierenden magnetischen Feldern hergeleitet und ein prinzipieller Scanneraufbau beschrieben. Dabei wird gesondert auf den Aufbau von MPI-Scannern aus Permanentmagneten in Halbach-Konfiguration eingegangen und es werden verschiedene medizinische Applikationen von MPI vorgestellt. Zum anderen wird der aktuelle Stand der Forschung hinsichtlich magnetisch gesteuerter medizinischer Geräte, Mikroschwimmer und Nanopartikel beschrieben. Dabei wird auch die zugrunde liegende Physik der magnetischen Kraft und des magnetischen Drehmoments hergeleitet sowie die Beschreibung der Bewegungseigenschaften unter der Bedingung kleiner Reynoldszahlen, die für mikro- und nanometergroße Objekte bedeutsam wird. Am Ende des Kapitels wird erläutert, wie die Magnetfelder eines MPI-Scanners zur Manipulation eingesetzt werden können und ein kurzer Überblick über den Stand der Forschung zur Kombination von MPI mit magnetischer Manipulation gegeben.

Im darauf folgenden Kapitel 3 wird ein Konzept für ein kombiniertes Manipulations-MPI-System vorgestellt, das numerisch simuliert wurde. Dieses besteht aus Permanentmagneten in Halbach-Anordnung und ermöglicht durch mechanische Drehung der Halbach-Dipole und -Quadrupole die Bildgebung und Manipulation. Trotz verwendeter Permanentmagnete stellt dieses System ein hohes Maß an Flexibilität zur Verfügung, da Gradientenstärke und Bildrate eingestellt werden können. Es kann zwischen Bildgebung und magnetischer Manipulation, für die die Kraftwirkung eines starken Gradientenfelds genutzt wird, gewechselt werden.

Kapitel 4 beschreibt die Herstellung helikaler Schwimmer sowie ihre Manipulation und Visualisierung mit einem präklinischen MPI-Scanner. Es wurden zentimetergroße Schwimmer, Schwimmer in der Größe weniger Millimeter und mikrometergroße Schwimmer hergestellt, wozu verschiedene 3D-Druckverfahren angewendet und Beschichtungsverfahren mit magnetischen Nanopartikeln entwickelt wurden. Außerdem wurde die Möglichkeit geschaffen, einen Schwimmer entlang eines definierten Pfads mit dem MPI-System zu steuern, was anhand verschiedener Phantome demonstriert wurde. Dabei wurde eine sequenzielle Manipulation und Visualisierung realisiert. Darüber hinaus wurden die Geschwindigkeit und die Schwimmeigenschaften der

Schwimmer sowie die Qualität ihrer Visualisierung und Präzision ihrer Ortung eingehender untersucht.

Kapitel 5 zeigt schließlich die Möglichkeit der selektiven Manipulation. Anders als im vorausgegangenen Kapitel werden nun zusätzlich zum homogenen rotierenden Magnetfeld Gradientenfelder verwendet, um aus einem Ensemble heraus gezielt einzelne Objekte bewegen zu können. Bei der selektiven Manipulation von magnetischen Nanopartikeln in unterschiedlich positionierten Schläuchen wurde außerdem ein kollektives Verhalten der Partikel beobachtet, weshalb sie sich mit einer im Vergleich zu helikalen Schwimmern sehr großen Geschwindigkeit fortbewegen. Deshalb werden sie als aktive magnetische Materie bezeichnet, deren Eigenschaften sich auch für die Bildgebung mit MPI eignen. Es werden dreidimensionale Bilder der Partikelverteilung vor und nach einer Manipulationssequenz gezeigt. Zum Schluss wird eine Sequenz und die dazugehörige Bildrekonstruktion vorgestellt, die eine simultane selektive Manipulation und Visualisierung ermöglichen soll, bevor Kapitel 6 die Arbeit mit einem Ausblick zusammenfasst.

1.3 Publikationen

Im Rahmen dieser Arbeit sind als Erstautorin neun begutachtete wissenschaftliche Publikationen entstanden [1–7], darunter ein Übersichtsartikel [8] und ein Buchkapitel [14]. Mitwirkend sind weitere Journalartikel [9–12], ein Übersichtsartikel [13] und ein Buchkapitel [15] entstanden. Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden auf nationalen und internationalen Konferenzen präsentiert [16–31]. Weitere Beiträge sind mitwirkend entstanden [32–34].

Die Möglichkeit, die Bildgebungsmethode MPI mit magnetischer Manipulation von medizinischen Geräten, Mikroschwimmern oder Nanopartikeln zur Anwendung von Drug Targeting oder lokaler Hyperthermie zu kombinieren, wurde unter verschiedenen Gesichtspunkten im Rahmen dieser Arbeit untersucht und die Ergebnisse wurden veröffentlicht. Ein essenziell wichtiger Aspekt der Forschung an magnetischer Manipulation ist die tomographische Visualisierung, die die Information über die Position des Objekts in Echtzeit darstellen muss. Nur dann ist eine klinische Anwendung dieser Technik in Zukunft denkbar, um eine sichere Applikation und eine präzise Zielführung zu ermöglichen. Während in der Klinik etablierte Bildgebungsmodalitäten bereits in den Fokus aktueller Forschungstätigkeiten zur Mikro- und Nanorobotik gerückt sind, ist die Kombination mit MPI bisher noch wenig untersucht [171, 194].

An medizinischen Geräten wie Kathetern [212] und an magnetischen Partikeln [108, 169] wurde die Visualisierung mit MPI und die Manipulation durch ein Gradientenfeld gezeigt. Eine hohe Gradientenstärke ist notwendig um eine ausreichend große Kraft zu erzeugen, die magnetische Nanopartikel bewegen

kann, weshalb sich Permanentmagnete für ein Manipulationssystem eignen. Von Baun et al. wurde ein System vorgestellt, das durch Permanentmagnete, die in Halbach-Ringen angeordnet sind, ein veränderbares Gradientenfeld erzeugt und magnetische Nanopartikel bewegen kann [48]. Dieses Manipulationssystem beinhaltet keine Bildgebungsmodalität. Deshalb wurde im Rahmen dieser Arbeit ein Design für einen MPI-Scanner entwickelt, der Bildgebung und Manipulation durch die mechanische Rotation von Halbach-Ringen ermöglicht [3,22, 23, 30]. Neben der Kombination von MPI und Manipulation erlaubt dieses Konzept außerdem das Einstellen der Gradientenstärke, was bei bisherigen MPI-Scannern, deren Konzepte auf Halbach-Ringen beruhen, nicht möglich ist [46, 268]. Deshalb stellt dies eine einzigartige Flexibilität für ein Permanentmagnet-System dar, bei dem zwischen einem schnell generierten Übersichtsbild und einer detaillierten Aufnahme ausgewählt werden kann. Diese Flexibilität ist vergleichbar mit MPI-Systemen, deren Felder elektromagnetisch generiert werden. Der Einsatz von Permanentmagneten führt außerdem zu einer drastischen Senkung des Leistungsverbrauchs. Da dieser bei elektromagnetisch betriebenen Systemen mit der Größe skaliert, stößt die Entwicklung von MPI-Scannern hin zur humanen Anwendung an ihre Grenzen. Der Einsatz von Permanentmagneten kann deshalb einen wesentlichen Beitrag für die Vergrößerung von MPI-Scannern leisten. Das hier vorgestellte und veröffentlichte Konzept ist sowohl durch seine Möglichkeit der Kombination mit magnetischer Manipulation als auch durch seine Flexibilität in der Bildakquise trotz verwendeter Permanentmagnete einzigartig [3].

Für die Manipulation in homogenen, rotierenden Feldern eines MPI-Scanners wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Schwimmergeometrie entwickelt, die sich an Vertikalachswindturbinen orientiert und für den Einsatz als helikaler magnetischer Schwimmer noch nicht verwendet wurde. Mit einem präklinischen MPI-Scanner wurde ein homogenes Magnetfeld mit rotierendem Feldvektor erzeugt, der die Schwimmer dreht und aufgrund ihrer Geometrie vorwärts bewegt. Bisher konnte anhand von Schrauben gezeigt werden, dass rotierende Felder eines MPI-Scanners zur Manipulation verwendet werden können [188, 208, 209]. Helikale Objekte, die sich ungebunden in einem Fluid fortbewegen und außerdem mit MPI visualisierbar sind, gab es bisher nicht. Es wurden verschiedene Größen der Schwimmer, für die unterschiedliche Applikationsszenarien denkbar sind, in verschiedenen Verfahren hergestellt. Ein erster Schwimmer wurde in einem Fused-Filament-Druckverfahren aus einem Kunststoff mit eingebetteten Eisenpartikeln hergestellt. Bei diesem Verfahren wird das Kunststoff-Filament geschmolzen und schichtweise aufgetragen. Der Schwimmer hatte eine Größe im Zentimeterbereich, sodass eine Anwendung im Gastrointestinaltrakt denkbar ist [4,18, 19]. Für eine vaskuläre Anwendung wurde der Schwimmer in der Größe weniger Millimeter mit einem Polyjet 3D-Druckverfahren hergestellt und mit magnetischen Nanopartikeln

beschichtet [2,20,21,26]. Bei diesem Verfahren wird das Druckmaterial ebenfalls geschmolzen und schichtweise aufgetragen. Die Schwimmereigenschaften dieses Mikroroboters wurden bei verschiedenen Viskositäten des umgebenden Mediums experimentell und in numerischen Simulationen untersucht [5,29]. Durch eine weitere Verkleinerung des Schwimmers, die durch das stereolithographische Druckverfahren und eine neue Beschichtungsmethode möglich war, konnte ein Schwimmer entwickelt werden, für den die Anwendung für das cerebrale Aneurysma Coiling in einem anatomischen Phantom gezeigt werden konnte [7,28]. Dieses Druckverfahren bedient sich der Aushärtung von Polymeren durch die Anwendung von Laserlicht. Für diesen Mikroroboter wurde außerdem die Möglichkeit geschaffen, einen intendierten Bewegungspfad einzulesen, eine sequenzielle, dreidimensionale Visualisierung realisiert und die Fähigkeit zur Hyperthermie gezeigt. Die weitere Miniaturisierung des Schwimmers in den Mikrometerbereich steht noch am Anfang seiner Entwicklung. Es konnten erste Schwimmer unter Verwendung der Multiphotonenlithographie hergestellt werden. Dabei liegt der Fokus auf der Entwicklung des Herstellungsprozesses mit in das Photopolymer eingebetteten magnetischen Nanopartikeln [24]. Ähnliche Mikroschwimmer wurden bereits mit diesem Verfahren hergestellt, aber eine Kombination mit MPI wurde bisher nicht erforscht [63, 150, 195, 198, 199, 245, 279].

Eine noch weitestgehend unbeantwortete Fragestellung ist die der selektiven Manipulation. Die einzige Arbeit, die bisher dazu erschienen ist, zeigt die selektive Ansteuerung von Schrauben durch die Überlagerung eines Gradientenfelds und eines rotierenden homogenen Felds [208]. Zum ersten Mal wird diese Art der selektiven Manipulation an magnetischen Nanopartikeln gezeigt [6,31]. Diese Arbeit beschreibt außerdem einen kollektiven Effekt der magnetischen Nanopartikel, der zu sehr hohen Fortbewegungsgeschwindigkeiten im Vergleich zu helikalen Schwimmern führt. Diese Arbeit ist deshalb hinsichtlich dreier Gesichtspunkte neuartig: der Visualisierungsmethode, der erreichten Geschwindigkeiten und der selektiven Ansteuerung nanoskopischer Objekte. Für die Kombination mit der Visualisierung durch MPI wurde außerdem eine Sequenz entwickelt, die eine simultane Bildgebung und selektive Manipulation ermöglichen soll [27].

ZUSATZMATERIALIEN

Die Animationen und Videos aus den Kapiteln 2, 4 und 5 sind unter folgendem Link zu finden:



<https://doi.org/10.18416/978-3-945954-70-6>



Infinite Science
Publishing



Anna C. Bakenecker Magnetische Manipulation mit Magnetpartikelbildung

Medikamente wirken oft nicht nur am Ort einer Erkrankung, sondern belasten den ganzen Körper. Zudem liegen Krankheiten häufig an schwer zugänglichen Bereichen.

In Zukunft könnten winzige Schwimmer und Nanopartikel gezielt durch den Körper gesteuert und so Medikamente lokal appliziert werden.

Ein tomographisches Tracking ist für eine präzise und sichere Anwendung essenziell, wofür sich die Magnetpartikelbildung besonders eignet, da sie drei-

dimensionale Bilder in Echtzeit und ohne ionisierende Strahlung erstellt.

Es wurden eine Topologie aus Halbach-Ringen konzipiert und Feldsequenzen implementiert, wodurch eine magnetische Steuerung und Visualisierung in einem Gerät realisiert werden konnten.

Dies wird an eigens dafür entwickelten Schwimmern und Nanopartikel-Schwärmen demonstriert, die durch verschiedene Magnetfeldkonfigurationen eines Bildgebungs-Geräts gesteuert wurden.



Dr. Anna C. Bakenecker hat in diesem Werk die Ergebnisse ihrer Forschung am Institut für Medizintechnik der Universität zu Lübeck und Fraunhofer IMTE in Lübeck zusammengefasst. Derzeit arbeitet sie als Wissenschaftlerin am Institute for Bioengineering of Catalonia, Barcelona, Spanien.

