



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Aus dem Institut für Interventionelle Radiologie der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Roman Klöckner

---

# **Entwicklung und Evaluation einer Polylactid-basierten Instrumentenbeschichtung für das Magnetic Particle Imaging**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- **Aus der Sektion Medizin** -

vorgelegt von  
**Patrick Naoki Elfers**  
aus  
Frankfurt am Main

Lübeck 2025

1. Berichterstatter: PD Dr. med. habil. Franz Wegner

Ko-Betreuerin: Dr. rer. nat. Kerstin Lüdtke-Buzug

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Schramm

Tag der mündlichen Prüfung: 27.05.2026

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 15.06.2026

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits publiziert:

Elfers PN, Lüdtke-Buzug K, Malhotra A, Ackers J, Mirzojan L, Wattenberg M, Engster JC, Melenberg D, Ahlborg M, Friedrich T, Buhné M, Sieren MM, Buzug TM, Kloeckner R, Barkhausen J, Wegner F (2025) Development and Degradation Study of PLA-Based Medical Implant Markers for Magnetic Particle Imaging. *Macromol Biosci* 25, 2400495.  
<https://doi.org/10.1002/mabi.202400495>

Meiner Familie

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung und Fragestellung</b>	<b>8</b>
1.1	Einleitung	8
1.2	Grundlagen	11
1.2.1	Superparamagnetismus und superparamagnetische Eisenoxidnanopartikel	11
1.2.2	Magnetic Particle Imaging	13
1.2.3	Polylactid	15
1.3	Fragestellung	17
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>18</b>
2.1	Herstellung einer Kapillarenhalterung mittels 3D-Druck	18
2.2	Herstellung der Polylactid-Eisenoxidnanopartikel-Beschichtung	19
2.3	Beschichtung der Glaskapillaren mit dem Polylactid-Eisenoxidnanopartikel-Gemisch	20
2.4	Beurteilung der Beschichtungsqualität	21
2.5	Ermittlung der optimalen Eisenoxidnanopartikel-Konzentration	22
2.6	Bestimmung der Polylactid-Menge im Becherglas nach Synthese	24
2.7	Untersuchung der Degradation unter statischen Bedingungen	25
2.7.1	Probengenerierung	25
2.7.2	Magnetic Particle Spectroscopy	27
2.7.3	Mikro-CT	27
2.7.4	Mikroskopie	28
2.7.5	Magnetic Particle Imaging und Bildrekonstruktion	28
2.7.6	Vibrating Sample Magnetometry	29
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>30</b>
3.1	Syntheseparameter für die Beschichtung der Glaskapillaren	30
3.2	Konzentrationsreihe	34
3.3	Polylactid-Menge im Becherglas nach Synthese	35
3.4	Degradationskinetik der Beschichtung im statischen Wasserbad	35
3.5	Magnetic Particle Spectroscopy	36
3.6	Mikroskopie und Mikro-CT	37
3.7	Magnetic Particle Imaging und Bildrekonstruktion	38
3.8	Vibrating Sample Magnetometry	38

<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>39</b>
4.1	Limitationen.....	42
4.2	Ausblick.....	43
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>45</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>46</b>
<b>7</b>	<b>Danksagungen.....</b>	<b>52</b>
<b>8</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>53</b>

## Abkürzungsverzeichnis

BMS	Bare-Metal-Stents
CT	Computertomografie
DES	Drug-Eluting-Stents
DSA	Digitale Subtraktionsangiografie
FFL	Feldfreie Linie
FFP	Feldfreier Punkt
FFR	Feldfreie Region
FOV	Field of view
ISR	In-Stent-Restenose
MPI	Magnetic Particle Imaging
MPS	Magnetic Particle Spectroscopy
MRT	Magnetresonanztomografie
PBS	Phosphatgepufferte Kochsalzlösung ( <i>Phosphate-buffered saline</i> )
PEG	Polyethylenglykol
PLA	Polylactid
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SPION	Superparamagnetic iron oxide nanoparticle

# 1 Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Einleitung

Mit dem Magnetic Particle Imaging (MPI) haben Bernhard Gleich und Jürgen Weizenecker im Jahre 2005 eine neuartige Bildgebungsmodalität vorgestellt. Bei dieser werden superparamagnetische Eisenoxidnanopartikel (Superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPIONs) durch Magnetfelder angeregt, was wiederum ein Signal erzeugt. Dieses ermöglicht die Abbildung der örtlichen Verteilung der Partikel im dreidimensionalen Raum. Dadurch ist es möglich, das MPI als Tracer-basierte Bildgebungsmodalität einzusetzen und z. B. intravasal applizierte Nanopartikel zu visualisieren (Gleich und Weizenecker, 2005). Da beim MPI lediglich die SPIONs für die Signalentstehung verantwortlich sind, werden hierbei keine umliegenden anatomischen Strukturen dargestellt (Graeser et al., 2022).

Die zugrundeliegende Signalentstehung ermöglicht einen entscheidenden Vorteil des MPI gegenüber den derzeit etablierten Bildgebungsmodalitäten Magnetresonanztomografie (MRT) und Computertomografie (CT). Bei diesen kann es zu Stent-induzierten Artefakten kommen, welche die Darstellung und Quantifizierung des Gefäßlumens erschweren (Burg et al., 2011). Diese diagnostische Lücke könnte das MPI schließen, bei welchem das Stentlumen artefaktfrei dargestellt und ausgemessen werden kann (Wegner et al., 2020). Erste In-vitro-Versuche konnten zudem zeigen, dass das MPI für die Quantifizierung von Gefäßstenosen geeignet ist (Vaalma et al., 2017). Darüber hinaus wurden bereits klinisch gebräuchliche Stents auf ein mögliches Erwärmungsverhalten im MPI untersucht, wobei es, mit wenigen Ausnahmen, zu keiner biologisch relevanten Erwärmung im MPI kam (Wegner et al., 2018). Das MPI wäre somit prinzipiell auch bei bereits implantierten Stents sicher anwendbar.

Die akkurate Stentlumen-Quantifizierung ist von hoher klinischer Relevanz. Nach Stentimplantation kann es zu einer In-Stent-Restenose (ISR) kommen, bei der das zuvor rekanalisierte Gefäß erneut stenosiert oder okkludiert. Die vorliegende Datenlage lässt auf eine ISR-Rate in den femoropoplitealen Arterien von ca. 15 bis 40 % innerhalb eines Jahres post interventionem schließen (Ho und Owens, 2017; Schillinger et al., 2006). Sie variiert jedoch abhängig von den verwendeten Stents. Neben sogenannten Bare-Metal-Stents (BMS) existieren auch medikamentenfreisetzungsfähige Stents, sogenannte Drug-Eluting-Stents (DES). Diese setzen antiproliferative Wirkstoffe wie Paclitaxel oder Sirolimus frei und reduzieren

so die neointimale Hyperplasie, welche konsekutiv zu einer Restenose führt. Somit kann die Rate an ISR zwar prinzipiell reduziert werden, verbleibt aber dennoch klinisch relevant (Gouëffic et al., 2022). Daher wäre eine nichtinvasive Möglichkeit, ISR frühzeitig detektieren zu können, von großem klinischen Nutzen.

Ergänzend zu den diagnostischen Möglichkeiten besteht auch in der interventionellen Radiologie großes Potenzial für das MPI. Aktuell werden kardiovaskuläre Interventionen mithilfe der Röntgen-Fluoroskopie und digitalen Subtraktionsangiografie (DSA) durchgeführt. Diese Verfahren basieren auf der Anwendung ionisierender Strahlung. Das MPI arbeitet hingegen mit elektromagnetischer Strahlung. Hierbei entsteht keine ionisierende Strahlung, weshalb die Strahlenexposition sowohl für die Patienten als auch das medizinische Personal reduziert werden kann. Folglich wären MPI-gestützte Angiografien und endovaskuläre Interventionen eine strahlenfreie Alternative.

Um MPI-gestützte Interventionen durchführen zu können, müssen die Instrumente und Implantate wie Führungsdrähte, Katheter oder Stents im MPI visualisierbar sein. Stents generieren, mit wenigen Ausnahmen, grundsätzlich kein Signal im MPI und sind folglich nicht ohne Weiteres darstellbar (Wegner et al., 2024; Wegner et al., 2021). Eine Möglichkeit zur Visualisierung ist es, die Instrumente mit SPIONs zu versehen. So konnte in einer In-vitro-Studie gezeigt werden, dass mithilfe einer SPION-haltigen Beschichtung eine MPI-gestützte Angioplastie und Stentimplantation technisch möglich ist (Herz et al., 2019). Auch Führungsdrähte können mit SPIONs beschichtet und somit dargestellt werden (Haegele et al., 2016a).

Die bisher vorgestellten Markierungen sind lackbasiert und von permanenter Natur (Haegele et al., 2016a; Salamon et al., 2016; Wegner et al., 2022). Bei etwaigen Follow-up-Untersuchungen mittels MPI käme es jedoch zu einer intravasalen Applikation von SPIONs zur Gefäßkontrastierung. Um eine genaue Stentlumen-Quantifizierung zu ermöglichen, muss folglich das Signal der intravasalen SPIONs von dem der Stentbeschichtung differenziert werden. Eine mögliche Lösung hierfür ist das Multi-Color-MPI. Dieses ermöglicht es, das MPI-Signal von z. B. verschiedenen Nanopartikeln zu unterscheiden und farblich codiert darzustellen (Rahmer et al., 2015). Bisher kommt es jedoch aufgrund der verfügbaren Auflösung zu einer Überlappung der Signale, wodurch Ungenauigkeiten entstehen können (Haegele et al., 2016b). Dies würde die Quantifizierbarkeit des Lumens

einschränken. Eine alternative Lösung für dieses Problem sind möglicherweise resorbierbare Markierungen.

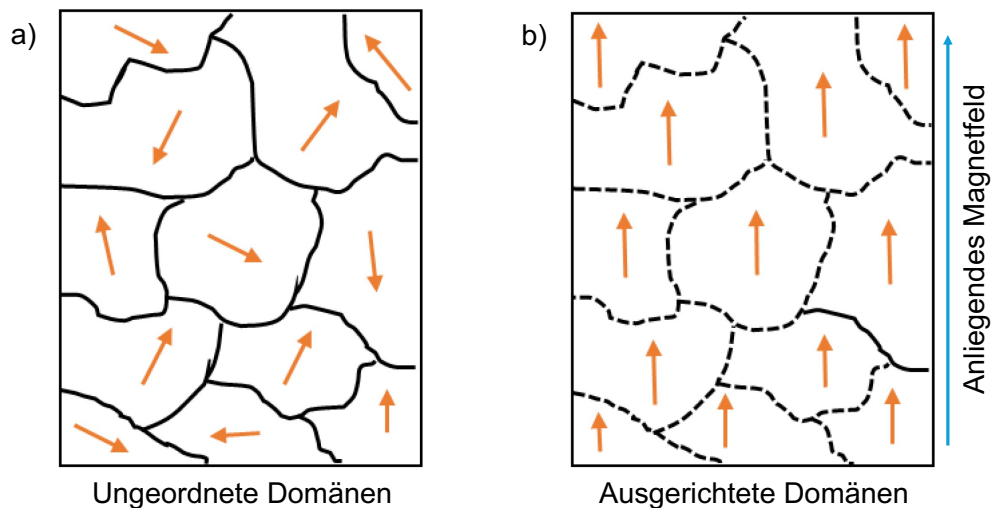
Ein idealer bioresorbierbarer Marker würde zunächst ein suffizientes Signal generieren, um eine sichere Intervention, zum Beispiel eine Stentimplantation, zu ermöglichen. Mittelfristig sollte sich die Markierung jedoch abbauen, sodass sie zum Zeitpunkt einer Follow-up-Untersuchung bereits nicht mehr existiert. Der Marker würde somit kein Signal mehr generieren und das Stentlumen könnte akkurat beurteilt werden. Die Rate an ISR in der Arteria femoralis (superficialis) erreicht ihren Höhepunkt 12 Monate post interventionem (Iida et al., 2011). In den Koronararterien liegt der Peak der Neointimaformation zwischen 3 und 6 Monaten nach Implantation eines BMS (Ullrich et al., 2021). Eine Degradation innerhalb dieses Zeitraumes ist folglich erstrebenswert.

In dieser Arbeit soll eine solche Instrumentenbeschichtung für MPI entwickelt und ihre Signaleigenschaften sowie die Degradationscharakteristik untersucht werden.

## 1.2 Grundlagen

### 1.2.1 Superparamagnetismus und superparamagnetische Eisenoxidnanopartikel

In magnetischen Materialien kommen Domänen gleicher Magnetisierung vor, welche als Weiss-Bezirke bezeichnet werden. Die jeweiligen Domänen können jegliche Orientierung annehmen und stehen im nicht magnetisierten Zustand ungeordnet zueinander, sodass das Material als Gesamtes zunächst keine Magnetisierung aufweist (Abb. 1). Wenn ein externes Magnetfeld auf das Material wirkt, richten sich einzelne Domänen parallel entlang des Magnetfeldes aus – das Material ist dann magnetisiert (Weber, 2021).



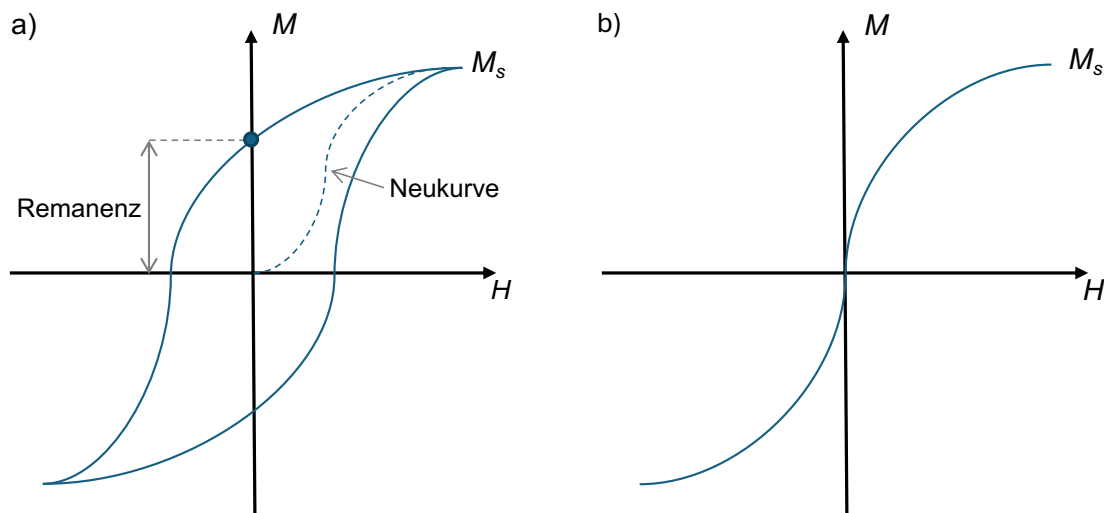
**Abbildung 1:** Schematische Darstellung der Weiss-Bezirke ohne (a) und mit anliegendem Magnetfeld (b). (Abbildung modifiziert nach Nisticò et al., 2020, publiziert unter Creative Commons Attribution 4.0 International License)

Grundsätzlich wird zwischen verschiedenen Formen des Magnetismus unterschieden. Im Folgenden werden der Ferromagnetismus und Superparamagnetismus erläutert.

Ferromagnetische Materialien können durch Anlage eines externen Magnetfeldes magnetisiert werden. Mit zunehmender Feldstärke steigt der Grad der Magnetisierung an, bis die Sättigungsmagnetisierung erreicht wird (Abb. 2a). Über diese hinaus kann ein Material nicht weiter magnetisiert werden, auch wenn die Feldstärke weiter erhöht wird. Ferromagnetische Materialien behalten einen Teil ihrer Magnetisierung bei, selbst wenn das

Magnetfeld nicht mehr anliegt. Die verbleibende Magnetisierung wird als Remanenz bezeichnet (Weber, 2021).

Wenn ferromagnetische Stoffe in einer Größe vorliegen, die vergleichbar oder kleiner als die Größe der Weiss-Bezirke ist, tritt das Phänomen des Superparamagnetismus auf (Weber, 2021). Typischerweise ist dies, je nach Material, bei Partikeln mit einer Größe zwischen 10 und 150 nm der Fall (Clemons et al., 2019). Bei dieser Größe greifen zwei Magnetisierungsmechanismen. Einerseits kann sich das Partikel als Ganzes in Richtung des Magnetfeldes ausrichten (Brownsche Relaxation). Andererseits kann die Magnetisierung innerhalb des Partikels seine Ausrichtung ändern (Néel-Relaxation). Auch superparamagnetische Partikel sind mit diesen Mechanismen durch ein externes Magnetfeld bis zu einer Sättigungsmagnetisierung magnetisierbar, halten diese Magnetisierung jedoch nicht, sobald das Magnetfeld nicht mehr anliegt. Sie besitzen folglich keine Remanenz (Abb. 2b). Ihre Magnetisierungskurve zeigt einen sigmoidalen Verlauf (Biederer, 2012). Bei den für die Bildgebung mittels MPI verwendeten Eisenoxidnanopartikeln sind die superparamagnetischen Eigenschaften von entscheidender Bedeutung.



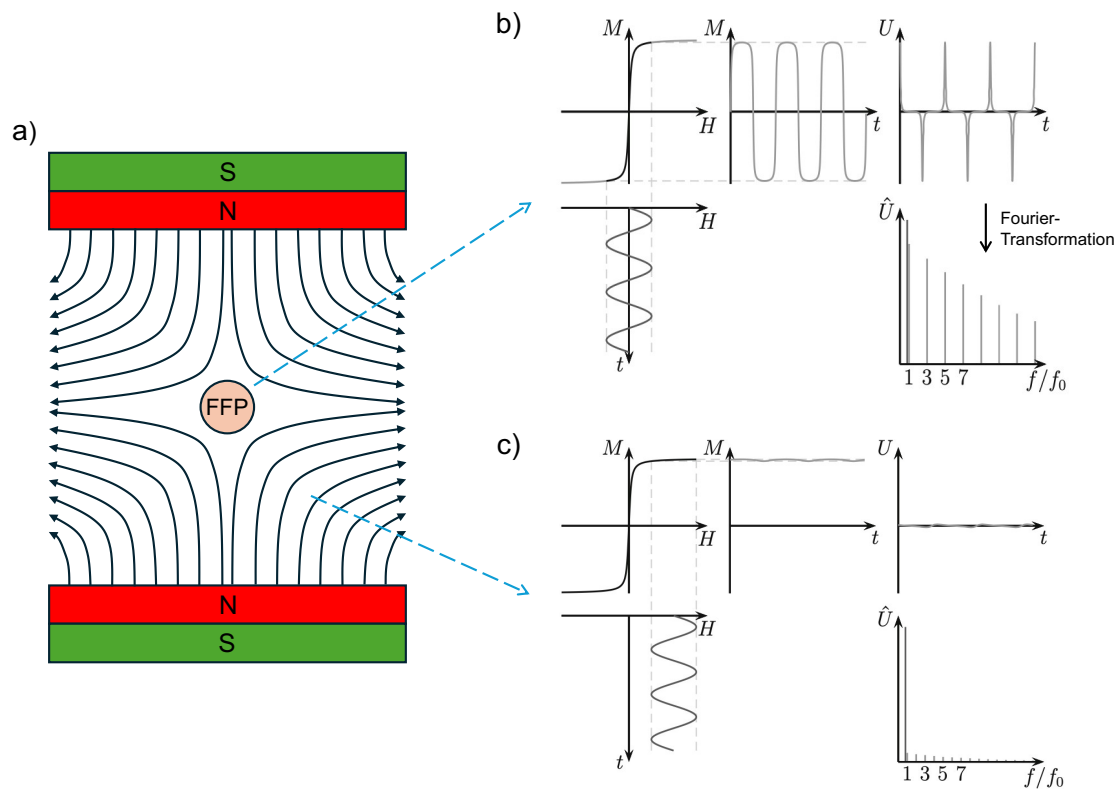
**Abbildung 2:** Schematische Darstellung der Magnetisierungskurven eines ferromagnetischen Materials (a) und eines superparamagnetischen Materials (b). In Abhängigkeit der magnetischen Feldstärke  $H$  verändert sich die Magnetisierung  $M$  des Materials bis zur Sättigungsmagnetisierung  $M_s$ . Die Neukurve stellt die erstmalige Magnetisierung eines Ferromagneten dar (a). Je nach Eigenschaften des Materials entstehen die charakteristischen Magnetisierungskurven.

Die SPIONs bestehen aus einem Kern aus Eisenoxid, welcher die superparamagnetischen Eigenschaften bedingt. Eine Hülle aus Polymeren wie beispielsweise Polyethylenglykol (PEG) oder Dextran verhindert die Agglomeration der Partikel, welche andernfalls zu einer Größenzunahme und einer Beeinflussung der superparamagnetischen Eigenschaften führen würde (Dulińska-Litewka et al., 2019).

Nach intravenöser Applikation werden die SPIONs durch das retikulohistiozytäre System abgebaut. Insbesondere die Kupffer-Zellen der Leber und die Milz spielen für die Elimination eine entscheidende Rolle (Feng et al., 2018). Die Plasmahalbwertszeit ist dabei u. a. abhängig von der Größe der Partikel und der Beschaffenheit der Hülle (Nowak-Jary und Machnicka, 2022). Nach Aufnahme der Partikel durch Makrophagen kann bspw. eine Hülle aus Dextran enzymatisch abgebaut und der Eisenoxid-Kern in Form von Eisenionen in den Eisenstoffwechsel des Körpers integriert werden. Dabei kann von den Eisenionen durch die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) ein zytotoxischer Effekt ausgehen (Patil et al., 2018). Dies scheint jedoch von diversen Faktoren abhängig zu sein. So wurde in einer In-vivo-Studie festgestellt, dass die Bildung von ROS auch von dem Hüllmaterial abhängt. Bei mit PEG behüllten Nanopartikeln konnten keine ROS nachgewiesen werden (Feng et al., 2018). Die zytotoxischen Effekte können folglich durch Entwicklung eines geeigneten Hüllmaterials reduziert werden. Mit Resotran (b.e.imaging GmbH, Baden-Baden, Deutschland, Zulassungsnummer 7002837.00.00) wurde indessen ein auf SPIONs basierendes Kontrastmittel für die klinische Anwendung in der MRT zugelassen (Hartung et al., 2023). Es konnte bereits gezeigt werden, dass Resotran auch im MPI ein suffizientes Signal generiert (Mohn et al., 2024).

### **1.2.2 Magnetic Particle Imaging**

Um ein Signal im MPI zu erzeugen, werden die SPIONs zunächst einem statischen Magnetfeld, dem Selektionsfeld, ausgesetzt (Gleich und Weizenecker, 2005). Dieses Selektionsfeld zeichnet sich durch eine sogenannte feldfreie Region (FFR) aus, in welcher keine magnetische Feldstärke vorliegt (Abb. 3a). Alle SPIONs, die sich außerhalb dieser FFR befinden, sind magnetisch gesättigt, während die sich innerhalb der FFR befindlichen SPIONs weiterhin magnetisierbar bleiben. Die FFR kann je nach Aufbau des Scanners als feldfreier Punkt (FFP) oder feldfreie Linie (FFL) vorliegen.



**Abbildung 3:** a) Schematische Darstellung zweier Magneten in Maxwell-Konfiguration. Dabei entsteht mittig ein FFP. b) Prinzip der Signalentstehung im MPI. Die SPIONs werden durch ein sinusförmiges Magnetfeld  $H$  angeregt. Die Änderung der Magnetisierung  $M$  induziert eine Spannung  $U$ . Aus dieser kann durch Fouriertransformation das Signal als Frequenzspektrum abgeleitet werden. c) SPIONs, die sich außerhalb des FFP befinden, erfahren keine Magnetisierung, da sie bereits durch das Selektionsfeld ihre Sättigungsmagnetisierung erreicht haben. In der Folge wird von diesen Partikeln keine Spannung induziert und somit auch kein Signal erzeugt. (Abbildung modifiziert nach Biederer, 2012, mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature)

Diesem statischen Magnetfeld wird nun ein sinusförmiges magnetisches Wechselfeld überlagert, das sogenannte Exzitationsfeld. Dieses ermöglicht eine Verschiebung der FFR entlang einer bestimmten Trajektorie. Diese Verschiebung der FFR führt zu einer Magnetisierung der sich innerhalb der FFR befindlichen SPIONs und induziert in der Empfangsspule ein elektromagnetisches Signal in Form einer Spannung (Abb. 3b). Dieses umfasst neben dem von den SPIONs ausgehenden Signal auch jenes des Exzitationsfeldes. Da die SPIONs jedoch nicht linear magnetisiert werden, enthält das Signal neben der Anregungsfrequenz auch ganzzahlige Vielfache dieser, welche als Harmonische bezeichnet werden. Lediglich die Harmonischen stellen das von den Partikeln ausgehende Signal dar und werden somit für die Signalauswertung verwendet, während die Anregungsfrequenz

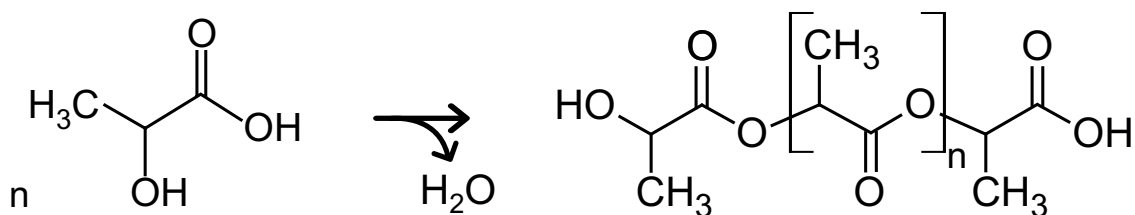
herausgefiltert wird. Mithilfe der Fourier-Transformation wird das Signal in ein Frequenzspektrum umgerechnet (Rahmer et al., 2009). Die sich außerhalb der FFR befindlichen Partikel generieren währenddessen kein Signal (Abb. 3c).

Durch die Verschiebung der FFR durch das Betrachtungsfeld (Field of view, FOV) in Form einer definierten und reproduzierbaren Trajektorie werden die SPIONs angeregt und das gesamte FOV kann in kürzester Zeit abgetastet werden. Die empfangenen Signale können anschließend dem jeweiligen Ursprungsort zugeordnet werden (Biederer, 2012).

### 1.2.3 Polylactid

Polylactid (PLA) ist ein biokompatibles Polymer, welches aus Milchsäure hergestellt werden kann. Das wissenschaftliche Interesse an Applikationsmöglichkeiten für PLA im medizinischen Kontext ist groß. Es wurden u. a. Anwendungen im Rahmen der Knochenregeneration nach orthopädischen Eingriffen sowie von Drug-Delivery-Systemen untersucht (Li et al., 2020). Auch auf PLA basierende bioresorbierbare Stents wurden bereits klinisch angewendet (Nishio et al., 2012).

Eine mögliche Methode, PLA zu synthetisieren, ist die sogenannte Polykondensation (Abb. 4), welche auch im Rahmen dieser Arbeit angewendet wurde. Dabei werden die Milchsäuremonomere mit Hilfe eines Katalysators verestert und zu einem langkettigen Polymer verbunden, wobei Wasser abgespalten wird.

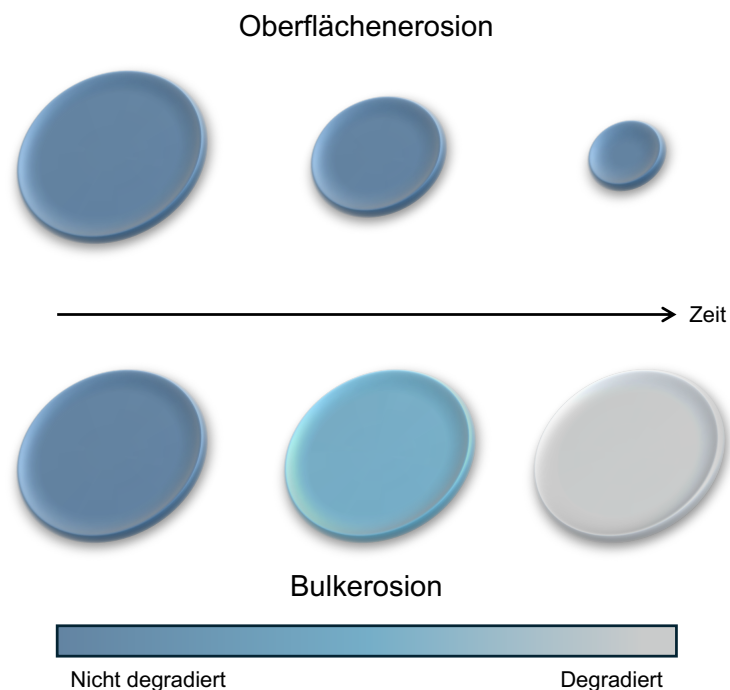


**Abbildung 4:** Synthese von PLA durch Polykondensation von Milchsäure.

Das molekulare Gewicht (Polymerisationsgrad) und damit einhergehend die physikochemischen Eigenschaften des Produkts können durch die Veränderung verschiedener Reaktionsparameter, bspw. Reaktionsdauer und -temperatur, beeinflusst

werden (Harshe et al., 2007). Daneben hat die Verwendung von D-, L- oder einer Mischung aus D- und L-Enantiomeren der Milchsäure einen direkten Einfluss auf die Eigenschaften des Endprodukts. Von besonderem Interesse für diese Arbeit ist die daraus folgende Degradationskinetik, wobei PLA basierend auf D- oder DL-Milchsäure schneller abgebaut wird als jenes basierend auf L-Milchsäure (Da Silva et al., 2018; Li et al., 2020). Auch der pH-Wert des Mediums und die Temperatur spielen eine entscheidende Rolle (Xu et al., 2011). Die Degradation läuft primär hydrolytisch ab. Dabei fällt zunächst Milchsäure an, welche wiederum über den Citratzyklus intrazellulär zu Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>) und Wasser (H<sub>2</sub>O) umgewandelt wird (Da Silva et al., 2018).

Beim Degradationsmodus von Polymeren durch Hydrolyse kann zwischen der sog. Oberflächenerosion und Bulkerosion unterschieden werden (Abb. 5). PLA wird durch Bulkerosion aufgelöst (Vano-Herrera und Vogt, 2017). Dies bedeutet, dass nicht nur die äußere Oberfläche sukzessive abgetragen wird (Oberflächenerosion), sondern das gesamte Material von Wasser durchdrungen und somit sowohl an der Oberfläche als auch im Inneren abgebaut wird (Treiser et al., 2013).



**Abbildung 5:** Schematische Darstellung der Oberflächenerosion und der Bulkerosion. Bei der Oberflächenerosion wird das Polymer sukzessive an der Oberfläche abgebaut. Bei der Bulkerosion findet die Degradation auch im Inneren statt.

Es konnte bereits gezeigt werden, dass auch mit Einarbeitung von SPIONs in PLA ein suffizientes Signal im MPI generiert werden kann (Jacobi et al., 2017). Aufgrund dieser Tatsache und der hervorragenden Biokompatibilität ist PLA folglich ein geeignetes Polymer für das Applikationsszenario einer bioresorbierbaren Instrumentenbeschichtung für MPI.

### **1.3 Fragestellung**

Das MPI erweist sich als vielversprechende Bildgebungsmodalität für die diagnostische und interventionelle Radiologie. Insbesondere im Bereich der kardiovaskulären Bildgebung und der endovaskulären Interventionen wurden bereits entscheidende Vorarbeiten geleistet, die die klinische Einführung des MPI näher rücken lassen (Haegele et al., 2016a; Herz et al., 2019; Vaalma et al., 2017; Wegner et al., 2018; Wegner et al., 2020). Es bedarf jedoch weiterer Arbeit, um das Ziel von MPI-gestützten Interventionen zu erreichen. Unter anderem muss sichergestellt werden, dass Instrumente wie Führungsdrähte oder Katheter, aber auch Implantate wie Stents, Coils oder Plugs intraprozedural sicher mittels MPI dargestellt werden können. Zudem muss es möglich sein, das Gefäßlumen bei Follow-up-Untersuchungen ohne störendes Signal von etwaigen SPION-haltigen Beschichtungen beurteilen zu können. Diese Kriterien könnte eine bioresorbierbare Beschichtung erfüllen.

In dieser Arbeit soll eine auf einem bioresorbierbaren Polymer basierende Beschichtung für Instrumente und Implantate zur Visualisierung mittels MPI entwickelt werden. Neben den Signaleigenschaften soll auch die Degradation unter statischen Bedingungen bei 37 °C untersucht und charakterisiert werden. Hierbei sollen folgende Fragen beantwortet werden:

Welchen Einfluss haben die Syntheseparameter auf die Stabilität und Prozessierbarkeit des PLA?

Wie schnell baut sich die Beschichtung unter statischen Bedingungen ab?

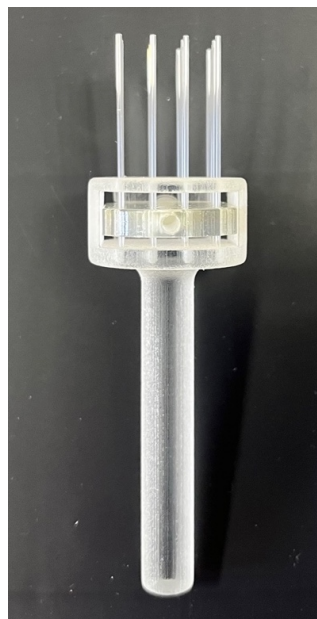
Wie verändert sich das Signal je nach Fortschritt der Degradation?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Herstellung einer Kapillarenhalterung mittels 3D-Druck

Als Träger der Beschichtung dienten Glaskapillaren (MicroCaps, 2  $\mu$ l, Drummond Scientific, Broomall, Pennsylvania, USA). Diese wurden gewählt, um mögliche magnetische Interferenzen durch den Träger bei Signalmessungen auszuschließen. Zudem liefern die Kapillaren aufgrund ihrer Solidität, der glatten Oberfläche sowie ihrer Maße ähnliche Materialeigenschaften wie Katheter oder Stents. Zusätzlich kommt es nicht zu einer Absorption des aufgetragenen Materials, was die Degradation beeinflussen könnte und für eine Degradationsstudie hinderlich wäre.

Um möglichst homogene Proben zu generieren, wurde eine Halterung konzipiert, die es ermöglicht, die Glaskapillaren parallel zueinander und in einer Höhe zu fixieren. Diese beiden Faktoren sind entscheidend beim Beschichtungsvorgang, um eine gleichmäßige Beschichtung zu erreichen. Sind sie nicht gegeben, ist die Eintauchtiefe der verschiedenen Kapillaren beim Beschichten unterschiedlich. Die Kapillarenhalterung wurde mit SolidWorks (Dassault Systèmes, Vélizy-Villacoublay, Frankreich) entworfen und mit einem 3D-Drucker (J850, Stratasys, Eden Prairie, Minnesota, USA) gedruckt (Abb. 6). Sie wurde für 25-ml-Bechergläser konzipiert und ermöglicht die zeitgleiche Beschichtung von 16 Glaskapillaren.

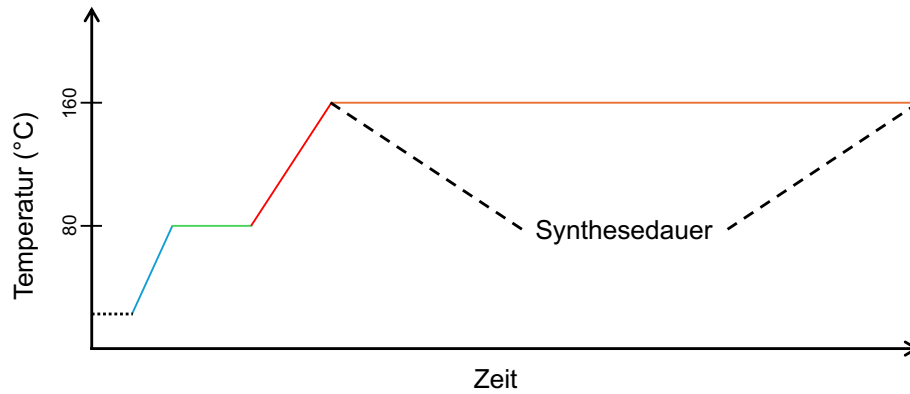


**Abbildung 6:** 3D-gedruckte Halterung mit eingespannten Glaskapillaren.

## 2.2 Herstellung der Polylactid-Eisenoxidnanopartikel-Beschichtung

Der Synthesevorgang orientiert sich an institutseigenen Vorversuchen (Jacobi et al., 2017). Im ersten Schritt wurden 10 ml Milchsäure (DL-Milchsäure, Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland), 80 - 100 mg  $\text{SnCl}_2$  (Zinn(II)-chlorid Dihydrat, Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland) und ein Magnetrührstab in ein 25 ml fassendes Becherglas gegeben. Dieses wurde in einem Ölbad (Siliconöl M350, Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland) auf einer elektrischen Heizplatte (RCT Basic, IKA-Werke, Staufen, Deutschland) fixiert. Danach wurde der Rührmotor der Heizplatte für 5 min auf Stufe 5 von 10 gestellt, damit das  $\text{SnCl}_2$  gleichmäßig verteilt werden konnte. Anschließend wurde die Heizplatte zugeschaltet und auf 80 °C eingestellt. Das die Heizplatte steuernde Thermometer (IKATRON ETS-D4 fuzzy, IKA-Werke, Staufen, Deutschland) maß dabei die Temperatur im Ölbad. Nach Erreichen von 80 °C wurde diese Temperatur für 15 min gehalten. Anschließend wurde die Temperatur auf 160 °C erhöht, die nach ca. 15 min erreicht wurden. In den ersten Versuchen wurde die Synthesedauer offengehalten und durch das kurzzeitige Eintauchen eines Glasstabes die aktuelle Viskosität des PLA visuell eingeschätzt. Ca. 2 h nach dem Erreichen von 160 °C wurde eine deutlich zunehmende Viskosität beobachtet, sodass in Folgeversuchen die Viskosität in diesem Zeitbereich näher untersucht wurde.

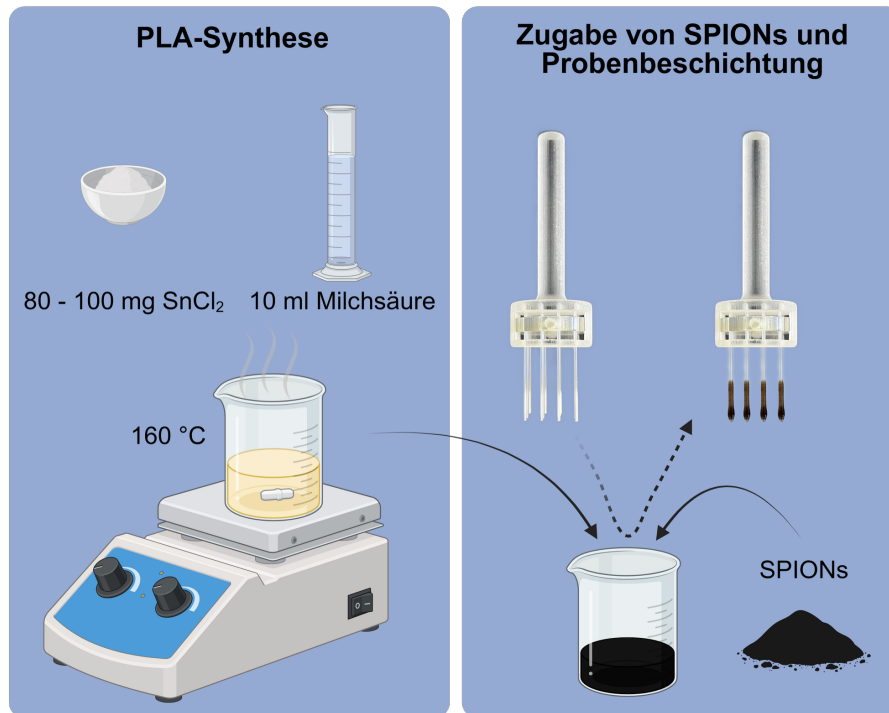
Es wurde eine Versuchsreihe mit vier Durchläufen geplant, die jeweils unterschiedlich lange Synthesedauern des PLA vorsahen. Die Synthesedauer bezieht sich hierbei auf die Zeit nach dem Erreichen von 160 °C (Abb. 7). Es wurden vier Synthesedauern mit einem Abstand von 20 min geplant (1 h 30 min, 1 h 50 min, 2 h 10 min, 2 h 30 min). Der erste Teil der jeweiligen Versuche lief wie bereits beschrieben ab. Sobald die geplante Synthesedauer erreicht wurde, wurde die Heizplatte ausgeschaltet und der Rührstab mit einem Löffel aus dem Becherglas entfernt. Das Becherglas mit PLA wurde aus dem Ölbad genommen. Anschließend wurden 250 mg Nanopartikel (Eisen(II,III)-oxid, Sigma Aldrich, Merck, Darmstadt, Deutschland) in das Becherglas gegeben und mit einem laboreigenen motorisierten Rührstab für 45 s verrührt, um eine homogene Verteilung der SPIONs zu gewährleisten. Danach wurden die Glaskapillaren, wie im folgenden Abschnitt beschrieben, beschichtet.



**Abbildung 7:** Schematische Darstellung des Temperaturverlaufs während der PLA-Synthese. Nach dem Verrühren der Edukte für 5 min bei Raumtemperatur wurde der Inhalt des Becherglases auf 80 °C erhitzt (blaue Linie). Diese Temperatur wurde anschließend für 15 min gehalten (grüne Linie), bevor die Temperatur auf 160 °C erhöht wurde (rote Linie). Sobald 160 °C erreicht wurden, wurde die Zeit gemessen. Die Synthesedauer bezieht sich im Folgenden nur auf die Zeit nach dem Erreichen von 160 °C (orangene Linie).

### 2.3 Beschichtung der Glaskapillaren mit dem Polylactid-Eisenoxidnanopartikel-Gemisch

Um den hinsichtlich der resultierenden mechanischen Eigenschaften des PLA-SPION-Gemisches idealen Beschichtungszeitpunkt zu ermitteln, wurden in jedem Versuchsdurchlauf drei der oben genannten Halterungen mit Glaskapillaren bestückt. Die Halterungen wurden zu jeweils einem von drei definierten Zeitpunkten, 1 min 30 s, 3 min und 5 min nach dem das Becherglas mit dem PLA aus dem Ölbad genommen wurde, einmalig in vertikaler Ausrichtung bis zum Boden des Becherglases für 1 s eingetaucht und wieder herausgezogen (Dip-Coating-Verfahren). Dadurch wurden die Spitzen der Kapillaren mit dem PLA-SPION-Gemisch beschichtet (Abb. 8). Je Beschichtungszeitpunkt wurden so insgesamt 16 Proben generiert, pro Synthesedurchlauf 48 Proben. Abschließend wurden die Halterungen zum Trocknen der Proben bei Raumluft an einer Klemme fixiert. Die Beschichtung war binnen weniger Minuten trocken.



**Abbildung 8:** Schematische Darstellung der PLA-Synthese und des Beschichtungsprozesses. (Abbildung modifiziert nach Elfers et al., 2025. Erstellt in Biorender. Klöckner, R. (2025) <https://BioRender.com/102b084>.)

## 2.4 Beurteilung der Beschichtungsqualität

Ziel war es, die Kapillaren möglichst dünn zu beschichten, da eine zu dicke Beschichtung im Applikationsszenario zu einer Okklusion des Blutgefäßes führen könnte. Insbesondere eine größere Klumpenbildung an der Spitze sollte folglich vermieden werden. Zeitgleich war es wichtig, eine homogene Probengruppe generieren zu können. Hierfür musste eine Viskosität des PLA erreicht werden, die ein Dip-Coating der Proben ohne Fadenbildung (zu hohe Viskosität) oder Abtropfen (zu niedrige Viskosität) des PLA von der Kapillare ermöglicht. Daher wurden die Proben nach dem Beschichten (s. Kapitel 2.2) visuell beurteilt. Zudem wurde die Masse der Proben für den jeweiligen Beschichtungszeitpunkt dokumentiert, um bei identischer Beschichtungslänge einen objektiven Parameter für die Beschichtungsstärke zu erhalten. Die verwendete Waage (Pioneer PA214C, Ohaus Corporation, Parsippany, New Jersey, USA) bietet eine Messgenauigkeit von 0,1 mg.

Um zusätzlich die Stabilität der Beschichtung bei Körpertemperatur zu beurteilen, wurden die getrockneten Kapillaren in einem auf 37 °C vorgewärmten Trockenschrank (BM 500, Memmert, Schwabach, Deutschland) für 2 h gelagert. Die Lagerung erfolgte auf einer selbst angefertigten Lochplatte, wobei die Proben vertikal gelagert wurden (beschichtete Spitze

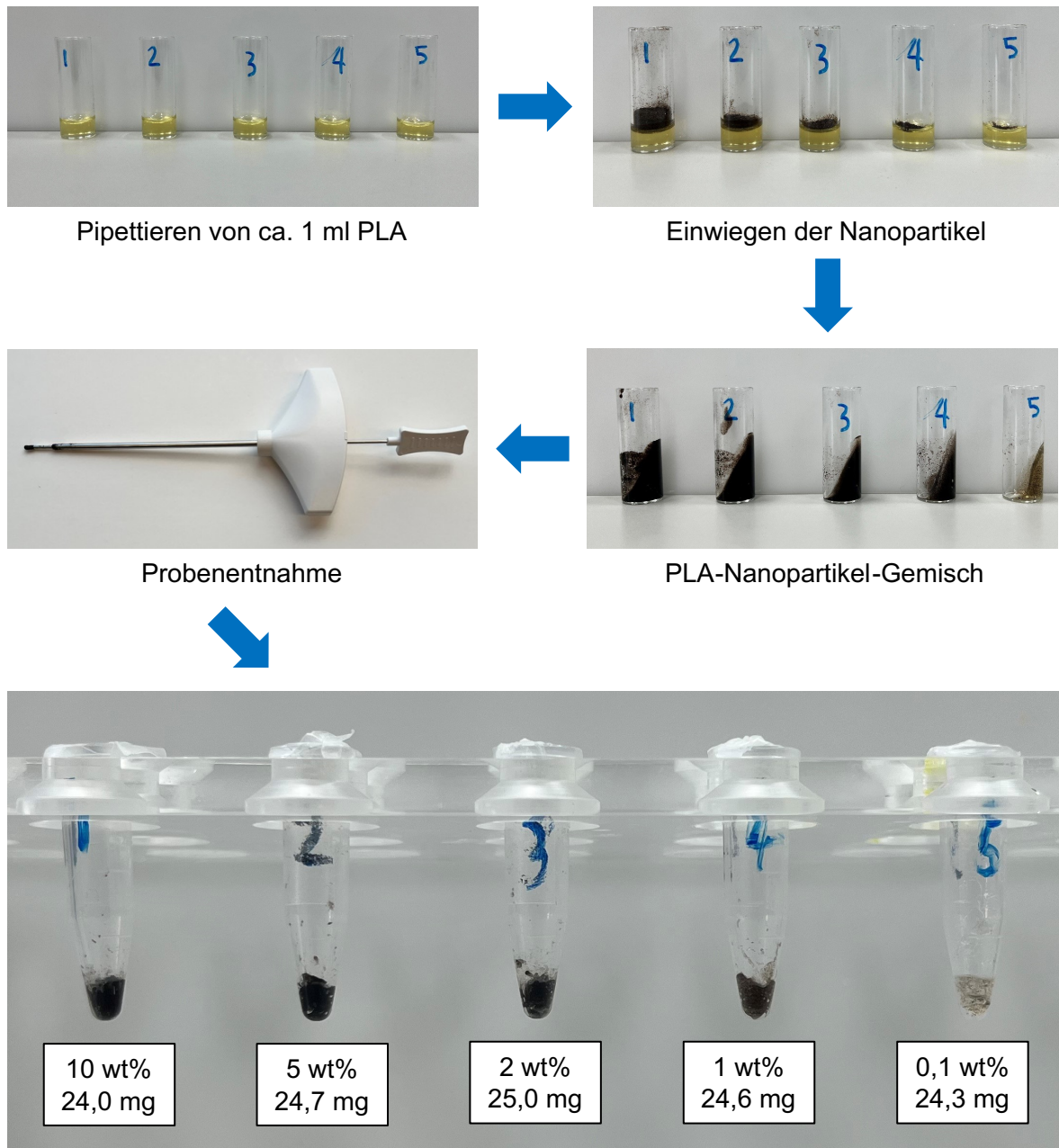
nach oben). Anschließend wurden die Proben herausgenommen und visuell auf etwaige Deformierungen beurteilt.

## **2.5 Ermittlung der optimalen Eisenoxidnanopartikel-Konzentration**

Nachdem die Synthese des PLA als optimiert angesehen werden konnte, wurde in diesem Schritt die nötige SPION-Konzentration ermittelt, um ein suffizientes Signal im MPI generieren zu können. Anstatt der bisher für die Vorversuche verwendeten Nanopartikel der Firma Sigma-Aldrich wurden standardisierte, gefriergetrocknete Nanopartikel (Perimag, Micromod, Rostock, Deutschland) verwendet, da diese deutlich bessere Anregungseigenschaften im MPI besitzen.

Es wurde eine Konzentrationsreihe aus fünf verschiedenen Proben generiert. Dabei machten die Nanopartikel jeweils 10 %-, 5 %-, 2 %-, 1 %- und 0,1 %-Massenanteil aus. Die in Kapitel 2.2 beschriebene Methodik ermöglicht jedoch pro Syntheseansatz die Verwendung nur einer Nanopartikelmenge. Um eine Konzentrationsreihe mit verschiedenen Nanopartikelanteilen aus einem Ansatz zu realisieren, wurde die Methodik geringfügig adaptiert. Hiermit sollte ein Einfluss auf das Signal durch etwaige Variabilitäten von PLA aus verschiedenen Syntheseansätzen ausgeschlossen werden. Nachdem, wie in Kapitel 3.1 dargelegt, die „ideale“ Synthesedauer des PLA bei 1 h 50 min nach Erreichen von 160 °C lag, wurde nun ein weiterer Ansatz mit dieser Synthesedauer durchgeführt. Parallel wurde ein separates Ölbad auf 160 °C vorgeheizt, in welches fünf Probenröhrchen aus Glas (Rotilabo Test Tubes, 4 ml, Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland), vorher abgewogen, gestellt wurden. Nachdem die Zielsynthesedauer erreicht wurde, wurde mit einer Eppendorf-Pipette fünf Mal jeweils ca. 1 ml PLA mit auf 120 °C vorgewärmten Pipettenspitzen (Multi-Fit Pipette Tips, 100 - 1000 µl, Sorenson Bioscience, Murray, Utah, USA) in die 5 Probenröhrchen pipettiert. Dabei wurde jedes Mal die Pipettenspitze verworfen und gewechselt. Die 120 °C entsprachen dem vom Hersteller angegebenen Temperaturmaximum des Materials. Das Vorwärmen war notwendig, um das PLA pipettieren zu können. Ansonsten kühlte es schnell aus und wurde dadurch hart.

Durch das Pipettieren konnten 5 Probenröhrchen mit jeweils ca. 1 ml PLA befüllt werden (Abb. 9). Diese wurden aus dem Ölbad genommen und gewogen, um das exakte Gewicht des pipettierten PLAs zu bestimmen. Anschließend wurden die Nanopartikel entsprechend den vorher bestimmten Verhältnissen eingewogen.



**Abbildung 9:** Schema des methodischen Vorgehens und Abbildung der finalen Konzentrationsreihe mit dem jeweiligen Massenanteil der SPIONs (wt%) und dem Füllgewicht.

Da das PLA währenddessen ausgehärtet war, musste es nochmals erwärmt werden, damit es erneut flüssig wurde und die Nanopartikel vermischt werden konnten. Daher wurden die Probenröhrchen nun nacheinander in eine Halterung gespannt und in das 160 °C heiße Ölbad gehalten. Nach kurzer Zeit war das PLA wieder flüssig, sodass nun mit einem Rührstab aus Kunststoff die Partikel für 45 s verrührt wurden, um die SPIONs homogen zu verteilen. Nach dem Verrühren wurde die Halterung um ca. 70 - 80° zur Öffnung der Probenröhrchen

geneigt, damit das noch flüssige PLA-Nanopartikel-Gemisch Richtung Öffnung fließen konnte. Um eine Sedimentation der Nanopartikel zu verhindern, wurden die Röhrchen dann aus der Halterung entnommen und rasch mit weiter anliegender Neigung in ein bereitstehendes kleines Wasserbad gehalten, damit das PLA wieder erstarrt. So ermöglichte die Neigung einen längeren Stichkanal für den folgenden Schritt.

Nachdem das beschriebene Vorgehen für alle 5 Proben durchgeführt wurde, wurden mithilfe einer Knochenbiopsie-Nadel (Somatex Bone Marrow, SOMATEX Medical Technologies, Berlin, Deutschland) gleichmäßige Zylinder aus den Probenröhrchen entnommen und jeweils in ein Eppendorf-Reaktionsgefäß, zuvor gewogen, überführt. Um eine Kreuzkontamination der verschiedenen Partikelkonzentrationen auszuschließen, wurde dabei für jede Probe eine eigene Nadel verwendet. Zum Schluss wurden die Eppendorf-Reaktionsgefäße samt Proben gewogen, um das generierte Probengewicht zu bestimmen.

Mithilfe des institutseigenen 1D-Magnetpartikelspektrometers (MPS) (Biederer et al., 2009) wurde das Signal der jeweiligen Proben gemessen, um den Einfluss des Massenanteils der Partikel auf das Signal zu untersuchen.

## **2.6 Bestimmung der Polylactid-Menge im Becherglas nach Synthese**

Das Beschichten der Glaskapillaren musste aufgrund der Eigenschaften des PLA unmittelbar nach der Synthese erfolgen. Daher war das Pipettieren und Abwiegen außerhalb der Konzentrationsreihe aus Kapitel 2.5 nicht praktikabel. Beim Syntheseprozess findet jedoch eine Abspaltung von Wasser statt, welches durch die hohe Temperatur evaporiert. Dadurch kommt es im Verlauf der Synthese zu einer Reduktion der Masse des Reaktionsansatzes im Becherglas. Das Wissen über die initial eingewogene Masse an Milchsäure reicht folglich nicht, um im nächsten Schritt die entsprechende Menge an Nanopartikeln für den angestrebten Massenanteil einwiegen zu können. Daher ist eine Kenntnis über die finale Masse des PLA im Becherglas zum Endpunkt der Synthese erforderlich. Hierfür wurden fünf Syntheseansätze durchgeführt. Dabei wurde nach Erreichen der angestrebten Synthesedauer das Becherglas samt Inhalt gewogen und die zuvor bestimmte Masse des leeren Becherglases subtrahiert. Durch das Wiegen vor und nach der Synthese konnte so für jeden Ansatz die Differenz der Masse des Inhalts bestimmt werden. Aus den fünf ermittelten Werten wurde ein Mittelwert gebildet, welcher den durchschnittlichen Massenverlust durch

den Synthesevorgang widerspiegelt. Basierend darauf konnte in folgenden Experimenten die einzuwiegende Menge an Nanopartikeln bestimmt werden.

## **2.7 Untersuchung der Degradation unter statischen Bedingungen**

Um die Degradationscharakteristik der Beschichtung zu untersuchen, wurde ein Wasserbadversuch unter statischen Bedingungen durchgeführt. Die Proben wurden hierbei für einen Zeitraum von bis zu 28 Tagen isotoner Kochsalzlösung bei 37 °C Umgebungstemperatur ausgesetzt. Dabei wurden insgesamt 30 Proben verwendet, welche in 10 Gruppen mit jeweils 3 Proben unterteilt wurden. Jede Gruppe wurde dem Wasserbad unterschiedlich lange ausgesetzt (1 h, 2 h, 6 h, 24 h, 48 h, 72 h, 7 d, 14 d, 21 d, 28 d).

Untersucht wurden die Veränderung der Masse der Beschichtung sowie ihre Signaleigenschaften. Hierfür wurden die Proben jeweils vor und nach dem Wasserbad gewogen und das Signal im 1D-MPS (siehe 2.7.2) gemessen. Um das Gewicht der Beschichtung abzüglich des Kapillarengewichts zu erfassen, wurden sechs Kapillaren initial gewogen, um das Gewicht der unbeschichteten Kapillaren zu ermitteln. Dies betrug bei allen sechs Kapillaren 27,7 mg, sodass das Gewicht der Kapillaren als standardisiert angesehen wurde und von jeder Messung subtrahiert wurde. Zusätzlich wurden die Proben vorher und nachher im Mikro-CT gescannt und mikroskopisch untersucht (siehe 2.7.3 und 2.7.4), um den Einfluss des Wasserbades auf die Morphologie der Beschichtungen zu evaluieren. Zudem wurden die Proben im MPI-Scanner (siehe 2.7.5) und Vibrating Sample Magnetometer vermessen (siehe 2.7.6).

### **2.7.1 Probengenerierung**

Um die Proben für den Wasserbadversuch zu generieren, wurde das PLA wie zuvor beschrieben synthetisiert. Die Parameter wurden dabei entsprechend den Ergebnissen aus Kapitel 3.1 gewählt (Synthesedauer 1 h 50 min, Beschichtung nach 3:00 min). Nach der Synthese wurde das Becherglas mit dem PLA aus dem Ölbad genommen und innerhalb von 30 s wurden 148 mg Nanopartikel (Perimag, micromod, Rostock, Deutschland) eingewogen, was entsprechend der Versuche aus Kapitel 2.6 einem Massenanteil von ca. 2 % entsprach. Die 2 % Massenanteil ergaben sich aus den Ergebnissen aus Kapitel 3.2 und ermöglichten ein suffizientes MPI-Signal.

Im nächsten Schritt wurden drei Probenhalterungen mit jeweils 16 Glaskapillaren nacheinander für das Dip-Coating-Verfahren eingetaucht. Dies geschah so nah wie möglich am zeitlichen Optimum von 3 Minuten (2:50 min, 3:10 min und 3:30 min) nach Herausnehmen des Becherglases aus dem Ölbad. Anschließend wurden die Proben für 24 h bei Raumtemperatur in einem verschließbaren, mit Silicagel (Silica Gel Orange, Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland) gefüllten Behälter getrocknet.

Nach dem Trocknen wurden alle Proben gewogen und 30 Proben mit einem durchschnittlichen Beschichtungsgewicht von  $8,3 \text{ mg} \pm 0,46 \text{ mg}$  ausgewählt. Sie wurden schließlich in mit 22 ml isotoner Kochsalzlösung gefüllten verschließbaren Probengläsern vertikal platziert und im Inkubator (CB 160, Binder, Tuttlingen, Deutschland) bei  $37^\circ\text{C}$  gelagert. Die Platzierung erfolgte dabei so, dass es zu keinem Kontakt zwischen Glas und Probe kam (Abb. 10). Nach der entsprechenden Expositionsdauer wurden sie wieder entnommen. Die Proben wurden anschließend erneut für mindestens 24 h im mit Silicagel befüllten Behälter zum Trocknen gelagert. Jegliche Form der anschließenden Analysen erfolgte im getrockneten Zustand.



**Abbildung 10:** Proben im Wasserbad. Die Kapillaren wurden in einer Halterung aus Schaumstoff fixiert. Um einen Kontakt der Beschichtung mit dem Probengläschen zu vermeiden, wurden zwei Stützelemente aus Kunststoff in den Schaumstoff eingebracht.

### **2.7.2 Magnetic Particle Spectroscopy**

Um das MPI-Signal der Beschichtung evaluieren zu können, wurden Messungen in einem 1D-MPS (Biederer et al., 2009) durchgeführt. Das MPS ist darauf ausgelegt, dass die Proben in einem 0,5 ml-Eppendorf-Reaktionsgefäß befindlich sind. Die Proben der Konzentrationsreihe (Kapitel 2.5) konnten direkt gemessen werden, da die Probenzylinder in die entsprechenden Gefäße gefüllt wurden. Damit die beschichteten Kapillaren in die Eppendorf-Reaktionsgefäße passen, mussten sie in ihrer Länge gekürzt werden. Die Kapillaren wurden daher einmal direkt nach der Synthese gewogen, um die Masse der Beschichtung zu ermitteln, sowie nach dem Kürzen, da anschließend mit der Gewichtsveränderung der gekürzten Kapillaren weitergearbeitet wurde. Das Signal der Proben wurde jeweils vor und nach dem Wasserbad gemessen, um den Einfluss der Degradation auf das Signalverhalten untersuchen zu können.

Unter Applikation eines sinusförmigen Anregungsfeldes mit 25 kHz und einer Amplitude von 20 mT wurden die dynamischen Magnetisierungsantworten der Proben erfasst. Die Proben wurden jeweils einmal für 0,4 s angeregt und das Empfangssignal gemittelt. Anschließend wurde das Signal um den Hintergrund und die Übertragungsfunktion korrigiert. Alle Messungen wurden auf das jeweilige SPION-Gewicht sowie auf das Gesamtprobengewicht (PLA+SPIONs) normalisiert, um die Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Proben zu gewährleisten.

### **2.7.3 Mikro-CT**

Um den Degradationsprozess der Beschichtung morphologisch zu analysieren, wurden die Proben mit einem FF35 CT-System (Comet Yxlon GmbH, Hamburg, Deutschland) gescannt. Es wurde eine Röhrenspannung von 110 kV und ein Röhrenstrom von 540 mA angewendet. Bei einer eingestellten Vergrößerung von 14,8, einem Detektor-Binning von zwei und einem Pixelabstand von 150 µm ergab sich eine Tomogrammauflösung von 20,3 µm. Die Rekonstruktion erfolgte mithilfe einer FDK-gefilterten Rückprojektion und Auto-Alignment der Projektionsbilder. Die Rekonstruktion wurde mit CERA (Siemens Healthineers AG, Erlangen, Deutschland) durchgeführt.

#### **2.7.4 Mikroskopie**

Die Proben wurden nach dem Wasserbad zusätzlich mit Hilfe eines Mikroskops untersucht, um ihre äußere Morphologie beurteilen zu können. Hierfür wurde das Mikroskop SteREO Discovery.V8 (Carl Zeiss Microscopy, Oberkochen, Deutschland) verwendet. Zusätzlich wurde eine Referenzprobe, die nicht dem Wasserbad ausgesetzt war, untersucht, um den Zustand vor dem Wasserbad abzubilden.

#### **2.7.5 Magnetic Particle Imaging und Bildrekonstruktion**

Die MPI-Scans wurden erst nach dem Wasserbad als zusätzliche Methodik durchgeführt, sodass kein direkter Vorher-Nachher-Vergleich derselben Proben möglich war. Um den Zustand vor der Wasserbadexposition abzubilden, wurde analog zur Mikroskopie eine Referenzprobe gemessen, die nicht für das Experiment verwendet wurde. Hierzu wurde ein präklinisches MPI-System (MPI 25/20FF, Bruker BioSpin, Ettlingen, Deutschland) verwendet. Die Scans erfolgten mit einem Selektionsfeldgradienten von 2 T/m und 3D-Lissajous-Anregung durch Exzitationsfelder von jeweils 12 mT in allen drei Raumrichtungen. Zur Aufnahme der Systemmatrix wurde ein robotergestützter Kalibrierungsscan mit einer  $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$  großen Probe eines PLA-SPION-Gemisches (2 wt%) durchgeführt. Die Messung erfolgte mit Aufnahme von  $36 \times 20 \times 8$  Positionen innerhalb eines Kalibrierungs-FOV von  $36 \times 20 \times 11 \text{ mm}^3$ . Dieses wurde so gewählt, dass die längliche Probengeometrie vollständig erfasst werden konnte.

Die Rekonstruktion erfolgte mittels eines regularisierten Kleinste-Quadrate-Ansatzes unter Verwendung des Kaczmarz-Algorithmus mit Tikhonov-Regularisierung ( $\lambda = 10^{-4}$ ) des Softwarepakets MPIReco.jl (Knopp et al., 2019). Für die Rekonstruktion wurden entsprechend des Rose-Kriteriums nur Frequenzen mit einem Signal-Rausch-Verhältnis von über 5 verwendet (Burgess, 1999). Alle Frequenzkomponenten wurden gewichtet, um eine Weißung des Systemrauschens zu erreichen. Die Rekonstruktionsparameter sind für alle dargestellten Rekonstruktionen identisch.

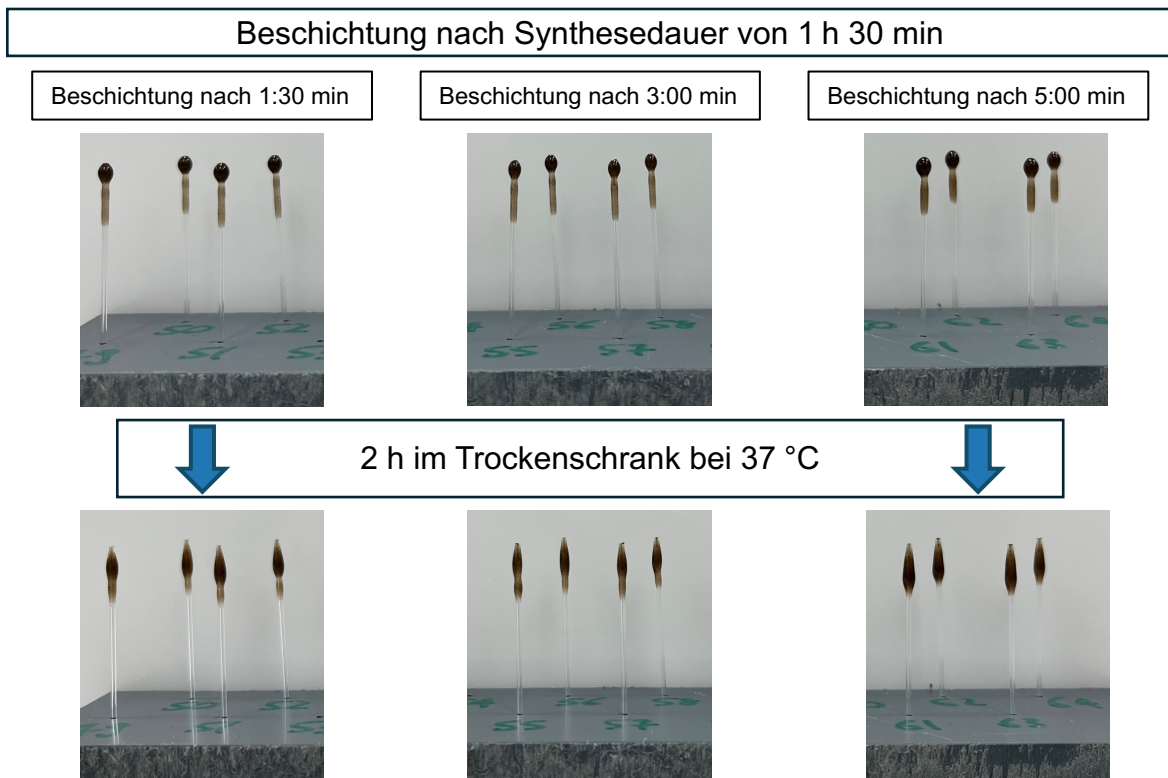
### **2.7.6 Vibrating Sample Magnetometry**

Um die Proben auf einen möglichen Verlust von SPIONs und somit magnetischem Material zu untersuchen, wurden zwei Proben, welche dem Wasserbad für 28 Tage ausgesetzt waren, in einem Vibrating Sample Magnetometer (VSM) analysiert (8600 Series VSM, Lake Shore Cryotronics, Westerville, Ohio, USA). Für einen Vergleich zum Zustand vor der Exposition wurden zwei Referenzproben, die nicht dem Wasserbad ausgesetzt waren, ebenfalls vermessen. Bei diesem Verfahren wird die Sättigungsmagnetisierung der Proben bei einem angelegten externen Magnetfeld von 2 T gemessen. Unter der Annahme, dass sich der Oxidationszustand der magnetischen Partikel nicht verändert hat, korreliert die Sättigungsmagnetisierung direkt mit der Gesamtmenge der magnetischen Nanopartikel in der Probe und wird im Gegensatz zur MPS nicht durch deren Bindungszustand beeinflusst. Die Messungen wurden auf die Gesamtmasse der Proben vor dem Wasserbad normiert.

### 3 Ergebnisse

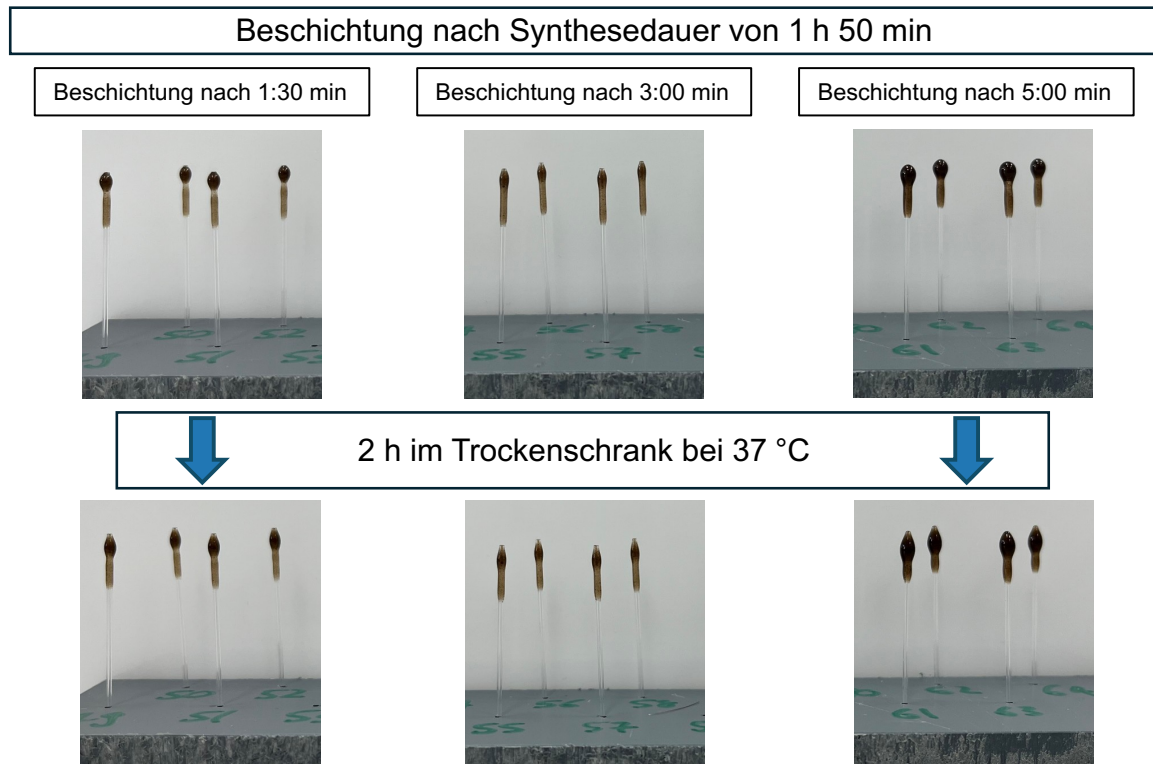
#### 3.1 Syntheseparameter für die Beschichtung der Glaskapillaren

Im ersten Versuch mit einer Synthesedauer von 1 h 30 min nach dem Erreichen von 160 °C ließen sich die Kapillaren zu jedem der drei Beschichtungszeitpunkte homogen beschichten. Es zeigte sich jedoch, dass die Beschichtung bei dieser Synthesedauer nicht ausreichend stabil war, da sie sich nach zwei Stunden bei 37 °C stark verformt hat (Abb. 11).



**Abbildung 11:** Vergleich von je vier exemplarischen Proben je nach Beschichtungszeitpunkt nach einer Synthesedauer von 1 h 30 min nach Erreichen von 160 °C. Oben: Proben nach Synthese. Unten: Proben nach 2 h im Trockenschrank bei 37 °C.

Im zweiten Versuch wurde eine Synthesedauer von 1 h 50 min nach Erreichen von 160 °C durchgeführt. Auch hierbei ließen sich alle Proben homogen beschichten. Nach 2 h im Trockenschrank zeigte sich, dass die Beschichtungen im Vergleich zum vorigen Versuch deutlich stabiler waren. Es waren jedoch weiterhin kleine Formveränderungen festzustellen (Abb. 12).



**Abbildung 12:** Vergleich von je vier exemplarischen Proben je nach Beschichtungszeitpunkt nach einer Synthesedauer von 1 h 50 min nach Erreichen von 160 °C. Oben: Proben nach Synthese. Unten: Proben nach 2 h im Trockenschrank bei 37 °C.

Auch in den folgenden zwei Experimenten mit 2 h 10 min (Abb. 13a) und 2 h 30 min (Abb. 13b) nach Erreichen von 160 °C ergaben sich stabilere Beschichtungen. Jedoch konnten auch bei diesen Versuchen geringfügige Deformierungen der Proben nach 2 h im Trockenschrank bei 37 °C beobachtet werden. Zusätzlich gestaltete sich die Beschichtung der Glaskapillaren bei einer Synthesedauer von 2 h 30 min schwierig, da hier das PLA schon so viskos war, dass es bereits beim Herausziehen der Kapillaren aus dem PLA teilweise aushärtete und somit Fäden entstanden. Dadurch war keine homogene Beschichtung möglich.

Beschichtung nach Synthesedauer von 2 h 10 min

Beschichtung nach 1:30 min

Beschichtung nach 3:00 min

Beschichtung nach 5:00 min



2 h im Trockenschrank bei 37 °C

a)



Beschichtung nach Synthesedauer von 2 h 30 min

Beschichtung nach 1:30 min

Beschichtung nach 3:00 min

Beschichtung nach 5:00 min



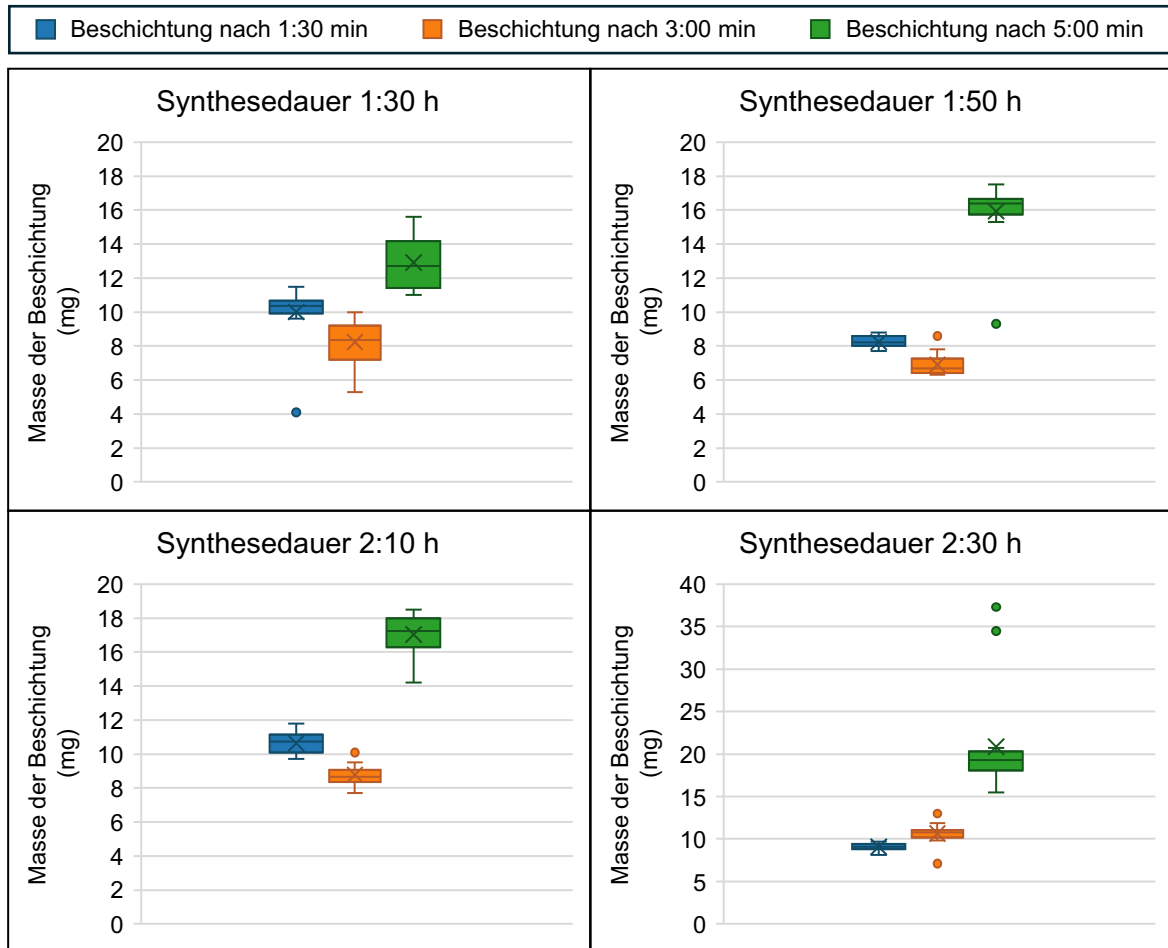
2 h im Trockenschrank bei 37 °C

b)



**Abbildung 13:** Vergleich von je vier exemplarischen Proben je nach Beschichtungszeitpunkt nach einer Synthesedauer von 2 h 10 min (a) und 2 h 30 min (b) nach Erreichen von 160 °C. Oben: Proben nach Synthese. Unten: Proben nach 2 h im Trockenschrank bei 37 °C.

Für die objektive Analyse der Beschichtungsreproduzierbarkeit wurden alle Proben nach dem Beschichten gewogen. Pro Beschichtungszeitpunkt wurden 16 Proben beschichtet, sodass für jeden Durchlauf insgesamt 48 Proben generiert wurden. Die durchschnittliche Beschichtungsmasse wurde abhängig von Synthesedauer und Beschichtungszeitpunkt analysiert (Abb. 14).



**Abbildung 14:** Box-Whisker-Plot zur Darstellung der Masse der Beschichtung abhängig von Synthesedauer und Beschichtungszeitpunkt. Zusätzlich wurde der Mittelwert jeweils als Kreuz markiert. Ausreißer wurden als Punkte dargestellt. Die Synthesedauer bezieht sich hierbei auf die Dauer ab dem Erreichen von 160 °C. Nach der Synthese wurde das Becherglas aus dem Ölbad genommen und 1:30 min, 3:00 min oder 5:00 min später die Proben beschichtet.

Hier zeigte sich, dass bei einer Synthesedauer von 2 h 30 min neben der schwierigen Beschichtbarkeit auch die Masse der Beschichtung verhältnismäßig hoch ausfiel, was für dünne Beschichtungen kontraproduktiv ist. Somit wurde diese Synthesedauer für die weitere

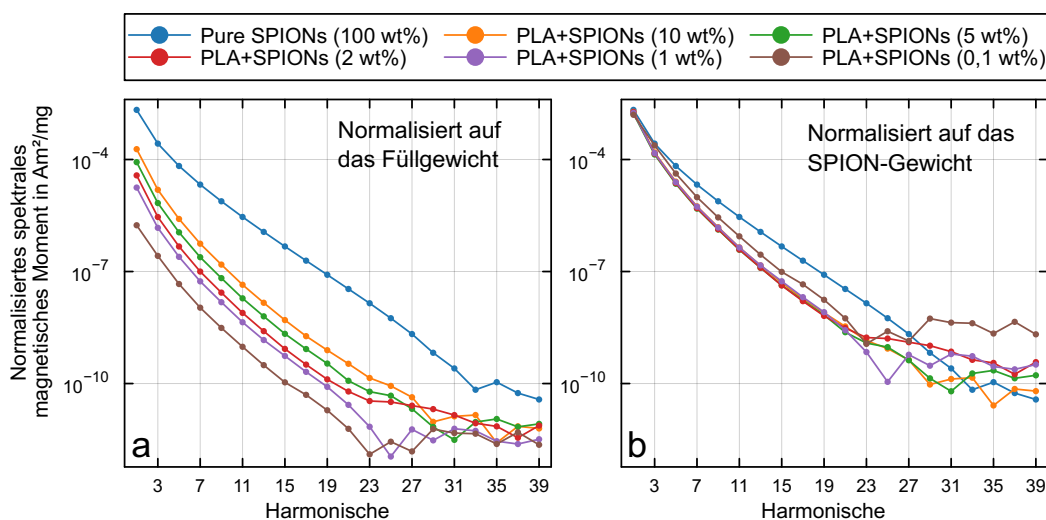
Betrachtung verworfen. Die Masse der Beschichtungen betrug nach 1:30 min durchschnittlich 9,08 mg, nach 3:00 min 10,69 mg, nach 5:00 min 20,94 mg.

Für die Synthesedauern von 1 h 30 min bis 2 h 10 min zeigte sich, dass eine Beschichtung 3:00 min nach Synthese unter den drei Beschichtungszeitpunkten die jeweils leichtesten Beschichtungen generierte (durchschnittlich 8,24 mg bei 1 h 30 min, 6,96 mg bei 1 h 50 min und 8,71 mg bei 2 h 10 min).

Aufgrund dieser Daten konnte festgehalten werden, dass eine Synthesedauer von 1 h 50 min und eine Beschichtung 3:00 min nach Synthese die im Durchschnitt leichtesten Beschichtungen liefert. Für den folgenden Wasserbadversuch wurden die Proben folglich mit diesen Parametern synthetisiert und generiert.

### 3.2 Konzentrationsreihe

Die fünf untersuchten Proben mit ihrer jeweiligen Nanopartikelkonzentration generierten allesamt ein Signal in der MPS (Abb. 15). Dabei zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Nanopartikelkonzentration und Signalintensität. Normalisiert auf das SPION-Gewicht zeigte sich zudem, dass das Einarbeiten der Nanopartikel in das PLA zu einer Reduktion der Signalamplitude bis zur 27. Harmonischen im Vergleich zu puren SPIONs führte.



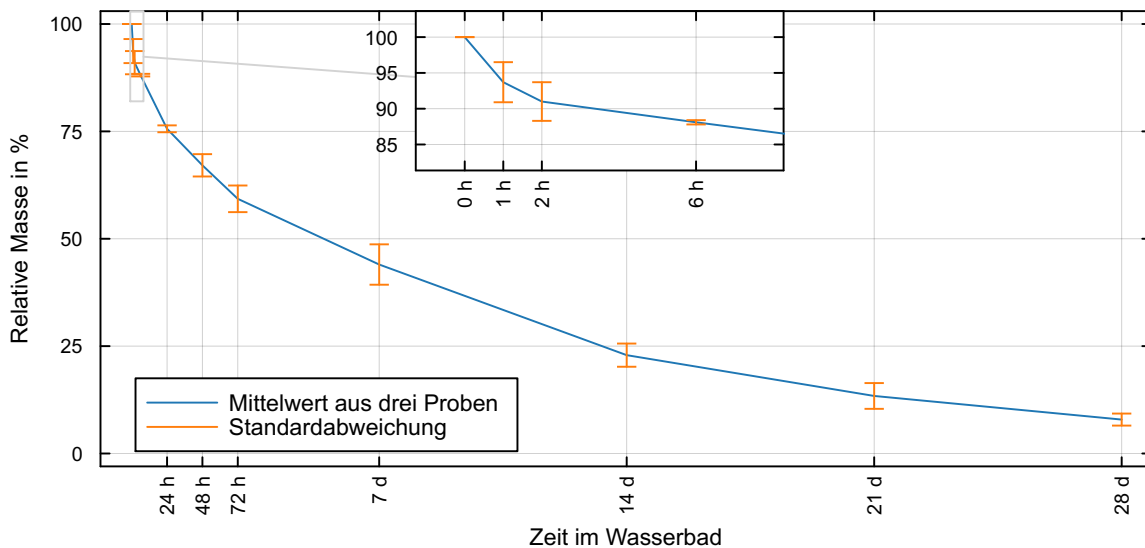
**Abbildung 15:** Signalamplituden der verschiedenen SPION-Konzentrationen im PLA-SPION-Gemisch im 1D-MPS, normalisiert auf das Füllgewicht (a) und auf das SPION-Gewicht (b).

### 3.3 Polylactid-Menge im Becherglas nach Synthese

Die in Abschnitt 2.6 beschriebenen fünf Durchläufe, um den Massenverlust während der Synthese durch Evaporation zu ermitteln, ergaben einen Verlust von 4,412 g, 4,4428 g, 4,4441 g, 4,5313 g und 4,5935 g. Im Durchschnitt betrug der Massenverlust 4,4847 g. Dieser Wert wurde im weiteren Verlauf vom initial eingewogenen Reaktionsansatz subtrahiert, um eine approximierete Kalkulationsgrundlage für die einzuwiegende Nanopartikelmenge zu schaffen.

### 3.4 Degradationskinetik der Beschichtung im statischen Wasserbad

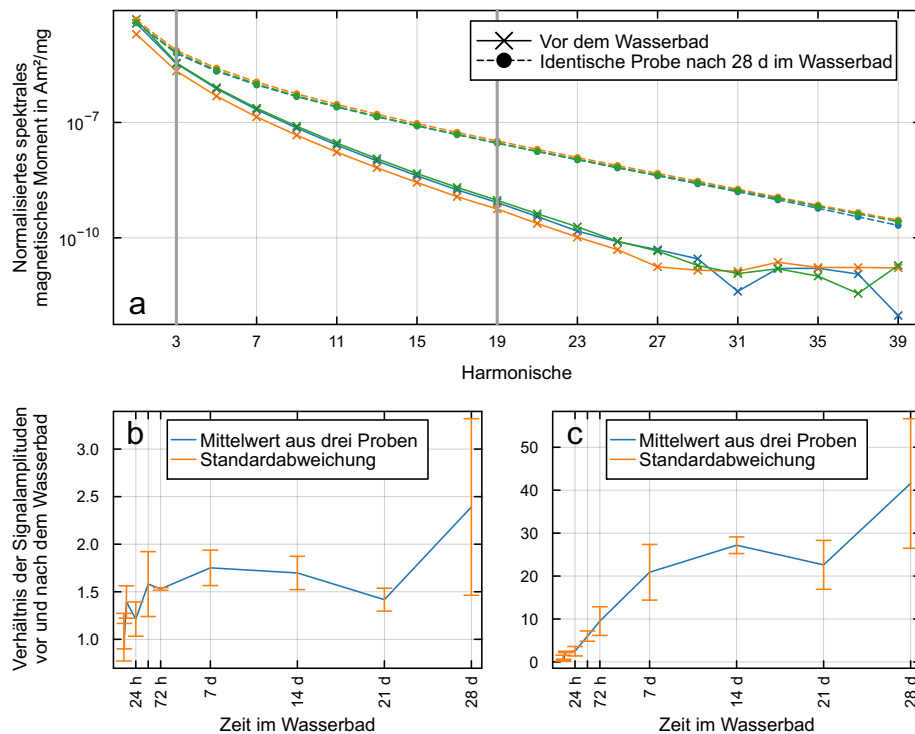
Im Wasserbadversuch konnte ein kontinuierlicher Massenverlust der Beschichtungen beobachtet werden (Abb. 16). Für jeden Zeitpunkt wurden drei Proben untersucht und der Mittelwert des Massenverlustes errechnet. Bereits nach 24 h betrug der durchschnittliche Massenverlust 24,7 %. Nach 7 d waren durchschnittlich 56 % der Beschichtung degradiert und zum Endpunkt nach 28 d betrug der Massenverlust durchschnittlich 92,1 %.



**Abbildung 16:** Massenverlust der Beschichtungen über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 28 d, angegeben in Relation zum Ausgangsgewicht.

### 3.5 Magnetic Particle Spectroscopy

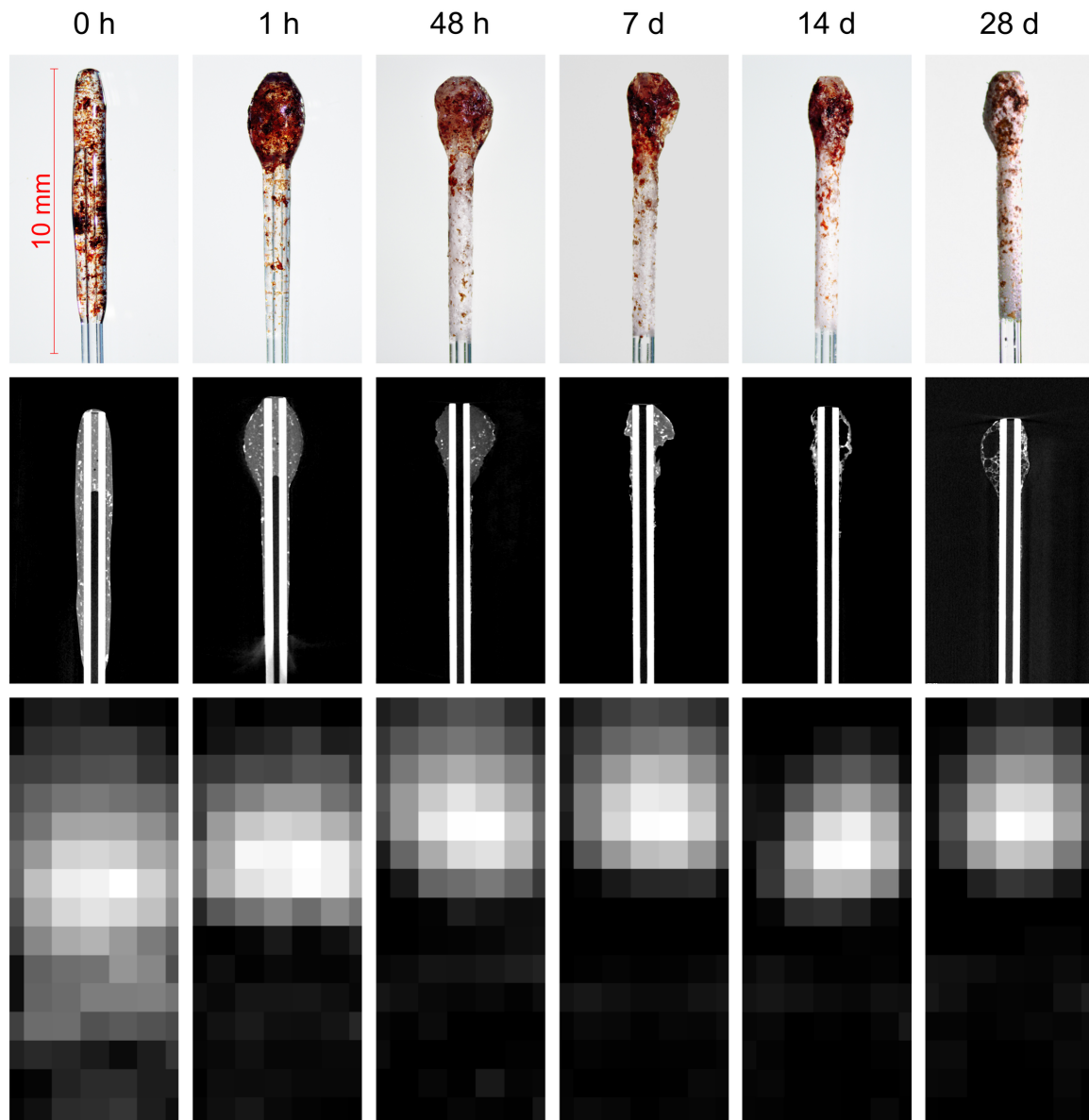
In der 1D-MPS zeigte sich eine Zunahme der Signalintensität nach Wasserbadexposition der Proben, insbesondere der höheren Harmonischen (Abb. 17a). Um die Veränderung der Signalintensität im zeitlichen Verlauf zu beurteilen, wurde zusätzlich für jeden Zeitpunkt das Verhältnis der Signalamplitude der 3. und 19. Harmonischen, jeweils vor und nach Wasserbadexposition, dargestellt. Hier zeigte sich für die 3. Harmonische ein leichter, bis zu ca. 2,4-facher Anstieg der Signalamplitude (Abb. 17b). Bei der 19. Harmonischen konnte ein bis zu ca. 40-facher Anstieg gemessen werden (Abb. 17c).



**Abbildung 17:** a) 1D-MPS-Messungen der drei Proben, die dem Wasserbad 28 d exponiert waren, mit direktem Vorher-Nachher-Vergleich. Signalamplituden normalisiert auf das Gewicht vor dem Wasserbad. b, c) Verhältnis der Signalamplituden der 3. und 19. Harmonischen vor und nach dem Wasserbad für alle Proben.

### 3.6 Mikroskopie und Mikro-CT

In der Mikroskopie zeigte sich, dass die Proben vor der Wasserbadexposition zunächst homogen beschichtet und die Nanopartikel gleichmäßig verteilt waren (Abb. 18). Das PLA erschien hier zunächst transparent. Innerhalb der ersten Stunde im Wasserbad erfolgte jedoch eine Deformierung der Beschichtung, welche sich an der Spitze der Kapillaren konzentrierte.



**Abbildung 18:** Beispielhafte Darstellung der Proben vor Wasserbadexposition sowie nach entsprechender Expositionsdauer mittels Mikroskopie (oben), Mikro-CT (mittig) und MPI-Rekonstruktionen (unten). Für die Mikro-CT-Bilder wurde ein repräsentativer Schnitt des relevanten Bereichs ausgewählt. Die Graustufen in den MPI-Rekonstruktionen wurden individuell für jede Rekonstruktion angepasst. Alle Abbildungen sind im gleichen Maßstab dargestellt.

Mit zunehmender Expositionsdauer bildete sich außerdem ein weißlicher Belag, welcher ab 48 h beobachtet werden konnte und nach 7 d deutlich ausgeprägt war. Mit einer Flammprobe konnte nachgewiesen werden, dass es sich hierbei um NaCl-Kristalle handelte, die sich aus dem Umgebungsmedium (0,9 % NaCl-Lösung) abgesetzt haben. Im Mikro-CT zeigte sich zudem, dass sich im Inneren der Beschichtung Kavitäten gebildet haben.

### **3.7 Magnetic Particle Imaging und Bildrekonstruktion**

Die Bildrekonstruktionen der MPI-Messungen zeigten ein Signal für alle Proben (Abb. 18). Die Referenzprobe, welche nicht dem Wasserbad exponiert war, generierte ein Signal über ihre gesamte beschichtete Länge. Das Signal konzentrierte sich entsprechend der Deformierung der Proben über die Zeit ebenfalls an den Spitzen der Kapillaren. Zudem konnte mit zunehmender Expositionsdauer eine schärfere Abgrenzbarkeit der Signlränder wahrgenommen werden.

### **3.8 Vibrating Sample Magnetometry**

Die Sättigungsmagnetisierung der Proben normalisiert auf ihre Ausgangsmasse betrug durchschnittlich 0,285 Am<sup>2</sup>/kg vor dem Wasserbad und 0,284 Am<sup>2</sup>/kg nach dem Wasserbad. Es zeigte sich folglich, dass unter statischen Bedingungen kein relevanter Verlust von magnetischem Material - SPIONs - zu verzeichnen war.

## 4 Diskussion

Das MPI erweist sich insbesondere für kardiovaskuläre Interventionen als vielversprechend. Um MPI-gestützte endovaskuläre Interventionen durchführen zu können, müssen Instrumente und Implantate wie Führungsdrähte oder Stents mit SPIONs beschichtet sein. Hierfür wurden bereits permanente Markierungen entwickelt und untersucht, welche jedoch bei Follow-up-Untersuchungen zu Interferenzen führen könnten (Haegele et al., 2016; Wegner et al., 2022). Die in dieser Arbeit vorgestellte Markierung zielt darauf ab, dass sich die Beschichtung mittelfristig abbaut, sodass sie idealerweise zum Zeitpunkt einer Follow-up-Untersuchung nicht mehr vorhanden ist und somit auch kein Signal mehr induziert. Die untersuchte Beschichtung zeigte eine schnelle Degradation mit einem Massenverlust von über 90 % nach 28 d. Die Proben generierten dabei zu jedem Zeitpunkt ein messbares Signal. Die schnelle Degradation in Zusammenschau mit den beobachteten Signaleigenschaften lassen das Konzept einer resorbierbaren Stentbeschichtung prinzipiell möglich erscheinen.

Die Vorversuche zur PLA-Synthese und Probenbeschichtung zeigten eine deutliche Abhängigkeit der Probeneigenschaften von der jeweiligen Synthesedauer und dem Beschichtungszeitpunkt. Einerseits beeinflusste die Synthesedauer die Stabilität der Proben bei 37 °C im Trockenschrank. Andererseits veränderte sich auch die Viskosität des PLA, was einen Einfluss auf den Beschichtungsprozess hatte. So führte eine kurze Synthesedauer (1 h 30 min bei 160 °C) zu instabilem PLA, das sich im Trockenschrank bei 37 °C deutlich deformierte. Bei den Synthesedauern zwischen 1 h 50 min und 2 h 30 min bei 160 °C konnten zwar stabilere Proben generiert werden, jedoch wurde selbst bei 2 h 30 min eine leichte Deformierung der Proben beobachtet. Bei dieser Synthesedauer gestaltete sich zudem der Beschichtungsprozess schwierig, da beim Herausziehen der Proben aus dem Becherglas Fäden zwischen dem PLA im Becherglas und dem an den Kapillaren haftenden PLA entstanden. Die Ursache liegt vermutlich an einer beobachteten erhöhten Viskosität des PLA durch die verlängerte Synthesedauer. Dadurch kommt es beim Dip-Coating-Prozess zu einer erschwerten Ablösung des PLA. Einer weiteren Verlängerung der Synthesedauer wurde dementsprechend nicht nachgegangen. Daher musste ein Kompromiss zwischen einer akzeptablen Stabilität und einer guten Beschichtbarkeit gewählt werden.

Mit einer Synthesedauer von 1 h 50 min bei 160 °C und einer Beschichtung 3:00 min nach der Synthese konnten die im Durchschnitt leichtesten Beschichtungen generiert werden. Unter diesen Parametern zeigten sich die Proben im Trockenschrank bei 37 °C auch weitgehend stabil. Dennoch kam es im Wasserbadversuch zu einer deutlichen Deformation.

Die Ursache hierfür liegt vermutlich in der Hydrolyse des PLA. Durch die Wasserbadexposition absorbiert das PLA Wasser. Hierdurch kommt es zu einer Hydrolyse des PLA, wobei die langen Ketten des Polymers in Oligomere gespalten werden. Diese sind gegeneinander besser verschieblich, wodurch sich die Plastizität der Beschichtung erhöht (Vaid et al., 2021). Dadurch kann diese einer Kraftereinwirkung, in diesem Fall der der Gravitation, folgen. Es kommt zur Deformation. Diese spielte sich vornehmlich innerhalb der ersten Stunde der Wasserbadexposition ab. Dies entspricht ungefähr der Dauer einer Stentimplantation bzw. endovaskulären Intervention. Eine intraprozedurale Deformation ist jedoch ungünstig. Zudem könnte eine solche Deformierung auch zu einer Okklusion der Arterie führen, wenn mehrere Streben eines Stents beschichtet sind und sich die Beschichtung zentripetal deformiert. Die Beschichtung bedarf daher weiterer Optimierung, um insbesondere in den ersten Stunden der Exposition eine höhere Formstabilität zu gewährleisten. Dies wäre zum Beispiel durch eine Beeinflussung der Kristallinität oder des molekularen Gewichts möglich. Eine höhere Kristallinität führt zu einer niedrigeren Degradationsrate und erhöht somit die Stabilität des PLA (Shuai et al., 2019). Dies könnte der frühen Deformierung entgegenwirken. Zusätzlich führt ein höheres molekulares Gewicht zu einer reduzierten Degradationsrate durch Hydrolyse (Numata et al., 2008). Außerdem ist das Hinzugeben von Nanopartikeln eine Möglichkeit, die Degradationsgeschwindigkeit von PLA zu beeinflussen. Ein höherer Nanopartikelanteil steigert dabei die Degradationsrate (Luo et al., 2012). Durch Beeinflussung dieser Faktoren könnte die Beschichtung weiter stabilisiert werden.

Das PLA in dieser Arbeit zeigte eine vergleichsweise rasche Degradation. So wird in der Literatur eine Degradationsdauer von einigen Monaten bis zu mehreren Jahren angegeben (Baikin et al., 2019; Vano-Herrera und Vogt, 2017). Ein direkter Vergleich der Ergebnisse ist jedoch schwierig, weil keine vergleichbaren Experimente vorliegen, welche die Degradation eines PLA-SPION-Gemisches untersucht haben. Zudem hängt die Degradation von PLA von diversen Faktoren ab (Milchsäure-Enantiomer, pH, Temperatur, Medium) (Da Silva et al., 2018). So kommt es unter alkalischen Bedingungen im Vergleich zu sauren Bedingungen zu einer schnelleren Degradation (Vaid et al., 2021; Xu et al., 2011). Zusätzlich führt auch eine höhere Temperatur zu einer gesteigerten Degradation (Xu et al., 2011). Zudem hat auch das verwendete Medium einen Einfluss auf die Degradation des PLA. So konnte gezeigt werden, dass die Zugfestigkeit von PLA-Proben bei Exposition gegenüber isotoner Kochsalzlösung schneller abnimmt als bei Exposition gegenüber

phosphatgepuffertes Kochsalzlösung (PBS) (Andrzejewska, 2019). Dies wurde insbesondere bei längeren Untersuchungszeiträumen beobachtet. Bei einem Untersuchungszeitraum von bis zu 12 Wochen hat das Medium jedoch keine signifikanten Unterschiede der Degradationskinetiken ergeben.

Die Degradation wurde in dieser Arbeit unter statischen Bedingungen untersucht. Unter dynamischen Bedingungen kann im Vergleich von einer schnelleren Degradation ausgegangen werden. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass die Degradation eines 3D-gedruckten PLA-Gerüsts in einem Becherglas mit zugeschaltetem Rührstab schneller abläuft als unter statischen Bedingungen (Portan et al., 2024). Für das Applikationsszenario unter pulsatilen Flussbedingungen kann folglich eine schnellere Degradationsrate vermutet werden.

Trotz des hochgradigen Massenverlustes von über 90 % nach 28 d zeigte sich überraschenderweise kein Signalverlust, sondern eher eine Zunahme des MPI-Signals. Hier spielen vermutlich verschiedene Einflussfaktoren eine Rolle. Die zuvor diskutierte Deformierung der Proben führte auch zu einer lokalen Konzentrierung der Nanopartikel an der Probenspitze. Diese Konfigurationsänderung kann einen Einfluss auf das Signal haben. Auch eine veränderte Interpartikel-Interaktion kann das Signal beeinflussen. Wenn Partikel sehr nahe beieinander gelegen sind, erfahren sie nicht nur die Anregung durch das externe Magnetfeld des MPI-Scanners oder des MPS, sondern auch die Magnetisierung der benachbarten Partikel. Dadurch kann es zu einer stärkeren Signalantwort kommen (Moor et al., 2022). Die Zunahme des Signals könnte folglich auf das direkte Umfeld der Partikel und deren Bindungszustand sowie die veränderte Konfiguration des PLA zurückzuführen sein.

Da die vorgestellte Beschichtung im untersuchten Zeitraum kontinuierlich ein Signal generierte, ließe sich diese auch auf andere Instrumententypen und Implantate außer Stents auftragen. Zwar ist für Instrumente wie Führungsdrähte oder Katheter die Degradierbarkeit nicht besonders relevant, jedoch bietet diese Art der Beschichtung aufgrund der Biokompatibilität von PLA einen Vorteil. Zudem ist während der verhältnismäßig kurzen intrakorporalen Verweildauer eines Katheters nicht von einer signifikanten Degradation auszugehen. Auch für Implantate wie z. B. Coils oder Plugs könnten die Ergebnisse dieser Arbeit relevant sein. Coils und Plugs werden grundsätzlich zur Unterbindung des Blutflusses in Gefäßen eingesetzt, bspw. in Aneurysmen. Für die Platzierung in der korrekten Lokalisation ist hier ebenfalls die Visualisierung des Implantats wichtig. Im Falle von

Aneurysmen wäre die temporäre Präsenz der Marker vorteilhaft, wenn im Verlauf Kontrolluntersuchungen der Flussverhältnisse am embolisierten Aneurysma vorgenommen werden (Sedlacik et al., 2016).

Auch eine Anwendung der Beschichtung in der MRT könnte denkbar sein. Da das MPI keine anatomischen Strukturen direkt darstellen kann, wurden bereits Konzepte einer hybriden Anwendung von MRT und MPI vorgestellt (Franke et al., 2020; Vogel et al., 2014). Zudem werden klinisch auch MRT-gestützte Interventionen durchgeführt (Rogers et al., 2023). In Vorarbeiten konnte bereits gezeigt werden, dass eine nanopartikelbasierte Beschichtung auch in der MRT sichtbar ist, da durch Suszeptibilitätsartefakte fokale Hypointensitäten entstehen (Wegner et al., 2022). Entsprechend ist eine solche PLA-Beschichtung auch zur Visualisierung von Instrumenten oder Implantaten in der MRT geeignet.

#### **4.1 Limitationen**

Die Proben wurden in dieser Studie unter statischen Bedingungen untersucht. Für einen Transfer der Ergebnisse auf konkrete medizinische Applikationsszenarien sind jedoch auch Versuche unter physiologischen Flussbedingungen essenziell. Hierunter könnten sich die Degradationsgeschwindigkeit und die Signalcharakteristik deutlich verändern. Auch ist es denkbar, dass sich unter Flussbedingungen möglicherweise Fragmente der Beschichtung ablösen könnten. Eine Fragmentbildung wäre im Anwendungsfall gefährlich, da es zu embolischen Gefäßverschlüssen kommen könnte. Daher sollte eine mögliche Fragmentablösung in zukünftigen Studien untersucht werden. Zudem wurde in dieser Studie kein vollständiger Abbau der Markierungen erreicht. Um das volle Potential der Beschichtungen im Verlauf beurteilen zu können, sollte der Untersuchungszeitraum in Folgestudien verlängert werden, bis die Beschichtungen vollständig abgebaut sind.

Das Degradationsverhalten wurde unter einem spezifischen Szenario untersucht. Für eine umfassendere Charakterisierung der Beschichtung ist es sinnvoll, zukünftig die Parameter zu variieren. Beispielsweise könnte die Änderung des SPION-Massenanteils, der Einsatz unterschiedlicher Medien oder die Variation der Temperatur und des pH-Wertes zusätzliche Erkenntnisse über die zugrunde liegenden Degradationsmechanismen liefern. Zudem wurde nur ein SPION-Typ in einer Konzentration untersucht. Die Verwendung verschiedener SPION-Typen in unterschiedlichen Konzentrationen könnte ebenfalls einen Einfluss auf die Degradation haben und sollte zukünftig evaluiert werden.

Die Stabilität des PLA wurde visuell beurteilt. Objektive Metriken wie die Kristallinität oder das molekulare Gewicht wurden nicht bestimmt. Diese Parameter sind jedoch essenziell für die Beurteilung des PLA und könnten entscheidende Hinweise liefern, um das Verständnis über das Degradationsverhalten der entwickelten Beschichtung zu vertiefen.

Als Träger der Beschichtungen wurden Glaskapillaren verwendet, um mögliche magnetische Effekte bei Messungen auszuschließen. Um die Adhärenz der Beschichtung abhängig vom Material zu beurteilen, sollte die Beschichtung zukünftig auf Stents oder stentähnlichen Materialien wie Nitinoldrähten und Katheter-Kunststoffen aufgetragen werden.

Die Degradation von PLA geschieht primär hydrolytisch, jedoch sind auch weitere Effekte wie die enzymatische Degradation möglich. Daher sind In-vivo-Experimente nötig, um die Ergebnisse transferieren zu können.

## **4.2 Ausblick**

Es wurde bereits entscheidende Arbeit geleistet, die das Potenzial des MPI für die kardiovaskuläre Bildgebung und die interventionelle Radiologie hervorhebt. So wurden verschiedene Methoden zur Markierung von Instrumenten publiziert, die eine interventionelle Anwendung des MPI ermöglichen (Ahlborg et al., 2022; Haegele et al. 2016a; Wegner et al. 2022). Die vorliegende Studie konnte die technische Machbarkeit einer resorbierbaren Instrumentenbeschichtung aufzeigen und das Potenzial einer interventionellen Anwendung des MPI bestätigen.

Die bisherige Forschung erfolgte primär in vitro, da die kommerziell erhältlichen Scanner nur ein kleines FOV ermöglichen. Das Forschungsfeld gewinnt jedoch zunehmend an Dynamik auf dem Weg zur In-vivo-Applikation und letztlich humanen Anwendung. So wurden jüngst Scanner vorgestellt, die für die humane Anwendung dimensioniert sind (Graeser et al., 2019; Nomura et al., 2024). Diese Scanner ermöglichen ein FOV in der Größe eines menschlichen Kopfes oder Untersuchungen der Beingefäße (Vogel et al., 2023). Auch wurden erste Experimente an menschenähnlichen Primaten durchgeführt, mit denen Veränderungen des zerebralen Blutflusses mittels MPI dargestellt wurden (Barksdale et al., 2025). Zudem wurde in einem humanen Kadavermodell eine Angiografie mittels MPI erfolgreich durchgeführt (Hartung et al., 2025). In Zusammenschau mit der eingangs

erwähnten Zulassung von Resotran ist der Weg für die präklinische humane Applikation des MPI geebnet.

PLA-basierte Beschichtungen könnten zudem auch funktionelle Bildgebungsmöglichkeiten eröffnen. Da die PLA-Degradation stark vom Umgebungsmedium abhängt, könnte die Degradation auch einen Rückschluss auf das Milieu ermöglichen. Wenn beispielsweise der Einfluss des pH-Wertes auf die Degradationsrate bekannt ist, könnte eine von der erwarteten Rate abweichende Degradation einen Hinweis auf einen veränderten pH-Wert, z. B. bei Entzündungen, liefern. Je nach untersuchten Einflussfaktoren könnte diese Beschichtungstechnologie also zusätzlichen diagnostischen Mehrwert bringen.

## **5 Zusammenfassung**

### **Zielsetzung**

Das Magnetic Particle Imaging (MPI) basiert auf der Visualisierung von superparamagnetischen Eisenoxidnanopartikeln (SPIONs). MPI ist besonders vielversprechend für kardiovaskuläre Bildgebung und ermöglicht eine artefaktfreie Stentlumen-Visualisierung in Echtzeit. Um auch endovaskuläre Interventionen mittels MPI durchführen zu können, müssen Instrumente und Implantate mit SPIONs markiert werden. Um Interferenzen mit intravasal applizierten SPIONs bei Follow-up-Untersuchungen zu vermeiden, ist eine bioresorbierbare Beschichtung notwendig, die sich nach einer gewissen Zeit wieder auflöst. Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer auf Polylactid (PLA) basierenden Beschichtung, welche die temporäre Visualisierung medizinischer Implantate, in erster Linie Stents, ermöglicht.

### **Material und Methoden**

Zunächst wurden Glaskapillaren mittels Dip-Coating-Verfahren mit einem PLA-SPION-Gemisch beschichtet. In einem statischen Wasserbadversuch wurde die Degradation der Proben mit 10 Expositionsdauern untersucht (1 h bis 28 d). Dabei wurden die Proben jeweils in mit isotoner Kochsalzlösung gefüllten Probengläsern bei 37 °C gelagert und zum entsprechenden Zeitpunkt zur Analyse entnommen. Die Proben wurden vor und nach dem Wasserbad im getrockneten Zustand gewogen, ihr MPI-Signal im Spektrometer und MPI-Scanner gemessen und die Morphologie in der Mikroskopie und im Mikro-CT untersucht.

### **Ergebnisse**

Während der Wasserbadexposition kam es zu einem kontinuierlichen Massenverlust der Beschichtung (ca. 90 % nach 28 d). Es bestand jedoch über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg ein messbares MPI-Signal. In der Mikro-CT zeigte sich eine nur geringe Volumenabnahme der Beschichtung, während sich mit zunehmender Expositionsdauer Kavitäten im Inneren der Beschichtung bildeten.

### **Schlussfolgerungen**

Die beobachteten Eigenschaften lassen das Konzept einer bioresorbierbaren Instrumentenbeschichtung prinzipiell möglich erscheinen und liefern eine vielversprechende Grundlage für künftige Anwendungen des MPI in der periinterventionellen und kardiovaskulären Bildgebung.

## 6 Literaturverzeichnis

- Ahlborg M, Friedrich T, Götttsche T, Scheitenberger V, Linemann R, Wattenberg M, Buessen AT, Knopp T, Szwargulski P, Kaul MG, Salamon J, Buzug TM, Barkhausen J, Wegner F (2022) First Dedicated Balloon Catheter for Magnetic Particle Imaging. *IEEE Trans Med Imaging* 41, 3301–3308. <https://doi.org/10.1109/TMI.2022.3183948>
- Andrzejewska A (2019) One Year Evaluation of Material Properties Changes of Polylactide Parts in Various Hydrolytic Degradation Conditions. *Polymers* 11, 1496. <https://doi.org/10.3390/polym11091496>
- Baikin AS, Nasakina EO, Tsareva AM, Kaplan MA, Kolmakova AA, Danilova EA, Shatova LA, Leonova NP, Leonova YO, Kolmakov AG (2019) Study of polylactide degradation rate in a phosphate buffer solution. *IOP Conf Ser: Mater Sci Eng* 525, 012100. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/525/1/012100>
- Barksdale AC, Niebel FH, Chacon-Caldera J, Śliwiak M, Drago JM, Mattingly E, Graeser M, Deng HP, Mandeville JB, Wald LL (2025) Measurement of cerebral blood volume modulation in non-human primates. *Int J Mag Part Imag* 11. <https://doi.org/10.18416/IJMPI.2025.2503029>
- Biederer S (2012) Magnet-Partikel-Spektrometer. Vieweg+Teubner Verlag, Wiesbaden. <https://doi.org/10.1007/978-3-8348-2407-3>
- Biederer S, Knopp T, Sattel TF, Lütke-Buzug K, Gleich B, Weizenecker J, Borgert J, Buzug TM (2009) Magnetization response spectroscopy of superparamagnetic nanoparticles for magnetic particle imaging. *J Phys D: Appl Phys* 42, 205007. <https://doi.org/10.1088/0022-3727/42/20/205007>
- Burg MC, Bunck AC, Seifarth H, Buerke B, Kugel H, Hesselmann V, Köhler M, Heindel W, Mainz D (2011) MR Angiography of Peripheral Arterial Stents: In Vitro Evaluation of 22 Different Stent Types. *Radiol Res Pract* 2011, 478175. <https://doi.org/10.1155/2011/478175>
- Burgess AE (1999) The Rose model, revisited. *J Opt Soc Am A* 16, 633. <https://doi.org/10.1364/JOSAA.16.000633>
- Clemons TD, Kerr RH, Joos A (2019) Multifunctional Magnetic Nanoparticles: Design, Synthesis, and Biomedical Applications. In: *Comprehensive Nanoscience and Nanotechnology*. Band 3, 193–210, Elsevier, Amsterdam. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803581-8.10462-X>
- Da Silva D, Kaduri M, Poley M, Adir O, Krinsky N, Shainsky-Roitman J, Schroeder A (2018) Biocompatibility, biodegradation and excretion of polylactic acid (PLA) in medical implants and theranostic systems. *Chem Eng J* 340, 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.01.010>

- Dulińska-Litewka J, Łazarczyk A, Hałubiec P, Szafranski O, Karnas K, Karewicz A (2019) Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles—Current and Prospective Medical Applications. *Materials* 12, 617. <https://doi.org/10.3390/ma12040617>
- Elfers PN, Lüdtke-Buzug K, Malhotra A, Ackers J, Mirzozan L, Wattenberg M, Engster JC, Melenberg D, Ahlborg M, Friedrich T, Buhné M, Sieren MM, Buzug TM, Kloeckner R, Barkhausen J, Wegner F (2025) Development and Degradation Study of PLA-Based Medical Implant Markers for Magnetic Particle Imaging. *Macromol Biosci* 25, 2400495. <https://doi.org/10.1002/mabi.202400495>
- Feng Q, Liu Y, Huang J, Chen K, Huang J, Xiao K (2018) Uptake, distribution, clearance, and toxicity of iron oxide nanoparticles with different sizes and coatings. *Sci Rep* 8, 2082. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19628-z>
- Franke J, Baxan N, Lehr H, Heinen U, Reinartz S, Schnorr J, Heidenreich M, Kiessling F, Schulz V (2020) Hybrid MPI-MRI System for Dual-Modal In Situ Cardiovascular Assessments of Real-Time 3D Blood Flow Quantification—A Pre-Clinical *In Vivo* Feasibility Investigation. *IEEE Trans Med Imag* 39, 4335–4345. <https://doi.org/10.1109/TMI.2020.3017160>
- Gleich B, Weizenecker J (2005) Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles. *Nature* 435, 1214–1217. <https://doi.org/10.1038/nature03808>
- Gouëffic Y, Torsello G, Zeller T, Esposito G, Vermassen F, Hausegger KA, Tepe G, Thieme M, Gschwandtner M, Kahlberg A, Schindewolf M, Sapoval M, Diaz-Cartelle J, Stavroulakis K. (2022) Efficacy of a Drug-Eluting Stent Versus Bare Metal Stents for Symptomatic Femoropopliteal Peripheral Artery Disease: Primary Results of the EMINENT Randomized Trial. *Circulation* 146, 1564–1576. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059606>
- Graeser M, Thieben F, Szwargulski P, Werner F, Gdaniec N, Boberg M, Griese F, Möddel M, Ludewig P, van de Ven D, Weber OM, Woywode O, Gleich B, Knopp T (2019) Human-sized magnetic particle imaging for brain applications. *Nat Commun* 10, 1936. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09704-x>
- Graeser M, Wegner F, Schumacher J, Ahlborg M, Gräfe K, Aderhold E, Blancke Soares Y, Lüdtke-Buzug K, Neumann A, Stagge P, Wei H, Ackers J, Buzug TM (2022) Magnetic particle imaging. *Radiologie* 62, 496–503. <https://doi.org/10.1007/s00117-022-01011-9>
- Haegele J, Panagiotopoulos N, Cremers S, Rahmer J, Franke J, Duschka RL, Vaalma S, Heidenreich M, Borgert J, Borm P, Barkhausen J, Vogt FM (2016a) Magnetic Particle Imaging: A Resovist Based Marking Technology for Guide Wires and Catheters for Vascular Interventions. *IEEE Trans Med Imaging* 35, 2312–2318. <https://doi.org/10.1109/TMI.2016.2559538>

- Haegele J, Vaalma S, Panagiotopoulos N, Barkhausen J, Vogt FM, Borgert J, Rahmer J (2016b) Multi-color magnetic particle imaging for cardiovascular interventions. *Phys Med Biol* 61, N415–N426. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/16/N415>
- Harshe YM, Storti G, Morbidelli M, Gelosa S, Moscatelli D (2007) Polycondensation Kinetics of Lactic Acid. *Macromol React Eng* 1, 611–621. <https://doi.org/10.1002/mren.200700019>
- Hartung V, Gruschwitz P, Augustin AM, Grunz J-P, Kleefeldt F, Peter D, Ergün S, Günther J, Reichl T, Kampf T, Rückert MA, Herz S, Behr VC, Bley TA, Vogel P (2025) Magnetic particle imaging angiography of the femoral artery in a human cadaveric perfusion model. *Commun Med* 5, 75. <https://doi.org/10.1038/s43856-025-00794-x>
- Hartung V, Günther J, Augustin AM, Reichl T, Gruschwitz P, Rückert M, Bley TA, Behr V, Herz S, Vogel P (2023) Resotran® meets MPI – clinically approved Ferucarbotran reintroduced: a major leap towards MPI in humans. *Int J Mag Part Imag* 9. <https://doi.org/10.18416/IJMPI.2023.2303058>
- Herz S, Vogel P, Kampf T, Dietrich P, Veldhoen S, Rückert MA, Kickuth R, Behr VC, Bley TA (2019) Magnetic Particle Imaging–Guided Stenting. *J Endovasc Ther* 26, 512–519. <https://doi.org/10.1177/1526602819851202>
- Ho KJ, Owens CD (2017) Diagnosis, classification, and treatment of femoropopliteal artery in-stent restenosis. *J Vasc Surg* 65, 545–557. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.09.031>
- Iida O, Uematsu M, Soga Y, Hirano K, Suzuki K, Yokoi H, Muramatsu T, Inoue N, Nanto S, Nagata S (2011) Timing of the restenosis following nitinol stenting in the superficial femoral artery and the factors associated with early and late restenoses. *Cathet Cardio Intervent* 78, 611–617. <https://doi.org/10.1002/ccd.23064>
- Jacobi C, Friedrich T, Lüdtke-Buzug K (2017) Synthesis and Characterisation of Superparamagnetic Polylactic acid based Polymers. *Int J Mag Part Imag* 3. <https://doi.org/10.18416/IJMPI.2017.1710001>
- Knopp T, Szwargulski P, Griese F, Grosser M, Boberg M, Möddel M (2019) MPIReco.jl: Julia Package for Image Reconstruction in MPI. *Int J Mag Part Imag* 5. <https://doi.org/10.18416/IJMPI.2019.1907001>
- Li G, Zhao M, Xu F, Yang B, Li X, Meng X, Teng L, Sun F, Li Y (2020) Synthesis and Biological Application of Polylactic Acid. *Molecules* 25, 5023. <https://doi.org/10.3390/molecules25215023>
- Luo YB, Wang XL, Wang YZ (2012) Effect of TiO<sub>2</sub> nanoparticles on the long-term hydrolytic degradation behavior of PLA. *Polym Degrad Stab* 97, 721–728. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2012.02.011>

- Mohn F, Scheffler K, Ackers J, Weimer A, Wegner F, Thieben F, Ahlborg M, Vogel P, Graeser M, Knopp T (2024) Characterization of the clinically approved MRI tracer resotran for magnetic particle imaging in a comparison study. *Phys Med Biol* 69, 135014. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ad5828>
- Moor L, Scheibler S, Gerken L, Scheffler K, Thieben F, Knopp T, Herrmann IK, Starsich FHL (2022) Particle interactions and their effect on magnetic particle spectroscopy and imaging. *Nanoscale* 14, 7163–7173. <https://doi.org/10.1039/D1NR08402J>
- Nishio S, Kosuga K, Igaki K, Okada M, Kyo E, Tsuji T, Takeuchi E, Inuzuka Y, Takeda S, Hata T, Takeuchi Y, Kawada Y, Harita T, Seki J, Akamatsu S, Hasegawa S, Bruining N, Brugaletta S, De Winter S, Muramatsu T, Onuma Y, Serruys PW, Ikeguchi S (2012) Long-Term (>10 Years) Clinical Outcomes of First-in-Human Biodegradable Poly- *l* -Lactic Acid Coronary Stents: Igaki-Tamai Stents. *Circulation* 125, 2343–2353. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000901>
- Nisticò R, Cesano F, Garello F (2020) Magnetic Materials and Systems: Domain Structure Visualization and Other Characterization Techniques for the Application in the Materials Science and Biomedicine. *Inorganics* 8, 6. <https://doi.org/10.3390/inorganics8010006>
- Nomura K, Washino M, Matsuda T, Seino S, Nakagawa T, Kiwa T, Kanemaru M (2024) Development of human head size Magnetic Particle Imaging system. *Int J Mag Part Imag* 10. <https://doi.org/10.18416/IJMPI.2024.2403001>
- Nowak-Jary J, Machnicka B (2022) Pharmacokinetics of magnetic iron oxide nanoparticles for medical applications. *J Nanobiotechnol* 20, 305. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01510-w>
- Numata K, Finne-Wistrand A, Albertsson A-C, Doi Y, Abe H (2008) Enzymatic Degradation of Monolayer for Poly(lactide) Revealed by Real-Time Atomic Force Microscopy: Effects of Stereochemical Structure, Molecular Weight, and Molecular Branches on Hydrolysis Rates. *Biomacromolecules* 9, 2180–2185. <https://doi.org/10.1021/bm800281d>
- Patil RM, Thorat ND, Shete PB, Bedge PA, Gavde S, Joshi MG, Tofail SAM, Bohara RA (2018) Comprehensive cytotoxicity studies of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Biochem Biophys Rep* 13, 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2017.12.002>
- Portan DV, Bampounis G, Koliadima A, Patsidis AC, Kontaxis LC, Papanicolaou GC (2024) Biodegradation and Thermomechanical Behavior of 3D-Printed PLA Scaffolds Under Static and Stirring Biomimetic Conditions. *Biomimetics* 9, 743. <https://doi.org/10.3390/biomimetics9120743>

- Rahmer J, Weizenecker J, Gleich B, Borgert J (2009) Signal encoding in magnetic particle imaging: properties of the system function. *BMC Med Imaging* 9, 4. <https://doi.org/10.1186/1471-2342-9-4>
- Rahmer J, Halkola A, Gleich B, Schmale I, Borgert J (2015) First experimental evidence of the feasibility of multi-color magnetic particle imaging. *Phys Med Biol* 60, 1775–1791. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/5/1775>
- Rogers T, Campbell-Washburn AE, Ramasawmy R, Yildirim DK, Bruce CG, Grant LP, Stine AM, Kolandaivelu A, Herzka DA, Ratnayaka K, Lederman RJ (2023) Interventional cardiovascular magnetic resonance: state-of-the-art. *J Cardiovasc Magn Res* 25, 48. <https://doi.org/10.1186/s12968-023-00956-7>
- Salamon J, Hofmann M, Jung C, Kaul MG, Werner F, Them K, Reimer R, Nielsen P, Vom Scheidt A, Adam G, Knopp T, Ittrich H (2016) Magnetic Particle / Magnetic Resonance Imaging: In-Vitro MPI-Guided Real Time Catheter Tracking and 4D Angioplasty Using a Road Map and Blood Pool Tracer Approach. *PLoS ONE* 11, e0156899. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156899>
- Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, Schlager O, Cejna M, Lammer J, Minar E (2006) Balloon Angioplasty versus Implantation of Nitinol Stents in the Superficial Femoral Artery. *N Engl J Med* 354, 1879–1888. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051303>
- Sedlacik J, Frölich A, Spallek J, Forkert ND, Faizy TD, Werner F, Knopp T, Krause D, Fiehler J, Buhk JH (2016) Magnetic Particle Imaging for High Temporal Resolution Assessment of Aneurysm Hemodynamics. *PLoS ONE* 11, e0160097. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160097>
- Shuai C, Li Y, Feng P, Yang W, Zhao Z, Liu W (2019) Montmorillonite reduces crystallinity of poly-l-lactic acid scaffolds to accelerate degradation. *Polym Adv Technol* 30, 2425–2435. <https://doi.org/10.1002/pat.4690>
- Treiser M, Abramson S, Langer R, Kohn J (2013) Degradable and Resorbable Biomaterials. In: *Biomaterials Science*. 3. Aufl., 179–195, Elsevier, Amsterdam. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-087780-8.00021-8>
- Ullrich H, Olschewski M, Münzel T, Gori T (2021) Coronary In-Stent Restenosis: Predictors and Treatment. *Dtsch Arztebl Int* 118, 637–44. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0254>
- Vaalma S, Rahmer J, Panagiotopoulos N, Duschka RL, Borgert J, Barkhausen J, Vogt FM, Haegele J (2017) Magnetic Particle Imaging (MPI): Experimental Quantification of Vascular Stenosis Using Stationary Stenosis Phantoms. *PLoS ONE* 12, e0168902. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168902>
- Vaid R, Yildirim E, Pasquinelli MA, King MW (2021) Hydrolytic Degradation of Polylactic Acid Fibers as a Function of pH and Exposure Time. *Molecules* 26, 7554. <https://doi.org/10.3390/molecules26247554>

- Vano-Herrera K, Vogt C (2017) Degradation of poly( *L* -lactic acid) coating on permanent coronary metal stent investigated *ex vivo* by micro Raman spectroscopy: Degradation of PLA coating on permanent coronary metal stent. *J Raman Spectrosc* 48, 711–719. <https://doi.org/10.1002/jrs.5111>
- Vogel P, Lothar S, Ruckert MA, Kullmann WH, Jakob PM, Fidler F, Behr VC (2014) MRI Meets MPI: A Bimodal MPI-MRI Tomograph *IEEE Trans Med Imag* 33, 1954–1959, <https://doi.org/10.1109/TMI.2014.2327515>
- Vogel P, Rückert MA, Greiner C, Günther J, Reichl T, Kampf T, Bley TA, Behr VC, Herz S (2023) iMPI: portable human-sized magnetic particle imaging scanner for real-time endovascular interventions. *Sci Rep* 13, 10472. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37351-2>
- Weber B (2021) Magnetismus. In: Koordinationschemie. 169–213, Springer, Berlin. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-63819-4\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-662-63819-4_10)
- Wegner F, Friedrich T, Panagiotopoulos N, Valmaa S, Goltz JP, Vogt FM, Koch MA, Buzug TM, Barkhausen J, Haegele J (2018) First heating measurements of endovascular stents in magnetic particle imaging. *Phys Med Biol* 63, 045005. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aaa79c>
- Wegner F, Friedrich T, von Gladiss A, Grzyska U, Sieren MM, Lüdtke-Buzug K, Frydrychowicz A, Buzug TM, Barkhausen J, Haegele J (2020) Magnetic Particle Imaging: Artifact-Free Metallic Stent Lumen Imaging in a Phantom Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 43, 331–338. <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02347-x>
- Wegner F, Friedrich T, Wattenberg M, Ackers J, Sieren M, Kloeckner R, Barkhausen J, Buzug T, Graeser M, & Von Gladiss A (2024) Bare-Metal Stent Tracking with Magnetic Particle Imaging. *Int J Nanomedicine* 19, 2137–2148. <https://doi.org/10.2147/IJN.S447823>
- Wegner F, Lüdtke-Buzug K, Cremers S, Friedrich T, Sieren MM, Haegele J, Koch MA, Saritas EU, Borm P, Buzug TM, Barkhausen J, Ahlborg M (2022) Bimodal Interventional Instrument Markers for Magnetic Particle Imaging and Magnetic Resonance Imaging—A Proof-of-Concept Study. *Nanomaterials* 12, 1758. <https://doi.org/10.3390/nano12101758>
- Wegner F, von Gladiss A, Haegele J, Grzyska U, Sieren MM, Stahlberg E, Oechtering TH, Lüdtke-Buzug K, Barkhausen J, Buzug TM, Friedrich T (2021) Magnetic Particle Imaging: In vitro Signal Analysis and Lumen Quantification of 21 Endovascular Stents. *Int J Nanomedicine* 16, 213–221. <https://doi.org/10.2147/IJN.S284694>
- Xu L, Crawford K, Gorman CB (2011) Effects of Temperature and pH on the Degradation of Poly(lactic acid) Brushes. *Macromolecules* 44, 4777–4782. <https://doi.org/10.1021/ma2000948>

## 7 Danksagungen

Ich danke

meinem Doktorvater **PD Dr. med. habil. Franz Wegner** für die Überlassung des spannenden Promotionsthemas, die herausragende Betreuung, das Vertrauen in meine Arbeit, die wertvollen wissenschaftlichen Impulse über die gesamte Promotionszeit hinweg sowie die Durchsicht meiner Monografie. Unsere Zusammenarbeit hat wesentlich zu meiner fachlichen und persönlichen Weiterentwicklung beigetragen.

meiner Ko-Betreuerin **Dr. rer. nat. Kerstin Lüdtke-Buzug** für die fachkundige und verlässliche Unterstützung, ihre hilfreichen Anregungen, die stets angenehme Zusammenarbeit während meiner praktischen Arbeiten im Chemielabor und die Durchsicht meiner Monografie.

**Prof. Dr. med. Jörg Barkhausen** und **Prof. Dr. med. Roman Klöckner** für die Bereitstellung des erforderlichen Materials sowie die Unterstützung bei der Teilnahme an wissenschaftlichen Kongressen und der Präsentation meiner Forschungsergebnisse.

**Prof. Dr. rer. nat. Thorsten Buzug** und dem gesamten Team des Instituts für Medizintechnik der Universität zu Lübeck sowie der Fraunhofer-Einrichtung für Individualisierte und Zellbasierte Medizintechnik für die ausgezeichnete Zusammenarbeit, die Bereitstellung eines optimalen Arbeitsumfeldes sowie die freundliche und offene Aufnahme in das Team.

**Dr. rer. nat. Thomas Friedrich** für die Unterstützung bei der Konzeption und Produktion der Probenhalterung, die überaus hilfreichen Lösungsvorschläge zu Fragestellungen im Versuchsaufbau sowie die Durchsicht des Grundlagenteils.

**Dr. rer. nat. Ankit Malhotra, Dr.-Ing. Mandy Ahlborg** und **Justin Ackers** für die Unterstützung bei den Messungen und Rekonstruktionen der Proben sowie der Auswertung und graphischen Aufbereitung der Ergebnisse.

**Maximilian Wattenberg, Johann Christopher Engster** und **David Melenberg** für die Hilfe bei der Untersuchung der Proben im Mikro-CT.

meinen Eltern für ihre beständige Unterstützung, ihren Glauben an mich und dafür, dass sie mir mit allem, was sie mir ermöglicht haben, den Weg bis zu diesem Punkt geebnet haben.

meiner Freundin für ihren bedingungslosen emotionalen Rückhalt.

## **8 Lebenslauf**

Der Lebenslauf ist in der Onlineversion aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.