

Förbättrad magnetresonansavbildning av magnesiumimplantat med hjälp av paramagnetiska kontrastmedel

Maja Melms (BME-21), Matilda Torén (BME-21)

Sammanfattning—In orthopedic surgery, metals such as titanium and magnesium are commonly used in implants. To monitor the performance of the implant over time, magnetic resonance imaging (MRI) is often used. Due to the differing magnetic properties of metals and body tissues, disturbances, known as artifacts, appear on the images. This makes it difficult to discern the boundaries between the implant and the tissue. The aim of this project is to develop a method to reduce the negative impact on image quality caused by the presence of metallic implants. To achieve this, the main focus has been on developing a contrast agent containing the substance holmium, which can modify the magnetic properties of the medium surrounding a magnesium implant to match those of the implant, thereby reducing artifacts. In this project, in-vitro experiments have been conducted. A solution with magnetic susceptibility similar to that of body tissue has been combined with the developed contrast agent so that its magnetic susceptibility aligns with that of magnesium.

I. INTRODUKTION

SYFTET med denna rapport är att undersöka möjligheten att ta fram ett nytt kontrastmedel som kan användas inom avbildning med magnetresonanskamera. Kontrastmedlet kommer att jämföras med det på marknaden befintliga Dotarem®, ett kontrastmedel innehållande gadolinium. Vid närvaro av metalliska implantat uppstår artefakter i bildresultatet, dessa kan dölja viktiga delar av en MRI-bild och göra det svårt att urskilja gränser mellan implantat och vävnad. Förhoppningen är att detta arbete kan bidra i att minimera artefakter genom att minska susceptibilitetsskillnader och därmed bättre kunna visualisera och analysera nedbrytningen av metalliska implantat.

A. Bakgrundsteckning

1) *MRI*: Magnetic Resonance Imaging (MRI) eller magnetresonanstomografi (MRT) är en medicinskt bildgivande teknik som möjliggör visualisering av kroppens vävnader och organ med utmärkt kontrast och hög upplösning. Tekniken är unik i det avseende att man inte bara kan använda det för anatomisk avbildning, utan det möjliggör även visualisering av metaboliska funktioner och kemiska processer samt mätning av fysiologiska förlopp som till exempel syremättnad, flöde, diffusion och perfusion [1]. Tekniken baseras på kärnspinn i

kroppens atomer, mer specifikt i protoner. Inom MRI används ofta protoner i väteatomer som hittas i vatten-, fett- och proteinmolekyler i vävnaden.

2) *NMR*: Magnetresonanstomografi är en teknik som baseras på det som kallas för Nuclear Magnetic Resonance, förkortat NMR. NMR är en form av spektroskopi och ett NMR-spektrum visar ett förhållande mellan intensiteten av absorption eller emission och frekvensen. Det är en vanlig analysmetod och genom att placera ämnet i kraftfulla magnetfält kan man genom NMR få fram användbar strukturell och dynamisk information om molekylerna [2]. Vid en MRI-avbildning används den här informationen vidare för att skapa tredimensionella bilder av kroppen.

3) *Magnesium*: Inom ortopedisk kirurgi används ofta implantat gjorda av olika metaller för att stabilisera och reparera brutna ben. Vanliga metaller att tillverka dessa implantat av är till exempel titan och magnesium. Implantat gjorda av magnesium har visat sig vara fördelaktiga att operera in då dessa helt och hållet kan brytas ner av kroppen. Därmed försvinner behovet av operationer för att avlägsna implantatet när det uppfyllt sitt syfte. Den andra operationen som annars krävs för att operera ut implantatet är en källa till ökad infektionsrisk, mortalitet och sjukvårdskostnad [3]. För att se hur implantatet fungerar och bryts ner över tid används ofta bildtagning med MRI. Eftersom magnesium och kroppens vävnader inte har en liknande magnetisk susceptibilitet uppstår artefakter på bilderna som gör det svårt att se gränserna mellan implantat och vävnad.

4) *Magnetisk susceptibilitet*: Magnetisk susceptibilitet, betecknat χ , är en materialkonstant som beskriver hur ett ämne påverkas av ett externt magnetfält. Det är skillnader i magnetisk susceptibilitet som kan ge upphov till artefakter och förlust av signal vid bildtagning med MR-kamera. Susceptibiliteten χ definieras som storleken på det interna magnetfältet hos ämnet dividerat med styrkan av det externa fältet, eftersom att detta är förhållandet mellan två magnetfält blir susceptibiliteten ett dimensionslöst tal. En utmaning är dock de flera olika enhetssystem och storheter som används för att beskriva magnetiska egenskaper i litteraturen. Det finns inte heller någon bra metod idag för att direkt mäta den magnetiska susceptibiliteten hos ett ämne, men ungefärliga värden finns att hämta i olika tabeller och listor. I detta arbete har följande värden för magnetisk susceptibilitet

Inlämnat den 12 juni 2024

Emejladress: {ma2224me-s@student.lu.se, ma4210to-s@student.lu.se}

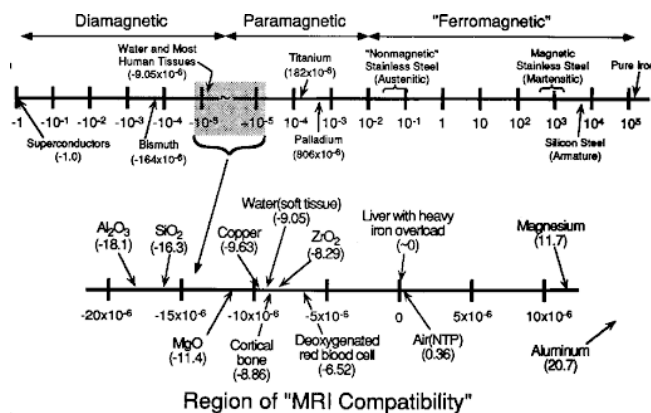
Teknisk handledare: Vladimir Denisov, IKVL, medicinska fakulteten

Klinisk handledare: Vladimir Denisov, IKVL, medicinska fakulteten

Engelsk titel: Improved magnetic resonance imaging of magnesium implants using paramagnetic contrast agents

använts: -9,03 ppm för vatten, +29 535 ppm för holmium, +16793 för gadolinium [4] och +11,8 ppm för magnesium [5].

5) *Typer av magnetism*: Olika ämnen kan klassas in i olika typer av magnetism baserat på dess magnetiska susceptibilitet; diamagnetism, paramagnetism och ferromagnetism. Ämnen med negativ magnetisk susceptibilitet ($\chi < 0$) klassas som diamagnetiska, dessa material genererar en svag magnetisering i riktning motsatt till det applicerade fältet. Paramagnetiska ämnen magnetiseras svagt i samma riktning som det applicerade magnetfältet samtidigt som de ferromagnetiska ämnena magnetiseras kraftigt i riktning med det applicerade magnetfältet. Både paramagnetiska och ferromagnetiska ämnen har en positiv magnetisk susceptibilitet ($\chi > 0$), men de ferromagnetiska har högre värden. I Figur 1 kan man se en tydligare indelning av magnetismen kopplat till skalan av magnetisk susceptibilitet [6].



Figur 1. De olika typerna av magnetism kopplat till spektrumet av magnetisk susceptibilitet [7]

6) *Kontrastmedel*: Det som utgör kontrasten i en MRI-bild är skillnaden mellan signalens intensitet i olika typer av vävnad. För att förbättra kontrasten vid bildtagningen kan man använda sig av så kallade kontrastmedel. Detta är kemiska preparat som vanligtvis injiceras intravenöst in i patientens blodomlopp och som sedan bryts ned i njurarna. Kontrastmedlen som används i MRI-sammanhang är ofta paramagnetiska och modifierar kontrasten genom att interagera med protoner som finns i kroppens vävnader och därmed förändra deras relaxationstider. Signalen i bilden kommer alltså inte av själva kontrastmedlet i sig, utan genom interaktion mellan kontrastmedlet och vävnaden [8].

7) *DOTA*: Dotarem® är ett gadoliniumbaserat kontrastmedel som innehåller DOTA. Det är det mest administrerade kontrastmedlet innehållande gadolinium i världen idag [9]. 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (DOTA) är en molekyl som ofta används i kontrastmedel. Det är en makrocyclisk förening som lätt bildar komplex med metalljoner och leder således till en stabilitet som är avgörande för kontrastmedlet. Sedan DOTA introducerades 1980 har det använts i 70% av alla

MRI-undersökningar som genomförts med kontrastmedel [10].

B. Tes

I och med att magnetisk resonanstomografi (MRI) fortsätter att etablera sig som en central bildgivningsteknik inom medicinsk diagnostik, och med den ökande användningen av metalliska implantat för kirurgiska ingrepp, är det tydligt att det finns ett behov av innovativa lösningar för att förbättra bildkvaliteten för patienter med dessa implantat. I dagsläget finns det en del olika kontrastmedel på marknaden som möjliggör bättre visualisering av kroppen och dess fysiologiska förlopp, till exempel Dotarem. När det kommer till kontrastmedel som är specifikt utvecklade med fokus på att användas i samband med metalliska implantat är området förhållandevis utvecklat. Denna brist motiverar vårt arbete med att undersöka potentialen, inte bara hos det kända kontrastmedlet Dotarem, utan också hos ett nytt kontrastmedel innehållande holmium. Ett kontrastmedel vars egenskaper förhoppningsvis kan modifiera den magnetiska susceptibiliteten hos vävnader för att minimera artefakter och förbättra bildkvaliteten vid MRI-avbildning av metalliska implantat. Holmium har en hög magnetisk susceptibilitet men påverkar inte relaxationstiderna lika mycket som Dotarem. Genom att utvärdera ett potentiellt kontrastmedel för förbättring av MRI-bilders kvalitet genom minskning av metall-artefakter, strävar vi efter att adressera den nuvarande bristen i teknik och förbättra diagnostiska möjligheter för patienter med metalliska implantat. Vår tes är att paramagnetiska tillsatssämnen har potential att förbättra MRI-avbildning av metalliska implantat och därmed förbättra klinisk diagnostik inom området.

C. Agenda

För att testa vår tes valde vi att utföra experiment på olika koncentrationer av vårt holmium-baserade kontrastmedel i kombination med magnesium i metallform. Experimentet utfördes även på magnesium med olika koncentrationer av Dotarem för jämförelse. Hur detta utfördes beskrivs i metoden och därefter presenteras resultatet av experimenten. Efter att resultatet presenterats diskuteras den erhållna datan och vad resultatet skulle kunna användas till i framtida forskning och arbete.

II. METOD

Experimenten utfördes med en lösning av natriumhydroxid vars magnetiska susceptibilitet är väldigt lik vatten och kroppens vävnad. Lösningen dopades med olika koncentrationer av holmiumkloridhexahydrat ($\text{HoCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) respektive Dotarem för att så bra som möjligt efterlikna den magnetiska susceptibiliteten av magnesium. De teoretiskt optimala koncentrationerna beräknades. Dessa beräknade värden stämmer dock inte alltid överens med de verkliga optimala koncentrationerna. För det icke tidigare testade, holmiumbaserade kontrastmedlet användes NMR för att bedöma vilken den verkliga optimala koncentrationen bör vara. För att avbilda en magnesiumbit med holmiumbaserat kontrastmedel blandades en lösning med den

verkliga optimala koncentrationen framtagen med NMR och tillsattes i en fantom. Fantomen avbildades i MR-kameran, en gång med en lösning utan kontrastmedlet samt en gång med den framtagna lösningen. För att avbilda magnesiumbiten med Dotarem blandades en lösning med 61mM Dotarem och tillsattes i en fantom. Fantomen avbildades i MR-kameran och koncentrationen höjdes därefter i små steg och avbildades igen.

A. Beräkning av koncentrationer för holmium och Dotarem

Innan något fysiskt experiment utfördes gjordes beräkningar av de optimala koncentrationerna av holmium och Dotarem för att teoretiskt likna den magnetiska susceptibiliteten av magnesium.

För små koncentrationer av paramagnetiska material i en binär mix kan den volymetriska susceptibiliteten uttryckas som:

$$\chi_v = \chi_{v1} + ((c_2^{solution})/(c_2^{solute}))\chi_{v2}$$

där χ_{v1} och χ_{v2} representerar den volymetriska susceptibiliteten för lösningsmedlet respektive det paramagnetiska ämnet, $c_2^{solution}$ representerar koncentrationen i den färdiga lösningen och c_2^{solute} representerar den molekylära koncentrationen av rent paramagnetiskt material. Lösningsmedlet i experimentet är en lösning av natriumhydroxid och avjoniserat vatten med en ungefärlig magnetisk susceptibilitet på -9.03 ppm. De paramagnetiska ämnena är i detta fall holmium och gadolinium med en magnetisk susceptibilitet på 29 535 ppm respektive 16 793 ppm.

Den molekylära koncentrationen av rent paramagnetiskt material, c_2^{solute} , beräknades med hjälp av formeln nedan

$$c_2^{solute} = \rho/M$$

där ρ representerar ämnets densitet och M representerar ämnets molmassa.

Den teoretiskt beräknade optimala koncentrationen är inte alltid den som i praktiken fungerar bäst. Detta på grund av att magnetisk susceptibilitet är mycket svårt att mäta exakta värden på och för att bildkvaliteten vid MRI beror på så många fler faktorer än bara den magnetiska susceptibiliteten. Ändå gjordes beräkningar för att hitta ett värde att utgå ifrån för effektivisering av experimentet.

B. NMR-spektroskopi

Med hjälp av resultatet i beräkningarna gjordes NMR-experiment för att utvärdera vilken den verkliga optimala koncentrationen av holmiumkloridhexahydrat är. Den optimala koncentrationen erhålls när den färdiga lösningen har samma magnetiska susceptibilitet som magnesium.

NMR utförs som en förundersökning eftersom det är ett snabbare sätt att utvärdera hur två materials magnetiska

susceptibilitet förhåller sig till varandra än MRI. Det är också ett mer exakt sätt att mäta likheten mellan två materials magnetiska susceptibilitet än att titta på en färdig bild från MRI. Detta gjorde att fler koncentrationer kunde undersökas.

Eftersom att holmium är en laddad partikel befarade vi att dess laddning skulle påverka de magnetiska egenskaperna av väteatomerna i omgivningen. Därför gjordes först ett experiment där en lösning av natriumhydroxid och holmiumkloridhexahydrat tillsattes till ett 5 mm NMR-rör och NMR användes för att utvärdera provet. Därefter blandades en lösning med 0,1 M natriumhydroxid, DOTA och holmiumkloridhexahydrat som också testades i NMR. Utifrån resultatet valdes lösningen med holmiumkloridhexahydrat i kombination med DOTA, HoDOTA, ut för att fortsätta experimentet.

Magnesiumpartiklar av storlek 420 μm till 3367 μm användes för NMR-experimentet, se Figur 2. Partiklarna tillsattes till ett 5 mm NMR-rör och 500 μL lösning tillsattes.

Den ursprungliga tanken var att använda endast avjoniserat vatten som lösningsmedel, men under förberedande experiment upptäcktes gasbubblor i röret som uppstod på grund av att vätgas bildades vid magnesiums oxidation i vatten. För att sakta ned denna reaktion användes därför lösningar med natriumhydroxid istället. Detta eftersom en basisk omgivning saktar ned oxidationen.



Figur 2. Bilden visar ett provrör med magnesiumpartiklarna som användes i NMR-experimentet

En lösning av 0,1 M natriumhydroxid, 0,2 M holmiumkloridhexahydrat i kombination med DOTA blandades i en behållare. Lösningen användes sedan för att tillsätta ett fåtal μL i taget i NMR-röret för att höja koncentrationen i små steg.

Därefter utfördes NMR på preparatet. För att utvärdera lösningens och magnesiumpartiklarnas likheter i magnetisk susceptibilitet undersöktes linjebredden av spektrumet i frekvensrummet. Titring utfördes för att höja koncentrationen i små steg. Experimentet upprepades 19 gånger med ökande koncentrationer.

C. MRI-avbildning

Utifrån resultatet av NMR-experimenten beräknades en koncentration HoDOTA för att utföra MRI-experiment med.

Fantomen som användes i experimenten är skapad genom att använda ett glasrör där en plastbit som passar och sluter tätt sätts i botten av glasröret. I plastbiten finns plats för en träpinne som man i sin tur fäster en bit magnesium i, se Figur 3. Magnesiumbiten är 0,3 mm x 0,6 mm x 3 mm. Toppen av glasröret har ett litet hål där vätska kan tillsättas och avlägsnas med hjälp av en tunn nål. Detta för att inte ha någon öppning i anslutning till träbiten eller magnesiumbiten där gasbubblor eller annat skulle kunna påverka den magnetiska susceptibiliteten.



Figur 3. Fantom använd vid MRI-experiment

Fantomen fylldes med 0,5 M natriumhydroxidlösning och MRI användes för att avbilda fantomen. Därefter blandades en lösning med natriumhydroxid och HoDOTA

med en koncentration på 52 mM som beräknades i NMR-experimenten. I detta steg användes natriumhydroxid med koncentrationen 0,2 M istället för 0,5 M då en mycket basisk lösning leder till att holmiumkloridhexahydrat inte kan lösas upp fullständigt. MRI användes åter igen för att avbilda fantomen.

För att undersöka olika koncentrationer av Dotarem löstes det i en 0,5 M natriumhydroxidlösning till en koncentration av 55 mM Dotarem. Därefter utfördes MRI för att avbilda fantomen. Efter avbildningen tillsattes Dotarem för att höja koncentrationen. Experimentet upprepades med åtta koncentrationer, de sex bästa valdes ut i resultatet.

III. RESULTAT

Resultatet i denna artikel består av tre delar som i tur och ordning baseras på varandra. Beräkningarna utfördes för att välja en koncentration att centrera NMR-experimenten kring. NMR-experimenten utfördes för att bestämma en koncentration att centrera MRI-experimenten kring.

A. Beräkning av koncentrationer för holmium och Dotarem

För att beräkna den teoretiskt optimala koncentrationen gjordes nedanstående beräkningar.

För holmium:

$$c_2^{\text{solute}} = \rho/M = 8.795/164.93 = 53.33M$$

$$11.8 * 10^{-6} = -9.03 * 10^{-6} + ((c_2^{\text{solution}})/(c_2^{\text{solute}}))29535 * 10^{-6}$$

$$(c_2^{\text{solution}}) = 53.68 * (11.8 * 10^{-6} + 9.03 * 10^{-6})/(29535 * 10^{-6})$$

$$c_2^{\text{solution}} = 37.61mM$$

För Dotarem:

$$c_2^{\text{solute}} = \rho/M = 7.901/157.25 = 50.24M$$

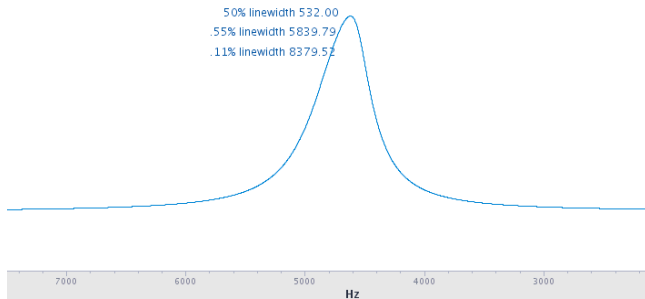
$$11.8 * 10^{-6} = -9.03 * 10^{-6} + ((c_2^{\text{solution}})/(c_2^{\text{solute}}))16793 * 10^{-6}$$

$$(c_2^{\text{solution}}) = 50.24 * (11.8 * 10^{-6} + 9.03 * 10^{-6})/(16793 * 10^{-6})$$

$$c_2^{\text{solution}} = 62.31mM$$

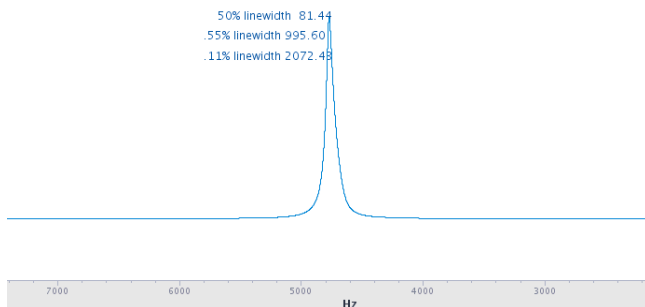
B. NMR-spektroskopi

Det första experimentet som gjordes med hjälp av NMR var för att testa hur holmium påverkade spektrumet ensamtill skillnad från i kombination med DOTA.



Figur 4. NMR-spektrum av lösning med 30mM holmiumkloridhexahydrat. På y-axeln visas signalens amplitud och på x-axeln frekvensen i Hz.

Spektrumet i Figur 4 visar en linjebredd på 532 Hz vilket är brett för material som är menade för MRI undersökningar.



Figur 5. NMR-spektrum av lösning med 30mM holmiumkloridhexahydrat i kombination med DOTA. På y-axeln visas signalens amplitud och på x-axeln frekvensen i Hz.

Spektrumet i Figur 5 visar en linjebredd på 81 Hz vilket är acceptabelt för material menade för MRI undersökningar.

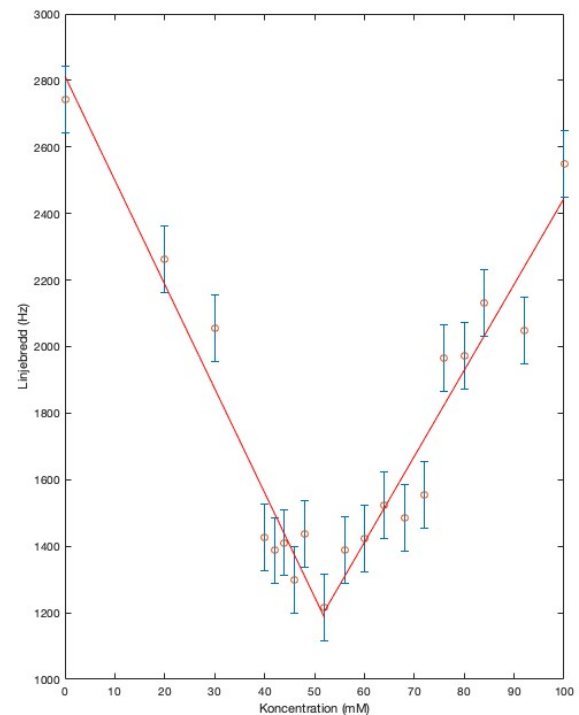
Eftersom resultatet visade en mindre linjebredd med holmium i kombination med DOTA till skillnad från holmium ensamt utfördes resten av arbetet med holmium i kombination med DOTA.

Därefter utfördes NMR-experiment med olika koncentrationer av HoDOTA. De exakta resultaten från NMR-undersökningarna visas i tabell I.

Tabell I
LINJEBREDD (HZ) AV H_2O -TOPP I NMR EXPERIMENT MED OLIKA KONCENTRATION AV HoDOTA(MM)

Koncentration	Linjebredd
0 mM	2744 Hz
20 mM	2264 Hz
30 mM	2055 Hz
40 mM	1428 Hz
42 mM	1387 Hz
44 mM	1411 Hz
46 mM	1298 Hz
48 mM	1436 Hz
52 mM	1216 Hz
56 mM	1388 Hz
60 mM	1422 Hz
64 mM	1522 Hz
68 mM	1485 Hz
72 mM	1555 Hz
76 mM	1965 Hz
80 mM	1971 Hz
84 mM	2130 Hz
92 mM	2048 Hz
100 mM	2549 Hz

Resultaten användes för att skapa en kurva ur vilken den minsta linjebredden kunde bestämmas. Grafen visas i Figur 6



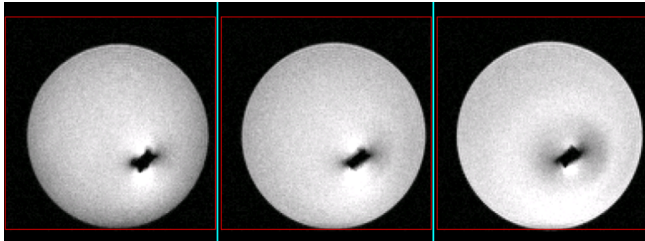
Figur 6. Samband mellan linjebredd (Hz) och koncentration HoDOTA (mM). De blå linjerna visar på en estimerad avvikelse.

Utifrån punkterna gjordes en linjär anpassning och ett minimum vid 52mM HoDOTA beräknades. Detta användes

som den optimala koncentrationen för att likna den magnetiska susceptibiliteten för magnesium i nästa del av projektet.

C. MRI-avbildning

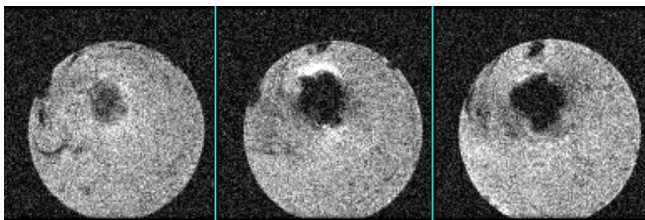
Det första MRI-experimentet som utfördes var utan kontrastmedel, se Figur 7.



Figur 7. MRI-bild av magnesiumbit omgiven av lösning utan kontrastmedel. Bilden visar tre snitt av magnesiumbiten.

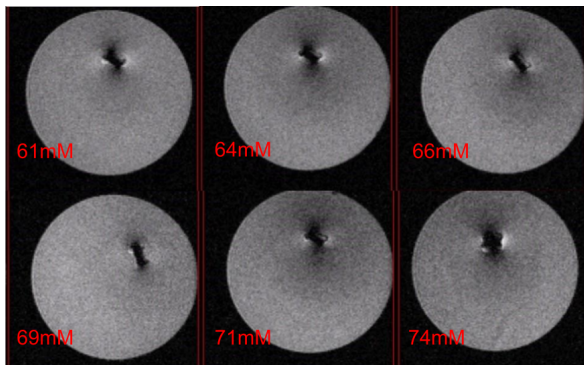
I bilderna ser man artefakter som vita och svarta utbredningar runt magnesiumbiten.

Nästa experiment utfördes med 52 mM HoDOTA, se Figur 8. Eftersom gasbildning utgjorde ett hinder och ökade med tiden utfördes en kortare mätning för att undvika stor gasbildning. Detta leder till sämre bildkvalitet men bilden är ljus och visar därmed en stark signal.



Figur 8. MRI-bild av magnesiumbit omgiven av lösning med 52 mM HoDOTA. Formation av gasbubblor i lösningen syns tydligt kring magnesiumbiten och försämrar bilden. Bilden visar tre snitt av magnesiumbiten.

Det sista MRI-experimentet utfördes med olika koncentrationer av Dotarem, se Figur 9.



Figur 9. MRI-bild av magnesiumbit omgiven av lösning med olika koncentrationer Dotarem

Resultatet visar att 69 mM Dotarem ger upphov till minst artefakter.

IV. DISKUSSION

Resultatet visar att både holmium och Dotarem använt som kontrastmedel har både fördelar och nackdelar.

Holmium har en god potential att bli ett framtida kontrastmedel där god kontrast kan erhållas med bibehållen signal. I resultatet i Figur 7 och 8 där 52 mM holmium tillsatts i Figur 8 syns en tydlig skillnad i artefakterna innan och efter tillsats av holmium. Figur 8 visar däremot inte en bild med önskat resultat. Gasbubblor har formats på magnesiumbitens yta på grund av oxidation. Dessa gasbubblor skapar artefakter på grund av skillnad i magnetisk susceptibilitet.

Gadolinium används redan inom vården i olika kontrastmedel. I Figur 7 och 9 syns en skillnad i artefakter och signal. I Figur 9 vid koncentrationen 69 mM kan man se att artefakterna har minskat på grund av minimala skillnader i magnetisk susceptibilitet. Dock har även signalen minskat och bilderna med Dotarem blir mörkare och mer gryniga. Detta på grund av att gadolinium gör relaxationstiden kortare för protonerna i provet. En kortare relaxationstid ger en kortare tid att samla in signal, vilket leder till svagare signal i bilden.

För att uppnå optimal bildkvalitet skulle holmium vara ett bra alternativ, men vidare arbete för att undvika oxidation i testningsstadiet krävs för att mer exakt kunna avgöra vilka koncentrationer som bör användas.

Under experimentets gång blev magnesiums oxidation ett hinder. När magnesium kommer i kontakt med vatten oxiderar ytan vilket skapar gasbubblor. Oxidationens hastighet ökade också på grund av kloridjoner i lösningen [11]. Kloridjonerna kom från holmiumkloridhexahydrat. Gasbubblorna som skapades har en magnetisk susceptibilitet vid 0,36 ppm vilket inte är lika magnetiskt som magnesium (11,8 ppm). Det skapar därmed skillnad i magnetisk susceptibilitet. För att förhindra detta användes en basisk lösning som saktade ned processen. När lösningen blandades med en hög koncentration av natriumhydroxid återgick HoDOTA komplexet till fast form och lösningen blev väldigt grumlig eftersom pH blev för högt. Detta gjorde att den inte kunde användas i experimentet då HoDOTA partiklarna sakta sedimenterade mot botten av fantomen. På grund av detta användes olika koncentrationer av natriumhydroxid i de olika experimenten, men detta bör inte påverka resultatet eftersom natriumhydroxid har magnetisk susceptibilitet lika vatten. I ett verkligt sammanhang där kontrastmedel används i en patient skapas inte gasbubblor kring ett magnesiumimplantat eftersom vätegproduktionen hanteras effektivt av kroppen genom absorption i vävnader. Detta kommer alltså inte vara ett problem i vården men skapar problem under testningsfasen.

Sammanfattningsvis kan följande observationer som framgår från vårt arbete vara viktiga för fortsatta studier inom det aktuella medicintekniska området:

- 1) Tillsättning av paramagnetiska kontrastmedel till magnesium-innehållande prov leder till att artefakter minskar avsevärt.
- 2) Optimala koncentrationer av kontrastmedlen kan hittas genom titrationsmetoden som användes i projektet.
- 3) De erhållna optimala koncentrationerna för Dotarem (69 mM) och HoDOTA (52 mM) var nära, dock inte exakt samma som de beräknade värden (HoDOTA: 37,61 mM och Dotarem: 62,31 mM) som togs fram utifrån litteraturvärden för χ .
- 4) HoDOTA visade sig kunna ge optimala resultat vid lägre koncentration än för Dotarem.
- 5) Arbetet med det preparat av holmium som användes under projektet $HoCl_3 \cdot 6H_2O$ var komplicerat på grund av två olika faktorer:
 - a) $HoCl_3$ fälls ut ur lösningen vid höga pH-värden som i sin tur var nödvändigt för in-vitro arbetet för att förhindra oxidering av magnesium och därmed formationen av vätegas-bubblor.
 - b) Cl-joner katalyserar oxidationen av magnesium och leder till fler bubblor. Alltså skall Cl-salt undvikas i framtida studier.

A. Felkällor

Vid utveckling och testning av kontrastmedel är det viktigt att identifiera och hantera potentiella felkällor som kan påverka resultaten av experimenten.

En aspekt som inte tagits hänsyn till i projektet är att magnesiumimplantat i kroppen oxideras med tiden och ytan kommer därmed alltid vara oxiderad. Den magnetiska susceptibiliteten av oxiderad magnesium är okänd. Dessutom är mängden oxiderad magnesium och mängden icke oxiderad okänd både i kroppen och i experimentet. Ett tunt lager av oxiderad magnesium med relativt lik susceptibilitet bör dock inte ge mycket artefakter.

B. Hållbar utveckling & etik

Holmium är en naturresurs som måste utvinnas för att användas inom vården. Att göra en MRI-avbildning och kunna se hur en implanterad magnesiumskruv bryts ned kommer minska risken för komplikationer och därmed på lång sikt spara på vårdens och naturens resurser. Eftersom en mindre koncentration av holmium behöver användas än de som innehåller gadolinium, till exempel Dotarem, innebär det att mindre mängder holmium behövs. Därför, med tanke på att utvinningen av holmium och gadolinium har liknande miljöpåverkan, skulle användningen av holmium

i kontrastmedel vara mer miljövänlig på grund av den lägre mängden material som krävs. När det kommer till hållbar utveckling kan arbetet som gjorts kopplas till FN-s globala mål 3 *god hälsa och välbefinnande* och 12 *hållbar konsumtion och produktion*.

I utvecklingen och utvärderingen av nya kontrastmedel för användning i magnetresonansavbildning (MRI) av medicinska implantatmaterial är det avgörande att beakta etiska aspekter. De experiment som har utförts in-vitro utgör ett viktigt första steg som minskar risken för negativa effekter i efterföljande faser som eventuellt utförs på levande patienter eller djur. Vid övergång till in-vivo-studier är det dock nödvändigt att säkerställa att alla försök genomförs enligt strikta etiska riktlinjer och god forskningssed. En central etisk fråga är att garantera att nya kontrastmedel inte har några skadliga biverkningar på patienter. Det är också viktigt att informera om de potentiella riskerna och fördelarna med att delta i kliniska prövningar, samt att erbjuda deltagares informerade samtycke.

För framtida forskning är det även viktigt att överväga de långsiktiga effekterna av kontrastmedel på miljön, särskilt när det gäller ämnen som kan släppas ut som medicinskt avfall. Utvecklingen av biokompatibla och miljövänliga kontrastmedel bör därför vara en prioritet. Vidare bör forskningen sträva efter att göra dessa teknologier tillgängliga och fördelaktiga för en bredare patientpopulation, inklusive grupper som historiskt sett har haft begränsad tillgång till avancerad medicinsk teknik.

Genom att integrera dessa etiska överväganden kan vi säkerställa att forskningen inte bara avancerar vetenskapen utan också upprätthåller högsta standard för etik och hållbar utveckling.

V. SLUTSATSER

I denna studie har vi utvärderat två olika kontrastmedel i syfte att förbättra avbildningskvaliteten vid MRI-avbildning av metalliska implantat, framför allt de gjorda av magnesium. Vi använde oss både av ett egentillverkat kontrastmedel bestående av holmiumjoner inkapslade i komplex med DOTA, samt det befintliga kontrastmedlet Dotarem. Utvärdering av optimala koncentrationer av dessa kontrastmedel gjordes in-vitro i en fantom innehållande metallbitar av magnesium. Av de resultat som vi fick, bestående av NMR-spektrum och MRI-bilder, kan vi konstatera att tillsättning av kontrastmedel verkligen kan användas för minskning av metall-artefakter i MRI. Mer arbete behövs dock för att optimera holmiumbaserade kontrastmedel för detta ändamål.

VI. EFTERORD

Vi vill tacka vår tekniska samt kliniska handledare Vladimir Denisov, IKVL, medicinska fakulteten. Han har genom arbetet stöttat och hjälpt till i alla steg. Vi vill även tacka Anna

Lundberg, Ph.D. student vid MR Physics group, som tidigare arbetat med holmium i MRI-sammanhang och därmed kunde bidra med värdefull information.

De två författarna har samarbetat genom hela arbetet och utfört alla praktiska delar tillsammans. Skrivandet av artikeln delades till en början upp och därefter arbetades den färdigställda texten fram tillsammans.

REFERENSER

- [1] B. Gruber, M. Froeling, T. Leiner, D.W. Klomp. "RF coils: a practical guide for nonphysicists", *J. Magn. Reson. Imag.*, Bd. 48 (3) (2018) 590–604.
- [2] Keeler, James. "Understanding NMR spectroscopy", *John Wiley & Sons*, 2010.
- [3] Chakraborty Banerjee P, Al-Saadi S, Choudhary L, Harandi SE, Singh R. "Magnesium Implants: Prospects and Challenges". *Materials (Basel)*, 2019 Jan 3;12(1):136.
- [4] Bakker, C. J. G., & de Roos, R. "Concerning the preparation and use of substances with a magnetic susceptibility equal to the magnetic susceptibility of air", *Magnetic Resonance in Medicine*. (2006) 56(5), 1107–1113.
- [5] "Magnetic susceptibility of the elements and inorganic compounds". CRC Handbook of Chemistry and Physics (81st ed.). CRC Press.
- [6] M. Haacke, R. Brown, M. Thompson, and R. Venkatesan. "Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles And Sequence Design", *Chapter 25 Magnetic Properties of Tissues: Theory and Measurement*. (1999).
- [7] Schenck J. F. (1996). "The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging: MRI magnetic compatibility of the first and second kinds", *Medical physics*, 23(6), 815–850.
- [8] Weishaupt, D., Köchli, V., Marincek, B. "How does MRI work? An introduction to the physics and function of magnetic resonance imaging", Berlin: Springer-verlag. (2003)
- [9] Guerbet. (2022, July 7). "Dotarem® (Gadoteric Acid) - The 1st macrocyclic gadolinium-based contrast agent (GBCA) on the market".
- [10] Stasiuk, Graeme J., and Nicholas J. Long. "The ubiquitous DOTA and its derivatives: the impact of 1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetraacetic acid on biomedical imaging", *Chemical Communications* 49, no. 27 (2013): 2732-2746.
- [11] Song, G., & StJohn, D. (2004). "Corrosion behaviour of magnesium in ethylene glycol", *Corrosion Science*, 46(6), 1381-1399.