

**Quantitative Bildgebung magnetischer  
Nanopartikel mittels  
magnetrelaxometrischer Tomographie  
für biomedizinische Anwendungen**

**DISSERTATION**

**Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktoringenieur (Dr.-Ing.)**

**vorgelegt der Fakultät für Informatik und Automatisierung der  
Technischen Universität Ilmenau**

**von M. Sc. Maik Liebl**

**geboren am 13. August 1985 in Querfurt**

**Tag der Einreichung: 21. März 2016**

**Tag der wissenschaftlichen Aussprache: 18. November 2016**

**Gutachter: 1. Univ.-Prof. Dr.-Ing. habil. Jens Haueisen  
2. Prof. Dr. rer. nat. Lutz Trahms  
3. PD Dr. rer. nat. Frank Ludwig**

## Kurzfassung

Die Entwicklung neuartiger medizinischer Verfahren, in denen magnetische Nanopartikel (MNP) als Arzneimittelträger oder zur Wärmeinduktion für lokale Krebstherapien eingesetzt werden, ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung. Sowohl für die Steuerung, als auch für die Bewertung dieser Therapien werden Messverfahren zum orts aufgelösten und quantitativen Nachweis der MNP im Körper benötigt.

Mit der Magnetrelaxometrie (MRX) steht ein solches Verfahren zur Verfügung, bei dem das abklingende magnetische Moment der MNP nach dem Abschalten eines angelegten Magnetfeldes zur Quantifizierung genutzt wird. Auch ein orts aufgelöster Nachweis von MNP ist mit diesem Verfahren möglich. Dafür wird die Nanopartikelverteilung mit einem homogenen Magnetfeld zur Relaxation angeregt und die MRX-Signale gleichzeitig von mehreren Sensoren detektiert. Zur Rekonstruktion der Verteilung aus den Messdaten muss ein *schlecht-gestelltes*, inverses Problem gelöst werden. Dabei muss die Rekonstruktion über zusätzliches *a-priori* Wissen, wie z.B. der vertikalen Lage der Verteilung in einem 2D-Rekonstruktionsgitter oder Annahmen über die Anzahl und Geometrie der MNP-Anreicherungen im Körper, stabilisiert werden.

Einen neuartigen Ansatz zur dreidimensionalen Bildgebung der MNP stellt die MRX-Tomographie dar, in der die Rekonstruktion über zusätzliche MRX-Messungen stabilisiert wird. Dafür werden nacheinander unterschiedliche Teilbereiche der Nanopartikelverteilung mit inhomogenen Magnetfeldern zur Relaxation angeregt und die jeweiligen Relaxationssignale wiederum gleichzeitig von mehreren Sensoren aufgezeichnet.

In dieser Arbeit wurde erstmals ein experimenteller Aufbau für die MRX-Tomographie konzipiert und realisiert, um damit die Rekonstruktionsqualität dieses Verfahrens zu untersuchen. Zur Detektion der MRX-Signale wurde ein bestehendes Sensorsystem mit 304 der derzeit empfindlichsten Magnetfeldsensoren (*SQUIDS*) verwendet. Zur selektiven Magnetisierung der MNP-Verteilung wurde ein mehrkanaliges Magnetisierungssystem entwickelt. Dieses stellt in einer wählbaren Abfolge präzise Magnetfelder bereit, die in unmittelbarer Nähe zum Sensorsystem eine ortskodierte Relaxationsantwort der MNP erzeugen.

Zur Untersuchung der Bildgebungseigenschaften des MRX-Tomographieaufbaus wurden MNP-Phantome konzipiert und entwickelt, die die spezifischen Gegebenheiten präklinischer Therapiestudien mit MNP nachbilden. Die von den Phantomen bereitgestellten Nanopartikelverteilungen mit klinischen Dosierungen im Milligrammbereich konnten mittels MRX-Tomographie dreidimensional rekonstruiert werden. Bei einer räumlichen Auflösung von wenigen Kubikzentimetern und einem Messvolumen von bis zu 600 cm<sup>3</sup> wurde dabei eine Quantifizierungsunsicherheit von unter 10% erreicht.

Die erreichte Gesamtmessdauer einer kompletten MRX-Tomographiesequenz von etwa zwei Minuten lag dabei unterhalb der typischen Narkosedauer in Kleintierstudien. Durch die Verwendung alternativer Anregungssequenzen im MRX-Tomographieaufbau konnte die Gesamtmessdauer ohne wesentlichen Verlust an Rekonstruktionsqualität auf unter 30 Sekunden reduziert werden.

Schließlich wurde das Verfahren der MRX-Tomographie unter Berücksichtigung des zeitlichen Relaxationsverlaufes der MNP erweitert. Mit diesem Ansatz konnte auch der Bindungszustand der MNP an das umgebende Medium quantitativ und dreidimensional rekonstruiert werden. Die dazu durchgeführten Versuche belegen das Potential der MRX-Tomographie, den Einfluss der biologischen Umgebung auf die physikalischen Eigenschaften der MNP quantitativ und orts aufgelöst nachzuweisen.

Der in dieser Arbeit entstandene MRX-Tomographieaufbau erlaubt den sicheren quantitativen und orts aufgelösten Nachweis von MNP-Verteilungen in Kleintieren bis zur Kaninchengröße. Durch eine moderate Anpassung der Anregungsspulen wird somit eine Humananwendung des Verfahrens denkbar. Damit wurde ein wichtiger Schritt in der Entwicklung einer therapiebegleitenden Bildgebung zur Steuerung und quantitativen Bewertung MNP basierter Krebsbehandlungen erreicht.

**Schlagwörter:** Magnetische Nanopartikel, MRX-Tomographie, Quantitative Bildgebung, Spulenarray, Nanopartikelphantom

## Abstract

Current biomedical research focuses on the development of novel biomedical applications based on magnetic nanoparticles (MNPs), e.g. for local cancer treatment. These therapy approaches employ MNPs as remotely controlled drug carriers or local heat generators. Since location and quantity of MNPs determine drug enrichment and heat production, quantitative knowledge of the MNP distribution inside a body is essential for the development and success of these therapies.

Magnetorelaxometry (MRX) is capable to provide such quantitative information based on the specific response of the MNPs after switching-off an applied magnetic field. Applying a uniform (homogeneous) magnetic field to a MNP distribution and measuring the MNP response by multiple sensors at different locations allows for spatially resolved MNP quantification. However, to reconstruct the MNP distribution from this spatially resolved MRX data, an *ill-posed* inverse problem has to be solved. So far, the solution of this problem was stabilized incorporating *a-priori* knowledge in the forward model, e.g. by setting priors on the vertical position of the distribution using a 2D reconstruction grid or setting priors on the number and geometry of the MNP sources inside the body.

MRX tomography represents a novel approach for quantitative 3D imaging of MNPs, where the inverse solution is stabilized by a series of MRX measurements. In MRX tomography, only parts of the MNP distribution are sequentially magnetized by the use of inhomogeneous magnetic fields. Each magnetizing is followed by detection of the response of the corresponding part of the distribution by multiple sensors. The 3D reconstruction of the MNP distribution is then accomplished by a common evaluation of the distinct MRX measurement series.

In this thesis the first experimental setup for MRX tomography was developed for quantitative 3D imaging of biomedical MNP distributions. It is based on a multi-channel magnetizing unit which has been engineered to generate a time-multiplexed sequence of precise magnetic fields for spatially constrained magnetizing of the MNP distribution. The unit has been integrated into a sensor system containing 304 superconducting quantum interference devices (*SQUIDs*) used for the spatially resolved detection of the MNP responses after each magnetizing.

Furthermore, for evaluation of MRX tomography MNP phantoms reflecting the MNP distribution after magnetic drug targeting therapy in animals were designed and implemented. Using these phantoms, MNP distributions with clinical MNP doses in the milligram range could be quantitatively reconstructed by MRX tomography within a field

of view up to 600 cm<sup>3</sup> and a spatial resolution of a few cubic centimeters. The deviation between the quantified and nominal MNP amount was found to be below 10%.

With the present experimental setup MRX tomography measurements of a complete MNP distribution were performed within the typical anesthesia time interval of a few minutes prevailing in preclinical animal studies. By implementing advanced magnetizing sequences this measurement time of the MRX tomography setup could be reduced to below 30 s.

Finally, using the same MRX tomography setup a binding state specific quantitative imaging of MNP distributions was achieved by incorporating the temporal MNP relaxation behavior into the reconstruction. Hence, MRX tomography has the potential to image the influence of the local biological environment on the physical properties of the MNPs.

The presented MRX tomography setup allows for sensitive and specific spatially resolved 3D quantification of MNPs in small animals. This represents an important step towards the development of a clinical imaging tool for the control and assessment of MNP based cancer treatments. Moreover, by adjusting the excitation coils the field of view could be easily enlarged making MRX tomography quite conceivable for human application.

**Keywords:** magnetic nanoparticles, MRX tomography, quantitative imaging, coil array, nanoparticle phantom

## Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt im Fachbereich 8.2 „Biosignale“. An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich möchte mich bei Prof. Jens Haueisen für die wissenschaftliche Betreuung dieser Arbeit, den fachlichen Diskussionen und wertvollen Hinweisen während der Erarbeitung und zur Fertigstellung meiner Dissertation bedanken.

Prof. Lutz Trahms danke ich für die Möglichkeit die interessante Forschungsarbeit an der PTB durchzuführen, dem mir entgegengebrachten Vertrauen und den fachlichen Diskussionen. Weiterhin möchte ich mich für die finanzielle Unterstützung im Rahmen des DFG-geförderten Projektes ‚TR408/4‘ bedanken, das mir neben der spannenden Arbeit in einer interdisziplinären Forschergruppe auch die Teilnahme an zahlreichen Konferenzen ermöglichte.

Bei Dr. Frank Wiekhorst und Dr. Uwe Steinhoff möchte ich mich herzlichst für die sehr gute Begleitung, die Diskussionen und die konstruktive Unterstützung bei den vielseitigen Herausforderungen rund um die MRX-Tomographie bedanken.

Prof. Daniel Baumgarten danke ich für die konstruktive und angenehme Zusammenarbeit, in deren Rahmen die experimentelle Demonstration der Reduktion der Gesamtmessdauer mit randomisierten Anregungssequenzen erreicht wurde.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern des Fachbereichs 8.2 für die Hilfsbereitschaft und angenehme Arbeitsatmosphäre. Besonders sei Dirk Gutkelch und der PTB-Kunststoffwerkstatt für die Hilfe bei der Entwicklung des Kaninchenphantoms gedankt. Hans-Jürgen Scheer danke ich dafür, dass er mit seiner Expertise in rauscharmer Schaltungstechnik die Entwicklung des MRX-Tomographieaufbaus unterstützt hat. Patricia Radon, Peter Hömmen, Sven Pauler und Kai Schwarz danke ich für Hilfestellungen bei Versuchsaufbauten, der Messdurchführung und Auswertung. Maria Seidel und Oliver Posth danke ich für die abschließenden Hinweise zur Arbeit.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie, meinen Freunden und meiner Freundin Luciana für ihre fortwährende Unterstützung und ihr Verständnis, besonders in der Schreibphase dieser Dissertation, danken.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Kurzfassung .....</b>	<b>i</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>iii</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>v</b>
<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>1</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>4</b>
<b>2 Magnetrelaxometrie .....</b>	<b>11</b>
2.1 Grundlagen .....	11
2.1.1 Magnetismus magnetischer Nanopartikel (MNP).....	11
2.1.2 Magnetrelaxometrie zum quantitativen und spezifischen MNP Nachweis .....	13
2.2 MRX-Messsysteme .....	16
2.2.1 MRX-Spektrometer.....	16
2.2.2 Ortsaufgelöstes MRX-System.....	18
2.3 MRX-Tomographie.....	19
2.3.1 Strategien der Ortskodierung .....	19
2.3.2 Vorwärtsmodell.....	22
2.3.3 Rekonstruktion der MNP-Verteilung.....	23
2.3.4 Anregungssequenzen.....	27
2.4 Bewertungsgrößen der Rekonstruktionsqualität .....	28
2.4.1 Räumliche Sensitivität und Konditionsmaß.....	28
2.4.2 Korrelationskoeffizient und MNP-Mengendifferenz .....	29
<b>3 Entwicklung des MRX-Tomographieaufbaus .....</b>	<b>31</b>
3.1 Nanopartikelphantom .....	31
3.1.1 Vorüberlegungen und technische Anforderungen.....	31
3.1.2 Zusammenstellung definierter Nanopartikelverteilungen .....	32
3.1.3 Kaninchenphantom.....	33
3.2 MRX-Tomographiesystem.....	36
3.2.1 Übersicht .....	36
3.2.2 Technische Anforderung an das Magnetisierungssystem .....	37
3.2.3 Entwicklung des steuerbaren Stromschaltmoduls des Magnetisierungssystems.....	40
3.2.4 Entwicklung des Verteilermoduls zur Ansteuerung multipler Anregungsspulen im Magnetisierungssystem .....	43
3.2.5 Design der Spulen zur Erzeugung von Magnetfeldern im Magnetisierungssystem .....	46

---

3.2.6	Anregungsspulensystem des Prototyps Maus .....	48
3.2.7	Anregungsspulensystem des Prototyps Kaninchen .....	49
3.2.8	Steuerkreis zur Regelung von Sensorkreis und Magnetisierungssystem .....	49
<b>4</b>	<b>Vorarbeiten für die MRX-Tomographie .....</b>	<b>52</b>
4.1	Bestimmung der Spulenpositionen relativ zu den Sensoren für das Vorwärtsmodell .....	52
4.2	Bestimmung der Relaxationsparameter der MNP für das Vorwärtsmodell .....	55
4.3	Erweiterung des MRX-Tomographieansatzes zur Bildgebung von Mehrphasensystemen .....	58
4.4	Wahl des Zeitintervalls $\langle t_1, t_2 \rangle$ zur Auswertung der Relaxationsamplituden .....	59
4.5	Auslesen der Relaxationsamplituden .....	63
4.6	Wahl der Anregungs- und Messparameter .....	65
<b>5</b>	<b>Untersuchungen der Rekonstruktionsqualität experimenteller MRX-Bildgebungssysteme .....</b>	<b>66</b>
5.1	Zielstellung .....	66
5.2	Einfluss der Anzahl der Anregungsspulen $P$ auf die Rekonstruktionsqualität .....	67
5.2.1	Methodik und Resultate .....	67
5.2.2	Diskussion .....	71
5.3	Einfluss des Probenabstandes von Spulen und Sensoren auf die Rekonstruktionsqualität .....	73
5.3.1	Methodik und Resultate .....	73
5.3.2	Diskussion .....	79
5.4	Einfluss der MNP-Menge auf die Rekonstruktionsqualität und Abschätzung der Nachweisgrenze im MRX-Tomographieaufbau .....	80
5.4.1	Methodik und Resultate .....	80
5.4.2	Diskussion .....	85
<b>6</b>	<b>Verfahren der MRX-Tomographie für die biomedizinische Anwendung .....</b>	<b>86</b>
6.1	Zielstellung .....	86
6.2	Ortsaufgelöster quantitativer Nachweis von Mehrphasensystemen mit der MRX-Tomographie .....	86
6.2.1	Methodik und Resultate .....	86
6.2.2	Diskussion .....	87
6.3	Ansatz zur Reduktion der Gesamtmessdauer .....	89
6.3.1	Methodik und Resultate .....	89
6.3.2	Diskussion .....	93
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>95</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>97</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>108</b>



---

<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>111</b>
<b>Anhang A. Detailschaltplan Stromschaltmodul .....</b>	<b>112</b>
<b>Erklärung .....</b>	<b>113</b>

# 1 Einleitung

Magnetische Nanopartikel (MNP) für biomedizinische Anwendungen bestehen aus einem oder mehreren magnetischen Kernen, die von einer biokompatiblen Hüllschicht umschlossen sind, um eine Aggregation einzelner Partikel miteinander zu unterbinden und sie möglichst verträglich für die physiologischen Systeme im Organismus zu machen. In der Biomedizin werden fast ausschließlich Eisenoxidpartikel (Magnetit  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  und Maghämät  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) verwendet.

Die Kerndurchmesser der MNP liegen im Bereich von 3 nm bis 50 nm [1]. In diesen sind jeweils 100 bis 500000 magnetische Einzelmomente über die Austauschwechselwirkung miteinander zu einem einzigen paramagnetischen Supermoment<sup>1</sup> gekoppelt. Das große magnetische Moment und die daraus resultierende hohe magnetische Suszeptibilität der MNP eröffnet zahlreiche Möglichkeiten zur Entwicklung neuer biomedizinischer Anwendungen [2]–[6], z.B. in der Krebstherapie.

Mit einem statischen Magnetfeldgradient können sie etwa in einem Zielgebiet angereichert oder sogar mit geeigneten langsam veränderlichen Magnetfeldern durch den Körper bewegt werden [7]. Dadurch wird über die Bindung von Arzneimitteln an der Oberfläche der MNP eine lokale Wirkstoffanreicherung an Tumoren über die Blutgefäße [8] oder Atemwege [9] angestrebt. Dieses Verfahren wird als magnetisches Drug Targeting (MDT) bezeichnet.

Einen weiteren interessanten Therapieansatz stellt die magnetische Hyperthermie dar. In diesem Verfahren werden MNP in den Tumor eingebracht und einem starken magnetischem Wechselfeld ausgesetzt. Dieses führt zu einer ständigen Ummagnetisierung der magnetischen Momente der MNP. Das hat eine Erwärmung der MNP und damit des umliegenden Gewebes zur Folge [10]–[13]. Diese Erwärmung wird in der magnetischen Hyperthermie angewendet, um in Abhängigkeit der Eigenschaften und Verteilung der MNP im Gewebe, sowie der Amplitude, Frequenz und Applikationsdauer des Wechselfeldes geringe Temperaturerhöhungen des Tumorgewebes bis zu  $46^\circ\text{C}$  zu erzeugen. Dadurch werden die Stoffwechselprozesse des Tumors gestört und das Immunsystem zu apoptotischem Zellabbau (programmierter Zelltod) angeregt [14]–[17]. Allerdings können auch Temperaturen über  $50^\circ\text{C}$  erzeugt werden, um das Tumorgewebe direkt über Denaturierungsprozesse und Koagulationsnekrosen zu schädigen [18]–[20]. Häufig wird dafür gesondert der Begriff „magnetische Thermoablation“ benutzt, um das radikalere Verfahren von der magnetischen Hyperthermie abzugrenzen [12], [13], [18]–[20].

---

<sup>1</sup> Daher kommt die Bezeichnung „Superparamagnetismus“.

Die Entwicklung dieser Therapien findet derzeit im Rahmen präklinischer Studien statt (z.B. [4], [19], [21]–[23]). Für die gezielte Anwendung dieser Verfahren müssen die MNP dabei möglichst lokal im Tumorgewebe angereichert werden. Allerdings wird die Verteilung der MNP im Körper neben den Magnetfeldern der Therapie auch wesentlich von der Physiologie des gesunden und erkrankten Gewebes [24] beeinflusst und ist daher nur schwer prognostizierbar. Aus diesem Grund ist sowohl für die Steuerung, als auch für die Bewertung der Verfahren eine bildgebende und möglichst quantitative Diagnostik erforderlich. Diese wird benötigt, um etwa die räumliche Verteilung des medizinischen Wirkstoffes im Körper abschätzen zu können oder um sichtbar zu machen, inwieweit gesundes oder erkranktes Gewebe bei der Hyperthermie erwärmt wird.

Ein solches diagnostisches Verfahren ist die Magnetresonanztomographie (MRT), bei der MNP eingesetzt werden, um Bildkontraste zu verbessern [25]–[27]. Dies erfolgt indirekt über das Streufeld der MNP, mit dem die Resonanzeigenschaften der eigentlichen Sonden, der Protonen, beeinflusst werden. In der unmittelbaren Umgebung von MNP führt dies zu einer deutlichen Verkürzung der transversalen Relaxationszeit der Protonen (T2-Relaxation), die als lokal negative Kontraste im MRT Bild sichtbar werden. Beispielsweise wird das MNP System Resovist® (Schering AG) als Kontrastmittel zur Erkennung von Leberläsionen eingesetzt [28]. Eine andere Anwendung ist der Einsatz von MNP zur Kontrastverstärkung von tumoralen Bereichen im Lebergewebe [29].

Allerdings können MNP auch direkt als bildgebende Sonden genutzt werden. Ein solches Verfahren ist das Magnetic Particle Imaging (MPI) [30], das sich derzeit in der präklinischen Entwicklung [31]–[33] und Erforschung [34]–[38] befindet. Beim MPI werden die MNP einem magnetischen Wechselfeld mit Amplituden von bis zu 25 mT ausgesetzt. Das Anregungsfeld und die Signalantwort der MNP werden gemeinsam von einer Empfangsspule detektiert. Aufgrund der nicht linearen Suszeptibilität der MNP enthält das gemessene Signalspektrum höhere Harmonische der Erregerfrequenz, die zur MNP spezifischen Quantifizierung genutzt werden können. Eine Ortskodierung wird im MPI durch zusätzliche, selektive Magnetfeldgradienten erreicht, die eine Signalantwort nur von MNP innerhalb eines kleinen Bereiches im Messvolumen (Field-Free-Point) zulassen. Das MPI bietet mit einer hohen räumlichen (unter 1 mm) und zeitlichen (einige 10 ms) Auflösung großes Potential für eine quantitative Bildgebung zur Unterstützung der Entwicklung MNP basierter Krebstherapien. Allerdings werden bisher spezielle Tracer benötigt, die auf die Anforderung einer hochauflösenden MPI Bildgebung optimiert, jedoch nicht auf die Krebstherapien abgestimmt sind [33], [39], [40]. Aufgrund der Frequenzen der Wechselfelder von 10 kHz-100 kHz bei Amplituden von bis zu 15 mT stellen bei in-vivo Anwendungen die Erwärmung des Körpergewebes sowie die Nervenstimulation möglicherweise gefährdende Nebenwirkungen dar [41].

Dagegen ist auch mit deutlich geringeren Amplituden des anregenden Wechselfeldes (<1 mT) in der AC-Suszeptibilitätsbildgebung ein orts aufgelöster Nachweis der MNP

möglich [42]. In diesem Verfahren wird die Signalantwort der MNP auf das Wechselfeld, in diesem Fall im linearen Suszeptibilitätsbereich der MNP, von empfindlichen Magnetfeldsensoren wie z.B. Fluxgates [43] detektiert. Auch hier liegen die Amplituden des anregenden Wechselfeldes einige Größenordnung über der Signalantwort der MNP, so dass eine Kompensation des Anregungsfeldes notwendig ist [43]. Weiterhin trägt auch das Gewebe (Dia- und Paramagnetismus) in diesem Fall zum Messsignal bei [44].

Ein weiteres Verfahren, das bei geringen magnetischen Feldamplituden ( $<1$  mT) arbeitet, stellt die Magnetrelaxometrie (MRX) [45] dar, bei der ebenfalls die MNP als direkte Sonden verwendet werden. Bei der MRX wird die zeitlich verzögerte, magnetische Antwort der MNP (vgl. Kapitel 2.1.1) auf die Änderung eines Magnetfeldes für deren spezifische Quantifizierung und Charakterisierung genutzt. Durch die zeitliche Trennung von Anregung und Signaldetektion trägt einerseits das Gewebe nicht zum Signal bei und andererseits können neben Fluxgates [46] auch die derzeit empfindlichsten Magnetfeldsensoren, sogenannte Quanteninterferometer (SQUIDs), eingesetzt werden. Dies ist insbesondere für den in der Biomedizin erforderlichen Nachweis von geringen MNP-Mengen von entscheidendem Vorteil.

Dieses Verfahren hat in den letzten 20 Jahren wesentlich zum Verständnis biomedizinischer Anwendungen von MNP beigetragen. Unter Nutzung der MRX-Spektroskopie (integrale MNP-Quantifizierung) konnten besonders vielversprechende MNP-Systeme für die Nutzung in der Therapie selektiert werden. Beispielhaft wurden kolloidale Stabilität [47], Bindungsaffinität an biologischen Zielen [48]–[50] und MDT-Effizienz therapeutischer MNP-Systeme bestimmt [51].

Anhand von Organproben konnte mit der MRX-Spektroskopie die MNP-Biodistribution MDT behandelter Kaninchen [22] und Thermoablation behandelter Mäuse [21] in-vitro quantifiziert werden. Mit einfachen histologischen Schnitten der einzelnen Organe oder deren schrittweiser MRX-Vermessung in Scanningverfahren [52] konnten sogar Topographien der MNP-Beladungen angefertigt werden [53].

Auch als orts aufgelöstes in-vivo Verfahren kann die MRX eingesetzt werden, wobei typischerweise die gesamte MNP-Verteilung mit einem homogenen Magnetfeld zur Relaxation angeregt wird und die MRX-Signale gleichzeitig von mehreren Sensoren detektiert werden. Aus den räumlichen Relaxationsfeldmustern kann dann mittels inverser Verfahren die zugrunde liegende MNP-Verteilung rekonstruiert werden.

Dieses Verfahren wurde bereits zur MNP basierten Krebserkennung in Tiermodellen eingesetzt [23], [54]. Weiterhin wurde es für die in-vivo Therapieüberwachung von Kaninchen nach MDT [55] und von Mäusen nach Thermoablation [21], [56] über längere Zeiträume (Wochen bis Monate) eingesetzt. In diesen Studien konnten mittels orts aufgelöster MRX die Schwerpunkte und MNP-Beladungen mehrerer, räumlich voneinander getrennter MNP-Anreicherungen im Körper bestimmt werden. Die Weiterentwick-

lung von Vorwärtsmodellen und inversen Verfahren ermöglichte sogar die quantitative 2D-Bildgebung von MNP-Verteilungen [57]–[59].

Mit der orts aufgelösten MRX steht somit derzeit ein nicht-invasives Verfahren zur medizinischen Bildgebung von MNP zur Verfügung, das geringe, klinisch eingesetzte MNP-Mengen ( $<$  Milligramm) innerhalb einer Messzeit von wenigen Minuten quantitativ nachweisen kann. Das statische Magnetfeld der orts aufgelösten MRX mit Feldstärken von einigen  $100 \text{ Am}^{-1}$  ist dabei biologisch völlig unbedenklich.

Eine Herausforderung der orts aufgelösten MRX-Bildgebung besteht jedoch in der Lösung eines *schlecht-gestellten* inversen Problems zur Rekonstruktion der Nanopartikelverteilung. Die Lösung dieses Problems kann durch zusätzliches Vorwissen im Vorwärtsmodell stabilisiert werden. Dazu beziehen Wiekhorst et al. die Tumor- und Lebergeometrie der untersuchten Tiermodelle in das Vorwärtsmodell mit ein, innerhalb derer eine homogene Verteilung der MNP angesetzt wird [55]. Baumgarten et al. nutzen Vorwissen über die vertikale Lage der MNP, um deren räumliche Verteilung im 2D-Raum zu rekonstruieren [57], [60].

Aber auch durch zusätzliche Messungen, die im Vorwärtsmodell berücksichtigt werden, lässt sich die Lösung des inversen Problems stabilisieren. Sarangi et al. [61] erreichen mit einem zusätzlichen Gradientenfeld eine (zweidimensionale) Ortskodierung in MRX-Messungen, da sich die Relaxationsprozesse der MNP in Anwesenheit des Feldes beschleunigen lassen. Allerdings wird der Magnetfeldgradient, dessen Amplitude bis zu drei Größenordnungen über denen der Relaxationssignale liegt, während der MRX-Messung benötigt. Daraus ergeben sich wie auch in der AC-Suszeptibilitätsbildung hohe Anforderung an die Unterdrückung von Fluktuationen des anliegenden Feldes, sowie dessen Kompensation gegenüber der SQUID-Sensorik. Das konnte bisher nur für einen statischen Aufbau mit einem Sensor, unter dem die MNP-Probe durch das Messvolumen verschoben wurde, demonstriert werden [61].

Eine weitere Möglichkeit zur Stabilisierung der Lösung des inversen Problems durch zusätzliche Messungen liegt in der Anwendung des Prinzips der von Wikswo et al. entwickelten Suszeptibilitätstomographie [62]–[64] in der MRX. Die Idee besteht darin, nacheinander bestimmte Teilbereiche der MNP-Verteilung im Objekt zur Relaxation anzuregen und die jeweiligen Relaxationssignale orts aufgelöst mit mehreren Sensoren gleichzeitig zu detektieren. Die gemeinsame Auswertung aller orts aufgelösten MRX-Messungen soll das zu lösende inverse Problem soweit stabilisieren, dass eine 3D-Rekonstruktion der MNP-Verteilung auch ohne zusätzliches Vorwissen im Vorwärtsmodell möglich ist. Dieses Verfahren wird in der vorliegenden Dissertation als **MRX-Tomographie** bezeichnet.

Computersimulationen zur Bildgebung mittels MRX-Tomographie für unterschiedliche MNP-Verteilungen wurden von Steinhoff et al. [65] (Shepp-Logan-Phantom) und Cre-

vecoeur et al. [66] (MNP angeordnet in Form des Buchstaben „B“) durchgeführt. Eine experimentelle Umsetzung des MRX-Tomographieansatzes wurde erstmals in dieser Dissertation vorgenommen.

Das Ziel der vorliegenden Dissertation besteht darin, die **MRX-Tomographie** als neuartiges Bildgebungsverfahren basierend auf sequentiellen MRX-Messungen experimentell umzusetzen und die Rekonstruktionsqualität zu bewerten. Dies beinhaltet:

- Den Entwurf eines neuen MRX-basierten Messverfahrens für die dreidimensionale Quantifizierung von Nanopartikelverteilungen in Krebstherapieverfahren an Kleintieren
- Implementierung und Erweiterung des MRX-Tomographie-Vorwärtsmodells mit den MNP-Relaxationsparametern und Implementierung von inversen Lösungsverfahren
- Untersuchung der Eigenschaften von Systemen zur sequentiellen Erzeugung definierter inhomogener Magnetfelder für MRX-Messungen sowie Konzeption und Realisierung eines konkreten, flexiblen Aufbaus
- Konzeption und Entwicklung eines Phantoms zur flexiblen und reproduzierbaren Bereitstellung von definierten Nanopartikelverteilungen
- Evaluierung und Untersuchung der Bildgebungseigenschaften des gesamten Messaufbaus in experimentellen Untersuchungen.
- Identifizierung relevanter Einflussgrößen auf die Rekonstruktionsqualität

Die Dissertation gliedert sich hierzu wie folgt:

Im einleitenden **ersten Kapitel** wird in die eigentliche Fragestellung dieser Arbeit eingeführt. Dazu werden einige wichtige biomedizinische Anwendungen magnetischer Nanopartikel, sowie die Notwendigkeit einer quantitativen Bildgebung der MNP-Verteilung im Körper zur Steuerung und Bewertung dieser Anwendungen behandelt. Weiterhin werden derzeit etablierte Bildgebungsverfahren vorgestellt und deren Vor- und Nachteile für eine quantitative Bildgebung von MNP aufgeführt.

**Kapitel 2** führt in die physikalischen Grundlagen der MRX zur Quantifizierung und Charakterisierung von MNP ein. Neben der Messtechnik werden auch Strategien zur Ortskodierung in der MRX aufgezeigt. An dieser Stelle wird das Verfahren der MRX-Tomographie als eine Erweiterung der orts aufgelösten MRX vorgestellt, bei dem ein homogenes Magnetfeld zur Magnetisierung der MNP-Verteilung genutzt wird. Im Anschluss werden die Implementierung des MRX-Tomographie-Vorwärtsmodells und des inversen Verfahrens zur Rekonstruktion der MNP-Verteilung erläutert und bereits vorhandene Anregungssequenzen zur schnellen Aufnahme von MRX-Tomographiebildern

vorgestellt. Abschließend werden quantitative Maße zur Bewertung der Rekonstruktionsqualität von MRX-Tomographiebildern definiert.

**Kapitel 3** beschreibt eine Reihe von Entwicklungen, die zur Realisierung und Evaluation des MRX-Tomographieaufbaus durchgeführt wurden. Vorangestellt wird jeweils die Konzeption, bei der die Anforderungen der Entwicklung aus den jeweiligen Rahmenbedingungen der MRX-Tomographie abgeleitet werden. Insbesondere steht ein Nanopartikelphantom im Fokus, das die präklinischen Anforderungen an die MRX-Tomographie nachbildet und medizinisch relevante MNP-Verteilungen flexibel und reproduzierbar bereitstellen soll. Weiterhin wird ein mehrkanaliges Magnetisierungssystem entwickelt, mit dem präzise Magnetfelder in einer wählbaren Abfolge erzeugt werden können, um ortskodiert die Relaxationsantwort der MNP zu erzeugen. Darüber hinaus ist dieses rauscharme System in der Lage, die Magnetfelder innerhalb weniger Mikrosekunden abzuschalten, um kleinste Relaxationssignale der MNP mit einem vorhandenen, mehrkanaligen SQUID-System zu detektieren. Abschließend werden die Realisierung zweier präklinischer MRX-Tomographie-Prototypen mit unterschiedlichen Messvolumina und die Implementierung der Steuersoftware beschrieben.

**Kapitel 4** umfasst methodische Vorarbeiten, die zur Parametrisierung des MRX-Tomographie-Vorwärtsmodells und der zugehörigen Datenverarbeitung erforderlich sind. Anhand zusätzlicher Messungen werden hierzu die Positionen der Anregungsspulen, sowie die Relaxationseigenschaften der MNP bestimmt. Durch die Berücksichtigung bindungsspezifischer Relaxationseigenschaften der MNP in dem Vorwärtsmodell wird der MRX-Tomographie-Ansatz erweitert, um neben Menge und Position auch den durch das umgebende Medium beeinflussten Bindungszustand der MNP quantitativ darzustellen. Weitere Messungen dienen der Auswahl eines geeigneten Zeitintervalls zum Auslesen der Relaxationsamplituden, das für die darauf folgende Datenverarbeitung benötigt wird.

In **Kapitel 5** werden experimentelle Untersuchungen der Rekonstruktionsqualität verschiedener MRX-Bildgebungsaufbauten vorgestellt und mit den in Kapitel 2 festgelegten Maßen bewertet. Für einen vorhandenen, ortsaufgelösten MRX-Aufbau und die entwickelten MRX-Tomographie-Prototypen werden in Abhängigkeit der Rekonstruktionsqualität Bildgebungseigenschaften, wie die Sensitivität und das Auflösungsvermögen, beurteilt. Weiterhin werden anhand des Vergleiches der Rekonstruktionsergebnisse, sowie der Bildgebung verschiedener MNP-Verteilungen wichtige Einflussgrößen auf die Rekonstruktionsqualität, wie die Anzahl der Anregungsspulen, die Position der MNP-Probe relativ zu den Spulen und Sensoren und die MNP-Menge untersucht.

In **Kapitel 6** werden zwei Erweiterungen der MRX-Tomographie vorgestellt, die im Rahmen dieser Arbeit vorgenommen wurden und für die biomedizinische Anwendung des Verfahrens von Interesse sind. Die erste Erweiterung stellt die bindungsspezifische

---

Bildgebung der MNP mit dem MRX-Tomographieansatz aus Kapitel 4 dar. Bei der zweiten Erweiterung werden die in Kapitel 2 beschriebenen Anregungssequenzen zur Reduktion der Gesamtmessdauer untersucht.

Eine Zusammenfassung und der Ausblick im **letzten Kapitel** runden diese Arbeit ab.



## 2 Magnetrelaxometrie

### 2.1 Grundlagen

#### 2.1.1 Magnetismus magnetischer Nanopartikel (MNP)

Für biomedizinische Anwendungen kommen fast ausschließlich magnetische Nanopartikel auf Eisenoxidbasis (Magnetit und Hämatit) zum Einsatz [5], [67]. Die Partikel bestehen aus einzelnen oder mehreren Kernen mit typischen Kristallitdurchmessern im Bereich von 3 bis 50 nm [1], die von einer organischen Schicht umhüllt sind, um eine möglichst gute Stabilität der Partikel und eine Biokompatibilität bei einem *in-vivo* Einsatz im Körper zu gewährleisten. Aufgrund der geringen Größe der Partikel weisen die MNP charakteristische magnetische Eigenschaften auf, die sowohl für die biomedizinische Anwendung wie auch für ihren experimentellen Nachweis genutzt werden.

Die einzelnen atomaren magnetischen Momente in einem MNP sind nicht unabhängig voneinander, sondern über die Austauschwechselwirkung miteinander zu einem Gesamtmoment  $m_p$  gekoppelt. Daraus resultieren große magnetische Gesamtmomente von einigen 100 bis 10000  $\mu_B^2$  [68]. Diese Momente lassen sich durch äußere Magnetfelder oder thermische Energie in ihrer Orientierung verändern, wobei es dabei Vorzugsrichtungen gibt, die für das Gesamtmoment innerhalb des MNP energetisch günstiger sind. Dies wird hervorgerufen durch die Anisotropie der MNP, die hauptsächlich durch die zugrunde liegende Kristallstruktur (magnetokristalline Anisotropie) und die geometrische Form (Formanisotropie) bestimmt ist. Die Größe der Anisotropie wird durch die Anisotropiekonstante  $K_A$  ausgedrückt. Diese erreicht für Eisenoxidpartikel Werte von bis zu  $10^4$  J/m<sup>3</sup> [69].

Bei einer gegebenen Temperatur kann somit die Richtung, jedoch nicht die Größe des Gesamtmoments in einem MNP verändert werden. Daher zeigt die Ausrichtung der magnetischen Momente einer MNP-Probe mit zunehmender magnetischer Feldstärke ein Sättigungsverhalten. Diese sogenannte Sättigungsmagnetisierung  $M_S$  beschreibt anschaulich die Anzahl der atomaren Einzelmomente pro Kernvolumen  $V$  eines MNP. Es gilt der Zusammenhang  $M_S = m_p/V$ , also z.B.  $M_S = 6 m_p/(\pi d^3)$  für einen sphärischen Kern [70]. Praktisch wird  $M_S$  normiert auf den Eisengehalt einer MNP-Probe angegeben. Für Eisenoxid-MNP finden sich Sättigungswerte von bis zu 105 Am<sup>2</sup>/(kg Fe).

---

<sup>2</sup> Das magnetische Moment von MNP wird häufig in Einheiten des Bohrschen Magnetons angegeben. Ein  $\mu_B$  entspricht dabei einem Moment von  $9.274 \cdot 10^{-24}$  Am<sup>2</sup>.

Beim Anlegen eines Magnetfeldes findet eine Ausrichtung der Momente in die Feldrichtung nicht instantan statt, sondern erfolgt mit einer zeitlichen Verzögerung. Das gleiche gilt nach dem Abschalten eines Magnetfeldes. Durch die thermische Energie werden die ausgerichteten Momente einer MNP-Probe wieder statistisch verteilt, jedoch auch hierbei mit einer zeitlichen Verzögerung, die magnetische Relaxation genannt wird und ein typisches Charakteristikum der MNP ist.

Für die Relaxation der Magnetisierung einer MNP-Probe nach Abschalten eines Magnetfeldes lassen sich zwei Mechanismen unterscheiden.

Zum einen die Néel-Relaxation [71], für die eine charakteristische Relaxationszeit  $\tau_N$  durch

$$\tau_N = \tau_0 \exp\left(\frac{K_A \cdot V}{k_B T}\right) \quad (2.1)$$

gegeben ist. Darin wird der Vorfaktor  $\tau_0$  meist als konstant mit Werten im Bereich  $10^{-9}$  bis  $10^{-12}$  s angenommen. Die Néel-Relaxationszeit wird nach Gleichung (2.1) in MNP mit größerem Kernvolumen  $V$  oder größerer Anisotropiekonstante  $K_A$  verlangsamt und mit höherer Temperatur der Probe entsprechend verkürzt.

Daneben gibt es die Brownsche Rotation [72], deren Relaxationszeit definiert ist als

$$\tau_B = \frac{3\eta V_{hyd}}{k_B T} \quad (2.2)$$

Dabei führen die Erhöhung der Viskosität  $\eta$  des umgebenden Mediums und die Vergrößerung des hydrodynamischen Volumens  $V_{hyd}$  (Kern und Hülle) zu einer langsameren Relaxationszeit, während die Erhöhung der Proben temperatur zu einer schnelleren Relaxation führt. Diese Abhängigkeiten wirken sich jedoch im Gegensatz zur Néel-Relaxation (Gleichung (2.1)) linear auf  $\tau_B$  aus.

Die Néel-Relaxation kann als Folge einer Umorientierung der Momente im Kristallkern aufgefasst werden, während die Brownsche Relaxation mit einer Umorientierung der Momente durch die Rotation des Nanopartikels als Ganzes verknüpft ist. Für MNP in Suspensionen sind beide Prozesse gleichzeitig vorhanden und der schnellere Prozess dominiert, so dass die effektive Relaxationszeit [70]

$$\tau_{eff} = \frac{\tau_N \cdot \tau_B}{\tau_N + \tau_B} \quad (2.3)$$

beobachtet wird. Außerdem lässt sich die Brownsche Relaxation durch Immobilisieren der MNP (Gefriertrocknen oder Einbetten in Gips) gezielt unterdrücken, so dass ausschließlich Néelsche Relaxationsprozesse vorliegen.

In der Biomedizin weisen MNP-Systeme sowohl in den Kern- als auch in den hydrodynamischen Durchmessern immer eine Größenverteilung auf. Diese lässt sich in der Regel adäquat durch die Log-Normalverteilung  $P_{\log}$  mit den beiden charakteristischen Größen Median  $\mu$  und Verteilungsbreite  $\sigma$  beschreiben [70].

$$P_{\log} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma V} \exp\left(-\frac{\ln^2(V/\mu)}{2\sigma^2}\right) . \quad (2.4)$$

Die gemessenen Relaxationszeiten werden von der Größenverteilung der Partikel im MNP-Ensemble beeinflusst. Die Abnahme des magnetischen Momentes einer bestimmten Partikelfraktion folgt einem exponentiellen Zeitverlauf, z.B.  $\exp(-t/\tau_{\text{eff}})$  in einer MNP-Suspension. Aufgrund der Größenverteilung im MNP-System überlagern sich mehrere Relaxationszeiten [73], [74], wodurch der Relaxationsverlauf als Superposition verschiedener Exponentialzerfälle resultiert. Phänomenologisch lässt sich eine Relaxationsfunktion  $\kappa(t)$  einführen, die den Relaxationsverlauf eines MNP-Systems beschreibt. Diese Funktion  $\kappa(t)$  mit dem Wertebereich  $[0, 1]$  ist charakteristisch für das jeweilige MNP-System. Bei gleicher Temperatur wird  $\kappa(t)$  von Änderungen in der Mobilität der Partikel, deren Größenverteilung oder der magnetischen Interaktion der Partikel untereinander beeinflusst.

### 2.1.2 Magnetrelaxometrie zum quantitativen und spezifischen MNP Nachweis

In der Magnetrelaxometrie (MRX) [45] wird die zeitverzögerte, superparamagnetische Antwort der MNP nach dem Abschalten eines angelegten Magnetfeldes für deren Quantifizierung [49], [53] und Charakterisierung [48], [75] genutzt. Das zweistufige Prinzip einer MRX-Messung ist in Abbildung 2.1 dargestellt. In der Magnetisierungsphase werden die einzelnen magnetischen Momente im MNP-Ensemble für die Dauer  $t_{\text{mag}}$  von einem homogenen und konstanten Magnetfeld  $\mathbf{H}_{\text{mag}}=[0, 0, H_z]$  (teilweise) in Richtung des angelegten Feldes ausgerichtet.

Durch die Ausrichtung der einzelnen magnetischen Momente im Ensemble entsteht ein magnetisches Nettomoment in Richtung des Feldes

$$\mathbf{m}_0(t_{\text{mag}}) = \chi(t_{\text{mag}}) \cdot \mathbf{H}_{\text{mag}} \cdot X_{\text{MNP}} . \quad (2.5)$$

Diese Ausrichtung im Feld geschieht nicht instantan, sondern mit einer zeitlichen Verzögerung. Die dynamische Relaxationssuszeptibilität  $\chi(t_{\text{mag}})$  mit der Einheit  $[\text{m}^3 \cdot \text{kg}^{-1}]$  beschreibt die Magnetisierbarkeit der MNP im angelegten Magnetfeld. Diese ist abhängig von den Materialeigenschaften und vor allem dem magnetischen Moment der MNP.

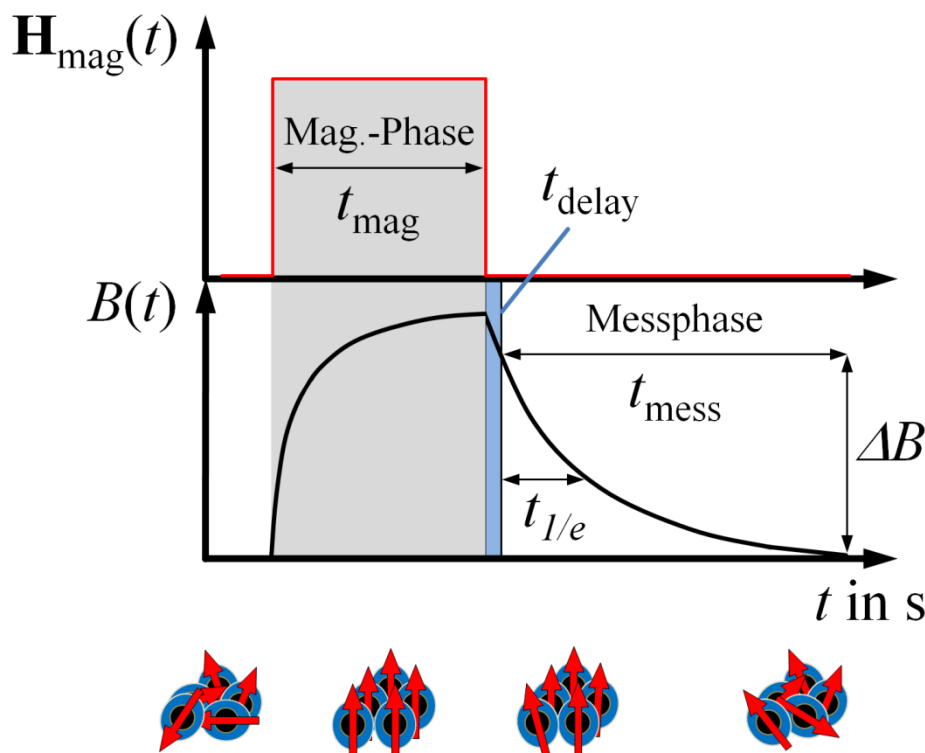


Abbildung 2.1: Prinzipdarstellung einer MRX-Messung. In einer ersten Phase wird dem MNP-Ensemble durch ein homogenes Magnetfeld von typischerweise  $H_{\text{mag}}=1 \text{ mT}/\mu_0$  für eine Magnetisierungszeit  $t_{\text{mag}}=1 \text{ s}$  ein magnetisches Nettomoment aufgeprägt. In einer zweiten Phase wird (nach einer Totzeit  $t_{\text{delay}}=200 \mu\text{s}$ ) die Abnahme des magnetischen Nettomomentes für eine Zeit  $t_{\text{mess}}$  von einem Magnetfeldsensor detektiert. Unterhalb der Darstellung wurde das MNP-Verhalten während dieser Messphasen skizziert: Von einem initial ungeordneten Zustand orientieren sich die einzelnen Partikelmomente durch das Magnetfeld entlang der Feldrichtung und fallen während der Messphase wieder in einen ungeordneten Zustand.

Zusätzlich ist die dynamische Relaxationssuszeptibilität von der Dauer  $t_{\text{mag}}$  des Magnetisierungspulses abhängig. Je länger  $t_{\text{mag}}$  ist, desto mehr Partikelfractionen im Ensemble erreichen ihren Gleichgewichtswert der Magnetisierung in Feldrichtung.

Die verwendeten Magnetfelder in der MRX von typischerweise einigen  $100 \text{ A}\cdot\text{m}^{-1}$  ( $<1 \text{ mT}$ ) erlauben für die verwendeten Eisenoxidpartikel die Annahme einer linearen Relaxationssuszeptibilität  $\chi$  ( $\mathbf{m}=\chi\cdot\mathbf{H}$ ), die unabhängig von der magnetischen Feldstärke ist. Die Gültigkeit dieser Annahme ist von den spezifischen Eigenschaften des MNP-Systems abhängig und wird in Kapitel 4.2 für die vorliegenden Partikel experimentell überprüft.

Weiterhin besteht eine lineare Abhängigkeit von  $\mathbf{m}_0$  zur MNP-Menge in der Probe  $X_{\text{MNP}}$  [kg], die die Grundlage für die Quantifizierung von MNP in der MRX bildet.

Nach dem Abschalten des Magnetfeldes beginnt die Messphase, in der die Relaxationskurve für eine definierte Zeit  $t_{\text{mess}}$  aufgezeichnet wird. In dieser führen die Relaxations-

prozesse zur Umorientierung der Richtungen der Einzelmomente und damit zum Zerfall des magnetischen Nettomomentes des MNP-Ensembles

$$\mathbf{m}(t) = \mathbf{m}_0 \cdot \kappa(t) = \chi(t_{\text{mag}}) \cdot \mathbf{H}_{\text{mag}} \cdot X_{\text{MNP}} \cdot \kappa(t) \quad (2.6)$$

mit der charakteristischen Relaxationsfunktion  $\kappa(t)$ .

Das zeitabhängige Relaxationsmoment  $\mathbf{m}(t)$  der MNP am Probenort  $\mathbf{r}'$  erzeugt am Sensorort  $\mathbf{r}$  eine sich über die Zeit ändernde, magnetische Flussdichte  $B(t, \mathbf{r})$ . Für eine punktförmige Quelle ist dieser Zusammenhang durch

$$B(t, \mathbf{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \left( \frac{3\mathbf{n}^T ((\mathbf{r} - \mathbf{r}') \cdot (\mathbf{r} - \mathbf{r}')^T)}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^5} - \frac{\mathbf{n}^T}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} \right) \cdot \mathbf{H}_{\text{mag}}(\mathbf{r}') \chi(t_{\text{mag}}) \kappa(t) \cdot X_{\text{MNP}}(\mathbf{r}') \quad (2.7)$$

mit der Vakuumpermeabilität  $\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7} \text{ Vs} \cdot (\text{Am})^{-1}$  und der Sensornormalen  $\mathbf{n} = [n_x, n_y, n_z]$  gegeben. Für typische Relaxationsmomente  $\mathbf{m}(t)$  im  $\text{nAm}^2$ -Bereich werden dabei Flussdichteänderungen im Bereich von  $10^{-12}$ - $10^{-9}$  T in wenigen Zentimetern Entfernung zur Probe detektiert. Die Aufzeichnung dieser sehr kleinen Felder erfordert den Einsatz äußerst empfindlicher Magnetfeldsensoren, wie Quanteninterferometern (SQUIDs) [45], Fluxgates [46] oder optischen Magnetometern [76]. Auf Supraleitung basierende Tieftemperatur (low- $T_c$ ) SQUIDs sind die derzeit empfindlichsten Magnetfeldsensoren mit einer Sensitivität von einigen  $\text{fT} \cdot \text{Hz}^{-1/2}$  und Bandbreiten bis in den MHz-Bereich.

Der Einsatz von SQUID-Sensoren in der MRX erfordert nach dem Abschalten des Magnetfeldes und vor dem Beginn der Datenerfassung eine zusätzliche Totzeit  $t_{\text{delay}}$ . Häufig wird ein Intervall von  $t_{\text{delay}} = 200 \mu\text{s}$  benötigt, um das externe Magnetfeld soweit abzubauen, dass die Messwerte innerhalb des eingestellten Dynamikbereiches der empfindlichen SQUID-Elektronik liegen.

Die Relaxationskurve  $B(t, \mathbf{r})$  kann durch die zwei Größen Relaxationsamplitude  $\Delta B$  und Relaxationszeit  $t_{1/e}$  charakterisiert werden. Die Relaxationsamplitude  $\Delta B = B(t_1) - B(t_2)$  wird für einen festen Sensorort als Differenz der Flussdichten zwischen zwei festgelegten Zeitpunkten  $t_1$  und  $t_2$  ( $t_2 < t_1$ ) innerhalb des Messintervalls  $t_{\text{mess}}$  bestimmt und ist proportional zu  $X_{\text{MNP}}$ .

Die Relaxationszeit  $t_{1/e}$  bezeichnet das Zeitintervall, in dem der Feldwert  $B(t_1)$  um den Faktor  $1/e$  ( $=36.8\%$  des Ausgangswertes) abgefallen ist. Liegt nur eine Größenfraktion von MNP im Ensemble vor, gilt  $t_{1/e} = \tau_{\text{eff}}$ . Da MNP-Systeme in der Biomedizin jedoch immer eine Größenverteilung aufweisen, setzt sich  $t_{1/e}$  aus der Überlagerung verschiedener effektiver Relaxationszeiten  $\tau_{\text{eff}}$  zusammen.

Für MNP-Proben mit einer homogenen MNP-Verteilung erfolgt eine Quantifizierung über Vergleichsmessungen mit einer Referenzprobe. Diese Referenzprobe bekannter MNP-Menge  $X_{ref}$  sollte für eine geringe Quantifizierungsunsicherheit möglichst identische Relaxationsparameter wie die zu untersuchende MNP-Probe ( $\kappa(t)_{Probe} = \kappa(t)_{ref}$  [70]) besitzen. Die Quantifizierung erfolgt dann anhand der Relaxationsamplitude der Referenzprobe  $\Delta B_{ref}$  mit

$$X_{MNP} = \Delta B \cdot \Delta B_{ref}^{-1} \cdot X_{ref} \quad . \quad (2.8)$$

Nur bestimmte Größenfraktionen der MNP besitzen Relaxationszeiten  $\tau_B$  und  $\tau_N$ , die in das MRX-Messfenster ( $t_{mag}=1$  s,  $t_{delay}=200$   $\mu$ s und  $t_{mess}=0.5$  s) fallen. Bei gegebener magnetischer Feldstärke ( $795$   $\text{Am}^{-1}$ ) und für wechselwirkungsfreie, sphärische Partikel aus Eisenoxid ( $K_A \sim 8$   $\text{kJ/m}^3$ ) sind dies MNP mit Kerndurchmessern von 17-21 nm und hydrodynamischen Durchmessern von 64 nm-1.3  $\mu$ m [70]. Durch die Änderung der MRX-Parameter, wie Magnetisierungs- und Messzeit, der magnetischen Feldstärke, der Proben temperatur [77], [78] oder der Viskosität des Trägermediums kann das MRX-Messfenster verkleinert, erweitert oder verschoben werden.

## 2.2 MRX-Messsysteme

### 2.2.1 MRX-Spektrometer

Die zwei in dieser Arbeit verwendeten MRX-Systeme sind ein MRX-Spektrometer, zur integralen Quantifizierung von MNP-Proben, sowie ein orts aufgelöstes MRX-System mit 304 SQUID-Sensoren, das für die MRX-Tomographie erweitert wurde. Im Folgenden werden zunächst die Messumgebung der Systeme und das MRX-Spektrometer beschrieben.

Die Relaxationssignale der MNP von  $10^{-12}$ - $10^{-9}$  T liegen mehrere Größenordnungen unter dem Erdmagnetfeld und urbanen magnetischen Störsignalen ( $10^{-5}$ - $10^{-4}$  T). Aus diesem Grund müssen beide MRX-Systeme in einem magnetischen geschirmten Raum betrieben werden. Zur Abschirmung dient der *Berlin Magnetically Shielded Room 2* (BMSR2) der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB) [79], [80].

Dieser ist zur Schirmung niederfrequenter Magnetfelder von sieben Schichten einer speziellen weichmagnetischen Nickel-Eisen-Legierung (Mu-metall) umgeben. Eine zusätzliche Aluminiumschicht mit sehr hoher Leitfähigkeit dient als Wirbelstrombarriere zur Dämpfung hochfrequenter Felder. Mittels eines dreiachsigen Spulensystems ist darüber hinaus eine aktive Störkompensation möglich. Durch all diese Maßnahmen beträgt das statische Restfeld im Zentrum der Kabine weniger als  $10^{-9}$  T, bzw. es wird ein Schirmfaktor von über  $2 \cdot 10^{-8}$  für Frequenzen über 5 Hz und  $7 \cdot 10^{-6}$  für Frequenzen bis zu 0.01 Hz erreicht [80].

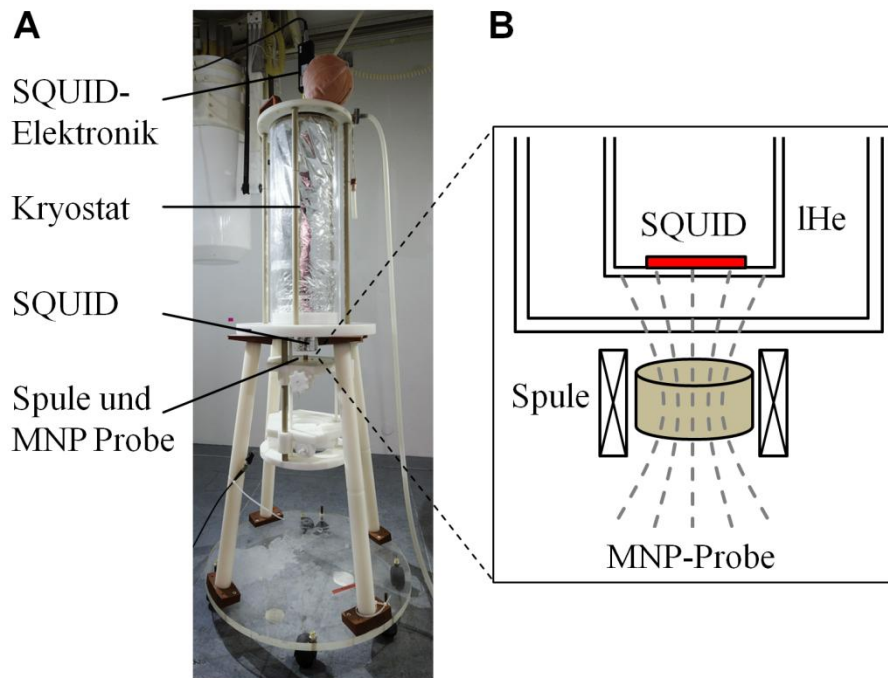


Abbildung 2.2: Das MRX-Spektrometer innerhalb des magnetisch abgeschirmten Raumes (BMSR 2). In Abbildung (A) ist eine Photographie und in Abbildung (B) das Prinzip des Spektrometers dargestellt. Das System setzt sich aus einem Sensorsystem, bestehend aus einem Tieftemperatur SQUID innerhalb eines mit flüssigen Helium (IHe) gefüllten Kryostaten und der SQUID-Elektronik, sowie einem Magnetisierungssystem mit einer Anregungsspule in 12 mm vertikalem Abstand zum SQUID, zusammen.

Zusätzlich wird ein entsprechend empfindliches Sensorsystem benötigt, das zusätzlich über eine entsprechend hohe zeitliche Auflösung verfügt, d.h. hohe Abtastrate oder Bandbreite. Dieses gewährleistet die dynamische Auflösung der Relaxationssignale insbesondere in kurzen zeitlichen Abständen nach dem Abschalten des Magnetfeldes.

Das in Abbildung 2.2 dargestellte MRX-Spektrometer verfügt über ein Tieftemperatur (low- $T_c$ ) SQUID in 12 mm vertikalem Abstand zum Probenort. Dieses besteht aus einem Ring supraleitenden Materials (Niob,  $T_c=9.2$  K), in dem nanometerbreite Barrieren (Josephson Kontakte) eingelassen sind. Über quantenmechanische Effekte werden kleinste Änderungen des magnetischen Flusses durch das SQUID in eine elektrische Spannung  $U$  umgewandelt [81]–[83]. Diese Spannung ist eine periodische Funktion des Flussquants  $\Phi_0$  und muss von der SQUID-Elektronik linearisiert werden. Die Elektronik betreibt das SQUID in einer Gegenkopplungsschleife, in der der SQUID-Arbeitspunkt auf der  $U$ - $\Phi$ -Kennlinie über einen Regelstrom konstant gehalten wird (flux-locked-loop - FLL). Die Änderung des magnetischen Flusses  $\Phi$  durch das SQUID wird dabei in Abhängigkeit des Regelstromes in eine messbare Spannung gewandelt. Liegen die Signale, wie z.B. in der Magnetisierungsphase der MRX-Messung, über den eingestellten Dynamikbereich der Elektronik oder ist deren Änderungsgeschwindigkeit zu hoch, muss die Regelschleife zurückgesetzt werden. Im sogenannten „Reset-Modus“ kann die Ge-

genkoppelschleife unterbrochen werden. In diesem Zustand verhält sich die Elektronik als Verstärker, an deren Ausgang die Durchläufe des SQUIDs auf der  $U$ - $\Phi$ -Kennlinie in Abhängigkeit von der Flussänderung angezeigt werden. Die Flusseinspeisung in das SQUID erfolgt induktiv über eine zusätzliche Pick-Up Spule. Zur Kühlung wird das SQUID in einem Kryostat, der mit flüssigen Helium (Siedepunkt  $T_{\text{He}}=4.2$  K) gefüllt ist, betrieben.

Das Magnetisierungssystem des MRX-Spektrometers besteht aus einer Anregungsspule mit einem Innendurchmesser von 27.5 mm und einer Magnetisierungseinheit. Mit dem Magnetisierungssystem kann ein homogenes Magnetfeld mit einer Homogenität von 95% über das Probenvolumen und einer magnetischen Feldstärke bis zu 2 kA/m (2.5 mT) erzeugt und innerhalb von 200  $\mu$ s abgeschaltet werden [70]. In der Magnetisierungsphase des MRX-Spektrometers wird das SQUID von der Elektronik im „Reset-Modus“ betrieben und die MNP-Probe für  $t_{\text{mag}}=1$  s magnetisiert. Nach Abschalten des Feldes in einer Totzeit von  $t_{\text{delay}}=200$   $\mu$ s wird das SQUID im „FLL-Modus“ betrieben und das MRX-Signal für  $t_{\text{mess}}=0.5$  s detektiert.

### 2.2.2 Ortsaufgelöstes MRX-System

Für die räumlich aufgelöste Detektion der Relaxationssignale  $\mathbf{B}_{\text{mess}}(t)$  wurde das 304 Vektormagnetometer der PTB genutzt (Abbildung 2.3A), mit dem bereits MRX-Messungen zum ortsaufgelösten Nachweis von MNP durchgeführt wurden [55], [56], [60]. Im Kryostaten sind 304 SQUID-Sensoren über vier horizontale Schichten auf einem hexagonalen Gitter mit einem Durchmesser von etwa 22 cm angeordnet. Der Kalt-Warmabstand der untersten Sensorebene zum äußeren Kryostatboden beträgt etwa 3 cm. Die eigentlichen SQUID-Sensoren sind auf Platinen aufgebracht und besitzen eine Pick-Up Spule der Fläche von  $7 \times 7$  mm<sup>2</sup>.

Die Sensoren sind auf 19 baugleiche Module verteilt (Abbildung 2.3B), in denen jeweils 16 Sensoren über die vier horizontalen Ebenen angeordnet sind. Der Koordinatenursprung des Sensorsystems befindet sich im Zentrum der untersten Sensorebene. In dieser Ebene befinden sich insgesamt 114 Sensoren, von denen 57 Sensoren eine Sensornormale  $\mathbf{n}=[0, 0, n_z]$  in  $z$ -Richtung besitzen (Abbildung 2.3D).

In weiteren Ebenen sind 76 SQUIDs bei  $z=30$  mm und jeweils 57 SQUIDs in  $z=70$  mm und  $z=140$  mm Entfernung zur untersten Ebene angeordnet. Durch die räumliche Anordnung der Sensoren im Kryostaten werden die drei Vektorkomponenten der Relaxationssignale  $\mathbf{B}_{\text{mess}}(t)$  mit einem Detektionslimit von 500 fT aufgezeichnet.

Für ortsaufgelöste MRX-Messungen [56], [57] wird ein homogenes Magnetfeld über ausgedehnte Probenvolumina bis etwa 0.1 m<sup>3</sup> von einer großen Helmholtzspulenanordnung mit einem Innendurchmesser von 84 cm bereitgestellt (Abbildung 2.3C).



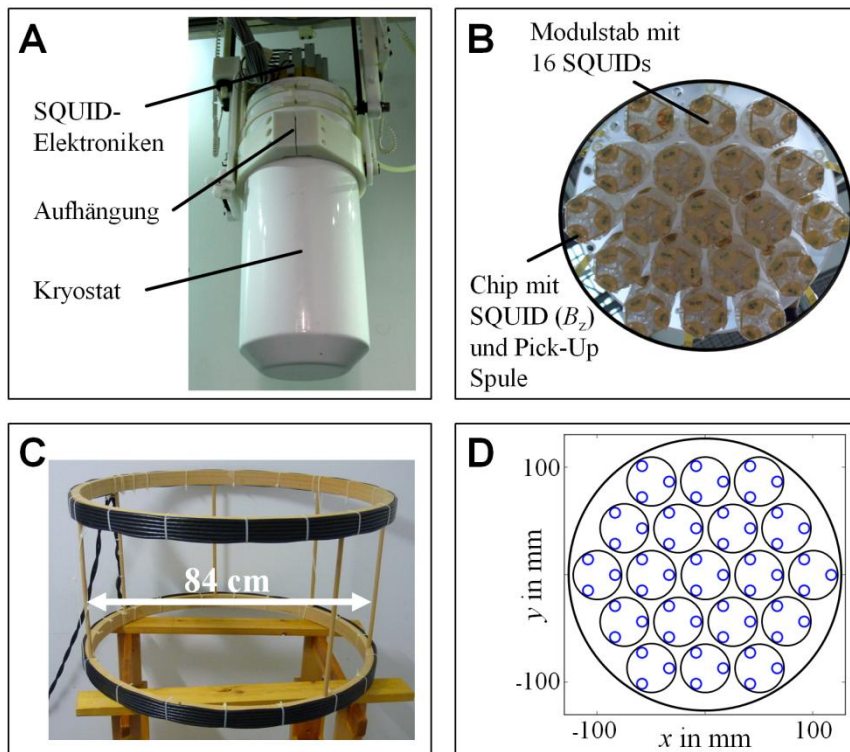


Abbildung 2.3: Das PTB 304 Vektormagnetometer: **A)** Außenansicht des Kryostaten in seiner Aufhängung und darüber die SQUID-Elektroniken; **B)** Ansicht der Modulstäbe des Sensorsystems von unten. In jedem Modul sind 16 SQUIDs über vier vertikale Ebenen mit Sensornormalen in x, y und z-Richtung verbaut; **C)** Helmholtzspule mit Innendurchmesser von 84 cm zur Erzeugung eines homogenen Magnetfeldes; **D)** Sensoranordnung der 57 Kanäle in der unteren Ebene ( $z=0$ ) mit den Sensornormalen in z-Richtung innerhalb der 19 Module (blaue Kreise).

Diese erzeugt eine magnetische Feldstärke von  $795 \text{ Am}^{-1}$  (1 mT) mit einer Feldhomogenität von über 95% über das Probenvolumen. Um eine Aufmagnetisierung der Kammerwände zu vermeiden, muss die Magnetisierungsphase außerhalb des BMSR2 erfolgen. Innerhalb dieser Phase wird die MNP-Probe für  $t_{\text{mag}}=60 \text{ s}$  magnetisiert. Nach dem Abschalten der Spule wird die Probe in einer Transportphase mit einer Dauer von etwa 5 s in die Messkabine unter das 304 Vektormagnetometer transportiert. Anschließend werden die Relaxationsfeldmuster vom Sensorsystem für  $t_{\text{mess}}=80 \text{ s}$  mit einer Abtastfrequenz  $f_s$  von 250 Hz detektiert.

## 2.3 MRX-Tomographie

### 2.3.1 Strategien der Ortskodierung

Unter dem Begriff Tomographie werden computergestützte Bildgebungsverfahren zusammengefasst, die anhand nicht-invasiver Messungen Schnittbilder des Körperinneren erzeugen können. Prinzipiell lassen sich zwei Kategorien tomographischer Verfahren unterscheiden [84].

Morphologische Verfahren wie z.B. die Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) bilden anhand der Protonendichte oder des Röntgenabsorptionskoeffizienten die innere räumliche Struktur des Körpergewebes ab.

Tracerbasierte Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder das MPI bilden ausschließlich die räumliche Verteilung von Markierungssubstanzen im Körper ab, die zuvor in den Organismus eingebracht wurden. In überlagerten Schnittbildern beider Kategorien kann die Verteilung der Tracer anschließend den entsprechenden Körperregionen zugeordnet werden.

Wesentlich bei einer Tomographie ist die Ortskodierung, die z.B. im MPI über selektive Magnetfeldgradienten erreicht wird. Diese bewirken, dass nur MNP in kleinen Bereichen des Körpers zum Messsignal beitragen. Weiterhin sind die Gradienten ortsveränderlich und können über mehrere Messungen variiert werden, um alle Raumbereiche des Messvolumens (engl. Field-of-View) abzutasten.

Die MRX ist nicht-invasiv, quantitativ, MNP-spezifisch, benötigt keine ionisierende Strahlung, und die genutzten Magnetfelder sind biologisch unbedenklich. Mit diesen Eigenschaften bietet dieses Messverfahren hervorragende Voraussetzungen zur tracerbasierten Tomographie von MNP im Menschen. Allerdings werden auch in der MRX Strategien zur Ortskodierung benötigt, mit denen räumlich selektive Informationen über die MNP-Verteilung im Körper ermittelt werden. Diese können sein:

- 1) Relative Bewegung des Messobjektes unter dem Sensorsystem (schrittweise) [42]
- 2) Gleichzeitige Detektion der Relaxationssignale von mehreren Sensoren (ortsaufgelöste MRX) [55], [56], [58], [85]
- 3) Sequentielle Magnetisierung der MNP im Messobjekt mit unterschiedlichen Magnetfeldern [65], [66], [86]
- 4) Nutzung eines magnetischen Offsetfeldes (oder Magnetfeldgradienten) während der MRX-Messung, um Relaxationsprozesse durch das Feld zu beschleunigen [61], [87].

Auch Kombinationen dieser Strategien sind möglich, um etwa die Bildgebungseigenschaften der genannten Verfahren zu verbessern. Aus MRX-Messungen mit diesen Strategien (1-4) oder deren Kombination resultiert eine Matrix von Relaxationssignalen  $\mathbf{B}(t)_{\text{mess}}$ . In der Datenverarbeitung (s. Kapitel 4.5) wird aus den Zeitsignalen ein Vektor von Relaxationsamplituden  $\Delta\mathbf{B}_{\text{mess}}$  bestimmt. Der Rückschluss von  $\Delta\mathbf{B}_{\text{mess}}$  auf die zugrunde liegende MNP-Verteilung erfolgt in einem inversen Verfahren. Dieses basiert auf einem Vorwärtsmodell, das die jeweilige Ortskodierung berücksichtigt und die Berechnung der Relaxationsamplituden für eine gegebene MNP-Verteilung erlaubt.

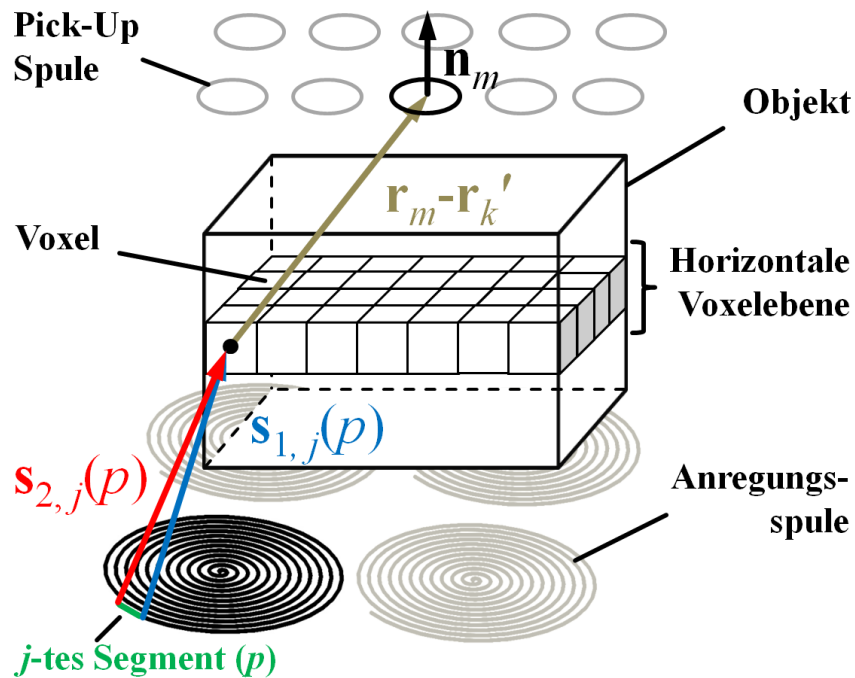


Abbildung 2.4: Schematische Darstellung des Vorwärtsmodells der MRX-Tomographie. Das Messobjekt wird in  $k$  Teilvolumina (Voxel) mit den Mittelpunkten  $\mathbf{r}_k'$  geteilt; im 3D-Fall ergeben sich so mehrere horizontale Voxel Ebenen. Die MNP in einem Voxel werden dabei als magnetischer Dipol angenommen. Die Orientierung und Stärke des Dipols wird vom Magnetfeld über Superposition der Feldbeiträge von  $J$  Spulensegmenten bestimmt und mit den Materialeigenschaften der MNP multipliziert. Schließlich wird die von jedem Dipol erzeugte magnetische Flussdichte am Ort  $\mathbf{r}_m$  der  $M$  Sensoren als simuliertes Relaxationsfeldmuster  $\Delta \mathbf{B}_S$  berechnet. In der MRX-Tomographie wird die MNP-Verteilung nacheinander mit  $P$  Anregungsspulen zur Relaxation angeregt. Die Gesamtheit aller simulierten Relaxationsfeldmuster ergibt den Vektor  $\Delta \mathbf{B}_{SC}$ .

Die Lösung des inversen Problems hängt dabei vom Signal-zu-Rauschverhältnis (SNR) der Messungen, aber auch der Anzahl und linearen Unabhängigkeit der Gleichungen im Vorwärtsmodell ab (Kondition). Die mathematische Kondition des Gleichungssystems bestimmt, wie stark sich das Messrauschen auf die Rekonstruktion auswirkt.

In der **ortsaufgelösten MRX** wird eine MNP-Verteilung mit nur einem homogenen Magnetfeld zur Relaxation angeregt und die resultierenden Relaxationssignale werden gleichzeitig (ortsaufgelöst) von mehreren Sensoren aufgezeichnet (Strategie 2). In der **MRX-Tomographie** [65], [66] wird die MNP-Verteilung dagegen nacheinander von unterschiedlichen Magnetfeldern zur Relaxation angeregt. Jedes Magnetfeld adressiert dabei selektiv einen anderen Teilbereich der MNP-Verteilung. Die Relaxationssignale werden für jeden Teilbereich einzeln von mehreren Sensoren aufgezeichnet (Kombination der Strategien 2 und 3). Durch die zusätzliche Ortskodierung soll die Kondition des Gleichungssystems verbessert werden, um eine dreidimensionale Rekonstruktion der MNP-Verteilung zu ermöglichen. Beide Verfahren werden im Folgenden unter der Bezeichnung **MRX-Bildgebung** zusammengefasst.

### 2.3.2 Vorwärtsmodell

In Abbildung 2.4 ist das Prinzip des MRX-Tomographie-Vorwärtsmodells [65], [66] schematisch dargestellt. Der MRX-Tomographieaufbau besteht aus  $P$  kleinen Anregungsspulen, die um das zu untersuchende Objekt angeordnet sind. Nacheinander wird mit jeder dieser Spulen ein inhomogenes Magnetfeld erzeugt, das der zu untersuchenden MNP-Verteilung in bestimmten Teilbereichen Relaxationsmomente aufprägt. Die vom jeweiligen Magnetfeld erzeugten Relaxationsmomente führen im Sensorsystem zu einem Relaxationsfeldmuster  $\Delta\mathbf{B}_s$  und nach der Magnetisierung mit allen  $P$  inhomogenen Magnetfeldern zu einem kombinierten Vektor von Relaxationsfeldmustern  $\Delta\mathbf{B}_{SC}$ . Zur diskreten Berechnung der von den MNP erzeugten Relaxationsamplituden muss das Volumen der Probe im Vorwärtsmodell in  $K$  meist gleich große (isotrope), würfelförmige Voxelvolumina  $V_k$  unterteilt werden, was dreidimensional über mehrere horizontale Voxel Ebenen erfolgt (Abbildung 2.4). In der Rekonstruktion soll anschließend die MNP-Menge  $X_{MNP}$  in jedem Voxel ermittelt werden.

Zur Berechnung des Relaxationsmomentes (Kapitel 2.1.2, Gleichung (2.6)) wird das Magnetfeld  $\mathbf{H}_{mag}=[H_x, H_y, H_z]$  einer jeden Anregungsspule im Zentrum  $\mathbf{r}_k'$  des  $k$ -ten Voxel bestimmt. Analytische Ausdrücke zur Berechnung des Magnetfeldes an beliebigen Punkten im Raum sind jedoch nur für einfache Spulengeometrien bekannt. Numerisch lassen sich hingegen die Magnetfelder beliebiger Spulen über die Superposition der Felder von  $J$  linearen Segmenten, die vom Strom  $I$  durchflossen werden, mittels [88] (Erweiterung des Bio-Savart-Gesetzes auf Stromsegmente)

$$\mathbf{H}_{mag, k} = \frac{1}{4\pi} \sum_j \left[ \frac{s_{1,j} + s_{2,j}}{s_{1,j}s_{2,j}} \cdot \frac{(\mathbf{s}_{1,j} \times \mathbf{s}_{2,j})}{(s_{1,j}s_{2,j} + \mathbf{s}_{1,j} \cdot \mathbf{s}_{2,j})} \cdot I \right] \quad (2.9)$$

berechnen.  $\mathbf{s}_1$  und  $\mathbf{s}_2$  sind die Abstandsvektoren zwischen  $\mathbf{r}_k'$  und den Anfangs- und Endpunkten des  $j$ -ten Stromsegmentes mit  $s_{1,j}=|\mathbf{s}_{1,j}|$  und  $s_{2,j}=|\mathbf{s}_{2,j}|$ . Mit  $\mathbf{H}_{mag, k}$  folgt nach Gleichung (2.5) das magnetische Nettomoment der MNP im Voxel  $V_k$  und daraus nach Gleichung (2.7) die am Ort  $\mathbf{r}_m$  des  $m$ -ten Sensors erzeugte Relaxationsamplitude  $\Delta B_k$  für eine MNP-Menge  $X_{MNP}$ :

$$\Delta B_k = \frac{\mu_0}{4\pi} \left( \frac{3\mathbf{n}^T ((\mathbf{r}_m - \mathbf{r}_k') \cdot (\mathbf{r}_m - \mathbf{r}_k')^T)}{|\mathbf{r}_m - \mathbf{r}_k'|^5} - \frac{\mathbf{n}^T}{|\mathbf{r}_m - \mathbf{r}_k'|^3} \right) \cdot \mathbf{H}_{mag, k} \chi(t_{mag}) \Delta\kappa_{1,2} \cdot X_{MNP}(\mathbf{r}_k') \quad (2.10)$$

Zur kompakten Beschreibung des Vorwärtsmodells werden die Materialeigenschaften der MNP und die Geometrieterme in Gleichung (2.10) in Form von Sensitivitäten  $L_k$  zusammengefasst. Die Relaxationsamplitude am Ort des  $m$ -ten Sensors folgt aus der Superposition der Feldbeiträge aller  $K$  Voxel:

$$\Delta B(\mathbf{r}_m) = \sum_k L_k X_{\text{MNP},k} = \mathbf{L} \cdot \mathbf{X}_{\text{MNP}} \quad . \quad (2.11)$$

Im Vorwärtsmodell der orts aufgelösten MRX, bei der ein über das Probenvolumen homogenes Magnetfeld ( $\mathbf{H}_{\text{mag}}=[0, 0, H_z]$ , Spulenanzahl  $P=1$ ) zur Anregung der Relaxation verwendet wird, werden die Relaxationsamplituden an den Orten aller  $M$  Sensoren in einem Vektor  $\Delta \mathbf{B}_s$  zusammengefasst:

$$\Delta \mathbf{B}_s = \mathbf{L}_s \mathbf{X}_{\text{MNP}} \quad \text{mit} \quad \mathbf{L}_s = [\mathbf{L}_1, \mathbf{L}_2, \dots, \mathbf{L}_M]^T \quad . \quad (2.12)$$

Die Systemmatrix  $\mathbf{L}_s$  (auch Leadfield- oder Gainmatrix) der orts aufgelösten MRX hat demnach die Dimension ( $M \times K$ ). Durch die Magnetisierung der MNP-Verteilung mit  $P$  inhomogenen Magnetfeldern  $\mathbf{H}_{\text{mag},p}=[H_x, H_y, H_z]_p$  wird in der MRX-Tomographie der Vektor von Relaxationsamplituden  $\Delta \mathbf{B}_{\text{sc}}=[\Delta \mathbf{B}_{s1}, \Delta \mathbf{B}_{s2}, \dots, \Delta \mathbf{B}_{sP}]^T$  erweitert. Die Systemmatrix  $\mathbf{L}_{\text{sc}}$  des MRX-Tomographie-Vorwärtsmodells

$$\Delta \mathbf{B}_{\text{sc}} = \mathbf{L}_{\text{sc}} \mathbf{X}_{\text{MNP}} \quad \text{mit} \quad \mathbf{L}_{\text{sc}} = [\mathbf{L}_{s1}, \mathbf{L}_{s2}, \dots, \mathbf{L}_{sP}]^T \quad (2.13)$$

hat somit die Dimension ( $MP \times K$ ), womit gegenüber der orts aufgelösten MRX um den Faktor  $P$  mehr Gleichungen zur Lösung des inversen Problems zur Verfügung stehen.

### 2.3.3 Rekonstruktion der MNP-Verteilung

#### Lösung des inversen Problems zur Rekonstruktion der MNP-Verteilung bei der Bildung von MNP

Im Gegensatz zum Vorwärtsproblem ist das inverse Problem häufig nicht exakt und eindeutig zu lösen. In diesem soll anhand der Systemmatrix  $\mathbf{L}_{\text{sc}}$  und der gemessenen Relaxationsamplituden  $\Delta \mathbf{B}_{\text{sc, mess}}$  (Wirkung) die zugrunde liegende MNP-Verteilung  $\mathbf{X}_{\text{MNP}}$  über alle  $K$  Voxel (Ursache) rekonstruiert werden. Aufgrund des linearen Zusammenhangs von  $\Delta \mathbf{B}_{\text{sc, mess}}$  und  $\mathbf{X}_{\text{MNP}}$  handelt es sich dabei um ein lineares inverses Problem.

Die Rekonstruktionsqualität wird von der Dimension der Systemmatrix  $\mathbf{L}_{\text{sc}}$  und von den linearen Abhängigkeiten der Systemgleichungen bestimmt. Mit der Anzahl von Sensoren und Spulen  $M \cdot P$  (=Anzahl der Systemgleichungen) gegenüber der Anzahl zu quantifizierender Voxel  $K$  können drei Fälle unterschieden werden:

Im Fall  $MP < K$ , wenn also mehr unbekannte Voxel als Systemgleichungen vorhanden sind, ist das Gleichungssystem unterbestimmt. Zur Lösung des inversen Problems existiert eine Vielzahl möglicher MNP-Verteilungen, die das gemessene Feldmuster erklären.

Im Fall  $MP=K$ , also bei gleicher Anzahl von Gleichungen und zu quantifizierender Voxel liegt ein bestimmtes Gleichungssystem vor und es existiert mindestens eine Lösung des inversen Problems. Besitzt die Systemmatrix  $\mathbf{L}_{SC}$  zudem einen vollen Rang ( $Rang(\mathbf{L}_{SC})=K$ ), sind alle Gleichungen linear unabhängig und es gibt genau eine Lösung. In der Praxis führen jedoch Symmetrien im MRX-Tomographieaufbau zu linearen Abhängigkeiten der Gleichungen von  $\mathbf{L}_{SC}$ . Dadurch ist auch die Lösung dieses inversen Problems in der Regel nicht eindeutig bestimmt.

Im Fall  $MP>K$  ist das Gleichungssystem überbestimmt und die Lösung des inversen Problems muss aus einer Vielzahl von Gleichungen ermittelt werden. Messunsicherheiten führen in der Praxis dazu, dass keine Lösung des inversen Problems existiert, die alle Systemgleichungen erfüllt.

Ist die Lösung eines inversen Problems nicht eindeutig, hängt nicht stetig von den Eingangsdaten ab oder es existiert keine Lösung, wird es im Sinne von Hadamard als *schlecht-gestellt* bezeichnet [89]. Um dennoch eine plausible Lösung für ein *schlecht-gestelltes*, inverses Problem zu erhalten, kann dieses als Optimierungsproblem umformuliert werden. Dabei wird nach einer Lösung gesucht, die eine gegebene Zielfunktion minimiert oder maximiert. Im Bereich der MRX-Bildgebung wird häufig die Minimum-Norm Schätzung verwendet, in der die L2-Norm des Residuums zwischen simulierten ( $\mathbf{L}_{SC}\mathbf{X}_{MNP}$ ) und gemessenen Relaxationsfeldmustern ( $\Delta\mathbf{B}_{SC, mess}$ ) minimiert wird [65], [66], [86], [90]:

$$\mathbf{X}_{MNP, est} = \operatorname{argmin} \left\| \mathbf{L}_{SC}\mathbf{X}_{MNP} - \Delta\mathbf{B}_{SC, mess} \right\|_2 \quad . \quad (2.14)$$

Die Lösung von Gleichung (2.14) erfolgt über die Moore-Penrose Pseudoinverse  $\mathbf{L}^+$ :

$$\mathbf{X}_{MNP, est} = \mathbf{L}^+ \Delta\mathbf{B}_{SC, mess} \quad . \quad (2.15)$$

Zur Berechnung von  $\mathbf{L}^+$  werden in einer Singulärwertzerlegung

$$\mathbf{L}_{SC} = \mathbf{U}\mathbf{\Sigma}\mathbf{V}^T \quad (2.16)$$

die Eigenvektoren  $\mathbf{U}$  und  $\mathbf{V}$ , sowie die Singulärwerte  $\mathbf{\Sigma}$  von  $\mathbf{L}_{SC}$  gebildet. Die Pseudoinverse ist dann über die Inverse von  $\mathbf{\Sigma}^+$  ( $= 1/\Sigma_j$ ) mit

$$\mathbf{L}^+ = \mathbf{V}\mathbf{\Sigma}^+\mathbf{U}^T \quad (2.17)$$

gegeben. In der Lösung eines *schlecht-gestellten*, inversen Problems führen bereits kleine Änderungen der Eingangsdaten zu beträchtlichen Änderungen der Rekonstruktion. Zur Stabilisierung der Lösung gegenüber Rauscheinflüssen und numerischen Unsicherheiten kann mittels der Truncated Singular Value Decomposition (TSVD) regularisiert werden. In der TSVD werden zur Rekonstruktion nur die Singulärwerte herangezogen,

die über einem festgelegten Schwellwert  $\sigma_r$  liegen. Eine Schätzung der MNP-Verteilung  $\mathbf{X}_{\text{MNP, est}}$  erfolgt mit

$$\mathbf{X}_{\text{MNP, est}}(\sigma_r) = \mathbf{L}_r^+ \Delta \mathbf{B}_{\text{SC, mess}} = (\mathbf{U} \Sigma \mathbf{V}^T)_r^+ \Delta \mathbf{B}_{\text{SC, mess}} = \left( \sum_{i=0}^r \frac{U_i^T V_i}{\sigma_i} \right) \Delta \mathbf{B}_{\text{SC, mess}} \quad . \quad (2.18)$$

Der TSVD-Schwellwert wird in dieser Arbeit wie bereits in [65], [66] empirisch gewählt. Dieser Wert wird im Folgenden prozentual bezogen auf den maximalen Singulärwert angegeben.

Die Ausrichtung der Relaxationsmomente parallel zum angelegten Magnetfeld ist im Vorwärtsmodell gegeben und jedes Voxel hat nur einen Freiheitsgrad, die MNP-Menge  $X_{\text{MNP}}$ . Daher unterscheidet sich das inverse Problem der MRX-Tomographie von biomagnetischen Problemen der Quellenrekonstruktion, die z.B. bei der Elektroenzephalographie (EEG) oder der Magnetoenzephalographie (MEG) zu lösen sind [91]–[93].

### Drei Terminologien für MNP-Verteilungen der MRX-Tomographie

Im Zusammenhang mit der MRX-Tomographierekonstruktion sollen drei wichtige Terminologien für den Begriff MNP-Verteilung eingeführt werden. Diese sind in Abbildung 2.5 veranschaulicht.

#### *Reale MNP-Verteilung (A)*

Darunter wird die im zu untersuchenden Objekt vorliegende, *reale MNP-Verteilung* verstanden. Diese soll im MRX-Tomographiebild quantitativ dargestellt werden.

#### *Nominelle MNP-Verteilung (B)*

Für eine bestimmte Abtastung des Probenvolumens (Voxelgitter) wird für jedes Voxelvolumen  $V_k$  mit dem Schwerpunkt in  $\mathbf{r}_k'$  die MNP-Menge  $X_{\text{MNP, nom}}$  als bekannt angesetzt. Die Gesamtheit der nominellen MNP-Mengen  $\mathbf{X}_{\text{MNP, nom}}$ , d.h. die diskrete Form der realen MNP-Verteilung, wird im Folgenden als *nominelle MNP-Verteilung* bezeichnet. Eine genauere Unterteilung innerhalb von  $V_k$  wird dabei nicht weiter betrachtet. Die MNP-Verteilung innerhalb eines Voxels wird üblicherweise als Punktdipol oder als homogene Verteilung angenommen. Der Diskretisierungsprozess wird im Bereich der Computergrafiken und medizinischen Bildgebung als Volumensampling oder Voxelisierung (Voxelization) bezeichnet [94]–[96].

#### *Rekonstruierte MNP-Verteilung (C)*

Anhand von Messdaten und Vorwärtsmodell wird für jedes Voxelvolumen  $V_k$  mit dem Schwerpunkt in  $\mathbf{r}_k'$  eine MNP-Menge  $X_{\text{MNP, est}}$  rekonstruiert. Die Gesamtheit der rekonstruierten MNP-Mengen ist die *rekonstruierte MNP-Verteilung*  $\mathbf{X}_{\text{MNP, est}}$ .

Eine reale MNP-Verteilung, die häufig in dieser Arbeit verwendet wird, ist die in Abbildung 2.5 dargestellte Anordnung in Form des Buchstaben „P“.

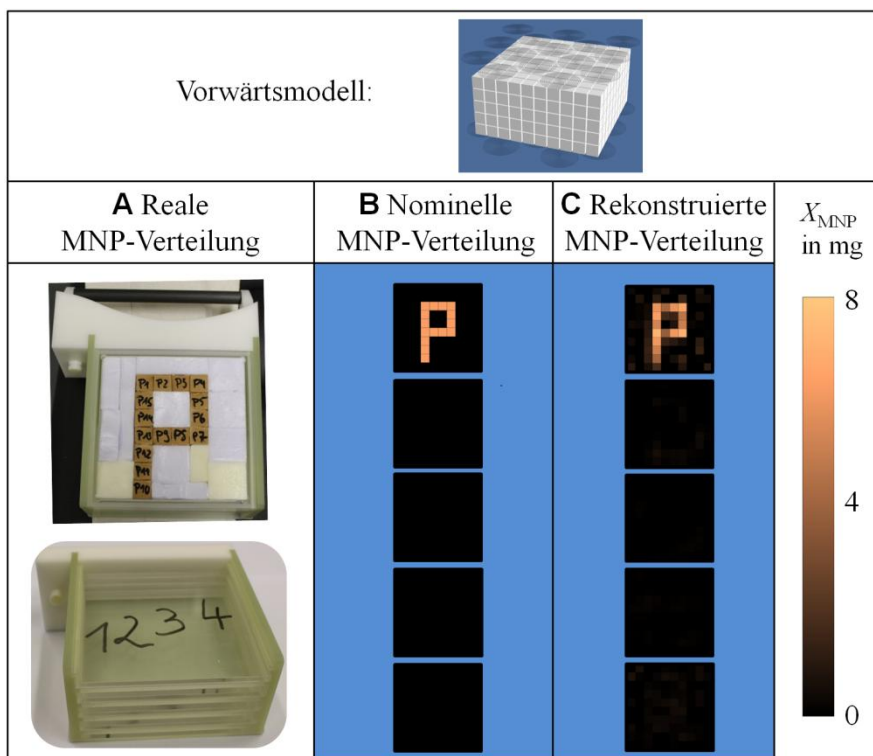


Abbildung 2.5: Drei Terminologien für MNP-Verteilungen in der MRX-Tomographie: **A**) Photographien eines MNP-Supports (Aufsicht und Sicht von der Seite) mit einer realen MNP-Verteilung. Diese besteht aus Plexiglasplatten in horizontalen Ebenen 1-4. In der Ebene 5 befindet sich ein P förmiges MNP-Muster aus insgesamt 15, mit MNP beladenen Gipswürfeln ( $l=12$  mm,  $X_{\text{MNP}}=6.4$  mg). Diese Verteilung wird im Vorwärtsmodell (hier ohne Sensorsystem) durch ein  $k=(10N_x \times 10N_y \times 5N_z)$  Voxelgitter mit einem Voxelvolumen von  $1.72$  cm<sup>3</sup> diskretisiert. **B**) Nominelle MNP-Verteilung  $X_{\text{MNP, nom}}$  durch Farbzunordung der MNP-Menge  $X_{\text{MNP, nom}}$  eines jeden MNP-Würfels in Abhängigkeit der Voxelposition  $\mathbf{r}_k'$ . Horizontale Voxel Ebenen ( $N_z$ ) sind übereinander angeordnet. **C**) Mittels Minimum-Norm-TSVD Verfahren rekonstruierte MNP-Verteilung.

Das „P“ ist aus insgesamt 15 MNP beladenen Würfeln ( $X_{\text{MNP}}=6.4$  mg) der Kantenlänge  $l=1.2$  cm zusammengesetzt. In einem Phantom (Kapitel 3.1.3) wird damit einer von fünf horizontalen Einschüben zur Anordnung von MNP beladen. Es ist homogen mit MNP beladen und weist dabei einen scharfen Übergang in unbeladene Bereiche auf. Diese Anordnung modelliert z.B. die MNP-Verteilung in einer Leber einige Zeit nach der MNP-Injektion und basiert auf den Beobachtungen präklinischer Studien. In diesen konnte in der Leber eine recht homogene MNP-Beladung nachgewiesen werden [97], während im umgebenden Gewebe der Leber keine oder wesentlich geringere MNP-Anhäufungen zu finden sind.

Zur Abtastung dieser realen MNP-Verteilung wurde im MRX-Tomographie-Vorwärtsmodell ein Voxelgitter von  $k=(10N_x \times 10N_y \times 5N_z)$  mit einem Voxelvolumen  $V_k=1.72$  cm<sup>3</sup> gewählt. In den jeweils äußersten Voxeln der Verteilung in  $N_x$  und  $N_y$  ist keine Anordnung von realen MNP möglich. Diese werden zur Kompensation von



Randeffekten des Minimum-Norm Schätzers benötigt [57], [98]. Sind im Gegensatz zum „P“ Lage und Ausdehnung der realen MNP-Verteilung nicht bekannt, muss die Anzahl der Kompensationsvoxel deutlich höher gewählt werden [98].

Mit dem gewählten Voxelgitter stimmen die nominellen MNP-Mengen, deren Schwerpunkte  $\mathbf{r}_k'$  in den Zentren der MNP beladenen Würfel liegen, mit den MNP-Mengen der jeweiligen Würfel überein. Zur Darstellung von nomineller ( $\mathbf{X}_{\text{MNP, nom}}$ ) und rekonstruierter MNP-Verteilung ( $\mathbf{X}_{\text{MNP, est}}$ ) wird jeder MNP-Menge ein Farbwert innerhalb einer festgelegten Skala zugeordnet und die einzelnen Bildpixel in Abhängigkeit der Voxelpositionen  $\mathbf{r}_k'$  angeordnet. Zur gemeinsamen Darstellung mehrerer horizontaler Schichten (Voxelebenen  $N_z$ ) in einem Bild werden die einzelnen Rekonstruktionsebenen übereinander angeordnet. Negative MNP-Mengen, die physikalisch nicht plausibel sind, werden in der Rekonstruktionsdarstellung nicht berücksichtigt. Ein positiver Schwellwert, der z.B. in der Darstellung von Ergebnissen der orts aufgelösten MRX [59] oder von EEG/MEG-Rekonstruktionen genutzt wird [99], sowie eine Filterung der Bilder wurden nicht verwendet.

Soll eine räumliche Auflösung im Voxelgitter gewählt werden, die sich vom realen Würfelgitter unterscheidet, muss eine neue nominelle MNP-Verteilung  $\mathbf{X}_{\text{MNP, nom2}}$ , z.B. durch ein Volumenresampling von  $\mathbf{X}_{\text{MNP, nom}}$ , bestimmt werden. Die Relaxationssignale sind von der MNP-Gesamtmenge in der Verteilung abhängig. Diese muss auch nach dem Volumenresampling erhalten bleiben, was bei Standardinterpolationsverfahren der Bildverarbeitung wie z.B. der trilinearen Interpolation nicht der Fall ist. Zur Erhaltung der MNP-Gesamtmenge wurde daher ein konservatives Volumensampling gewählt [100], [101], das die Voxelvolumina  $V_i$  und die Positionen  $\mathbf{r}_i''$  der neuen Voxel berücksichtigt. Das kann mathematisch über eine Wichtungsmatrix  $\mathbf{M}_{i, k}$  erfolgen, in der der Anteil jedes Voxels ( $V_k(\mathbf{r}_k') \cap V_i(\mathbf{r}_i'')$ )/ $V_k$  am Würfelvolumen bestimmt wird. Die Multiplikation mit  $\mathbf{X}_{\text{MNP, nom}}$  liefert

$$\mathbf{X}_{\text{MNP, nom2}} = \mathbf{M}_{i, k} \mathbf{X}_{\text{MNP, nom}} \quad , \quad (2.19)$$

so dass die nominelle MNP-Gesamtmenge der Verteilung nicht verändert wird.

### 2.3.4 Anregungssequenzen

Zur Erzeugung des Magnetfeldes mit den einzelnen Anregungsspulen eines MRX-Tomographieaufbaus sind verschiedene Arten von Anregungssequenzen möglich. Dabei lässt sich zwischen der MRX-Tomographie mit sequentieller Anregung und alternativen Anregungssequenzen unterscheiden.

#### Sequentielle Anregung

In der MRX-Tomographie mit sequentieller Anregung wird pro MRX-Messung eine Anregungsspule zur Erzeugung des Magnetfeldes genutzt [65], [66]. Dabei werden die

einzelnen Spulen der Sequenz nacheinander verwendet, um die MNP-Verteilung zur Relaxation anzuregen. Die Gesamtmessdauer der sequentiellen MRX-Tomographie wird daher wesentlich von der Anzahl der Anregungsspulen, sowie den MRX-Parametern Mess- ( $t_{\text{mess}}$ ) und Magnetisierungszeit ( $t_{\text{mag}}$ ) bestimmt.

### Alternative Anregungssequenzen

In der Literatur werden alternative Anregungssequenzen vorgeschlagen, in denen pro MRX-Messung mehrere Anregungsspulen gemeinsam zur Erzeugung des Magnetfeldes genutzt werden [86], [102], [103]. Diese sollen eine schnelle Bildgebung größerer Untersuchungsbereiche erlauben. Eine Erstellung dieser Sequenzen wird entweder randomisiert [103], basierend auf der Geometrie des Messaufbaus (sensitivitätsgewichtet) [86], oder anhand von Vorwissen über die Nanopartikelverteilung [102] vorgeschlagen.

Beide Anregungssequenzen sollen in dem zu entwickelnden MRX-Tomographiesystem realisiert (Kapitel 3.2) und verglichen (Kapitel 6.3) werden.

## 2.4 Bewertungsgrößen der Rekonstruktionsqualität

### 2.4.1 Räumliche Sensitivität und Konditionsmaß

Im Folgenden sollen quantitative Maße zur Bewertung des inversen Problems sowie der Rekonstruktionsqualität von MRX-Tomographiebildern festgelegt werden. Diese sollen neben der visuellen Bewertung der Rekonstruktion, für die scharfe Konturen oder bestimmte Raster in den Phantomen vorgesehen werden [104], [105], eine objektive Bewertung der Rekonstruktionsqualität ermöglichen.

Bereits vor einer MRX-Tomographiemessung können anhand der Systemmatrix  $\mathbf{L}_{SC}$  (Gleichung (2.13)) Aussagen über die zu erwartende Rekonstruktionsqualität im MRX-Tomographieaufbau getroffen werden. Unsicherheiten des MRX-Tomographieaufbaus (Rauschen, Positions- und numerische Unsicherheiten) werden bei dieser Analyse jedoch nicht berücksichtigt. Beispielsweise können dafür die räumlichen Sensitivitäten [66], [86] von  $\mathbf{L}_{SC}$  bewertet werden. Crevecoeur et al. [66] bestimmten anhand hoher räumlicher Sensitivitäten Regionen innerhalb des Messvolumens („Regions of accuracy“), in denen eine hohe Rekonstruktionsqualität erwartet wird.

Die **räumliche Sensitivität**  $S_k$  des  $k$ -ten Voxel ist definiert als

$$S_k = \sum_{s=1}^N \|\mathbf{L}_{SC, sk}\| \quad . \quad (2.20)$$

Anschaulich wird diese bestimmt, in dem innerhalb des  $k$ -ten Voxel eine MNP-Beladung von  $X_{\text{MNP}}=1$  kg in Gleichung (2.10) angenommen wird. Unter dieser Annahme werden die Relaxationsamplituden für alle zur Verfügung stehenden Anregungsspu-

len an den Orten der Sensoren berechnet und deren Beträge aufsummiert. Die räumliche Sensitivität  $S_k$  gibt damit den Einfluss der MNP im  $k$ -ten Voxel am Messergebnis an.

Weiterhin wird häufig die Konditionszahl genutzt, um lineare inverse Probleme zu beurteilen. Diese wird als Verhältnis von größtem ( $\sigma_1$ ) zu kleinstem ( $\sigma_k$ ) Singulärwert der Systemmatrix  $\mathbf{L}_{SC}$  bestimmt. Eine sehr hohe Konditionszahl (z.B.  $>10^6$ ) zeigt ein hohes Maß linearer Abhängigkeiten der Systemgleichungen von  $\mathbf{L}_{SC}$  an und man spricht von einem *schlecht-gestellten*, inversen Problem (vgl. Kapitel 2.3.3).

Allerdings wirken sich numerische Unsicherheiten bei der Berechnung der Pseudoinversen besonders stark auf den geringsten Singulärwert  $\sigma_k$  aus [57]. Weiterhin wird  $\sigma_k$  bei der Rekonstruktion mit einem Minimum-Norm-TSVD Verfahren nicht berücksichtigt. Aus diesem Grund führen Eichardt et al. [57], [106] ein allgemeineres **Konditionsmaß**  $\rho(\mathbf{L})$  ein. Dieses wird aus dem Verhältnis von größtem Singulärwert und den Mittelwert aller Singulärwerte

$$\rho(\mathbf{L}) = \frac{\sigma_1(\mathbf{L})}{1/k \sum_{i=1}^k \sigma_i(\mathbf{L})} = \left( \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \frac{\sigma_i(\mathbf{L})}{\sigma_1(\mathbf{L})} \right)^{-1} \quad (2.21)$$

gebildet. Ist dieser Wert gering (nahe 1) weisen Zeilen (sensor- und spulenbezogen) und Spalten (voxelbezogen) von  $\mathbf{L}_{SC}$  eine geringe Korrelation auf und es wird eine hohe Rekonstruktionsqualität erwartet.

#### 2.4.2 Korrelationskoeffizient und MNP-Mengendifferenz

Ein häufig genutztes Maß zur Bewertung der Rekonstruktionsqualität in der Bildgebung von MNP-Verteilungen ist der **Korrelationskoeffizient**  $R$  zwischen  $\mathbf{X}_{MNP, \text{nom}}$  und  $\mathbf{X}_{MNP, \text{est}}$  [43], [60], [107], [108]. Dieser ist ein Maß für den linearen Zusammenhang (der Ähnlichkeit) beider MNP-Verteilungen:

$$R = \frac{\sum_k (X_{MNP, \text{nom}, k} - \bar{X}_{MNP, \text{nom}}) \cdot (X_{MNP, \text{est}, k} - \bar{X}_{MNP, \text{est}})}{\sqrt{\left[ \sum_k (X_{MNP, \text{nom}, k} - \bar{X}_{MNP, \text{nom}})^2 \right] \cdot \left[ \sum_k (X_{MNP, \text{est}, k} - \bar{X}_{MNP, \text{est}})^2 \right]}} \quad (2.22)$$

Im Idealfall sind die nominelle und rekonstruierte MNP-Verteilung identisch. Für diesen Fall wird ein Korrelationskoeffizient  $R=1$  erreicht. In der Praxis liegen jedoch veräuschte Messdaten vor, und zur Lösung des *schlecht-gestellten* inversen Problems muss regularisiert werden. Daher sind Abweichungen zwischen nomineller und rekonstruierter MNP-Verteilung zu erwarten, wobei  $R$  mit zunehmender Abweichung sinkt.

Ein weiteres integrales Maß bei der MRX-Tomographiebildung ist die Summe der quantifizierten **MNP-Mengendifferenz**  $X_{diff}$ , also die relative Differenz zwischen nomineller und rekonstruierter MNP-Gesamtmenge:

$$X_{diff} = 100 \cdot \left( \frac{\sum_k X_{MNP, est} - \sum_k X_{MNP, nom}}{\sum_k X_{MNP, nom}} \right) . \quad (2.23)$$

Das Bewertungsmaß  $X_{diff}$  kann über die Phantomversuche der MRX-Tomographie hinaus auch in der späteren biomedizinischen Anwendung genutzt werden, da auch dort die injizierte MNP-Gesamtmenge im Körper bekannt ist.

## 3 Entwicklung des MRX-Tomographieaufbaus

### 3.1 Nanopartikelphantom

#### 3.1.1 Vorüberlegungen und technische Anforderungen

Eine notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Bildgebungseigenschaften eines MRX-Tomographieaufbaus sind flexible und reproduzierbare MNP-Phantome. Diese sollen medizinisch relevante Parameter von Kleintieren in MNP-basierten Krebstherapien abbilden, da die Entwicklung dieser Verfahren derzeit Gegenstand intensiver, präklinischer Forschung ist [19], [21], [23], [97]. Für ein solches Phantom sollen zunächst einige wichtige Parameter identifiziert werden. Relevante geometrische und physiologische Parameter wurden dabei von Wiekhorst et al. [55] entnommen. In dieser Studie wurde die MNP-Verteilung in Kaninchen-Tumormodellen [109] nach einer Drug Targeting Behandlung mit der orts aufgelösten MRX untersucht.

Die Ausdehnung des Phantoms soll die Größenverhältnisse eines liegenden Kaninchens widerspiegeln. In den in-vivo Untersuchungen zeigten sich zwei räumlich voneinander getrennte Schwerpunkte in der Nanopartikelverteilung: einer in der Thoraxregion (Leber, Milz, Lunge) und einer in der Tumorregion (Tumor und Einstichstelle) am Hinterlauf des Kaninchens [55], [110]. Daher sollen im Kaninchenphantom zwei räumlich getrennte Regionen (Thorax-, Hinterlaufbereich) zur Bereitstellung von MNP-Verteilungen vorhanden sein. Durch eine Verbindung der beiden Regionen soll die Nachbildung von Blutgefäßen erfolgen. In jeder Region soll die Bereitstellung definierter MNP-Verteilungen flexibel und reproduzierbar mit klinisch relevanten Beladungen im Milligrammbereich [21], [55] möglich sein. Diese sollen in Geometrie und MNP-Menge innerhalb kleiner Volumina ( $\text{cm}^3$ -Bereich) bekannt sein. Daher soll eine MNP-Verteilung aus einer Vielzahl von Untereinheiten in Form von Würfeln zusammengesetzt werden. Diese Würfel sollen folgende Eigenschaften aufweisen:

- W1)** Langzeitstabilität
- W2)** definierte Geometrie und Volumina ( $\text{cm}^3$ -Bereich)
- W3)** homogene MNP-Beladung
- W4)** leicht in hoher Stückzahl zu fertigen

Der Phantomkörper soll keine Rückstände ferri- oder ferromagnetischer Materialien enthalten, die störende remanente Signaleinträge in den magnetischen Messungen liefern.

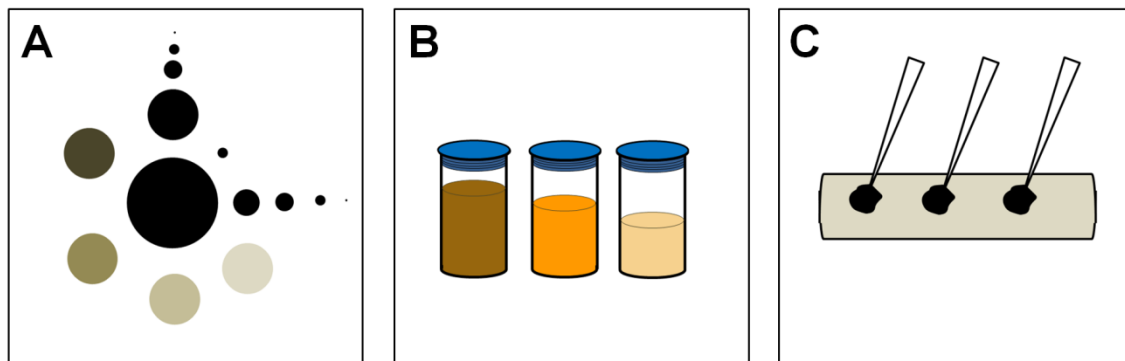


Abbildung 3.1: Derzeitig verwendete MNP-Phantome in Bildgebungsverfahren mit **Variante A**) ungebundene MNP in Lochrasterphantomen, **Variante B**) gebundene MNP in Probengefäßen und **Variante C**) in biologische Matrices injizierte MNP.

Diamagnetische Materialien müssen dagegen nicht berücksichtigt werden, da diese wie auch das diamagnetische Körpergewebe keinen Signalbeitrag in der MRX liefern. Ohne anliegendes Magnetfeld gibt es weder diamagnetische noch paramagnetische Signalbeiträge. Weiterhin ist eine genaue räumliche Zuordnung zwischen Phantom und Sensoren zur Rekonstruktion der MNP-Verteilung erforderlich. An das Phantom werden daher folgende Anforderungen gestellt:

- P1*) Form und Geometrie eines Kaninchen-Tumormodells
- P2*) reproduzierbare und flexible Anordnung von MNP-Verteilungen
- P3*) Zuordnung zwischen Phantom und Sensoren möglich
- P4*) keine ferri- oder ferromagnetischen Verunreinigungen im Material

### 3.1.2 Zusammenstellung definierter Nanopartikelverteilungen

#### Nanopartikelverteilungen aus der Literatur

Die Würfel ließen sich anhand der in Abbildung 3.1 schematisch dargestellten Beispiele für derzeit verwendete MNP-Phantome realisieren. In der Literatur lassen sich derzeit drei unterschiedliche Kategorien finden. Es wird zwischen Lochrasterphantomen (**Variante A**) [30], [105], immobilisierten Partikeln in Probengefäßen (**Variante B**) [60] und eingebetteten Partikeln in biologischen Matrices (**Variante C**) [43] unterschieden.

Lochrasterphantome (**Variante A**) sind etablierte Phantome in der MRT und CT (z.B. [111], [112]) und werden wie z.B. im MPI auch für die MNP-Bildgebung eingesetzt [36], [113]. In diesen werden suspendierte Nanopartikel in Bohrungen unterschiedlicher Volumina und Geometrie gefüllt. Phantome dieser Art sind flexibel und kostengünstig zu fertigen, sind jedoch aufgrund einer Verdunstung der Suspension, sowie Sedimentationseffekten der MNP kurzzeitstabil.

Zur Herstellung immobilisierter MNP (**Variante B**) werden die Partikel in verschiedenen Matrices (beispielsweise Mannitol, Agarose, Gips) gebunden und in Probengefäßen versiegelt (z.B. [47], [60]). Im Herstellungsprozess liegen diese Proben im flüssigen Aggregatzustand vor und können flexibel in definierte Formen gegossen werden. Nach dem Aushärtungsprozess behalten sie diese Form bei und sind langzeitstabil einsetzbar.

Zur Herstellung biologischer MNP-Proben wird die MNP-Suspension direkt in biologische Matrices wie beispielsweise Fleischprodukte [43] oder Pflanzenarten injiziert (**Variante C**). Diese Proben sind nicht langzeitstabil und die resultierende MNP-Verteilung in der Matrix ist nicht kontrollierbar. Daher wurde **Variante B** für weitere Betrachtungen gewählt (**W1**). Für die Untersuchung der bindungsspezifischen MRX-Tomographie (Kapitel 6.2) wurde trotz der Kurzzeitstabilität auch **Variante A** berücksichtigt, um auch Brownsche Relaxationsprozesse in der MRX-Tomographie betrachten zu können.

### **Herstellung und Qualitätskontrolle der MNP-Würfel für die MRX-Tomographie**

Die MNP-Würfel nach **Variante B** wurden mit MNP der Firma Berlin Heart GmbH, Deutschland mit einer Eisenkonzentration von  $c(\text{Fe})=0.9 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$  hergestellt. Diese wurden in einer Gipsmasse angerührt und zur Aushärtung in verschiedene Würfelformen gegossen. In einer Plexiglasform können gleichzeitig 12 MNP-Würfel eines Volumens  $V=1 \text{ cm}^3$  aus nur einem MNP-Gipsmasseansatz gegossen werden. Eine Silikonform ermöglicht sogar die gleichzeitige Herstellung von insgesamt 72 MNP-Würfeln des Volumens  $V=1.72 \text{ cm}^3$  ( $l=1.2 \text{ cm}$ ) (**W2** und **W4**).

Nach dem Aushärten wurde die MNP-Menge  $X_{\text{MNP}}$  jedes Würfels mit dem MRX-Spektrometer unter Nutzung der Standardparameter aus Kapitel 2.2.1 bestimmt. Die Quantifizierung erfolgte über eine Referenzprobe aus  $100 \mu\text{l}$  MNP bekannter MNP-Menge  $X_{\text{MNP, ref}}=0.11 \text{ mg}$ , die innerhalb eines  $150 \mu\text{l}$  Probengefäßes in Gips immobilisiert wurde. Zur Bestimmung der Relaxationsamplituden wurde das Zeitintervall  $\langle t_1=200 \mu\text{s}, t_2=0.5 \text{ s} \rangle$  genutzt. Weiterhin wurde die Homogenität der MNP-Beladung innerhalb fünf einzelner MNP-Würfel untersucht, in dem diese in insgesamt acht kleinere Teilwürfel geteilt wurden. Die Quantifizierung der MNP-Mengen in den Teilwürfeln und die Division durch deren gravimetrisch ermittelten Massen lieferte die MNP-Konzentration. Die Abweichungen der Konzentration in den Teilwürfelmengen gegenüber den MNP-Würfeln lag über alle Stichproben bei unter 2% (**W3**). Mit dieser Untersuchung konnte eine sehr gute Homogenität der MNP-Beladung in den Würfeln nachgewiesen werden.

#### **3.1.3 Kaninchenphantom**

Für die reproduzierbare, räumliche Anordnung der MNP-Würfel wurde ein Phantom konzeptioniert, das an die Geometrie und Form eines auf der Seite liegenden Kaninchens angepasst wurde [110] (**PI**).

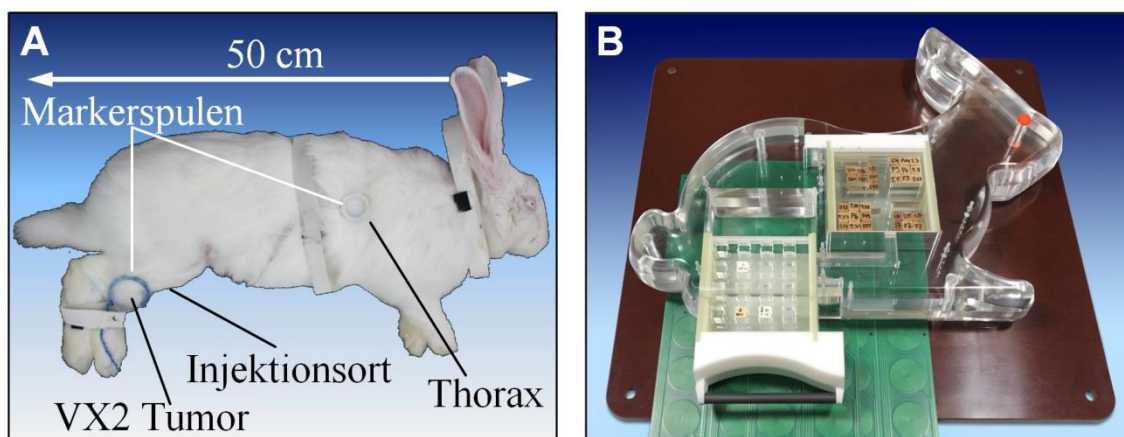


Abbildung 3.2: Photographie eines in-vivo Kaninchens nach MDT Behandlung (A) und des entwickelten Phantomkörpers mit der Geometrie und Form eines solchen Kaninchens (B) (Kaninchenphantom). A) Kaninchen mit VX2 Tumor am Hinterlauf, dem Injektionsort (femorale Arterie) zur Verabreichung der mit Chemotherapeutikum funktionalisierten MNP-Suspension und der Thoraxregion. Zwei Markerspulen dienen zur Ortung der Position von Tumor- und Thoraxregion in den magnetischen Messungen. B) Kaninchenphantom mit zwei baugleichen MNP-Supports an den ROIs Tumor (Hinterlauf) und Thorax ( $V=600\text{ cm}^3$ ) zur reproduzierbaren Anordnung von MNP-Verteilungen. In beiden Schubkastensystemen können die MNP-Würfel in fünf horizontalen Ebenen angeordnet werden. Eine Aussparung, die beide Supports verbindet, dient der Modellierung MNP-beladener Blutgefäße. Bohrungen auf der Ober- und Unterseite des Phantoms erlauben das Anbringen von Marker- und Anregungsspulen.

Zum Vergleich ist in Abbildung 3.2A ein Kaninchen aus der Studie von Wiekhorst et al. [55] dargestellt, dem am Hinterlauf ein squamöses VX2 Karzinom implantiert wurde [109]. Während dem MDT wurden dem Kaninchen 2 ml einer MNP-Suspension (12 mg MNP), die mit einem Chemotherapeutikum (Mitoxantron) funktionalisiert wurde, in die femorale Arterie injiziert (Injektionsort). Das MDT wurde über 90 Minuten mit einem starken Magnetfeldgradienten (72 T/m) am Ort des Tumors durchgeführt [109]. Mittels orts aufgelöster MRX wurden einen Tag nach dem MDT 1.2 mg der MNP im Tumor- und 7.2 mg im Thoraxbereich ermittelt [55], [110]. Auch im Einspritzbereich wurden 4.3 mg MNP nachgewiesen [55], [110].

Das Kaninchenphantom (Abbildung 3.2B) wurde an die Geometrie des Kaninchens angepasst. Es besteht aus fünf übereinander angeordneten Plexiglasplatten mit der Länge von 50 cm, der Breite von 40 cm und einer Gesamthöhe von 7.5 cm. Ebenfalls die Form des Kaninchens (Rumpf, Hinter- und Vorderläufe, Kopf) wurde berücksichtigt, um eine Unterscheidung der beiden Regions-of-Interest (ROIs) Thorax und Tumor am Hinterlauf des Kaninchens zu ermöglichen. Mittels der in Abbildung 3.3 dargestellten Schubkastensysteme aus glasfaserverstärktem Kunststoff (GFK) können die MNP-Würfel innerhalb der ROIs flexibel und reproduzierbar eingebracht werden.



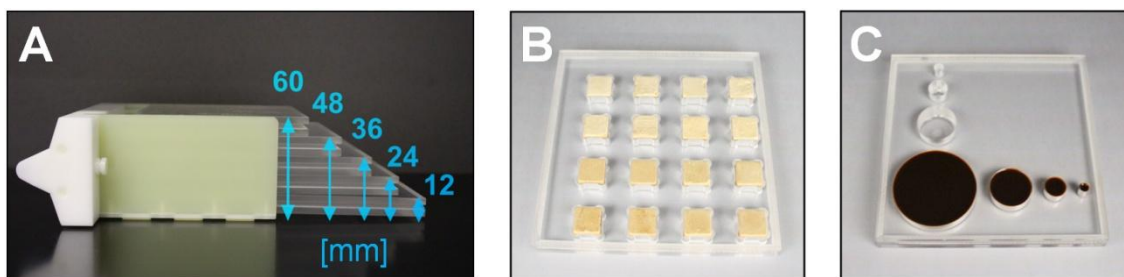


Abbildung 3.3: Einer der beiden MNP-Supports des Kaninchenphantoms. **A)** Die fünf horizontalen Einschübe des Supports mit einer Höhe von jeweils 12 mm. **B)** Einschübe aus Plexiglas zum Einbringen in die Supports mit verschiedenen Aussparungen im Raster von  $1.72 \text{ cm}^3$  zum Einbringen der MNP-Würfel und **C)** runde Aussparungen ( $V=200 \text{ }\mu\text{l} - 5 \text{ ml}$ ) zum Einbringen von flüssigen MNP-Suspensionen.

In den beiden baugleichen MNP-Supports ist eine Anordnung der Würfel über fünf horizontale Ebenen möglich. Eine Aussparung, die beide ROIs verbindet, kann zur Modellierung von MNP-beladenen Blutgefäßen genutzt werden.

Die Dimension der Einschübe beträgt  $10 \times 10 \times 6 \text{ cm}^3$ , womit jeder MNP-Support mit insgesamt 320 MNP-Würfeln der Kantenlänge  $l=1.2 \text{ cm}$  bestückt werden kann ( $8N_x \cdot 8N_y \cdot 5N_z$ ). Die Zuordnung der räumlichen Lage von Support und Sensorsystem soll über Markerspulen erfolgen, deren Position in den magnetischen Messungen lokalisiert werden kann. Diese werden mittels Nygonschrauben in den Bohrungen von oberer und unterer Plexiglasplatte des Phantoms angebracht (**P3**).

Für eine präzise räumliche Anordnung der MNP-Verteilung in den Einschüben wurden die in Abbildung 3.3B und C dargestellten Passformen konzipiert. Diese erlauben eine flexible Anordnung der MNP-Würfel in einem festen Raster von  $1.72 \text{ cm}^3$ . In diesem Raster können die MNP-Würfel z.B. in Schachbrettmustern verschiedener Blockgrößen (von einer Würfel Blöcken bis zu  $3 \times 3$  Würfel Blöcke) oder als MNP-Suspensionen in Passformen mit ovalen und runden Aussparungen ( $V=200 \text{ }\mu\text{l} - 5 \text{ ml}$ ) eingebracht werden (**P2**).

Der Phantomkörper wurde aus dem Kunststoff Polymethylmethacrylat (PMMA, Plexiglas) gefertigt, der aufgrund einer hohen magnetischen Reinheit häufig für MRT Phantome genutzt wird [105]. Mit dem PTB-304 Vektormagnetometer (Kapitel 2.2) wurde das Rohmaterial auf ferromagnetische Einschlüsse geprüft und ausschließlich Materialien verwendet, für das kein magnetisches Moment nachgewiesen werden konnte (**P4**). Die Fertigung erfolgte mit einem Hochgeschwindigkeits-Fräsplottter der PTB-Kunststoffwerkstatt, um auch im Fertigungsprozess ferromagnetischen Abrieb zu vermeiden.

## 3.2 MRX-Tomographiesystem

### 3.2.1 Übersicht

In der MRX-Tomographie soll eine MNP-Verteilung nacheinander mit verschiedenen, inhomogenen Magnetfeldern zur Relaxation angeregt werden (vgl. Kapitel 2.3). Die experimentelle Umsetzung dieser Idee erfolgt über ein geeignetes MRX-Tomographiesystem.

Prinzipiell besteht ein MRX-Tomographiesystem, wie in Abbildung 3.4 dargestellt, aus einem Magnetisierungssystem, sowie dem Steuer- und Sensorkreis.

Ein Personal Computer (PC) dient im Steuerkreis als Eingabemöglichkeit für die Parameter der MRX-Tomographiemessung: Magnetisierungs- ( $t_{\text{mag}}$ ), Tot- ( $t_{\text{delay}}$ ) und Messzeit ( $t_{\text{mess}}$ ), Magnetisierungsstrom  $I_{\text{mag}}$ , Anzahl der MRX-Messungen  $N_{\text{MRX}}$ , zu schaltende Spulen pro MRX-Messung  $N_{\text{Sp}}$  und Abtastfrequenz der Datenerfassung  $f_s$ .

Diese Parameter werden von einer Kontrolleinheit des MRX-Tomographiesystems umgesetzt.

Der Steuerkreis startet die Datenerfassung des PTB-304 Vektormagnetometers (Kapitel 2.2) und synchronisiert über mehrere MRX-Messungen das Magnetisierungssystem und den Sensorkreis. Während der Magnetisierungsphase werden die Sensorelektroniken im „Reset-Modus“ betrieben und nach der Totzeit  $t_{\text{delay}}$  für die Zeit  $t_{\text{mess}}$  in den empfindlichen „FLL-Modus“ gesetzt. Der Steuerkreis sollte dabei möglichst galvanisch (z.B. optisch) vom Magnetisierungssystem und dem Sensorkreis getrennt sein. Dadurch sollen ungewollte Erdschleifen vermieden und transiente Störsignale in den magnetischen Messungen, z.B. durch die Schaltnetzteile im Steuerkreis, reduziert werden.

Dies erforderte die Entwicklung eines Magnetisierungssystems, das modular aufgebaut wurde, um einzelne Komponenten des Systems mit geringem technischen Aufwand um- oder aufrüsten zu können. An diese Komponenten werden im Folgenden besondere Anforderungen gestellt, da sich das Magnetisierungssystem innerhalb des HF-Schirms des BMSR-2 befindet und über die Anregungsspulen bis in die magnetische Schirmung verläuft.

Eine dieser Komponenten ist das Stromschaltmodul, das den Magnetisierungsstrom bereitstellen und diesen nach der Zeit  $t_{\text{mag}}$  mit einem geeigneten Abschaltkreis möglichst schnell wieder abschalten soll. Der zeitliche Verlauf des Magnetisierungsstromes  $I_{\text{mag}}$  soll zur späteren Datenauswertung von der Datenerfassung aufgezeichnet werden. Das Verteilermodul soll eine flexible Verteilung des Magnetisierungsstromes auf die einzelnen Anregungsspulen gewährleisten.

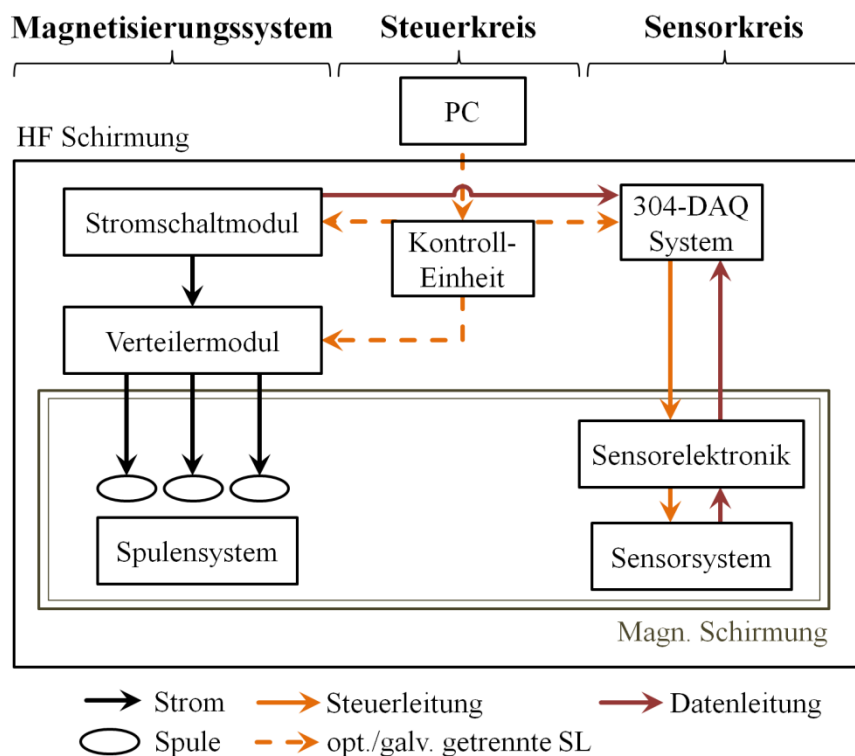


Abbildung 3.4: Prinzipschaltbild des MRX-Tomographiesystems; Ein Steuerkreis regelt das Magnetisierungssystem und den Sensorkreis über galvanisch getrennte Steuerleitungen (SL). Das Magnetisierungssystem besteht aus einem Stromschaltmodul (Stromquelle und Abschaltkreis) und einem Verteilermodul. Der Sensorkreis beinhaltet das Datenaufnahmesystem des 304 Vektormagnetometers (304-DAQ System) mit den Sensorelektroniken und den SQUID-Sensoren.

Die inhomogenen Magnetfelder der MRX-Tomographiesequenz sollen von einem Spulensystem bereitgestellt werden, das sich unterhalb des Sensorsystems innerhalb der magnetischen Schirmung befindet.

Die Regelung des MRX-Tomographiesystems durch den Steuerkreis erforderte die Entwicklung einer Steuersoftware, die mit dem Programm LabView® implementiert wurde. Diese soll in den vorhandenen Sensorkreis und das entwickelte Magnetisierungssystem integriert werden.

### 3.2.2 Technische Anforderung an das Magnetisierungssystem

Im Folgenden werden die Anforderungen an das Magnetisierungssystem des MRX-Tomographiesystems festgelegt:

Diese werden von der Empfindlichkeit des Sensorsystems (SQUID  $10^{-15} \text{ T} \cdot \text{Hz}^{-1/2}$ ) und den Materialeigenschaften der MNP bestimmt. Die Detektion von Relaxationssignalen der MNP im Bereich von  $10^{-12}$ - $10^{-9} \text{ T}$  [70] bedingt ein entsprechend rauscharmes Magnetisierungssystem, das für den Betrieb in einer magnetisch geschirmten Umgebung geeignet ist.

## Das Stromschaltmodul

Die exponentielle Abnahme des Relaxationssignals über die Zeit bewirkt einen hohen Signalverlust durch technische Totzeiten  $t_{\text{delay}}$ , die für das Abklingen des angelegten Magnetfeldes von  $10^{-5}$ - $10^3$  T bis unterhalb der Sensorrauschgrenze benötigt werden. Für Impulsdauern von  $t_{\text{mag}}=1$  s werden daher typischerweise Totzeiten unter 200  $\mu\text{s}$  gefordert [45], [70], [74]. Allerdings können durch eine längere Magnetisierungszeit ( $t_{\text{mag}}=60$  s) auch größere Partikelfractionen im Ensemble zur Relaxation angeregt werden, wodurch z.B. eine Totzeit  $t_{\text{delay}}=5$  s kompensiert werden kann [55], [56]. Vorhandene Magnetisierungssysteme ( $t_{\text{mag}}=0.01$ – $4$  s oder  $t_{\text{mag}}=60$  s) gestatten jedoch nur die Wahl bestimmter Zeiten  $t_{\text{mag}}$ , weshalb dieser Parameterraum in der SQUID-Relaxometrie bisher nicht flexibel genutzt werden konnte. Daher werden variable Magnetisierungszeiten  $t_{\text{mag}}$  gefordert. Weiterhin sollte der Magnetisierungsstrom  $I_{\text{mag}}$  für die quantitative Bildgebung möglichst präzise einstellbar und zeitlich stabil sein.

Zur Reduktion elektromagnetischer Störungen und zur Vermeidung von Potentialdifferenzen zwischen den Komponenten des Magnetisierungssystems soll das Stromschaltmodul galvanisch vom Steuerkreis getrennt und mit Akkumulatoren betrieben werden.

Bei der MRX-Tomographie kann die Magnetisierung der MNP im Gegensatz zur orts aufgelösten MRX [55], [56] innerhalb des geschirmten Raumes stattfinden, da die Kammerwände aufgrund der inhomogenen, lokalen Magnetfelder nicht aufmagnetisiert werden. Allerdings wird das PTB-304 Vektormagnetometer von anderen Gruppen für die Erfassung niederfrequenter Magnetfelder genutzt [114]. Deshalb ist zusätzlich eine Magnetisierung des Dewarmaterials zu vermeiden. Die zulässige magnetische Flussdichte am Ort des Dewars wurde in der Größenordnung des statischen Erdfeldes von  $10^{-4}$  T festgelegt. Zur Erzeugung dieser Flussdichteamplituden in wenigen Zentimetern Entfernung zu einer Anregungsspule, wurde mit Gleichung (2.9) aus Kapitel 2.3.2 eine Magnetisierungsstromstärke von etwa  $I_{\text{mag}}=\pm 1$  A abgeschätzt. Aus diesen Überlegungen wurden folgende Anforderungen an das Stromschaltmodul abgeleitet:

- SM1)** bekannter und zeitstabiler Strom mit geringem Stromrauschen ( $<0.1\%$ )
- SM2)** flexible Mess- und Magnetisierungszeiten
- SM3)** Magnetisierungsamplituden im oberen Mikrotelabereich ( $I_{\text{mag}}$  bis zu  $\pm 1$  A)
- SM4)** schnelles Abschalten der Magnetfelder im Mikrosekundenbereich
- SM5)** Batteriebetrieb
- SM6)** galvanische Trennung vom Steuerkreis
- SM7)** elektromagnetische HF-Störentkopplung durch Aluminiumgehäuse

### Das Verteilermodul

Das Verteilermodul soll den Magnetisierungsstrom in einer vorgegebenen Reihenfolge auf die einzelnen Anregungsspulen weiterleiten. Für die MRX-Tomographie mit alternativen Anregungssequenzen (Kapitel 2.3.4) muss dabei sichergestellt werden, dass auch bei einer gleichzeitigen Magnetisierung der MNP-Verteilung mit mehreren Anregungsspulen, die Magnetisierungsstromstärke  $I_{\text{mag}}$  in jeder Spule bekannt ist. Die Anzahl der Spulen  $P$  für die MRX-Tomographie variiert in der Literatur von  $P=45$  [66] bis  $P=85$  [65]. Daher wurde eine Anzahl von  $P>30$  Anregungsspulen festgelegt, die von dem System geregelt werden sollen. Für die präklinische Forschung mit festgelegter Narkosedauer ist eine flexible und zeitkritische Bereitstellung der Magnetfelder erforderlich. Zusätzlich sollten die Störbeiträge des Verteilermoduls in den magnetischen Messungen möglichst gering sein (s. Stromschaltmodul). Daher wurden die folgenden Anforderungen an das Verteilermodul gestellt:

- MM1*) flexible und automatisierte Schaltabfolge von mehr als 30 Spulen
- MM2*) gleichzeitige Stromversorgung mehrerer Spulen
- MM3*) genaue Kenntnis des Magnetisierungsstromes in jeder Spule
- MM4*) Magnetisierungsamplituden im oberen Mikrotreslabereich ( $I_{\text{mag}}$  bis zu  $\pm 1$  A)
- MM5*) galvanische Trennung vom Steuerkreis
- MM6*) elektromagnetische HF-Störentkopplung durch Aluminiumgehäuse

### Das Anregungsspulensystem

Die Feldbeschreibung der Magnetfelder nach Gleichung (2.9) aus Kapitel 2.3.2 soll möglichst genau mit dem tatsächlich erzeugten Magnetfeld übereinstimmen. Dieses wird sowohl für die Lokalisation (Ortung) der Anregungsspulen unter dem Sensorsystem, als auch für die MRX-Tomographierekonstruktion benötigt. Weitere Anforderungen wurden aus den bereits erwähnten Überlegungen abgeleitet:

- AS1*) flexible, kostengünstige Herstellung
- AS2*) reproduzierbare Fertigung (kleine Fertigungstoleranzen:  $\pm 5 \mu\text{m}$ )
- AS3*) definierte Anordnung mehrerer Spulen mit festem Bezugssystem
- AS4*) kompakte Geometrie
- AS5*) Magnetisierungsamplituden im oberen Mikrotreslabereich (bei  $I_{\text{mag}}=\pm 1$  A)
- AS6*) schnelles Abschaltverhalten, d.h. geringe Induktivität

Derzeit existiert kein kommerzielles Magnetisierungssystem, das diese Punkte in vollem Umfang erfüllt. Die messtechnische Umsetzung eines MRX-Tomographiesystems

erforderte daher die Entwicklung eines Magnetisierungssystems. Weiterhin wurde eine MRX-Tomographiesteuerungssoftware zur Regelung des zeitlichen Ablaufs der MRX-Messungen in einer Sequenz implementiert.

### 3.2.3 Entwicklung des steuerbaren Stromschaltmoduls des Magnetisierungssystems

#### Stromquellen aus der Literatur

Die Entwicklung eines Stromschaltmoduls für die MRX-Tomographie war erforderlich, da das vorhandene Stromschaltmodul des MRX-Spektrometers auf einer spannungsstabilisierten Schaltung basiert [70] und damit abhängig vom Spulenwiderstand  $R$  ist. Eine kontrollierte und reproduzierbare Bereitstellung von Magnetisierungsströmen für mehrere Anregungsspulen ist mit diesem System nicht möglich (vgl. *SM1*).

Stromstabilisierte Schaltungen mit einem geeigneten Abschaltkreis zum schnellen Abschalten der Magnetfelder werden z.B. in der MRX mit Fluxgatesensoren [115] oder in der Niedrigfeld-Magnetresonanztomographie (Low-Field NMR) [116]–[119] eingesetzt. In der Low-Field NMR werden dabei rauscharme Stromquellen zur Erzeugung von Magnetfeldern (Polarisations- und Detektionsfelder) in magnetisch geschirmter Umgebung benötigt. Im Gegensatz zur MRT werden in der Low-Field NMR Detektionsfelder im  $\mu\text{T}$ -Bereich verwendet und die Spin-Relaxationsprozesse mit SQUIDs detektiert. Daher wurde die Konzeption einer derartigen Stromquelle [120] übernommen und auf die Anforderungen der MRX-Tomographie abgestimmt.

#### Erweiterung einer rauscharmen Stromquelle zum Stromschaltmodul

Dafür wurde ein Abschaltkreis mit einer bipolaren Suppressordiode (TVS-Diode,  $U_z=68\text{ V}$ ) für ein schnelles Abschalten des Magnetisierungsstromes (unabhängig von dessen Polarität) für die Anregungsspulen der MRX-Tomographie ausgelegt. Dieser kann über optisch-entkoppelter Transistor-Transistor-Logik (TTL)-Pegel flexibel angesteuert werden. Im Rahmen der Arbeitsgruppe wurde eine rauscharme Stromquelle für die MRX-Tomographie implementiert und der Abschaltkreis an diese angekoppelt. Das Prinzipschaltbild des Stromschaltmoduls mit integrierter Abschaltautomatik ist in Abbildung 3.5 dargestellt (Detailschaltplan im Anhang A).

Die Schnittstelle des Stromschaltmoduls zum Steuerkreis wird über die Gate-Source-Spannung eines Leistungsfeldeffekttransistors (Power-MOSFET) hergestellt und mittels Optokoppler galvanisch vom Steuerkreis getrennt (*SM6*), wodurch im Stromschaltmodul zwischen dem Stromregelmodus und dem Abschaltmodus gewählt werden kann. Liegt ein TTL-Pegel von  $<1.7\text{ V}$  („low“) an, ist die Stromregelung aktiv. Diese basiert auf einem Differenzverstärker, der in einer Feedbackschleife den Magnetisierungsstrom  $I_{\text{mag}}=U_{\text{st}}/R_{\text{Sens}}$  regelt.

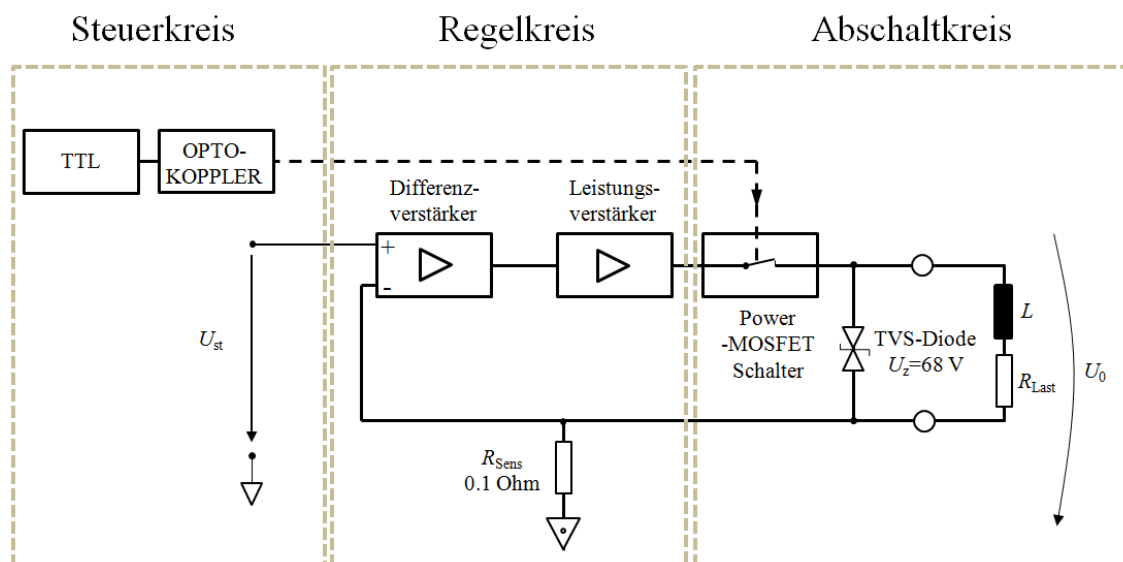


Abbildung 3.5: Prinzipschaltbild des Stromschaltmoduls mit Steuer-, Regel- und Abschaltkreis. Für TTL-Pegel  $<1.7V$  („low“) wird der vorgegebene Magnetisierungsstrom geregelt. Mittels optisch-entkoppeltem 5V-TTL-Pegel gibt der Power-MOSFET den Abschaltkreis frei, in dem der Magnetisierungsstrom in der Spule über eine bipolare Suppressordiode abgebaut wird.

Der Leistungsverstärker kann von einer Betriebsspannung  $U_0$  bis zu  $\pm 35 V$  betrieben werden und einen maximalen Magnetisierungsstrom von  $I_{mag} = \pm 4 A$  erzeugen (**SM3**). Für die MRX-Tomographiemessungen wurde  $U_0 = \pm 24 V$  von vier Akkumulatoren (12 V, 90 Ah) bereitgestellt, mit denen unter optimalen Bedingungen 324000 MRX-Messungen ( $t_{mag} = 1 s$ ,  $I_{mag} = 1 A$ ) in einem Ladezyklus möglich sind (**SM5**). Das Stromrauschen wird vom Differenzverstärker und vom Sensorwiderstand bestimmt [120]. Der Differenzverstärker wurde entsprechend rauscharm ( $1 nV/Hz^{-1/2}$ ) und der Temperaturkoeffizient des Sensorwiderstand gering ( $<5 ppm/^\circ C$ ) ausgelegt. Während der Magnetisierungsphase wurde ein Stromrauschen von ( $10 nA/Hz^{-1/2}$ ) abgeschätzt und über eine MRX-Tomographiesequenz von 30 MRX-Messungen mit  $t_{mag} = 1 s$  wurden Stromdrifte des Schaltmoduls unter 100 ppm ermittelt (**SM1**). Weiterhin wurden die Komponenten des Moduls in ein Aluminiumgehäuse zur Schirmung hochfrequenter, elektromagnetischer Störungen integriert (**SM7**).

Durch einen 5V-TTL-Pegel („high“) wird der Stromregelkreis durch den Power-MOSFET-Schalter geöffnet und die Spule im Abschaltkreis entladen. Dafür ist parallel zur Lastspule eine bipolare Suppressordiode (TVS-Diode,  $U_z = 68 V$ ) vorgesehen. Der Power-MOSFET ermöglicht schnelle Schaltvorgänge (wenige Nanosekunden) und sorgt mit Sperrströmen von wenigen Nanoampere für einen geringen Rauscheintrag des Magnetisierungssystems während der Messphase (**SM1**). Die TTL-Pegel werden von einem kommerziellen Funktionsgenerators (33522A, Agilent, Keysight) mit einem Frequenzbereich von  $1 \mu Hz$  bis 16 MHz erzeugt. Mit diesem Frequenzbereich können in den MRX-Messungen Impulsdauern von  $10^{-8} - 10^6 s$  genutzt werden (**SM2**).

Im Abschaltvorgang kann das Magnetfeld in der Spule nicht instantan abgebaut werden, da die Spuleninduktivität  $L$  entsprechend der Lenz'schen Regel

$$U_{ind} = L \cdot \frac{dI_{mag}}{dt} \quad (3.1)$$

einer Änderung des Stromes  $dI_{mag}$  entgegenwirkt. Die Spannung  $U_{ind}$  resultiert aus der gespeicherten magnetischen Energie in der Spule und ist proportional zur Stromänderungsgeschwindigkeit  $dI_{mag}/dt$ . Der Abbau des Magnetisierungsstromes  $I_{mag}(t)$  über die Zeit erfolgt in Abhängigkeit der Spulenkonstante  $\tau$  exponentiell

$$I_{mag}(t) = I_{mag}(t=0) \cdot \exp(-t \cdot \tau^{-1}) \quad \text{mit} \quad \tau = \frac{L}{R_{Last}} \quad (3.2)$$

mit dem Strom  $I_{mag}(t=0)$  zum Abschaltzeitpunkt  $t=0$ . Dieser Vorgang kann beschleunigt werden, in dem die Spannung  $U_{ind}$  erhöht wird. Dieser Ansatz wird mit der TVS-Diode umgesetzt, da  $dI_{mag}/dt$  aufgrund der  $U/I$ -Charakteristik der TVS-Diode nach dem Abschalten des Magnetfeldes ( $U_{ind} > U_z$ ) proportional zu  $U_z$  ist. Wird die Durchbruchspannung unterschritten ( $U_{ind} < U_z$ ), steigt der dynamische Widerstand der TVS-Diode aufgrund des Avalanche-Effektes sprunghaft an und bewirkt ein schnelleres Abklingen von  $I_{mag}(t)$  gegen Ende des Abschaltvorgangs. Weiterhin schützt die TVS-Diode den Power-MOSFET vor Spannungsspitzen kurz nach  $t=0$ . Mit der Lenz'schen Regel wurden Induktivitäten bis maximal  $L=1.3$  mH berechnet, in denen ein Magnetisierungsstrom  $I_{mag}=1$  A innerhalb der geforderten Abschaltzeit von  $200 \mu\text{s}$  abgebaut werden kann. Zum schnellen Abschalten höherer Induktivitäten müssen TVS-Diode und Power-MOSFET angepasst werden. Allerdings steigt dadurch auch die Abschaltleistung (bisher maximal  $272$  W), was die Langlebigkeit der Schaltung reduziert und zusätzliche Maßnahmen zur Kühlung der TVS-Diode notwendig macht.

Im Folgenden soll das Abschaltverhalten des Stromschaltmodules experimentell untersucht werden. Dieses ist ohne eine Spule (mit der Eingangsinduktivität  $L_{in}=230 \mu\text{H}$ ), und für eine steigende Anzahl von bis zu fünf gleichzeitig betriebenen Spulen in serieller Schaltung (vgl. **Typ K**, Kapitel 3.2.5) mit einer Induktivität von  $L=7 \mu\text{H}$  in Abbildung 3.6 dargestellt. Der Zeitverlauf des Magnetisierungsstromes  $I_{mag}(t)$  wurde über einen Messwiderstand ( $R=0.135 \Omega$ ) im Spulenkreis bestimmt.

Die Abschaltzeit ( $t_{I, 90\%}-t_{I, 10\%}$ ) liegt für alle untersuchten Schaltmöglichkeiten unterhalb von  $20 \mu\text{s}$  (**SM4**), so dass experimentell die Anforderung einer Abschaltzeit von  $<200 \mu\text{s}$  nachgewiesen werden konnte. Die beobachtete Verzögerungszeit von einer Mikrosekunde ohne jegliche Abnahme des Stromes wird durch die optische Signaleinspeisung in das Stromschaltmodul hervorgerufen. Diese wird in der Angabe der Magnetisierungszeit  $t_{mag}$  berücksichtigt.



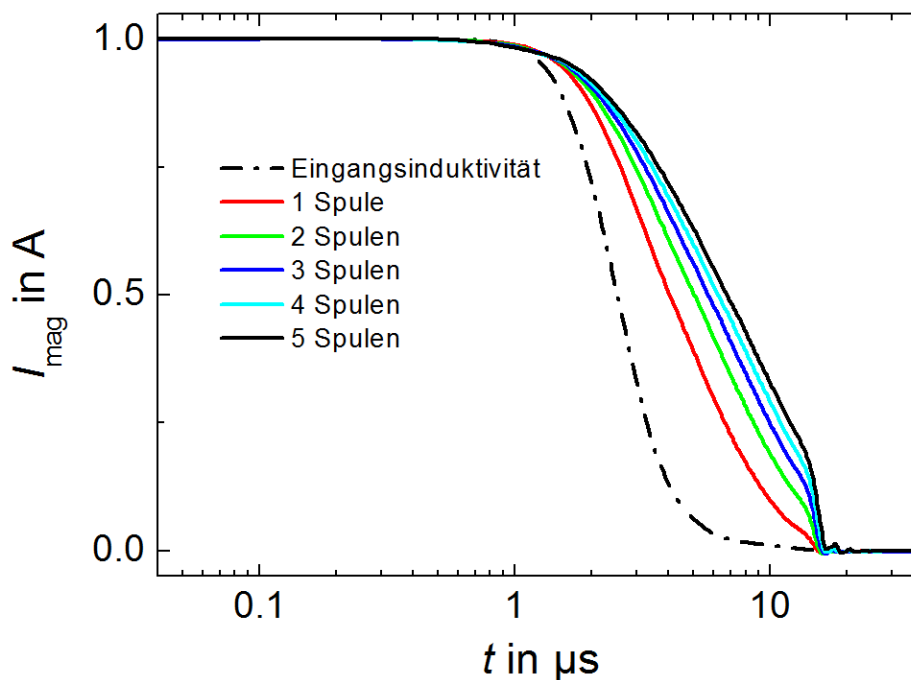


Abbildung 3.6: Abklingen des Stromes des Stromschaltmodules im Abschaltvorgang für eine unterschiedliche Anzahl von Spulen im Lastkreis: ohne Spule (schwarz-gestrichelt), eine Spule mit einer Induktivität  $L=7\ \mu\text{H}$  (rot) und bis zu fünf Spulen in serieller Schaltung mit  $L=35\ \mu\text{H}$  (schwarz durchgängig). Deutlich erkennbar sind die Verzögerung im Abklingen mit zunehmender Induktivität, sowie der Einfluss der Diode bei etwa  $15\ \mu\text{s}$ .

Aufgrund der steigenden Gesamtinduktivität ist eine Zeitzunahme von etwa  $1\ \mu\text{s}$  pro Spule zum Erreichen der halben Stromstärke  $I_{\text{mag}}=0.5\ \text{A}$  zu beobachten.

Der dynamische Widerstand der TVS-Diode bewirkt das sprunghafte Abklingen von  $I_{\text{mag}}$  im Bereich von  $t \approx 15\ \mu\text{s}$ . Mit steigender Induktivität ist auch die Zunahme eines kleinen Überschwingverhaltens zu beobachten.

### 3.2.4 Entwicklung des Verteilermoduls zur Ansteuerung multipler Anregungsspulen im Magnetisierungssystem

#### Verteilermodule aus der Literatur

Neben dem Stromschaltmodul wird für die MRX-Tomographie eine Schaltarchitektur benötigt, die eine zeitliche Schaltabfolge der inhomogenen Magnetfelder ermöglicht. Grundsätzlich ließe sich ein derartiges Verteilermodul mit den drei, in Abbildung 3.7 schematisch dargestellten, Schaltarchitekturen realisieren [121].

Dabei kann zwischen der separaten Ansteuerung jeder Anregungsspule mit einer eigenen Stromquelle (Teilbild A:  $N$  Eingänge  $\times$   $N$  Ausgänge) und einer kombinierten Ansteuerung mit einer reduzierten Anzahl von Stromquellen (Teilbild B:  $P$  Eingänge  $\times$   $N$  Ausgänge) unterschieden werden.

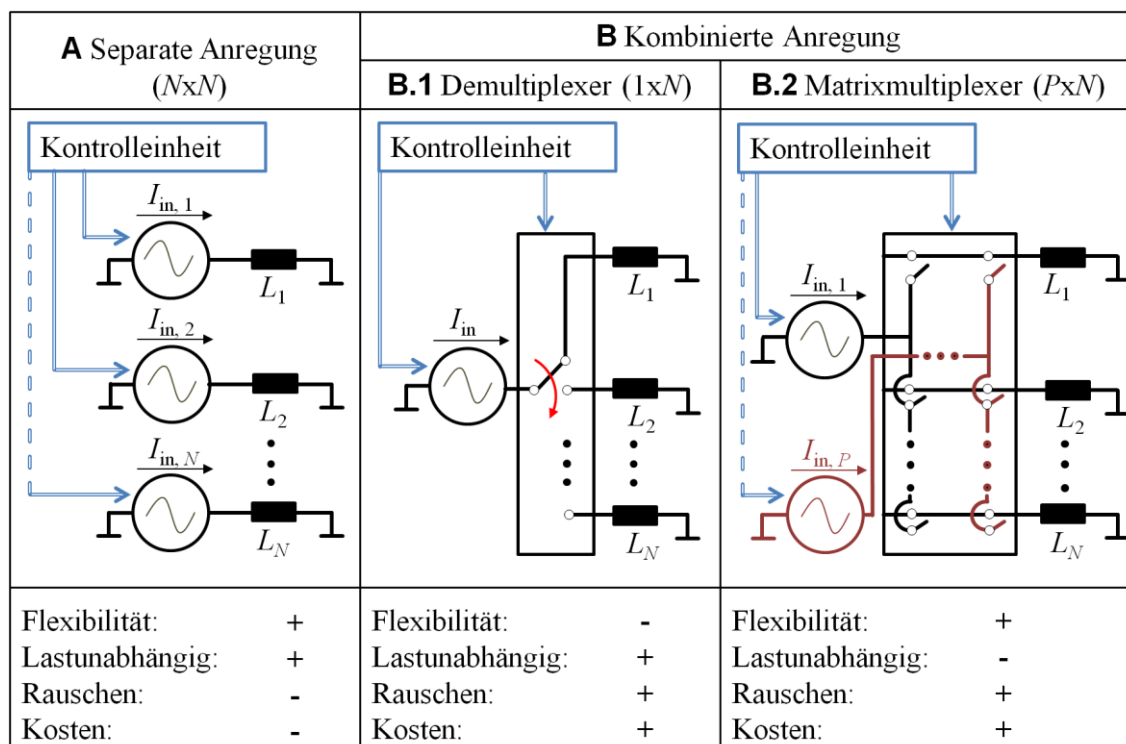


Abbildung 3.7: Typische Schaltungsansätze für die sequentielle Stromversorgung einer Vielzahl von getrennten Lasten (entsprechend den einzelnen Spulen für die Erzeugung der MRX-Magnetfelder): **A**) Separate Anregung ( $N$  Stromquellen bei  $N$  Lasten), jeder Lastkreis besitzt eine eigene Stromquelle, die Kontrolleinheit bestimmt, welche Stromquelle eingeschaltet wird; **B.1**) Demultiplexer (1 Stromquelle  $\times$   $N$  Lasten), der Ausgang einer Stromquelle wird von der Kontrolleinheit auf den jeweiligen Lastkreis geschaltet; **B.2**) Matrixmultiplexer ( $P$  Stromquellen  $\times$   $N$  Lasten), die Kontrolleinheit kann  $P$  Stromquellen mit unterschiedlichen Stromstärken auf  $N$  Lasten schalten.

Aufgrund der 30 Anregungsspulen wurde **Variante A** nicht weiter verfolgt, da eine Anzahl von 30 Stromquellen zu hohen Kosten und hohen Rauscheinträgen führt.

Geeigneter sind die Multiplexereinheiten aus **Variante B**, mit denen der Betrieb mehrerer Anregungsspulen mit nur einer oder wenigen Stromquellen möglich ist. Weiterhin werden Multiplexer häufig mit Relais realisiert, die eine galvanische Trennung zu den Steuergeräten herstellen. Allerdings kann der Demultiplexer (**Variante B.1**) den Magnetisierungsstrom einer Stromquelle zu einem geforderten Zeitpunkt auch nur auf eine der  $N$  Anregungsspulen zeitseriell weiterleiten. Die gleichzeitige Bereitstellung des Magnetisierungsstromes für mehrere Anregungsspulen ist unter den aufgeführten Möglichkeiten nur mit einem Matrixmultiplexer nach **Variante B.2** möglich. In dieser Architektur können eine oder mehrere Stromquellen mit einer beliebigen Anzahl von Anregungsspulen verbunden werden.

### Erweiterung des Matrixmultiplexers mit einem Strombusmodul

Die Parallelschaltung der Anregungsspulen im Matrixmultiplexer (**Variante B.2**) führt jedoch zu einer lastabhängigen Aufteilung des Magnetisierungsstromes über die einzel-

nen Spulen, so dass Anforderung **MM3** verletzt wird. Weiterhin sind die zulässigen Ströme des in dieser Arbeit verwendeten Matrixmultiplexers (PXI-2530B, National Instruments) auf maximal 400 mA begrenzt und der Betrieb muss in unmittelbarer Nähe zu den Steuergeräten erfolgen. Trotz der galvanischen Trennung und adäquater Schirmung der Spulenkelbleitungen lag das Messrauschen in den MRX-Tomographiemessungen unter Verwendung des Matrixmultiplexer als Verteilermodul bei einigen 10 pT/ $\sqrt{\text{Hz}}$ . Dieses Rauschniveau ist grenzwertig für den Nachweis klinisch tolerabler MNP-Dosen im Milligrammbereich, da für diese Relaxationsamplituden unterhalb von 500 pT zu erwarten sind.

Eine effiziente Maßnahme zur Erhöhung der Wegstrecke zu den Geräten des Steuerkreises und der Steigerung der zulässigen Stromstärke liegt in der Trennung des Matrixmultiplexers vom Lastkreis. In diesem Konzept wird der Matrixmultiplexer ausschließlich zum Routen der Steuersignale genutzt und die eigentliche Schaltung der einzelnen Anregungsspulen in den Lastkreis erfolgt über ein zusätzliches Strombusmodul. Im dem entwickelten Strombusmodul wurden die Anregungsspulen seriell verschaltet, was zu einem lastunabhängigen und reproduzierbaren Magnetisierungsstrom über alle Anregungsspulen führt (**MM3**). Im Grundzustand werden bis zu 128 Anregungsspulen (**MM1**) von bistabilen Relais (**MM5**) (zulässige Stromstärke von 2 A (**MM4**)) überbrückt. Diese können durch Steuersignale des Matrixmultiplexers in Schaltzeiten von unter 10 ms in den Lastkreis geschaltet werden. Mit diesem Verteilermodul ist eine simultane Schaltung von bis zu 32 Anregungsspulen möglich (**MM2**), wobei die benötigte Schaltzeit pro Spule um etwa 500  $\mu\text{s}$  zunimmt. Mit der vom Stromschaltmodul bereitgestellten Leistung ist für  $I_{\text{mag}}=800$  mA eine gleichzeitig Magnetisierung mit bis zu fünf Anregungsspulen **Typ K** (s. Kapitel 3.2.5) für die MRX-Tomographie mit alternativen Anregungssequenzen möglich. Zur Steuerung und Überwachung des Magnetisierungssystems wurde eine Softwareumgebung in LabView® implementiert, die die Abarbeitung von bis zu 3000 vorgegebenen Schaltkombinationen erlaubt (**MM1**). Der Wechsel zwischen den Schaltabfolgen wird immer im Anschluss an eine MRX-Tomographie-Messphase ohne anliegenden Magnetisierungsstrom zum Schutz der Relaiskontakte durchgeführt (vgl. Kapitel 3.2.8). Durch die räumliche Trennung des Strombusmoduls von den Steuergeräten (Leitungsweg 4 m) konnte das Messrauschen um einen Faktor 100 (etwa 120 fT/ $\sqrt{\text{Hz}}$ ) reduziert werden. Weiterhin erlaubte die kompakte Realisierung der Relaisschaltungen auf Leiterplatten die Integration des Strombusmoduls in ein HF-geschirmtes 13 Zoll Aluminiumgehäuse (**MM6**). Die gleichzeitige Versorgung mehrerer Anregungsspulen mit unterschiedlichen Stromstärken ist mit diesem Verteilermodul nicht möglich. Daher werden in einer zweiten Ausbaustufe jeweils 32 der 128 Anregungsspulen mit einer separaten Stromquelle betrieben. Dies erlaubt die Kombination von Anregungsspulen in vier Gruppen, wobei jede Gruppe von Spulen mit einer unterschiedlichen Stromstärke versorgt werden kann.

### 3.2.5 Design der Spulen zur Erzeugung von Magnetfeldern im Magnetisierungssystem

#### Spulen aus der Literatur

Zur kontrollierten Bereitstellung von Magnetfeldern werden in Bildgebungsverfahren häufig Luftspulen genutzt [30], [70], [107]. Dabei lässt sich zwischen Wickelspulen (z.B. Zylinder-, Toroid-, Korbspulen) und auf Leiterplatten gefertigten Planarspulen unterscheiden.

#### Konzeption und Design der Anregungsspulen

Für die MRX-Tomographie wurden Planarspulen gewählt, da sich mit diesen die festgelegten Anforderungen (*ASI-6*) hervorragend abdecken lassen. Die Fertigungstoleranzen dieses Spulentyps liegen bei wenigen Mikrometern [122]. Weiterhin lassen sich auf einer Platine mehrere Anregungsspulen präzise anordnen. Die Stärke des von einer Planarspule erzeugten Magnetfeldes wird von der Spulengeometrie (Anzahl der Wicklungen, Abstand der Leiterzüge, Spulenquerschnitt) und der elektrischen Stromstärke  $I_{\text{mag}}$  bestimmt. Für die MRX-Tomographiebildgebung wurden zwei Spulentypen zur Anregung verschiedener Probenvolumina ausgelegt.

##### *Anregungsspulen Typ M*

Für die Magnetisierung kleiner Probenvolumina (bis zu Mausgröße) wurden planare Anregungsspulen **Typ M** zweilagig mit einem Durchmesser  $d=12$  mm und 18 Wicklungen ausgelegt. Dort verläuft ein  $d_{\text{cu}}=300$   $\mu\text{m}$  dicker Kupferdraht spiralförmig um den Spulenmittelpunkt.

##### *Anregungsspulen Typ K*

Zur Magnetisierung größerer Probenvolumina (bis auf Kaninchengröße) wurden planare Anregungsspulen **Typ K** ebenfalls zweilagig und spiralförmig mit einem Durchmesser von  $d=36$  mm, 24 Wicklungen und einer  $d_{\text{cu}}=700$   $\mu\text{m}$  dicken Kupferdrahtleitung ausgelegt.

In Abbildung 3.8 ist die räumliche Verteilung der  $B_z$ -Komponente des Magnetfeldes der zwei Typen von Planarspulen dargestellt. Diese wurde mit Gleichung (2.9) aus Kapitel 2.3.2 für  $I_{\text{mag}}=1$  A berechnet ( $\mathbf{B}=\mu_0\mathbf{H}_{\text{mag}}$ ). Ein dritter Spulentyp ( $d=6$  mm) soll zum Vergleich dienen. Die Berechnung erfolgte für eine vertikale  $xz$ -Schnittebene über der Spule mit dem Spulenmittelpunkt als Koordinatenursprung. Die Feldverteilung zeigt, dass die geforderten Magnetisierungsamplituden im oberen Mikrotreslabereich für die gegebene Stromstärke erreicht werden (*AS5*). Die magnetische Flussdichte in Abhängigkeit des Spulenabstandes ist proportional zum Spulendurchmesser. Während von der Planarspule **Typ K** mit  $d=36$  mm in einem Abstand von  $z=34$  mm noch Magnetisierungsamplituden von 30  $\mu\text{T}$  erzeugt werden, darf zur Erreichung ähnlicher Amplituden der Abstand zur Planarspule **Typ M** von  $d=6$  mm nicht größer als  $z=8$  mm sein.

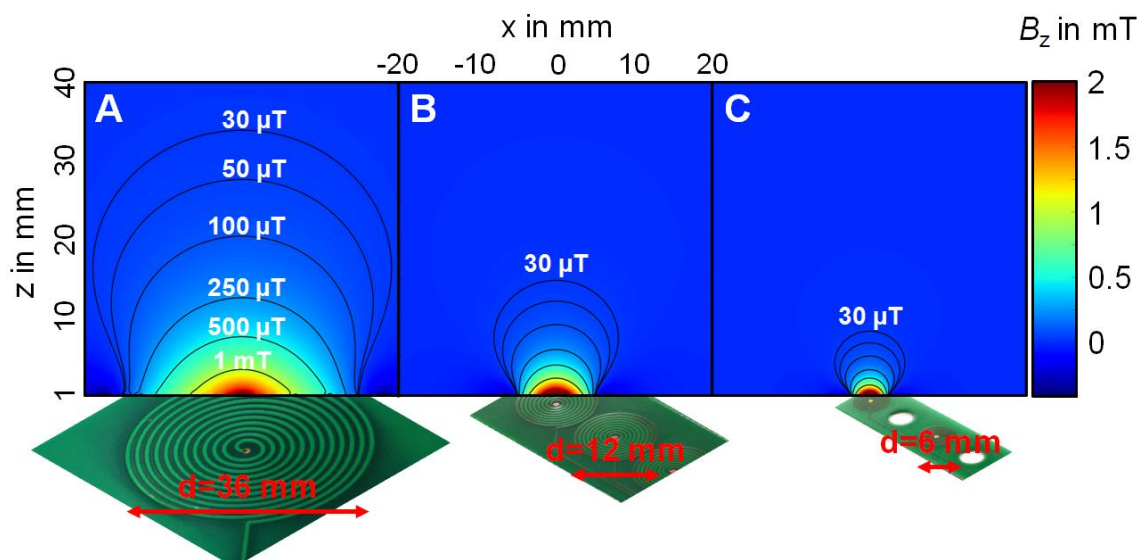


Abbildung 3.8: Räumliche Verteilung der  $z$ -Komponente der magnetischen Flussdichte  $B_z$  ( $\mathbf{B}=\mu_0\mathbf{H}_{\text{mag}}$ ) über zweilagige Planarspulen mit spiralförmiger Leiterführung mit Spulendurchmesser  $d$ , Drahtdurchmesser  $d_{\text{cu}}$  und Windungszahl  $N$ . **A) Typ K:**  $d=36$  mm, 24 Wicklungen,  $d_{\text{cu}}=700$   $\mu\text{m}$ , **B) Typ M:**  $d=12$  mm, 18 Wicklungen,  $d_{\text{cu}}=300$   $\mu\text{m}$ , **C)**  $d=6$  mm, 16 Wicklungen,  $d_{\text{cu}}=100$   $\mu\text{m}$ . Der Isokonturplot zeigt die  $B_z$ -Komponenten in  $xz$ -Ebene bei  $y=0$ . Gesondert sind die geforderten Flussdichtebereiche  $B_z=1$  mT bis  $B_z=30$   $\mu\text{T}$  (schwarze Linien) hervorgehoben.

Das bedeutet für die MRX-Tomographie, dass mit steigendem Spulendurchmesser auch der Abstand zunimmt, in dem in Abhängigkeit der MNP-Materialeigenschaften noch detektierbare Relaxationsmomente zu erwarten sind. So können mit dem **Typ K** größere Bereiche der MNP-Verteilung magnetisiert werden, was konkret eine schnelle Abtastung des Messvolumens mit wenigen Spulen ermöglicht (Verringerung der Gesamtmessdauer). Im Gegensatz dazu werden mit kleineren Spulendurchmessern wie im **Typ M** auch kleinere Bereiche der MNP-Verteilung magnetisiert, was konkret eine Steigerung des Auflösungsvermögens bedeutet.

Die zulässigen Stromstärken in Abhängigkeit einer Drahterwärmung unter 30 K liegt bei den verwendeten Leiterbahnbreiten  $d_{\text{cu}}$  von 100-700  $\mu\text{m}$  und einer Leiterhöhe von 35  $\mu\text{m}$  bei  $I_{\text{mag}}=0.5\text{-}2$  A (**AS5**) [122]. Dieser Bereich soll zur Erzeugung der geforderten Magnetisierungsamplituden weitestgehend ausgenutzt werden. Aus diesem Grund wurde der spiralförmige Leiterbahnverlauf gewählt. Im Vergleich zur rechteckigen Drahtführung wird dadurch eine gleichmäßigere Verteilung der elektrischen Stromdichte  $\mathbf{J}_{\text{Sp}}$  über den Leiterquerschnitt der Spule erreicht, was zu keiner Reduktion der zulässigen Stromstärke führt. Die Amperewindungszahl der Spulen wurde durch eine zweilagige Fertigung, bei der die Stromrichtung über beide Lagen beibehalten wird, um Faktor 2 gesteigert. Im Gegensatz dazu wurden die Versorgungsleitungen der Spulen für hin- und rückführende Leitungen mit gegensinniger Stromrichtung übereinander angeordnet.

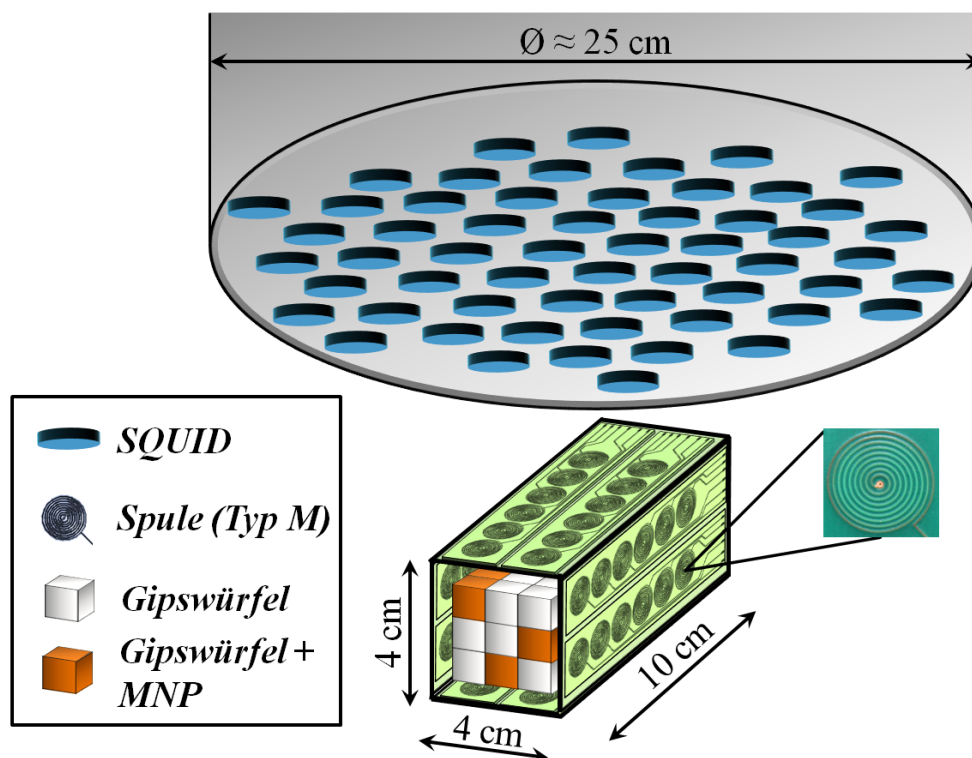


Abbildung 3.9: Darstellung des Anregungsspulensystems des Prototyps Maus. Um ein MNP-Phantom (42 Würfel ohne und 12 mit etwa 5 mg MNP) sind vier längliche Leiterplatten mit je 12 Spulen *Typ M* aus Kapitel 3.2.5 angebracht. Zur Detektion der MRX-Signale befindet sich (parallel) darüber das PTB 304 Vektormagnetometer in einem Abstand von 4 cm zur unteren Sensorebene. Die Perspektive zwischen Spulen- und Sensorsystem wurde aus Darstellungsgründen versetzt.

Dadurch kompensieren sich die Feldbeiträge der Versorgungsleitungen (nT in 5 mm Abstand). Mittels dieser Planarspulen wurden zwei Anregungsspulensysteme für die MRX-Tomographie an Kleintieren bis hin zur Kaninchengröße angepasst [110], [123]. Diese werden im Folgenden als Prototypen Maus und Kaninchen bezeichnet.

### 3.2.6 Anregungsspulensystem des Prototyps Maus

Das Anregungsspulensystem des Prototyps Maus [123] wurde auf ein Messvolumen von  $54 \text{ cm}^3$  ausgelegt (Abbildung 3.9). Mit diesem ist eine MRX-Tomographiebildung von Kleintieren bis auf Mausgröße möglich [23], [56]. Das Spulensystem besteht aus insgesamt 48 Anregungsspulen *Typ M* (Kapitel 3.2.5), die auf einem quaderförmigen Hohlprofil mit quadratischem Querschnitt ( $4 \times 10 \text{ cm}$ ) aus Polyvinylchlorid (PVC) montiert wurden. Die vier Längsseiten des Supports tragen jeweils 12 planare Spulen, in denen sechs gleichmäßig in zwei horizontalen Reihen angeordnet sind. Eine MNP-Verteilung kann wie in Abbildung 3.9 aus insgesamt 54 Gipswürfeln ( $3N_x \times 3N_y \times 6N_z$ ) des Volumens von  $1 \text{ cm}^3$  pro Würfel zusammengestellt werden. In den Abmaßen entspricht die Verteilung etwa einer auf den Bauch liegenden Maus.

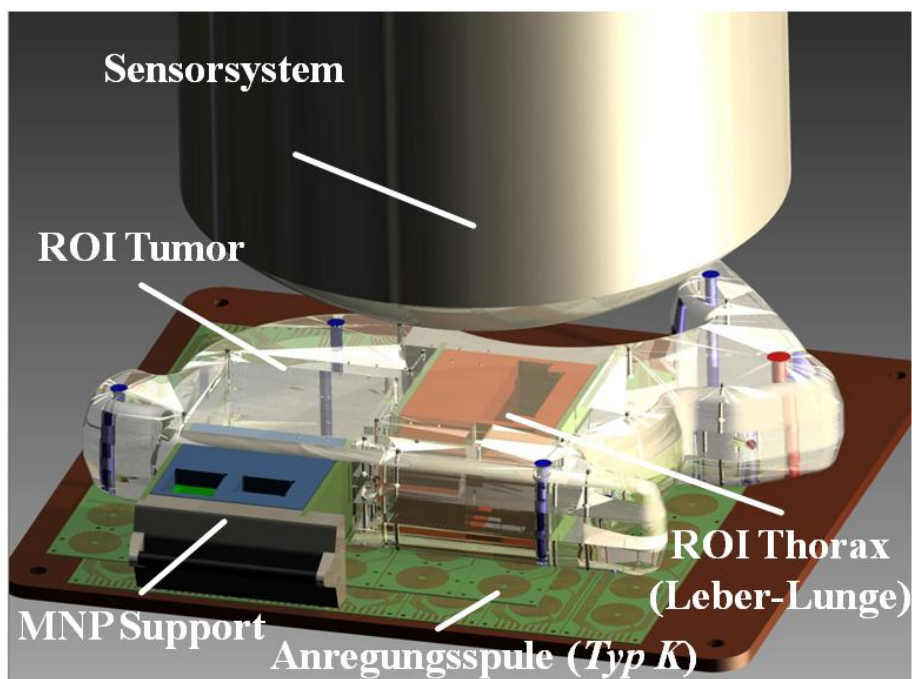


Abbildung 3.10: 3D Modell des MRX-Tomographie-Prototyps Kaninchen. Unterhalb des Sensorsystems befindet sich das Kaninchenphantom aus Kapitel 3.1.3 mit den MNP-Supports der ROIs Tumor und Thorax. Das am Phantomkörper montierte Anregungsspulensystem besteht aus zwei übereinander angeordneten Platinen, auf denen jeweils  $8N_x \times 7N_y$  Spulen *Typ K* aus Kapitel 3.2.5 realisiert wurden. Zwei baugleiche Platinen, die aus Darstellungsgründen nicht dargestellt sind, befinden sich an der Oberseite des Phantoms. Für die MRX-Tomographiemessungen wurden 15 Anregungsspulen oberhalb und 15 unterhalb der ROI Tumor genutzt.

### 3.2.7 Anregungsspulensystem des Prototyps Kaninchen

Das Anregungsspulensystem des Prototyps Kaninchen [110] wurde mit Nygonschrauben am Kaninchenphantom (Abbildung 3.10) aus Kapitel 3.1.3 angebracht. Dieses besteht aus vier Platinen mit einer Anordnung von jeweils  $8N_x \times 7N_y$  Spulen *Typ K* (Kapitel 3.2.5). Der Rasterabstand beträgt 45 mm zwischen zwei Spulen in einer Reihe ( $l_x$ ) und 60 mm zwischen zwei Reihen ( $l_y$ ). Für eine bessere Raumabdeckung wurden jeweils zwei zueinander versetzte Platinen übereinander an der Ober- und der Unterseite des Phantoms angebracht. Für die Messungen wurden jeweils aus beiden Platinen 15 Anregungsspulen oberhalb und 15 unterhalb zur Magnetisierung der ROI Tumor des Kaninchenphantoms mit einem Messvolumen von  $600 \text{ cm}^3$  genutzt.

### 3.2.8 Steuerkreis zur Regelung von Sensorkreis und Magnetisierungssystem

Der Steuerkreis regelt die zeitliche Abfolge von Magnetisierungs- und Messphasen in einer MRX-Tomographiesequenz. Das Prinzip dieser Regelung ist schematisch in Abbildung 3.11 dargestellt.



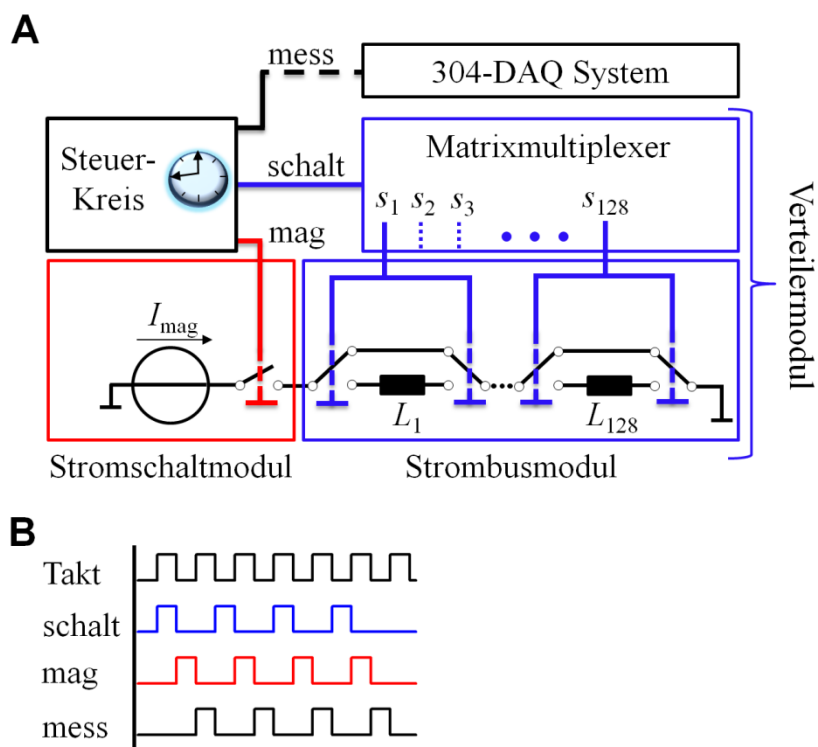


Abbildung 3.11: Prinzipschaltbild des entwickelten MRX-Tomographiesystems: **A)** Das MRX-Tomographiesystem mit Steuer- und Sensorkreis, sowie dem Magnetisierungssystem. Das Stromschaltmodul stellt den Magnetisierungsstrom bereit, der über das Verteilermodule auf die einzelnen Spulen ( $L_1$ - $L_{128}$ ) weitergeleitet wird. Das geschieht über einen Matrixmultiplexer, der die einzelnen Strompfade der Spulen im Strombusmodul schließt oder überbrückt. **B)** Schaltablauf einer MRX-Tomographiesequenz. Im ersten Takt werden die vorgegebenen Spulen in der Zeit  $t_{schalt}$  in den Lastkreis geschaltet. Im zweiten Takt werden diese vom Magnetisierungsstrom  $I_{mag}$  für die Zeit  $t_{mag}$  durchflossen. Im dritten Takt werden die Sensorelektroniken (nach  $t_{delay}$ ) in den „FLL-Modus“ gesetzt, um das Relaxationsfeldmuster für die Zeit  $t_{mess}$  zu detektieren.

Im ersten Schalttakt einer MRX-Tomographiesequenz wird die Datenerfassung des 304 Vektormagnetometers gestartet und die SQUID-Sensoren in den „Reset-Modus“ gesetzt. Die vorgegebene Schaltkombination von Anregungsspulen wird innerhalb einer Wartezeit für die Schaltvorgänge  $t_{schalt}$  für die erste MRX-Messung vom Matrixmultiplexer und vom Strombusmodul umgesetzt.

Erst im zweiten Schalttakt wird der Stromkreis vom Stromschaltmodul geschlossen und über die gewählten Anregungsspulen im Strombusmodul fließt für eine Zeit  $t_{mag}$  ein festgelegter Magnetisierungsstrom  $I_{mag}$ .

Im dritten Schalttakt werden die Anregungsspulen über den Abschaltkreis des Stromschaltmoduls entladen und nach einer Zeit  $t_{delay}$  werden die Sensorelektroniken für die Zeit  $t_{mess}$  in den „FLL-Modus“ gesetzt.

Magnetisierungsstrom  $I_{mag}(t)$  und TTL-Pegel des Steuerkreises werden auf zwei individuellen Messkanälen während der gesamten MRX-Tomographiesequenz aufgezeichnet.



Nach der MRX-Messung wird die nächste Schaltkombination von Anregungsspulen in den Lastkreis geschaltet und die Prozedur beginnt von vorn, bis alle Messungen der MRX-Tomographiesequenz abgearbeitet wurden.

Die Wartezeit  $t_{\text{schalt}}$  in der MRX-Tomographiesequenz ist nicht zwingend erforderlich. Allerdings ist die Schaltung der Relais innerhalb der Messphase in den empfindlichen SQUID-Messungen als transientes Störsignal sichtbar. Die Schaltung der Relais unter Laststrom in der Magnetisierungsphase reduziert deren Lebensdauer und führt zu einer längeren Einschwingzeit der Stromquelle auf die eingestellte Magnetisierungsstromstärke. Im Gegenzug erhöht  $t_{\text{schalt}}$  jedoch die Gesamtmessdauer der MRX-Tomographiesequenz.

## 4 Vorarbeiten für die MRX-Tomographie

### 4.1 Bestimmung der Spulenpositionen relativ zu den Sensoren für das Vorwärtsmodell

Für das Vorwärtsmodell aus Kapitel 2.3.2 werden die Spulenpositionen  $\mathbf{s}_p$  relativ zu den Sensoren benötigt. Diese Bestimmung sollte möglichst genau sein, da sich Positionsunsicherheiten von  $\mathbf{s}_p$  nicht linear ( $\approx r^{-6}$ , Gleichung (2.10)) auf die Berechnung der Relaxationsamplitude  $\Delta B$  auswirken. Daher sollen die Positionsunsicherheiten ermittelt und mit einem geeigneten Modell reduziert werden. Da die MRX-Tomographie nicht die Morphologie des Objektes abbildet, werden weiterhin räumliche Bezugspunkte (Landmarken) benötigt. Diese sollen den Zusammenhang von Rekonstruktion und Geometrie des Objektes oder zu Bildern anderer Modalitäten (z.B. MRT [124], [125]) herstellen. Das kann ebenfalls über die Lokalisation von Markerspulen erfolgen [55], [56].

#### Demonstration im Prototyp Kaninchen (ohne MNP)

Exemplarisch wird die Bestimmung von  $\mathbf{s}_p$  für den Prototyp Kaninchen (Kapitel 3.2.7) demonstriert. Dabei sollen die  $P=30$  Anregungsspulen lokalisiert werden, mit denen aufgrund der Verschraubung am Kaninchenphantom ebenfalls die Position des Probenvolumens ermittelt werden kann. Jede Anregungsspule wurde einzeln für zwei Sekunden mit einem sinusförmigen Strom der Amplitude  $\hat{I}_{lok}=50 \mu\text{A}$  und der Frequenz  $f_{lok}=28 \text{ Hz}$  gespeist und die erzeugten sinusförmigen Feldmuster vom 304 Vektormagnetometer mit einer Abtastfrequenz von 250 Hz detektiert. Die gewählte Stromstärke stellte einen guten Kompromiss zwischen SNR und der Vermeidung einer Sättigung der SQUID-Elektroniken im eingestellten Dynamikbereich ( $\pm 10 \text{ nT}$ ) dar.

Für jede der  $P=30$  Spulen wurde mittels schmalbandiger Lock-In Filterung ( $28 \pm 5 \text{ Hz}$ ) die Amplitude der in den einzelnen Sensoren gemessenen, sinusförmigen Feldverläufe bestimmt. Die resultierende Amplitude der Flussdichte  $B(\mathbf{r}_m)$ , die am Sensorort  $\mathbf{r}_m$  von der  $p$ -ten Anregungsspule erzeugt wird,

$$B(\mathbf{r}_m) = \mu_0 \cdot \mathbf{H}_{mag,p} \cdot \mathbf{n}^T = L_p \cdot \hat{I}_{lok} \quad (4.1)$$

ergibt an den Orten aller  $M$  Sensoren das Feldmuster der Spule, das sich mit den Messvektor  $\mathbf{B}_{mess,p} = [B_{mess_1,p}, \dots, B_{mess_m,p}]$  zusammenfassen lässt. Mit Gleichung (4.1) kann das simulierte Feldmuster  $\mathbf{B}_{sim,p} = [B_{sim_1,p}, \dots, B_{sim_m,p}]$  beschrieben werden. Die Berechnung des Magnetfeldes  $\mathbf{H}_{mag}$  der Spule erfolgte mit Gleichung (2.9) mit 36 Spulensegmenten pro Windung. Diese Anzahl wurde als guter Kompromiss zwischen Rechenzeit und numerischem Modellfehler ( $< 1\%$ ) gewählt.

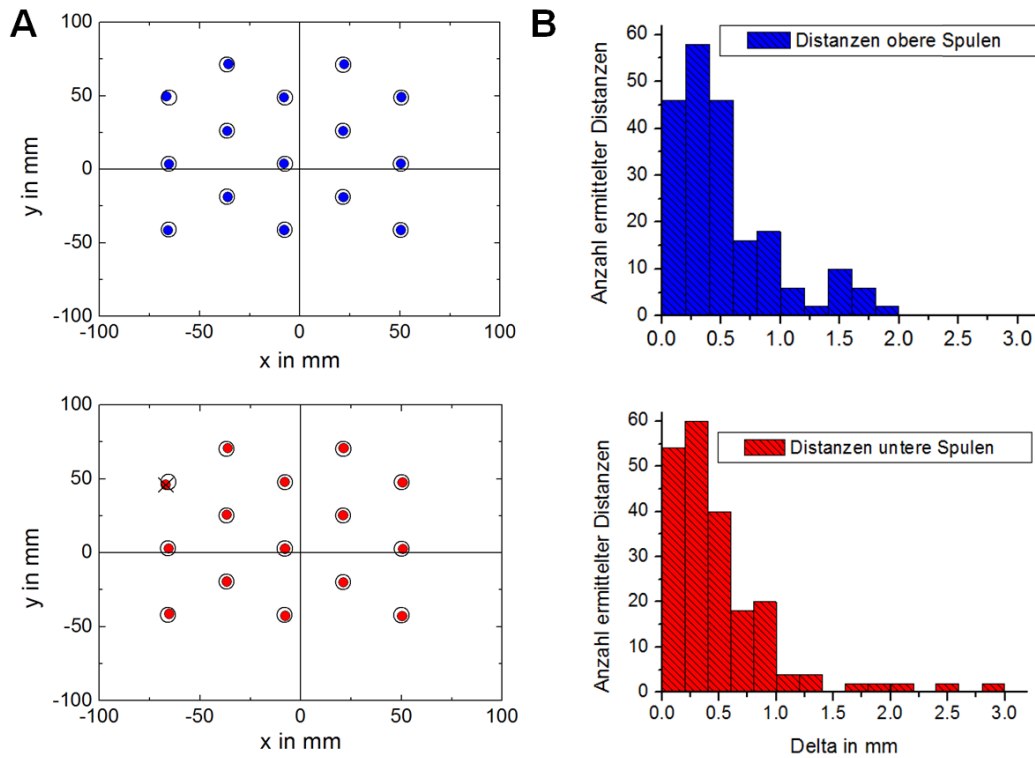


Abbildung 4.1: Ermittelte Spulenpositionen und euklidische Distanzen zur nominellen Position. **A)** X, Y-Plot der mittels Levenberg-Optimierer ermittelten Relativabstände  $s_p$  der Anregungsspulen zum 304 Vektormagnetometer (der Koordinatenursprung liegt mittig in der untersten Sensorebene). Die  $s_p$  der 15 Spulen oberhalb ( $z=-53$  mm, blau) und unterhalb des Kaninchenphantoms ( $z=-130$  mm, rot) sind als Kreise dargestellt. In einer Lokalisierung des gesamten Spulensystems wurden die nominellen Abstände  $\mathbf{d}_{\text{nom}}$  der Spulen auf Platinen und Phantom im Vorwärtsmodell vorgegeben und mittels Translation und Rotation des gesamten Spulensystems die Spulenpositionen  $\mathbf{s}_{\text{komb}}$  ermittelt (offene Kreise). **B)** Histogramm der Differenzen zwischen den euklidischen Abständen von  $\mathbf{d}_{\text{fit}}$  und  $\mathbf{d}_{\text{nom}}$  für die oberen (blau) und unteren (rot) 15 Anregungsspulen.

Für die Positionsermittlung der  $p$ -ten Spule wird  $s_p$  mittels Levenberg-Optimierer [126] solange iterativ variiert, bis das Residuum (Summe der Fehlerquadrate) zwischen  $\mathbf{B}_{\text{mess}, p}$  und  $\mathbf{B}_{\text{sim}, p}$  minimiert wurde. Aus diesem Verfahren (Einzellokalisierung) resultierten insgesamt 30 relative Positionen  $s_p$  zum Mittelpunkt des 304 Vektormagnetometers (0, 0, 0). Diese sind in der  $x, y$ -Ebene mit 15 Spulen oberhalb (blaue Kreise,  $z=-53$  mm) und 15 Spulen unterhalb (rote Kreise,  $z=-130$  mm) des Kaninchenphantoms in Abbildung 4.1A dargestellt. Das Spulensystem sollte dabei möglichst genau zum Koordinatenursprung positioniert sein (hier bis auf wenige Millimeter), um die Relaxationsfeldmuster in den MRX-Tomographiemessungen auf möglichst viele Sensoren zu verteilen.

Die exakten Spulenpositionen relativ zum Sensorsystem sind nicht bekannt. Um dennoch eine Unsicherheit dieser Lokalisierung abzuschätzen, können jedoch die euklidischen Distanzen zwischen den ermittelten Spulenpositionen  $\mathbf{d}_{\text{fit}} = \|\mathbf{s}_p - \mathbf{s}_{p+i}\|_2$  mit  $i$  im Bereich von 1 bis 29 ermittelt werden. Diese werden anschließend mit den nominellen

Abständen  $\mathbf{d}_{\text{nom}}$  der Anregungsspulen aus den Konstruktionszeichnungen von Platinen und Kaninchenphantom verglichen. Die Spulenpositionen auf einer Platine sind auf wenige  $\mu\text{m}$  [122] und die Abstände der Platinen zwischen oberen und unteren Platinen aufgrund der Fertigungstoleranzen des Phantoms auf  $\pm 200 \mu\text{m}$  genau bekannt.

Für jede der  $P=30$  Spulen wurden die 29 Abstandsdifferenzen  $|d_{\text{fit}}-d_{\text{nom}}|$  bestimmt, die für die oberen und unteren 15 Spulen separat in Abbildung 4.1B dargestellt sind. Mittelwert und Standardabweichung über alle Differenzen liegen bei  $0.52 \pm 0.46 \text{ mm}$  mit einem 90%-Quantil von etwa einem Millimeter. Die größte Differenz wurde in der Einzellokalisation einer unteren Anregungsspule (Kreuz, Spule Nr. 16, Abbildung 4.1A) mit etwa 3 mm gefunden. Ausgenommen von diesem Ausreißer zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Abstandsdifferenzen von oberen ( $z=-53$ ) und unteren ( $z=-130$ ) Anregungsspulen. Damit liegt die Standardabweichung der Einzellokalisierung nur um etwa Faktor zwei über der Fertigungstoleranz des Phantoms.

Allerdings wird die Rekonstruktionsqualität stark von Ausreißern in der Lokalisierung beeinflusst, da das Relaxationsfeldmuster der MNP nicht linear von der Spulenposition abhängt. Daher soll die Lokalisation gegenüber Ausreißern stabilisiert werden, in dem die relativen Positionen der Anregungsspulen  $\mathbf{d}_{\text{nom}}$  fest im Vorwärtsmodell vorgegeben werden. Damit kann die Position des gesamten Spulensystems in einer kombinierten Lokalisierung ermittelt werden. Dafür wurden Messvektor  $\mathbf{B}_{\text{mess}}=[\mathbf{B}_{\text{mess},1}, \dots, \mathbf{B}_{\text{mess},p}]$  und simulierten Vektor  $\mathbf{B}_{\text{sim}}=[\mathbf{B}_{\text{sim},1}, \dots, \mathbf{B}_{\text{sim},p}]$  aus den Feldmustern aller  $P=30$  Spulen gebildet und das Residuum beider Vektoren in Abhängigkeit nur eines Translationsvektors  $\mathbf{d}_{\text{trans}}=[d_x, d_y, d_z]$  und Rotationsvektors  $\boldsymbol{\alpha}=[\alpha_x, \alpha_y, \alpha_z]$  minimiert. Ähnlich des MRX-Tomographieprinzips wird so die Kondition der Systemmatrix verbessert. Vergleichbare Verfahren werden beispielsweise für die Kalibrierung von Sensorposition und Sensornormale einzelner SQUIDs innerhalb eines Sensorsystems eingesetzt [127].

Im konkreten Beispiel wurde eine Translation und Rotation des Spulensystems zum Sensorsystem von  $\mathbf{t}_{\text{trans}}=[-8, 4, -76 \text{ mm}]$  und  $\boldsymbol{\alpha}=[-0.45^\circ, -0.05^\circ, -0.06^\circ]$  ermittelt. Durch die Ausführung von Translation und Rotation lassen sich die Spulenpositionen  $\mathbf{s}_{\text{komb}}$  aus dieser Lokalisierung bestimmen (Abbildung 4.1A, offene Kreise). Diese stimmen visuell sehr gut mit den Positionen  $\mathbf{s}_p$  überein und auch die Abweichungen von  $|\mathbf{s}_p-\mathbf{s}_{\text{komb}}|$  sind mit  $x=0.14 \pm 0.22 \text{ mm}$ ,  $y=0.22 \pm 0.42 \text{ mm}$  und  $z=0.42 \pm 0.63 \text{ mm}$  gering. Allerdings lässt sich in den Abweichungen  $|\mathbf{s}_p-\mathbf{s}_{\text{komb}}|$  des unteren Spulenarrays auch eine Systematik erkennen, die auf eine leichte Rotation des unteren Spulenarrays relativ zum oberen Spulenarray hindeutet. Bei der Analyse von 50 wiederholten Messungen konnte eine hohe Robustheit der kombinierten Lokalisierung gegenüber stochastischen Messeinflüssen ermittelt werden. Auch definierte Verschiebungen ( $\Delta y=0.2, 1, 1.2, -1.2 \text{ cm}$ ) des Spulensystems entlang der  $y$ -Richtung des Sensorsystems konnten mit diesem Verfahren auf unter einem Millimeter genau lokalisiert werden [128].

## 4.2 Bestimmung der Relaxationsparameter der MNP für das Vorwärtsmodell

Für das Vorwärtsmodell der MRX-Tomographie aus Kapitel 2.3.2 sind weiterhin die Relaxationssuszeptibilität  $\chi(t_{\text{mag}})$  und das zeitliche Relaxationsverhalten  $\kappa(t)$  der MNP zu bestimmen. Das Produkt beider Parameter  $\chi(t_{\text{mag}}) \cdot \kappa(t)$  (Relaxationsprodukt) liefert den Zusammenhang von Relaxationsmoment  $\mathbf{m}(t)$  und MNP-Menge  $X_{\text{MNP}}$ . Dieses wurde bisher für ideale MNP-Systeme (monodisperse Partikel ohne Dipol-Dipol-Wechselwirkung) berechnet [65], [66], was jedoch zu hohen Modellunsicherheiten führen kann [74], [129]–[132]. Daher wurde in dieser Arbeit das Relaxationsprodukt  $\chi(t_{\text{mag}}) \cdot \kappa(t)$  experimentell für das verwendete MNP-System bestimmt. Weiterhin wird im Vorwärtsmodell eine lineare Abhängigkeit von Relaxationsmoment  $\mathbf{m}(t)$  und magnetischer Feldstärke des angelegten Magnetfeldes  $\mathbf{H}_{\text{mag}}$  angenommen, die in diesem Abschnitt experimentell verifiziert werden soll.

### Demonstration im Prototyp Maus mit einem MNP-Würfel

Exemplarisch sollen diese Untersuchungen im Prototyp Maus demonstriert werden. Dafür wurde ein MNP-Würfel mit einer MNP-Menge von  $X_{\text{MNP}}=4.96$  mg des verwendeten MNP-Systems (Berlin Heart GmbH, Deutschland) im Prototypen positioniert. Das Würfelzentrum befand sich dabei zentral in etwa 1 cm vertikaler Entfernung über einer planaren Anregungsspule (**Typ M**, Kapitel 3.2.5) und 7 cm vertikalem Abstand zum nächsten Sensor des 304 Vektormagnetometers. Für die MRX-Messungen wurden die Parameter  $t_{\text{mag}}=1$  s,  $t_{\text{delay}}=450$   $\mu$ s und  $t_{\text{mess}}=2$  s verwendet.

Aus der gemessenen Relaxationskurve  $B(t, \mathbf{r}_m)$  am Ort  $\mathbf{r}_m$  des nächsten SQUID-Sensors folgt das Relaxationsprodukt  $\chi(t_{\text{mag}}) \cdot \kappa(t)$  aus Gleichung (2.10):

$$\chi(t_{\text{mag}}) \kappa(t) = \frac{B(t, \mathbf{r}_m)}{4\pi \left( \frac{3\mathbf{n}^T ((\mathbf{r}_m - \mathbf{r}_k') \cdot (\mathbf{r}_m - \mathbf{r}_k')^T)}{|\mathbf{r}_m - \mathbf{r}_k'|^3} - \frac{\mathbf{n}^T}{|\mathbf{r}_m - \mathbf{r}_k'|^3} \right) \cdot \mathbf{H}_{\text{mag}, k}(\mathbf{r}_k') \cdot X_{\text{MNP}}(\mathbf{r}_k')} \quad (4.2)$$

mit  $\mathbf{r}_k'$  im Würfelzentrum. In dieser Anordnung variiert jedoch die magnetische Feldstärke über das Würfelvolumen und unterscheidet sich von der Feldstärke im Zentrum der Spule. Daher wurde die Feldstärke  $\mathbf{H}_{\text{mag}, k}(\mathbf{r}_k')$  ( $|\mathbf{H}_{\text{mag}, k}(\mathbf{r}_k')|=70$  A/m) über numerische Integration von insgesamt  $N=125$  errechneten Feldwerten über  $V_k=(1 \text{ cm}^3, k=5N_x \times 5N_y \times 5N_z)$  mit äquidistanter Abtastung über das Würfelvolumen bestimmt. Auch im Vorwärtsmodell der MRX-Tomographie kann die Integration von  $\mathbf{H}_{\text{mag}, k}$  über  $V_k$  berücksichtigt werden, um für die konkreten Würfelphantome numerische Unsicherheiten in der Berechnung von  $\Delta B$  (bisher  $<8\%$  [123]) zu reduzieren.

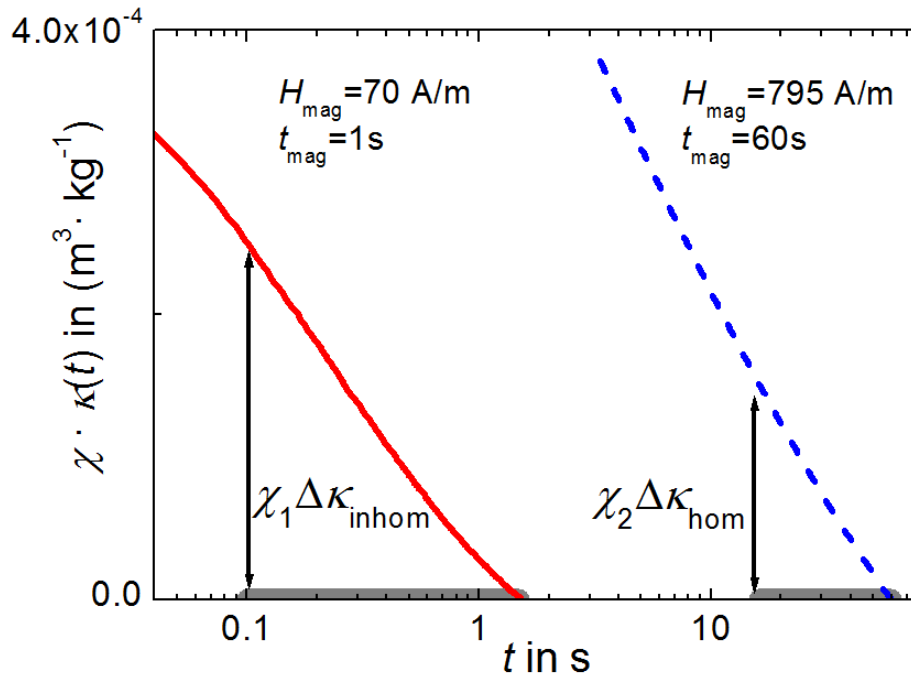


Abbildung 4.2: Relaxationsprodukt  $\chi \cdot \kappa(t)$  des MNP-Würfels ( $X_{\text{MNP}}=4.96$  mg) für zwei unterschiedliche Zeitregime. **Rote Kurve:** Inhomogenes Magnetfeld ( $H_{\text{mag}}=70$  A/m) und Magnetisierungszeit  $t_{\text{mag}}=1$  s. **Blaue Kurve:** Homogenes Magnetfeld ( $H_{\text{mag}}=795$  A/m) mit Magnetisierungszeit  $t_{\text{mag}}=60$  s. Die grauen Balken zeigen das Zeitintervall zur Bestimmung des Relaxationsproduktes  $\chi_1 \cdot \Delta \kappa_{\text{inhom}}$  und  $\chi_2 \cdot \Delta \kappa_{\text{hom}}$  an.

Damit würde man jedoch einen Modellfehler reduzieren, der in der biomedizinischen Anwendung nicht bekannt ist und sich unter Umständen nicht vermeiden lässt, da die MNP-Beladung innerhalb von  $V_k$  im Gegensatz zu den Phantomen nicht bekannt ist. Deshalb wurde die Integration ausschließlich für die Bestimmung von  $\chi(t_{\text{mag}}) \cdot \kappa(t)$  genutzt, da die Geometrie und MNP-Beladung der Referenzprobe auch in der Biomedizin gegeben ist.

Das für den Würfel bestimmte Relaxationsprodukt  $\chi(t_{\text{mag}}) \cdot \kappa(t)$  ist in Abbildung 4.2 dargestellt (rote Kurve). Für einen Vergleich von orts aufgelöster MRX und MRX-Tomographie (s. Kapitel 5.2) wurde das Relaxationsprodukt des gleichen Würfels in einer MRX-Messung mit homogenem Magnetfeld ( $H_{\text{mag}}=795$  A/m) für  $t_{\text{mag}}=60$  s,  $t_{\text{delay}}=15$  s und  $t_{\text{mess}}=60$  s bestimmt (Abbildung 4.2, blaue Kurve). Die grauen Balken in Abbildung 4.2 zeigen die gewählten Zeitintervalle  $\langle t_1, t_2 \rangle$  für die Bestimmung der Relaxationsproduktamplitude  $\chi(t_{\text{mag}}) \cdot \Delta \kappa$ . Trotz unterschiedlicher magnetischer Feldstärken und Zeitregime resultieren in etwa gleiche Amplituden beider Relaxationsprodukte. Damit kompensiert die längere Magnetisierungszeit die Relaxationssignalverluste, die durch die längere Totzeit verursacht werden. Anhand der Messkurven kann das Relaxationsprodukt der MRX-Tomographie im Intervall  $\langle t_1=100$  ms,  $t_2=1.5$  s  $\rangle$  zu  $\chi_1 \Delta \kappa_{\text{inhom}}=2.5(1)10^{-4}$  m<sup>3</sup>kg<sup>-1</sup> und für die orts aufgelöste MRX im Intervall  $\langle t_1=16$  s,  $t_2=60$  s  $\rangle$  zu  $\chi_1 \Delta \kappa_{\text{hom}}=1.5(1)10^{-4}$  m<sup>3</sup>kg<sup>-1</sup> bestimmt werden.

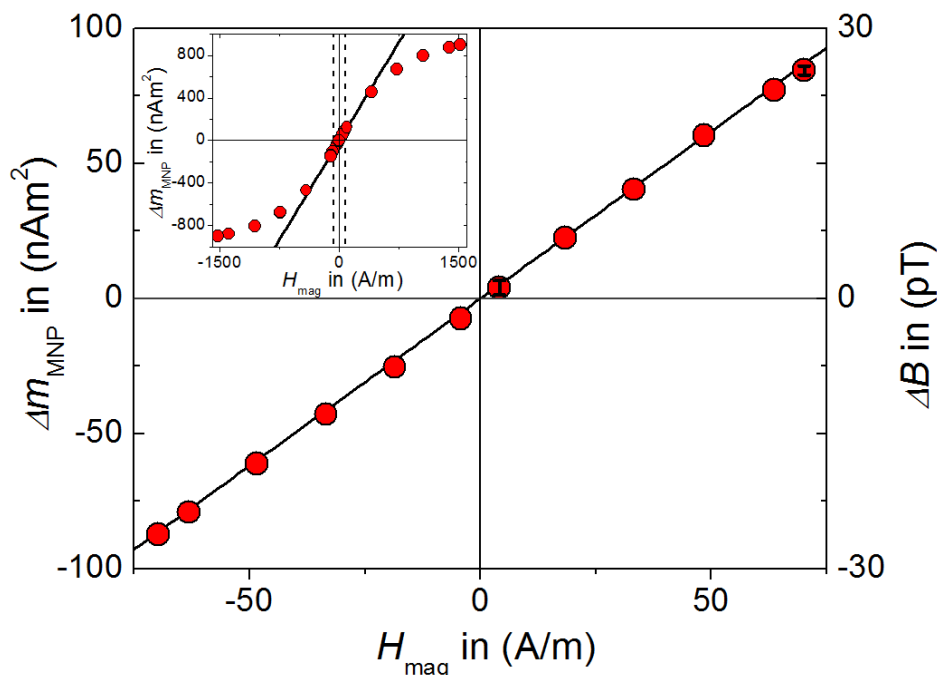


Abbildung 4.3: Relaxationsmoment  $\Delta m$  in Abhängigkeit der magnetischen Feldstärke  $H_{\text{mag}}$  bis zu  $\pm 70$  A/m für einen einzelnen MNP-Würfel der MNP-Menge  $X_{\text{MNP}}=4.96$  mg. Die Balken zeigen die Unsicherheit der Messungen an. Der Einschub zeigt einen größeren Feldbereich (Messung MRX-Spektrometer) bis zu  $\pm 1500$  A/m. Bei ungefähr  $\pm 300$  A/m wird die nicht lineare Abhängigkeit von  $\Delta m$  für größere Werte von  $H_{\text{mag}}$  deutlich.

Mit dem gleichen Aufbau erfolgte die experimentelle Überprüfung der linearen Suszeptibilität für die genutzten, magnetischen Feldstärken. Dazu wurden die Relaxationskurven des MNP-Würfels für unterschiedliche Feldstärken aufgezeichnet und das in Abbildung 4.3 dargestellte Relaxationsmoment (Gleichung (2.5), Kapitel 2.1.2) bestimmt. Für Feldstärken bis zu  $\pm 70$  A/m besteht der geforderte lineare Zusammenhang zwischen Relaxationsmoment und magnetischer Feldstärke. In diesem Feldstärkebereich ist daher ein linearer Ansatz von Gleichung (2.10) aus Kapitel 2.3.2 im Vorwärtsmodell gerechtfertigt.

Abweichungen vom linearen Verhalten des Relaxationsmomentes treten erst bei magnetischen Feldstärken oberhalb von etwa 300 A/m auf, die mit dem MRX-Spektrometer untersucht wurden (Kapitel 2.2.1). Dabei zeigt  $\Delta m$  ein charakteristisches Sättigungsverhalten (Einschub Abbildung 4.3). Dennoch wäre auch in diesen Feldstärkebereichen eine MRX-Tomographiebildgebung möglich. Allerdings müsste dafür das gemessene, nicht lineare Verhalten von  $\Delta m$  z.B. über eine Langevinfunktion  $\Delta m(H_{\text{mag}})=\Delta m \cdot L(H_{\text{mag}})$  parametrisiert und entsprechend im Vorwärtsmodell berücksichtigt werden.

### 4.3 Erweiterung des MRX-Tomographieansatzes zur Bildung von Mehrphasensystemen

In diesem Abschnitt soll der MRX-Tomographieansatz erweitert werden, um über die Menge und Position der MNP auch deren Bindungszustand quantitativ abzubilden. Dazu wird die Relaxationsfunktion  $\kappa(t)$  genutzt, die neben dem Bindungszustand der MNP auch abhängig von der hydrodynamischen Größenverteilung und der Dipol-Dipolwechselwirkung im MNP-Ensemble ist.

#### Prototyp Maus mit einem MNP-Würfel und einer MNP-Suspension

Diese Abhängigkeit des MRX-Signals kann genutzt werden, um beispielsweise frühzeitig Krebszellen zu erkennen [23], [54], spezifische Bindungsvorgänge der MNP in sogenannten MRX Immunoassays zu untersuchen [48]–[50] oder die kolloidale Stabilität eines MNP-Systems in verschiedenen Medien (z.B. Vollblut) zu beurteilen [47]. Für diese Erweiterung wurde ein phänomenologisches Datenmodell [50], [70] genutzt, das das Relaxationssignal  $B(t)$  als Superposition  $N$  verschiedener Partikelrelaxationen

$$B(t) = \left( \sum_{j=1}^N \alpha_j \cdot \chi_j(t_{\text{mag}}) \kappa_j(t) \right) + B_{\text{offs}} \quad (4.3)$$

beschreibt und den jeweiligen Offsetwert  $B_{\text{offs}}$  des SQUID-Sensors berücksichtigt.

Die Parametrisierung des Modells erfolgt, wie in Abbildung 4.4 dargestellt, durch die Bestimmung der jeweiligen Relaxationsprodukte  $\chi_i \cdot \kappa_i(t)$  nach Kapitel 4.2 für die einzelnen Partikelrelaxationen. In diesem Fall wurde das Relaxationsprodukt  $\chi_{\text{ub}} \cdot \kappa_{\text{ub}}(t)$  einer 250  $\mu\text{l}$  MNP-Suspension (Berlin Heart GmbH) mit  $X_{\text{MNP}}=3$  mg ungebundener MNP und  $\chi_{\text{b}} \cdot \kappa_{\text{b}}(t)$  eines MNP-Würfels mit in Gips gebundenen MNP ( $X_{\text{MNP}}=4.96$  mg) im Intervall  $\langle t_1=52$  ms,  $t_2=1.5$  s  $\rangle$  bestimmt. Aufgrund der Brownschen Relaxationsprozesse der ungebundenen MNP ( $t_{1/e}=140$  ms), relaxieren diese deutlich schneller als die in Gips gebundenen MNP ( $t_{1/e}=400$  ms). Mittels Levenberg-Optimierer [126] werden anschließend die Parameter  $(\alpha_b, \alpha_{ub}, B_{\text{offs}})$  aus den MRX-Signalen  $\mathbf{B}_{\text{mess}}(t)$  des MRX-Tomographiedatensatzes bestimmt. Daraus resultieren zwei unabhängige Vektoren von Relaxationsamplituden, ein Vektor  $\Delta\mathbf{B}_b=[\alpha_b, i]$  für die gebundene- und ein Vektor  $\Delta\mathbf{B}_{ub}=[\alpha_{ub}, i]$  für die ungebundene MNP-Relaxation.

Die Systemmatrix  $\mathbf{L}_{\text{SC}}$  aus Kapitel 2.3.2 (Gleichung (2.13)) ist in diesem Fall unabhängig vom Relaxationsprodukt. Mit  $\Delta\mathbf{B}_b$  und  $\Delta\mathbf{B}_{ub}$  können die zwei inversen Probleme

$$\mathbf{X}_b = \mathbf{L}_{\text{SC}}^+ \cdot \Delta\mathbf{B}_b \quad \text{und} \quad \mathbf{X}_{ub} = \mathbf{L}_{\text{SC}}^+ \cdot \Delta\mathbf{B}_{ub} \quad (4.4)$$

zur Rekonstruktion der Verteilung gebundener ( $\mathbf{X}_b$ ) und ungebundener ( $\mathbf{X}_{ub}$ ) MNP in der MRX-Tomographie gelöst werden.



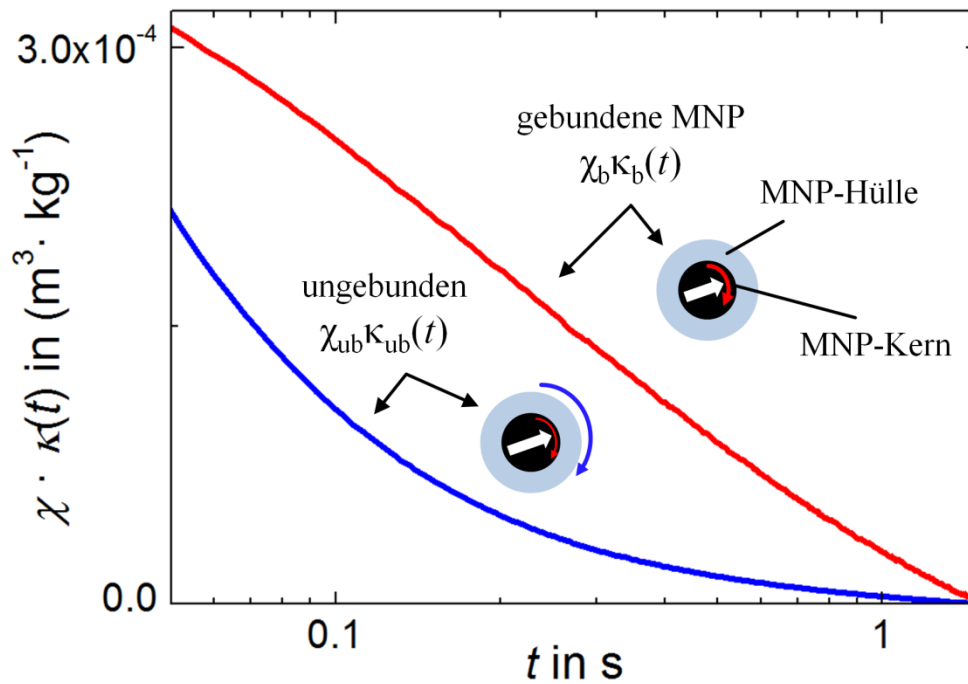


Abbildung 4.4: Relaxationsprodukt  $\chi(t_{\text{mag}}) \cdot \kappa(t)$  gebundener und ungebundener MNP-Relaxation. **Rote Kurve:**  $\chi_b \cdot \kappa_b(t)$  bestimmt an einem MNP-Würfel (mit  $X_{\text{MNP}}=4.96$  mg) mit gebundenen MNP in einer Gipsmatrix (nur Néelsche Relaxation ist möglich). **Blaue Kurve:** Relaxationsprodukt  $\chi_{ub} \cdot \kappa_{ub}(t)$  von einer  $250 \mu\text{l}$  MNP-Suspension ( $X_{\text{MNP}}=3$  mg). Hier sind Néelsche- und Brownsche Relaxationsprozesse vorhanden. Ein Offset wurde vom letzten Messpunkt der Kurven abgezogen ( $\chi_{1,2} \cdot \kappa(t) := \chi_{1,2} \cdot [\kappa(t) - \kappa(t_2)]$ ).

Auch wenn so die Anzahl zu bestimmender MNP-Mengen in den Voxeln verdoppelt wird, wird die mathematische Kondition der individuellen Systemmatrices aufgrund der Trennung der Relaxationssignale im Datenmodell nicht verschlechtert.

#### 4.4 Wahl des Zeitintervalls $\langle t_1, t_2 \rangle$ zur Auswertung der Relaxationsamplituden

Für die Bildrekonstruktion werden aus den zeitabhängigen Relaxationssignalen  $\mathbf{B}_{\text{mess}}(t)$  die Relaxationsamplituden  $\Delta \mathbf{B}_{\text{sc, mess}}$  innerhalb eines festgelegten Zeitintervalls  $\langle t_1, t_2 \rangle$  bestimmt. Dieses Intervall sollte so gewählt werden, dass es möglichst größer ist als die  $t_{1/e}$ -Zeit der MNP, um möglichst hohe Relaxationsamplituden zu erhalten. Andererseits sollte dieses aber kurz genug sein, um externe Störungen in den magnetischen Messungen, wie z.B. Driften des residualen Magnetfeldes im magnetisch geschirmten Raum, gering zu halten.

##### Festlegung des Endzeitpunktes $t_2$ des Zeitintervalls $\langle t_1, t_2 \rangle$

Der Endzeitpunkt im Zeitintervall  $\langle t_1, t_2 \rangle$  sollte demnach auf die Relaxationseigenschaften der genutzten MNP bei gegebener Magnetisierungszeit  $t_{\text{mag}}$  abgestimmt sein. Für eine Magnetisierungszeit von  $t_{\text{mag}}=2$  s ist die Relaxation des genutzten MNP-Systems

nach  $t=1.5$  s bereits weitestgehend abgeklungen. Daher wurde der Endzeitpunkt für beide MRX-Tomographie-Prototypen auf  $t_2=1.5$  s festgelegt.

### **Auswahl des Startzeitpunktes $t_1$ im Prototyp Kaninchen (ohne MNP)**

Zur Auswahl des Startzeitpunktes  $t_1$  im Zeitintervall  $\langle t_1, t_2 \rangle$  sind die Messsignale insbesondere kurz nach dem Abschaltzeitpunkt des Magnetfeldes auf Einschwingvorgänge der SQUID-Elektroniken oder auf Relaxationsprozesse und Wirbelströme in Folge der transienten Schaltfelder zu untersuchen. Im Folgenden wird die Ermittlung des Startzeitpunktes  $t_1$  für den Prototyp Kaninchen demonstriert und die dafür benötigten Terminologien festgelegt.

#### *Rauschsignal $B(t)_{\text{leer}}$ und Rauschamplitude $\Delta B_{\text{leer}}$*

Die aus MRX-Messungen ohne MNP-Probe resultierenden Messkurven werden im Folgenden als Rauschsignale  $B(t)_{\text{leer}}$  und  $\Delta B_{\text{leer}}=B(t_2)_{\text{leer}}-B(t_1)_{\text{leer}}$  als Rauschamplitude bezeichnet.

#### *Differenzsignal $B(t)_{\text{diff}}$ und Differenzamplitude $\Delta B_{\text{diff}}$*

Zur Reduktion reproduzierbarer Rauschsignalanteile wurde die Differenz  $B(t)_{\text{diff}}=B(t)_{\text{leer1}}-B(t)_{\text{leer2}}$  der jeweils in Messkanal und Anregungsspule übereinstimmenden Rauschsignale aus der ersten ( $B(t)_{\text{leer1}}$ ) und zweiten ( $B(t)_{\text{leer2}}$ ) MRX-Tomographiesequenz gebildet.  $B(t)_{\text{diff}}$  wird im Folgenden als Differenzsignal und  $\Delta B_{\text{diff}}=B(t_2)_{\text{diff}}-B(t_1)_{\text{diff}}$  als Differenzamplitude bezeichnet.

In Abbildung 4.5 ist das gemessene Rauschsignal  $B(t)_{\text{leer}}$  (schwarz) eines Messkanals dargestellt. Der erste Sample beginnt direkt nach der technisch bedingten Totzeit  $t_{\text{delay}}=200$   $\mu\text{s}$ . Eine Auswertung von  $\Delta B_{\text{sc, mess}}$  ist also prinzipiell direkt nach der Totzeit möglich. Das Rauschsignal fällt jedoch exponentiell mit einer Zeitkonstante von etwa  $\tau=27$  ms innerhalb von  $t=200$  ms auf einen Offsetwert ab, der hier vom letzten Datenpunkt der Messung abgezogen wurde. Man erkennt weiterhin ein Einschwingverhalten innerhalb der ersten  $t=50$  ms.

Das Einschwingverhalten, nicht aber der Exponentialzerfall, kann auch im Rauschsignal ohne Magnetisierungsstrom (blau) beobachtet werden. Das lässt sich durch den Anti-Aliasing-Filter der SQUID-Elektroniken erklären, dessen Grenzfrequenz  $f_g$  die Nyquistfrequenz der gewählten Abtastfrequenz ist (hier  $f_g=500$  Hz) [133]. Durch die Steigerung der Abtastfrequenz auf  $f_s=750$  Hz (Inset) endet das Einschwingverhalten bereits nach  $t=16$  ms, d.h. jeweils die ersten 12 Sample sind betroffen. Aufgrund des Einschwingverhaltens sollte bei einer Abtastfrequenz von 250 Hz der Startzeitpunkt  $t_1$  größer als 50 ms gewählt werden.

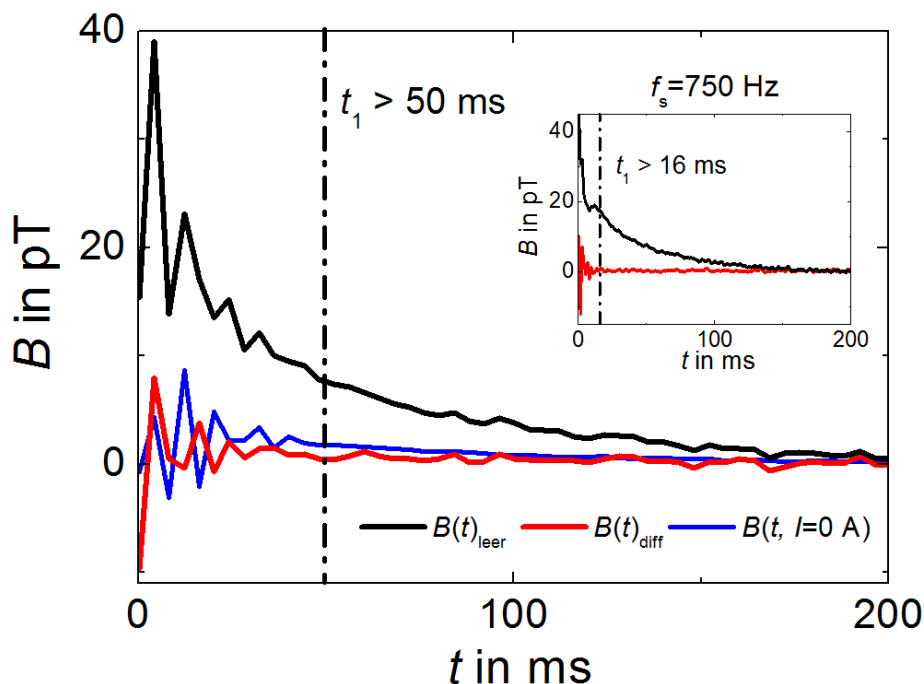


Abbildung 4.5: Messkurven eines Messkanals ohne MNP-Verteilung im MRX-Tomographiesystem (Prototyp Kaninchen) und nach der Magnetisierung mit einer Anregungsspule, die mit einer Abtastfrequenz  $f_s$  von 250 Hz aufgezeichnet wurden. Dargestellt sind Rausch-  $B(t)_{\text{leer}}$  (schwarz) und Differenzsignal  $B_{\text{diff}}(t)=B(t)_{\text{leer}1}-B(t)_{\text{leer}2}$  (rot), sowie ein Signalverlauf nach einer Magnetisierungsphase ohne anliegenden Magnetisierungsstrom (blau). Der Inset zeigt Rausch- und Differenzsignale für  $f_s=750$  Hz.

In den Differenzsignalen  $B(t)_{\text{diff}}$  (rot in Abbildung und Inset) ist der beobachtete, exponentiell abklingende Signalabfall zu Beginn von  $B(t)_{\text{leer}}$  nicht mehr zu erkennen. Wesentliche Anteile dieses Störsignals konnten demnach über zwei wiederholten Messungen reproduziert werden. Allerdings ist das Filterverhalten der SQUID-Elektroniken offensichtlich nicht reproduzierbar, da das Einschwingverhalten auch in den Differenzsignalen zu erkennen ist.

Im Folgenden wird eine orts aufgelöste Untersuchung der Rausch- und Differenzamplituden durchgeführt, um Aussagen zur Ursache des exponentiellen Signalabfalls und dessen Reproduzierbarkeit über weitere Messkanäle zu treffen. Die Auswertung der Amplituden erfolgte im Zeitintervall  $\langle t_1=80 \text{ ms}, t_2=1.5 \text{ s} \rangle$ , da das nicht reproduzierbare Einschwingverhalten bei  $t_1=80 \text{ ms}$  bereits abgeklungen ist. Die resultierenden Feldmuster sind in Abbildung 4.6 für die  $B_z$ -Sensoren in der untersten Sensorebene des 304 Vektormagnetometers dargestellt. Für diese wurden die größten Amplituden ermittelt. Exemplarisch ist jeweils für die Rausch-  $\Delta B_{\text{leer}}$  und Differenzamplituden  $\Delta B_{\text{diff}}$  ein Feldmuster nach Anregung mit einer sensornahen Spule (Nr. 8) in 53 mm vertikalem Abstand und mit einer sensorfernen Spule (Nr. 18) in 130 mm vertikalem Abstand zur untersten Sensorebene dargestellt.

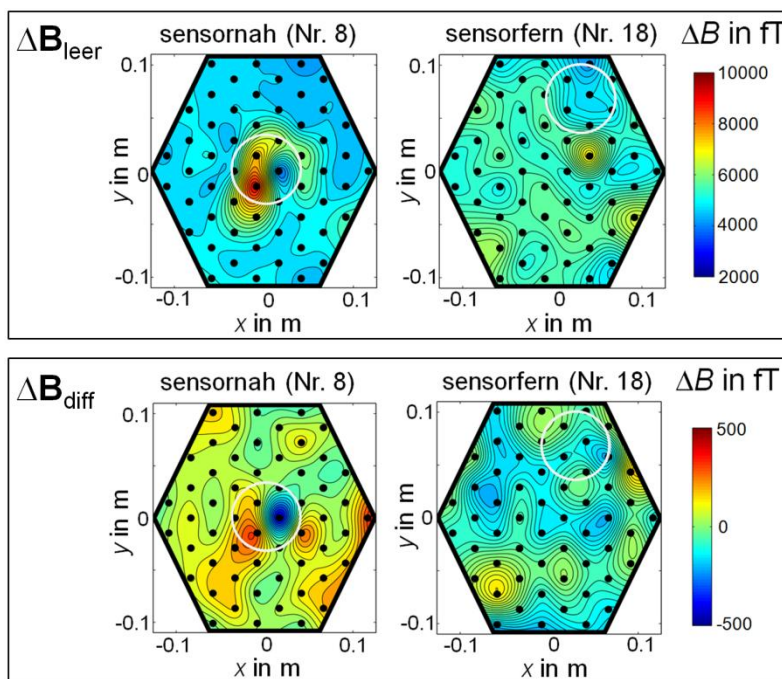


Abbildung 4.6: Feldmuster der Rausch- und Differenzamplituden  $\Delta\mathbf{B}_{\text{leer}}$ ,  $\Delta\mathbf{B}_{\text{diff}}$  der unteren SQUID-Sensoren des 304 Vektormagnetometers im Intervall  $\langle t_1=80 \text{ ms}, t_2=1.5 \text{ s} \rangle$ . Die Feldmuster sind nach Magnetisierung mit einer sensornahen Spule Nr. 8 (53 mm) und einer sensorfernen Spule Nr. 18 (130 mm) dargestellt. Die x, y-Position der jeweiligen Anregungsspule ist als weißer Kreis im Feldmuster angedeutet.

Von allen  $B_z$ -Sensoren wurde ein abklingendes Rauschsignal mit Rauschamplituden  $\Delta\mathbf{B}_{\text{leer}}$  im Bereich von 2 pT bis 10 pT detektiert. Die größten Amplituden beschränken sich dabei lokal auf wenige Sensoren, die mit der x, y-Position der sensornahen Spule (weißer Kreis) korrelieren. Nach der Anregung mit der sensorfernen Spule ist diese Korrelation nicht zu beobachten. Die bestimmten Differenzamplituden  $\Delta\mathbf{B}_{\text{diff}}$  liegen im Bereich  $\pm 500$  fT und sind bis Faktor 20 kleiner als die Rauschamplituden. Demnach konnten über alle untersuchten Messkanäle wesentliche Anteile des exponentiell abklingenden Signals reproduziert werden. Allerdings liegen im Falle der sensornahen Spule auch im Feldmuster von  $\Delta\mathbf{B}_{\text{diff}}$  mit der Spulenposition korrelierte Anteile vor, die nicht reproduzierbar sind.

Zur weiteren Untersuchung des Exponentialzerfalls wurden die Rauschsignale nach der Anregung mit sechs Spulen (*Typ K*, Kapitel 3.2.5) und gleichen Anregungsparametern im MRX-Spektrometer untersucht. Dabei wurde ein signifikant kürzeres Abklingen des Rauschsignals mit einer Zeitkonstante von  $\tau=2.5 \mu\text{s}$  bestimmt. Um auch die Peripherie des entwickelten Magnetisierungssystems auszuschließen, wurde dieses gegen die konventionelle Magnetisierungseinheit des MRX-Spektrometers ausgetauscht. Die sequentielle Schaltung der sechs Spulen unter dem 304 Vektormagnetometer erfolgte manuell. Auch hier zeigte sich ein innerhalb von 200 ms abklingender, exponentieller Signalverlauf des Rauschsignals.

Die Ursache des Exponentialzerfalls könnte in der Erzeugung von Wirbelströmen begründet sein, die durch die inhomogenen Magnetfelder der MRX-Tomographie in einem elektrisch leitfähigen Material am Boden des Kryostaten erzeugt werden. Ein solches Material könnte z.B. die mehrlagige Mylarfolie sein, die zur thermischen Isolation im Kryostaten verbaut und an mehreren Punkten mit diesem kontaktiert ist. Da das abklingende Signal jedoch zum Teil reproduzierbar ist und durch die Bildung des Differenzsignals signifikant reduziert werden kann, wurde vor und nach jeder MRX-Tomographiemessung eine vollständige Sequenz ohne Probe vermessen. Der Einfluss von  $\Delta\mathbf{B}_{\text{diff}}$  auf die Rekonstruktionsqualität wird in Kapitel 5.4 näher untersucht.

## 4.5 Auslesen der Relaxationsamplituden

### Demonstration im Prototyp Maus mit einer MNP-Verteilung

Für die Rekonstruktion werden die Relaxationsamplituden  $\Delta\mathbf{B}_{\text{SC, mess}}$  benötigt, die aus den Zeitsignalen  $\mathbf{B}(t)_{\text{mess}}$  über die MRX-Messphasen ermittelt werden. Dafür werden folgende Datenverarbeitungsschritte durchgeführt:

- 1) Flankensuche auf Mess-  $\mathbf{B}(t)_{\text{mess}}$  und Rauschsignalen  $\mathbf{B}(t)_{\text{leer}}$
- 2) Kanalweise Bildung des untergrundkorrigierten Relaxationssignals  $B(t)_{\text{rel}} = B(t)_{\text{mess}} - B(t)_{\text{leer}}$
- 3) Detektion stark von der Relaxationsfunktion  $\kappa(t)$  abweichender Signale
- 4) Detektion transientser Störsignale anhand des Gradienten  $dB(t)_{\text{rel}}/dt$
- 5) Logarithmisches Sampling [74]
- 6) Kanalweises Auslesen der Relaxationsamplituden  $\Delta B$

Im ersten Schritt wird eine Flankensuche auf den aufgezeichneten TTL-Pegeln durchgeführt und mit den ermittelten Startzeitpunkten der Messphasen  $t_{\text{start}}$  die Relaxations-  $\mathbf{B}(t_{\text{start}}+t_1, \dots, t_{\text{start}}+t_2)_{\text{mess}}$  und Rauschsignale  $\mathbf{B}(t_{\text{start}}+t_1, \dots, t_{\text{start}}+t_2)_{\text{leer}}$  im entsprechenden Zeitintervall  $\langle t_1, t_2 \rangle$  extrahiert. Mit diesen werden die untergrundkorrigierten Relaxationssignale  $B(t)_{\text{rel}}$  (vgl. Kapitel 4.4) gebildet, wobei jeweils ein Offset  $B(t) = B(t) - B(t_2)$  vom letzten Messpunkt der Kurven abgezogen wird. Die aus Referenzmessungen bestimmte, charakteristische Relaxationsfunktion  $\kappa(t)$  des MNP-Systems wurde zur automatisierten Detektion störbehafteter Messkanäle genutzt. Dafür wurde für jede untergrundkorrigierte Relaxationskurve  $B(t)_{\text{rel}}$  der Korrelationskoeffizient zwischen  $B(t)_{\text{rel}}/B(t_1)_{\text{rel}}$  und der Relaxationsfunktion  $\kappa(t)$  nach Gleichung (2.21) bestimmt. Lag dieser unterhalb eines empirisch gewählten Schwellwertes, wurde der Kanal von der Auswertung ausgeschlossen. Zusätzlich wurde eine schwellwertbasierte Detektion transientser Störsignale anhand des Gradienten  $dB(t)_{\text{rel}}/dt$  durchgeführt.

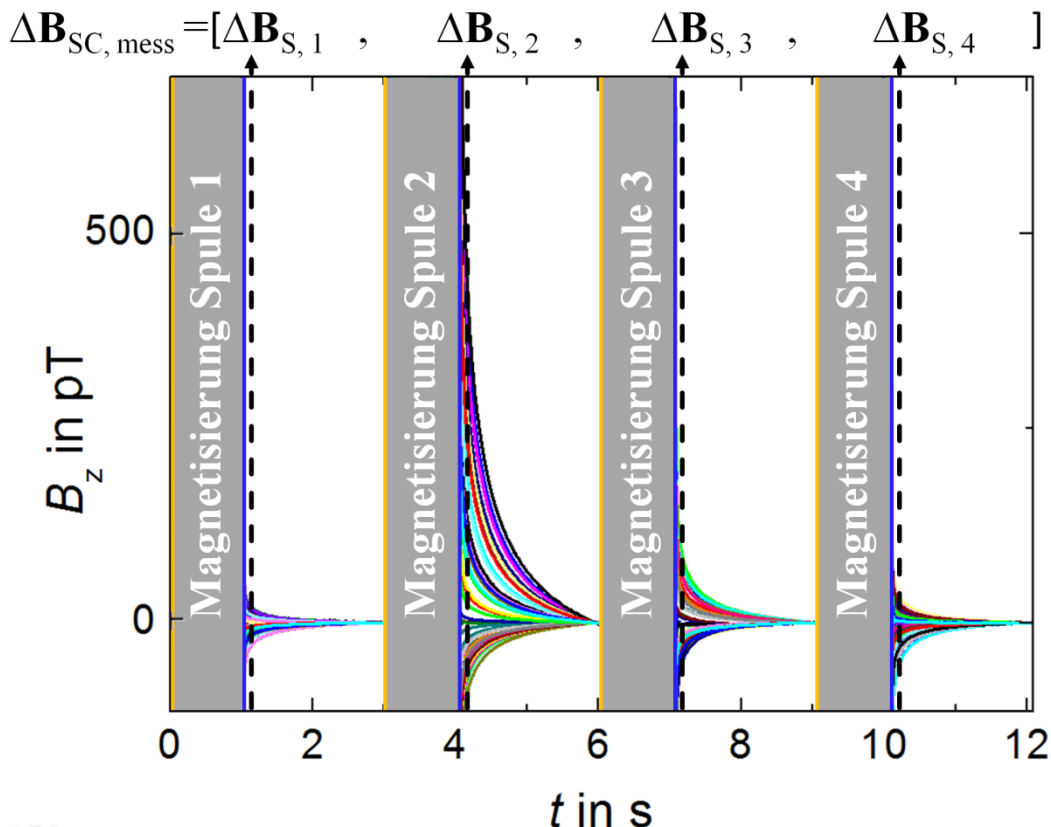


Abbildung 4.7: Zeitverlauf einer sequentiellen MRX-Tomographiemessung, in der eine MNP-Verteilung mit vier unterschiedlichen Magnetfeldern zur Relaxation angeregt wurde. Mit den Anregungsspulen 1-4 wurde der Reihe nach für  $t_{\text{mag}}=1$  s (grau) magnetisiert und der Relaxationsverlauf für  $t_{\text{mess}}=2$  s vom 304 Vektormagnetometer detektiert. Vor der Magnetisierungsphase werden die Spulen innerhalb von  $t_{\text{schalt}}=25$  ms (orange) in den Lastkreis geschaltet. Auf die Magnetisierungsphase folgt die Totzeit  $t_{\text{delay}}=450$   $\mu\text{s}$  (blau). Die Strichbreiten übersteigen die eigentliche Dauer von  $t_{\text{schalt}}$  und  $t_{\text{delay}}$  und wurden in die Magnetisierungszeit eingezeichnet. Die schwarzen Linien zeigen den Zeitpunkt  $t_1=100$  ms zur Bestimmung von  $\Delta\mathbf{B}_{\text{SC, mess}}$  an.

Charakteristisch ist der exponentielle Kurvenverlauf der MNP-Relaxation, dessen Amplitude zu Beginn der Messung sehr viel schneller abklingt als im späteren Messverlauf. Daher möchte man zu Beginn der Messung möglichst schnell abtasten, wogegen zum Ende der Messung eher eine Rauschreduktion gewünscht ist. Dafür wurde das logarithmische Sampling genutzt, das ein Resampling der Relaxationssignale mittels adaptiver Anti-Aliasing-Filterung in logarithmischen Intervallen vornimmt [74]. An dieser Stelle ist auch eine Mittelung wiederholt aufgenommener Signale  $B(t)_{\text{rel}}$  zur Verbesserung des SNR möglich.

Anschließend werden wie in Abbildung 4.7 kanalweise die Relaxationsamplituden  $\Delta B=B(t_1)_{\text{rel}}-B(t_2)_{\text{rel}}$  gebildet. Diese werden über alle Messkanäle ( $\Delta\mathbf{B}_S$ ) und MRX-Messungen zu einem kombinierten Vektor  $\Delta\mathbf{B}_{\text{SC, mess}}$  zusammengefasst. Dieser enthält schließlich alle Relaxationsamplituden der MRX-Tomographiesequenz.

## 4.6 Wahl der Anregungs- und Messparameter

Ortsaufgelöste MRX-Messungen wurden anhand der in Kapitel 2.2.2 beschriebenen Messprozedur durchgeführt. Dafür wurde das Phantom mit einer magnetischen Feldstärke von  $795 \text{ Am}^{-1}$  (1 mT) für  $t_{\text{mag}}=60 \text{ s}$  magnetisiert. Nach der Transportphase des Phantoms von etwa 5 s wurde das Relaxationsfeldmuster für  $t_{\text{mess}}=80 \text{ s}$  mit einer Abtastfrequenz von 250 Hz detektiert. Die Relaxationsamplituden wurden im Intervall  $\langle t_1=16 \text{ s}, t_2=60 \text{ s} \rangle$  ausgewertet.

Zur Beschränkung des Datenvolumens wurde auch in allen MRX-Tomographiemessungen eine Abtastfrequenz von 250 Hz gewählt. Für alle Messungen wurde eine Magnetisierungszeit  $t_{\text{mag}}=1 \text{ s}$  und eine Messzeit  $t_{\text{mess}}=2 \text{ s}$  verwendet.

In der sequentiellen MRX-Tomographie mit Prototyp Maus wurde eine Totzeit von  $t_{\text{delay}}=450 \text{ } \mu\text{s}$ , eine Wartezeit für die Schaltvorgänge von  $t_{\text{schalt}}=25 \text{ ms}$  und eine Magnetisierungsstromstärke von  $I_{\text{mag}}=600 \text{ mA}$  gewählt. Die Relaxationsamplituden  $\Delta \mathbf{B}_{\text{SC, mess}}$  wurden im Intervall  $\langle t_1=0.1 \text{ s}, t_2=1.5 \text{ s} \rangle$  ausgewertet. Als Kompromiss zwischen Gesamtmessdauer und Signalqualität wurden jeweils fünf Relaxationskurven  $B_{\text{mess}}(t)$  zur Verbesserung des SNR gemittelt. Damit wurde ein mittlerer SNR (aus dem Mittelwert von  $\Delta \mathbf{B}_{\text{SC, mess}}/\Delta \mathbf{B}_{\text{diff}}$ ) von 35 dB erreicht, der vergleichbar zu den ortsaufgelösten MRX-Messungen am identischen Phantom war (31 dB).

In der sequentiellen MRX-Tomographie mit Prototyp Kaninchen wurde eine Totzeit von  $t_{\text{delay}}=200 \text{ } \mu\text{s}$  und ein Magnetisierungsstromstärke von  $I_{\text{mag}}=800 \text{ mA}$  gewählt und die Relaxationsamplituden  $\Delta \mathbf{B}_{\text{SC, mess}}$  im Intervall  $\langle t_1=0.08 \text{ s}, t_2=1.5 \text{ s} \rangle$  ausgewertet. Für die MRX-Tomographiebildgebung einer MNP-Suspension (Kapitel 6.2) wurde der nächst-mögliche Sample nach der Minimalzeit  $t_1=52 \text{ ms}$  ( $f_s=250 \text{ Hz}$ ) verwendet.

In den alternativen MRX-Tomographiesequenzen mit Prototyp Kaninchen wurde eine Wartezeit für die Schaltvorgänge von  $t_{\text{schalt}}=500 \text{ ms}$  gewählt. Diese berücksichtigt die gleichzeitige Schaltung mehrerer Relais in den alternativen Sequenzen. Diese Wartezeit wurde ebenfalls in der sequentiellen MRX-Tomographie im Prototyp Kaninchen gewählt, um die Gesamtmessdauer beider Sequenzarten vergleichen zu können.

Weiterhin wurde in den alternativen Sequenzen für jede der  $N_{\text{Sp}}$  gemeinsam zur Erzeugung des Magnetfeldes genutzten Anregungsspulen eine Magnetisierungsstromstärke von  $I_{\text{mag}}=800 \text{ mA}$  gewählt. Die Stromrichtung in den Spulen des oberen und unteren Spulenarrays wurde additiv gewählt, damit bei einer gemeinsamen Schaltung dieser Spulen der Betrag des Magnetisierungsvektors im Probeninnern zunimmt.

## 5 Untersuchungen der Rekonstruktionsqualität experimenteller MRX-Bildgebungssysteme

### 5.1 Zielstellung

In diesem Kapitel wird die Rekonstruktionsqualität der entwickelten MRX-Tomographie-Prototypen [110], [123] untersucht und mit der Rekonstruktionsqualität eines vorhandenen, orts aufgelösten MRX-Aufbaus (vgl. Kapitel 2.2.2) verglichen. Die Rekonstruktionsqualität der MRX-Bildgebungssysteme hängt dabei einerseits von der räumlichen Anordnung und Anzahl der Sensoren und Anregungsspulen relativ zum Objekt ab, da die Geometrie des Aufbaus die Kondition der Systemmatrix beeinflusst. Diese soll anhand der in Kapitel 2.4.1 eingeführten räumlichen Sensitivitäten  $\mathbf{S}_k$  und dem Konditionsmaß  $\rho(\mathbf{L}_{SC})$  näher untersucht werden.

Andererseits wird die Rekonstruktionsqualität von der Messumgebung beeinflusst. Aufgrund von Unsicherheiten im MRX-Tomographieaufbau, wie z.B. dem Messrauschen (vgl. Kapitel 4.4) und Unsicherheiten in der Positionsbestimmung der Spulen (Kapitel 4.1) sind experimentelle Untersuchungen der Rekonstruktionsqualität notwendig. Diese basieren auf Phantomen mit bekannter Geometrie und MNP-Menge (Kapitel 3.1), anhand derer eine vorgegebene MNP-Verteilung vermessen werden kann, um sie mit der rekonstruierten Verteilung zu vergleichen. Mittels der quantitativen Parameter Korrelationskoeffizient  $R$  und MNP-Mengendifferenz  $X_{\text{diff}}$  (Kapitel 2.4.2) kann so die Rekonstruktionsqualität im konkreten Aufbau bewertet werden.

In Abhängigkeit der erreichten Rekonstruktionsqualität werden anschließend die Bildungseigenschaften der MRX-Bildgebungssysteme, wie die Sensitivität und das Auflösungsvermögen, beurteilt. Zusätzlich dient der Vergleich zur Rekonstruktionsqualität der orts aufgelösten MRX dazu, die Anzahl von Anregungsspulen  $P$  als wichtige Einflussgröße auf die Rekonstruktionsqualität zu bewerten. Weitere wichtige Einflussgrößen, wie die Position der MNP-Probe relativ zu den Spulen und Sensoren oder die MNP-Menge im Phantom, werden basierend auf den MRX-Tomographiebildern unterschiedlicher MNP-Verteilungen untersucht.



## 5.2 Einfluss der Anzahl der Anregungsspulen $P$ auf die Rekonstruktionsqualität

### 5.2.1 Methodik und Resultate

#### Prototyp Maus vs. ortsaufgelöster MRX-Aufbau

In diesem Abschnitt wird die MRX-Tomographie mit dem Prototyp Maus (Kapitel 3.2.6) für eine Anzahl von  $P=48$  Anregungsspulen experimentell demonstriert. Diese Demonstration erfolgt für klinisch tolerable MNP-Mengen im Milligrammbereich. Zusätzlich werden die Ergebnisse mit Rekonstruktionen aus der ortsaufgelösten MRX ( $P=1$ , homogen) am identischen Phantom verglichen, um den Einfluss der Anzahl der Anregungsspulen  $P$  auf die Rekonstruktionsqualität zu untersuchen [123].

#### Systemparameter und Nanopartikelverteilung

Die Messungen wurden unter Verwendung der Standardparameter der sequentiellen MRX-Tomographie und ortsaufgelösten MRX (Kapitel 4.6) durchgeführt. Das Phantom wurde, wie in Abbildung 5.1A dargestellt, aus insgesamt 54 Gipswürfeln zusammengestellt. Zwölf der 54 Gipswürfel wurden im Herstellungsprozess (Kapitel 3.1.2) mit  $X_{\text{MNP}}=5$  mg beladen und anschließend einzeln mit dem MRX-Spektrometer quantifiziert (Kapitel 2.2.1). Dabei wurde eine MNP-Gesamtmenge im Phantom von  $X_{\text{tot, nom}}=59.8$  mg ermittelt. Zur Erstellung der MNP-Verteilung wurden sechs MNP-Würfel in der oberen Phantomebene, zwei in der Mittleren und vier in der Unteren angeordnet.

#### Rekonstruktionsgitter

Die Rekonstruktion erfolgte für beide MRX-Bildgebungsansätze mit einem Voxelgitter von  $k=(3N_x \times 6N_y \times 3N_z)$  des Voxelvolumens von  $1 \text{ cm}^3$ . Dabei lagen die Schwerpunkte der Voxel  $\mathbf{r}_k'$  in den Mittelpunkten der einzelnen Gipswürfel. Da die Struktur der realen MNP-Verteilung jedoch in der Regel vor der Messung nicht bekannt ist, wurden beide Rekonstruktionen zusätzlich mit einem zweiten Voxelgitter  $k=(4N_x \times 6N_y \times 3N_z)$  des Voxelvolumens von  $0.75 \text{ cm}^3$  durchgeführt. In diesem wurden die Voxelpositionen  $\mathbf{r}_k'$  in x-Richtung aus den Schwerpunkten der Gipswürfel hinaus verschoben.

Die Lösung des inversen Problems erfolgte mit dem Minimum-Norm-TSVD Verfahren aus Kapitel 2.3.3. Der TSVD-Schwellwert von etwa 7% (bezogen auf den maximalen Singulärwert) wurde unabhängig für beide MRX-Bildgebungsansätze empirisch ermittelt. Es wurde also ein Schwellwert gesucht, mit dem ein möglichst hoher Korrelationskoeffizient  $R$  erreicht wurde. Der Korrelationskoeffizient  $R$  wurde dabei über alle Voxel der nominellen und rekonstruierten MNP-Verteilung bestimmt (vgl. Kapitel 2.4.2).

Tabelle 5.1: Korrelationskoeffizient  $R$  und MNP-Mengendifferenz  $X_{\text{diff}}$  für die Rekonstruktion einer MNP-Verteilung mit den zwei MRX-Bildgebungssystemen ( $X_{\text{tot, nom}}=59.8$  mg) für die Rekonstruktionsgitter **A)**  $k=(3N_x \times 6N_y \times 3N_z)$  und **B)**  $k=(4N_x \times 6N_y \times 3N_z)$ .

A)	MRX-	Ortsaufgelöste	B)	MRX-	Ortsaufgelöste
	Tomographie	MRX		Tomographie	MRX
$R$	0.93	0.35	$R$	0.91	0.27
$X_{\text{diff}}$	3.8%	8.5%	$X_{\text{diff}}$	7.0%	16.2%

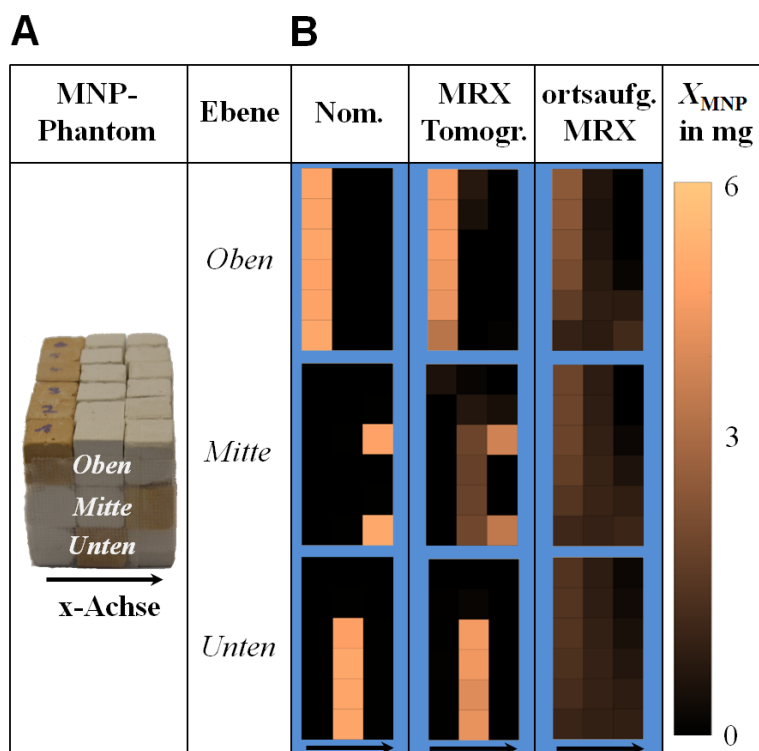


Abbildung 5.1: **A)** Photographie des MNP-Phantoms mit einem Pfeil entlang der x-Achse. **B)** Nominelle und mittels Minimum-Norm-TSVD rekonstruierte MNP-Verteilungen aus den MRX-Tomographie- und ortsaufgelösten MRX-Daten für ein Rekonstruktionsgitter von  $k=(3N_x \times 6N_y \times 3N_z)$ .

### Bewertung der Rekonstruktionsqualität

Nominelle  $\mathbf{X}_{\text{MNP, nom}}$  und rekonstruierte MNP-Verteilungen  $\mathbf{X}_{\text{MNP, est}}$  der ortsaufgelösten MRX und MRX-Tomographie sind in Abbildung 5.1B für die drei horizontalen Voxelebenen dargestellt. Mittels ortsaufgelöster MRX wird die große MNP-Anreicherung in der oberen, linken Hälfte des Phantoms (Beginn x-Achse) wiedergefunden, jedoch auch gleichmäßig über die tieferen Voxelebenen verteilt. Trotz des geringen Korrelationskoeffizienten  $R$  von 35% liegt die MNP-Mengendifferenz  $X_{\text{diff}}$  unter 10% (Tabelle 5.1A). Die Veränderung des nominellen MNP-Musters über die drei Voxelebenen konnte mit ortsaufgelösten MRX-Daten nicht rekonstruiert werden.

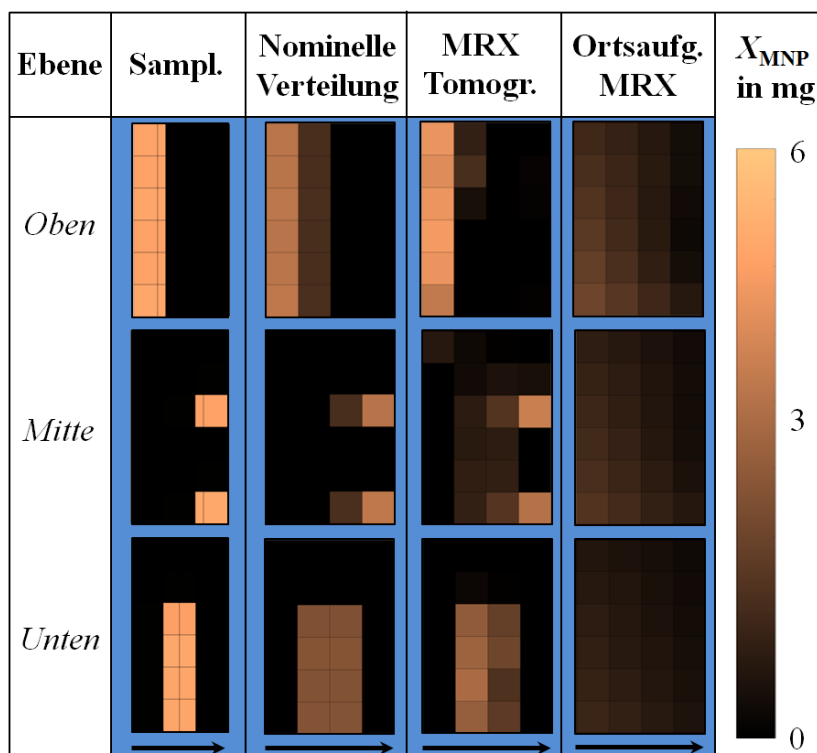


Abbildung 5.2: Mittels Volumensampling berechnete, nominelle MNP-Verteilung  $\mathbf{X}_{MNP, \text{nom}2}$  für ein  $k=(4N_x \times 6N_y \times 3N_z)$  Voxelgitter mit einer räumlichen Auflösung von  $0.75 \text{ cm}^3$  und den rekonstruierten MNP-Verteilungen  $\mathbf{X}_{MNP, \text{est}}$  mittels Minimum-Norm-TSVD Verfahren aus MRX-Tomographie- und orts aufgelösten MRX-Daten.

Die rekonstruierte MNP-Verteilung aus den MRX-Tomographiedaten zeigt eine deutlich bessere Übereinstimmung zur nominellen Verteilung.  $R$  ist 58% höher als bei der orts aufgelösten MRX und  $X_{\text{diff}}$  liegt unter 4% (Tabelle 5.1A). Allerdings werden mit beiden Verfahren auch negative MNP-Mengen  $X_{MNP}$  im Bereich  $[-1 \text{ mg}, 0 \text{ mg}]$  rekonstruiert.

$\mathbf{X}_{MNP, \text{nom}2}$  und  $\mathbf{X}_{MNP, \text{est}}$  aus orts aufgelösten MRX- und MRX-Tomographiedaten sind für das alternative Voxelgitter  $k=(4N_x \times 6N_y \times 3N_z)$  in Abbildung 5.2 dargestellt. Auch die volumengesampelte Verteilung  $\mathbf{X}_{MNP, \text{nom}2}$  ist in der MRX-Tomographierekonstruktion deutlich zu erkennen. So wird das Muster in der unteren Rekonstruktionsebene ebenfalls auf zwei Voxelreihen in  $N_x$  verteilt. Allerdings sind in der oberen Ebene auch kleinere Abweichungen von Rekonstruktion und geändertem MNP-Muster zu erkennen. Für beide Bildgebungsansätze nimmt  $R$  nur geringfügig ab (Tabelle 5.1B). Auch eine geringe Zunahme von  $X_{\text{diff}}$  ist zu beobachten, die bei der MRX-Tomographie 3% und bei der orts aufgelösten MRX 8% beträgt.

### Sensitivitätsanalyse

Im Folgenden werden die Singulärwerte der Systemmatrices, sowie die räumlichen Sensitivitäten untersucht.

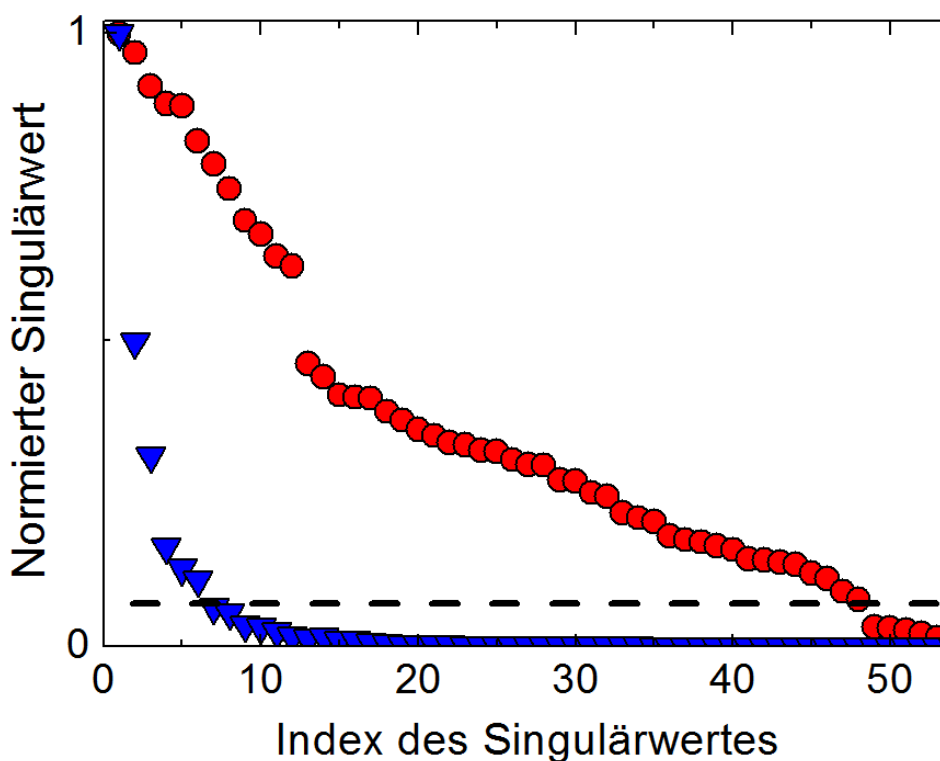


Abbildung 5.3: Normierte Singulärwerte für ortsaufgelöste MRX (blau) und MRX-Tomographie (rot) mit einem TSVD-Schwellwert von 7% für die Invertierung der Systemmatrix  $\mathbf{L}_{SC}$ . Dieser wurde für beide Ansätze unabhängig und empirisch ermittelt.

Die Singulärwerte sind für ortsaufgelöste MRX (blau) und MRX-Tomographie (rot), nach ihrer Größe geordnet und normiert auf ihren jeweils größten Singulärwert in Abbildung 5.3 dargestellt. Die Singulärwerte der Systemmatrix  $\mathbf{L}_S$  der ortsaufgelösten MRX mit der Dimension  $(242 \times 54)$  zeigen einen sehr starken Abfall. Bereits der siebte Singulärwert liegt unterhalb des empirisch gewählten Schwellwertes von 7%. Die Systemmatrix  $\mathbf{L}_{SC}$  der MRX-Tomographie hat eine viel größere Dimension von  $(242 \cdot 48 \times 54)$ . Die Singulärwerte dieser Matrix fallen deutlich schwächer ab und erst der 49te Singulärwert liegt unter dem Schwellwert.

In Abbildung 5.4 ist ein vertikales Schnittbild der räumlichen Sensitivitäten ( $xz, y=0$ ) durch das Messvolumen für ortsaufgelöste MRX (**A**) und MRX-Tomographie (**B**) dargestellt. Dabei werden bei der ortsaufgelösten MRX lokal Sensitivitäten über  $2 \text{ pT}/\mu\text{g}$  erreicht, wogegen in der MRX-Tomographie nur etwa die Hälfte erzielt wird. Offensichtlich kompensiert die höhere magnetische Feldstärke in der ortsaufgelösten MRX das geringere Relaxationsprodukt aus Kapitel 4.2.

Die Sensitivität der ortsaufgelösten MRX nimmt mit steigendem Abstand zu den Sensoren kontinuierlich ab, bis am unteren Rand des Messvolumens ein Minimum von etwa  $1 \text{ pT}/\mu\text{g}$  erreicht wird. Dagegen nimmt die Sensitivität der MRX-Tomographie deutlich schneller ab und erreicht bereits in  $65 \text{ mm}$  vertikalem Abstand zu den Sensoren ein Minimum von  $0.2 \text{ pT}/\mu\text{g}$ .

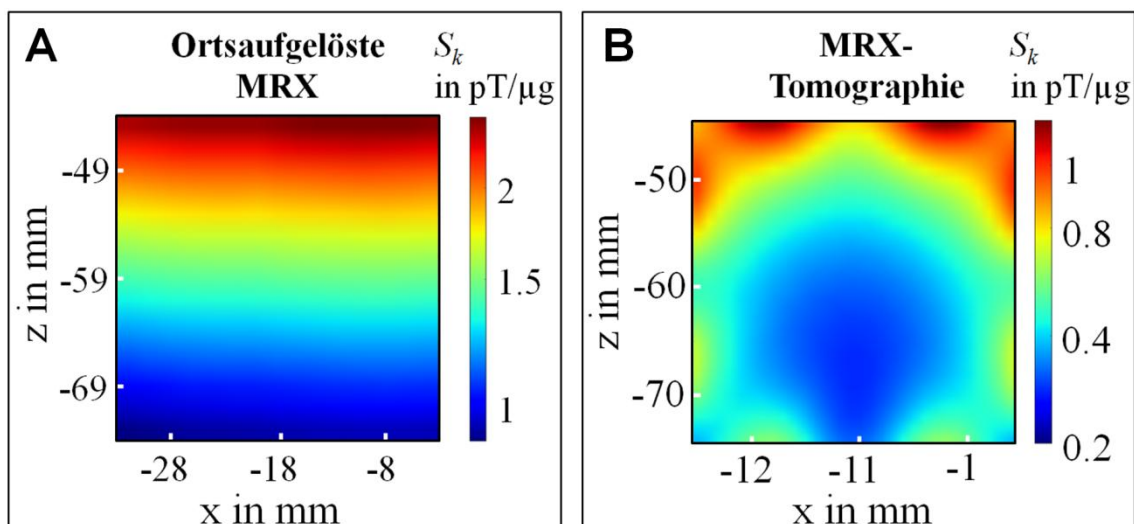


Abbildung 5.4: Räumliche Verteilung der Sensitivitäten  $S_k$  über eine xz-Ebene ( $y=0$ ) des Messvolumens mit logarithmischer Farbskalierung: **A)** Für die ortsaufgelöste MRX mit einem homogenen Magnetfeld; **B)** Für die MRX-Tomographie aus der Überlagerung von 48 inhomogenen Magnetfeldern. Der Koordinatenursprung liegt dabei jeweils in der untersten Sensorebene des PTB-304 Vektormagnetometers.

Allerdings ist auch an den Außenseiten des Messvolumens in Richtung der Anregungsspulen eine Zunahme der Sensitivität zu beobachten. Im Gegensatz zur ortsaufgelösten MRX liegen die geringsten Sensitivitäten also nicht am unteren Rand, sondern im Zentrum des Messvolumens vor.

## 5.2.2 Diskussion

Die reale MNP-Verteilung konnte mit der ortsaufgelösten MRX nicht ohne zusätzliches Vorwissen dreidimensional aufgelöst werden. Trotz der überbestimmten Systemmatrix lagen nur sechs von 54 Singulärwerten über dem TSVD-Schwellwert. Damit ist eine präzise Rekonstruktion der Verteilung offensichtlich nicht möglich und es kommt zu einer Verschmierung bei der Verwendung eines Minimum-Norm-TSVD Verfahrens. Allerdings zeigte die ortsaufgelöste MRX auch eine ausgezeichnete hohe Sensitivität über das Messvolumen und eine MNP-Mengendifferenz unter 10%. Das legt eine Kombination beider Verfahren nahe, in der die höhere Rekonstruktionsqualität der MRX-Tomographie gemeinsam mit der höheren Sensitivität der ortsaufgelösten MRX genutzt wird.

In guter Übereinstimmung mit den theoretischen Untersuchungen [63], [65], [66] konnte experimentell verifiziert werden, dass sich die Rekonstruktionsqualität in der MRX durch die Nutzung mehrerer, inhomogener Magnetfelder verbessern lässt. Die MRX-Tomographierekonstruktionen zeigten sowohl qualitativ als auch quantitativ eine deutlich bessere Übereinstimmung mit der nominellen MNP-Verteilung als die Rekonstruktionen aus ortsaufgelösten MRX-Daten.

Durch die Rekonstruktion mit einem alternativen Voxelgitter konnte demonstriert werden, dass die MRX-Tomographiebildung robust gegenüber Änderungen des Voxelgitters im Vorwärtsmodell ist. Bei einer deutlichen Steigerung der räumlichen Auflösung ist jedoch eine Abnahme der Rekonstruktionsqualität zu erwarten, da auch die Kondition der Systemmatrix verschlechtert wird. Coene et al. zeigten für diesen Aufbau anhand statistischer Parameter, dass die Kantenlänge der Voxel 5 mm nicht unterschreiten sollte [134]. Auch die starke Verringerung der Ortsauflösung mit Kantenlängen über 1.5 cm führte aufgrund stark überbestimmter Systemmatrices zu Instabilitäten in der Lösung des inversen Problems [134]. Allerdings sind auch für die Ortsauflösung von  $1 \text{ cm}^3$  nicht alle Systemgleichungen linear unabhängig voneinander. Die Steigerung der Spulenzahl bewirkt jedoch gegenüber der ortsaufgelösten MRX eine Zunahme der Singulärwerte über dem TSVD-Schwellwert um Faktor 8.

Auf einen Vergleich des Konditionsmaßes  $\rho(\mathbf{L}_{SC})$  beider Systemmatrices musste verzichtet werden, da diese eine unterschiedliche Dimension aufweisen. Daher wird diese Untersuchung erst im nächsten Kapitel angewendet.

Mit beiden MRX-Bildgebungsansätzen wurden auch negative MNP-Mengen rekonstruiert, die physikalisch nicht plausibel sind. Diese sind eine unerwünschte Eigenschaft des Minimum-Norm Schätzers und können z.B. über eine Zusatzbedingung (Non-Negative Least Square) in der Lösung des inversen Problems umgangen werden. Durch die Anwendung dieses Verfahrens konnte die Rekonstruktionsqualität für den MRX-Tomographie-Prototyp Maus weiter verbessert werden [135].

Für die MRX-Tomographiesequenz mit 48 einzelnen MRX-Messungen wird eine längere Gesamtmessdauer benötigt. Allerdings führten die Automatisierung und die Verkürzung der MRX-Parameter Magnetisierungs- ( $t_{\text{mag}}$ ) und Messzeit  $t_{\text{mess}}$  in der MRX-Tomographie ( $t_{\text{mag}}$ : 60 s zu 1 s,  $t_{\text{delay}}$ : 10 s zu 450  $\mu\text{s}$ ,  $t_{\text{mess}}$ : 60 s zu 2 s) dazu, dass die insgesamt 240 MRX-Messungen (48 Einzelmessungen x 5 Mittelungen) innerhalb von etwa 12 Minuten durchgeführt werden konnten. Somit liegt die Gesamtmessdauer unterhalb einer typischen Narkosedauer von 20 Minuten für Tierversuche [55]. Weiterhin führte die Verkürzung der Totzeit zu einem vergleichbaren Relaxationsprodukt ( $\chi \cdot \Delta\kappa$ ) zwischen MRX-Tomographie und ortsaufgelöster MRX für das untersuchte MNP-System (Kapitel 4.2).

Der MRX-Tomographieaufbau muss derzeit in der aufwändig magnetisch-geschirmten Umgebung des BSMR2 betrieben werden. Neuartige transportable MRX-Scanner mit integrierter supraleitender Schirmung [136] bieten die Möglichkeit, die MRX-Tomographie auch in einer klinischen Umgebung anzuwenden.

## 5.3 Einfluss des Probenabstandes von Spulen und Sensoren auf die Rekonstruktionsqualität

### 5.3.1 Methodik und Resultate

#### Prototyp Kaninchen mit der „P“-förmigen und einer schachbrettartigen MNP-Verteilung

Im Folgenden wird die Rekonstruktionsqualität des Prototyps Kaninchen (Kapitel 3.2.7) in Abhängigkeit unterschiedlicher MNP-Verteilungen bewertet. Dazu wird ein identisches, zweidimensionales MNP-Muster mehrfach mit der sequentiellen MRX-Tomographie vermessen, wobei jedoch für jede Sequenz ein unterschiedlicher Vertikalabstand des Musters zu den Sensoren gewählt wird [110].

Da die MNP in der in-vivo Anwendung (z.B. in Kaninchen) in der Regel homogen über räumlich voneinander getrennte Organe (z.B. Leber, Lunge, Milz), sowie dem Tumor verteilt sind [97], [137], soll zusätzlich eine ausgedehnte (3D) MNP-Verteilung untersucht werden.

#### Systemparameter und Nanopartikelverteilung

Zur Anordnung der MNP-Verteilungen wurden die fünf Einschübe im ROI Tumor des Kaninchenphantoms (Kapitel 3.1.3) genutzt. Dafür wird die „P“-förmige MNP-Probe (Kapitel 2.3.3,  $X_{\text{MNP}}=6.4$  mg,  $X_{\text{tot, nom}}=95.6$  mg) der Reihe nach in jedem der fünf Einschübe platziert und mit der sequentiellen MRX-Tomographie vermessen. Die jeweiligen Lagen des „P“ während der sequentiellen MRX-Tomographiemessungen werden im Folgenden als Phantomlagen P1 bis P5 bezeichnet.

Mit den Phantomlagen wurden folgende Fälle untersucht:

- a)* nah der Sensoren (60 mm) und der (oberen) Anregungsspulen (15 mm) (P5)
- b)* nah der (unteren) Anregungsspulen (15 mm), aber entfernt zu den Sensoren (120 mm) (P1)
- c)* entfernt von den Anregungsspulen (27-39 mm) und den Sensoren (72-96 mm) (P2, P3 und P4)

Eine weitere MNP-Verteilung wurde über mehrere, vertikale Einschübe der ROI Tumor aus insgesamt 96 MNP Gipswürfeln ( $l=1.2$  cm,  $X_{\text{MNP}}=6.2$  mg,  $X_{\text{tot, nom}}=595.6$  mg) angeordnet. In den Einschüben 1, 3 und 5 befanden sich jeweils 32 MNP Gipswürfel, die in  $2 \times 4$  MNP-Blöcken schachbrettartig angeordnet wurden. Das Schachbrettmuster im Einschub 3 wurde gegenüber den anderen Einschüben um  $180^\circ$  gedreht. Einschub 3 hat die größte Entfernung zu den Anregungsspulen, so dass die MNP in den anderen Einschüben einen wesentlich höheren Anteil am Relaxationsfeldmuster haben.

Tabelle 5.2: Korrelationskoeffizient  $R$  und MNP-Mengendifferenz  $X_{\text{diff}}$  aus der MRX-Tomographie ( $X_{\text{tot, nom}}=95.6$  mg) für ein Rekonstruktionsgitter von **A)**  $k=(10N_x \times 10N_y \times 5N_z)$  und **B)**  $k=(11N_x \times 11N_y \times 6N_z)$  für die P-förmige MNP-Verteilung (Kapitel 2.3.3), die in den 5 Einschüben (Phantomlagen P1 bis P5) des MNP-Supports separat vermessen wurde.

A)	P5	P4	P3	P2	P1	B)	P5	P4	P3	P2	P1
$R$	0.92	0.67	0.55	0.60	0.86	$R$	0.88	0.70	0.62	0.64	0.85
$X_{\text{diff}}$	4.4%	7.4%	6.7%	7.2%	5.4%	$X_{\text{diff}}$	4.4%	9.2%	7.1%	6.0%	6.4%

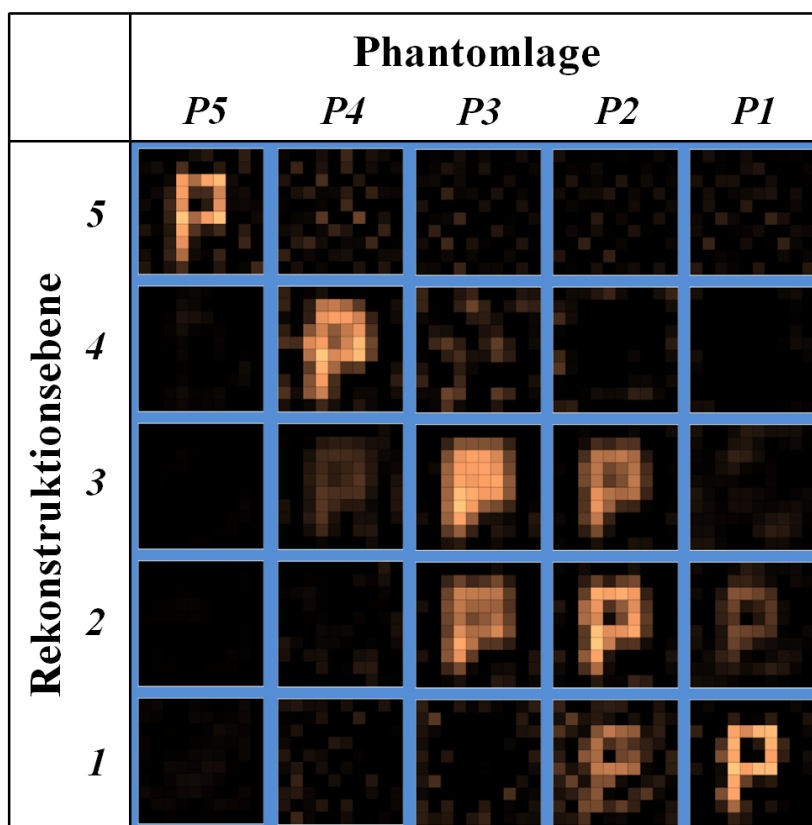


Abbildung 5.5: MRX-Tomographierekonstruktionen (Spalten), die für das P-förmige MNP-Muster in den fünf horizontalen Einschüben des MNP-Supports (Zeilen) ermittelt wurden. Aus Darstellungsgründen wurde jede Rekonstruktion auf den maximalen Voxel Wert innerhalb der Spalte skaliert. Negative MNP-Mengen sind nicht dargestellt (Diese lagen über  $X_{\text{MNP}} > -2$  mg).

Diese Verteilung soll zeigen, welche MNP-Strukturen im Probeninneren noch aufgelöst werden können, wenn gleichzeitig MNP an der Oberfläche vorliegen. Das bildet z.B. MNP im Tumor an der Oberfläche des Kaninchens und MNP in der darunter liegenden, femoralen Arterie nach.

### Rekonstruktionsgitter

Die Rekonstruktion erfolgte auf einem regelmäßigen Gitter mit  $k=(10N_x \times 10N_y \times 5N_z)$  Voxeln von je  $1.72 \text{ cm}^3$  Volumen. Wie bereits in Kapitel 5.2 wurde jeweils zusätzlich



mit einem Gitter  $k=(11N_x \times 11N_y \times 6N_z)$  von je  $1.19 \text{ cm}^3$  Volumen ohne das Vorwissen über die Struktur der MNP-Verteilung rekonstruiert. Die Lösung des inversen Problems erfolgte mit den Minimum-Norm Verfahren aus Kapitel 2.3.3. Zur Stabilisierung der Rekonstruktion wurde für jede Phantomlage ein individueller TSVD-Schwellwert empirisch ermittelt. Dieser lag über alle Phantomlagen im Bereich von  $[0.1\%, 10\%]$ .

### Bewertung der Rekonstruktionsqualität

Die rekonstruierten MNP-Verteilungen für die fünf Phantomlagen sind in Abbildung 5.5 dargestellt. Dort sind vertikal die fünf Rekonstruktionsebenen  $N_z$  jedes MRX-Tomographiebildes angeordnet. Die horizontale Gliederung der einzelnen Bilder zeigt die jeweilige Phantomlage an. Im Idealfall würde also das „P“ auf der Hauptdiagonale der so aufgespannten Bildmatrix rekonstruiert werden. Auch in den MRX-Tomographiebildern ist das „P“ in der jeweiligen Lage zu erkennen. Allerdings kann mit zunehmendem Abstand zu den Anregungsspulen, oberhalb und unterhalb des Phantoms, auch ein Auslaufen des Musters auf weitere Voxel innerhalb der jeweiligen Rekonstruktionsebene, sowie die Verschmierung in weitere Rekonstruktionsebenen beobachtet werden. Der höchste Korrelationskoeffizient  $R$  wird für P5 erreicht, wenn sich das „P“ also nahe von Sensoren und Spulen befindet (**a**) (Tabelle 5.2A). Trotz der größten Entfernung zum Sensorsystem wird weiterhin ein hohes  $R$  für P1 erreicht (**b**). Mit steigendem Vertikalabstand zum Spulensystem wird das „P“ zunehmend verschmiert (**c**), was für P4 vornehmlich innerhalb der Rekonstruktionsebene ( $xy$ ) und für P2 über weitere Ebenen ( $z$ ) erfolgt. In der Rekonstruktion P3 ist nur noch die Kontur des „P“ zu erkennen und die Verschmierung wirkt sich in alle 3 Raumrichtungen ( $xyz$ ) aus. Trotz des unterschiedlichen  $R$  wurde in allen Rekonstruktionen eine MNP-Mengendifferenz  $X_{\text{diff}}$  von unter 8% erreicht.

In Tabelle 5.2B sind die Parameter der Rekonstruktionsqualität, die für das Voxelgitter  $k=(11N_x \times 11N_y \times 6N_z)$  bestimmt wurden, zusammengefasst. In diesen wurde eine ähnliche Rekonstruktionsqualität erzielt. Für die Phantomlagen P1 und P5 wurde eine geringe Abnahme von  $R$  bestimmt, wogegen sich  $R$  für P2, P3 und P4 sogar leicht verbessern lässt. Die MNP-Mengendifferenz  $X_{\text{diff}}$  liegt unabhängig vom Voxelgitter unter 10%.

In Abbildung 5.6 sind die nominelle und rekonstruierte MNP-Verteilung des Schachbrettmusters dargestellt. Das obere und untere Schachbrettmuster konnten dabei gut aufgelöst werden. Auch das um  $180^\circ$  gedrehte Schachbrettmuster ist zu erkennen, wird jedoch auch über die Rekonstruktionsebenen 2 und 4 verschmiert. In einer Schichtaddition der drei mittleren Ebenen ist das gedrehte Muster deutlicher zu erkennen. Für die Verteilung wurde ein  $R$  von 65% und  $X_{\text{diff}}$  unter 10% erreicht (Tabelle 5.3A). Die Rekonstruktion auf einem Voxelgitter von  $k=(11N_x \times 11N_y \times 6N_z)$  mit einem Voxelvolumen von  $1.19 \text{ cm}^3$  führt zu einer geringen Abnahme von  $R$  um 6% und einer Zunahme von  $X_{\text{diff}}$  um etwa 2% (Tabelle 5.3B).

Tabelle 5.3: Korrelationskoeffizient  $R$  und MNP-Mengendifferenz  $X_{\text{diff}}$  aus der MRX-Tomographie (nominell  $X_{\text{tot, nom}}=595.6$  mg) für ein Rekonstruktionsgitter von **A)**  $k=(10N_x \times 10N_y \times 5N_z)$  und **B)**  $k=(11N_x \times 11N_y \times 6N_z)$  für die schachbrettförmige MNP-Verteilung.

A)	Gitter 1	B)	Gitter 2
$R$	0.65	$R$	0.59
$X_{\text{diff}}$	5.8%	$X_{\text{diff}}$	7.2%

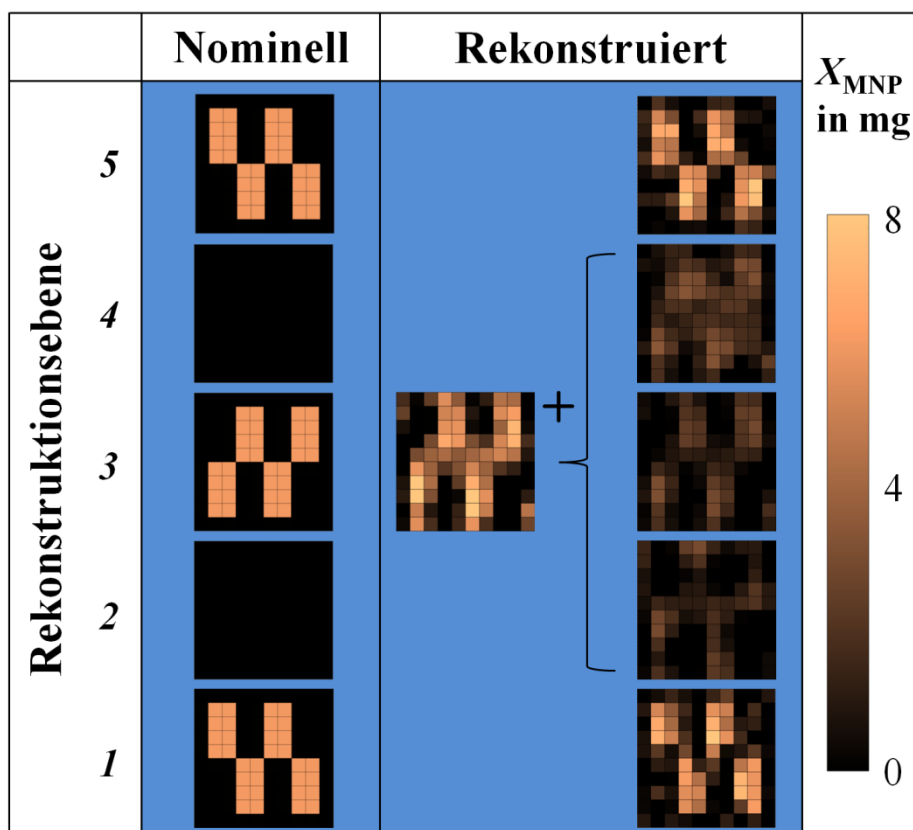


Abbildung 5.6: Nominelle und rekonstruierte MNP-Verteilung der schachbrettförmigen MNP-Verteilung aus insgesamt 32 MNP-Würfeln in den Einschüben 1 (unten), 3 (mitte) und 5 (oben) der ROI Tumor des Kaninchenphantoms. Um die Bildintensitäten für die visuelle Beurteilung zu erhöhen, ist zusätzlich die Schichtaddition der mittleren Rekonstruktionsebenen 2, 3 und 4 dargestellt.

### Analyse der Singulärwerte und räumlichen Sensitivitäten

Die Singulärwerte von  $\mathbf{L}_{\text{SC}}$  sind gemeinsam mit dem empirisch gewählten TSVD-Schwellwertebereich von [0.1%, 10%] in Abbildung 5.8 dargestellt. Die Dimension der Systemmatrix  $\mathbf{L}_{\text{SC}}$  beträgt (7260×500). Dabei liegen 10-20% aller Singulärwerte oberhalb des empirisch gewählten Schwellwertbereichs.

Tabelle 5.4: Konditionsmaß  $\rho(\mathbf{L}_{N_z, i})$  bestimmt für die jeweils 100 Voxel ( $N_x, N_y$ ) der fünf horizontalen Rekonstruktionsebenen  $N_z, i$  mit  $i=1, \dots, 5$ .

$N_z$ -Ebene (i)	5	4	3	2	1
$\rho(\mathbf{L}_{N_z, i})$	5.67	9.84	10.91	5.81	4.77

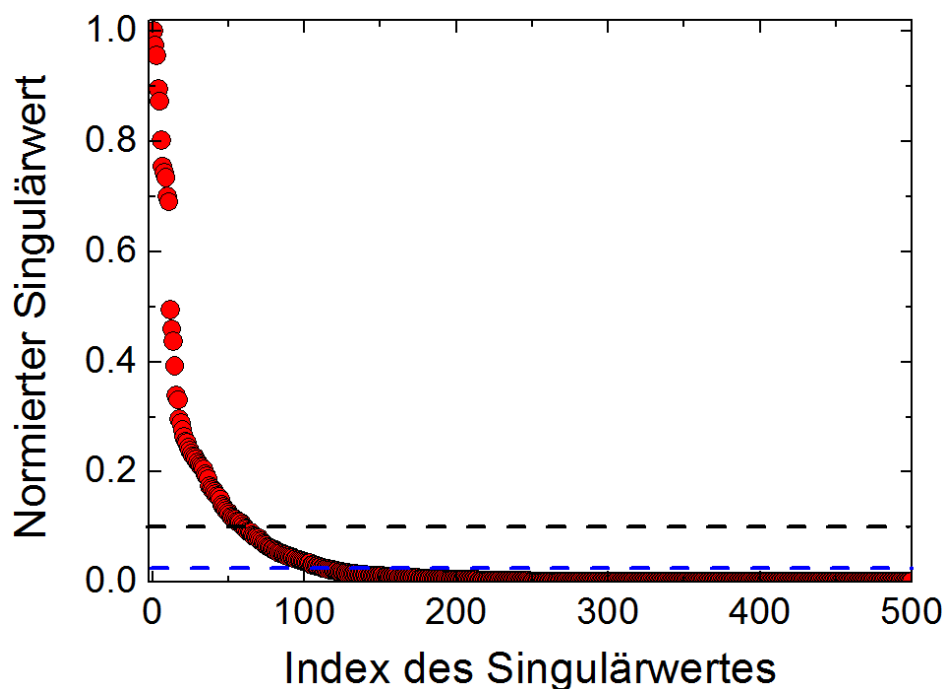


Abbildung 5.7: Normierte Singulärwerte der Systemmatrix  $\mathbf{L}_{SC}$ , die für den MRX-Tomographie-Prototyp Kaninchen berechnet wurden. Die gestrichelten Linien kennzeichnen den gewählten TSVD-Schwellwertebereich zwischen 0.1% und 10%.

Zur Beurteilung linearer Abhängigkeiten der Systemgleichungen innerhalb der fünf horizontalen Rekonstruktionsebenen, wurde das Konditionsmaß  $\rho(\mathbf{L}_{N_z, i})$  für die jeweilige Rekonstruktionsebene ( $N_z$ ) einzeln bestimmt (Tabelle 5.4). Die Berechnung von  $\rho(\mathbf{L}_{N_z, i})$  erfolgte mit einem Voxelgitter von  $k=(10N_x \times 10N_y \times 1N_z)$ . Die z-Koordinate des Gitters mit  $z_i=[-60, -72, -84, -96$  und  $-112$  mm] entsprach dabei der jeweiligen Lage des MNP-Musters im horizontalen Einschub. Lineare Abhängigkeiten des Gleichungssystems zwischen den einzelnen Rekonstruktionsebenen werden demnach bei dieser Analyse nicht berücksichtigt. Das höchste Konditionsmaß wurde dabei für die Ebene 3 mit dem größten Abstand zum Spulensystem berechnet. In dieser Ebene sind deutlich mehr Systemgleichungen linear abhängig, was sich negativ auf die Rekonstruktionsqualität auswirkt. Mit kleiner werdendem Abstand zum Spulensystem ist eine Abnahme des Konditionsmaßes zu beobachten, bis in Ebene 1 ein  $\rho(\mathbf{L}_{N_z, i})$  von 4.77 und in Ebene 5 ein  $\rho(\mathbf{L}_{N_z, i})$  von 5.67 erreicht wird. Dagegen wirkt sich ein geringer Sensorabstand nicht immer positiv auf  $\rho(\mathbf{L}_{N_z, i})$  aus, da z.B. für die sensornahe Ebene 4 ein höheres  $\rho(\mathbf{L}_{N_z, i})$  (Faktor 2) als in der weiter entfernten Ebene 2 ermittelt wurde.

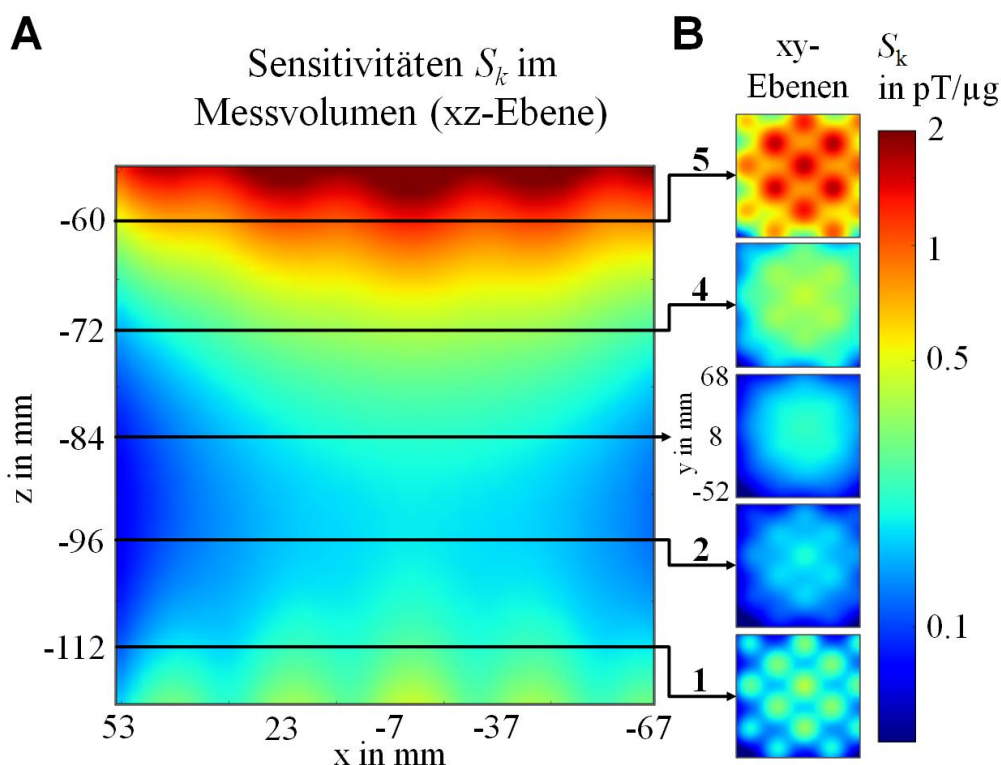


Abbildung 5.8: Räumliche Verteilung der Sensitivitäten  $S_k$  im Messvolumen mit logarithmischer Farbskalierung. Der Koordinatenursprung liegt im Zentrum der untersten Ebene des 304 Vektormagnetometers. Die Darstellung erfolgt **A**) in der xz-Schnittebene zentral durch das Messvolumen und **B**) in den 5 xy-Schnittebenen der Einschübe des MNP-Supports (Rekonstruktionsebenen).

In Abbildung 5.8 sind die räumlichen Sensitivitäten  $S_k$  im Messvolumen in logarithmischer Farbskalierung dargestellt. Diese wurden für jeweils  $50 \times 50$  Voxel durch das Messvolumen mit einer Auflösung von  $5.7 \text{ mm}^2$  (vertikal, xy,  $y=0$ ) und mit  $2.9 \text{ mm}^2$  für die fünf horizontalen Rekonstruktionsebenen ( $z=[-60, -72, -84, -96 \text{ und } -112 \text{ mm}]$ ) berechnet. Im vertikalen (xz) Schnitt (Abbildung 5.8A) durch das Messvolumen zeigt sich darin die höchste Sensitivität im oberen Bereich nahe der Sensoren und der oberen Anregungsspulen. Das übersteigt die Sensitivität des Prototyps Maus aus Kapitel 5.2 lokal um Faktor 2. Offensichtlich kompensieren die größeren Anregungsspulen und die höhere Stromstärke im Prototyp Kaninchen also den größeren Abstand zu den Sensoren. Allerdings nimmt die Sensitivität mit zunehmendem Abstand zu den Sensoren auch über eine Dekade ab und erreicht zwischen den Ebenen 3 und 2 ein Minimum, um danach mit Annäherung an die unteren Anregungsspulen wieder leicht anzusteigen. Zudem ist in lateraler Richtung im mittleren Bereich eine leichte Verstärkung der Sensitivität zu erkennen, die zum Rand hin abnimmt. Dieses Sensitivitätsmuster kann damit erklärt werden, dass im Gegensatz zum Prototyp Maus keine seitlichen Spulenarrays vorliegen. In den horizontalen Schnitten (Abbildung 5.8B) an den Positionen der fünf Ebenen (schwarze Linien in Abbildung 5.8 markieren diese Ebenen) lassen sich die räumliche Lagen der Anregungsspulen als Muster in der Sensitivität erkennen.

Diese sind besonders scharf für die Schnitte durch die Ebene 1 und 5 dicht an den Spulen und wesentlich schwächer ausgeprägt für die drei mittleren Ebenen. So sind etwa im Schnitt der mittleren Ebene die Spulenlagen als solche kaum noch zu erkennen.

Demnach liegen in den Ebenen 1 und 5 hohe Sensitivitäten und ein geringes  $\rho(\mathbf{L}_{Nz, i})$  vor, was die hohe Rekonstruktionsqualität erklärt. Der umgekehrte Fall wurde für Ebene 3 beobachtet. Für Ebene 4 wurden hohe Sensitivitäten, jedoch auch ein hohes  $\rho(\mathbf{L}_{Nz, i})$  bestimmt. Andererseits wurden für Ebene 2 geringe Sensitivitäten, aber auch ein geringes  $\rho(\mathbf{L}_{Nz, i})$  bestimmt. In beiden Fällen wurde gemessen über alle Phantomlagen eine mittlere Rekonstruktionsqualität beobachtet.

### 5.3.2 Diskussion

Diese Untersuchungen zeigen, dass die MRX-Tomographie den reproduzierbaren und quantitativen 3D-Nachweis von MNP in einem Messvolumen von  $600 \text{ cm}^3$  erlaubt. Damit wurde das Messvolumen gegenüber des Prototyps Maus etwa verzehnfacht.

Mit zunehmender Größe des Messvolumens (und vergleichbarer Ortsauflösung) nimmt jedoch auch die Anzahl der Unbekannten in der Systemmatrix  $\mathbf{L}_{SC}$  um etwa Faktor 10 zu. Während im Prototyp Maus 90% der Singulärwerte über dem TSVD-Schwellwert lagen, sind es hier nur noch 10-20%. Um mehr Raumfrequenzen auflösen zu können, muss auch die Anzahl linear unabhängiger Gleichungen erhöht werden, z.B. durch die Steigerung der Spulenzahl. Das bedeutet jedoch eine längere Gesamtmessdauer der sequentiellen MRX-Tomographie. Die hier erreichte Gesamtmessdauer von  $t_{MRXI}=105 \text{ s}$  hat den Vorteil, dass die MNP-Bildgebung weiterer ROIs des Kaninchens oder Mittelungen zur Verbesserung des SNR in der Narkosedauer möglich sind. Dennoch wurde für die Phantomlagen P1 und P5 eine hohe Rekonstruktionsqualität erreicht. Diese wird demnach vom Abstand der MNP-Probe zum Spulensystem bestimmt. Mit zunehmender Entfernung der MNP-Probe zu den Anregungsspulen, d.h. insbesondere für MNP im Probenzentrum, nehmen die Spulen- und Sensorsensitivitäten jeweils mit etwa  $r^{-3}$  ab.

Dadurch werden diese MNP mit deutlich geringerer Feldstärke magnetisiert und mit geringerer Sensitivität detektiert. Zum Anderem verbreitern sich auch die Isokonturlinien beider Sensitivitätsverteilungen, d.h. es entstehen immer größere Bereiche gleicher Magnetisierung, deren Relaxationsfeldmuster schwieriger zu trennen sind (vgl. Kapitel 3.2.5). So war für die weiteren Phantomlagen eine Abnahme von  $R$  zu beobachten. Dabei kann das mäßige  $R$  der sensornahen Phantomlage P4 dadurch erklärt werden, dass die Relaxationsfeldmuster der MNP nur lokal auf wenige Sensoren verteilt werden. In diesem Bereich verbreitern sich bereits die Isokonturlinien der Spulenfelder, sodass im Gegensatz zu P1 eine Abnahme von  $R$  zu erwarten ist. Allerdings konnte die gesamte MNP-Menge in allen Phantomlagen auf unter 10% genau rekonstruiert werden.

Auch eine Änderung des Voxelgitters im Vorwärtsmodell beeinflusste die Rekonstruktionsqualität nur geringfügig. Lagen die MNP in Bereichen geringer Sensitivität vor, konnte  $R$  sogar leicht gesteigert werden. Das könnte jedoch auch an der geänderten nominellen MNP-Verteilung liegen, die durch das Resampling auf mehrere Voxel verteilt (geglättet) wurde. Daher kann auch die unerwünschte Verschmierung durch das Minimum-Norm-TSVD Verfahren zu der positiven Bewertung geführt haben.

Weiterhin zeigte die Rekonstruktion der schachbrettförmigen MNP-Verteilung, dass eine Auflösung von MNP in Bereichen geringer Sensitivität selbst dann möglich ist, wenn zusätzlich MNP in Bereichen hoher Sensitivität vorliegen. Dieser Fall ist für die Biomedizin von Interesse, um etwa MNP in der femoralen Arterie eines Kaninchens aufzulösen, wenn gleichzeitig MNP im Tumor vorliegen.

Die Abstandsabhängigkeit des Relaxationsfeldmusters der MNP zu den Spulen und Sensoren führte über das größere Messvolumen zu einer Abnahme der Sensitivität von über einer Dekade. Diese lässt sich mit einem Spulensystem, das ausschließlich aus Spulen des gleichen Durchmessers besteht, nur schwer ausgleichen. Ein hohes Potential zur Verbesserung der Rekonstruktionsqualität liegt in der Optimierung der Anordnung, Anzahl und Geometrie der Anregungsspulen [138]. Auch Anregungsspulen innerhalb des Phantoms sind denkbar, um die Sensitivitätsunterschiede auszugleichen. Diese könnten in der biomedizinischen Anwendung minimal-invasiv eingebracht werden.

Weiterhin lassen sich in einem Optimierungsproblem Magnetisierungsströme  $I_{\text{mag}}$  für die einzelnen Anregungsspulen in einer Sequenz bestimmen, mit denen eine möglichst homogene Sensitivitätsverteilung und damit eine bessere Rekonstruktionsqualität erreicht werden kann [66], [139].

## **5.4 Einfluss der MNP-Menge auf die Rekonstruktionsqualität und Abschätzung der Nachweisgrenze im MRX-Tomographieaufbau**

### **5.4.1 Methodik und Resultate**

#### **Prototyp Kaninchen mit der „P“-förmigen MNP-Verteilung**

In diesem Abschnitt soll der Einfluss der MNP-Menge  $X_{\text{MNP}}$  auf die Rekonstruktionsqualität und die Nachweisgrenze im MRX-Tomographieaufbau abgeschätzt werden. In der MRX-Spektroskopie wird die Nachweisgrenze für ein bestimmtes MNP-System durch die MRX-Vermessung einer Verdünnungsreihe, also mehreren MNP-Proben bekannter aber z.B. dekadisch abnehmender MNP-Menge  $X_{\text{MNP}}$ , bestimmt [46], [140]. Dabei wird die MNP-Menge angegeben, die gerade noch über dem Messrauschen nachweisbar ist.

Eine solche Vorgehensweise ist in der MRX-Tomographie so nicht möglich. Aufgrund unterschiedlicher Sensitivitäten im Aufbau variiert die Nachweisgrenze innerhalb des Messvolumens und ist abhängig von der realen MNP-Verteilung. Weiterhin führen Unsicherheiten des MRX-Tomographieaufbaus in der Lösung eines inversen Problems zu einem Bildrauschen, das mit steigender Kondition der Systemmatrix zunimmt und die Nachweisgrenze beschränkt. Aber auch mit unterschiedlichen Sensitivitäten im Aufbau kann eine Nachweisgrenze abgeschätzt werden. Häufig wird dafür der Einfluss des SNR auf die Rekonstruktionsqualität untersucht. In Computersimulationen werden dafür die Relaxationsfeldmuster einer vorgegebenen MNP-Verteilung berechnet und mit bestimmten Rauschmodellen (z.B. gaußverteiltes Rauschen) überlagert. Durch die Rekonstruktion der Verteilung kann anschließend die Rekonstruktionsqualität in Abhängigkeit des SNR bewertet werden [59]. Allerdings ist diese Analyse davon abhängig, wie genau das genutzte Rauschmodell das reale Messrauschen im MRX-Tomographieaufbau abbildet.

Daher werden in der folgenden Analyse experimentelle Daten für das Messrauschen im MRX-Tomographieaufbau verwendet. Dafür werden MRX-Tomographiemessungen durchgeführt, in denen sich keine MNP im Aufbau befinden (vgl. Kapitel 4.4).

### **Systemparameter und Nanopartikelverteilung**

Im Gegensatz zu den Untersuchungen des vorherigen Kapitels werden also die Relaxationsfeldmuster der MNP-Verteilungen nach Gleichung (2.10) berechnet. Diese werden anschließend mit gemessenen Rauschsignalen des MRX-Tomographieaufbaus (Prototyp Kaninchen) überlagert. Als MNP-Simulationsverteilungen wurden die zwei Phantomlagen P5 und P3 der „P“ förmigen MNP-Verteilung ausgewählt. Für MNP im Einschub 5 des MNP-Supports wurden die höchsten Sensitivitäten und für MNP im Einschub 3 die geringsten Sensitivitäten im Messvolumen des MRX-Tomographieaufbaus bestimmt.

Neben dem Messrauschen führt auch die Diskretisierung der realen MNP-Verteilung mit dem Voxelgitter des Vorwärtsmodells zu einer Unsicherheit, die in Computersimulationen berücksichtigt werden sollte (Vermeidung des „Inverse Crime“). Daher wurde zur Erzeugung der simulierten Relaxationsfeldmuster  $\Delta \mathbf{B}_{SC}$  des „P“ in den Phantomlagen P5 und P3 ein Voxelgitter von  $k=(40N_x \times 40N_y \times 20N_z)$  mit einem Voxelvolumen von  $54 \text{ mm}^3$  genutzt und mit einem Voxelgitter von  $k=(10N_x \times 10N_y \times 5N_z)$  Voxeln von je  $1.72 \text{ cm}^3$  Volumen rekonstruiert. Zur Aufnahme des Messrauschens im MRX-Tomographieaufbau wurde eine Sequenz ohne MNP im Aufbau durchgeführt und für eine statistische Auswertung insgesamt 30-mal wiederholt.

## Datenverarbeitung

Die Differenzamplituden  $\Delta\mathbf{B}_{\text{diff}}$  wurden wie in Kapitel 4.4 für jeden Messkanal als Differenzsignal  $B_{\text{diff}}(t)=B(t)_{\text{leer1}}-B(t)_{\text{leer2}}$  zweier, nacheinander aufgenommener Rauschsignale im Zeitintervall  $\langle t_1=80 \text{ ms}, t_2=1.5 \text{ s} \rangle$  ausgewertet und mit den simulierten Relaxationsfeldmustern  $\Delta\mathbf{B}_{\text{SC, sim}}$  aus Gleichung (2.10) überlagert:

$$\Delta\mathbf{B}_{\text{SC}} + \Delta\mathbf{B}_{\text{diff}} = \mathbf{L}_{\text{SC}} \cdot (\mathbf{X}_{\text{MNP}} + \mathbf{n}_b) \quad . \quad (5.1)$$

Zur Untersuchung der Abhängigkeit der Rekonstruktionsqualität von der MNP-Menge  $\mathbf{X}_{\text{MNP}}$  wurden Voxelbeladungen  $\mathbf{X}_{\text{MNP}}$  im Bereich  $[0.0004, 20] \text{ mg/cm}^3$  zur Berechnung der Relaxationsamplituden  $\Delta\mathbf{B}_{\text{SC}}$  genutzt. Obwohl der Ursprung des Messrauschens nicht in den Positionen  $\mathbf{r}_k'$  liegt, wird es auf die einzelnen Voxel in Form eines Bildrauschens  $\mathbf{n}_b$  übertragen. In der Lösung des inversen Problems sind beide Größen nicht mehr voneinander zu trennen

$$\mathbf{X}_{\text{MNP, est}} = \mathbf{L}_{\text{SC}}^+ \cdot (\Delta\mathbf{B}_{\text{SC}} + \Delta\mathbf{B}_{\text{diff}}) \quad . \quad (5.2)$$

Durch das Rauschen in den Messdaten unterscheiden sich die gemessenen und simulierten Feldmuster, was in Abhängigkeit der mathematischen Kondition von  $\mathbf{L}_{\text{SC}}$  zu Abweichungen zwischen realer MNP-Verteilung und der Rekonstruktion  $\mathbf{X}_{\text{MNP, est}}$  führt.

Die Lösung des inversen Problems erfolgte mit den Minimum-Norm-TSVD Verfahren. Zur Stabilisierung der Lösung des inversen Problems wurde für die Rekonstruktion ein TSVD-Schwellwert empirisch ermittelt, der für beide MNP-Verteilungen (P5: 7%; P3: 0.2%) mit den Schwellwerten aus Kapitel 5.3 übereinstimmte.

## Bewertung von Differenzamplituden und Rekonstruktionsqualität

Die Verteilung der ermittelten Differenzamplituden  $\Delta\mathbf{B}_{\text{diff}}$  im Aufbau zwischen zwei MRX-Tomographiesequenzen sind in Abbildung 5.9 separat nach der Magnetisierung mit den 15 Anregungsspulen oberhalb des Kaninchephantoms (A) und den 15 unteren Spulen (B) dargestellt.

Die Differenzamplituden beider Verteilungen sind nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test [141] ( $p<0.01$ ) und  $\chi^2$ -Test [142] ( $p<0.01$ ) mit hoher statistischer Wahrscheinlichkeit nicht normalverteilt. Das kann mit den nicht reproduzierbaren Rauschsignalanteilen, die in Kapitel 4.4 näher untersucht wurden, erklärt werden. Unabhängig von der Position der jeweiligen Anregungsspule vom Sensorsystem zeigt sich jedoch ein ähnliches 90% Quantil beider Verteilungen bei etwa  $\pm 250 \text{ fT}$ , was deutlich unter den Rauschamplituden  $\Delta B_{\text{leer}}$  von bis zu  $10 \text{ pT}$  aus Kapitel 4.4 liegt.

Die Relaxationsfeldmuster wurden für MNP-Mengen  $\mathbf{X}_{\text{MNP}}$  im Bereich  $[1 \mu\text{g/cm}^3, 10 \text{ mg/cm}^3]$  für beide Verteilungen nach Gleichung (5.1) berechnet und mit den ermittelten Differenzamplituden  $\Delta\mathbf{B}_{\text{diff}}$  überlagert.



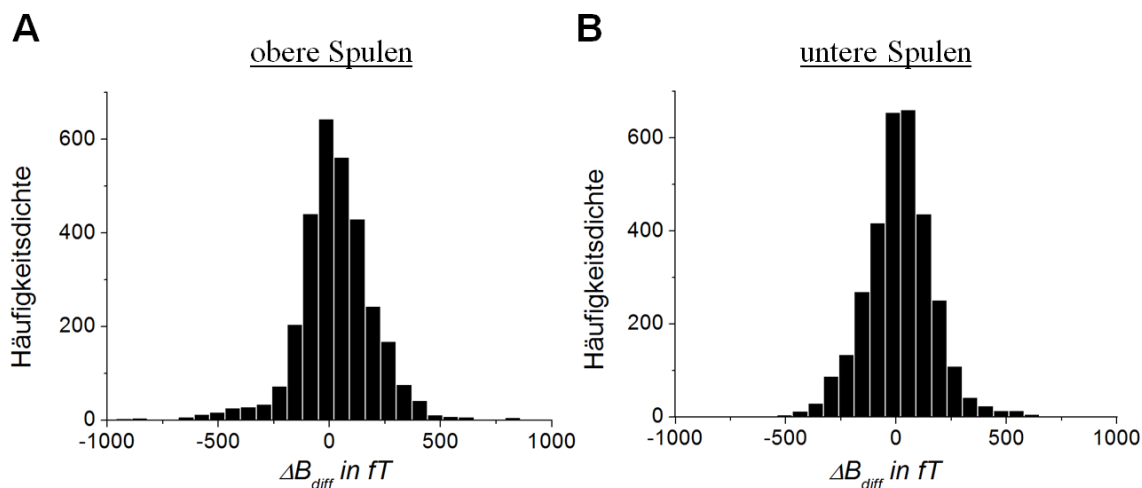


Abbildung 5.9: Ermittelte Rauschamplituden  $\Delta B_{\text{diff}}$  im Zeitintervall  $\langle t_1=80 \text{ ms}, t_2=1.5 \text{ s} \rangle$  als Differenz zweier MRX-Tomographiemessungen ohne MNP-Verteilung  $B(t)_{\text{diff}}=B(t)_{\text{leer1}}-B(t)_{\text{leer2}}$ , die mit den Standardparametern der sequentiellen MRX-Tomographie (Kapitel 4.6) durchgeführt wurden. Histogramme von  $\Delta B_{\text{diff}}$  für **A**) die 15 Anregungsspulen oberhalb und **B**) unterhalb des Kaninchenphantoms.

Anhand der rekonstruierten Verteilungen  $\mathbf{X}_{\text{MNP, est}}$  nach Gleichung (5.2) konnten so Korrelationskoeffizient  $R$  und MNP-Mengendifferenzen  $X_{\text{diff}}$  für die Rekonstruktionen in Abhängigkeit der MNP-Menge bestimmt werden. Weiterhin konnte aus den Rekonstruktionen der Differenzamplituden  $\Delta \mathbf{B}_{\text{diff}}$  aus allen 30 MRX-Tomographiesequenzen nach Gleichung (5.2) die Standardabweichung beider Parameter bestimmt werden.

Der  $R$  für beide Phantomlagen ist in Abbildung 5.10 und  $X_{\text{diff}}$  in Abbildung 5.11 dargestellt. Für beide Phantomlagen ist ein Sättigungsverhalten von  $R$  zu erkennen. Bereits bei wenigen  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  ist ein deutlicher Anstieg von  $R$  für die Phantomlage P5 zu erkennen, bis  $R$  nach etwa  $100 \mu\text{g}/\text{cm}^3$  in die Sättigung ( $R=0.96$ ) übergeht. Hingegen ist für die Phantomlage P3 erst nach einigen  $10 \mu\text{g}/\text{cm}^3$  ein deutlicher Anstieg von  $R$  zu erkennen. Auch der Übergang in das Sättigungsverhalten ( $R=0.58$ ) findet erst über  $1 \text{ mg}/\text{cm}^3$  statt. Damit liegt das  $R$  der simulierten und mit Rauschdaten überlagerten MNP-Verteilungen im Sättigungsbereich nur bis zu 4% über dem für die realen MNP-Verteilungen erreichten  $R$  aus Kapitel 5.3. Mit dem Erreichen des Sättigungsbereiches nimmt auch die Standardabweichung von  $R$  deutlich ab. In diesem Bereich konnten beide MNP-Verteilungen über die 30 Rekonstruktionen gut reproduziert werden.

Auch für die MNP-Mengendifferenz  $X_{\text{diff}}$  in Abbildung 5.11 ist ein Sättigungsverhalten zu erkennen. Allerdings nimmt die Standardabweichung der Quantifizierung für beide Phantomlagen schon über  $100 \mu\text{g}/\text{cm}^3$  deutlich ab. So ist auch schon vor dem Erreichen des Sättigungswertes von  $R$  in der Phantomlage P3 eine Quantifizierungsunsicherheit von unter 10% für MNP-Mengen ab  $X_{\text{MNP}}=500 \mu\text{g}/\text{cm}^3$  möglich. Für die Phantomlage P5 wird diese sogar schon für  $X_{\text{MNP}}>100 \mu\text{g}/\text{cm}^3$  erreicht.

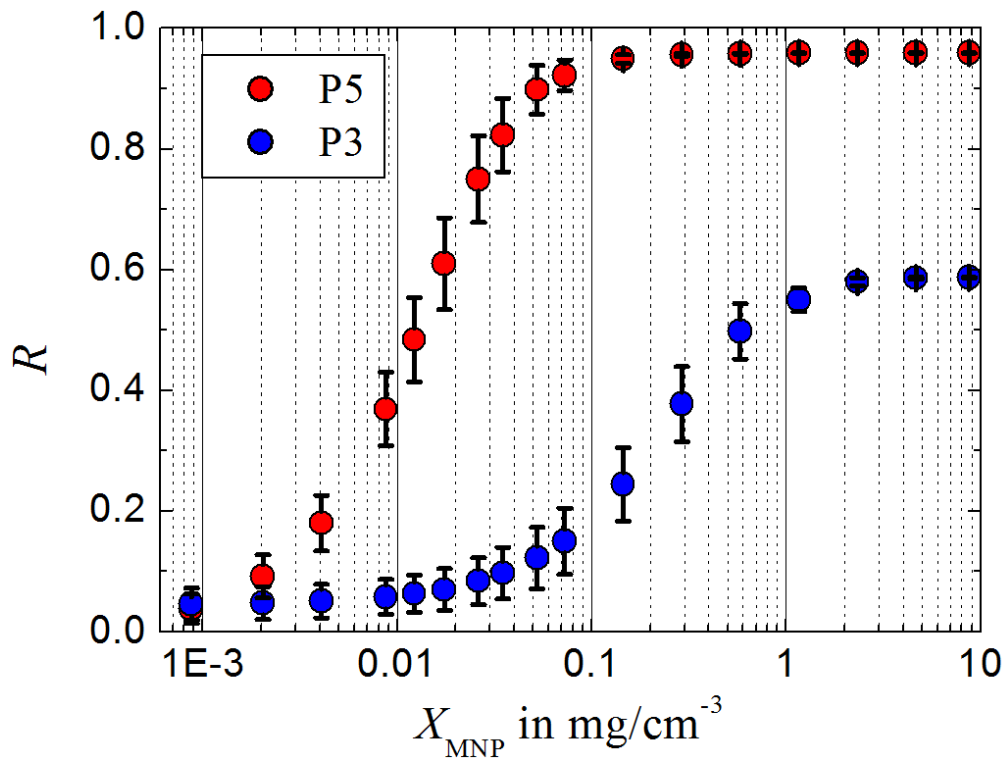


Abbildung 5.10: Der Korrelationskoeffizient  $R$  in Abhängigkeit der MNP-Menge  $X_{\text{MNP}}$  pro Voxel für die „P“-förmige MNP-Verteilung in der oberen Phantomlage P5 (rot) und der mittleren Phantomlage P3 (blau). Zur Bestimmung der Unsicherheiten wurden die Simulationen mit den Rauschdaten aus 30 MRX-Tomographiesequenzen ohne Probe überlagert.

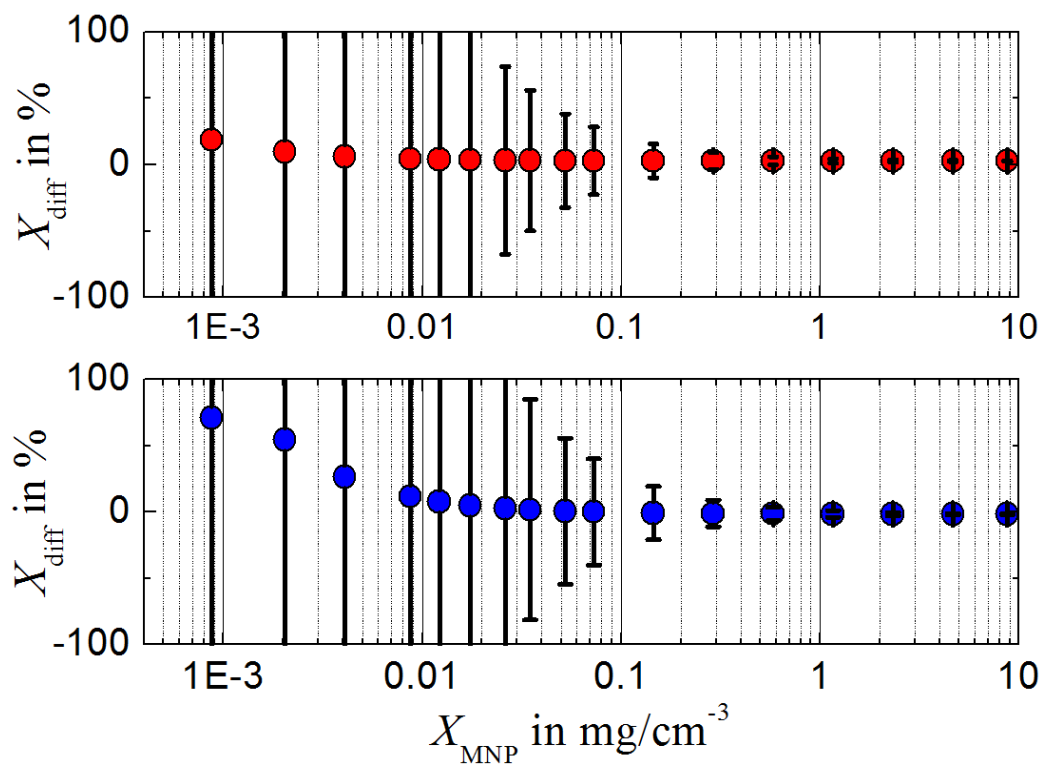


Abbildung 5.11:  $X_{\text{diff}}$  in Abhängigkeit der MNP-Menge  $X_{\text{MNP}}$  in den Voxeln für die „P“-förmige MNP-Verteilung in den Phantomlagen P5 (rot) und P3 (blau). Die Unsicherheiten wurden anhand der 30 MRX-Tomographiesequenzen ohne Probe bestimmt.

Demnach ist beim Unterschreiten einer MNP-Menge  $X_{\text{MNP}}$  von  $500 \mu\text{g}/\text{cm}^3$  mit einer signifikanten Abnahme der Rekonstruktionsqualität in Bereichen geringer Sensitivität des Untersuchungsbereiches zu rechnen. Daher wird diese Menge als Nachweisgrenze des MRX-Tomographieaufbaus angegeben.

#### 5.4.2 Diskussion

Diese Untersuchung erlaubte die Abschätzung der Nachweisgrenze im MRX-Tomographieaufbau von etwa  $X_{\text{MNP}}=500 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ . In Bereichen geringer Sensitivität, also insbesondere im Probenzentrum, wird beim Unterschreiten dieses Wertes eine signifikante Abnahme der Rekonstruktionsqualität erwartet. Eine Verbesserung der Rekonstruktionsqualität für geringere MNP-Mengen im MRX-Tomographieaufbau ist durch die Anpassung der MRX-Parameter, wie z.B. einer Erhöhung der Magnetisierungsstromstärke  $I_{\text{mag}}$  zu erwarten. In Abhängigkeit von der höheren magnetischen Feldstärke am Probenort würden auch geringere MNP-Mengen Relaxationsamplituden über dem Messrauschen liefern. Auch längere Magnetisierungs- und Messzeiten könnten zur Verbesserung des SNR genutzt werden, da in Abhängigkeit von diesen Parameter auch größere Partikelfractionen zum Messsignal beitragen würden. Weiterhin zeigte die Rekonstruktionsqualität beider Verteilung in Abhängigkeit von der MNP-Menge ein Sättigungsverhalten, mit dem selbst für MNP-Mengen bis zu  $10 \text{mg}/\text{cm}^3$  kein Korrelationskoeffizient von  $R=1$  erreicht wurde. Das war zu erwarten, da das genutzte inverse Verfahren aufgrund der Minimum-Norm Annahme grundsätzlich von einer glatten MNP-Verteilung ausgeht. Das zugrunde liegende „P“ besteht jedoch aus einzelnen abgegrenzten MNP-Bereichen. Zur Verbesserung der Rekonstruktionsqualität könnten alternative inverse Lösungsverfahren genutzt werden oder Zusatzbedingung gestellt werden, die z.B. durch den Ausschluss negativer MNP-Mengen die Rekonstruktion anhand des *a-priori* Wissens stabilisieren.

Die gute Übereinstimmung der Rekonstruktionsqualität dieser Simulationsstudie mit den Rekonstruktionen der realen MNP-Verteilungen (etwa  $3.6 \text{mg}/\text{cm}^3$ ) aus Kapitel 5.3 zeigt, dass die Nutzung gemessener Rauschdaten in Simulationen eine gute Einschätzung der MRX-Tomographiebildung ermöglicht. Theoretische Untersuchungen, wie z.B. die Bestimmung geeigneter Anregungsschemata für die MRX-Tomographie, können so mit den Rauschdaten eines konkreten Aufbaus vor der experimentellen Anwendung geprüft werden [90].

Geringe Abweichungen von  $R$  zwischen diesen Untersuchungen und den Experimenten mit den realen MNP-Verteilungen (etwa 4%) lassen sich durch Positionsunsicherheiten im MRX-Tomographieaufbau erklären, die in dieser Analyse vernachlässigt wurden. Eine gemeinsame Betrachtung von Rausch-, Modell- und Positionsunsicherheiten des MRX-Tomographieaufbaus ist derzeit Gegenstand intensiver, numerischer Unsicherheitsbetrachtungen [128].

## 6 Verfahren der MRX-Tomographie für die biomedizinische Anwendung

### 6.1 Zielstellung

In diesem Kapitel wird die MRX-Tomographiebildgebung mit dem erweiterten MRX-Tomographieansatz [143] (Kapitel 4.3) und den alternativen Anregungssequenzen untersucht (Kapitel 2.3.4).

Neben dem orts aufgelösten Nachweis von MNP im Körper ist in der Biomedizin auch die Auflösung des Bindungszustandes der MNP an die biologische Umgebung von Interesse. Der Nachweis spezifischer Bindungsreaktionen der MNP an biologische Zielregionen könnte eine frühzeitige Erkennung von Krebszellen mittels MRX-Tomographie ermöglichen und zum Verständnis des Zusammenspiels von MNP und Physiologie beitragen.

Weiterhin werden in der Biomedizin Akquisitionsprotokolle benötigt, die eine schnelle Bildgebung großer Untersuchungsbereiche ermöglichen. Die Gesamtmessdauer in einem konkreten MRX-Tomographieaufbau mit sequentieller Anregung, d.h. jede Anregungsspule wird der Reihe nach geschaltet, wird von der Anzahl der Anregungsspulen bestimmt. Für eine effiziente Akquisition werden alternative Anregungssequenzen untersucht, in denen das Magnetfeld in einer MRX-Magnetisierungsphase von den Feldbeiträgen mehrerer Anregungsspulen bereitgestellt wird. Mit diesen soll die benötigte Gesamtmessdauer im MRX-Tomographieaufbau reduziert werden [103].

### 6.2 Ortsaufgelöster quantitativer Nachweis von Mehrphasensystemen mit der MRX-Tomographie

#### 6.2.1 Methodik und Resultate

##### Prototyp Kaninchen mit 9 MNP-Würfeln und einer MNP-Suspension

Zur Untersuchung einer MNP-Verteilung mit unterschiedlichen Bindungszuständen der MNP wurden die zwei oberen Einschübe 4 und 5 in der ROI Tumor des Kaninchenphantoms (Kapitel 3.1) genutzt. Dafür wurden MNP-Würfel (nur Néelsche Relaxation) und eine MNP-Suspension (Brownsche- und Néelsche Relaxation) in zwei räumlich getrennten Bereichen angeordnet (Abbildung 6.1A). Die neun MNP-Gipswürfel ( $l=12$  mm) von jeweils  $X_{\text{MNP}}=6.4$  mg wurden dabei im Einschub 4 des MNP-Supports und 1 ml der MNP-Suspension ( $c_{\text{Fe}}=12$  mg/ml) innerhalb einer kreisförmigen Bohrung

( $d=20$  mm) im Einschub 5 des MNP-Supports angeordnet. Dabei wurden ausschließlich MNP der Firma „Berlin Heart GmbH, Germany“ verwendet.

### **Rekonstruktionsgitter**

Die Rekonstruktion erfolgte auf einem regelmäßigen Gitter mit  $k=(10N_x \times 10N_y \times 2N_z)$  Voxeln von je  $1.72 \text{ cm}^3$  Volumen in einem Messvolumen von  $240 \text{ cm}^3$ . Die Lösung des inversen Problems erfolgte mit den Minimum-Norm-TSVD Verfahren aus Kapitel 2.3.3. Der TSVD-Schwellwert wurde empirisch ermittelt. Dieser lag für gebundene MNP bei 1% und für ungebundene MNP bei 2%.

### **Trennung der Relaxationsamplituden**

Anhand des Datenmodells aus Kapitel 4.3 wurden die Relaxationsamplituden für gebundene  $\Delta \mathbf{B}_b$  und ungebundene  $\Delta \mathbf{B}_{ub}$  MNP-Relaxation ermittelt. Trotz einer schnelleren Relaxationszeit der ungebundenen MNP ( $t_{1/e, ub}=140$  ms,  $t_{1/e, b}=400$  ms) wurden aufgrund der Nähe der MNP-Suspension zu den Anregungsspulen und Sensoren ähnliche Relaxationsamplituden (über 250 pT) für beide MNP-Relaxationen ermittelt.

### **Bewertung der Rekonstruktionsergebnisse**

Die rekonstruierten Verteilungen für gebundene ( $\mathbf{X}_b$ ) und ungebundene ( $\mathbf{X}_{ub}$ ) MNP sind in Abbildung 6.1B dargestellt. Die ermittelten Parameter der Rekonstruktionsqualität wurden in Tabelle 6.1 zusammengefasst. Die Anordnung der neun MNP-Würfel im Einschub ist in der Rekonstruktion deutlich zu erkennen, was auch quantitativ von einem  $R$  über 0.8 bestätigt wird. Weiterhin wurde auch mit dem erweiterten MRX-Tomographieansatz eine genaue Quantifizierung mit  $X_{diff}<5\%$  erreicht. Auch die räumliche Lage und Anordnung der MNP-Suspension im Einschub 5 ist deutlich zu erkennen und konnte erfolgreich mit dem Datenmodell von der Relaxation der MNP-Würfel getrennt werden. Das wird weiterhin von einem  $R$  über 0.7 und  $X_{diff}$  unter 10% bestätigt. Allerdings ist in dieser Rekonstruktion auch ein höheres Bildrauschen zu erkennen.

## **6.2.2 Diskussion**

Die Erweiterung des MRX-Tomographieansatzes mit einem phänomenologischen Datenmodell ermöglichte über die quantitative Bildgebung hinaus auch eine Unterscheidung des Mobilitätszustandes der MNP innerhalb einer Verteilung. Dafür musste die doppelte Anzahl unbekannter MNP-Beladungen ermittelt werden. Durch die Trennung der Relaxationssignale im Datenraum und die Rekonstruktion durch die Lösung zweier separater inverser Probleme wurde die Konditionierung jedoch nicht verschlechtert. Derart konnten Lage, Ausdehnung, MNP-Menge und Mobilitätsgrad der MNP mit einem Voxelvolumen von  $1.72 \text{ cm}^3$  erfolgreich aufgelöst werden.

Tabelle 6.1: Korrelationskoeffizient  $R$  und MNP-Mengendifferenz  $X_{\text{diff}}$  der bindungsspezifischen MRX-Tomographierekonstruktionen (mit nomineller MNP-Gesamtmenge von  $X_{\text{tot, b}}=57.6$  mg für gebundene und  $X_{\text{tot, ub}}=12$  mg für ungebundene MNP) mit einem Voxelgitter von  $k=(10N_x \times 10N_y \times 2N_z)$ .

	$X_b$	$X_{ub}$		$X_b$	$X_{ub}$
$R$	0.82	0.75	$X_{\text{diff}}$	3.2%	5.8%

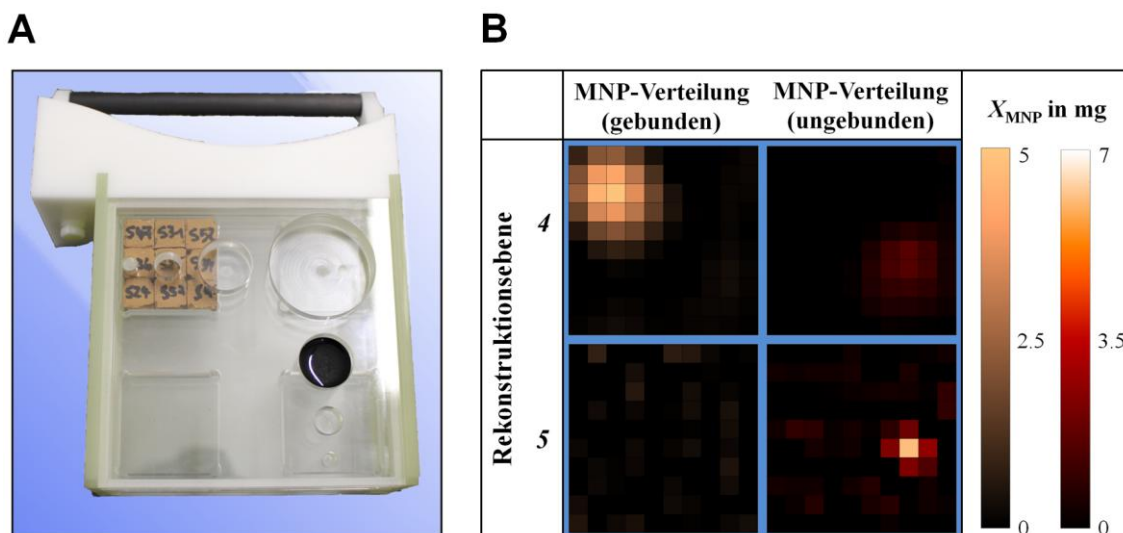


Abbildung 6.1: Bindungsspezifische MRX-Tomographie: **A)** MNP-Support (ROI Tumor) mit 1 ml MNP-Suspension (12 mg MNP) in Ebene 5 and 9 MNP Gipswürfeln (6.4 mg/Würfel) in Ebene 4. **B)** Mittels Minimum-Norm-TSVD Verfahren ermittelte MNP-Verteilungen aus den MRX-Tomographiedaten unter Verwendung des phänomenologischen Datenmodells für gebundene (links) und ungebundene MNP (rechts).

Weiterhin wird das Verfahren benötigt, um Quantifizierungsunsicherheiten in der biomedizinischen Anwendung zu reduzieren. Diese resultieren aus Abweichungen des Relaxationsproduktes ( $\chi \cdot \Delta\kappa_{\text{Ref}} \neq \chi \cdot \Delta\kappa_{\text{Probe}}$ ) zwischen Referenzprobe und den MNP im Organismus [110]. Beispielsweise hätte die quantitative MRX-Tomographiebildung ohne Berücksichtigung von  $\chi_{ub}$  zu einer MNP-Mengendifferenz der ungebundenen MNP von über 40% geführt. Mit dem Verfahren besteht nun die Möglichkeit, verschiedene Relaxationsverläufe der MNP zu berücksichtigen. Allerdings sind im Organismus, beispielsweise aufgrund unterschiedlicher Viskositäten der biologischen Matrix (Gewebe, Körperflüssigkeiten, Fette, Schleime) oder der Bindung von MNP an biologische Bestandteile (Zellen, Gefäßwände, Organe), eine ganze Reihe unterschiedlicher Relaxationsprodukte zu erwarten. Daher sollte die Anzahl der mit der MRX-Tomographie trennbaren MNP-Relaxationsprodukte in der Rekonstruktion genauer untersucht werden.

## 6.3 Ansatz zur Reduktion der Gesamtmessdauer

### 6.3.1 Methodik und Resultate

#### Prototyp Kaninchen mit der „P“-förmigen MNP-Verteilung

In diesem Abschnitt werden die alternativen Anregungssequenzen aus Kapitel 2.3.4 im MRX-Tomographieaufbau zur Magnetisierung der MNP-Verteilung genutzt.

#### Alternative Anregungssequenzen

Dafür werden eine Reihe alternativer Anregungssequenzen im Prototyp Kaninchen untersucht, in denen eine bestimmte Anzahl  $N_{Sp}$  der  $P=30$  Anregungsspulen gemeinsam zur Erzeugung des Magnetfeldes genutzt wird. Untersucht wurden alternative Sequenzen mit der gleichzeitigen Anregung von  $N_{Sp}=[2, 3, 4, 5]$  Spulen innerhalb einer Sequenz, woraus die Gesamtanzahl der MRX-Messungen  $N_{MRX}=[15, 10, 8, 6]$  resultiert.

Für jedes  $N_{Sp}$  existieren insgesamt  $\binom{P}{N_{Sp}}$  Kombinationsmöglichkeiten der Spulenauswahl (z.B. für  $N_{Sp}=5$ , 142506 Möglichkeiten). Baumgarten et al. [103] schlagen einen Zufallsgenerator für die Auswahl der Schaltkombinationen vor, um eine möglichst geringe Korrelation der einzelnen Schaltungen in der Sequenz zu erreichen. Zur MRX-Tomographiebildung wurden randomisierten Sequenzen aus den Schaltkombination  $N_{Sp}$  mittels Mersenne-Twister-Algorithmus [144] (Mathworks Matlab) generiert und zur Erzeugung von Anregungssequenzen mit  $N_{MRX}$  Messungen genutzt. Bereits geschaltete Spulen wurden dabei für die folgenden Iterationen der Sequenzerstellung ausgeschlossen. Der Algorithmus zur Erzeugung der Sequenzen ist im Detail in [103] beschrieben. Für jedes der vier  $N_{Sp}$  wurden 50 randomisierte Anregungssequenzen erstellt.

#### Nanopartikelverteilung

Zur Anordnung der MNP-Verteilungen wurde der MNP-Support der ROI Tumor des Kaninchenphantoms (Kapitel 3.1.3) genutzt. Wie bereits in Kapitel 5.3 wurde die „P“-förmige MNP-Probe ( $X_{MNP}=6.4$  mg,  $X_{tot, nom}=95.6$  mg) in der Phantomlage P5 (oberer Einschub) vermessen, wobei zur Anregung die insgesamt 200 alternativen Anregungssequenzen ( $4 N_{Sp} \times 50$  Sequenzen) verwendet wurden.

#### Rekonstruktionsgitter

Die Rekonstruktion erfolgte auf einem regelmäßigen Gitter mit  $k=(10N_x \times 10N_y \times 5N_z)$  Voxeln von je  $1.72 \text{ cm}^3$  Volumen. Für jede Rekonstruktion wurde der TSVD-Schwellwert im Bereich [0.1%, 1%] gewählt, mit dem der höchste Korrelationskoeffizient  $R$  von rekonstruierter und nomineller MNP-Verteilung erreicht wurde.

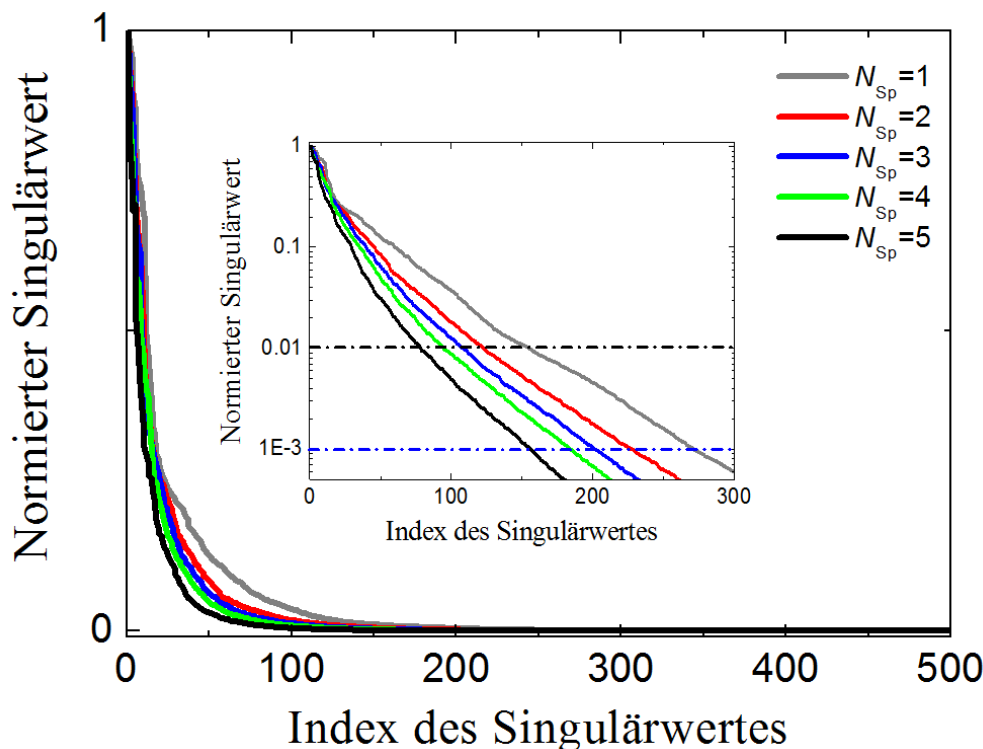


Abbildung 6.2: Normierte und geordnete Singulärwerte der Systemmatrices  $\mathbf{L}_{SC}(N_{Sp})$  für sequentielle MRX-Tomographie ( $N_{Sp}=1$ : grau) und  $N_{Sp}=(2: \text{rot}, 3: \text{blau}, 4: \text{grün}, 5: \text{schwarz})$  gemeinsam genutzte Anregungsspulen zur Felderzeugung innerhalb randomisierter Sequenzen. Der Einschub zeigt das Abklingen der ersten 300 Singulärwerte mit logarithmischer y-Achse. Für jede Rekonstruktion wurde der TSVD-Schwellwert gewählt, für den das größte  $R$  erreicht wurde. Die gestrichelten Linien markieren den TSVD-Schwellwertebereich von  $[0.1\%, 1\%]$ , innerhalb dem diese Werte lagen.

### Singulärwerte und Rekonstruktionsergebnisse für eine randomisierte MRX-Tomographiesequenz

Zur visuellen Bewertung der Rekonstruktionsqualität der MNP-Verteilungen wird zunächst eine der jeweils 50 Rekonstruktionen eines jeden  $N_{Sp}$  betrachtet. Zunächst wurden dafür die Singulärwerte der jeweiligen Systemmatrix  $\mathbf{L}_{SC}(N_{Sp})$  für  $N_{Sp}=[2, 3, 4, 5]$  berechnet und in Abbildung 6.2 dargestellt.

Mit steigender Anzahl von  $N_{Sp}$  nimmt die Anzahl der Singulärwerte über dem TSVD-Schwellwert ab. Allerdings liegen selbst bei  $N_{Sp}=5$  und trotz einer Verkleinerung der Anzahl der Systemgleichungen um den Faktor 5 noch 100 bis 150 der Singulärwerte über dem Schwellwert. Das sind 50% der Singulärwerte der sequentiellen MRX-Tomographie (200 bis 300) bei einer Reduktion der Gesamtmessdauer von 105 s auf 21 s.

Die mit diesen Sequenzen rekonstruierten MNP-Verteilungen des „P“ in der Phantomlage P5 sind in Abbildung 6.3 dargestellt, und die ermittelte Rekonstruktionsqualität wurde in Tabelle 6.2 zusammengefasst.



Tabelle 6.2: Korrelationskoeffizient  $R$  und MNP-Mengendifferenz  $X_{\text{diff}}$  der Rekonstruktion der „P“-förmigen Verteilung im Einschub 5 des Supports ( $X_{\text{tot, nom}}=95.6$  mg) in Abhängigkeit von der pro MRX-Messung genutzten Anzahl von Anregungsspulen  $N_{\text{Sp}}$  zur Erzeugung der Magnetfelder.

$N_{\text{Sp}}$	1	2	3	4	5
$R$	0.92	0.86	0.83	0.80	0.77
$X_{\text{diff}}$	4.4%	-2.0%	3.4%	7.9%	8.6%

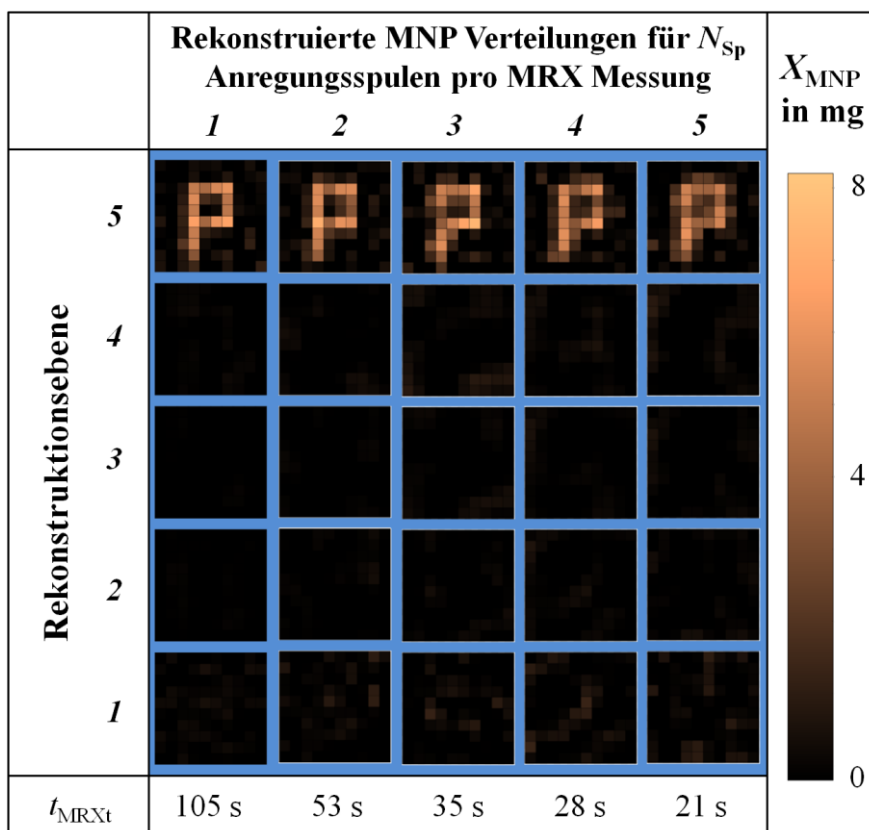


Abbildung 6.3: Rekonstruierte MNP-Verteilung der P-förmigen Verteilung im Einschub 5 des Supports der ROI Tumor (vgl. Kapitel 3.1) aus sequentieller MRX-Tomographie ( $N_{\text{Sp}}=1$ ) und randomisierten Anregungssequenzen, in denen pro MRX-Messung mit jeweils  $N_{\text{Sp}}=[2, 3, 4, 5]$  Anregungsspulen gemeinsam magnetisiert wurde. Unter den Rekonstruktionen ist die gesamte Gesamtmessdauer der jeweiligen MRX-Tomographiesequenz  $t_{\text{MRXt}}$  angegeben.

Auch hier ist eine Abnahme des Korrelationskoeffizienten  $R$  mit steigender Anzahl  $N_{\text{Sp}}$  zu erkennen. Dabei sinkt  $R$  von der Einzelspulenanzregung ( $N_{\text{Sp}}=1$ ) zur gemeinsamen Magnetisierung mit zwei Spulen ( $N_{\text{Sp}}=2$ ), für die eine Gesamtmessdauer von  $t_{\text{MRXt}}=53$  s benötigt wurde, um 6%. Für jede weitere hinzukommende Spule sinkt  $R$  um 3%, bei einer sukzessiven Reduktion der Gesamtmessdauer von 35 s auf 21 s. Visuell ist das „P“ auch bei  $N_{\text{Sp}}=4$  und  $t_{\text{MRXt}}=28$  s noch deutlich zu erkennen.

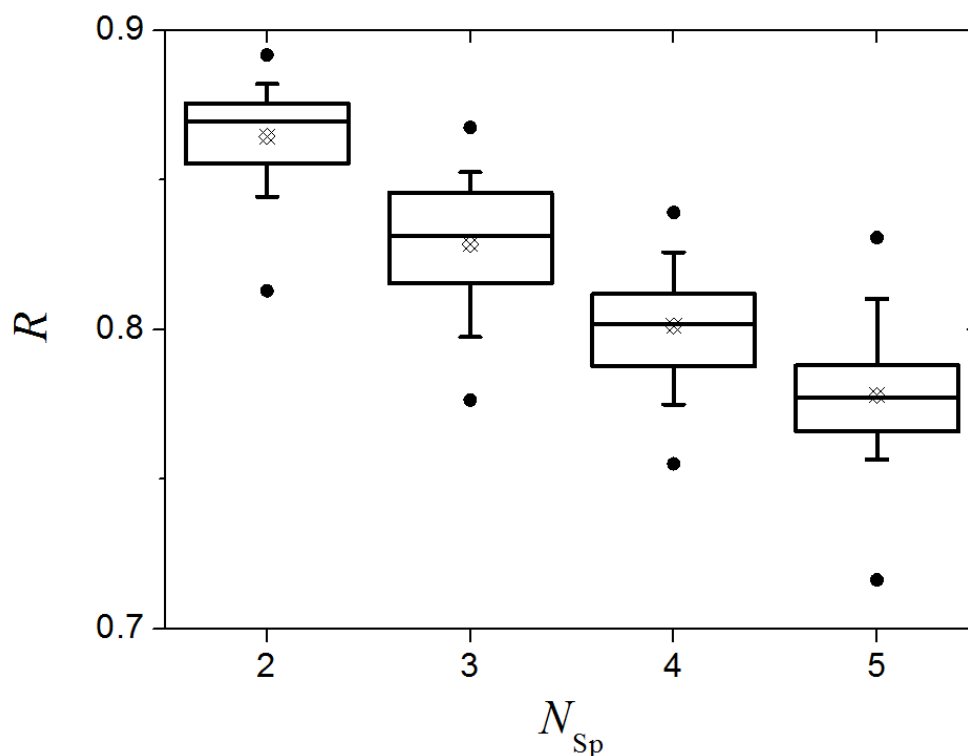


Abbildung 6.4: Boxplot der Verteilung des Korrelationskoeffizienten  $R$  in Abhängigkeit von der Anzahl gemeinsam zur Magnetisierung genutzter Anregungsspulen  $N_{Sp}$  über 50 randomisierte Anregungssequenzen.

Mit der Verkürzung der Gesamtmessdauer auf  $t_{MRXI}=21$  s ( $N_{Sp}=5$ ) kann noch die Kontur des „P“ sicher rekonstruiert werden. In allen Rekonstruktionen wurde eine MNP-Mengendifferenz  $X_{diff}$  unter 10% erreicht. Allerdings ist auch ein leichter Anstieg von  $X_{diff}$  über 5% ab  $N_{Sp}=4$  zu erkennen.

### Rekonstruktionsergebnisse über 50 randomisierte MRX-Tomographiesequenzen

Aber auch durch die Auswahl der Schaltkombinationen sind Unterschiede in der Rekonstruktionsqualität zu erwarten. Beispielsweise ist eine gemeinsame Magnetisierung mit zwei nebeneinander angeordneten Spulen ungünstig und führt zu einer schlechteren mathematischen Kondition der Systemmatrix. Durch diese Kombination wird ein größerer Bereich der MNP-Verteilung zur Relaxation angeregt. Dabei geht mehr Rauminformation verloren, als dies bei der gemeinsamen Anregung zweier kleiner, räumlich voneinander getrennter Bereiche der Fall ist.

Daher soll nun die erreichte Rekonstruktionsqualität über die 50 Realisierungen der randomisierten Anregungssequenzen der  $N_{Sp}$  von zwei bis fünf bewertet werden. In Abbildung 6.4 sind dafür die Verteilungen der ermittelten Korrelationskoeffizienten  $R$  in Abhängigkeit von  $N_{Sp}$  im Boxplot dargestellt. Auch über alle Rekonstruktionen kann mit steigender Anzahl  $N_{Sp}$  eine Abnahme von  $R$  beobachtet werden. Allerdings wurde unabhängig von Schaltkombinationen und  $N_{Sp}$  über alle Sequenzen ein  $R$  von über 0.7 erzielt. Mittelwert und Median der Verteilung von  $R$  für  $N_{Sp}=4$  liegen sogar über 0.8.

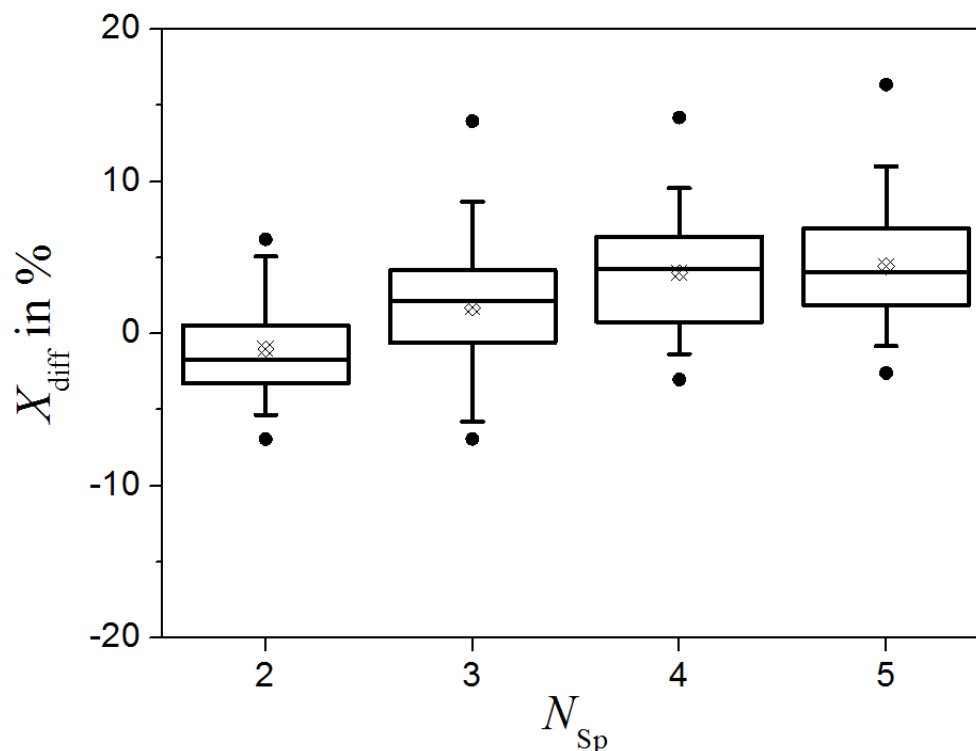


Abbildung 6.5: Boxplot der Verteilung der MNP-Mengendifferenz  $X_{\text{diff}}$  in Abhängigkeit von der Anzahl gemeinsam zur Magnetisierung genutzter Anregungsspulen  $N_{\text{Sp}}$  über 50 randomisierte Anregungssequenzen.

Mit den 4er Sequenzen kann demnach bei einer Gesamtmessdauer von  $t_{\text{MRXI}}=28$  s im statistischen Mittel noch eine hohe Rekonstruktionsqualität erreicht werden. Ausreißer sind sowohl in positive als auch in negative Richtung mit einer Spannweite von etwa 0.1 zu beobachten. So ist es zwar unwahrscheinlich, mit  $N_{\text{Sp}}=5$  bzw.  $t_{\text{MRXI}}=21$  s das  $R$  der sequentiellen MRX-Tomographie von 0.93 zu erreichen, jedoch kann durchaus mittels geeigneter Auswahl der Schaltkombinationen der Median des  $R$  der 3er Sequenzen Verteilung bei  $t_{\text{MRXI}}=35$  s erreicht werden.

In Abbildung 6.5 ist die Verteilung der MNP-Mengendifferenzen über die Rekonstruktionen in Abhängigkeit von  $N_{\text{Sp}}$  dargestellt. Mit steigender Anzahl  $N_{\text{Sp}}$  ist auch ein geringer Anstieg der MNP-Mengendifferenz zu beobachten. Während in der Verteilung der 2er Sequenzen die gesamte Spannweite innerhalb der 10% Grenze liegt, gibt es bei den 3er und 4er Sequenzen bereits Ausreißer, die diese Grenze überschreiten, bis bei den 5er Sequenzen auch das 95%-Quantil die 10% knapp überschreitet.

### 6.3.2 Diskussion

Durch die gleichzeitige Magnetisierung der MNP-Verteilung mit mehreren Anregungsspulen konnte die Gesamtmessdauer im MRX-Tomographieaufbau von  $t_{\text{MRXI}}=105$  s auf  $t_{\text{MRXI}}=21$  s (Faktor fünf) reduziert werden. Mit zunehmender Anzahl  $N_{\text{Sp}}$  wurde nur eine geringe Abnahme der Rekonstruktionsqualität beobachtet. Als guter Kompromiss zwi-

schen Auflösungsvermögen und Gesamtmessdauer wurde  $N_{Sp}=4$  für die Bildgebung der untersuchten Verteilung gefunden. Bei einer Gesamtmessdauer von nur  $t_{MRXt}=28$  s konnte mit über der Hälfte der Sequenzen eine hohe Rekonstruktionsqualität erreicht werden. Allerdings konnte die Rekonstruktionsqualität der sequentiellen MRX-Tomographie mit einer Gesamtmessdauer von  $t_{MRXt}=105$  s nicht erreicht werden. Eine wahrscheinliche Ursache ist die schlechtere, mathematische Kondition der Systemmatrix mit steigender Anzahl  $N_{Sp}$ . Durch diese wirken sich Unsicherheiten im MRX-Tomographieaufbau stärker auf die Rekonstruktionsergebnisse aus. Aber auch experimentelle Ursachen, wie z.B. die Zunahme nicht reproduzierbarer Anteile der Differenzsignale (vgl. Kapitel 4.4), sind nicht ausgeschlossen. Eine deutliche Veränderung in der Verteilung der Differenzsignalamplituden konnte allerdings nicht festgestellt werden. Mit Ansätzen zur Unsicherheitsbetrachtung des MRX-Tomographieaufbaus [128] könnte dieser Zusammenhang näher untersucht werden. Aber auch Kriterien (z.B. anhand des Konditionsmaßes) zur Auswahl der Schaltkombinationen in einer Sequenz könnten eine Verbesserung der Rekonstruktionsqualität bewirken.

Weiterhin wurde unabhängig von  $N_{Sp}$  für alle Anregungsspulen der gleiche Magnetisierungsstrom gewählt. Auch auf eine gradiometrische Anordnung (subtrahierende Feldbeiträge von oberem und unterem Spulenarray) der Anregungsspulen wurde verzichtet, um auch die Möglichkeit zu haben, aus dem Probeninneren messbare Relaxationssignale zu erhalten. Frei wählbare Magnetisierungsströme innerhalb einer Schaltkombination würden, z.B. auch durch gradiometrische Magnetfeldmuster, eine höhere Selektivität der MNP-Anregung in räumlich begrenzten Schichten des Messvolumens erlauben. Theoretisch konnten mit dieser Art der Sequenzerstellung bereits vielversprechende Rekonstruktionsergebnisse erreicht werden [86].

Eine weitere Möglichkeit zur Reduktion der Gesamtmessdauer in der MRX-Tomographie ist anhand von Vorwissen über die MNP-Verteilung möglich [102]. Mit diesem Wissen könnten durch adaptive Anregungssequenzen nur die Zielregionen fokussiert werden, in denen sich auch tatsächlich MNP befinden.

## 7 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Dissertation wurde ein MRX-Tomographiesystem für die quantitative, dreidimensionale Bildgebung von MNP in Kleintieren konzipiert und experimentell umgesetzt. Das neuartige Bildgebungsverfahren stellt eine Erweiterung der quantitativen und MNP-spezifischen Magnetrelaxometrie dar. Für eine Ortskodierung werden nacheinander Teilbereiche einer MNP-Verteilung selektiv zur Relaxation angeregt und die jeweiligen Relaxationssignale gleichzeitig von mehreren Sensoren aufgezeichnet.

Die Entwicklung der MRX-Tomographie erforderte die Berücksichtigung einiger Rahmenbedingungen. MRX-Messungen erfolgen in einer magnetisch geschirmten Umgebung, bei extrem niedrigen Magnetfeldern und unter Verwendung hochempfindlicher SQUID-Sensoren. Hierfür wurde ein Magnetisierungssystem entwickelt, das präzise Magnetfelder zur selektiven Anregung der MNP-Verteilung erzeugt und diese innerhalb weniger Mikrosekunden wieder abschaltet.

Die Bewertung der Rekonstruktionsqualität zur Bestimmung wichtiger Bildgebungseigenschaften des vorliegenden MRX-Tomographieaufbaus, wie dem Auflösungsvermögen und der Sensitivität, ist ein zentrales Thema dieser Arbeit. Hierfür wurde in Anlehnung an eine biomedizinische Anwendung von MNP (*Drug Targeting*) ein Phantom entwickelt, mit dem unterschiedliche Verteilungen und Mengen von MNP mittels MRX-Tomographie vermessen wurden. Für den entwickelten Aufbau wurde eine Sensitivität von einigen Milligramm MNP pro  $\text{cm}^3$  in einem Messvolumen von bis zu  $600 \text{ cm}^3$  erreicht.

Weiterhin wurde der Einfluss wichtiger Größen auf die Rekonstruktionsqualität experimenteller MRX-Bildgebungssysteme untersucht, wie etwa der Einfluss der Anzahl der Anregungsspulen. Im Vergleich zur orts aufgelösten MRX, bei der eine einzige Anregungsspule zur homogenen Magnetisierung der gesamten MNP-Verteilung genutzt wird, wurde mit dem MRX-Tomographieaufbau sowohl qualitativ als auch quantitativ eine deutlich bessere Rekonstruktionsqualität erzielt.

Eine weitere wichtige Einflussgröße stellt die Position der MNP-Probe relativ zu den Sensoren und Anregungsspulen dar. Mit steigendem Abstand der Probe zu den Spulen, also zum Zentrum des Messvolumens hin, wurde eine Abnahme des Auflösungsvermögens festgestellt. Geeignete Spulenanordnungen, die z.B. sowohl homogene als auch inhomogene Magnetfelder bereitstellen, oder sensitivitätsgewichtete Anregungsströme könnten das Auflösungsvermögen verbessern. Im derzeitigen MRX-Tomographieaufbau liegt die Auflösung bei wenigen Kubikzentimetern und ist somit weit entfernt von der in der MPI-Bildgebung erreichbaren Auflösung. Allerdings wurde für alle MNP-Verteilungen eine Quantifizierungsunsicherheit von unter 10% erreicht, womit

der MRX-Tomographieaufbau die genaue Quantifizierung von MNP über flexible Messvolumina ( $54 \text{ cm}^3$  zu  $600 \text{ cm}^3$ ) erlaubt.

Auch die MNP-Menge im Phantom hat einen deutlichen Einfluss auf die Rekonstruktionsqualität in der MRX-Tomographie. Für den bestehenden Aufbau wurde eine Nachweisgrenze von  $500 \mu\text{g}/\text{cm}^3$  MNP bestimmt. Zur besseren Auflösung geringerer MNP-Mengen könnten die MRX-Parameter Magnetisierungsstrom, sowie Magnetisierungs- und Messzeit zur Steigerung der Sensitivität angepasst werden. Für MNP-Mengen über  $1 \text{ mg}/\text{cm}^3$  wurde dagegen ein Sättigungsverhalten der Rekonstruktionsqualität festgestellt. Hierfür sind alternative inverse Verfahren und/oder geeignete Zusatzbedingungen an die Rekonstruktion zur Verbesserung der Rekonstruktionsqualität zu untersuchen. Eine solche Möglichkeit besteht in der MRX-Tomographie z.B. in der Beschränkung auf physikalisch sinnvolle, positive MNP-Mengen in der Rekonstruktion.

Die Gesamtmessdauer im MRX-Tomographieaufbau von wenigen Minuten erlaubt eine dreidimensionale Quantifizierung klinisch tolerabler MNP-Mengen in Kleintieren innerhalb der Narkosezeit. Bei vergleichbarer Rekonstruktionsqualität konnte die Gesamtmessdauer durch die gleichzeitige Magnetisierung mit mehreren Anregungsspulen pro MRX-Messung um einen Faktor vier ( $<30 \text{ s}$ ) reduziert werden. Damit können z.B. auch langsame Diffusionsprozesse der MNP im Organismus mit Hilfe der MRX-Tomographie zeitaufgelöst abgebildet werden.

Mit einem erweiterten MRX-Tomographieansatz konnte neben der Menge und Position auch der Bindungszustand der MNP an die Umgebung quantitativ abgebildet werden. Damit konnte das Potential der MRX-Tomographie aufgezeigt werden, Wechselwirkungen der MNP mit der biologischen Matrix abzubilden (molekulare Bildgebung). Für die Biomedizin ist dabei insbesondere die Anzahl mittels MRX-Tomographie trennbarer Relaxationseigenschaften von Interesse, da für MNP im Organismus in Abhängigkeit von der Viskosität des umgebenden Mediums, der hydrodynamischen Größenverteilung und Wechselwirkungen der MNP untereinander eine Reihe unterschiedlicher Relaxationsverläufe zu erwarten sind.

Der vorliegende MRX-Tomographieaufbau erlaubt somit die quantitative und bildgebende Bewertung von MNP-Verteilungen in biologischen Systemen. Hiermit ist ein wichtiger Schritt zur Unterstützung der Entwicklung von neuartigen MNP-basierten Krebstherapien erreicht worden. Die Einbettung hochempfindlicher SQUID-Technologie in transportable MRX-Scanner macht die MRX-Tomographie unabhängig von aufwändig magnetisch geschirmten Räumen und erlaubt die Implementierung einer therapiebegleitenden Bildgebung in der präklinischen Forschungsroutine. Aufgrund der unbedenklichen magnetischen Feldstärken in der MRX-Tomographie, sowie der hohen Sensitivität und der MNP-spezifischen Bildgebung bietet das Verfahren hohes Potential für eine Humananwendung.

## Literaturverzeichnis

- [1] J. Frenkel and J. Dorfman, "Spontaneous and Induced Magnetisation in Ferromagnetic Bodies.," *Nature*, vol. 126, no. 3173. pp. 274–275, 1930.
- [2] J. Gao, H. Gu, and B. Xu, "Multifunctional Magnetic Nanoparticles: Design, Synthesis, and Biomedical Applications: Accounts of Chemical Research," *Acc. Chem. Res*, vol. 42, pp. 1097–1107, 2009.
- [3] H. Rui, R. Xing, Z. Xu, Y. Hou, S. Goo, and S. Sun, "Synthesis, functionalization, and biomedical applications of multifunctional magnetic nanoparticles," *Adv. Mater.*, vol. 22, no. 25. pp. 2729–2742, 2010.
- [4] Q. A. Pankhurst, J. Connolly, S. K. Jones, and J. Dobson, "Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine," *J. Phys. D. Appl. Phys.*, vol. 36, no. 13. pp. R167–R181, 2003.
- [5] L. H. Reddy, J. L. Arias, J. Nicolas, and P. Couvreur, "Magnetic nanoparticles: Design and characterization, toxicity and biocompatibility, pharmaceutical and biomedical applications," *Chem. Rev.*, vol. 112, no. 11. pp. 5818–5878, 2012.
- [6] L. Trahms, "Biomedical applications of magnetic nanoparticles.," in *Colloidal Magnetic Fluids.*, 2009, pp. 327–358.
- [7] C. S. Lee, H. Lee, and R. M. Westervelt, "Microelectromagnets for the control of magnetic nanoparticles," *Appl. Phys. Lett.*, vol. 79, no. 20, pp. 3308–3310, 2001.
- [8] C. Alexiou, W. Arnold, R. J. Klein, F. G. Parak, P. Hulin, C. Bergemann, W. Erhardt, S. Wagenpfeil, and A. S. Lubbe, "Locoregional cancer treatment with magnetic drug targeting," *Cancer Res.*, vol. 60, no. 23, pp. 6641–6648, 2000.
- [9] C. Rudolph, B. Gleich, and A. W. Flemmer, "Magnetic aerosol targeting of nanoparticles to cancer: nanomagnetosols.," *Methods Mol. Biol.*, vol. 624, pp. 267–280, 2010.
- [10] A. Jordan, R. Scholz, K. Maier-Hauff, M. Johannsen, P. Wust, J. Nadobny, H. Schirra, H. Schmidt, S. Deger, S. Loening, W. Lanksch, and R. Felix, "Presentation of a new magnetic field therapy system for the treatment of human solid tumors with magnetic fluid hyperthermia," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 225, pp. 118–126, 2001.
- [11] C. J. Diederich, "Thermal ablation and high-temperature thermal therapy: overview of technology and clinical implementation.," *Int. J. Hyperthermia*, vol. 21, no. 8, pp. 745–753, 2005.
- [12] S. Dutz and R. Hergt, "Magnetic particle hyperthermia—a promising tumour therapy?," *Nanotechnology*, vol. 25, no. 45, p. 452001, 2014.
- [13] R. Hergt and W. Andrä, "Magnetic Hyperthermia and Thermoablation," in *Magnetism in Medicine: A Handbook: Second Edition*, 2007, pp. 550–570.
- [14] C. S. Kumar and F. Mohammad, "Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery," *Adv. Drug. Deliver. Rev.*, vol. 63, no. 9. pp. 789–808, 2011.
- [15] S. Laurent, S. Dutz, U. O. Häfeli, and M. Mahmoudi, "Magnetic fluid hyperthermia: Focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles," *Adv.*

- Colloid Interfac.*, vol. 166, no. 1–2, pp. 8–23, 2011.
- [16] A. P. Khandhar, R. M. Ferguson, J. A. Simon, and K. M. Krishnan, “Tailored magnetic nanoparticles for optimizing magnetic fluid hyperthermia,” *J. Biomed. Mater. Res. - Part A*, vol. 100 A, no. 3, pp. 728–737, 2012.
- [17] A. E. Deatsch and B. A. Evans, “Heating efficiency in magnetic nanoparticle hyperthermia,” *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 354, pp. 163–172, 2014.
- [18] I. Hilger, R. Hergt, and W. A. Kaiser, “Effects of magnetic thermoablation in muscle tissue using iron oxide particles: an in vitro study,” *Invest. Radiol.*, vol. 35, no. 3, pp. 170–179, 2000.
- [19] P. Bruners, T. Braunschweig, M. Hodenius, H. Pietsch, T. Penzkofer, M. Baumann, R. Günther, T. Schmitz-Rode, and A. Mahnken, “Thermoablation of Malignant Kidney Tumors Using Magnetic Nanoparticles: An In Vivo Feasibility Study in a Rabbit Model,” *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 2009.
- [20] E. Kita, H. Yanagihara, S. Hashimoto, K. Yamada, T. Oda, M. Kishimoto, and A. Tasaki, “Hysteresis power-loss heating of ferromagnetic nanoparticles designed for magnetic thermoablation,” in *IEEE Trans. Magn.*, 2008, vol. 44, no. 11, pp. 4452–4455.
- [21] M. Kettering, H. Richter, F. Wiekhorst, S. Bremer-Streck, L. Trahms, W. A. Kaiser, and I. Hilger, “Minimal-invasive magnetic heating of tumors does not alter intra-tumoral nanoparticle accumulation, allowing for repeated therapy sessions: an in vivo study in mice,” *Nanotechnology*, vol. 22, no. 50, p. 505102, 2011.
- [22] R. Tietze, S. Lyer, S. Dürr, T. Struffert, T. Engelhorn, M. Schwarz, E. Eckert, T. Göen, S. Vasylyev, W. Peukert, F. Wiekhorst, L. Trahms, A. Dörfler, and C. Alexiou, “Efficient drug-delivery using magnetic nanoparticles - biodistribution and therapeutic effects in tumour bearing rabbits,” *Nanomed.-Nanotechnol.*, vol. 9, no. 7, pp. 961–971, 2013.
- [23] N. L. Adolphi, K. S. Butler, D. M. Lovato, T. E. Tessier, J. E. Trujillo, H. J. Hathaway, D. L. Fegan, T. C. Monson, T. E. Stevens, D. L. Huber, J. Ramu, M. L. Milne, S. A. Altobelli, H. C. Bryant, R. S. Larson, and E. R. Flynn, “Imaging of Her2-targeted magnetic nanoparticles for breast cancer detection: Comparison of SQUID-detected magnetic relaxometry and MRI,” *Contrast Media Mol. Imaging*, vol. 7, no. 3, pp. 308–319, 2012.
- [24] A. S. Lübbe, C. Bergemann, J. Brock, and D. G. McClure, “Physiological aspects in magnetic drug-targeting,” *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 194, no. 1, pp. 149–155, 1999.
- [25] C. Corot, P. Robert, J.-M. Idée, and M. Port, “Recent advances in iron oxide nanocrystal technology for medical imaging,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 58, no. 14, pp. 1471–1504, 2006.
- [26] H. Choi, S. R. Choi, R. Zhou, H. F. Kung, and I. W. Chen, “Iron oxide nanoparticles as magnetic resonance contrast agent for tumor imaging via folate receptor-targeted delivery,” *Acad. Radiol.*, vol. 11, no. 9, pp. 996–1004, 2004.
- [27] C. Sun, J. S. H. Lee, and M. Zhang, “Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 60, pp. 1252–1265, 2008.
- [28] L. Kopp, F. Dammann, W. Stern, E. Gronewaller, T. Balzer, C. Schimpfky, C. D. Claussen, and M. Laniado, “MR imaging of the liver with Resovist: safety, efficacy, and pharmacodynamic properties,” *Radiology*, vol. 204, no. 3, p. 749,



- 1997.
- [29] N. Kaufels, R. Korn, S. Wagner, T. Schink, B. Hamm, M. Taupitz, and J. Schnorr, "Magnetic resonance imaging of liver metastases: experimental comparison of anionic and conventional superparamagnetic iron oxide particles with a hepatobiliary contrast medium during dynamic and uptake phases.," *Invest. Radiol.*, vol. 43, no. 7, pp. 496–503, 2008.
- [30] B. Gleich and J. Weizenecker, "Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles," *Nature*, vol. 435, no. 7046, pp. 1214–1217, 2005.
- [31] M. Erbe, T. F. Sattel, and T. M. Buzug, "Improved field free line magnetic particle imaging using saddle coils," *Biomed. Tech.*, vol. 58, no. 6, pp. 577–582, 2013.
- [32] T. F. Sattel, T. Knopp, S. Biederer, B. Gleich, J. Weizenecker, J. Borgert, and T. M. Buzug, "Single-sided device for magnetic particle imaging," *J. Phys. D. Appl. Phys.*, vol. 42, no. 2, p. 22001, 2008.
- [33] H. Kratz, D. Eberbeck, S. Wagner, M. Taupitz, and J. Schnorr, "Synthetic routes to magnetic nanoparticles for MPI.," *Biomed. Tech. (Berl.)*, vol. 58, no. 6, pp. 509–15, 2013.
- [34] J. J. Konkle, P. W. Goodwill, E. U. Saritas, B. Zheng, K. Lu, and S. M. Conolly, "Twenty-fold acceleration of 3D projection reconstruction MPI.," *Biomed. Tech. (Berl.)*, vol. 58, no. 6, pp. 565–76, 2013.
- [35] H. Arami, A. P. Khandhar, A. Tomitaka, E. Yu, P. W. Goodwill, S. M. Conolly, and K. M. Krishnan, "In vivo multimodal magnetic particle imaging (MPI) with tailored magneto/optical contrast agents.," *Biomaterials*, vol. 52, pp. 251–61, 2015.
- [36] B. Gleich, J. Weizenecker, and J. Borgert, "Experimental results on fast 2D-encoded magnetic particle imaging.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 53, no. 6, pp. N81–4, 2008.
- [37] A. Antonelli, C. Sfara, J. Rahmer, B. Gleich, J. Borgert, and M. Magnani, "Red blood cells as carriers in magnetic particle imaging.," *Biomed. Tech. (Berl.)*, vol. 58, pp. 517–25, 2013.
- [38] J. Haegele, T. Sattel, M. Erbe, K. Luedtke-Buzug, M. Taupitz, J. Borgert, T. M. Buzug, J. Barkhausen, and F. M. Vogt, "Three-dimensional real-time in vivo magnetic particle imaging," *Rofo*, pp. 48–57, 2011.
- [39] R. M. Ferguson, A. P. Khandhar, H. Arami, L. Hua, O. Hovorka, and K. M. Krishnan, "Tailoring the magnetic and pharmacokinetic properties of iron oxide magnetic particle imaging tracers.," *Biomed. Tech. (Berl.)*, vol. 58, no. 6, pp. 493–507, 2013.
- [40] F. Ludwig, D. Eberbeck, N. Löwa, U. Steinhoff, T. Wawrzik, M. Schilling, and L. Trahms, "Characterization of magnetic nanoparticle systems with respect to their magnetic particle imaging performance.," *Biomed. Tech. (Berl.)*, vol. 58, no. 6, pp. 535–545, 2013.
- [41] O. Dössel and J. Bohnert, "Safety considerations for magnetic fields of 10 mT to 100 mT amplitude in the frequency range of 10 kHz to 100 kHz for magnetic particle imaging.," *Biomed. Tech. (Berl.)*, vol. 58, no. 6, pp. 611–21, 2013.
- [42] U. Steinhoff, M. Liebl, M. Bauer, F. Wiekhorst, L. Trahms, D. Baumgarten, and

- J. Haueisen, "Spatially Resolved Measurement of Magnetic Nanoparticles Using Inhomogeneous Excitation Fields in the Linear Susceptibility Range (<1mT)," in *Magnetic Particle Imaging SE - 47*, vol. 140, T. M. Buzug and J. Borgert, Eds. Springer Berlin Heidelberg, 2012, pp. 295–300.
- [43] B. W. Ficko, P. M. Nadar, P. J. Hoopes, and S. G. Diamond, "Development of a magnetic nanoparticle susceptibility magnitude imaging array.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 59, no. 4, pp. 1047–71, 2014.
- [44] B. Burke and S. G. Diamond, "Measuring cerebral hemodynamics with a modified magnetoencephalography system.," *Physiol. Meas.*, vol. 33, no. 12, pp. 2079–98, 2012.
- [45] R. Kötzitz, P. C. Fannin, and L. Trahms, "Time-Domain Study of Brownian and Neel Relaxation in Ferrofluids," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 149, no. 1–2, pp. 42–46, 1995.
- [46] F. Ludwig, E. Heim, S. Mäuselein, D. Eberbeck, and M. Schilling, "Magnetorelaxometry of magnetic nanoparticles with fluxgate magnetometers for the analysis of biological targets," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 293, no. 1, pp. 690–695, 2005.
- [47] D. Eberbeck, M. Kettering, C. Bergemann, P. Zirpel, I. Hilger, and L. Trahms, "Quantification of the aggregation of magnetic nanoparticles with different polymeric coatings in cell culture medium," *J. Phys. D. Appl. Phys.*, vol. 43, no. 40, p. 405002, 2010.
- [48] D. Eberbeck, C. Bergemann, F. Wiekhorst, U. Steinhoff, and L. Trahms, "Quantification of specific bindings of biomolecules by magnetorelaxometry.," *J. Nanobiotechnology*, vol. 6, p. 4, 2008.
- [49] F. Ludwig, E. Heim, D. Menzel, and M. Schilling, "Investigation of superparamagnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles by fluxgate magnetorelaxometry for use in magnetic relaxation immunoassays," *J. Appl. Phys.*, vol. 99, no. 8, 2006.
- [50] E. Heim, F. Ludwig, and M. Schilling, "Binding assays with streptavidin-functionalized superparamagnetic nanoparticles and biotinylated analytes using fluxgate magnetorelaxometry," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 321, no. 10, pp. 1628–1631, 2009.
- [51] J. Nowak, F. Wiekhorst, L. Trahms, and S. Odenbach, "The influence of hydrodynamic diameter and core composition on the magnetoviscous effect of biocompatible ferrofluids.," *J. Phys. Condens. Mat.*, vol. 26, no. 17, p. 176004, 2014.
- [52] D. Rühmer, E. Heim, T. Wawrzik, F. Ludwig, and M. Schilling, "Magnetic Relaxation Imaging of Magnetic Nanoparticle Distributions," in *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7 - 12, 2009, Munich, Germany: Vol. 25/7 Diagnostic and Therapeutic Instrumentation, Clinical Engineering*, O. Dössel and W. C. Schlegel, Eds. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009, pp. 418–420.
- [53] F. Wiekhorst, U. Steinhoff, D. Eberbeck, K. Schwarz, H. Richter, R. Renner, M. Roessner, C. Rudolph, and L. Trahms, "Quantification of magnetic nanoparticle concentration in pig lung tissue after magnetic aerosol drug targeting by magnetorelaxometry," in *IFMBE Proc.*, 2008, vol. 22, pp. 2326–2329.
- [54] E. R. Flynn and H. C. Bryant, "A biomagnetic system for in vivo cancer imaging," *Phys. Med. Biol.*, vol. 50, no. 6, pp. 1273–93, 2005.

- [55] F. Wiekhorst, M. Liebl, U. Steinhoff, L. Trahms, S. Lyer, S. Dürr, and C. Alexiou, "Magnetorelaxometry for In-Vivo Quantification of Magnetic Nanoparticle Distributions after Magnetic Drug Targeting in a Rabbit Carcinoma Model," in *Magnetic Particle Imaging SE - 48*, vol. 140, T. M. Buzug and J. Borgert, Eds. Springer Berlin Heidelberg, 2012, pp. 301–305.
- [56] H. Richter, M. Kettering, F. Wiekhorst, U. Steinhoff, I. Hilger, and L. Trahms, "Magnetorelaxometry for localization and quantification of magnetic nanoparticles for thermal ablation studies.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 55, no. 3, pp. 623–33, Mar. 2010.
- [57] R. Eichardt, D. Baumgarten, B. Petković, F. Wiekhorst, L. Trahms, and J. Haueisen, "Adapting source grid parameters to improve the condition of the magnetostatic linear inverse problem of estimating nanoparticle distributions," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 50, pp. 1081–1089, 2012.
- [58] D. Baumgarten and J. Haueisen, "A spatio-temporal approach for the solution of the inverse problem in the reconstruction of magnetic nanoparticle distributions," in *IEEE Trans. Magn.*, 2010, vol. 46, no. 8, pp. 3496–3499.
- [59] D. Baumgarten, "Computational and experimental investigations on the imaging of magnetic nanoparticles based on magnetorelaxometry and minimum norm estimations for biomedical applications," Dissertationsschrift, Technische Universität Ilmenau, 2011.
- [60] D. Baumgarten, M. Liehr, F. Wiekhorst, U. Steinhoff, P. Münster, P. Miethe, L. Trahms, and J. Haueisen, "Magnetic nanoparticle imaging by means of minimum norm estimates from remanence measurements," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 46, pp. 1177–1185, 2008.
- [61] S. Sarangi, I. C. Tan, and A. Brazdeikis, "Magnetic imaging method based on magnetic relaxation of magnetic nanoparticles," *J. Appl. Phys.*, vol. 105, no. 9, p. 93926, 2009.
- [62] J. P. Wikswo, Y. P. Ma, N. G. Sepulveda, S. Tan, I. M. Thomas, and A. Lauder, "Magnetic susceptibility imaging for nondestructive evaluation [using SQUID magnetometer]," *Appl. Supercond. IEEE Trans.*, vol. 3, no. 1, pp. 1995–2002, 1993.
- [63] N. G. Sepulveda, I. M. Thomas, and J. P. Wikswo, "Magnetic Susceptibility Tomography for Three- Dimensional Imaging of Diamagnetic and Paramagnetic Objects," *IEEE Trans. Magn.*, vol. 30, no. 6, pp. 5062–5069, 1994.
- [64] E. P. Ribeiro, J. P. Wikswo, P. C. Ribeiro, and J. Szczupak, "Magnetic susceptibility tomography with nonuniform field," in *Biomag 96: Proceedings Of The Tenth International Conference On Biomagnetism, Vols I & II*, 2000, pp. 671–674.
- [65] U. Steinhoff, F. Wiekhorst, D. Baumgarten, J. Haueisen, and L. Trahms, "Imaging of magnetic nanoparticles based on magnetorelaxometry with sequential activation of inhomogeneous magnetization fields," *Biomed. Tech.*, vol. 55, pp. 22–25, 2010.
- [66] G. Crevecoeur, D. Baumgarten, U. Steinhoff, and J. Haueisen, "Advancements in Magnetic Nanoparticle Reconstruction Using Sequential Activation of Excitation Coil Arrays Using Magnetorelaxometry," *IEEE Trans. Magn.*, vol. 48, no. 4, pp. 1313–1316, 2012.
- [67] W. J. Stark, "Nanoparticles in biological systems," *Angew. Chem. Int. Edit.*, vol.

- 50, no. 6. pp. 1242–1258, 2011.
- [68] R. H. Kodama, “Magnetic nanoparticles,” *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 200, no. 1–3, pp. 359–372, 1999.
- [69] Y. Komorida, M. Mito, H. Deguchi, S. Takagi, A. Millán, N. J. O. Silva, and F. Palacio, “Surface and core magnetic anisotropy in maghemite nanoparticles determined by pressure experiments,” *Appl. Phys. Lett.*, vol. 94, no. 20, p. 202503, 2009.
- [70] F. Wiekhorst, U. Steinhoff, D. Eberbeck, and L. Trahms, “Magnetorelaxometry assisting biomedical applications of magnetic nanoparticles,” *Pharm. Res.*, vol. 29, no. 5, pp. 1189–1202, 2012.
- [71] L. Néel, “Théorie Du Trainage Magnétique des Ferromagnétiques en Grains Fins avec Applications aux Terres Cuites,” *Ann. Géophysique*, vol. 5, no. 2, pp. 99–136, 1949.
- [72] A. Einstein, *Investigations on the Theory of the Brownian Movement*. Courier Corporation, 1956.
- [73] D. Eberbeck, S. Hartwig, U. Steinhoff, and L. Trahms, “Description of the magnetisation decay in ferrofluids with a narrow particle size distribution,” *Magneto hydrodynamics*, vol. 39, no. 1, pp. 77–83, 2003.
- [74] D. Eberbeck, F. Wiekhorst, U. Steinhoff, and L. Trahms, “Aggregation behaviour of magnetic nanoparticle suspensions investigated by magnetorelaxometry,” *J. Phys. Condens. Mat.*, vol. 18, no. 38. pp. S2829–S2846, 2006.
- [75] D. Eberbeck, C. Bergemann, S. Hartwig, U. Steinhoff, and L. Trahms, “Binding kinetics of magnetic nanoparticles on latex beads studied by magnetorelaxometry,” in *Appl. Organomet. Chem.*, 2004, vol. 18, no. 10, pp. 542–547.
- [76] S. Knappe, T. Sander, O. Kosch, F. Wiekhorst, J. Kitching, and L. Trahms, “Cross-validation of microfabricated atomic magnetometers with superconducting quantum interference devices for biomagnetic applications,” *Appl. Phys. Lett.*, vol. 97, no. 13, 2010.
- [77] E. Romanus, D. V. Berkov, S. Prass, C. Groß, W. Weitschies, and P. Weber, “Determination of energy barrier distributions of magnetic nanoparticles by temperature dependent magnetorelaxometry,” *Nanotechnology*, vol. 14, no. 12, pp. 1251–1254, 2003.
- [78] M. Büttner, P. Weber, C. Lang, M. Röder, D. Schüler, P. Görnert, and P. Seidel, “Examination of magnetite nanoparticles utilising the temperature dependent magnetorelaxometry,” *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 323, no. 9, pp. 1179–1184, 2011.
- [79] A. Schnabel, M. Burghoff, S. Hartwig, F. Petsche, U. Steinhoff, D. Drung, and H. Koch, “A sensor configuration for a 304 SQUID vector magnetometer,” *Neurol. Clin. Neurophysiol.*, vol. 2004, p. 70, 2004.
- [80] F. Thiel, A. Schnabel, S. Knappe-Grüneberg, D. Stollfuss, and M. Burghoff, “Demagnetization of magnetically shielded rooms,” *Rev. Sci. Instrum.*, vol. 78, no. 3, p. 35106, 2007.
- [81] W. Andrä and H. Nowak, *Magnetism in Medicine: A Handbook*. 2007.
- [82] J. Clarke and A. I. Braginski, *The SQUID Handbook*, vol. 1. 2005.

- [83] D. Drung and M. Mück, "SQUID Electronics," in *The SQUID Handbook*, vol. 1, 2005, pp. 127–170.
- [84] T. Knopp, *Effiziente rekonstruktion und alternative spulentopologien für magnetic-particle-imaging*. Springer, 2011.
- [85] H. Richter, M. Kettering, F. Wiekhorst, U. Steinhoff, D. Eberbeck, I. Hilger, and L. Trahms, "Localization and Quantification of Magnetic Nanoparticles by Multichannel Magnetorelaxometry for in vivo Hyperthermia Studies in Carcinoma Models," *IFMBE Proc.*, vol. 25, pp. 302–305, 2009.
- [86] D. Baumgarten, F. Braune, E. Supriyanto, and J. Haueisen, "Plane-wise sensitivity based inhomogeneous excitation fields for magnetorelaxometry imaging of magnetic nanoparticles," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 380, pp. 255–260, 2015.
- [87] J. Weizenecker, B. Gleich, J. Rahmer, H. Dahnke, and J. Borgert, "Three-dimensional real-time in vivo magnetic particle imaging.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 54, no. 5, pp. L1–L10, Mar. 2009.
- [88] J. D. Hanson and S. P. Hirshman, "Compact expressions for the Biot-Savart fields of a filamentary segment," *Phys. Plasmas*, vol. 9, no. 10, p. 4410, 2002.
- [89] J. Hadamard, "Sur les problèmes aux dérivées partielles et leur signification physique," *Princet. Uni. Bull.*, vol. 13, pp. 49–52, 1902.
- [90] A. Coene, G. Crevecoeur, M. Liebl, F. Wiekhorst, L. Dupré, and U. Steinhoff, "Uncertainty of reconstructions of spatially distributed magnetic nanoparticles under realistic noise conditions," *J. Appl. Phys.*, vol. 115, no. 17, pp. 6–9, 2014.
- [91] M. Hämäläinen, R. Hari, R. J. Ilmoniemi, J. Knuutila, and O. V. Lounasmaa, "Magnetoencephalography—theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain," *Rev. Mod. Phys.*, vol. 65, no. 2, pp. 413–497, 1993.
- [92] G. R. Barnes, P. L. Furlong, K. D. Singh, and A. Hillebrand, "A verifiable solution to the MEG inverse problem.," *Neuroimage*, vol. 31, no. 2, pp. 623–6, 2006.
- [93] P. H. Schimpf, J. Haueisen, and C. Ramon, "Ellipsoidal refinement of the regularized inverse: performance in an anatomically realistic EEG model," *IEEE Trans. Bio.-Med. Eng.*, vol. 51, no. 4, pp. 679–683, 2004.
- [94] D. Cohen-Or and A. Kaufman, "Fundamentals of Surface Voxelization," *Graph. Model. Image Process.*, vol. 57, no. 6, pp. 453–461, 1995.
- [95] M. Sramek and A. E. Kaufman, "Alias-free voxelization of geometric objects," *IEEE Trans. Vis. Comput. Graph.*, vol. 5, no. 3, pp. 251–267, 1999.
- [96] P. Novotný, L. I. Dimitrov, and M. Šrámek, "Enhanced voxelization and representation of objects with sharp details in truncated distance fields," *IEEE Trans. Vis. Comput. Graph.*, vol. 16, no. 3, pp. 484–498, 2010.
- [97] R. Tietze, R. Jurgons, S. Lyer, E. Schreiber, F. Wiekhorst, D. Eberbeck, H. Richter, U. Steinhoff, L. Trahms, and C. Alexiou, "Quantification of drug-loaded magnetic nanoparticles in rabbit liver and tumor after in vivo administration," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 321, no. 10, pp. 1465–1468, May 2009.
- [98] H. Brauer, J. Haueisen, M. Ziolkowski, U. Tenner, and H. Nowak, "Reconstruction of Extended Current Sources in a Human Body Phantom Applying Biomagnetic," *IEEE Trans. Magn.*, vol. 36, no. 4, pp. 1700–1705,

- 2000.
- [99] M. Wagner, M. Fuchs, and J. Kastner, "Evaluation of sLORETA in the presence of noise and multiple sources," *Brain Topogr.*, vol. 16, no. 4, pp. 277–80, 2004.
- [100] L. Zhang, W. Chen, D. S. Ebert, and Q. Peng, "Conservative voxelization," *Vis. Comput.*, vol. 23, pp. 783–792, 2007.
- [101] D. Powell and T. Abel, "An exact general remeshing scheme applied to physically conservative voxelization," *J. Comput. Phys.*, vol. 297, pp. 340–356, 2015.
- [102] A. Coene, G. Crevecoeur, and L. Dupre, "Adaptive control of excitation coil arrays for targeted magnetic nanoparticle reconstruction using magnetorelaxometry," *IEEE Trans. Magn.*, vol. 48, no. 11, pp. 2842–2845, 2012.
- [103] D. Baumgarten, R. Eichardt, G. Crevecoeur, E. Supriyanto, and J. Haueisen, "Magnetic nanoparticle imaging by random and maximum length sequences of inhomogeneous activation fields," in *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, 2013, pp. 3258–3260.
- [104] J. L. Gunter, M. A. Bernstein, B. J. Borowski, C. P. Ward, P. J. Britson, J. P. Felmlee, N. Schuff, M. Weiner, and C. R. Jack, "Measurement of MRI scanner performance with the ADNI phantom," *Med. Phys.*, vol. 36, no. 6, pp. 2193–2205, 2009.
- [105] C. Fellner, W. Müller, J. Georgi, U. Taubenreuther, F. A. Fellner, and W. A. Kalender, "A high-resolution phantom for MRI," *Magn. Reson. Imaging*, vol. 19, no. 6, pp. 899–904, 2001.
- [106] M. Nalbach, O. Skipa, F. B. Sachse, and O. Dossel, "Investigation of the source space of electrocardiography and magnetocardiography using isotropic and anisotropic thorax models," *Comput. Cardiol.*, pp. 501–504, 2002.
- [107] B. W. Ficko, P. Giacometti, and S. G. Diamond, "Nonlinear Susceptibility Magnitude Imaging of Magnetic Nanoparticles.," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 378, pp. 267–277, 2015.
- [108] A. Coene, G. Crevecoeur, L. Dupré, and P. Vaes, "Quantitative estimation of magnetic nanoparticle distributions in one dimension using low-frequency continuous wave electron paramagnetic resonance," *J. Phys. D. Appl. Phys.*, vol. 46, no. 24, p. 245002, Jun. 2013.
- [109] C. Alexiou, R. Jurgons, R. J. Schmid, C. Bergemann, J. Henke, W. Erhardt, E. Huenges, and F. Parak, "Magnetic drug targeting--biodistribution of the magnetic carrier and the chemotherapeutic agent mitoxantrone after locoregional cancer treatment.," *J. Drug Target.*, vol. 11, pp. 139–149, 2003.
- [110] M. Liebl, F. Wiekhorst, D. Eberbeck, P. Radon, D. Gutkelch, D. Baumgarten, U. Steinhoff, and L. Trahms, "Magnetorelaxometry procedures for quantitative imaging and characterization of magnetic nanoparticles in biomedical applications," *Biomed. Eng. / Biomed. Tech.*, vol. 60, no. 5, pp. 427–443, 2015.
- [111] P. F. Judy, S. Balter, and D. Bassano, "Phantoms for performance evaluation and quality American Association of Physicists in Medicine," *AAPM*, no. 1, 1977.
- [112] G. Clarke, "Overview of the ACR MRI Accreditation Phantom," *41st Annu. Meet. AAPM*, pp. 1–10, 1999.
- [113] B. Zheng, T. Vazin, P. W. Goodwill, A. Conway, A. Verma, E. Ulku Saritas, D.

- Schaffer, and S. M. Conolly, "Magnetic Particle Imaging tracks the long-term fate of in vivo neural cell implants with high image contrast," *Sci. Rep.*, vol. 5, no. August, p. 14055, 2015.
- [114] T. H. Sander, F. Thiel, A. Schnabel, M. Burghoff, and L. Trahms, "Non-neuronal DC offsets in occipital  $\alpha$  oscillations," *Int. Congr. Ser.*, vol. 1300, pp. 357–360, 2007.
- [115] F. Ludwig, S. Mauselein, E. Heim, and M. Schilling, "Magnetorelaxometry of magnetic nanoparticles in magnetically unshielded environment utilizing a differential fluxgate arrangement," *Rev. Sci. Instrum.*, vol. 76, no. 10, pp. 106101–106102, 2005.
- [116] L. Trahms and M. Burghoff, "NMR at very low fields," *Magn. Reson. Imaging*, vol. 28, no. 8, pp. 1244–1250, 2010.
- [117] S. Appelt, H. Kühn, F. W. Häsing, and B. Blümich, "Chemical analysis by ultrahigh-resolution nuclear magnetic resonance in the Earth's magnetic field," *Nat. Phys.*, vol. 2, no. 2, pp. 105–109, 2006.
- [118] J. Clarke, M. Hatridge, and M. Möble, "SQUID-Detected Magnetic Resonance Imaging in Microtesla Fields - Annual Review of Biomedical Engineering, 9(1):389 - Abstract," *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 9, pp. 389–413, 2007.
- [119] M. Burghoff, S. Hartwig, L. Trahms, and J. Bernarding, "Nuclear magnetic resonance in the nanoTesla range," *Appl. Phys. Lett.*, vol. 87, no. 5, p. 54103, 2005.
- [120] S. Hartwig, "Konzeption und Realisierung eines Messsystems für Grundlagenexperimente in der Niedrigfeld-Magnetresonanz," Dissertationsschrift, Technische Universität Ilmenau, 2011.
- [121] B. Holdsworth and C. Woods, *Digital Logic Design*, 4th ed. Elsevier Science, 2002.
- [122] IPC Standard 4101C, "Specification for Base Materials for Rigid and Multilayer Printed Boards," *Assoc. Connect. Electron. Ind.*, p. 155, 1997.
- [123] M. Liebl, U. Steinhoff, F. Wiekhorst, J. Haueisen, and L. Trahms, "Quantitative imaging of magnetic nanoparticles by magnetorelaxometry with multiple excitation coils.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 59, no. 21, pp. 6607–20, 2014.
- [124] B. J. Pichler, A. Kolb, T. Nägele, and H.-P. Schlemmer, "PET/MRI: paving the way for the next generation of clinical multimodality imaging applications.," *J. Nucl. Med.*, vol. 51, no. 3, pp. 333–336, 2010.
- [125] H. Herzog, "PET/MRI: Challenges, solutions and perspectives," *Z. Med. Phys.*, vol. 22, no. 4, pp. 281–298, 2012.
- [126] K. Levenberg, "A method for the solution of certain non-linear problems in least squares," *Q. Appl. Math.*, vol. 2, pp. 196–168, 1944.
- [127] R. H. Kraus, A. Matlacov, P. Volegov, M. Espy, K. Maharajh, and E. R. Flynn, "Source Localization Precision of the Superconducting Imaging-Surface MEG System," *Biomed. Tech. Eng.*, vol. 46, no. s2, pp. 38–40, 2001.
- [128] P. Hömmen, "Examination of the Effects of Measurement Uncertainties on Quantitative Imaging of Magnetic Nanoparticles using Magnetorelaxometry," Masterarbeit, Technische Universität Ilmenau, 2015.
- [129] D. Eberbeck, F. Wiekhorst, S. Wagner, and L. Trahms, "How the size

- distribution of magnetic nanoparticles determines their magnetic particle imaging performance,” *Appl. Phys. Lett.*, vol. 98, no. 18, pp. 2009–2012, 2011.
- [130] J. van Rijssel, B. W. M. Kuipers, and B. H. Ern e, “Bimodal distribution of the magnetic dipole moment in nanoparticles with a monomodal distribution of the physical size,” *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 380, pp. 325–329, 2015.
- [131] T. Park, G. C. Papaefthymiou, A. J. Viescas, A. R. Moodenbaugh, and S. S. Wong, “Size-Dependent Magnetic Properties of Nanoparticles,” *Nano Lett.*, vol. 7, no. 3, pp. 766–772, 2007.
- [132] M. Blanco-Mantec n and K. O’Grady, “Interaction and size effects in magnetic nanoparticles,” *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 296, no. 2, pp. 124–133, 2006.
- [133] S. Bechstein, F. Petsche, M. Scheiner, D. Drung, F. Thiel, A. Schnabel, and T. Schurig, “Digitally controlled high-performance dc SQUID readout electronics for a 304-channel vector magnetometer,” *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 43, pp. 1266–1269, 2006.
- [134] A. Coene, G. Crevecoeur, J. Leliaert, L. Dupr e, and G. Crevecoeur, “Quantitative model selection for enhanced magnetic nanoparticle imaging in magnetorelaxometry,” *Med. Phys.*, vol. 42, no. 12, p. 6853, 2015.
- [135] M. Liebl, U. Steinhoff, F. Wiekhorst, A. Coene, J. Haueisen, and L. Trahms, “Quantitative reconstruction of a magnetic nanoparticle distribution using a non-negativity constraint,” *Biomed. Tech. Eng.*, no. (Suppl. 1) 58, p. 2, 2013.
- [136] R. Ackermann, F. Wiekhorst, A. Beck, D. Gutkelch, F. Ruede, A. Schnabel, U. Steinhoff, D. Drung, J. Beyer, C. A mann, L. Trahms, H. Koch, T. Schurig, R. Fischer, M. Bader, H. Ogata, and H. Kado, “Multichannel SQUID system with integrated magnetic shielding for magnetocardiography of mice,” in *IEEE Trans. Appl. Supercond.*, 2007, vol. 17, no. 2, pp. 827–830.
- [137] R. Jurgons, C. Seliger, A. Hilpert, L. Trahms, S. Odenbach, and C. Alexiou, “Drug loaded magnetic nanoparticles for cancer therapy,” *J. Phys. Condens. Mat.*, vol. 18, no. 38, pp. S2893–S2902, 2006.
- [138] N. K. Hoo, M. Klemm, E. Supriyanto, and D. Baumgarten, “Effects of excitation coil configurations in magnetorelaxometry imaging of magnetic nanoparticles,” *Biomedical Engineering and Sciences (IECBES), 2014 IEEE Conference on*. pp. 715–718, 2014.
- [139] D. Baumgarten, M. Liebl, R. Eichardt, F. Wiekhorst, and U. Steinhoff, “Improving the sensitivity in magnetorelaxometry imaging of magnetic nanoparticles,” *Magnetic Particle Imaging (IWMPI), 2015 5th International Workshop on*. p. 1, 2015.
- [140] J. Lange, R. K titz, A. Haller, L. Trahms, W. Semmler, and W. Weitschies, “Magnetorelaxometry—a new binding specific detection method based on magnetic nanoparticles,” *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 252, pp. 381–383, 2002.
- [141] F. J. Massey Jr, “The Kolmogorov-Smirnov test for goodness of fit,” *J. Am. Stat. Assoc.*, vol. 46, no. 253, pp. 68–78, 1951.
- [142] K. Pearson, “On the Criterion that a Given System of Deviations from the Probable in the Case of a Correlated System of Variables is Such that it Can be Reasonably Supposed to have Arisen from Random Sampling,” in *Breakthroughs in Statistics*, Springer, 1992, pp. 11–28.
- [143] M. Liebl, U. Steinhoff, F. Wiekhorst, D. Gutkelch, D. Baumgarten, J. Haueisen,



- and L. Trahms, “Quantitative and binding-specific imaging of magnetic nanoparticle distributions,” *Magnetic Particle Imaging (IWMPI), 2015 5th International Workshop on*. p. 1, 2015.
- [144] M. Matsumoto and T. Nishimura, “Mersenne twister: a 623-dimensionally equidistributed uniform pseudo-random number generator,” *ACM Trans. Model. Comput. Simul.*, vol. 8, no. 1, pp. 3–30, 1998.

## Abkürzungsverzeichnis

BMSR2	magnetisch geschirmter Raum der PTB in Berlin
CT	Computertomographie
DAQ	Datenaufnahmesystem
EEG	Elektroenzephalographie
FLL	Flussregelschleife
GFK	glasfaserverstärkter Kunststoff
He	Symbol für das chemische Element Helium
HF	Hochfrequenz
Low-Field NMR	Niedrigfeld Magnetfeldresonanz
MDT	Magnetisches Drug Targeting
MEG	Magnetoenzephalographie
MNP	Magnetische Nanopartikel
MPI	Magnetic Particle Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
MRX	Magnetrelaxometrie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMMA	Polymethylmethacrylat
Power-MOSFET	Leistungs-Feldeffekttransistor
PTB	Physikalisch-Technische Bundesanstalt
ROI	Region-of-interest
SL	Steuerleitung
SNR	Signal-zu-Rauschverhältnis
SQUID	Quanteninterferometer
TSVD	abgeschnittene Singulärwertzerlegung
TTL	Transistor-Transistor-Logik
TVS-Diode	Suppressordiode

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1:	Prinzipdarstellung einer MRX-Messung .....	14
Abbildung 2.2:	Das MRX-Spektrometer. ....	17
Abbildung 2.3:	Das PTB 304 Vektormagnetometer.....	19
Abbildung 2.4:	Schematische Darstellung des Vorwärtsmodells der MRX-Tomographie.....	21
Abbildung 2.5:	Drei Terminologien für MNP-Verteilungen.....	26
Abbildung 3.1:	Derzeitig verwendete MNP-Phantome in Bildgebungsverfahren. ....	32
Abbildung 3.2:	Photographie eines in-vivo Kaninchens nach MDT Behandlung und des entwickelten Kaninchenphantoms.....	34
Abbildung 3.3:	Einer der beiden MNP-Supports des Kaninchenphantoms. ....	35
Abbildung 3.4:	Prinzipschaltbild des MRX-Tomographiesystems .....	37
Abbildung 3.5:	Prinzipschaltbild des Stromschaltmoduls.....	41
Abbildung 3.6:	Abklingen des Stromes des Stromschaltmodules.....	43
Abbildung 3.7:	Typische Schaltungsansätze für die sequentielle Stromversorgung. ....	44
Abbildung 3.8:	Räumliche Verteilung der z-Komponente der magnetischen Flussdichte über zweilagige Planarspulen. ....	47
Abbildung 3.9:	Darstellung des Anregungsspulensystems des Prototyps Maus. ....	48
Abbildung 3.10:	3D Modell des MRX-Tomographie-Prototyps Kaninchen.....	49
Abbildung 3.11:	Prinzipschaltbild des entwickelten MRX-Tomographiesystems.....	50
Abbildung 4.1:	Ermittelte Spulenpositionen und euklidische Distanzen zur nominellen Position.. ....	53
Abbildung 4.2:	Relaxationsprodukt $\chi \cdot \kappa(t)$ des MNP-Würfels für zwei unterschiedliche Zeitregime.....	56
Abbildung 4.3:	Relaxationsmoment in Abhängigkeit der magnetischen Feldstärke....	57
Abbildung 4.4:	Relaxationsprodukt gebundener und ungebundener MNP.....	59
Abbildung 4.5:	Messkurven eines Messkanals ohne MNP-Verteilung. ....	61
Abbildung 4.6:	Feldmuster der Rausch- und Differenzamplituden $\Delta \mathbf{B}_{\text{leer}}, \Delta \mathbf{B}_{\text{diff}}$ . ....	62
Abbildung 4.7:	Zeitverlauf einer sequentiellen MRX-Tomographiemessung. ....	64
Abbildung 5.1:	Nominelle und mittels Minimum-Norm-TSVD Verfahren rekonstruierte MNP-Verteilungen. ....	68
Abbildung 5.2:	Rekonstruierte MNP-Verteilungen aus MRX-Tomographie- und ortsaufgelösten MRX-Daten für ein alternatives Voxelgitter.....	69
Abbildung 5.3:	Singulärwerte für ortsaufgelöste MRX und MRX-Tomographie.....	70
Abbildung 5.4:	Räumliche Verteilung der Sensitivitäten $S_k$ für die ortsaufgelöste MRX und MRX-Tomographie. ....	71
Abbildung 5.5:	MRX-Tomographierekonstruktionen für die P-förmige MNP-Verteilung. ....	74
Abbildung 5.6:	Nominelle und rekonstruierte MNP-Verteilung der schachbrettförmigen MNP-Verteilung. ....	76

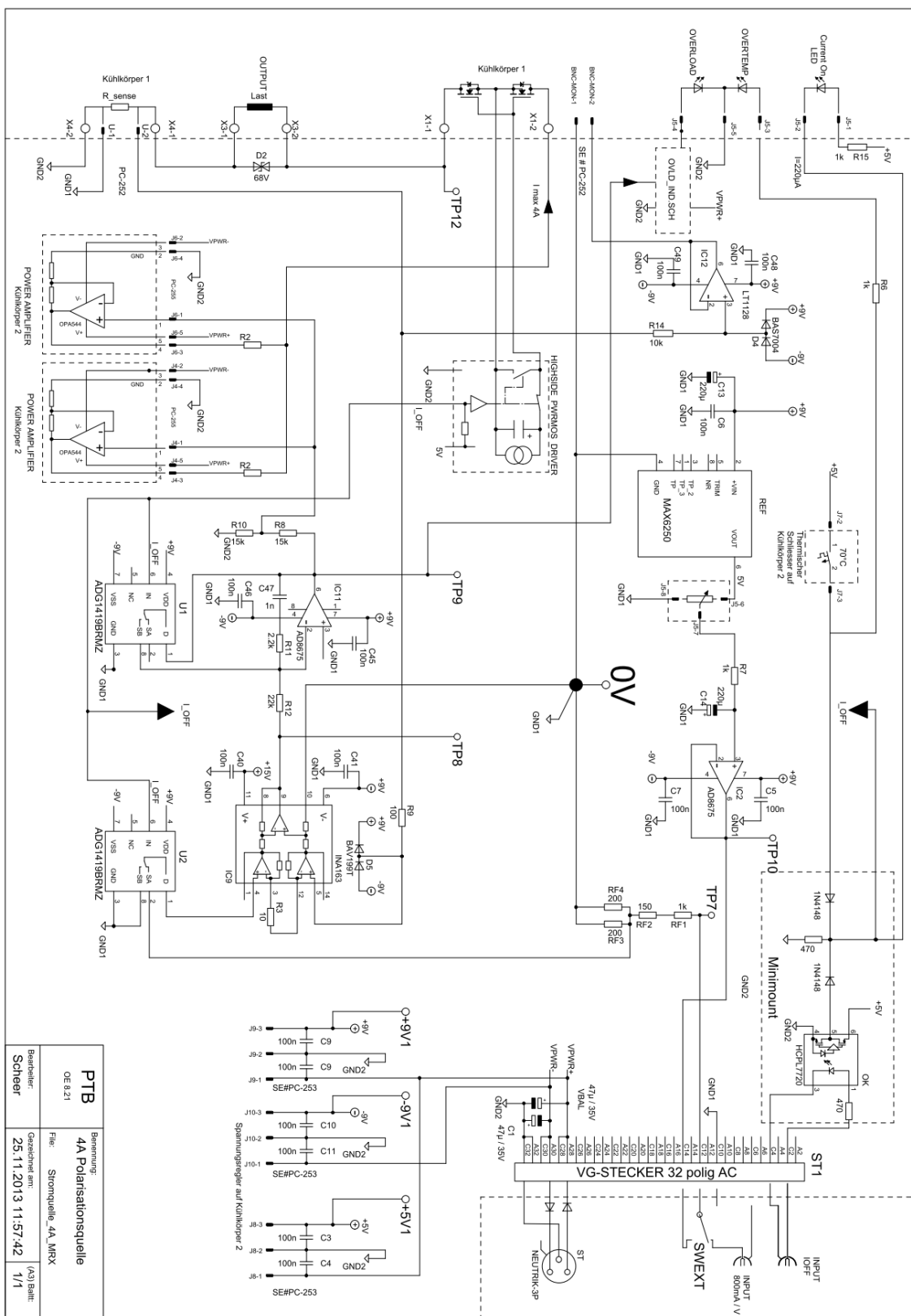
---

Abbildung 5.7:	Normierte Singulärwerte der Systemmarix für den MRX-Tomographie-Prototyp Kaninchen. ....	77
Abbildung 5.8:	Räumliche Verteilung der Sensitivitäten $S_k$ im Messvolumen. ....	78
Abbildung 5.9:	Ermittelte Rauschamplituden und Histogramme. ....	83
Abbildung 5.10:	Der Korrelationskoeffizient in Abhängigkeit der MNP-Menge pro Voxel für die „P“-förmige MNP-Verteilung. ....	84
Abbildung 5.11:	MNP-Mengendifferenz in Abhängigkeit der MNP-Menge. ....	84
Abbildung 6.1:	Bindungsspezifische MRX-Tomographie. ....	88
Abbildung 6.2:	Singulärwerte der Systemmatrices $L_{SC}(N_{Sp})$ . ....	90
Abbildung 6.3:	Rekonstruierte MNP-Verteilung der P-förmigen Verteilung aus sequentieller MRX-Tomographie und randomisierten Anregungssequenzen. ....	91
Abbildung 6.4:	Verteilung des Korrelationskoeffizienten in Abhängigkeit der Anzahl gemeinsam zur Magnetisierung genutzter Spulen. ....	92
Abbildung 6.5:	Verteilung der MNP-Mengendifferenz in Abhängigkeit der Anzahl gemeinsam zur Magnetisierung genutzter Spulen. ....	93

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 5.1:	Korrelationskoeffizient und MNP-Mengendifferenz für die Rekonstruktion mit den zwei MRX-Bildgebungssystemen.....	68
Tabelle 5.2:	Korrelationskoeffizient und MNP-Mengendifferenz aus der MRX- Tomographie für die P-förmige MNP-Verteilung. ....	74
Tabelle 5.3:	Korrelationskoeffizient und MNP-Mengendifferenz aus der MRX- Tomographie für die schachbrettförmige MNP-Verteilung. ....	76
Tabelle 5.4:	Konditionsmaß bestimmt für die jeweils 100 Voxel der fünf horizontalen Rekonstruktionsebenen. ....	77
Tabelle 6.1:	Korrelationskoeffizient und MNP-Mengendifferenz der bindungsspezifischen MRX-Tomographierekonstruktionen.....	88
Tabelle 6.2:	Korrelationskoeffizient und MNP-Mengendifferenz in Abhängigkeit der Anzahl gemeinsam zur Magnetisierung genutzter Spulen. ....	91

# Anhang A. Detailschaltplan Stromschaltmodul



Besteller: Schreier	PTB OE 8.21	Benennung: 4A Polarisationsquelle
Geschäftsart: 1/1	Fig.: Stromquelle_4A_MRX	25.11.2013 11:57:42
(A3) Blatt:		

## Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

1. Herr D. Gutkelch (PTB): Mechanische Konstruktion und Fertigung des Kaninchenphantoms, sowie der dazugehörigen Nanopartikelsupports.
2. Dipl.-Ing. H.-J. Scheer (PTB): Entwicklung der rauscharmen Stromquelle und Ankopplung des Abschaltkreises an die Stromquelle (Anhang A).

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich bin darauf hingewiesen worden, dass die Unrichtigkeit der vorstehenden Erklärung als Täuschungsversuch bewertet wird und gemäß § 7 Abs. 10 der Promotionsordnung den Abbruch des Promotionsverfahrens zur Folge hat.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)