

Steinhoff, Uwe; Wiekhorst, Frank; Baumgarten, Daniel; Haueisen, Jens; Trahms, Lutz:

Bildgebung magnetischer Nanopartikel basierend auf Magnetrelaxometrie mit sequentieller Aktivierung inhomogener Anregungsfelder

DOI: [10.22032/dbt.40018](https://doi.org/10.22032/dbt.40018)

URN: [urn:nbn:de:gbv:ilm1-2019210140](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:gbv:ilm1-2019210140)

Zuerst erschienen in: Biomedizinische Technik = Biomedical Engineering. - Berlin [u.a.] : de Gruyter. - 55 (2010), Suppl. 1, A, p. 22-25.

Erstveröffentlichung: 2010-10-26

ISSN (online): 1862-278X

ISSN (print): 0013-5585

DOI (Sammlung): [10.1515/BMT.2010.701](https://doi.org/10.1515/BMT.2010.701)

[*DOI:* [10.1515/BMT.2010.104](https://doi.org/10.1515/BMT.2010.104)]

[*Zuletzt gesehen:* 2019-08-19]

„Im Rahmen der hochschulweiten Open-Access-Strategie für die Zweitveröffentlichung identifiziert durch die Universitätsbibliothek Ilmenau.“

“Within the academic Open Access Strategy identified for deposition by Ilmenau University Library.”

„Dieser Beitrag ist mit Zustimmung des Rechteinhabers aufgrund einer (DFG-geförderten) Allianz- bzw. Nationallizenz frei zugänglich.“

„This publication is with permission of the rights owner freely accessible due to an Alliance licence and a national licence (funded by the DFG, German Research Foundation) respectively.“



Bildgebung magnetischer Nanopartikel basierend auf Magnetrelaxometrie mit sequentieller Aktivierung inhomogener Anregungsfelder

Imaging of magnetic nanoparticles based on magnetorelaxometry with sequential activation of inhomogeneous magnetization fields

Uwe Steinhoff¹, Frank Wiekhorst¹, Daniel Baumgarten^{2,3}, Jens Haueisen², Lutz Trahms¹

¹Physikalisch-Technische Bundesanstalt, Berlin, Deutschland

²TU-Ilmenau, Fakultät Informatik und Automatisierung, Institut BMTI, Ilmenau, Deutschland

³Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, Biomagnetisches Zentrum, Jena, Deutschland

uwe.steinhoff@ptb.de

Kurzfassung

Magnetrelaxometrie (MRX) ist eine spezifische Messmethode zur Detektion des Zerfalls der Magnetisierung eines Ensembles von Nanopartikeln, nachdem ein Magnetisierungsfeld abgeschaltet wurde. Als Sensoren für MRX können hochempfindliche supraleitende Quanteninterferometer (SQUIDs) verwendet werden.

Wir präsentieren ein Konzept, wie quantitative dreidimensionale Bilder der Verteilung magnetischer Nanopartikel in biologischem Gewebe durch die Kombination der SQUID-Messtechnik mit multiplen räumlich inhomogenen Magnetisierungsfeldern erzielt werden können. Das inverse Problem der Bildrekonstruktion wird durch die Kombination der unterschiedlichen Magnetisierungsfelder stabilisiert. Als Beispiel wurde ein Shepp-Logan-Phantom mit 4096 Voxeln und $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$ Volumen bei einem Signal-zu-Rausch-Verhältnis von 250 numerisch rekonstruiert.

Abstract

In magnetorelaxometry (MRX), the specific magnetization decay of superparamagnetic nanoparticles after switching off a large magnetization field is detected using superconducting quantum interference devices (SQUIDs). We present a concept how quantitative 3D images of the magnetic nanoparticle distribution in biological tissue can be obtained by combining MRX measurements using multichannel SQUID systems with sequential activation of spatially inhomogeneous magnetization fields. The inverse problem of the image reconstruction is stabilized by the combination of spatially inhomogeneous magnetization fields. As an example, we demonstrate the numeric reconstruction of a Shepp-Logan phantom with 4096 voxels in a $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$ volume under the assumption of a signal to noise ratio of 250.

1 Einleitung

Superparamagnetische Nanopartikel (MNP) werden in vielen biomedizinischen Bereichen angewendet, z.B. als Kontrastmittel in der MRT, als Arzneistoffträger im Magnetischen Drug Targeting oder als smarte Sonden, die spezifisch an Viren, Tumorzellen oder entzündetes Gewebe anbinden[1]. Die quantitative Kenntnis der MNP-Verteilung im biologischen Gewebe ist Voraussetzung für ihre sichere und effiziente biomedizinische Anwendung. Als Messmethoden haben z.B. MRT[2,3], röntgenbasierte Computertomographie[4] und ex-vivo MRX[5] Verwendung gefunden.

In letzter Zeit wurde das Magnetic Particle Imaging (MPI) als Methode zur Visualisierung von magnetischen Nanopartikeln vorangetrieben[6]. Andererseits existieren schon seit längerem Konzepte für eine magnetische Suszeptibilitätstomographie[7,8].

In diesem Beitrag erweitern wir das Konzept der magnetischen Suszeptibilitätstomographie und kombinieren es mit den spezifischen Detektionsmöglichkeiten der MRX. Mit einer numerischen Simulation wird die Machbarkeit

einer quantitativen dreidimensionalen Bildgebung für magnetische Nanopartikel demonstriert.

1.1 Hintergrund

In der MRX wird zunächst ein konstantes Magnetisierungsfeld angelegt, das die Momente der einzelnen MNP ausrichtet und so ein makroskopisches magnetisches Moment erzeugt[9]. Kurz nach dem Abschalten des Magnetisierungsfeldes misst ein SQUID den Zerfall der Gesamtmagnetisierung aufgrund Néelscher und Brownscher Rotation der magnetischen Momente der einzelnen MNP. Die Amplitude des MRX-Signals ist direkt proportional zum Nanopartikelgehalt der Probe.

Das Zerfallssignal ist spezifisch für magnetische Nanopartikel und die Hintergrundsignale von organischem Material oder Gewebe sind vernachlässigbar. MRX mit homogenem Anregungsfeld wurde deshalb bereits zur Quantifizierung des MNP-Gehalts von ausgedehnten biologischen Gewebeproben verwendet[5,10,11]. Mit der Lösung des inversen Problems kann die Verteilung der MNP im Gewebe aus Mehrkanal-MRX-Daten abgeschätzt werden[12]. Da es sich jedoch um ein schlechtgestelltes in-

verses Problem handelt, konnten mit geeigneten Randbedingungen bisher nur zweidimensionale MNP-Verteilungen rekonstruiert werden[12,13]. In diesem Beitrag präsentieren wir eine Methode zur Rekonstruktion dreidimensionaler MNP-Verteilungen, bei der die Prinzipien der magnetischen Suszeptibilitätstomographie[7,8] rigoros angewendet und mit den spezifischen Detektionmöglichkeiten der MRX kombiniert werden.

2 Methodik

2.1 Versuchsanordnung

Der prinzipielle Messaufbau ist in Bild 1 skizziert.

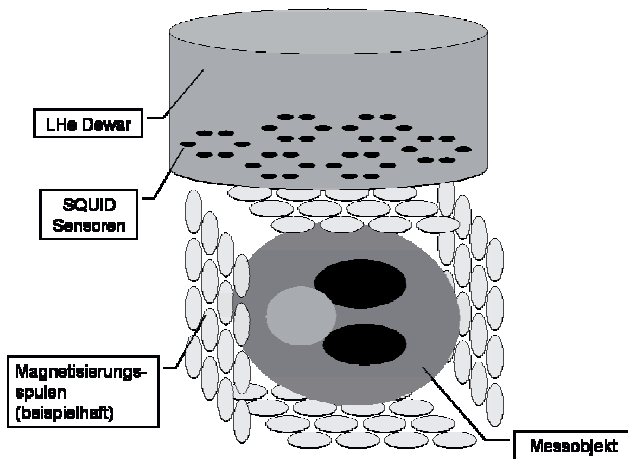


Bild 1 Prinzipieller Messaufbau für ein Bildgebungssystem für magnetische Nanopartikel.

Um ein Messobjekt mit unbekannter inhomogener Suszeptibilität werden mehrere Magnetisierungsspulen angeordnet. Die Spulen können einzeln oder in Kombination angeschaltet werden, dabei erzeugen sie jedesmal ein spezielles Magnetisierungsfeldprofil $\mathbf{H}=(H_x, H_y, H_z)$ an jedem Ort \mathbf{r}_0 innerhalb der Probe.

2.2 Vorwärtsmodell

Das Magnetisierungsfeld wird durch Addition der Feldbeiträge einer genügend großen Anzahl (z.B. >30 pro Windung einer Spule) von stromtragenden Linienelementen modelliert, die insgesamt die aktive Feldspulenordnung repräsentieren. Der Strom I in einem Liniensegment (\mathbf{a}, \mathbf{b}) generiert ein Magnetfeld[14] $\mathbf{H}(\mathbf{r}_0)_{(a,b)} = -I((\mathbf{r}_1 + \mathbf{r}_2)\mathbf{r}_1 \times \mathbf{r}_2) / (4\pi r_1 r_2 (r_1 r_2 + \mathbf{r}_1 \cdot \mathbf{r}_2))$ mit $\mathbf{r}_1 = \mathbf{a} - \mathbf{r}_0$, $\mathbf{r}_2 = \mathbf{b} - \mathbf{r}_0$, $r_1 = |\mathbf{r}_1|$ und $r_2 = |\mathbf{r}_2|$. Das Probenvolumen wird in N_v Voxeln diskretisiert, wobei das magnetische Moment eines Voxels am Voxelmittelpunkt \mathbf{r}_0 zentriert wird. Zur Erläuterung des Prinzips der Bildgebung wird zunächst ein identischer Durchmesser für alle Nanopartikel angenommen.

Das magnetische Moment \mathbf{m}_0 eines Voxels, der für genügend lange Zeit dem kleinen Magnetisierungsfeld $\mathbf{H}(\mathbf{r}_0)$ ausgesetzt war, ist durch eine lineare Approximation der Langevinfunktion als $\mathbf{m}_0(\mathbf{r}_0) \approx V_v \chi \mathbf{H}(\mathbf{r}_0) =$

$V_v N_p \mu^2 \mathbf{H}(\mathbf{r}_0) / 3k_B T$ gegeben, wobei χ die isotrope magnetische Volumenssuszeptibilität, N_p die lokale Konzentration der Nanopartikel, V_v das Voxelvolumen, μ das magnetische Moment eines Nanopartikels ausgedrückt in Einheiten des Bohrschen Magnetons μ_B , k_B die Boltzmannkonstante und T die Temperatur bezeichnet.

Wie hinlänglich bekannt ist, erzeugt ein magnetisches Moment \mathbf{m}_0 am Ort \mathbf{r}_0 eine von einem SQUID am Ort \mathbf{r}_S messbare Magnetfeldkomponente B die durch $B(\mathbf{r}_S) = \mathbf{n} \cdot (\mu_0 (4\pi)^{-1} (3(\mathbf{m}_0 \cdot \mathbf{r}) \mathbf{r} r^{-5} - \mathbf{m}_0 r^{-3}))$ modelliert wird, wobei $\mathbf{r} = \mathbf{r}_S - \mathbf{r}_0$, $r = |\mathbf{r}|$ und \mathbf{n} der Normalenvektor der Flussschleife des SQUIDs ist.

Die Kombination der vorigen Gleichungen ergibt $B = c(\mathbf{n}^T (3r^{-5} \mathbf{r}^T \mathbf{r} - r^{-3} \mathbf{E}_3)) \cdot \mathbf{H}(\mathbf{r}_0) N_p$ wobei \mathbf{E}_3 die 3×3 Einheitsmatrix, \mathbf{r}^T der transponierte Vektor \mathbf{r} und $c = \mu_0 \mu^2 V_v / 12\pi k_B T$ ist. Somit ist die Relaxationsamplitude von B direkt proportional zu N_p , dem einzigen unbekanntem Parameter. Der Ausdruck $L = c(\mathbf{n}^T (3r^{-5} \mathbf{r}^T \mathbf{r} - r^{-3} \mathbf{E}_3)) \cdot \mathbf{H}(\mathbf{r}_0)$ wird üblicherweise als Sensitivität des Messaufbaus gegenüber N_p bezeichnet, er kann a priori berechnet werden. Es ist zu bemerken, dass es sich im Gegensatz zu anderen magnetischen Inversionstechniken bei B , L und N_p um skalare Größen handelt.

Das Gesamtsignal in einem SQUID ergibt sich als Überlagerung der Feldbeiträge von allen Voxeln zu $B = \mathbf{L} \cdot \mathbf{N}_p$, wobei der Vektor \mathbf{L} die Sensitivitäten des Aufbaus gegenüber allen Voxeln enthält.

2.3 Rekonstruktion

Für eine erfolgreiche Rekonstruktion von N_p muss eine größere Anzahl von Signalen B gemessen werden, und zwar jedes Mal mit einer linear unabhängigen Realisierung von \mathbf{L} . Eine nähere Betrachtung von \mathbf{L} ergibt die folgenden Möglichkeiten:

1. Durch Drehung des SQUIDs wird \mathbf{n} verändert und somit eine andere Komponente des B -Feldes gemessen.
2. Durch eine andere Platzierung des SQUIDs relativ zur Probe verändert man \mathbf{r} .
3. Die räumliche Konfiguration des Magnetisierungsfeldes $\mathbf{H}(\mathbf{r}_0)$ kann im Probenvolumen verändert werden.

Die erste und die zweite Maßnahme werden durch sequentielle Einzelmessungen mit K unterschiedlichen Positionen des SQUIDs relativ zu Probe oder durch die Verwendung eines Mehrkanalsystems mit K Sensoren erreicht. Der dritte Punkt wird durch sequentielle Messungen mit unterschiedlichen Magnetisierungsspulen oder Spulenkombinationen ausgeführt, die jedes Mal ein unterschiedliches und inhomogenes Magnetisierungsfeld $\mathbf{H}(\mathbf{r}_0)$ über das Probenvolumen erzeugen. Alle drei Maßnahmen können kombiniert werden, um genug unabhängige Information zur Rekonstruktion der N_p zu gewinnen.

Insgesamt erhält man damit eine Systemgleichung $\mathbf{B} = \mathbf{L}_s \mathbf{N}_p$, wobei der Vektor \mathbf{B} aus KN Elementen besteht und sämtliche Relaxationsamplituden enthält. \mathbf{L}_s bezeichnet die Sensitivitätsmatrix des Systems von der Größe $N_v \times KN$. Die Systemgleichung wird mit üblichen linearen Inversionstechniken gelöst[15], wobei das Funktional $\Delta^2 = \|\mathbf{L}_s \mathbf{N}_p - \mathbf{B}_m\|^2 + \lambda \|\mathbf{N}_p\|^2$ minimiert wird. Hierbei bezeichnet \mathbf{B}_m den Vektor der Messwerte und λ den Tikhonov-Regularisierungsfaktor. Das Abbild der Nanoparti-

kelkonzentration wird mit $N_p = (L_s^T L_s + \lambda E)^{-1} L_s^T B_m$ rekonstruiert.

3 Resultate

Die Leistungsfähigkeit der Methode wird hier numerisch durch die Rekonstruktion eines Shepp-Logan-Phantoms[16] demonstriert. Dieses Phantom besteht aus unterschiedlichen Ellipsoiden und wird häufig bei der Überprüfung tomographischer Methoden verwendet. In einem Volumen von $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$ wurde das Phantom mit $16 \times 16 \times 16$ Voxeln diskretisiert. 85 Magnetisierungsspulen (10 mm Durchmesser, 1 mm Höhe) wurden im Abstand von 10 mm (Spulenmitte) von der Oberfläche des Phantomwürfels platziert. Jede Spule wurde mit dem gleichen Strom betrieben. Die detaillierten Positionen sind in Tabelle 1 angegeben. Die Oberfläche des Phantomwürfels war 40 mm vom dichtesten SQUID-Sensor entfernt, um die Kälteisolierung eines realen Systems einzubeziehen.

Ort (Würfel-seite)	# Spulen (Längsachse in x,y,z)	Orientierung der Spulenachse zur Oberfläche	Abstand im Spulengitter
oben	-, -, -	senkrecht (9 Spulen)	60 mm
unten	4, 4, 9	parallel (4 Spulen)	70 mm und 50 mm
links	9, 4, 4	Die Spulengitter sind parallel zur Würfeloberfläche in 10 mm Abstand zentriert.	
rechts	9, 4, 4		
vorne	4, 9, 4		
hinten	4, 9, 4		

Tabelle 1 Geometrische Parameter der Anordnung der 85 Spulen.

Alle geometrischen Bedingungen sind somit in einem praktischen Aufbau auch realisierbar. Jede der 85 Spulen wurde separat eingeschaltet und das resultierende Feld in einem Mehrkanal-SQUID-System[17] berechnet. Dabei wurden 49 Kanäle für B_z und 6 Kanäle für Kombinationen von B_x und B_y verwendet. Die Sensoren sind gleichmäßig auf einer kreisförmigen Fläche von etwa 200 mm Durchmesser verteilt. Die Standardabweichung σ_B aller vorwärts berechneten Feldwerte wurde bestimmt. Danach wurde dem vorwärts berechneten Feld mittelwertfreies normalverteiltes Rauschen mit einer Standardabweichung von $\sigma_N = 0.004 * \sigma_B$ hinzugefügt. Dies entspricht einem realistischen Signal-zu-Rauschverhältnis von 250.

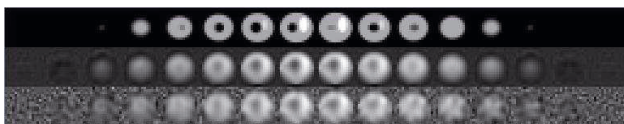


Bild 2 Bildgebung am Shepp-Logan Phantom: Oben: Original. Mitte (Unten): Rekonstruktion ohne (mit) Rauschen. Jede Zeile besteht aus 16 Einzelbildern mit 16×16 Pixeln.

Zur Rekonstruktion wurde die Sensitivitätsmatrix von 4096×5610 Elementen mit Hilfe der Gauß'schen Eliminationsmethode invertiert.

Der Tikhonovfaktor λ lag bei 0.01. Das Original sowie die rekonstruierten Bilder ohne und mit Rauscheinfluss sind in Bild 2 dargestellt. Die Korrelation zwischen den Originalwerten der Nanopartikelkonzentration und den rekonstruierten Werten betrug ohne Rauschen 0.95 und mit Rauschen 0.86.

Eine Abschätzung ergab, dass bei Verwendung einer üblichen Nanopartikelformulierung wie Resovist® in der Ausgangskonzentration eine maximale Magnetisierungsfeldstärke von etwa $50 \mu\text{T}$ im Probenvolumen zu einer gemessenen Maximalamplitude von etwa 3nT führen würde und damit zur Erzielung des simulierten Signal-zu-Rausch-Verhältnisses ausreichend ist. Dies ist durchaus realistisch zu erreichen.

4 Diskussion

Es ist zu bemerken, dass die gewählte Spulenkonfiguration in keiner Weise für das Problem optimiert ist und viel Raum für Verbesserungen bietet. Dies könnte z.B. durch Änderung der Anzahl, Ausrichtung und Anordnung der Spulen, durch die gleichzeitige Aktivierung mehrerer Spulen oder durch Variation des Spulenstroms in den verschiedenen Spulen erreicht werden.

Die vorgeschlagene Methode kommt im Vergleich zum MPI[6] mit wesentlich kleineren Anregungsfeldern aus, was für eine spätere Anwendung vorteilhaft ist. Prinzipiell werden hier im Unterschied zu MPI Signale aus allen Voxeln detektiert, unabhängig von einem räumlichen Gradienten der Nanopartikelverteilung.

Einen wichtigen Vorteil im Vergleich zu den MRT-basierten Methoden stellt das Fehlen eines störenden Untergrundsignals vom diamagnetischen Gewebe dar.

Ein Nachteil der Methode ist die notwendige relativ lange Messdauer für die Relaxationsamplitude (ca. 1 s), die es momentan nicht gestatten würde, Bilder in Echtzeit zu rekonstruieren.

Nächste Arbeitsschritte werden die Optimierung der Konfiguration und die experimentelle Validierung des vorgeschlagenen Konzepts umfassen.

5 Zusammenfassung

Es wurde ein Konzept präsentiert, wie quantitative dreidimensionale Bilder der Verteilung magnetischer Nanopartikel in einem Volumen durch die Kombination der SQUID-Messtechnik mit multiplen räumlich inhomogenen Magnetisierungsfeldern erzielt werden können. Die Bildrekonstruktion wurde numerisch am Beispiel eines Shepp-Logan-Phantoms mit 4096 Voxeln und $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$ Volumen bei einem Signal-zu-Rausch-Verhältnis von 250 demonstriert. Die vorgeschlagene Methode bietet vielfältigen Raum für Optimierung und bedarf der experimentellen Validierung.

6 Danksagung

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unter den Förderkennzeichen TR408/4-1 und KFO-213 sowie vom Freistaat Thüringen unter Beteiligung des Europäischen Fonds für regionale Entwicklung (TAB-Projekt 2008FE9048) gefördert.

7 Literatur

- [1] M.M. Lin, D.K. Kim, A.J. El Haj, and J. Dobson: Development of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONS) for translation to clinical applications. *IEEE Trans. Nanobiosci.* **7**, 298-305 (2008).
- [2] M.D. Budde and J.A. Frank: Magnetic Tagging of Therapeutic Cells for MRI. *J. Nucl. Med.* **50**, 171-174 (2009).
- [3] L. de Rochefort, T. Nguyen, R. Brown, et al.: In vivo quantification of contrast agent concentration using the induced magnetic field for time-resolved arterial input function measurement with MRI. *Med. Phys.* **35**, 5328-5339 (2008)
- [4] P. Wust, U. Gneveckow, M. Johannsen, et al.: Magnetic nanoparticles for interstitial thermotherapy – feasibility, tolerance and achieved temperatures. *Int. J. Hyperthermia* **2**, 673-685 (2006).
- [5] F. Wiekhorst, C. Seliger, R. Jurgons, et al.: Quantification of Magnetic Nanoparticles by Magnetorelaxometry and Comparison to Histology After Magnetic Drug Targeting. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **6**, 3222-3225 (2006).
- [6] B. Gleich and J. Weizenecker: Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles. *Nature* **435**, 1214-1217 (2005).
- [7] N.G. Sepulveda, I.M. Thomas, and J.P. Wikswo Jr: Magnetic susceptibility tomography for three-dimensional imaging of diamagnetic and paramagnetic objects. *IEEE Trans. Magn.* **30**, 5062-5069 (1994)
- [8] E. Parente Ribeiro, J.P. Wikswo Jr, R. Costa Ribeiro P, and J. Szczupak: Magnetic Susceptibility Tomography with Nonuniform Field, in: *Biomag 96: Proc. 10th Int. Conf. on Biomagnetism* (Springer, New York, 1999) p. 671-674
- [9] D. Eberbeck, F. Wiekhorst, U. Steinhoff, and L. Trahms: Quantification of biomolecule agglutination by magnetorelaxometry. *Appl. Phys. Lett.* **95**, 213701 (2009)
- [10] P. Dames, B. Gleich, A. Flemmer, et al.: Targeted delivery of magnetic aerosol droplets to the lung. *Nat. Nanotechnol.* **2**, 495-499 (2007).
- [11] H. Richter, M. Kettering, F. Wiekhorst, et al., Magnetorelaxometry for localization and quantification of magnetic nanoparticles for thermal ablation studies. *Phys. Med. Biol.* **55**, 623-633 (2010)
- [12] D. Baumgarten, M. Liehr, F. Wiekhorst, et al.: Magnetic nanoparticle imaging by means of minimum norm estimates from remanence measurements. *Med. Biol. Eng. Comput.* **46**, 1147-1185 (2008)
- [13] F. Wiekhorst, D. Baumgarten, W. Haberkorn, et al.: A physical phantom modeling extended magnetic nanoparticle distributions in biological systems. in: *IF-MBE Proc. World Congress on Med. Phys. & Biomed. Eng. 2009 25/7* (Springer, Berlin, 2009), p. 293-296
- [14] J.D. Hanson und S.P. Hirshman: Compact expressions for the Biot-Savart fields of a filamentary segment. *Phys. Plasmas* **9**, 4410 (2002)
- [15] A.N. Tikhonov: On the regularization of ill-posed problems. *Sov. Math. Dokl.* **4**, 1624-1627 (1963)
- [16] L.A. Shepp und B.F. Logan: Reconstructing Interior Head Tissue from X-Ray Transmissions. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **21**, 228-236 (1974)
- [17] D. Drung: The PTB 83-SQUID system for biomagnetic applications in a clinic. *IEEE Trans. Appl. Supercond.* **5**, 2112-2117 (1995).