

2

Physikalisches Prinzip

2.1	Grundlagen der Bildgebung	10
2.2	Bildeigenschaften	16
2.3	Rekonstruktion	17
2.4	Magnet-Partikel-Spektrometer	20

2.1 Grundlagen der Bildgebung

Die Erzeugung eines medizinischen Bildes beruht auf vier Schritten. Zunächst muss eine Messgröße gefunden werden, welche sich je nach Gewebe oder Material unterscheidet. Sie legt die grundsätzliche Aussage des Bildes fest. In der MRT sind dies beispielsweise die unterschiedlichen Relaxationszeiten der magnetischen Momente der Wasserstoffkerne. Diese Relaxationszeiten unterscheiden sich in Abhängigkeit vom Gewebetyp, was die Erstellung anatomischer Bilder ermöglicht [122].

Diese Messgröße muss anschließend gemessen werden. In der MRT geschieht dies durch eine gezielte Auslenkung der magnetischen Momente aus der Gleichgewichtslage. Der Prozess der Relaxation kann anschließend durch Induktion gemessen werden. Diesen Vorgang bezeichnet man als Signalkodierung.

Für ein Bild benötigt man zusätzlich die Information, aus welchem Ortspunkt das empfangene Signal stammt. Es muss ein Merkmal bestimmt werden, um die Herkunft der Signale aus dem Bildgebungsvolumen (engl. Field-of-View, FOV) zu unterscheiden.

Zuletzt muss dieses Unterscheidungsmerkmal in einer Rekonstruktion ausgenutzt werden, um ein Bild zu erzeugen.

Im Folgenden werden die Schritte zur Bilderzeugung in MPI vorgestellt.

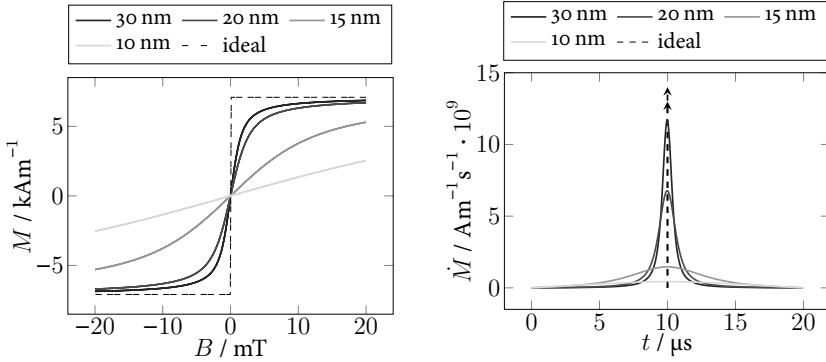
2.1.1 Signalkodierung

MPI nutzt die nichtlineare Magnetisierung von superparamagnetischen Nanopartikeln, um deren Konzentration im Bildgebungsvolumen zu bestimmen [81]. Ein einfaches Modell über das Magnetisierungsverhalten solcher Partikel ist die Langevin-Theorie des Paramagnetismus [61]. Es beschreibt das Verhalten von isotropen, superparamagnetischen Nanopartikeln durch die Langevin-Funktion

$$\mathcal{L}(\xi) = \coth(\xi) - \frac{1}{\xi}, \quad (2.1)$$

mit

$$\xi = \frac{M|\mathbf{B}|}{k_{\text{B}}T}, \quad (2.2)$$



(a) Die Steigung der Magnetisierungskurve wird mit wachsendem Partikeldurchmesser steiler. Ab einem kritischen Durchmesser verlieren die Partikel jedoch ihre superparamagnetischen Eigenschaften. Ein optimaler Partikeldurchmesser wird bei ca. 30 nm angenommen [81].

(b) Punktspreizfunktion für die Partikel aus Abb. 2.1(a) für eine Anregungsfrequenz von 25 kHz. Sie entspricht der Ableitung der Magnetisierungskurve. Deutlich wird, dass die PSF für Partikel unterhalb 20 nm sehr breit wird und keine gute Auflösung verspricht

Abbildung 2.1: Partikelantwort für unterschiedliche Partikelgrößen. Für die Simulation wurde eine einheitliche Partikelkonzentration von 1 mol/l angenommen.

M als Sättigungsmagnetisierung der Partikel, B als Flussdichte, k_B als Boltzmann-Konstante und T als absolute Temperatur. Abb. 2.1(a) zeigt die Magnetisierungskurven von Nanopartikeln mit unterschiedlichen Durchmessern, sowie deren Punktspreizfunktion (PSF), welche der Ableitung der Magnetisierung unter Einfluss eines magnetischen Wechselfeldes entspricht. Die PSF wird mit steigendem Partikeldurchmesser schmaler und höher. Mit ausreichendem Partikeldurchmesser ist es möglich, die Probe bereits bei kleinen Feldern von einigen mT zu sättigen. Durch dieses nichtlineare Verhalten enthält die Magnetisierung nicht nur die Frequenzkomponente der Anregung, sondern viele harmonische Oberschwingungen. Die Höhe des Gesamtsignals ist die Superposition aller im Volumen vorkommenden Partikelsignale. Die Signalstärke hängt daher linear mit der Partikelkonzentration zusammen. Bei einem reinen Wechselfeld ist jedoch keine Ortsinformation im Partikelsignal vorhanden. Alle Partikelproben im Messvolumen reagieren gleichartig. Zur Erstellung eines Bildes ist daher eine Ortskodierung der Signale nötig.

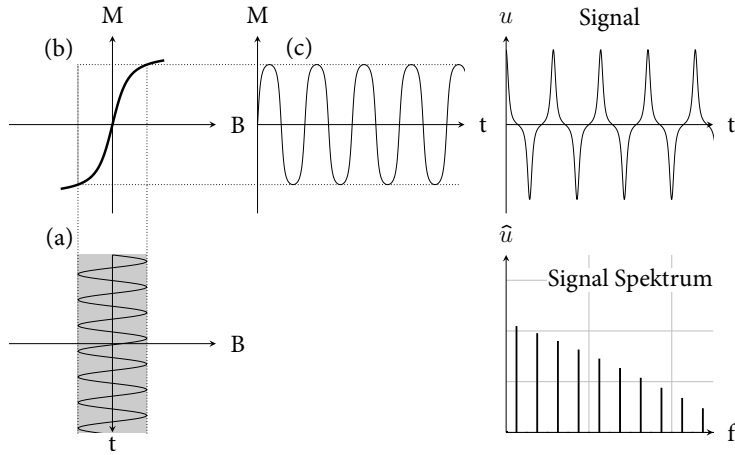


Abbildung 2.2: Prinzip der Signalerzeugung. Eine Partikelprobe im FOV wird durch eine Sinusschwingung angeregt (a). Aufgrund ihrer Magnetisierungskurve (b) ergibt sich eine zeitabhängige Magnetisierung im FOV. Diese wird mittels Induktion in einer Empfangsspule detektiert. Das resultierende Signal weist im Gegensatz zum Sendesignal harmonische Frequenzen auf.

2.1.2 Ortskodierung

Zur Ortskodierung kann dem Wechselfeld ein magnetischer Gradient überlagert werden. Nach dem Gaußschen Gesetz für Magnetismus gilt

$$\nabla \cdot \mathbf{B} = 0. \quad (2.3)$$

Es beschreibt die Quellenfreiheit der magnetischen Flussdichte. Die Spur des Gradienten muss daher null ergeben. Eine mögliche Lösung dieser Forderung ist ein Gradient mit

$$\mathbf{G} = g \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{2} & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{2} \end{pmatrix}, \quad (2.4)$$

mit g als Gradientenfeldstärke in T/m. Die lokale Flussdichte am Punkt \mathbf{r} lässt sich beschreiben als

$$\mathbf{B}(\mathbf{r}, t) = \mathbf{B}_{\text{DF}}(t) + \mathbf{G} \cdot \mathbf{r}. \quad (2.5)$$

In MPI wird dieses Gradientenfeld als Selektionsfeld bezeichnet, da es das Volumen selektiert, aus dem die Partikelantwort empfangen wird. Durch die Ortsabhängigkeit des Feldvektors entsteht für die Partikelantwort ebenfalls eine Ortsabhängigkeit. Aus Gleichung 2.5 ist ersichtlich, dass der zeitunabhängige Teil des Feldes am Ursprung verschwindet. Dieser Punkt wird als feldfreier Punkt (FFP) bezeichnet. Durch die Überlagerung des Selektions- und Wechselfeldes bewegt sich dieser Punkt auf einer Abtastbahn, welche Trajektorie genannt wird. Das Wechselfeld wird aufgrund dieser FFP-Bewegung auch als Drive-Field \mathbf{B}_{DF} bezeichnet. Bei instantaner Partikelantwort kann die Signalantwort den Partikeln zugeordnet werden, die sich am Ort des FFP zu diesem Zeitpunkt befinden. Eine weitere Möglichkeit der Signalkodierung ist die Erzeugung einer feldfreien Linie (FFL) [70, 113, 170],

$$\mathbf{G} = g \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}. \quad (2.6)$$

Bei dieser Art des Selektionsfeldes antworten alle Partikel entlang der FFL auf das Wechselfeld. Das empfangene Signal entspricht dem Integral aller auf der Linie vorhandenen Partikelkonzentrationen. Dies ermöglicht die Rekonstruktion analog zur CT mittels gefilterter Rückprojektion [114]. Bei der FFP-Ortskodierung kann die durch die Selektionsfelder hinzugewonnene Information ausgenutzt werden, um der Partikelantwort einen eindeutigen Ort zuzuweisen. Abb. 2.3 zeigt die Ortskodierung anhand eines eindimensionalen Beispiels. Partikel im FFP antworten wie bereits in Abb. 2.2 gezeigt mit einer symmetrischen Magnetisierung und einem linear abfallenden Frequenzspektrum. Abseits des FFP sorgt das Gleichfeld für eine Asymmetrie der Partikelantwort sowie für eine zeitliche Verschiebung des Signals. Im Frequenzraum resultiert dies in einem für die Partikelposition einzigartigen Frequenzspektrum. Sowohl die zeitliche Verschiebung, als auch die eindeutige Frequenzantwort kann zur Rekonstruktion genutzt werden.

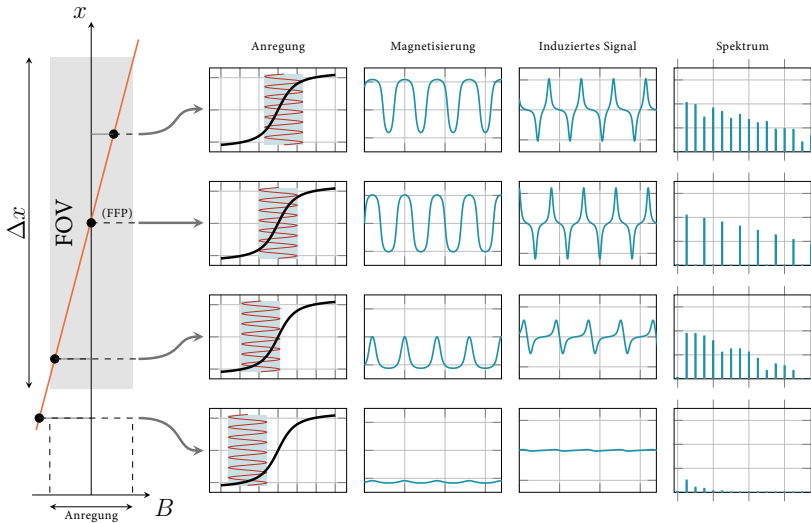


Abbildung 2.3: Prinzip der Ortskodierung. Wird dem Anregungsfeld ein magnetischer Gradient (orange) überlagert, so erfährt jeder Punkt im FOV eine andere Verschiebung der Anregung entlang der Magnetisierungskennlinie (Anregung). Die Folge sind einzigartige Magnetisierungsverläufe (Magnetisierung). Die Spannung in den Empfangsspulen weist neben einer zeitlichen Verschiebung der Partikelantworten auch unterschiedliche Amplituden auf (Induziertes Signal). Die Folge ist ein für diesen Ortspunkt einzigartiges Frequenzspektrum (Spektrum). Außerhalb des FOV fällt das empfangene Signal schnell ab und trägt mit ausreichendem Abstand nicht mehr zum Empfangssignal bei.

Außerhalb des FOV durchläuft das Partikel nicht mehr den Zustand verschwindender Magnetisierung. Daher fällt die Magnetisierungsänderung stark mit der Distanz zum FOV ab. Mit ausreichendem Abstand trägt es nicht mehr relevant zur Bildinformation bei.

2.1.3 Abtastsequenzen

Das bisher angesprochene Wechselfeld sorgt nur für eine Verschiebung des FFP in einer Dimension. Für die Aufnahme von mehrdimensionalen Bildern muss der FFP jeden Punkt innerhalb des FOV in ausreichender Nähe passieren. Die Wegmuster, auf denen der FFP das FOV abtastet, die Trajektorien, haben direkte Auswirkungen auf die Bildeigenschaften. Neben der zeitlichen Auflösung, welche durch die Wiederholrate dieser Trajektorien

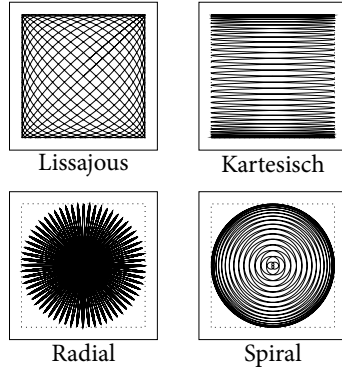


Abbildung 2.4: Mögliche Trajektorien zum Abtasten des FOV. Während die Kartesische und die Lissajous Sequenz ein rechteckiges FOV abtasten, sind die FOVs der radialen und spiralen Sequenz rund. Neben diesem offensichtlichen Unterschied weisen die Sequenzen weitere Unterschiede in Trajektoriendichte und lokaler Feldänderungsrate auf [111]. Außerdem stellen sie unterschiedliche Ansprüche an die Partikelparameter (vgl. Kapitel 5).

bestimmt wird, haben sie auch Einfluss auf das Relaxationsverhalten der Partikel, das in Kapitel 5 eingeführt wird. Abb. 2.4 zeigt die gängigsten Trajektorien [111]. Die Erzeugung dieser Trajektorien wird in Kapitel 5 näher beschrieben.

2.1.4 Signalaufnahme

Bisher hat sich als Detektionsmethode die magnetische Induktion durchgesetzt. Nach dem Faradayschen Gesetz der Induktion lässt sich die empfangene Spannung in einer Spule durch

$$u(t) = \mu_0 \int_{\Omega} \frac{\partial}{\partial t} \mathbf{M}(\mathbf{r}, t) \cdot \mathbf{p}(\mathbf{r}) d^3 r \quad (2.7)$$

beschreiben [112], mit $\mathbf{p}(\mathbf{r})$ als ortsabhängige Spulensensitivität und \mathbf{r} als Ortsvektor sowie Ω als FOV. Die Spulensensitivität ist durch das magnetische Feld der Spule bei Einheitsstrom (1 A) definiert

$$\mathbf{p}(\mathbf{r}) = \frac{H_{\text{Spule}}(\mathbf{r}, t)}{i(t)}. \quad (2.8)$$

Sie wird maßgeblich durch die Geometrie und Windungszahl bestimmt.

Das so aufgezeichnete Signal entspricht bis auf eine durch die Ableitung hervorgerufene Frequenzgewichtung der Magnetisierung der Partikelprobe. Es eignet sich daher für die Aufnahme der Messgröße.

2.2 Bildeigenschaften

MPI weist bereits wenige Jahre nach seiner Erfindung herausragende Bildeigenschaften auf. So werden aktuell Auflösungen im Millimeterbereich erreicht [E.3, 91, 173]. Bereits 4 Jahre nach der ersten Veröffentlichung konnten Echtzeitbilder eines schlagenden Mäuseherzens aufgenommen werden [173]. Seitdem sind in zahlreichen Arbeiten die Systeme weiter verbessert worden, um größere Volumen abzubilden oder die räumliche Auflösung zu verbessern [55, 57, 83, 91]. Neben den Systemen konnten auch Rekonstruktionsverfahren entwickelt werden, welche die simultane Aufnahme und Bildrekonstruktion ermöglichen und so dem Anwender ein Echtzeitbild des Messobjektes liefern [46, 117]. Die zeitliche Auflösung wird durch die Repetitionszeit der Trajektorie T_R bestimmt, mit der die Daten im FOV aufgezeichnet werden [111]. Sie wird durch das kleinste gemeinsame Vielfache (kgV) der Periodendauer der Anregungsfrequenzen bestimmt,

$$T_R = \text{kgV} \left(\frac{1}{f_x}, \frac{1}{f_y}, \frac{1}{f_z} \right). \quad (2.9)$$

Die räumliche Auflösung wird hingegen durch den Gradienten des Selektionsfeldes sowie der PSF der Partikel bestimmt. So nimmt mit steigendem Gradienten die räumliche Auflösung auf Kosten der Sensitivität zu [112]. Zusätzlich kann durch die Rekonstruktion die räumliche Auflösung des Bildes in Abhängigkeit vom SNR verbessert werden [E.3, 119].

2.3 Rekonstruktion

Bei der Bildrekonstruktion wird die Ortsabhängigkeit ausgenutzt, um den Ursprung der Partikelantwort zu bestimmen und die Partikelkonzentration als Grauwert des Bildes einzutragen. Bisher haben sich zwei Rekonstruktionsverfahren durchgesetzt. Die X-Space- und die Systemmatrixrekonstruktion [81, 86, 92].

2.3.1 X-Space-Rekonstruktion

Bei der X-Space-Rekonstruktion wird die zeitliche Verschiebung der Partikelantwort in Abhängigkeit des Ortes ausgenutzt. Grundlage hierfür ist die Annahme instantaner Relaxation der Partikel. Unter dieser Annahme kann davon ausgegangen werden, dass der Ursprung der Partikelantwort aus dem FFP stammt. Ist das Anregungsfeld innerhalb des FOV homogen und des Selektionsfeld linear, ist die Position des FFP über die Kenntnis der Ströme der Spulen berechenbar. Die Rekonstruktion umfasst folgende Schritte, [86, 92]

- Empfang des induzierten Zeitsignals $u(t)$ der Konzentrationsverteilung $c(\mathbf{r})$

$$u(t) = -\mathbf{p}(\mathbf{r}) \dot{B}_{\text{DF}}(t) \tilde{c}(\mathbf{r}). \quad (2.10)$$

mit $\tilde{c}(\mathbf{r})$ als der mit der PSF gefalteten Partikelkonzentration.

- Kompensation für die Feldänderungsrate $\dot{B}_{\text{DF}}(t)$.

$$u_{\text{korrigiert}}(t) = \frac{u(t)}{\dot{B}_{\text{DF}}(t)} \quad (2.11)$$

- Koordinatentransformation aus dem Zeitsignal in ein Ortssignal

$$t = \frac{1}{2\pi f} \arccos\left(\frac{\mathbf{G}}{B_{\text{DF}}} \mathbf{r}\right). \quad (2.12)$$

Es sei angemerkt, dass Gleichung 2.12 in dieser Form ausschließlich für Kosinusanregungen gilt.

- Optional eine Entfaltung mit der PSF der Partikel

Die X-Space-Rekonstruktion bietet schnelle Rekonstruktionsergebnisse bei gleichzeitig guter Auflösung. Sie geht jedoch auch von einigen Annahmen aus, die, falls nicht zutreffend, Artefakte hervorrufen können. So scheitert die Geschwindigkeitskompensation an den Randbereichen des FOV, falls die Partikelantwort durch Rauschen oder Hysterese nicht auf null abfällt. Verbleibendes Restsignal wird überproportional verstärkt, was keiner realen Partikelverteilung entspricht. Diesem Problem wird in der Regel durch Entfernen des FOV-Randes Rechnung getragen. Die Annahme instantaner Relaxation trifft ebenfalls nicht für alle Partikel zu, wodurch es zu Fehlpositionierungen der Partikelantwort sowie undefinierten Feldratenkompensationen kommen kann. Trotz dieser Probleme konnten mittels dieser Rekonstruktionsmethode bereits hervorragende Ergebnisse erzielt werden [E.3, 83].

2.3.2 Systemmatrix Rekonstruktion

Der zweite Rekonstruktionsansatz nutzt das in Abb. 2.3 gezeigte eindeutige Frequenzspektrum zur Rekonstruktion der Partikelverteilung. Der Zusammenhang zwischen empfan- genem Frequenzspektrum und Partikelkonzentration wird durch die Systemfunktion $\hat{s}(\mathbf{r})$ hergestellt

$$\hat{u}_k = \int_{\Omega} \hat{s}_k(\mathbf{r}) c(\mathbf{r}) d^3 \mathbf{r}, \quad (2.13)$$

mit k als Frequenzindex, \hat{u} als fouriertransformierte Empfangsspannung sowie Ω als Bereich des FOV [92, 112, 141]. Die Gesamtheit aller Systemfunktionen $\hat{s}(\mathbf{r})$ bildet die Systemmatrix \mathbf{S} . Abb. 2.5 zeigt die unterschiedlichen Antworten von Nanopartikeln in einem beispielhaften 5×5 Raster. Das Messspektrum ergibt sich als Superposition von Partikeln an den hervorgehobenen Positionen. Das Vorwärtsproblem lässt sich somit in einfacher Vektor-Matrix-Notation darstellen:

$$\hat{\mathbf{u}} = \mathbf{S} \mathbf{c}. \quad (2.14)$$

Die Berechnung der Partikelkonzentration aus den Messdaten ist ein schlecht gestelltes inverses Problem [115]. Um die Partikelkonzentration aus den Messdaten zu rekonstruieren,

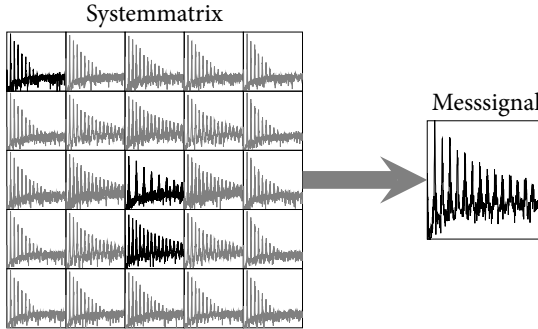


Abbildung 2.5: Schematische Darstellung der Systemfunktion. Das FOV wird in diskrete Voxel unterteilt. Die Antwort einer Punktprobe in diesem Voxel wird mittels einer Kalibriermessung oder durch Simulation bestimmt. Das resultierende Messspektrum ergibt sich durch Superposition von Partikeln an den hervorgehobenen Positionen

wird das Problem mit Hilfe einer Tikhonov-Regularisierung umformuliert zu

$$\| \mathbf{W}^{\frac{1}{2}} \mathbf{S} \mathbf{c} - \hat{\mathbf{u}} \|_2^2 + \lambda \| \mathbf{c} \|_2^2 \longrightarrow \underset{\mathbf{c}}{\operatorname{argmin}}. \quad (2.15)$$

\mathbf{W} bezeichnet eine Diagonalmatrix mit deren Hilfe Frequenzkomponenten gewichtet werden können [115]. Die Wahl des Regularisierungsparameters λ hat großen Einfluss auf die Bildeigenschaften und richtet sich nach der gewünschten Aussage der Applikation. In den meisten Fällen wird er empirisch anhand des besten Rekonstruktionsergebnisses bestimmt, kann jedoch auch anhand mathematischer Methoden bestimmt werden [112]. Die Nachteile dieser Rekonstruktionsmethode sind die lange Kalibrierzeit der Messung sowie das mit der Auflösung der Systemmatrix sinkende SNR. Modellbasierte Ansätze verbessern diese Probleme, haben sich jedoch durch das unzureichende Partikelmodell bisher nicht durchgesetzt. Die Nutzung einer sensitiven System-Kalibrier-Einheit ist eine weitere Möglichkeit, um die Limitierung des SNR und der Auflösung zu umgehen [E.18, E.24, 94].

2.4 Magnet-Partikel-Spektrometer

Für die Untersuchung des verwendeten Tracers ist ein großes Bildgebungsgerät nicht praktikabel. Ist man an der räumlichen Verteilung der Partikel nicht interessiert und ist man nicht auf ein großes FOV angewiesen, so ist die Nutzung eines MPS möglich [50]. Grundsätzlich besteht ein MPS bis auf das Selektionsfeld aus dem gleichen Aufbau wie ein Bildgebungsgerät. Statt des Selektionsfeldes ist die Applikation von homogenen Offsetfeldern möglich, um Partikelpositionen in einem Scanner zu emulieren. Durch den Verzicht auf das Selektionsfeld reagieren alle Partikel in der Messkammer gleich. Der kompakte Aufbau sowie die höhere Flexibilität der Messparameter macht es zu einem wichtigen Messinstrument in der Partikelanalyse. Neben der höheren Flexibilität bietet das Spektrometer auch eine deutlich höhere Sensitivität. Zur Analyse einer Partikelprobe werden in der Regel nur einige Mikroliter benötigt. Diese hohe Sensitivität kann neben der reinen Analyse auch zur Beantwortung von medizinischen Fragestellungen dienen. In der Vergangenheit konnte mit dem MPS die Halbwertszeit des Tracers im Blut [E.30] gemessen, sowie die Anreicherung des Tracers in Lymphknoten [74] bestimmt werden. Bisherige Spektrometer besitzen nur eine Anregungsrichtung. Diese Geräte können die dynamischen Prozesse einer mehrdimensionalen Anregung nur unzureichend abbilden. Um die Eignung von Nanopartikeln für mehrdimensionale Sequenzen zu untersuchen, muss ein MPS mehr als eine Anregungsrichtung zu Verfügung stellen. Die Entwicklung eines mehrdimensionalen Spektrometers wird in Kapitel 7 behandelt.

Mehrdimensionale Magnet-Partikel-Spektroskopie und
-Bildgebung

Physikalische Modellierung und Instrumentierung

Gräser, M.

2017, XXIV, 177 S. 65 Abb., 13 Abb. in Farbe., Softcover

ISBN: 978-3-658-17644-0