

Medizintechnikseminar:

# Magnetic Particle Imaging

Jan-Philip Gehrcke

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

07. Februar 2009

# Übersicht

- 1 Motivation MPI
- 2 Theorie
- 3 Forschung & Probleme
- 4 Anwendungen
- 5 Meinungen
- 6 Zusammenfassung

# Übersicht

- 1 Motivation MPI
- 2 Theorie
- 3 Forschung & Probleme
- 4 Anwendungen
- 5 Meinungen
- 6 Zusammenfassung

# Was ist MPI?

Eine neue **Bildgebungsmethode zur Abbildung der Konzentration von magnetischen Nanopartikeln** z.B. im menschlichen Körper.

- keine ionisierende Strahlung
- statische und dynamische Magnetfelder niedriger Frequenz
- keine NMR!

## Wofür könnte das gut sein?

### Motivation: **Molekulare Bildgebung**

„Räumlich aufgelöste Darstellung und Charakterisierung von biologischen Prozessen auf zellulärer und molekularer Ebene“

### „normale“ morphologische Bildgebung

- anatomische Darstellung
- Erkrankungen erst spät sichtbar nach z.B. Gewebeveränderung

### molekulare Bildgebung:

- Kontrastmittel-Bildgebung (spezifische Tracer)
- Detektion bestimmter Enzyme, Zelltypen, ...
- frühzeitige Diagnosen möglich
- z.B. PET oder KM - **M**agnetic **R**esonance **I**maging

# Molekulare Bildgebung mithilfe magnetischer Nanopartikel

## MRI:

- KM: Teilchen aus superparamagnetischem Eisenoxid (**SPIOs**)
- seit Langem erforscht & bereits zugelassen (Resovist, ...)
- **Messgröße:** Magnetisierung von H-Kernspins („quantenmechanisch“)
- **Sensor:** Induktionsspulen im *MHz*-Bereich
- **Information:** Auslöschung des Signals → **negativer Kontrast**

## MPI:

- bildet SPIOs direkt ab
- Das Wissen aus *MRI mit SPIOs* kann übernommen werden
- **Messgröße:** Magnetisierung von SPIOs („makroskopisch, klassisch“)
- **Sensor:** ebenfalls Induktionsspulen im *MHz*-Bereich
- **Information:** die Magnetisierung selbst → **positiver Kontrast**

# Molekulare Bildgebung mithilfe magnetischer Nanopartikel

## Signalstärke-Vergleich MPI vs. MRI

- $m_H \approx 10^{-26} \text{ Am}^2$
- $m_{SPIO} \approx 10^{-16} \text{ Am}^2$
- bei NMR trägt jeder Millionste Spin bei

→ 1 SPIO erzeugt gleiche Magnetisierung wie  $\approx 10^{16}$  H-Kerne

**MPI extrem vielversprechend in Bezug auf SNR und Kontrast**

# Entwicklungsgeschichte

Erfinder: GLEICH & WEIZENECKER (PHILIPS RESEARCH, Hamburg)

- patentiert
- 2005 in NATURE publiziert: „**Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles**“

jetzt: Gruppen in Lübeck, Berkeley, New Hampshire und **Würzburg**

- verwerten der Idee
- die wesentliche Physik genau analysieren
- bisher spärliche Experimente, einige Simulationen
- Hält MPI, was es verspricht?

# Übersicht

- 1 Motivation MPI
- 2 Theorie**
- 3 Forschung & Probleme
- 4 Anwendungen
- 5 Meinungen
- 6 Zusammenfassung

# Superparamagnetismus

## Paramagnetismus

quantenmechanisches magnetisches Moment im externen Feld (z.B. Magnetismus eines einzelnen Atoms):

- Magnetfeld  $\vec{H}$ :  $|\vec{H}| = H_z \equiv H$
- magnetisches Moment:  $\vec{m} = g\mu_B \frac{\vec{J}}{\hbar}$
- $J_z = \hbar j_z$  mit  $j_z = -J, -J + 1, \dots, J - 1, J$
- $m_z(j_z) = g\mu_B j_z$
- Energie:  $E(j_z, H) = m_z(j_z) \cdot \mu_0 H$

# Superparamagnetismus

## Paramagnetismus

BOLTZMANN-Statistik:

$$\langle m_z \rangle = g\mu_B \langle j_z \rangle = \frac{g\mu_B}{Z} \sum_{j_z=-J}^{j_z=+J} j_z e^{-\frac{E(j_z, H)}{kT}}$$

→ rel. Probenmagnetisierung folgt BRIOULLIN-Funktion:

$$\frac{\langle m_z \rangle}{|\vec{m}|} = \mathcal{B}_{J, T}(H)$$

# Superparamagnetismus

## Ferromagnetismus

- viele Atome unterliegen verschiedenen magn. Wechselwirkungen
- Spin-Spin-WW: Parallelstellung zur Energieminimierung
- Domänenbildung um magnetische Energie zu minimieren

## ferromagnetisches Teilchen kleiner als minimale Domänengröße:

- Spins immer streng parallel
- kann als einzelner magnetischer Dipol betrachtet werden
- kritischer Radius:  $Fe_3O_4$  (Magnetit): 128 nm; reines Eisen: 14 nm

# Superparamagnetismus

## Paramagnetismus vs. Superparamagnetismus: phenomenologisch

- Paramagn.: 1 Dipol  $\hat{=}$  1 Atom/Molekül, Ausrichtung quantisiert
- **Superparamagnetismus:** Dipole bestehen aus bis zu  $10^7$  Atomen
- selbe Beschreibung, Unterschied rein quantitativ:  $m_{SP} \gg m_P$
- wenn Teilchen frei drehbar: kontinuierliche Ausrichtung zum ext. Feld

## Paramagnetismus vs. Superparamagnetismus: mathematisch

BRIOULLIN-Funktion für  $J \rightarrow \infty$ : LANGEVIN-Funktion:

$$L(x) = \coth(x) - \frac{1}{x} \quad \text{mit} \quad x = \frac{\mu_0 m H}{kT}$$

# Superparamagnetismus

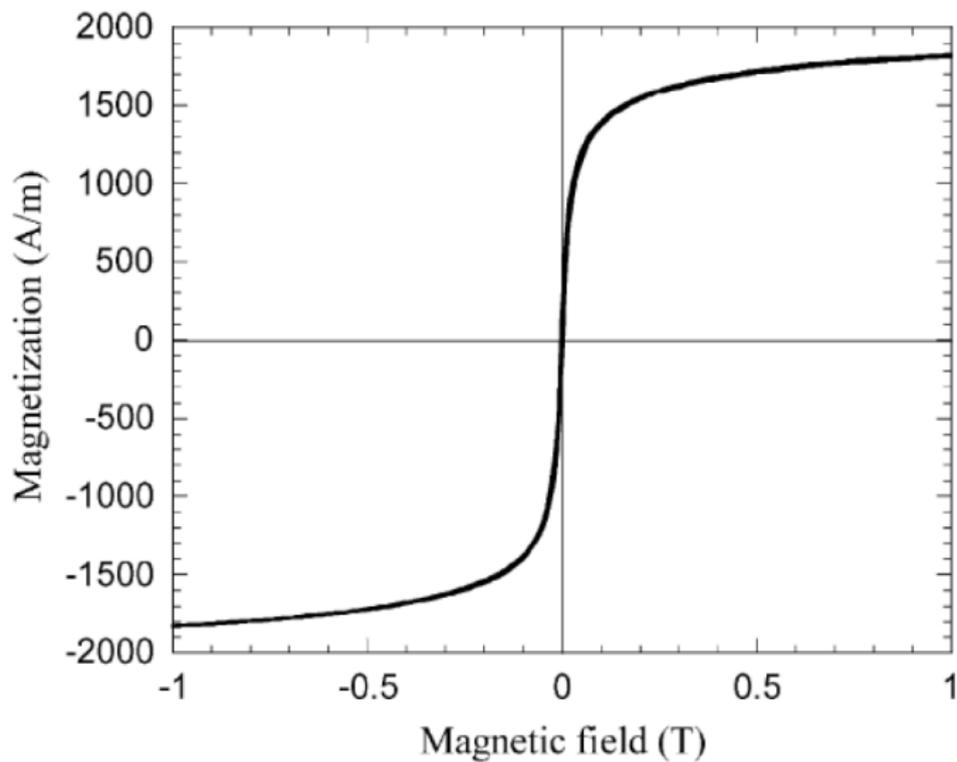
## SPIOs

- ferromagnetisch; kleiner als Domäne → superparamagnetisch
- in Suspension frei drehbar
- Magnetisierung einer SPIO- Suspension folgt der LANGEVIN-Funktion:

$$M(H) = M_0 \cdot L(H) = M_0 \cdot \coth \left( \frac{\mu_0 m_{SPIO} H}{kT} \right) - \frac{kT}{\mu_0 m_{SPIO} H}$$

# Superparamagnetismus

Magnetisierungskurve von Magnetit-SPIOs; Konzentration:  $25 \frac{\text{mg}}{\text{ml}}$



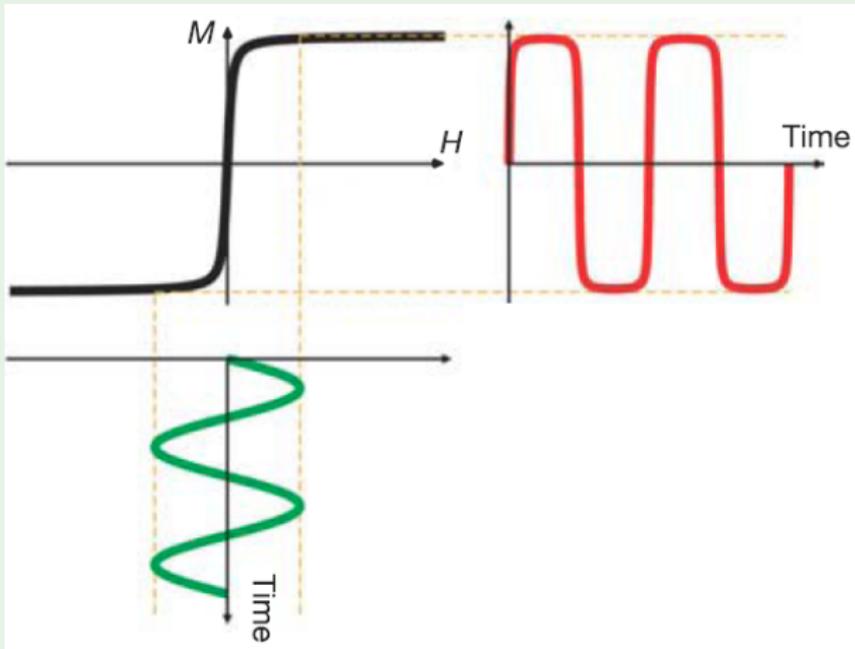
# MPI-Spektroskopie: Nachweis von SPIOs

## Gedankenexperiment

- Probe: SPIO-Suspension
- Sender: strahlt Wechselfeld auf Probe:  $H(t) = H_{ac} \sin(\omega t)$
- Wechselwirkung: Probenmagnetisierung  $M(H(t)) = M_0 \cdot L(H(t))$
- Empfänger: Spule mit  $U_{ind} \propto \frac{dB}{dt}$   
 $B(t)$ : Überlagerung aus eingestrahltm Magnetfeld und von Probe abgestrahltm Magnetfeld
- Auswertung: Fouriertransformation des empfangenen Signals

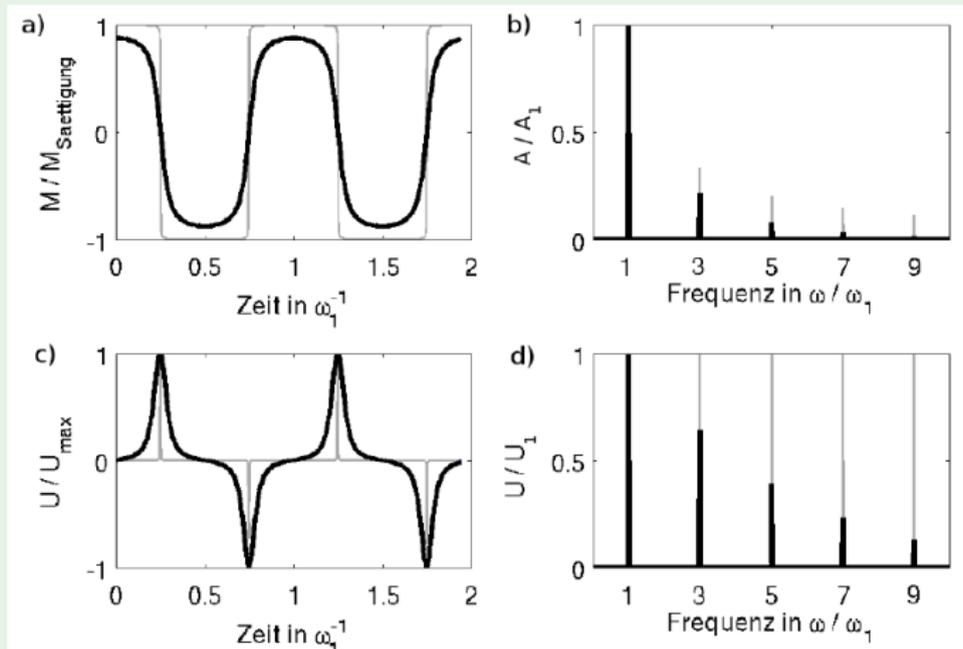
# Magnetic Particle Imaging: Spektroskopie

Wie sieht  $M(t)$  aus?



# Magnetic Particle Imaging: Spektroskopie

Wie sieht  $\frac{dM}{dt}$  und  $FT\left(\frac{dM}{dt}\right)$  aus?



# Magnetic Particle Imaging: Spektroskopie

## Warum höhere Harmonische?

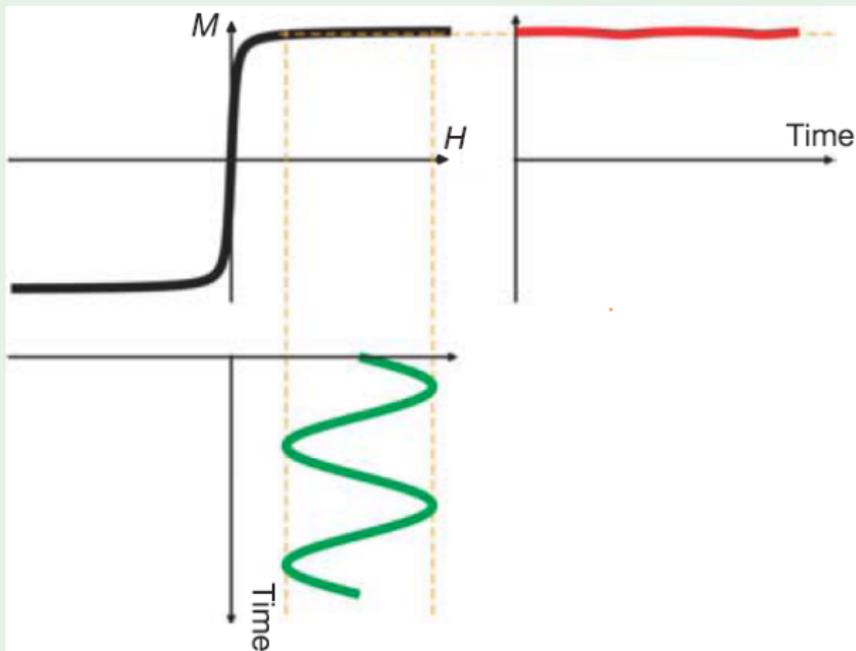
- nichtlineares  $M(H)$  verzerrt harmonischen Input
- ein periodisches Signal ist durch Fouriersumme darstellbar
- es kommen nur ganzzahlige Vielfache der Grundfrequenz vor

## Das heißt:

- höhere Harmonische im Messsignal  $\rightarrow$  nichtlineare Magnetisierungsfunktion
- die nichtlineare  $M(H)$ -Abhängigkeit von SPIOs dominiert im Körper um viele Größenordnungen ( $m_{SP} \gg m_P$ )
- höhere Harmonische weisen SPIOs nach!

# Magnetic Particle Imaging: Ortskodierung

Einführung eines Offsetfeldes:  $H(t) = H_{off} + H_{ac} \sin(\omega t)$



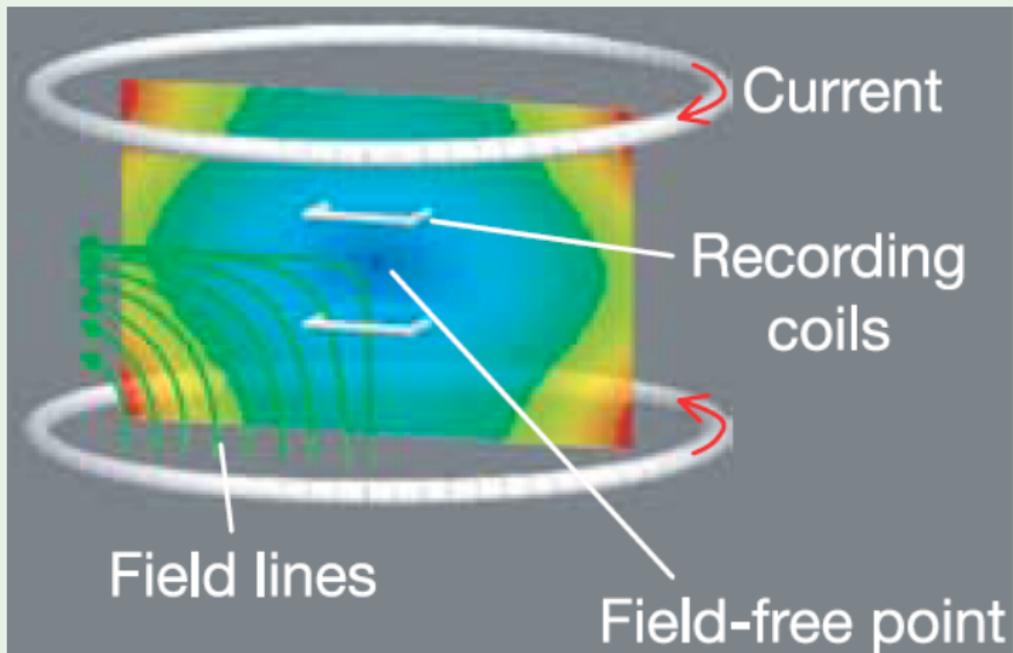
# Magnetic Particle Imaging: Ortskodierung

Einführung eines Offsetfeldes:  $H(t) = H_{off} + H_{ac} \sin(\omega t)$

- SPIO in Sättigung → keine höheren Harmonischen
- Offsetfeld ortsabhängig machen
- „Feldfreier Punkt (FFP)“, sonst Sättigung
- Wenn SPIO im FFP, dann Signal; vom Rest des Raumes kein Signal

# Magnetic Particle Imaging: Ortskodierung

## Spulenkongfiguration



# Magnetic Particle Imaging: Ortskodierung

## Ortskodierung durch...

- ... „FFP über Probe fahren“
- Bewegung der Probe im konstanten Feld („selection field“)
- „selection field“ + „drive field“: z.B. Lissajous-Trajektorie des FFP über Probe

## „selection field“ + „drive field“

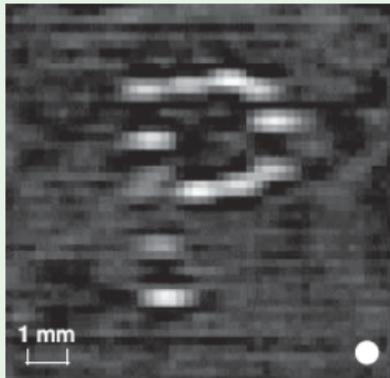
- schnelle Bewegung des FFP über Probe
- schnelle Änderung der Magnetisierung am Ort eines SPIOs
- ruft höhere Harmonische der „drive field“-Frequenz hervor
- Das Anregungsfeld  $H_{ac}(t)$  ist nicht mehr benötigt

# Magnetic Particle Imaging: Bildrekonstruktion

Aktuelle Forschung; viele Ideen und kein „Grundrezept“

## Erstversuch GLEICH & WEIZENECKER

- PSF anhand bekannter Konzentrationsverteilung genähert
- Buchstabe „P“ geformt aus mit SPIO gefüllten Bohrungen



Bis hierher: Erstpublikation „**Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles**“

# Übersicht

- 1 Motivation MPI
- 2 Theorie
- 3 Forschung & Probleme**
- 4 Anwendungen
- 5 Meinungen
- 6 Zusammenfassung

# Magnetic Particle Imaging: Probleme

## Größter Vorteil ist größter Nachteil:

- direkte Abbildung von SPIOs
- „kein“ Signal von biologischen Systemen
- „kein“ Körperrauschen

## Aber:

Für medizinische Anwendung ist die Abbildung der Anatomie essentiell!  
→ Kombination von MPI mit z.B. MRI erforderlich! → neue Probleme

# Magnetic Particle Imaging: Probleme

## Ortsauflösung nach G+W

- begrenzt durch die Magnetfeldsteigung um FFP
- $O\left(\frac{T}{m}\right)$
- Für Größe eines menschlichen Körpers kaum realisierbar

# Magnetic Particle Imaging: Forschung

## Signalentstehung

- Abhängigkeit von Partikeldurchmesserverteilung
- ändert sich die Physik bei hohen Konzentrationen?
- Relaxationen (welche Frequenzbereiche sind optimal?)

## Ortskodierung + Bildgebung

- Welche Magnetfeldgeometrie ist optimal?
- FFP, FFL, FFF, Trajektorien
- Point-Spread-Function optimieren

# Magnetic Particle Imaging: Forschung

## Die Partikel

- Herstellungstechniken für optimale Durchmesserverteilung
- langlebige Hüllen

## Hardware

- Ziel: Humanscanner
- insbesondere PHILIPS & Co

# Übersicht

- 1 Motivation MPI
- 2 Theorie
- 3 Forschung & Probleme
- 4 Anwendungen**
- 5 Meinungen
- 6 Zusammenfassung

# Molekulare Bildgebung

bereits bekannte Anwendungen aus KM-MRI mit SPIOs...

... mit höherer Ortsauflösung; besserem Kontrast und SNR

## Die Kontrastmittel

- magnetischer Kern (SPIO)
- Eisenoxid ist biokompatibel
- Hülle für Stabilität und/oder Funktionalität
- versch. Größen für versch. Anwendungen (uSPIO, vSPIO, ...)

# Molekulare Bildgebung - Wie kommt man zum Ziel?

## passives Targeting

Ausnutzung natürlicher Abwehrmechanismen (Makrophagen)

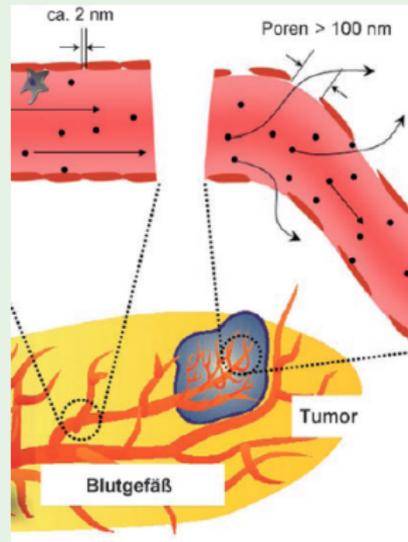
## aktives Targeting

- spezifische Liganden an SPIO-Hülle
- Kopplung an spezielle Proteine und somit Zelltypen

# Molekulare Bildgebung - passives Targeting

## Anreicherung in Krebszellen

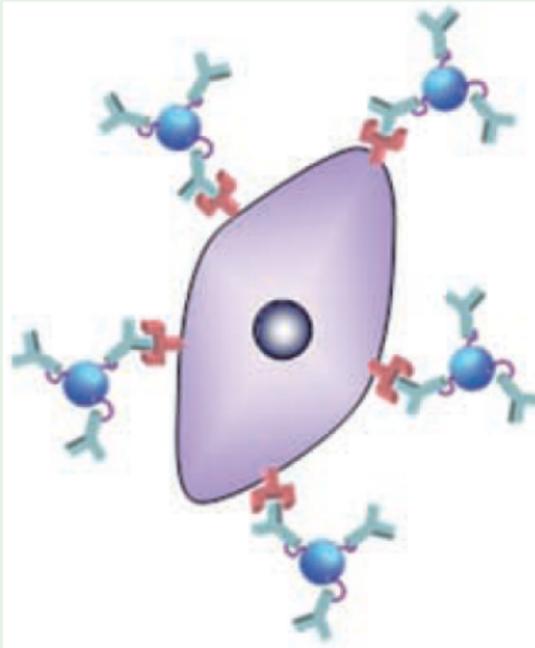
- kleiner hydrodynamischem Durchmesser (1 – 30 nm): nicht von Makrophagen aufgenommen
- Krebszellen: Poren bis zu 100 nm
- Anreicherung von KM in Tumorzellen



# Molekulare Bildgebung - aktives Targeting

## Anreicherung in/an speziellen Zellen

- Krebszellen haben charakteristische Proteine außen an Zellwand
- passender Ligand an SPIO-Hülle:



# Molekulare Bildgebung - aktives Targeting

## Krebszellen-Targeting

durch spezielle Liganden detektierbar:

- Brustkrebs
- Darmkrebs

## Zellwanderung

- spezielle Liganden ermöglichen direkte Einschleusung in Zellen
- z.B. hohe Konzentration SPIOs in neuronalen Stammzellen
- → Stammzellwanderung gut beobachtbar
- wichtig für Verständnis von Zellentwicklung
- wichtig für Kontrolle von Zelltherapien

# Molekulare Bildgebung - mögliche neue MPI-Anwendungen

## andere Physik bei hoher Konzentration?

- zuverlässige Enzymdetektion durch „Verclustering“
- Zellgängigkeit: erhöhte Konzentration

## sehr schnelle Bildgebung?

- allgemeine Forschung: Untersuchung von Fluidodynamik
- Medizin: Blutflussdarstellung

# Übersicht

- 1 Motivation MPI
- 2 Theorie
- 3 Forschung & Probleme
- 4 Anwendungen
- 5 Meinungen**
- 6 Zusammenfassung

# Berkeley

- „außerordentlich vielversprechend bezüglich Kontrast und Sensitivität, weil SPIO-Magnetisierung 10 Millionen mal größer ist als der Paramagnetismus von Wasser bei 7 T.“
- „Ein 200-facher Sensitivitätsgewinn von MPI gegenüber MRI ist zu erwarten, welcher zuverlässige Verfolgung einzelner Zellen ermöglichen könnte.“

# Lübeck

- „SPIO-Kontrastmittel für MRI sind etabliert. Im Gegensatz dazu ist das Verhalten der SPIOs bezüglich MPI noch nicht vollständig erforscht.“
- „Wir konstruieren ein MPI-Spektrometer, um die Leistungsfähigkeit gewöhnlicher und neuer Kontrastmittel für MPI zu evaluieren.“

# Übersicht

- 1 Motivation MPI
- 2 Theorie
- 3 Forschung & Probleme
- 4 Anwendungen
- 5 Meinungen
- 6 Zusammenfassung**

# Zusammenfassung

- **Superparamagnetismus** ist ein „size effect“
- MPI macht sich die **nichtlineare Magnetisierungsfunktion** von SPIOs zu nutze
- Ortskodierung: Abrastern der Probe mit FFP
- Abbildung von SPIO-Konzentrationsverteilung mit positivem Kontrast und sehr hohem SNR
- deutliche Verbesserung der molekularen Bildgebung mittels SPIOs beim MRI
- MPI ist wie MRI nicht-invasiv
- Kombination mit anatomischer Bildgebung erforderlich
- sehr neue Idee, steckt in den Kinderschuhen
- jede Menge interessante Anwendungen (Tumordetektion; Zellwanderung)

Danke...

**... für die Aufmerksamkeit**

# Literaturverzeichnis



Bernhard Gleich, Jürgen Weizenecker

*Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles*

Nature Vol 435—30 (2005)



Peter M. Jakob

*Molekulare Bildgebung auf MR-Basis*

Vortrag



Young-wook Jun, Jae-Hyun Lee und Jinwoo Cheon

*Chemisches Design von leistungsfähigen Nanosonden für die Kernspintomographie*

Angew. Chemie 120, 5200 - 5213 (2008)



Martin Rückert

*Untersuchung und Beschreibung der Signalentstehung im Magnetic Particle Imaging*

Diplomarbeit (2008)