

SLIKANJE S SUPERPARAMAGNETNIMI NANODELCI

EVA REBEC

Fakulteta za matematiko in fiziko
Univerza v Ljubljani

Tema članka je nova metoda slikanja z nelinearnim odzivom magnetizacije superparamagnetnih nanodelcev na spremembo magnetnega polja. V članku je opisano delovanje tehnike in njene prednosti v primerjavi z do sedaj že uporabljanimi tehnikami.

IMAGING WITH SUPERPARAMAGNETIC NANOPARTICLES

The subject of the article is new method of tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic nanoparticles. The article describes the operation of this technique and its advantages over already used techniques in medicine.

1. UVOD

Za boljše razumevanje človeškega telesa in prepoznavanje bolezni je na področju medicine zelo pomembno slikanje notranjosti telesa. Pomembno je, da z zajemom slik ne škodujemo telesu, zato za opazovanje uporabljamo sipanje, absorpcijo in odboj valovanja [1].

Že leta 1895 je bila razvita prva metoda in sicer slikanje z rentgenskimi žarki (elektromagnetnimi valovi z valovno dolžino reda 0,1 nm) [2]. Pri tej metodi pacienta obsevamo z rentgenskimi žarki, ki se v različnih tkivih različno absorbirajo. Čeprav ta tehnika ponuja hiter in neinvaziven vpogled v tkivo, ima tudi vrsto pomanjkljivosti: do problemov naletimo ob zaznavanju senc, ki se pojavijo zaradi sipanja in zato, ker iz tri-dimenzionalnega objekta konstruiramo dvo-dimenzionalno sliko, v kateri se deli telesa prekrivajo. Poleg tega se pojavljajo problemi s slabim kontrastom med organi in tudi ločljivost slike ni najboljša, kar pa se z razvojem detektorjev in digitalizacijo izboljšuje.

Kot odgovor na težave je bila leta 1970 predstavljena nova metoda – računalniška tomografija (*ang.* Computed tomography - CT) [3], pri kateri posnamemo več rentgenskih posnetkov iz različnih zornih kotov in s kombinacijo teh nato dobimo tri-dimenzionalno sliko. Pomanjkljivost metode je, da še vedno pridobivamo sence na napačnih mestih in predvsem, da je pacient izpostavljen še večji dozi sevanja.

Sočasno z rentgenskim slikanjem se je razvijalo tudi ultrazvočno slikanje [2], kjer merimo jakost odbojev ultrazvoka, ki nastanejo na mejah med različnimi tkivi v telesu. Z uporabo Dopplerjevega premika frekvence odbitega valovanja lahko opazujemo gibanje snovi v telesu. Slabost tehnike je, da ne omogoča prikaza več organov sočasno. Samo premikanje pacienta med preiskavo močno vpliva na šum posnetih slik.

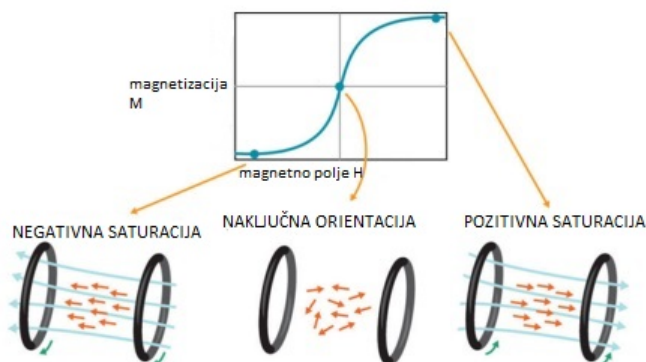
Vzporedno s CT se je razvila tudi tehnika slikanja z magnetno resonanco (*ang.* Magnetic Resonance Imaging - MRI) [4], ki temelji na resonančni precesiji jedrskih magnetnih momentov okoli velikega zunanega magnetnega polja. Največja prednost slikanja MRI pred ostalimi tehnikami je, da slikamo v radiofrekvenčnem območju (valovna dolžina nekaj metrov), ki je za telo skoraj neškodljivo. Ker informacijo lahko zapišemo v frekvenci in fazi, nam slikanje omogoča slike z visoko ločljivostjo (nekaj 10 μm).

Zaradi pomanjkljivosti MRI kot so slaba občutljivost, počasno zajemanje podatkov in uporaba velikega magnetnega polja, pa se v medicini pojavlja potreba po še kakšni dodatni tehniki slikanja, ki bi omogočala tako veliko hitrost slikanja kot tudi dobro ločljivost obenem pa bila čim manj škodljiva za pacienta.

Leta 2005 je bila prvič predstavljena metoda slikanja s superparamagnetnimi nanodelci (*ang.* Magnetic Particle Imaging - MPI) [5]. Metoda je konceptualno povsem nova, saj je pridobljena slika, slika vbrizganih superparamagnetnih nanodelcev v telo in ne neposredno tkiva, kot je to npr. pri MRI tehniki. MPI ponuja možnost pridobitve tri-dimenzionalne slike z visoko občutljivostjo in ločljivostjo v kratkem času. Magnetni označevalci z nanodelci so sicer že v uporabi tudi pri drugih metodah, npr. kot kontrastno sredstvo pri MRI [6], vendar se tam ob detekciji pojavlja problem s signalom iz ozadja. Tovrstnega problema pri MPI-ju ne zaznamo, saj je večina bioloških tkiv diamagnetnih in zato ne prispevajo k nelinearnemu odzivu magnetizacije superparamagnetnih nanodelcev na magnetno polje.

2. SUPERPARAMAGNETNI NANODELCI - LANGEVINOV MODEL PARAMAGNETIZMA

Glavna posebnost slikanja z MPI-jem v primerjavi z ostalimi metodami je, da pri tej tehniki direktno slikamo porazdelitev superparamagnetnih nanodelcev v tkivu in ne tkiva samega. Superparamagnetizem se pojavi v monodomenskih feromagnetnih delcih nanometerskih dimenzij pri sobni temperaturi, ko je magnetokristalna energijska bariera manjša od termične energije pri sobni temperaturi. Taki nanodelci imajo nelinearen odziv magnetizacijske krivulje (slika 1). Ko magnetno polje H doseže zadostno vrednost, se magnetizacija nanodelcev M nasiti in poravna vzdolž zunanjega magnetnega polja. Samo odvisnost magnetizacije od temperature in magnetnega polja dobro opisuje Langevinov model paramagnetizma [8].



Slika 1. Razporejenost magnetnih nanodelcev v različnih točkah magnetizacijske krivulje[7].

Na sliki 1 vidimo, da so magnetni momenti nanodelcev orientirani povsem naključno, ko je magnetno polje enako nič. Ko pa na nanodelec deluje zunanje magnetno polje, se magnetizacija superparamagnetnih delcev začne obračati v smeri polja. Število nanodelcev, katerih magnetizacija je poravnana z zunanjim poljem H , je povezano z velikostjo polja in doseže maksimalno število ob nasičenju magnetizacije M_s .

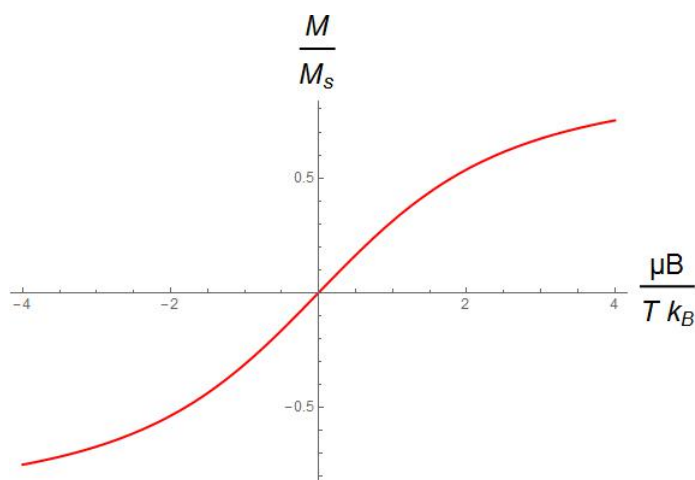
Langevinov model paramagnetizma opiše temperaturno odvisnost magnetizacije v paramagnetnih materialih. Privzamemo, da so delci naključno orientirani in med sabo ne interagirajo. Ko so delci v magnetnem polju z gostoto B , je verjetnost, da bodo v določenem energijskem stanju, sorazmerna s statističnim faktorjem $\exp(-\frac{E}{k_B T}) = \exp(\frac{\vec{\mu} \vec{B}}{k_B T}) = \exp(\frac{\mu B \cos \theta}{k_B T})$. Verjetnost, da bodo naključno orientirani magnetni momenti med kotom θ in $d\theta$ pri temperaturi T , je sorazmerna prostorskemu kotu v katerega kažejo [8]. Povprečni magnetni moment v smeri magnetnega polja \vec{B} je:

$$\langle \mu_z \rangle = \frac{\int_0^\pi \mu \cos \theta \exp\left(\frac{\mu B \cos \theta}{k_B T}\right) \frac{1}{2} \sin \theta d\theta}{\int_0^\pi \exp\left(\frac{\mu B \cos \theta}{k_B T}\right) \frac{1}{2} \sin \theta d\theta}. \quad (1)$$

Ko izračunamo integrale, dobimo odvisnost magnetizacije sistema nanodelcev od temperature in magnetnega polja:

$$\frac{M}{M_s} = \frac{\langle \mu_z \rangle}{\mu} = \coth\left(\frac{\mu B}{k_B T}\right) - \frac{k_B T}{\mu B} \equiv L\left(\frac{\mu B}{k_B T}\right), \quad (2)$$

kjer je $L\left(\frac{\mu B}{k_B T}\right)$ Langevinova funkcija (slika 2), B zunanje magnetno polje, T temperatura, k_B Boltzmanova konstanta, M magnetizacija in M_s nasičena magnetizacija, μ pa magnetni moment delca definiran kot $\mu = \frac{1}{6}\pi D^3 M_s$, kjer je D premer delca.

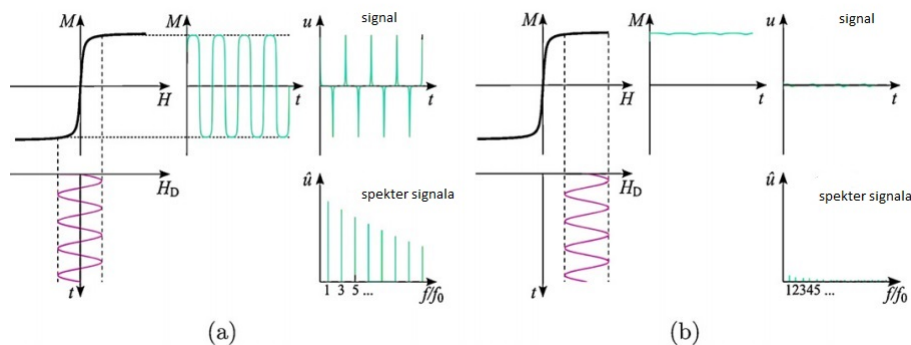


Slika 2. Odvisnost magnetizacije od magnetnega polja za superparamagnetne nanodelce je podana z Langevinovo funkcijo (enačba 2).

3. SLIKANJE Z MPI

3.1 FIZIKALNE OSNOVE SLIKANJA Z MPI

Za detekcijo superparamagnetnih nanodelcev uporabljamo oscilirajoče magnetno polje - modulacijsko polje. Tako polje povzroča časovno odvisno magnetizacijo, ki v nanodelcih zaradi nelinearnega odziva na magnetno polje povzroči poleg odziva s frekvenco oscilirajočega modulacijskega polja še odziv z nekaj višjimi harmoniki.



Slika 3. Signal odziva magnetizacije. (a) Delovanje izmeničnega magnetnega polja na območje, kjer imajo delci nelinearen odziv. (b) Delovanje izmeničnega magnetnega polja v območju, kjer je magnetizacija že nasičena[11].

Če bi imeli čez cel prostor le oscilirajoče magnetno polje, prostorska detekcija ne bi bila mogoča. Zato imamo dodatno polje – selekcijsko magnetno polje. To je časovno neodvisno polje, ki narašča od sredine proti robom opazovanega vidnega polja (*ang.* Field of view - FOV). Kjer je to polje dovolj veliko (slika 3b), nima vpliva na magnetizacijo nanodelcev, saj so ti že v področju nasičenja in od njih ne dobimo odziva. Tako lahko opazujemo le določen del prostora, kjer nimamo dodatnega časovno neodvisnega magnetnega polja. To območje imenujemo točka brez polja (*ang.* Field free point - FFP).

Delovanje oscilirajočega polja na območje FFP, kjer imajo delci nelinearen odziv magnetizacije (slika 3a), vodi do inducirane signala, kjer signal, ki ga zaznamo ni več sinusno nihajoč. V njem poleg signala $\sin \omega t$ zaznamo še znaten signal višjih harmonikov ($\sin 2\omega t$, $\sin 3\omega t$...) pri čemer je $f = \omega / (2\pi)$ frekvenca nihajočega polja. Ko izračunamo Fourierovo transformacijo tega signala, lahko natančno določimo katere frekvence so vsebovane v zaznanem signalu in s pomočjo njih rekonstruiramo sliko. Za pridobitev slike celotnega objekta imamo dve možnosti za premik točke brez polja: lahko imamo mehanskega robota, ki premika sam objekt in na ta način FFP preišče cel prostor ali pa imamo namesto enega para tuljav več parov premikajočih se tuljav, ki omogočajo premike FFP po celem prostoru [5].

V nadaljevanju sta predstavljeni obe možnosti in primerjava med njima.

3.2 IZVEDBE MPI SLIKANJA

3.2.1 MEHANSKO PREMIKANJE OBJEKTA

Če bomo objekt premikali mehansko, obdržimo obe zgoraj omenjeni polji - torej modulacijsko in selekcijsko. Modulacijsko polje mora imeti nizko amplitudo, da ne moti izbora FFP. Selekcijsko polje ustvarimo s tremi pari Helmholtzovih tuljav z radijem R , na razdalji $R = 10$ cm. Povzročijo nam, da se vrednost polja v prostoru med tuljavama linearno spreminja z oddaljenostjo od sredine z gradientom $g_i = \frac{\partial B_i}{\partial x_i}$ za $x_i = x, y, z$ in povročajo točko, kjer nimamo polja. Tipične vrednosti prostorskega odvoda so $g_s = 3 \text{ Tm}^{-1}$ za kar potrebujemo tuljave z nekaj 1000 ovoji in napajanjem z električnim tokom velikostnega reda 10 A. V praksi lahko selekcijsko polje izvedemo tudi s pomočjo trajnih magnetov.

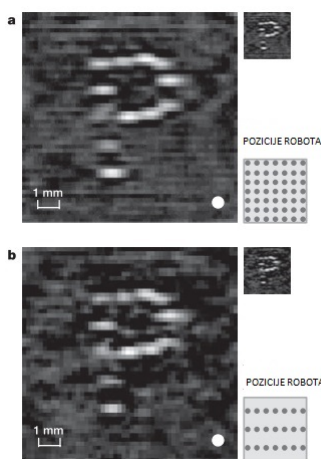
Objekt, v katerega so vbrizgani magnetni markerji, nato s pomočjo robota premikamo po diskretnih pozicijah. Par kvadratnih detekcijskih tuljav z dolžino posamezne stranice približno 16 mm in prav za toliko razmaknjenih narazen, ki so postavljene v bližini FFP, detektira inducirano napetost, ki jo povzroči odziv magnetnih nanodelcev na modulacijsko polje [5].

3.2.2 PREMIKANJE FFP S POMOČJO PREMIKAJOČIH POLJ

Za premikanje FFP po telesu z uporabo premikajočih polj potrebujemo tri ortogonalne pare tuljav, ki povzročajo homogeno polje povsod po prostoru. To nam omogoča, da lahko v poljubni točki izničimo vse tri komponente polja in dobimo točko brez polja, ki jo nato po izbrani trajektoriji premikamo po celotnem volumnu objekta. V poskusu, opisanem v [12] polja, ki jih ustvarjajo tuljave, nihajo z različnimi sinusnimi odvisnostmi pri visoki frekvenci okoli 25 kHz (v z smeri $f_z = 25.25$ kHz, $f_y = \frac{99}{98} f_z = 25.52$ kHz). Amplituda mora biti zadosti velika, da delci izven željenega dela saturirajo. Tipične amplitude so 10 mT. Hitro premikanje FFP povzroči veliko spremembo magnetizacije takoj, ko FFP prečka dele, ki vsebujejo magnetni marker. Sprememba te magnetizacije povzroči inducirano napetost v detekcijskih tuljavah in dobimo signal, ki vsebuje višje harmonike iz katerih rekonstruiramo sliko. Da se izognemo induciranim signalu zaradi vpliva premikajočih polj, so detekcijske tuljave obdane z navitji v obratni smeri, ki dobljen signal direktno iz premikajočih polj kompenzirajo. Pri tej tehniki modulatorskega polja ne potrebujemo [5]. Metodi se razlikujeta predvsem v hitrosti slikanja, saj za mehansko premikanje samega objekta robot porabi veliko več časa kot premikajoče se magnetno polje. Poleg tega nam druga tehnika omogoča sliko, kjer je razmerje signala in šuma boljše kot v prvi tehniki [5].

3.2.3 EKSPERIMENTALNA PRIMERJAVA

Za poskus, objavljen v [5], je bil uporabljen dvodimenzionalen objekt - fantom s 13 luknjicami premera 0.5 mm in globine 1 mm v obliki črke P, ki so bile zapolnjene z magnetnim markerjem, ki je vseboval nerazredčen marker Resovist [13], ki vsebuje $0.5 \text{ mol Fe l}^{-1}$ in se ga uporablja tudi že pri MRI tehniki. Slika je bila posneta dvakrat. Enkrat samo z uporabo robota za celotno prostorsko detekcijo v 52×52 diskretnih pozicijah (slika 4a), drugič pa z uporabo robota za detekcijo v horizontalni smeri pri 3×52 diskretnih pozicijah in uporabo premikajočih magnetnih polj v vertikalni smeri (slika 4b). Polje, ki so ga pokrili z vsemi pozicijami robota je bilo veliko $9.4 \times 9.4 \text{ mm}^2$. Zajem podatkov za sliko 4a je bil 18 minut, za sliko 4b pa 1 minuta.



Slika 4. Eksperimentalna primerjava rekonstrukcije slike objekta z dvema različnimi metodami prostorske detekcije[5].

3.2.4 KVALITETA SLIKE

Kvaliteto slike določata ločljivost slike in šum (*ang.* Signal to noise ratio - SNR). Teoretično pričakovana ločljivost slike je $R = \frac{2H_k}{g_s}$, kjer je H_k jakost polja, pri kateri magnetni nanodelci povzročijo višje harmonike, g_s pa maksimalen prostorski odvod selekcijskega polja [5]. Šum slike je odvisen od

lastnosti tuljav in frekvence polja kot: $SNR \propto \sqrt{T_s} c g_s^{-3} \frac{s\omega}{\sqrt{R_p}}$, kjer je T_s čas snemanja, s občutljivost tuljave, ω povprečna frekvenca in R_p upor tuljave [12].

Z eksperimentalno analizo signala in šuma lahko vidimo, da za pridobitev ločljivosti okoli 1 mm potrebujemo $100 \mu\text{mol Fe l}^{-1}$, če privzamemo, da je $g_s = 3.4 \text{ Tm}^{-1}$ [5].

Na račun višjega SNR lahko skrajšamo čas celotnega slikanja. Za primer, ko uporabimo tri ortogonalne tuljave, je čas prostorskega zajema podatkov za $N \times N \times N$ pikslov veliko polje $T_s = \frac{N^2}{f}$. Za polje velikosti 50 pikslov v vsako smer in za frekvenco $f = 25 \text{ kHz}$ torej potrebujemo 100 ms. Velikost vidnega polja je odvisna od maksimalnega možnega premika FFP $F = \frac{2A}{g_s}$, ki je za $g_s = 3.4 \text{ Tm}^{-1}$ in amplitudo $A = 10 \text{ mT}$ premikajočega polja približno 6 mm [5].

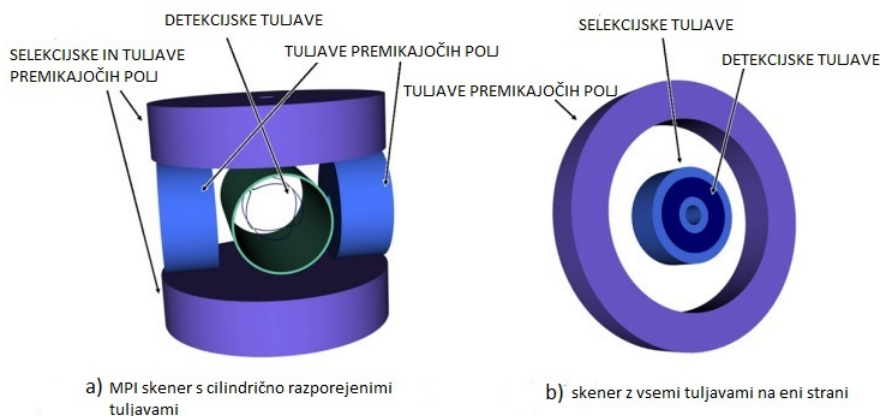
Za uporabo v medicini bi potrebovali večji del vidnega polja, ki ga dosežemo s povečanjem amplitude premikajočih polj in frekvenc do vrednosti $A = 20 \text{ mT}$ in $f = 100 \text{ kHz}$. Pri takih vrednostih ne povzročimo pacientu nobene škode [5].

4. PRILOŽNOSTI ZA NADALJNI RAZVOJ MPI

Ker je bila metoda slikanja prvič predstavljena šele leta 2005, je relativno nova, zato ponuja še veliko možnosti za nadaljne izboljšave.

4.1 IZBOLJŠAVE SAME MPI NAPRAVE

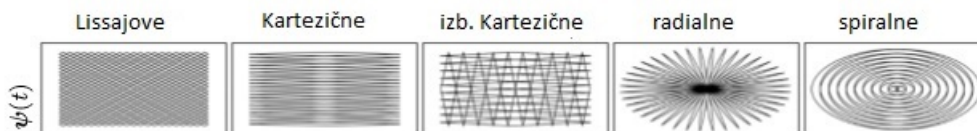
Po prvem članku in predlagani konfiguraciji naprave [5] je bilo predlaganih še veliko izboljšav, ki omogočajo boljšo sliko. Za uporabo naprave v klinične namene potrebujemo večje vidno polje, krajši čas zajema slike ter določitev optimalnih trajektorij za potovanje točke brez polja FFP skozi objekt. Leta 2009 [11] je bila predlagana naprava za slikanje, ki bi namesto para tuljav (slika 5a) imela vse potrebne tuljave na eni strani (slika 5b). Na ta način sicer izgubimo globino dosega MPI slikanja, vendar velikost objekta ni več omejena. Ker je tok v selekcijski tuljavi in tuljavi premikajočih polj ravno obratno usmerjen, dobimo na premici, ki gre skozi središče obeh tuljav, točko brez polja FFP s katero zajemamo podatke po objektu [14].



Slika 5. Primer skenerjev: (a) skener s cilindrično razporejenimi tuljavami, kot so do sedaj v uporabi (b) skener, ki ima vse tuljave na eni strani in omogoča, da nimamo omejene velikosti objekta, katerega slikamo. Povzeto po [11].

Poleg sprememb skenerja za MPI lahko ločljivost slike in uporabnost metode izboljšamo z uporabo različnih trajektorij za premik FFP in različnih oblik oscilatornega signala. V raziskavi [15] so uporabili 5 možnih trajektorij: Lissajove, kartezične, izboljšane kartezične, radialne in spiralne

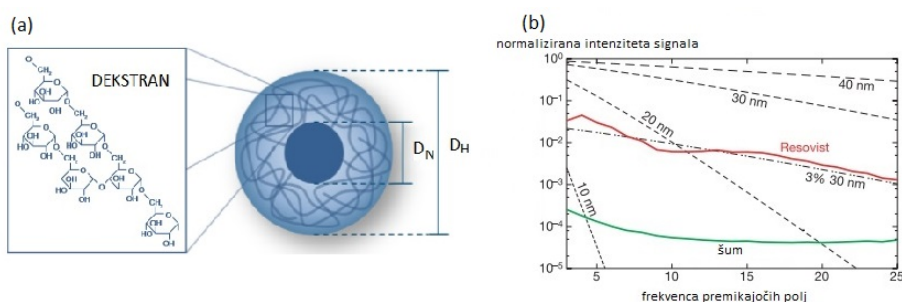
trajektorije (slika 6) ter 2 različni obliki oscilirajočega signala: sinusno in trikotno. Pomembna parametra, ki ocenjujeta katere trajektorije so boljše, sta gostota trajektorij, ki pokrivajo prostor, in čas, ki ga porabijo. V končni primerjavi so se za najboljše izkazale Lissajove krivulje. Sledijo jim radialne, ki pa imajo različno kvaliteto po prostoru in zato niso tako primerne. Vse rekonstruirane slike s trikotnim signalom so bile boljše od slik, pridobljenih s sinusnim signalom.



Slika 6. Različne trajektorije - na sliki vidimo različne primere trajektorij in njihovo prostorsko porazdelitev. Povzeto po [15].

4.2 IZBIRA OPTIMALNIH SUPERPARAMAGNETNIH NANODELCEV

Pri izbiri nanodelcev, ki jih vbrizgamo v telo, je zelo pomembno, da se ti ne bodo termično razkrojili. Ker želimo preprečiti sprijemanje nanodelcev, jih obdamo z biološko kompatibilnim slojem, kot je na primer dekstran, karbodekstran ali kateri drugi karbohidratni polimer (slika 7a) [16]. Da nam delci ostanejo v koloidni suspenziji med samim slikanjem, jim moramo dodati stabilizator.



Slika 7. (a) Nanodelec obdan z ovojem iz dekstrana. D_N je premer nanodelca, D_H pa je hidrodinamski premer nanodelca. Povzeto po [16]. (b) Primerjava premera nanodelcev. Povzeto po [5].

Na prostorsko ločljivost slike ima največ vpliva premer nanodelcev. Premer jedra mora biti čim večji, da lahko dobimo največjo strmino magnetizacijske krivulje, ki nam omogoča močnejši signal in boljšo ločljivost, po drugi strani pa je omejen s kritično vrednostjo, pri kateri se samo jedro še obnaša kot superparamagnet. Pri primerjavi premera nanodelcev iz poskusa [5] (slika 7b) črtkane črte predstavljajo teoretično izračunane vrednosti za intenziteto signala v odvisnosti od frekvence oscilirajočega polja za Resovist ($0.5 \text{ mol Fe l}^{-1}$). Eksperimentalno določena rdeča črta za Resovist se najboljše ujema s teoretično pridobljenimi vrednostimi za 30 nm velike nanodelce s 3 % koncentracijo železa.

5. ZAKLJUČEK

MPI predstavlja obetavno novo metodo slikanja za uporabo v medicini in industriji. Ponuja možnosti za tri-dimenzionalne slike porazdelitve superparamagnetnih nanodelcev, ki bi bile boljše kvalitete, hitreje ter varneje pridobljene in bolj cenovno dostopne, kot s katerokoli drugo do sedaj uporabljano metodo [16].

Sliko pridobimo na račun nelinearnega odziva magnetizacije superparamagnetnih nanodelcev, ki

se razporedijo po objektu, ki ga želimo slikati. Signal odziva objekta zajemamo s pomočjo točke brez polja – FFP, ki jo ustvarimo s selekcijskimi tuljavami. Ravno zaradi dodanega časovno neodvisnega magnetnega polja drugod po prostoru, so nanodelci izven željenega območja nasičeni in od njih ne dobimo odziva. Ko po optimalno izbrani trajektoriji pregledamo celoten objekt, lahko s pomočjo inducirane signala v detekcijskih tuljavah preko Fourierove transformacije izberemo višje harmonike odziva in preko reševanja sistema nelinearnih enačb (dodatek A) rekonstruiramo sliko. Slabosti MPI - ja, ki bi še potrebovali izboljšavo sta predvsem ti, da zaenkrat dosežena ločljivost (1 mm) ni zadosti dobra za slikanje majhnih območij, in da smo pri velikih objektih, kot je človeško telo, omejeni z velikostjo naprave. Ob povečanju slednje pa imamo težave s pridobivanjem zadostnega gradienta za prostorsko detekcijo. Če skenerje s cilindričnimi tuljavami nadomestimo s skenerji na eni strani, imamo le omejeno globino slikanja. Poleg tega Bruker (proizvajalec MPI skenerjev [17]) zaenkrat predvideva uporabo MPI v kombinaciji z drugimi metodami (MRI, CT), kar cene slikanja ne bi bistveno pocenilo.

Metoda na ljudeh še ni bila testirana, vendar dosedanji poskusi na miših [17] kažejo, da ima zaradi svoje neškodljivosti na telo in kvalitetnih slik velik potencial. Predlaga se, da bi lahko bila uporabna na kardio - vaskularnem področju za sledenje dinamike tekočin, opazovanje krvnega obtoka in prekrvavjenost srca, kvantitativno določanje obtoka in odkrivanje ranjenih delov krvožilja, na onkološkem področju za detektiranje farmakinetike zdravil, opazovanje razširjanja tumorja, na nevro - vaskularnem področju za detekcijo krvavenja ter funkcionalno slikanje možganov, na intervencijskih radiologijah za navigacijo katetrov in detektiranje le-teh po vstavitvi, za opazovanje ventilacije pljuč in pa za iskanje belih krvničk - infekcijsko detekcijo. Poleg tega bi bila v onkologiji uporabna tudi za dobro lokalizirano terapijo z gretjem in termično sproščanje zdravil na določenih mestih [17]. Poleg medicinskih namenov pa bi lahko bila uporabna tudi za industrijske namene, kjer bi omogočala detekcijo rež v materialih, predelavo polimerov in preučevanje dinamike gibanja tekočin.

6. ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorju prof. dr. Denisu Arčonu, za pomoč in nasvete pri pisanju.

LITERATURA

- [1] *Medicinska fizika*. Zapiski iz predavanj Industrijska fizika, 2015.
- [2] Hendee, W. R., Ritenour, E. R. *Medical imaging physics*. New York: Wiley-Liss, 2002.
- [3] Hounsfield, G. N. *Computed medical imaging. Journal of Computer Assisted Tomography* **4**, 665-674 (1980).
- [4] Lauterbur, P. *Image formation by induced local interactions - examples employing nuclear magnetic-resonance. Nature* **242**, 190-191 (1973).
- [5] Gleich, B., Weizenecker, J. *Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles. Nature* **30**, 1214-1217 (2005).
- [6] Wang, Y. X., Hussain, S. M., Krestin, G. P. *Superparamagnetic iron oxide contrast agents: physicochemical characteristics and applications in MR imaging. Eur Radiol* **11**, 2319-2331 (2001).
- [7] *Magnetic insight* <http://www.magneticinsight.com/> (15.4.2016)
- [8] Stephen Blundell: *Magnetism in Condensed Matter*. Oxford: Oxford University Press, 2001.
- [9] Ferguson, R.M., Minard, K.R., Krishnan, K.M. *Optimization of nanoparticle core size for magnetic particle imaging. Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **321**, 1548-1551 (2009).
- [10] Allan Morrish: *The Physical Principles of Magnetism*. New York: Wiley, 1965.
- [11] Buzug, T.M., Bringout, G., Erbe, M., Gräfe, K., Graeser, M., Grüttner, M., Halkola, A., Sattel, T.F., Tenner, W., Wojtczyk, H., Haegele, J., Vogt, F.M., Barkhausen, J., Lüdtke-Buzug, K. *Magnetic Particle Imaging: Introduction to imaging and hardware realization. Zeitschrift für Medizinische Physik* **22**, 323-334 (2012).
- [12] Weizenecker, J., Borgert, J., Gleich, B. *A simulation study on the resolution and sensitivity of magnetic particle imaging. Physics in Medicine and Biology* **52**, 6363-6374 (2007).
- [13] Lawaczek, R. *Magnetic iron oxide particles coated with carboxydextran for parenteral administration and liver contrasting. Acta radiol* **38**, 584-597 (1997).
- [14] Sattel, T.F., Knopp, T., Biederer, S., Gleich, B., Weizenecker, J., Borgert, J., Buzug, T.M. *Single-sided device for magnetic particle imaging. Journal of Physics D: Applied Physics* **42**, 022001 (2009).

- [15] Knopp, T., Biederer, S., Sattel, T., Weizenecker, J., Gleich, B., Borgert, J., Buzug, T.M. *Trajectory analysis for magnetic particle imaging. Physics in Medicine and Biology* **54**, 385-397 (2009).
- [16] Panagiotopoulos, N., Duschka, R.L., Ahlborg, M., Bringout, G., Debbeler, C., Graeser, M., Kaethner, C., Lüdtke-Buzug, K., Medimagh, H., Stelzner, J., Buzug, T.M., Barkhausen, J., Vogt, F.M., Haegele, J. *Magnetic particle imaging: Current developments and future directions. International Journal of Nanomedicine* **10**, 3097-3114 (2015).
- [17] BRUKER <https://www.bruker.com/products/preclinical-imaging/mpi.html> (15.4.2016)

Dodatek A REKONSTRUKCIJA SLIKE

Ko na superparamagnetni delec v območju FFP deluje oscilirajoče polje, vzbudi nelinearen odziv magnetnega delca, ki inducira napetost v detekcijski tuljavi. Ta signal je sorazmeren časovnem odvodu magnetizacije nanodelca. Ko naredimo Fourierovo transformacijo inducirane signala, lahko določimo višje harmonike odziva. Višje harmonike nato preko filtra ločimo od ostalih in jih uporabimo v algoritmu za rekonstrukcijo slike.

Kvaliteta slike bo odvisna od premera superparamagnetnih nanodelcev. Z večjim premerom nanodelcev narašča strmina magnetizacijske krivulje in lahko zaznamo več harmonikov, vendar s tem tudi magnetizacija postane anizotropna in relaksacija nanodelcev se poveča, kar neugodno vpliva na inducirani signal [16].

V diskretnem zapisu je skupna inducirana napetost v časovnem intervalu Δt $U_{ind} = -\frac{\phi(t_k) - \phi(t_{k-1})}{\Delta t}$; $k = 1 \dots W$, kjer je ϕ magnetni pretok skozi detekcijsko tuljavo. Za rekonstrukcijo uporabimo tako podatke, ki smo jih posneli, kot tudi referenčne podatke. Najprej izračunamo Fourierovo transformacijo induciranih napetosti in dobimo frekvenčno odvisnost: $\hat{U}_n = \sum_k U_{ind}(t_k) \exp(-\frac{2\pi i k n}{W})$.

Ko s pomočjo filtra dobimo željene harmonike, lahko te zapišemo kot funkcijo koncentracije superparamagnetnih nanodelcev v določeni točki: $\hat{U}_n(x, y) = \iint \hat{G}_n(x, y) C(x, y) dx dy$, pri čemer je $C(x, y)$ koncentracija superparamagnetnih nanodelcev, ki jo iščemo. $\hat{G}_n(x, y)$ označuje delta odziv sistema, ki ga dobimo iz inducirane signala in ga diskretiziranega zapišemo kot: $\hat{U}_n = \sum_j \hat{G}_{nj} C_j$, kjer teče j po vseh pozicijah, kjer smo signal zajeli. V tej funkciji je upoštevana tako kompleksna dinamika magnetnega označevalca kot tudi oblika premikajočih polj in detekcijskih tuljav. Za celotno sliko lahko sestavimo linearen sistem enačb, ki jih predstavimo v matriki.

Za izračun koncentracije \vec{C} na določenem mestu nato izvedemo inverzijo linearnega matričnega sistema:

$$\vec{C} = (\mathbf{G}^H \mathbf{G} + \lambda \mathbf{I})^{-1} \mathbf{G}^H \vec{U}, \quad (3)$$

kjer je λ regularizacijski parameter, definiran kot $\lambda_0 = \frac{\text{sled}(\mathbf{G}^H \mathbf{G})}{\text{sled}(\mathbf{I})}$, $\lambda_1 = 10^{-6} \lambda_0$, $\lambda_k = 6^{k-1} \cdot 10^{-5} \lambda_0$ za $k > 1$.

Ker so Fourierovo transformirani integrali kompleksni, je tudi rekonstruirana koncentracija kompleksna, vendar imaginarni del vsebuje le šum. Sama sliko rekonstruiramo iz realnega dela izračunane koncentracije v določeni točki. Barvno skalo normiramo tako, da so objekti z najmanjšo koncentracijo superparamagnetnih nanodelcev črne barve [12].