



(10) **DE 10 2019 006 331 A1** 2021.03.11

(12) **Offenlegungsschrift**

(21) Aktenzeichen: **10 2019 006 331.7**

(22) Anmeldetag: **09.09.2019**

(43) Offenlegungstag: **11.03.2021**

(51) Int Cl.: **G01N 24/10** (2006.01)  
**G01R 33/20** (2006.01)

(71) Anmelder:

**Universität Bremen, 28359 Bremen, DE;  
Universität des Saarlands, 66123 Saarbrücken,  
DE; Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,  
20251 Hamburg, DE**

(72) Erfinder:

**Kluth, Tobias, 28357 Bremen, DE; Knopp, Tobias,  
23617 Stockelsdorf, DE; Maass, Peter, 28211  
Bremen, DE; Wald, Anne, 66125 Saarbrücken, DE;  
Schuster, Thomas, 66131 Saarbrücken, DE**

(74) Vertreter:

**Meissner Bolte Patentanwälte Rechtsanwälte  
Partnerschaft mbB, 28209 Bremen, DE**

(56) Ermittelter Stand der Technik:

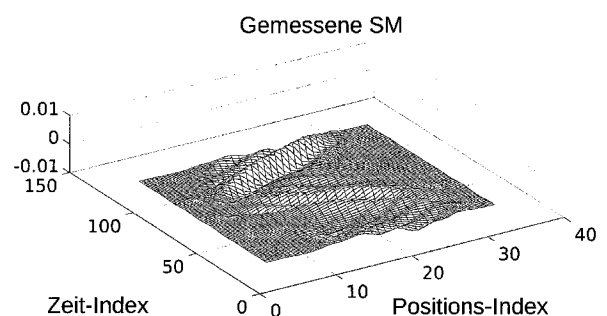
<b>DE</b>	<b>10 2012 211 662</b>	<b>A1</b>
<b>WO</b>	<b>2012/ 007 871</b>	<b>A1</b>

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen.**

(54) Bezeichnung: **Verfahren zum Kalibrieren einer MPI-Apparatur, MPI-Abbildungsverfahren und MPI-Apparatur durch Durchführung eines Verfahrens zur Kalibrierung**

(57) Zusammenfassung: Magnetic particle imaging (MPI) ist ein bildgebendes Verfahren zur Bestimmung einer Verteilung magnetischer Partikel in einem Volumen. Dabei werden Magnetisierungseigenschaften magnetischer Nanopartikel ausgenutzt, um deren örtliche Verteilung in dem Volumen zu bestimmen. Das bisherige Standardverfahren zur Kalibrierung einer MPI-Apparatur weist entscheidende Nachteile auf. Die Erfindung schafft ein Verfahren zum Kalibrieren einer MPI-Apparatur, das über die bisherigen Ansätze hinausgeht und bisherige Nachteile behebt. Das wird dadurch erreicht, dass zur Kalibrierung einer Systemfunktion diese durch einen neuartigen Ansatz beschrieben wird, welcher durch eine gewichtete sowie vorzugsweise lineare Kombination von temporalen Translationen von Ansatzfunktionen, basierend auf dem angelegten Magnetfeld, gegeben ist.



## Beschreibung

**[0001]** Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Kalibrieren einer MPI-Apparatur gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1. Des Weiteren betrifft die Erfindung ein MPI-Abbildungsverfahren gemäß dem Anspruch 10 sowie eine MPI-Apparatur zur Durchführung eines Verfahrens zum Kalibrieren gemäß dem Anspruch 11.

**[0002]** Magnetic particle imaging (MPI) ist ein bildgebendes Verfahren zur Bestimmung einer Verteilung eines magnetischen Materials bzw. von magnetischen Partikeln in einem Volumen. Dabei werden Magnetisierungseigenschaften magnetischer Nanopartikel ausgenutzt, um deren örtliche Verteilung in dem Volumen zu bestimmen (siehe B. Gleich and J. Weizenecker, Tomographie imaging using the nonlinear response of magnetic particles. Nature, 435 (7046): 1214-1217, 2005). Insbesondere für die Untersuchung an Lebewesen verspricht das MPI-Verfahren eine hohe örtliche sowie zeitliche Auflösung für die Messung der Positionen bzw. der Bewegungen der Nanopartikel in dem Volumen bzw. Körper des Lebewesens. Dabei werden die magnetischen Nanopartikel in eine Blutbahn des zu untersuchenden Lebewesens gebracht und mittels des genannten Verfahrens deren Ausbreitung direkt beobachtet. Das Verfahren eignet sich daher vorzugsweise zur Visualisierung biologischer Prozesse, und zwar ohne, dass das Lebewesen einer schädlichen Strahlung ausgesetzt werden muss.

**[0003]** Bei dem Verfahren wird durch das Anlegen eines örtlich homogenen und zeitlich variierenden Magnetfeldes (drive field) eine messbare Änderung der Magnetisierung der Nanopartikel in dem Volumen verursacht. Durch eine Überlagerung des drive fields mit einem statischen, magnetischen Gradientenfeld (selection field) werden Ortsinformationen der Nanopartikel in dem Volumen messbar bzw. in einem Messsignal kodiert. Durch die Überlagerung der beiden Magnetfelder ergibt sich in dem Volumen ein feldfreier Punkt, welcher durch die Überlagerung mit dem drive field entlang einer vordefinierten Trajektorie verschiebbar ist. Bei einer sehr zeiteffizienten Messsequenz wird durch Variation der Magnetfelder unter Verwendung einer Lissajous-Trajektorie dieser feldfreie Punkt durch das Volumen „gefahren“. Es sind alternative Messsequenzen bekannt, bei denen auch kartesische Trajektorien Anwendung finden. Weitere Informationen zu dem MPI-Verfahren sind beispielsweise in T. Knopp, N. Gdaniec and M. Möddel, Magnetic particle imaging: From proof of principle to preclinical applications. Physics in Medicine and Biology, 62(14): R124, 2017 zu finden.

**[0004]** Als wesentliche Aufgabe bei diesem Verfahren gilt es die Partikelverteilung  $c(x)$  in dem Volumen anhand eines gemessenen zeitlichen Spannungssignals  $v(t)$  zu rekonstruieren. Über die so rekonstruierte Partikelverteilung  $c(x)$  lassen sich sodann Aussagen treffen über den Zustand bzw. eine zeitliche Entwicklung biologischer Prozesse des zu untersuchenden Lebewesens. Für die Rekonstruktion der Partikelverteilung ist es bekannt, die Fredholmsche-Integralgleichung 1. Art:  $v$

$$v(t) = \int_{\Omega} c(x) s(x,t) dx \quad (1)$$

zu verwenden. Dabei ist  $s(x,t)$  die orts- und zeitabhängige Systemfunktion,  $\Omega \subset \mathbb{R}^3$  ist hierbei das zu untersuchende field-of-view (FOV). Eine übliche Darstellung wird in der Literatur oft durch das Bilden der diskreten Fourier-Transformation bzgl. der Zeit gewählt ( $\hat{v}_k = \int_{\Omega} c(x) \hat{s}_k(x) dx$ ,  $k = 0, \dots, K$ ), da eine Prozessierung der Messung vor der Bildrekonstruktion in dieser Darstellung erfolgt. Die Anzahl der insgesamt verfügbaren Frequenzen  $K$  hängt von der zeitlichen Auflösung der Messapparatur ab.

**[0005]** Das Standardverfahren zur Bestimmung der Systemfunktion basiert auf der allgemeinen Beschreibung des Sachverhalts in (1), dessen diskrete Approximation für eine vollständige Kalibrierung ausgenutzt wird. Eine kleine Delta-Probe des Tracer-Materials in Form eines Voxels wird hierbei verwendet. Die Probe wird an verschiedenen Positionen  $x^{(i)}$  positioniert, um eine Messung  $v^{(i)}$  mit dem MPI-System aufzunehmen und anschließend den Hintergrund abzuziehen. Die Systemfunktion wird dann approximiert durch

$$s(x^{(i)}, t_j) = v^{(i)}(t_j) / c_0 / V_0 \quad (2)$$

wobei  $V_0$  das Probenvolumen und  $c_0$  die Partikelkonzentration der Delta-Probe bezeichnet. Die zeitliche Diskretisierung  $\{t_j\}_{j=1, \dots, M}$  hängt von der Samplingrate der Messapparatur ab. Eine Verkleinerung der Deltaprobe hat neben der erwünschten feineren Auflösung den Nachteil eines schlechteren Signal-zu-Rausch-Verhältnisses in der Kalibrierungsmessung. Mithilfe eines Roboters wird die Delta-Probe zur Kalibrierung an jede diskrete örtliche Position verfahren, um mit der dort aufgezeichneten Kalibrierungsmessung sukzessive die Spalten der

diskreten Systemfunktion, auch Systemmatrix genannt, zu füllen. Eine typische Wahl ist eine kartesische Abtastung  $x^{(i)}$ ,  $i = 1, \dots, N$ , die mäanderförmig abgefahren wird. Nach der Diskretisierung des Gleichungssystems (1) an den Punkten  $x^{(i)}$  entsteht ein lineares Gleichungssystem

$$Sv = v \quad (3)$$

mit  $S = (s(x^{(i)}, t_{j,i}))$ , welches für eine gegebene Messung  $v$  zu lösen ist.

**[0006]** Aufgrund der erforderlichen Prozessierung der Daten wird für die Konzentrationsrekonstruktion das Problem üblicherweise nach Anwendung der diskreteren zeitlichen Fourier-Transformation betrachtet. Das beschriebene und bis dato Standardverfahren zur Kalibrierung des MPI-Systems hat entscheidende Nachteile:

- (i) der zeitliche Aufwand kann einige Tage oder mehr an Kalibrierungszeit umfassen,
- (ii) die Kalibrierung generalisiert nicht für verschiedene angelegte Magnetfelder und Partikeltypen,
- (iii) die örtliche Auflösung ist aufgrund der Delta-Sample-Größe limitiert.

**[0007]** Dem gegenüber steht der entscheidende Vorteil, dass keine Annahmen über die vorliegenden physikalischen Prozesse gemacht werden müssen, welche zu einer unzulänglichen Beschreibung führen können.

**[0008]** Das physikalische Verhalten der Magnetisierung von Ferrofluiden (bestehend aus magnetisierbaren Nanopartikeln) wird allgemein durch Brownsche- und Neel-Rotationen der magnetischen Momente der Partikel beschrieben. Diese Prozesse wurden im Kontext MPI-typischer Magnetfelder untersucht, wurden aber bisher noch nicht erfolgreich zur Beschreibung der Systemfunktion und zur Rekonstruktion in MPI-Apparaturen verwendet. Eine Übersicht der Modellierungsaspekte ist in dem Artikel: T. Kluth, Mathematical models for magnet particle imaging. Inverse Problems, 34(8): 083001, 2018 zu finden.

**[0009]** Verschiedene Ansätze wurden bisher verfolgt, um das Verhalten der Partikel im MPI-System zu beschreiben, welche jedoch nicht an die Genauigkeit einer gemessenen Systemmatrix (welche durch den zuvor beschriebenen Standardansatz bestimmt wird) herankommen. Eine erste Modellierung wurde durch Verwendung des monodispersen Equilibrium-Modells (basierend auf der Langevin-Funktion für einzelne Partikeldurchmesser) realisiert, indem die Transferfunktion einer Faltung durch Kalibrierungsmessungen bestimmt wurden (siehe beispielsweise T. Knopp, T. F. Sattel, S. Biederer, J. Rahmer, J. Weizenecker, B. Gleich, J. Borgert, and T. M. Buzug. Model-based reconstruction for magnetic particle imaging. IEEE Transactions on Medical Imaging, 29(1): 12-18, 2010; T. Knopp, S. Biederer, T. F. Sattel, J. Rahmer, J. Weizenecker, B. Gleich, J. Borgert, and T. M. Buzug. 2D model-based reconstruction for magnetic particle imaging. Medical Physics, 37(2): 485-491, 2010; T. Kluth and P. Maass. Model uncertainty in magnetic particle imaging: Nonlinear problem formulation and model-based sparse reconstruction. International Journal on Magnetic Particle Imaging, 3(2): ID 1707004, 10 pages, 2017).

**[0010]** Mit diesem Ansatz konnte keine vergleichbare Rekonstruktionsgüte erzielt werden. Alternative Ansätze, die im Rahmen des x-space-Ansatzes (P. W. Goodwill and Conolly. The x-space formulation of the magnetic particle imaging process: 1-D signal, resolution, bandwidth, SNR, SAR, and magnetostimulation. IEEE Transactions on Medical Imaging, 29(11): 1851-1859, 2010; P. W. Goodwill and S. M. Conolly. Multidimensional X-space magnetical particle imaging. IEEE Trans.Med.imaging, 30:1581-1590, 2011), entwickelt wurden, leiten eine Korrektur des monodispersen Equilibrium-Modells durch Verwendung eines vereinfachten Dynamikmodells (Debye-Modell) her (L. R.Croft, P. W. Goodwill and S. M. Conolly. Relaxation in x-space magnetic particle imaging. IEEE Transactions on Medical Imaging, 31(12): 2335-2342, 2012). Dieses resultiert analog zu dem Ansatz aus (T. Knopp, T. F. Sattel, S. Biederer, J. Rahmer, J. Weizenecker, B. Gleich, J. Borgert, and T. M. Buzug. Model-based reconstruction for magnetic particle imaging. IEEE Transactions on Medical Imaging, 29(1): 12-18, 2010; T. Knopp, S. Biederer, T. F. Sattel, J. Rahmer, J. Weizenecker, B. Gleich, J. Borgert, and T. M. Buzug. 2D model-based reconstruction formagnetic particle imaging. Medical Physics, 37(2): 485-491, 2010; T. Kluth and P. Maass. Model uncertainty in magnetic particle imaging: Nonlinear problem formulation and model-based sparse reconstruction. International Journal on Magnetic Particle Imaging, 3(2): ID 1707004, 10 pages, 2017) in der Bestimmung eines Faltungskerns, der hier aufgrund des vereinfachten Dynamikmodells in einer speziell parametrisierten Form vorliegt.

**[0011]** Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zum Kalibrieren einer MPI-Apparatur zu schaffen, das über die bisherigen Ansätze hinausgeht und insbesondere die Nachteile (i) und (iii) beheben soll und den Nachteil (ii) bzgl. des angelegten Magnetfeldes behebt.

**[0012]** Eine Lösung dieser Aufgabe wird durch die Maßnahmen des Anspruchs 1 beschrieben. Demnach ist es vorgesehen, dass zur Kalibrierung der Systemfunktion diese durch einen neuartigen Ansatz beschrieben wird, welcher durch eine gewichtete und vorzugsweise lineare Kombination von temporalen Translationen von Ansatzfunktionen, basierend auf dem angelegten Magnetfeld, gegeben ist.

**[0013]** In der Darstellung gilt es die Gewichtungskoeffizienten in einem Kalibrierungsprozess zu bestimmen. Das heißt konkret, bestimmte Koeffizienten  $w_l, l = 1, 2, 3$ , so dass

$$s(x, t) = \sum_{l=1}^3 \int_{I_\tau} \int_{I_\beta} w_l(\beta, \tau) \phi_l(\beta, \tau, x, t) d\beta d\tau \quad (4)$$

$I_\tau, I_\beta \subset \mathbb{R}$  und wobei die Funktionen

$$\phi_l(\beta, \tau, x, t) = \frac{\partial}{\partial t} \left( \psi(\beta | H(x, t - \tau)) \frac{H_l(x, t - \tau)}{|H(x, t - \tau)|} \right) \quad (5)$$

durch Dilatation (bzgl.  $\beta$ ) einer monotonen unbeschränkten Funktion  $\Psi: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  und Translationen des angelegten Magnetfeldes bzgl.  $\tau$  beschrieben wird. Die Dynamik der Partikel-Magnetisierung wird hierbei durch die  $\tau$ -Translation explizit einbezogen.  $H(x, t) = (H_l(x, t))_{l=1,2,3}$  ist das angelegte Magnetfeld, welche in MPI-typischer Weise durch eine Überlagerung von Selection-, Drive und Focus-Feld generiert wird. Die Funktion  $\Psi$  kann hier u. a. als Langevin-Funktion  $\mathcal{L}$  gewählt werden ( $\mathcal{L}(z) = \coth(z) - 1/z$ ).

**[0014]** Durch Diskretisierungen  $\{\tau_o\}_{o=1, \dots, O}, \{\beta_p\}_{p=1, \dots, P}$  der Intervalle  $I_\tau, I_\beta$  lässt sich nun eine diskrete Darstellung ableiten

$$s(x, t) = \sum_{l=1}^3 \sum_{o=1}^O \sum_{p=1}^P w_{l,o,p} \frac{\partial}{\partial t} \left( \psi(\beta_p | H(x, t - \tau_o)) \frac{H_l(x, t - \tau_o)}{|H(x, t - \tau_o)|} \right) \quad (6)$$

welche für die neuartige Kalibrierungsmethode herangezogen wird. Die Diskretisierung bzgl. des Ortes und der Zeit (angenommen stückweise konstante Ansatzfunktionen in Ort und Zeit, kombiniert mit Gauss-Legendre Integration vom Grad 1, welche in die Koeffizienten  $k_{j,i}$  resultiert), liefert nun die Systemmatrizen.

$$B_{l,o,p} = \left( k_{j,i} \frac{\partial}{\partial t} \left( \psi(\beta_p | H(x_i, t_j - \tau_o)) \frac{H_l(x_i, t_j - \tau_o)}{|H(x_i, t_j - \tau_o)|} \right) \right)_{ji} \quad (7)$$

**[0015]** Die Kalibrierung der Systemfunktion wird durch die Bestimmung der Parameter  $w = (w_{l,o,p})_{l,o,p}$  aus  $G$  Kalibrierungsmessungen  $\{(c^{(\gamma)}, v^{(\gamma)})\}_{\gamma=1, \dots, G}$  realisiert. Konkret erfordert dies die Lösung des linearen Gleichungssystems

$$v^{(\gamma)} = \sum_{l=1}^3 \sum_{o=1}^O \sum_{p=1}^P w_{l,o,p} B_{l,o,p} c^{(\gamma)}, \quad \gamma = 1, \dots, G \quad (8)$$

bzgl.  $w$ . Hierbei kann es im Hinblick auf den Messprozess erforderlich sein, das Problem ausschließlich bzgl. einer Teilmenge an Fourier-Koeffizienten zu betrachten, das heißt, löse das lineare Gleichungssystem

$$v_{I_K}^{(\gamma)} = \left( (v^{(\gamma)}, e_k) \right)_{k \in I_K} = \left( \sum_{l=1}^3 \sum_{o=1}^O \sum_{p=1}^P w_{l,o,p} \langle B_{l,o,p} c^{(\gamma)}, e_k \rangle \right)_{k \in I_K}, \quad \gamma = 1, \dots, G := B_{I_K}^{(\gamma)} w \quad (9)$$

für eine Teilmenge  $I_K \subset \{0, \dots, K\}$  und  $\{e_k\}_k$  ist Basis der diskreten Fourier-Transformation. Die Lösung der Gleichungssysteme (8) und (9) kann unter- oder überbestimmt sein und insbesondere ist mit verrauschten Messungen zu rechnen. Die Parameter  $w$  werden dann durch die Minimierung eines Funktionals bestimmt,

welches den gewichteten mittleren quadratischen Fehler minimiert und insbesondere bei Rauschen oder Unterbestimmtheit eine Regularisierung bzgl. des Parameters  $w$  hinzuzieht. Die Kalibrierung der Systemfunktion wird somit durch Lösung des Minimierungsproblems

$$\min_w \sum_{\gamma} \left\| T \left( B^{(\gamma)} w - v^{(\gamma)} \right) \right\|_2^2 + \alpha \| w \|_2^2 \quad (10)$$

bzw.

$$\min_w \sum_{\gamma} \left\| T \left( B_{I_K}^{(\gamma)} w - v_{I_K}^{(\gamma)} \right) \right\|_2^2 + \alpha \| w \|_2^2 \quad (11)$$

für ein  $\alpha \geq 0$  realisiert.  $T$  bezeichnet hier eine Gewichtungsmatrix, welche durch zum Beispiel Whitening-Ansätze bestimmt werden kann. Die Minimierungsprobleme können noch durch die zusätzliche Nebenbedingung  $w \geq 0$  ergänzt werden. Für die Bestimmung der Lösung des Minimierungsproblems steht eine Bandbreite an Algorithmen zur Verfügung.

**[0016]** Mit dem so bestimmten Kalibrierungsparameter  $w$  lässt sich durch (6) die Systemfunktion nun mit einer beliebigen örtlichen Auflösung direkt berechnen. Diese kann genutzt werden, um eine hoch aufgelöste Rekonstruktion der Konzentration der Partikel in dem Volumen durch Lösen eines analogen Gleichungssystems zu (3) zu bestimmen. Die Systemfunktion kann durch Gleichung (6) bei verfügbaren  $w$  auch für weitere Magnetfelder direkt berechnet werden. Die Probleme (10) und (11) können auch in äquivalenter Art und Weise im Zeitbereich betrachtet werden.

**[0017]** Ergebnisse von bevorzugten Ausführungsbeispielen des erfindungsgemäßen Verfahrens wird nachfolgend anhand der Zeichnung näher beschrieben. In dieser zeigen:

**Fig. 1** Gemessene Systemmatrix nach eine Bandpassfilterung mit Passband [90 kHz, 1000 kHz],

**Fig. 2a** Darstellung der modellierten Systemmatrix (rechts) für einen Parametersatz (links) bestimmt aus 31 Kalibrierungsmessungen,

**Fig. 2b** Darstellung der modellierten Systemmatrix (rechts) für einen Parametersatz (links) bestimmt aus 16 Kalibrierungsmessungen,

**Fig. 2c** Darstellung der modellierten Systemmatrix (rechts) für einen Parametersatz (links) bestimmt aus 7 Kalibrierungsmessungen,

**Fig. 2d** Darstellung der modellierten Systemmatrix (rechts) für einen Parametersatz (links) bestimmt aus 4 Kalibrierungsmessungen,

**Fig. 2e** Darstellung der modellierten Systemmatrix (rechts) für einen Parametersatz (links) bestimmt aus 3 Kalibrierungsmessungen,

**Fig. 3a** Darstellung von Differenz (links) zwischen gemessener und modellierter Systemmatrix und zugehöriger Rekonstruktion (rechts) bei 31 Kalibrierungsmessungen,

**Fig. 3b** Darstellung von Differenz (links) zwischen gemessener und modellierter Systemmatrix und zugehöriger Rekonstruktion (rechts) bei 16 Kalibrierungsmessungen,

**Fig. 3c** Darstellung von Differenz (links) zwischen gemessener und modellierter Systemmatrix und zugehöriger Rekonstruktion (rechts) bei 7 Kalibrierungsmessungen,

**Fig. 3d** Darstellung von Differenz (links) zwischen gemessener und modellierter Systemmatrix und zugehöriger Rekonstruktion (rechts) bei 4 Kalibrierungsmessungen,

**Fig. 3e** Darstellung von Differenz (links) zwischen gemessener und modellierter Systemmatrix und zugehöriger Rekonstruktion (rechts) bei 3 Kalibrierungsmessungen.

**[0018]** Das hier beschriebene erfindungsgemäße Verfahren wurde bereits in einem präklinischen MPI-Scanner unter Verwendung einer Gradiometerspule (siehe beispielsweise M. Graeser, T. Knopp, P. Szwargulski, T. Friedrich, A. Gladiss, M. Kaul, K. M. Krischnan, H. Ittrich, G. Adam and T. M. Buzuk. Towards picogram detection of super paramagnetic iron-oxid particles using a gradiometric receive coil. Scientific reports, 7(1): 6872, 2017) erprobt. Durch die Verwendung der Gradiometerspule wird ein analoger Hintergrundabzug vor der

Digitalisierung der Messsignale realisiert. Dementsprechend wurden gemessene Systemmatritzen und Phantommessungen ohne einen nachträglichen Hintergrundabzug betrachtet. Die Gradiometerspule ist in x-Richtung ausgerichtet. Das field of view hatte eine Abmessung von 31 mm x 1 mm x 1 mm, welches bei Kalibrierungsproben von 1 mm x 1 mm x 1 mm bei äquidistanten örtlichen Sampling in 31 x 1 x 1 Voxeln resultiert. Das angelegte Magnetfeld ist eine Superposition aus Gradientenfeld (Gradientenstärke  $G_s = 2T/m / \mu_0$ ) und einer Sinusanregung in x-Richtung mit einer Frequenz von  $f = 2,5/102\text{MHz}$  und einer Amplitude von  $A = 12 \text{ mT}/\mu_0$  ( $\mu_0$ -magnetische Feldkonstante). Die Kalibrierung erfolgte mit Resovist bei einer Konzentration von 0,5 Mol/l. Kalibrierungsmessungen wurden jeweils über 264.000 Wiederholungen und Phantommessungen über das 4-fache an Wiederholungen gemittelt.

**[0019]** Die Systemmatrix wurde nach einer Bandpassfilterung (Passband [90 kHz, 1000 kHz]) im Zeitbereich betrachtet, vgl. **Fig. 1**. Für eine Erprobung des Verfahrens wurde das angelegte Magnetfeld als

$$H(x,t) = G_S \begin{pmatrix} -0,5 & 0 & 0 \\ 0 & -0,5 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} A \sin(2\pi ft) + \pi/2 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad (12)$$

für die Generierung der Gleichung (7) angenommen. Des Weiteren wurde  $\phi = L$  und  $w^{l,o,p} = 0$  für  $l = 2,3$ ,  $o = 1, \dots, 0$ ,  $p = 1, \dots, P$ , für das Aufstellen des Gleichungssystems (9) im Zeitbereich angenommen. Die Gleichung (7) wurde sodann durch die folgenden Parametermengen generiert:

$\beta_p = \mu_0 M_S d_p^3 / 6 / k_B / T_B$  mit  $d_1 = 15\text{nm}$ ,  $d_2 = 16\text{nm}, \dots, d_{16} = 30\text{nm}$  (Sättigungsmagnetisierung  $M_S = 0,6\text{Jm}^2/\text{H}$ )  
 $T/\mu_0$ , Boltzmannkonstante  $k_B$ , Partikeltemperatur  $T_B = 293\text{K}$ ;  $\tau_o = (o - 1) \delta\tau$ ,  $\delta\tau = \frac{2}{2,5\text{MHz}}$ ,  $o = 1, \dots, 15$ . Der

Modellfit wurde gemäß Gleichung (11) für einen Bandpassfilter (Passband [90 kHz, 1000 kHz]) im Zeitbereich mit  $T = Id$  durchgeführt. Nach Aufstellen der zugehörigen normalen Gleichung wurde das resultierende Gleichungssystem für  $\alpha = 10^5$  gelöst. Der Modellfit wurde für variierende Anzahl  $G$  an äquidistanten Kalibrierungsmessungen generiert. Die identifizierten Parameter des Ansatzes der Gleichung (7) und die zugehörige modellierte Systemmatrix sind in den **Fig. 2a** bis **Fig. 2e** dargestellt. Hierbei sind nur marginale Unterschiede zwischen den verschiedenen Fällen mit unterschiedlicher Anzahl zu beobachten. Die Differenzen der Systemmatrix in den **Fig. 3a** bis **Fig. 3e** (links) zeigen, dass es nur sehr lokalisiert vereinzelte Abweichungen von ca. 20% der Amplitude der gemessenen Systemmatrix gibt.

**[0020]** Um den Einfluss dieser Abweichung im Hinblick auf die Rekonstruktion zu untersuchen, wurde final ein Phantom mit der gemessenen und der jeweiligen gefitteten Systemmatrix rekonstruiert. Hierbei wurde ein restringiertes Minimierungsproblem eines Tikhonovfunktional herangezogen. Das Funktional wurde unter Verwendung eines iterativen Verfahrens (vgl. Gleichungen 4.7a bis c in A. Dax. On row relaxation methods for large constraints least squares problems. SIAM J. Sci. Comput., 14(3): 570-584, 1993) minimiert. Für alle Rekonstruktionen wurde der Regularisierungsparameter  $0,4 \times 10^{-3}$  bei zwei Iterationen über alle Zeilen der Systemmatrix verwendet. Die Rekonstruktionen in den **Fig. 3a** bis **Fig. 3e** (rechts) zeigen, dass die mit dem Ansatz gemäß Gleichung (7) gefitteten Systemmatrix Rekonstruktionen vergleichbarer Qualität liefert. Bemerkenswert ist an dieser Stelle, dass dies bereits mit nur 9,68% der verfügbaren Kalibrierungsmessungen erzielt werden kann.

**[0021]** Des Weiteren lassen sich mit dem Verfahren mehrdimensionale Szenarien untersuchen. Hierbei sind sowohl Lissajous- als auch kartesische Anregungssequenzen bzgl. eines feldfreien Punktes zu unterscheiden. Die Lissajous-Anregung findet insbesondere bereits im präklinischen MPI-Scanner Anwendung. Die kartesische Trajektorie, wie in dem Anwendungsbeispiel illustriert, findet unter anderem auch in dem alternativen kommerziell verfügbaren System von Magnetic Insight Anwendung, dessen Rekonstruktion hingegen standardmäßig auf der x-space Methode basiert. Eine optimierte kartesische Trajektorie wurde auch in einem dedizierten Prototypen zum potentiellen Scannen des Kopfes implementiert. Insbesondere die kartesischen Trajektorien lassen sich direkt mit dem Anwendungsbeispiel in Verbindung setzen, welches durch eine kartesische Trajektorie charakterisiert ist. Die technische Lösung ist weiterhin in allen Szenarien im Hinblick auf eine Erhöhung der Auflösung in der Rekonstruktion zu erproben.

### Patentansprüche

1. Verfahren zum Kalibrieren einer MPI-Apparatur, wobei zur Kalibrierung der Apparatur von einer Steuereinheit eine Systemfunktion  $s(x,t)$  ermittelt wird, um einen Zusammenhang zwischen einem durch die MPI-Apparatur

paratur aufgenommenen Messwert  $v(t)$  und einer zu rekonstruierenden Verteilung  $c(x)$  von Partikeln in einem Volumenelement  $\Omega$  zu bestimmen, **dadurch gekennzeichnet**, dass zur Ermittlung der Systemfunktion  $s(x, t)$  temporale Translationen in  $t$  bzgl.  $\tau$  von Ansatzfunktionen  $\phi_l(\beta, \tau, x, t)$ , welche abhängig vom Parameter  $\beta$  sind, gewichtet und vorzugsweise linear miteinander kombiniert werden, wobei die Ansatzfunktionen  $\phi_l(\beta, \tau, x, t)$  auf mindestens ein auf das Volumenelement  $\Omega$  wirkendes Magnetfeld basieren.

2. Verfahren zum Kalibrieren einer MPI-Apparatur nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass zur Kalibrierung Gewichtungskoeffizienten  $w_l$  bestimmt werden, mit  $l = 1, 2, 3$ , wobei

$$s(x, t) = \sum_{l=1}^3 \int_{I_\tau} \int_{I_\beta} w_l(\beta, \tau) \phi_l(\beta, \tau, x, t) d\beta d\tau$$

mit  $I_\tau, I_\beta \subset \mathbb{R}$  und wobei die Funktion

$$\phi_l(\beta, \tau, x, t) = \frac{\partial}{\partial t} \left( \psi(\beta_p | H(x, t - \tau)) \frac{H_l(x, t - \tau)}{|H(x, t - \tau)|} \right)$$

durch Dilatation bzgl.  $\beta$  einer monotonen und beschränkten Funktion  $\Psi: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  und Translation des angelegten Magnetfeldes bzgl.  $\tau$  beschrieben wird und wobei eine Dynamik einer Magnetisierung der Partikel durch die  $\tau$ -Translation einbezogen wird, dabei ist  $H(x, t) = (H_l(x, t))_{l=1,2,3}$  das angelegte Magnetfeld, welches bei der MPI-Apparatur durch Überlagerung eines Selection-, Drive- und/oder Focus-Feldes generiert wird.

3. Verfahren zum Kalibrieren einer MPI-Apparatur nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass zur Kalibrierung Gewichtungskoeffizienten  $w_l$  bestimmt werden, mit  $l = 1, 2, 3$ , wobei

$$s(x, t) = \sum_{l=1}^3 \int_{I_\tau} \int_{I_\beta} w_l(\beta, \tau) \phi_l(\beta, \tau, x, t) d\beta d\tau$$

mit  $I_\tau \subset \mathbb{R}, I_\beta \subset \mathbb{R}^{n+1}, \beta = (\beta_0, \beta')$ ,  $\beta' = (\beta_1, \dots, \beta_n)$ , und wobei die Funktion  $\langle p = (\phi) \rangle_{l=1,2,3}$  mit

$$\phi(\beta, \tau, x, t) = \beta_0 \int_{S^2} z \frac{\partial}{\partial t} \psi_{\beta'}(x, t - \tau, z) dz$$

durch eine skalare Funktion  $\Psi$  beschrieben wird, wobei  $S^2$  eine Einheitskugeloberfläche im  $\mathbb{R}^3$  ist, die als Lösung der Gleichung

$$\frac{\partial}{\partial t} \psi_{\beta'}(x, t, z) = \text{div}_z \left( \beta_1 \nabla_z \psi_{\beta'}(x, t, z) - b((\beta_2, \dots, \beta_n), z, t, H(x, t)) \psi_{\beta'}(x, t, z) \right)$$

bestimmt wird, wobei  $b((\beta_2, \dots, \beta_n), z, t, H(x, t))$  eine stetige und beschränkte Funktion ist, die von dem angelegten Magnetfeld, welches bei der MPI-Apparatur durch Überlagerung eines Selection-, Drive- und/oder Focus-Feldes generiert wird, abhängt.

4. Verfahren zum Kalibrieren einer MPI-Apparatur nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass durch eine Diskretisierung  $\{\tau_o\}_{o=1, \dots, O}, \{\beta_p\}_{p=1, \dots, P}$  der Intervalle  $I_\tau$  und  $I_\beta$  eine diskrete Darstellung

$$s(x, t) = \sum_{l=1}^3 \sum_{o=1}^O \sum_{p=1}^P w_{l,o,p} \frac{\partial}{\partial t} \left( \psi(\beta_p | H(x, t - \tau_o)) \frac{H_l(x, t - \tau_o)}{|H(x, t - \tau_o)|} \right)$$

abgeleitet wird.

5. Verfahren zum Kalibrieren einer MPI-Apparatur nach Anspruch 3 oder 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass durch eine Diskretisierung bzgl. des Ortes und der Zeit eine Systemmatrix

$$S = \sum_{l=1}^3 \sum_{o=1}^O \sum_{p=1}^P w_{l,o,p} B_{l,o,p}$$

mit

$$B_{l,o,p} = \left( k_{j,i} \frac{\partial}{\partial t} \phi_l(\beta_p \tau_o x_i t_j) \right)_{j,i}$$

erstellt wird, wobei  $k_{j,i}$  aus einer verwendeten Quadraturregel und einem Gitter abgeleitet wird.

6. Verfahren zum Kalibrieren einer MPI-Apparatur nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass zur Kalibrierung der Systemfunktionen die Parameter  $w = (w_{l,o,p})_{l,o,p}$  aus  $G$  Kalibrierungsmessungen  $\{(c^{(\gamma)}, v^{(\gamma)})\}_{\gamma=1, \dots, G}$  erzeugt werden durch die Lösung des linearen Gleichungssystems

$$v^{(\gamma)} = \sum_{l=1}^3 \sum_{o=1}^O \sum_{p=1}^P w_{l,o,p} B_{l,o,p} c^{(\gamma)}, \quad \gamma = 1, \dots, G$$

7. Verfahren zum Kalibrieren einer MPI-Apparatur nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass im Hinblick auf den Messprozess ausschließlich eine Teilmenge an Fourierkoeffizienten betrachtet wird, wobei dazu das Gleichungssystem

$$\left( \langle v^{(\gamma)}, e_k \rangle \right)_{k \in I_K} = \left( \sum_{l=1}^3 \sum_{o=1}^O \sum_{p=1}^P w_{l,o,p} \langle B_{l,o,p} c^{(\gamma)}, e_k \rangle \right)_{k \in I_K}, \quad \gamma = 1, \dots, G$$

für eine Teilmenge  $I_K \subset \mathbb{N}$ ,  $|I_K| = K$ , gelöst wird, wobei  $\{e_k\}_{k \in I_K}$  Teilmenge der Basis einer diskreten Fouriertransformation, einer diskreten Kosinustransformation oder einer Wavelettransformation sein kann.

8. Verfahren zum Kalibrieren einer MPI-Apparatur nach Anspruch 6 oder 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Parameter  $w = (w_{l,o,p})_{l,o,p}$  durch die Minimierung eines Funktionals bestimmt werden, welches den gewichteten mittleren quadratischen Fehler minimiert und insbesondere bei Rauschen und Unbestimmtheit eine Regularisierung bzgl. des Parameters  $w$  hinzuzieht.

9. Verfahren zum Kalibrieren einer MPI-Apparatur nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Minimierung durch zusätzliche Nebenbedingungen  $w_{l,o,p} \geq 0$  und/oder  $w_{l,o,p} = 0$  für bestimmte Indextmengen ergänzt werden.

10. MPI-Abbildungsverfahren, das die Durchführung eines MPI-Experiments beinhaltet und eine Systemfunktion verwendet, die nach dem Verfahren zum Kalibrieren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 9 erstellt wird.

11. MPI-Apparatur zur Durchführung des Verfahrens zum Kalibrieren und/oder des MPI-Abbildungsverfahrens nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 10 mit einer Steuereinheit, welche die Verfahrensschritte durchführt und das Ergebnis darstellt und/oder elektronisch abspeichert.

Es folgen 11 Seiten Zeichnungen



Anhängende Zeichnungen

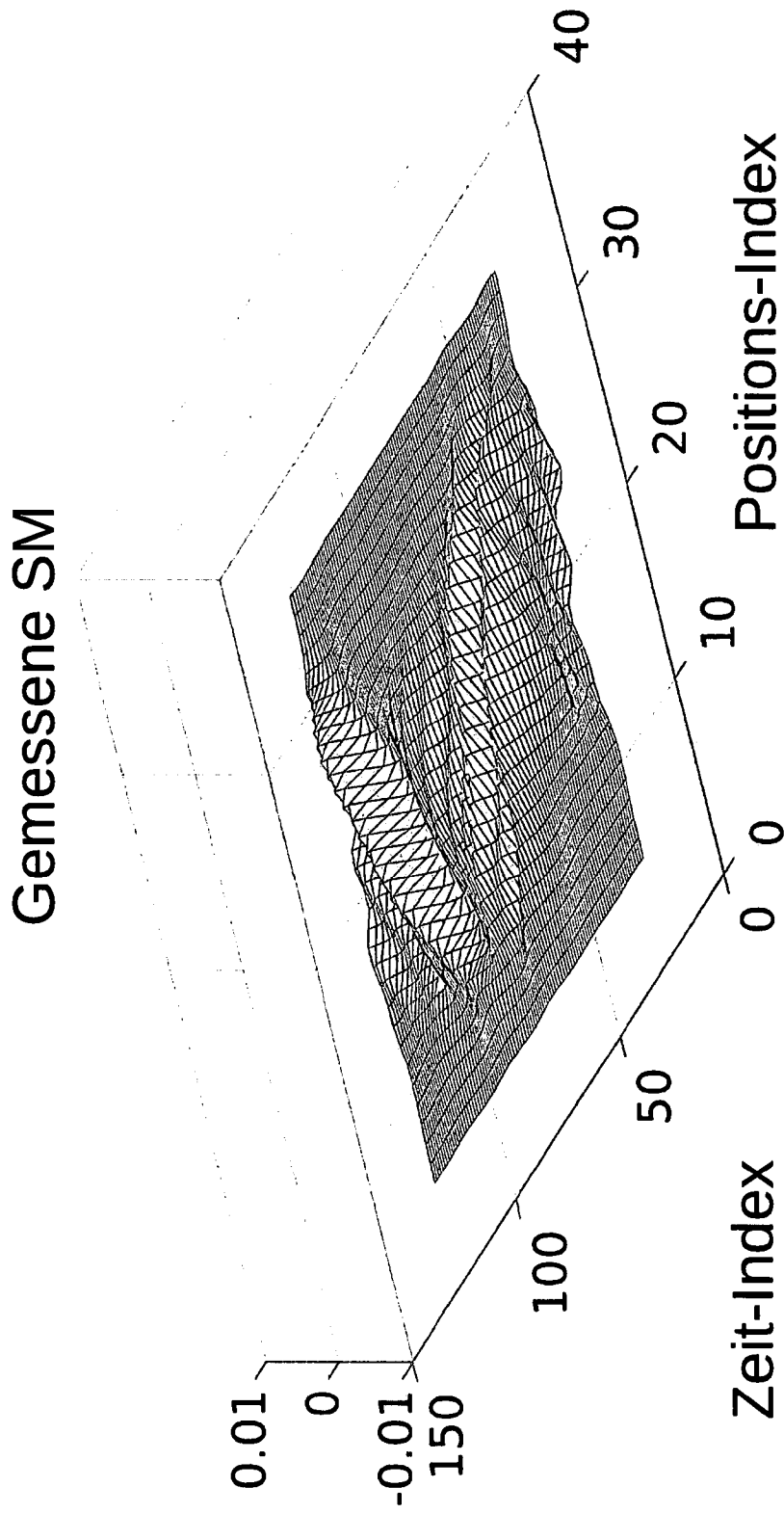
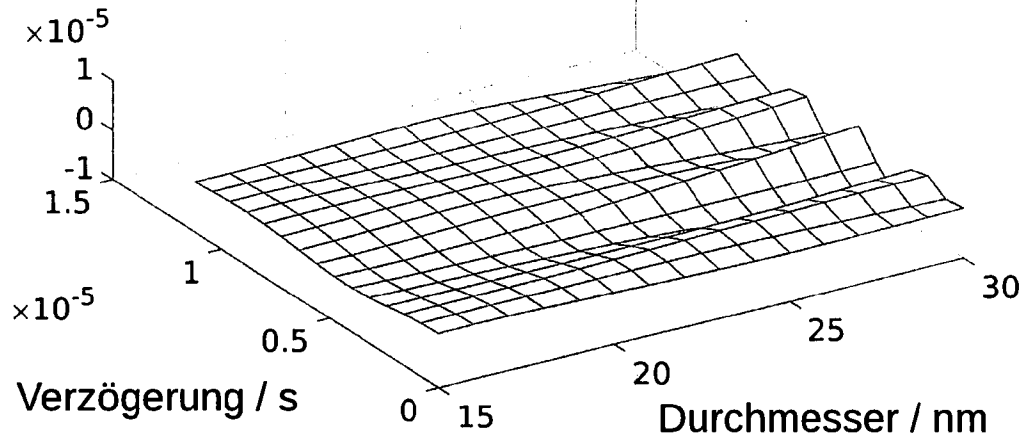


Fig. 1

100 % Kal.messungen ( $G = 31$ )  
Koeffizienten Modell-Fit



Modell-Fit SM (100% Kalibrierungs-Scans verwendet)

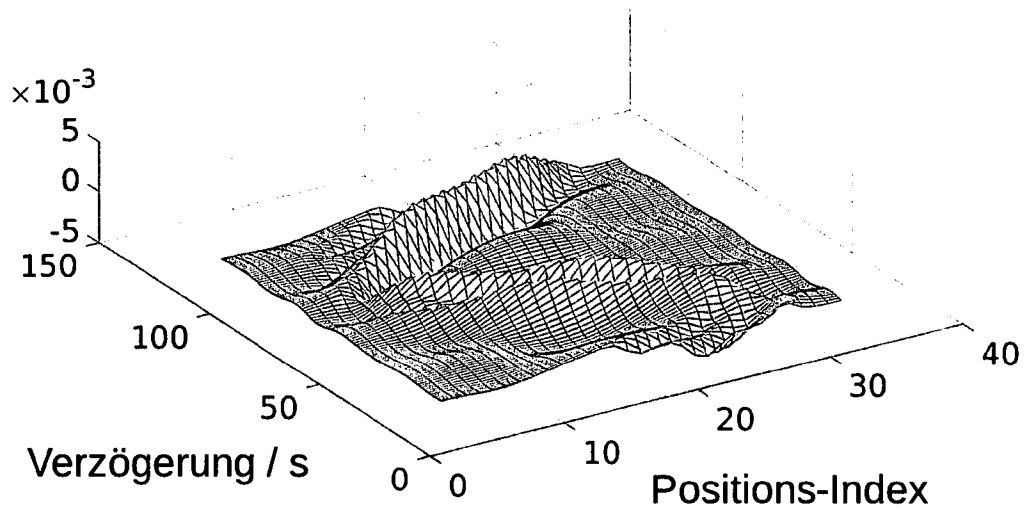
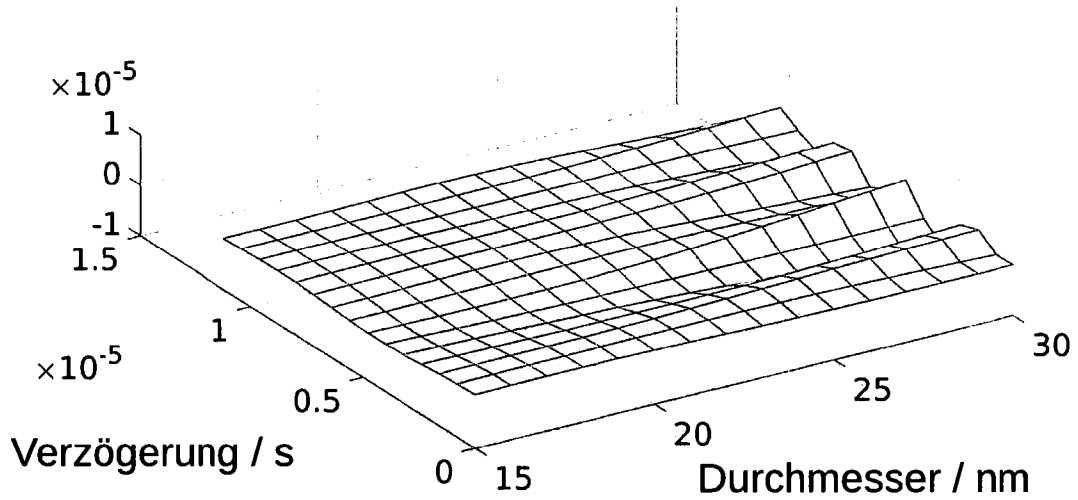


Fig. 2a

51.61 % Kal.messungen ( $G = 16$ )  
Koeffizienten Modell-Fit



Modell-Fit SM (51,61% Kalibrierungs-Scans verwendet)

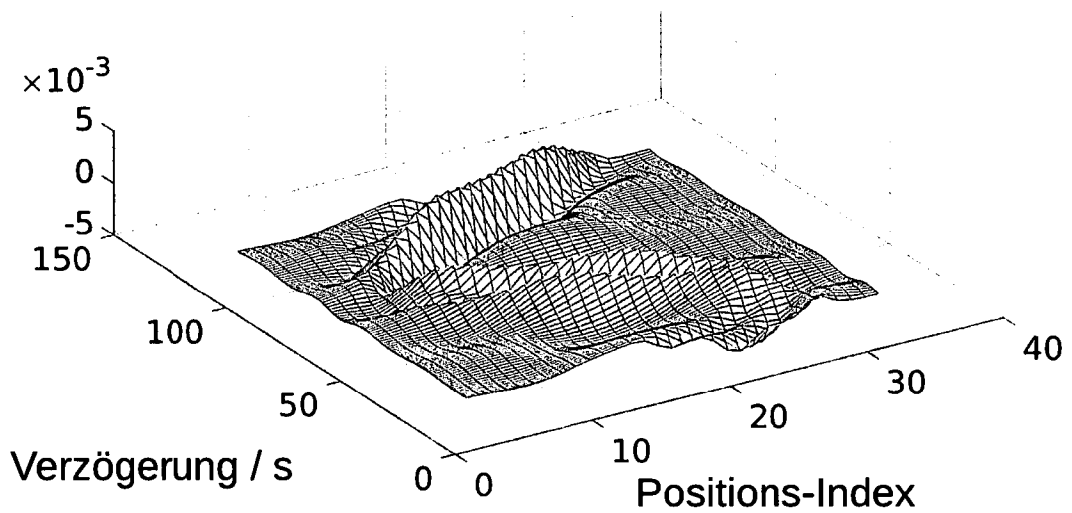
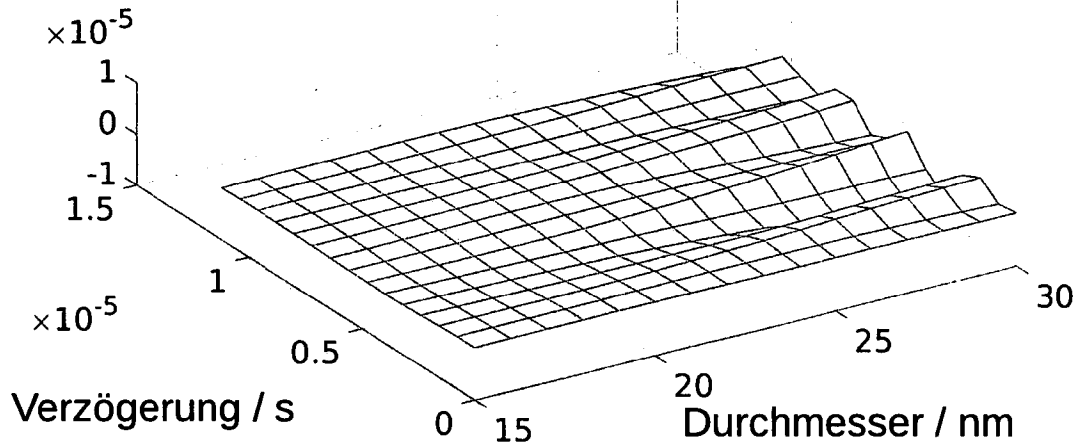


Fig. 2b

22.58 % Kal.messungen ( $G = 7$ )  
Koeffizienten Modell-Fit



Modell-Fit SM (22,58% Kalibrierungs-Scans verwendet)

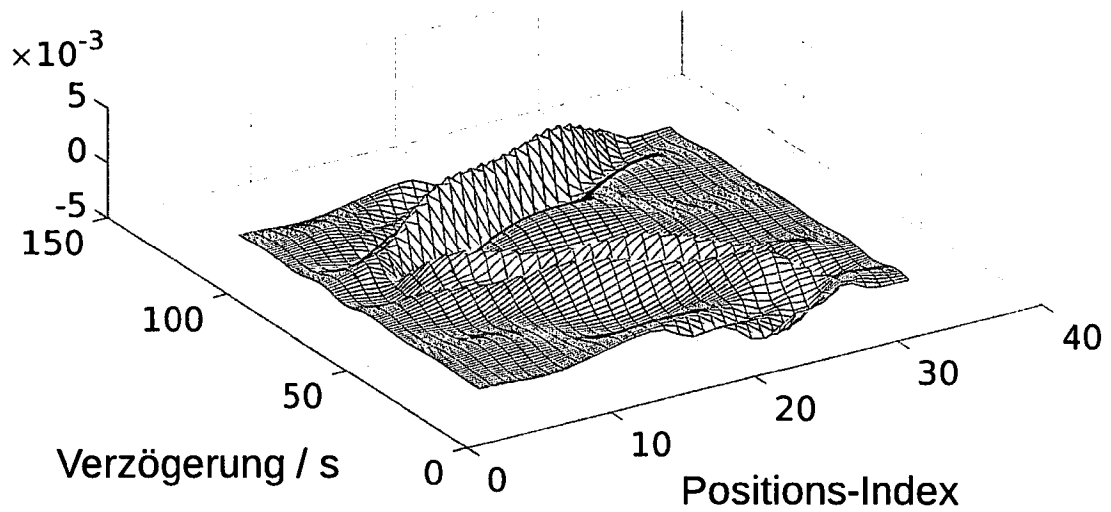
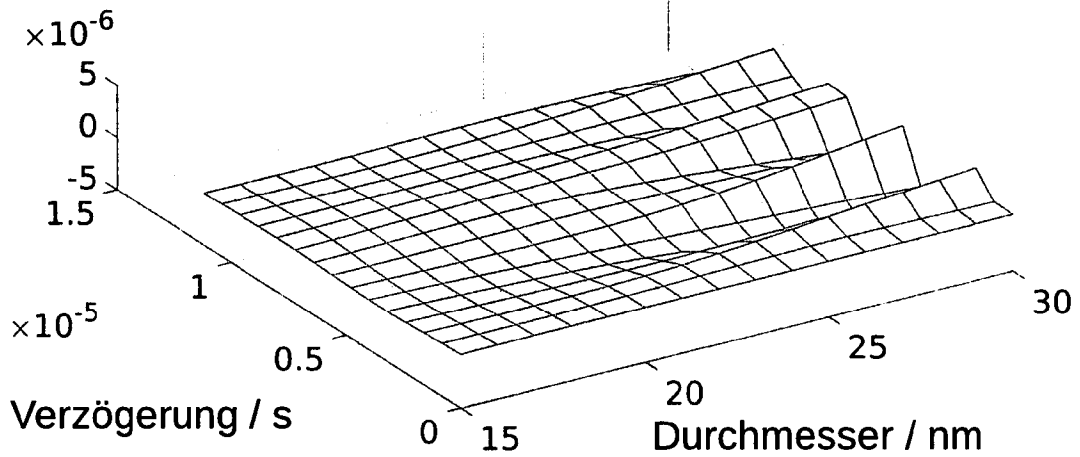


Fig. 2c

12.90 % Kal.messungen ( $G = 4$ )  
Koeffizienten Modell-Fit



Modell-Fit SM (12,9% Kalibrierungs-Scans verwendet)

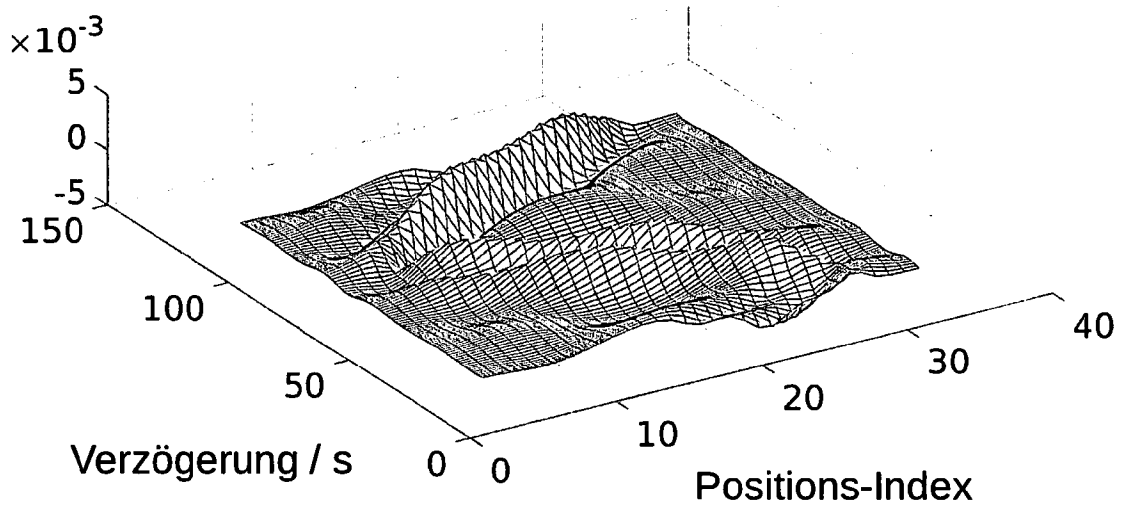
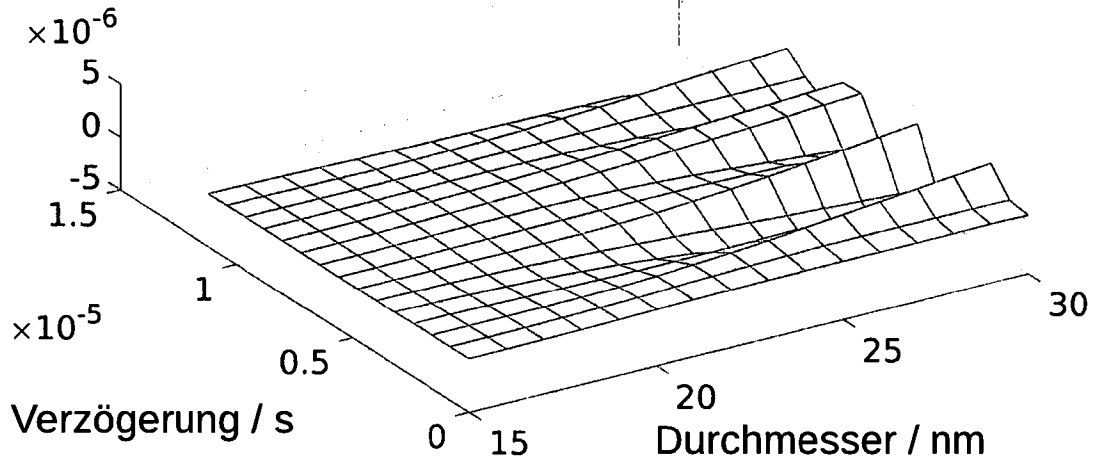


Fig. 2d

9.68 % Kal.messungen ( $G = 3$ )

Koeffizienten Modell-Fit



Modell-Fit SM (9,68 % Kalibrierungs-Scans verwendet)

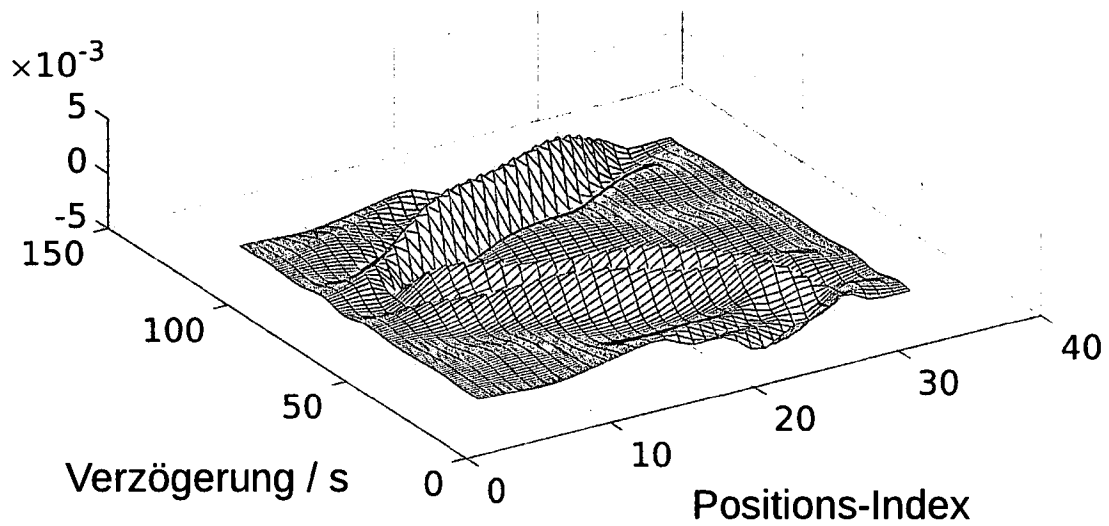


Fig. 2e

100 % Kal.messungen ( $G = 31$ )

Diff. Modell-Fit SM / gemess. SM

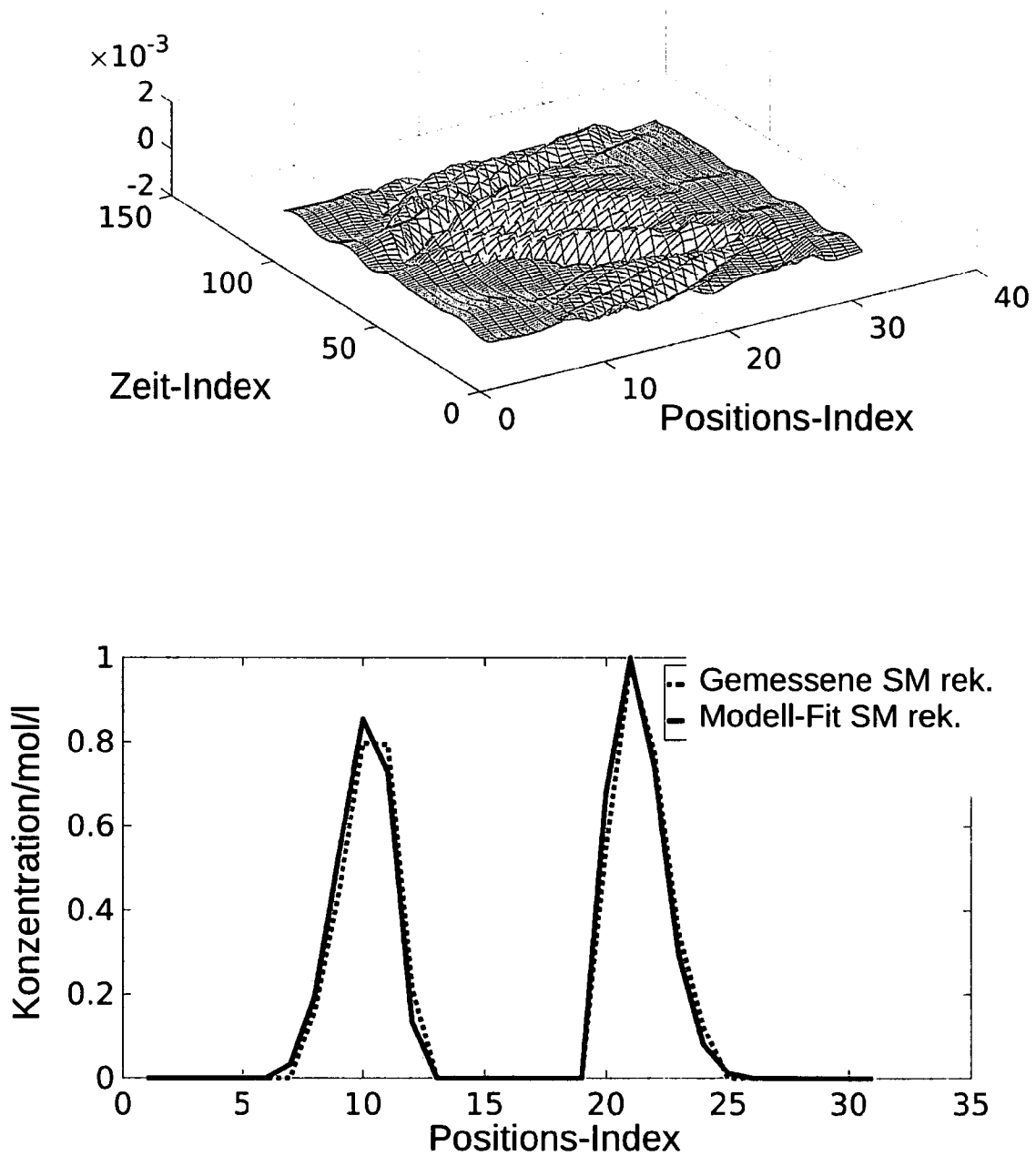


Fig. 3a

51.61 % Kal.messungen ( $G = 16$ )  
 Diff. Modell-Fit SM / gemess. SM

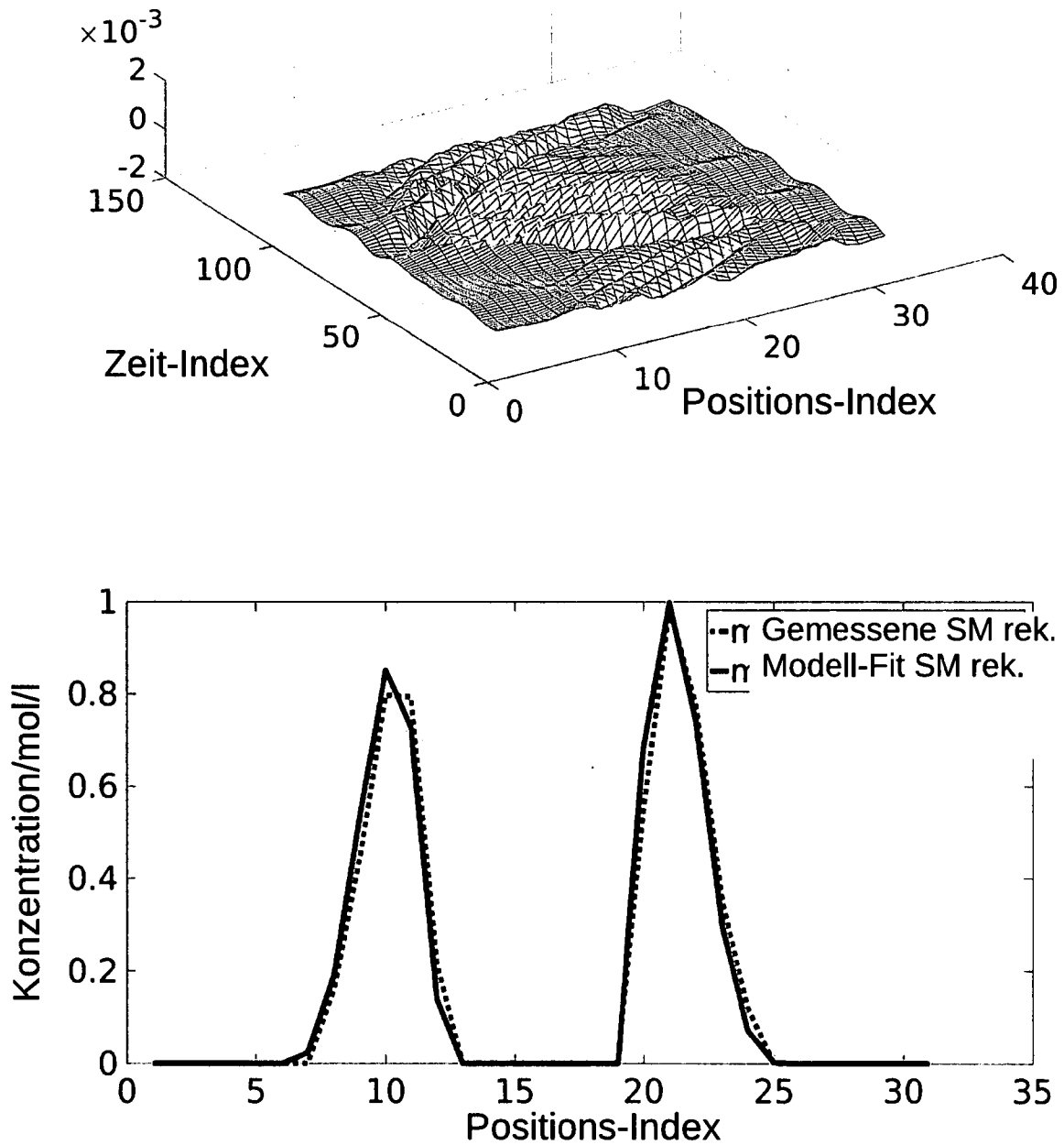


Fig. 3b



# 22.58 % Kal.messungen ( $G = 7$ )

Diff. Modell-Fit SM / gemess. SM

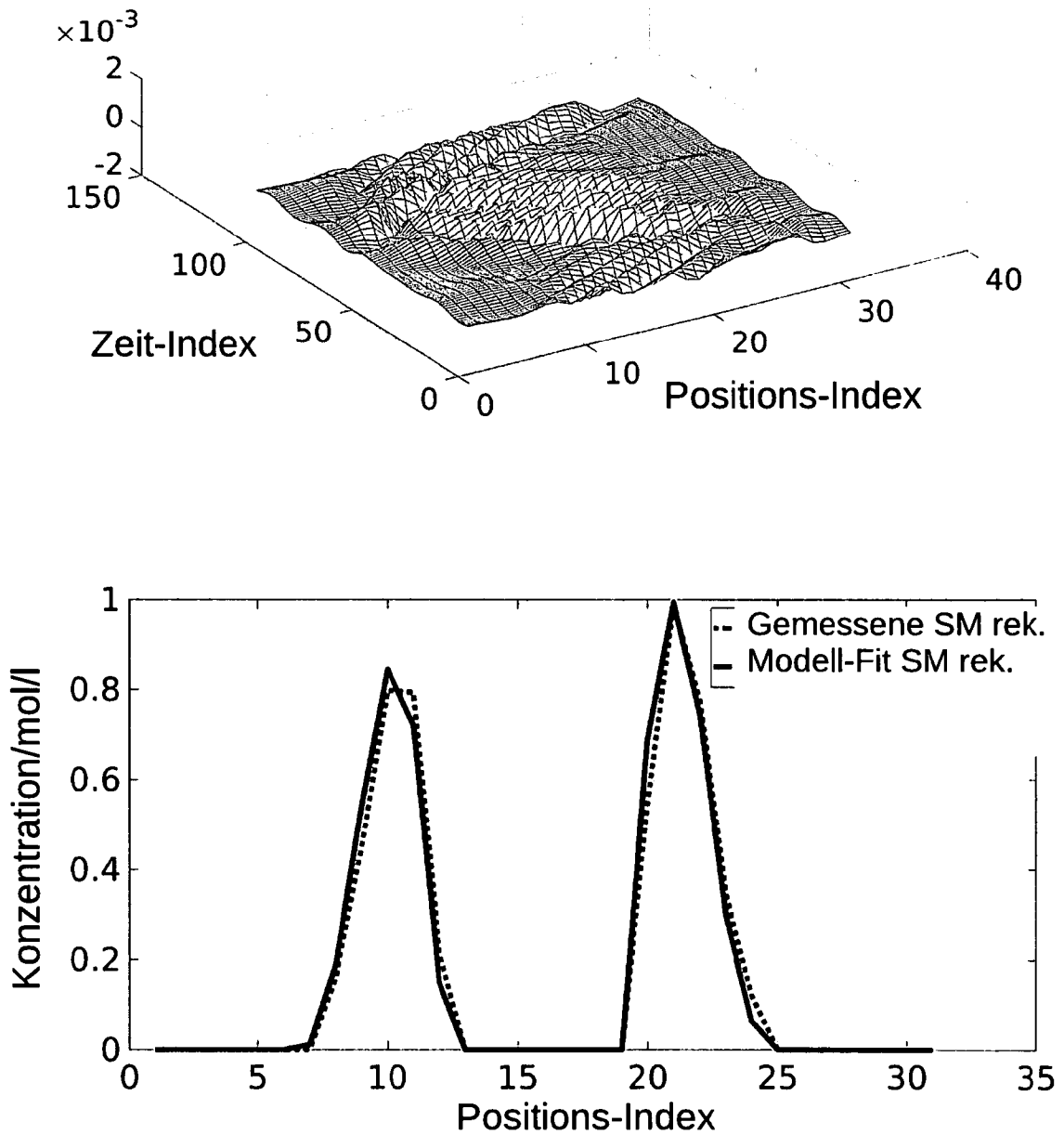


Fig. 3c

# 12.90 % Kal.messungen ( $G = 4$ )

Diff. Modell-Fit SM / gemess. SM

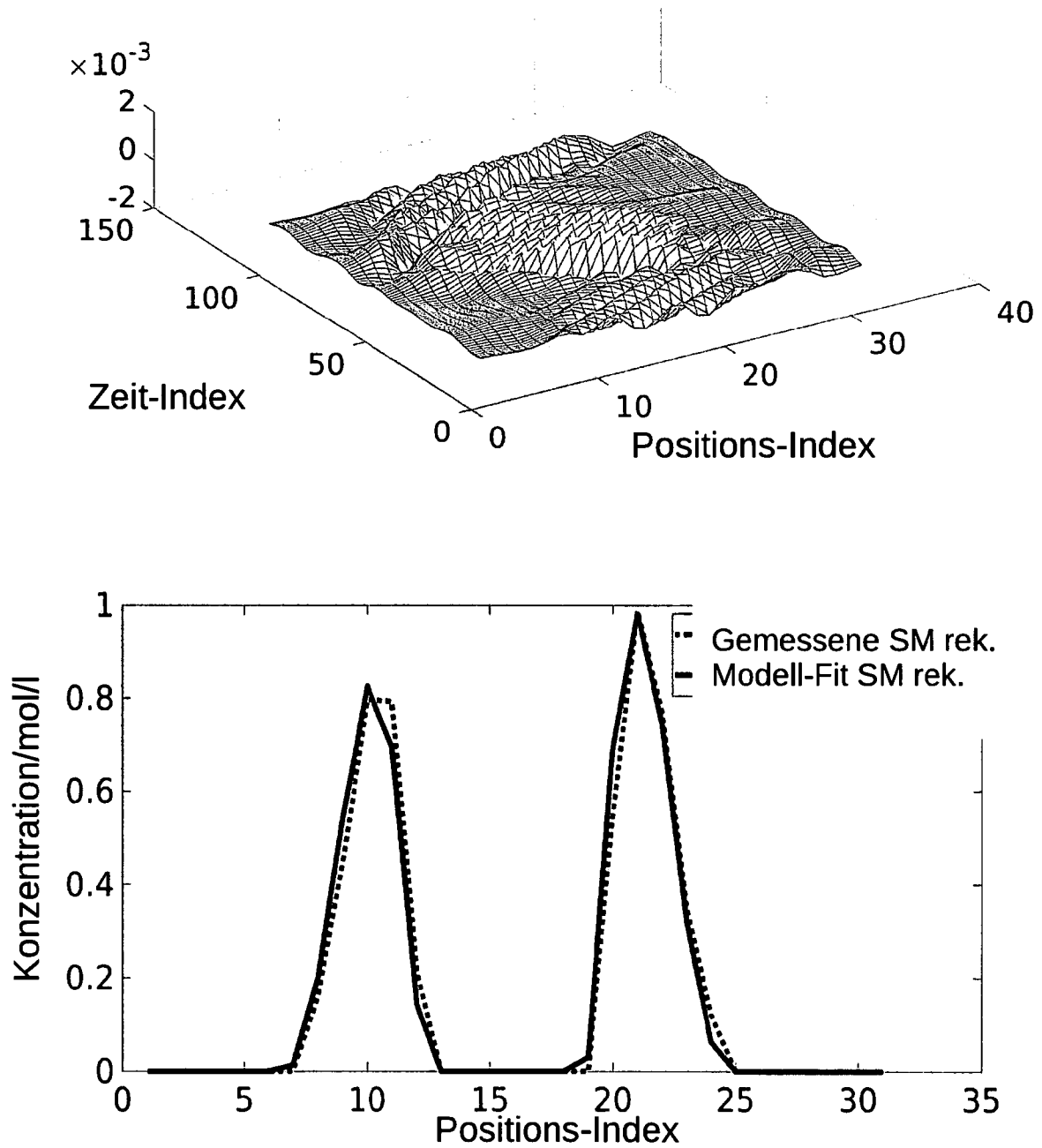


Fig. 3d

### 9.68 % Kal.messungen ( $G = 3$ )

Diff. Modell-Fit SM / gemess. SM

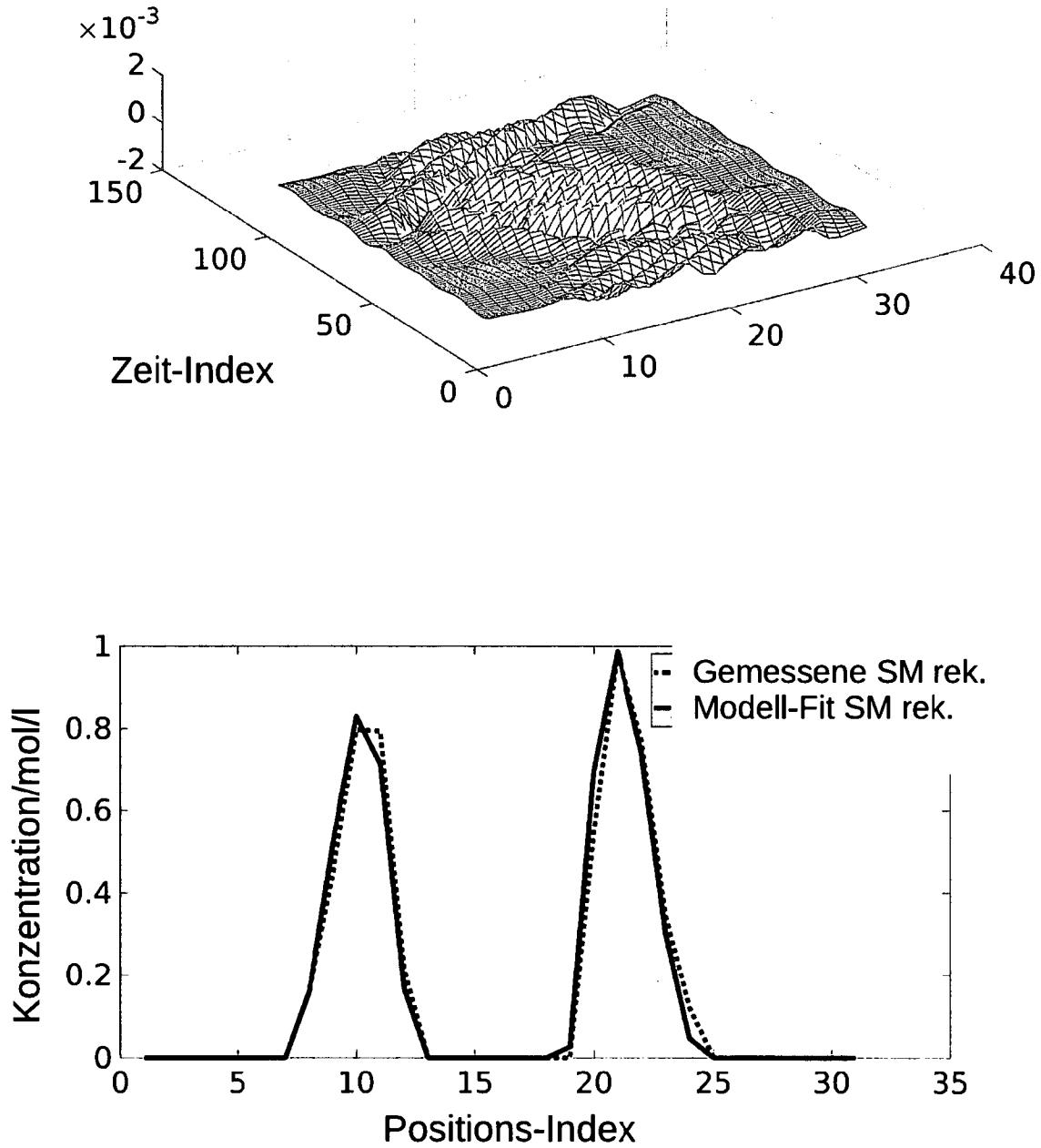


Fig. 3e