

3.0 T MRI 환경에서 마이크로비드를 이용한 서브복셀 추적에 관한 수치해석적 연구

한병희, 이수열

경희대학교 동서의료공학과

(Received November 20, 2006. Accepted December 20, 2006)

Numerical Study on the Sub-Voxel Tracking Using Micro-Beads in a 3.0 T MRI

Byung Hee Han, Soo Yeol Lee

Dept. of Biomedical Engineering, Kyung Hee University, Korea

Abstract

In molecular imaging studies via magnetic resonance imaging, in vivo cell tracking is an important issue for the observation of cell therapy or disease behavior. High resolution imaging and longitudinal study are necessary to track the cell movement. Since the field inhomogeneity extends over several voxels, we have performed the numerical analysis using the sub-voxel method dividing a voxel of MR image into several elements and the information about the field inhomogeneity distribution around the micro-beads. We imbedded ferrite-composite micro-beads with the size of 20-150 μm in the subject substituted for cells to induce local field distortion. In the phantom imaging with the isotropic voxel size of 200 μm^3 , we could confirm the feasibility of sub-voxel tracking in a 3.0 T MRI.

Key words : micro-bead, sub-voxel, tracking, inhomogeneity, molecular imaging, distortion, dephasing.

1. 서론

자기공명영상(magnetic resonance imaging; MRI)을 이용한 분자영상(molecular imaging; MI)은 초상자성 나노입자를 합성한 조영제를 부착하는 방법으로 살아있는 생체 내에서 원하는 세포를 관찰하고 추적할 수 있으며, 다른 영상 시스템보다 전리 방사선 노출이 적다는 장점이 있다. 이러한 장점들 때문에 MR-MI 분야에서 많은 연구들이 수행되고 있다[1]. Bulte 등은 희소돌기 아교세포(oligodendrocyte)의 기원세포(progenitor)를 쥐의 신경 손상부위에 이식하여 세포의 이동을 연구하였고[2,3], Modo 등은 쥐 뇌의 허혈(ischemia) 부위에 MR 조영제가 부착된 줄기세포를 주입하여 줄기세포가 이동하고 허혈이 치료되는 과정을 14일 동안 관찰하였다[4]. 또한, 암 연구에 있어서도, 특정 암세포를 표적화하여(targeting) 추적하거나[5], 항암세포를 추적하여 치료효과를 관찰하는[6] 연구들이 수행되었다.

MR 영상이 광학 현미경 영상보다 낮은 공간 해상도를 갖고 있

음에도 불구하고 분자영상 분야에서 많은 연구가 이루어지고 있는 이유는 나노과학의 발달로 초상자성 나노입자(nanoparticle)로 구성된 조영제가 개발되었기 때문이다. 이러한 조영제는 주원료가 산화철이므로 SPIO(superparamagnetic iron oxide) 나노입자라고 부르며, 지름이 수십 nm 정도의 크기로 정제되기 때문에 어렵지 않게 세포막을 통과하여 세포질에 존재할 수 있다. 또한, SPIO의 높은 자화율(susceptibility)로 인하여 주변부의 자계를 왜곡시킴으로써 원래의 나노입자 크기보다 더 큰 영역으로 확대되어 영상화된다. 따라서, MR-MI 분야에서 정밀하게 세포의 이동을 추적하기 위해서는 MR 영상에 나타나는 왜곡 정도를 정확하게 파악할 필요가 있다. 이를 위하여 여러 연구자들이 SPIO가 주입된 세포나 초상자성 물질의 구형 모델에 대하여 수치해석적으로 자계의 왜곡을 시뮬레이션하였다[7-10]. 특히, Müller-Bierl 등은 서브복셀(sub-voxel) 기술을 사용하여 수술 시 삽입하는 바늘에 의한 자계의 왜곡 정도를 시뮬레이션하였으며[11], Pintaske 등은 신호 왜곡 정도를 파악하기 위하여 주파수 영역에서 주파수 변화량의 분포를 연구하였다[12]. 하지만, 아직까지 MR 영상에서 세포의 미세이동을 정량적으로 추적하는 연구는 미미한 실정이다. 따라서 본 논문에서는 MR영상에서의 초상자성 물질에 의해 왜곡되는 정도를 변형된 서브복셀 방법으로 모델링하였으며, 이를 토대로 세

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업(02-PJ3-PG6-EV07-0002)과 한국과학재단 우수연구센터(R11-2002-103)의 지원으로 수행되었음.
Corresponding Author : 이수열
경희대학교 동서의료공학과, 경기도 용인시 기흥구 서전동 1
Tel : +82-31-201-2750 / Fax : +82-31-201-3665
E-mail : sylee01@khu.ac.kr

포의 미세이동에 의해 MR 영상이 왜곡되는 정도를 정량적으로 계산하였다. 또한, MR 영상의 대상으로는 SPIO가 주입된 세포 대용으로 페라이트(ferrite)가 합성된 마이크로비드(micro-bead)를 사용하여 그 유용성을 확인하였으며, 이를 3.0 T MRI시스템 환경에서 영상화하여 자계의 왜곡되는 정도를 시뮬레이션 결과와 비교하였다.

II. 방법 및 재료

A. 수치해석적 모델링

초상자성 나노입자가 주입된 세포가 생체 내에 삽입되었을 때, 그 주위의 조직과 비교하여 큰 자화율의 차이를 가진다. 본 논문에서는 이를 모사하기 위하여 SPIO가 주입된 세포 대신 페라이트가 합성된 마이크로비드를 사용한다. SPIO나 페라이트의 자화율은 철의 구성비나 온도에 따라 차이가 있지만 약 10^3 정도의 값을 갖는다. 이는 자화율이 0에 가까운 생체조직과는[13,14] 큰 차이가 있다. 이와 같은 큰 자화율의 차이는 SPIO가 주입된 세포 주변에서의 자계 변화로 나타나 강한 국부적 자계 비균일성을 유도한다[7]. 이러한 자계의 비균일에 의한 자계변화 정도는 Biot-Sarvart 법칙에 의하여 구할 수 있다. SPIO가 주입된 세포를 대신하여 페라이트가 합성된 마이크로비드를 사용하였을 경우에도, SPIO와 페라이트의 자화율이 서로 유사하므로 자계의 비균일이 발생하며, 이때의 자계 비균일 정도는 Bio-Sarvart 법칙으로부터 식 (1)과 같이 모델링할 수 있다.

$$\Delta B_z(r, \theta) = \frac{\Delta \chi B_0}{3} \left(\frac{a}{r} \right)^3 (3 \cos^2 \theta - 1) \quad (1)$$

여기서, ΔB_z 는 z방향의 자계의 변화량이고, 는 외부의 주자계(main magnetic field), $\Delta \chi$ 는 마이크로비드의 내부와 외부의 자화율의 차이, r 은 마이크로비드 중심으로부터의 거리 벡터, a 는

비드의 반경, θ 는 B_0 와 r 벡터가 이루는 각도를 나타낸다. 자화율의 차이에 의해 왜곡된 자계의 비균일도는 $\Delta \chi$ 에 비례하며, 마이크로비드 중심으로부터의 거리와 B_0 가 이루는 각도의 함수이다. 식 (1)에 $B_0 = 3 \text{ T}$, $\Delta \chi = 1000$, $a = 10 \mu\text{m}$ 을 인가하고 왜곡된 자계의 비균일도 영상과 2차원 등자계면, 그리고 하나의 등자계면에 대한 3차원 형상을 계산하여 그림 1에 나타냈다. 마이크로비드의 인접 부위에 대한 자세한 자계의 비균일성을 보기 위하여 비드 지름의 5배인 $100 \times 100 \times 100 \mu\text{m}^3$ 로 ROI(region of interest)를 한정하였다. 마이크로비드에 의한 자계의 비균일도 왜곡은 자기 쌍극자에 의한 자계와 같은 형태로 형성되었다. 외부의 자계에 대하여 ΔB_z 만큼 왜곡된 자계는 식 (2)의 주파수만큼 편이(shift)가 발생하며, 식 (3)의 위상만큼 탈위상(dephasing)이 발생한다.

$$\Delta \omega = \gamma \Delta B_z \quad (2)$$

$$\Delta \phi = \gamma \Delta B_z T_E \quad (3)$$

여기서, γ 는 42.58 MHz/T의 회전자기비(gyromagnetic ratio)이고, T_E 는 에코 시간이다.

탈위상으로 인한 MR 영상 신호의 왜곡은 스핀들의 자화(magnetization) 변화량의 합으로 계산될 수 있다. 이때, MR 영상의 한 복셀의 크기는 영상 신호를 왜곡시키는 마이크로비드에 비하여 매우 크다. 페라이트가 합성된 마이크로비드에 의한 영상 왜곡이 여러 복셀에 걸쳐 나타나는 환경에서, 마이크로비드가 한 복셀의 크기보다 더 작게 미세한 이동을 하였을 경우를 감지하기 위해서는 서브복셀 단위의 추적이 필요하다. 이러한 상황은 SPIO를 주입시킨 $10 \mu\text{m}$ 전후의 크기를 갖는 세포가 미세하게 이동하였을 경우를 모사하여 이를 감지하고자 하는 것이다. 이를 위하여 Müller-Bierl에 의해 수행된 서브복셀 기술[11]을 변형하여 본 논문의 상황에 맞게 적용하고자 한다. Müller-Bierl의 서브복셀 기

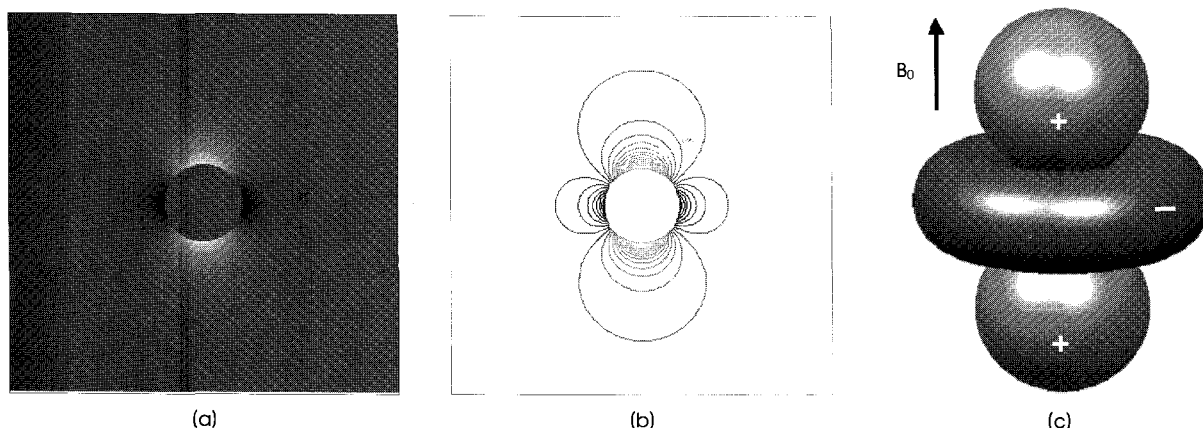


그림 1. 시뮬레이션으로 계산한 마이크로비드의 자계 왜곡. (a) 왜곡된 2차원 자계 영상, (b) 등자계면, (c) 마이크로비드에 의해 왜곡된 3차원 자계 형상.
Fig. 1. The field distortion by a micro-bead through the simulation. (a) A 2D distorted field map, (b) Isofield contour map, and (c) 3D distorted field by a micro-bead.

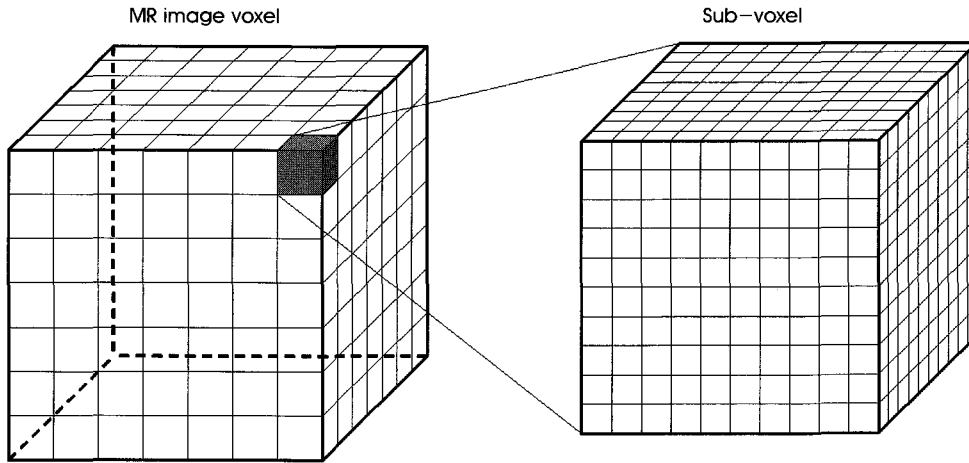


그림 2. MR 영상의 한 복셀을 서브복셀로 나누는 방법.
 Fig. 2. A sub-voxel method via the dividing of a voxel of MR image.

술은 수술시 사용되는 바늘에 의한 MR 영상의 왜곡을 줄이기 위하여 한 복셀을 다수의 서브복셀로 나누어 분석하는 기술이다. 본 논문에서는 이 방법을 변형하여 마이크로비드가 한 복셀보다 작은 단위로 이동할 때 이를 감지하기 위하여, 그림 2와 같이 한 복셀을 다수의 서브복셀로 나누어 자계의 왜곡을 서브복셀 단위로 계산한 후, MR 영상에 미치는 정도를 분석하였다. 각 서브복셀에서 식 (3)의 탈위상으로 인한 영상 신호는 스핀들의 자화로 표시되며, 각 서브복셀의 자화값을 합하면 식 (4)와 같이 MR 영상의 한 복셀 신호를 계산할 수 있다.

$$M_{\text{voxel}} = \frac{1}{n_x n_y n_z} \left| \sum_k \sum_j \sum_i \exp(j\Delta\phi) \right| \quad (4)$$

$$= \frac{1}{n^3} \left| \sum_i \exp(j\Delta\phi) \right|$$

여기서, n_x, n_y, n_z 는 세 공간 축상의 서브복셀 수이고, 세 방향의 복셀 수가 같을 경우는 n^3 으로 표시하였다. 식 (4)의 영상신호

는 스핀의 이완(relaxation)에 의한 신호는 고려하지 않고, 오직 탈위상에 의한 영상신호만 고려하였다.

시뮬레이션은 MATLAB(The MathWorks, Inc., USA) 기반으로 작성한 프로그램으로 수행하였으며, 컴퓨터의 계산시간과 메모리를 고려하여 서브복셀의 크기는 $10 \times 10 \times 10 \mu\text{m}^3$ 으로 하였으며, 실제의 3.0 T MRI 시스템에서의 촬영영상의 공간 해상도를 고려하여 이와 유사하게 MR 영상의 한 복셀 크기는 $200 \times 200 \times 200 \mu\text{m}^3$ 으로 시뮬레이션을 수행하였다. 이때, 마이크로비드의 직경은 한 복셀의 크기보다 작고, 상용화된 마이크로비드의 직경과 같은 $20 \mu\text{m}$ 에서 $150 \mu\text{m}$ 사이의 값으로 설정하였다.

B. 팬텀 제작과 MR 영상화 방법

3.0 T MRI 시스템 환경에서 마이크로비드의 영상왜곡 정도를 평가하기 위하여 원통 형태의 팬텀을 제작하였다. 원통형 팬텀은 내경이 16 mm, 길이가 20 mm이며, 원통 내부에는 4%의 젤라틴에 0.5%의 Photoflo200(Kodak, USA), 0.2%의 CuSO_4 를 원료로 제작

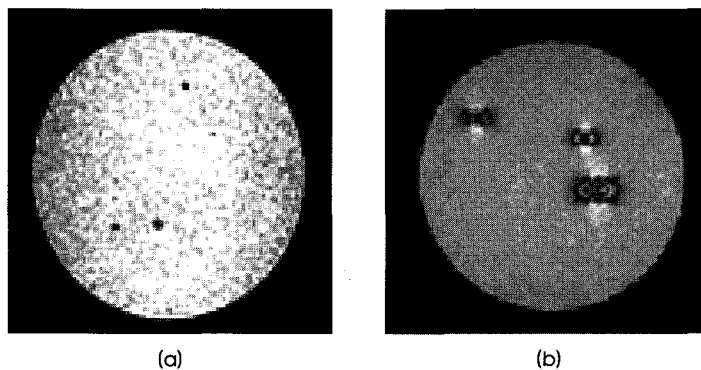


그림 3. 마이크로비드의 팬텀에 대한 3.0 T MR 영상. (a) 반경 10 μm의 마이크로비드. (b) 반경 75 μm의 마이크로비드.
 Fig. 3. MR micro-bead phantom images by a 3.0 T system. (a) Micro-beads with radii of 10 μm and (b) 75 μm.

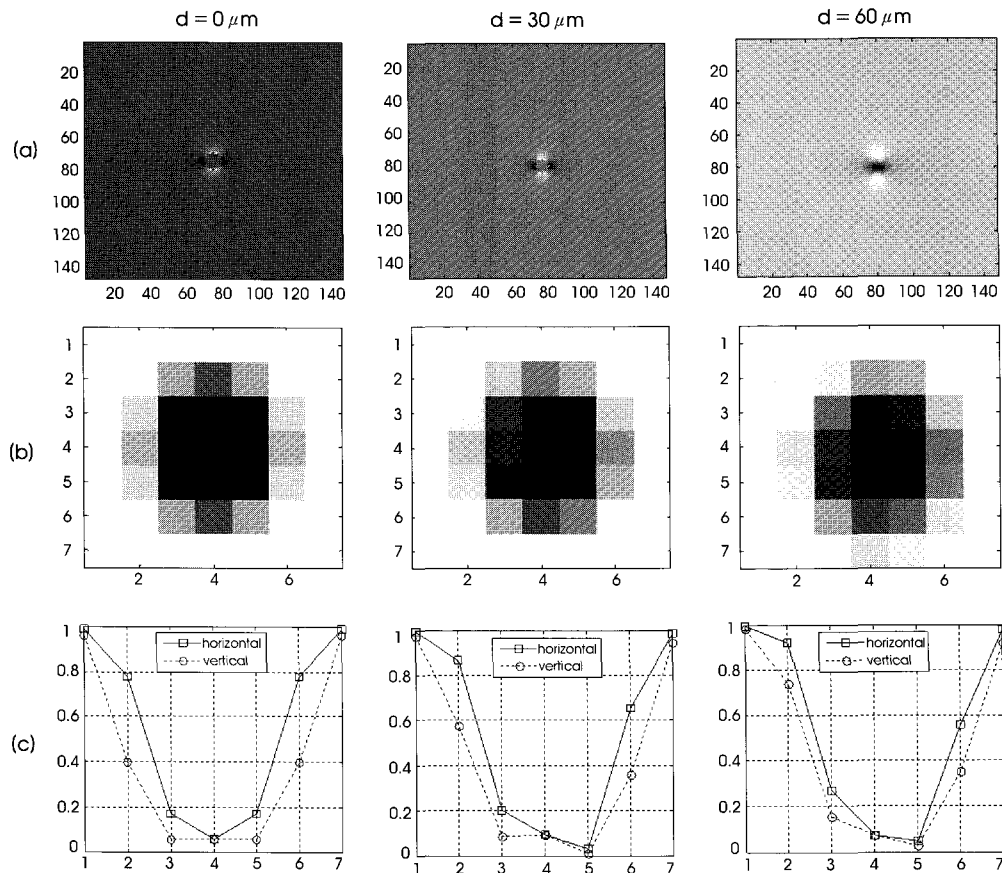


그림 4. 마이크로비드의 지름이 $100 \mu\text{m}$ 일 때의 시뮬레이션 결과. (a) 공간해상도 $10 \times 10 \times 10 \mu\text{m}^3$ 의 왜곡된 자계영상, (b) 공간 해상도 $200 \times 200 \times 200 \mu\text{m}^3$ 의 MR 영상, (c) MR 영상 중심부의 수평축과 수직축의 프로파일.

Fig. 4. The simulation results of the micro-bead with a diameter of $100 \mu\text{m}$. (a) The sub-voxel distorted field maps of $10 \times 10 \times 10 \mu\text{m}^3$ resolution, (b) The distorted MR images of $200 \times 200 \times 200 \mu\text{m}^3$ resolution, and (c) The horizontal and vertical profiles of the MR images.

한 용액을 넣어 굳혔다. Photoflo200은 기포를 억제하기 위하여 사용하였다. 마이크로비드는 지름이 $20 \mu\text{m}$ 에서 $150 \mu\text{m}$ 사이인 폴리스티렌(polystyrene)에 페라이트를 합성시킨 Bead & Micro사의 제품을 이용하였다. 마이크로비드는 팬텀의 중심면에 현미경을 이용하여 배치하였다. 초상자성 나노입자가 주입된 세포를 생체 내에 삽입하였을 때의 주위의 조직과 비교하여, 큰 자화율의 차이가 있는 상황을 모사하려면, 마이크로비드와 SPIO의 자화율은 유사해야 한다. SPIO의 자화율은 철의 구성비나 온도에 따라 차이가 있지만 약 2500 정도이다. 본 논문에서 사용한 마이크로비드에 내포된 페라이트는 일반적으로 10^3 정도의 자화율을 갖고 있기 때문에 SPIO와 생체조직 간의 자화율 차이와 페라이트와 생체조직 간의 자화율 차이는 서로 유사하다는 가정이 가능하다. 제작한 마이크로비드 팬텀은 3D SPGR(spoiled gradient echo) 영상 시퀀스를 사용하여 경희대학교 3.0 T MRI 시스템으로 영상화되었다. TR(repetition time)은 300ms, TE(echo time)는 11ms, 영상영역(field of view; FOV)은 $50 \times 50 \times 50 \text{ mm}^3$, 영상 매트릭스 크기는 $256 \times 256 \times 256$, 공간해상도는 $200 \times 200 \times 200 \mu\text{m}^3$ 이다.

III. 결 과

시뮬레이션 모델이 적합한 것인지를 검증하기 위하여 마이크로비드를 이용한 팬텀을 제작하고 이를 3.0 T MRI 시스템에서 영상화하였다. 페라이트를 합성한 마이크로비드 팬텀의 영상을 보면, 그림 3처럼 시뮬레이션에서 나타난 자계의 왜곡 패턴이 실험 영상에서도 명확하게 발생하였다. 그림 3(a)는 반경이 $10 \mu\text{m}$ 이고, (b)는 반경이 $75 \mu\text{m}$ 인 마이크로비드를 나타낸다. 이들은 모두 영상의 복셀 크기인 $200 \mu\text{m}$ 보다 작음에도 불구하고 자계의 왜곡 패턴을 다른 복셀로 확장시키고 있다. 왜곡 패턴은 비드의 크기에 비례하여 확장하므로 반경이 큰 비드는 작은 비드에 비하여 크고 전형적인 왜곡 패턴을 보여주고 있다.

시뮬레이션에서 사용한 마이크로비드의 지름은 $20 \mu\text{m}$ 에서 $150 \mu\text{m}$ 사이의 값을 사용하였으며, 이들 중에서 지름이 $100 \mu\text{m}$ 일 때의 시뮬레이션 결과를 그림4에 도시하였다. 공간해상도 $10 \times 10 \times 10 \mu\text{m}^3$ 의 서브복셀 방법으로 얻은 왜곡된 자계영상과 서브복셀의 탈위상에 따른 자화의 함으로 계산된 공간 해상도 $200 \times 200 \times 200$

표 1. 마이크로비드의 크기 및 비드의 이동거리에 따른 영상신호의 복셀별 변화량(%)

Table 1. The percent change of voxel intensity with the size of micro-beads and moving distance

Diameter of bead ($\mu\text{ m}$)	Moving distance ($\mu\text{ m}$)	Direction*	Percent change with voxel number** (%)						
			-3	-2	-1	0	1	2	3
20	30	H	0	0	0	-5	1	0	0
	60	H	0	0	0	-12	4	0	0
	30	V	0	0	-1	-5	3	0	0
	60	V	0	0	0	-12	4	0	0
100	30	H	0	-9	-3	-3	14	12	0
	60	H	0	-6	-7	2	-1	9	1
	30	V	-1	-18	-3	-3	5	4	2
	60	V	-1	-16	-7	2	-2	1	2
150	30	H	-3	-5	2	0	1	5	5
	60	H	-2	-12	-1	6	0	2	6
	30	V	-11	-4	1	0	-1	3	12
	60	V	-9	-3	-1	6	1	4	9

* H: horizontal, V: vertical direction

** Voxel number = 0: center, +: left, -: right voxel

μm^3 의 MR 영상, 그리고 MR 영상 중심부의 수평축과 수직축의 프로파일을 계산하였다. MR 영상은 7×7 의 중심영역 ROI만 도시하였으며, 이는 그림 4(a)의 서브복셀 방법으로 계산된 왜곡 자체 영상과 같은 $1.4 \times 1.4 \times 1.4 \text{ mm}^3$ 의 FOV를 갖는다. 마이크로비드가 오른쪽 방향으로 중심선을 따라 움직일 때를 가정하여 계산된 MR 영상의 프로파일 추이를 보면 수직방향보다 수평방향의 신호가 약간 크게 변하고 있다. 마이크로비드가 움직인 거리가 오른쪽으로 $d=0 \mu\text{m}$, $30 \mu\text{m}$, $60 \mu\text{m}$ 만큼씩 변할 때, 처음의 움직이지 않았을 때와 움직일 때의 프로파일을 동시에 도시하여 그림 5에서 비교하였다. 움직인 거리가 커질수록 MR 영상신호의 크기도 오른쪽으로 변화하는 양상을 보였다. 이러한 현상은 수평방향과 수직방향의 프로파일에서 모두 나타났다.

이러한 변화의 정량적인 추이를 여러 조건별로 시뮬레이션하여 표 1에 기록하였다. 마이크로비드의 지름은 $20 \mu\text{m}$, $100 \mu\text{m}$, $150 \mu\text{m}$

m에 대하여 계산하였으며, 비드가 움직인 거리는 중심부에서 오른쪽으로 $30 \mu\text{m}$ 와 $60 \mu\text{m}$ 의 두 경우를 시뮬레이션 하였다. 이 때, 영상신호의 복셀별 변화량은 최초 움직이지 않았을 때와 비교하여 수평방향과 수직방향의 프로파일의 영상신호의 크기 차이로 표시하였다. 표시한 복셀은 중앙 복셀(0)을 중심으로 -3부터 +3까지 총 7개의 복셀 값을 비교하였다. 변화량이 음(-)인 경우는 비드가 이동 후의 복셀 신호값이 더 증가한 것을 나타내고, 변화량이 양(+)인 경우는 더 감소한 것을 나타낸다. 마이크로비드가 오른쪽으로 이동한 경우를 시뮬레이션했으므로 중앙 복셀을 중심으로 왼쪽은 영상신호가 증가하였고, 오른쪽은 영상신호가 감소한 것을 확인할 수 있다. 그리고 마이크로비드의 크기가 작으면, 중앙에 몰려서 신호가 변화하고, 비드가 큰 경우는 더 확장되어 신호가 변하는 것을 알 수 있다. 이와 같은 결과를 바탕으로 추후 세포에 대한 실험 결과가 추가된다면, 세포의 정량적인 이동을 추적할 수 있을 것으로 기대된다.

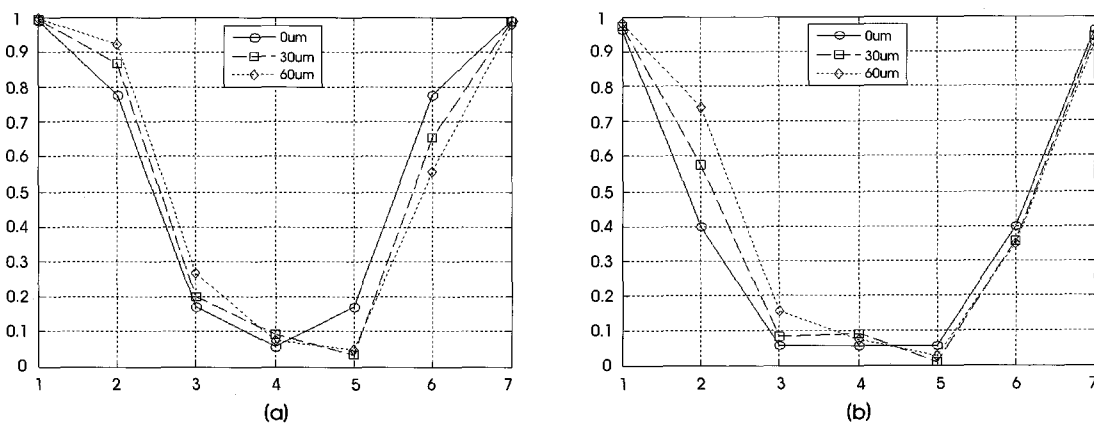


그림 5. (a) 수평방향의 프로파일과 (b) 수직방향의 프로파일.
Fig. 5. The profiles of (a) horizontal direction and (b) vertical direction.

IV. 고찰 및 결론

본 연구에서 사용한 마이크로비드의 이동은 실제로 움직이는 세포의 이동을 가상하여 기술하고 추정하였다. 따라서 세포의 추적에 바로 적용하기 위해서는 여러 가지 상황을 더 고려해야 한다. SPIO가 주입된 세포에서 나오는 영상신호는 초상자성 나노입자에 의한 정적 탈위상(static dephasing)의 자계 비균일뿐만 아니라 확산에 의한 신호 왜곡도 고려해야 한다[15]. 하지만, 세포 내의 확산은 세포벽에 의해 어느 정도 제한이 되고 있으며, 세포의 이동속도 역시 세포의 기능에 따라 다르지만, 쥐 뇌에서의 관찰결과로 보면 수 mm를 이동하는데 수 일이 경과되므로 준정적(quasi-static) 상태의 탈위상만을 적용하여[16] 세포의 이동을 추적하는데 큰 문제는 없다.

시뮬레이션 결과를 실제 영상에 적용하기 위해 고려되어야 할 문제 중의 하나는 영상의 노이즈 수준이다. 서브복셀 수준의 영상 왜곡을 감지하여 마이크로비드의 이동을 판단하려면 영상의 왜곡 정도가 노이즈의 수준보다는 높아야 하기 때문이다. 본 연구에서는 이를 고려하지 않았지만, 마이크로비드의 3.0 T 시스템에서의 영상으로 보면, 페라이트에 의한 영상의 왜곡 패턴이 뚜렷이 나타나기 때문에 비드의 이동을 판단하는 데에 필요한 SNR(signal to noise ratio)을 확보할 수 있을 것으로 예상된다. 단, 마이크로비드의 크기가 작을수록 SNR이 감소되므로 20 μm 이하의 직경을 가진 마이크로비드를 사용할 경우 SNR이 충분하도록 영상을 획득해야 한다. 또한 MR 영상의 해상도가 본 논문에서 고려한 $200 \times 200 \times 200 \mu\text{m}^3$ 보다 더 고해상도로 영상을 촬영한 경우, 실제의 세포 추적에 있어서 더 정확한 위치를 파악하는데 유리할 것이다.

본 연구에서 사용한 서브복셀 방법은 많은 계산 루프로 인하여 상당한 계산시간과 메모리를 요구한다. MR 영상에서의 한 복셀의 크기는 $200 \times 200 \times 200 \mu\text{m}^3$ 이므로 $10 \times 10 \times 10 \mu\text{m}^3$ 크기의 서브복셀이 8×10^6 개의 계산을 통하여 한 복셀의 영상신호로 계산되어지며, MR 영상 한 볼륨이 $256 \times 256 \times 32$ 의 매트릭스로 구성된다면, 한 복셀의 계산시간 $\times 2 \times 10^6$ 의 계산시간이 필요하다. 여기에 매 서브복셀 마다의 마이크로비드의 이동을 계산하기 위해서는 마이크로비드의 이동점의 수만큼을 더 곱해야 한다. 따라서 전 영역에 걸친 모든 구간에서의 계산 보다는 선택적 계산이 더 요구된다.

결론적으로, 본 논문에서는 서브복셀 시뮬레이션을 통하여 마이크로비드의 미세한 이동 정도를 MR 영상의 정량적인 변화로써 계산하였다. 본 연구에서 제안한 방법은 SPIO를 이용한 세포의 이동 경로 추적이나 초상자성 물질을 주입한 세포 탐색에도 이용할 수 있다. 또한 장기간에 걸친 소동물의 다중촬영 실험에서 마이크로비드의 자계 비균일도 왜곡패턴을 이용하여 영상정합을 하는 데도 기여할 것으로 기대된다.

참고문헌

- [1] J. W. M. Bulte, and D. L. Kraitchman, "Iron oxide MR contrast agents for molecular and cellular imaging," *NMR Biomed.*, vol.17, pp.484-499, 2004.
- [2] J. W. M. Bulte, S. -C. Zhang, P. van Gelderen, V. Herynek, E. K. Jordan, I. D. Duncan, and J. A. Frank, "Neurotransplantation of magnetically labeled oligodendrocyte progenitors: magnetic resonance tracking of cell migration and myelination," in *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol.96, 1999, pp.15256-15261.
- [3] J. W. M. Bulte, T. Douglas, B. Witwer, S. -C. Zhang, E. Strable, B. K. Lewis, H. Zywicke, B. Miller, P. van Gelderen, B. M. Moskowitz, I. D. Duncan, and J. A. Frank, "Magnetodendrimers allow endosomal magnetic labeling and in vivo tracking of stem cells," *Nat. Biotechnol.*, vol.19, pp.1141-1147, 2001.
- [4] M. Modo, D. Cash, K. Mellodew, S. C. R. Williams, S. E. Fraser, T. J. Meade, J. Price, and H. Hodges, "Tracking transplanted stem cell migration using bifunctional, contrast agent-enhanced, magnetic resonance imaging," *NeuroImage*, vol.17, pp.803-811, 2002.
- [5] Y. M. Huh, Y. Jun, H. T. Song, S. Kim, J. Choi, J. H. Lee, S. Yoon, K. S. Kim, J. S. Shin, J. S. Suh, and J. Cheon, "In vivo magnetic resonance detection of cancer by using multifunctional magnetic nanocrystals," *J. Am. Chem. Soc.*, vol.127, pp.12387-12391, 2005.
- [6] P. Smirnov, E. Lavergne, F. Gazeau, M. Lewin, A. Boissonnas, B. T. Doan, B. Gillet, C. Combadière, B. Combadière, and O. Clément, "In vivo cellular imaging of lymphocyte trafficking by MRI: a tumor model approach to cell-based anticancer therapy," *Magn. Reson. Med.*, vol.56, pp.498-508, 2006.
- [7] E. M. Haacke, R. W. Brown, M. R. Thompson, and R. Venkatesan, *Magnetic resonance imaging physical principles and sequence design*: New York, USA: John Wiley & Sons, 1999, pp.741-779.
- [8] C. H. Cunningham, T. Arai, P. C. Yang, M. V. McConnell, J. M. Pauly, and S. M. Conolly, "Positive contrast magnetic resonance imaging of cells labeled with magnetic nanoparticles," *Magn. Reson. Med.*, vol.53, pp.999-1005, 2005.
- [9] C. Heyn, C. V. Bowen, B. K. Rutt, and P. J. Foster, "Detection threshold of single SPIO-labeled cells with FIESTA," *Magn. Reson. Med.*, vol.53, pp.312-320, 2005.
- [10] O. Zurkiya and X. Hu, "Off-resonance saturation as a means of generating contrast with superparamagnetic nanoparticles," *Magn. Reson. Med.*, vol.56, pp.726-732, 2006.
- [11] B. M. Müller-Bierl, H. Graf, P. L. Pereira, and F. Schick, "Numerical simulations of intra-voxel dephasing effects and signal voids in gradient echo MR imaging using different sub-grid sizes," *Magn. Reson. Mater. Phy.*, vol.19, pp.88-95, 2006.
- [12] J. Pintaske, B. Müller-Bierl, and F. Schick, "Effect of spatial distribution of magnetic dipoles on Larmor frequency distribution and MR signal decay - a numerical approach under static dephasing conditions," *Magn. Reson. Mater. Phy.*, vol.19, pp.46-53, 2006.
- [13] http://en.wikipedia.org/wiki/Magnetic_susceptibility
- [14] http://www.kayelaby.npl.co.uk/general_physics/
- [15] P. Gillis, F. Moiny, and R. A. Brooks, "On T2-shortening by strongly magnetized spheres: a partial refocusing model," *Magn. Reson. Med.*, vol. 47, pp.257-263, 2002.
- [16] D. A. Yablonskiy and E. M. Haacke, "On theory of NMR signal behavior in magnetically inhomogeneous tissues: the static dephasing regime," *Magn. Reson. Med.*, vol. 32, pp.749-763, 1994.