

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6280540号
(P6280540)

(45) 発行日 平成30年2月14日 (2018. 2. 14)

(24) 登録日 平成30年1月26日 (2018. 1. 26)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 B 5/055 (2006. 01)
G 0 1 N 24/08 (2006. 01)A 6 1 B 5/05 3 1 1
A 6 1 B 5/05 3 8 2
G 0 1 N 24/08 5 1 0 Y
G 0 1 N 24/08 5 2 0 Y

請求項の数 9 (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願2015-510231 (P2015-510231)
 (86) (22) 出願日 平成25年5月3日 (2013. 5. 3)
 (65) 公表番号 特表2015-518408 (P2015-518408A)
 (43) 公表日 平成27年7月2日 (2015. 7. 2)
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2013/050492
 (87) 国際公開番号 W02013/165312
 (87) 国際公開日 平成25年11月7日 (2013. 11. 7)
 審査請求日 平成28年4月20日 (2016. 4. 20)
 (31) 優先権主張番号 1250452-8
 (32) 優先日 平成24年5月4日 (2012. 5. 4)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン (SE)
 (31) 優先権主張番号 61/642, 594
 (32) 優先日 平成24年5月4日 (2012. 5. 4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 511278420
 セューアール ディベロップメント アク
 チェボラグ
 C R D E V E L O P M E N T A B
 スウェーデン王国 エス-2 2 1 0 0
 ルンド ボックス 1 2 4
 (74) 代理人 100081961
 弁理士 木内 光春
 (72) 発明者
 トップゴード ダニエル
 スウェーデン王国 S-2 2 2 3 7 ル
 ンド ヴェーストラ スタフーンストリイ
 エット 1 2

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 MR I のパルス・シーケンス方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

信号減衰の等方性拡散強調を引き起こす無線周波 (R F) および勾配シーケンスから生じる信号および MR 画像の取得を含んで成る磁気共鳴 (M R) および / または MR 撮像の方法であって、

信号減衰の前記等方性拡散強調が、拡散テンソル D のトレースに比例し、

前記等方性拡散強調が、傾き角度 (t)、方位角 (t) およびマグニチュードによって定義される配向を有する 1 つの時間依存性デフエージング・ベクトル q (t) によって実現され、

前記時間依存性デフエージング・ベクトル q (t) の前記配向が、前記勾配パルス・シーケンスの 0 t エコー時間 (t は時間を表す) の間に、総数で 4 つ以上の方向の間で変化する磁気共鳴 (M R) および / または MR 撮像の方法。

【請求項 2】

前記等方性拡散強調が、前記拡散テンソル D を回転させても不変であり、

以下の数式が満足される請求項 1 に記載の磁気共鳴 (M R) および / または MR 撮像の方法。

【数 8 0】

$$\int_0^{t_E} F(t)^2 \hat{\mathbf{q}}^T(t) \cdot \mathbf{D} \cdot \hat{\mathbf{q}}(t) dt = t_d \bar{D}$$

(9)

10

20

$F(t)$ は、前記デフェーシング・ベクトルの時間依存性正規化マグニチュード、
【数 8 1】

$$\hat{q}(t)$$

は、時間依存性単位方向ベクトル

t_d は、

【数 8 2】

$$t_d = \int_0^{t_E} F(t)^2 dt$$

10

で与えられる有効拡散時間、

【数 8 3】

$$\overline{D}$$

20

は、等方性平均拡散率、

t_E は、エコー時間

【請求項 3】

前記デフェーシング・ベクトルの時間依存性正規化マグニチュード $F(t)$ が、 $t = 0$ から $t = t_E$ のエコー時間 t_E の間、 $|F(t)| = 1$ であり、時間 0 における前記デフェーシング・ベクトルの配向が、時間 t_E における前記デフェーシング・ベクトルの配向と同じである、請求項 1 または 2 に記載の磁気共鳴 (MR) および / または MR 撮像の方法。

【請求項 4】

前記時間依存性デフェーシング・ベクトル $q(t)$ の前記配向が、少なくとも 4 つの配向の間で、2 を係数とする (t) が等間隔の値となるようにする、方位角 (t) の離散ステップで変化する、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の磁気共鳴 (MR) および / または MR 撮像の方法。

30

【請求項 5】

前記等方性拡散強調が、前記時間依存性デフェーシング・ベクトル $q(t)$ が直円錐表面に平行な配向の全範囲に及ぶように、かつ時間 0 における前記時間依存性デフェーシング・ベクトル $q(t)$ の配向が時間 t_E における配向と同じになるように、方位角 (t) およびそのマグニチュードが時間の連続関数である、前記時間依存性デフェーシング・ベクトル $q(t)$ の連続スイープによって実現される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の磁気共鳴 (MR) および / または MR 撮像の方法。

40

【請求項 6】

傾き θ が、一定の時間に依存しない値になるように選択される、請求項 5 に記載の磁気共鳴 (MR) および / または MR 撮像の方法。

【請求項 7】

傾き θ が、

【数 8 4】

$$\zeta = \zeta_m = \arccos(1/\sqrt{3})$$

となるように、いわゆるマジック角度になるように選択される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記デフェーシング・ベクトルの前記時間依存性正規化マグニチュード $F(t)$ が、時間の調和関数として選択される、請求項 3 から 7 のいずれか一項に記載の磁気共鳴 (MR) および / または MR 撮像の方法。

10

【請求項 9】

シングル・ショットで実行される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の磁気共鳴 (MR) および / または MR 撮像の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、信号減衰の等方性拡散強調を引き起こす RF および勾配シーケンスから生じる信号および MR 画像を取得することを含む、磁気共鳴 (MR) および / または MR 撮像の方法に関する。

20

【背景技術】

【0002】

NMR (Callaghan、2011 年、「Translational Dynamics & Magnetic Resonance」(Oxford、Oxford University Press)、Price、2009 年、「NMR Studies of Translational Motion」(Cambridge、Cambridge University Press)) を用いて測定される分子自己拡散は、広範囲の材料の水で満たされた細孔空間の形態を非侵襲的に研究するために使用される。これらの材料としては、例えば岩石 (Hurlimann ら、1994 年、「Restricted diffusion in sedimentary rocks. Determination of surface-area-to-volume ratio and surface relaxivity」、J Magn Reson A 111、169 - 178 ページ)、エマルジョン (Topgaard ら、2002 年、「Restricted self-diffusion of water in a highly concentrated W/O emulsion studied using modulated gradient spin-echo NMR」、J Magn Reson 156、195 - 201 ページ)、およびチーズ (Mariette ら、2002 年「 ^1H NMR diffusometry study of water in casein dispersions and gels」、J Agric Food Chem 50、4295 - 4302 ページ) などがある。

30

40

【0003】

細孔構造の異方性により、水の自己拡散が異方性になる。この事実は、神経繊維が巨視的な長さのスケールで優先的な方向を有する脳の白質の神経繊維の配向の 3 次元マッピングに利用される (Basser ら、1994 年、「MR diffusion tensor spectroscopy and imaging」、Biophys J 66、259 - 267 ページ、Beaulieu、2002 年、「The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review」、NMR Bi

50

omed 15、435-455ページ、Moseleyら、1991年、「Anisotropy in diffusion-weighted MRI」、Magn Reson Med 19、321-326ページ)。巨視的な拡散異方性の程度は、無次元の異方性度指標で定量化されることが多い(BasserおよびPierpaoli、1996年、「Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI」、J Magn Reson B 111、209-219ページ)。

【0004】

また、全体として等方性の材料における微視的な異方性は、当初は従来のシングルPGSE (パルス勾配スピン・エコー) 技術のエコー減衰で観察される特徴的な曲率によって (CallaghanおよびSoderman、1983年、「Examination of the lamellar phase of aerosol OT/water using pulsed field gradient nuclear magnetic resonance」、J Phys Chem 87、1737-1744ページ、TopgaardおよびSoderman、2002年、「Self-diffusion in two- and three-dimensional powders of anisotropic domains: An NMR study of the diffusion of water in cellulose and starch」、J Phys Chem B 106、11887-11892ページ)、また最近ではNMR信号を2つの別個の期間にわたって変位について符号化するダブルPGSE手法を用いることによって (Mitra、1995年、「Multiple wave-vector extension of the NMR pulsed-field-gradient spin-echo diffusion measurement」、Phys Rev B 51、15074-15078ページ)、拡散NMRで検出することができる。微視的な異方性の存在は、変位符号化の方向の間の角度を変化させるときに観察される特徴的な信号変調 (Mitra、1995年、「Multiple wave-vector extension of the NMR pulsed-field-gradient spin-echo diffusion measurement」、Phys Rev B 51、15074-15078ページ、Shemeshら、2011年、「Probing Microscopic Architecture of Opaque Heterogeneous Systems Using Double-Pulsed-Field-Gradient NMR」、J Am Chem Soc 133、6028-6035ページ、および「Microscopic and Compartment Shape Anisotropies in Gray and White Matter Revealed by Angular Bipolar Double-PFG MR」、Magn Reson Med 65、1216-1227ページ) によって、または2次元相関手法 (CallaghanおよびFuro、2004年、「Diffusion-diffusion correlation and exchange as a signature for local order and dynamics」、J Chem Phys 120、4032-4038ページ、Hubbardら、2005年、2006年、「A study of anisotropic water self-diffusion and defects in the lamellar mesophase」、Langmuir 21、4340-4346ページ、および「Orientational anisotropy in polydomain lamellar phase of a lyotropic liquid crystal」、Langmuir 22、3999-4003ページ) によって、共線変位符号化および直交変位符号化 (CallaghanおよびKomlosch、2002年、「Locally anisotropic motion in a macr

10

20

30

40

50

oscopically isotropic system: displacement correlations measured using double pulsed gradient spin-echo NMR」、Magn Reson Chem 40、S15-S19ページ、Komloshら、2007年、「Detection of microscopic anisotropy in gray matter and in novel tissue phantom using double Pulsed Gradient Spin Echo MR」、J Magn Reson 189、38-45ページ、Komloshら、2008年、「Observation of microscopic diffusion anisotropy in the spinal cord using double-pulsed gradient spin echo MRI」、Magn Reson Med 59、803-809ページ)で得られたエコー減衰データを比較することによって、推測することができる。

10

【0005】

平均拡散率に注目した臨床用拡散MRI実験の走査時間を短縮することを目的としたシングル・ショット等方性拡散強調技術への関心が高まっている。平均拡散率は、拡散テンソルのトレースから決定することができるが、それにはいくつかの方向に拡散測定を行うことが必要である。臨床用MRI(磁気共鳴撮像)およびMRS(磁気共鳴分光法)の状況では、巨視的に異方性の材料の拡散テンソルのトレースを1回の実験で決定するために、いくつかの異なる勾配変調方式が提案されている(de Graafら、2001年、「Single-Shot Diffusion Trace 1H NMR Spectroscopy」、Magn Reson Med 45、741-748ページ、Moriおよびvan Zijl、1995年、「Diffusion weighting by the trace of the diffusion tensor within a single scan」、Magn Reson Med 33、41-52ページ、Valettreら、2012年、「A New Sequence for Single-Shot Diffusion-Weighted NMR Spectroscopy by the Trace of the Diffusion Tensor」、Magn Reson Med early view)。実際の方式は様々であるが、有効勾配変調は、トリプルPGSE実験と等価であることが多い。

20

30

【0006】

等方性拡散強調を実現するために上記の方式が必要とする長いエコー時間は、信号対雑音レベルが低下するので、好ましくない。短いエコー時間が、微小異方性の短い特徴的な長さスケールで等方性拡散強調を実現するための必要条件となることもある。さらに、上記の技術は、デフェージング・ファクタをゼロからその最大値に素早く増大させ、シーケンス中の各直交方向の拡散符号化時間の後で再びゼロまで減少させるのに、勾配パルスに依拠している。このような手法では、MR(I)勾配機器に不要に高い性能要件が課されることがある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

40

【0007】

本発明の1つの目的は、等方性拡散強調を得るためのMR(I)のシーケンスを使用するのに必要な時間を特に改善する方法であって、信号対雑音比も上記に開示した既知の方法と比較して改善されている方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

上記の目的は、信号減衰の等方性拡散強調を引き起こす無線周波(RF)および勾配シーケンスから生じる信号およびMR画像の取得を含んで成る磁気共鳴(MR)および/またはMR撮像の方法であって、信号減衰の等方性拡散強調が、拡散テンソルDのトレースに比例し、等方性拡散強調が、傾き角度 (θ)、方位角 (ϕ) およびマグニチュード

50

によって定義される配向を有する 1 つの時間依存性デフエージング・ベクトル $q(t)$ によって実現され、時間依存性デフエージング・ベクトル $q(t)$ の配向が、前記勾配パルス・シーケンスの 0 から t エコー時間 (t は時間を表す) の間に、総数で 4 つ以上の方向の間で変化することによって達成される。

【0009】

「時間依存性デフエージング・ベクトル」という表現は、デフエージング・ベクトルのマグニチュード (大きさ) および方向の両方が時間依存性であることを意味する。本発明の目的は、これらの既知の方法と比較して短いエコー時間を有する単一または複数のスピン・エコー・パルス・シーケンスを用いて、等方性拡散強調を実現し、より高い信号対雑音比を与え、微小異方性のより短い特徴的な長さスケールを有する系での等方性拡散強調を可能にするものである。この新しいプロトコルの重要な特徴は、勾配システム・ハードウェアに課される要件がこれらの方法と比較して少ない、または同等である標準的な拡散 MRI 機器で実施することができることである。

【0010】

本明細書に開示する等方性強調プロトコルを使用して、等方性拡散強調を有するデータを取得することができ、それにより最小の走査時間で高い精度 (高い信号対雑音比) で平均拡散率を決定することができる。このプロトコルは、様々な NMR または MRI 実験のビルディング・ブロックとして、例えば等方性拡散フィルタとして、使用することができる。例えば、これは、分子交換測定 (FEXSY、FEXI) において、低域通過拡散フィルタとして使用することもできる。また、多次元 (2D、3D、...) 相関実験において、等方性拡散強調または信号フィルタリングを実現するために使用することもできる。例えば、このプロトコルは、等方性拡散寄与と非等方性拡散寄与に相関があり、これらを逆ラプラス変換によって解析して、様々な拡散成分 (寄与) についての異方性の程度についての情報を得る、拡散 / 拡散または拡散 / 緩和相関実験で使用することもできる。このプロトコルを、その他の NMR または MRI 方法と組み合わせて使用することもできる。例えば、このプロトコルを、拡散テンソルおよび / または拡散とがり測定と組み合わせて、形態および微小異方性に関する追加の情報、ならびに異方性配向散乱に関する情報を与えることができる。このプロトコルを使用して、生体内での拡散テンソルおよび拡散とがり測定の解釈を容易にし、強化することができる。例えば、このプロトコルは、異方性の程度についての情報を与えることができ、また、とがりを様々な等方性拡散寄与および / または異方性拡散寄与に帰することによってとがりテンソル測定で検出される多指数関数的信号減衰についての情報を与えることができる。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図 1】本発明による等方性拡散強調の様々な勾配変調方式の例を示す図である。図中の A は、正規化されたデフエージング・ベクトルの成分 $q_x / |q|$ (破線)、 $q_y / |q|$ (点線)、および $q_z / |q|$ (一点鎖線)、ならびにデフエージング・ベクトルの正規化されたマグニチュード $F(t)$ (実線) を示す。図中の B は、正規化された有効勾配ベクトルの成分 $g_x / |g|$ (破線)、 $g_y / |g|$ (点線)、および $g_z / |g|$ (一点鎖線) を示す。図中の C は、方位角の時間依存性を示す。図中の D は、異方性拡散強調項 (16) の進展を時間の関数として示す。数式 (16) の第 1 項は点線として示され、第 2 項は一点鎖線として示され、第 3 項は実線として示され、第 4 項は破線として示される。

【図 2】本発明による等方性拡散強調の様々な勾配変調方式の例を示す図である。図中の A は、正規化されたデフエージング・ベクトルの成分 $q_x / |q|$ (破線)、 $q_y / |q|$ (点線)、および $q_z / |q|$ (一点鎖線)、ならびにデフエージング・ベクトルの正規化されたマグニチュード $F(t)$ (実線) を示す。図中の B は、正規化された有効勾配ベクトルの成分 $g_x / |g|$ (破線)、 $g_y / |g|$ (点線)、および $g_z / |g|$ (一点鎖線) を示す。図中の C は、方位角の時間依存性を示す。図中の D は、異方性拡散強調

項(16)の進展を時間の関数として示す。数式(16)の第1項は点線として示され、第2項は一点鎖線として示され、第3項は実線として示され、第4項は破線として示される。

【図3】本発明による等方性拡散強調の様々な勾配変調方式の例を示す図である。図中のAは、正規化されたデフェージング・ベクトルの成分 $q_x / |q|$ (破線)、 $q_y / |q|$ (点線)、および $q_z / |q|$ (一点鎖線)、ならびにデフェージング・ベクトルの正規化されたマグニチュード $F(t)$ (実線)を示す。図中のBは、正規化された有効勾配ベクトルの成分 $g_x / |g|$ (破線)、 $g_y / |g|$ (点線)、および $g_z / |g|$ (一点鎖線)を示す。図中のCは、方位角の時間依存性を示す。図中のDは、異方性拡散強調項(16)の進展を時間の関数として示す。数式(16)の第1項は点線として示され、第2項は一点鎖線として示され、第3項は実線として示され、第4項は破線として示される。

10

【図4】本発明による等方性拡散強調の様々な勾配変調方式の例を示す図である。図中のAは、正規化されたデフェージング・ベクトルの成分 $q_x / |q|$ (破線)、 $q_y / |q|$ (点線)、および $q_z / |q|$ (一点鎖線)、ならびにデフェージング・ベクトルの正規化されたマグニチュード $F(t)$ (実線)を示す。図中のBは、正規化された有効勾配ベクトルの成分 $g_x / |g|$ (破線)、 $g_y / |g|$ (点線)、および $g_z / |g|$ (一点鎖線)を示す。図中のCは、方位角の時間依存性を示す。図中のDは、異方性拡散強調項(16)の進展を時間の関数として示す。数式(16)の第1項は点線として示され、第2項は一点鎖線として示され、第3項は実線として示され、第4項は破線として示される。

20

【図5】本発明による等方性拡散強調の様々な勾配変調方式の例を示す図である。図中のAは、正規化されたデフェージング・ベクトルの成分 $q_x / |q|$ (破線)、 $q_y / |q|$ (点線)、および $q_z / |q|$ (一点鎖線)、ならびにデフェージング・ベクトルの正規化されたマグニチュード $F(t)$ (実線)を示す。図中のBは、正規化された有効勾配ベクトルの成分 $g_x / |g|$ (破線)、 $g_y / |g|$ (点線)、および $g_z / |g|$ (一点鎖線)を示す。図中のCは、方位角の時間依存性を示す。図中のDは、異方性拡散強調項(16)の進展を時間の関数として示す。数式(16)の第1項は点線として示され、第2項は一点鎖線として示され、第3項は実線として示され、第4項は破線として示される。

30

【図6】本発明による等方性拡散強調の様々な勾配変調方式の例を示す図である。図中のAは、正規化されたデフェージング・ベクトルの成分 $q_x / |q|$ (破線)、 $q_y / |q|$ (点線)、および $q_z / |q|$ (一点鎖線)、ならびにデフェージング・ベクトルの正規化されたマグニチュード $F(t)$ (実線)を示す。図中のBは、正規化された有効勾配ベクトルの成分 $g_x / |g|$ (破線)、 $g_y / |g|$ (点線)、および $g_z / |g|$ (一点鎖線)を示す。図中のCは、方位角の時間依存性を示す。図中のDは、異方性拡散強調項(16)の進展を時間の関数として示す。数式(16)の第1項は点線として示され、第2項は一点鎖線として示され、第3項は実線として示され、第4項は破線として示される。

【図7】様々な種類の材料についての等方性拡散強調(破線)および非等方性拡散強調(実線)についての b に対する信号減衰を示す概略図である。図7Aは、1Dまたは2Dの曲線拡散を有する異方性材料の場合の信号減衰曲線を示す。これらの減衰曲線は、非等方性拡散強調では多指数関数的であるが、等方性拡散強調では単一指数関数的である。等方性拡散強調の減衰曲線と非等方性拡散強調の減衰曲線の間の偏差が、異方性の測度となる。図7Bは、等方性拡散強調および非等方性拡散強調で同じ多指数関数的信号減衰曲線をもたらすいくつかの見かけの拡散寄与を有する等方性材料の一例を示す図である。図7Cは、等方性拡散強調および非等方性拡散強調の両方で多指数関数的信号減衰をもたらす等方性成分と異方性成分の混合を有する材料の一例を示す図であるが、等方性拡散強調の減衰曲線と非等方性拡散強調の減衰曲線の間の偏差が異方性の測度となる。

40

【図8】様々な種類の材料についての解析の実験結果を示す図である。全ての図に、等方

50

性拡散強調の実験結果（丸印）および非等方性拡散強調の実験結果（バツ印）が示してある。自由等方性拡散を有するサンプル（図 8 A）、制約等方性拡散を有するサンプル（図 8 B）、および高い程度の異方性を有するサンプル（図 8 C）についての実験結果および解析を示す。

【図 9 A】開示する解析方法を用いて微視的な異方性の程度を推定するために拡散強調 b の範囲の関数として系統偏差および精度を調査するためのモンテ・カルロ誤差解析を示す図である。

【図 9 B】開示する解析方法を用いて微視的な異方性の程度を推定するために拡散強調 b の範囲の関数として系統偏差および精度を調査するためのモンテ・カルロ誤差解析を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 2 】

本発明の背景およびいくつかの具体的な実施形態の説明

微視的な異方性系のスピン拡散が局所的にはガウス過程と考えることができ、したがって拡散テンソル $D(r)$ で完全に記述することができるものと仮定すると、拡散符号化実験中の複素横磁化 $m(r, t)$ の進展は、Bloch-Torrey 方程式によって与えられる。なお、Bloch-Torrey 方程式は、例えばパルス勾配スピン・エコー (PGSE)、パルス勾配刺激エコー (PGSTE) およびその他の変調勾配スピン・エコー (MGSE) 方式など、任意の拡散符号化方式に適用されることに留意されたい。一様なスピン密度であるものと仮定し、緩和を無視すると、磁化進展は、

【数 1】

$$\frac{\partial m(r, t)}{\partial t} = -i\gamma g(t) \cdot r m(r, t) + \nabla \cdot [D(r) \cdot \nabla m(r, t)] \quad (1)$$

で与えられる。ここで、 γ は、磁気回転比、 $g(t)$ は、時間依存性有効磁場勾配ベクトルである。NMR 信号は、巨視的な横磁化

【数 2】

$$M(t) = \frac{1}{V} \int_V m(r, t) dr \quad (2)$$

に比例する。

【 0 0 1 3 】

実験中に、各スピンが、一意的な拡散テンソル D によって特徴付けられる領域に閉じ込められる場合には、巨視的な磁化は、異なる D を有する全ての領域の寄与の重ね合わせである。したがって、それぞれの巨視的な磁化寄与の進展は、一定かつ一様な D を用いて数式 (1) および (2) を解くことによって得ることができる。エコー時間 t_E における信号マグニチュード寄与は、

【数 3】

$$\begin{aligned} I(t_E) &= I_0 \exp \left(- \int_0^{t_E} q^T(t) \cdot D \cdot q(t) dt \right) \\ &= I_0 \exp \left(- q^2 \int_0^{t_E} F(t)^2 \hat{q}^T(t) \cdot D \cdot \hat{q}(t) dt \right), \end{aligned} \quad (3)$$

で与えられる。ここで、 I_0 は、拡散符号化を行わない信号であり、 $g = 0$ であり、 $q(t)$ は、間隔 $0 < t < t_E$ について定義される時間依存性デフェーシング・ベクトル

【数 4】

$$q(t) = \gamma \int_0^t g(t') dt' = q F(t) \hat{q}(t) \quad (4)$$

10

20

30

40

50

である。数式 (3) および (4) のデフェーシング・ベクトルは、その最大マグニチュード q 、時間依存性正規化マグニチュード $|F(t)| = 1$ 、および時間依存性単位方向ベクトル

【数 5】

$$\hat{q}(t)$$

を用いて表される。なお、スピン・エコー実験では、有効勾配 $g(t)$ は、シーケンス中の奇数番目の各 180 度無線周波 (RF) パルスの後の勾配マグニチュード反転の影響を含むことに留意されたい。数式 (3) は、エコー形成の条件 $q(t_E) = 0$ が満たされているものと仮定しており、これは $F(t_E) = 0$ であることを意味する。一般には、NM R パルス・シーケンス中には、いくつかのエコーがある可能性がある。

【0014】

エコー・マグニチュード (3) は、拡散強調行列を用いて書き換えることができる。

【数 6】

$$\mathbf{b} = q^2 \int_0^{t_E} F(t)^2 \hat{q}(t) \cdot \hat{q}^T(t) dt \quad (5)$$

【数 7】

$$I(t_E) = I_0 \exp(-\mathbf{b} : \mathbf{D}) = I_0 \exp\left(-\sum_i \sum_j b_{ij} D_{ij}\right) \quad (6)$$

時間依存性波形 $F(t)^2$ の積分は、スピン・エコー実験における任意の拡散符号化方式の有効拡散時間 t_d を定義する。

【数 8】

$$t_d = \int_0^{t_E} F(t)^2 dt \quad (7)$$

【0015】

以下、シングル・エコー・シーケンスでも、勾配変調 $g(t)$ を、 D が回転しても不変な等方性拡散強調を生じるように設計することができる、すなわちエコー減衰が等方性平均拡散率

【数 9】

$$\overline{D} = \text{tr}(\mathbf{D})/3 = (D_{xx} + D_{yy} + D_{zz})/3 \quad (8)$$

に比例することを実証する。

【0016】

上に開示された内容に鑑みて、本発明の 1 つの具体的な実施形態によれば、等方性拡散強調は、拡散テンソル D が回転しても不変である。

【0017】

本発明によれば、このような形態のデフェーシング・ベクトル

【数 10】

$$\hat{q}(t)$$

を探す。このデフェーシング・ベクトルでは、 D が回転しても

【数 1 1】

$$\int_0^{t_E} F(t)^2 \hat{\mathbf{q}}^T(t) \cdot \mathbf{D} \cdot \hat{\mathbf{q}}(t) dt = t_d \bar{D} \quad (9)$$

は不変である。拡散テンソル \mathbf{D} がその等方性寄与

【数 1 2】

$$\bar{\mathbf{D}} \mathbf{I}$$

(\mathbf{I} は恒等行列) と異方性寄与すなわち偏差テンソル \mathbf{D}^A の和として表現され、

10

【数 1 3】

$$\mathbf{D} = \bar{\mathbf{D}} \mathbf{I} + \mathbf{D}^A$$

となる場合には、等方性拡散強調は、条件

【数 1 4】

$$\int_0^{t_E} F(t)^2 \hat{\mathbf{q}}^T(t) \cdot \mathbf{D}^A \cdot \hat{\mathbf{q}}(t) dt = 0 \quad (10)$$

が満たされるときに達成される。

20

【0 0 1 8】

球座標では、単位ベクトル

【数 1 5】

$$\hat{\mathbf{q}}(t)$$

は、傾き および方位角 によって、

【数 1 6】

$$\hat{\mathbf{q}}^T(t) = \{\hat{q}_x(t), \hat{q}_y(t), \hat{q}_z(t)\} = \{\sin \zeta(t) \cos \psi(t), \sin \zeta(t) \sin \psi(t), \cos \zeta(t)\} \quad (11)$$

30

と表現される。拡散テンソルの対称性 $\mathbf{D} = \mathbf{D}^T$ は、

【数 1 7】

$$\hat{\mathbf{q}}^T \cdot \mathbf{D} \cdot \hat{\mathbf{q}} = \hat{q}_x^2 D_{xx} + \hat{q}_y^2 D_{yy} + \hat{q}_z^2 D_{zz} + 2\hat{q}_x \hat{q}_y D_{xy} + 2\hat{q}_x \hat{q}_z D_{xz} + 2\hat{q}_y \hat{q}_z D_{yz} \quad (12)$$

を与え、あるいは球座標では、

【数 1 8】

$$\begin{aligned} \hat{\mathbf{q}}^T \cdot \mathbf{D} \cdot \hat{\mathbf{q}} = & \sin^2 \zeta \cos^2 \psi D_{xx} + \sin^2 \zeta \sin^2 \psi D_{yy} + \cos^2 \zeta D_{zz} \\ & + 2 \sin \zeta \cos \psi \sin \zeta \sin \psi D_{xy} + 2 \sin \zeta \cos \psi \cos \zeta D_{xz} + 2 \sin \zeta \sin \psi \cos \zeta D_{yz} \end{aligned} \quad (13)$$

40

で表される。数式 (1 3) は、

【数 1 9】

$$\begin{aligned} \hat{\mathbf{q}} \cdot \mathbf{D} \cdot \hat{\mathbf{q}} = & \bar{D} + \frac{3 \cos^2 \zeta - 1}{2} (D_{zz} - \bar{D}) + \sin^2 \zeta \left[\frac{D_{xx} - D_{yy}}{2} \cos(2\psi) + D_{xy} \sin(2\psi) \right] \\ & + \sin(2\zeta) (D_{xz} \cos \psi + D_{yz} \sin \psi) \end{aligned} \quad (14)$$

と書き換えることができる。数式 (1 4) の第 1 項は、平均拡散率であるが、残りの項は、デフェージング・ベクトル (4) の方向を定義する角度 (t) および (t) にわたって時間依存性である。さらに、数式 (1 4) の第 2 項は、 とは無関係であるが、第 3 項および第 4 項は、それぞれ および 2 の調和関数である ([1 3] の数式 (4) と比

50

較されたい)。数式(9)の条件で表される等方性拡散強調を得るためには、数式(14)の第2項、第3項および第4項の対応する積分が消えなければならない。数式(14)の第2項が積分時に消える条件が、角度(θ)、すなわち時間に依存しない「マジック角度」

【数20】

$$\zeta_m = \arccos(1/\sqrt{3}) \quad (15)$$

の1つの可能な解につながる。

【0019】

定数 ζ_m を考慮すると、数式(14)の第3項および第4項が積分時に消える条件は、

10

【数21】

$$\begin{aligned} \int_0^{t_E} F(t)^2 \cos[2\psi(t)] dt &= 0 \\ \int_0^{t_E} F(t)^2 \sin[2\psi(t)] dt &= 0 \end{aligned} \quad (16)$$

$$\int_0^{t_E} F(t)^2 \cos[\psi(t)] dt = 0$$

$$\int_0^{t_E} F(t)^2 \sin[\psi(t)] dt = 0$$

20

で与えられる。条件(16)は、次のようにさらにコンパクトな複素形態に書き変えることができる。

【数22】

$$\int_0^{t_E} F(t)^2 \exp[ik\psi(t)] dt = 0 \quad (17)$$

これは、 $k = 1, 2$ で満足されなければならない。率

【数23】

30

$$\dot{\tau}(t) = F(t)^2$$

を導入すると、積分(17)は、新たな変数 τ を用いて、次のように表すことができる。

【数24】

$$\int_0^{t_d} \exp[ik\psi(\tau)] d\tau = 0 \quad (18)$$

なお、上の積分境界値が t_E から t_d に移動していることに留意されたい。条件(18)は、指数の周期が t_d であるときに満たされるので、方位角の解は、0以外の任意の整数 n について

40

【数25】

$$\psi(\tau) = \psi(0) + \frac{2\pi}{t_d} n \tau \quad (19)$$

である。方位角の時間依存性は、最終的には、

【数 2 6】

$$\psi(t) = \psi(0) + \frac{2\pi n}{t_d} \int_0^t F(t')^2 dt' \quad (20)$$

与えられる。このように、等方性拡散強調方式は、正規化マグニチュード $F(t)$ と角度 $\theta_m(15)$ および $\phi(t)(20)$ にわたる連続配向スイープとを有するデフェーシング・ベクトル $q(t)$ によって決まる。なお、等方性強調は、 D が回転しても不変であるので、ベクトル $q(t)$ の配向と、したがって有効勾配 $g(t)$ の配向とは、特定の実験条件に最もよく適するように実験室系に対して任意にずらすことができることに留意されたい。

10

【0020】

上記のことから理解されるように、さらに別の具体的な実施形態によれば、等方性拡散強調は、時間依存性デフェーシング・ベクトル $q(t)$ の連続スイープによって達成され、ここで、方位角 $\phi(t)$ およびそのマグニチュードは時間の連続関数であり、時間依存性デフェーシング・ベクトル $q(t)$ が直円錐表面に平行な配向の全範囲に及ぶように、また時間 0 における時間依存性デフェーシング・ベクトル $q(t)$ の配向が時間 t_E における配向と同じになるようになっている。さらに、さらに別の実施形態によれば、傾きは、一定の時間に依存しない値、すなわちいわゆるマジック角度になるように選択され、

【数 2 7】

$$\zeta_m = \arccos(1/\sqrt{3})$$

20

となるようになっている。なお、本発明による方法は、条件 (10) が満足される限り、 ζ_m が時間依存性になるように選択されるように実行することもできるが、それは好ましい実施態様ではないことに留意されたい。

【0021】

上記の開示は、本発明の 1 つの具体的な実施形態によれば、拡散強調シーケンス中のデカルト座標系におけるデフェーシング・ベクトルの配向は、円錐の開口が $2 * \zeta_m$ (マジック角度の 2 倍) である直円錐表面に平行な配向の全範囲に及び、時間 0 におけるデフェーシング・ベクトルの配向は、時間 t_E におけるデフェーシング・ベクトルの配向と同じ、すなわち $\phi(t_E) - \phi(0) = 2 * \zeta_m * n$ (n は整数 (正または負、ただし 0 ではない)) であり、デフェーシング・ベクトルの絶対マグニチュード $q * F(t)$ は時間 0 および時間 t_E でゼロであることを示唆している。したがって、1 つの具体的な実施形態によれば、デフェーシング・ベクトルの時間依存性正規化マグニチュード $F(t)$ は、 $t = 0$ から $t = t_E$ のエコー時間 t_E の間、 $|F(t)| = 1$ であり、時間 0 におけるデフェーシング・ベクトルの配向は、時間 t_E におけるデフェーシング・ベクトルの配向と同じである。

30

【0022】

上記の開示を参照すると、マジック角度の概念は、現在 MR の他の種類の方法でも使用されていると言える。例えば、米国特許出願第 2008116889 号には、磁気共鳴解析の方法、実際にはマジック角度技術を示唆する MRI 分光法が開示されている。より高い分光解像度を得る (異方性磁化率の拡幅を減少させる) ためには、米国特許出願第 2008116889 号に開示されているようにマジック角度の周りで回転させることが必要である。この方法は、拡散強調とは関係がない。本発明によれば、デフェーシング・ベクトルをマジック角度の周りで回転させて等方性拡散強調を実現することができるので、本発明は、米国特許出願 2008116889 号に記載されるようにマジック角度の周りで磁場またはサンプルを回転させることとは関わりがない。

40

【0023】

本発明によれば等方性強調は、少なくとも 4 つの配向にわたる $q(t)$ ベクトル・ステ

50

ップの間で、 2 を係数とする (t) が等間隔の値となるようにする、方位角 (t) の離散ステップを有する q 変調によっても達成することができる。マグニチュード $F(t)$ が等方性強調の条件 (10、16) を満たすように調整されていれば、 q が一定となる時間間隔の連続順序および長さの選択は任意である。

【0024】

本発明の具体的な実施態様および実施形態

パルスの短いパルス勾配スピン・エコー (PGSE) シーケンスは、本発明による等方性強調方式の最も簡単な実施態様を与える。PGSEでは、約0および t_E の時点における短い勾配パルスによって、デフェーシング・ベクトルのマグニチュードが、約0の時点で瞬間的にその最大値を取り、時間 t_E で消滅する。正規化マグニチュードは、この場合
10
には、 $t_d = t_E$ であれば、間隔 $0 < t < t_E$ では単純に $F(t) = 1$ で与えられ、それ以外の間隔では0となる。方位角 (20) の最も簡単な選択肢は、 $n = 1$ および $(0) = 0$ とし、したがって

【数28】

$$\psi(t) = \frac{2\pi t}{t_E} \quad (21)$$

としたときのものである。デフェーシング・ベクトルは、

【数29】

$$\mathbf{q}^T(t) = q \left\{ \sqrt{\frac{2}{3}} \cos\left(\frac{2\pi t}{t_E}\right), \sqrt{\frac{2}{3}} \sin\left(\frac{2\pi t}{t_E}\right), \sqrt{\frac{1}{3}} \right\} \quad (22)$$

で与えられる。

【数30】

$$\mathbf{g}^T(t) = \frac{1}{\gamma} \frac{d}{dt} \mathbf{q}^T(t) \quad (23)$$

から計算される対応する有効勾配は、

【数31】

$$\begin{aligned} \mathbf{g}^T(t) = \frac{q}{\gamma} [\delta(0) - \delta(t_E)] & \left\{ \sqrt{\frac{2}{3}}, 0, \sqrt{\frac{1}{3}} \right\} \\ & + \sqrt{\frac{2}{3}} \frac{2\pi q}{t_E \gamma} \left\{ -\sin\left(\frac{2\pi t}{t_E}\right), \cos\left(\frac{2\pi t}{t_E}\right), 0 \right\} \end{aligned} \quad (24)$$

である。ここで、 (t) は、ディラックの関数である。y 軸の周りに

【数32】

$$\text{atan}(\sqrt{2})$$

だけ回転させると、

【数33】

$$\begin{aligned} \mathbf{g}^T(t) = \frac{q}{\gamma} [\delta(0) - \delta(t_E)] & \{0, 0, 1\} \\ & + \sqrt{\frac{2}{3}} \frac{2\pi q}{t_E \gamma} \left\{ -\sqrt{\frac{1}{3}} \sin\left(\frac{2\pi t}{t_E}\right), \cos\left(\frac{2\pi t}{t_E}\right), -\sqrt{\frac{2}{3}} \sin\left(\frac{2\pi t}{t_E}\right) \right\} \end{aligned} \quad (25)$$

となる。数式 (24) および (25) の有効勾配は、概念的には、2つの項の和

10

20

30

40

50

$$g(t) = g_{PGSE}(t) + g_{iso}(t) \quad (26)$$

として分離することができる。第1項 g_{PGSE} は、通常のPGSE 2パルス・シーケンスの有効勾配を表し、第2項 g_{iso} は、等方性強調を達成するために加えることができる有効勾配変調であることから「イソ・パルス(iso-pulse)」と呼ばれることもある。

【0025】

上記から分かるように、本発明の1つの具体的な実施形態によれば、この方法はシングル・ショットで実行され、単一のショットは単一のMR励起を意味するものと理解されるべきである。

【0026】

解析

以下、上記に開示した方法の後に実行することができる提案する解析方法を開示する。

【0027】

異方性度(FA)は、確立した拡散MRIの異方性の測度である。FAは、固有値 λ_1 、 λ_2 および λ_3 を有する拡散テンソルの不変式として表される。

【数34】

$$FA = \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2}{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}} \quad (27)$$

通常の拡散MRIの実験では、ボクセル平均異方性しか検出することはできない。ボクセル以下の微視的な異方性は、主拡散軸のランダム分布によって平均化されることが多い。ここで、微視的な異方性を定量化する新たなパラメータを導入して、それを拡散NMRによってどのように決定することができるかを示す。

【0028】

微小異方性の程度に関する情報は、等方性強調を行う場合と行わない場合のエコー減衰曲線 $E(b) = I(b) / I_0$ を比較することによって得ることができる。一般に、拡散実験では、多指数関数的エコー減衰が観察される。多指数関数的減衰は、例えば非ガウス拡散を有する制約拡散などの等方性拡散の寄与によるものであることもあるが、主拡散軸の配向が変化する複数の異方性領域が存在することによるものであることもある。E(b)の逆ラプラス変換は、等方性寄与と異方性寄与が場合により重複することもある見かけの拡散係数P(D)の分布を与える。ただし、等方性強調拡散の実験では、単一指数関数的減衰からの偏差が主に等方性寄与から生じることが予想される。

【0029】

実際には、拡散強調bは、単一指数関数的減衰からの初期偏差しか観察されない可能性がある低bレジームに限定されることが多い。このような挙動は、とがり係数K(Jensen, J. H. および Helper, J. A. (2010年)「MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis」、NMR Biomed 23、698-710ページ)を用いて定量化することができる。

【数35】

$$\ln E = -\bar{D}b + \frac{\bar{D}^2 K}{6} b^2 - \dots \quad (28)$$

数式(28)の第2項は、分布P(D)の2次中心モーメントで表すことができる。

【0030】

P(D)が、

10

20

30

40

【数 3 6】

$$\int_0^{\infty} P(D) dD = 1 \quad (29)$$

と正規化されているとすると、正規化エコー信号は、ラプラス変換で与えられる。

【数 3 7】

$$E(b) = \int_0^{\infty} P(D) e^{-bD} dD \quad (30)$$

$P(D)$ の分布は、平均値

10

【数 3 8】

$$\bar{D} = \int_0^{\infty} D P(D) dD \quad (31)$$

および中心モーメント

【数 3 9】

$$\mu_m = \int_0^{\infty} (D - \bar{D})^m P(D) dD \quad (32)$$

によって完全に決定される。

20

【0031】

2 次中心モーメントは、分散 $\mu_2 = \sigma^2$ を与え、3 次中心モーメント μ_3 は、分布 $P(D)$ の歪度または非対称性を与える。一方、エコー強度は、次のようにキュムラント展開 (Friskén, B. (2001 年), 「Revisiting the method of cumulants for the analysis of dynamic light-scattering data」, Appl Optics 40) として表すことができる。

【数 4 0】

$$\ln E = -\bar{D}b + \frac{\mu_2}{2} b^2 - \dots \quad (33)$$

30

したがって、単一指数関数的減衰からの 1 次偏差は、 $P(D)$ の分散によって与えられる。

【0032】

軸対称性を有する拡散テンソル、すなわち $\mu_1 = D$ かつ $\mu_2 = \mu_3 = D$ と、テンソルの主拡散軸の配向の等方性分布とを仮定すると、エコー信号 $E(b)$ およびそれに対応する分布 $P(D)$ は、単純な形式で書くことができる。シングル P G S E 実験の場合には、単一の拡散符号化方向を用いて、この分布は、

【数 4 1】

$$P(D) = \frac{1}{2\sqrt{(D - D_{\perp})(D_{\parallel} - D_{\perp})}} \quad (34)$$

40

で与えられ、その平均および分散は、

【数 4 2】

$$\bar{D} = \frac{D_{\parallel} + 2D_{\perp}}{3}$$

および

50

【数 4 3】

$$\mu_2 = \frac{4}{45} (D_{\parallel} - D_{\perp})^2 \quad (35)$$

である。シングル P G S E のエコー減衰は、

【数 4 4】

$$E(b) = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \frac{e^{-bD_{\perp}}}{\sqrt{b(D_{\parallel} - D_{\perp})}} \operatorname{erf}\left(\sqrt{b(D_{\parallel} - D_{\perp})}\right) \quad (36)$$

で与えられる。

10

【0 0 3 3】

直交する符号化勾配を有するダブル P G S E では、分布 P (D) は、

【数 4 5】

$$P(D) = \frac{1}{\sqrt{(D_{\parallel} + D_{\perp} - 2D)(D_{\parallel} - D_{\perp})}} \quad (37)$$

で与えられ、シングル P G S E の場合と同じ平均値を有するが、分散は小さく、

【数 4 6】

$$\mu_2 = \frac{1}{45} (D_{\perp} - D_{\parallel})^2 \quad (38) \quad 20$$

である。シングル P G S E の場合と同様に、ダブル P G S E でも、エコー減衰は、多成分減衰を呈する。

【数 4 7】

$$E(b) = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \frac{e^{-b\frac{D_{\perp}+D_{\parallel}}{2}}}{\sqrt{b\frac{D_{\perp}-D_{\parallel}}{2}}} \operatorname{erf}\left(\sqrt{b\frac{D_{\perp}-D_{\parallel}}{2}}\right) \quad (39)$$

ランダムに配向する異方性領域では、非等方性拡散強調は、拡散係数の比較的広い分布をもたらすが、ダブル P G S E で測定したときには、シングル P G S E の場合と比較して 4 分の 1 に減少する。一方、等方性強調は、

30

【数 4 8】

$$P(D) = \delta\left(D - \frac{D_{\parallel} + 2D_{\perp}}{3}\right) \quad (40)$$

をもたらし、

$$\mu_2 = 0 \quad (41)$$

であり、単一指数関数的信号減衰は

【数 4 9】

$$E(b) = e^{-b\bar{D}} \quad (42)$$

40

である。

【0 0 3 4】

分散 μ_2 は、形態 (3 3) の関数をエコー減衰データのあてはめに適用することによって推定することもできる。ただし、ランダムに配向する異方性領域の場合には、(3 6) のキュムラント展開の収束が遅いので、エコー減衰 (3 6) を十分に記述するためにはいくつかのキュムラントが必要になることもある。あるいは、分布 (3 4) を、ガンマ分布

【数 5 0】

$$P(D) = D^{\alpha-1} \frac{e^{-D/\beta}}{\Gamma(\alpha)\beta^\alpha} \quad (43)$$

で近似してもよい。ここで、 α は、形状パラメータと呼ばれるものであり、 β は、スケール・パラメータと呼ばれるものである。ガンマ分布では、平均拡散率は、

【数 5 1】

$$\bar{D} = \alpha \cdot \beta$$

10

で与えられ、分散は、 $\mu_2 = \alpha \cdot \beta^2$ で与えられる。ガンマ分布は、効率的なあてはめ関数である。これら 2 つのパラメータを用いると、等方性寄与および異方性寄与の両方を有する広範囲の拡散分布をとらえることができる。ガンマ関数のラプラス変換は、単純な解析形態をとるので都合である。

【数 5 2】

$$E(b) = (1 + b\beta)^{-\alpha} = \left(1 + b \frac{\mu_2}{\bar{D}}\right)^{-\frac{\bar{D}^2}{\mu_2}} \quad (44)$$

【0 0 3 5】

20

関数 (44) を等方性拡散強調エコー減衰にあてはめることによって得られる分散 μ_2^{iso} は、等方性拡散寄与に関係する。これは、この分散が、純粋な微視的に異方性の系では等方性強調で消滅することが予想されるからである (数式 4 1 参照)。非等方性強調データに同じあてはめ手続きを施すと、等方性寄与および異方性寄与の両方による分散 μ_2 が得られる。その差 $\mu_2 - \mu_2^{iso}$ は、全ての拡散寄与が等方性であると消滅するので、微小異方性の測度となる。一方、平均拡散率

【数 5 3】

$$\bar{D}$$

30

は、等方性強調データおよび非等方性強調データの両方で同じになると予想される。したがって、その差 $\mu_2 - \mu_2^{iso}$ は、数式 (44) を等方性強調データ・セットおよび非等方性強調データ・セットにあてはめるときに、それぞれ μ_2^{iso} および μ_2 をフリー・フィット・パラメータとして用い、一方で共通のパラメータ

【数 5 4】

$$\bar{D}$$

を両データ・セットのあてはめに使用することによって得られる。

【0 0 3 6】

40

差 $\mu_2 - \mu_2^{iso}$ ならびに

【数 5 5】

$$\bar{D}$$

が、次のように、微視的な異方性度 (μ_{FA}) の新たな測度となる。

【数 5 6】

$$\mu_{FA} = \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{\mu_2 - \mu_2^{iso}}{\mu_2 - \mu_2^{iso} + 2\bar{D}^2/5}} \quad (45)$$

50

μ_{FA} は、拡散が局所的に純粋に異方性であり、同じ固有値を有するランダムに配向する軸対称な拡散テンソルによって決定されるときに、 μ_{FA} の値が、確立された FA の値に対応するように定義される。数式 (45) は、 $\mu_{FA} = FA$ (27) と設定し、

【数 57】

$$\mu_2 - \mu_2^{iso} = \mu_2$$

と仮定し、固有値 D および D を

【数 58】

$$\overline{D}$$

10

および μ_2 (数式 35 参照) を用いて表すことによって得られる。1次元曲線拡散の場合には、 $D > D$ であるときに、 $\mu_{FA} = FA = 1$ となり、2次元曲線拡散の場合には、 $D < D$ であるときに、

【数 59】

$$\mu_{FA} = FA = 1/\sqrt{2}$$

20

となる。

【0037】

数式 (45) の差 $\mu_2 - \mu_2^{iso}$ は、等方性拡散成分が存在するときでも微小異方性の定量化が可能であることを保証する。例えば球状細胞など、非ガウス制約拡散によって特徴付けられる等方性制約は、 μ_2 および μ_2^{iso} の両方を同じ量だけ相対的に増大させ、それにより等方性寄与の量とは無関係な差 $\mu_2 - \mu_2^{iso}$ を提供するものと予想される。非ガウス寄与の量は、例えば、比

【数 60】

$$\sqrt{\mu_2^{iso}} / \overline{D}$$

30

として定量化することもできる。

【0038】

有限配向散乱を有する異方性拡散では、すなわち局所拡散テンソルが完全にランダムな配向ではないときには、

【数 61】

$$\overline{D}$$

40

および $\mu_2 - \mu_2^{iso}$ は、非等方性拡散強調実験の勾配配向に依存することが予想される。さらに、勾配配向に依存し、非等方性拡散強調実験の初期エコー減衰で与えられる見かけの拡散係数 (ADC) の分散、すなわちボリューム強調平均拡散率は、有限配向散乱を示すことがある。したがって、等方性強調実験と組み合わせた、多指数関数的である可能性がある減衰を検出するための b 値の範囲で実行される拡散テンソルおよび拡散とがりテンソルの測定と同様のいくつかの方向で実行された非等方性強調実験は、微小異方性に関する追加の情報ならびに異方性領域の配向散乱に関する情報を生じることが予想される。

【0039】

数式 (44) は、適当な場合には、追加の項によって拡張することもできる。例えば、

50

脳の脳脊髄液（ＣＳＦ）の明白な信号寄与の影響は、数式（４４）に等方性ＣＳＦ拡散率 D_1 を有する単一指数関数項を追加することによって記述することができる。

【数６２】

$$E(b) = fe^{-bD_1} + (1-f) \left(1 + b \frac{\mu_2}{\bar{D}} \right)^{-\frac{\bar{D}^2}{\mu_2}} \quad (46)$$

ここで、 f は、追加信号寄与のフラクション（fraction）である。数式（４４）の代わりに数式（４６）を使用して、実験データをあてはめることもできる。

【００４０】

数式（４６）に示される拡張あてはめモデルを適用した場合には、平均拡散率

【数６３】

$$\bar{D}$$

、追加拡散寄与（ f ）、および追加寄与の拡散率（ D_1 ）は、等方性拡散強調データと非等方性拡散強調データとで等しくなるように制約される。

【００４１】

この方法は、数式（４６）のように、上記の段落で述べた解析に適用される数式（４４）の追加の項を使用することを含むことができる。数式（４６）は、２つの追加パラメータ、すなわち追加拡散寄与のフラクション（ f ）および追加寄与の拡散率（ D_1 ）を含む。このような例の１つとしては、人間の脳から得られるデータの解析が挙げられ、その場合には、数式（４６）の追加項は、脳脊髄液（ＣＳＦ）から得られる信号に割り当てることができる。数式（４６）のパラメータ

【数６４】

$$\bar{D}$$

は、この場合には、組織中の平均拡散率に割り当てられ、パラメータ D_1 は、ＣＳＦの拡散率に割り当てられることになる。このように、等方性拡散強調を使用して、ＣＳＦの寄与のない脳組織の平均拡散率を得ることができる

【００４２】

さらに、非等方性強調信号と等方性強調信号の比、またはそれらの対数から、異方性に関する有益な情報を得ることができる。例えば、中間的な b 値における非等方性強調信号と等方性強調信号の比を使用して、軸索突起による拡散制約効果による人間の脳組織における径方向（ D_{\perp} ）拡散率と軸方向（ D_{\parallel} ）拡散率の差を推定することもできる。これらの信号の比から微視的な異方性に関する情報を抽出することは、例えばＣＳＦによる高い拡散率を有する等方性成分がより高い b 値において抑制されるので、有利であることがある。このような信号比またはそこから得られる任意のパラメータを使用して、ＭＲＩのパラメータ・マップを生成する、またはＭＲ画像コントラストを生成することもできる。

【００４３】

図面の詳細な説明

図１から図６は、本発明による等方性拡散強調の様々な勾配変調方式の例を示す図である。図１から図６の全ての図において、以下が成立する。すなわち、Ａ）正規化デフエージング・マグニチュード $F(t)$ （実線）、正規化デフエージング・ベクトルの成分 $q_x/|q|$ （破線）、 $q_y/|q|$ （点線）、および $q_z/|q|$ （一点鎖線）。Ｂ）方位角 $\phi(t)$ 。Ｃ）正規化有効勾配ベクトルの成分 $g_x/|g|$ （破線）、 $g_y/|g|$ （点線）、および $g_z/|g|$ （一点鎖線）。なお、 180° ＲＦパルスをもつ場合、 $t = t_E/2$ で使った場合には、実際のハードウェア生成勾配は、時間 $t > t_E/2$ ではＣ）に示したものと比較して反転されることに留意されたい。Ｄ）数式（１６）による異方性強調寄与

は時間の関数であり、数式(16)の第1項は点線として示され、第2項は一点鎖線として示され、第3項は実線として示され、第4項は破線として示される。提案されている様々な勾配変調方式は、最初にデフェーシング・マグニチュード変調 $F(t)$ を選択した後に、対応する時間依存性方位角 $\phi(t)$ を計算し、その後、デフェーシング・ベクトルおよび勾配ベクトルの様々な成分を計算することによって構成されていた。この特定の例では、時間に依存しないマジック角度 ϕ_m および実験室軸の配向の選択により、有効勾配ベクトルおよびデフェーシング・ベクトルの z 成分が、それぞれ $|g(t)|$ および $F(t)$ に比例することに留意されたい。このことは、非等方性拡散強調の z 勾配が等方性拡散強調の z 勾配より

【数65】

10

$$\sqrt{3}$$

倍大きい場合には、3つの方向全ての勾配を利用する等方性拡散強調実験と、 z 方向の勾配しか利用しない非等方性拡散強調実験とで、等価な拡散強調値 b を実現することができることを示している。

【0044】

第1の例は、ほぼ一定の $F(t) = 1$ を有するPGSEシーケンス、すなわち拡散符号化間隔の最初と最後の短い z 勾配パルス($g_z / |g|$)を示す。勾配シーケンスは、 x 方向には正弦波勾配変調によって、また y 方向には余弦波変調で増強されて、等方性拡散強調を実現する。なお、通常のPGSE拡散実験と同様に、非等方性拡散強調は、 x 勾配および y 勾配がアクティブでないときに実現されることに留意されたい。この例では、 180° 再収束RFパルスを使用するときには、勾配変調は、間隔 $0 < t < t_E / 2$ および $t_E / 2 < t < t_E$ で同じになり、これは、例えば分光解像度を実現する応用分野など多くの応用分野で好ましい実施態様である。これは、勾配生成機器に非対称性が生じる可能性があるので有利であることもある。ただし、短い勾配パルスを使用すること、ならびに励起後、および 180° RFパルスを印加する場合にはその印加後に、余弦波勾配成分をその最大値まで素早く増大させ、 180° RFパルスを印加する場合にはその前にその値を素早くゼロまで減少させる必要があることが、応用分野によっては不利な実施態様となることもある。

20

30

【0045】

第2の例は、 z 方向に長い勾配パルスを有するPGSE、または等方性拡散強調のために x 方向および y 方向に勾配変調で増強された、一定の z 勾配(磁石の漂遊磁場によって得ることができる)のスピンのエコー実験としてみることもできる。第1の例と同様に、この場合も、勾配成分のいくつかを素早く増大させ、消滅させる必要がある場合があることが、不利となることがある。さらに、第1の例とは異なり、いくつかの勾配成分の変調は、間隔 $0 < t < t_E / 2$ および $t_E / 2 < t < t_E$ で同じにならない。

【0046】

以上および以下の説明に関しては、本発明によればマルチ・エコーの変形形態も言うまでもなく可能であることに言及すべきである。そうすれば、場合により、流れ/動きの補償および勾配生成機器において生じる非対称性の補償に有利になる可能性もある。

40

【0047】

例3から6では、全ての勾配成分およびデフェーシング成分に高調波勾配変調を利用している。これらの例は、用いるデフェーシング・マグニチュードの変化がより漸進的であることにより、最初の2つの例と比較して有利であることがある。ただし、これらの例では、間隔 $0 < t < t_E / 2$ および $t_E / 2 < t < t_E$ でいくつ間勾配成分の変調が同じでなくなってしまう。例3から5ではRFパルスの印加の直後および直前に勾配成分のいくつかを素早く増大および消滅させる必要があることがあるが、この状況は、第6の例では、全ての勾配成分が好都合に時間 0 、 $t_E / 2$ 、および t_E で消滅するので、より好まし

50

い。上記から理解されるように、本発明の 1 つの具体的な実施形態によれば、時間依存性正規化マグニチュード $F(t)$ は、時間の調和関数として選択される。ただし、図 1 および図 2 から分かるように、これは、当てはまらない場合には不可欠なものではないことに留意されたい。

【0048】

図 7 A から図 7 C には、様々な種類の材料について、等方性拡散強調および非等方性拡散強調についての b に対する信号減衰を示す概略図が示してある。図 7 では、以下が成立する。すなわち、A) 実線は、1 D および 2 D の曲線拡散（例えばそれぞれ逆六方相 H 2（チューブ）およびラメラ相 L（平面）の拡散）の非等方性拡散強調実験における減衰を表す。破線は、等方性拡散強調を有する対応する減衰である。等方性強調の初期減衰

10

$$(\overline{D})$$

は、非等方性拡散強調の場合と同じである。B) 70% が自由等方性拡散、30% が制約等方性拡散である系の減衰。この場合には、等方性拡散強調および非等方性拡散強調により、 b 範囲全体で同じ信号減衰が得られる。C) 70% が異方性拡散（2 D）、30% が制約等方性拡散である系の減衰。実線は、非等方性拡散強調に対応し、破線は、等方性拡散強調に対応する。初期減衰は、等方性拡散強調と非等方性拡散強調で同じであり、より高い b 値での減衰の間の偏差により、異方性の程度が明らかになる。

20

【0049】

図 8 A から図 8 C には、様々な種類の材料についての微視的な異方性の解析の実験結果が示してある。示してあるのは、等方性拡散強調（丸印）および非等方性拡散強調（バツ印）の

【数 6 7】

$$b\overline{D}$$

に対する正規化信号減衰である。実線は、等方性強調データおよび非等方性強調データで初期減衰（破線で示す）が等しいという制約下での実験データへの数式（44）の最適なあてはめを表す。全ての実験は、25℃で行われた。全ての実験において、信号強度は、水ピークの積分によって得た。A) 自由水。等方性拡散強調および非等方性拡散強調により得られたデータが重なり合い、単一指数関数的信号減衰を生じる。この解析は、

30

【数 6 8】

$$\overline{D}=2.2 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$$

および $\mu F A = 0$ を与える。B) 制約水拡散を有する水道水中のパン酵母（*J a s t b o l a g e t* AB、スウェーデン）から得た酵母菌細胞のサスペンション。等方性拡散強調および非等方性拡散強調により得られたデータが重なり合い、多指数関数的信号減衰を生じる。この解析は、

40

【数 6 9】

$$\overline{D}=1.4 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$$

および $\mu F A = 0$ を与える。C) 逆六方相に対応する極めて高い微視的な異方性を有するブルロニック系界面活性剤 E 5 P 6 8 E 6 で構成された液晶材料中の水の拡散。等方性拡散強調および非等方性拡散強調により得られたデータが、より高い b 値で発散し、非等方性拡散強調の場合には多指数関数的信号減衰を生じ、等方性拡散強調の場合には単一指数

50

関数的信号減衰を生じる。この解析は、
【数 7 0】

$$\overline{D}=4.8 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$$

および $\mu \text{ F A} = 1.0$ を与える。

【0050】

図 9 A および図 9 B には、モンテ・カルロ誤差解析の結果が、上記の開示による 1 D (点) および 2 D (丸) の曲線拡散について推定されたパラメータ

【数 7 1】

$$\overline{D}$$

(図 3 A) および $\mu \text{ F A}$ (図 3 B) の系統偏差および精度を示している。対応する標準偏差値を有する

【数 7 2】

$$D / \overline{D}$$

(図 3 A) と表示される正確な値

【数 7 3】

$$\overline{D}$$

に対する推定平均拡散率の比と、対応する標準偏差を有する推定 $\mu \text{ F A}$ 値 (図 3 B) とが、信号対雑音レベルが 30 である場合の最大減衰率

【数 7 4】

$$b_{\max} \overline{D}$$

の関数として、それぞれ点 / 丸および誤差バーで示してある。

【0051】

$\mu \text{ F A}$ の推定では、 b 値の最適な選択が重要である。 b 値の最適範囲を調査するために、図 9 A および図 9 B に示すモンテ・カルロ誤差解析が実行されている。エコー信号は、ランダムに配向された領域を有する 1 D および 2 D の曲線拡散の場合に 0 から b_{\max} の間の 16 個の等間隔の b 値の関数として生成した。上限の b_{\max} を変化させ、減衰率

【数 7 5】

$$b \overline{D}$$

は、1 D の場合と 2 D の場合で同じになるように選択した。信号は、非強調信号に対して決定した一定の信号対雑音比 $\text{SNR} = 30$ を有するライス・ノイズを受けた。等方性強調減衰データおよび非等方性強調減衰データを、本明細書に述べるプロトコルで解析して、パラメータ

【数 7 6】

$$\overline{D}$$

および $\mu \text{ F A}$ を得た。この解析を、所与の SNR を有する様々なシミュレート・ノイズ信

10

20

30

40

50

号を追加することによって1000回繰り返した。この手続きにより、図9Bにそれぞれ点/丸および誤差バーとして示す推定

【数77】

$$\overline{D}$$

および $\mu F A$ の平均および標準偏差が得られる。

【0052】

拡散強調 b の最適範囲は、 $\mu F A$ の解析の確度と精度の兼ね合いによって与えられ、平均拡散率に依存する。使用する最大 b 値が

【数78】

$$1/\overline{D}$$

未満である場合には、 $\mu F A$ は、過小評価される傾向があり、

【数79】

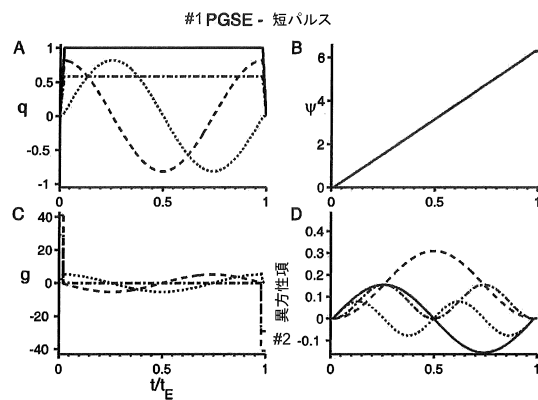
$$1/\overline{D}$$

より大きい最大 b 値では、 $\mu F A$ は、過大評価される傾向がある。一方、特に b の最大値が小さすぎると、ノイズに対する感度が高くなることにより、 $\mu F A$ の確度が損なわれる。図9Bを参照されたい。

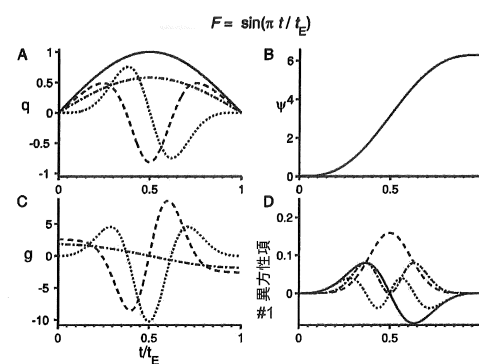
10

20

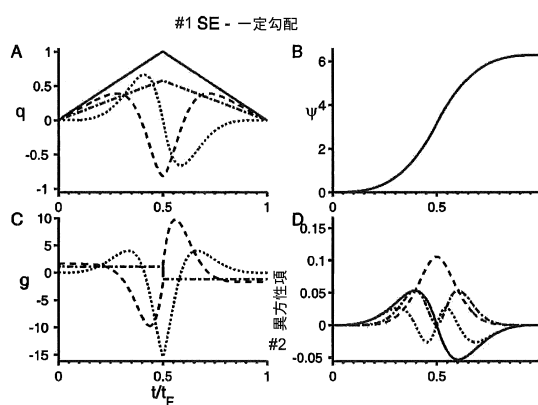
【図1】



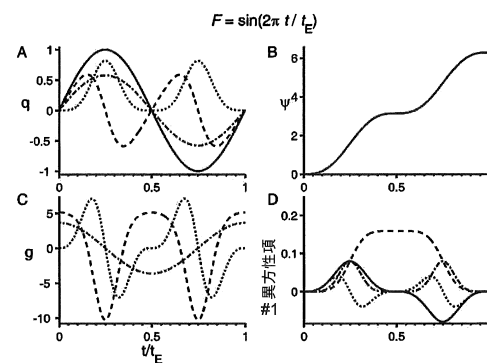
【図3】



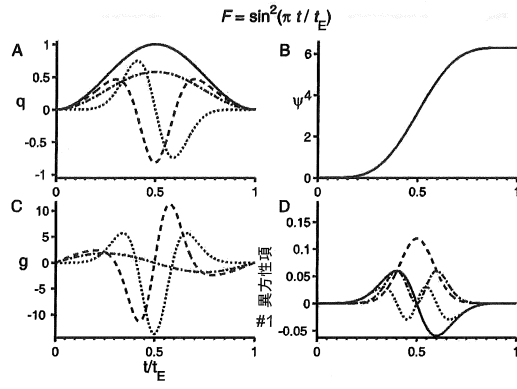
【図2】



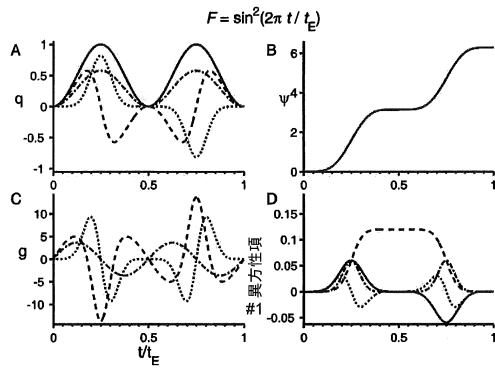
【図4】



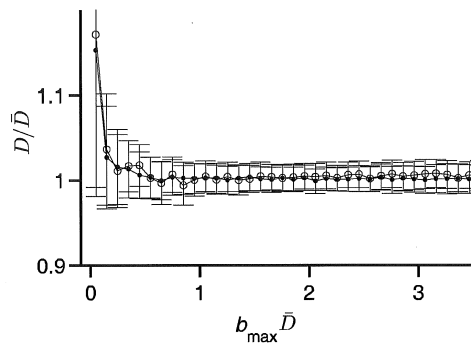
【図 5】



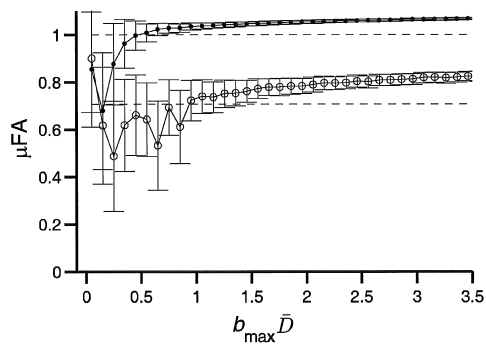
【図 6】



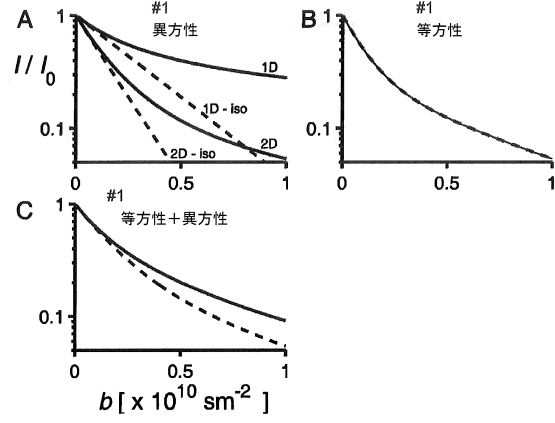
【図 9 A】



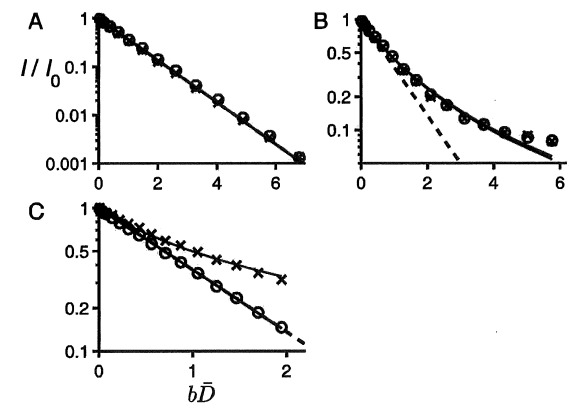
【図 9 B】



【図 7】



【図 8】



フロントページの続き

(72)発明者 ラシック サーモ
スウェーデン王国 S - 2 2 4 7 9 ルンド エルゲーホー 1 3 0 5 ネヴァースヴェーゲン
3 3

(72)発明者 ニルソン マルクス
スウェーデン王国 S - 2 3 8 4 1 オクシア エヌペー フェールズ ヴェーグ 3 3

審査官 松本 隆彦

(56)参考文献 特開2008 - 136871 (JP, A)
特表2003 - 500137 (JP, A)
特表2009 - 524830 (JP, A)
特開2004 - 081657 (JP, A)
米国特許第06288540 (US, B1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 B 5 / 0 5 5
G 0 1 R 3 3 / 5 6 3