

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6147349号
(P6147349)

(45) 発行日 平成29年6月14日 (2017. 6. 14)

(24) 登録日 平成29年5月26日 (2017. 5. 26)

(51) Int. Cl.

F I

GO 1 N 24/10 (2006. 01)

GO 1 N 24/10 5 1 O Y

GO 1 R 33/385 (2006. 01)

GO 1 N 24/06 5 1 O Y

GO 1 R 33/32 (2006. 01)

GO 1 N 24/02 5 3 O Z

請求項の数 23 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願2015-533591 (P2015-533591)
 (86) (22) 出願日 平成25年9月26日 (2013. 9. 26)
 (65) 公表番号 特表2015-530581 (P2015-530581A)
 (43) 公表日 平成27年10月15日 (2015. 10. 15)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/070136
 (87) 国際公開番号 W02014/049093
 (87) 国際公開日 平成26年4月3日 (2014. 4. 3)
 審査請求日 平成28年5月17日 (2016. 5. 17)
 (31) 優先権主張番号 1217228. 4
 (32) 優先日 平成24年9月26日 (2012. 9. 26)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 513204609
 ベブリク・ナムローゼ・フェンノートシャ
 ップ
 P E P R I C N V
 ベルギー、ペー 3 0 0 1 ルーヴァン、カ
 ペルドリーフ 7 5 番
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100125874
 弁理士 川端 純市
 (72) 発明者 ギョーム・クレヴクール
 ベルギー、ペー 9 0 5 0 レデベルフ、ハ
 ルモニーストラート 9 番

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 粒子分布を決定する方法及びシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

粒子分布を含む対象物の電子常磁性共鳴 (E P R) 測定データに基づき、上記対象物における上記粒子分布の再構成物を決定するためのシステム (1 0 0) であって、

上記システム (1 0 0) は、

- 研究対象である上記対象物の電子常磁性共鳴測定データを取得するためのデータ取得手段 (1 1 0) と、
- 上記電子常磁性共鳴測定データから上記粒子分布の再構成物を導出する数値逆問題を解くための数値モデルを適用することにより、上記取得されたデータを処理するためのプロセッサ (1 2 0) と、
- 上記導出された粒子分布の再構成物に基づくデータを出力するための出力手段 (1 3 0) とを備えるシステム (1 0 0)。

【請求項 2】

上記プロセッサ (1 2 0) は粒子濃度プロファイルの再構成物を導出するように適合されている請求項 1 記載のシステム (1 0 0)。

【請求項 3】

上記プロセッサ (1 2 0) は、上記再構成された粒子分布の品質の尺度を決定するための品質決定手段 (1 2 2) を備える請求項 1 又は 2 記載のシステム (1 0 0)。

【請求項 4】

上記システム (1 0 0) は、上記再構成された粒子分布の品質の決定された尺度の関数

として、上記取得されたデータの処理を制御するための制御手段（１４０）をさらに備える請求項３記載のシステム（１００）。

【請求項５】

上記制御手段（１４０）は、数値モデルのパラメータを選択するためのパラメータ選択手段（１５０）を備える請求項４記載のシステム（１００）。

【請求項６】

上記パラメータ選択手段（１５０）は、上記再構成された粒子分布の品質の上記決定された尺度に依存して、上記数値モデルを用いて解かれた数値問題の１組の固有値を変更するように適合されている請求項５記載のシステム（１００）。

【請求項７】

上記システム（１００）は、品質決定手段（１２２）を備えるフィードバックループを備え、

上記フィードバックループは、上記対象物の別の電子常磁性共鳴測定データを取得するように上記システムを制御するように適合されている請求項３～６のうちの１つに記載のシステム（１００）。

【請求項８】

上記データ取得手段は、ＥＰＲ測定データを測定するためのＥＰＲ測定システム（２００）を備え、

上記フィードバックループは、変更された測定条件で上記対象物の別の測定データを取得するように上記ＥＰＲ測定システム（２００）を制御するように適合されている請求項

【請求項９】

上記フィードバックループは、別のＥＰＲ測定データを取得するように上記データ取得手段（１１０）を制御するように適合されている請求項７又は８記載のシステム（１００）。

【請求項１０】

上記フィードバックループは、上記対象物に関してＥＰＲシステム（２００）の磁界の異なる相対位置もしくは追加の相対位置においてサンプリングされた、又は、上記対象物に印加された異なる勾配磁界もしくは追加の勾配磁界を用いてサンプリングされた、又は、サンプルにわたって異なる空間的サンプリング点分布を用いてサンプリングされた、上記対象物の別のＥＰＲ測定データを取得するように上記データ取得手段（１１０）を制御するように適合されている請求項９記載のシステム（１００）。

【請求項１１】

対象物の電子常磁性共鳴データを取得するためのシステム（２００）であって、請求項１～１０のうちの１つに記載の、対象物における粒子分布の再構成物を決定するためのシステム（１００）を備えるシステム（２００）。

【請求項１２】

粒子分布を含む対象物の電子常磁性共鳴（ＥＰＲ）測定データに基づき、上記対象物における上記粒子分布の再構成物を決定するための方法（３００）であって、

上記方法（３００）は、

- 研究対象である上記対象物の電子常磁性共鳴測定データを取得すること（３１０）と、
- 上記電子常磁性共鳴測定データから上記粒子分布の再構成物を導出する数値逆問題を解くための数値モデルを適用することにより、上記取得されたデータを処理すること（３２０）と、
- 上記導出された粒子分布の再構成物に基づくデータを出力すること（３３０）とを含む方法（３００）。

【請求項１３】

上記処理することは、粒子濃度プロファイルの再構成物を導出することを含む請求項１２記載の方法。

【請求項１４】

上記処理することは、上記再構成された粒子分布の品質の尺度を決定することを含む請求項 1 2 又は 1 3 記載の方法。

【請求項 1 5】

上記方法は、上記再構成された粒子分布の品質の上記決定された尺度の関数として、上記取得されたデータの処理を制御することを含む請求項 1 2 ~ 1 4 のうちの 1 つに記載の方法。

【請求項 1 6】

上記制御することは、数値モデルのパラメータを選択することを含む請求項 1 5 記載の方法。

【請求項 1 7】

上記選択することは、上記再構成された粒子分布の品質の上記決定された尺度に依存して、上記数値モデルを用いて解かれた数値問題の 1 組の固有値を変更することを含む請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 1 8】

上記方法は、上記再構成された粒子分布の品質の上記決定された尺度に基づいて、上記対象物の別の電子常磁性共鳴測定データを取得することを含む請求項 1 4 ~ 1 7 のうちの 1 つに記載の方法。

【請求項 1 9】

上記方法は、変更された測定条件で上記対象物の別の測定データを取得することを含む請求項 1 8 記載の方法。

【請求項 2 0】

上記方法は、別の E P R 測定データを取得するようにデータ取得手段を制御することを含む請求項 1 8 又は 1 9 記載の方法。

【請求項 2 1】

上記方法は、上記対象物に関して E P R システムの磁界の異なる相対位置もしくは追加の相対位置においてサンプリングされた、又は、上記対象物に印加された異なる勾配磁界もしくは追加の勾配磁界を用いてサンプリングされた、又は、サンプルにわたって異なる空間的サンプリング点分布を用いてサンプリングされた、上記対象物の別の E P R 測定データを取得することを含む請求項 2 0 記載の方法。

【請求項 2 2】

コンピュータプログラムが処理装置に実装されたとき、請求項 1 2 ~ 2 1 のうちの 1 つに記載の方法を実行するためのコンピュータプログラム。

【請求項 2 3】

請求項 2 2 記載のコンピュータプログラムを備える記憶媒体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は電子常磁性共鳴の分野に関する。より具体的には、本発明は、電子常磁性共鳴測定データに基づいて対象物における粒子分布データを再構成する方法及びシステムと、それに基づいたコンピュータ関連の態様とに関し、また、本発明は、そのような再構成システムを備える電子常磁性共鳴システムに関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

診断及び治療の目的で、磁気ナノ粒子がますます応用されるようになっている。それらは、10 から数百ナノメートルの範囲にわたる制御可能なサイズ、高い飽和磁化、及び超常磁性のふるまいを含む、一組の興味深い物理的性質を示す。それらの小さなサイズは、循環する血液又はリンパ液と血管壁の残りとの間のインターフェースを形成する内皮壁に浸透し、さらに細胞膜と交差することを可能にする。粒子の表面のカスタム機能化によって、それらは、(細胞又は分解された細胞外マトリックス分子のような) 定義された生物学的存在に選択的に結合し、標的治療のために薬物又は治療用 DNA を送達することがで

10

20

30

40

50

きる。

【0003】

制御された外部磁界を印加することによって、ナノ粒子に対して機械的力を加えてそれらを特定位置にガイドし、それらをそこに保持し、薬物を放出すること（磁気薬物ターゲティング、磁気遺伝子トランスフェクション）のような複数の異なる動作を磁気粒子に対して行うことが可能であり、具体的には、磁気ナノ粒子を加熱すること（磁気ハイパーサーミア）、粒子の環境における局所磁界を変化させること（MRI造影剤、磁気細胞ラベリング）、外部から読み出し可能な特定の磁気信号を生成すること（磁気ナノ粒子イメージング（画像化））、などを行うことが可能である。すべてのアプリケーションは、適合性、患者の安全性、及び有効性を増大させるうえで、磁気ナノ粒子分布についての定量的知識から利益を得るであろう。文献によればいくつかの提案が行なわれているが、現時点では、磁気ナノ粒子イメージングのための非侵入性の定量的技術は確立されていない。第1の提案は磁性粒子イメージング（Magnetic Particle Imaging：MPI）であり、これは、非常に高い速度で磁気粒子のイメージングを行うことができるが、磁気ナノ粒子の濃度を定量的に決定することができない。本技術は、非特許文献1においてグライヒ（Gleich）及びヴァイツェネッカー（Weizenecker）によって示唆された。MPIの原理は粒子の磁化曲線の非線形性に基づく。振動磁界にさらされているとき、応答する磁化のスペクトルはベース周波数だけでなく高調波も含み、これらはイメージングのために利用される。

10

【0004】

1つの代替方法は、非特許文献2においてフリン（Flynn）及びブライアント（Bryant）によって提案される磁気緩和時間測定法（magnetorelaxometry measurements）を使用することである。磁気ナノ粒子は外部磁界を用いて活性化することができ、この場合、超常磁性ナノ粒子の単一領域は局所磁界と整列されている。外部磁界をオフしたとき、磁気緩和が生じ、その後、2つの異なる緩和過程が生じる（ブラウン及びニール）。異なる位置における粒子から生じる磁界は、超電導量子干渉素子（superconducting quantum interference devices：SQUIDS）のような高感度の磁界センサを用いて測定することができる。

20

【0005】

テーヘルス（Teughels）及びファエス（Vaes）によって開発され、特許文献1においてテーヘルス及びファエスによって述べられているような電子常磁性共鳴（electron paramagnetic resonance：EPR）及びパルスEPR検出は、粒子の濃度を検出することができる。単一ボクセルにおける濃度の定量化は、非特許文献3においてガマラ（Gamarra）によって報告された。EPR測定から開始して磁気ナノ粒子の正確な空間的再構成を行う余地が残っている。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】国際公開第2010/037800号

【特許文献2】国際公開第2010/037801号

【特許文献3】国際出願PCT/EP2012/055042号

【特許文献4】英国特許出願第1104758.6号明細書

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Gleich and Weizenecker, Nature 435, pp 1214-1217, 2005

【非特許文献2】Flynn and Bryant, Physics in Medicine and Biology 50, 1273-1293, 2005

【非特許文献3】Gamarra, International journal of Nanomedicine 5, pp 203-211, 20

10

【発明の概要】

50

【発明が解決しようとする課題】**【0008】**

本発明の実施形態の目的は、電子常磁性共鳴（EPR）効果の測定を用いて磁気ナノ粒子を空間的に再構成する効率的な方法及びシステムを提供することにある。

【課題を解決するための手段】**【0009】**

本発明の実施形態の利点は、空間中の単一点における測定から開始して空間中の複数の異なる点における磁気ナノ粒子の濃度の値を決定することを可能にする方法及びシステムが提供されるということにある。

【0010】

本発明の実施形態の利点は、逆問題の解決に基づくシステム及び方法が提供され、それによって、モデルは濃度分布を正しく解釈し、その結果、より正確な粒子分布データが得られるということにある。

【0011】

この目的は、本発明の実施形態のシステム及び方法によって達成される。

【0012】

本発明は、粒子分布を含む対象物の電子常磁性共鳴（EPR）測定データに基づき、上記対象物における上記粒子分布の再構成物を決定するためのシステムに関する。上記システムは、研究対象である上記対象物の電子常磁性共鳴測定データを取得するためのデータ取得手段と、上記電子常磁性共鳴測定データから上記粒子分布の再構成物を導出する数値逆問題を解くための数値モデルを適用することにより、上記取得されたデータを処理するためのプロセッサと、上記導出された粒子分布の再構成物に基づくデータを出力するための出力手段とを備える。本発明の実施形態の利点は、対象物における粒子分布を正確に決定できるということ、すなわち、分布の形状及び空間中の様々な点における濃度の値を取得できるという意味で対象物における粒子の正確な定量的画像を取得できるということにある。

【0013】

処理手段は粒子濃度プロファイルの再構成物を導出するように適合されていてもよい。本発明の実施形態の利点は、対象物における粒子分布だけでなく、与えられた位置における粒子の量を表す濃度プロファイルも正確に取得できるということにある。

【0014】

処理手段は、上記再構成された粒子分布の品質の尺度を決定するための品質決定手段を備えてもよい。本発明の実施形態の利点は、再構成された粒子分布の品質を決定して出力できるということにある。後者のものは、例えば、取得された結果のより正確な解釈を可能にする。

【0015】

上記システムは、上記再構成された粒子分布の品質の決定された尺度の関数として、上記取得されたデータの処理を制御するための制御手段をさらに備えてもよい。本発明の実施形態の利点は、最低の品質要件を達成できる予め決められた品質を達成するために、再構成された粒子分布の品質を微調整できるということにある。

【0016】

上記制御手段は、数値モデルのパラメータを選択するためのパラメータ選択手段を備えてもよい。本発明の実施形態の利点は、微調整が、数値モデリングを調節することを含み、これにより、最良の再構成物を決定するための内部最適化ループを可能にするということにある。上記パラメータ選択手段は、上記再構成された粒子分布の品質の上記決定された尺度に依存して、上記数値モデルを用いて解かれた数値問題の1組の固有値を変更するように適合されていてもよい。本発明の実施形態の利点は、処理装置によって数値モデルの自動化された及び/又は自動的な最適化を行うことができ、これにより、再構成された粒子分布を良好な方法で、又は改善された方法で、それどころか最適な方法で導出することを可能にするということにある。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 7 】

上記システムは、品質決定手段を備えるフィードバックループを備えてもよく、上記フィードバックループは、上記対象物の別の電子常磁性共鳴測定データを取得するように上記システムを制御するように適合されている。電子常磁性共鳴測定データを変更することは、代替の入力データを要求することを含んでもよく、又は、自動化された及び／又は自動的な方法で実行可能である。上記データ取得手段は、EPR測定データを測定するためのEPR測定システムを備えてもよく、上記フィードバックループは、変更された測定条件で上記対象物の別の測定データを取得するように上記EPR測定システムを制御するように適合されている。本発明の実施形態の利点は、システムが、改善された粒子分布の再構成物を取得することを可能にする改善された測定条件を、例えば自動化された及び／又は自動的な方法であるがそれに制限されない方法で実装することを可能にするということにある。

10

【 0 0 1 8 】

上記フィードバックループは、別のEPR測定データを取得するように上記データ取得手段を制御するように適合されていてもよい。本発明の実施形態の利点は、予め決められた、例えば所望の再構成物の品質が達成されないとき、必要な測定入力を調節することを可能にするシステムが提供されるということにある。

【 0 0 1 9 】

上記フィードバックループは、上記対象物に関してEPRシステムの磁界の異なる相対位置もしくは追加の相対位置においてサンプリングされた、又は、上記対象物に印加された異なる勾配磁界もしくは追加の勾配磁界を用いてサンプリングされた、又は、サンプルにわたって異なる空間的サンプリング点分布を用いてサンプリングされた、上記対象物の別のEPR測定データを取得するように上記データ取得手段を制御するように適合されていてもよい。最適な再構成物の品質を達成するように、EPR測定データの収集物を決定する異なるパラメータを調整することができる。

20

【 0 0 2 0 】

本発明は、さらに、対象物の電子常磁性共鳴データを取得するためのシステムに関し、上記システムは、上述したように対象物における粒子分布の再構成物を決定するためのシステムを備える。

【 0 0 2 1 】

本発明は、粒子分布を含む対象物の電子常磁性共鳴(EPR)測定データに基づき、上記対象物における上記粒子分布の再構成物を決定するための方法に関する。上記方法は、研究対象である上記対象物の電子常磁性共鳴測定データを取得することと、上記電子常磁性共鳴測定データから上記粒子分布の再構成物を導出する数値逆問題を解くための数値モデルを適用することにより、上記取得されたデータを処理することと、上記導出された粒子分布の再構成物に基づくデータを出力することを含む。

30

【 0 0 2 2 】

上記処理することは、粒子濃度プロファイルの再構成物を導出することを含んでもよい。

【 0 0 2 3 】

上記処理することは、上記再構成された粒子分布の品質の尺度を決定することを含んでもよい。

40

【 0 0 2 4 】

上記方法は、上記再構成された粒子分布の品質の上記決定された尺度の関数として、上記取得されたデータの処理を制御することを含んでもよい。

【 0 0 2 5 】

上記制御することは、数値モデルのパラメータを選択することを含んでもよい。

【 0 0 2 6 】

上記選択することは、上記再構成された粒子分布の品質の上記決定された尺度に依存して、上記数値モデルを用いて解かれた数値問題の1組の固有値を変更することを含んでも

50

よい。

【0027】

上記方法は、上記再構成された粒子分布の品質の上記決定された尺度に基づいて、上記対象物の別の電子常磁性共鳴測定データを取得することを含んでもよい。

【0028】

上記方法は、変更された測定条件で上記対象物の別の測定データを取得することを含んでもよい。

【0029】

上記方法は、別のEPR測定データを取得するようにデータ取得手段を制御することを含んでもよい。

10

【0030】

上記方法は、上記対象物に関してEPRシステムの磁界の異なる相対位置もしくは追加の相対位置においてサンプリングされた、又は、上記対象物に印加された異なる勾配磁界もしくは追加の勾配磁界を用いてサンプリングされた、又は、サンプルにわたって異なる空間的サンプリング点分布を用いてサンプリングされた、上記対象物の別のEPR測定データを取得することを含んでもよい。

【0031】

本発明は、さらに、上述したシステムを用いて、又は上述した方法を用いて取得された画像又は容積測定画像に関する。

【0032】

20

本発明は、さらに、処理装置上で実施されたとき、上述した方法を実行するためのコンピュータプログラム製品に関する。

【0033】

本発明は、さらに、上述したコンピュータプログラム製品を備えるデータキャリア又はそのネットワーク上での送信に関する。

【0034】

本発明の特定の態様及び好ましい態様は、添付の独立請求項及び従属請求項に記載される。従属請求項の特徴は、独立請求項の特徴及び適切であれば他の従属請求項の特徴と組み合わせられてもよく、特許請求の範囲において明示的に記載されたものだけではない。本発明の上述の態様及び他の態様は、以下に説明された1つ又は複数の実施形態から明らかになり、また、それらの実施形態を参照して解明される。

30

【図面の簡単な説明】

【0035】

【図1】本発明の実施形態に係る例示的なシステムの概略表現を示す図である。

【図2】図1に示した分布再構成物手段を備える電子常磁性共鳴測定システムを示す図である。

【図3】本発明の実施形態に係る、対象物における粒子分布を再構成する例示的な方法のステップの概要を示す図である。

【図4】本発明の実施形態に係る、対象物における粒子分布を再構成する方法に適用可能な逆モデリングステップの例を示す図である。

40

【図5】、本発明の実施形態に係る機能を示すシミュレーションで使用される、ある容積中の想定された濃度を示す図である。

【図6】本発明の実施形態に係る機能を示すシミュレーションで使用される、異なる濃度値及び電界強度の場合の校正機能を示す。

【図7】本発明の実施形態に係る機能を示すシミュレーションで使用される、1つの方向において印加される1組の異なる勾配磁界の例を示す図である。

【図8】図6に示す校正関数を用いて線形の正味の影響が得られることを示す図である。

【図9】図5～図8の条件下で、ある濃度の場合の正味の影響の測定値を示す。

【図10】本発明に係る方法の実施形態の機能を示す、再構成された濃度プロファイルを示す図である。

50

【図 1 1】本発明の実施形態の特徴を示す例で使用され、図示した例では正の X Y 軸に沿ってサンプルの移動が行われる実験セットアップを示す図である。

【図 1 2】図 1 1 に示す状況の場合で測定された応答関数を示す図である。

【図 1 3】本発明の実施形態の特徴を示す例で使用される、自然な応答関数を示す図である。

【図 1 4 A】本発明の実施形態の機能を示す、実施された測定及びシミュレーションされた測定の比較を示す図である。

【図 1 4 B】本発明の実施形態の機能を示す、実施された測定及びシミュレーションされた測定の比較を示す図である。

【図 1 4 C】本発明の実施形態の機能を示す、実施された測定及びシミュレーションされた測定の比較を示す図である。

10

【図 1 4 D】本発明の実施形態の機能を示す、実施された測定及びシミュレーションされた測定の比較を示す図である。

【図 1 5】本発明の実施形態の特徴を示す例で使用される、1 mm の測定分解能及び 1 mm の再構成分解能の場合の固有値分布を示す図である。

【図 1 6】本発明の実施形態の特徴を示す、保持された 5 つの固有値の場合の再構成物の品質に対するノイズの影響を示す図である。

【図 1 7】本発明の実施形態の特徴を示す、実際の測定値、ノイズなしのシミュレーションされた測定値、及びノイズありのシミュレーションされた測定値の応答を示す図である。

20

【図 1 8】本発明の実施形態の特徴を示す、磁界に関する濃度の挿入及び除去をさらに考慮する測定値の包含を示す図である。

【図 1 9】固有値分布における図 1 4 に係る測定値の包含の影響を示す図である。

【図 2 0】本発明の実施形態の特徴を示す、再構成された濃度プロファイルにおいて使用される応答関数の影響を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0036】

図面は単に概要であり、限定するものではない。図面では、一部の構成要素のサイズは、説明の目的のための縮尺で誇張されることがあり、また、図示されないことがある。

【0037】

特許請求の範囲でのいかなる符号も範囲の限定として解釈されないものとする。

30

【0038】

異なる図面において、同じ符号は同じ又は同様の構成要素を参照する。

【0039】

本発明は、特定の実施形態に関して、ある図面を参照して説明されるだろう。しかし、本発明は、そのみに限定されず、特許請求の範囲によってのみ限定される。説明された図面は単に概要であり、限定するものではない。図面では、一部の構成要素のサイズは、説明の目的のための縮尺で誇張されることがあり、また、図示されないことがある。寸法及び相対寸法は、本発明の実際の具体化に対応しない。

【0040】

40

さらに、詳細な説明及び特許請求の範囲の用語「第 1」、「第 2」、などは、同様の構成要素を識別するために使用され、必ずしも、時間的、空間的、序列、又は他の任意の方法で、順序を記述するために使用されるのではない。このように使用された用語は適切な状況下で交換可能であること、及び、ここに説明された本発明の実施形態は、ここに説明又は図示されたものとは異なる順序の動作が可能であることは、理解されるべきである。

【0041】

さらに、詳細な説明及び特許請求の範囲の用語「上」、「下」、などは、説明目的で使用され、必ずしも、相対位置を記述するために使用されるのではない。このように使用された用語は適切な状況下で交換可能であること、及び、ここに説明された本発明の実施形態は、ここに説明又は図示されたものとは異なる向きの動作が可能であることは、理解さ

50

れるべきである。

【0042】

特許請求の範囲で使用した用語「備える」又は「含む」は、その後に列挙した手段に限定するように解釈されるべきでなく、それは他の構成要素あるいはステップを除外しないことに注意すべきである。従って、それは、言及したように記載した特徴、整数、ステップ、あるいは構成要素の存在を特定すると解釈されるが、1つ以上の他の特徴、整数、ステップ、あるいは構成要素、あるいはそのグループの存在もしくは追加を除外することを妨げない。従って、「手段A及びBを備える装置」という表現の範囲は、構成要素A及びBからのみ構成される装置に限定されるべきではない。それは、本発明に関して、装置の関連する構成要素がA及びBのみであることを意味する。

10

【0043】

この明細書の全体にわたって「1つの実施形態」あるいは「ある実施形態」と言及するとき、実施形態に関して説明された特定の特徴、構造、あるいは特性が本発明の少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味する。従って、この明細書の全体にわたる様々な場所において「1つの実施形態において」又は「ある実施形態において」という言い回しが現れることは、必ずしもすべて同じ実施形態に言及しているのではないが、そうである可能性もある。更に、特定の特徴、構造、あるいは特性は、本開示の1つ以上の実施形態から当業者には明らかになるように、任意の適切な方法において組み合わせられてもよい。

【0044】

同様に、本発明の例示の実施形態の詳細な説明において、開示を合理化し、本発明の様々な態様の1つ以上についての理解を援助する目的で、本発明の様々な特徴が、単一の実施形態、図面、あるいはその説明にまとめられているということは認識されるべきである。しかしながら、この開示の方法は、特許請求の範囲に記載された発明が各請求項において明示的に記載したものより多くの特徴を必要とする意図を反映しているとは解釈されるべきではない。むしろ、添付の特許請求の範囲が反映するように、本発明の態様は、前に開示した単一の実施形態のすべての特徴未満のものにある。従って、詳細な説明に続く特許請求の範囲は、これによって、各請求項が本発明の個別の実施形態として独自に成立するように、この詳細な説明に明示的に組み込まれる。

20

【0045】

更に、ここに説明されたいくつかの実施形態が他の実施形態に含まれた一部の特徴を含み、他の特徴を含んでいないが、異なる実施形態の特徴の組み合わせは、当業者によって理解されるように、本発明の範囲内にあり、かつ異なる実施形態を形成することを意図している。例えば、添付の特許請求の範囲において、特許請求の範囲に記載された実施形態のうちのどれも任意の組み合わせとして使用することができる。

30

【0046】

ここに提供される説明では、多数の特定の詳細事項が述べられる。しかしながら、本発明の実施形態はこれらの特定の詳細事項なしで実施されてもよいことが理解される。他の例において、この説明についての理解を不明瞭にしないようするために、公知の方法、構造、及び技術は詳細には示していない。

【0047】

本発明の実施形態では、常磁性を示す粒子を含むテスト対象である対象物に関する情報を収集するための方法及びシステムが提供される。これらの粒子は、例えば、塗布、混合、流し込みなどのような任意の適切な方法で導入されてもよい。より具体的には、収集された情報は、対象物において常磁性を示す粒子の分布に基づくか、又はそのような分布に関連する。常磁性を備える粒子は、1 nmから1000 nmの範囲の微小寸法、例えば直径を有する粒子を典型的には表す、ナノ粒子であってもよい。ナノ粒子又は磁性ナノ粒子は単磁区粒子であってもよい。粒子は、広い線幅を有する磁気粒子であってもよく、3 MHz以上、例えば3 MHzから400 MHzまでの範囲の輝線幅が参照されてもよい。中心線周波数の5%より大きく、例えば10%より大きく、例えば20%より大きい線幅、例えば半値全幅FWHMを有する粒子が参照されてもよい。本発明の実施形態は広い線幅

40

50

を有するスピンスystemに有利に適用可能であるが、本発明の実施形態はそれに限定せず、任意の線幅を有するスピンスystemに適用可能であり、すなわち、細い線幅を有するスピンスystemを含むことに注意すべきである。

【0048】

本発明に係る実施形態において研究対象である対象物に言及するとき、そのような対象物は無生物の対象物又は生物の対象物であってもよい。本発明をそれに限定するわけではないが、いくつかの実施形態では、対象物は、例えば動物又は人体のような生き物の身体であってもよい。本発明の実施形態に係る研究対象である対象物は、常磁性の対象物である。本発明の実施形態は、例えば常磁性の対象物とリンクされた細胞の定量化のための、生体外のテストにも使用可能である。本発明の実施形態は、高い感度及び精度で常磁性の対象物の分布を再構成することを可能にする。アプリケーションの例は3Dイメージングを含む。研究対象である対象物は、天然の常磁性の対象物であってもよく、又は、常磁性のナノ粒子のような常磁性の粒子を対象物に例えば塗布により追加することで少なくとも部分的に常磁性にされてもよい。塗布するステップは、研究対象である対象物の電子常磁性共鳴を検出するために本発明の実施形態に係る方法を適用する前に行われてもよい。

【0049】

第1の態様において、本発明は、対象物における粒子分布の再構成物を再構成又は決定するためのシステムに関する。そのような決定は、粒子の分布を含む対象物の電子常磁性共鳴(EPR)測定データに基づく。本発明に係る実施形態は、例えば、広い線幅を有する常磁性の粒子を検出することなどのための、すべてのタイプの電子常磁性共鳴(EPR)検出に使用可能であるが、本発明の実施形態はそれに限定されない。上記システムは、本発明の実施形態に係る再構成システムとも呼ばれ、研究対象である上記対象物の電子常磁性共鳴測定データを取得するためのデータ取得手段と、上記電子常磁性共鳴測定データから上記粒子分布の再構成物を導出する数値逆問題を解くための数値モデルを適用することにより、上記取得されたデータを処理するためのプロセッサと、上記導出された粒子分布の再構成物に基づくデータを出力するための出力手段とを備える。本発明の実施形態を限定するものではない例示によって、粒子分布、例えば濃度プロファイルを再構成するための例示的なシステムが、そのような実施形態の標準及びオプションの特徴を示す図1を参照して説明される。図1に示す再構成システム100は、電子常磁性共鳴測定データを取得するためのデータ取得手段110を備える。そのようなデータ取得手段は、以前に記録された電子常磁性共鳴測定データが受信されるときに経由する入力ポートピアであってもよい。代替として、そのようなデータ取得手段は、測定データを記録するための電子常磁性共鳴システムを含んでもよい。測定データ自体は、任意の適切な測定技術を用いて記録されたデータであってもよい。一例としては、特許文献1及び/又は特許文献2に記載されたような測定技術があり、又は、特に、例えば特許文献3又は特許文献4に記載されているような技術がある。

【0050】

上記システムはさらに処理手段120を備える。上述したように、そのような処理手段は、典型的には、上記電子常磁性共鳴測定データから上記粒子分布の再構成物を導出する数値逆問題を解くための数値モデルを適用することにより、上記取得されたデータを処理するように適合されてもよい。そのような数値モデルの実装の一例を後に説明する。しかしながら、実施形態はそれに限定されない。概して、数値モデリング技術は入力パラメータ値及び出力値を含む。この例において、入力典型的には粒子分布である一方、システムの出力は、センサにおけるシミュレーションされた信号である。数値逆問題は、この数値モデリングをそのように使用し、測定された信号に対応するパラメータ値を決定することを含む。1つの実施形態では、処理手段は、上記再構成された粒子分布の品質の尺度を決定させる品質決定手段122を備える。品質は、例えば、再構成物が測定値に一致するか接近する方法を表してもよい。

【0051】

上記システムは、対象物における粒子の粒子分布(例えば濃度プロファイル)に関する

情報を出力するための出力手段をさらに備える。いくつかの実施形態では、上記再構成システム 100 は、上記再構成物の品質の決定された尺度の関数として、上記取得されたデータの処理を制御するための制御手段をさらに備える。そのような制御は、例えば数値モデリングを調節することにより、プロセッサを制御するように適合されてもよい。数値モデリングを調節する 1 つの方法は、異なる数値モデリングパラメータを選択することであってもよく、従って、プロセッサはパラメータ選択手段を備えてもよい。異なる数値モデリングパラメータの選択は、予め決められた規則などにより、予め決められたアルゴリズム、ニューラルネットワーク、ルックアップテーブルに基づいて行われてもよい。調節の一例は、解くべき問題において使用される固有値の個数又は特定集合を選択することであってもよい。例えば、品質が不十分である場合、それに対処するために、使用される固有値の個数を増大するか減少してもよい。実装可能な規則の他の例は、測定された信号及びシミュレーションされた信号の間の差がある公差より小さいという条件、あるいは、以前の繰り返し回に比較されたある繰り返し回における粒子分布の差がある公差より小さいという条件を利用してもよい。一例では、差は、最小 2 乗差 (L_2 ノルム)、他のノルム、相関係数、などとして表すことができる。別の実施形態において、上記システムはフィードバックループを備え、品質の関数としてシステムを制御することは、再構成物処理自体のみに影響するのではなく、使用される測定データにも影響する。言い換えれば、上記制御システムは、上記対象物の別の電子常磁性共鳴測定データを取得するように上記システムを制御するように適合されてもよい。そのような別の電子常磁性共鳴測定データは、例えば、対象物のための変更された測定条件で記録された測定データを含んでもよい。そのような測定データは、例えば、上記対象物に関して EPR システムの磁界の異なる相対位置もしくは追加の相対位置においてサンプリングされた、又は、上記対象物に印加された異なる勾配磁界もしくは追加の勾配磁界を用いてサンプリングされた、又は、サンプルにわたって異なる空間的サンプリング点分布を用いてサンプリングされたデータであってもよい。

【0052】

本発明の 1 つの態様によれば、本発明はまた、上述した再構成システムを備える EPR システムに関する。EPR システム自体は、例えば、特許文献 1 及び / 又は特許文献 2 のうちのいずれかに記載のシステム、又は特に、特許文献 3 又は特許文献 4 に記載の技術であってもよい。

【0053】

別の態様では、本発明の実施形態は、対象物の電子常磁性共鳴 (EPR) 測定データに基づいて対象物における粒子分布の再構成物を再構成又は決定する方法に関する。再構成された分布は、対象物における粒子の濃度プロファイルであるか、又は当該プロファイルを提供してもよい。それによって予想される粒子分布は、上述したように、常磁性を備える粒子の分布である。本発明の実施形態に係る方法の異なるステップは、図 3 を参照してさらに説明されるが、本発明の実施形態はそれに限定されるものではない。1 つの実施形態に係る方法は、研究対象である対象物の電子常磁性共鳴測定データを取得 310 する第 1 のステップを含む。そのようにデータを取得することは、単に、入力ポートを介してデータを受信することを含んでもよい。代替として、データを取得することは、電子常磁性共鳴測定を行い、再構成システムにおいてそのデータを受信することを含んでもよい。上記方法は、上記電子常磁性共鳴測定データから上記粒子分布の再構成物を導出する数値逆問題を解くための数値モデルを適用することにより、上記取得されたデータを処理 320 することをさらに含む。

【0054】

図 4 に、数値逆問題を解くために数値モデルを適用する方法の例の概要を示す。典型的には、数値逆問題を解くことは、逆再構成物を適用し、それによって、取得された測定データに基づいて濃度が導出されるステップを含む。そのような逆モデルをどのように解決できるかについての理論的な説明は後述する。さらに、逆再構成を行うことに加えて、典型的には、いわゆる順方向モデルも適用され、それによって、決定された濃度から開始し

て、推定された測長結果が導出される。そのような順方向計算は、測定条件に関する情報を含む必要があり、現在の場合では、実行された E P R 測定値に基づいて濃度を導出することに関連することが可能である。

【 0 0 5 5 】

上記方法はさらに、上記導出された粒子分布の再構成物に基づくデータを出力すること 3 3 0 を含む。上記方法は、自動化して及び / 又は自動的に動作するように実装されてもよい。それは、プロセッサでは実装され、予め決められたアルゴリズムに基づいて、予め決められた規則及び / 又はルックアップテーブルを用いて、その処理のためのニューラルネットワークを利用してもよい。

【 0 0 5 6 】

本発明の少なくともいくつかの実施形態の利点は、再構成物の品質をモニタリングできるということにある。いくつかの実施形態において、再構成物の品質（あるいは品質を表す尺度 / メトリック）は、モニタリングされるだけでなく、取得された結果の正確な解釈を予想できるように予め決められた値に達するように調整される。要求された品質又は予想された品質が再構成物によって得られない場合、異なる動作が可能である。

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態において、内部フィードバックループがインストールされ、品質は、取得されたデータの処理を変更することで改善又は最適化することが可能である。後者は、ある数値モデルを使用することを含んでもよく、例えば、数値モデルなどを用いて解かれた数値問題の固有値集合を変更することで、使用される数値モデルを変更することを含んでもよい。

【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態では、予想された品質が得られない場合、対象物の別の電子常磁性共鳴測定データが取得又は使用される。次いで、上記方法は、変更された測定条件で上記対象物の別の測定データを取得することを含んでもよい。そのような別の E P R 測定データを取得することは、例えば、上記対象物に関して E P R システムの磁界の異なる相対位置もしくは追加の相対位置においてサンプリングされた、又は、上記対象物に印加された異なる勾配磁界もしくは追加の勾配磁界を用いてサンプリングされた、又は、サンプルにわたって異なる空間的サンプリング点分布を用いてサンプリングされた、上記対象物の別の E P R 測定データを取得することを含んでもよい。

【 0 0 5 9 】

他の特徴及びオプションのステップは、説明するように、電子常磁性共鳴測定値に基づいて粒子分布を再構成するためのシステムを参照して説明される構成要素の機能に対応してもよい。

【 0 0 6 0 】

1 つの態様において、本発明の実施形態はさらに、上記方法の少なくとも一部を実行するコンピュータで実装された方法、又は対応する計算プログラム製品に関する。そのような方法は、例えば汎用コンピュータのような計算システムで実装されてもよい。計算システムは、データを受信するための入力手段を備えてもよい。システムは、データ、例えば単磁区粒子の電子常磁性共鳴データを処理するためのデータプロセッサであるか、又は当該データプロセッサを備えてもよい。計算システムは、プロセッサ、例えば R O M 又は R A M を含むメモリシステム、例えば C D - R O M 又は D V D ドライブのような出力システム、又はネットワークを介して情報を出力するための手段を含んでもよい。例えばキーボード、ディスプレイ、ポインティングデバイス、入出力ポートなどのような従来のコンピュータ構成要素も含まれていてもよい。データバスに基づいてデータトランスポートが提供されてもよい。計算システムのメモリは、計算システムにおける実装されたときに上に説明した方法の標準的なステップ及びオプションで上に説明したオプションのステップの一部又はすべての実装をもたらす 1 組の命令を備えてもよい。従って、上記方法の一部又はすべてを実装する命令を含む計算システムは、従来技術の一部ではない。

【 0 0 6 1 】

本発明の実施形態の別の態様は、計算装置上で実行するための機械可読コードを搬送するキャリア媒体に具現化されたコンピュータプログラム製品と、コンピュータプログラム製品自体と、DVD又はCD-ROM又はメモリデバイスのようなデータキャリアとを包含する。実施形態の態様は、さらに、例えばローカルネットワーク又は広域ネットワークのようなネットワークを介してコンピュータプログラム製品を伝送することと、それに対応する伝送信号とを包含する。

【0062】

上述の詳細な説明では、様々な実施形態に適用される本発明の新規な特徴を図示し、説明し、指摘したが、本発明の精神から外れることなしに、当業者によって、説明した装置又は処理の形式及び詳細事項に関して、様々な省略、置換、及び変更がなされてもよいことが理解されるだろう。

【0063】

理論によって制約されることを希望することなく、示したように、数値モデルを使用して数値逆問題を解くことができるという事実は、以下で与える理論的な考察からわかる。

【0064】

磁気ナノ粒子に関する情報を収集すること、及びそれを数値問題に変換することは、典型的には以下のことを含む。

(i) 空間の異なる点において一定の濃度を有する単一のボクセルに関連付けられた測定。

(ii) 空間のある点における磁気ナノ粒子の濃度を測定値にリンクする「システム行列」Aの使用。Aは(i)に基づく。

(iii) 例えば、サンプルを移動させることによって、又は勾配を使用することでサンプルの内部状態を励起することによって、行列Aを構築することができる。

(iv) ベクトルCを用いた空間の異なる点における濃度の合成、及びベクトルVにおける異なる測定値の合成。典型的には、次の関係を導出することができる。

$$V_m = AC$$

ここで、 V_m はモデル化された応答を示す。

(v) 測定された応答 V_{meas} から開始して、次いで、空間における実際の濃度 C^* を以下の関係を用いて再構成しようとする。

$$C^* = A^\dagger V_{meas}$$

(vi) 再構成(v)は、行列A： $A = USV^T$ の特異値分解(SVD)に基づいて逆演算を行うことによって可能である。各ボクセルにおける再構成された濃度は、次式によって与えられる。

【数1】

$$C^* = \sum_{k=1}^r \frac{u_k^T V_{meas}}{s_k} v_k$$

ここで、特異値 s_k (行列Aから)と、行列U、Vの固有ベクトル u_k 、 v_k とを用いる。

【0065】

本発明の実施形態において説明されるように、再構成物の精度は、さらに、上述の式におけるパラメータrの良好な選択、改善された選択、又は最適な選択によって、及び、システム行列Aの良好な選択、改善された選択、又は最適な選択によって最適化することができる。 C^* を取得するための多数の異なる方法が存在するという事に注意すべきである。

【0066】

本発明に従って実施形態のアプリケーションにおいて、空間的に従属

【数 2】

$$(\dot{r} = (x, y, z))$$

した磁界を用いて容積を「空間的に符号化する」ために、勾配磁界

【数 3】

$$\dot{H}(\dot{r})$$

を使用可能である。印加された磁界

【数 4】

$$\dot{B}(\dot{r}) = \mu_0 \dot{H}(\dot{r})$$

10

を用いると、研究対象である容積は磁化

【数 5】

$$\dot{M}(\dot{r})$$

を有する。最も一般的な方法では、測定される信号 S は次式のように表すことができる（重ね合せ）。

【0 0 6 7】

【数 6】

$$S \approx \int_V F(\dot{B}(\dot{r}) \cdot \dot{n}, C(\dot{r})) dV \quad (1)$$

20

【0 0 6 8】

ここで、 F は、基本的には、 $2 * \text{Effect}(0^\circ)$ 、計測角度、及び濃度によって決定される。 n はセンサの感度軸である。均一活性化かつ 1 ボクセル定量化の場合には、次式が得られる。

【0 0 6 9】

【数 7】

$$S \approx \int_V F(B_{\text{hom}}, C_{\text{hom}}) dV = V * F(B_{\text{hom}}, C_{\text{hom}}) \quad (2)$$

30

【0 0 7 0】

V はサンプルの容積であり、 B_{hom} 、 C_{hom} は単一ボクセルに対して定義される。近似的には、複数のボクセルを用いる場合にも関数 F は成り立つ。

【0 0 7 1】

容積を離散化する場合、(1) は次式になる。

【0 0 7 2】

【数 8】

$$S \approx \sum_{k=1}^N F(L_k, C_k) \Delta V_k \quad (3)$$

40

【0 0 7 3】

ここで、 L_k はそのボクセル内の

【数 9】

$$\dot{B}(\dot{r}) \cdot \dot{n}$$

の値であり、 V_k は各ボクセルの容積である（規則的なグリッドを用いて、各ボクセルについて同じに選択可能である）。少なくともいくつかの実施形態において、複数の磁界（すなわち互いに異なる L_k ）及び複数の測定値を用いることで、 C_k を再構成すること

50

が目標である。

【 0 0 7 4 】

複数の活性化（合計で N_a 回の活性化を行うとき、 $i = 1, \dots, N_a$ ）を用いることによって、空間的に（かつ方向的に）変化する磁界に起因して、異なる $L_{i,k}$ を生成することが可能である。空間的に変化する磁界を生成するための複数の異なる可能性が存在する。

【 0 0 7 5 】

第 1 の可能性は、傾斜磁界コイル構成を使用することであり、すなわち、ヘルムホルツコイルを使用する代わりに、コイルはマックスウェルコイルとして配置可能である。

【 0 0 7 6 】

その後、各信号は、次式によって表される。

【 0 0 7 7 】

【 数 1 0 】

$$S_i \approx \sum_{k=1}^N F(L_{i,k}, C_k) \Delta V_k \quad (i=1, \dots, N_a) \quad (4)$$

【 0 0 7 8 】

S_i の測定値から開始して、 C_k の再構成が目標とされる。

【 0 0 7 9 】

本発明の実施形態を限定することなく、例示として、例示的な結果が示され、実施形態又は本発明で使用可能な特徴及び利点を示す。

【 0 0 8 0 】

第 1 の例では、数値結果を示し、1 D (x 方向) で変動する所定のテスト濃度が存在すると仮定されている。例えば $20 \cdot 4 \times 12 \times 16 \cdot 8 \text{ mm}$ の容積が存在する場合、 $20 \cdot 4$ の辺に沿って粒子を再構成しようとする。図 5 は、シミュレーションで使用された 2 つのテスト濃度を示す。その濃度は、ここでは、容積 $1 \times 12 \times 16 \cdot 8 \text{ mm}^3$ における濃度として定義される。

【 0 0 8 1 】

この例において、次の較正関数 $f(B, C)$ も使用される。それは、印加された磁束密度 B 及び濃度 C の関数であり、それによって、連続的な B 及び C 値の補間が使用される。

【 0 0 8 2 】

定量的イメージングのために、空間的に変動する複数の磁界からなる以下の集合が印加される。図 7 は、空間的に変化して印加された 10 個の磁束密度の例を示し、これらの磁束密度は、 20 mm の領域上で -10 mT から 10 mT の勾配磁界を使用して 1 T/m の勾配を生じさせることによって逐次に印加され、ここで、 $2 \cdot 2 \text{ mT}$ のステップでヘルムホルツ均一磁界が印加されている。これらの 10 の逐次的な勾配磁界は、磁気ナノ粒子の再構成物のための異なる測定値を取得するために必要である。

【 0 0 8 3 】

本発明の実施形態に係る方法を使用すると、使用される逆ソルバは次の仮定、すなわち、較正関数は濃度に関して線形である： $f(B, C) = g(B) * C$ を使用する。これは、与えられた較正関数に関して近似的にここで成り立つ。このように、現在の例では、 B に関して較正関数の非線形関係を有することが可能にされる。較正関数中の非線形性に対処できることに注意すべきである。図 5 (上) のテスト濃度について、図 6 の較正関数を用いて、図 7 の 10 回の勾配活性化を適用する場合、次の正味の影響の測定値が得られる。

【 0 0 8 4 】

図 10 に、これらの数値「測定値」から開始して、逆ソルバを使用して再構成された濃度の分布を示す。これらの結果は、より正確な順方向ソルバを有するために正確な磁束密度変動（図 7 に示す理想化された磁束密度の変動）を組み込むことなく得られた。これは

10

20

30

40

50

、逆問題の精度を増大するだろう。そのように、理論的には、磁界の仮定及び簡単な表現をもちいて、この例では、方法がEPRにおける磁気ナノ粒子濃度の分布を空間的に再構成することができる方法を示す。

【0085】

第2の例において、EPR測定値を用いた結果が示される。最初に、応答関数及び順方向モデルが説明される。スクリーニングによる一次元再構成が行われた、すなわち、サンプルは励起及び測定コイルの近傍に移動される。位置に対する応答関数が測定された。応答関数を取得するために、リゾピスト18.8(18.8 μmol)、リゾピストJ(0.29 μmol)、リゾピストK(0.15 μmol)、及びリゾピストL(0.07 μmol)の測定値(シールドされた、11個の平均された測定値の結果)が使用された。測定は、図11に示すように、正のXY軸について1mmの離散化で行われた。

10

【0086】

応答関数は、上述した4つの異なるサンプルについて測定された(すなわちEPRにおける異なる点における測定)。図12に、測定された応答関数を示す。前の例からの応答関数を用いて、順方向モデルが開発された。まず、応答関数は、図13に示すように、スプラインを用いて0.1mmの離散化Nで「自然な応答関数」に延長された。

【0087】

この例では使用される順方向モデルは、上述の応答関数に基づく。例として、図14A~図14Dは、粒子の分布に敏感な測定値を示す。順方向モデルと、複数の異なる粒子の実際の測定値との対応を観察する。ここでは、順方向及び実際の測定値の間の相違は、主として、ノイズ及びシステムの変化、例えば温度に起因する。

20

【0088】

実験の説明の次のステップで、スクリーニングについて議論する。測定を用いて、磁気ナノ粒子の空間的な変動を再構成することができる。システム行列の逆行列が計算される。ここに示された結果は、1mmの再構成分解能を有する場合のものである。これは、ある濃度を有し、1mmの距離で離れた2つの磁気ナノ粒子源が存在する場合、これらの源はそれらの各濃度で再構成されるべきであることを意味する。図15は、使用したリードフィールド(Leadfield)行列Lの固有値の分布を示す。これらの固有値は、1mmの測定分解能及び1mmの再構成分解能の場合の応答関数の感度を表す。合計で19個の固有値がある。固有値の分布は再構成及び測定分解能に依存する。

30

【0089】

次のセクションにおいて、固有値の取り扱いがさらにいくぶん詳細に議論され、ここでは、本発明の実施形態に係る処理に基づいて最適な固有値が選択される本発明の有利な実施形態が含まれる。最適な固有値の分布は、最良の再構成物品質を与える最良の固有値を数値的に決定する内部最適化ループを提案することにより選択可能である。再構成物に対する測定誤差の影響を調査するために、異なる雑音レベルを用いた異なる濃度に係る相関係数が比較された。得られた構成結果は、使用された固有値の個数に依存する。より小さな雑音のレベルの場合、より多くの固有値を使用するべきである。後者は、この場合に大部分の固有値がノイズ源ではなく信号源を表すという事実によって説明可能である。

【0090】

図16において、ノイズを10%に増大する場合、再構成物の品質において大きな低下が見られる。より多くの固有値が保持される場合、減少はさらに急激である。10%のノイズレベルの後、再構成物の品質がさらに漸減していることに気づく。ノイズレベルはできるだけ低く、好ましくは5~10%未満であるべきである。再構成スコアは50回の平均されたシミュレーションの結果である。

40

【0091】

順方向モデルの結果と実際の測定値との間の差も比較され、測定された測定値とシミュレーションされた測定値との間に所定の差が存在する場合、再構成物において誤差がどうなるのかを調査することが可能になる。図17は、測定値、ノイズなしのシミュレーションされた測定値、及びノイズありのシミュレーションされた測定値の例と、対応する再構

50

成物とを示す。応答間の差は、再構成物に誤差を生じさせる。

【 0 0 9 2 】

さらに、リードフィールド行列の影響も議論された。最初に使用されたリードフィールド行列は、磁界の内部の濃度分布のみを考慮した（これは、濃度分布の要素ごとに、対応する応答関数値が存在することを意味する）。最初に、リードフィールド行列について小さな条件数が得られたが、応答関数の変化（より多くの測定値）に起因して、この条件数はより大きくなった。固定パラメータが変更されるとき（我々のリードフィールド行列）、条件数は計算値（我々の場合では再構成物）が変化する程度を示すので、条件数はできるだけ小さいべきである。大きな条件数は、リードフィールド値のごく小さな変化に対して再構成物の値において大きな差が生じることを意味する。これは、小さな誤差を有する
10
応答関数が再構成物に対して大きな影響を有することを意味する。従って、リードフィールド行列はより多くの測定値で拡張された。これらの測定値は、図 18 に示すように、磁界に関する濃度の挿入及び除去も考慮している。これは、ゼロ（もはや応答が存在しない位置における濃度要素）を含む行が追加されることを意味する。驚くべきことには、ゼロは、リードフィールド行列のより大きなノイズ感度をもたらさなかった（すなわち、新しく追加された測定値はほとんどノイズを含まず、再構成物ステップのためのより多くの情報を追加した）。リードフィールド行列の拡張は異なる固有値分布にもたらした。図 19 は（正規化された）固有値を示す。

【 0 0 9 3 】

最後に、再構成物結果についてもさらにいくぶん詳細に議論する。上述の実験は、本発明の実施形態に係る方法及びシステムを用いて、実際の濃度分布を再構成できることを示す。精度は、使用された応答関数（それは異なる温度に起因して変動する）に依存する。図 20 に、異なる応答関数について取得された結果の概要が与えられる。
20

【 図 1 】

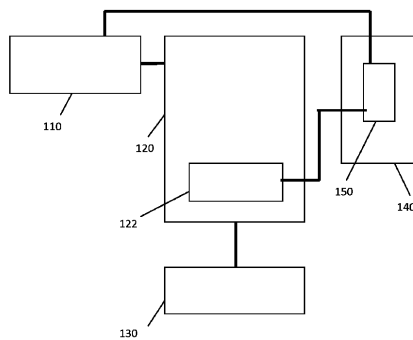


FIG. 1

【 図 2 】

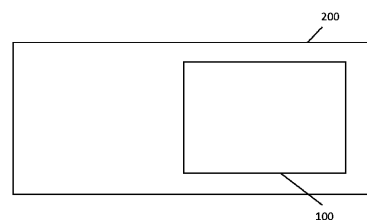
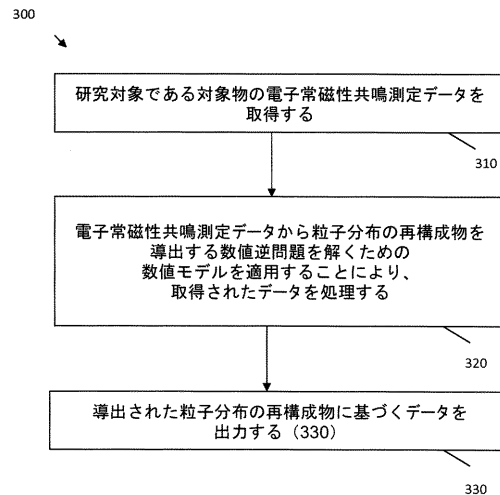
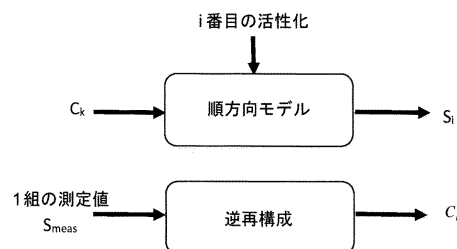


FIG. 2

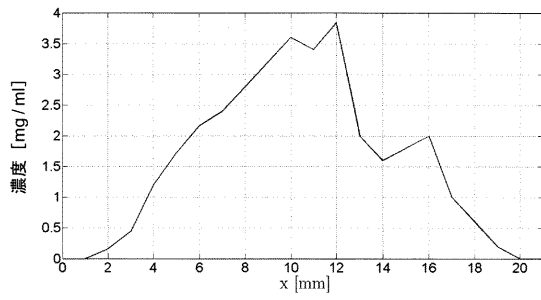
【 図 3 】



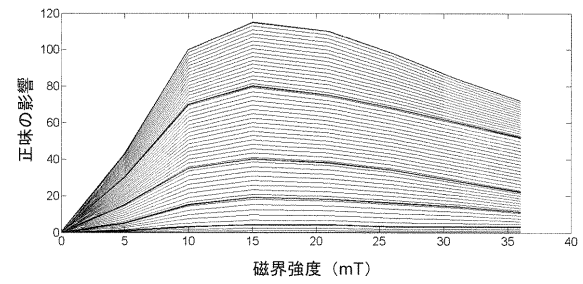
【 図 4 】



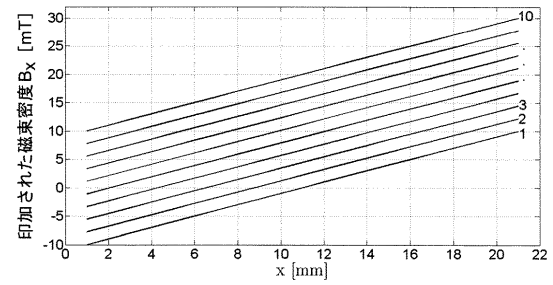
【図 5】



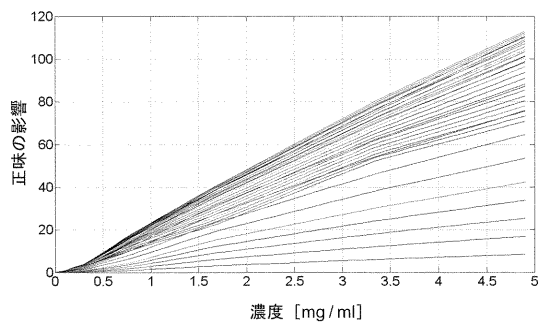
【図 6】



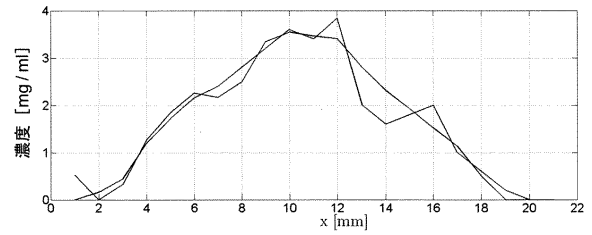
【図 7】



【図 8】



【図 10】



【図 11】

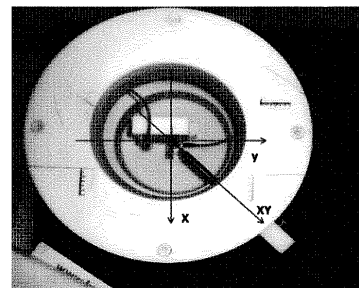
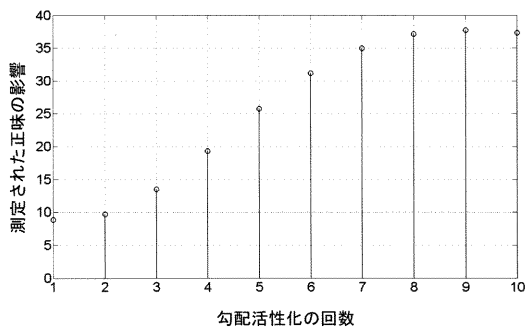
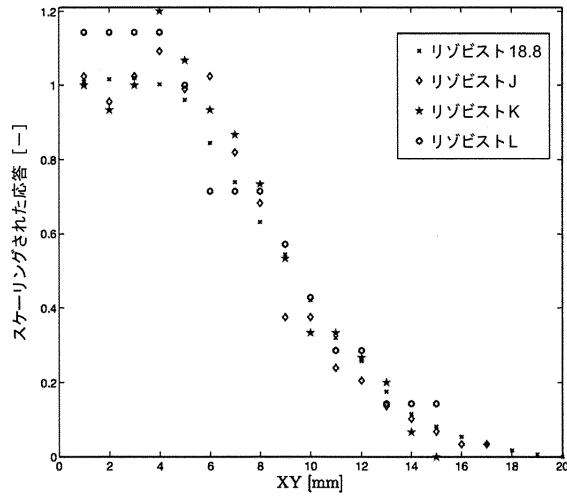


FIG. 11

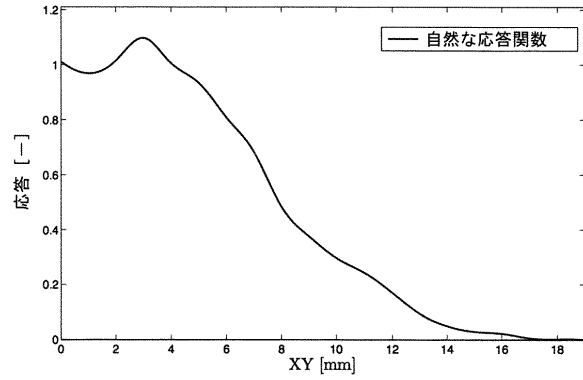
【図 9】



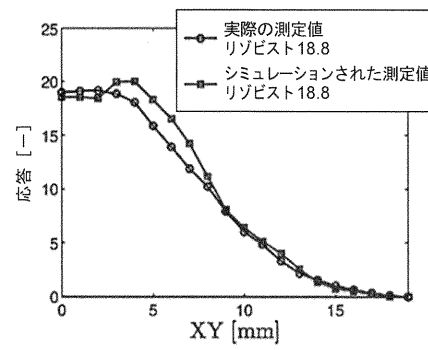
【図 1 2】



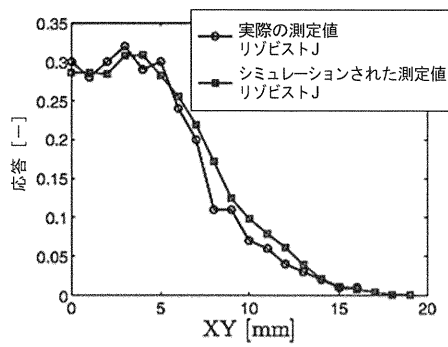
【図 1 3】



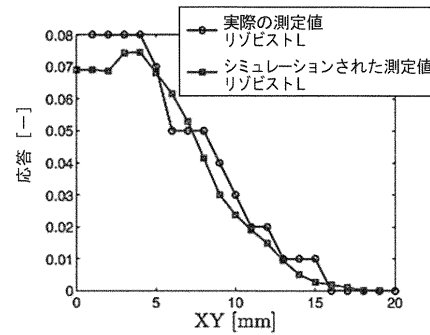
【図 1 4 A】



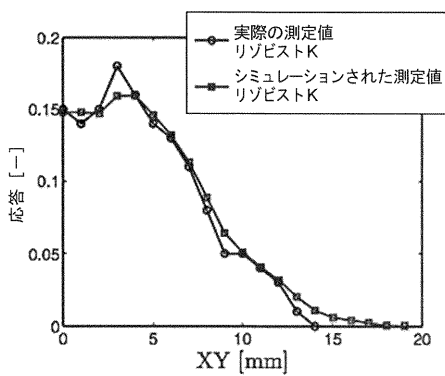
【図 1 4 B】



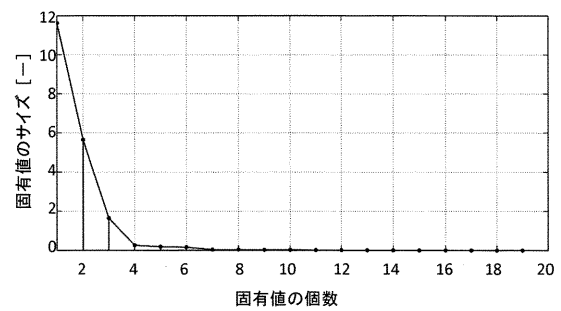
【図 1 4 D】



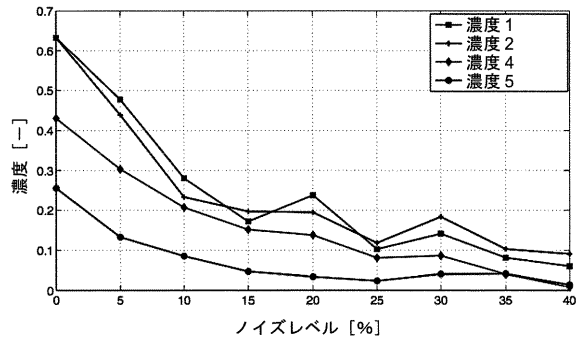
【図 1 4 C】



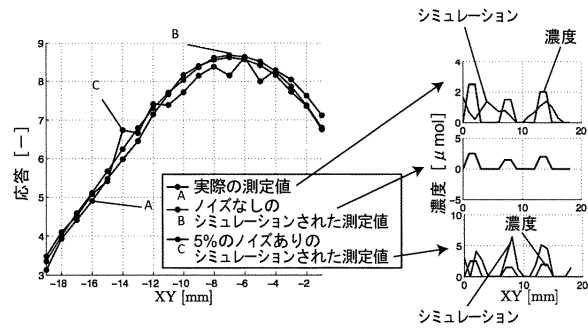
【図 1 5】



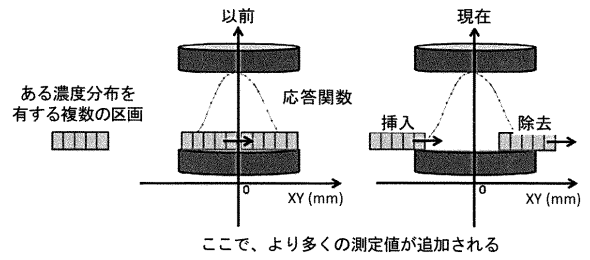
【図 16】



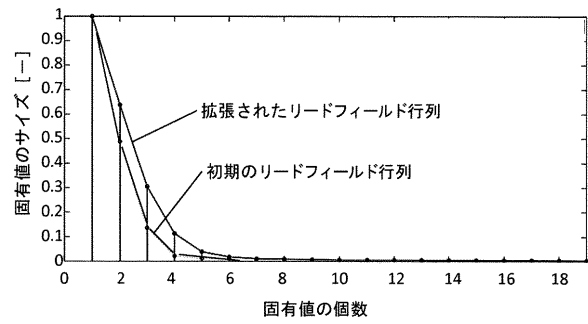
【図 17】



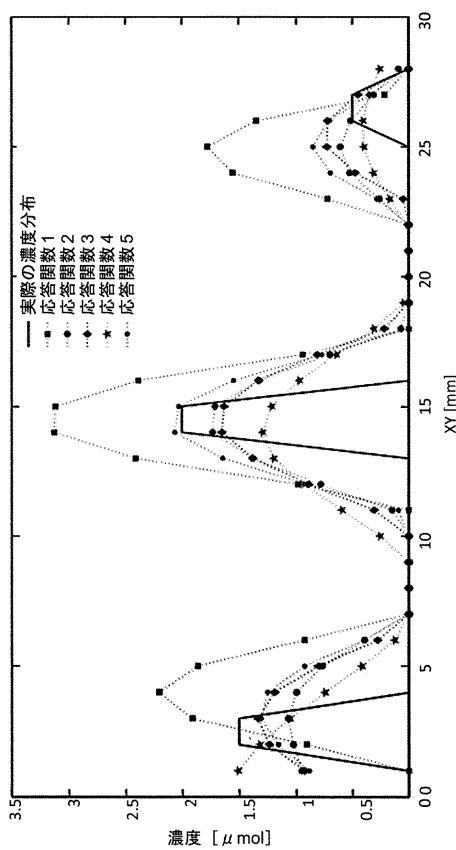
【図 18】



【図 19】



【図 20】



フロントページの続き

- (72)発明者 アネリース・クーネ
ベルギー、ペー - 8 4 9 0 ファルセナレ、エイケンドレーフ 8 番
- (72)発明者 リュック・デュブレ
ベルギー、ペー - 8 3 4 0 セイセレ、ブリーフェルスウェッヒ 1 3 番
- (72)発明者 ペーテル・ファース
ベルギー、ペー - 2 8 2 0 ボンヘイデン、リフィーレンラーン 1 2 番

審査官 立澤 正樹

- (56)参考文献 特表 2 0 1 2 - 5 0 4 2 3 1 (J P , A)
特表 2 0 0 5 - 5 2 5 1 8 8 (J P , A)
特開平 1 0 - 1 2 7 5 9 8 (J P , A)
米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 0 6 3 6 5 5 (U S , A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
- | | |
|---|-------------|
| G 0 1 N | 2 4 / 1 0 |
| G 0 1 R | 3 3 / 3 2 |
| G 0 1 R | 3 3 / 3 8 5 |
| J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I) | |