

19



Octrooi Centrum
Nederland

11 1026599

12 C OCTROOI²⁰

21 Aanvraag om octrooi: 1026599

51 Int.Cl.⁷
A61B5/055, G01R33/465

22 Ingediend: 07.07.2004

30 Voorrang:
10.07.2003 US 10/617543

41 Ingeschreven:
11.01.2005 I.E. 2005/03

47 Dagtekening:
02.06.2005

45 Uitgegeven:
01.08.2005 I.E. 2005/08

73 Octrooihouder(s):
General Electric Company te Schenectady, New
York, Verenigde Staten van Amerika (US).

72 Uitvinder(s):
Ronald Dean Watkins te Niskayuna, New York
(US)
Harvey Ellis Cline te Niskayuna, New York (US)
John Frederick Schenck te Voorheesville, New
York (US)

74 Gemachtigde:
Drs. F. Barendregt c.s. te 2280 GE Rijswijk.

54 Systeem en werkwijze voor het detecteren van ijzer in de hersenen, onder gebruikmaking van magnetische-resonantiebeeldvorming.

57 Een werkwijze en systeem voor het detecteren van ijzer onder gebruikmaking van magnetische-resonantiebeeldvorming (MRI) is verschaft. De werkwijze omvat het genereren van een in hoofdzaak hoge magnetisch-veldsterkte binnen het MRI-systeem, het verwerven van magnetische-resonantie(MR)beelden door middel van een pulsreeks, die is ingericht om een magnetisch-veldkaart van de hersenen te creëren voor gebruik bij het versterken van ijzerafzettingen in de hersenen en het karakteriseren van gebieden van belang onder gebruikmaking van de magnetisch-veldkaart om op statistische wijze relevante hoeveelheden van ijzerafzettingen in de hersenen te detecteren om een bepaalde ziekte aan te geven.



310



320

NL C 1026599

De inhoud van dit octrooi wijkt af van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en). De oorspronkelijk ingediende stukken kunnen bij het Octrooi Centrum Nederland worden ingezien. Octrooi Centrum Nederland is het Bureau voor de Industriële Eigendom, een agentschap van het ministerie van Economische Zaken

Korte aanduiding: Systeem en werkwijze voor het detecteren van
 ijzer in de hersenen, onder gebruikmaking van
 magnetische-resonantiebeeldvorming.

De uitvinding heeft betrekking op magnetische-resonantiebeeld-
vorming (MRI) en beeldbewerkingswerkwijzen. Meer in het bijzonder
heeft de uitvinding betrekking op detectie van ijzer in de hersenen
onder gebruikmaking van MRI- en beeldbewerkingstechnieken.

5 Het is reeds enige tijd bekend dat specifieke gebieden van de
hersen en afzettingen van ijzer in een opslagdepot bevatten, welk
opslagdepot bestaat uit ijzeratomen in een minerale matrix, welke
minerale matrix is geassocieerd met en sterk wordt omringd door bij-
behorende proteïnen. Het totale complex van gemineraliseerd ijzer en
10 proteïnen wordt met ferritin aangeduid of in andere gevallen met
hemosiderin. Er is ook onderkend, dat deze afzettingen in enige
mate op MR-beelden kunnen worden gevisualiseerd vanwege de neiging
van de gemagnetiseerde ijzeratomen om het lokale magnetisch veld te
wijzigen en daardoor het van protonen in watermoleculen en andere
15 samenstellingen in de nabijheid van de ijzerafzettingen afkomstige
MR-signaal te reduceren. Dit effect wordt aangeduid met ijzer-afhan-
kelijke verkorting van de lokale T2-relaxatietijd. Het is bekend,
dat dit effect prominenter is en eenvoudiger wordt waargenomen bij
hogere magnetisch-veldsterkten. Dit beeldvormingsverschijnsel werd
20 echter niet in brede zin gebruikt voor diagnostische doeleinden
vanwege de moeilijkheid bij het maken van diagnostische interferen-
ties als gevolg van de beperkte gevoeligheid van standaard MR-scan-
ners en de complexe en onregelmatige vormen van de aangetaste her-
sengebieden. Er bestaat dienovereenkomstig behoefte aan een uitvin-
25 ding om de gevoeligheid van MR-beeldvorming voor de aanwezigheid
van ijzerafzettingen in de hersenen te verbeteren en om de werkwij-
zen van analyse van de MR-beelden te verbeteren om ziekte-gerela-
teerde veranderingen te detecteren. Een urgente behoefte in de neu-
rologie is een beeldvormingswerkwijze, die in staat is om abnormale
30 afzettingen in de hersenen, zoals amyloïdeplaque en neurofibrillai-
re degeneratie, die met de ziekte van Alzheimer en gerelateerde
ziekten zijn verbonden, te detecteren. Het is bekend, dat ijzer in
de vorm van ferritin of gerelateerde proteïnehoudende samenstellin-

gen dikwijls met deze afzettingen is verbonden. Hoewel deze afzettingen dikwijls te klein zijn om als individuele structuren binnen de hersenen door middel van MRI te worden weergegeven, kan de aanwezigheid van verschillende van dergelijke afzettingen binnen een MR-beeldvormingsvoxel leiden tot een gereduceerde totale signaalsterkte voor dit voxel vanwege de ijzerinhoud. Door middel van een proces van signaalmiddeling over een enkel voxel kan deze techniek dus worden gebruikt om de aanwezigheid van deze pathologische structuren vast te stellen. Er is bovendien gevonden, dat een aantal degenererende hersenziekten (bijv. de ziekte van Parkinson, de ziekte van Hallervorden Spatz en vele andere ziekten) met een verhoogde regionale ijzerafzetting zijn verbonden.

Tot op heden hebben de meeste inspanningen om een van ijzer in de hersenen afhankelijk contrast te gebruiken beelden van een relatief dikke plak (bijv. 3-5 mm), en bij een zwak veld (bijv. 1,5 T) gebruikt, welke beelden door middel van visuele inspectie of door metingen van de beeldintensiteitsvariatie of T2-relaxatie van individuele voxels werden geanalyseerd. Deze werkwijze is lastig en tijdrovend en ondanks dat beeldvorming met hoge resolutie wordt gebruikt zijn lokale details van de ijzerverdeling niet onderscheidend.

De gevoeligheid van de hersenen wordt beïnvloed door kleine hoeveelheden magnetisch materiaal, zoals ijzer. Het magnetische-resonantie gevoeligheidscontrastmechanisme brengt door lokale variaties in het magnetisch veld geïnduceerde faseveranderingen met zich mee. De resonantiefrequentie is evenredig aan het magnetisch veld en de fase van een beeld hangt af van de echotijd maal de frequentie. Om het magnetisch veld in kaart te brengen kan een fasebeeld worden gebruikt.

Het magnetisch veld kan variëren als gevolg van de inhomogeniteit van het instrument en het magnetisme van de patiënt, waarvan een beeld wordt gevormd. De lange-termijnvariaties van het instrument kunnen worden verwijderd door middel van afstelling op een algemeen bekende wijze waarbij een reeks van stelspoelen wordt geactiveerd om de variatie in het magnetisch veld te compenseren. De aan de stelspoelen toegevoerde stromen worden geschat door middel van het bemonsteren van het fasebeeld van de patiënt in het gebied van belang. De langzaam variërende termen in 3D kunnen door middel van een sferische harmonische reeks worden gerepresenteerd.

Er bestaat dus behoefte aan werkwijzen om MR-beeldvorming van ijzerafzetting in de hersenen uit te voeren voor gebruik bij de diag-

nose en bewaking van het verloop van neuro-degenererende hersenziekten, welke werkwijzen de hierboven beschreven tekortkomingen en problemen overwinnen. Meer in het bijzonder bestaat er behoefte aan een verbeterde gevoeligheid van MR-beeldvorming om de aanwezigheid van
5 ijzerafzettingen in de hersenen te detecteren en om de werkwijzen voor het analyseren van MR-beelden teneinde ziekten te diagnostiseren en ziekte-gerelateerde veranderingen te detecteren, te verbeteren.

Volgens een eerste aspect is een werkwijze voor het detecteren van ijzer in de hersenen onder gebruikmaking van magnetische-resonantiebeeldvorming (MRI) verschaft. De werkwijze voor het detecteren van
10 ijzer in de hersenen onder gebruikmaking van magnetische-resonantiebeeldvorming (MRI) omvat het genereren van een in hoofdzaak hoge magnetisch-veldsterkte binnen het MRI-systeem; het verwerven van magnetische-resonantie(MR)beelden door middel van een pulsreeks, die is
15 ingericht om een magnetisch-veldkaart van de hersenen te creëren voor gebruik bij het versterken van ijzerafzettingen in de hersenen; en het karakteriseren van gebieden van belang onder gebruikmaking van de magnetisch-veldkaarten om op statistische wijze relevante hoeveelheden van ijzerafzettingen in de hersenen te detecteren om een bepaalde
20 ziekte aan te geven.

Volgens een tweede aspect is een systeem voor het detecteren van ijzer in de hersenen onder gebruikmaking van magnetische-resonantiebeeldvorming (MRI) verschaft. Het systeem omvat een magnetische-resonantiebeeldvormingsinrichting met een in hoofdzaak hoge magnetisch-veldsterkte, welke inrichting is ingericht voor het verwerven
25 van magnetische-resonantie(MR)beelden, door middel van een pulsreeks, die is ingericht om een magnetisch-veldkaart van de hersenen te creëren voor gebruik bij het versterken van ijzerafzettingen in de hersenen; en een aan de beeldvormingsinrichting gekoppelde beeldprocessor,
30 die is ingericht voor het karakteriseren van gebieden van belang onder gebruikmaking van de magnetisch-veldkaart om ijzerafzettingen te detecteren voor gebruik in ten minste één van diagnose, prognose en voorspelling van het verloop van ijzer-afhankelijke ziekten.

De kenmerken en voordelen van de uitvinding zullen duidelijk
35 worden uit de volgende gedetailleerde beschrijving van de tekeningen, wanneer deze worden gelezen onder verwijzing naar de bijgevoegde tekeningen, waarin:

fig. 1 een vereenvoudigd blokschema van een magnetische-reso-
nantiebeeldvormingssysteem, waarin uitvoeringsvormen van de uitvinding
bruikbaar zijn, toont; en

fig. 2 een illustratie van een voorbeeld van MR-beelden van
5 ijzer in de hersenen, welke zijn genomen bij een magnetisch-veldsterk-
te van 3 Tesla (3 T) is, waarop uitvoeringsvormen van de uitvinding
toepasbaar zijn.

MRI-scanners, die op verschillende gebieden worden gebruikt,
zoals medische diagnostiek, gebruiken typisch een computer om op de
10 werking van een magneet, een gradiëntspoelsamenstel en een radiofre-
quentiespoel(en) gebaseerde beelden te creëren. De magneet creëert een
uniform magnetisch hoofdveld, dat kernen, zoals waterstofatoomkernen,
doet reageren op activering door middel van radiofrequentie. Het gra-
diëntspoelsamenstel legt een reeks van gepulste, magnetische velden
15 met ruimtelijke gradiënt aan het magnetisch hoofdveld op om elk punt
in het beeldvormingsvolume een ruimtelijke identiteit, die correspon-
deert met zijn unieke reeks van magnetische velden, tijdens de beeld-
vormende pulsreeks te geven. De radiofrequentiespoel(en) creëert een
activerende frequentiepuls, die tijdelijk een oscillerende dwarsmagne-
20 tisatie creëert, welke dwarsmagnetisatie door de radiofrequentiespoel
wordt gedetecteerd en door de computer wordt gebruikt om het beeld te
creëren.

In het algemeen wordt een zeer hoge veldsterkte gekenmerkt door
een waarde groter dan 1,5 Tesla (1,5 T). In recente jaren is er een
25 toename geweest van het gebruik van MRI-systemen met veldsterkten bo-
ven de typische waarde van 1,5 Tesla. Onderzoeksystemen met veldsterk-
ten tot 8 Tesla zijn gebouwd. Systemen met veldsterkten van 3 Tesla en
4 Tesla zijn nu commercieel beschikbaar. De systemen worden hoofdzake-
lijk gebruikt voor onderzoek in functionele MRI (fMRI) en in aan het
30 hoofd van de mens gerelateerde beeldvormings- en spectroscopieonder-
zoeken.

Fig. 1 toont een vereenvoudigd blokschema van een systeem voor
het produceren van beelden volgens uitvoeringsvormen van de uitvin-
ding. In een uitvoeringsvorm is het systeem een MR-beeldvormingssys-
35 teem, dat de uitvinding bevat. Het MRI-systeem zou bijvoorbeeld een
GE-Signa MR-scanner, verkrijgbaar van GE Medical Systems, Inc., kunnen
zijn, welke scanner is ingericht om de werkwijze van de uitvinding uit
te voeren, hoewel eveneens andere systemen kunnen worden gebruikt.

De werking van het MR-systeem wordt door middel van een bedienerconsole 100 bestuurd, welke console een toetsenbord en controlepaneel 102 en een weergavescherm 104 bevat. Het console 100 communiceert via een verbinding 116 met een afzonderlijk computersysteem 107, 5 welk systeem een bediener in staat stelt om de productie en weergave van beelden op het scherm 104 te besturen. Het computersysteem 107 bevat een aantal modules, die via een moederbord met elkaar communiceren. Deze modules bevatten een beeldprocessormoduul 106, een CPU-moduul 108 en een geheugenmoduul 113, bekend in de techniek als een framebuffer voor het opslaan van beeldgegevensreeksen. Het computersysteem 107 is met een schijfopslag 111 en een tapestation 112 verbonden 10 voor opslag van beeldgegevens en programma's en communiceert met een afzonderlijke systeembesturing 112 via een snelle seriële verbinding 115.

15 De systeembesturing 122 bevat een reeks modules, die door middel van een moederbord met elkaar zijn verbonden. Deze modules bevatten een CPU-moduul 119 en een pulsgeneratormoduul 121, dat via een seriële verbinding 125 met het bedienerconsole 100 is verbonden. Via de verbinding 125 ontvangt de systeembesturing 122 commando's van de bediener om de uit te voeren aftastreeks aan te geven. Het pulsgeneratormoduul 121 doet de systeemcomponenten de gewenste aftastreeks uitvoeren. Het moduul 121 produceert gegevens, die de tijdsbepaling, 20 sterkte en vorm van de geproduceerde radiofrequentie(RF)pulsen aangeven, en de tijdsbepaling en lengte van het gegevensverwervingsvenster. Het pulsgeneratormoduul 121 is verbonden met een reeks van gradiëntversterkers 127 om de tijdsbepaling en de vorm van de gradiëntpulsen, 25 die tijdens de aftasting dienen te worden geproduceerd, aan te geven. Het pulsgeneratormoduul 121 ontvangt ook subjectgegevens van een fysiologische-verwervingsbesturing 129, welke besturing 129 signalen van een aantal verschillende met het subject 200 verbonden sensoren 30 ontvangt, zoals van elektroden afkomstige ECG-signalen of van een balg afkomstige ademhalingsignalen. Ten slotte is het pulsgeneratormoduul 121 verbonden met een aftastkamerkoppelingsschakeling 133 (die van verschillende sensoren, die met de toestand van het subject 200 zijn 35 verbonden, afkomstige signalen ontvangt) en het magneetsysteem. Via de aftastkamerkoppelingsschakeling 133 ontvangt een positioneringsinrichting 134 commando's om het subject 200 naar de gewenste positie voor de aftasting te bewegen.

Door het pulsgeneratormoduul 121 geproduceerde gradiëntgolfvormen worden toegevoerd aan het gradiëntversterkersysteem 127, dat G_x -, G_y - en G_z -versterkers heeft. Elke gradiëntversterker activeert een corresponderende gradiëntspoel in een in het algemeen met 139 aangeduid

5 samenstel om de voor positiecodering van verworven signalen gebruikte magnetisch-veldgradiënten te produceren. Het gradiëntspoelsamenstel 139 vormt een deel van een magneetsamenstel 141, dat een polariserende magneet 140 en een geheel-lichaam RF-spoel 152 bevat. Een volume 142 is weergegeven als het gebied binnen het magneetsamenstel 141 voor het

10 ontvangen van een subject 200 en bevat een patiëntboring. Zoals hierin gebruikt, is het bruikbare volume van een MRI-scanner in het algemeen gedefinieerd als het volume binnen het volume 142, dat een doorlopend gebied binnen de patiëntboring, waarin de homogeniteit van hoofd-, gradiënt- en RF-velden binnen bekende aanvaardbare bereiken voor

15 beeldvorming liggen, is. Een zendontvangermoduul 150 in de systeembesturing 122 produceert pulsen, die door een RF-versterker 151 worden versterkt en door een zend/ontvangstschakelaar 154 aan de RF-spoel 152 worden toegevoerd. De resulterende door de geactiveerde kernen in het subject 200 uitgestraalde signalen kunnen door dezelfde RF-spoel 152

20 worden waargenomen en via de zend/ontvangstschakelaar 154 aan een voorversterker 153 worden toegevoerd. De versterkte MR-signalen worden in de ontvangersectie van de zendontvanger 150 gedemoduleerd, gefilterd en gedigitaliseerd. De zend/ontvangstschakelaar 154 wordt door een van het pulsgeneratormoduul 121 afkomstig signaal bestuurd om de

25 RF-versterker 151 met de spoel 152 elektrisch te verbinden tijdens de zendmodus en om de voorversterker 153 tijdens de ontvangstmodus daarmee te verbinden. De zend/ontvangstschakelaar 154 maakt het ook mogelijk, dat een afzonderlijke RF-spoel (bijvoorbeeld een hoofdspoel of oppervlaktespoel) in de zend- of ontvangstmodus kan worden gebruikt.

30 Zoals hierin gebruikt, verwijzen de termen "ingericht om", "gevormd" en dergelijke naar mechanische of structurele verbindingen tussen elementen om de elementen met elkaar te doen samenwerken om een beschreven effect te verschaffen; deze termen verwijzen ook naar operationele capaciteiten van elektrische elementen, zoals analoge of digitale computers of toepassing-specifieke inrichtingen (zoals een toepassing-

35 specifieke geïntegreerde schakeling (ASIC)), die zijn geprogrammeerd om een sequel uit te voeren teneinde in reactie op gegeven ingangssignalen een uitgangssignaal te verschaffen.

De door de RF-spoel 152 opgepikte MR-signalen worden door het zendontvangermoduul 150 gedigitaliseerd en overgedragen aan een geheugenmoduul 160 in de systeembesturing 122. Wanneer de aftasting is voltooid, en een gehele reeks van gegevens in het geheugenmoduul 160 is
5 verworven, is een reeksprocessor 161 werkzaam, die de gegevens Fourier-transformeert tot een reeks van beeldgegevens. Deze beeldgegevens worden via de seriële verbinding 115 naar het computersysteem 107 geleid, waarin de beeldgegevens in het schijfgeheugen 111 worden opgeslagen. In reactie op van het bedienerconsole 100 ontvangen commando's kunnen deze beeldgegevens worden gearchiveerd op het tapestation
10 112, of kunnen deze beeldgegevens door de beeldprocessor 106 verder worden bewerkt en naar het bedienerconsole 100 worden geleid en gepresenteerd op de weergave 104. De beeldprocessor 106 is verder ingericht om de beeldbewerkingstechnieken uit te voeren, welke technieken hier-
15 onder onder verwijzing naar fig. 2 in detail zullen worden beschreven. Het zal duidelijk zijn, dat een MRI-scanner is ontworpen om een veldhomogeniteit te bewerkstellingen bij gegeven scannereisen van open structuur, snelheid en kostprijs.

Zoals hierin gebruikt, verwijst de term "zeer sterk veld" naar
20 door het MRI-systeem geproduceerde magnetische velden met een veldsterkte groter dan 1,5 Tesla. Voor uitvoeringsvormen van de uitvinding bedraagt het sterke veld ongeveer 3 Tesla (3 T). Zoals hierin gebruikt, wordt beoogd dat de term "zeer hoge frequentie" in het bereik van ongeveer 64 MHz tot ongeveer 500 MHz ligt, waarbij een ge-
25 wenst bereik tussen ongeveer 128 MHz en ongeveer 300 MHz ligt. Voor uitvoeringsvormen van de uitvinding ligt de hoge frequentie bij voorkeur bij 128 MHz.

Alle uit meerdere aftastingen van de patiënt verzamelde gegevens worden als één gegevensreeks beschouwd. Elke gegevensreeks kan
30 worden onderverdeeld in kleinere eenheden, pixels of voxels. Wanneer de gegevensreeks tweedimensioneel is, is het beeld opgebouwd uit eenheden, die pixels worden genoemd. Een pixel is een punt in de tweedimensionele ruimte, waarnaar verwezen kan worden onder gebruikmaking van tweedimensionele coördinaten, gewoonlijk x en y. Elk
35 pixel in een beeld wordt omringd door acht andere pixels, waarbij de negen pixels een drie bij drie vierkant vormen. Deze acht andere pixels, die het centrale pixel omringen, worden beschouwd als de acht verbonden naburige pixels van het centrale pixel. Wanneer de gegevensreeks driedimensioneel is, wordt het beeld weergegeven in eenheden,

die voxels worden genoemd. Een voxel is een punt in de driedimensionele ruimte, waarnaar kan worden verwezen onder gebruikmaking van driedimensionele coördinaten, gewoonlijk x, y en z. Elk voxel wordt omringd door zesentwintig andere voxels. Deze zesentwintig voxels kunnen
5 worden beschouwd als de zesentwintig verbonden naburige pixels van het oorspronkelijke voxel.

In een voorbeelduitvoeringsvorm van de uitvinding worden MR-beelden met hoge resolutie bij voorkeur opgenomen bij een magnetisch-veldsterkte van 3 Tesla of meer onder gebruikmaking van een driedimensionele (3D) gradiënt dubbele-echopulsreeks om beeldgegevens bij twee
10 verschillende echotijden te verwerven, zodat een 3D-fasebeeld wordt verworven. Deze beelden kunnen een plakdikte van 1,5 mm of minder gebruiken. Door de vakman zal worden onderkend, dat als alternatief elke pulsreeks, die is gevormd om een 3D-fasebeeld te verwerven of als
15 ternatief een magnetisch-veldkaart van het gebied van belang (hersenen) te creëren, kan worden gebruikt. Zoals hierin toegepast, verwijst de term "magnetisch-veldkaart" naar tijdens MRI verworven meetresultaten om de constante en lineaire componenten van de magnetisch-veldinhomogeniteit te schatten. Het pulsgeneratormoduul 121 is ingericht om
20 de 3D-fasebeelden en de magnetisch-veldkaarten, zoals hierin beschreven, te produceren.

In uitvoeringsvormen van de uitvinding wordt het afvlakken van het magnetisch veld in het gebied van belang gesimuleerd door het aanpassen van een sferische harmonische reeks aan een driedimensioneel-
25 fasebeeld. Bijvoorbeeld kan een 3D-gradiëntechoreeks worden verworven bij twee verschillende echotijden en het faseverschil representeert vervolgens de magnetisch-veldkaart. Om een sferische harmonische reeks van N termen aan de magnetisch-veldkaart van de hersenen van een patiënt aan te passen wordt een algemeen bekende numerieke methode ge-
30 bruikt. Monsters van het veld $B(X_m, Y_m, Z_m)$ in het gebied van belang worden genomen over een volume in de coördinaten (X_m, Y_m, Z_m) , waarbij $m = 1..M$. De waarden van de N sferische harmonische functies $F_n(X_m, Y_m, Z_m)$ in de monsterpunten vormen een N bij M matrix. De coëfficiënten C_n van de sferische harmonische reeks worden gegeven door een
35 matrixvergelijking $[F][C]=[B]$, welke vergelijking door lineaire numerieke methoden wordt opgelost om een beste kleinste-kwadratenaanpassing aan de gegevens te geven. De afgevlakte sferische harmonische reeks $\text{Som } [C_n \text{ maal } F_n(X, Y, X)]$ wordt van de gemeten magnetisch-veld-

kaart afgetrokken, hetgeen de lokale variatie in het magnetisch veld in het volume van belang geeft. De vergelijking wordt verschaft als:

$$\text{Lokale veldvariatie} = B(X,Y,Z) - \text{Som } (C_n F_n(X,Y,Z)).$$

5

De variatie in het magnetisch veld neemt toe met de sterkte van het magnetisch veld. B_0 en de signaal-ruis verhouding in MRI neemt ook lineair toe met B_0 . De mogelijkheid om magnetisch-veldvariatioes in de hersenen met MRI te meten neemt toe met B_0 in het kwadraat. MRI met
10 een sterk veld, die uitvoeringsvormen van de uitvinding gebruikt, verschaft dus op gunstige wijze een gevoeliger meting van het magnetisme van de hersenen en ijzer, dat bij neurologische ziekten is betrokken.

In een uitvoeringsvorm van de uitvinding omvat een werkwijze voor het detecteren van ijzer in de hersenen onder gebruikmaking van
15 magnetische-resonantiebeeldvorming (MRI) de stappen van het verwerven van magnetische-resonantie (MR) beelden door gebruik te maken van een hoge magnetisch-veldsterkte en een pulsreeks, die is ingericht om een magnetisch-veldkaart van de hersenen te creëren, en het vervolgens
20 aanpassen van de magnetisch-veldkaart aan een sferische harmonische reeks om een gelijkmatige kaart te creëren voor het versterken van de ijzerafzettingen in de hersenen voor gebruik bij het karakteriseren van de gebieden van belang onder gebruikmaking van de magnetisch-veldkaarten om op statistische wijze relevante hoeveelheden van ijzerafzettingen in de hersenen te detecteren teneinde een bepaalde ziekte
25 aan te geven. In het algemeen zijn ijzerafzettingen in de hersenen verbonden met en een indicatie van de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Parkinson, de ziekte van Huntington, de ziekte van Hallervorden Spatz, andere neuro-degenererende ziekten en andere ziekten van het centrale zenuwstelsel. Afhankelijk van de ziekte kan er meer of minder
30 statistisch relevant ijzer in de hersenen aanwezig zijn om de bepaalde ziekte te karakteriseren. In een alternatieve uitvoeringsvorm omvat het karakteriseren van ijzer in de hersenen het meten van door de afzettingen in de hersenen geproduceerde modificaties van het MR-signaal en het gebruik van de signaalmodificatie bij het bewaken van ten min-
35 ste één van het verloop van een bepaalde ziekte en de reactie op therapeutische activiteit. Verder omvat het karakteriseren van ijzer in de hersenen het bewerken van de gebieden van belang onder gebruikmaking van computer-ondersteunde analyse op basis van beeldintensiteit, T2-waarden, intensiteitsverhoudingen en signaalverlies om de detectie

van ijzer in de hersenen binnen hersenstructuren te verbeteren. Bovendien omvat het karakteriseren verder het produceren van volumetrische metingen van de gebieden van belang, waarbij de volumetrische metingen worden gebruikt bij het kwantificeren van het verloop van de bepaalde
5 ziekte en/of het bewaken van de reactie op een therapie.

In een verdere uitvoeringsvorm worden de stappen van het verwerven en het karakteriseren herhaald in ten minste één opeenvolgend of serieel onderzoek, typisch op een later tijdstip, van een gegeven subject voor het meten van het verloop van de ziekte en het meten van
10 de reactie op een therapie. Bovendien bevat de werkwijze het koppelen aan een gegevensbron, zoals onderzoeksgegevens van hetzelfde subject, klinische populatiegegevens voor de gegeven ziekte en bio-informatiegegevens, om de beeldprocessor vergelijkingen van de gebieden van belang met van de respectieve gegevensbronnen afkomstige gegevens te
15 doen uitvoeren. Wanneer meer en meer bekend is over neuro-degenererende ziekten en corresponderende relevante ijzerinformatie, dan zou vergelijking met de gegevensbronnen ziektefasering, voorspellende modellering en andere van dergelijke volgwervingen van de ziekte voor een gegeven patiënt mogelijk zijn.

20 Een aantal degenererende hersenziekten (bijv. de ziekte van Parkinson, de ziekte van Hallervorden Spatz en vele andere) blijken verbonden te zijn met een verhoogde regionale ijzerafzetting. Met de MR-beeldvorming met hoge resolutie en computeranalyse, zoals hierin beschreven, is het waarschijnlijk, dat vele nieuwe hersengebieden met
25 hoge ijzerafzettingen zullen worden geïdentificeerd en gekarakteriseerd, waardoor deze diagnostische techniek is uitgebreid tot aanvullende ziektestadia. Verder verschaft het gebruik van computer-gegenereerde informatie, zoals volumetrische analyse van aangetaste hersengebieden, en de mogelijkheid om deze parameter in seriële onderzoeken
30 van een gegeven patiënt te volgen door gebruik te maken van computer-beeldregistratietechnieken, een middel voor het kwantificeren van het verloop van de ziekte en de reactie op een therapie.

Zodra door middel van het hierboven beschreven proces beeldgegevens zijn verworven en geanalyseerd, kunnen de beeldgegevens worden
35 gebruikt voor verschillende aspecten van ziektediagnose en volging. Bijvoorbeeld zal een kwantitatieve karakterisering van ijzerafzettingen een arts in staat stellen om het ziekteverloop of de reactie op een therapie van een patiënt te volgen. De verwerving en de karakterisering worden herhaald en beeldgegevens van de patiënt kunnen in een

gegeven patiënt serieel worden gevolgd door middel van het gebruik van beeldregistratietechnieken. Een ander voordeel is de mogelijkheid van het kwantificeren van de ruimtelijke uitgebreidheid en intensiteit van ijzerafzetting in onregelmatig gevormde hersenkernen en daardoor het
5 verschaffen van kwantitatieve volumetrische metingen van onregelmatig gevormde hersenkernen. De werkwijze verschaft een geschikte, computer-ondersteunde volgwering van veranderingen in ijzerafzettingen, verbonden met aanvang van de ziekte, verloop en therapie.

Fig. 2 toont een voorbeeldillustratie van MR-beelden van ijzer
10 in de hersenen, genomen bij een magnetisch-veldsterkte van 3 Tesla (3 T), waarop uitvoeringsvormen van de uitvinding toepasbaar zijn. Het sterktebeeld 310 aan de linkerzijde toont een gebied van de hersenen in een coronale plak op het niveau van het laterale ventrikel. Het fasebeeld 320 toont de variatie in het magnetisch veld onder gebruikma-
15 king van sferische harmonischen om de langzame variaties te verwijderen. Het contrast is gerelateerd aan weefselmagnetisme. Bijvoorbeeld zal de concentratie van ijzer de weefselgevoeligheid beïnvloeden. Voor het gebruik van de hierboven beschreven werkwijzen volgens de uitvinding is het dus mogelijk om ijzer binnen hersenstructuren te detecte-
20 ren, hetgeen de mogelijkheid verschaft om ziekte-gerelateerde veranderingen te diagnostiseren en te detecteren.

Hierboven beschreven uitvoeringsvormen zijn gericht op werkwijzen voor het verbeteren van de detectie van ijzer in de hersenen met als doel het diagnostiseren en detecteren van neuro-degenererende
25 ziekten. Het zal echter duidelijk zijn, dat de werkwijzen van de uitvinding op overeenkomstige wijze toepasbaar zijn op beeldvormingsstructuren buiten de hersenen, bijvoorbeeld de lever. De vakman zal onderkennen, dat de werkwijzen voor het verwerven en karakteriseren om ijzerafzettingen te versterken op overeenkomstige wijze kunnen worden
30 toegepast op ziekten zoals erfelijke hemochromatose en secundaire hemochromatose, welke leiden tot een ijzeroverbelasting van de lever en andere weefsels.

Hoewel hierin voorkeursuitvoeringsvormen van de uitvinding zijn weergegeven en beschreven, zal het duidelijk zijn dat dergelijke uit-
35 voeringsvormen slechts bij wijze van voorbeeld zijn verschaft. Talrijke variaties, veranderingen en substituties zullen duidelijk zijn voor de vakman zonder daarbij de hierin beschreven uitvinding te verlaten. Het is dienovereenkomstig de bedoeling, dat de uitvinding alleen door de gedachte en het kader van de bijgevoegde conclusies wordt beperkt.

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze voor het detecteren van ijzer in de hersenen onder gebruikmaking van magnetische-resonantiebeeldvorming (MRI), omvattende:

het genereren van een in hoofdzaak hoge magnetisch-veldsterkte
5 binnen het MRI-systeem;

het verwerven van magnetische-resonantie(MR)beelden (310, 320) door middel van een pulsreeks, die is ingericht om een magnetisch-veldkaart van de hersenen te creëren voor gebruik bij het versterken van ijzerafzettingen in de hersenen; en

10 het karakteriseren van gebieden van belang onder gebruikmaking van de magnetisch-veldkaarten om op statistische wijze relevante hoeveelheden van ijzerafzettingen in de hersenen te detecteren.

2. Werkwijze volgens conclusie 1, waarin de geselecteerde pulsreeks een dubbele-gradiëntechopulsreeks is en de verwervingsstap wordt
15 uitgevoerd voor twee verschillende echotijden.

3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, waarin de magnetisch-veldkaart van de hersenen wordt gecreëerd door middel van het aanpassen van een sferische harmonische reeks aan het driedimensionele fasebeeld van de hersenen.

20 4. Werkwijze volgens conclusie 3, verder omvattende het van de magnetisch-veldkaart aftrekken van de sferische harmonische reeks om een maat van lokale variatie in het magnetisch veld in de hersenen te verschaffen.

5. Werkwijze volgens elk van de voorgaande conclusies, waarin
25 de in hoofdzaak hoge magnetisch-veldsterkte ongeveer 1,5 Tesla (1,5 T) of meer bedraagt.

6. Systeem voor het detecteren van ijzer onder gebruikmaking van magnetische-resonantiebeeldvorming (MRI), omvattende:

een magnetische-resonantiebeeldvormingsinrichting met een in
30 hoofdzaak hoge magnetisch-veldsterkte, welke inrichting is ingericht voor het verwerven van magnetische-resonantie(MR)beelden (310, 320), door middel van een pulsreeks, die is ingericht om een magnetisch-veldkaart van de hersenen te creëren voor gebruik bij het versterken van ijzerafzettingen in de hersenen; en

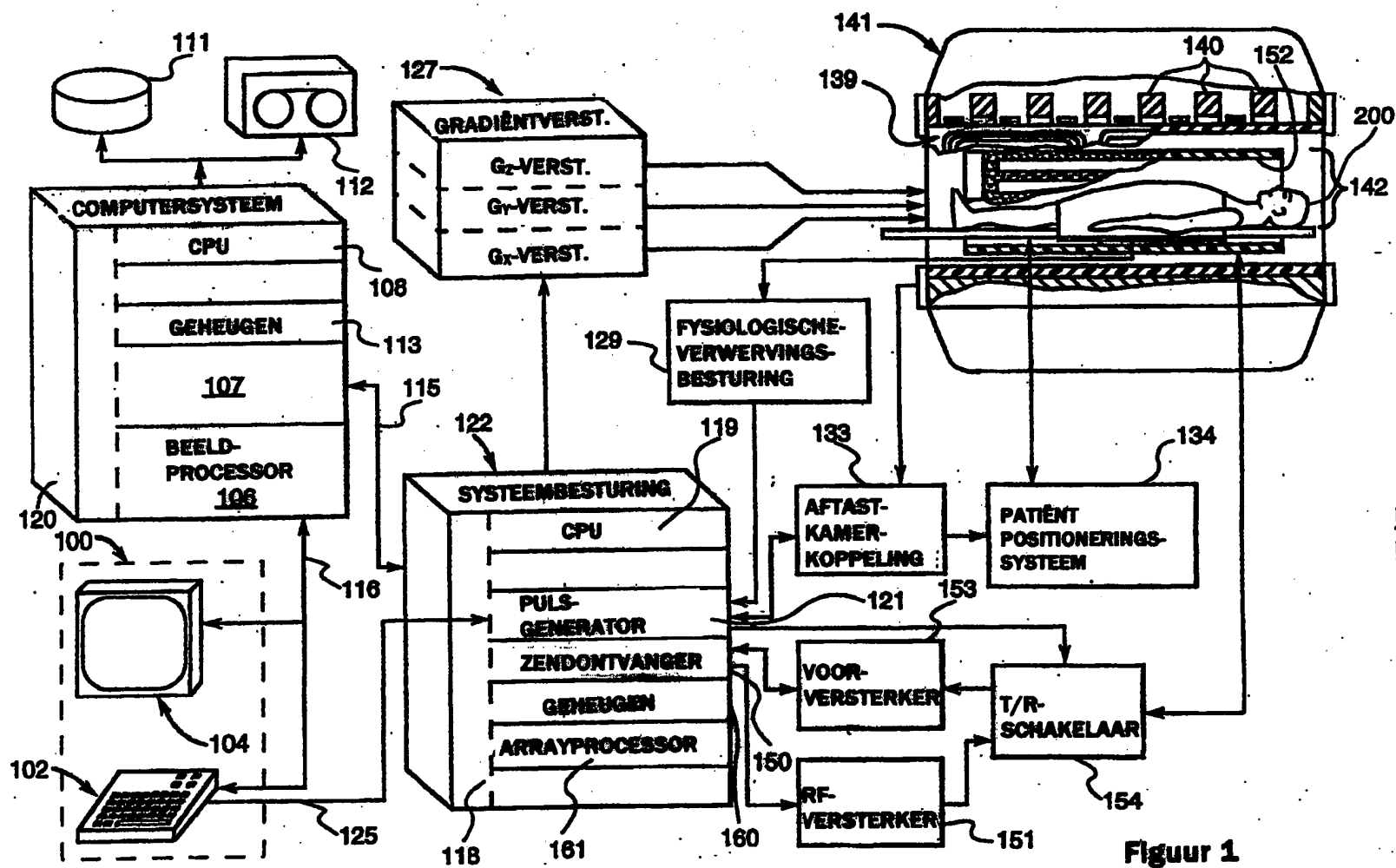
35 een aan de beeldvormingsinrichting gekoppelde beeldprocessor (106), die is ingericht voor het karakteriseren van gebieden van belang onder gebruikmaking van de magnetisch-veldkaart om ijzerafzettin-

gen te detecteren voor gebruik in ten minste één van diagnose, prognose en voorspelling van het verloop van ijzer-afhankelijke ziekten.

7. Systeem volgens conclusie 6, waarin de in hoofdzaak hoge magnetisch-veldsterkte ongeveer 1,5 Tesla (1,5 T) en meer bedraagt.

5 8. Systeem volgens conclusie 6 of 7, waarin de ijzer-afhankelijke ziekten de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Parkinson, de ziekte van Huntington, de ziekte van Hallervorden Spatz, andere neurodegenererende ziekten en atherosclerotische ziekten omvatten.

10 9. Systeem volgens elk van de voorgaande conclusies 6-8, waarin de geselecteerde pulsreeks een dubbele-gradiëntechopulsreeks is en de verwervingsstap wordt uitgevoerd voor twee verschillende echotijden.

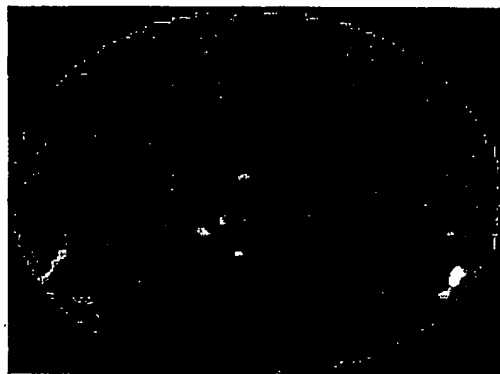


Figuur 1

Figuur 2



310



320



RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK

Octroolaanvraag Nr.:

NO 135488
NL 1026599

VAN BELANG ZIJNDE LITERATUUR			
Categorie	Vermelding van literatuur met aanduiding voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie(s) Nr.:	Internationale classificatie
	ONVOLLEDIG ONDERZOEK zie aanvullingsblad C		A61B5/055 G01R33/465
P, X	WO 2004/049939 A (GENERAL ELECTRIC COMPANY; BETH ISRAEL DEACONESS MEDICAL CENTER) 17 juni 2004 (2004-06-17) * het gehele document *	7-10	
X	& US 5 322 682 A (BARTZOKIS ET AL) 21 juni 1994 (1994-06-21) * kolom 1, regels 20-26 * * kolom 5, regels 6-36 * * kolom 8, regels 46-60 * * kolom 11, regels 26-67; figuren *	7-10	
X	ORDIDGE R J ET AL: "ASSESSMENT OF RELATIVE BRAIN IRON CONCENTRATIONS USING T2-WEIGHTED AND T2*-WEIGHTED MRI AT 3 TESLA" MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE, ACADEMIC PRESS, DULUTH, MN, US, deel 32, nr. 3, 1 september 1994 (1994-09-01), bladzijden 335-341, XP000470229 ISSN: 0740-3194 * het gehele document *	7-10	Onderzochte gebieden van de techniek A61B G01R
X	VYMAZAL J ET AL: "Magnetic resonance imaging of brain iron in health and disease" JOURNAL OF NEUROLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER SCIENTIFIC PUBLISHING CO, AMSTERDAM, NL, deel 134 (suppl), 1995, bladzijden 19-26, XP002275228 ISSN: 0022-510X * het gehele document *	7-10	
Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op :			
Plaats van onderzoek		Datum waarop het onderzoek werd voltooid	Vooronderzoeker (EOB)
's-Gravenhage		8 Maart 2005	Manshot, J
CATEGORIE VAN DE VERMELDE LITERATUUR X : op zichzelf van bijzonder belang Y : van bijzonder belang in samenhang met andere documenten van dezelfde categorie A : achtergrond van de stand van de techniek O : verwijzend naar niet op schrift gestelde van de techniek P : literatuur gepubliceerd tussen voorangs- en indieningsdatum T : niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding E : andere octrooipublicatie maar gepubliceerd op of na indieningsdatum D : in de aanvraag genoemd L : om andere redenen vermelde literatuur & : lid van dezelfde octrooifamilie, corresponderende literatuur document			

EOB FORM 02-83 (P0414)



RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK

Octrooiaanvraag Nr.:

NO 135488

NL 1026599

VAN BELANG ZIJNDE LITERATUUR			
Categorie	Vermelding van literatuur met aanduiding voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie(s)Nr.:	Internationale classificatie
X	VYMAZAL J ET AL: "DIFFERENTIATION BETWEEN HEMOSIDERIN- AND FERRITIN-BOUND BRAIN IRON USING NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING" CELLULAR AND MOLECULAR BIOLOGY, CMB ASSOCIATIONS, NOISY-LE-GRAND, FR, deel 46, nr. 4, juni 2000 (2000-06), bladzijden 835-842, XP000986539 ISSN: 0145-5680 * het gehele document *	7-10	
A	US 6 366 797 B1 (FISHER ELIZABETH ET AL) 2 april 2002 (2002-04-02) * kolom 1, regel 50 - kolom 2, regel 21 *	7-10	
			Onderzochte gebieden van de techniek
Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op			
Plaats van onderzoek 's-Gravenhage		Datum waarop het onderzoek werd voltooid 8 Maart 2005	Vooronderzoeker (EOB) Manschot, J
CATEGORIE VAN DE VERMELDE LITERATUUR X : op zichzelf van bijzonder belang Y : van bijzonder belang in samenhang met andere documenten van dezelfde categorie A : achtergrond van de stand van de techniek O : verwijzend naar niet op schrift gestelde van de techniek P : literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum T : niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding E : andere octrooipublicatie maar gepubliceerd op of na indieningsdatum D : in de aanvraag genoemd L : om andere redenen vermelde literatuur & : lid van dezelfde octrooifamilie, corresponderende literatuur document			

EOB FORM 02-83 (P0414)

**ONVOLLEDIG ONDERZOEK
AANVULLINGSBLAD C**

Octrooiaanvraag Nr.:

NO 135488
NL 1026599

Volledig onderzochte conclusie(s):
7-10

Niet onderzochte conclusie(s):
1-6

**Reden voor de beperking van het onderzoek (niet octrooieerbare
uitvinding(en)):**

Diagnosemethode toegepast op het menselijke of dierlijke lichaam

**AANHANGSEL BEHORENDE BIJ HET RAPPORT BETREFFENDE
HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK,
UITGEVOERD IN DE OCTROOIAANVRAGE NR.**

NO 135488
NL 1026599

Het aanhangsel bevat een opgave van elders gepubliceerde octroolaanvragen of octroolen (zogenaamde leden van dezelfde octroofamilie), die overeenkomen met octrooschriften genoemd in het rapport.

De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau per De juistheid en volledigheid van deze opgave wordt noch door het Europees Octrooibureau, noch door het Bureau voor de Industriële eigendom gegarandeerd; de gegevens worden verstrekt voor informatiedoeleinden.

08-03-2005

In het rapport genoemd octrooi geschrift		Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
WO 2004049939	A	17-06-2004	US 2004102692 A1	27-05-2004
			WO 2004049939 A1	17-06-2004
US 5322682	A	21-06-1994	WO 9403109 A1	17-02-1994
US 6366797	B1	02-04-2002	GEEN	