

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-507698

(P2017-507698A)

(43) 公表日 平成29年3月23日(2017.3.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/055 (2006.01)	A 6 1 B 5/05 3 8 2	4 C 0 9 6
G 0 1 N 24/08 (2006.01)	A 6 1 B 5/05 3 1 1	
	G 0 1 N 24/08 5 1 0 Z	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 49 頁)

(21) 出願番号	特願2016-549738 (P2016-549738)	(71) 出願人	509320357
(86) (22) 出願日	平成27年2月10日 (2015. 2. 10)		シーアール ディベロップメント アーベ
(85) 翻訳文提出日	平成28年8月29日 (2016. 8. 29)		ー
(86) 国際出願番号	PCT/SE2015/050156		スウェーデン国, エスー221 ムン
(87) 国際公開番号	W02015/119569		ンド, ボックス 124, ケミセントラム
(87) 国際公開日	平成27年8月13日 (2015. 8. 13)		内
(31) 優先権主張番号	61/937, 941	(74) 代理人	100105957
(32) 優先日	平成26年2月10日 (2014. 2. 10)		弁理士 恩田 誠
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100068755
			弁理士 恩田 博宣
		(74) 代理人	100142907
			弁理士 本田 淳

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 サンプルにおける等方性拡散及び／又は異方性拡散を定量化するための方法

(57) 【要約】

本発明概念の一態様によれば、サンプルにおける等方性拡散及び／又は異方性拡散を定量化するための方法が提供され、本方法は、拡散符号化磁場勾配パルスシーケンス $G_i = 1, \dots, m$ を使用して、サンプルに対して拡散強調磁気共鳴測定を行うことを含み、各磁場勾配パルスシーケンス G_i は、磁場勾配パルスシーケンス G_i の拡散符号化テンソル b_i が1～3つの非ゼロ固有値を有するように生成され、式中、 $b_i =$ 式 (I) であり、 $q_i(t)$ は、式 (II) に比例し、 t は、エコー時間である。本方法は、試料に関する該測定から得られる磁気共鳴エコー信号を表すデータを収集することを更に含み、エコー信号を表す該データの少なくともサブセットは、異方性拡散強調を引き起こす一組の磁場勾配パルスシーケンスで取得され、該一組の磁場勾配パルスシーケンスの各勾配パルスシーケンスの拡散符号化テンソルは、3つの非ゼロ固有値を有し、これらの3つの固有値のうちの少なくとも1つは、他の固有値とは異なる。本方法は、該データを使用して、等方性拡散の程度及び／又は異方性拡散の程度を算出することを更に含む。

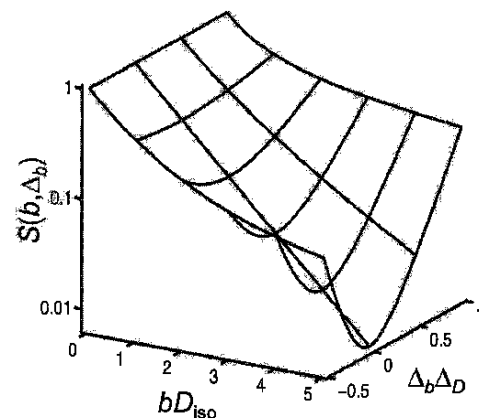


Fig. 2

$$\int_0^t q_i(t) q_i^*(t) dt, q_i(t) \text{ is} \quad (I)$$

$$\int_0^t G_i(t) dt \quad (II)$$

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

サンプルにおける等方性拡散及び／又は異方性拡散を定量化するための方法であって、
 拡散符号化磁場勾配パルスシーケンス $G_i = 1, \dots, m$ を使用して、前記サンプル
 に対して拡散強調磁気共鳴測定を行うことであって、各磁場勾配パルスシーケンス G_i が
 、前記磁場勾配パルスシーケンス G_i の拡散符号化テンソル b_i が 1 ～ 3 つの非ゼロ固有
 値を有するように生成され、式中、

【数 1】

$$b_i = \int_0^{\tau} q_i(t) q_i^T(t) dt$$

10

であり、 $q_i(t)$ が、

【数 2】

$$\int_0^t G_i(t') dt'$$

に比例する脱位相ベクトルであり、 τ が、エコー時間である、測定を行うことと、
 磁気共鳴エコー信号の測定値を表すデータを収集することであって、前記エコー信号を
 表すデータの少なくともサブセットが、異方性拡散強調を引き起こす一組の磁場勾配パ
 ルスシーケンスで取得され、前記一組の磁場勾配パルスシーケンスの各勾配パルスシーケ
 ンスの前記拡散符号化テンソルが、3 つの非ゼロ固有値を有し、前記 3 つの固有値のうちの
 少なくとも 1 つが、他の固有値とは異なる、データを収集することと、

20

前記データを使用して、等方性拡散の程度及び／又は異方性拡散の程度を算出すること
 と、を含む、方法。

【請求項 2】

前記データのサブセットが、前記サンプルの一部分からのエコー信号を表し、前記一部
 分が、異なる程度の等方性拡散、又は異なる程度及び／若しくは異なる配向の異方性拡散
 を示す複数の部分容積を含み、等方性拡散の程度及び／又は異方性拡散の程度の前記算出
 が、前記部分容積のうちの少なくとも 1 つについて、等方性拡散の程度の推定値及び／又
 は異方性拡散の程度の推定値の算出を含む、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 3】

前記一組の磁場勾配パルスシーケンスが、第 1 の組の磁場勾配パルスシーケンスを形成
 し、前記データのサブセットが、前記第 1 の組の磁場勾配パルスシーケンスで取得される
 第 1 のエコー減衰曲線を表すデータの第 1 のサブセットを形成し、

前記データが、等方性又は異方性拡散強調を引き起こす第 2 の組の磁場勾配パルスシー
 ケンスで取得される第 2 のエコー減衰曲線を表すデータの少なくとも第 2 のサブセットを
 更に含む、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記第 1 の組の各パルスシーケンスが、前記パルスシーケンスの前記拡散符号化テンソ
 ルの第 1 の固有値及び第 2 の固有値が互いに等しくなるようなものであり、

前記第 2 の組の各パルスシーケンスが、前記パルスシーケンスの前記拡散符号化テンソ
 ルの第 1 の固有値及び第 2 の固有値が互いに等しくなるようなものである、請求項 3 に記
 載の方法。

40

【請求項 5】

磁場勾配パルスの前記第 1 の組及び前記第 2 の組の前記パルスシーケンスが、変動する
 最大勾配強度を有する、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記第 1 の組の各パルスシーケンスについて、次式によって定義可能な第 1 の拡散符号

50

化テンソル不変量 $\Delta_{b,1}$ が存在し、
【数 3】

$$\Delta_{b,1} = \frac{1}{b} \left(b_{zz}^{\text{PAS}} - \frac{b_{yy}^{\text{PAS}} + b_{xx}^{\text{PAS}}}{2} \right), \quad b = b_{xx}^{\text{PAS}} + b_{yy}^{\text{PAS}} + b_{zz}^{\text{PAS}}$$

式中、 b_{xx}^{PAS} が、前記パルスシーケンスの前記拡散符号化テンソルの第 1 の固有値を表し、 b_{yy}^{PAS} が、前記パルスシーケンスの前記拡散符号化テンソルの第 2 の固有値を表し、 b_{zz}^{PAS} が、前記パルスシーケンスの前記拡散符号化テンソルの第 3 の固有値を表し、

前記第 1 の組のパルスシーケンスが、前記第 1 の組の前記パルスシーケンスの前記第 1 の拡散符号化テンソル不変量 $\Delta_{b,1}$ が互いに等しくなるようなものである、請求項 3 ～ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記第 2 の組の各パルスシーケンスについて、次式によって定義可能な第 2 の拡散符号化テンソル不変量 $\Delta_{b,2}$ が存在し、

【数 4】

$$\Delta_{b,2} = \frac{1}{b} \left(b_{zz}^{\text{PAS}} - \frac{b_{yy}^{\text{PAS}} + b_{xx}^{\text{PAS}}}{2} \right), \quad b = b_{xx}^{\text{PAS}} + b_{yy}^{\text{PAS}} + b_{zz}^{\text{PAS}}$$

式中、 b_{xx}^{PAS} が、前記パルスシーケンスの前記拡散符号化テンソルの第 1 の固有値を表し、 b_{yy}^{PAS} が、前記パルスシーケンスの前記拡散符号化テンソルの前記第 2 の固有値を表し、 b_{zz}^{PAS} が、前記パルスシーケンスの前記拡散符号化テンソルの第 3 の固有値を表し、

前記第 2 の組のパルスシーケンスが、前記第 2 の組の前記パルスシーケンスの前記第 2 の拡散符号化テンソル不変量 $\Delta_{b,2}$ が互いに等しくなるようなものであり、 $\Delta_{b,2}$ が、 $\Delta_{b,1}$ とは異なる、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

等方性拡散の程度及び／又は異方性拡散の程度の算出が、

前記第 1 の組のパルスシーケンスで取得される第 1 のエコー信号と前記第 2 の組のパルスシーケンスで取得される第 2 のエコー信号との間の変化、変動、又は差を分析することによって、等方性拡散の程度及び／又は異方性拡散の程度を算出することを含む、請求項 3 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記データの第 1 のサブセット及び前記データの第 2 のサブセットに加えて、前記データが、異方性拡散強調を引き起こす第 3 の組の磁場勾配パルスシーケンスで取得されるデータの少なくとも第 3 のサブセットを含み、

前記第 3 の組の各勾配パルスシーケンスの前記拡散符号化テンソルが、3 つの非ゼロ固有値を有し、そのうちの第 1 の固有値及び第 2 の固有値が、互いに等しく、かつ第 3 の固有値とは異なり、

前記第 3 の組の各パルスシーケンスについて、次式によって定義可能な第 3 の拡散符号化テンソル不変量 $\Delta_{b,3}$ が存在し、

10

20

30

40

【数 5】

$$\Delta_{b,3} = \frac{1}{b} \left(b_{zz}^{\text{PAS}} - \frac{b_{yy}^{\text{PAS}} + b_{xx}^{\text{PAS}}}{2} \right), \quad b = b_{xx}^{\text{PAS}} + b_{yy}^{\text{PAS}} + b_{zz}^{\text{PAS}}$$

式中、 b_{xx}^{PAS} が、前記パルスシーケンスの前記拡散符号化テンソルの第 1 の固有値を表し、 b_{yy}^{PAS} が、前記パルスシーケンスの前記拡散符号化テンソルの前記第 2 の固有値を表し、 b_{zz}^{PAS} が、前記パルスシーケンスの前記拡散符号化テンソルの第 3 の固有値を表し、

前記第 3 の組のパルスシーケンスが、前記第 3 の組の前記パルスシーケンスの前記第 3 の拡散符号化テンソル不変量 $\Delta_{b,3}$ が互いに等しくなるようなものであり、 $\Delta_{b,3}$ が、 $\Delta_{b,2}$ 及び $\Delta_{b,1}$ とは異なる、請求項 3～8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記第 1 の組の各パルスシーケンスが、 $\Delta_{b,1} > 0$ であるようなものであり、前記第 2 の組の各パルスシーケンスが、 $\Delta_{b,2} = 0$ であるようなものであり、前記第 3 の組の各パルスシーケンスが、 $\Delta_{b,3} < 0$ であるようなものである、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記エコー信号を表す前記データに基づいて、前記エコー信号の各 1 つの確率がモデル等方性拡散パラメータ D_{iso} 及び／又はモデル異方性拡散パラメータ Δ_D の複数の異なる値の各 1 つと関連付けられることを示す確率分布を算出することを更に含む、請求項 3～10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記確率分布が、前記データによって表される前記エコー信号をカーネル関数と前記確率分布との積に関連付ける連立方程式の解を決定することによって算出される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記確率分布が、同時確率分布であり、前記カーネル関数が、少なくとも $M \times N$ 個の要素を含む行列であり、前記要素の各々が、次式、

【数 6】

$$\exp(-bD_{iso}) \cdot \exp\left(\frac{A}{3}\right) \cdot \frac{\sqrt{\pi} \gamma(1/2, A)}{2\sqrt{A}}, \quad \text{式中 } A = 3bD_{iso}\Delta_b\Delta_D$$

拡散強調強度 b 、拡散符号化テンソル不変量 Δ_b 、前記モデル等方性拡散パラメータ D_{iso} 、及び前記モデル異方性拡散パラメータ Δ_D の値の組み合わせについての積分に基づく、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記第 1 の組の磁場勾配パルスシーケンスの各パルスシーケンスを前記サンプルに複数回適用することであって、前記勾配パルスの異なる配向が固定実験室枠に対するものである、適用することと、

前記異なる配向について取得されるエコー減衰の測定値を平均することによって前記データの第 1 のサブセットを形成することと、を更に含む、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記拡散符号化磁場勾配パルスシーケンス G_i の各 1 つが、3 回刺激エコーシーケンスの一部を形成する、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

10

20

30

40

50

エコー信号 E を拡散符号化テンソル b 及び拡散テンソル D に関連付ける関数の展開に基づいて、連立方程式を形成することと、

前記データによって表されるエコー信号の測定値及び前記拡散符号化テンソル b_i の少なくともサブセットの表現を使用して、前記連立方程式の解を決定することによって平均拡散テンソル $\langle D \rangle$ 及び拡散テンソル共分散テンソル S を算出することと、

前記共分散テンソル S をバルク基底 S_{bulk} に投影することによって、 S の不変バルク成分 E_{bulk} を算出することと、

前記共分散テンソル S を剪断基底 S_{shear} に投影することによって、 S の不変剪断成分 E_{shear} を算出することと、

前記不変バルク成分 S_{bulk} 及び／又は前記不変剪断成分 S_{shear} を使用して、等方性拡散の程度及び／又は異方性拡散の程度を算出することと、を更に含む、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 17】

前記連立方程式が、関数 $E(b) = \langle \exp(-\langle b, D \rangle) \rangle$ のキュムラント展開と同等である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記異方性拡散の程度が、前記不変剪断成分 S_{shear} の合計、及び前記平均拡散テンソル $\langle D \rangle$ の二乗の前記剪断基底 E_{shear} への投影に基づいて算出される、請求項 16 又は 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記異方性拡散の前記程度が、前記平均拡散テンソル $\langle D \rangle$ の二乗の前記バルク基底 E_{bulk} への投影と前記合計の比率に基づいて算出される、請求項 18 に記載の方法。

20

【請求項 20】

前記異方性拡散の程度が、前記比率に基づいて顕微鏡的異方性度 μFA の推定値として算出される、請求項 19 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明概念は、サンプルにおける等方性拡散及び／又は異方性拡散を定量化するための方法に関する。

30

【背景技術】

【0002】

リオトロピック液晶 [1] から脳組織 [2] まで、広範囲にわたる多孔性材料は、メゾスコピック長さスケールで様々なサイズ、形状、及び整列度を有する異方性細孔を含む。この材料の完全な特徴付けは、これらの全てのパラメータを推定する必要があるが、残念なことに、2つの磁場勾配パルスを伴う Stejskal-Tanner シーケンス [3] に基づく従来の拡散 MRI 法を使用するとき、検出される MRI (磁気共鳴撮像) 信号に対する該パラメータの影響は、どうしてもなく複雑である。このシーケンスは、以下において、単一磁場勾配パルス (sPFG) シーケンス又は実験と称され得る。

【0003】

拡散 MRI (dMRI) において、画像の各ボクセル (典型的には、ミリメートルサイズのものであり得る) は、水のマイクロメートルスケールの並進変位に関する情報を含む [15]。sPFG は、拡散テンソル撮像 (DTI) 法において使用され、平均拡散 (MD、見かけの拡散係数 (ADC) でもある)、及び拡散異方性 (異方性度 (FA)) の定量化を可能にする。sPFG に基づく DTI 測定値は、細胞構造の変化に非常に敏感であるが、sPFG は、一般に、高度に組織化された白質束においてだけ、ロバストな推定を提供する。低秩序の組織では、DTI 法は、その変化の性質への洞察を殆ど提供せず、一般によくある誤解につながる場合がある。例えば、FA の変化は、白質の整合性を表すと考えられるが、多くの要因 (細胞死、浮腫、神経膠症、炎症、髄鞘形成の変化、交差繊維の接続性の増加、細胞外液又は細胞内液の増加など) が FA の変化を引き起こし得る。F

40

50

A及びMDなどの測定値の限られた特異性は、神経病理学又は局所的な解剖学的変化に測定を関連付ける能力を妨げる〔24、25、26、27〕。s P F Gとは対照的に、非従来のd M R Iシーケンスは、ボクセル内の細胞の形状、サイズ、及び膜特性の分布に関する情報を提供することによって、マクロレベル及びミクロレベルのスケール間の橋渡しを始めることができる。

【0004】

化学シフトと拡散異方性テンソルとの間の形式的類似性を基にして、「マジック角回転」などの固体NMR（核磁気共鳴）技法を拡散MRIに適用できることが示された〔4〕。最も簡単な形態において、qベクトルのマジック角回転は、異方性の混乱的な影響を受けない、等方性拡散率の分布の推定を可能にする。

10

【0005】

特許文献1は、エコー信号に対する異方性の寄与が、例えばマジック角回転を用いることによって最小になるように、脱位相ベクトル $q(t)$ の連続変調又は離散変調によって、拡散強調エコー信号減衰の等方性拡散強調をどのように達成することができるのかを開示している。特許文献2は、2つの異なる勾配変調スキームによって得られるエコー減衰曲線の分析によって、顕微鏡的拡散異方性及び／又は平均拡散率を定量化するための方法を開示しており、一方の勾配変調スキームが等方性拡散強調に基づくものであり、もう一方の勾配変調スキームが異方性拡散強調に基づくものである。特許文献2は、例えば単一パルス勾配スピンエコー（PGSE）を使用して、異方性拡散強調を達成することができることを開示している。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】国際公開第2013／165312号

【特許文献2】国際公開第2013／165313号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

これらの従来の方法は、とりわけ、顕微鏡的異方性度のエコー信号減衰及び定量化に対する等方性及び異方性の寄与の分離を可能にするが、いくつかの場合において、拡散強調を引き起こすために使用される勾配変調スキームに関してより大きい自由度を有するが、それでも、例えば拡散分光法を使用した組織の特徴付けの目的で、顕微鏡的拡散異方性及び／又は平均拡散率などの、微細構造特性を分析し、定量化することができることが望ましい。例えば、等方性拡散符号化は、いくつかの場合において、より古く安価な設備で満たすことが困難であるスルーレート及び最大強度に関して、高い要件をハードウェアに課す場合がある。

30

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明概念の目的は、等方性拡散符号化を引き起こす拡散符号化磁場勾配パルスシーケンスの使用を必要としない、サンプルにおける等方性拡散及び／又は異方性拡散を定量化するための方法を提供することである。更なる目的は、本発明概念の以下の要約から理解することができる。

40

【0009】

本発明概念の一態様によれば、サンプルにおける等方性拡散及び／又は異方性拡散を定量化するための方法が提供され、本方法は、

拡散符号化磁場勾配パルスシーケンス $G_i = 1, \dots, m$ を使用して、サンプルに対して拡散強調磁気共鳴測定を行うことを含み、各磁場勾配パルスシーケンス G_i は、磁場勾配パルスシーケンス G_i の拡散符号化テンソル b_i が1～3つの非ゼロ固有値を有するように生成され、式中、

【0010】

50

【数 1】

$$\mathbf{b}_i = \int_0^{\tau} \mathbf{q}_i(t) \mathbf{q}_i^T(t) dt$$

であり、 $\mathbf{q}_i(t)$ は、

【0 0 1 1】

【数 2】

$$\int_0^t \mathbf{G}_i(t') dt'$$

に比例し、 τ は、エコー時間である。

【0 0 1 2】

本方法は、試料に関する該測定から得られる磁気共鳴エコー信号を表すデータを収集することを更に含み、エコー信号を表す該データの少なくともサブセットは、異方性拡散強調を引き起こす一組の磁場勾配パルスシーケンスで取得され、該一組の磁場勾配パルスシーケンスの各勾配パルスシーケンスの拡散符号化テンソルは、3つの非ゼロ固有値を有し、これらの3つの固有値のうちの少なくとも1つが、他の固有値とは異なる。本方法は、該データを使用して、等方性拡散の程度及び／又は異方性拡散の程度を算出することを更に含む。

【0 0 1 3】

本発明の方法は、とりわけ、拡散符号化テンソルが3つの非ゼロ固有値を有し、そのうちの少なくとも1つが他とは異なるように、磁場勾配パルスシーケンス（又は短く「パルスシーケンス」）を使用して拡散符号化を行い、エコー信号に対するサンプル材料における拡散異方性の影響を制御することを可能にする、異方性拡散強調を引き起こす、という洞察に基づく。下で更に詳細に説明されるように、これは、顕微鏡的拡散特性（等方性拡散及び異方性拡散など）の、特に、磁気共鳴測定の空間分解能よりも小さいサンプル内の顕微鏡的区画の顕微鏡的拡散特性の、正確な特徴付けを可能にする。更に、従来技術（全てが等しい3つの非ゼロ固有値を有する拡散強調テンソルによって達成することができる）にあるような等方性拡散強調の使用に依存しない状態で、そのような特徴付けが可能である。これは、より広い範囲の設備に対して正確な拡散の測定を行うことを可能にすることができる。

【0 0 1 4】

本発明の方法によれば、各磁場勾配パルスシーケンス $\mathbf{G}_i$ は、磁場勾配パルスシーケンス $\mathbf{G}_i$ の拡散符号化テンソル $\mathbf{b}_i$ が1～3つの非ゼロ固有値を有するように生成される。換言すれば、各磁場勾配パルスシーケンス $\mathbf{G}_i$ は、1～3つの非ゼロ固有値を有するパルスシーケンス $\mathbf{G}_i$ の拡散符号化テンソル表現 $\mathbf{b}_i$ が存在するように生成される。同様に、上で述べられる、異方性拡散強調を引き起こす一組の磁場勾配パルスシーケンスの各磁場勾配パルスシーケンスについて、3つの非ゼロ固有値を有し、そのうちの少なくとも1つが他の2つの固有値とは異なる、拡散符号化テンソル表現が存在する。異方性拡散強調を引き起こす一組の磁場勾配パルスシーケンスは、拡散符号化磁場勾配パルスシーケンス $\mathbf{G}_{i=1, \dots, m}$ の少なくともサブセットを形成することができる。異方性拡散強調を引き起こす該勾配パルスシーケンスの各々の拡散符号化テンソルの少なくとも1つの固有値は、好都合に、他の2つの固有値のいずれかと少なくとも5%、更に好ましくは少なくとも10%異なり得る。これは、サンプルにおける十分な程度の異方性拡散強調を確実にし、以降の算出を容易にし、また、ハードウェアの要件を低減させることができる。

【0 0 1 5】

該データのサブセットは、サンプルの同じ部分から取得されるエコー信号を表すことができ、該部分は、異なる程度の等方性拡散、又は異なる程度及び／若しくは配向の異方性拡散を表す、複数の部分容積を含み、等方性拡散の程度及び／又は異方性拡散の程度の算出は、該部分容積のうちの少なくとも1つについて、等方性拡散の程度の推定値及び／又は異方性拡散の程度の推定値を算出することを含むことができる。

【0016】

特に、該一部分は、拡散強調磁気共鳴測定の間解能に合致する空間拡張を有することができる。したがって、部分容積の各1つは、空間解能未満である拡張を有することができる。そのような部分容積は、以下において、「顕微鏡的部分容積」と称され得る。したがって、上記において、及び以下において、該データを使用して算出される等方性拡散の程度及び／又は異方性拡散の程度は、サンプルのサブ解能又は「顕微鏡的」部分容積の等方性拡散の程度及び／又は異方性拡散の程度と称され得る。

10

【0017】

各部分容積の拡散は、拡散テンソル表現Dを有することができる。換言すれば、各部分容積は、それぞれの拡散テンソルDによって定義可能である拡散を有することができる。したがって、一部分内は、拡散テンソルDの分布（例えば、ガウス分布）によって表すことができる。

【0018】

好ましくは、サンプルに対して複数の拡散強調磁気共鳴測定を行うことができる。少なくとも2つの、好ましくは複数の拡散符号化磁場勾配パルスシーケンス $G_i = 1, \dots, m$ は、1～3つの非ゼロ固有値を有するテンソル表現 b_i を有する。少なくとも2つの、好ましくは複数の拡散符号化磁場勾配パルスシーケンスは、互いに異なる。

20

【0019】

一実施形態によれば、異方性拡散強調を引き起こす該一組の磁場勾配パルスシーケンスは、第1の組の磁場勾配パルスシーケンスを形成し、該データのサブセットは、第1の組の磁場勾配パルスシーケンスで取得される第1のエコー減衰曲線を表すデータの第1のサブセットを形成し、該データは、等方性又は異方性拡散強調を引き起こす第2の組の磁場勾配パルスシーケンスで取得される第2のエコー減衰曲線を表すデータの少なくとも第2のサブセットを更に含む。それによって、2つの異なるエコー減衰曲線を表すエコー信号に基づいて、等方性拡散及び／又は異方性拡散を定量化することができる。「第1の」及び「第2の」という決定は、単に、それぞれの組の磁場勾配パルスシーケンス及びデータのサブセットに対するラベルとして解釈されるべきであることに留意されたい。これらの決定は、必ずしも任意の特定の順序付けを、すなわち、第1の組のパルスシーケンスが第2の組のパルスシーケンスに先立ってサンプルに適用されることを暗示するとは限らない。実際に、これらの決定は、逆の順序で、更には、任意のインターリーブ方式で適用することができる。

30

【0020】

第1の組の各パルスシーケンスは、該パルスシーケンスの拡散符号化テンソルの第1の固有値及び第2の固有値が互いに等しくなるように生成することができる。第1の組の拡散符号化テンソルの第3の固有値は、第1及び第2の固有値とは異なる（それによって、異方性拡散強調を引き起こす）。更に、第2の組の各パルスシーケンスは、該パルスシーケンスの拡散符号化テンソルの第1の固有値及び第2の固有値が互いに等しくなるようなものであり得る。拡散符号化テンソルの異なる大きさの第1及び第2の固有値を使用することで、結果として得られるエコー信号に対する、サンプル材料における拡散異方性が有する影響を変動させるように変換する。したがって、この様式で磁場勾配パルスシーケンスを生成することは、等方性及び異方性に関するサンプルの拡散特性を探索することを可能にする。

40

【0021】

磁場勾配パルスの第1の組のパルスシーケンス及び第2の組のパルスシーケンスは、変動する最大勾配強度を有し得る。拡散強調テンソルに関して、これは、第1（又は第2）

50

の組を通して変動する第 1（又は第 2）の組のパルスシーケンスの拡散符号化テンソルの形跡として表すことができる。それによって、拡散強調の強度を変動させることができる。

【0022】

一実施形態によれば、第 1 の組の各パルスシーケンスについて、次式によって定義可能な第 1 の拡散符号化テンソル不変量 $\Delta_{b,1}$ が存在し、

【0023】

【数 3】

$$\Delta_{b,1} = \frac{1}{b} \left(b_{zz}^{\text{PAS}} - \frac{b_{yy}^{\text{PAS}} + b_{xx}^{\text{PAS}}}{2} \right), \quad b = b_{xx}^{\text{PAS}} + b_{yy}^{\text{PAS}} + b_{zz}^{\text{PAS}}$$

10

式中、 b_{xx}^{PAS} は、該パルスシーケンスの拡散符号化テンソルの第 1 の固有値を表し、 b_{yy}^{PAS} は、該パルスシーケンスの拡散符号化テンソルの第 2 の固有値を表し、 b_{zz}^{PAS} は、該パルスシーケンスの拡散符号化テンソルの第 3 の固有値を表し、

第 1 の組のパルスシーケンスは、第 1 の組のパルスシーケンスの第 1 の拡散符号化テンソル不変量 $\Delta_{b,1}$ が互いに等しくなるように生成される。この様式で第 1 の組の拡散符号化磁場勾配パルスシーケンスの生成を制御することによって、データの第 1 のサブセットによって表される第 1 のエコー減衰曲線は、同じ程度の異方性 $\Delta_{b,1}$ を有する拡散符号化テンソルを使用して取得される、エコー減衰曲線を表すことができる。

20

【0024】

同様に、第 2 の組の各パルスシーケンスについて、次式によって定義可能な第 2 の拡散符号化テンソル不変量 $\Delta_{b,2}$ が存在し、

【0025】

【数 4】

$$\Delta_{b,2} = \frac{1}{b} \left(b_{zz}^{\text{PAS}} - \frac{b_{yy}^{\text{PAS}} + b_{xx}^{\text{PAS}}}{2} \right), \quad b = b_{xx}^{\text{PAS}} + b_{yy}^{\text{PAS}} + b_{zz}^{\text{PAS}}$$

30

式中、 b_{xx}^{PAS} は、該パルスシーケンスの拡散符号化テンソルの第 1 の固有値を表し、 b_{yy}^{PAS} は、該パルスシーケンスの拡散符号化テンソルの前記第 2 の固有値を表し、 b_{zz}^{PAS} は、該パルスシーケンスの拡散符号化テンソルの第 3 の固有値を表し、

第 2 の組のパルスシーケンスは、第 2 の組のパルスシーケンスの第 2 の拡散符号化テンソル不変量 $\Delta_{b,2}$ が互いに等しくなるようなものであり、 $\Delta_{b,2}$ は、 $\Delta_{b,1}$ とは異なる。

【0026】

一実施形態によれば、等方性拡散の程度及び／又は異方性拡散の程度の算出は、

第 1 の組のパルスシーケンスで取得される第 1 のエコー信号と第 2 の組のパルスシーケンスで取得される第 2 のエコー信号との間の変化、変動、又は差を分析することによって、等方性拡散の程度及び／又は異方性拡散の程度を算出することを含む。第 1 の組のパルスシーケンス及び第 2 の組のパルスシーケンスは、異なる程度の異方性（すなわち、 $\Delta_{b,1}$ 及び $\Delta_{b,2}$ ）を示すように生成することができるので、（例えば、振幅に関する）第 1 及び第 2 のエコー信号間の変化、変動、又は差は、等方性拡散の程度及び／又は異方性拡散の程度の推定を可能にする。推定を単純化するために、第 1 及び第 2 のエコー信号は、等しい最大勾配強度の勾配パルス（換言すれば、等しい値の拡散強調強度 b ）で取得することができる。

40

【0027】

本発明の方法の範囲内で、該データは、該データの第 1 のサブセット及び該データの第

50

2のサブセットに加えて、異方性拡散強調を引き起こす第3の組の磁場勾配パルスシーケンスで取得される、第3のエコー減衰曲線を表すデータの少なくとも第3のサブセットを含み、

第3の組の各勾配パルスシーケンスの拡散符号化テンソルは、3つの非ゼロ固有値を有し、そのうちの第1の固有値及び第2の固有値は、互いに等しく、かつ第3の固有値とは異なり、

第3の組の各パルスシーケンスについて、次式によって定義可能な第3の拡散符号化テンソル不変量 $\Delta_{b,3}$ が存在し、

【0028】

【数5】

10

$$\Delta_{b,3} = \frac{1}{b} \left(b_{zz}^{\text{PAS}} - \frac{b_{yy}^{\text{PAS}} + b_{xx}^{\text{PAS}}}{2} \right), \quad b = b_{xx}^{\text{PAS}} + b_{yy}^{\text{PAS}} + b_{zz}^{\text{PAS}}$$

式中、 b_{xx}^{PAS} は、該パルスシーケンスの拡散符号化テンソルの第1の固有値を表し、 b_{yy}^{PAS} は、該パルスシーケンスの拡散符号化テンソルの前記第2の固有値を表し、 b_{zz}^{PAS} は、該パルスシーケンスの拡散符号化テンソルの第3の固有値を表し、

第3の組のパルスシーケンスは、第3の組のパルスシーケンスの第3の拡散符号化テンソル不変量 $\Delta_{b,3}$ が互いに等しくなるようなものであり、 $\Delta_{b,3}$ は、 $\Delta_{b,2}$ 及び $\Delta_{b,1}$ とは異なる。更なる一定の符号化テンソル異方性の「線」に沿った更なるエコー減衰曲線を表すデータ（例えば、 $\Delta_{b,3}$ ）を取得することは、サンプルの拡散特性の拡張した探索を可能にする。

20

【0029】

一実施形態によれば、第1の組の各パルスシーケンスは、 $\Delta_{b,1} > 0$ であるようなものであり、第2の組の各パルスシーケンスは、 $\Delta_{b,2} = 0$ であるようなものであり、それによって等方性拡散強調を引き起こし、第3の組の各パルスシーケンスは、 $\Delta_{b,3} < 0$ であるようなものである。これは、サンプルの拡散特徴の「形状」を推定し、分析することを可能にする。具体的には、拡散が主に等方性（すなわち、球状）であるか、主に一方向性（すなわち、扁平）であるか、又は主に平面（すなわち、扁長）であるかを推定することが可能になる。

30

【0030】

一実施形態によれば、本方法は、該エコー信号を表すデータ（上記によれば、データの少なくとも第1の、第2の、及び第3のサブセットを含むことができる）に基づいて、該エコー信号の各1つの確率がモデル等方性拡散パラメータ D_{is} 。及び／又はモデル異方性拡散パラメータ Δ_D の複数の異なる値の各1つと関連付けられることを示す確率分布を算出することを更に含むことができる。これは、とりわけ、異なる程度の等方性拡散及び／又は異方性拡散を示す領域を含むサンプルに対する、測定中に得られる測定結果の分析を可能にする。確率分布から、そのようなドメイン（すなわち、成分）の数を識別することができる。

40

【0031】

確率分布は、該データによって表されるエコー信号をカーネル関数と該確率分布との積に関連付ける連立方程式の数値解を決定することによって算出することができる。連立方程式は、特に、線形連立方程式とすることができる。

【0032】

確率分布は、同時確率分布 p とすることができ、カーネル関数は、少なくとも $M \times N$ 個の要素を含む行列 K とすることができ、該要素の各々は、次式、

【0033】

【数 6】

$$\exp(-bD_{\text{iso}}) \cdot \exp\left(\frac{A}{3}\right) \cdot \frac{\sqrt{\pi}}{2} \frac{\gamma(l/2, A)}{\sqrt{A}}, \text{ 式中 } A = 3bD_{\text{iso}}\Delta_b\Delta_D,$$

拡散強調強度 b 、拡散符号化テンソル不変量 Δ_b 、モデル等方性拡散パラメータ D_{iso} 、及びモデル異方性拡散パラメータ Δ_D の値の組み合わせについての積分に基づく。行列の要素は、拡散強調強度 b 、拡散符号化テンソル不変量 Δ_b 、モデル等方性拡散パラメータ D_{iso} 、及びモデル異方性拡散パラメータ Δ_D の値の異なる組み合わせについて算出することができる。

10

【0034】

一実施形態によれば、本方法は、

該第1の組の磁場勾配パルスシーケンスの各パルスシーケンスをサンプルに複数回適用することであって、勾配パルスの異なる配向が固定実験室枠に対するものである、適用することと、異なる配向について取得されるエコー信号の測定値を平均することによって該データの第1のサブセットを形成することと、を更に含む。これは、「粉末平均化」と称され得、それによって、ドメイン配向のある優先的な整列が存在する場合、不規則なドメイン配向の効果を模倣することが可能である。そのような「粉末平均化」はまた、第2の組の磁場勾配パルスシーケンスに対して行うこともできる。すなわち、該第2の組の磁場勾配パルスシーケンスの各パルスシーケンスをサンプルに複数回適用することであって、勾配パルスの異なる配向が固定実験室枠に対するものである、適用することと、異なる配向について取得されるエコー信号の測定値を平均することによって該データの第2のサブセットを形成することによる。

20

【0035】

一実施形態によれば、該拡散符号化磁場勾配パルスシーケンス G_i の各1つは、(別個の) 3回刺激エコーシーケンスの一部を形成する。これは、特に、比較的短い横緩和時間 T_2 を有する材料ドメインを含むサンプルの測定を行うときに好都合であり得る。

【0036】

一実施形態によると、本方法は、

エコー信号 E を拡散符号化テンソル b 及び拡散テンソル D に関連付ける関数の展開に基づいて、連立方程式を形成することと、

30

該データによって表されるエコー信号の測定値及び拡散符号化テンソル b_i の少なくともサブセットの表現を使用して、前記連立方程式の解を決定することによって平均拡散テンソル $\langle D \rangle$ 及び拡散テンソル共分散テンソル $\underline{S}$ を算出することと、

共分散テンソル $\underline{S}$ をバルク基底 $\underline{E}_{\text{bulk}}$ に投影することによって、 $\underline{S}$ の不変バルク成分 S_{bulk} を算出することと、

共分散テンソル $\underline{S}$ を剪断基底 $\underline{E}_{\text{shear}}$ に投影することによって、 $\underline{S}$ の不変剪断成分 S_{shear} を算出することと、

不変バルク成分 S_{bulk} 及び／又は不変剪断成分 S_{shear} を使用して、等方性拡散の程度及び／又は異方性拡散の程度を算出することと、を更に含む。

40

【0037】

この実施形態は、軸対称な拡散符号化テンソルを必要とすることなく、例えば顕微鏡的拡散異方性に関して、微細構造の拡散特性の差を定量化することを可能にする。特に、不変バルク成分 S_{bulk} は、上で述べられるサンプルの一部分の異なる部分容積間の等方性拡散の程度の変動の推定値を形成することができる。不変剪断成分 S_{shear} は、上で述べられるサンプルの一部分の異なる部分容積間の異方性拡散の方向の変動の推定値を形成することができる。

【0038】

算出した平均拡散テンソル $\langle D \rangle$ は、複数の部分容積の一部分を含む、上で述べられる

50

一部分について算出することができる。＜D＞は、一部分に対する平均拡散テンソルの推定値を表すことができる。同様に、拡散テンソル共分散テンソルSは、一部分の拡散テンソルの分布の共分散の推定値を表すことができる。

【0039】

連立方程式は、線形連立方程式とすることができ、データによって表されるエコー信号の測定値は、一定の線形連立方程式を形成するために使用することができ、拡散符号化テンソルの該少なくともサブセットは、線形連立方程式のパラメータを形成するために使用することができる。特に、連立方程式は、関数 $E(b) = \langle \exp(-\langle b, D \rangle) \rangle$ のキュムラント展開と同等であり得る。

【0040】

異方性拡散の程度は、不変剪断成分 S_{shear} の合計、及び平均拡散テンソル＜D＞の二乗の剪断基底 $\underline{E}_{shear}$ への投影に基づいて算出することができる。特に、異方性拡散の程度は、該合計の分散に基づいて算出することができる。

【0041】

算出した異方性拡散の程度は、平均拡散テンソル＜D＞の二乗のバルク基底 $\underline{E}_{bulk}$ への投影と該合計の比率に更に基づき得る。特に、異方性拡散の程度は、該比率に基づいて顕微鏡的異方性度 μFA の推定値として算出することができる。

【0042】

S のバルク基底 $\underline{E}_{bulk}$ への投影は、共分散テンソル S の行列表現と、バルク基底 $\underline{E}_{bulk}$ の行列表現との内積を算出することによって算出することができる。

【0043】

S の剪断基底 $\underline{E}_{shear}$ への投影は、共分散テンソル S の行列表現と、剪断基底 $\underline{E}_{shear}$ の行列表現との内積を算出することによって算出することができる。

【0044】

＜D＞の二乗のバルク基底 $\underline{E}_{bulk}$ への投影は、＜D＞の二乗の行列表現と、バルク基底 $\underline{E}_{bulk}$ の行列表現との内積を算出することによって算出することができる。

【0045】

顕微鏡的異方性度 μFA は、具体的には、次式のように算出することができる。

【0046】

【数7】

$$\mu FA = \sqrt{\frac{3}{2} \left(1 + \frac{\langle \underline{D}^{\otimes 2}, \underline{E}_{bulk} \rangle}{\langle \underline{D}^{\otimes 2}, \underline{E}_{shear} \rangle} \right)^{-1}}$$

式中 $\langle \underline{D}^{\otimes 2} \rangle = \underline{S} + \langle \underline{D} \rangle^{\otimes 2}$.

【0047】

本発明の方法及び上で開示されるその実施形態は、拡散MRIに対する方法とすることができ、算出した等方性拡散の程度及び／又は異方性拡散の程度は、拡散MRIデータのボクセルのコントラストパラメータとして使用することができる。

【0048】

更なる目的と同様に、上記の本発明の概念の特徴及び利点は、添付の図面を参照して、本発明概念の好ましい実施形態の以下の例示的かつ非限定的で詳細な説明を通して十分に理解されるであろう。図面において、別途提示されない限り、同じ参照番号は、同じ要素に使用される。

【図面の簡単な説明】

【0049】

【図1】勾配波形のいくつかの代表的な実施例を例示する。

【図2】理論エコー減衰信号 $S(b, \Delta b)$ 対 $b D_{iso}$ を例示する。

10

20

30

40

50

【図 3】いくつかの実験の結果を例示する。

【図 4】いくつかの実験の結果を例示する。

【発明を実施するための形態】

【0050】

本発明概念の理解を容易にするために、以下、いくつかの理論概念の考察が図面を参照して提供される。

【0051】

異方性ガウス拡散

ガウス拡散過程の指向性は、拡散テンソル D において捕捉される $[11]$ 。その主軸系 (PAS) において、テンソルは、要素 D_{xx}^{PAS} 、 D_{yy}^{PAS} 、及び D_{zz}^{PAS} に関して対角である。この開示の文脈では、その等方性値 D_{iso} 、異方性 Δ_D 、及び非対称性 η_D によって拡散テンソルを特徴付けることが好都合である。

【0052】

【数 8】

$$\begin{aligned} D_{iso} &= (D_{xx}^{PAS} + D_{yy}^{PAS} + D_{zz}^{PAS}) / 3 \\ \Delta_D &= \frac{1}{3D_{iso}} \left(D_{zz}^{PAS} - \frac{D_{yy}^{PAS} + D_{xx}^{PAS}}{2} \right) \\ \eta_D &= \frac{D_{yy}^{PAS} - D_{xx}^{PAS}}{2D_{iso}\Delta_D} \end{aligned} \quad (1)$$

【0053】

この形式論は、(例えば $[12]$ 及び $[13]$ のように) 固体 NMR における化学シフトテンソルに使用されるものを暗示することに留意されたい。

【0054】

要素は、規則 $|D_{zz}^{PAS} - D_{iso}| > |D_{yy}^{PAS} - D_{iso}| > |D_{xx}^{PAS} - D_{iso}|$ に従って秩序付けられる。式 (1) における数値因子は、 $-1/2 \leq \Delta_D \leq 1$ 及び $0 \leq \eta_D < 1$ の範囲でパラメータを得るように選択される。 $\eta_D = 0$ のとき、テンソルは、軸対称である。 Δ_D の正值及び負値は、それぞれ、扁長及び扁円のテンソル形状に対応する。要素を秩序付けるための規則は、扁長及び扁円双方のテンソルについて、 z 軸が主対称軸であることを保証する。しかしながら、本発明概念の範囲から逸脱することなく、他の規則 (例えば、 x 軸又は y 軸を対称軸として使用する) が使用され得ることに留意されたい。

【0055】

オイラー回転行列 $R_z(\alpha)$ 、 $R_y(\beta)$ 、及び $R_z(\gamma)$ を使用した実験室枠からの PAS の一般回転は、実験室枠の拡散テンソルの以下の zz 要素を与える。

【0056】

【数 9】

$$D_{zz}(\alpha, \beta) = D_{zz}^{PAS} \cos^2 \beta + \frac{D_{yy}^{PAS} + D_{xx}^{PAS}}{2} \sin^2 \beta - \frac{D_{yy}^{PAS} - D_{xx}^{PAS}}{2} \sin^2 \beta \cos 2\alpha \quad (2)$$

【0057】

式 (1) の関係を使用すれば、この表現は、次式のように再構成することができ、

【0058】

【数 1 0】

$$D_{zz}(\alpha, \beta) = D_{iso} \left[1 + \Delta_D (2P_2(\cos \beta) - \eta_D \sin^2 \beta \cos 2\alpha) \right] \quad (3)$$

式中、 $P_2(x) = (3x^2 - 1) / 2$ は、二次のルジャンドル多項式である。式 (3) は、次式のように変形され、

【0 0 5 9】

【数 1 1】

10

$$D_{zz}(\beta) = D_{iso} \left[1 + 2\Delta_D P_2(\cos \beta) \right] \quad (4)$$

軸対称形のテンソルの場合、 $\eta_D = 0$ である。一貫性の確認として、式 (1) の式 (4) への挿入は、予想される通りに、 $D_{zz}(0) = D_{zz}^{PAS}$ 及び $D_{zz}(\pi/2) = (D_{xx}^{PAS} + D_{yy}^{PAS}) / 2$ を与えることに留意されたい。

【0 0 6 0】

拡散強調テンソル b

NMR 信号は、時間的に変動する磁場勾配 $G^T(t) = \{G_x(t), G_y(t), G_z(t)\}$ を使用して、並進運動に関する情報によって符合化される。瞬間脱位相ベクトル $q(t)$ は、時間積分によって与えられ、

20

【0 0 6 1】

【数 1 2】

$$q(t) = \gamma \int_0^t G(t') dt' \quad (5)$$

式中、 γ は、研究した核の磁気回転比である。測定中に、エコー信号は、スピン磁化が位相化されたときの、すなわち、 $q(\tau) = 0$ のときのエコー時間 τ で、換言すれば、スピン磁化が位相化される瞬間 $t = \tau$ で記録することができる。ガウス拡散を仮定すると、信号振幅 S は、次式のように記述することができる、

30

【0 0 6 2】

【数 1 3】

$$S = S_0 \exp(-b:D) \quad (6)$$

40

式中、 S_0 は、ゼロ勾配振幅（すなわち、非拡散強調のエコー信号）での信号強度であり、 $b:D$ は、次式のように定義される一般化スカラー積を示す。

【0 0 6 3】

【数 1 4】

$$b:D = \sum_i \sum_j b_{ij} D_{ij} \quad (7)$$

【0 0 6 4】

50

拡散強調行列 $\mathbf{b}$ は、次式によって与えられる。

【 0 0 6 5 】

【数 1 5 】

$$\mathbf{b} = \int_0^T \mathbf{q}(t) \mathbf{q}^T(t) dt \quad (8)$$

【 0 0 6 6 】

式 (1) と同様に、 $\mathbf{b}$ 行列は、総拡散強調 $\mathbf{b}$ 、異方性 Δ_b 、及び非対称性 η_b によって特徴付けることができる。 10

【 0 0 6 7 】

【数 1 6 】

$$\begin{aligned} \mathbf{b} &= b_{xx}^{\text{PAS}} + b_{yy}^{\text{PAS}} + b_{zz}^{\text{PAS}} \\ \Delta_b &= \frac{1}{b} \left(b_{zz}^{\text{PAS}} - \frac{b_{yy}^{\text{PAS}} + b_{xx}^{\text{PAS}}}{2} \right) \\ \eta_b &= \frac{3}{2} \frac{b_{yy}^{\text{PAS}} - b_{xx}^{\text{PAS}}}{b \Delta_b} \end{aligned} \quad (9)$$

20

【 0 0 6 8 】

式 (5) ～ 式 (8) の $\mathbf{b}$ 行列の定義は、拡散 NMR 及び MRI に関する標準的な教科書に見出すことができることに留意されたい。例えば、Price の第 4. 4. 1 章 [14] 又は Callaghan の第 9. 7. 2 章を参照されたい。しかしながら、固体 NMR の用語法を使用した $\mathbf{b}$ 行列の特徴付けは斬新なものであり、下で示されるように、測定プロトコル及び分析方法を設計するための表記を単純化し、かつ、フレームワークを提供する。 $\mathbf{b}$ 行列の要素は、ランク 2 テンソルの規則に従って、回転の下で変形する [16]。したがって、以下において、 $\mathbf{b}$ 行列（すなわち、 $\mathbf{b}$ ）は、 $\mathbf{b}$ テンソルと称され得る。 30

【 0 0 6 9 】

$\mathbf{q}$ ベクトルの可変角度スピン

球座標において、 $\mathbf{q}$ ベクトルは、その勾配 $\zeta(t)$ 、アジマス $\psi(t)$ 、及び強度 $q F(t)$ によって定義することができ、 q は、最大強度であり、 $F(t)$ は、区間 $0 \leq F(t) \leq 1$ に正規化される時間依存強度である。デカルト成分は、次式の関係から得ることができる。

【 0 0 7 0 】

【数 1 7 】

$$\begin{aligned} \mathbf{q}^T(t) &= \{q_x(t), q_y(t), q_z(t)\} \\ &= q F(t) \{ \sin \zeta(t) \cos \psi(t), \sin \zeta(t) \sin \psi(t), \cos \zeta(t) \} \end{aligned} \quad (10)$$

40

【 0 0 7 1 】

式 (10) の式 (8) への挿入、及び標準的な三角法の関係の適用は、 $\mathbf{b}$ テンソル要素について以下の表現を与える。

【 0 0 7 2 】

【数 1 8】

$$\begin{aligned}
b_{xx} &= q^2 \int_0^{t_E} F^2(t) \frac{1 - \cos^2 \zeta(t) + \sin^2 \zeta(t) \cos[2\psi(t)]}{2} dt \\
b_{yy} &= q^2 \int_0^{t_E} F^2(t) \frac{1 - \cos^2 \zeta(t) - \sin^2 \zeta(t) \cos[2\psi(t)]}{2} dt \\
b_{zz} &= q^2 \int_0^{t_E} F^2(t) \cos^2 \zeta(t) dt \\
b_{xy} &= b_{yx} = q^2 \int_0^{t_E} F^2(t) \frac{\sin^2 \zeta(t) \sin[2\psi(t)]}{2} dt \\
b_{xz} &= b_{zx} = q^2 \int_0^{t_E} F^2(t) \frac{\sin[2\zeta(t)] \cos \psi(t)}{2} dt \\
b_{yz} &= b_{zy} = q^2 \int_0^{t_E} F^2(t) \frac{\sin[2\zeta(t)] \sin \psi(t)}{2} dt
\end{aligned} \tag{11}$$

10

【0 0 7 3】

20

エリクソン他 [4] に示されるように、 $\Psi(t)$ を含む全ての項は、 ζ が一定であり、かつ、 q ベクトルの軌跡が少なくとも 3 回の対称性を有する場合にゼロになり、すなわち、次式のようになる。

【0 0 7 4】

【数 1 9】

$$\begin{aligned}
\psi(t) &= \psi(0) + \psi \left(t + \frac{n\pi}{N} \right) + \frac{2\pi n}{N} \\
F(t) &= F \left(t + \frac{n\pi}{N} \right) \\
N &\geq 3, \quad n = 1, 2, \dots, N
\end{aligned} \tag{12}$$

30

【0 0 7 5】

式 (11) において $\Psi(t)$ を有する項をゼロにする別の方法は、軌跡が次式の条件を満たす場合であり (参考文献 [4] を参照されたい)、

【0 0 7 6】

【数 2 0】

$$\psi(t) = \psi(0) + \frac{2\pi n}{t_d} \int_0^t F(t')^2 dt' \tag{13}$$

40

式中、 n は、ゼロ以外の整数であり、 t_d は、次式によって与えられる有効拡散時間である。

【0 0 7 7】

【数 2 1】

$$t_d = \int_0^{\tau} F(t)^2 dt \quad (14)$$

【0 0 7 8】

幾何学的に、この $\Psi(t)$ 及び $F(t)$ の変調は、 $F(t)^2$ に比例する角速度 $d\Psi(t)/dt$ で、 z 軸の周りをスピンする q ベクトルに対応し、一方で、開口 2ζ を有する円錐表面の経路に従う。 10

【0 0 7 9】

式 (11) における b テンソル要素の明示的な評価は、次式を与え、

【0 0 8 0】

【数 2 2】

$$\begin{aligned} b_{xx} &= b_{yy} = q^2 t_d \frac{1 - \cos^2 \zeta}{2} \\ b_{zz} &= q^2 t_d \cos^2 \zeta \\ b_{xy} &= b_{yx} = b_{xz} = b_{zx} = b_{yz} = b_{zy} = 0 \end{aligned} \quad (15)$$

20

式 (9) に挿入すると、次式が得られる。

【0 0 8 1】

【数 2 3】

$$\begin{aligned} b &= q^2 t_d \\ \Delta_b &= P_2(\cos \zeta) \\ \eta_b &= 0 \end{aligned} \quad (16)$$

30

【0 0 8 2】

q ベクトルの軌跡が式 (12) 又は式 (13) に従うものと仮定すると、 b テンソルは、軸対称であり、 z 軸を対称の主軸として有し、また、異方性を有し、該異方性は、角度 ζ を、マジック角 $\zeta = \arccos(1/\sqrt{3})$ での (すなわち、参考文献 [4] による用語法を使用して) 等方性拡散強調を介して、 $\zeta = 0$ での従来の単一方向の拡散強調から、 $\zeta = \pi/2$ でのいわゆる巡回符号化 (すなわち、参考文献 [17] による用語法を使用して) まで変動させることによって調整することができる。 $\Psi(t)$ 及び $F(t)$ の時間変調が同じままである限り、 ζ の調整は、 Δ_b だけに影響を及ぼし、 q 、 t_d 、又は b の値には影響を及ぼさない。 40

【0 0 8 3】

勾配変調関数の数値最適化

q ベクトルの所与の変調 $F(t)$ の場合、その時間依存配向は、式 (13) の積分を介して得られる角 $\Psi(t)$ 、及び ζ の選択された一定値によって与えられる。 q ベクトルのデカルト成分は、式 (10) によって算出することができ、勾配変調関数は、次の導関数によって与えられる。

【0 0 8 4】

【数 2 4】

$$G(t) = \frac{1}{\gamma} \frac{dq(t)}{dt} \quad (17)$$

【0085】

概念的に単純な変調関数は、区間 $0 \leq t \leq \tau$ において $F(t) = 1$ であり、別の場合においては $F(t) = 0$ であり、 $t = 0$ 及び τ での非常に短く強い勾配パルスに対応する。勾配能力が限定されるMRIハードウェアでの実際の実現形態の場合は、 $F(t) = 0$ と 1 との間の移行があまり突然でないことが必要である。臨床MRIスキャナのqMAS拡散強調に関する最適な勾配波形を見出すための1つの可能な手順は、[10]で説明されている。手短に言えば、 $F(t)$ は、次式のように展開することができ、

【0086】

【数 2 5】

$$F(t) = \sum_{m=1}^M \frac{a_m}{2} \left[1 - \cos\left(\frac{2\pi m t}{\tau}\right) \right] \quad (18)$$

20

式中、係数 a_m は、所与の波形期間 τ の制約内での最大拡散強調、及び3つの勾配チャネルの各々に関する最大勾配振幅 G_{max} を得るように、反復的に最適化される。最適化ルーチンの詳細は、参考文献[10]で説明されている。実験室枠において任意の円錐角及び配向でqベクトル変調を与えるように重畳することができる1つの軸勾配変調関数及び2つの放射勾配変調関数をもたらし、円錐角 $\zeta = 0$ 及び $\zeta = \pi/2$ の場合の同時最適化の最終結果は、表1に記載される。

【0087】

表1の係数 a_m は、数値的に最適化されたqVAS勾配波形の係数と称され得る。表1を使用して、エコー時間 τ 、並びにqベクトル勾配 ζ 、及び強度 q の値を選択し、その後、式(18)によって正規化されたq強度変調 $F(t)$ を算出することによって、明示的な勾配変調関数を得ることができる。有効拡散時間 t_d は、式(14)によって算出することができる。qベクトル方位角 $\Psi(t)$ は、式(13)によって算出することができる。qベクトルのデカルト成分は、式(10)によって算出することができる。最後に、勾配ベクトルのデカルト成分は、式(17)によって算出することができる。

【0088】

勾配波形のいくつかの代表例は、図1に示され、対応するqベクトル軌跡及びbテンソル要素を含む。qベクトルの方位角 $\Psi(t)$ は、時間の関数として変動するので、図1に例示される変調は、qベクトルの可変角スピン(qVAS)と称され得る。図1の行1～4は、図1の列1に示される角度 $\zeta = 0^\circ$ 、 35.3° 、 54.7° 、及び 90° に対応する。図1の列2は、表1に列記される係数から得られる、勾配変調関数 $G_x(t)$ 、 $G_y(t)$ 、及び $G_z(t)$ (それぞれ、点線、破線、及び実線)を示す。図1の列3は、対応するqベクトル変調関数 $q_x(t)$ (点線)、 $q_y(t)$ (破線)、 $q_z(t)$ (実線)、及び $q(t)$ (一点鎖線)を示す。図1の列4は、正のx軸、y軸、及びz軸に関連するqベクトル軌跡(黒線)の3Dプロットを示す。これから分かるように、第2行及び第3行のqベクトル軌跡は、開口 2ζ を有する円錐の表面に存在する。第1行のqベクトル軌跡は、z軸と整列する。第4行のqベクトル軌跡は、xy平面に存在する。図1の列5は、対応するbテンソル異方性 $\Delta_b = 1$ 、 0.5 、 0 、及び -0.5 を示す。

【0089】

【表 1】

表 1 m	$a_m / 10^{-3}$
1	345.5666
2	276.000
3	186.3600
4	102.7100
5	28.8030
6	13.0610
7	3.8476
8	5.0764
9	7.8710
10	10.9790
11	7.2733
12	4.6788
13	2.0433
14	0.2220
15	1.8141
16	0.0001
17	1.0098
18	1.2173
19	0.8931
20	0.7950
21	-0.2223

10

20

【0090】

30

有効拡散係数 D_{zz}^{eff}

式(15)の式(7)への挿入は、次式を与え、

【0091】

【数26】

$$\mathbf{b}:\mathbf{D} = q^2 t_d \left[(D_{xx} + D_{yy}) \frac{1 - \cos^2 \zeta}{2} + D_{zz} \cos^2 \zeta \right] \quad (19)$$

次式のように、

40

【0092】

【数27】

$$\mathbf{b}:\mathbf{D} = b \left[D_{\text{iso}} + \Delta_b (D_{\mathbf{z}} - D_{\text{iso}}) \right] \quad (20)$$

式(16)の関係、及び拡散テンソルの形跡の回転不変性 $D_{\text{iso}} = (D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}) / 3$ を使用して書き換えることができる。拡散テンソルの軸対称性を仮定すると、式(4)の挿入により次式がもたらされる。

50

【 0 0 9 3 】

【 数 2 8 】

$$b:D = bD_{\text{iso}}[1 + 2\Delta_b\Delta_D P_2(\cos\beta)] \quad (21)$$

【 0 0 9 4 】

b 値に従う因子は、b テンソルの異方性、並びに次式による角度 β を通した実験室枠における拡散テンソルの配向に依存する、有効拡散係数 $D_{zz}^{\text{eff}}(\beta)$ と解釈することができる。

10

【 0 0 9 5 】

【 数 2 9 】

$$D_{zz}^{\text{eff}}(\beta) = D_{\text{iso}}[1 + 2\Delta_b\Delta_D P_2(\cos\beta)] \quad (22)$$

【 0 0 9 6 】

式 (4) と式 (22) との比較は、固有の拡散異方性の効果が Δ_b の値によってスケールリングされ、同様に、z 軸とスピン q ベクトルとの角度 ζ に依存することを示す。 D_{zz}^{eff} の値は、 $D_{zz}^{\text{eff}}(0) = D_{\text{iso}}(1 + 2\Delta_b\Delta_D) \sim D_{zz}^{\text{eff}}(\pi/2) = D_{\text{iso}}(1 - \Delta_b\Delta_D)$ の範囲である。

20

【 0 0 9 7 】

粉末平均化した信号減衰及び有効拡散率分布

同じ値の D_{iso} 及び Δ_D を有する不規則に配向された顕微鏡的異方性ドメインのアンサンブルからなる、巨視的なサンプルを考える。ドメイン配向のある優先的な整列が存在する場合、データを「粉末平均化」することによって不規則なドメイン配向を模倣すること、すなわち、q 軌跡の対称軸の一連の方向についてデータを記録し、その後、種々の方向にわたって結果を平均することが可能である。対称軸として z 軸を有する（すなわち、 $\eta_D = 0$ ）q ベクトルによって表される磁場勾配パルスシーケンスによって符合化される巨視的なサンプルの測定において、各ドメインは、式 (21) を式 (6) へ挿入することによって算出することができる信号を生じさせる。

30

【 0 0 9 8 】

【 数 3 0 】

$$\frac{S(b, \Delta_b)}{S_0} = \exp\{-bD_{\text{iso}}[1 + 2\Delta_b\Delta_D P_2(\cos\beta)]\} \quad (23)$$

【 0 0 9 9 】

全てのドメインからの寄与を積分することで次式を与え、

40

【 0 1 0 0 】

【 数 3 1 】

$$\frac{S(b, \Delta_b)}{S_0} = \int_0^{\pi/2} P_\beta(\beta) \exp\{-bD_{\text{iso}}[1 + 2\Delta_b\Delta_D P_2(\cos\beta)]\} d\beta \quad (24)$$

式中、 $P_\beta(\beta)$ は、角度分布関数であり、区間 $0 \leq \beta \leq \pi/2$ において正規化される。ドメイン配向の不規則分布は、 $P_\beta(\beta) = \sin\beta$ に対応し、次式、

【 0 1 0 1 】

50

【数 3 2】

$$\frac{S(b, \Delta_b)}{S_0} = \exp(-bD_{\text{iso}}) \cdot \exp\left(\frac{A}{3}\right) \cdot \frac{\sqrt{\pi}}{2} \frac{\gamma(1/2, A)}{\sqrt{A}} \quad (25)$$

$$A = 3bD_{\text{iso}}\Delta_b\Delta_D$$

が、式(24)の積分の評価時にもたらされる。式(25)において、 $\gamma(s, x)$ は、低域不完全ガンマ関数である。この関数は、例えば、Matlabの「gamma inc」関数によって、好都合に数値的に評価することができる。式(25)のガンマ及び二乗根因子は、因数が負であるときには虚数であるが、因数の比率は、実数で正のままであることに留意されたい。 $\gamma(s, x)$ 因子はまた、 $\gamma(1/2, x) \propto \text{erf}(x^{1/2})$ という事実を利用して、誤差関数「erf」に関して記述することもできる。

【0102】

図2は、式(25)による理論的信号 $S(b, \Delta_b)$ 対 bD_{iso} を例示し、図中、 b は、拡散強調強度であり、 D_{iso} は、等方性拡散率であり、また、 $\Delta_b\Delta_D$ において、 Δ_b 及び Δ_D は、それぞれ、拡散強調 b 及び拡散テンソル D の異方性である。表面は、式(25)によって算出され、パラメータ b 、 D_{iso} 、 Δ_b 、及び Δ_D は、式(1)及び(9)のそれぞれのテンソル固有値から定義される。

【0103】

式(25)の表現は、実験データを分析するための基礎を提供する。 $\Delta_b = 0$ のとき、式(25)は、単一指数関数的減衰に変形され、

【0104】

【数 3 3】

$$\frac{S(b, \Delta_b=0)}{S_0} = \exp(-bD_{\text{iso}}) \quad (26)$$

したがって、異方性による混乱の影響を伴わずに、拡散テンソルの等方性部分を抽出するための簡単な方法を提供する。 b が約 $1/D_{\text{iso}}$ の有限値で一定に保たれるとき、 Δ_D の値は、 Δ_b の関数として S の特性変動から決定することができる。

【0105】

式(25)における多指数関数的信号減衰は、次式による有効拡散率 $P(D_{zz}^{\text{eff}})$ の分布のラプラス変換であると解釈することができ、

【0106】

【数 3 4】

$$\frac{S(b)}{S_0} = \int_0^\infty P(D_{zz}^{\text{eff}}) \exp(-bD_{zz}^{\text{eff}}) dD_{zz}^{\text{eff}} \quad (27)$$

式中

$$P(D_{zz}^{\text{eff}}) = \frac{1}{2\sqrt{3D_{\text{iso}}\Delta_b\Delta_D} [D_{zz}^{\text{eff}} - D_{\text{iso}}(1 - \Delta_b\Delta_D)]} \quad (28)$$

であり、 D_{zz}^{eff} の範囲は、 $D_{\text{iso}}(1 - \Delta_b\Delta_D) \sim D_{\text{iso}}(1 + 2\Delta_b\Delta_D)$ であり、別様には、 $P(D_{zz}^{\text{eff}}) = 0$ である。分布は、 $D_{zz}^{\text{eff}} = D_{\text{iso}}$

。(1 - Δ_b Δ_D) で単一性を有し、ドメイン配向 β = π / 2 に対応する。式 (28) は、軸対称の化学シフト異方性テンソルについて得られる「粉末パターン」の NMR スペクトルに類似する。分布の平均値は、D_{iso} であり、一方で、第 2 の中心モーメント μ₂ 及び第 3 の中心モーメント μ₃ は、それぞれ、次式のようになる。

【0107】

【数35】

$$\mu_2 = \frac{4}{5} (D_{iso} \Delta_b \Delta_D)^2 \quad (29)$$

及び

$$\mu_3 = \frac{16}{35} (D_{iso} \Delta_b \Delta_D)^3 \quad (30)$$

【0108】

多ドメイン材料の信号強度

異なる値の D_{iso} 及び Δ_D を有する一群のドメインからなる材料は、積分変換として表すことができる粉末平均化信号を生じさせ、

【0109】

【数36】

$$\frac{S(b, \Delta_b)}{S_0} = \int_{-1/2}^0 \int_0^\infty K(b, \Delta_b, D_{iso}, \Delta_D) P(D_{iso}, \Delta_D) dD_{iso} d\Delta_D \quad (31)$$

式中、P(D_{iso}, Δ_D) は、D_{iso} 及び Δ_D の 2D 同時確率分布である。カーネル K(b, Δ_b, D_{iso}, Δ_D) は、式 (25) の右側によって与えられ、2D「分析空間」(D_{iso}, Δ_D) を 2D「取り込み空間」(b, Δ_b) 上へマップする。実験的な一組のデータ I(b, Δ_b) から P(D_{iso}, Δ_D) を推定することは、不良設定問題とみなすことができ、また、数値的な安定性を確実にするための特別な手順の利益を享受することができる。NMR 拡散における同様の問題に対処するために使用されるアプローチ及び緩和相関法 [18 ~ 20] に基づいて、圧縮センシング [8, 9] からの何らかの更なるインスピレーションにより、以下に概説される手順が使用され得る。

【0110】

式 (31) は、離散化し、行列形態で記述することができ、

【0111】

【数37】

$$s = Kp \quad (32)$$

式中、s は、(b, Δ_b) の M 個の組み合わせについて測定される信号振幅の列ベクトルであり、p は、(D_{iso}, Δ_D) の N 個の離散対に対する確率の求める列ベクトルであり、K は、(b, Δ_b) 及び (D_{iso}, Δ_D) 対の M × N 個のグリッドについて算出されるカーネル K(b, Δ_b, D_{iso}, Δ_D) の行列バージョンである。式 (32) は、一組の線形式であり、基本的に、問題が過剰決定される、すなわち、M > N である場合に、単純な行列反転によって解くことができる。残念なことに、カーネルの「滑らかさ」は、この直接的な手法を、実験的ノイズに対して極めて敏感にし、入力データベクトル s の僅かな変化に対する解ベクトル p の大きな変動を伴う。材料がいくつかの離散的成分か

10

20

30

40

50

らなると仮定すると、疎な解を探すのに好都合であり得、 p の要素の大部分がゼロであることを意味する。

【0 1 1 2】

上記の考慮事項に基づいて、実験データ s と一致する疎な解 p は、関数を最小にすることによって推定することができ、

【0 1 1 3】

【数 3 8】

$$f(\mathbf{p}) = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M |K_{ij} p_j - s_i|^2 + \lambda \sum_{j=1}^M |p_j| \quad (33)$$

10

式中、1 番目の項は、最小二乗法のミスフィットであり、2 番目の項は、組織化パラメータ λ によって強調される l_1 -norm である。 p の要素への非負制約と組み合わせて、式 (33) は、二次計画問題として公式化することができ、

【0 1 1 4】

【数 3 9】

$$f(\mathbf{p}) = \mathbf{p}^T \mathbf{K}^T \mathbf{K} \mathbf{p} - 2 \mathbf{s}^T \mathbf{K} \mathbf{p} + \mathbf{s}^T \mathbf{s} + \lambda \mathbf{1}^T \mathbf{p} \quad (34)$$

20

この式は、例えば、Matlab の最適化ツールボックスの「quadprog」関数によって、容易に解かれる。

【0 1 1 5】

例示的な実験

この節及びその後の節において、原理証明実験のいくつかの実施例が、その結果と同様に説明される。これらの実施例によれば、実験は、洗剤 Aerosol-OT 並びに H_2O 及び D_2O の等モル混合物からなる水を有するリオトロピック液晶に対して行った。平衡相図（例えば、参考文献 [21] を参照されたい）に基づいて、洗剤の濃度は、3 つの異なる液晶相、すなわち、薄層 (25 ~ 75 重量%)、両連続立方 (80 重量%)、及び逆六角形 (85 重量%) を与えるように選択した。サンプルは、最初に、10 mL のバイアルに計量し、入念に混合し、その後、400 μL を 5 mm の使い捨て NMR チューブに移した。小角 X 線散乱パターン及び ^2H NMR スペクトルを記録することによって、位相対称性をそれぞれに検証した。25 重量% の Aerosol-OT サンプルを有する 5 mm の NMR チューブを、デカノールを有する 10 mm の NMR チューブに挿入することによって、2 つの別個の拡散テンソル成分を有するサンプルを調製した。

30

【0 1 1 6】

3 つの直交する方向に 3 T/m の最大磁場勾配を与える Bruker MIC-5 マイクロイメージングプローブを装備する、11.7 T の磁石を有する Bruker Avance-I 500 MHz 分光計で、拡散磁気共鳴実験を行った。標準的な ^1H スピンエコーパルスシーケンスにおいて 180° RF パルスの両側に図 1 に示される波形を含むことによって、qVAS 勾配変調を行った。スピネコーの後半の間に記録した信号は、フーリエ変換の後に高分解能スペクトルをもたらし、したがって、洗剤に由来するものからの水の ^1H 信号の分離を可能にする。短い横緩和時間 T_2 を有する系を研究する場合は、3 回刺激エコーシーケンスにおけるパルス磁場勾配の方向を調整することによって、拡散強調異方性 Δ_b の変動を行うことが好都合である。3 つの勾配方向は、アジマス角 $\Psi = 0^\circ$ 、 120° 、及び 240° 、並びに勾配 $\vec{q}$ を有し、式 (16) によって Δ_b を与える。

40

50

【0117】

期間 $\delta = 1 \text{ ms}$ 及び前縁剥離 $\Delta = 100 \text{ ms}$ で3対の勾配パルスを使用して3回刺激エコーを行って、75、80、及び85重量%のAerosol-OT/水のサンプルを調査した。勾配パルスの振幅及び角度 ζ を変動させることによって、取り込み空間 (b, Δ_b) の矩形グリッドをサンプリングした。ほぼ同じ最大信号減衰を得るために、最大勾配振幅を約 1 T/m とし、異なるサンプルについて調整した。立方及び逆六角形のサンプルはどちらも、3回刺激シーケンスで検出可能な十分に幅の狭いAerosol-OTの共鳴線を与える。経験的に、水及びAerosol-OTの共鳴線は、 25°C で重なるが、この重なりは、温度を 80°C まで上昇させることによって有意でなくなることが分かった。一貫性のために、75、80、及び85重量%のサンプルは全て、 80°C で研究した。サンプルは、平衡相図に従い、 ^2H 分光測定によって確認されるように、 25°C の時点で同じ液晶位相の状態を維持する。

10

【0118】

25 重量%のAerosol-OT/水/デカノールのサンプルを、勾配変調期間 $\tau = 140 \text{ ms}$ 及び最大勾配振幅 0.090 T/m でのスピネコーバージョンによって、 25°C で研究した。 (b, Δ_b) 空間は、最大勾配振幅及び ζ を変動させることによって、ジグザクのパターンでサンプリングした。共鳴線は、フーリエ変換によって分離することができるが、該共鳴線は、異なる拡散挙動を有する複数の成分を含む信号を与えるように、一緒に記録した。実際には、水及びデカノールの末端メチル基だけが、長期にわたるスピネコーシーケンスを乗り切るために、十分に長い T_2 を有する。

20

【0119】

式(25)によって必要とされるように、データがドメイン配向の不規則分布に対応することを保証するために、31個の異なる「円錐配向」、すなわち、 q ベクトル軌跡の主対称軸の配向について取り込みを繰り返し、平均した。これらの方向は、静電反発スキーム(参考文献[22]及び[23]を参照されたい)に従って選択した。

【0120】

例示的な実験の結果

図3は、薄層、両連続立方、及び逆六角形の液晶相の実験データを示す。データは、式(25)に適合し、既知の微細構造と一致する拡散異方性 Δ_D の値をもたらす。 Δ_D の徴候は、 $b D_{iso}$ が約1以上である限り、 Δ_b の関数として、信号の特性変動から抽出することができる。

30

【0121】

より詳細には、図3は、(a)薄層、(b)両連続立方、及び(c)逆六角形タイプのAOT/水の液晶について測定した、信号減衰 $S(b, \Delta_b)$ 対拡散強調強度 b 及び異方性 Δ_b を表すデータを示す。最上行は、これらのタイプの概略的な実例を示す。これらのジオメトリは、数十ナノメートルの長さスケールでそれぞれの水区画ジオメトリを特徴付ける。塗り潰した円は、 (b, Δ_b) 空間に矩形グリッドでサンプリングした実験データ点を表す。グリッドは、調整可能なパラメータとして初期信号強度 S_0 、等方性拡散率 D_{iso} 、及び拡散異方性 Δ_D を使用して、式(25)の実験データへの適合を例示する。この適合は、 $D_{iso}/10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1} = 3.53$ (薄層)、 2.37 (立方)、及び 1.22 (逆六角形)、並びに $\Delta_D = -0.38$ (薄層)、 0.00 (立方)、及び 0.80 (逆六角形)を得る。

40

【0122】

液晶/デカノールサンプルの結果は、図4に示される。 (b, Δ_b) 空間のジグザグのサンプリングは、信号対 b に関する2Dプロットにおけるデータの表示を容易にする。そのようなプロットにおいて、異なる D_{iso} を有する複数の成分の存在は、下部包絡線の湾曲として識別することができ、一方で、 Δ_D の非ゼロ値は、サンプリングパターンによって与えられる周波数での振動をもたらす。振動の振幅は、 Δ_D の強度と関連付けられ、一方で、 $\Delta_b = 1$ 及び -0.5 に対応する極大値間の比率は、 Δ_D の徴候を与える。

【0123】

50

$S(b, \Delta_b)$ データは、上で説明される l_1 規則化モデルフリー手法を通して、確率分布 $P(D_{iso}, \Delta_D)$ に変換される。結果として得られる分布は、 $(D_{iso} = 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}, \Delta_D = 0)$ 及び $(D_{iso} = 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}, \Delta_D = -0.5)$ の成分を含み、それぞれ、デカノール及び水に対応する。分布が2つの成分を含むことが分かると、成分の各々からの信号は、式(25)によって説明される2成分モデル適合によって、これらの座標及び振幅がより正確に決定される。そのような適合の結果は、図4bにも示される。得られた結果は、デカノールの既知の等方性拡散及び液晶相の薄層対称性と一致する。より詳細には、図4aは、AOT/水薄層液晶(内側チューブ)及びデカノール(外側チューブ)を有するチューブインチューブサンプルに関する、実験的な水及びデカノールの信号 $S(b, \Delta_b)$ 対拡散強調強度 b を示す。最上部には、 (b, Δ_b) 空間のジグザグのサンプリングパターンが示される。図4bは、 $S(b, \Delta_b)$ データと一致する確率密度 $P(D_{iso}, \Delta_D)$ を示す。等高線は、 l_1 規則化されたモデルフリー推定値の結果を示し、一方で、十字は、 $D_{iso}/10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1} = 0.083$ (デカノール) 及び 1.33 (水)、並びに $\Delta_D = 0.00 = 0.00$ (デカノール) 及び -0.496 (水) を与える、2成分モデル適合の結果を示す。図4aの点は、実験データを示し、一方で、黒い線は、2成分モデル適合を表す。

【0124】

実施形態の説明

本発明概念によれば、サンプルにおける等方性拡散及び／又は異方性拡散を定量化するための方法が提供される。前述の説明を参照すれば、等方性拡散は、例えば、拡散テンソル D (上記の式1に関連して定義される) に関する等方性値 D_{iso} によって定量化することができる。異方性拡散は、例えば、拡散テンソル D の異方性 Δ_D によって定量化することができる。

【0125】

本方法で行われる種々の算出は、例えば、非一時的なコンピュータ記憶媒体に記憶又は具現化することができる一組のソフトウェア命令を使用して行うことができる。

【0126】

本方法は、最先端のNMR分光計又はMRIデバイスを使用して行うことができる。当技術分野でよく知られているように、そのようなデバイスは、デバイスの動作、とりわけ、磁場勾配パルスシーケンスの生成、エコー信号の取り込みを制御するための、並びに取得されたエコー信号を表すデータを形成するために測定信号のサンプリング及びデジタル化を行うための、1つ以上のプロセッサを含むことができる。拡散符号化磁場勾配パルスシーケンスの生成は、コンピュータ読み出し可能な媒体に(例えば、非一時的なコンピュータ読み出し可能な記憶媒体に)記憶し、デバイスの1つ以上のプロセッサによって実行することができる、ソフトウェア命令を使用して行うことができる。ソフトウェア命令は、例えば、デバイスの1つ以上のプロセッサがアクセスを有する、デバイスのメモリのプログラム/制御セクションに記憶することができる。測定値を表す収集データは、デバイスの、コンピュータの、又はデバイスに接続することができるものなどのデータメモリに記憶することができる。本方法の算出は、コンピュータ読み出し可能な媒体に格納し、デバイスの1つ以上のプロセッサによって実行することができる、ソフトウェア命令を行うことができる。しかしながら、同様に、例えばコンピュータ上の、NMR分光計又はMRIデバイスとは別個のデバイスで算出を実行することができる。デバイス及びコンピュータは、例えば、LAN/WLANなどの通信ネットワークを介して、又は他の何らかのシリアル若しくはパラレル通信インターフェースを介して通信するように配設することができる。ソフトウェア命令を使用する代わりに、本方法の動作は、いくつかの例を挙げると、1つ以上の集積回路、1つ以上の特定用途向け集積回路(ASIC)、又はフィールドプログラマブルゲートアレイ(FPGA)などの、デバイスの専用回路において行うことができることに更に留意されたい。

【0127】

本方法は、 $G_i = 1, \dots, m$ と示され得る拡散符号化磁場勾配パルスシーケンスを

使用して、サンプルに対して拡散強調磁気共鳴測定を行うことを含む。前述の説明を参照すれば、各磁場勾配パルスシーケンス G_i は、3つの非ゼロ固有値を有する拡散符号化テンソル b_i によって定義可能であるか、又はそのような形態での表現を有し、

【0128】

【数40】

$$b_i = \int_0^{\tau} q_i(t) q_i^T(t) dt$$

10

であり（式（5））、 $q_i(t)$ は、

【0129】

【数41】

$$\int_0^t G_i(t') dt'$$

（式（8））に比例する脱位相ベクトルである。

【0130】

20

当技術分野でよく知られているように、エコー信号を取得する目的で、各拡散符号化磁場勾配パルスシーケンスは、1つ以上の撮像磁場勾配及び随意に磁場勾配修正勾配を追加することができる。したがって、各拡散強調磁気共鳴測定は、拡散符号化磁場勾配パルスシーケンス G_i 、撮像磁場勾配シーケンス、及び任意に修正磁場勾配シーケンスを含む磁気パルス勾配シーケンスを使用して行うことができる。いくつかの場合において、これらのシーケンスは、やがて重なり得る。しかしながら、そのような場合においてさえも、シーケンスの少なくとも一部は、上で述べられる特性を有する拡散符号化テンソル b_i によって説明すること、又は表すことができる。

【0131】

本方法は、エコー信号の測定値を表すデータを収集することを更に含む。データ収集は、サンプルの対象となる部分から受信したエコー信号をサンプリングし、デジタル化することを含むことができる。上記に即して、各エコー減衰測定は、エコー信号振幅 S_i の形態とすることができ、該振幅は、ガウス拡散を仮定すると、式（6）によって与えられるように、拡散符号化テンソル b_i 及び D への依存を有する。測定は、スピンエコー測定、又は刺激エコー測定、例えば3回刺激エコー測定とすることができる。

30

【0132】

一部分は、上で論じられるように、異なる程度の等方性拡散（例えば、上で定義される D_{iso} ）又は異なる程度及び／若しくは配向の異方性拡散（例えば、上で定義される Δ_D ）を示す複数の「顕微鏡的」部分容積を含む。当技術分野でよく知られているように、NMR分光計又はMRIデバイスの空間分解能は、とりわけ、磁場の強度、サンプルに適用される勾配パルスシーケンスの強度、及びスルーレートによって制限される。下に開示されるデータ分析は、一部分内の、すなわち、測定の従来の分解能限界を超える、顕微鏡的部分容積の拡散特性の推定を可能にする。一部分に対応するエコー信号成分を識別するために、サンプルからの測定信号は、当技術分野でよく知られている高速フーリエ変換を受けさせることができ、それによって、サンプルからの各エコー信号のスペクトル成分を、サンプルの複数の空間領域に変換する。

40

【0133】

本発明の方法によれば、エコー信号の測定値を表すデータの少なくともサブセットは、異方性拡散強調を引き起こす一組の磁場勾配パルスシーケンスで取得され、一組の磁場勾配パルスシーケンスの各勾配パルスシーケンスの拡散符号化テンソルは、3つの非ゼロ固

50

有値を有し、3つの固有値のうちの少なくとも1つが、他の固有値とは異なる。式(9)を参照すると、各パルスシーケンスの3つの非ゼロ固有値は、 b_{xx}^{PAS} 、 b_{yy}^{PAS} 、及び b_{zz}^{PAS} で示することができる。同様に、該組の各パルスシーケンスは、総拡散強調 b 、異方性 Δ_b 、及び非対称性 η_b によって定義可能であり、式(9)の定義に従う。これらのパラメータは、各パルスシーケンスの不変パラメータを形成する。パラメータ b は、勾配シーケンスの拡散強調強度を表す。

【0134】

以下、一実施形態を説明するが、非対称性パラメータ η_b が0に等しくなるように生成される磁場勾配パルスシーケンス $G_{i=1}, \dots, m$ を使用して、エコー信号を取得する。これは、対応する拡散強調符号化テンソルの固有値のうちの少なくとも2つが等しい（すなわち、 $b_{xx}^{PAS} = b_{yy}^{PAS}$ ）ことを暗示する。エコー信号の測定値を表すデータは、上で説明されるように収集することができる。データは、データのいくつかの別個のサブセットを含むことができ、各サブセットは、異なる一組のパルスシーケンスを使用して取得される。例えば、データは、データの第1のサブセット、データの第2のサブセット、及びデータの第3のサブセットを含むことができる。データの第1、第2、及び第3のサブセットは、それぞれ、磁場勾配パルスシーケンスの第1の組（ $G_{i=1}, \dots, j$ で示される）、第2の組（ $G_{i=j+1}, \dots, k$ で示される）、及び第3の組（ $G_{i=k+1}, \dots, m$ で示される）を使用して取得される、エコー信号の測定値を表すことができる。これらの3つのデータのサブセット及びパルスシーケンスの組を参照しているが、本方法はまた、より多い数及びより少ない数のどちらのそのようなデータのサブセット及びパルスシーケンスの組にも適用することができる。

【0135】

第1の組のパルスシーケンスは、それぞれ、異方性 $\Delta_{b,1}$ は同じ程度であるが、最大振幅 b （式(9)及び式(16)に従って定義される）が異なるように生成することができる。同様に、第2の組のパルスシーケンスは、それぞれ、異方性 $\Delta_{b,2}$ は同じ程度であるが、最大振幅 b が異なるように生成することができる。同様に、第3の組のパルスシーケンスは、それぞれ、異方性 $\Delta_{b,3}$ は同じ程度であるが、最大振幅 b が異なるように生成することができる。例えば、パルスシーケンスは、表1に関連して説明される手法を使用して生成することができる。図2を参照すると、データの第1、第2、及び第3のサブセットは、それぞれ、一定の異方性、すなわち、 $\Delta_{b,1}$ 、 $\Delta_{b,2}$ 及び $\Delta_{b,3}$ のそれぞれの線に沿って取得されるそれぞれのエコー減衰曲線を表すことを理解することができる。このように収集したデータを使用することで、拡散テンソル D の D_{iso} 、及び／又は拡散テンソル D の Δ_D を算出することができる。

【0136】

略同程度の異方性拡散及び等方性拡散の不規則に配向された顕微鏡的部分容積のアンサンブルを含むサンプルの場合、各部分容積における拡散を特徴付ける、不規則に配向した拡散テンソル D の D_{iso} 及び Δ_D （の推定値）は、式(25)を使用してデータを適合することによって算出することができる。例えば、データの第2のサブセットが $\Delta_b^2 = 0$ で取得される場合、拡散テンソル D の等方性値 D_{iso} は、式26及びデータの第2のサブセットを使用して直接算出することができる。

【0137】

部分容積において拡散の配向のある優先的な整列が存在する場合、粉末平均化を適用することができる。第1、第2、及び第3の組の磁場勾配パルスシーケンスの各1つの各パルスシーケンスをサンプルに複数回適用することができ、勾配パルスの異なる配向が固定実験室枠に対するものである。その後、異なる配向について取得されるエコー信号の測定値を平均することによって、データの第1、第2、及び第3のサブセットを形成することができる。その後、不規則に配向したドメインを含むサンプルに対する手法と同じ手法で、式(25)及び式(26)を使用することができる。

【0138】

異なる程度の異方性拡散及び／又は等方性拡散を呈する一群の顕微鏡的部分容積を含む

サンプル（すなわち、2つ又は多数の成分の材料）の場合、（配向の優先的な整列が存在するかどうかに関係する粉末平均化の有無にかかわらず）データは、各成分について D_{iso} 及び/又は Δ を推定するために使用することができる。具体的には、式（32～34）に関連して説明されるデータ分析手法を使用することができる。カーネル行列は、モデルパラメータ（ b , Δ_b ）及びモデルパラメータ（ D_{iso} , Δ_D ）の対を使用して算出することができ、測定中に使用される各勾配パルスシーケンスの値に対応する（ b , Δ_b ）の値及び（ D_{iso} , Δ_D ）の値は、例えば特定のサンプルの可能な（ D_{iso} , Δ_D ）の値の範囲の演繹的知識に基づいて、サンプルの対象となる範囲を網羅するように選択される。拡散MRIに関連して使用される場合は、 D_{iso} 及び/又は Δ_D を使用して、サンプルの一部分を表すボクセルのコントラストを生成することができる。類似の算出を行って、サンプルの他の部分を表すボクセルのコントラストを生成することができる。

10

【0139】

上記において、 D_{iso} 及び Δ_D の算出は、式（25～26）を用いて説明されているが、パラメータはまた、他の方法でも算出又は推定することができることに留意されたい。測定データはまた、拡散強調信号に関連する拡散メトリクス、例えば D_{iso} 又は Δ_D に関連付ける、異なるモデル関数を使用して適合させることもできる。式（25）の代替となる一実施例として、拡散率の分布のモーメント μ_2 、 μ_3 などに関する式（25）の展開を、代わりに使用することができる。別の実施例は、ガンマ分布関数によって拡散率の分布に近似するものである。

【0140】

20

上記では、軸対称である拡散符号化テンソルを使用して取得されるエコー信号の測定値に基づいて拡散パラメータが算出される、種々の実施形態を開示してきた。以下では、軸対称の拡散符号化テンソルを必要としない、本発明の方法の実施形態が開示される。1つの目的は、例えばサンプルの一部分の「顕微鏡的」部分容積の拡散特性に基づく顕微鏡的拡散異方性に関して、微細構造の差を定量化することができる方法を提供することである。以下の実施形態の理解を容易にするために、以下、いくつかの理論概念の考察が提供される。

【0141】

理論

各部分容積において、拡散がガウスであり、かつ拡散テンソル D によって説明される、一群の部分容積（例えば、「顕微鏡的」部分容積）を含む（拡散NMR/MRIが行われる）サンプルの一部分を考える。一部分内のこれらの微小環境の拡散特性は、テンソルにわたるガウス分布によってモデル化することができる。したがって、テンソル D は、期待値 $\langle D \rangle$ を有する確率変数と称され得、ここで、 $\langle \cdot \rangle$ は、一部分の分布にわたる積分を表す。次いで、次式による共分散の標準的な定義を使用して定義される4次テンソル S によって、 D の共分散を与えることができ、

30

【0142】

【数42】

$$S = \langle D^{\otimes 2} \rangle - \langle D \rangle^{\otimes 2} \quad (35)$$

40

式中、

【0143】

【数 4 3】

$$\mathbf{D}^{\otimes 2} = \mathbf{D} \otimes \mathbf{D}$$

は、 $\mathbf{D}$ とそれ自体との外積から得られる4次テンソルである。複数のそのような顕微鏡的部分容積を含み、それぞれがガウス拡散を有する一部分からの拡散符号化したMR信号

【0 1 4 4】

10

【数 4 4】

$$E(\mathbf{b}) = \langle \exp(-\langle \mathbf{b}, \mathbf{D} \rangle) \rangle, \quad (36)$$

式中、 $\langle \cdot, \cdot \rangle$ は、内積である。理解を容易にするために、式(36)は、式(6)に基づいているが、 E が、正規化されたエコー信号強度(すなわち、 S/S_0)を示し、一部分の顕微鏡的環境の各々からの信号寄与を含む点で異なることに留意されたい。更に、以下における表記を単純にするために、式(7)において使用される一般化スカラー積の代わりに、内積が使用される。式(36)のキュムラント展開から、次式に従い、

20

【0 1 4 5】

【数 4 5】

$$E(\mathbf{b}) \approx \exp\left(-\langle \mathbf{b}, \langle \mathbf{D} \rangle \rangle + \frac{1}{2} \langle \underline{\mathbf{B}} \underline{\mathbf{S}} \rangle\right) \quad (37)$$

式中、

【0 1 4 6】

30

【数 4 6】

$$\underline{\mathbf{B}} = \mathbf{b}^{\otimes 2}$$

及び $\underline{\mathbf{S}}$ は、一部分内のテンソルの共分散である(拡散MRIの場合では、ボクセルによって表される)。理解を容易にするために、キュムラント展開の詳細な誘導が下で提供される。

【0 1 4 7】

40

式37における近似は、キュムラント展開であり、 $e(\mathbf{b}) = \log E(\mathbf{b})$ は、次式に従って、 $\mathbf{b} = 0$ の周囲で展開され($\mathbf{b}$ は、式9と類似する総拡散強調に対応する)、

【0 1 4 8】

【数 4 7】

$$e(b) = \log \langle \exp(-b \langle \mathbf{N}, \mathbf{D} \rangle) \rangle \approx f(0) + bf'(0) + \frac{1}{2} b^2 f''(0) \quad (38)$$

式中

$$f'(b) = \frac{E'(b)}{E(b)} \quad (39)$$

10

$$f''(b) = \frac{E''(b)}{E(b)} - \left(\frac{E'(b)}{E(b)} \right)^2 \quad (40)$$

b = 0 の場合、これらの関数は、次式のように評価し、

【0 1 4 9】

【数 4 8】

20

$$E(0) = 1 \quad (41)$$

$$E'(0) = -\langle \mathbf{N}, \mathbf{D} \rangle = -\langle \mathbf{N}, \langle \mathbf{D} \rangle \rangle \quad (42)$$

$$E''(0) = \langle \mathbf{N}, \mathbf{D}^2 \rangle = \langle \mathbf{N}, \langle \mathbf{D}^2 \rangle \rangle = \langle \mathbf{N}, \langle \mathbf{D} \rangle \rangle \quad (43)$$

30

式中、

【0 1 5 0】

【数 4 9】

$$\underline{\mathbf{D}} = \mathbf{D}^{\otimes 2}$$

40

である。したがって、

【0 1 5 1】

【数 5 0】

$$f''(0) = \langle \underline{\mathbf{N}}, \langle \mathbf{D}^{\otimes 2} \rangle - \langle \mathbf{D} \rangle^{\otimes 2} \rangle = \langle \underline{\mathbf{N}}, \underline{\mathbf{S}} \rangle$$

である。

【0 1 5 2】

拡散テンソル D の場合、2 つの一般的な不変表現は、平均拡散率 (MD) 及び異方性度

50

(F A)である。MDは、次式に従って、等方性基底 E_{iso} への投影として算出することができ、

【0153】

【数51】

$$MD(\underline{D}) = \langle \underline{D}, \underline{E}_{iso} \rangle, \quad (44)$$

式中、 $E_{iso} = 1/3 I$ 、すなわち、恒等テンソルの $1/3$ である。これは、式(1)に関連して定義されるパラメータ D_{iso} と同等である。同様に、4次共分散テンソル $\underline{S}$ を等方性基底に投影して、回転不変パラメータを得ることができる。しかしながら、等方性4次テンソル $\underline{S}$ は、2つの等方性成分を有し、これらは、力学の分野と同様に、4次応力テンソルのバルク及び弾性剪断率と解釈することができる(参考文献[28]を参照されたい)。これらの2つの基底は、次式によって定義することができ、

【0154】

【数52】

$$\underline{E}_{bulk} = \underline{E}_{iso}^{\otimes 2} \quad (45)$$

及び

$$\underline{E}_{shear} = \frac{1}{3} \underline{I} - \underline{E}_{iso}^{\otimes 2} \quad (46)$$

式中、 $\underline{I}$ は、恒等テンソルである。 $\underline{E}_1 = \underline{E}_{bulk}$ 及び $\underline{E}_2 = \underline{E}_{shear}$ は、直角であること、すなわち、次式のようにすることに留意されたい。

【0155】

【数53】

$$\langle \underline{E}_i, \underline{E}_j \rangle = \delta_{ij}. \quad (47)$$

式中、 δ_{ij} は、 $i = j$ の場合に1であり、その他の場合にはゼロである。

【0156】

式(44)にあるように平均拡散率MDを推定することと同様に、4次共分散テンソルは、その2つの等方性基底要素に投影することができる。 $\underline{E}_{bulk}$ への投影は、次式に従って、平均拡散率 V_{MD} (S_{bulk} でも示される)の分散をもたらす。

【0157】

【数54】

$$\langle \underline{S}, \underline{E}_{bulk} \rangle = \left\langle MD(\underline{D})^2 \right\rangle - MD(\langle \underline{D} \rangle)^2 = V_{MD}. \quad (48)$$

【0158】

これは、以下の式(49～53)に従う。

【0159】

10

20

30

40

【数 5 5】

$$\langle \underline{\mathbf{S}}, \underline{\mathbf{E}}_{\text{bulk}} \rangle = \langle \langle \mathbf{D}^{\otimes 2} \rangle - \langle \mathbf{D} \rangle^{\otimes 2}, \mathbf{E}_{\text{iso}}^{\otimes 2} \rangle = \quad (49)$$

$$= \langle \langle \mathbf{D}^{\otimes 2} \rangle, \mathbf{E}_{\text{iso}}^{\otimes 2} \rangle - \langle \langle \mathbf{D} \rangle^{\otimes 2}, \mathbf{E}_{\text{iso}}^{\otimes 2} \rangle = \quad (50)$$

$$= \langle \langle \mathbf{D}^{\otimes 2}, \mathbf{E}_{\text{iso}}^{\otimes 2} \rangle \rangle - \langle \langle \mathbf{D} \rangle, \mathbf{E}_{\text{iso}} \rangle^2 = \quad (51)$$

$$= \langle \langle \mathbf{D}, \mathbf{E}_{\text{iso}} \rangle^2 \rangle - \langle \langle \mathbf{D}, \mathbf{E}_{\text{iso}} \rangle \rangle^2 = \quad (52)$$

$$= \langle \text{MD}^2 \rangle - \langle \text{MD} \rangle^2 = V_{\text{MD}} \quad (53)$$

【0 1 6 0】

$\underline{\mathbf{S}}$ を $\underline{\mathbf{E}}_{\text{shear}}$ に投影することで、テンソル固有値の分散に関連する別の不変パラメータをもたらし、

【0 1 6 1】

【数 5 6】

$$\langle \underline{\mathbf{S}} \underline{\mathbf{E}}_{\text{shear}} \rangle = \langle V_{\lambda}(\mathbf{D}) \rangle - V_{\lambda}(\langle \mathbf{D} \rangle) = \Delta V_{\lambda}, \quad (54)$$

30

($\mathbf{S}_{\text{shear}}$ と示すこともできる) 式中、 $V_{\lambda}(\cdot)$ は、拡散テンソル固有値 (λ_i , $i = 1, 2, 3$) の分散をもたらし、

【0 1 6 2】

【数 5 7】

$$V_{\lambda}(\mathbf{D}) = \langle \mathbf{D}^{\otimes 2}, \underline{\mathbf{E}}_{\text{shear}} \rangle = \quad (55)$$

$$= \frac{1}{3} \sum_{i=1}^3 \lambda_i^2 - \frac{1}{3} \left(\sum_{i=1}^3 \lambda_i \right)^2. \quad (56)$$

40

これは、以下の式 (57 ~ 64) に従う。 $\underline{\mathbf{S}}$ ではなく

【0 1 6 3】

【数 5 8】

$$\mathbf{D}^{\otimes 2}$$

50

の $\underline{E}_{\text{shear}}$ への投影を考えると、
 【 0 1 6 4 】
 【 数 5 9 】

$$\langle \mathbf{D}^{\otimes 2}, \underline{\mathbf{E}}_{\text{shear}} \rangle = \langle \mathbf{D}^{\otimes 2}, \frac{1}{3} \underline{\mathbf{I}} - \mathbf{E}_{\text{iso}}^{\otimes 2} \rangle \quad (57)$$

$$= \langle \mathbf{D}^{\otimes 2}, \frac{1}{3} \underline{\mathbf{I}} \rangle - \langle \mathbf{D}^{\otimes 2}, \mathbf{E}_{\text{iso}}^{\otimes 2} \rangle = \quad (58)$$

$$= \langle \mathbf{D}^2, \mathbf{E}_{\text{iso}} \rangle - \langle \mathbf{D}, \mathbf{E}_{\text{iso}} \rangle^2 = \quad (59)$$

$$= \frac{1}{3} \sum_{i=1}^3 \lambda_i^2 - \left(\frac{1}{3} \sum_{i=1}^3 \lambda_i \right)^2 = V_{\lambda}(\mathbf{D}) \quad (60)$$

ここで、以下の関係を利用した。
 【 0 1 6 5 】
 【 数 6 0 】

$$\langle \mathbf{D}^2, \mathbf{E}_{\text{iso}} \rangle = \frac{1}{3} \text{Tr}(\mathbf{D}\mathbf{D}) = \frac{1}{3} \langle \mathbf{D}, \mathbf{D} \rangle = \langle \mathbf{D}^{\otimes 2}, \frac{1}{3} \underline{\mathbf{I}} \rangle \quad (61)$$

【 0 1 6 6 】

上記に基づいて、 $\underline{\mathbf{S}}$ の投影は、次式に従う。
 【 0 1 6 7 】
 【 数 6 1 】

$$\langle \underline{\mathbf{S}}, \underline{\mathbf{E}}_{\text{shear}} \rangle = \langle \langle \mathbf{D}^{\otimes 2} \rangle, \underline{\mathbf{E}}_{\text{shear}} \rangle - \langle \langle \mathbf{D} \rangle^{\otimes 2}, \underline{\mathbf{E}}_{\text{shear}} \rangle = \quad (62)$$

$$= \langle \langle \mathbf{D}^{\otimes 2}, \underline{\mathbf{E}}_{\text{shear}} \rangle \rangle - \langle \langle \mathbf{D} \rangle^{\otimes 2}, \underline{\mathbf{E}}_{\text{shear}} \rangle = \quad (63)$$

$$= \langle V_{\lambda}(\mathbf{D}) \rangle - V_{\lambda}(\langle \mathbf{D} \rangle) \quad (64)$$

【 0 1 6 8 】

発明者によって実現されるように、 V_{MD} は、拡散テンソルのバルク変動（すなわち、サイズの変動）と解釈することができ、 ΔV_{λ} は、それらの剪断（すなわち、方向間の変動）と解釈することができる。

【 0 1 6 9 】

10

20

30

40

50

従来の拡散テンソル撮像（DTI）において、しばしば考えられる不変パラメータは、異方性度（FA）である。平均テンソルの固有値の正規化分散によって定義される（例えば、参考文献〔29〕を参照されたい）。

【0170】

【数62】

$$FA(\langle \mathbf{D} \rangle) = \sqrt{\frac{\frac{1}{3} \sum_{i=1}^3 \lambda_i^2 - \left(\frac{1}{3} \sum_{i=1}^3 \lambda_i \right)^2}{\frac{1}{3} \sum_{i=1}^3 \lambda_i^2}} \quad (65)$$

10

【0171】

式（44～48）及び式（54～56）を利用することによって、FAは、次式に従って、それ自体との外積をとることによってより高次に上がる従来の平均拡散テンソルの、バルク及び剪断基底への投影として表すことができる。

【0172】

【数63】

$$FA(\langle \mathbf{D} \rangle) = \sqrt{\frac{3}{2} \left(1 + \frac{\langle \mathbf{D} \rangle^{\otimes 2}, \underline{\mathbf{E}}_{\text{bulk}}}{\langle \mathbf{D} \rangle^{\otimes 2}, \underline{\mathbf{E}}_{\text{shear}}} \right)^{-1}} = \sqrt{\frac{3}{2} \left(1 + \frac{MD(\langle \mathbf{D} \rangle)^2}{V_{\lambda}(\langle \mathbf{D} \rangle)} \right)^{-1}} \quad (66)$$

20

【0173】

したがって、平均拡散テンソルの分散 $V_{\lambda}(\langle \mathbf{D} \rangle)$ を、顕微鏡的区画テンソルの（すなわち、サンプルの一部分の部分容積の拡散テンソルの）固有値の平均分散 $\langle V_{\lambda}(\mathbf{D}) \rangle$ と置き換えることによって、顕微鏡的FA（ μFA ）を次式に従って得ることができ、

30

【0174】

【数64】

$$\mu FA = \sqrt{\frac{3}{2} \left(1 + \frac{\langle \mathbf{D} \rangle^{\otimes 2}, \underline{\mathbf{E}}_{\text{bulk}}}{\langle \mathbf{D} \rangle^{\otimes 2}, \underline{\mathbf{E}}_{\text{shear}}} \right)^{-1}} \quad (67)$$

式中、

40

【0175】

【数65】

$$\langle \mathbf{D}^{\otimes 2} \rangle = \underline{\mathbf{S}} + \langle \mathbf{D} \rangle^{\otimes 2}$$

である。全ての顕微鏡的テンソルが同じ組の固有値を共有する場合、それらは、同じ値の $V_{\lambda}(\mathbf{D})$ を共有し、その場合、 μFA は、顕微鏡的テンソルの正確なFAをもたらす。

50

【 0 1 7 6 】

式 (6 7) を使用して $\mu F A$ を算出することによって、 $\mu F A$ の算出における外積がグローバルに平均化したテンソルではなくローカルな拡散テンソルに対して作用するので、パラメータは、配向分散に対して敏感でなくなる。これはまた、単純な実行及び推定も可能にする。

【 0 1 7 7 】

テンソルのフォークト表記

実行の目的で、テンソル D 及び S は、好都合に、フォークト表記で表すことができ、 D を、 6×1 のサイズの列ベクトルとして表すことを可能にする。

【 0 1 7 8 】

【数 6 6】

$$\mathbf{d} = \left(D_{xx} D_{yy} D_{zz} \sqrt{2} D_{yz} \sqrt{2} D_{xz} \sqrt{2} D_{xy} \right)^T. \quad (68)$$

【 0 1 7 9 】

4 次の 4 次テンソル $\underline{S}$ は、以下、次式に従って d に関して定義される、 6×6 の分散－共分散行列によって表すことができる。

【 0 1 8 0 】

【数 6 7】

$$\underline{S} = \langle \mathbf{d} \mathbf{d}^T \rangle - \langle \mathbf{d} \rangle \langle \mathbf{d} \rangle^T, \quad (69)$$

【 0 1 8 1 】

【数 6 8】

$$\mathbf{D}^{\otimes 2} = \mathbf{d} \mathbf{d}^T$$

であるので、完全な場合、 $\underline{S}$ は、次式によって与えられる。

【 0 1 8 2 】

【数 6 9】

$$\underline{S} = \begin{pmatrix} \Sigma_{xxxx} & \Sigma_{xxyy} & \Sigma_{xxzz} & \sqrt{2}\Sigma_{xxyz} & \sqrt{2}\Sigma_{xxzx} & \sqrt{2}\Sigma_{xxyx} \\ \Sigma_{yyxx} & \Sigma_{yyyy} & \Sigma_{yyzz} & \sqrt{2}\Sigma_{yyyz} & \sqrt{2}\Sigma_{yyxz} & \sqrt{2}\Sigma_{yyxy} \\ \Sigma_{zzxx} & \Sigma_{zzyy} & \Sigma_{zzzz} & \sqrt{2}\Sigma_{zzyz} & \sqrt{2}\Sigma_{zzxz} & \sqrt{2}\Sigma_{zzyx} \\ \sqrt{2}\Sigma_{yzxx} & \sqrt{2}\Sigma_{yzyy} & \sqrt{2}\Sigma_{yzzz} & 2\Sigma_{yzyz} & 2\Sigma_{yzxz} & 2\Sigma_{yzyx} \\ \sqrt{2}\Sigma_{xzxx} & \sqrt{2}\Sigma_{xzyy} & \sqrt{2}\Sigma_{xzzz} & 2\Sigma_{xzyz} & 2\Sigma_{xzxz} & 2\Sigma_{xzx y} \\ \sqrt{2}\Sigma_{xyxx} & \sqrt{2}\Sigma_{xyyy} & \sqrt{2}\Sigma_{xyzz} & 2\Sigma_{xyyz} & 2\Sigma_{xyxz} & 2\Sigma_{xyxy} \end{pmatrix} \quad (70)$$

【 0 1 8 3 】

$\underline{B}$ などのランク 4 のテンソルは、 6×6 の行列 (式 (7 0) に類似) 、

10

20

30

40

50

【 0 1 8 4 】

【 数 7 0 】

$$\underline{\mathbf{B}} = \mathbf{b}^{\otimes 2} = \mathbf{b}_V \mathbf{b}_V^T$$

によって、又は次式に従って、 2×1 の列ベクトル $\underline{\mathbf{b}}$ によるフォークト表記で表すことができる。

【 0 1 8 5 】

10

【 数 7 1 】

$$\underline{\mathbf{b}} = \begin{pmatrix} \sqrt{1} b_{xx} b_{xx} \\ \sqrt{1} b_{yy} b_{yy} \\ \sqrt{1} b_{zz} b_{zz} \\ \sqrt{2} b_{yy} b_{zz} \\ \sqrt{2} b_{xx} b_{zz} \\ \sqrt{2} b_{xx} b_{yy} \\ \sqrt{4} b_{xx} b_{yz} \\ \sqrt{4} b_{xx} b_{xz} \\ \sqrt{4} b_{xx} b_{xy} \\ \sqrt{4} b_{yy} b_{yz} \\ \sqrt{4} b_{yy} b_{xz} \\ \sqrt{4} b_{yy} b_{xy} \\ \sqrt{4} b_{zz} b_{yz} \\ \sqrt{4} b_{zz} b_{xz} \\ \sqrt{4} b_{zz} b_{xy} \\ \sqrt{4} b_{yz} b_{yz} \\ \sqrt{4} b_{xz} b_{xz} \\ \sqrt{4} b_{xy} b_{xy} \\ \sqrt{8} b_{yz} b_{xz} \\ \sqrt{8} b_{xz} b_{xy} \\ \sqrt{8} b_{xy} b_{yz} \end{pmatrix}$$

20

(7 1)

30

40

【 0 1 8 6 】

フォークト表記を使用することで、バルク及び剪断基底は、次式によって表すことができる。

50

【0187】

【数72】

$$\underline{\mathbf{E}}_{\text{bulk}} = \frac{1}{9} \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (72)$$

10

及び

$$\underline{\mathbf{E}}_{\text{shear}} = \frac{1}{9} \begin{pmatrix} 2 & -1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ -1 & 2 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ -1 & -1 & 2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 3 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 3 \end{pmatrix} \quad (73)$$

20

【0188】

上で示されるように、これらの2つの等方性バルク及び剪断基底は、意図的に直角であり、また、式(45)及び式(46)から分かるように、これらの基底関数を加えることで、単純な構造の対角単位行列が与えられる。

【0189】

内積及び外積

実現形態においてテンソルの行列及びベクトル表現を使用する1つの利点は、内積及び外積のソフトウェアでの実行が容易になることである。テンソル(例えば、D)の外積は、次式に従って算出することができ、

【0190】

30

【数73】

$$\mathbf{D}^{\otimes 2} = \mathbf{d} \mathbf{d}^T \quad (74)$$

【0191】

したがって、例えば、

【0192】

【数74】

40

$$\mathbf{N} = \mathbf{n}^{\otimes 2}$$

を、又はフォークト表記

【0193】

【数 7 5】

$$\mathbf{n} = \mathbf{n}^{\otimes 2}$$

で定義することができる。

【0 1 9 4】

内積は、 $\langle \cdot, \cdot \rangle$ によって表され、要素毎の乗算として定義することができ、後に、次式による合計が続く。

【0 1 9 5】

【数 7 6】

$$\langle \mathbf{D}, \mathbf{N} \rangle = \mathbf{d}^T \mathbf{n} \quad (75)$$

又は

$$\langle \underline{\mathbf{S}}, \underline{\mathbf{B}} \rangle = \underline{\mathbf{s}}^T \underline{\mathbf{b}} \quad (76)$$

【0 1 9 6】

2つの行列の内積はまた、次式に従って定義することもできる。

【0 1 9 7】

【数 7 7】

$$\langle \mathbf{D}, \mathbf{N} \rangle = \text{Tr}(\mathbf{D} \mathbf{N}^T) \quad (77)$$

【0 1 9 8】

実施形態の説明

以上を考慮し、好ましい実施形態によれば、複数の異なる拡散符号化磁場勾配パルスシーケンスを使用して、サンプルに対して複数の拡散強調エコー減衰測定が行われ、各磁場勾配パルスシーケンス G_i は、磁場勾配パルスシーケンス G_i の拡散符号化テンソル $\mathbf{b}_i$ のように生成される。複数のパルスシーケンスは、1～3つの、好ましくは2～3つの非ゼロ固有値を有する拡散符号化テンソルを伴うパルスシーケンスの組み合わせを含むことができる。NMR分光器又はMRIデバイスに対する本方法の実行に関する上の考察はまた、本実施形態にもあてはまる。

【0 1 9 9】

一般的な場合において、 q 空間の任意の経路をトラバースするために、時間依存勾配によって q ベクトルを確立することができる。拡散符号化テンソルのランク（すなわち非ゼロ固有値の数）は、経路に依存し、s P F Gの場合は1になり、d P F Gの場合は、第1及び第2の勾配パルスが直交方向に沿って適用されたときに2になり、3回P F G [4]又は q -M A S [30]などの等方性符号化の場合には3になる。例えば、平面拡散符号化テンソル、すなわち、平面において回転対称である符号化は、平面 q 空間軌跡を生み出す一組の時間変動勾配によって達成することができる。 b 値は、時間及び q 値双方の関数であるので、低い q 値でより低い速度を使用することにより、 q 平面におけるトラバース速度を変動させることによって、定角 b 値符号化を確実にすることができる。低 q 時に、長い拡散時間は、より短い拡散時間を有するより高い q 値として、同じ符号化パワー（ b 値）を確立することができる。

10

20

30

40

50

【0200】

パルスシーケンス G_i を使用して取得されるエコー減衰測定値を表す一組のデータ $\{E_1, \dots, E_m\}$ は、列ベクトル表現において収集され、整列することができる。 $\mathbf{b}$ 及び $\langle D \rangle$ は、(フォークト表記を使用して) 6×1 のサイズで、 $\mathbf{b}_v$ 及び $\langle d \rangle$ によって示される列ベクトル表現において整列することができ、同様に、4 次テンソル $\underline{\mathbf{B}}$ 及び $\underline{\mathbf{S}}$ は、 21×1 のサイズで、 $\underline{\mathbf{b}}$ 及び $\underline{\mathbf{s}}$ で示される列ベクトル表現として整列することができる。各 $\mathbf{b}_i$ の要素は、式 (5) 及び式 (8) の定義を使用して得ることができる。これで、式 (37) の内積は、次式による単純な行列演算によって表すことができる。

【0201】

【数 78】

10

$$\langle \mathbf{b}, \langle D \rangle \rangle = \mathbf{b}_v^T \langle d \rangle \quad (78)$$

及び

$$\langle \underline{\mathbf{B}}, \underline{\mathbf{S}} \rangle = \underline{\mathbf{b}}^T \underline{\mathbf{s}} \quad (79)$$

【0202】

式 (37) は、線形モデルなので、 $\langle d \rangle$ 及び $\underline{\mathbf{s}}$ は、以下の式系を解くために、擬似逆転を使用して推定することができる。 20

【0203】

【数 79】

$$\begin{pmatrix} \log E_1 \\ \vdots \\ \log E_m \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & -\mathbf{b}_{v1}^T & \frac{1}{2} \underline{\mathbf{b}}_1^T \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & -\mathbf{b}_{vm}^T & \frac{1}{2} \underline{\mathbf{b}}_m^T \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E_0 & \langle d \rangle & \underline{\mathbf{s}} \end{pmatrix}^T \quad (80)$$

30

【0204】

式 (80) は、式 (36) のキュムラント展開に基づく線形連立方程式を形成する。データ $\{E_1, \dots, E_m\}$ は、線形系の定数を形成する。パルスシーケンス G_i 及びその 4 次テンソル表現 $\mathbf{b}_1, \dots, \mathbf{b}_m$ の拡散符合化テンソル表現 $\mathbf{b}_{v1}, \dots, \mathbf{b}_{vm}$ は、線形系のパラメータを形成する。

【0205】

合計で、モデルは、 E_0 、 $\langle d \rangle$ 、及び $\underline{\mathbf{s}}$ で、 $1 + 6 + 21 = 28$ 個の自由パラメータを有する。擬似逆転を使用した式 (80) の解の推定を可能にするために、バルク成分

【0206】

40

【数 80】

$$(\underline{\mathbf{b}}_k^T \underline{\mathbf{e}}_{\text{bulk}})$$

と剪断成分

【0207】

【数 8 1】

$$(\underline{\mathbf{b}}_k^T \underline{\mathbf{e}}_{\text{shear}})$$

との間の相関が 1 未満であるように、変動する形態の測定テンソルによってデータを取得しなければならない。これは、従来の s P F G によって S の 2 つの等方性成分の分離が何故できないのかを説明する。符号化テンソルのバルク成分及び剪断成分が完全に相関していないと仮定すると、測定回数が 28 を超えた場合に、擬似逆転が行われ得る。しかしながら、 $\langle d \rangle$ 及び s の投影だけを求める場合は、より少ない測定を使用することができる。

10

【0208】

上記において、限られた数の実施例を参照して発明概念が主として記載されている。しかしながら、当業者により容易に理解されるように、上記で開示される実施例以外のその他の実施例は、添付の請求項により定義されたような、発明概念の範囲内で同様に可能である。

【0209】

参考文献一覧

上の開示において、一对の角括弧「[]」間の 1 つ以上の数字は、対応するように番号付けられた以下の参考文献一覧の参考文書を指す。

20

[1] P. T. Callaghan, O. Soderman, Examination of the lamellar phase of Aerosol OT/water using pulsed field gradient nuclear magnetic resonance, J. Phys. Chem., 87 (1983) 1737~1744。

[2] M. E. Moseley, J. Kucharczyk, H. S. Asgari, D. Norman, Anisotropy in diffusion-weighted MRI, Magn. Reson. Med., 19 (1991) 321~326。

[3] E. O. Stejskal, J. E. Tanner, Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient, J. Chem. Phys., 42 (1965) 288~292。

30

[4] S. Eriksson, S. Lasic, D. Topgaard, Isotropic diffusion weighting in PGSE NMR by magic-angle spinning of the q-vector, J. Magn. Reson., 226 (2013) 13~18。

[5] L. Frydman, G. C. Chingas, Y. K. Lee, P. J. Grandinetti, M. A. Eastman, G. A. Barrall, A. Pine, Variable-angle correlation spectroscopy in solid-state nuclear magnetic resonance, J. Chem. Phys., 97 (1992) 4800~4808。

40

[6] A. Bax, N. M. Szeverenyi, G. E. Maciel, Chemical shift anisotropy in powdered solids studied by 2D FT NMR with flipping of the spinning axis, J. Magn. Reson., 55 (1983) 494~497。

[7] Y. -Q. Song, L. Venkataramanan, M. D. Hurlmann, M. Flaum, P. Frulla, C. Straley, T1-T2 correlation spectra obtained using a fast two-dimensional Laplace inversion, J. Magn

50

. Reson. , 154 (2002) 261~268。

[8] M. Lustig, D. Donoho, J. M. Pauly, Sparse MRI: The application of compressed sensing for rapid MR imaging, Magn. Reson. Med. , 58 (2007) 1182~1195。

[9] M. Mobli, M. W. Maciejewski, A. D. Schuyler, A. S. Stern, J. C. Hoch, Sparse sampling methods in multidimensional NMR, Phys. Chem. Chem. Phys. , 14 (2012) 10835~10843。

[10] D. Topgaard, Isotropic diffusion weighting in PGSE NMR: Numerical optimization of the q-MAS PGSE sequence, Microporous Mesoporous Mater. , 178 (2013) 60~63。 10

[11] P. J. Basser, J. Mattiello, D. Le Bihan, MR diffusion tensor spectroscopy and imaging, Biophys. J. , 66 (1994) 259~267。

[12] K. Schmidt-Rohr, H. W. Spiess, Multidimensional solid-state NMR and polymers, Academic Press, San Diego, (1994)。

[13] M. Duer, Introduction to solid-state NMR spectroscopy, Blackwell Publishing Ltd, Oxford, (2004)。

[14] W. S. Price, NMR studies of translational motion, Cambridge University Press, Cambridge, (2009)。

[15] P. T. Callaghan, Translational dynamics & magnetic resonance, Oxford University Press, Oxford, (2011)。

[16] G. B. Arfken, H. -J. Weber, Mathematical methods for physicists, 4th ed. , Academic Press, San Diego, (1995)。

[17] V. J. Wedeen, D. L. Rosene, R. Wang, G. Dai, F. Mortazavi, P. Hagmann, J. H. Kaas, W. -Y. I. Tseng, The geometric structure of the brain fiber pathways, Science, 335 (2012) 1628~1634。

[18] K. P. Whittall, Analysis of large one-dimensional and two-dimensional relaxation data sets, J. Magn. Reson. A, 110 (1994) 214~218。 40

[19] D. Bernin, D. Topgaard, NMR diffusion and relaxation correlation methods: New insights in heterogeneous materials, Curr. Opin. Colloid Interface Sci. , 18 (2013) 166~172。

[20] J. Mitchell, T. C. Chandrasekera, L. F. Gladden, Numerical estimation of relaxation and diffusion distributions in two dimensions, Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc. , 62 (2012) 34~50。 50

[21] B. Jonsson, B. Lindman, K. Holmberg, B. Kronberg, Surfactants and polymers in aqueous solution, John Wiley & Sons Ltd, (1998)

。

[22] M. Bak, N. C. Nielsen, REPULSION, A novel approach to efficient powder averaging in solid-state NMR, J. Magn. Reson., 125 (1997) 132~139。

[23] D. K. Jones, M. A. Horsfield, A. Simmons, Optimal strategies for measuring diffusion in anisotropic systems by magnetic resonance imaging, Magn. Reson. Med., 42 (1999) 515~525。

10

[24] Le Bihan, D., J. B. H. : Diffusion MRI at 25: exploring brain tissue structure and function (2012)。

[25] Assaf, Y., P. O. : Diffusion MRI at 25: exploring brain tissue structure and function (2008)。

[26] Jones, D. K., K. T. R. T. R. : White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the dos and don't's of diffusion mri (2013)

20

[27] Vos, S. B., J. D. K. J. B. V. M. A. L. A. : The influence of complex white matter architecture on the mean diffusivity in diffusion tensor mri of the human brain (2012)

[28] Moakher, M. : Fourth-order cartesian tensors: old and new facts, notions and applications. The Quart. Jour. of Mechanics and Applied Math. 61 (2) (2008) 181~203

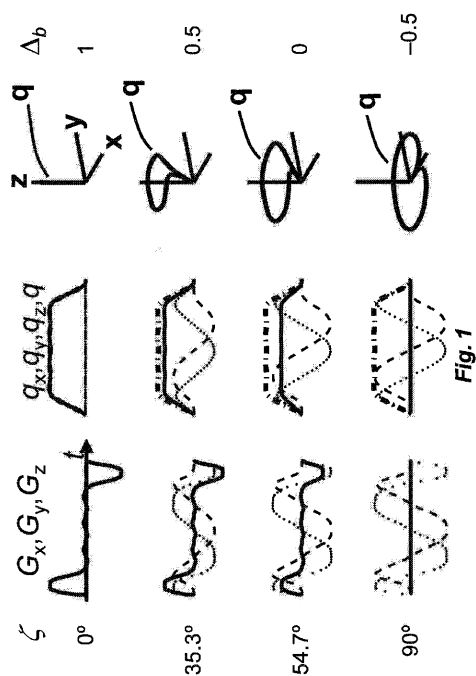
30

[29] Basser, P. J., Pierpaoli, C. : Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor mri. Journal of Magnetic Resonance, Series B 111 (3) (1996) 209~219

[30] Valette, J., Giraudeau, C., Marchadour, C., Djemai, B., Geffroy, F., Ghaly, M. A., LeBihan, D., Hantraye, P., Lebon, V., Lethimonnier, F. : A new sequence for single-shot diffusion-weighted nmr spectroscopy by the trace of the diffusion tensor. MRM 68 (6) (2012) 1705~1712

40

【図 1】



【図 2】

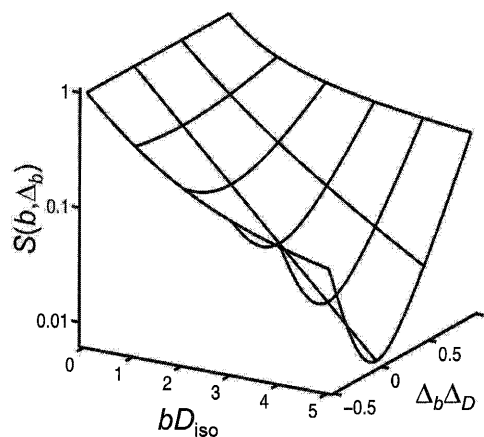
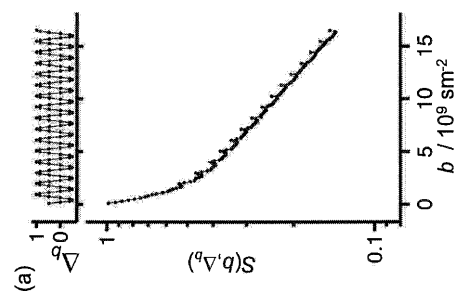
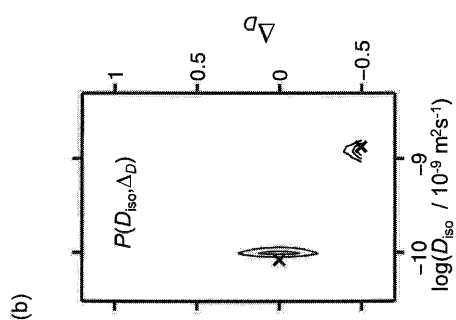


Fig. 2

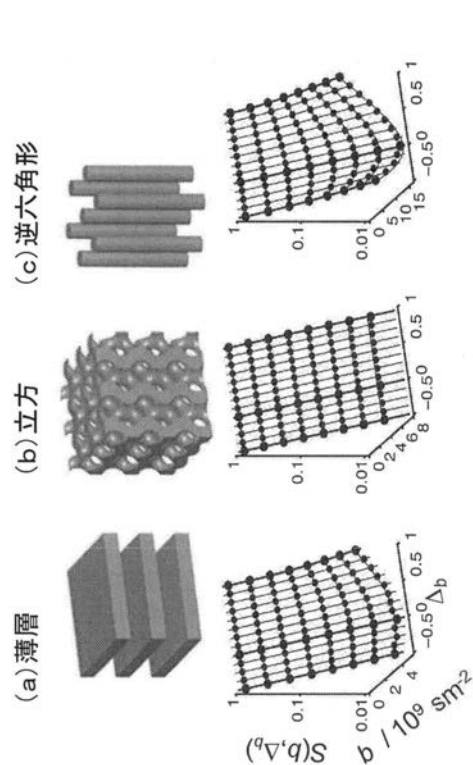
【図 4 (a)】



【図 4 (b)】



【図 3】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2015/050156

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC: see extra sheet		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC: A61B, G01N, G01R		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE, DK, FI, NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal, PAJ, WPI data, BIOSIS, COMPENDEX, EMBASE, INSPEC, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013165312 A1 (CR DEV AB), 7 November 2013 (2013-11-07); abstract; page 4, line 2 - page 5, line 12; claim 1 --	1-20
A	WO 2013165313 A1 (CR DEV AB), 7 November 2013 (2013-11-07); abstract; page 3, line 25 - page 4, line 23; claim 1 --	1-20
A	US 20100308821 A1 (POUPON CYRIL ET AL), 9 December 2010 (2010-12-09); abstract; paragraphs [0001]-[0024]; claim 1 --	1-20
A	US 20050270023 A1 (FREEDMAN ROBERT), 8 December 2005 (2005-12-08); abstract; paragraphs [0013]-[0014]; claim 1 --	1-20
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28-05-2015		Date of mailing of the international search report 01-06-2015
Name and mailing address of the ISA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. + 46 8 668 02 86		Authorized officer Gordana Ninkovic Telephone No. + 46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2015/050156

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 20100033182 A1 (OZARSLAN EVREN ET AL), 11 February 2010 (2010-02-11); abstract; paragraphs [0014]-[0017]; claim 1 --	1-20
A	US 20050068031 A1 (FRANK LAWRENCE R), 31 March 2005 (2005-03-31); abstract; paragraphs [0032]-[0035]; claim 1 --	1-20
A	US 20060261808 A1 (HUANG JIE), 23 November 2006 (2006-11-23); abstract; paragraphs [0022]-[0027]; claim 1 --	1-20
A	US 20110199084 A1 (HASAN KHADER M), 18 August 2011 (2011-08-18); abstract; paragraphs [0019]-[0024]; claim 1 --	1-20
A	US 20030160612 A1 (YABLONSKIY DMITRIY A ET AL), 28 August 2003 (2003-08-28); abstract; paragraphs [0005]-[0021]; claim 1 --	1-20
A	Komlos et al: "Detection of microscopic anisotropy in gray matter and in a novel tissue phantom using double Pulsed Gradient Spin Echo MR", Journal of Magnetic Resonance, November 2007, vol.189, nr.1, pg.38-45; whole document --	1-20
A	Komlos et al: "Observation of microscopic diffusion anisotropy in the spinal cord using double-pulsed gradient spin echo MRI", Magnetic Resonance in Medicine, April 2008, vol.59, nr.4, pg.803-809; whole document --	1-20
A	Lawrenz et al: "A tensor model and measures of microscopic anisotropy for double-wave-vector diffusion-weighting experiments with long mixing times", Journal of Magnetic Resonance, January 2010, vol.202, nr.1, pg.43-56; whole document --	1-20
A	Alexander et al: "Diffusion Tensor Imaging of the Brain", Journal of the American Society for Experimental Neuro Therapeutics, July 2007, vol.4, nr.3, pg.316-329; whole document --	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2015/050156

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Jespersen et al: "Determination of axonal and dendritic orientation distributions within the developing cerebral cortex by diffusion tensor imaging", IEEE Transactions on Medical Imaging, January 2012, vol.31, nr.1, pg.16-32; whole document --	1-20
A	Jiang et al: "Microscopic diffusion tensor imaging of the mouse brain", NeuroImage, April 2010, vol.50, nr.2, pg.465-471; whole document -- -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2015/050156

Continuation of: second sheet

International Patent Classification (IPC)

G01R 33/563 (2006.01)

A61B 5/055 (2006.01)

G01N 24/00 (2006.01)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/SE2015/050156

WO	2013165312 A1	07/11/2013	AU	2013257305 A1	27/11/2014
			CA	2872348 A1	07/11/2013
			CN	104471425 A	25/03/2015
			EP	2847607 A1	18/03/2015
			KR	20150033602 A	01/04/2015
			SE	1250452 A1	05/11/2013
			SE	537065 C2	23/12/2014
			US	20150115957 A1	30/04/2015
WO	2013165313 A1	07/11/2013	AU	2013257306 A1	27/11/2014
			CA	2872347 A1	07/11/2013
			CN	104471426 A	25/03/2015
			EP	2847606 A1	18/03/2015
			KR	20150032935 A	31/03/2015
			SE	537064 C2	23/12/2014
			SE	1250453 A1	05/11/2013
US	20100308821 A1	09/12/2010	EP	2203758 A1	07/07/2010
			EP	2053416 A1	29/04/2009
			US	8330462 B2	11/12/2012
			WO	2009053845 A4	06/08/2009
US	20050270023 A1	08/12/2005	CA	2505293 C	24/03/2009
			CN	100401107 C	09/07/2008
			CN	1707290 A	14/12/2005
			DE	102005024628 A1	29/12/2005
			FR	2871235 A1	09/12/2005
			GB	2414807 A	07/12/2005
			NO	20052675 A	05/12/2005
			RU	2005117079 A	20/11/2006
			RU	2377609 C2	27/12/2009
			US	7053611 B2	30/05/2006
US	20100033182 A1	11/02/2010	US	8704515 B2	22/04/2014
US	20050068031 A1	31/03/2005	AU	2002338376 A1	21/10/2002
			US	6992484 B2	31/01/2006
			WO	02082376 A3	14/08/2003
US	20060261808 A1	23/11/2006	US	7411394 B2	12/08/2008
			WO	2006124345 A3	21/08/2008
US	20110199084 A1	18/08/2011	US	8742754 B2	03/06/2014
US	20030160612 A1	28/08/2003	EP	1474706 A1	10/11/2004
			US	7078897 B2	18/07/2006
			WO	03062859 A1	31/07/2003

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. MATLAB

(72)発明者 トップガルド、ダニエル

スウェーデン国 S-222 37 ルンド ベーストラ スタシューンストルイェート 12

(72)発明者 ラシック、サモ

スウェーデン国 S-224 79 ルンド ネベルスベージェン 33 アパートメント 1305

(72)発明者 ニルソン、マルカス

スウェーデン国 S-238 41 ウクシェ エン. ペー. スコールス ベーグ 33

Fターム(参考) 4C096 AA17 AB42

【要約の続き】

$$\int_0^{\tau} \mathbf{q}_i(t) \mathbf{q}_i^T(t) dt, \quad \mathbf{q}_i(t) \text{ is} \quad (I)$$

$$\int_0^t \mathbf{G}_i(t') dt' \quad (II)$$