



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110958854 A

(43)申请公布日 2020.04.03

(21)申请号 201880049872.3

(22)申请日 2018.05.21

(30)优先权数据

15/604,465 2017.05.24 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.01.23

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/033727 2018.05.21

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2018/217658 EN 2018.11.29

(71)申请人 生物质子股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 克里斯汀·詹姆斯

蒂莫西·詹姆斯

(74)专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270

代理人 陈万青 李雪

(51)Int.Cl.

A61B 5/055(2006.01)

G01R 33/48(2006.01)

G01R 33/385(2006.01)

G01R 33/54(2006.01)

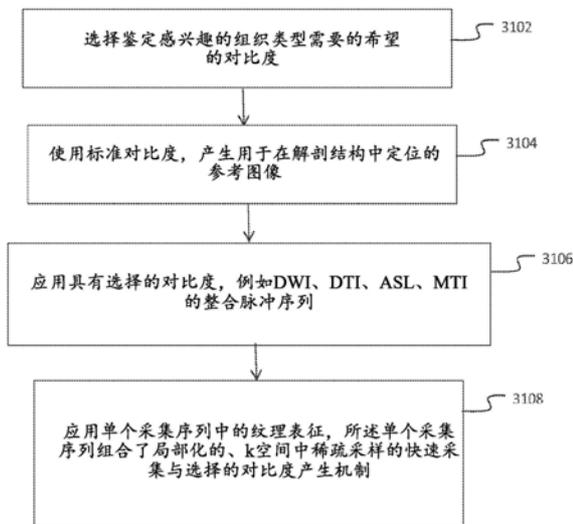
权利要求书5页 说明书71页 附图34页

(54)发明名称

用于评估具有指定对比度机制的结构空间频率的选择性采样

(57)摘要

在此披露的实施例提供了一种用于以低至几十微米的分辨率采集MR数据的方法,所述方法应用于精细组织纹理的变化可以用作疾病发作和进展的标志物的病变的体内诊断和监测。骨疾病、肿瘤、神经系统疾病以及涉及纤维化生长和/或破坏的疾病都是目标病变。此外,所述技术可以用于需要精细标度形态的非常高分辨率表征的任何生物或物理系统中。所述方法提供了对k空间中的选定值处信号的快速采集,其中在限定的组织体积内在数量级为微秒的时间标度上进行单个k值处的多个连续采集;以及以使SNR最大化的这样一种方式进行的多个测量值的随后组合。采集体积减小且仅沿着选定方向采集k空间中的选定位置处的信号值使得体内分辨率比用当前MRI技术可获得的分辨率高得多。



1. 一种用于使用磁共振 (MR)、采用组织纹理进行病理学评估的方法,所述方法包括:  
选择对比度机制,增强在多相生物样品中组分组织类型之间的对比度,用于用MR成像过程进行测量;

施加所选择的对比度机制;

采用多个时变射频信号和施加的梯度来选择性地激发感兴趣的体积 (VOI);

施加编码梯度脉冲以诱导相位卷绕来产生针对指定k值和取向的空间编码,所述指定k值基于所述VOI内的纹理确定;

启动一系列的梯度以产生k值编码,所得k值集是产生所述VOI的图像所需的子集;

记录用所述k值集编码的NMR RF信号的多个连续样本;

对所记录的NMR信号样本进行后处理,以产生所述k值集中的k值的信号对比k值的数据集,以表征所述VOI中的组织的纹理特征;以及,

进行所述MR成像过程。

2. 如权利要求1所述的方法,其中选择性激发VOI的步骤包括:

在存在针对第一切片选择所选的第一梯度的情况下发射第一RF脉冲;

在施加针对在由所述第一切片和第二切片的相交限定的区域中的切片选择性重聚焦所选的第二梯度的情况下发射第二RF脉冲;

施加所述编码梯度脉冲;

在第三梯度被激活的情况下发射第三RF脉冲,所述第三梯度适于切片选择性重聚焦,限定了由所述第一切片和第二切片的相交以及第三切片选择所限定的区域,从而限定所述VOI。

3. 如权利要求1所述的方法,其中MR成像过程包括扩散加权成像、扩散张量成像、心脏磁共振、磁化传递成像、磁共振波谱测量和磁共振弹性成像之一。

4. 如权利要求1所述的方法,其中选择对比度机制的步骤进一步包括从外源性或内源性对比度机制中选择对比度机制,所述外源性对比度机制是例如Gd,所述内源性对比度机制包括T1、T2、T2\*、或质子密度加权、IR加权、功能对比度例如扩散、流量对比度、BOLD(血氧水平依赖)对比度、ASL(动脉自旋标记)、动态对比增强(DCE)、磁化传递(MTI)、以及扩散加权对比度。

5. 如权利要求4所述的方法,其中施加所选择的对比度机制,包括:

在具有针对第一切片选择所选的第一梯度的情况下发射第一RF脉冲和在施加针对在由所述第一切片和第二切片的相交限定的区域中的切片选择性重聚焦所选的第二梯度的情况下发射第二RF脉冲之后,在选择性地激发VOI的步骤期间施加第一扩散梯度;其中完成所述VOI的激发包括在第三梯度被激活的情况下发射第三RF脉冲,所述第三梯度适于切片选择性重聚焦,限定了由所述第一切片和第二切片的相交以及第三切片选择所限定的区域,从而限定所述感兴趣的体积 (VOI); 以及,

施加第二扩散梯度,所述第一和第二扩散梯度建立对比度; 以及,

所述施加编码梯度脉冲的步骤进一步包括基于组织纹理的已知内容设置指定k值。

6. 如权利要求1所述的方法,其中启动一系列的梯度的步骤包括:

在选定的矢量组合梯度上发出多个k值选择脉冲以确定随后的k值;

关闭每个选择脉冲之间的矢量组合梯度,用于连续样本的记录。

7. 如权利要求1所述的方法,其中启动一系列的梯度的步骤包括:  
启动时变系列的梯度以产生通过针对k值集的k值编码的3D k空间的时变轨迹;  
并且记录的步骤包括同时记录在时变系列的梯度期间用所述k值集编码的NMR RF信号的多个连续样本。
8. 如权利要求1所述的方法,其中所述组分组织类型是纤维化组织、神经组织、脉管系统、或骨、皮质组织、脑组织、肌肉组织、白质、软骨、肿瘤组织。
9. 如权利要求1所述的方法,其中所述组分组织类型是纤维化组织,并且希望的病理学评估是以下之一:肝脏疾病,包括肝纤维化,心脏疾病,包括心脏纤维化,肺部疾病,包括特发性肺纤维化和其他形式的肺部疾病,前列腺疾病,包括癌性的和非癌性的前列腺肿瘤。
10. 如权利要求1所述的方法,其中所述组分组织类型是神经组织和脑组织,并且希望的病理学评估是以下之一:阿尔茨海默病痴呆、多发性硬化症、自闭症谱系障碍或精神分裂症、或其他形式的痴呆、脑血管疾病,或其他认知的或运动的功能障碍,例如ALS或帕金森病、胶质母细胞瘤、以及指示病理学的不同蛋白质沉积。
11. 如权利要求8所述的方法,其中选择性激发VOI包括:  
使用一个TR内的交错采集或分离的多个TR中的测量来定位在纤维化组织中的不同位置的VOI,以对所述纤维化组织内的病理可变性进行采样;  
其中在借助于限定通过针对指定k值或k值范围的k值编码的3D k空间的轨迹来记录NMR RF信号的多个连续样本的步骤期间,在每个限定的VOI内保持纹理空间相干性以通过信号平均实现SNR最大化。
12. 如权利要求8所述的方法,其中所述组分组织类型是脑组织中有序的神经元构筑,其中选择对比度机制进一步包括从T1、T2、或T2\*加权、反转恢复(IR)或扩散加权中选择对比度机制,并且其中所述VOI被放置在与皮质的表面相切对齐的皮质内,并且还使连续扫描的采集轴倾斜,以在围绕此切线取向的一系列方向上进行观察。
13. 如权利要求8所述的方法,其中所述组分组织类型是血管生成脉管系统评估,用于肿瘤分型和肿瘤边缘检测。
14. 如权利要求8所述的方法,其中所述组分组织类型是脑中的微脉管系统,作为CVD病理学的评估。
15. 如权利要求1所述的方法,用于确定MR扫描参数以便评估组织纹理,并且进一步包括:  
基于基本组织和疾病的类型的知识,设置感兴趣的体积(VOI);  
跨k空间中的目标宽区域采集信号;  
连续重复时变系列梯度以产生通过3D k空间的轨迹,其中所得k值集在所述指定k值附近取向以定位共振。
16. 如权利要求15所述的方法,其中施加编码梯度脉冲、启动一系列时变梯度、记录多个连续信号样本和采集信号数据的步骤是跨k空间中不同范围重复的,以确定针对诊断测量所聚焦的k空间区域。
17. 如权利要求15所述的方法,其中施加编码梯度脉冲、启动一系列时变梯度、记录多个连续样本和采集信号数据的步骤是在一个或多个TR内跨k空间中不同的选择的范围重复的。

18. 如权利要求17所述的方法,其中在多个TR上重复所述步骤,并且进一步包括根据总体重新定位的需要,以实时重新定位的方式将所述VOI重新定位。

19. 如权利要求15所述的方法,其中针对不同取向和不同VOI,重复以下步骤:施加编码梯度脉冲、启动一系列时变梯度、记录多个连续样本和采集信号数据。

20. 如权利要求1所述的方法,用于使用T1或T2弛豫测量对比度评估组织纹理,所述方法进一步包括:

限定感兴趣的体积 (VOI); 以及,  
施加T1或T2加权对比度机制。

21. 如权利要求20所述的方法,其中信号强度提供了T2衰减率的测量,允许测量以与所述VOI中的k值相关的频率重复的特定纹理结构中游离水含量的变化,所述频率对所述k值处的信号功率有贡献。

22. 如权利要求20所述的方法,其中在单一TR中的k空间中的一系列点处采样信号,对在不同k值处的信号进行连续测量,以及

在所述信号衰减同时,重复所述测量多次,以追踪在每个k值处的信号衰减,并且实现作为T2的函数的k值的确定。

23. 一种用于校准磁共振 (MR) 组织纹理测量的方法,所述方法包括:

使用微CT、MRI显微镜法、或病理学从选择的组织样本获得高分辨率2D或3D组织数据集;

使用所述数据集作为针对施加选择的对比度机制的输入来模拟数据采集,采用多个模拟的时变射频信号和施加的梯度来选择性激发模拟的感兴趣的体积 (VOI),施加模拟的编码梯度脉冲以诱导相位卷绕来产生针对指定k值和取向的空间编码,所述指定k值基于所述VOI内的纹理确定;启动一系列模拟的梯度以产生k值编码,所得k值集是产生所述VOI的图像所需的子集,记录用所述k值集编码的模拟的NMR RF信号的多个连续样本并且对所记录的NMR信号样本进行后处理,以产生所述k值集中的k值的信号对比k值的数据集,以表征所述VOI中组织的纹理特征的模拟;

比较所述2D/3D数据集中的特征与所述纹理特征的模拟,以提供比较数据集;

重复以下步骤:模拟跨所述组织数据集内定位的大量VOI的数据采集;

使用目标特征测量的最佳分辨率作为终点,施加监督机器学习至所述纹理特征的模拟并且至所述比较数据集,以优化采集参数,包括VOI尺寸和采集方向。

24. 如权利要求23所述的方法,进一步包括:

在具有特定疾病标志物的组织中跨限定的VOI使用监督机器学习,以鉴定除了调用用于监督学习的突出特征之外的突出特征;

使用机器学习算法来使那些特征与信息相关联,已知这些信息是关于用于生物标志物鉴定的组织样本中的疾病发作和进展的;

确定测量用于疾病诊断评估的这些组织生物标志物需要的稀疏采样的数据集;

使用机器学习算法来确定所述诊断评估的强度;

通过以下在MR扫描仪的实际SNR环境中采集数据:施加选择的对比度机制,采用多个时变射频信号和施加的梯度来选择性地激发感兴趣的体积 (VOI),施加编码梯度脉冲以诱导相位卷绕来产生针对指定k值和取向的空间编码,所述指定k值基于所述VOI内的纹理确定,

启动一系列的梯度以产生k值编码,所得k值集是产生所述VOI的图像所需的子集,记录用所述k值集编码的NMRRF信号的多个连续样本并且对所记录的NMR信号样本进行后处理,以产生所述k值集中的k值的信号对比k值的数据集,以表征相同组织样品上的VOI中的组织的纹理特征,用于与真值数据集进行比较;

重复所列举的步骤来获得采集参数的优化以及披露的实施例的校准,以实现高分辨率的、稳健的纹理测量。

25. 一种用于解释磁共振 (MR) 组织纹理测量以确定组织类型的病理学的方法,所述方法包括:

选择对比度机制,增强在多相生物样品中组分组织类型之间的对比度,用于用MR成像过程进行测量;

施加所选择的对比度机制;

采用多个时变射频信号和施加的梯度来选择性地激发感兴趣的体积 (VOI);

施加编码梯度脉冲以诱导相位卷绕来产生针对指定k值和取向的空间编码,所述指定k值基于所述VOI内的纹理确定;

启动一系列的梯度以产生k值编码,所得k值集是产生所述VOI的图像所需的子集;

记录用所述k值集编码的NMR RF信号的多个连续样本;

对所记录的NMR信号样本进行后处理,以产生所述k值集中的k值的信号对比k值的数据集,以表征所述VOI中的组织的纹理特征;以及

施加机器学习至所述k值集的纹理波长的功率密度分布,以鉴定用于组织的病理学的诊断的生物标志物。

26. 如权利要求25所述的方法,进一步包括:施加机器学习来鉴定纹理特征和所述纹理波长的功率密度谱中的特征之间的相关性。

27. 如权利要求25所述的方法,进一步包括:施加机器学习至所述纹理特征和诊断信息来源以提取诊断数据来确定疾病评估,所述诊断信息来源使用诊断信息的另外来源,例如患者病史、检查记录、成像、血清标志物、体能、和认知测试。

28. 如权利要求27所述的方法,进一步包括:施加机器学习来确定在最终诊断中不同诊断信息来源的加权。

29. 如权利要求25所述的方法,进一步包括:

选择具有从健康的直到疾病的组织病理学的多个生物体模;

选择对比度机制,增强在每个生物体模中组分组织类型之间的对比度,用于用MR成像过程进行测量;

施加所选择的对比度机制;

采用多个时变射频信号和施加的梯度来选择性地激发每个生物体模中感兴趣的体积 (VOI);

施加编码梯度脉冲以诱导相位卷绕来产生针对指定k值和取向的空间编码,所述指定k值基于所述VOI内的纹理确定;

启动一系列的梯度以产生k值编码,所得k值集是产生所述VOI的图像所需的子集;以及,

记录用k值集编码的NMR RF信号的多个连续样本以提供每个生物体模的纹理测量,

对所记录的NMR信号样本进行后处理,以产生所述k值集中的k值的信号对比k值的数据集,以表征所述VOI中的组织的纹理特征。

30.一种用于使用磁共振(MR)、采用组织纹理进行病理学评估的方法,所述方法包括:

采用多个时变射频信号和施加的梯度来选择性地激发经受运动的组织中感兴趣的体积(VOI);

施加编码梯度脉冲以诱导相位卷绕来产生针对指定k值和取向的空间编码,所述指定k值基于所述VOI内的纹理确定;

启动一系列的梯度来产生给出所得k值集的k值编码;

记录用所述VOI的单一激发内的k值集编码的NMR RF信号的多个连续样本,选择性激发的VOI随组织运动;

对所记录的NMR信号样本进行后处理,以产生所述k值集中的k值的信号对比k值的数据集,以表征所述VOI中的组织的纹理特征。

## 用于评估具有指定对比度机制的结构空间频率的选择性采样

[0001] 相关申请的引用

[0002] 本申请是2016年10月7日提交的申请序列号15/288,974的部分继续申请,申请序列号15/288,974是2016年5月27日提交的15/167,828的部分继续申请,15/167,828是2015年8月31日提交的申请序列号14/840,327(现在为美国专利号9366738)的部分继续申请。申请14/840,327依赖于以下申请的优先权:于2014年9月1日提交的标题为“SELECTIVE SAMPLING MAGNETIC RESONANCE-BASED METHOD FOR ASSESSING STRUCTURAL SPATIAL FREQUENCIES[用于评估结构空间频率的基于选择性采样磁共振的方法]”的美国临时申请序列号62/044,321、于2014年10月15日提交的具有相同标题的序列号62/064,206、以及于2015年1月25日提交的标题为“MICRO-TEXTURE CHARACTERIZATION BY MRI[通过MRI进行的微纹理表征]”的序列号62/107,465,这些申请的披露内容通过引用结合在此。申请15/167,828另外依赖于以下申请的优先权:于2016年3月2日提交的标题为“METHOD FOR ASSESSING STRUCTURAL SPATIAL FREQUENCIES USING HYBRID SAMPLING WITH LOW OR INCREASED GRADIENT FOR ENHANCEMENT OF VERY LOW NOISE SELECTIVE SAMPLING WITH NO GRADIENT[使用低或增加梯度的混合采样用于增强无梯度的极低噪声选择性采样来评估结构空间频率的方法]”的美国临时申请序列号62/302,577。申请15/288,974依赖于以下申请的优先权:于2015年10月7日提交的标题为“SELECTIVE SAMPLING MAGNETIC RESONANCE-BASED METHOD FOR ASSESSING STRUCTURAL SPATIAL FREQUENCIES[用于评估结构空间频率的基于选择性采样磁共振的方法]”的美国临时申请序列号62/238,121,和于2016年9月1日提交的标题为“SELECTIVE SAMPLING FOR ASSESSING STRUCTURAL SPATIAL FREQUENCIES WITH SPECIFIC CONTRAST MECHANISMS[用于评估具有特定对比度机制的结构空间频率的选择性采样]”的临时申请序列号62/382,695。所援引的申请均具有与本申请共同的受让人,并且其披露内容通过引用结合在此。

### 背景技术

#### 技术领域

[0003] 在此要求保护的方法涉及对用于病变评估和疾病诊断的生物系统中的以及工业和工程研究中的材料和结构评估中的精细纹理的诊断评估的领域。更确切地,在此披露的实施例提供了一种用于在MRI机器梯度关闭并且在k值在具有信号采集期间施加的低梯度的相关邻域中的情况下重复信号测量与生物组织纹理的空间组织相关的k值的方法。可以与在此披露的实施例结合使用不同对比度机制;在新颖对比度机制(例如DWI、DTI、或ASL,这些除了改变时序,还可能需要另外的调整的RF和梯度脉冲)的情况下,可以将新颖对比度并入实施例,形成整合序列;另一种方法将是以下方法:其中通过新颖对比度序列的数据采集是与通过披露的实施例的数据采集平行运行,并且与通过披露的实施例获得的数据进行比较的数据提供了精细组织纹理的直接测量,用于校准和理解通过另一种对比度方法获得的数据。也就是说,使用不同对比度方法允许使用结合其他MRI成像和测量方法的实施例,

这些方法处于集成形式(其中将用于设置对比度的时序和任何另外的RF及梯度脉冲组合成一个脉冲序列),抑或处于平行操作(其中采集使用披露的实施例采集的数据,并且将其作为通过其他对比度机制采集的数据的校准/无偿评估进行比较)。通过集成方法抑或互补方法获得的数据可以进一步跨组织的区域进行映射,从而评估病变中的空间变化。这些方法使得能够对组织中的疾病和治疗诱导的纹理变化进行体内评估以用于诊断和监测。该技术的代表性目标是:1) 评估由骨疾病引起的骨小梁构筑的变化,从而允许评估骨健康状态和骨折风险;2) 评估软组织疾病例如像肝、肺和心脏病中的纤维化发展;3) 神经系统疾病中精细结构的变化,例如像不同形式的痴呆、多发性硬化症(MS),或在脑损伤和下游神经病理学的情况下,如在例如创伤性脑损伤(TBI)和慢性创伤性脑病(CTE)中,或用于表征和监测异常神经系统病症,例如自闭症和精神分裂症;4) 对例如在肿瘤周围的血管网络中的或与CVD(脑血管疾病)的发展相关联的血管变化,以及响应于肿瘤生长的乳腺导管变化的评估;5) 评估纤维化疾病,从肺纤维化和肝纤维化到心脏纤维化和囊性纤维化、胰腺纤维化、肌肉萎缩、膀胱疾病和心脏病以及骨髓纤维化(在骨髓纤维化中纤维化结构代替骨髓),癌症(例如乳腺癌和前列腺癌),肌肉疾病(例如中央轴空病)(在中央轴空病中,肌肉中的小叶形成变得被纤维化发展渗透);6) 肺部疾病诊断,例如特发性肺纤维化(IPF)。本发明还具有出于一系列工业目的的对精细结构评估的应用以及需要测量精细结构/纹理的其他用途,这些工业目的例如测量制造业中或地质学中的材料特性以表征不同类型的岩石。

#### [0004] 相关领域说明

[0005] 虽然组织中的精细纹理变化长期以来被认为是各种各样的疾病中的最早的标志物,但是精细纹理的稳健的临床评估仍然难以捉摸,主要困难由在数据采集所需的时间内由受试者运动引起的模糊造成。

[0006] 早期且准确的诊断是成功管理疾病的关键。虽然临床成像提供了关于病变的许多信息,但由于疾病发作和进展或由于治疗而发生的许多组织变化处在一个极为精细的标度上,通常低至几十微米。多年来,精细组织纹理的变化已经被包括放射学家和病理学家的诊断医生认定为大范围的疾病的最早预兆,但是精细纹理的体内评估和测量仍然在当前成像技术的能力之外。例如,阻塞性肺疾病的鉴别诊断依赖于肺实质的一种纹理呈现,但早期疾病的计算机断层扫描(CT)测量的稳健性有限。由于在磁共振(MR)成像扫描期间由患者运动造成的图像模糊,老化骨中的骨折风险的决定因素骨小梁微构筑也仍然是难以捉摸的。MR成像的后处理分析有时用于尝试区分结构例如肿瘤和白质中的图像纹理。(DRABY CZ, S. 等人;“Image texture characterization using the discrete orthogonal S-transform [使用离散正交S变换的图像纹理表征]”;Journal of Digital Imaging[数字成像杂志],第22卷,第6期,2009。KHIDER, M. 等人;“Classification of trabecular bone texture from MRI and CT scan images by multi-resolution analysis[根据通过多分辨率分析的MRI和CT扫描图像的骨小梁纹理的分类]”;29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS[第29届IEEE国际生物医学工程学术年会]2007。)但是实际上后处理分析是有限的,因为它不处理妨碍纹理信息的高分辨率采集的根本问题,即受试者运动。(MACLAREN, J. 等人;“Measurement and correction of microscopic head motion during magnetic resonance imaging of the brain[脑磁共振成像期间微观头部运动的测量和校正]”,PLOS/ONE, 2012年11月7日。

MACLARAN, J. 等人; “Prospective motion correction in brain imaging: a review [脑成像中的前瞻性运动校正: 综述]; *Magnetic Resonance in Medicine* [医学磁共振], 第69卷, 2013.)

[0007] 影响MR成像的主要运动源是心脏搏动运动、呼吸诱导的运动和颤搐。前两种是准循环的, 通常对这两种的解决方法是在运动的最慢相位处进行门控。然而, 即使使用门控, 在采集之间存在足以在用于纹理测量的感兴趣的高k值下引起空间相位相干性的损失的运动。这个问题由于运动可能不是完美循环并且通常来源于组合来源的事实而加剧。颤搐是快速的, 诱发随机位移, 并且因此当测量纹理时不可能在感兴趣的高k值下保持相干性。

[0008] 虽然正电子发射断层扫描 (PET) 提供有价值的诊断信息, 但是它不能有约5mm以下的分辨率并且依赖用于成像的放射性示踪剂以及用于定位的x线束的使用, 引起剂量问题, 尤其是在需要重复扫描的情况下。(BERRINGTON DE GONZALEZ, A. 等人; “Projected cancer risks from Computed Tomographic scans performed in the United States in 2007”; *JAMA Internal Medicine* [2007年在美国执行的来自计算机断层扫描的预计癌症风险], *JAMA Internal Medicine* [美国医学会杂志内科学], 第169卷, 第22期, 2009年12月。) 此外, PET成像极为昂贵, 需要一个位于附近的回旋加速器。理论上CT分辨率低至0.7mm是可能的, 但是CT分辨率在高辐射剂量下获得并且在几分钟的扫描时间内易于因患者运动而降低。来自相关联的辐射剂量的不可忽略的风险使得CT对于纵向成像是有问题并且限制可用的分辨率。与严重的剂量问题一起, 数字X线分辨率是有限的, 因为所获得的2维图像是一种穿过呈现给光束的组织的整个厚度的吸收的复合图像。用于为在此披露的实施例的目标的疾病的当前临床诊断在获得足够的体内分辨率或准确度方面充满了困难。在一些情况下, 当前不存在决定性诊断。在其他病变中, 特别是在乳腺和肝脏中, 诊断依赖于活检, 它具有不可忽略的发病甚至死亡的风险, 并且易于出现高读数和采样误差。(WELLER, C; “Cancer detection with MRI as effective as PET-CT scan but with zero radiation risks [与PET-CT扫描一样有效但具有零辐射风险的使用MRI的癌症检测]”; *Medical Daily* [医学日报], 2014年2月18日。)

[0009] 骨健康状态因老化、骨癌 (作为癌症治疗的一种副作用)、糖尿病、类风湿性关节炎而受损害, 并且受营养不足以及其他原因的影响。骨疾病仅在美国每年就影响超过一千万人, 对他们的生活质量造成不利影响并且减少预期寿命。为了评估骨健康状态, 当前的诊断标准是骨矿物质密度 (BMD), 如通过双能X线吸收法 (DEXA) 投影技术测量的。这种模态产生了集成来自皮质骨和骨小梁两者的衰减的一种面积骨密度, 类似于标准x线的成像机制, 但是仅提供关于骨内骨小梁构筑的有限信息, 骨内骨小梁构筑是与骨强度联系最紧密的标志物。(KANIS, J. AND GLUER, C.; “An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry [利用密度测定法对骨质疏松症的诊断和评估的更新]”; *Osteoporosis International* [国际骨质疏松杂志], 第11卷, 第3期, 2000。LEGRAND, E. 等人; “Trabecular bone microarchitecture, bone mineral density, and vertebral fractures in male osteoporosis [男性骨质疏松症中的骨小梁微构筑、骨矿物质密度和椎骨骨折]”; *JBMR* [骨和矿物质研究杂志], 第15卷, 第1期, 2000。) BMD与骨折风险仅不严谨地相关联。后处理技术, TBS (骨小梁评分) 试图使DEXA图像中的像素灰度级变化相关联, 以产生关于骨微构筑的信息。比较研究确定髌部处的BMD仍然是一个较好的骨折预测因子。但

是,TBS没有产生骨小梁构筑的一个详细评估。(BOUSSON,V.等人;“Trabecular Bone Score (TBS):available knowledge,clinical relevance,and future prospects[骨小梁评分(TBS):现有知识、临床相关性以及未来前景]”;Osteoporosis International[国际骨质疏松杂志],第23卷,2012。DEL RIO等人;“Is bone microarchitecture status of the spine assessed by TBS related to femoral neck fracture?A Spanish case-control study[由TBS评估的脊柱的骨微构筑状态是否与股骨颈骨折相关?一项西班牙病例对照研究]”;Osteoporosis International[国际骨质疏松杂志],第24卷,2013。)TBS是一种相对较新的技术,并且仍在评估中。

[0010] 测量骨微构筑,确切地是测量骨小梁间距和骨小梁单元厚度,需要数量级为十分之几毫米的分辨率。MRI、超声成像、CT和微CT都已适用于这个问题。在MRI中,虽然容易获得骨与骨髓之间的高对比度,但是在采集一张具有足够分辨率以表征骨小梁网络的图像所需的长时间内,患者运动限制了分辨率。小梁网络的纹理大小越精细,运动造成的模糊就越大。通过仅观察骨骼四肢、远离心脏源和呼吸运动源来减轻患者运动的影响的一种尝试已经通过使用MRI和微CT来进行了尝试。然而,四肢中的骨微构筑与中心部位中骨微构筑之间的相关性是未知的。此外,仍然需要一个大的数据矩阵,因此需要长的采集时间,来获得足够的图像信息以确定骨小梁间距和单元厚度。这种长的采集时间导致不同水平的运动诱导的模糊,这取决于患者顺应性—甚至在测量四肢时,颤搐仍然是一个严重的问题。一种提出的基于MR的技术,精细SA(JAMES,T.,CHASE,D.;“Magnetic field gradient structure characteristic assessment using one dimensional(1D)spatial-frequency distribution analysis[使用一维(1D)空间频率分布分析的磁场梯度结构特征评估]”;美国专利号7,932,720 7;2011年4月26日)尝试通过获得随后被组合以减少噪声的连续的、精细采样的、一维的、频率编码的采集的一个小得多的数据矩阵来克服患者运动的问题。在这种情况下,成像减少到一个维度,从而减少所采集的数据矩阵的大小,并且因此减少采集时间。然而,因为梯度编码的回波信噪比(SNR)非常低,因此需要噪声平均。虽然通过这种方法相对于2维成像和3维成像获得了一些分辨率优势,在若干个响应时间(TR)内采集许多重复的空间编码的回波用于信号平均的需要导致了数量级为数分钟的一个采集时间—太长以致不能提供运动免除性。因此,通过该技术可获得的分辨率改进受到限制。

[0011] 所需要的是能够评估中央骨骼中的骨的骨小梁间距和骨小梁单元厚度的一种准确、稳健、非侵入性的体内测量,因为骨小梁间距和骨小梁单元厚度是用于评估骨健康状态和预测骨折风险的关键标志物。到目前为止,没有临床技术能够提供这种能力。

[0012] 纤维化疾病响应于各种各样的生物侵害和内脏器官的损伤而发生,胶原纤维的发展是身体的愈合反应。一种纤维化疾病越严重,患病器官中纤维的密度越高。纤维化病变发生在大量疾病中,从肺纤维化和肝纤维化到心脏纤维化和囊性纤维化、胰腺纤维化、肌肉萎缩、膀胱疾病和心脏病以及骨髓纤维化,在骨髓纤维化中纤维化结构代替骨髓。纤维化发展伴随在若干癌症,例如乳腺癌中。在前列腺癌中见到一种不同的病变发展,其中该疾病破坏健康的有组织的纤维组织。在所有情况下,因为胶原纤维沿着基础组织结构形成,组织中突出的纹理间距响应于疾病进展而变化。在肝脏疾病中,纹理波长发生变化,因为肝脏中的健康组织纹理被源自器官中小叶性结构的胶原“装饰”的更长波长的纹理所替代。在其他器官/疾病中,纹理变化反映了健康组织随着指示纤维化干预的纹理发展的扰乱状态。

[0013] 为了跨越大多数纤维化病变中的疾病进展的范围,对来自纤维化发展的纹理变化的评估需要在十分之几毫米的标度上的分辨率。最普遍的此类病变之一肝脏疾病,代表了评估纤维化结构的困难。当前,用于病变评估的金标准是组织活检—具有不可忽略的发病和死亡风险(为了活检后数小时至过夜的观察患者需要暂住在医院)的一个具有高度侵入性且常常疼痛的过程,并且是易于出现采样误差和大的读数变化的过程。(REGEV, A.; “Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection[在罹患慢性HCV感染的患者中肝活检的采样误差和观察者内差异]”; American Journal of Gastroenterology[美国胃肠病学杂志];97,2002.BEDOSSA, P.等人;“Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C[慢性丙型肝炎中肝纤维化的采样变异性]”; Hepatology[肝脏病学],第38卷,第6期,2004.VAN THIEL, D.等人;“Liver biopsy: Its safety and complications as seen at a liver transplant center[肝活检:其在肝移植中心处所见的安全性和并发症]”; Transplantation[移植],1993年5月。)超声,常用于在肝脏疾病中评估组织损伤的另一种模式,只能在疾病的后期提供充分的评估—它被用于诊断肝硬化。基于磁共振的弹性成像(MRE),已经开发用于评估肝脏疾病有一段时间,不能进行早期评估—在显著的纤维化侵入(晚期疾病)之前读数误差太大。此外,这种技术需要昂贵的另外的硬件、熟练的技术人员的存在并且花费多达20分钟的总设置和扫描时间,使得它是一个成本非常高的过程。MR成像直接成像纤维化纹理的能力受到在采集数据所需的时间内的患者运动和纤维与周围组织之间对比度的缺乏两者的影响。在一个单次屏气期间的均匀采集受到心脏搏动运动和对屏气的不顺应性的严重影响,这导致许多器官例如肝和肺的显著运动。并且SNR足够低以至于通过结合从连续回波获得的重新配准的MR-强度曲线进行的运动校正是非常成问题的。类似地,使用MRI对早期疾病中的心脏纤维化的量的评估受测量时间内心脏搏动的严重妨碍。因为运动与高斯噪声不同,是一种非线性效应,它不能平均消除—必须有充分的信号水平以允许在对电子降噪进行平均之前再配准。需要能够评估从发作到晚期病变的纤维化发展的整个范围内的纹理变化的一种更敏感(更高SNR)的非侵入性技术,以能够诊断和监测治疗反应。

[0014] 大量神经系统疾病的发作和进展与重复的精细神经元和血管结构/纹理的变化相关联。然而,在脑中评估此类变化的能力只有在死后才可用。当前,阿尔茨海默病(AD)的决定性诊断是通过脑组织的死后组织学。AD和其他形式的痴呆例如路易体痴呆、运动疾病例如肌萎缩性侧索硬化(ALS)、帕金森病、创伤性脑损伤(TBI)促成的病状例如慢性创伤性脑病(CTE),以及由其他病变或创伤引起的那些,或涉及对脑结构损伤的病状例如多发性硬化症(MS)、脑血管疾病(CVD)和其他神经系统疾病通常仅在晚期通过行为变化和记忆变化可诊断,排除了早期干预的能力。此外,例如癫痫和自闭症的病状与精细神经元结构的异常变化相关联,这些异常变化如果是临床可诊断的,将允许用于测试治疗反应的靶向选择。

[0015] 不同的体内诊断技术可用于AD和其他痴呆,但是它们都不是决定性的。这些技术的范围从易于出现大的评估误差的书面诊断测试到评估淀粉样蛋白斑密度或葡萄糖代谢(FDG PET)的PET成像。如前所述,PET成像极为昂贵,不能提供高分辨率,并且依赖于放射性同位素和定位x线束的使用,由于剂量问题使得纵向使用的批准复杂化。此外,淀粉样蛋白成像和FDG PET均未显示提供AD的决定性指示。(MOGBEL, M.等人“Amyloid Beta imaging

with PET in Alzheimer's disease: is it feasible with current radiotracers and technologies? [在阿尔茨海默病中使用PET的淀粉样蛋白 $\beta$ 成像: 使用当前的放射性示踪剂和技术是否可行?]; Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging [欧洲核医学与分子影像学杂志]。)

[0016] 使用CSF生物标志物用于痴呆诊断是疼痛且具有高度侵入性的, 并且不能通过脑中的解剖位置来区分信号水平, 这对成像生物标志物是可能的。因为不同形式的痴呆被发现具有贯穿脑的不同的空间/时间进展, 这是使用液体活检的严重缺点。与不同形式的痴呆相关联的另一种疾病是CVD (脑血管疾病), CVD由于流过堵塞的通向脑组织的血管的血液减少而诱到认知障碍。这里需要能够高分辨率评估病变诱导的微血管里的变化的手段。

[0017] 由于许多形式的痴呆包括AD中的萎缩症引起的组织收缩使用MRI中纵向采集的数据的仔细配准是可测量的, 但是疾病到这种收缩是可测量的时候是行进性的。疾病的早期在死后组织学分析中通过皮质神经元的柱状排序的退化来指示, 这些柱的正常间距在大多数皮质区域中为100微米左右。(CHANCE, S. 等人; "Microanatomical correlates of cognitive ability and decline: normal ageing, MCI, and Alzheimer's disease [认知能力和衰退的微观解剖学相互关系: 正常衰老、MCI和阿尔茨海默病]"; Cerebral Cortex [大脑皮质], 2011年8月。E. DI ROSA 等人; "Axon bundle spacing in the anterior cingulate cortex of the human brain [人类脑的前扣带皮质中的轴突束间距]"; Journal of Clinical Neuroscience [临床神经科学杂志], 15, 2008。)这种纹理大小以及皮质极薄的事实使得采集速度至关重要, 因为即使微小的患者运动将会使数据收集变得不可能。在体内评估数量级为几十微米的纹理变化是极成问题的, 但如果可能的话, 能够在神经元疾病诊断和监测中靶向一系列精细纹理变化, 并且将在治疗发展中起重要作用。

[0018] 要求保护的方法的另一种可能的神经系统应用是在体内确定大脑皮质的不同调控区域的边界或包括这些调控区域的不同布罗德曼 (Brodmann) 区域。这种能力将极大地辅助脑功能研究中的数据解释, 例如使用例如fMRI (功能磁共振成像) 执行的那些研究。

[0019] 上面列出的三类疾病, 骨疾病、纤维化疾病和神经系统疾病不是一个详尽的列表。其中发生病变诱导的精细结构变化的其他疾病状态, 例如一个肿瘤周围的脉管系统的促血管生长或响应于乳腺肿瘤发展的脉管系统和乳腺导管的纤维化发展和变化, 也是其中有能力解析精细组织纹理将能够早期检测疾病并监测治疗反应的病变。

[0020] 测量精细纹理变化的能力将对疾病诊断具有极大的价值。不依赖于使用电离辐射或放射性示踪剂的非侵入性技术为早期诊断和用于监测疾病进展和治疗反应的重复测量留出最大余地。提供可调谐的组织对比度的磁共振成像 (MRI) 正是这样一种非侵入性技术, 没有辐射剂量问题。然而, 为了克服由于患者运动引起的信号退化的问题, 必须在先前不可能的一个时间标度上获取数据。

## 发明内容

[0021] 在此披露的实施例提供了用于提供病理学评估的方法, 所述方法采用组织纹理, 使用可以与MR成像技术一体地使用的磁共振 (MR)。选择对比度机制, 用于增强在多相生物样品中组分组织类型之间的对比度, 用于用MR成像过程进行测量。然后施加选择的对比度机制, 并且采用多个时变射频信号和施加的梯度来选择性地激发感兴趣的体积 (VOI)。施加一个编码梯度脉冲以诱导相位卷绕来产生用于指定k值和取向的一种空间编码, 该指定k值

基于VOI内的纹理确定。启动一系列的梯度以产生k值编码,所得k值集是产生VOI图像所需的子集。记录用k值集编码的NMR RF信号的多个连续样本。完成对所记录的NMR信号样本的后处理,以产生k值集中的k值的信号对比k值的数据集,以表征VOI中的组织的纹理特征。然后进行MR成像过程,作为伴随纹理测量的整合的或混合的脉冲序列。

### 附图说明

[0022] 当结合附图考虑时,在此披露的实施例的特征和优点将可以通过参考以下详细描述而得到更好的理解,在附图中:

[0023] 图1是示出随着输入SNR变化用于平均以实现输出 $\text{SNR} \geq 20\text{dB}$ 所需的数据样本的数量模拟;

[0024] 图2是示出随着k空间中的位置变化用于平均以实现 $\text{SNR} \geq 20\text{db}$ 所需的数据样本的数量模拟;

[0025] 图3是用于要求保护的方法的脉冲序列的一种示例性时序图,示出了对一个单一TR的计时;

[0026] 图4是图3的示例性时序图的一个特写;

[0027] 图5是要求保护的方法的一种时序图的一个实例,该时序图被设计成采集一组选定的k值的多个测量值,其中在每个k值下采集不同数量的样本以抵消在增加k值时的能量密度的降低;

[0028] 图6是示出由要求保护的方法提供的用于采集单一TR内的每个目标k值处的许多重复的信号的能力使得能够进行稳健的信号平均以提高SNR的一个模拟;

[0029] 图7是示出尝试使用常规频率编码的回波方法采集用于平均的90个样本的结果的一个模拟,其中由于每个回波的长记录时间,在每个TR中仅可能采集在一个特定k值的少量重复处的信号;

[0030] 图8是要求保护的方法的被设计成在单一TR内的多个重聚焦回波上提供数据采集的一种示例性时序图;以及,

[0031] 图9和10是用于采集的感兴趣的体积 (VOI) 的两种可能形状的一种描绘;

[0032] 图11是用于要求保护的混合方法的脉冲序列的一种示例性时序图,示出了对一个单一TR的计时;

[0033] 图12是扩展规模的该方法的混合元件的一个详细视图;

[0034] 图13是图12的非常低SNR采集模式部分的一个进一步详细视图;

[0035] 图14是图12的低SNR采集部分的一个进一步详细视图;

[0036] 图15是图12的高SNR采集部分的一个进一步详细视图;

[0037] 图16是用于要求保护的混合方法的脉冲序列的一种示例性时序图,示出了在单个回波中的数据采集;

[0038] 图17是图16的非常低SNR、低SNR和高SNR采集部分的一个进一步详细视图;

[0039] 图18是用于低SNR采集的脉冲序列的一种示例时序图;

[0040] 图19是图18的低SNR采集模式的一个进一步详细视图;

[0041] 图20是用于高SNR采集的脉冲序列的一种示例时序图;

[0042] 图21是图20的高SNR采集模式的一个进一步详细视图;

- [0043] 图22A和22B是健康骨结构和骨质疏松骨结构的图形表示；
- [0044] 图23是肝脏纤维化组织的图形表示；
- [0045] 图24是实现第一扩散对比度的脉冲序列的一种示例时序图；
- [0046] 图25是实现第二扩散对比度的脉冲序列的一种时序图；
- [0047] 图26是扩散在纤维化组织中的VOI的图形表示；
- [0048] 图27是大脑中的皮质微柱的图形表示；
- [0049] 图28是大脑中VOI放置的图形表示；
- [0050] 图29A-29C是三个组织学图像的代表，示出了伴随AD进展的渐进病变；
- [0051] 图30是VOI在大脑皮质中的放置和k值梯度的施加的示例性表示；
- [0052] 图31是流程图，展示了
- [0053] 图32是流程图，展示了使用scout采集的程序流；以及，
- [0054] 图33A和33B是流程图，展示了用于在目标疾病的诊断中应用的纹理表征的校准的工作流。

### 具体实施方式

- [0055] 提供了在此所使用的以下术语的定义：
- [0056] 180°反相脉冲反转一个组织区域中的自旋以允许MR信号重聚焦的RF脉冲。
- [0057] 180°脉冲使反向平行于B<sub>0</sub>的净磁场矢量翻转的一种RF脉冲
- [0058] 90°脉冲使净磁场矢量翻转到相对于B<sub>0</sub>的横向平面中的一种RF脉冲
- [0059] 3T 3特斯拉
- [0060] A/D模数转换器
- [0061] AD阿尔茨海默病
- [0062] ADC在扩散加权成像中测量的平均系数
- [0063] 绝热脉冲激发绝热脉冲是一类幅度和频率调制的RF脉冲，它们对6个不均匀性和频率偏移效应相对不敏感。
- [0064] ASL动脉自旋标记
- [0065] AWGN加性白高斯噪声加性高斯白噪声(AWGN)是在信息理论中使用来模拟自然界中发生的许多随机过程的效应的一种基本噪声模型。
- [0066] BPH良性前列腺增生
- [0067] 活检活检是从身体提取以便更接近地检查的组织的一个样本。
- [0068] BOLD血氧水平依赖
- [0069] C/N对比噪声，基于结构单元之间的信号差异而不是基于整体信号水平的图像质量的一种量度
- [0070] CAWGN复值的加性高斯白噪声
- [0071] CBF脑血流量
- [0072] 化学位移由于贡献于一种MR信号的核的不同分子环境引起的MR共振频率的小变化。
- [0073] CJD克-雅病
- [0074] 破碎梯度在180°RF重聚焦切片选择脉冲的任一侧上施加的用于减少由脉冲中的

缺陷产生的寄生信号的梯度。

[0075] CSF脑脊髓液

[0076] CVD脑血管疾病

[0077] DCE动态对比增强

[0078] DEXA双能X线吸收法是一种使用两种不同能量的x线束测量骨矿物质密度的手段。

[0079] DSC动态敏感对比

[0080] DTI扩散张量成像

[0081] DWI扩散加权成像

[0082] 回波RF脉冲序列,其中90°激发脉冲之后是一个180°重聚焦脉冲,以消除回波处的场不均匀性和化学位移效应。

[0083] 频率编码MRI中空间位置的频率编码是通过使用由机器梯度线圈诱导的补充磁场来完成的

[0084] 高斯噪声高斯噪声是具有等于正态分布的概率密度函数(PDF)的概率密度函数的统计噪声,该正态分布也被称为高斯分布。

[0085] 梯度脉冲改变k值编码的机器磁场梯度产生的脉冲

[0086] 梯度组围绕MR扫描器的孔的线圈组,该线圈组主要用于空间编码信号或者在选定的方向上设置特定的相位卷绕

[0087] GRE梯度召回回波

[0088] 交错采集在单一TR内连续激发的、来自多个VOI的信号采集

[0089] 等色线(Isochromat)以相同频率共振的自旋的微观组。

[0090] k空间MR成像的2D或3D傅里叶变换。

[0091] k值系数反映一系列中每个指定的k值的相对权重的傅里叶级数或变换的系数。

[0092] k空间MR成像的2D或3D傅里叶变换。

[0093] k值反映一个纹理场中结构单元的间距的k空间中的一个点。

[0094] k值选择脉冲用于沿着采样方向选择一个指定k值编码的梯度脉冲

[0095] k空间值库在组织特定区域中采集的用于组织表征的k空间系数的净收集

[0096] 机器梯度通过在MR扫描器中使用梯度线圈组可实现的磁场梯度

[0097] MRE磁共振弹性成像—使用声学剪切波测量软组织的硬度并使用MRI成像它们的传播的一种成像技术。

[0098] MRI磁共振成像

[0099] MRS磁共振波谱测量

[0100] MS多发性硬化症

[0101] MTI磁化传递成像

[0102] 噪声本底在信号理论中,噪声本底是由测量系统内所有噪声源和不需要的信号的总和产生的信号的测量值

[0103] NMR核磁共振

[0104] PET正电子发射断层扫描是一种功能成像技术,该技术使用正电子发射放射性示踪剂在身体中产生功能过程的三维图像。

[0105] 相位相干性(空间的)当提及一个或多个k值的一个共同VOI内的多个测量时指示

样本相对于测量坐标系具有相同的位置

[0106] 相位编码相位编码用于向一个横向磁化矢量赋予一个指定的相位角。指定的相位角取决于相位编码梯度内的横向磁化矢量的位置、梯度的幅度和梯度施加的持续时间。

[0107] 相位卷绕横向磁化的相位沿着相位编码样本的螺旋进动

[0108] 螺距参考螺钉的螺距,沿着k值编码的方向的相位卷绕的紧密度

[0109] 曲线信号强度的一种一维图

[0110] RF射频电磁信号

[0111] 半晶体纹理沿着一个或多个方向表现出整齐间距的纹理

[0112] 切片(厚片)可互换地用于指示非零厚度的平面截面

[0113] 切片选择性重聚焦通过一个切片选择性梯度和一个RF脉冲的组的自旋的重聚焦,该组合使得RF脉冲的带宽沿着梯度方向选择一个厚度,并且RF脉冲使净磁化矢量翻转远离它的平衡位置。只有在与RF脉冲相同的频率下处理的那些自旋将受到影响。

[0114] SE自旋回波

[0115] SNR信噪比

[0116] 扰流梯度参见破碎梯度

[0117] T2定义为由原子或分子水平下的自然相互作用引起的横向磁化的衰减的一个时间常数。

[0118] T2\*在任何实际的NMR实验中,横向磁化衰减比通过自然原子和分子机制预测的快得多;这种速率表示为T2\*(“T2-星号”)。T2\*可以被认为是“观察到的”或“有效的”T2,而第一T2可以被认为是被成像的组织的“自然的”或“真实的”T2。T2\*总是小于或等于T2。

[0119] TBS骨小梁评分是在DEXA信号中寻找与用于评估骨健康状态的骨微构筑相关的纹理模式的一种技术

[0120] TbTh用于骨测量的骨小梁厚度

[0121] TbSp用于骨测量的骨小梁间距

[0122] TbN用于骨测量的骨小梁数量

[0123] TE自旋回波序列有两个参数:回波时间(TE)是90°RF脉冲与MR信号采样之间的时间,对应于回波的最大值。在时间TE/2处施加180°RF脉冲。重复时间是2个激发脉冲之间的时间(两个90°RF脉冲之间的时间)。

[0124] 纹理频率在一种纹理中每单位长度的纹理波长重复样本数

[0125] 纹理波长在一种纹理中结构单元之间的特征间距

[0126] TR自旋回波序列有两个参数:回波时间(TE)是90°RF脉冲与MR信号采样之间的时间,对应于回波的最大值。在时间TE/2处施加180°RF脉冲。重复时间是2个激发脉冲之间的时间(两个90°RF脉冲之间的时间)。

[0127] 矢量组合梯度由梯度线圈组的任何矢量组合产生的一种磁梯度

[0128] VOI感兴趣的体积

[0129] 窗口函数在信号处理中,窗口函数(也称为变迹函数或渐变函数)是在一些选择的间距之外为零值的一种数学函数

[0130] X线衍射X线衍射是用于鉴定晶体的原子和分子结构的一种工具

[0131] 在此披露的实施例提供了一种基于MR的技术,该技术能够进行精细生物纹理的体

内、非侵入性、高分辨率的测量和评估,从而实现监测响应于一系列病变中的疾病发作和进展的纹理形成和/或变化。该相同方法可以应用于其他生物和物理系统中的精细纹理表征。它使得精细纹理的基于MR的分辨率能够达到以前在体内成像中不可达到的大小标度。

[0132] 在标准MR“成像”中,解剖结构或器官的大区域的形态是通过使用脉冲序列成像的,所述脉冲序列诱导从一种组织类型/器官到下一组织类型/器官的对比度。为了获得图像,必须在单个体素上平均信号,然后体素的大小设置了图像分辨率。

[0133] 对于病变(例如肿瘤等)附近的组织对比度,此成像将是敏感的,所述病变然后出现在图像中器官的定位点。或者,图像可能显示相对于健康器官,器官已经改变,可能变得增大。因此,基本图像是在此解剖学图像上显示出的解剖结构和任何定位的病理学。

[0134] 为了采集3D图像,数据采集可以通过多个空间相邻的切片的采集,或直接作为3D数据集采集。实际上,2D切片是信号水平的“地图”,地图的单个像素是单个体素。每个体素的信号水平取决于施加的对比度机制。然后每个体素的相对信号水平形成图像。虽然实际上,这是体素亮度的地图,但是当意图是用于描绘直接跨解剖结构的区域的形态学变化时,它被称为图像。

[0135] 可替代地,映射是产生影响MR信号的亮度的间接量的展示。它不是形态学的地图,但是具有推断的组织特征,例如表观扩散系数、或分数各向异性、或器官硬度。因此,构成映射量的体素中的亮度也形成“图像”,但是在常用用途中,这将被称为地图。通常,将这样一种地图与来自同一解剖学区域的图像进行比较。例如,这将允许显示明亮的肿瘤区域(即图像中的脑上)与该区域中的扩散系数进行比较。

[0136] 在此的说明书中,术语成像与映射可互换地使用,并且是指所得数据集,用于展示或操纵不一定尝试复制形态学的“图片”图像。

[0137] 虽然在此相对于用于检查组织的生物系统描述,方法同样适用于一系列工业目的中的精细结构的评估以及需要测量精细结构/纹理的其他用途,这些工业目的例如测量制造业或地质学中的材料特性以表征不同类型的岩石。

[0138] 在此披露的实施例通过足够快地采集必要的的数据以使得受试者运动的影响即限制MRI分辨率的因素变得可忽略,来实现精细纹理的体内分辨率的这种显著改进。如果使用多个脉冲,或在一个激发脉冲内,这种快速采集通过在一个TR内—在单个位置、取向处以及在一个时间处的一个k值或选定的一组或一系列k值下—递增地采集数据来实现。在施加用于选择感兴趣的k值的编码梯度之后,在关闭梯度的情况下采集数据,允许用于随后平均以减少电子噪声的编码k值处的多次采集重复的信号,从而在可以发生运动模糊之前实现在单个k值处的稳健测量。为了对组织内存在的更大的一组选定的k值建立测量,或者针对组织内的纹理间距的一个连续谱的发展建立测量,采集TR可以根据需要重复多次,根据需要改变编码以跨越所需的实空间和k空间的所希望程度。由于在没有运动影响的情况下平均重复样本的能力,在从每个TR输出的一个或多个k值处测量的信号的组现在都是高SNR,并且因为感兴趣的测量是纹理间距并不是图像的发展,TR之间缺乏相位相干性不是关注点。

[0139] 在最简单的形式中,在此披露的实施例由以下组成:从一个内部体积内采集MR信号以包含一个感兴趣的指定组织区域,例如一个病灶、一个器官、一个器官中的一个位置、骨的一个指定区域或用于采样的一个患病器官中的多个区域。此内部体积可以通过多种方法中的一种来激发,这些方法包括但不限于:相交的切片选择性重聚焦、组合适当梯度使用

相控阵列发射的选择性激发、用于扰乱来自该感兴趣区域之外组织的信号的绝热脉冲激发、外部体积抑制序列以及选择性地激发内部体积中的自旋的其他方法,包括物理地分离感兴趣的组织等等,

[0140] 在限定一个感兴趣的体积 (VOI) 之后,在某些实施例中,关闭梯度,并且采集以一个指定k值为中心的多个信号样本,该指定k值的扩展由接收器BW和采样长度限定。此测量仅在一组k值处并且在VOI内的指定方向上重复,而不是如生成一个图像所需要的那样试图映射所有k空间。在单一TR或激发脉冲期间在采集块内采集一个特定k值处的信号的一个或多个样本,并且k值随后进行递增或递减,从而给予相同TR或激发脉冲期间的如所希望的其他k值处的另外的样本。此方法允许在毫秒的时间段内在每个感兴趣的k值处进行多次采样,提供对受试者运动的免除性。然后可以在另外的TR中重复该过程,对指定k值处的信号采集之间的运动的要求仅是VOI保持在感兴趣的组织区域内。可以在不需要以一种空间相干方式采集空间频率的幅度谱的情况下,完成纹理频率的幅度频谱的建立。因为感兴趣的量是存在于样本体积中的各种k值(纹理间距)的相对强度,只要采集体积保持在组织的一个代表性样本内,块之间的任何运动都不会损害测量。在运动足够大幅度使得内部激发的体积可能在建立包含在组织中的k值的频谱的过程中在其他组织体积中形成的情况下,相当稳健的实时引导检查和采集算法的使用可以用于内部选择性激发的体积的总体重新定位并且用于去除未能保持在适当组织中的数据组。

[0141] 重新定位VOI以允许在一个器官或解剖结构内或分布在一个器官或解剖结构上的多个位置处的纹理采样允许通过该器官确定病变变化。参考定位图像,所采集的数据可以在空间上进行映射。通过在下一个TR之前恢复信号的时间期间激发另外的体积,可以在连续的TR中移动VOI或者在单一TR内进行交错采集。要求是在新组织中激发连续的不与先前切片选择重叠的VOI。病变的空间变化可以通过这种方法来确定。如果测量被纵向重复,这也可以用于通过一个器官监测病变的时间进展。

[0142] 调整脉冲序列至样本体积中的预缠绕相位可以将感兴趣的最高k值处的信号的测量定位在信号最强的回波峰处,提供最佳SNR测量。

[0143] 在k值(具有沿着不同方向进行取向的采集轴,在不同角度处并且沿着不同路径(直线或曲线)进行对齐,在研究中的一个或多个体积内)处的信号的采样可以产生关于纹理,尤其是在指定方向上具有半有序结构例如神经元微柱的纹理的重要信息。与柱状间距相关联的信号对比k值的测量对于采样路径的对准极为敏感,因为垂直的任一侧上采样方向的轻微变化都显示出该k值的信号的一个快速下降。在信号最大值的任一侧上摇动采集路径可以产生对病变诱导的随机性的测量,该随机性由信号对比k值峰的宽度指示。

[0144] 在用于数据采集的梯度关闭的情况下,当已知研究中的结构的化学组成时,将带宽调谐到特定化学物质可以增强结构信息。

[0145] 在此披露的实施例可以与靶向血流的时间依赖性对比方案结合使用。这些对比技术中的一些是血氧水平依赖(BOLD)成像、动脉自旋标记(ASL)成像和动态敏感对比(DSC)成像。由于这些方法使用不同的技术突出脉管系统,可以测量与许多病变(包括CVD(脑血管疾病))和肿瘤生长相关联的脉管系统的纹理的变化。

[0146] 在此披露的实施例也可以与不同新颖MR对比度机制(包括DWI、DTI和MTI)组合使用,以提供关于扩散技术的参数选择以及与它们与组织健康状态的测量的相关性的前端信

息。

[0147] 在使用数量级为毫秒的总时间上采集一个块的情况下,在单个k值处的信号的快速重复测量将患者和机器运动诱导的模糊减少到一个可忽略的水平,实现对先前在体内不可接近的精细纹理的稳健评估。(出于比较,标准MR成像采集时间在要求患者保持完全静止的持续时间上要长得多。)由于限定VOI的激发的组织伴随任何组织运动进行运动,所以在在一个TR或激发脉冲内的采集在很大程度上不被受试者运动影响。通过在块内的每个k值处的单独的样本的组合,显著地改进所选择的每个k值处测量的信号的SNR;可以在不考虑受试者运动的情况下完成这种平均,受试者运动由于块中的单独的样本的快速顺序采集而被消除。

[0148] SNR的这种显著改进是可能的,因为在此披露的实施例重点在于仅采集感兴趣的k值处的信号用于确定精细纹理病变标志,而不是在于采集图像形成所需的大量空间编码回波。显著减少的数据矩阵使得在目标k值下的连贯重复样本数量增加,并且因此显著改进SNR。

[0149] 在一系列纹理间距内的能量密度与纹理波长成正比,或与k值成反比—即k值越高,相关联的信号强度越低。通过使用在此披露的实施例实现的快速采集能够在 $T_2$ 和 $T_2^*$ 效应已经减少信号幅度之前调整在一个指定k值处的采集重复的数量以采集首先具有低信号的k值。以这种方式,用于噪声消除平均的(或者在将每个重复的SNR与来自随后的TR的k值的测量值组合之前进行空间相位校正的)每个重复的SNR都将高于该阈值。在不同k值下的采集周期之间存在运动并没有关系,只要每个采集位于感兴趣的组织体积(VOI)内。因为要求保护的方法仅靶向病变诱导的组织纹理变化的评估,在数据采集的一整个周期内不需要如成像所需那样相位相干性。

[0150] 对于一个减小的体积(VOI)中的单个k值采样,若干个益处由在梯度关闭之后采集数据产生。通过适当的脉冲排序,可以设计回波记录窗口,使得记录从感兴趣的最高k值开始,因为信号水平在回波峰值处最高。这能够进行当前用体内MR成像无法实现的对精细结构的记录。

[0151] 另外, $T_2^*$ 随着梯度关闭变得更长,因此通过更长的采集时间可能改进SNR。这允许采集增加的样本数N。

[0152] 线圈组合也通过针对每个k值具有更高的SNR而被简化,因此提供了总体SNR的显著改进。这是特别有益的,因为MRI的趋势是朝向由许多小元件线圈组成的线圈阵列。因为在此披露的实施例中的靶向的采集体积小,不需要对整个样本体积上的相位进行校正。仅需要针对每个线圈的一个相位和增益值来组合多个元件通道。这些可以使用最大比值合并(MRC)方法或者其他多信号组合方法来组合,该MRC方法对具有最高SNR线圈进行最大加权。(给定线圈阵列的元件的相位和增益可以由一个体模(phantom)一次确定并施加至患者数据。)

[0153] 一个标准MRI扫描中的信号采集和数据采样是通过施加与回波同时发生并且与这些回波按序排列的梯度序列采集多个回波的复值样本来完成。成像依赖于编码维度之一的频率,因为这允许用每个相位编码而不是单个点来采集k空间中的一条线。对于3维成像,k空间中的两个维度通常依赖于相位编码来生成k空间的目标填充,其中第三个维度为频率编码的。成像中的相位编码采集通常需要在每个相位编码方向上采集256个左右的k值,因

此是一个相对较慢的过程。临床MRI扫描产生一个图像花费10-15分钟左右。图像构造的目的是采集足够的k空间覆盖以填充2维或3维傅立叶级数中的所有系数,这就是为什么标准MR分辨率受到受试者运动限制。

[0154] 在此披露的实施例与标准MR数据采集形成直接对比,其中标准MR数据的焦点在于图像生成。图像形成受到在采集所需的大数据矩阵所需的长时间内由受试者运动导致的模糊的困扰。因为在此披露的实施例的目标是纹理而不是图像,对受试者运动的唯一要求是,在采集数据的过程中采样体积保持在类似组织特性的一个区域内。与结构相位相干性的要求相比,这是一个不那么严格且容易实现的目标,因为可允许的运动的标度于是足够大并且具有一个时间顺序,以通过实时运动评估和校正技术可以很容易地可校正。在此披露的实施例的采集速度使得在大多数情况下,根本不需要实时运动校正。虽然其他方法重点在于图像的后处理以尝试提取纹理测量值,在此披露的实施例消除了对图像生成的需要,而是焦点在于直接测量纹理从而实现更灵敏和稳健的测量。

[0155] 通常,k空间采样被认为与在存在一个梯度组下对回波采样同义。在在此披露的某些实施例中,k空间填充的方法是仅采集在目标病变中的纹理评估所需的k值组,其中数据在梯度被关闭之后采集。此方法能够如此快速地采集用于平均降噪的单个k值重复样本使得受试者运动不使数据退化。

[0156] 连同由单独采样k值产生的SNR的巨大改进,在单一TR或单一激发脉冲中采集一组选定的k值的许多重复样本的情况下,在梯度关闭之后的采集允许SNR的进一步显著改进,并且因此增加测量稳健性。这在以下讨论中进行解释。

[0157] 可以用信号采集期间梯度开启 (gradient ON) (其允许跨一个不断发展范围的k值的采集,只要梯度足够低) 实现改进的SNR的这些相同益处。可以在用于提供数据采集期间跨k空间中的一个小范围的指定轨迹的低梯度存在下,采集信号。

[0158] MR回波采样提供相对于一个时间依赖性回波的时间的指定样本。回波包含同时(对于频率编码轴)和之前(对于相位编码轴)施加的梯度,但是也含有与样本的不同化学物质相关联的等色线,以及与自旋-自旋相互作用相关联的包络( $T_2$ 和 $T_2^*$ )。

[0159] 常规的频率编码自旋采集对样本强加一个时变梯度,该梯度有效地沿着预定的路径在k空间中行进。对于直线采样,该路径沿着一条直线。

[0160] 频率编码在一个给定时间点处在一个指定k值处仅产生一次测量,所采集的回波样本表示对应于指定k空间位置处的傅立叶系数的一个值。下一个回波样本表示在一个不同k空间位置处的值,下一个k值依赖于同时施加的梯度的斜率。只要在相应的k值处存在足够的信号,这种方法就工作良好。然而,在感兴趣的信号接近或甚至低于噪声本底的情况下,通常将会需要另外的样本和随后的后处理。

[0161] 在一个频率编码梯度读出中降低噪声本底的一种方法是降低梯度强度并减少接收机带宽。降低接收机带宽将会真正地降低噪声水平,并改进较低的信号水平检测(与项 $k_B T B$ 成正比,其中 $k_B$ 对应于玻尔兹曼常数, $T$ 对应于开尔文温度,并且 $B$ 是以Hz为单位的接收机带宽)。然而,此举是以较大的化学位移伪影为代价的。

[0162] 化学位移伪影由于与生物样本内不同化学物质相关联的不同等色线而出现。在一个频率编码的k空间读出中,以一个稍高频率共振的那些化学物质将看起来从它们在图像空间中的实际位置朝向增加频率的方向移位。如果空间频率编码梯度较浅,表观位移可能

相当大。

[0163] 因此,为了使化学位移伪影最小化,通常使梯度斜率尽可能陡峭,以将表观位移最小化到一个窄范围内(即,在图像域中的1个或2个像素内)。然而,这因此需要一个较大的接收机带宽以适应较大的频率范围。这进而在与接收带宽成正比的一个水平下增加总体噪声本底。

[0164] 结论是频率读出通常迫使在梯度强度、噪声水平和化学位移伪影之间进行权衡。

[0165] 用于在信号采集中降噪的一种常见技术是通过对一个信号重复采样并且随后组合该多个测量值。对于线性噪声源诸如高斯噪声,此技术通过消除信号上的随机噪声来改进SNR,消除效应随着样本数N增加。

[0166] 通过这种消除技术进行的降噪适用于静态受试者。然而,运动诱导的模糊是一种非线性效应,因此单独的测量已移动通过大的空间相位角(相对于研究中的纹理/结构波长)的信号组合不会产生一个改进的SNR。校正运动的一种相当标准的技术是查看实空间中的MR强度数据,并且彼此重新配准连续的迹线/图像以使重叠最大化。假定,与白噪声的减少一样,这些重新配准的信号的线性组合将使得由运动引起的模糊的减少。然而,这只有在每个单独采集的SNR足够高时才有效。重新配准低SNR样本导致估计位置的一个高方差。阈值理论定义当原始信号低于某一噪声阈值时,将重新配准的信号与非线性模糊组合仅增加信号误差。

[0167] 因为运动诱导的纹理相位移动随着k增加—即随着感兴趣结构的大小减小运动的不利后果变得更加尖锐,由受试者运动引入的非线性在更高的k值处增加。这意味着要组合的多个样本需要来自在一个足够短的时间跨度内采集的相同采集序列,以确保样本之间存在可忽略的运动。

[0168] 克莱姆-拉奥下限(Cramér-Rao Lower Bound)提供了对加性高斯白噪声(AWGN)中的估计值的剩余方差(即SNR相对于样本数量)的下限所需的样本数量的理解。对于AWGN中的低源SNR,需要大量的样本进行平均以获得一个可用的SNR。主要的假设是可以进行多次采集,然后进行平均以实现更高的SNR。(CRAMÉR,H.;“Mathematical Methods of Statistics[数学统计方法]”;Princeton University Press[普林斯顿大学出版社],1946.RAO,C.R.,“Information and the accuracy attainable in the estimation of statistical parameters[在统计参数的估计中可获得的信息和准确度]”;Bulletin of the Calcutta Mathematical Society[加尔各答数学学会通讯]37,1945。)

[0169] 参考附图,图1中的图将迹线102中所示的输出SNR与迹线104中所示的所需样本数量进行比较,证实对于高输入SNR,单个样本足以产生一个低噪声测量。对于较低的SNR,需要多个样本来“平均”噪声贡献。组合样本的能力明确地假设在多个样本采集过程期间感兴趣的基础信号相对恒定(即,改变的唯一组分是噪声)。

[0170] 图2中的图是使用信号模型的一个模拟(迹线202),提供了一个输入SNR(迹线204),示出随着k空间中的位置变化产生20dB的SNR需要的k值的样本数量(迹线206),考虑的是一个3mV rms的输入噪声水平。因为频谱能量密度通常与 $k^{-1}$ 成正比,为了保持足够的SNR,在较高空间频率(较高k值)下需要较大数量的输入样本。在 $k=2$ 个周期/mm( $\lambda=500\mu\text{m}$ )下,模拟的噪声水平调整为 $\sim 10\text{dB}$  SNR。

[0171] 如以上所指出的,对于在数据采集的时间跨度上不发生目标组织的移位或变形的

纯静态样本,这种类型的平均是可能的。然而,对于体内应用,即使患者是顺应性的,也会发生自然运动。随着感兴趣的纹理间距减小,运动的不利后果变得更加尖锐。更确切一些,这种类型的平均是基于以下假设:基础信号在整个采集中是相同的,并且只有零均值、复值、加性的高斯白噪声(CAWGN)改变。如果信号本身改变,结果将不仅是噪声的平均,而且是基础信号的N个不同型式的平均,这实际上不会改进SNR。

[0172] 使用低SNR样本来估计和校正运动将导致估计位置的一个高方差。这进而在“校正”采集中产生一个大的方差,并且当这些采集被平均时不产生SNR的预期增加。这意味着多个样本需要来自相同的采集序列,其中样本之间的运动极小。这通过在此披露的实施例来实现。

[0173] 随着结构波长越短,问题变得越尖锐。认为两种采集目前无噪声,其中一个已经移位了量d。对于一个给定的k值,试图平均它们产生:

$$[0174] \quad Y(2\pi k) := S(2\pi k) [1 + e^{-j2\pi kd}] / 2 \quad (0.1)$$

[0175] 其中 $S(2\pi k)$ 为复值信号,并且 $Y(2\pi k)$ 表示两次采集的平均值。

[0176] 这可以表示为:

$$[0177] \quad Y(2\pi k) := S(2\pi k) e^{-j\pi kd} \cos(\pi kd) \quad (0.2)$$

[0178] 这示出了由于位移d导致的幅度衰减和相位移动。将幅度衰减限制为本底值a,其中 $0 < a < 1$ ,将d限制为:

$$[0179] \quad |d| \leq \frac{\cos^{-1}(a)}{\pi k} \quad (0.3)$$

[0180] 这示出了对于一个给定的幅度误差,可允许的位移随着k值的增加而减小。这是因为,感兴趣的纹理间距越小,在数据采集的过程中可容忍的运动越少。

[0181] 为了处理这个问题,在此披露的实施例中采取了一种替代方法,该方法是免除频率编码读出并且对指定k空间点进行采样,每次在单个空间位置和取向处的感兴趣的每个k值下采集一个或多个测量值。

[0182] 在标准MR实践中的一个给定采集内,存在回波的被采集的M个样本。代替在每个k值下采集一个样本, $N \leq M$ 的这些样本可以用于估计在指定k值下的(复值的)基础信号值。一个采集内的多个样本可以进行组合,与跨越采集相比具有更小的运动问题,因为它们的时间上更接近。

[0183] 如果整个回波用于测量一个k值,可以调整接收带宽以便通过基础NMR频谱中最高丰度的共振峰,并衰减高于它们的频率。

[0184] 取一个直线MRS频谱(无结构相位编码),将会产生主要由以下项组成的一个频谱:对应于 $H_2O$ 的峰(具有 $\delta = 4.7$ ppm的化学位移),以及对应于出现在脂肪中碳-氢键(例如 $CH_3$ 、 $CH_2$ 、 $CH=CH$ 等)的峰,每个碳-氢键具有在从 $0.9$ - $5.7$ ppm范围内的一个不同的化学位移,其中最高丰度的共振来自在 $\delta = 1.3$ ppm处出现的脂族链中的 $CH_2$ 。

[0185] 假设使用3T机器,因为氢的磁旋比为 $\gamma = 42.576$ MHz/T,化学位移值在 $166$ Hz(对于 $CH_2$ )至 $600.3$ Hz(对于 $H_2O$ )的范围内。只要使用超过 $600.3$ Hz的一个(单侧的)接收机带宽, $H_2O$ 峰将通过。假设基带采样,这意味着采样率 $> 1.2$ kHz(注意,如果使用复基带采样,理论上这可以减少约 $1/2$ )。这里的重点是,这种方法可以使用一个窄带宽,并且采样速率在 $800\mu s$

左右。从而减少了信号上的噪声,并且k值采集数据的多个重复样本以毫秒为单位进行采集,从而使采集的数据不受患者运动的影响。为了比较,在约30ms的TE和500ms-2000ms左右的TR下进行单次成像采集。为了采集信号平均所需的重复样本可能需要几分钟—其中呼吸、心脏和颤搐运动通过运动诱导的模糊限制分辨率的一个时间范围。要求保护的方法能够采集具有非常低的信号水平的k空间区域中的值,这些非常低的信号水平例如针对较高的k值(较短的纹理波长)—迄今仍然难以捉摸的精细纹理范围—将会存在。

[0186] 为了最大化信号,选择非零的丰度频率。通常,这不对应于仅对所采集的所有样本的平均。相反,它类似于一个匹配滤波器,该滤波器被“调谐”到感兴趣的频率,从而对应于感兴趣的指定化学物质。

[0187] 作为附注,可以提取完整的NMR频谱(没有任何相位编码梯度:只是体积选择)以获得基础信号强度(和相关联的频率)的一个基线,该基线进而将被空间调制,从而通过对研究中的结构单元中期望的化学反应物的知识提供对纹理波长的理解。

[0188] 可以通过采集回波的N个样本,然后采取傅里叶变换来提取感兴趣的等色线。因为回波是在没有梯度的情况下进行的,在感兴趣的等色线处的所得信号的强度将对应于感兴趣的(复值的)k值系数。

[0189] 考虑到目标是提取纹理波长的相对幅度,所需的信息只是相对于纹理波长测量的幅度。然而,为了提取足够的信号强度并将其与基础噪声本底区分开,必须保留复数相量值直到结束。

[0190] 噪声本底、信号强度(在其中存在化学物质的丰度的指定等色线处)、所需样本的数量和最大容许误差之间的关系可以近似为

$$[0191] \quad N \geq \frac{\sigma^2}{|A|^2 \varepsilon^2} \quad (0.4)$$

[0192] 其中 $\sigma^2$ 表示噪声方差,  $|A|^2$ 表示感兴趣的一个或多个等色线的平方幅度,并且 $0 < \varepsilon < 1$ 表示估计值的可允许误差。进一步假设噪声主要来源于生物样本,这可以进一步近似为:

$$[0193] \quad N \geq \frac{NF_{\text{eff}} \cdot k_B T B}{|A|^2 \varepsilon^2} \quad (0.5)$$

[0194] 其中 $NF_{\text{有效}}$ 为接收器的有效噪声指数, $k_B$ 为玻尔兹曼常数, $T$ 为生物样本的开尔文温度,并且 $B$ 为接收器带宽。在这种情况下, $N$ 可以用作为了创建合理的估计需要在一个给定采集中采集的样本数量的一个指导。

[0195] 如果所需的样本数量超过了一次采集中可用的数量,在采集之间的空间再配准之前,可能需要来自单次采集的测量值的组合以使信号最大化。需要两个或更多个采集组之间的合理估计和位移校正。来自单一TR块的在单个k值下的测量值的组合现在可以用于提高SNR,使得连续TR之间的再配准具有一个更大的成功机会。

[0196] 虽然在一个回波或整个TR中采集的整个样本组可以被分配用于k空间中的一个系数的估计,如果可以使用少于回波样本的最大数目的数目来估计可接受的值,则它开辟了能够在一个指定回波或TR内的k空间中采集多于一个的系数的可能性。

[0197] 提供不同脉冲序列用于在此披露的实施例的示例性实施。这些实例可以彼此组合

并且与其他MR成像技术组合,处于平行的或集成的形式,以获得与具有不同病变的疾病的研究相关的希望的微纹理成像。图3示出了用于使用在此披露的实施例的数据采集的脉冲序列的一个示例性时序图。采用迹线302中包括的RF脉冲来激发如在典型的MR成像中所研究的组织的选定体积。第一RF脉冲304与以迹线306表示的第一磁场梯度上的梯度脉冲308同时发射。这激发了组织的一个单个切片或厚片,该切片或厚片的定位取决于该第一梯度的取向和幅度以及包含在该RF脉冲中的频率。负梯度脉冲(脉冲310)使该激发在切片或厚片的限定厚度内重新定向。

[0198] 为第一RF脉冲304幅度的两倍的第二RF脉冲312与以迹线314表示的第二梯度上的梯度脉冲316同时发射,激发自旋的一个切片选择性重聚焦,此第二组织切片与第一组织切片相交。(由于此第二RF脉冲312使净磁矢量翻转至反平行于 $B_0$ ,此举导致自旋反相和随后的重聚焦,从而在180度RF脉冲之后的一个时间处产生一个信号回波,该时间等于位于 $90^\circ$  RF与 $180^\circ$  RF脉冲之间的时间。)在梯度脉冲316的开始处的初始较高值梯度脉冲318是破碎梯度或“扰流”梯度,该梯度被设计成在整个组织体积上诱导一个大的相位卷绕。在脉冲316的后端处的一个类似梯度脉冲322解绕该相位卷绕,该脉冲316在180度RF反相脉冲之后出现。以这种方式,在180度RF脉冲之前不存在的任何激发,例如来自 $180^\circ$ 脉冲自身中的缺陷的激发将不具有这种预编码,所以不会被第二破碎梯度重聚焦,因此不会对信号有影响。总之,第二RF脉冲与施加的第二梯度组合在由第一切片和由第二梯度设置的第二切片的相交所限定的一个区域中提供信号的切片选择性重聚焦。

[0199] 在迹线314上的一个编码梯度脉冲326沿着梯度脉冲326的方向设置一个初始相位卷绕,由此设置k值编码。通常,k值编码可以通过机器梯度的矢量组合在任何方向上取向,但为了便于可视化,表示为在第二梯度上。

[0200] 与由迹线330表示的第三梯度上的梯度脉冲332组合施加的重聚焦第三RF脉冲328限定第三相交切片选择性重聚焦,从而限定VOI。梯度脉冲332再次采用破碎梯度。

[0201] 负预相位梯度脉冲326缠绕相位,使得在第二 $180^\circ$  RF脉冲之后的信号回波处,信号采集以高k值开始,然后该高k值可以随后递减(或者递增或改变取向)以进行进一步采集,如下所述。由于信号中的能量密度通常与 $k^{-1}$ 成正比,此方法确保在 $T_2$ 效应引起大量总体信号减少之前首先采集具有较低SNR的k值。

[0202] 在所有梯度关闭的情况下,打开一个接收门333以接收RF信号,该RF信号在图3中被示为迹线336上的脉冲334。迹线336中的RF信号是仅示出存在于接收门窗口中的信号的一种表示,而不示出窗口外的RF信号的实际细节。采样如由迹线338表示的那样发生,从在迹线324上看到的初始k值340a开始。注意,在附图的标度上,采样速率足够高使得模数转换器(A/D)的各个触发在迹线338中合并在一起。(下面描述的图4中的扩展时间标度示出了单个A/D触发。)

[0203] 在其中对应的系数足够大使得它们可以使用一个回波的一个小样本子组来良好地估计的k空间的区域中,完成另一个k值的采集,该另一个k值通过施加在迹线314上示出的一个梯度脉冲342a以在记录回波的时间期间选择一个新的k值来获得。在一个适合的稳定时间之后,可以收集回声的另一个样本组(现在来自新的k值系数)。可以重复此过程,在一个TR内在一组选定的k值中的每个下采集多个样本。在初始k值340a处提取多个样本。然后施加一个k值选择梯度脉冲342a,并且对所得的k值340b进行采样。(虽然在图中被示为在

第二梯度上的一个负脉冲,使k值递减,实际上,可以通过梯度的任何矢量组合设计此脉冲和随后的k值梯度脉冲以选择任何k值或取向。)类似地,k值选择梯度脉冲342b选择由A/D采样的第三k值340c。每个梯度脉冲改变相位卷绕,从而选择一个新的k值。施加一个k值选择梯度脉冲(342c-342f)接着进行对所得的k值系数多次采样,这两个步骤按照需要重复多次。虽然自始至终数据被采集,在所有梯度都关闭时采集感兴趣的样本。用于切片和k值选择的梯度取向可以与机器梯度一致,该机器梯度被配准为与 $B_0$ 场一致或正交。可替代地,可以使用作为所有三个机器梯度轴的一个矢量组合的梯度来选择采集方向和k值编码。

[0204] 在希望测量一个低SNR k值的情况下,可以设置预缠绕编码的梯度脉冲,使得待测量的第一k值是希望的低SNR k值。可替代地,预缠绕梯度脉冲可以设置为零,使得测量的第一k值为 $k_0$ 。为了确定系统接收器对特定VOI的灵敏度、确定等色线(例如,水相对于脂质)的相对分布而不考虑VOI中的纹理,或为了建立用于在一个VOI中测量的其他k值的归一化或用于与来自其他VOI的k值进行比较的一个参考值,可以希望一个 $k_0$ 的测量。此外,用于汇集针对一个VOI的一组指定的k值的一种策略可以包括测量第一组多个TR中的低SNR k值(通常为较高的k值),并且然后在保持在相同VOI中的同时测量其他TR中的 $k_0$ 和其他较高的SNR k值。

[0205] 如图3中图解性地示出,信号在自旋回波时达到一个最大值。还图解性地示出了信号在一个k值的多个RF测量的采集期间一直是变化的,并且在k值的连续的测量块之间更是如此。低SNR k值的测量的时间与最高回波信号的对准提高了k值测量的SNR,或者,较高SNR k值与较低回波信号的对准允许在回波期间汇集另外的有用k值采集。本领域理解术语k值是在k值处的信号的测量的“简写”术语。

[0206] 图4示出了在7.25与8.00毫秒之间的RF采样窗口338的初始部分期间图3的脉冲序列的特写。在所有梯度关闭的情况下快速连续地提取的相同k值的多个样本提供了用于信号平均以在低SNR时减少AWGN的输入。在采样窗口338的第一块344a中,提取第一k值340a的多个样本346a。在施加k值选择梯度脉冲342a期间,提取转换样本348a。当k值选择梯度被关闭时,在第二k值340b处提取多个样本346b。然后,k值选择梯度脉冲342b的施加与相关联的转换样本348b一起发生,并且在梯度被关闭之后随后采集第三k值340c的样本346c。由于用于在每个给定k值处采集数据的非常短的时间窗口,基础信号受到运动的影响最小。因为数据在梯度关闭的情况下采集,所以没有化学位移的问题,并且有效 $T_2^*$ 更长,提高了信号值。

[0207] 在k值选择梯度脉冲倾斜上升、保持稳定、并且然后倾斜下降到零时采集的回波的采样值将必然受到施加的梯度的影响。这些转换样本可以提供其他有趣的信息,但是不在考虑k值系数的直接测量中使用;仅在当前没有活动的梯度时记录的那些样本用于此测量。

[0208] 可以在每个k值处采集一致数量的样本,或者可以采用一个替代序列,其中,随着k值减小,信号幅度因此增加,采集到更少的样本。在图5中示出了设计用于这种类型的采集的一个脉冲序列。在所有的梯度关闭的情况下快速连续地采集在采集中靶向的每个k值的多个样本。这些重复样本提供了用于低SNR信号中的信号平均的输入。与图3和图4中所示的脉冲序列一样,由于对一个给定k值采集数据的非常短的时间窗口,基础信号受到运动的影响最小。

[0209] 图5中概述的样本窗口344a-344g的部分内的样本对应于针对一个给定k值340a-340g采集的样本数量,给定k值340a-340g中的每个由k值选择梯度的解绕脉冲342a-342f诱

导。可以基于期望的SNR、组织对比度、对比噪声、病变、纹理大小和/或纹理带宽来选择与一个给定k值相关联的样本的数量 $N_k$ 。对于图5中的实例,可以看出,对于逐渐更小的k值(更大的纹理特征)提取减小数量的样本。这是因为,如先前所讨论的,对于一阶信号,幅度随着k值减小而增加—能量密度通常与 $k^{-1}$ 成正比。由于这个相同的原因,在此方案中首先采集较大的k值,当T2效应最小时,在采集中稍后记录了较长波长、较高信号强度、k值。

[0210] 重聚焦回波和/或一个新的TR可以用于建立一个k空间样本的库。可以通过施加多个重聚焦梯度和/或RF脉冲来有利于在一个TR内的多个k值的采集,以增加另外的k值可以在一个TR内被采样的时间。这些后来的回波可能将用于采集选定的组中较低k值的系数,因为在值连续体中这些较低k值的能量密度通常较高,所以T<sub>2</sub>衰减对整体信号的影响将不会如较高的k值那样严重地影响它们。以这种方式,可以在更少的TR上完成所需的k空间填充的较大部分,从而允许更快速的数据采集,最小化重新定位VOI的需要。

[0211] 图8示出了在此披露的实施例的基本序列的扩展,使用自旋回波重聚焦扩展TR的记录时间。一个重聚焦RF脉冲802与一个相关联的梯度脉冲804的施加产生了切片选择性重聚焦。在一个适当的稳定时间之后,由接收门808打开第二采样窗口806。施加多个k值选择梯度脉冲810以递增选定的k值,并且在关闭每个连续梯度脉冲之后,在采样窗口中采集选定的k值的多个样本。具有相关联的梯度脉冲814的第二切片选择性重聚焦RF脉冲812再次反转自旋,在施加多个k值选择梯度脉冲820中的每一个之后,在由接收门818打开的第三采样窗口816中采集数据。如附图所示,可以在每次重聚焦时采样增加数量的k值。可以重复重聚焦,直到由于T<sub>2</sub>和其他效应导致的信号水平减小使得另外的信号采集无效。另一种通过激发多个信号回波来延长记录时间的方法是使用一个或一系列梯度召回回波(GRE)。GRE与SE的不同在于它们不能重聚焦静态不均匀性的效应,所以T<sub>2</sub>\*效应限制重复样本的数量。

[0212] 除了可用的组织对比度之外,与特定病变相关联的k值将是确定信号平均所需的样本数量 $N_k$ 的一部分。在肝纤维化中,作为一个实例,相关纹理的波长在400微米的范围内,即,一个2.5个周期/mm的k值。这类似于在许多其他疾病例如心脏纤维化中的纤维化发展中所见的纹理间距。骨小梁中单元的间距变化很大,但是感兴趣的最小间距是骨小梁单元的宽度,该宽度为大约80微米,从而设置了一个12.5个周期/mm的最大k值。在神经病变中,许多感兴趣的纹理非常精细,在50微米的标度上,相当于20个周期/mm的k值。

[0213] 每种病变将指定确切需要什么作为定量数据,即,需要监测k值连续体的哪部分,以及用什么样分辨率和灵敏度。在一些病变中,短(长)波长特征在损害长(短)波长特征的情况下增加(例如肝纤维化)。在其他病变中,短波长特征的幅度减小和扩宽指示疾病进展—例如,有序形成的皮质神经元微柱(大约80微米间距)的退化与进行性痴呆。在骨中,随着年龄的增加,首先最高的k值特征在结构频谱中消失。接着主要结构峰值随着进行性骨质疏松而缓慢朝向较低的k值移动,此移动的速度随着骨小梁单元变薄到它们断裂的程度的百分比的增加而加速。

[0214] 可获得的信号水平在某种程度上取决于解剖学。例如,虽然所需的分辨率在脑中最高,但是皮质与头部表面的接近确保使用表面线圈将为皮质结构提供显著的信号增强。在肝脏中需要较低分辨率,因为感兴趣的结构的数量级为几百微米而不是几十微米。但是,器官是较深的(离线圈更远),减少了测量的信号。使用用于脊柱数据采集的内置(intable)线圈产生适度的信号水平和良好的稳定性。此外,骨是一种高对比度目标,所以SNR

要求不是那么严格。由于所有这些原因,平均所需的重复样本的精确数量不仅取决于目标的k值范围。

[0215] 图6示出了证明由要求保护的方法提供的用于采集单一TR或单一激发脉冲内的一个目标k值的许多重复样本的能力使得能够进行稳健的信号平均以提高SNR的一个模拟。假设受试者位移速率为 $30\mu\text{m/s}$  (已在实践中在几个扫描的过程中临床测量的) 并且采样速率 $=33.3\text{kHz}$  ( $\Delta T$ 样本 $=30\mu\text{s}$ ), 可以足够快地提取用于平均的90个重复样本, 使得甚至达到20个周期/mm的一个k值 (纹理波长 $=50\mu\text{m}$ ) 时, 采集保持为不受运动效应的影响。

[0216] 图7示出了, 出于比较, 使用一个空间编码回波的常规采集方法, 甚至假设一个相对快速的梯度重聚焦序列, 该梯度重聚焦序列将提供一个约 $67\text{Hz}$  ( $\Delta T$ 样本 $=15$ 毫秒) 的采样速率, 在90个重复样本所需的时间内的受试者运动将严重退化信号以及通过信号平均来改进SNR的任何能力。这种情况实际上由于以下事实变得更糟: 使用常规的空间编码回波来采集90个重复样本将需要几个TR, 使得采集时间显著更长, 并且使得信号退化由于运动变得更为严重。除了非常低的k值, 由于多个样本组合产生的潜在SNR增益已经被运动的效应抵消。

[0217] 通过采集足够大的选择范围的k值, 在一个或多个维度上构造结构曲线成为可能。如以上所讨论的兴奋豆类植物, 在单一TR或激发脉冲、或多个TR/脉冲内的重聚焦回波可以用于建立一个k空间样本的库。如果在时间上分离的TR中采集不同的k值, 使得在它们之间发生位移, 则可能不同的k值之间未维持相位相干性。如果主要兴趣是在特定k值处的信号的相对强度, 这不是问题。如果需要从此值库创建一条曲线或一个图像, 必需的后处理将使用在此披露的实施例在每个TR内获得的高SNR测量值作为一种输入。然后这些测量值可以为对构造曲线所需的回波或TR之间的任何再配准提供稳健的输入。例如, 可以用具有一个低k值的至少一个测量值来完成在第一TR中对一组选定的k值的选择和测量。在随后的TR中, 选择同一组的k值将允许两个TR之间的数据的再配准, 因为即使发生了显著的运动, 低k值相位移动的相位变化将小于较高k值纹理的相位变化, 并且可以在两个TR之间是相关联的。基本上, k值越高, 由于受试者运动导致的相位移动越大。从具有大差异的k值的连续编码中采集信号能够通过仔细比较每个的表现相位移动更好地估计相位移动。

[0218] 这非常类似于x线衍射, 其中获得的仅幅度信息 (无相位) 提出了对基于此仅幅度信息确定对应结构曲线的一个最佳估计值的挑战。存在解决问题的算法, 成功的机会取决于所获得的k值系数的范围、每个平均系数的SNR以及包含在k值的名义上单值采集中的值的宽度。由于不受受试者运动的影响, 使用要求保护的方法大大增加了在此尝试中成功的机会。

[0219] 由k值数据重构造一个曲线的能力在某种程度上取决于每个单一k值采集的频谱宽度。在该能力受到VOI (感兴趣的体积) 大小和形状的影响的同时, 它也受k值和病变的影响, 因为组织的退化通常倾向于导致组织内更多的纹理随机性。

[0220] VOI的选择—形状、尺寸、取向和在器官/解剖结构内的定位影响测量的数据及该数据的解读。可以选择VOI形状以最大化所采集的数据的有用性。可以在一个VOI内在不同方向上以及在不同纹理波长(k值) 下采集数据, 实现纹理各向异性的评估。纹理可以在单一TR/激发脉冲内交错地或在连续的TR中在多个VOI中采样, 以评估分布在器官上的病变变化。可以在一个TR内使用用于VOI的标准交错方法, 以通过对矢量组合梯度施加另外的编码

脉冲以及针对交错的VOI中的k值的相关联的k值选择梯度脉冲来提供另外的数据。如先前所述,具有相关联的切片选择梯度的另外的激发RF脉冲可以通过用梯度组激发感兴趣的体积而在相同TR内重复,在每次重复中具有来自最初在TR中施加的第一梯度脉冲308的至少第一梯度,该至少第一梯度具有替代性取向,以限定新组织中用于激发的另外的VOI,该另外的VOI不与TR中的任何先前的VOI(在第一重复中的第四梯度、第五梯度和第六梯度以及在随后重复中的后续递增梯度)重叠。这种反应可以被映射,或提取和平均这几个测量值,无论是否适用于目标病变。这类似于组织活检的多重定位。然而,在组织活检的情况下,由于该技术的高度侵入性质,重复样本的数量有限。在一个指定k值下采样的结构振荡的最小数量指定了在采样方向上的最小VOI尺寸—与目标k值反向变化所需的长度。

[0221] 为了在靶向一系列k值时确保结构的足够的采样,采样方向上的VOI尺寸可以针对目标范围中的所有k值保持恒定,结果是采样的结构振荡的数量将随k变化。这是一个简单的解决方案,需要通过最低k值(最长波长结构)设定采样尺寸。使用这种方法,VOI的采样尺寸大于该范围中的最高k值所需的尺寸,因此在组织内提供比其他可能更少的定位。

[0222] 可替代地,可以使用针对指定的目标k值进行调整的改变的VOI,在连续的TR中采集在广泛不同的k值下的数据。或者,可以选择VOI的尺寸,使得VOI内不同方向上的采集将被调整为在特指定纹理频率(k值)范围内采样。

[0223] 类似地,VOI可以保持恒定,并且用于编码脉冲和k选择脉冲的矢量组合梯度可以针对不同TR变化以用于评估特征尺寸。

[0224] 在一些情况下,希望在空间域中紧密地定位,以扩宽k空间中的定位。通过限定一个非立方体采集体积,可能的是在一个TR内沿着VOI内的不同(正交或其他)方向的从不同k值采集数据。图10中的椭圆形横截面VOI 902是一种这样的可能性。在一个TR内沿着任何径向方向以及沿着形状的轴的采集都是可能的。

[0225] 另外,可以使用在此披露的实施例的灵活性在一个线性或弯曲轨迹中采样k空间。例如,可以沿着径向线或沿着弧或螺旋采样纹理,以沿着不同的空间方向提取纹理大小的信息。这些方法可以用于确定纹理的各向异性或对半晶体的结构(例如皮质神经元柱)中的配准的灵敏度,或更快速地在器官中的组织的目标范围内建立一个k值库。

[0226] 在一个TR(即,一个90度激发)期间,可以通过改变对于编码脉冲和k选择脉冲施加的矢量组合梯度来在多个方向上施加k值编码。VOI的精确形式和采样方向可以用于产生很多纹理信息。例如,皮质神经元纤维束的组织是半晶体的,因为健康组织中的束形成柱。因为这一点,垂直于束的纹理间距的测量对于取向非常敏感。当取向与柱精确正交时,期望有一个非常清晰的信号最大值,当取向在远离该最大值的任一旋转方向上变化时,信号快速下降。测量间距和组织完整性(病变的一种标志物)的一种方法将是“摇动”围绕该最大值的采集轴以寻找信号强度中的共振。通过寻找信号最大值来寻找“纹理共振”的这种方法可以应用于任何组织区域中。当病变降低组织完整性时,此峰的清晰度将降低,并且信号最大值将降低。

[0227] 类似地,可以通过在一个指定方向或多个方向上改变采样的组织的长度以及随后改变采集长度来评估某些纹理中的间距的随机性。该长度的选定值可以在多个TR上变化以测试测量系数对此参数的灵敏度。

[0228] VOI可以通过多种方法选择性地激发,作为例子,例如相交切片选择性重聚焦、结

合适当梯度使用相控阵列发射的选择性激发、用于扰乱来自该感兴趣区域之外组织的信号的绝热脉冲激发。不同方法的参数选择可以在考虑SNR优化的情况下完成。例如，VOI通过切片选择性激发和两个另外的相互正交的切片选择性重聚焦脉冲产生，如通过图9中的VOI 904所示。通过仔细的RF脉冲设计，可以设计VOI的形状，使得边缘平滑并且更接近一个窗口函数，如图10所示。这些窗口函数在不对空间频率产生不利影响的情况下提供体积选择。回想一下，在傅里叶理论中，每个谱线被窗口函数的一种傅立叶变换的卷积拖尾。期望最小化基础频谱的拖尾，因为它减小了能量频谱密度并且不利地影响SNR。

[0229] 重要的是，如先前所讨论的，VOI可以在研究的器官或解剖结构内从一个地方移动到另一个地方，以测量纹理/病变的变化。这种反应可以被映射，或对于目标病变适当时提取和平均这几个测量值。这类似于组织活检的多重定位。然而，在组织活检的情况下，由于该技术的高度侵入性质，重复样本的数量有限。

[0230] 不同的疾病和病状以不同的方式影响组织。通常，病变进展必然伴有：1) k空间的指定区域中能量密度的损失，和/或2) 纹理能量密度从k空间的一部分到另一部分的移动，这两种效应都伴随3) 纹理k值的连续体中现有峰的宽度的变化。使用骨小梁结构作为一个实例—随着骨健康状态的降低，骨小梁单元的平均间距变宽（针对较低k值的纹理移动）并且变得更无定形（k空间中更宽的峰），同时平行地结构单元变薄（向频谱的一个不同部分中的更高的k值移动）。其他组织/器官受到在组织纹理中具有它们自己的单独的标志的疾病的影

响。[0231] 使用在此披露的实施例，探测k空间以揭示纹理，其方式使得消除由受试者运动模糊导致的信号分辨率的损失。代替测量产生图像所需的k值的大连续体，这里的焦点是对每个TR选定的几个k值的采集，每个k值的重复样本足以产生高SNR。每个单个采集是以单个k值为中心。虽然空间编码对于第一阶是一种单个空间频率正弦编码，存在具有扩宽k值测量的空间频率选择性的效应的多个因素。影响k值测量的宽度或带宽的一个显著因素是采样的组织区域的长度。一个较长的采样长度包括沿着采样方向的更多纹理波长，这具有使k值测量的带宽变窄的效应。（这在实空间测量与k空间测量的范围之间呈相反关系。）因此，要求保护的方法的一个方面是通过适当选择由VOI维度确定或由采集维度确定的采样长度来设置k值测量的带宽的能力。使用此方法，可以根据适合于被评估的组织的希望的k空间分辨率来设置测量的带宽。（需要针对良好的纹理分辨率的高k值和针对敏感监测病变诱导的变化的k空间中的高分辨率。）对于高度有序的结构，可以选择分布在纹理波长的预期范围内的一组窄带宽测量，而在一个更随机排序的结构中，例如在肝脏疾病中纤维化纹理的发展中，可以选择使用单个或几个宽带k值测量来监测纤维化纹理的发展。

[0232] 需要测量存在于一个组织中不同纹理k值的相对强度和沿研究中的纹理内存在的纹理k值的连续体的峰的宽度。因此，数据采集可以被设计成探测k空间的一个或多个指定区域，其中参数选择将能够测量由基础组织产生的峰的相对宽度，而不是由实验参数产生的峰的相对宽度。必须要识别两个分量的相互作用，并且设计实验以产生病变诱导的组织变化的最佳测量。

[0233] 期望通过接近在运动模糊数据之前时采集指定k值处的信号幅度的多个测量值，在最短时间内重复测量以允许最佳测量间相关性进行平均，来获得良好的纹理测量值。在3D k空间中的一个点处采集许多重复测量值的替代方案是采集具有梯度开启的数据，使得

k值在整个采集过程中连续变化，k空间的范围由梯度的高度及其脉冲宽度确定。除了改变k矢量的幅度之外，其在数据采集过程中的方向也可以改变。在曲线轨迹中跨采集结果的方向和幅度的组合通过k空间变化。如果这个偏差足够小以致k值在一定程度上保持相关联，则它们可以比被简单地平均而言更有效地组合以增加SNR。因此，采集梯度可以用于有意改变k矢量的方向和幅度，以便平滑信号散斑（其在数据采集过程中表现为时变信号，这是由单个自旋信号的变化相位和幅度的干扰引起）。选择在采集中选定的k值方向和幅度的选择的变化来提供足够的组合测量值以获得k空间的邻域内的代表功率的估计值。

[0234] 改变k值以减少散斑可以在单个或多个回波内完成。对于k空间中的一个球体（由研究中的k值的幅度来限定），k值可以通过保持k常数的幅度但在球体的表面扫描矢量而改变，或者相同的角取向可以保持，并且k的幅度变化，或者两者可以同时变化。

[0235] 为了减少散斑效应，这些变化通常与k幅度或方向的偏差足够小，使得在研究中的具体组织的测量值之间存在有意义的相关性。

[0236] 除非测量的组织是高度结晶的纹理，否则空间频率的主要组分将在所有这些测量中相同（它们之间相关联）。但是，微晶或无定形结构的正常衍射图像具有很多散斑。因此，通过对k空间的相同区域中的多个点进行采样，它们可以按各种方式进行组合，选择以提供最佳平滑来减少散斑图像。结果是从将波动平均中获得更好和更稳健的测量。

[0237] 可以采用多种方法来“抖动”k值以在k空间中减少散斑或调整宽度。第一种方法采用恒定的k幅度，并通过在采集过程中保持梯度和使用相关信息组合测量来消除散斑，从而扫描一系列角度。可替代地，k空间中的相同方向可以保持不变，但是通过在采集期间保持梯度开启并且使用预期的相关性组合测量来改变幅度。作为另一种替代方案，幅度和方向可以同时变化或在一个采集系列中变化，基本上同时进行另外两个替代方案以既降低噪声又提供指定K值附近的“小”区域中的结构中的代表性k值的更好的评估（即，以减少散斑）。

[0238] 为了将不同k值幅度下的测量组合起来，对于降噪平均，从梯度饱和（wind-up）起，存在从一个半径（幅度）到下一个的相移。重新定相可以在平均之前完成。

[0239] 组合无定形结构中的不同幅度测量值比组合不同的角度测量值更为人熟知。现在除了通过快速采样来减少热噪声的方案之外，由于散斑引起的波动（虽然实际信号混淆了对空间频率的良好评估）可以减少。

[0240] 因此采用动态k空间采集。采集模式是基于不同k空间位置处信号的信噪比（SNR）动态选择的。基于k空间中的预期SNR值来动态调整在信号采集期间施加的梯度，采集后接收带宽和所使用的估计算法，以优化采集时间和后处理SNR。在高SNR的区域，给定k值处的单个样本可能是一个足够的估算器。这需要相对较宽的接收带宽来适应随着k快速变化（由于大的梯度），接收链中相对快速的信号变化。

[0241] 在中到低SNR的区域中，梯度幅度减小，使得随后的样本（虽然不是相同的k值下提取）相关联，进而这又可用于改进对该k值范围内的基础信号值的估计值。

[0242] 由于在曲线空间中的选定窗口，可能会在k空间中引入相关性。为了能够组合来自ADC的连续样本以改进SNR，将通过适当选择曲线空间中的窗口，增加连续样本之间的相关性，更短的窗口驱动k空间中的连续值之间的更大相关距离以及更长的窗口导致样本间相关性更低。在曲线空间中通过开窗诱导k空间中相邻点的相关性是一个数学工具，在很多情况下，该工具可以帮助在低SNR环境下测量基础纹理。基本上，窗口模糊数据，使得k值功率

谱通过k空间被抹掉,从而顺序测量可以更容易地被平均/组合以增加SNR。

[0243] 在非常高的SNR环境中,使用尽可能大的窗口,因为期望测量跨越k空间范围的实际纹理功率分布。在测量无定形纹理时,实际(曲线)空间中的采样区域越长,测量越精确。通过开窗来减少采样区域以诱导k空间中的相关性实际上掩盖了指定的期望测量点。

[0244] 然而,在促进测量的同时,通过开窗诱导相关性确实或多或少地模糊由作为测量目标的基本纹理诱导的k空间中的基础相对功率密度分布。随着k空间中的样本间的间距(由模数转换器速度和梯度高度确定)减小,相关性将会增加,这可以用于采集后处理以形成更好的估计值。另外,这些区域的接收带宽可以减少,这进一步减少了噪声本底。

[0245] 在SNR非常低的区域,可以提取指定k值处的测量信号水平的多次采集,并且采集期间采用零(和/或非零)梯度。然后可以最佳地组合多次采集以提供对指定k值的估计值。

[0246] 示例性混合脉冲序列在图11中示出。该具体序列是具有重聚焦回波(RARE)类型序列的快速采集的实例,其中三个不同级别的梯度被用于采集,如通过跨越三个分离的回波所示。所示出的用于选择k的期望的VOI和初始相位卷绕的脉冲序列如图3所述,并且与在图11中一致地编号。尽管在在此披露的各种实例中采用了这种用于建立VOI的示例性脉冲序列,但是可以通过多种方法(包括,作为一个实例,施加具有相应时变梯度的时变RF脉冲)中的任何一种来确定VOI。类似地,在采用脉冲序列来确定VOI的期间或之后,可以施加编码梯度脉冲来选择初始k值。数据记录开始于采集 $|k| \gg 0$ 的区域中的值,因为信号在那里最小并且应该首先采集。第二回波样本与 $|k| > 0$ 相关,但其信号水平仍然相对较小,并且需要多个测量的组合以提供稳健的SNR。最终回波样本将在 $|k| \sim 0$ (其中相应的信号最大)附近的 $|k|$ 相关联的值采样。注意,这仅仅是如何使用此混合方法(在一次采集中使用零和非零梯度两者)的一个实例。不同量的k值饱和(windup)(如由梯度高度和脉冲持续时间确定)可以在一个回波中采集,而不是在多个回波中采集,如随后所述。还可以在一个回波内采集不同k值饱和的多个组合。另外,虽然重聚焦在附图中被披露为采用RF脉冲,但也可以采用梯度重聚焦。

[0247] 脉冲序列/信号采集的放大比例的细节在图12中示出。在该序列中,来自具有梯度脉冲332的RF脉冲328的第一回波使用类似于先前关于图3所描述的脉冲序列,并且采集具有梯度=0的多个样本并且利用k值选择梯度脉冲1100a、1100b和1100c来递增k值。这样可以对k空间中给定位置的多个值进行采样,然后将这些值进行最佳组合。这适用于k空间的值非常小并且因此具有非常低的SNR的区域。这通常发生在其中 $|k|$ 大的区域。

[0248] 具有梯度脉冲1104的来自RF脉冲1102的第二回波用充当时间依赖性相位编码的小的非零梯度1106来采集。小梯度可被定义为在k空间中诱导样本的梯度,其将足够紧密地分隔开,使得样本高度相关。然后这些样本可以由估算器进行后处理,该估计器利用高的样本间相关性来改进所得SNR。定量地,示例性的“小”梯度可能高达编码梯度脉冲的幅度的20%。如图所示,获得在k空间中的相对小的邻域中的多个值的样本 $\Delta k$ 。可以选择 $\Delta k$ 的间距,使得由于VOI的窗口,相邻样本之间具有高相关性。在估计算法中利用相关性来生成k空间中邻域上的信号水平的最佳估计值。这适用于具有低SNR的k空间的区域,但是由于窗口函数诱导的相关性,其值在跨越小邻域中的k空间缓慢变化。

[0249] 具有梯度脉冲1110的来自RF脉冲1108的第三回波用相对更大的时间依赖性相位编码梯度1112采集。在此采用的更高梯度在k空间中产生连续测量,其在研究的k空间的邻

域中具有更低的相关程度。在这种情况下,更低的样本间相关性可用于SNR改进。可以采用更高的梯度来采样开始具有高SNR的值(例如将在更低纹理频率(低k值)区域中所看到)的k空间位置。如图所示,在整个脉冲上产生跨越k空间的相对较宽间距的样本,这些样本远远在由窗口函数施加的样本间相关性之外。这适用于快速采集在信号水平相对较高并能够实现高SNR记录的k空间中的值。在这种情况下,k空间中给定点处的单个样本提供足够高的信号。然而,在这样的更高SNR区域中,可以采用更高的梯度,并且可以快速记录数据样本的选定的突发。这些突发中的每一个将在突发内具有实质性的样本间相关性,并且可以允许计算类似于上面讨论的针对更低梯度采集所描述的结果。这可以被看作沿着具有更高梯度的K空间线转换,同时在紧密间距的k值处采样数据块以保持相关性。

[0250] 非零梯度采集允许扫描k空间中的曲线路径。通过明智地选择时间增量 $\Delta t$ ,梯度幅度 $G_w(x)$ 和采集的样本的总数 $N$ ,可以将“高”相关性的邻域调整为 $M < N$ 。这进而将允许通过针对每个输出估计使用 $M$ 个样本的子集来估计k空间内的多个不同值。可以用非零梯度采集来自VOI限定的组织区域内的纹理数据,从而能够确定k空间中邻域内的k值的局部功率密度分布。采集过程中采用放出的梯度脉冲采样的k空间的范围由梯度高度和梯度脉冲宽度(脉冲持续时间)确定。k空间中的信号样本之间的间距由梯度高度和采样率(受模数转换器的最大速度限制)确定。然后k空间中连续样本之间的相关性由样本之间的间距、受试者运动、物理空间中用于包含采集的窗口、和基本纹理确定。

[0251] 用于选择采集参数的一种有用的方法是参照待组合的一组值中所需的相关程度。重复结构(纹理)的波长被定义为与该纹理相关的k值的倒数, $\lambda_{\text{纹理}} = 1/k_{\text{纹理}}$ 。为了能够组合一组数值[测量值]以产生SNR的改进,基础纹理信号不得相对于彼此以 $\lambda_{\text{纹理}}$ 的显著百分比相移。在示例性实施例中,跨越待组合的样本组的相移应不大于 $2\pi$ 的80%。

[0252] MR成像中的分辨率受图像采集期间受试者运动的限制。对于不配合的患者,此限制可能非常严重。除了患者运动/顺应性之外,在与本发明相当的示例性技术的MR成像中可实现分辨率取决于若干因素,例如组织对比度、器官、线圈类型、与线圈的接近度。就面积而言,低于约5mm的结构的健康成像是有问题,并且低于约1mm的任何情况都超出了常规临床成像领域。这是一个明显的缺点,因为许多组织纹理在约5mm下至 $10\mu\text{m}$ 的范围内会随病理发展而发展和变化,因此测量这些纹理可以提供许多诊断信息,这些组织变化最通常是疾病的首要预兆。这种从约5mm下至 $10\mu\text{m}$ 的纹理波长范围是用目前披露的方法所靶向的。

[0253] 为了测量组织纹理,可以解析的实际空间中的波长范围(即与具体病理学有关的纹理的波长范围)在若干毫米下至若干微米的范围内。这是由于患者运动导致成像不可及(模糊)的范围。当k被定义为1/波长时,在示例性实施例中采用约 $0.2\text{mm}^{-1}$ 至 $100\text{mm}^{-1}$ 的k值范围以定义感兴趣的纹理。这包含感兴趣的k空间的区域,并且定义编码梯度脉冲的梯度高度和持续时间以诱导相位卷绕以产生针对指定k值和取向连同施加来测量最初选定的k值附近的邻域的非零梯度的空间编码。在此用于样本采集和后处理的实施例的方法可全部在k空间中进行。实际空间中唯一的定位是VOI的定位。对实际空间中一点附近的足够的邻域进行采样以测量纹理,即以确定在实际空间中的选定点周围的k空间中的邻域内的功率分布。

[0254] 所需的确切范围因目标病理而异。例如:

[0255] 骨微构筑中的骨质疏松症发展。作为实例,从健康的到骨质疏松的骨支架的平均骨小梁间距(TbSp)的变化波长范围为约0.3mm到3mm;k值的等效范围是 $0.34\text{mm}^{-1}$ 至 $3.4\text{mm}^{-1}$

1.在纤维化肝脏疾病监测中,肝脏组织纹理从健康的胶原突出的血管到血管的间距变成患病状态(其中小叶到小叶间距变成显著的组织纹理)的变化。血管到血管的范围为0.4mm到1.5mm,转化为k值从 $0.67\text{mm}^{-1}$ 到 $2.5\text{mm}^{-1}$ ,而小叶到小叶间距大约为1mm到4mm,转化为k值从 $0.25\text{mm}^{-1}$ 到 $1\text{mm}^{-1}$ 。肿瘤部位周围的血管生成的脉管系统发展通常从以下来改变:约 $100\mu\text{m}$ 的健康血管纹理间距; $k=10\text{mm}^{-1}$ 。由于其混乱的性质,血管生成脉管系统的间距范围很广,从约 $10\mu\text{m}$ 到1mm,或 $1\text{mm}^{-1}$ 到 $100\text{mm}^{-1}$ 。与皮质神经元间距有关的痴呆相关变化的诊断评估涉及测量高k值,健康结构为约 $100\mu\text{m}$ 间距或 $k=10\text{mm}^{-1}$ 。该值的约10-20%的变化(随着结构的随机性增加)标志着疾病。

[0256] 因此,可以选择采集参数,使得(1)梯度高度/持续时间产生跨越k空间的邻域的一系列k编码,期望在其上检查存在于目标组织纹理中的功率密度,(2)待组合的样本必须在时间上足够接近,以避免由于在一批待组合的样本的采集时间内的受试者运动造成的明显模糊,以及(3)运动的可容许的量取决于正在研究的k空间的邻域(即波长)。

[0257] 从具有非零梯度的目标VOI内采集纹理数据使得能够确定k空间中初始k值的邻域内的k值的局部功率密度变化。在每个梯度脉冲处采样的k空间的范围由梯度高度和脉冲宽度确定。k空间中样本之间的间距由梯度高度和采样率确定。

[0258] 选择这些参数:(1)以允许采集足够的的数据,用来在相对于待测量纹理的受试者运动模糊数据之前组合以显著改进SNR,(2)以确保来自待组合的采集中的k值的块之间有足够的相关性,从而保持 $\text{SNR}\geq 0.5\text{dB}$ ,以及(3)以设置k空间的范围,在该范围内期望在纹理中存在k值的功率密度。

[0259] 用于SNR改进的要重新组合的顺序信号样本块可以是不重叠的、或者通过选定数量的点重叠、或者是用来组合例如测量1-4、2-5、3-6等的滑动块,如随后将要描述的那样。另外,每个块中的样本数量可以跨越采集的k空间范围而在块之间变化,待组合的样本数量的这种变化由对足够相关性的要求来确定,以保持SNR足以提供一个稳健的测量。近似噪声水平可以通过业界熟知的若干种方法(包括在没有信号输入的情况下测量噪声)独立地确定。

[0260] 在一个回波、TR或扫描内采集具有不同幅度梯度的数据可以通过选择连续梯度高度来实现,以能够达到在k空间的各个目标区域处的组合信号的最佳SNR。为了能够组合来自ADC的连续样本以改进SNR,可以通过适当选择曲线空间中的窗口,增加连续样本之间的相关性,更短的窗口驱动k空间中的连续值之间的更大相关距离以及更长的窗口导致样本间相关性更低。所选定的窗口宽度由对k空间中许多样本之间的相关性的要求(其确定了更短的窗口)以及对在实际空间中对足够范围的纹理进行采样以提供稳健的测量(特别是在测量高度无定形纹理时)的需要二者来限定。

[0261] 以块为单位在k空间中采集的信号采集后组合,待组合的样本的数量由待组合的单个信号之间的相关性足以实现 $\text{SNR}\geq 0\text{dB}$ 的要求确定(相关性水平是由受试者运动、梯度高度、采样率、窗口形状以及基本纹理确定)。

[0262] 为了平滑信号散斑(其将在数据采集期间表现为时变信号),可以采用非零梯度采集的应用来在数据采集期间有意改变k矢量在范围上的方向和幅度,这是由单个自旋信号的变化相位和幅度的干扰引起的。选择在数据采集期间所选定的k值方向和幅度变化以提供足够的组合测量来获得k空间的邻域内的代表性功率的估计,其中SNR为0dB,其中邻域

在邻域质心的3D取向和幅度的20%内。

[0263] 对施加非零梯度而产生的集合邻域中的k的变化的校正可以通过采用针对指定的一组k个测量值的规定的k个编码来完成。另外,可以通过选择时间段来诱导在一个时间段内从所选定的VOI内采集的一组k个测量值内的相关性,使得生物运动足够小以致由患者运动诱导的数据中的相移小于对应于目标纹理k值范围的波长的50%。可替代地,可以选择窗口函数,使得单个测量与所设置的估计值之间存在足够的相关性,以实现期望的SNR。

[0264] 在甚至在进一步扩展的比例下的非常低的SNR采集模式的细节在图13中示出。在该序列的该部分中,k值在初始值1114a、由k值选择梯度脉冲1100a诱导的第二值1114b、由k值选择梯度脉冲1100b诱导的第三值1114c和由k值选择梯度脉冲1100c诱导的第四值1114d(在区域1116中,其中样品门打开从而产生样品1118)处恒定。这是先前描述的脉冲序列,其中在相同k值处的信号的多次重复被快速采样,然后将所有这些重复信号组合为一个估计值。

[0265] 在进一步扩展规模下的低SNR采集的细节在图14中示出。在该序列的该部分中,注意到k值确实如轨迹段1120所示那样改变,尽管缓慢,这是由于当样本门打开时,在记录区域1122期间存在非零时间依赖性相位编码梯度1106。然而,跨越k空间的样本1124的范围是相对紧凑的邻域,其中这些值由于窗口函数而高度相关。

[0266] 在进一步扩展规模下的高SNR采集的细节在图15中示出。在该序列的这部分中,由于在区域1128中打开样本门期间存在非零时间依赖性相位编码梯度1112,因此k值再次如轨迹段1126所示那样变化。跨越K空间的样本1130的范围仍然是相对紧凑的邻域,但是在由窗口函数施加的样本间相关性之外。

[0267] 具有非零梯度的低SNR和高SNR采集模式不同于标准频率编码的MRI序列,因为所施加的梯度不用于建立位置,即频率编码,而是作为时间依赖性的相位编码以快速采集跨越相对更宽的k空间的邻域的多个单个样本。

[0268] 如前所述,梯度采集可以在一个回波中而不是在多个回波中采集,如图16所示。再次,所示出的用于选择k的期望的VOI和初始相位卷绕的脉冲序列如图3所述,并且与在图16中一致地编号。

[0269] 如图16并在图17中以更大的比例所示,k值在初始值1614a、由k值选择梯度脉冲1600a诱导的第二值1614b和由k值选择梯度脉冲1600b诱导的第三值1614c处恒定。注意,k值是递减的,与在图12的实例中递增相反。这也是先前描述的脉冲序列,其中在相同的K值处的信号的多次重复被快速采样1622a、1622b和1622c,然后所有这些被组合成一个估计值。

[0270] 在该序列的第二部分中,在相同的回波内,k值确实如轨迹段1620所示那样改变,尽管缓慢,这是由于采样期间存在非零时间依赖性相位编码梯度1606。然而,跨越k空间的样本1624的范围是一个相对紧密的邻域,其值之间高度相关。

[0271] 在该序列的第三部分中,仍然再次在相同的回波内进行高SNR采集。由于在样本门打开期间存在非零时间依赖性相位编码梯度1608,因此k值再次如轨迹段1626所示那样变化。跨越k空间的1628的范围仍然是一个相对紧凑的邻域,但在由窗口函数施加的样本间相关性之外。

[0272] 如图18(并在图19中以更大的比例)所示,其中用于选择k的期望的VOI和初始相位

卷绕的所示脉冲序列如图3中所述并且与在图18中一致地编号,施加充当时间依赖性相位编码的低非零幅度梯度1802,并且如先前所述,对于具有高度相关性的缓慢时变k值(在轨迹段1808中看到),从初始k值1806提取数据样本1804。可以选择初始相位卷绕以提供具有对应于低SNR区域的幅度的初始k值。

[0273] 类似地,如图20(并且在图21中以更大比例)所示,用于选择期望的VOI和初始相位卷积以设置k值区域的脉冲序列被示出,并且如图3中所述并与在图20中一致地编号。施加充当时间依赖性的相位编码的更高的非零梯度2002,并从初始k值2006提取数据样本2004,以获得更快速的时变k值,见于轨迹段2008。可以选择初始相位卷绕以提供具有对应于更高的SNR区域的幅度的初始k值。可以采用编码梯度326来饱和到目标纹理中的最低或最高k值,并且在必要方向上施加非零幅度梯度脉冲(增大或减小k)以达到k空间中的另一个极限来限定纹理。

[0274] 采集的样本可能在窗口函数施加的样本间相关性之外。然而,k值的信号水平相对较大并且具有较高的SNR。另外,如先前所述,子集2010a、2010b、2010c和2010d中的样本的快速采集作为示例,可以按子集内的样本可以保持充分相关联并且可以在具有预定或预期纹理的结构中提供期望数据的方式来完成。可以进行组合,然而很多顺序值足够相关联以经由组合(平均,一种组合的简单形式)产生SNR的改进。然后,将组合数据点的集合用于表征整个采集中的功率分布,以更好地测量VOI内的基础纹理。

[0275] 如先前所讨论的,基于第二次90-180-180激发(TR)中的低相位改变来改述分开的低和高k值。通过再配准连续采集信号的连续k值样本的智能组合,SNR在梯度开启(gradient ON)采集时最大化。数据是在k空间范围上采集的,其中波长足够长,因此可以通过再配准轻松校正受试者运动,即在这个k范围内测量中诱导的相移远小于纹理波长。低k值信号在交替重聚焦序列或顺序激发(TR)中采样,其中从感兴趣的更高k值范围采集信号。TE长波长测量用于确定测量中的运动诱导的相移。然后在再配准之前将相移施加于更高的k数据。

[0276] 空间窗口暗示多个的相关性。

[0277] 如果 $g(x)$ 对应于1D(实值的)信号,则K空间中的对应函数由傅里叶变换给出如下:

$$[0278] \quad G(2\pi k) = \int_{-\infty}^{\infty} g(x)e^{-j2\pi xk} dx \quad (1)$$

[0279] 其经常表示为傅立叶对:

$$[0280] \quad g(x) \Leftrightarrow G(2\pi k) \quad (2)$$

[0281] 开窗是将 $g(x)$ 的范围限制为紧凑支集的有限区域的过程,但是这样做是为了最小化由截断导致的不连续性(人为)引起的频谱假象。

[0282] 尽管窗口函数中使用了指定形状,但窗口的宽度与其频谱之间存在相反关系。这是由于傅立叶关系

$$[0283] \quad h(\alpha x) \Leftrightarrow \frac{1}{|\alpha|} H\left(\frac{2\pi k}{\alpha}\right) \quad (3)$$

[0284] 使两个函数相乘具有卷积它们各自的频谱的效果,即

$$[0285] \quad f(x) := g(x)h(x) \Leftrightarrow F(2\pi k) = G(2\pi k) * H(2\pi k) \quad (4)$$

[0286] 卷积可以被认为是频谱的线性滤波,就好像频谱是输入信号一样

[0287] 术语  $H\left(\frac{2\pi k}{\alpha}\right)$  像  $G(2\pi k)$  频谱的低通滤波器 (其趋向于使信号平滑) 一样起作用:  $\alpha$  的值越大, 低通滤波器越窄。这会在  $F(2\pi k)$  的相邻的值之间产生显著的相关性

[0288] 观察过滤输入的噪声样本的估算器已经过充分研究并且可用于生成最佳估计值; 维纳滤波器、卡尔曼滤波器等

[0289] 可以采用动态采集模式, 其中:

[0290]  $X$  对应于图像空间中的 3D 矢量,

[0291]  $g(x)$  对应于给定 3D 空间位置处的图像的值,

[0292]  $K$  对应于 3D 矢量,

[0293]  $G(K)$  对应于图像  $g$  的  $k$  空间中的值。

[0294] 为了最初简单起见, 忽略该信号的时间依赖性, 其进而取决于  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_2^*$  连同由于不同等色线 (体内不同化学物质) 等引起的信号贡献。在下文中, 这些的作用都被考虑在内。

[0295] 基本原则依赖于:

[0296] 通常,  $G(K)$  的 SNR 在  $|k|=0$  时最高, 然后随着  $|k|$  的增加而减小。

[0297] SNR 减小的速率通常表示为  $\text{SNR} \propto |k|^{-\alpha}$ , 其中  $\alpha$  在 1-3 的范围内。

[0298] 采样率与梯度的幅度组合将设定给定 VOI 的  $k$  空间中的样本间距 ( $\Delta k$ ) 密度。

[0299] 随着梯度幅度减小, 样本密度增加 (即,  $\Delta k$  减小)。

[0300] 取决于图像空间中窗口的大小, 存在暗示的相应的相关性。

[0301] 对于一般情况下, 空间坐标与  $K$  空间之间的简化 MRI 关系由以下给出:

$$[0302] \quad S(\mathbf{k}) = \iiint_{\mathbf{r}} I(\mathbf{r}) e^{-j2\pi\mathbf{k}\cdot\mathbf{r}} d\mathbf{r} \quad (6)$$

[0303] 其中

[0304]  $r$  表示以米 (m) 为单位的实值三维空间坐标。

[0305]  $I(r)$  表示是空间坐标  $r$  的非负实数函数的图像。

[0306]  $k$  表示以周期/米 ( $\text{m}^{-1}$ ) 为单位的实值三维  $k$  空间坐标。

[0307]  $S(k)$  表示  $I(r)$  的傅立叶变换, 并且通常是  $k$  的复值函数。

[0308] 并且积分遍及整个三维空间平面。

[0309] 换言之,  $S(k)$  表示图像函数  $I(r)$  的三维  $k$  空间中的对应值。

[0310]  $k$  空间坐标进而又是时间的函数, 并具有一般形式。

$$[0311] \quad \mathbf{k}(t) = \gamma \int_{-\infty}^t \mathbf{g}(\tau) d\tau \quad (7)$$

[0312] 其中

[0313]  $\gamma$  是具有值 42.576 MHz/T 的质子旋磁比

[0314]  $g(t)$  是时间的实值三维函数, 代表以 T/m 为单位的梯度强度。该函数是作为脉冲序列的一部分的设计输入, 其目的是以某种期望的方式操纵质子自旋。

[0315] 方程 (7) 中的积分表示对于给定值  $t$  的  $k(t)$  的值被计算为梯度函数的所有先前历史的积分。尽管在技术上是正确的, 但将其表达为以下通常更方便:

$$[0316] \quad \mathbf{k}(t) = \gamma \int_{t_0}^t \mathbf{g}(\tau) d\tau + \mathbf{k}(t_0) \quad (8)$$

[0317] 现在 $t_0$ 代表一个方便的起始时间, $\mathbf{k}(t_0)$ 是 $t_0$ 时的相应 $\mathbf{k}$ 值,并且积分的下限从 $t_0$ 开始。

[0318] 为了使得对时间的依赖性更加明确,方程(6)可以表示为:

$$[0319] \quad S(t) = \iiint_{\mathbf{r}} I(\mathbf{r}) e^{-j2\pi\mathbf{k}(t)\mathbf{g}} d\mathbf{r} \quad t \geq t_0 \quad (9)$$

[0320]  $S(t)$ 表示在与 $\mathbf{g}(t)$ 中编码的梯度序列结合进行的MRI回波实验期间可能获得的复值基带信号。

[0321] 在不损失普遍性的情况下, $\mathbf{k}$ 、 $\mathbf{g}$ 和 $\mathbf{r}$ 可以分解为笛卡尔分量,如下:

$$[0322] \quad \mathbf{k} = [k_x \ k_y \ k_z]^T$$

$$[0323] \quad \mathbf{g} = [g_x \ g_y \ g_z]^T$$

$$[0324] \quad \mathbf{r} = [r_x \ r_y \ r_z]^T \quad (10)$$

[0325] 并表示为

$$[0326] \quad S(t) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} I(r_x, r_y, r_z) e^{-j2\pi(k_x(t)r_x + k_y(t)r_y + k_z(t)r_z)} dr_x dr_y dr_z \quad t \geq t_0 \quad (11)$$

[0327] 通常, $\mathbf{k}(t)$ 表示作为时间函数的 $K$ 空间内的曲线路径。

[0328] 最初,为了便于解释初始概念,通过假设 $\mathbf{k}(t) = [k_x(t) \ 0 \ 0]^T$ ,评估被限制在一个维度上。然后方程(11)简化为

$$[0329] \quad S(t) = \int_{-\infty}^{\infty} \rho(r_x) e^{-j2\pi k_x(t)r_x} dr_x \quad t \geq t_0 \quad (12)$$

[0330] 其中

$$[0331] \quad \rho(r_x) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} I(r_x, r_y, r_z) dr_y dr_z \quad (13)$$

[0332] 并且方程(8)简化为

$$[0333] \quad k_x(t) = \gamma \int_{t_0}^t g_x(\tau) d\tau + k_x(t_0) \quad (14)$$

[0334] 限定

$$[0335] \quad R(k) := \mathcal{F}\{\rho(x)\}(k) = \int_{-\infty}^{\infty} \rho(x) e^{-j2\pi kx} dx \quad (15)$$

[0336] 其偶尔表达为

$$[0337] \quad R(k) \Leftrightarrow \rho(x) \quad (16)$$

[0338] 简明地指出 $R(k)$ 和 $\rho(x)$ 是傅立叶变换对。通过比较(12)到(15),可以看出, $S(t)$ 仅

仅是跨越由以下表示的各种傅里叶系数的时间依赖性进展:

$$[0339] \quad S(t) = R(k(t)) \quad (17)$$

[0340] 其中时间值 $t$ 与相应的 $K$ 空间坐标之间的映射由方程(14)给出。

[0341] 通常将接收信号建模。在实际的MRI机器中,通过天线接收的期望信号和噪声的组合。然后对该信号进行滤波、放大、下变频、采样、和量化。

[0342] 具体细节依赖于机器,但可以开发一个简单的模型来表示机器的输出,如下:

[0343] 设想 $Y(t)$ 表示感兴趣的信号和噪声信号的组合,如:

$$[0344] \quad Y(t) = S(t) + W(t) \quad (18)$$

[0345] 其中

[0346]  $S(t)$ 在方程(17)中给出,并且

[0347]  $W(t)$ 是复值零均值,具有方差 $\sigma_w^2$ 的加性白高斯噪声,即 $E\{W(t)\} = 0$ 和 $E\{W(t)W^*(t+\tau)\} = \sigma_w^2\delta(\tau)$ 。

[0348] 然后对接收到的信号 $Y(t)$ 进行均匀采样

$$[0349] \quad Y_n = Y(t) |_{t=n \cdot \Delta t} = R(k(t)) |_{t=n \cdot \Delta t} + W(t) |_{t=n \cdot \Delta t} \quad (19)$$

[0350] 其可以更简单地表达为

$$[0351] \quad Y_n = R(k_n) + W_n \quad (20)$$

[0352] 其中序列 $k_n$ 由以下给出:

$$[0353] \quad k_0 = k(t) |_{t=0}$$

$$[0354] \quad k_{n+1} = k_n + \gamma \int_{n\Delta t}^{(n+1)\Delta t} g(\tau) d\tau \quad (21)$$

[0355] 限定

$$[0356] \quad \Delta k_{n+1} = \gamma \int_{n\Delta t}^{(n+1)\Delta t} g(\tau) d\tau \quad (22)$$

[0357] 则错误!参考源未找到。(21)可以简单地表示为

$$[0358] \quad k_0 = k(t) |_{t=0}$$

$$[0359] \quad k_{n+1} = k_n + \Delta k_{n+1} \quad (23)$$

[0360] 换言之,则序列 $k_n$ 由梯度函数的样本之间的积分所确定的一系列增量限定。

[0361] 可以采用方程(20)、(22)和(23)来描述在此披露的不同梯度条件下的信号。

[0362] 通过一些梯度活动预先收集已经“预先阶段化”的回波的样本,但是现在梯度不再保持为零,如上面关于图12、14和15所述,可以分析如下。

[0363] 然后由方程(20)给出信号,如:

$$[0364] \quad Y_n = R(k_n) + W_n \quad (24)$$

[0365] 并且 $k_n$ 由方程(21)给出,如:

$$[0366] \quad k_0 = k(t) |_{t=0}$$

$$[0367] \quad k_{n+1} = k_n + \gamma \int_{n\Delta t}^{(n+1)\Delta t} g(\tau) d\tau \quad (25)$$

[0368] 因为测量是在非零梯度范围内发生的,所以积分项不再是零,这暗示该序列 $k_n$ 不

再是恒定的,并且进而该序列 $R(k_n)$ 也不再是恒定的。

[0369] 由于没有对 $I(r)$ 的基础结构作出假设,因此不能暗示 $R(k_n)$ 的值之间有任何具体的结构或关系。当想要在非常低的SNR环境中估计有用的信号时,这使我们处于明显的劣势。

[0370] 可以通过在图像域中施加乘法窗口函数来对 $R(k_n)$ 的值施加结构。这是通过利用两个傅立叶变换身份来实现的:

[0371] 一个域中的乘法对应于互逆域(reciprocal domain)中的卷积。

[0372] 定义以下傅立叶对:

$$[0373] \quad v(x) \Leftrightarrow N(k)$$

$$[0374] \quad \rho(x) \Leftrightarrow R(k)$$

$$[0375] \quad \zeta(x) \Leftrightarrow Z(k) \quad (26)$$

[0376] 然后,一个域中的乘积对应于互逆域(reciprocal domain)中的卷积:

$$[0377] \quad v(x) = \rho(x)\zeta(x) \Leftrightarrow N(k) = R(k) * Z(k) \quad (27)$$

[0378] 一个域中的缩放对应于互逆域(reciprocal domain)中的逆缩放。

[0379] 如果 $\zeta(x) \Leftrightarrow Z(k)$ , 则

$$[0380] \quad \zeta\left(\frac{x}{a}\right) \Leftrightarrow |a|Z(a \cdot k) \quad (28)$$

[0381] 窗口函数通常用于将图像空间限制为感兴趣的有限的紧凑区域,同时将由于窗口本身而导致的对相应图像频谱的不利影响最小化。本领域技术人员将认识到,已经开发了各种各样的窗口函数,其中的每一个都具有它们自己的具体的一组特征。

[0382] 为了便于说明,考虑最基本的窗口函数:

$$[0383] \quad \text{rect}(t) = \Pi(t) = \begin{cases} 0 & |t| > \frac{1}{2} \\ \frac{1}{2} & |t| = \frac{1}{2} \\ 1 & |t| < \frac{1}{2} \end{cases} \quad (29)$$

[0384] 相应的傅立叶变换由以下给出:

$$[0385] \quad F\{\Pi(t)\} = \int_{-\infty}^{\infty} \Pi(t) e^{-j2\pi ft} dt = \frac{\sin(\pi f)}{\pi f} = \text{sinc}(f) \quad (30)$$

[0386] 其经常表示为傅里叶对:

$$[0387] \quad \Pi(t) \Leftrightarrow \text{sinc}(f) \quad (31)$$

[0388] 使用方程(28),稍微广义版本(slightly generalized version)和它的傅立叶对是

$$[0389] \quad \Pi\left(\frac{t}{T}\right) \Leftrightarrow |T| \text{sinc}(Tf) \quad (32)$$

[0390] 使用方程错误!参考源未找到. (27), 窗口曲线和傅立叶对是

$$[0391] \quad \nu(x) = \Pi\left(\frac{x}{X}\right) \rho(x) \Leftrightarrow N(k) = |X| \text{sinc}(Xk) * R(k) \quad (33)$$

[0392] 使用方程 (24) 作为参考, 采样的MRI信号可以表示为

$$[0393] \quad Y_n = N(k_n) + W_n \quad (34)$$

[0394] 其中使用 (33) 可以扩展为

$$[0395] \quad Y_n = \int_{-\infty}^{\infty} |X| \text{sinc}(Xq) R(k_n - q) dq + W_n \quad (35)$$

[0396] 其中卷积积分已被特别扩展。

[0397]  $k_n$ 处提取的卷积积分的值不再仅仅是 $R(k_n)$ 的一个点的函数。对于每个点 $k_n$ , 卷积积分计算以 $k_n$ 为中心的 $R(k)$ 的值的加权和。在 $k$ 空间中的邻域的范围与参数 $X$ 成反比: $X$ 的更小的值会增加 $k$ 空间中邻域的宽度。

[0398] 对于在此的实施例, 感兴趣的值域的范围对应于 $k$ 空间值 $k_0, k_1, k_2, \dots, k_{N-1}$ 的集合。限定

$$[0399] \quad k_{\min} = \min_n k_n$$

$$[0400] \quad k_{\max} = \max_n k_n \quad (36)$$

[0401] 其进而是时间间距  $\Delta t$  和函数  $g(\tau)$  的函数。

[0402] 例如, 做一个简化的假设,  $g(\tau) = G$ , 其中 $G$ 是正常数, 则 $k_n$ 只是对一部分 $k$ 空间的一个均匀采样, 并且由以下给出:

$$[0403] \quad k_n = k_0 + nG \Delta t \quad (37)$$

[0404] 然后,  $k_{\min}$  和  $k_{\max}$  由以下给出:

$$[0405] \quad k_{\min} = k_0$$

$$[0406] \quad k_{\max} = k_0 + (N-1) G \Delta t \quad (38)$$

[0407] 虽然可以选择 $k$ 空间的简单采样, 但并不是特别需要。事实上, 其中非均匀和/或甚至非单调采样策略的应用可能有用的。

[0408] 理想情况下, 选择参数 $X$  (和窗口函数) 使得 $k_n$ 的整个邻域的所得加权总和“足够宽”, 以使得 $N(k_n) \approx C$ , 其中 $C$ 是一个复值常数, 但不是很宽从而失去显著的频谱分辨率。

[0409] 为了在此披露的实施例的目的, 可以基于期望窗口的选择来确定“小的”非零梯度。从方程错误!参考源未找到. (10)

$$[0410] \quad R(k) := \mathcal{F}\{\rho(x)\}(k) = \int_{-\infty}^{\infty} \rho(x) e^{-j2\pi kx} dx \quad (41)$$

[0411] 假设曲线的标称中心点已经转移到以点 $x_0$ 为中心。这导致

$$[0412] \quad R_{x_0}(k) := \int_{-\infty}^{\infty} \rho(x-x_0) e^{-j2\pi kx} dx = e^{-j2\pi kx_0} R(k) \quad (42)$$

[0413] 其表明 $k$ 空间中的每个点在与偏移 $x_0$ 成比例的复杂空间中旋转。

[0414] 可以假设梯度是一个正常数, 那么, 通过方程 (39)

[0415]  $k_n = k_0 + nG \Delta t$  (43)

[0416] 代入错误!参考源未找到. (42) 产生

[0417]  $R_{x_0}(k_n) = e^{-j\theta_0} e^{-jn\Delta\theta} R(k_n)$  (44)

[0418] 其中初始相位偏移 $\theta_0$ 和相位增量 $\Delta\theta$ 由以下给出:

[0419]  $\theta_0 := -2\pi k_0 x_0$

[0420]  $\Delta\theta := -2\pi G \Delta t x_0$  (45)

[0421] 如果由于施加适当指定的窗口函数 $R(k_n) \approx C$ 而在邻域内存在复常数的情况下,则在组合并产生最终估计值之前,采集后估算器首先将偏移相位增量 $e^{jn\Delta\theta}$ 乘以 $R_{x_0}(k_n)$ 的每个采集的样本。

[0422] 可以从更低 $k$ 值(其中SNR更高)处的窗口曲线获取的一系列 $k$ 空间样本获得 $\Delta\theta$ 的估计值。

[0423] 如前所述,通过开窗作为一个参数可能会诱导相关性。曲线 $\rho(x)$ 乘以实值窗口函数 $\zeta(x)$ 对应于傅立叶关系对 $K$ 空间的卷积。

[0424]  $\nu(x) = \rho(x)\zeta(x) \Leftrightarrow N(k) = R(k) * Z(k)$  (46)

[0425]  $Z(k)$ 被视为线性滤波器的脉冲响应,其被施加于 $k$ 空间中的复值信号 $R(k)$ 以产生复值的输出信号 $N(k)$ 。

[0426] 输出信号 $R_{NN}(k_1, k_2)$ 的自相关函数可以表示为输入信号 $R_{RR}(k_1, k_2)$ 的自相关函数,并且脉冲响应 $Z(k)$ 为

[0427]  $R_{NN}(k_1, k_2) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} R_{RR}(k_1 - \alpha, k_2 - \beta) Z(\alpha) Z(\beta) d\alpha d\beta$  (47)

[0428] 方程(47)是不方便的,因为基础信号 $R_{RR}(k_1, k_2)$ 的自相关函数通常是未知的。一个简化的假设是使得 $R(k)$ 为白噪声、广义静止过程,并将自相关表示为

[0429]  $R_{RR}(k_1, k_2) = \sigma_R^2 \delta(k_1 - k_2)$  (48)

[0430] 根据这个假设,将(47)简化为

[0431]  $R_{NN}(k_1, k_2) = \sigma_R^2 R_{ZZ}(k_2 - k_1)$  (49)

[0432] 其中 $R_{ZZ}(k)$ 是脉冲响应 $Z(k)$ 的自相关函数,并且由以下给出:

[0433]  $R_{ZZ}(k) := \int_{-\infty}^{\infty} Z(k) Z(k + \kappa) d\kappa$  (50)

[0434]  $k$ 与时间的映射如下映射。

[0435]  $k_n = k_0 + nG \Delta t$  (51)

[0436] 归一化相关性

[0437]  $\eta(NG\Delta t) := \frac{R_{NN}(k_0, k_0 + NG\Delta t)}{R_{NN}(k_0, k_0)} = \frac{R_{ZZ}(NG\Delta t)}{R_{ZZ}(0)}$  (52)

[0438] 测量基础样本点相关联的程度。在低SNR范围下,期望所有样本都具有高度相关性,并且因此建立一个下限:

$$[0439] \quad \eta_{\min} \leq \frac{R_{zz}(NG\Delta t)}{R_{zz}(0)} \quad (53)$$

[0440] 方程错误!参考源未找到. (50) 和错误!参考源未找到. (53) 提供窗口函数脉冲响应 $Z(k)$ 、梯度强度 $G$ 、样本间距 $\Delta t$ 、样本数量 $N$ 和相关下限 $\eta_{\min}$ 之间的限定关系。

[0441] 例如,假设窗口函数被定义为

$$[0442] \quad \zeta(x) = \Pi\left(\frac{x}{X}\right) \quad (54)$$

[0443] 其中 $\Pi(x)$ 是下面定义的标准所谓的矩形函数,并且 $X$ 是一个常数。

$$[0444] \quad \Pi(x) = \begin{cases} 0 & |x| > \frac{1}{2} \\ \frac{1}{2} & |x| = \frac{1}{2} \\ 1 & |x| < \frac{1}{2} \end{cases} \quad (55)$$

[0445] 脉冲函数 $Z(k)$ 由以下傅立叶变换给出

$$[0446] \quad Z(k) = |X| \frac{\sin(\pi Xk)}{\pi Xk} = |X| \text{sinc}(Xk) \quad (56)$$

[0447] 相应的归一化相关性函数 $\eta(k)$ 由以下给出:

$$[0448] \quad \eta(k) = \text{sinc}(Xk) \quad (57)$$

[0449] 限制相关性下限为 $\eta_{\min} = 0.95$ ,然后是(53),该条件引起

$$[0450] \quad \eta_{\min} \leq \text{sinc}(X \cdot N \cdot G \cdot \Delta t) \quad (58)$$

[0451] 这可以使用以下泰勒级数的前两项来近似:

$$[0452] \quad \frac{\sin(\theta)}{\theta} \approx 1 - \frac{\theta^2}{3!} \quad (59)$$

[0453] 其可以反向并施加于(58)以产生

$$[0454] \quad N \cdot G \cdot \Delta t \leq \frac{\sqrt{3!(1-\eta_{\min})}}{\pi X} \quad (60)$$

[0455] 其中现在明确地表达了梯度强度 $G$ 、样本间距 $\Delta t$ 和样本数量 $N$ 的乘积的上限。

[0456] 通常样本间距 $\Delta t$ 和样本数量 $N$ 由其他考虑因素确定。考虑到这些,则最大梯度水平由以下给出

$$[0457] \quad G \leq \frac{\sqrt{3!(1-\eta_{\min})}}{\pi X \cdot N \cdot \Delta t} \quad (61)$$

[0458] 对于在这种情况下非零梯度数据采集,只要梯度 $G$ 低于计算的上限,则采集的样本将具有定义的相关性水平。这个条件为了在此的目的被定义为“小梯度”水平。

[0459] 采样超过此限制将导致更低的样品相关性,并且因此具有更少的潜在采集后SNR增益。“更高”的梯度可以被定义为在这种条件下操作。梯度确定受多个参数影响,包括(1)选择影响脉冲响应中的“主瓣”形状(以及某种程度上,宽度)的窗口函数(例如矩形、图基

(Tukey)、汉明(Hamming)等), (2) 选择窗口范围(曲线域的范围越大, 脉冲响应中的“主瓣”越窄), (3) 可能产生自相关函数的脉冲响应, (4) 确定k空间中的有效宽度(在这个宽度内样品必须被包含在内)的期望的相关性水平, 以及(5) 采样率\*样本数量\*确定实际采样邻域大小的梯度大小(注意, 只要该数字由元素(4)中包含的数字限定, 则梯度仍处于“较低梯度水平”范围)。

[0460] 示例性实施例保持纹理波长与VOI采集轴的长度的恒定比率。当目标k值变化时, VOI采集轴的长度变化, 使得对应纹理波长与采集长度的比率保持恒定。这里的目的是保持采样的纹理“单元”的数量不变。以这种方式, 在k空间中的指定点处观察到的差异扩宽 $\Delta k$ 预计将来自除实际空间中的采样长度之外的源, 例如RF脉冲的有限宽度或梯度脉冲的边缘。

[0461] 基于MR的诊断技术可以组合。设计用于观察非常精细的组织结构的某些基于MR的技术提供的数据可能难以在某些病理学中解释, 因为它们仅提供对基础结构的间接测量。扩散加权成像和磁共振弹性成像(MRE)是两种这样的技术。这个临时文件的方法是一个直接的措施, 并且因此在许多情况下将提供更好的精细纹理的测量, 并且在一些情况下提供补充数据以增加诊断能力。组合采集技术可以提供纹理的更稳健的测量, 并且因此可以提供病理学的更稳健的测量。

[0462] 所披露的实施例可以与磁共振弹性成像(MRE)组合使用。当前, MRE的主要应用是诊断肝脏疾病以确定治疗反应、进展、活检需求等。虽然目标病理是纤维化发展, 但该技术通过测量组织硬度来对此间接测量。在许多情况下, 难以将纤维化发展与其他硬度诱导条件(如门静脉高压和炎症)区分开来。此外, 通常由肝脏受损导致的肝脏铁超负荷将导致低信号, 因此导致诱导机械波的可视化不足。

[0463] 披露的实施例可以提供肝脏中纤维化发展的直接测量, 并且因此将提供关于疾病进展或对于纤维化肝脏疾病的各种触发情况下的治疗的反应的另外数据。它在目标解剖结构内提供局部测量, 用于校准其他间接测量, 如MRE、DTI、DWI等。

[0464] 所披露的实施例可以与肿瘤中的扩散加权成像组合使用或者替代它们。以高准确度检测肿瘤边缘的能力将有助于精确的手术切除。可以沿着跨寻找血管生成脉管系统区域的边缘的肿瘤区域的选择的方向使用披露的实施例在VOI中采集数据。

[0465] 测量肿瘤内部以计量治疗反应的能力将有助于靶向干预。作为后者的一个实例, 黑素瘤肿瘤的免疫疗法治疗诱导了由于T细胞浸润导致的肿瘤肿胀, 这在结构MR扫描上看起来与恶性肿瘤生长相似。因此, 很难决定是否继续治疗。观察肿瘤内或肿瘤周围脉管系统状态的能力将能够判断生长是癌变还是由于免疫系统反应。披露的实施例还将提供当前使用的DTI测量的局部校准, 其通常难以解释。

[0466] 所披露的实施例可以用作肿瘤学中的骨退化措施。熟知的是放疗和/或化疗通常会损害骨健康。由癌症治疗引起的骨骼变化的测量值将有助于调整治疗并确定是否需要干预以保护骨健康。

[0467] 当前, 作为乳腺癌手术和治疗的后续, 患者通常被放入MR扫描仪中以对乳房组织进行成像。胸骨位于这类检查的视野范围内, 这使得可以轻松应用此方法的短附加事件来测量骨小梁的变化, 从而获得骨健康的测量。

[0468] 作为披露的肿瘤学实施例的潜在用途的另外实例, 所披露的实施例可用于测量和

量化响应于肿瘤形成和发展的乳腺导管生长的增生发展,或用于测量和量化肿瘤周围的脉管系统的血管生成生长至阶段发展、类型和治疗反应。乳房手术后的进行中的治疗通常涉及减少雌激素水平,进一步损害骨健康,并且因此,参考MR扫描进行骨骼监测是常见的;使用在此披露的方法将能够通过直接测量骨小梁结构来对骨健康进行稳健且详细的评估。

[0469] 所披露的实施例也与大数据和机器学习方案互补。所披露的方法补充了使用大量医学数据集合之间的比较以更多地了解疾病的趋势、增加个体患者和特定疾病的预测能力、以及注意各种群体的趋势。使用此文件与大数据/机器学习结合的方法的益处包括:

[0470] 来自披露的实施例的应用的输出测量可以在一群未知病理学上进行比较,例如,在跨目标k值的功率谱中的变化可以与同一群中股骨骨折的发生进行比较;可以测量皮质神经元束中的纹理功率分布,并且将其与在阿尔茨海默病的简易精神状态检查、脑萎缩的MR成像、或其他AD评估、或其他认知病理学方面的表现相关联;在肝脏中不同位置处的纹理功率分对比k值可以与肝脏疾病的其他推论进行比较,例如巨大群体中的活检、体检、血液测试、MR成像、或MRE;

[0471] 在大量群体中使用机器学习能够确定病理学中的指定生物标志物;

[0472] 在例如由所披露的实施例的方法提供的高SNR测量输入的情况下,使用大数据和机器学习进行有用的相关的能力变得远远更好;

[0473] 例如,使用机器学习可以指示疾病是否由在患病组织中的指定k值处强信号的出现来限定。

[0474] 在伴随着疾病发展的宏观病理之前,病理变化在受影响组织的细胞水平附近发生。例如,在骨疾病中,骨折通常是进行中的骨小梁单元逐渐变薄的下游效应。在软组织疾病,例如肝脏疾病中,纤维化结构在受影响的器官中长时间发展,最终导致肝硬化。而在神经学中,大脑中的组织纹理(在白质和灰质两者中)都会响应疾病发作和进展而发生变化。测量疾病早期阶段变化的能力(影响精细组织纹理的能力)将使得早期阶段诊断成为可能,从而使得早期治疗、靶向试验纳入的受试者以及治疗反应的灵敏监测成为可能。

[0475] 在此的实施例通过其提供伴随疾病发作和早期发展的组织纹理中的病理变化的临床稳健测量,实现了疾病的这种直接和敏感测量,提供了所需的诊断能力。

[0476] 所披露的方法的最有价值的特征之一是它可以与MRI中应用的大多数对比度方法结合使用。由于该方法导致与图像相反的纹理测量,所以它只需要在组织纹理元素之间具有对比度。这种对比度可以以许多方式产生,选择用于优化指定病理学中的组织对比度。由于其很大程度上不受受试者运动影响,组织纹理测量产生高空间分辨率。由于在此先前披露的方法的采集时间短,所以可以按各种顺序穿插图像采集来采集纹理数据。

[0477] 例如,在骨中(其实际上没有来自骨小梁元件本身的信号),标准的T1脉冲序列(其产生来自脂肪的高信号)提供骨与骨髓之间所需的高对比度。因此,当应用T1对比度时,采用在此方法的纹理测量可以在骨中产生高度灵敏度。T2对比度可用于突出流体以确定骨病变是否为裂解性或硬化性,因为可能在钙化骨周围残留少量脂肪以提供信号。T2加权成像具有许多应用,包括腹部病变成像、脑中沉积成像和心脏成像,因此与在此先前披露的方法结合使用能够突出显示这些器官/病理中的组织纹理。

[0478] 随着时间的推移,MRI造影剂的生成日益复杂。除了外源性造影剂(如钆),存在标准T1、T2、T2\*,质子密度反差,以及反转恢复序列。若干技术可以用于成像中的脂肪抑制。许

多新的对比技术(通常依赖于功能对比度)已经被开发出来以突出涉及病理学的不同组织。MR血管造影(一种可视化脉管系统和血流的方法)利用流动血液中的MR信号饱和度或诱导的相位对比度来评估血管密度和渗透性。BOLD(血氧水平依赖)对比度使用血液中的代谢变化来对活跃的大脑区域进行成像。扩散加权(DWI(扩散加权成像)和DTI(扩散张量成像)两者)用于评估疾病范围增加的病理,提供反映目标组织显微状态的信号。ASL(动脉自旋标记)通过大脑追踪磁性标记血液(内源性对比度)的扩散以评估病理学;灌注成像用于评估毛细血管中的血液微循环,这是功能性反应的另一种测量。在这两种对比度方案中,随着血流的时间过程,评估肿瘤附近脉管系统的状态,因为这是胶质瘤和其他肿瘤诊断的关键特征。存在于肿瘤内和肿瘤周围的血管数量比正常脑组织中的数量更高,并且它们倾向于具有更大的血液体积。高等级肿瘤还倾向于具有更高的血容量,并且细胞外基质大分子的退化和重塑导致血脑屏障完整性的损失,这被视为造影剂渗漏。这些措施可以捕获肿瘤血管生成的程度,这是肿瘤分级和预后的重要生物学标志物,特别是在胶质瘤中。在此披露的方法在信号对比度的峰值附近的应用将提供对血管的密度和大小的直接测量,从而提供对精细尺度脉管系统纹理的直接测量作为稳健地测量肿瘤内或其附近的血管生成的程度的相关数据。以这种方式组合起来,可以制定用于分期神经病理学(如中风和肿瘤)的病理性脉管系统发展的稳健测量。

[0479] 作为一个实例,扩散加权以其最简单的形式DWI使用水分子的随机布朗运动,以在MR成像中产生对比度。病理学(组织学)与扩散之间的相关性很复杂,但一般而言,密集的细胞组织表现出更低的扩散系数。大分子、纤维和膜等障碍物也会影响组织中的水扩散。水分子扩散模式因此可以揭示关于组织状态的微观细节。通过测量穿过组织区域的水扩散速率差异,可以产生反映局部病理的扩散速度图。扩散加权法在肿瘤表征、脉管系统分型、诊断/监测脑缺血等病理中特别有用。脑内缺血性梗塞、脓肿和某些肿瘤导致高度限制性扩散;囊肿和水肿对扩散的限制不大。

[0480] 扩散成像提出了数据解释的若干问题,其中最突出的是:1)长扩散梯度增加了回波时间TE,减少了SNR;2)所需的高扩散梯度导致扫描器中金属表面的涡流,这引起信号失真;3)低信号幅度需要使用相对大体素,一侧为2.5mm的量级,因此分辨率低;4)通过设计,序列对运动高度敏感,因此数据记录必须非常快;因此,通过平均来自多个采集的信号来提高SNR的能力是有限的。另外,由于至少需要六个不同的方向来确定分数各向异性(FA),所以运动灵敏度可能导致整个采集过程中的数据解释困难。5)扩散加权信号的解释并不直截了当。测量的扩散系数可能来自许多来源,因为控制组织中(特别是在大脑中)水扩散过程的确切机制尚不清楚。从关于自由扩散的障碍和限制的测量推断出的是基于关于潜在组织病理学的某些假设。这可以有多种形式,涉及细胞膜、细胞器、细胞间距、轴突密度、胶质密度、髓磷脂状态等。6)每个DWI体素代表平均值,标准体素大小在一侧上处于2至2.5mm的量级。为了解释体素内的平均扩散系数(ADC)的变化,做出某些假设,例如组织均匀性和结构类型引起扩散变化。

[0481] 在此披露的方法需要在单个VOI内或在一个TR内的多个交错VOI内采集。在不使用空间编码梯度的情况下采集数据以形成图像。这显著缩短了采集时间,并组合k空间中的狭窄目标采集,使得足够快地采集必要数据以提供对受试者运动的免疫性。虽然可以在研究中的解剖结构上绘制单个体积采集的多个测量值,但每个测量值都可以在单个体积内快速

采集。这种单个体积技术可确保高SNR,因为在设定运动效果之前,有时间重复测量每个目标k值;跨单一TR采集数据时,VOI随着受试者运动而运动。采集数据的重复次数和k值的数量/范围受限于保持采集足够快以提供必要的运动免疫力的要求。

[0482] 标准DWI的高运动灵敏度(事实上它是一种间接或推断的措施)以及其低SNR使其不像临床设置中希望的那样是稳健测量。当使用扩散对比度时,在此披露的用于数据采集的实施例的使用可以缓解运动问题,因为虽然回波时间仍然很长,但是数据采集足够快以至于信号的运动模糊被最小化。此外,依赖于例如T1或T2加权的对比度,在扫描期间可以通过所披露的方法采集另外的数据。标准DWI图像、通过在此披露的方法的扩散加权采集以及通过使用对比度的那些方法采集的数据都可以被输入到机器学习算法中,以确定测量之间的相关性并且将所有三种测量与病理数据和结果相关联。虽然与结果数据的相关性需要花费时间,但它将提供对披露的实施例的能力的最佳评估。两种可能的方式来组合披露的实施例与对比度机制,例如扩散加权法,它除了改变脉冲序列的要素的时序,还添加额外的RF和/或梯度脉冲;1)例如,单一体素中,或通过体素映射的区域中(然后该区域被使用具有任何其他标准对比度加权的披露的实施例获得的纹理测量叠加)采集例如扩散加权强度,或2)使用新颖对比度机制,例如扩散加权法,来提供用于使用披露的实施例的纹理测量的采集的对比度。可以在单一VOI中,或再次在跨组织的区域的VOI中,完成这种采集。

[0483] 由于回声时间长且对患者运动敏感,大多数扩散加权是使用快速回声平面成像脉冲序列完成的,以提供相对较快的数据采集。然而,化学位移伪影通过单次EPI突出显示(大约10个像素的位移)。

[0484] 此外,由于通过脂肪的水分运动并不多,导致可以隐藏病灶的明亮的DWI信号,脂肪抑制通常被用作DWI数据采集的一部分。

[0485] 在随后更详细描述在此披露的方法的一个实施例中,在 $180^\circ$ 梯度的任一侧使用破碎梯度以消除在 $180^\circ$ 脉冲期间产生的噪声信号的聚焦。用扩散加权梯度代替这些破碎梯度,允许采集扩散加权信号连同随后的受限k值信号二者。因此,扩散加权将是VOI中的一种测量。

[0486] 在高度取向的组织(例如神经和白质束)中的DTI(扩散张量成像),扩散优先沿一个方向发生,与跨越轨迹取向的扩散相比,远远更倾向于沿神经/轴突束的扩散。组织中的方向性或各向异性的程度是病理学的指标,因为许多神经病症会降低神经结构的排序,例如皮质神经元的微柱排列,或者通过形成脑中白质束的轴突的脱髓鞘导致排序退化。在各向异性扩散中,扩散常数的值随方向而变化。由于这种各向异性是病理学进展的测量值,因此可以使用多方向的扩散常数的测量来产生由组织结构产生的“分数各向异性”,并因此提供病理学进展的测量值。在实践中,至少有六个非共线梯度用于测量分数各向异性,导致对称的 $9 \times 9$ 矩阵,即“扩散张量”,其特征值产生3个正交方向上的主要扩散轴。

[0487] 除了使用扩散的各向异性来诊断和监测大脑中的病理学之外,映射在大脑中的扩散张量可以用于描绘白质束的路径。这就是所谓的纤维束成像。在此披露的方法的可能应用是使用标准T1或T2对比度、或使用披露的实施例结合扩散加权来测量受多发性硬化症(MS)影响的白质束中的纹理,以确定具有DTI采集的机器学习的相关输入的测量的各向异性。

[0488] 在此披露的方法提供了使用可应用于被检查的具体组织纹理的对比度来获得组

织纹理的能力。使用任何一种先前描述的机制来应用对比度,该机制增强被测量的多相生物样品中的组分组织类型之间的对比度。如随后更详细描述,对比度机制及其应用可发生在NMR诱导脉冲序列内的不同位置处。使用例如关于图3和图8描述的脉冲序列,采用多个时变射频信号和所施加的梯度选择性地激发感兴趣的体积(VOI)。施加一个编码梯度脉冲(还如先前关于图3和图8所描述)以诱导相位卷绕来产生用于指定k值和取向的一种空间编码,该指定k值基于VOI内组织的预期纹理确定。启动时变系列采集梯度以产生通过k值编码的3D k空间的时变轨迹,如先前关于例如图8、11、16或18所述,其中k值集是产生VOI图像所需的子集。同时记录用指定k值编码的NMR RF信号的多个连续样本。然后对所记录的NMR信号样本进行后处理以产生由轨迹确定的集合中的k值的信号对比k值的数据集。

[0489] 用于在此方法的应用的第一组织是骨。虽然对生活质量的影 响是巨大的,但对于骨折可能性的灵敏度评估还没有准确并且非侵入性的方法。当前的黄金标准测量DEXA(依赖X射线吸收)测量骨的面积密度。预测骨折的骨强度的主要确定因素是骨小梁微构筑,其是当前尚未在体内获得的测量。披露的实施例实现了这种测量。

[0490] 由于若干种因素(包括疾病、癌症治疗、饮食失调和衰老/生活方式),骨退化发生。随着骨中的骨小梁结构的侵蚀,三种主要的形态测量数据(骨小梁单元厚度TbTh、骨小梁细胞重复间距TbSp和骨小梁数量TbN(这是一个多余的数字,可以从TbSp和TbTh确定))不同。TbTh随骨退化而不断减少。最终,随着骨小梁单元或支柱断裂,TbSp的局部值存在不连续。随着时间的推移,骨各向异性地退化,各向异性在很大程度上受到承载应力的影响。随着骨疾病的进展,TbSp沿着主要承重方向增加的速度比它沿着此方向的垂直方向增加更快,这两种测量之间的差异是骨退化的标志物。除了骨形态测量学的发展中的各向异性之外,由于骨小梁支柱变薄至它们断裂的点,骨小梁间距TbSp的测量值的可变性增加,导致TbSp测量值的不连续性。

[0491] 由于测量所需的空 间分辨率,骨健康的最确定的测量值是骨小梁单元的厚度,其当前不可能直接在体内测量。

[0492] 披露的实施例使得该测量能够降至几十微米(因为该方法提供了测量变薄小梁中的TbTh所需的分辨率),接近然后可以测量TbSp中的突然不连续性的范围,以评估进一步的退化。由于骨小梁单元破裂,当骨小梁薄到断裂点,用来增加TbSp的突然偏移应该在信号分布对比k值中可见。另外,TbSp的各向异性的程度可以用作骨折可能性的相关性测量。可以使用披露的实施例通过将VOI定位在目标骨区域内来采集数据,采集单一TR内或跨越多个TR内的数据,以在由TbTh和TbSp跨越的k值的相关范围内进行采集。在一个TR内快速采集的数据可以被平均以改进SNR,唯一的要求是数据是从相似的骨组织采集的。

[0493] 必要的对比度是在骨与骨髓之间。T1加权提供骨髓中的高信号,骨提供可忽略的MR信号。可替代地,可以使用导致T1对比度增强的IR序列。已经使用扩散加权来完成一些工作以对骨成像,这在是一种在使用披露的实施例时可能的对比机制。

[0494] 在健康骨中,TbSp和TbTh在幅度上比它们在患病骨中更接近。这可以通过比较健康骨的图像(图22A)与具有高度骨质疏松骨的图像(图22B),在图22A和22B中看出。这种关系的确切形式有所不同,例如,这两种形态参数在病理学中的在脊柱中的差异比在髌中高。这两种形态参数的测量差异越来越大,这为疾病发展提供了标志物。

[0495] 由于这两种测量的分离越来越明显,测量骨质疏松骨中的TbSp和TbTh涉及在k空

间的两个空间分离区域采集信号数据。在健康骨中,如果使用梯度来选择k空间中的区域,则有可能在一些骨骼区域中,定义涵盖信号对比k值的分布中的TbTh和TbSp两者的区域。随着骨病的进展,TbSp的测量值的变化变得更宽,同时TbTh的百分比变化也变得更宽;另外,随着疾病进展,TbSp变大(更宽的间距),并且TbTh变窄。因此,这些分布中的每一个的中心随病变的增加而逐渐分离。使用梯度开启或梯度关闭采集、通过梯度高度或VOI窗口、或两者的组合扩展,可以确定这些分布的一般形状。可以实时使用这些扩展的分布来确定k空间的区域以在连续的TR中更精细地采样。

[0496] 根据需要,可以使用每个TR内的多个交错VOI来采集数据。该方法允许确定骨区域内指定k值处信号的可变性。采集自不同VOI的数据可以被映射,值/颜色/图标值/颜色/图标被分配到分布中的信号或峰值k值,或分配到分别与TbTh的峰位置和TbSp的峰位置相关的k值之间的差值。在示例性应用中,由时变梯度建立的具体k值和k值集可以涵盖从0.01mm至5mm的TbSp和TbTh的范围。

[0497] 在此披露的方法可以应用在用例如常规的T1、T2或质子密度对比度或流动或扩散对比度MR成像来鉴定的骨病变的位置内部和周围,以评估该区域中的骨小梁的状态。这里感兴趣的是确定病变类型;是指示糜烂型肿瘤的病变,或者是骨折周围的炎症/退化骨的区域中的病变。一些病变是危险且糜烂型的肿瘤,一些病变是良性的。通过披露的实施例在病变区域中的多个VOI中采集数据将能够确定骨小梁结构是否在附近退化,以及退化在空间上和时间上如何进展。通过将病变的MR成像输入机器学习算法并将它们与TbTh、TbSp、TbN、各向异性 and 测量可变性的骨小梁数据相关联,可以得到进一步的生物标志物。通过这种新颖的方法,MR成像的诊断内容可以得到改进,因为图像上病变的外观可以与特定的骨病理程度相关联。

[0498] T2对比度可以与披露的实施例结合使用以突出肿瘤性骨病变中的流体,以将其分类为裂解性的或硬化性的。在这种病理学中,可能在钙化骨周围残留少量脂肪/骨髓以提供信号。在肿瘤性骨病变中,通常存在流体混合物,并且在各种炎症状态下存在骨髓混合物。为了从硬骨外部产生信号,可以使用质子密度。可替代地,扩散加权将基于水分子在流体浸润的骨髓相中的扩散而返回信号。

[0499] 使用披露的实施例来采集骨中的信号对比k值数据,应用上文披露的各种方法,产生用于评估骨健康的若干生物标志物。测量骨中不同位置处的多个VOI中的TbSp、TbTh和TbN,并且具有纹理编码梯度的不同取向,得到关于形态测量参数的幅度和变化的信息、它们相对于骨的承载轴的方向的变化、以及局部和整个更大的骨区域的测量的可变性。例如,虽然在局部晚期疾病中一个取向上TbTh的测量将清楚地反映病理学,但通过组合所采集的数据的总和,可以得到更敏感的骨健康标志物。

[0500] 然而,相关数据是特征/生物标志物开发或提取所必需的。骨折可能性的最高含量预测值是骨折历史。骨活检也非常敏感的,但由于它是一种高度侵袭性的生物标志物,所以这种手术很少见。虽然DEXA是当前骨健康的黄金标准,但它测量骨面积密度,并且对骨小梁构筑不敏感;因此,它至多是骨折可能性的普通预测。但是,对于足够大的样本,此测量标准可以为诊断定义提供增加的相关性。总之,DEXA数据和患者骨折历史提供高水平的学习框架,用于与通过披露的实施例得到的整个输出数据进行关联,从而能够根据披露的实施例定义敏感的诊断工具。

[0501] 机器学习算法不是尝试通过个体比较从采集的数据中推导出生物标志物以寻找特征提取,而是将提供多次测量之间最好的相关性数据,并且当以非监督模式使用时,可以进行比较,以提取来自用于生物标志物开发的数据的特征。

[0502] 此外,除了TbTh、各向异性数据和TbSp测量及其方差之间的相关性之外,来自受试者的骨折数据也将使用机器学习算法来与这些测量值相关联,从而开发骨折可能性的标志物。通过将信号输入机器学习算法并将其与例如来自相同患者的骨折发生数据、DEXA测量或骨活检报告数据相关联,可从信号对比k值数据直接得到生物标志物。

[0503] 受到纤维化侵袭的肝组织或其他组织提供了使用披露的实施例的第二个实例。尽管肝脏疾病的潜在原因复杂且多变,但该病的突出特征是肝脏内纤维化沉积的发展。疾病的发作和进展主要表现为蛋白质沉积(主要是胶原纤维)在肝脏结构上的不断增加的积聚。虽然纤维化发展可以在短期内促进愈合,但如果不治疗该疾病,愈合反应本身成为一个问题,蛋白质物质的过量会阻碍器官的正常运作。在肝脏疾病的情况下,这个过程(不加控制)会导致肝硬化,并伴随癌症和/或肝功能衰竭。出于这个原因,在一系列管理选项可用时,尽早诊断肝脏疾病是最佳选择。使用披露的实施例评估对肝组织的疾病诱导的病理变化将提供低成本、非侵入性、快速附加至常规MR检查(其将被要求检查肝脏健康)。虽然这里关注肝纤维化,但披露的实施例的病理学和应用与一系列以纤维化侵入为特征的疾病类似。这些疾病的部分列表:心脏纤维化、囊性纤维化、特发性肺纤维化、胰腺炎、肾脏疾病。另外,病理学,如前列腺疾病,会因响应疾病进展而失去蛋白质沉积。虽然机制是相反的,但诊断和监测所需的组织纹理评估是相同的。

[0504] 虽然活检是当前肝脏疾病诊断的黄金标准,但器官内的采样误差、显著的读取误差和不可忽略的发病率、以及甚至死亡率,使得这不是一个最佳诊断。为了充分统计,鉴于肝脏内纤维化发展的高空间可变性,将需要许多样品;然而,由于活检技术的高度侵入性,只能采集少量样品。

[0505] 虽然所需要的是对纤维化进展的准确评估,但除了病理学之外,当前无法直接测量。等到肝脏疾病通过肝功能检查、超声波或MR成像可诊断时,它已经到非常晚期了。我们需要的是—种诊断方法,可以在早期阶段(当疾病仍然可逆时)追踪疾病的发展。应用披露的实施例在测量纤维化结构时提供直接并且非侵入性的测量,实现多样本、纵向监测疾病的发作、进展和对治疗的反应。

[0506] 在肝脏中,与其他纤维化疾病—样,胶原蛋白在器官内以特定模式积聚,“装饰”基础结构元素。肝组织由以下组成:多个相邻的单位、或“小叶”(其结构由中心静脉描绘)和门静脉(在其周围形成六边形图像)(见下图)。因此,在健康的肝脏(没有纤维化发展=F0阶段)中,将出现在组织纹理特征尺寸的信号分布中的突出尺寸由这些元件之间的间距(大约0.5mm至0.7mm的范围)产生。随着疾病发作,纤维化发展从门脉三联管开始、然后进展、最终形成连接门脉三联管至中央静脉的桥(阶段F1至F3)。这些桥扩大并聚结,形成纤维化沉积包围的再生组织岛。在这个过程中,组织纹理中的血管到血管结构间距逐渐被小叶到小叶间距所取代(阶段F3到F4)。因此,疾病进展的明确标志物是纹理波长从更短波长到更长波长(k值减少)的分布变化,该变化从约0.5mm到约2mm,并且通常更长。随着胶原响应正在发生的疾病积累在小叶表面,并且甚至小叶内肝细胞变得被装饰,小叶本身成为主要纹理特征,并且小叶间重复分隔k空间中的功率分布中的突出重复宽度。这种变化在疾病进展过程

中逐渐发生,将纹理波长(反k值)的功率密度从健康范围转移出到大约2-3mm特征尺寸。参与这种纹理波长转换的突出纹理特征在组织学研究中是熟知的。

[0507] 为了在早期阶段诊断肝脏疾病,可以使用披露的实施例追踪信号,信号为k值的函数(从预期健康肝脏到指示疾病发作和进展的更长波长(更低k值))。在沿疾病进展和对治疗反应的弧的具体时间点的这种测量可以通过以下来做:在期望范围的纹理波长上采集单个k值处的连续样本,或可替代地,在数据采集期间可以施加梯度以跨越k空间中的期望范围。也可以使这两种采集方法的混合组合。

[0508] 使用内源性或外源性对比可以实现装饰各种肝脏结构的胶原蛋白与基础组织之间的对比:由于纤维化结构中的大的水含量,在标准T1成像中来自纤维化的信号是黑暗的,并且在T2成像中可以是明亮的。使用Gd造影剂缩短了T1,使得在T1加权时,纤维化对比背景组织显示出明亮。更高的对比度促进更加稳健的测量。然而,尽管这些对比度机制提供了纤维化和基础组织之间的对比度,但是标准MR成像不能够有足够的分辨率来辨别各种肝脏结构上的纤维化发展模式,这是早期疾病的特征。即使在使用屏气成像或呼吸触发时,患者运动也会模糊图像。使用标准的MR成像,肝脏疾病只能在肝脏可能受到不可逆转损伤的更晚期进行评估。虽然晚期疾病是可诊断的,但治疗理由和反应监测需要的是早期诊断。

[0509] 除了常规的T1和T2对比度外,在有或没有造影剂的情况下,不同基于MR成像的技术已被用于评估肝纤维化。MRE(磁共振弹性成像)、扩散加权成像(DWI)和MR灌注成像可以产生一些关于肝脏疾病的信息,虽然它们在疾病的早期阶段都不能进行稳健的诊断。它们的一个主要困难是它们依赖于纤维化发展的替代标志物。MRE依赖于硬度测量,灌注成像测量血液灌注参数,DWI(扩散加权成像)测量肝脏组织中水的ADC(表观扩散系数)。除了纤维化发展之外,这些参数均响应许多因素而变化,例如炎症、门静脉高压、脂肪变性、水肿、铁超负荷、和肝灌注改变。当前,没有直接的方法来测量早期疾病的纤维化发展。通过使用标准的MR对比度方法提供在与测量纤维化发展相关的k值处实现稳健的分辨率的能力,披露的实施例能够评估早期肝脏疾病中的疾病状态。

[0510] 使其具有新颖性的披露的实施例的特征之一是其可以与大多数对比度机制结合使用。该方法的一个应用是将其与扩散加权结合使用,使用扩散加权对比度(参见下图23),但是仅在早期疾病中的纤维化沉积的k值范围内而不是在标准的DWI中采集的整个图像中采集信号。通过使用用于信号采集的披露的实施例,与用扩散加权MR成像可能实现的相比,用远远更精细的空间分辨率采集数据。被测量的纹理在实际纤维团块之间的纤维装饰结构的尺度上,而不是由部分体积成像所影响的平均测量值。纤维化沉积减少了水的扩散系数,在纤维化区域中更低的ADC(表观扩散系数)使得信号比周围组织明亮。通过结合披露的实施例使用扩散加权,获得的结构信号将测量高度局部化的水扩散。因此,随着小叶单位从没有描绘边界变换为六边形边界的胶原蛋白装饰,并且然后填充整个小叶,边界处的水扩散将会受到阻碍,从而增加扩散加权信号强度。随着病理学的增加,然后通过使用扩散对比度可以获得纹理标志。定位扩散加权梯度的两种方法在图24和25中示出。所示出的用于选择k的期望的VOI和初始相位卷绕的脉冲序列如图3所述,并且与在图24和25中一致地编号。图24示出了扩散加权梯度2402、2404的定位,在第二180°切片选择脉冲的任一侧上,而在图25中示出了扩散加权梯度2502、2504位于第一180°切片选择脉冲之前并位于第二180°切片选择脉冲之后,以便为相同的TE提供比当将该对放置在最后180°切片选择脉冲的任一侧时可

用的更多的扩散时间。

[0511] 关于图24和25描述的整合脉冲序列可以用沿着多个轴线施加的扩散梯度重复,类似于DTI(扩散张量成像)。然后输出数据集将允许扩散张量的发展,实现FA(分数各向异性)的确定,其是反映细胞水平变化的组织中的水流途径的反射。

[0512] 还可以使用在此披露的方法结合对比度(例如T1或T2加权),在有或没有外源性试剂(例如Gd)的情况下评估纤维化纹理发展。通过使用实际空间和k空间两者的局部采样,在此披露的方法使得能够在必要的k值处快速采集信号,使得能够对肝脏中指定位置处的病理组织纹理进行稳健评估,来提供存在于该位置的纹理频率的测量值,免受限制当前MR成像方法的受试者运动诱发的模糊。使用在此披露的方法,呼吸运动的问题通过采集必要数据的速度而避免。为了对肝脏内的病理学可变性进行采样,VOI 2602a-2602d可以定位在肝脏中的不同位置,如图26所表示,在一个TR内使用交错采集,或者在分开的多个TR中进行测量。通过使用在此披露的方法,在指定k值或k值范围内的整个数据采集中,在每个限定的VOI内保持纹理相干性,以便通过信号平均来实现SNR最大化。如果需要,可以在相同位置处的随后TR中进行重复采样,以获得该位置处纤维化侵入程度的平均测量值,用于评估疾病进展阶段。在肝脏疾病中的纤维化发展的所有不同的基于MR的测量可以与跨一个群体的基于血液的活检、MRE、体检数据组合,使用机器学习来关联数据,用于在此的实施例的生物标志物开发,以便纹理测量,连同以施加至用于特征提取的纹理数据的非监督模式使用机器学习,用于生物标志物开发。

[0513] 虽然这里已经详细地描述了对肝脏疾病的应用,但是通过披露的实施例能够评估其他纤维化疾病。纤维化发展是肺部疾病(例如囊性纤维化、特发性肺纤维化)、心肌纤维化、肌肉纤维化、胰腺纤维化和肾脏疾病的特点。另外,如前所述,一些疾病如前列腺疾病会诱导蛋白质沉积的减少。

[0514] 肺部疾病所采取的大量形式阻碍肺部疾病诊断,每一形式伴随不同基本病因、预后、和需要的疗法。特发性肺纤维化(IPF)是肺的慢性的、必然致死疾病,其特征在于肺功能的逐步下降。在肺泡之间的肺间质空间中的肺的瘢痕化和纤维化组织的形成是与疾病发展相关的原发性损伤。还可以影响外周气道和血管。当前诊断是通过排除其他病变、肺功能测试、应激测试、血气分析、患者病史,结合使用分辨率计算机断层扫描(HRCT)进行成像。可以用肺活检确认IPF诊断,但是组织学显示从一个区域到下一个区域的惊人变化导致高采样误差。此外,活检是高度侵入性程序,如果需要多个样本,组织侵害是复杂的。

[0515] 据信IPF是由肺泡上皮细胞的复性伤害引起的异常伤口愈合过程的结果。这触发了导致肺间隙中胶原蛋白的异常并且过量的沉积,形成“磨砂玻璃”的袋,纤维化组织形成,与肺泡退化相关。最小的炎症是病理学的定义特征,将它与COPD区分。

[0516] 在组织学上,IPF特征在于存在不同比例的间质炎症、成纤维细胞灶、以及建立的纤维化和蜂窝裂,都与正常肺实质的区域共存。这一异质性使得通过活检的诊断是有问题的。IPF的特征性高分辨率CT(HRCT)发现包括纹理变化(包括蜂窝裂),以及构筑失真,主要涉及肺外周和肺下叶。在大约50%情况下,HRCT扫描足以允许IPF的置信诊断,避免了肺活检。在剩余50%的患者中,HRCT发现是相对非特异性的,并且会模拟其他间质性肺疾病的那些。Souza等人,“Idiopathic Pulmonary Fibrosis:Spectrum of High-Resolution CT Findings[特发性肺纤维化:高分辨率CT发现的谱]”,American Journal of Radiology[美

国放射学杂志],2005年12月。

[0517] IPF的更早诊断是用于改进这一进展性疾病的长期临床结果的先决条件。当早期治疗时,与其他形式的间质性肺炎相比,IPF具有更好的结果。特发性间质性肺炎会采用IPF的形式,或可以在若干其他形式的肺炎下分类,具有不同表现和预测。需要主要诊断来在IPF和这些其他形式的肺部疾病之间区分肺部疾病。更敏感的成像肺部的病理学的能力将实现更早的诊断,连同随后的疗法监测。但是,可获得自计算机断层扫描的分辨率是有限的。在一个单次屏气期间的均匀采集受到心脏搏动运动和对屏气的不顺应性的严重影响。

[0518] 最近MRI已经成为肺部成像的临床工具。随着实现可调谐的组织对比度,以及获得功能信息的能力,它是一种非侵入性的测量,允许多次和重复的测量。在儿科成像、孕妇患者的情况下,或出于研究目的,不需要电离辐射使得MRI是优选的模式。

[0519] 然而,肺实质的物理特性与组织,例如肝或脑的物理特性非常不同。组织的低密度,以及组织和空气之间的灵敏度差异,分别导致非常低地的信号并且导致快速相移。这一相移,由在肺实质的边缘处的高度不均匀局部磁场引起,导致在1.5T下, $T2^*$ 值短至2msec或更小。因此,在使用中的脉冲序列依赖GE(梯度回波)重聚焦,以实现短TE值。然而,短 $T2^*$ 还允许短暂的信号采集。虽然这从分辨率的角度看是好的,但是记录的信号是低的,使得肺实质的MRI是高度挑战性的。

[0520] CT不能解析在患病肺组织的成像上出现的磨砂玻璃区域的基础结构。

[0521] 病理学的清楚指示是具有模糊的、斑驳的外观的肺内的区域的外观,通常称为“磨砂玻璃”病理学。在一些类型的肺部疾病中,在通用术语COPD下,肺组织中此模式的外观与炎症相关。在IPF中,它与肺泡的纤维化的发展相关。虽然磨砂玻璃区域的成像中微观外观下的精细组织纹理会有助于区分不同形式的病理学,并且有助于设置疗法,但是MRI和CT都不能提供必要的分辨率。然而,可以使用披露的实施例进行此区分。

[0522] 在微观尺度上,与肺部疾病中的炎症相关的组织变化在浑浊片内是相对均匀的,显示在亚mm尺度上没有空间纹理。然而,IPF,是通常与炎症最小相关地发生的疾病表现,在微观尺度上展示了斑驳的纹理标志,具有在0.5mm-1mm级别上的重复。虽然来自引起此纹理的纤维化胶原蛋白发展的信号是低的,但是包含流体的胶原蛋白和主要是肺泡的非常低密度的下方肺组织之间的对比度使得能够成像。因此,作为检查工作的一部分,披露的实施例可以用作显微镜来揭示肺内的宏观揭示的病理性区域下的精细纹理标志。

[0523] 作为用于确定肺部疾病的非侵入性的测量,披露的实施例将在通过成像无法实现的尺度上提供数据。经由AI/机器学习算法与有当前诊断措施—肺功能测试、应激测试、血气分析、患者病史、成像以及活检(如果施加的话)的组合,将实现来自披露的实施例的生物标志物提取,并且在数据集中镶嵌的不同纹理标志的校准。

[0524] 使用披露的实施例的健康肺泡的测量将是困难的,这是由于以下事实:肺泡壁是在 $10\mu\text{m}$ 的级别,肺泡的中心不产生信号,并且在气壁界面处的灵敏度差异将导致非常快速的相移。然而,当AI/机器学习算法如上用于优化数据解释,存在以下明显的机会:披露的实施例可以用于直接测量肺泡,以及疾病进展中固有的纹理变化。

[0525] 此外,为了肺癌的诊断,披露的实施例可以评估怀疑恶性的肺结节附近的脉管系统的状态。当前使用CT来评估高风险群体中的肺结节,已经在最近的分析中发现它具有超过97%的假阳性率,导致不必要的随访程序和关注。Castellino,“Lung Cancer

Screening—Benefits Few, May Harm Many [肺癌筛选—益处几乎没有, 伤害会很多]”, Medscape [医景] 2017年1月30日。

[0526] 虽然在自由呼吸期间肺显著运动, 并且甚至与可以区分疾病形式的非常精细的纹理特征相比, 屏气运动是很大的, 但是一旦限定了VOI, 披露的实施例不受此运动影响。将用披露的实施例的数据采集的速度 (<1分钟) 与在自由呼吸模式下运行方法的能力组合, 使得程序易于并入标准MR肺扫描中。Wild等人, “MRI of the lung [肺的MRI]” (1/3), Insights in Imaging [成像中的见解] 2012。

[0527] 在无数形式的肺部疾病表现并且需要区分它们从而确定适当的疗法并且监测应答的情况下, 需要关于病理学的更多信息。虽然存在若干症状水平测试, 医学高度加权了跨CT和MR成像的可变性。然而, 在微观水平观察组织变化 (疾病发作的最早预兆) 的能力到目前为止尚不可用。使用披露的实施例提供了这种能力。

[0528] 为了获得来自这一测量的最多信息, 通过当前方法获得的诊断信息可以通过在机器学习算法中并入此数据连同用披露的实施例获得的数据而用作训练集。肺功能、应激测试、成像、血气分析、患者病史、和活检的测量都是适合的候选, 虽然学习集的主要驱动要素是当与新数据相关联时的疾病结果。

[0529] 衰竭的心脏的最常见组织学特征之一是心肌纤维化, 心肌被纤维结缔组织扩散替代或侵入。此纤维化发展导致壁硬化、减小的收缩性、和受损的整体心脏表现, 是与几乎所有形式的心脏病相关的显著整体性健康问题。心脏成纤维细胞 (心脏中的必需细胞类型) 负责健康细胞外基质。然而, 损伤时, 这些细胞转化为肌成纤维细胞表型并且促成心脏纤维化, 在心肌的间质空间中产生结缔组织的过量的沉积。已经显示, 纤维化是不利心脏结果的主要独立预测因素。然而, 缺乏准确的临床工具来精确地将患有心脏病的患者分型。

[0530] 可以通过活检和染色技术来进行心脏纤维化的评估。然而, 活检是高度侵入性的, 采样误差限制了其灵敏度, 并且整个左心室不能采样, 因此限制了准确的临床病理学评估。

[0531] 在最近十年, 对于具有受损心脏功能的患者的非侵入性成像而言, 心脏磁共振 (CMR) 的使用已经不断增加。当前使用的两种主要方法是晚期钆增强 (LGE) MR和T1映射, 也基于Gd造影剂。

[0532] 心肌纤维化的LGE是基于由心肌纤维化组织内减小的毛细血管密度引起的Gd的延长洗脱。在纤维化组织内钆浓度的增加引起T1缩短, 这在基于常规反转恢复梯度回波序列的CMR图像中表现为明亮的信号强度。这提供了纤维化心肌和正常心肌之间的区别。

[0533] 在多位点临床使用中, LGE具有绝对信号水平问题。其用于绝对定量的准确度是有限的, 这也是由于对于图像设置 (例如强度阈值) 的过度灵敏度。虽然当前LGE CMR是测量心肌替代纤维化的最准确方法, 但是其灵敏度对于评估扩散间质纤维化而言是有限的。

[0534] 纤维化发展的第二MRI测量是基于由组织中的水分子的分子环境中的变化引起的后Gd造影剂T1弛豫时间方面的变化。与正常心肌的那些值相比, 疤痕化心肌的造影剂后T1值显著更短, 这是由于在纤维化组织中钆造影剂的保留。因此, T1映射可以准确区分病理纤维化与正常心肌, 并且可以量化纤维化发展。T1弛豫时间在组织类型之间显著变化, 而且也在相同组织内显著变化, 这取决于其病理生理学状态, 即在研究的组织中是否存在炎症、水肿、或纤维化。因此, 跨区域的T1的映射提供了关于病理学的空间分布的信息。目标组织的特定的特性决定了由钆造影剂诱导的T1缩短的水平, 这在信号强度方面产生了特定的差

异。

[0535] 然而,虽然心肌纤维化的造影剂后T1值与正常心肌的值显著不同,但是T1分布会是显著分散的,并且这限制了其对于具有较不严重的纤维化的疾病状态的灵敏度。

[0536] 虽然迄今为止临床数据是稀少的,但是T1映射与CMR-LGE的组合应用可以有助于提供心肌组织的健康的更精确评估,并且有助于将患者群体中的心血管风险分层,在严重心脏功能障碍的发作之前检测亚临床心肌变化。但是这些技术的缺点与最近的由于在脑中的保留而导致的注射Gd的沉默组合,使得在心肌纤维化的评估中本专利方法的潜在作用是及时的。披露的实施例可以提供精细组织表征,这将有助于改进治疗策略,并且实现它们效果的直接监测,由此改进临床结果。这样增强的测量将帮助寻找远远更需要的疗法。

[0537] 此外,使用MRI对早期心脏病中的心脏纤维化的量的空间分辨率受测量时间内心脏搏动的严重妨碍。因为运动与高斯噪声不同,是一种非线性效应,它不能平均消除—必须有充分的信号水平以允许在对电子降噪进行平均之前再配准。需要能够评估从发作到晚期病变的心脏纤维化发展的整个范围内的纹理变化的一种更敏感(更高SNR)的非侵入性技术,以能够诊断和监测治疗反应。披露的实施例提供了这种能力。Travers等人,“Cardiac fibrosis—the fibroblast awakens[心脏纤维化—成纤维细胞唤醒]”,*Circulation Research*[循环研究],2016年3月;Brønnum和Kalluri,“Cardiac fibrosis:cellular and molecular determinants[心脏纤维化:细胞和分子决定因素]”,*Muscle*[肌肉],卷1的29章;Konduracka等人,“Diabetes-specific cardiomyopathy in type 1 diabetes mellitus:no evidence for its occurrence in the era of intensive insulin therapy[糖尿病-1型糖尿病中的特定心肌病:对于其在强化胰岛素疗法的时代中的出现没有证据]”.*European Heart J.*[欧洲心脏杂志]2007;Mewton等人,Assessment of myocardial fibrosis with cardiac magnetic resonance:[用心脏磁共振评估心肌纤维化:],*Journal of the American College of Radiology*[美国放射学院杂志],2011年2月。

[0538] 心脏的MRI实现了多次并且重复的测量,用来追踪治疗反应。相关形态学信息,例如心肌的壁厚、水肿、瘢痕化,以及灌注(例如在休息时和在应激期间),都是健康的宏观测量。用来获得这些测量的基本成像方案,例如LGE和T1映射,已经有助于建立CMR。然而,从当前诊断中丢失的图是用来追踪宏观水平下病理性变化的发作和进展(特别是心脏内的纤维化的发展)的能力。

[0539] 为了提供用于心脏病的远远更强的诊断,可以组合来自两种技术的数据集。使用披露的实施例将允许直接测量精细纹理标志。虽然它可以结合T1衰减/Gd注射测量使用,但是为消除使用Gd的最近推动可以利用内源性对比度,例如需要的话T1、IR、和扩散加权。T1映射数据(再次使用Gd或内源性对比度)可以与定位以覆盖与映射的相同的区域的多个VOI中采集的纹理测量进行比较。作为交错的序列的两种技术的应用将确保在相同组织位置处采集两个测量。以这种方式,通过披露的实施例采集的纹理信号可以与T1映射进行比较,实现直接纹理测量和分子环境的确定,两个测量提供了病理纤维化发展的水平的评估。来自两个技术的数据,连同来自体检、胶原蛋白源血清肽的血清浓度、以及超声心动图的定量分析的的心脏功能的其他测量可以一起输入机器学习算法中,提供疾病进展和治疗结果的远远更清楚的评估。

[0540] 基于Gd的LGE可以提供病理发展的第三层评估。为了与其他诊断组合用于通过机器学习优化信息提取。在由本专利方法提供的高分辨率直接测量的情况下,技术的这一组合可以提供疾病发展的增强的评估,实现治疗反应确定和疾病预后。

[0541] 前列腺癌是美国男性中癌症死亡的第二最常见病因。在当前实践中,对于血液测试显示高前列腺特异抗原(PSA)血清水平、或在检查时证实与前列腺功能障碍相关的其他症状的男性,推荐前列腺活检检查。活检是疼痛的,有严重并发症的风险,例如感染和出血,并且由于读取和采样误差,是诊断上困难的。该程序涉及十二针采样,使用经直肠超声(TRUS)指导从前列腺随机采样。通常器官中存在不同大小的若干肿瘤。由于采样的随机性质,不可以通过任何针贯穿肿瘤,使得难以量化怀疑的癌症的侵袭性。TRUS指导的针活检错过了25%至30%的临床显著肿瘤,这是因为前部前列腺癌病变是阻塞的,使得检测困难,直至肿瘤是相当大的。3MRI可以有助于避免不必要的前列腺癌活检,AuntMinnie.com 1/25/17 <http://www.auntminnieeurope.com/index.aspx?sec=sup&sub=mri&pag=dis&ItemID=613926;4E1> Sevier, Ltd, 开放获得文章, H. U. Ahmed等人, 1/19/17, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32401-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32401-1)。

[0542] 此外,当不存在癌症时,通常开处方进行高度侵入性活检程序,最近的研究表明,进行前列腺活检的超过四分之一的男性并不需要该程序。而且,不患有癌症或患有良性癌症的男性,有时被给予错误的诊断,并且然后被治疗,即使这不提供生存益处并且具有严重的副作用。在诊断实践中,过度诊断和过度治疗正在增加。A Quarter of Prostate Cancer Biopsies May Not Be Necessary[四分之一的前列腺癌活检回事不必要的], Xuan Pham, Lab Roots[实验室根公司], 2017年1月, <https://www.labroots.com/trending/cancer/5107/quarter-prostate-cancer-biopsies;2> Imaging Guided Prostate Biopsies Miss Apical Cancer Lesions[2次成像指导的前列腺活检错过顶端癌症病变], Medscape[医景] 1/25/17 [http://www.medscape.com/viewarticle/874873?src=wnl\\_edit\\_tpal&uac=156182MR](http://www.medscape.com/viewarticle/874873?src=wnl_edit_tpal&uac=156182MR)。因此,关于预防性保健的美国工作组已经采取立场:来自PSA测试的风险超过了益处。清楚地,这里需要另外的信息来做出正确诊断并且避免无根据并且侵入性的程序和治疗。

[0543] 最近的研究已经重点在于在活检之前的多参数MR成像(mp-MRI) — 使用多种类型的组织对比度的扫描 — 益处。已经发现,多达四分之一的提到用于MRI的情况下, mp-MRI排除了针活检的需要。当结合医学上需要的活检使用时,它可以正确诊断高百分比的侵袭性前列腺癌,与标准经直肠超声指导的(TRUS)活检提供的相比,具有更高灵敏度。在MR中,在格利森评分(肿瘤侵袭性的标志物)和ADC(表观扩散系数,如用DWI(扩散加权成像)测量)之间存在反相关。此外, mp-MRI扫描还证实了肿瘤的大小的更精确定位和计量,改进了侵袭性癌症的检测。然而,通常难以区分一些良性异常,例如纤维化、前列腺炎、和来自病变的瘢痕组织。

[0544] 虽然与单独的超声指导的活检相比,组合mp-MRI与活检可以产生了更好的结果,但是仍未达到100%准确。需要在男性的mp-MRI扫描和活检后,仍进行监测。如果稍后的mp-MRI扫描现实怀疑的癌症,则仍需要活检,但是扫描会有助于排除对活检的需要,或指导活检,使得进行更少并且更好的活检。

[0545] 由于活检的高度侵入性的性质,连同诊断缺点,如果更不侵入性的、更高信息含量

的诊断程序是可用的,则将发展前列腺护理。因为用mp-MRI在活检前提供的另外的信息似乎具有清楚的价值,所以添加高密度信息到此程序将具有巨大益处,因为患者已处于扫描仪中。

[0546] 在前列腺中的准确肿瘤定位和分型将实现局灶性疗法,例如冷冻手术、强度受调节的放射疗法、近距离放射疗法、或高强度聚焦超声,从而只是消融肿瘤,而不是使用更全局的疗法。Xu等人,Magnetic Resonance Diffusion Characteristics of Histologically Defined Prostate Cancer in Humans[人类中组织学限定的前列腺癌的磁共振特征],Magnetic Resonance in Medicine[医学中的磁共振]61:842-850(2009)。

[0547] 对于提到用于mp-MRI的患者,除了基础的3个研究—T2加权的、扩散加权的、和DCE(动态对比增强)扫描,将如上所述使用披露的实施例,来测量跨前列腺的微血管的状态,以及来测量遍布器官的组织纹理,因为这反映了器官的健康。

[0548] 恰当地实施,披露的实施例可以用于提供高价值诊断信息,用于对前列腺肿瘤的大小和侵袭性进行定位和分型,同时区分它们与BPH(良性前列腺增生),BPH是与老龄化相关的常见病理学。这一程序将涉及对跨前列腺的微脉管系统的密度和形式进行测量和映射,作为肿瘤定位和侵袭性的指示,连同作为跨器官的前列腺组织中的病理性变化的评估。

[0549] Mp-MRI通常使用三种不同的对比度机制—T2对比度、扩散加权的对比度(DWI)和DCE,这在注射外源性造影剂(例如钆)以后的组织成像时程之后。可以通过结合mp-MRI DCE测量使用披露的实施例,提供微脉管系统的更高分辨率的测量。因为使用披露的实施例的数据采集是极为快速的,所以可以采集用于跨器官映射高分辨率微血管的数据,作为DCE序列的一部分。另外地/可替代地内源性流量对比度,例如动脉自旋标记,可以用于为血管提供对比度,用于测量它们跨器官的体积、密度和大小。

[0550] 如前所述,所述方法的特征之一是其结合大多数任何对比度机制使用的能力,由此实现通过对比度而被减轻的组织纹理的高分辨率测量。随着以下事实:靶向的感兴趣的体积(VOI)可以根据需要被确定大小和运动,测量的速度实现了在<1分钟检查中,整个前列腺的覆盖,允许在具有疾病进展的微脉管系统和基质组织中评估变化。可以结合披露的实施例使用T1、T2、和DWI对比度,来跨前列腺从上皮区域并且贯穿基质区域提供组织纹理中变化的评估。这可以替代对物理活检的需求,提供非侵入性组织病理学评估。

[0551] 通过使用DTI(扩散张量成像)对比度(对于其而言,改变DWI扩散梯度的方向允许由影响贯穿组织的水扩散的微观变化引起的组织中的方向变化的追踪)提供的另外的能力。使用DTI用于披露的实施例的应用,允许评估组织变化的各向异性。

[0552] 在微观水平,正常前列腺具有在密集纤维-肌肉基质中镶嵌的分支导管-腺泡腺构筑。在前列腺癌中,紧密堆积的肿瘤细胞破坏了导管-腺泡结构,导致由于细胞性诱导的扩散限制造成的肿瘤中降低的ADC。在健康纤维组织中的组织纹理具有重复的距离(波长),在数百微米的级别,而在肿瘤中的波长在数十微米的级别。在组织学上的BPH的区域中,精细组织纹理也是可见的,但是与肿瘤区域相比,总体样式是更不各向同性,并且大小变化,并且是各向异性(通过改变在测量中使用的施加的梯度的方向而测量)。因此,纹理信号中的清楚变化可用于区分纤维组织,从而允许诊断癌性的相比BPH相比健康的前列腺。披露的实施例是仅有的非侵入性诊断,能够直接测量这些组织变化。

[0553] 良性前列腺增生(BPH)具有纤维的、肌肉的和腺的组分—纤维组织以不规则样式

放置,与肌肉要素一样,给出了结节状态的外观。在肿瘤的区域中增加的细胞性导致降低的表观扩散系数(ADC),其是从指示前列腺癌的发展的区域中的DWI获得的测量。如果使用在组织纹理的微观组分中突出各向异性的扩散对比度的形式来为通过披露的实施例的数据的采集提供对比度,则FA区分基质BPH与上皮BPH。

[0554] 通常通过不同诊断测量(例如症状、血清标志物、病理学测量、和患者结果)之间的比较来进行疾病状态的标准诊断。这最后一个图,患者结果,是回顾性的。今天,计算机的处理能力的巨大提高已经改变了进行这种比较的方式,因为当前电子储存和加工能力实现了多个诊断之间更详细的比较。但是,不止是使用不同诊断测量用于更稳健的诊断,计算机的能力可以通过使用机器学习技术,实现来自新诊断的最大数据提取。在将披露的实施例应用至前列腺疾病中,不是尝试提取生物标志物作为来自获得为器官中的血管和周围组织的特征的功率谱的特定特征,可以通过使用整个数据集从数据获得最高信息含量。关于疾病进展和结果的零星注释连同从mp-MRI扫描获得的诊断数据,可以用作训练集,来“教导”机器学习计算机算法,从而将诊断含义分配至通过披露的实施例获得的数据。将疾病分级,并且诊断疾病进展和侵袭性。计算机更能够进行比较(取决于在不同数据集中包含的巨大量的信息),从而得出结论并且将疾病分级。通过这种方法,可以从数据提取大量的信息。

[0555] 在跨前列腺从上皮区域到基质区域的组织可变性(并且由于发展的病理学/肿瘤是局部的)的情况下,作为诊断使用披露的实施例使得它覆盖大部分前列腺对于评估器官的健康而言是最平衡的。因此,用来提供此疾病诊断并且用来追踪进展的工作流程将发现一些情况,像:

[0556] 指示前列腺疾病的嫌疑的症状或PSA测试用于mp-MRI的患者还将结合不同对比度技术使用披露的实施例进行扫描。

[0557] 可以采用如在此描述的Scout图像用于初步评估和校准。

[0558] 披露的实施例将用于测量微脉管系统—密度、体积、和血管大小,这是在跨前列腺的阶梯式VOI中,使用被用于mp-MRI的外源性对比度,用作为mp-MRI的一部分进行的时程成像采集穿插此测量,或使用内源性对比度,例如ASL,来提供对比度用于测量脉管系统。

[0559] 如果用于mp-MRI的外源性对比度被用于产生血管对比度,以便通过披露的实施例进行测量,则mp-MRI和披露的实施例可以在时间方面穿插,因为对比度达到最大值,并且然后减小,因为标记量的血液移出了前列腺。另外,内源性对比度,例如ASL,可以用于此目的。因为内源性对比度并不涉及注射Gd,它符合披露的实施例的非侵入性。

[0560] 除了其他mp-MRI成像,披露的实施例将用于使用T1、T2、扩散加权的对比度来采集纹理标志,但是根据需要,可以应用另外的对比度方法。将以不同方向施加用于这些技术的梯度,用来学习关于下方组织结构的方向性(因为这是在具有病理学的相关结构中的组分)的一些信息。

[0561] 对于每个患者,从披露的实施例的不同应用获得的数据将与所有其他诊断进行比较,从而“训练”所述方法来产生更高疾病特异性的信息。不同输入信息源包括所有其他诊断,例如mp-MRI数据、血清测量、活检、体检、超声、CT(计算机断层扫描)、以及PET(正电子发射断层扫描)。此外,相关患者/疾病历史将包括在训练集中。通过这种方法,可以鉴定特异性针对个体病理学过程的纹理标志。

[0562] 许多神经疾病和病症具有血管组分,其可以用作疾病发作和进展的标志物,允许

诊断和治疗追踪(其提供了在此披露的方法的另一个示例性实施)。敏感地评估微血管变化的能力将能够监测许多疾病的病理学进展,这些疾病在病理学大大发展之前通常不会被诊断出来。

[0563] 血管生成(从预先存在的微血管形成新血管)对于肿瘤生长和转移是必需的。与健康组织中存在的血管的有序形成相比,病理性血管生成倾向于形成混乱的弯曲血管,充满了封闭的死端结构(参见图23)。血管直径和壁厚在血管生成微血管中是高度可变的,并且到处具有明显的血管渗透性。

[0564] 例如,肿瘤侵袭性与新生血管密度密切相关,因为需要血管生成来为肿瘤提供氧气和营养物质。评估肿瘤部位处的血管生成发展量以及表征血管形态的能力将能够评估肿瘤侵袭性。通过确定肿瘤内部和周围的血管生成脉管系统的范围,可能确定手术切除的必要边界。同样,随着血管恢复更为规范的状态,治疗反应部分通过脉管系统的测量可追踪。血管生成脉管系统发展的程度可以在一定程度上使用血清标志物或活检进行评估。但活检是高度侵入性的,并且容易出现采样误差和读取可变性。

[0565] 作为另一个实例,若干种形式的痴呆(最著名的是阿尔茨海默病(AD))现在被认为具有伴随致病性血管发展的大血管组分。还发现其他形式的痴呆(例如亨廷顿舞蹈病(HD)、帕金森病(PD)和额颞痴呆)也有损于脉管系统。在一些情况下,痴呆的突出原因似乎是大脑中的致病脉管系统,例如CVD。

[0566] 慢性炎症是可导致神经血管结构异常,表现出渗透性和出血的另一个重要因素。一些微脉管系统发病机制与血脑屏障的渗透性有关。多发性硬化症(一种具有与炎症和轴索脱髓鞘相关的病理的脑部障碍)表现为微血管破坏。由于身体试图治愈损伤,中风和由此产生的局部缺血导致血管发生发展,从而改变毛细血管网络。由于血管生成具有增加的血管分布,涉及神经血管系统内的结构和功能改变二者,所以这种密度增加以及血管间距的高度可变性是一种有前途的生物标志物,其可用于表征脑中中风后脑缺血状况。对于所有这些病症(肿瘤发展、缺血性中风和痴呆脑病理学),需要一种评估脑组织微脉管系统的手段,可以既用于确定病理学进展,又用于评估治疗反应。

[0567] 当前,MRI评估微脉管系统的健康状况最常使用灌注成像。灌注是通过微血管经由血液传输的组织的灌溉。由于血管状态改变血流动力学,所以这种测量可用于评估血管健康。对于灌注MR成像,使用内源性或外源性对比度。外源性对比度最常用的是使用基于Gd的造影剂来提供。通过称为ASL(动脉自旋标记)的技术获得内源性对比度,其中流入大脑区域的血液被磁性标记。在这两种情况下,随着对比度进入和退出成像平面,经由快速成像技术制作顺序图像。动态成像(例如灌注成像)的一个关键特征是可以经由将成像平面中不使用造影剂/血液标签获得的图像与当成像平面中对比度最大时获得的图像相减来获得差异对比度。

[0568] 当使用造影剂进行这种测量时,静脉内注射一针药剂,并在造影剂通过微循环时采集连续的图像。(与不使用造影剂时观察到的情况相反,当使用造影剂时使用T2加权导致暗血,T1加权导致亮血。)为了能够在造影剂离开成像组织区域之前实现快速数据采集以允许多图像追踪流量,通常使用称为EPI(回波平面成像)的快速MRI采集序列的变体来采集图像。为了表征血管的状态,测量各种与流量有关的量:通过体素的(MTT)平均通过时间、到达峰值信号的时间、CBF(脑血流量)和CBV(脑血容量)。这些量(随血管状况而变化)均可经由

灌注成像测量。除了在血液中存在造影剂的剂量时获得的图像的连续采集,或者当使用ASL时磁标记的血液在成像平面中流动之外,当血液和周围组织之间的对比度最小时,在剂量或标记的自旋(通过微血管系统)通过之后采集至少一个图像。然后从早期图像中减去该图像以允许校准来自微血管系统的绝对信号水平。通过采集多幅图像进行时间跟踪,可以对受损血管区域进行流量表征和确定。

[0569] 与健康血管相比,血管生成脉管系统更密集,血管直径和间距更加多样化。血管厚度和间距的高度空间变化是血管生成脉管系统的特点之一,并且因此随着血管密度的增加,其作为血管生成相关病理学的标志物。然而,灌注成像中的图像分辨率不足以确定详细的血管形态。流量对比度突出了由致病性流动参数引起的局部平均信号变化,提供了血管形态测量学的间接评估。然而,在此披露的方法可用于直接测量血管密度和血管间距可变性,以提供血管生成的血管发展的直接、稳健的评估。使用在此披露的方法来采集披露组织纹理的信号对比k值数据能够得到血管的形态特征的稳健的分辨率。这种采集可以在一个TR中完成,足够快以至于可以将序列注射到多图像采集灌注系列中。为了提供最佳分辨率,这种形态测量学采集将在峰值对比度附近完成,既可以采集一个TR的数据,也可以采集多个TR的数据,这些TR通过灌注图像采集在不同时间点顺序采集或散布。

[0570] 通过在此披露的方法获得脉管系统的差异测量值,获得具有和不具有对比度的信号对比k值数据,提供了从脉管系统产生的纹理信号的起源的验证。尽可能使这两个测量值在时间上接近,允许在两个数据采集之间的最佳空间和相位相关值,以精确地突出来自血管的信号。

[0571] 当使用ASL对比度时,保持两次采集之间的时间短的最佳方式是:1)通过在此披露的方法在具有质子密度对比度的指定成像平面中采集数据;2)紧接着第一次采集之后,在第二平面中、在血流的上游、靠近成像平面处旋转标记;3)通过在此披露的方法在成像平面中采集自旋标记的数据,标记和第二次采集在第一次采集之后在时间上尽可能接近。信号对比k值数据可以使用梯度开启或梯度关闭采集或两者的组合来采集,以提供跨k空间期望跨度的信号测量。

[0572] 由于被测量的形态参数预计会显著变化,因此需要跨越一系列k值采集信号,以确定血管的基本结构标志。信号对比k值分布的宽度以及峰值位于k空间的位置是感兴趣的关键特征。峰值评估平均血管密度,并且宽度评估血管间距的可变性;两种标志物用于血管生成表征。采集可以在采集过程中使用梯度开启或梯度关闭来完成。在VOI的采集轴方向上适当的开窗将允许在k值的目标扩展上进行采样,确切的窗口函数确定k值范围内的相关程度。另外,混合采集是可能的,其中一个TR内的数据采集的一些部分的梯度处于打开状态,并且部分采集的梯度处于关闭状态。这里的目的是在采集一系列k值的同时,确保足够的重复,例如一组高度相关的k值,以通过平均来允许SNR最大化,同时确保足够快速的采集以提供对物体运动的免疫性。

[0573] 可替代地,在此披露的方法不是通过在此披露的方法在时间上散布数据采集到标准灌注成像中,而是可以与任何血液对比度方法结合使用以直接测量显示致病性流量参数的区域中的血管形态。该测量中的血管间距和可变性二者都是已知的血管生成标志物,脉管系统间距随着病理程度变得更随机。相比之下,可以使用结构对比度,例如T2或T1加权,其分别产生亮血或暗血。另外,黑血和亮血流量对比度都可以通过各种标准方法实现,包括

动脉自旋标记。根据需要,可以在尽可能多的组织区域中使用尽可能多的采集方向来进行这种血管的结构测量。预计血管生成脉管系统将表现出高度的各向异性,因此在采集之间改变采集轴的取向提供了另一种病理学标志物。通过机器学习可以将来自灌注成像的流量数据与来自在此披露的方法的应用的结构血管数据相关联。

[0574] 为了追踪与缺血性中风相关的血管生成或肿瘤附近的血管生成,可以在病变附近通过在此披露的方法进行采集以评估血管结构。为了实现这一点,限定这些病变的位置的成像扫描的实时响应将被用于通过在此披露的方法靶向随后的血管结构测量的位置。可以完成使用多个VOI/位置和多个采集取向的采集,以与出现在成像序列上的各种病变相关联。

[0575] 为了研究与脑疾病(例如痴呆)相关的血管病理学,VOI可以位于与痴呆相关的一个或多个皮质区域附近的脉管系统中。数据可以在一个TR中的一个或多个VOI中采集。另外,在能够并行成像的扫描仪中,可以定义多个VOI并同时记录数据以对脑脉管系统的扩展区域进行采样。例如,在其中多个皮质区域似乎被损伤的痴呆中,可以将VOI放置在供给这些不同区域的脉管系统中,并同时记录数据。

[0576] 诊断开发的常用途径是从输出数据向生物标志物鉴定的特征提取。虽然特征提取可能会定义一个特定的生物标志物,但通常在诊断开发中需要扩展的临床工作(年数,美元)来强化生物标志物与病理学的相关联。这种对个体检测-得到的生物标志物与结果的统计相关性的依赖性进一步受到小规模初始测试群体的阻碍。

[0577] 医疗数据分析正在迅速改变。最近开发的分析技术能够高效地确定采集的数据的全部信息内容(使用新诊断方法)。与之前的“看着键盘打字(hunt and peck)”方法相比,当前的模式识别和机器学习技术可以实现与其他诊断内容的快速关联。以这种方式,特征提取和生物标志物开发可以通过机器学习而不是通过人类观察数据来完成。实际上,不是从整个信号对比k值数据集合中分离出一个特征(生物标志物)与其他患者数据相关联,以产生强烈的病理学相关性。因此,关注披露的实施例的采集结束使得在输入至用于本工作中使用的机器学习算法达到最高可能的SNR。

[0578] 计算机程序现在擅长确定单个图像中的模式,连同可以将数据与其他病史/诊断信息进行高度有效的关联。当从披露的实施例的应用输出的数据全部被提供时,提供最高的信息内容。与通过前端特征提取来减少信息内容相比,从每个VOI采集的信号对比k值的整个分布将被输入到机器学习算法,其中具有由当前标准测量取得的相关诊断数据。例如,相关数据可以是肝脏疾病分期(F0-F5),该肝脏疾病分期来源于:来源于组织学图像的医生报告、当前用于肝脏疾病的黄金标准测量、肝功能测试(肝脏血清)、和体检。

[0579] 可替代地,相关数据可以是单独地来自任何这些测试的输出。如果有足够数量的病例,可以在疾病分期中定义更精细的分级,例如,可能使用这种方法定义每个分期之间(F0和F1、F0和F2之间、以及F0和F3之间)的步骤。另外,结果(进展到更高级的病理学或治疗诱导的愈合)可以提供用于机器学习算法的相关数据,以与来自在此披露的方法的应用的纹理评估相关联。

[0580] 通过在此披露的方法获得的评估阶段可以映射到患病肝脏的标准MRI形态图像的顶部。(为了更容易查看,图标可以代替分期数量。)这将有助于将疾病可变性通过器官可视化。另外,这些分期值可以通过机器学习与通过MRE、标准DWI或灌注在相同患者上获得的成

像输出相关联,例如用来追踪可能的相关性。

[0581] 采用在此方法的病理学评估的最后一个实例是脑组织。由于器官对干预的灵敏度,脑病理学通常难以诊断和治疗。此外,认知和行为的变化的变化可能会在很长的时间跨度内发生,使得潜在的病理学可能多年来不受控制。在AD中存在很长的症状前期,其中在分子和组织水平上具有潜在的进行中的病理学发展,最终导致神经元损伤。虽然有若干个已经在大型临床试验中进行过测试,但对于AD或其他形式的痴呆的新疗法尚未获得批准。随着人口老龄化,患病群体的数量不断增加,情况非常糟糕。若干项这些临床药物试验的阴性结果突出了在病理学发展早期靶向受试者的必要性。然而,这需要能够在症状前阶段靶向受试者的诊断。鉴定这些受试者的测试仍然还不明确。

[0582] 研究表明,在痴呆发作和进展中灰质比白质更早受到影响。发现最早发生退化的皮质结构是海马体和内嗅皮质(导致记忆损失和定向障碍的病理学)。最近的研究将图像处理应用于3个T1加权的脑部MR成像,其表明海马体图像的纹理特征和MMSE(简易精神状态检查)评分之间存在统计学显著的对应关系。由于分辨率不足,纹理不能用MR成像直接测量,但图像分析测量将指定纹理分级与海马体中葡萄糖摄取减少和随后海马体收缩(AD的标志物)相关联,此外还与MMSE分数减少相关联。除了作为图像处理的结果之外,这些纹理特征是不可辨别的,并且它们的来源是未知的。研究表明,这些纹理变化先于认知衰退,并伴随症状发作。因此,海马体是用于应用披露的用于病理学评估的纹理测量的实施例的良好目标。

[0583] 由于海马体和内嗅皮质内痴呆的确切病因是未知的,披露的实施例将用于收集足够完整的数据集以提供器官(海马体或内嗅皮质)内的组织纹理的详细评估。将测量纹理波长含量和可变性、连同取向和位置依赖性。使用多种对比度方法(当纹理的起源未知时),在至少3个(正交)方向上跨越一系列k值的信号采集是良好地表征纹理的必要条件。通过限定VOI尺寸来采集器官数据,以使得能够将VOI拟合进完全位于不同位置处的器官中,这使得可以确定纹理的空间变化。通过采集对应于几十微米至约1-2mm波长的k空间范围内的信号数据,确保大量的纹理信号有助于测量的信息内容。披露的实施例可以与任何对比度机制结合使用,例如反转恢复、T1权重的增强形式或扩散加权。

[0584] 通过披露的实施例采集的纹理数据提供的新颖生物标志物对AD病理学程度的评估的预测价值可以通过与来自同一患者的一系列诊断信息的相关性来限定。主要相关标志物将从患者结果中得出,即AD或其他痴呆的明确诊断,因为这具有最高的诊断信息含量,虽然确切诊断在我们正在评估的病理学的很下游。另外的相关性将从海马体收缩的患者的MRI成像数据中得出,这是晚期AD(连同其他形式的痴呆)的经证实的、并且持续的标志物。如果可能的话,这种相关性将随疾病进展而纵向进行。再次,海马体中的组织纹理的变化预计会明显早于认知衰退,和经由MRI的可测量的体积变化。第三个相关标志物是FDG-PET,因为葡萄糖代谢的下降预计在疾病进展中相对较早地发生。作为第四个相关的生物标志物,MMSE(简易精神状态检查)提供了关于认知功能和衰退的纵向数据。AD的遗传偏好提供了与通过披露的实施例采集的纹理测量值具有相关性的另外标志物。虽然之前的标志物提供了下游相关值(在结果侧),但遗传标志物在任何病理学发展之前存在。这种不同组的生物标志物与通过披露的实施例采集的数据在广泛范围的患者中在海马体和内嗅皮质中的相关性将使得能够使用披露的实施例来明确定义诊断内容,用于AD病理学的早期阶段预测。

[0585] 当前的机器学习算法能够对非指定特征进行病理学水平分类,正如将通过披露的实施例从MR数据采集中获得的那样。因此,上面披露的相关数据来源将被输入到机器学习算法中以突出与纹理特征和疾病的相关性。

[0586] 虽然研究已经表明海马体可能是AD进展的最早受影响的皮质结构,但由于与MR感测线圈的距离,其在大脑内的深度导致更低的SNR。新皮质内的纹理为评估痴呆和其他脑病理提供了一个目标,由于其靠近颅骨,提供了更高的SNR。在健康大脑中,在新皮质中发现了非常有序的神经元构筑。神经元以大约50微米宽和80微米间距的束形式形成,每束中约80至100个有髓神经元聚集在一起。这是在新皮质组织学中可见的微柱组织。在组织学研究发现的大脑特定区域会在AD进展早期受到影响,这种柱状排序在前驱阶段失去了相干性。这些变化发生在总体脑萎缩之前,这是AD进展的常用标志物,使其成为早期诊断的更好目标。此外,微柱变薄和指定脑区域的相干性损失的时间进展反映了阿尔茨海默病(AD)中混乱病理学的局部选择性进展。因此,使用披露的实施例在空间上追踪脑中空间皮质微柱中的变化使得能够对痴呆进行分型,因为每种形式的痴呆都遵循通过脑的指定空间进展。

[0587] 这些在健康大脑中的微柱的结构可以在图27中看到,组织学图像染色揭示髓磷脂2702(保护神经元的涂层)。图29A-29C是一系列三种组织学图像,其被染色以揭示束中的锥体神经元细胞。图29A是健康大脑中的神经元排序,并且图29B和29C示出了AD进展的进行性病理(柱状间距缩小并且有序结构变得越来越随机)。

[0588] 这些皮质区域中微柱的间距和排序的变化是疾病的早期预兆。虽然这一领域的研究处于早期阶段,与其他病理学一样,基本组织变化必须早于症状。问题是当前还没有技术能够达到评估柱状纹理中这些早期阶段变化所需的分辨率。披露的实施例实现了这种测量。

[0589] 有若干种方法可以用来实现披露的实施例以测量新皮质微柱的间距和排序的变化。对于这种测量来反映早期阶段的变化,它将被应用于新皮质的区域,这些区域似乎影响AD发作中最早的行为,例如颞叶皮质。由于这些区域位于大脑外侧的新皮质,因此它们将在脑线圈中产生强大的SNR。图28是示出了VOI 2802a、2802b、2802c和2802d在新皮质2804中的可能定位的表示。

[0590] 由于形成微柱束的神经元的轴突组分被包裹在髓磷脂(一种脂肪物质)中,T1对比度可以用于相对于背景组织突出轴突束,并且因此在评估这些结构时是对比度的良好选择。

[0591] 测量柱状间距的困难源于这些结构的半结晶性。在健康的新皮质中,它们在垂直(平行于柱)方向上高度有序。因此,因为VOI的采集轴必须拦截这些柱中的若干个来进行测量,所以对比神经元束与背景组织的差异信号对采集轴的取向非常敏感。为了测量柱状间距,VOI的采集轴垂直于柱的长度对齐。微小的未对准会减少对比度,因为测量需要精确的取向。为了实现适当的对准,在大约一度或两度的增量角度上摇动采集梯度角将在适当的对准处显示信号共振,即,连续地重复时变的梯度序列,以产生通过3D k空间的轨迹,其中所得k值集定位在指定k值周围以定位共振。(皮质的轻微曲率预计会为信号幅度对比角度的这种共振提供有限的宽度。)在示例性实施例中采用通过3D k空间的轨迹和在最初编码的指定k值的10度内取向的所得k值集。由于柱状结构失去了与病理学进展的相干性,因此该共振的宽度预计会扩大,并且当结构变得高度随机时最终消失,如图29C中的组织学图像

所示。

[0592] 使用披露的实施例,信号的采集可以处于(名义上)单个k值处,或者跨一个带的k值(在t之前定义),该测量是在k空间上采集信号的有限范围。

[0593] 由于健康人脑中微柱的间距大约为80微米,所以从约70微米至110微米的采样将涵盖共振。在示例性实施例中,这通过将VOI放置在皮质内并且提供对应于40微米至200微米的空间波长的k值范围内的空间编码来实现。

[0594] 用披露的实施例在皮质中进行测量涉及这些基本步骤:1) 选择对比度机制以突出结构。2) 确定待采集信号的单个k值或k值的跨度。3) k值采集的时序,确定每个k值或k值的扩展处有多少次重复。4) 选择VOI的大小和新皮质组织中采集轴的一个或多个取向。

[0595] 5) VOI位于皮质高度的中心,使采集轴平行于VOI中点处的顶部和底部表面对齐,尽可能接近。6) 然后通过梯度开启或梯度关闭来采集信号对比k值数据以测量微柱间距;在涵盖文献中指出的微柱的平均间距(大约80 $\mu\text{m}$ )的一大系列k值内的测量将确保覆盖宽度分布。当采集梯度垂直于柱方向时,应发生信号强度最大值。6) 然后将采集梯度以小角度增量摇动以寻找信号共振(信号共振对比角度偏差的清晰度反映了微柱的排序)。清晰的共振表示有序的结构。作为角度偏差的函数的宽共振表明柱状退化已将随机性引入微柱排序。7) 将梯度与最大信号返回对齐以扫描k值的范围来寻找纹理波长共振,即,信号的峰值对比k值分布(来自纹理分布)。这种共振也可以用来确定微柱排序。信号对比k值曲线中的清晰度峰值(高q值)表示有序结构,曲线的宽度表示有序度的损失程度。定位信号对比采集角度中以及信号对比k值分布中的共振可以作为一个交互过程来完成。

[0596] 数据可以在皮质的其他位置或原始VOI附近采集,其可以在一个TR或多个TR内进行。用于表征皮质微柱的最佳VOI尺寸由以下确定:1) 需要将VOI完全拟合到高度为2-3mm的皮质内,2) 需要沿着编码轴对足够的纹理重复进行采样,以准确评估纹理波长,和3) 信号要求。另外,

[0597] VOI沿着柱方向的高度越小,决定了对准的灵敏度。

[0598] 沿着编码轴采样的重复次数越少,通过披露的实施例采集的信号的k空间扩宽越大。可以通过关闭梯度来采集数据,依靠选择窗口宽度来确定对信号有贡献的k值范围。保持k空间中的扩展足够小,确保信号输出中的相关性。

[0599] 神经元柱间距的变化表明病理进展/衰老;这可以通过纵向监测信号幅度的峰值对比K值分布来确定。

[0600] 随着结构退化,定向共振变得更宽和更扩散,扩展在更大跨度的采集角度内。而且,随着结构退化,信号峰值对比k值分布变得更宽和更扩散,扩展在更大跨度的k值(波长)内。最终,在任何一种情况下,随着微柱排序逐渐退化(痴呆程度不断增加的标志物)都不会出现峰值。此外,随着疾病进展的微柱宽度的变化将反映在列间距中,这是病理学的另一标志物。

[0601] 这种疾病标志物的变化是柱状排序的各向异性的程度。随着柱状排序随病理进展而退化,柱状纹理的各向异性程度也减小,并且整个皮质组织纹理变得更加各向同性。各向异性的程度可以使用披露的实施例使用T1或其他对比度来测量,其中VOI 3002如上定位,位于两个皮质表面3004之间的中间,如图30所示,并且将其中采集轴垂直于皮质表面(平行于微柱)的信号对比k值分布与其中采集轴与皮质表面3004相切地对齐(垂直于微柱)所获

得的信号对比k值分布进行比较,如图30所示。

[0602] 在包括中风和脑肿瘤在内的脑病理学中越来越多的使用扩散加权。扩散加权成像(DWI)提供了通过施加梯度(在目标位置对信号首先进行相移然后进行重新定向),在细胞水平上的间接结构测量。

[0603] 静止的水分子被第二梯度重新定向,但是在两个梯度之间移动的水分子不是这样,因此不产生信号。该技术的难点在于,通过设计,它对运动非常敏感。由于需要长的扩散梯度,导致回波时间晚,因此SNR也低。当使用扩散对比度时,使用披露的实施例进行数据采集可以弥补运动问题,因为虽然回波时间仍然很长,但是数据采集足够快以致由于运动引起的信号损失和模糊被最小化。披露的实施例可以与扩散加权对比度一起使用以评估微柱的间距和序列/随机性。这种测量可以通过平行于皮质表面(垂直于微柱),然后垂直于皮质表面(平行于微柱方向)施加的扩散梯度进行。这两项测量能够评估各向异性,这将在健康大脑中最高,病理学然后随着柱退化而诱导各向同性增加。

[0604] 使用扩散加权,参照图30:如果微柱仍然完好,则施加如梯度1 3006所指示的梯度将产生低信号。类似地,如果微柱仍然完好,则施加如通过梯度2 3008所指示的梯度将产生高扩散信号。

[0605] 随着微柱退化,两个不同梯度的信号相互接近,期望扩散加权信号随着微柱高度退化而整体增加。

[0606] 对这一措施的改进是通过在多个方向上施加扩散梯度来进行数据采集和发展扩散张量(类似于扩散张量成像(DTI)),但同时数据采集通过披露的实施例进行。扩散张量的发展需要使用至少6个非共线方向的不扩散梯度取向来产生足够的张量,其特征值确定了皮质中分数各向异性(FA)的水平,反映了微柱的排序。随着柱状组织退化,FA值应该改变,向更多的各向同性组织移动,FA值为1表示最高各向异性,0值表示基本扩散的最大各向同性,从而揭示柱状纹理的排序。

[0607] 与结合披露的实施例使用的其他类型的对比度机制一样,当它们仍然被充分要求以限定明确的纹理波长标志和预先测量以确定信号对比k值的分布时,目标k值通过来自文献和来自测量的微柱的k空间中的近似位置的知识的组合来选择。实现此目的的一种方法是在保持梯度开启时在数据采集期间在k空间上提供足够的扩展,以实现一个或多个随后采集的更精细的采样,虽然也可以使用梯度关闭采集进行该测量。

[0608] 在皮质中,发现水的平均扩散率(MD)随着痴呆的增加而减少。使用披露的实施例,可以通过如上所述测量微柱的间距、排序和各向异性来确定这是否是由于微柱混乱造成的。使用披露的实施例获得的信号对比k值数据可以被输入到机器学习算法中,其中具有来自认知评估测试(例如MMSE检查、下游神经病理学结果以及血清和成像数据)的相关数据。

[0609] 除了阿尔茨海默病痴呆之外,微柱结构中的变化或形态异常与帕金森病、路易体痴呆、肌萎缩侧索硬化症、自闭症(自闭症谱系障碍反映更宽、因此更紧密排列的微柱)和精神分裂症(对于这种情况,柱随年龄的正常细化似乎并未出现,导致间距更宽的微柱)、诵读困难和ADHD一起发生。因此,披露的实施例可用于评估任何这些病症中的病理学程度。通过皮质萎缩分割、MMSE、医生对观察数据病理程度的评估等可以获得机器学习相关性,以确定测量数据与病理之间的关联。

[0610] 另外,披露的实施例可以与静止的对比度机制一起使用以突出显示组织纹理变化

和流量对比度,以突出显示在MR成像上显示的病变附近的脉管系统变化,其可以指示中风或肿瘤相关病理学。

[0611] 研究表明,在痴呆发作和进展中灰质比白质更早受到影响。发现最早发生退化的皮质结构是海马体和内嗅皮质(导致记忆损失和定向障碍的病理学)。最近的研究将图像处理应用于T1加权的脑部MR成像,其表明海马体图像的纹理特征和MMSE(简易精神状态检查)评分之间存在统计学显著的对应关系。由于分辨率不足,纹理不能用MR成像直接测量,但图像分析测量将指定纹理分级与海马体中葡萄糖摄取减少和随后海马体收缩(AD的标志物)相关联,此外还与MMSE分数减少相关联。除了作为图像处理的结果之外,这些纹理特征是不可辨别的,并且它们的来源是未知的。研究表明,这些纹理变化先于认知衰退,并伴随症状发作。因此,海马体是用于应用披露的用于病理学评估的纹理测量的实施例的良好目标。

[0612] 由于海马体和内嗅皮质内痴呆的确切病因是未知的,披露的实施例将用于收集足够完整的数据集以提供器官(海马体或内嗅皮质)内的组织纹理的详细评估。将测量纹理波长含量和可变性、连同取向和位置依赖性。使用多种对比度方法(当纹理的起源未知时),在至少3个(正交)方向上跨越一系列k值的信号采集是良好地表征纹理的必要条件。通过限定VOI尺寸来采集器官数据,以使得能够将VOI拟合进完全位于不同位置处的器官中,这使得可以确定纹理的空间变化。通过采集对应于十微米至约1-2mm的波长的k空间范围内的信号数据,确保大量的纹理信号有助于测量的信息内容。披露的实施例可以与任何对比度机制结合使用,例如反转恢复、T1权重的增强形式或扩散加权。

[0613] 通过披露的实施例采集的纹理数据提供的新颖生物标志物对AD病理学程度的评估的预测价值可以通过与来自同一患者的一系列诊断信息的相关性来限定。主要相关标志物将从患者结果中得出,即AD或其他痴呆的明确诊断,因为这具有最高的诊断信息含量,虽然确切诊断在我们正在评估的病理学的很下游。另外的相关性将从海马体收缩的患者的MRI成像数据中得出,这是晚期AD(连同其他形式的痴呆)的经证实的、并且持续的标志物。如果可能的话,这种相关性将随疾病进展而纵向进行。再次,海马体中的组织纹理的变化预计会明显早于认知衰退,和经由MRI的可测量的体积变化。第三个相关标志物是FDG-PET,因为葡萄糖代谢的下降预计在疾病进展中相对较早地发生。作为第四个相关的生物标志物,MMSE(简易精神状态检查)提供了关于认知功能和衰退的纵向数据。AD的遗传偏好提供了与通过披露的实施例采集的纹理测量值具有相关性的另外标志物。虽然之前的标志物提供了下游相关值(在结果侧),但遗传标志物在任何病理学发展之前存在。这种不同组的生物标志物与通过披露的实施例采集的数据在广泛范围的患者中在海马体和内嗅皮质中的相关性将使得能够使用披露的实施例来明确定义诊断内容,用于AD病理学的早期阶段预测。

[0614] 当前的机器学习算法能够对非指定特征进行病理学水平分类,正如将通过披露的实施例从MR数据采集中获得的那样。因此,上面披露的相关数据来源将被输入到机器学习算法中以突出与纹理特征和疾病的相关性。

[0615] 作为疾病分类,仅在行为的基础上诊断自闭症谱系障碍(ASD)。然而,大量研究已经报告了在患有ASD的人的脑中的解剖学差异。测量体内的这些解剖学变化的能力将实现添加基于病理学的诊断至仅基于行为的诊断,并且将为此病症的基础病因的理解提供信息。

[0616] 随着额叶皮质的放大,发现在大脑皮质的不同区域中神经元的柱状组织方面的改

变,是伴随自闭症的。跨皮质的中部的神经元束形成具有大约80个神经元的束,间隔在相距50微米的级别,形成了柱状组织,柱与皮质表面垂直。在许多组织学研究中显示,相对于伴随正常发育所见,此组织在ASD中改变。如先前所讨论的,伴随AD进展,发生这些微柱中的变薄和排序退化。在ASD中,已经发现微柱宽度大于正常脑中,这减小了柱间距,并且增加了神经细胞密度。柱宽度方面的此变化遍布皮质在空间上改变—在一些研究中已经发现,这些变化限制在更高级别的相关区域,并且提供了初级感觉区域,这些局部差异反映了认知症状。需要更多工作来确定具有症状的病因和相关病理学,因为ASD似乎是高度非均匀的。

[0617] 在ASD中,已经发现,微柱比正常脑中宽5%至10%的级别。虽然不是巨大差异,但是跨脑中的数十万个微柱,这一变化造成了脑组织中的显著差异。最显著地,这一密度方面的变化,应是通过披露的实施例可分辨的。

[0618] 在披露的实施例情况下通过使用将相对于皮质软组织的背景突出柱组织的对比度来测量结构性改变。这里最相关的对比度将是突出脂肪的对比度,例如T1或IR,用来揭示从神经元中发出的轴突束的鞘的脂质。伴随病理学进展,此对比度会减小,因为微柱排序的退化可以伴随髓轴突鞘的退化。Casanova和Trippe,“Radial cytoarchitecture and patterns of cortical connectivity in autism,Philosophical Transactions Royal Society B[自闭症中皮质连接的径向细胞结构和模式,哲学学报,皇家学会B]”,2009;Chance和Casanova,Minicolumns[微柱],“autism and age:What it means for people with autism[自闭症和年龄:它对患有自闭症的人意味着什么]”,Autism Science Foundation[自闭症科学基金会],2015年8月;Donovan和Basson,“The neuroanatomy of autism—a developmental perspective[自闭症的神经解剖学—发育观点]”,Journal of Anatomy[解剖学杂志],2017;McKavanagh等人,“Wider minicolumns in autism:a neural basis for altered processing[自闭症中的更宽微柱:改变的处理的神经基础]”,Brain[脑],2015年7月;Opris and Casanova,“Prefrontal cortical minicolumn:from executive control to disrupted cognitive processing[前额叶皮质微柱:从执行控制到破坏的认知处理]”,Brain[脑],2014。

[0619] 可应用于追踪柱排序变化的另一种对比度机制是扩散加权。以上已经在一些细节方面讨论了此对比度机制,针对它在AD诊断中的应用。扩散加权测量在水的扩散系数方面的局部变化,这些变化在微观水平上反映了组织变化。在它用于成像时,必须施加高梯度持续很多毫秒,以允许足够的时间来在测量扩散系数方面产生足够的动态范围。这造成了长回波时间,并且因此造成了由于T2相移的低SNR。因此,在成像方面,最小体素大小是在一侧上2-2.5mm的级别,以实现足够的SNR用于测量。

[0620] 虽然导致扩散系数改变的基础现象是在微观尺度上,但是它们的分辨率在成像中是有限的,需要体素的大小来产生导致部分体积效应的足够的SNR。此外,该技术是间接的,其中造成扩散系数的改变(所述改变在体素上平均)的内在机制是未知的。

[0621] 结合披露的实施例使用作为对比度的扩散加权,将实现非常精细的组织纹理的变化和病理学情况下扩散系数的变化之间的直接联系。通过限制在每个TR处采集的一个或多个纹理波长(k值),采集将提供足够的时间,以在减小的组的k值处采集很多重复,从而增强SNR。如果希望在多个波长/k值处探测功率,则减小的组的测量可以在连续的TR中重复。再次,不需要在k值的这些分开的测量之间的相位相干性。这里的唯一要求是VOI保持在具有

类似纹理标志的组织区域中。在其中组织纹理在空间上快速变化的区域中,和/或在预期有不可忽略的运动的测量中,运动校正方案可以用于重定位感兴趣的组织区域内的连续VOI,用于每次连续测量。

[0622] 对比度的扩散加权的用来揭示在精细组织纹理的水平的变化另外用途是使用DTI(扩散张量成像)方案。在这种方法中,在至少六个非共线方向上施加扩散梯度,实现定向扩散场的确定,以确定指示优先方向/组织变化的水扩散方面的各向异性的测量。

[0623] 在精神分裂症中,在皮质中看到减小的神经元密度,在女性中是在左半球,并且在男性中是在右半球。这一减小的密度表现为扩大的微柱间距,并且伴随不存在皮质中柱组织中的正常衰老效应。合理地假定处理改变的认知、意识、和功能的很多神经病理学将在皮质柱排序方面类似地表现出伴随的改变,遭受攻击的脑区域随具体疾病表现变化,并且反映这些具体疾病表现。Chance等人,“Auditory cortex asymmetry, altered minicolumn spacing and absence of ageing effects in schizophrenia[在精神分裂症中,听觉皮质不对称、改变的微柱间距和不存在老化效应]”,Brain[脑]2008。

[0624] 为了测量皮质微柱排序和间距来追踪病理学,VOI的定位是重要的,以便在柱和背景组织之间产生最高对比度。基于预期在疾病进展中病理学将攻击的地方,首先VOI定位在脑中感兴趣的皮质区域中。接下来,基于已知健康的柱状间距和排序,选择的VOI长度(采集轴)将足够长,使得将允许采样若干柱重复。为了确保柱与背景的高对比度,VOI的采集轴应定位为尽可能接近平行于皮质表面,导致与柱相交的采集轴尽可能接近法线。仅通过使用参考图像,这是难以实现的。最佳方法将是首先选择感兴趣的k空间的区域,接近健康微柱间距而到达峰值的一个带的值。接下来,将VOI定位为平行于皮质表面。然后,在关于角度的步骤中,可以通过将采集轴的倾斜角度在选择的取向的任一侧上改变多干度,寻找k空间中选择的带的内的信号最大值,来完成最佳比对。

[0625] 可以在健康柱间距的少数重复的级别选择VOI的横截面—更小横截面有利于更高对比度,但是也减小信号。可以通过采集来设置k空间中的扩展,该采集具有梯度来拓宽来随测量的时间的k空间中的采集,或具有阶梯式k值(通过样本空间中的窗口)。前一种程序是优选的,因为它允许更大数量的纹理重复的采样,以更好地确定感兴趣的功率所在处。可以跨k空间中的不同范围重复此测量,以确定聚焦的用于诊断测量的k空间区域。

[0626] 为了优化披露的实施例诊断自闭症和评估皮质组织形态学与正常皮质组织的分化水平的能力,将应用机器学习。将从多种诊断测量得出向此类算法的输入。使用具有选择的对比度和采集参数的披露的实施例采集的数据将与以下组合:患者病史、认知测试、检查结果、成像数据、和待经由AI/机器学习算法分析的结果。

[0627] MS是中枢神经系统的慢性炎性疾病,其特征在于神经的免疫介导的脱髓鞘。它是世界范围内神经失能的首要原因。通常,它是青年的疾病,病例的数量在人生的30-40岁阶段达到峰值。造成难以理解疾病原因的是以下事实:疾病进程在患者之间变化相当大。存在具有“临床孤立综合征”表现的“复发-缓解”过程—持续至少24小时的认知症状的发生,疾病的“继发进展型”和“原发进展型”过程。罕见变体是“进展型复发”过程,它呈现具有急性复发的进展型过程。T2高信号病变,MS的标志,是关于无症状个体中的MRI检查的偶然发现。A.Katdare和M.Ursekar,“Systematic Imaging Review:Multiple Sclerosis[系统性成像综述:多发性硬化症]”,Annals of the Indian Academy of Neurology[印度神经病学学

会年鉴],2015年7月。MS中需要的是,实现用于疗法选择的对发展中的病理学的预后的诊断能力,连同治疗功效的敏感测量。虽然这种测量被不同表现复杂化,并且缺乏失能下的不同病理学过程的清楚理解。

[0628] 越来越多的证据表明,在MS中需要早期干预来将永久性神经损伤(这通常是疾病进程中最早的)最小化。需要疾病进展的更敏感测量来帮助预测疾病的进程并且评估治疗功效。非常早阶段的疾病的更敏感测量是临床上需要的。F.Piehl,“Multiple Sclerosis—A tuning fork still required[多发性硬化症—仍需要音叉]”,JAMA Neurology[JAMA神经学],2017年3月。

[0629] 磁共振成像已经成为MS的研究中主要的诊断和研究工具。先进的成像技术有助于提供组织损伤(包括脱髓鞘、轴突损伤、及其功能和代谢后果)的更准确表征。MS诊断的常见基础是在脑、脑干、和脊髓中在“时间和空间”方面的病变的传播。Gd(钆)已经用于部分增强病变,但是最近发现,Gd在患者脑中的长期保留已经对其使用的安全性提出了质疑。正在寻找此造影剂的替代方案,作为突出病变的替代方法。另外,虽然尝试具体时间可变性,但是白质病变负载仅具有与失能的症状的差的相关性。认为这是由于在诊断患有MS的人的脑中出现的局灶性和弥散性损伤的存在引起的。需要评估弥散性组织损伤,连同评估病变内组织变化的方法来更好地理解基础病理学,用于认知变化的预后,并且用于敏感地监测治疗反应。然而,用来测量病变内和周围的基础组织损伤所需的成像分辨率并不是用标准MR成像直接可得的,这是由于患者在数据采集的过程中运动。虽然已经致力于量化MS诱导的组织变化(从WM病变评估到全脑显微结构变化)发展了脑MRI,当前可用的MRI测量对于在整个群体上,或在个体基础上仍不能提供清楚的解释或病理学的诊断。需要更清楚的诊断信息。

[0630] MRI市场的良好部分是由于需要对神经和脑的障碍进行诊断。“MRI Market Primed for Growth[准备生长的MRI市场]”,Aunt Minnie Europe[欧洲Aunt Minnie],2/27/2017。不仅如此,可用于MR扫描的众多对比度机制实现了从一种模态内采集补充数据,以提供基础病理学的更细微的读取。然而,这其中丢失的是,在组织纹理(所述生物构造在大多数病理学中立即响应驱动疾病的化学变化)水平的直接结构测量。在一些疾病中,驱动病理学的化学变化是已知并且可测量的,但是在其他疾病中,最早可测量变化是组织的结构构造。然而,这一变化是通过成像不可测量的,这是由于患者运动造成的分辨极限。因此,虽然MRI提供了精致的组织对比度,但是它不能解析为疾病的早期预兆的亚mm级弥散性组织变化。

[0631] 在过去,MS被表征为WM(白质)束和CNS(中枢神经系统)的疾病,其中关注携带从皮质灰质到脑的其他部分的信号的轴突束的脱髓鞘。然而,很多最近的成像和病理学研究表明灰质的明显参与。看见的存在于早期MS中的皮质脱髓鞘可以是不可逆失能的病理关联。在多数MS患者中,灰质脱髓鞘是广泛的,并且已经造成了灰质中的病变负载和认知障碍之间的明显关联。然而,仍然难以用标准MR对比度技术检测GM病变,因此与临床症状的相关性仍是有问题的。Wegner和Stadelmann,“Grey Matter Pathology and Multiple Sclerosis [灰质病理学和多发性硬化症]”,Current Neurological and Neuroscience Reports[最新的神经学和神经科学报告],2009;Popescu and Lucchinetti,“Meningeal and Cortical Grey Matter Pathology in Multiple Sclerosis[多发性硬化症中的脑膜和灰质病理学]”,BMC Neurology[BMC神经学]2012;A.Katdare和M.Ursekar,“Systematic

Imaging Review:Multiple Sclerosis[系统性成像综述:多发性硬化症]”,Annals of the Indian Academy of Neurology[印度神经病学学会年鉴],2015年7月。此外,虽然常规MR序列,确切地是用Gd造影剂的T1、T2、和T1,对于检测遍布CNS的WM病变是敏感的,但是患者运动限制了它在病变内和病变外评估基础组织损伤的能力。这里丢失的诊断信息是作为疾病的结果出现的脑内(在WM束的区域中和在皮质区域(GM)中)组织纹理的基础变化。由于它不受患者运动影响,所以披露的实施例可以提供此测量。

[0632] 已经将产生在分子和细胞水平起源的对比度的MR技术应用于以下问题,发展MS固有的病变和弥散性组织损伤下的组织变化的更全面理解。这些非常规技术,例如磁化传递成像(MTI)、扩散加权成像(DWI)、和扩散张量成像(DTI),提供了WM和GM的疾病诱导的退化的效果的间接测量。这些测量的困难是,因为它们都是间接的,所以它们测量的信号强度的变化可以源自不同病理学相关的组织变化—分配具体基本病因是有问题的。DTI进行了穿过脑的神经显微追踪的良好工作,显示了由于病理学进展,在束中出现的宏观孔。但是它不能在精细组织纹理的水平上确定这些变化的确切来源—即疾病进展的更早并且更敏感的测量。病变是非特异性的,并且可以表明以下的区域:炎症、脱髓鞘、缺血、水肿、细胞损失、神经胶质增生。需要对源自MS的观察的认知影响的精细尺度病理学变化的更好理解。

[0633] 虽然病变大小、数量、以及空间和时间分布是疾病进展评估的清楚的原因,但是T2加权的MRI缺乏病理学特异性和具体预测能力。

[0634] MS中的WM病理学受炎症应答支配,所述炎症应答导致轴突周围髓鞘的退化,这些轴突包含运行穿过脑的神经束。在出现WM中良好定义的病变之前,在早期阶段直接测量髓磷脂损失将是用于早期治疗的最有用诊断措施。单个轴突是在1 $\mu$ m的级别,因此需要组合的退化来产生可测量信号。寻找的标志物是随着轴突退化进展,沿着束的髓磷脂的减少。局部退化在T1和T2加权的图像中出现为WM病变。

[0635] 由于MS病理学的复杂性,将不预期单次诊断测量完全解开病理学发作和进展的基本病因。使用在来自单个患者的不同对比度的条件下获得的图像数据的多次测量,计算机储存和处理越来越大的数据集的能力已经实现了复杂图像处理 and 解释。此外,计算能力已经使可能更准确地从新MR诊断测量获得生物标志物,这是通过使用机器学习算法(所述算法跨整个群体,关联通过不同MR对比度、不同模态获得的数据)与患者元数据和结果组合。

[0636] 随着需要发展更敏感/特异性的MRI诊断方法(所述方法可以提供更早诊断),需要改进的后处理来最大化信息提取。Bakshi等人,“MRI in multiple sclerosis:current status and future prospects[在多发性硬化症中的MRI:当前状态和未来前景]”,Lancet Neurology[柳叶刀神经学],2008年7月。

[0637] 诊断信息的组合具有揭示MS中的基础病理学的最佳机会,尤其是在能够使用AI/机器学习/深度学习算法组合这些测量的情况下。然而,虽然数据的关联比单次测量更有力,但是至算法的高信息含量输入驱动它的灵敏度和功效。在它直接测量受影响的脑组织中的非常精细的纹理变化的能力中,披露的实施例提供了用于实现MS进展的敏感测量的关键数据片。此外,它提供了纹理形态学的高信息含量测量,其具有以下应用:1) 作为用于其他间接MRI序列/对比度方法,例如DWI和MTI的校准的相关测量,或2) 它可以按具有选择用于提供最高组织对比度的任何特定对比度机制的整合模式运行,使用具有由无论哪种对比度机制提供的组织对比度的披露的实施例采集的MR数据提供了最佳对比度。这可以是标准

对比度,例如T1和T2加权,或更先进的测量,例如DWI或MTI。(如以上所讨论的图24和25,证实了整合的DWI/纹理脉冲序列)。

[0638] MS中的炎症引起了神经束的脱髓鞘和轴突损伤。脑萎缩伴随并且体现在皮质变薄,这可以使用采集后分割在MRI中测量。然而,等到皮质萎缩可测量时,在皮质中已经发生了显著神经元损伤,萎缩是整合的组织损伤的宏观反映。在出现可测量的萎缩或良好定义的病变之前,在早期阶段需要组织变化/髓磷脂损失的直接测量作为实现早期治疗的诊断措施。Fox等人,“Advanced MRI in Multiple Sclerosis:Current status and future challenges[多发性硬化症中的先进MRI:当前状态和未来挑战]”,*Neurologic Clinics*[临床神经病学],2011年5月。

[0639] 单个轴突是在1 $\mu$ m的级别,因此需要组合的退化来产生可测量信号。然而,在皮质中,神经元以约80个的组一起成束,实现了组织变化的足够敏感的测量,以追踪皮质变薄下的退化。这很大程度上等效于进展的阿尔茨海默病中固有的皮质损伤。在这些柱中的退化,如缺乏排序所指示,以及降解的髓磷脂,是MS的早期标志物之一。

[0640] 已经在尝试量化髓磷脂降解中应用的另一种对比度方法是磁化传递成像(MTI)。在大分子例如髓磷脂中结合的水衰减太快,而不能允许它们的MR信号的记录,因此,直接测量信号强度是不可能的。然而,由于在脑中游离水和结合的氢质子之间的偶极相互作用,可以测量质子的游离的和结合的池的比率的变化。虽然与扩散成像一样,这是水含量的变化的敏感测量,但是引起变化的内在机制可以归于多种病理现象。但是,MTR与髓磷脂相关,但是因为它也受水含量(来自所述水肿和炎症)影响,所以你不能精确地说出什么是MTR中变化的原因。通过游离氢池(水含量)和结合氢池(例如在细胞膜中,例如在髓磷脂中,结合至蛋白和脂质的那些)中的变化,MTR发生变化。与组织病理学的比较已经合理地显示与脱髓鞘和髓鞘再生二者的良好关联,以及与总体神经元密度的良好关联。因此,作为反映髓磷脂含量的MTR中变化的关联一点也不是直接的。这是直接结构测量的能力一解释仅依赖于对比度机制。Vavasour等人,“Is the Magnetization Transfer Ratio a marker for myelin in Multiple Sclerosis[磁化传递率是多发性硬化症中髓磷脂的标志物吗]”,*Journal of Magnetic Resonance Imaging*[磁共振成像杂志],2011。

[0641] 与一个脉冲序列内披露的实施例和扩散加权的并入一样,披露的实施例可以直接与MTI对比度组合,以突出对比度源自水含量变化的结构。

[0642] DWI和DTI产生了不同见解,虽然它们都测量水分子的微观布朗运动或扩散,但这被具有病理学的细胞结构和变化阻碍。在健康轴突束中,水优先沿着束扩散,但是因为炎症诱导轴突退化,水扩散变得更加各向同性。如通过DTI测量,这些束的退化反映为在细胞水平,水扩散的优选方向的变化,或分数各向异性(FA)。DWI测量平均扩散率(MD),无论方向任何。通常,在MS病变中发现低分数各向异性(FA)和高平均扩散率(MD),但是值是高度非均匀的。然而,这些测量是推断的一即,对于在扩散幅度和方向性方面观察到的减小需要假定细胞水平机制。例如,扩散的变化可以是由于炎症或水肿,或髓磷脂降解的副产物。

[0643] 评估脱髓鞘的另一种方法是多回波记录,它允许测量T2弛豫(一个反映水/脂肪含量的数字)。这个作为T2弛豫测量是已知的,并且当以具有披露的实施例的整合形式使用时,实现了由水含量区分的组织结构的测量。

[0644] 示例性MS评估将包括T2和T1加权中病变的可视化—空间和时间方面的传播。这将

是纵向记录。组合对MS病理学的不同方面敏感的不同基于MR的测量,以增加对不可逆失能的积累下的机制的理解。采用灌注MRI来量化脑血流量和体积;多通道接收机线圈来检查病变的内部。脑萎缩测量被用于测量脑体积变化,并且观察与WM道损伤的相关性。

[0645] 然后可以将机器学习算法应用于评估来自当前诊断的组合数据,以及通过在不同对比度和采集参数(结构的或非结构的)情况下应用披露的实施例获得的数据。

[0646] 为了适应用于提供的实例的病理学分析,披露的实施例的突出特征是它们可以按具有其他MRI序列的整合脉冲序列模式运行。披露的实施例的基础结构—在一个组织位置处在某时,跨稀疏采样的k空间轨迹的数据采集—结合大多数对比度产生机制是可操作的。

[0647] 具有扩散加权对比度的披露的实施例的用途披露在图24和25中,它们描绘了结合扩散加权(在序列内具有扩散梯度的两个不同定位),使用披露的实施例的整合脉冲序列。

[0648] 这样一种整合序列可以用沿着多个轴线施加的扩散梯度重复,类似于DTI(扩散张量成像)。然后输出数据集合将允许扩散张量的发展,实现FA(分数各向异性)的确定,其是反映细胞水平变化的组织中的水流途径的反射。

[0649] 随着应用DWI和DTI对比度二者用于将MS病变分型并且确定基础病理组织变化,实现结合的和游离的水的分数的变化的评估的序列,MTI(磁化传递成像)可以用于帮助评估渐进病变中的髓磷脂破坏和再生。MTI技术的目的是追踪组织中的结合水对比游离水的变化。结合的氢质子的T2衰减时间太快,而不能直接信号记录。相反,进行了质子的结合池的选择性RF激发,导致随后激发经由偶极-偶极相互作用传递至游离池。这导致游离池的饱和,因此信号在随后应用标准RF MRI脉冲后减小。

[0650] 与扩散加权一样,这是间接技术,并且因此不同解释可以符合测量的数据—水变化可以是由于水肿或炎症,以及脱髓鞘。

[0651] 用于病理学评估的一种可能的技术是应用MTI技术,并且然后将记录的图像与使用披露的实施例和标准组织对比度(例如T1或T2加权)在相同组织区域中采集的纹理测量进行比较。在这种情况下,披露的实施例可以提供组织退化的评估,这可以用作MTI技术的病理学特异性校准。然而,更强大的替代方案将是整合脉冲序列,其中将结合磁化传递对比度使用披露的实施例—即,将采集具有由MT对比度提供的区分结合的和游离的水浓度的结构之间的纹理对比度的纹理的高分辨率测量。此整合序列技术可以应用于病理学,其中在与测量的纹理要素相关的水的类型(游离的,或结合至大分子)之间存在清楚的差异。许多神经疾病(例如MS和AD)中的病理学涉及髓磷脂包被的神经元结构的变化。髓磷脂包含结合的氢质子;随着髓磷脂降解,游离水运动进入。因此,此整合序列可以提供此类病理学的大量需要的测量。并且,不像MT成像序列的直接应用,应用于组织的整合脉冲序列测量提供了更清楚理解组织纹理中病理学有关变化的信息。

[0652] 整合脉冲序列采集的另一目标将是弛豫测量。可以通过RF激发的衰减时间—T1、T2、或T2\*的测量—它提供了关于特定组织环境的信息,获得组织中关于病理学有关变化的信息。在不同化学环境中的氢质子表现出不同弛豫时间。最常使用的数字,T2衰减时间,取决于自旋-自旋相互作用。因此,T2弛豫的变化可以用于在组织中的化学环境中进行区分,并且可以增强组织对比度。例如,在疾病,例如AD和MS中,随着髓磷脂分解,游离水运动进入。此变化反映为局部T2时间常数的变化。通过在随着信号衰减的自旋回波后(或甚至在它之前),在不同时间采集数据,获得T2衰减常数。在弛豫测量中,通常映射不同体素中获得的

测量,以形成揭示T2衰减时间中的空间变化(通常是病理学诱导的)的图像。此映射受到由患者运动和SNR考虑造成的分辨极限,并且不能分辨精细组织纹理。然而,通过使用脉冲序列来通过披露的实施例采集数据,在指定k值处重复测量来追踪信号衰减,可以实现非常精细的组织纹理的整合测量,其中T2弛豫速率提供了组织对比度。然后基本序列将需要在VOI中限定和激发组织,施加梯度脉冲直至指定k值(k空间中的点),并且随着信号衰减,在连续时间上测量信号。通过这种方法,关于对该k空间中的点有贡献的组织纹理的化学环境—即以与k值相关的频率进行重复的纹理结构的组织环境获得信息。例如,因为水具有特定T2,所以测量T2衰减率可以用于计量对该k值处的信号功率有贡献的特定纹理结构的游离水含量的变化。

[0653] 可替代地,可以在单一TR中采样k空间中的一系列点,连续测量的不同k值,并且然后随着信号衰减多次重复所述测量,以在各k值处追踪信号衰减,并且实现k值对比T2的确定。

[0654] 人脑中的T2弛豫测量已经成功用于区分正常与异常组织。研究也已经证实,弛豫测量用于早期乳腺癌检测并且监测治疗反应的潜力。所述技术已经用于通过它们明显不同的T2值来鉴定异常乳房组织、区分脂肪组织与腺组织类型。Carneiro et al.,“MRI Relaxometry:Methods and Applications[MRI弛豫测量:方法和应用]”,Brazilian Journal of Physics[巴西物理学杂志],2006年3月。

[0655] 可以通过使用梯度回波序列来形成回波,类似地观察T2\*衰减,进行此测量。

[0656] 按与披露的实施例组合的整合序列进行T1弛豫测量,虽然需要多个TR来追踪T1衰减常数。这意指采集之间的运动可以导致测量的相移。然而,只要VOI保持在类似组织环境中,需要的测量是简单的k值对比T1。此外,如果研究的组织区域在空间上快速变化,则实时运动校正可以用于确保VOI在每个TR处重定位,以保持组织的同一区域中。再次,这里要求仅是保持在同一组织区域内中,不是保持纹理相位相干性。

[0657] 在某些疾病中,当结合MRS(磁共振波谱测量)使用时,披露的实施例可以提供补充数据,来改进病理学评估。MRS是实现代谢物,在特定代谢活动中使用的天然存在的生物化学品的检测的非侵入性技术。通常测量的代谢物是肌酸、肌醇、葡萄糖、N-乙酰天冬氨酸、以及丙氨酸和乳酸盐,最后两种在一些肿瘤中升高。MRS已经用于研究脑肿瘤中代谢物的相对变化,作为中风、癫痫、AD进展、和抑郁症的结果,连同应用来研究作为病理学结果的肌肉变化。尽管大量研究显示,在患有不同疾病的受试者中,在脑(和肌肉)中脑的代谢变化,但是目前MRS很少用于受试者的临床评估。这部分由于在临床站点之间缺乏标准化的方法,以及不同病理学之间的光谱模式的重叠(即相对缺乏特异性)。需要水抑制技术,这通常是通过使水质子饱和完成的,因为水与代谢物的比率是在10,000:1的级别。将通过披露的实施例获得的数据与MRS数据组合可以有助于光谱数据的校准,并且通过组合导致更强大的诊断。此努力可以在没有活检的情况下,带来高灵敏度和特异性代谢信息。虽然MRI可以定位肿瘤,但是来自与MRS组合的披露的实施例的信息可以揭示肿瘤侵袭性和类型,这允许疗法靶向和监测。

[0658] 作为一个实例,临床研究已经发现,在怀疑患有阿尔茨海默病的患者的脑中,肌-肌醇增加和N-乙酰天冬氨酸减少,这倾向于继续疾病通过MCI(轻度认知障碍)进展为完全成熟的AD。因此,在受早期疾病影响的皮质结构中获得的MRS数据与使用披露的实施例测量

的皮质中组织纹理的变化的相关性将增强代谢物水平作为病理学进展的标志物的作用,同时发展特定组织损伤和AD阶段之间的相关性。Gao and Barker,“Various MRS application tools for Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment[用于阿尔茨海默病和轻度认知障碍的不同MRS应用工具]”,*American Journal of Neuroradiology*[美国神经放射学杂志],2014年6月。

[0659] 迄今为止,研究已经显示,局部代谢物水平可以指示来自正常组织的变化,这通常与病理学发展相关。例如,可以分析空间上跨肿瘤的代谢物标志的测量,来测量组织异质性(肿瘤侵袭性的指标)。披露的实施例可以提供跨该同一肿瘤的血管生成脉管系统的空间变化的测量,以使血管密度的程度和具有MRS代谢物读数的障碍相关联。

[0660] 可以采用披露的实施例来寻找跨区域的异质性,并且参考正常谱,观察k空间功率谱的变化。

[0661] 组合披露的实施例与MRS的另一目标是用于肿瘤发展的临床评估。需要肿瘤评估来分型并且确定用于放射疗法的目标体积。脑肿瘤表现出与正常脑组织显著不同的MRS谱。此外,肿瘤区域表现出清楚的代谢物不均匀性,来自高级脑肿瘤的坏死中心的谱与来自活跃生长的边缘的谱非常不同。与肿瘤侵入周围脑组织的区域中发现的相比,瘤周水肿表现出远远不同的代谢物补充。MRSI (MRS成像)可以用于标出组织的区域中的代谢物可变性。然而,有限的空间分辨率(约1cm<sup>3</sup>)使小肿瘤区域的成像是有问题,这是由于相对大的体素大小,以及由于部分体积效应。虽然肿瘤区域中代谢物的清楚变化表明MRS应用的潜力,但是尚未接受它作为常规临床工具。

[0662] 虽然MRI无疑是可用于检测脑肿瘤的最敏感模态,但是它的特异性很低—不同肿瘤/病变类型,可以共享类似的MRI外观。肿瘤等级的确定,或区分肿瘤和非肿瘤病变是重要的,因为与低级肿瘤相比,高级脑肿瘤需要更侵入性的治疗。如果病变可以被确信地诊断为非肿瘤的,则可以避免侵入性脑活检程序,并且取决于病变病因,可以考虑不同治疗程序。使用常规MRI区分肿瘤和非肿瘤病变会是挑战性的。虽然MRI是用于检测脑病变的敏感技术,但是常规MRI区分良性和恶性病变的特异性和能力是有限的。Horskáand Barker,“Imaging of Brain Tumors:MR Spectroscopy and Metabolic Imaging[脑肿瘤的成像:MR频谱分析和代谢成像]”,*Neuroimaging Clinics of North America*[北美神经影像学临床],2010年8月。

[0663] 用披露的实施例获得的数据可以与用MRI和MRS获得的数据组合,以提供用于病理学评估的更好特异性。在它们测量精细结构的能力方面,披露的实施例可以通过评估肿瘤内和肿瘤周围的脉管系统,提供相关的信息来帮助肿瘤分型,以确定如用MRI所见的从病变的中心经过病变的外周跨肿瘤的血管生成的程度,测量的一部分是评估血管生成脉管系统进入周围组织的程度。以这种方式,与仅使用MRS和MRI实现的相比,以远远更好的确定性进行侵袭性的/非侵袭性的肿瘤之间的区分。与将与血管生成脉管系统相关的代谢物变化相比,比如说源自水肿的代谢物变化将与非常不同的组织纹理相关。披露的实施例测量跨肿瘤的血管生成变化。

[0664] 用于应用整合脉冲序列的典型工作流程(其组合了披露的实施例与另外的新颖对比方法)可以如图31所示完成。

[0665] 选择鉴定感兴趣的组织类型需要的希望的对比度,步骤3102。

[0666] 然后使用标准对比度,例如T1、T2、T2\*、IR,产生参考图像,用于在解剖结构中定位,步骤3104。

[0667] 应用具有选择的对比度,例如DWI、DTI、ASL、MTI的整合脉冲序列,步骤3106,以及应用披露的实施例,用于单个采集序列中的纹理表征(该单个采集序列组合了k空间中局部化的、稀疏采样),具有选择的对比度产生机制的披露的实施例的快速采集,步骤3108。

[0668] 与用MR成像可实现的相比,实现远远更高的分辨率的测量的披露的实施例的新颖特征是1)在目标空间位置处采样,由目标疾病/病理学确定采样体积的大小,以及2)k空间中的选择性采样。在MR成像中,采集是跨大的、空间编码的3D体积,并且涵盖连续的k空间测量,从 $k=0$ 向上直至感兴趣的最高k值。这样一种测量需要跨足够长的时间过程的非常大的数据集的采集,因为患者运动限制了特征分辨率。通过将测量定位至样本空间中的一个位置,并且仅采样k空间中高度选择性的区域,披露的实施例不受患者运动影响,因此实现了要在一个TR内采集的高分辨率纹理测量。测量的纹理数据类似于通过活检采集的数据,而没有程序上的风险。此外,使用披露的实施例,活检/病理学中固有的采样误差被消除,可以用单独的、不受运动影响的、局部化的测量覆盖整个器官。

[0669] 需要k空间采样来充分表征具有疾病的并且具有病理学发展的阶段二者的组织纹理变化。虽然,与许多测量一样,疾病的基础知识可以用于选择采集参数,可以通过“scout”采集(其中提供关于在某些位置处,通过k空间的功率分布的一般信息)的使用实现增强的参数优化。例如,随着采样体积(VOI(感兴趣的体积))的最佳长度在研究的组织中随感兴趣的一个或多个纹理波长而变化,k空间中感兴趣的近似范围/值的想法将有助于选择VOI尺寸。

[0670] 也就是说,在骨中,因为骨小梁数量随着退化减少,将有利的是改变VOI长度,以保持特征大小(骨小梁数量)与采样长度的比率相对恒定。在这种情况下,TbN是感兴趣的特征长度,不是TbSp或TbTh,因为相对于VOI采集长度,TbN确定了重复数目。使用scout图像来确定峰值信号功率的k空间中的一个或多个相对位置,将实现VOI长度的最佳设置。

[0671] 为了影响Scout测量,一种方法将基于病理学已知内容选择最佳组织对比度,并且采集数据持续足够的时间和TR,以对k空间中存在功率处进行总体上计量,用于单一取向采集。可以使用梯度开启采集来进行这些scout测量,以扫描一系列值,保持足够缓慢的扫描,以获得足够的SNR来对k空间中存在纹理功率处进行计量。因此,将通过首先跨k空间中足够大的区域来采集信号数据,完成scout测量,以涵盖与跨健康到疾病的范围的研究的组织相关的纹理k值。然后,可以选择关于在初始扫描中什么范围证实重要性的实时决定,用于通过更慢的梯度开启采集的更详细追踪,或靶向用来测量的指定k值。然后数据采集将连续地集中在越来越窄的范围,直至保持最高信息含量的k空间区域中上的零值。在这种任务中,必须记住的是,纹理特征少的区域在它们非常缺乏纹理的情况下,在疾病进展中会是重要的。

[0672] 在这种情况下,在跨k空间的大区域的改变方面反映病理学的情况下,采集可以是梯度开启的,并且跨整个区域缓慢采样。

[0673] 作为另一个实例,scout采集可以用于确定感兴趣的k值,用于弛豫测量。由于大多数生物组织纹理是非透明的,所以可以使用梯度开启采集,鉴定k空间中的有限带(其是纹理k值跨度的代表)。可通过跨k空间对子区域进行连续采样,以找到存在纹理功率的感兴趣

的区域,来实现这一点。一旦确定感兴趣的k带,可以随信号衰减测量跨该带的RF激发的衰减,其中使用梯度开启采集来选择采样区域。

[0674] Scout图像可以用于研究对确切定位的灵敏度。

[0675] 因此,如图32所示,使用scout采集的程序流可能需要:

[0676] 基于基础组织和疾病的类型的知识,设置VOI,步骤3202,以及跨k空间中的一些宽区域采集信号数据。可以通过采集来设置区域,该采集具有梯度开启来随测量的时间扩宽k空间中的采集,步骤3204,或具有阶梯式k值,通过样本空间中的窗口,步骤3206。前一种程序是优选的,因为它允许更大数量的纹理重复的采样,以更好地确定感兴趣的功率所在处。可以跨k空间中的不同范围重复此测量,步骤3208,以确定聚焦的用于诊断测量的k空间区域。

[0677] 可以在一个或多个TR内,跨k空间中不同的选择的范围,根据需要重复scout采集,步骤3210。在TR之间相干性的损失没有关系,只要测量保持在组织纹理的类似区域内。对于总体重新定位,根据需要,这里可以使用实时重新定位,步骤3212。

[0678] 可以按与需要一样多的不同取向,重复这种scout方法,步骤3214,以及按与需要一样多的不同位置,重复这种scout方法,步骤3216。

[0679] 使用针对感兴趣的一个或多个功率获得的信息,可以选择VOI尺寸,以允许4次纹理重复的最小值的采样(更多将是更好的,虽然VOI越短,保持跨其尺寸的纹理均匀性就越容易),步骤3218,并且将在一个或多个TR中,跨k空间中的突出范围来采集数据。

[0680] 值得注意的是,感兴趣的特征不仅存在于多个范围中,在这些范围中存在很多谱功率,而且包括由于其中信号强度的特异性缺乏而感兴趣的范围。

[0681] 如以上关于披露的实施例的不同应用简要描述的,在医学诊断学的发展和应用方面,机器学习可以用来协助1) 诊断的校准和最佳数据采集参数的确定,2) 疾病的生物标志物的鉴定,以及3) 在个体和群体健康领域二者中,诊断方法的持续使用以确保诊断信息的最佳提取。机器学习可以用于监督学习方法,此时已知要测量什么输出量/生物标志物(例如骨小梁厚度),或可以按非监督模式运行机器学习,其中算法检索其给出的数据集寻找共同特征。在前一种情况下,监督学习,一种新的诊断测量已知量的准确度通过与一些真值测量进行比较来确定,并且机器学习可以用于优化用于诊断的数据采集参数。在非监督学习的情况下,一旦提取了不同数据集间共同的特征—在披露的实施例的情况下,纹理波长谱的某些区域中的功率分布—如果需要,可以然后将它们与关于目标组织(例如健康/疾病的状态)的其他已知信息相关联。

[0682] 机器学习可以是披露的实施例的校准的仪器部分,作为其中组织纹理的变化是疾病发作和进展的标志物的大范围疾病中的每种疾病中的诊断工具。通过使用相关组织纹理的真值测量的来源,有助于此目标的机器学习的应用,以提供输入,用于确定追踪病理学的突出纹理特征,这些特征在体内当前是不可测量的,以及用于验证通过披露的实施例获得的诊断数据。可以通过使用来自不同器官的组织样本(其反映不同健康状态和疾病中的病理学),提供此真值。因为不存在运动模糊,使用离体组织实现了高质量真值数据集的产生,用于通过使用多种技术,例如微CT、病理学染色、和MRI显微镜法校准披露的实施例。(Szeverenyi等人,MR imaging of liver microstructure in hepatic fibrosis and cirrhosis at 11.7T[在11.7T下,肝纤维化和肝硬化中肝显微结构的MR成像], ISMRM

2016)。

[0683] 用于校准用于在目标疾病的诊断中应用的披露的实施例的工作流程描述于图33中,如下:

[0684] 通过使用微CT、MRI显微镜法、或病理学,从选择的组织样本获得高分辨率2D或3D数据集,步骤3302。使用计算机模拟来模拟通过披露的实施例的数据采集,用于通过以下从这些数据集进行纹理表征:使用数据集作为输入用于模拟选择的对比度机制的应用,采用模拟的多个时变射频信号和施加的梯度来选择性激发模拟的感兴趣的体积(VOI),施加模拟的编码梯度脉冲以诱导相位卷绕来产生针对指定k值和取向的空间编码,所述指定k值基于所述VOI内的纹理确定;启动一系列模拟的梯度以产生k值编码,所得k值集是产生所述VOI的图像所需的子集,记录用所述k值集编码的模拟的NMR RF信号的多个连续样本并且对所记录的NMR信号样本进行后处理,以产生所述k值集中的k值的信号对比k值的数据集,以表征所述VOI中组织的纹理特征的模拟,步骤3304;将2D/3D数据集中的特征与通过纹理表征的模拟应用获得的这些特征的测量进行比较,步骤3306。通过披露的实施例模拟数据采集,用于组织数据集内跨定位的大量VOI的纹理表征,步骤3308,以及施加监督机器学习至此数据,来优化采集参数,例如VOI尺寸和采集方向,使用目标特征测量的最佳分辨率作为终点,步骤3310。在具有特定疾病标志物的组织中跨不同的限定的VOI使用监督机器学习,以鉴定除了调用用于监督学习的突出特征之外的突出特征,步骤3312;使用机器学习算法来使那些特征与任何信息相关联,已知这些信息是关于用于生物标志物鉴定的组织样本中的疾病发作和进展,步骤3314;确定稀疏采样的数据集是测量用于疾病诊断的组织生物标志物所需要的,步骤3316。使用机器学习来确定由披露的实施例提供的诊断评估的强度,步骤3318。在MR扫描仪的实际SNR环境中用披露的实施例在同一组织样本上采集数据,用于与真值数据集进行比较,步骤3320。重复以上步骤用于优化采集参数并且校准披露的实施例,以实现高分辨率的、稳健的纹理测量,步骤3322。

[0685] 如先前所述,可以使用不同实施例的组织纹理测量方法,采用机器学习,来增强确定组织类型的病理学。选择对比度机制,增强还可以用于用MR成像过程进行测量的多相生物样品中组分组织类型之间的对比度。施加选择的对比度机制,并且采用多个时变射频信号和施加的梯度来选择性地激发感兴趣的体积(VOI)。施加一个编码梯度脉冲以诱导相位卷绕来产生用于指定k值和取向的一种空间编码,该指定k值基于VOI内的纹理确定。然后启动一系列的梯度以产生k值编码,所得k值集合是产生VOI图像所需的子集。记录并且后处理用k值集编码的NMR RF信号的多个连续样本,以产生k值集中的k值的信号对比k值的数据集,以表征VOI中的组织的纹理特征。然后可以将机器学习施加于k值集的纹理波长的功率密度分布,以鉴定用于组织的病理学的诊断的生物标志物。

[0686] 所述方法可以进一步通过以下来增强:施加机器学习来鉴定纹理特征和所述纹理波长的功率密度谱中的特征之间的相关性。还可以使用诊断信息的另外来源,例如患者病史、检查记录、成像、血清标志物、体能、和认知测试,将机器学习施加至纹理特征,以提取诊断数据来确定疾病评估。还可以施加机器学习来确定在最终诊断中不同诊断信息来源的加权。

[0687] 机器学习的输入也可以通过以下来产生:选择具有从健康的直到疾病的组织病理学的多个生物体模。选择在每个生物体模中增强组分组织类型之间的对比度的对比度机

制,用于用MR成像过程的测量,并且以MR脉冲序列应用选择的对比度机制。采用多个时变射频信号和施加的梯度激发每个生物体模中感兴趣的体积(VOI)。施加编码梯度脉冲以诱导相位卷绕来产生用于指定k值和取向的空间编码,该指定k值基于VOI内的预期纹理确定。然后施加一系列用来产生k值编码的梯度,所得k值集是产生VOI图像所需的子集并且记录用k值集编码的NMR RF信号的多个连续样本,以提供每个生物体模的纹理测量。

[0688] 在不同疾病应用中,校准和优化披露的实施例后,然后由实施例产生的纹理测量将可以用作临床诊断工具。由于在先前不可测量的大小范围中以高分辨率测量纹理特征的能力,以及组织变化是病理学进展的非常敏感的测量的事实,所以披露的实施例产生了高信息含量数据。而且,因为它是快速的,以及因此用来添加披露的实施例至MRI扫描的成本最低,采用和应用的障碍是非常低的。因此,披露的实施例将是疾病的临床诊断中的重要驱动之一,并且因此可以有助于对应用的诊断信息不同于其他来源的功效进行加权。将应用机器学习算法来使来自用于患者健康评估采集的多个来源的相关数据的所有数据相关联,包括通过披露的实施例采集的数据、患者病史、检查记录、成像、血清标志物、体能、认知测试、和任何其他类型的可用诊断信息。将关于患者的可用的诊断信息的范围输入机器算法,所述算法将使用此数据的总和,提供优化的诊断和算法的不同诊断输入的重要性的加权二者,连同评估诊断的确定性的水平。将通过在大群体健康数据集的领域中使用机器学习,为这种在临床实践中评估诊断准确度和加权的能力提供信息,用于确定许多当前使用的诊断的功效。另外,与所有其他数据集的相关性将提供披露的实施例的持续的校准和优化,连同诊断数据的最大提取。

[0689] 如专利法规所要求的现已对本发明的不同实施例进行了详细说明,本领域技术人员将认识到在此披露的具体实施例的改变和替代。这类改变是处于如以下权利要求所述的本发明的范围和意图内。

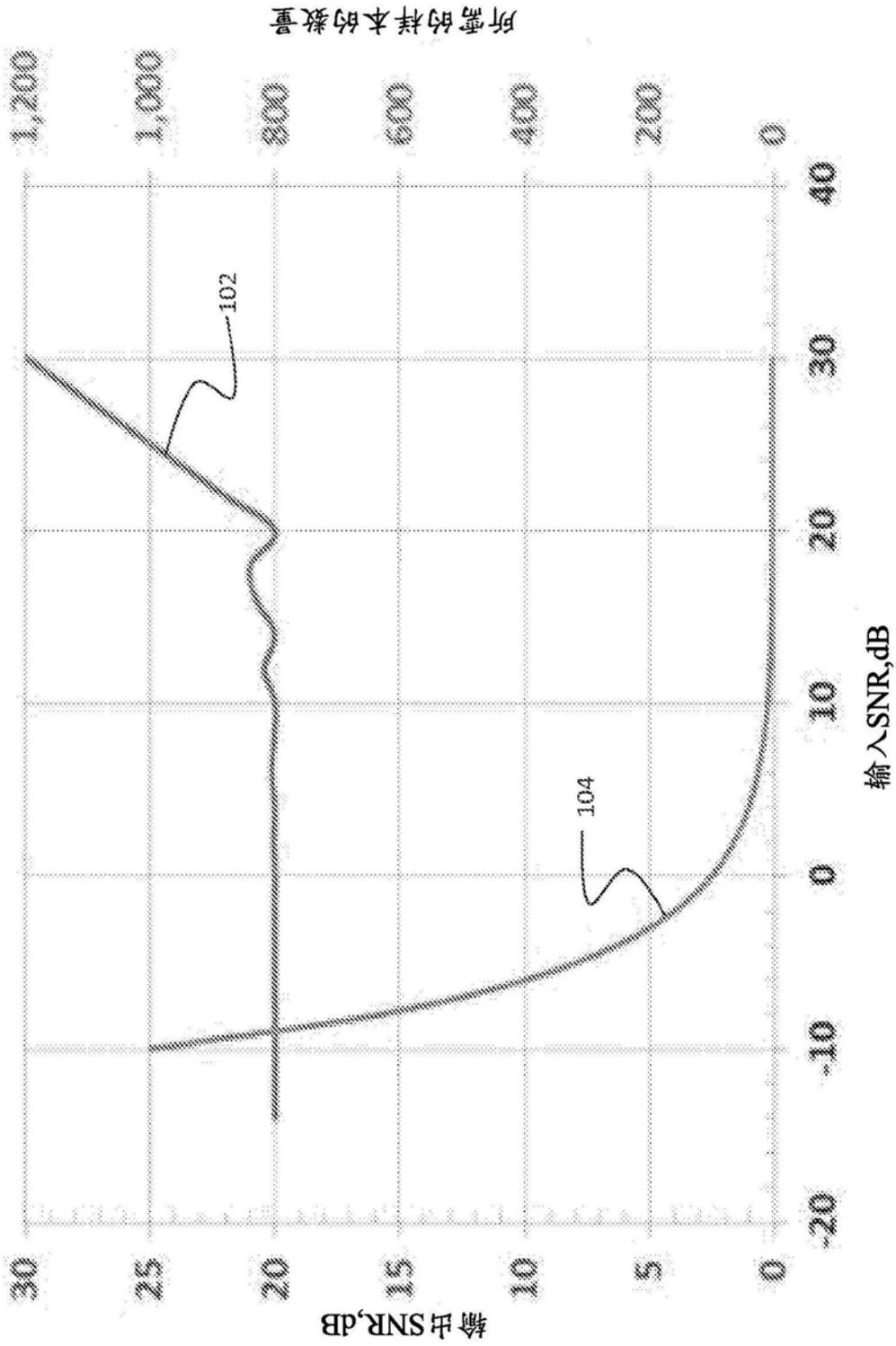


图1

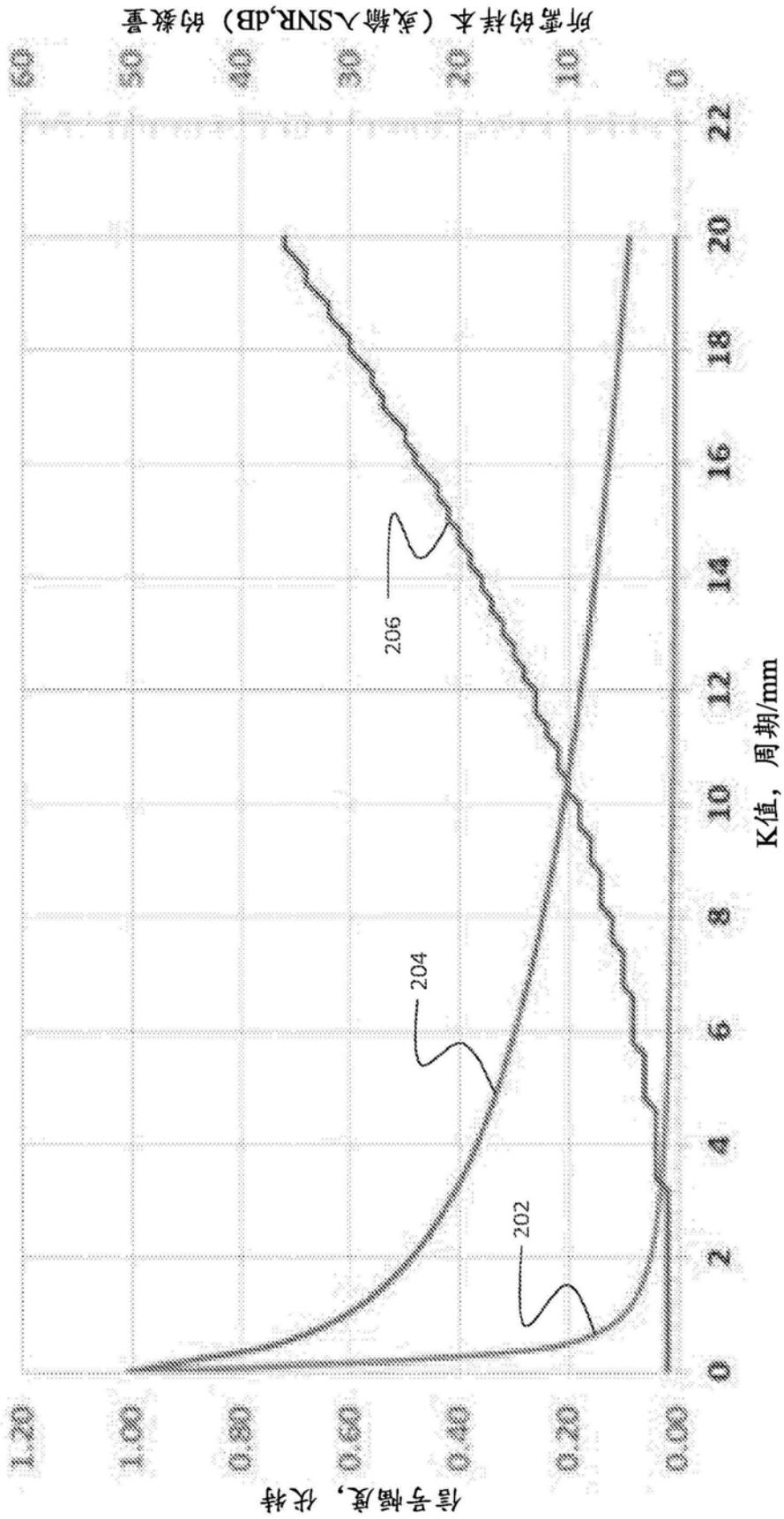


图2

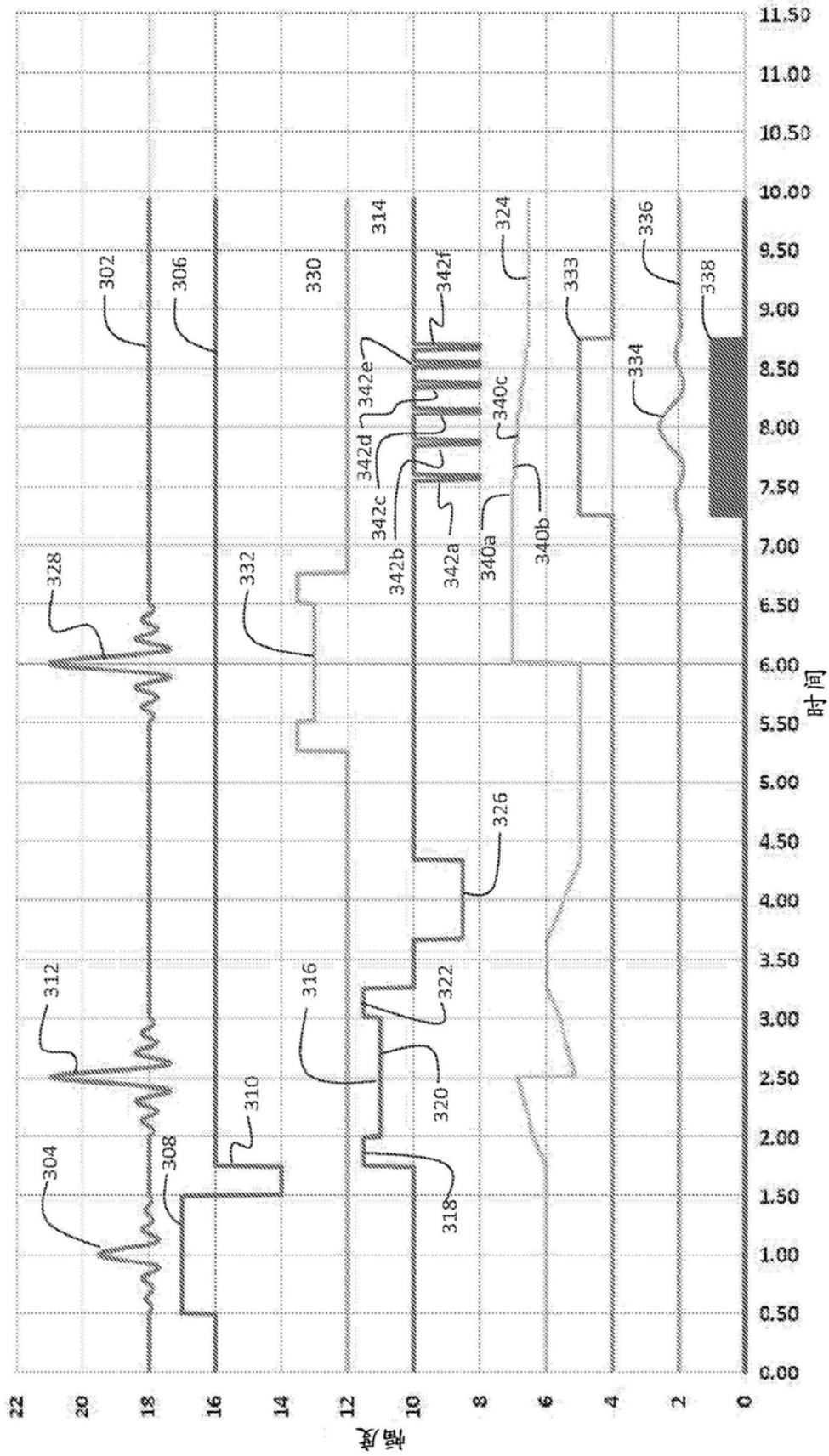


图3

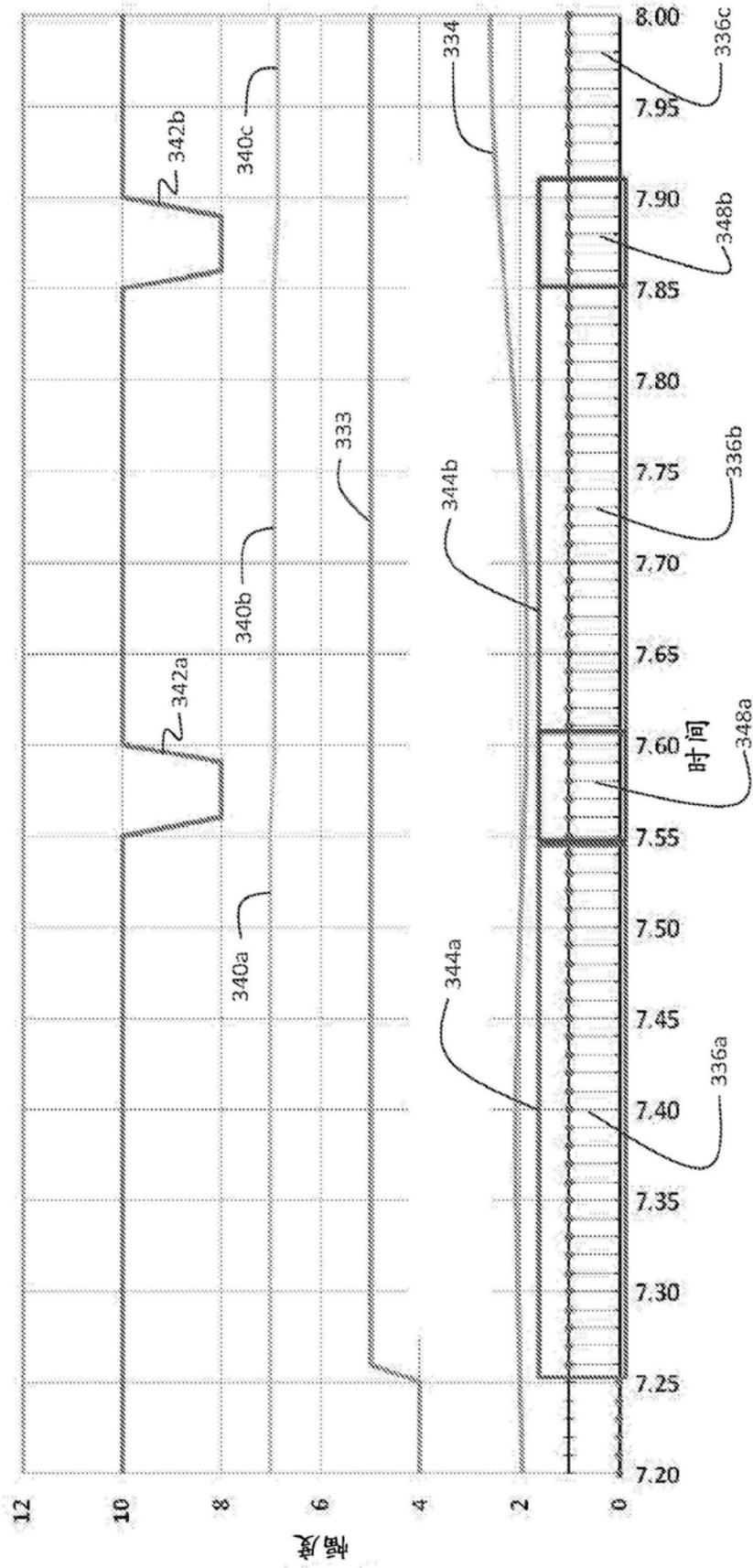


图4

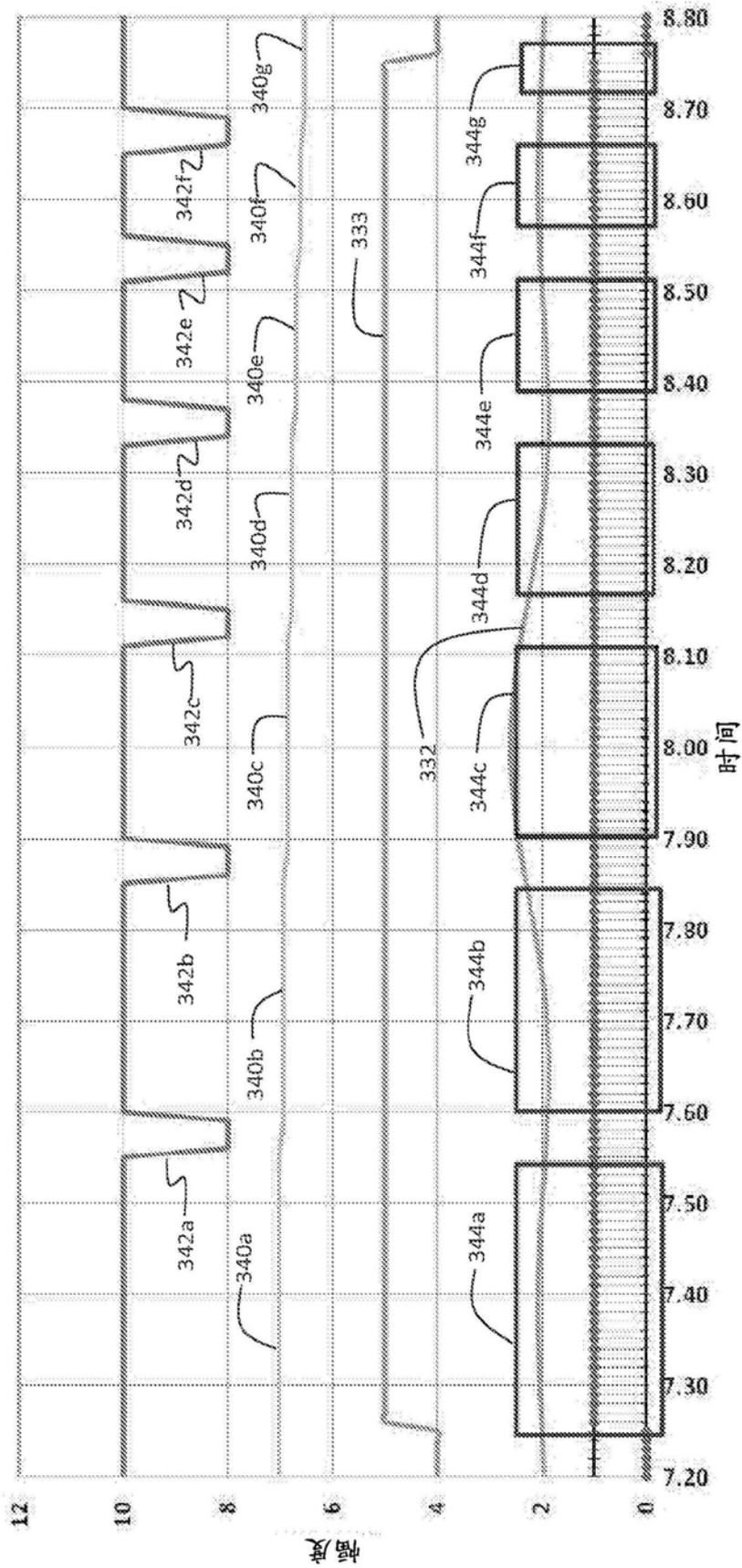


图5

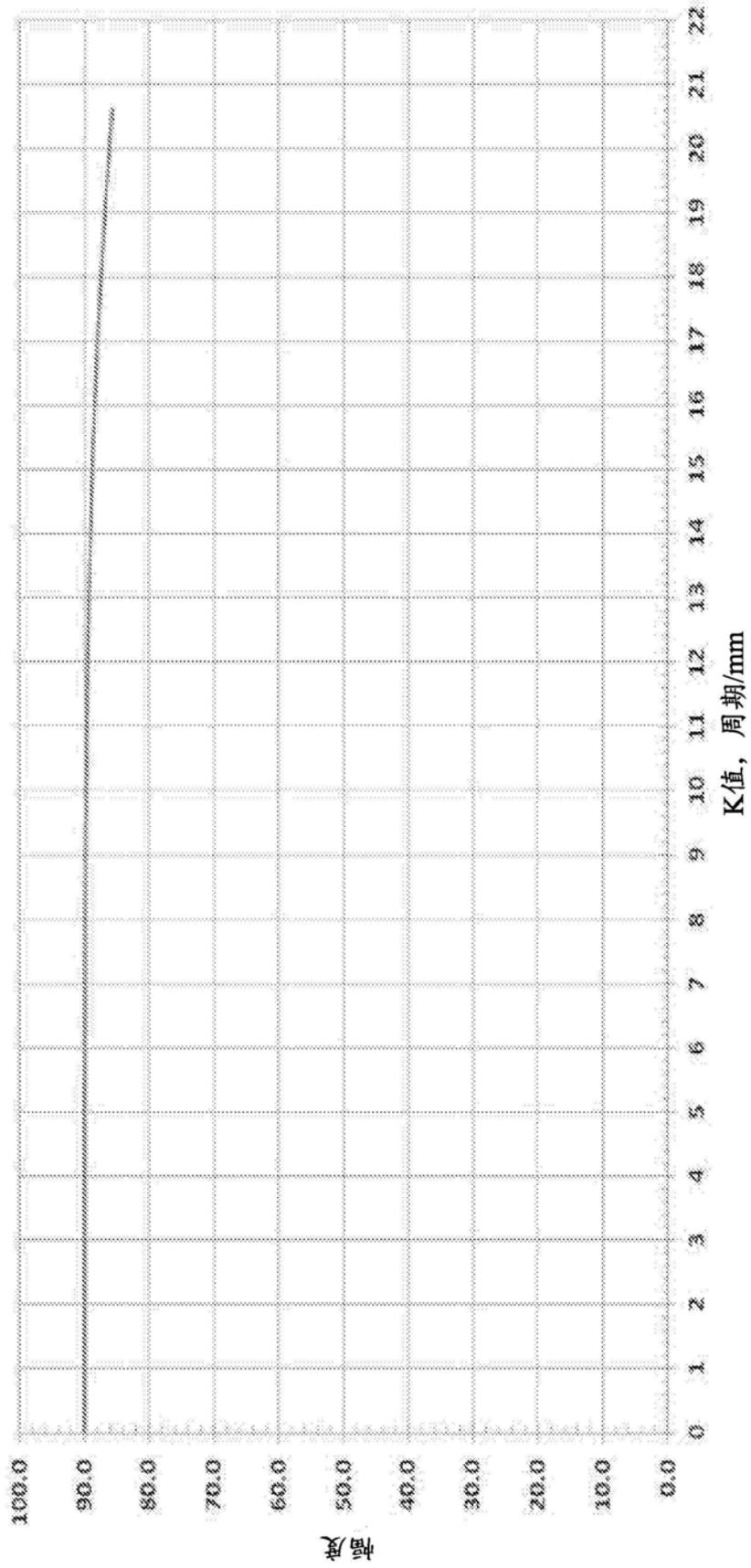


图6

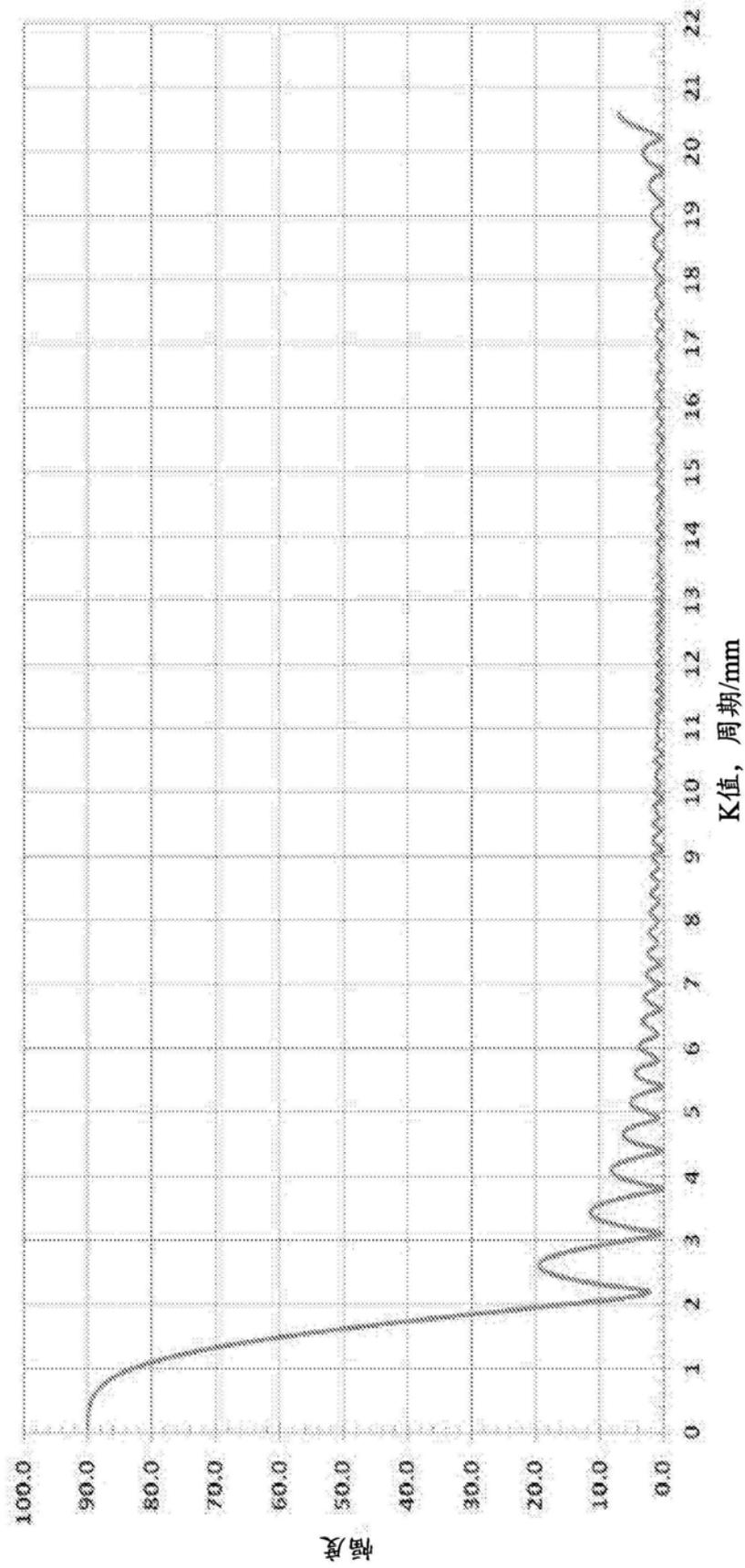


图7

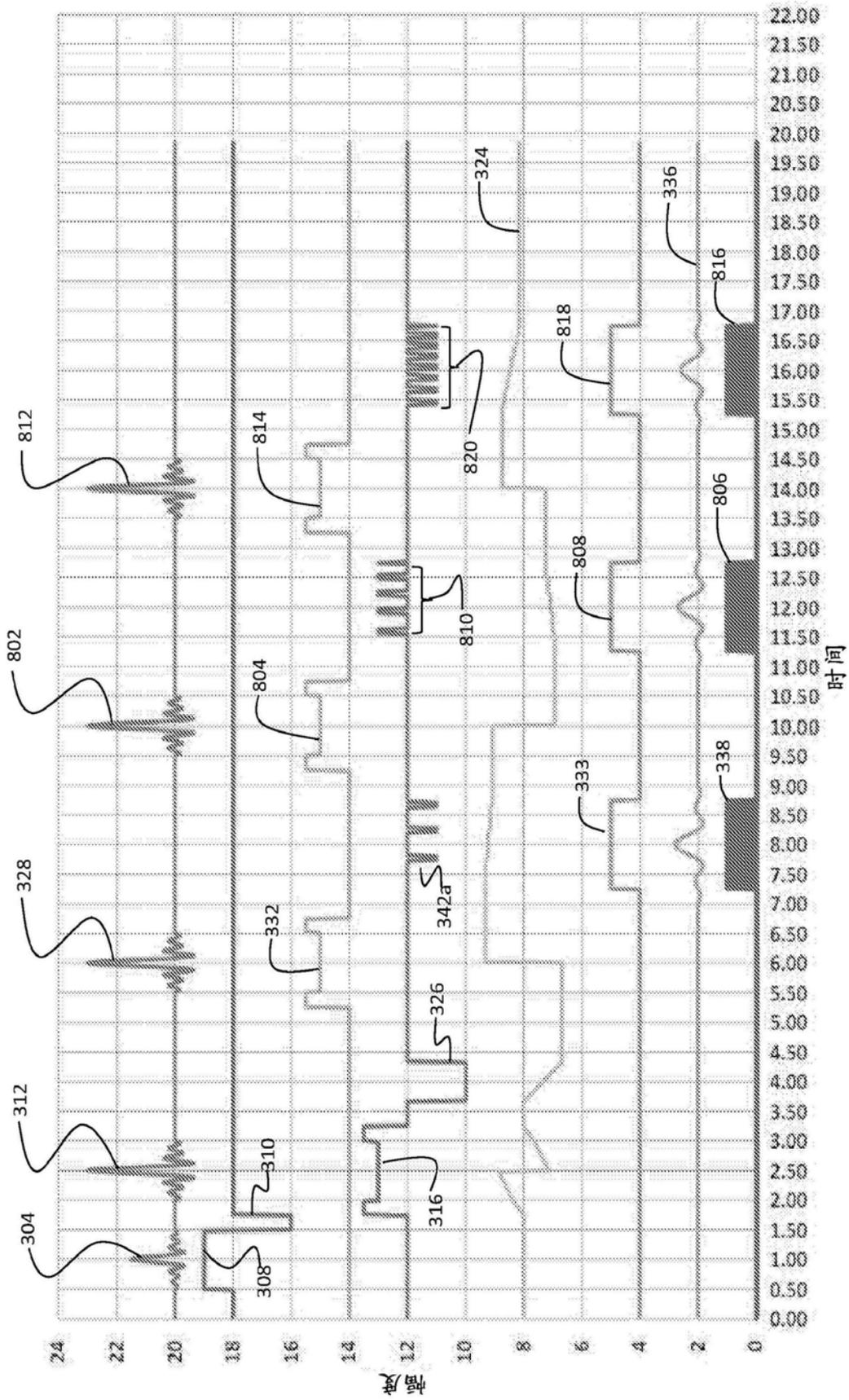


图8

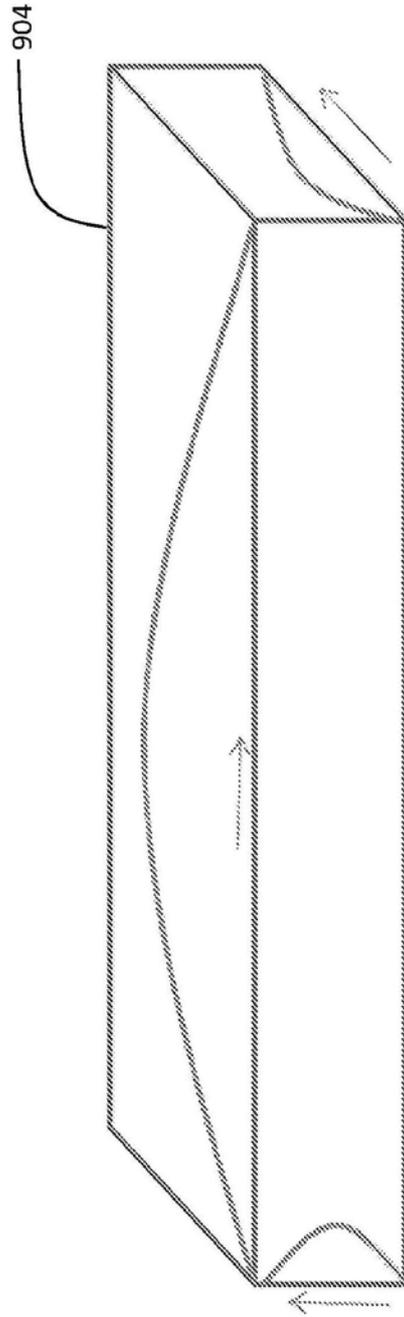


图9

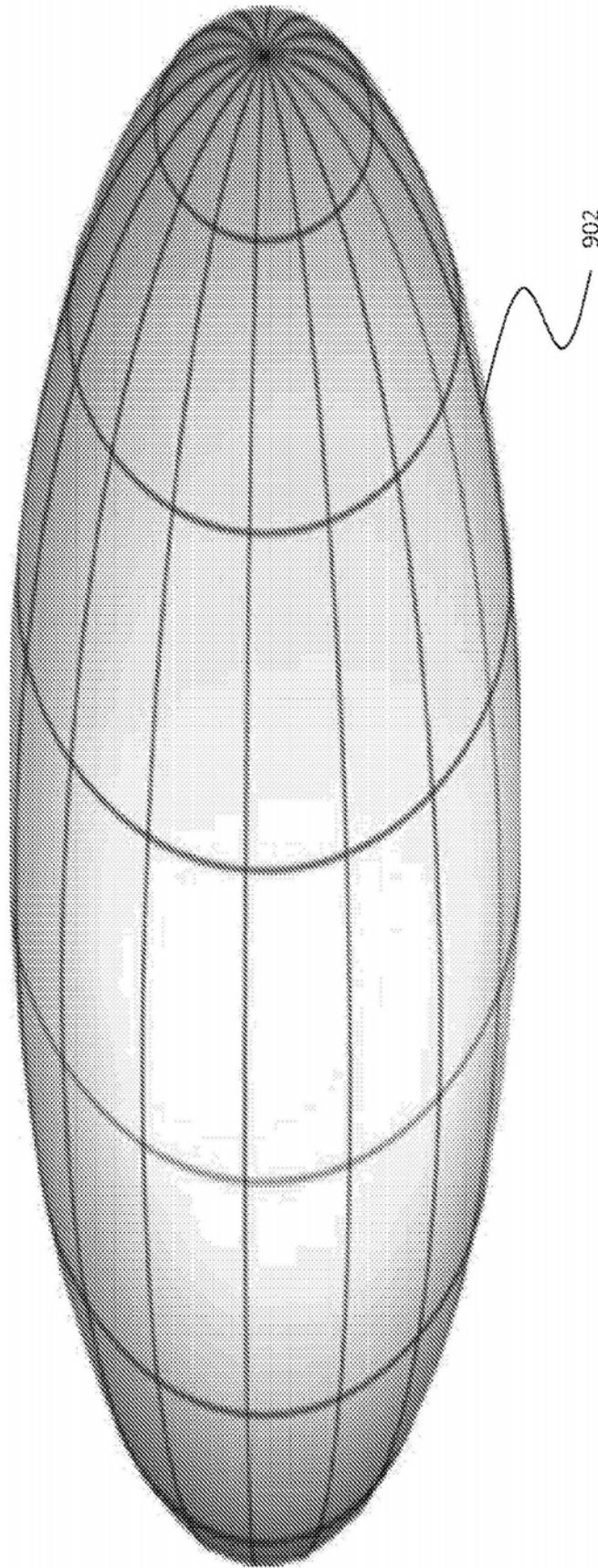


图10



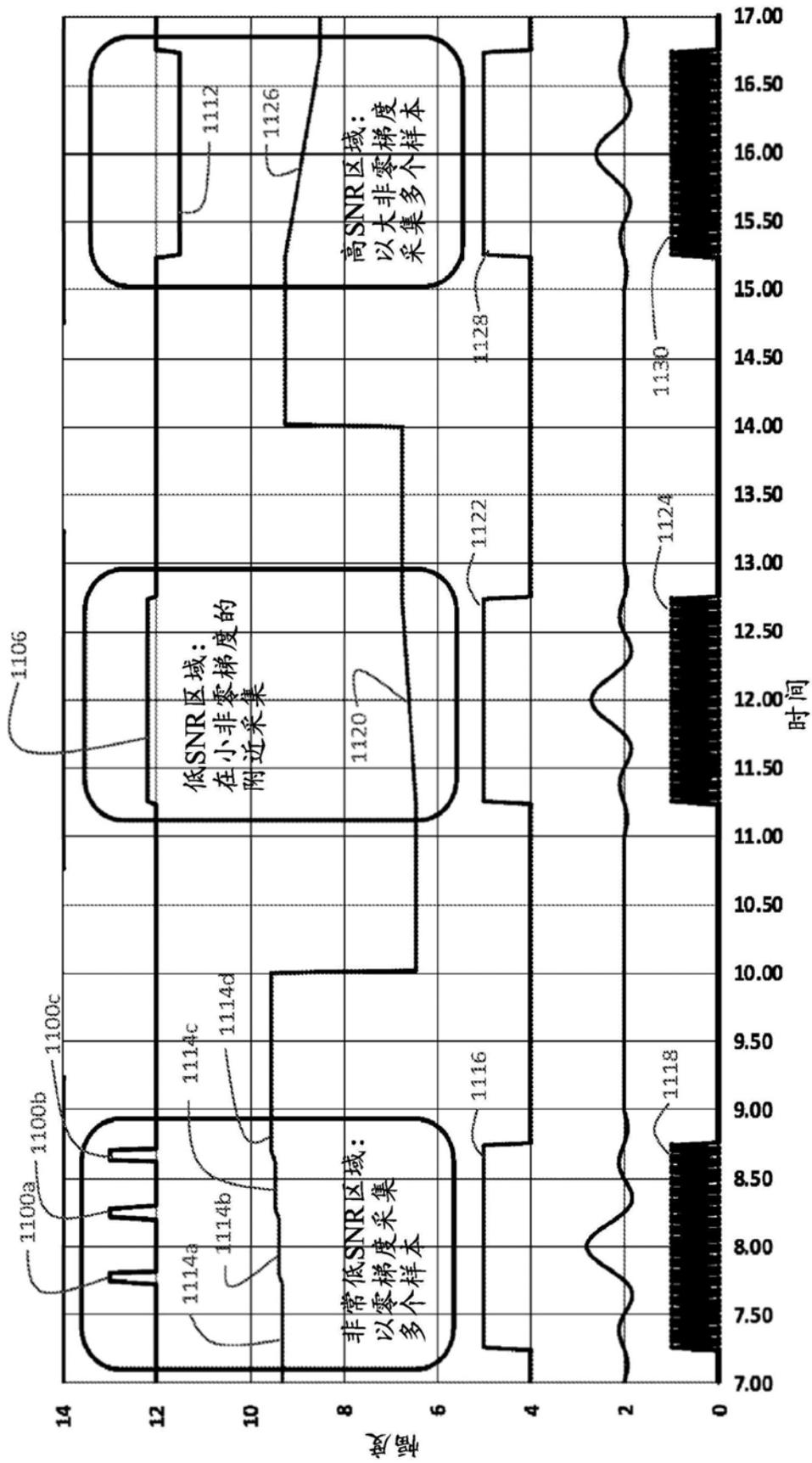


图12

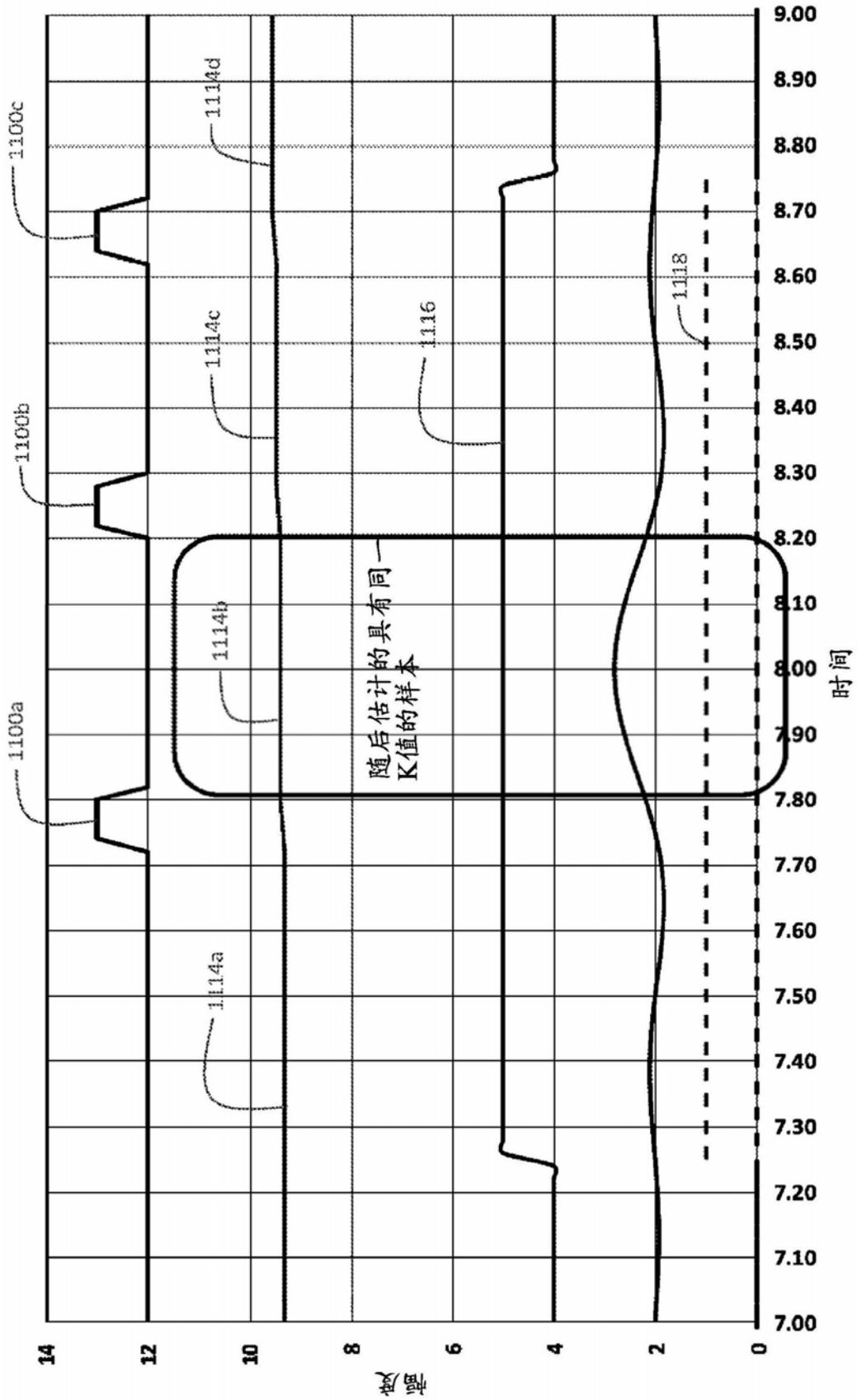


图13



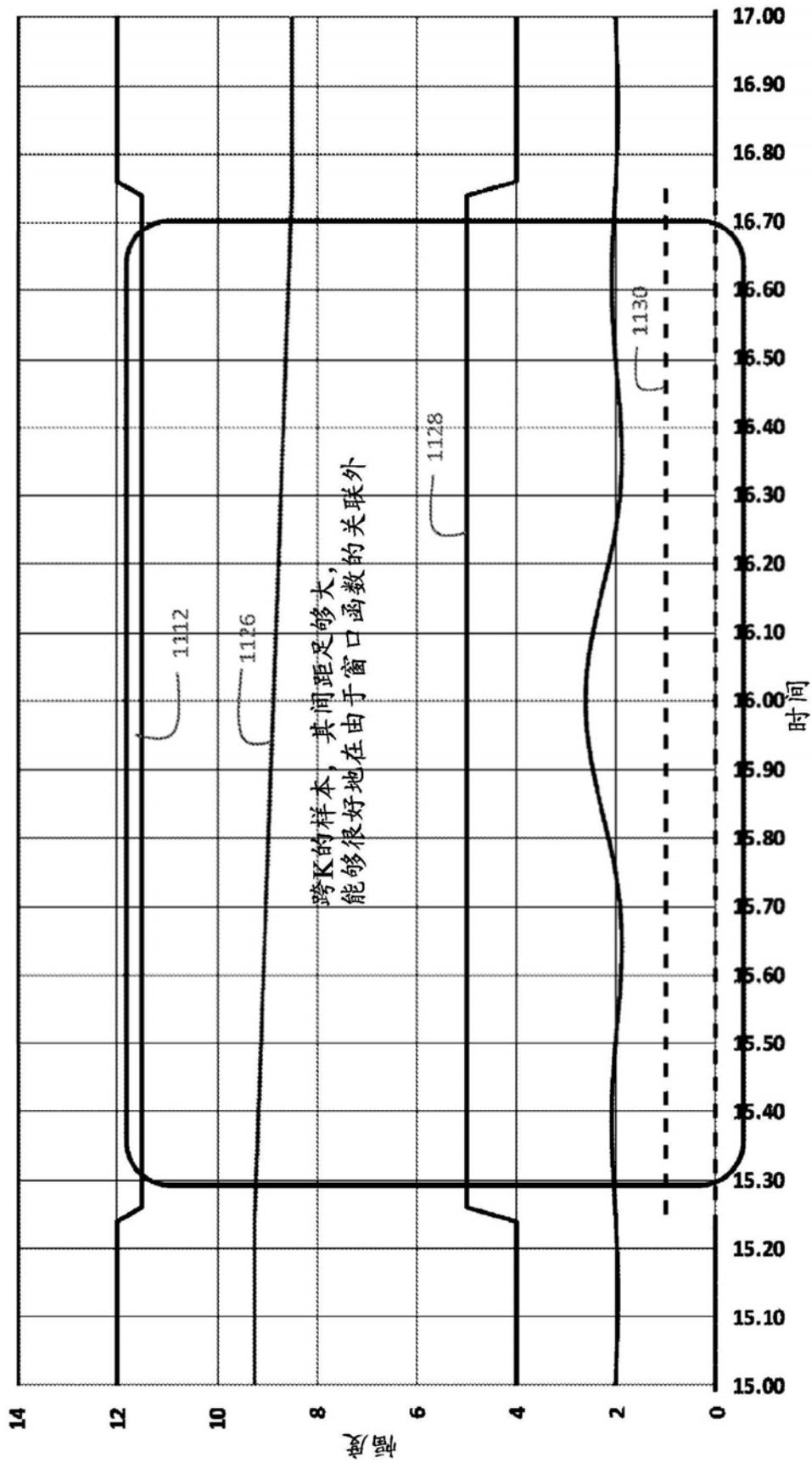


图15

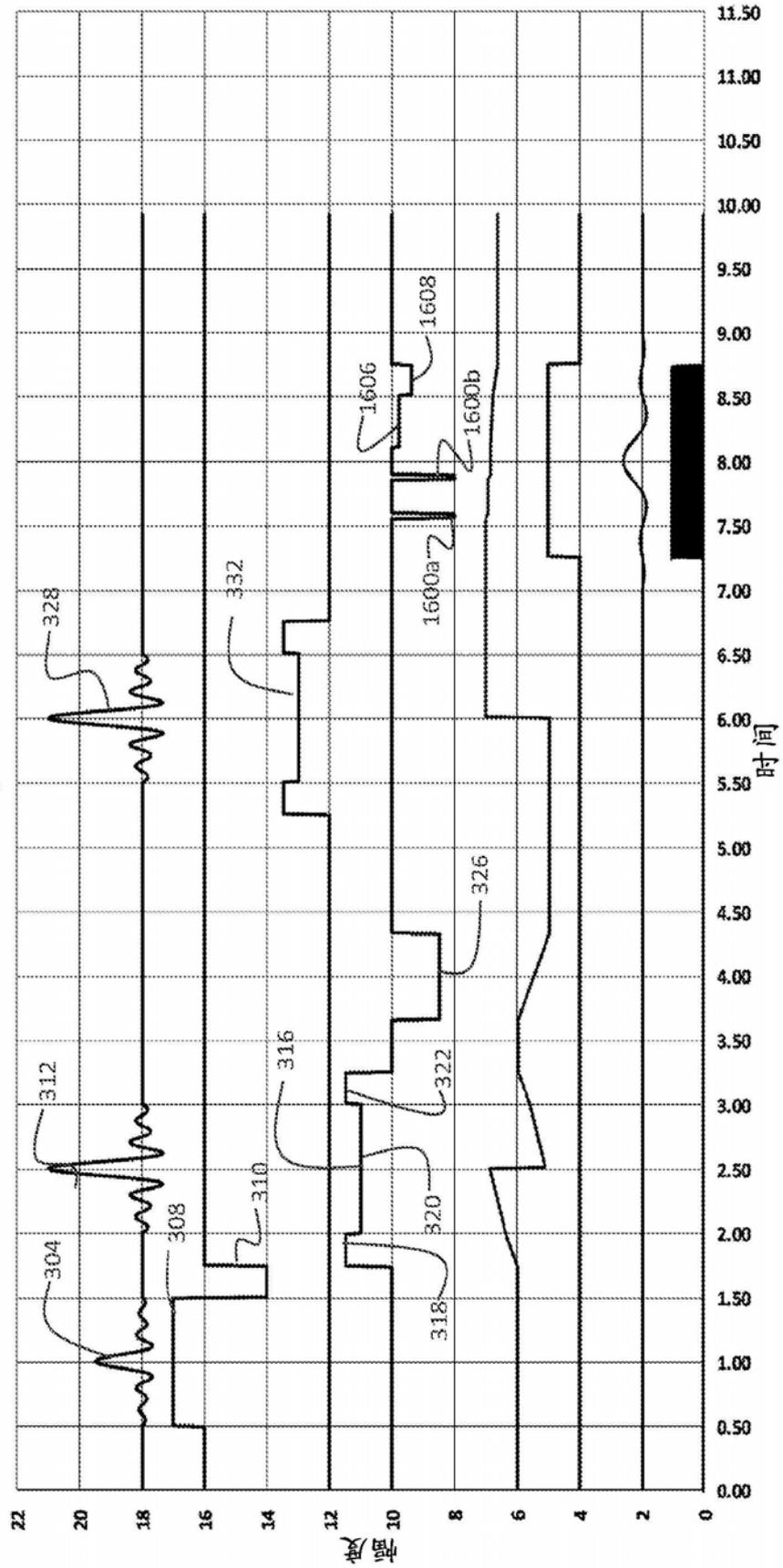


图16

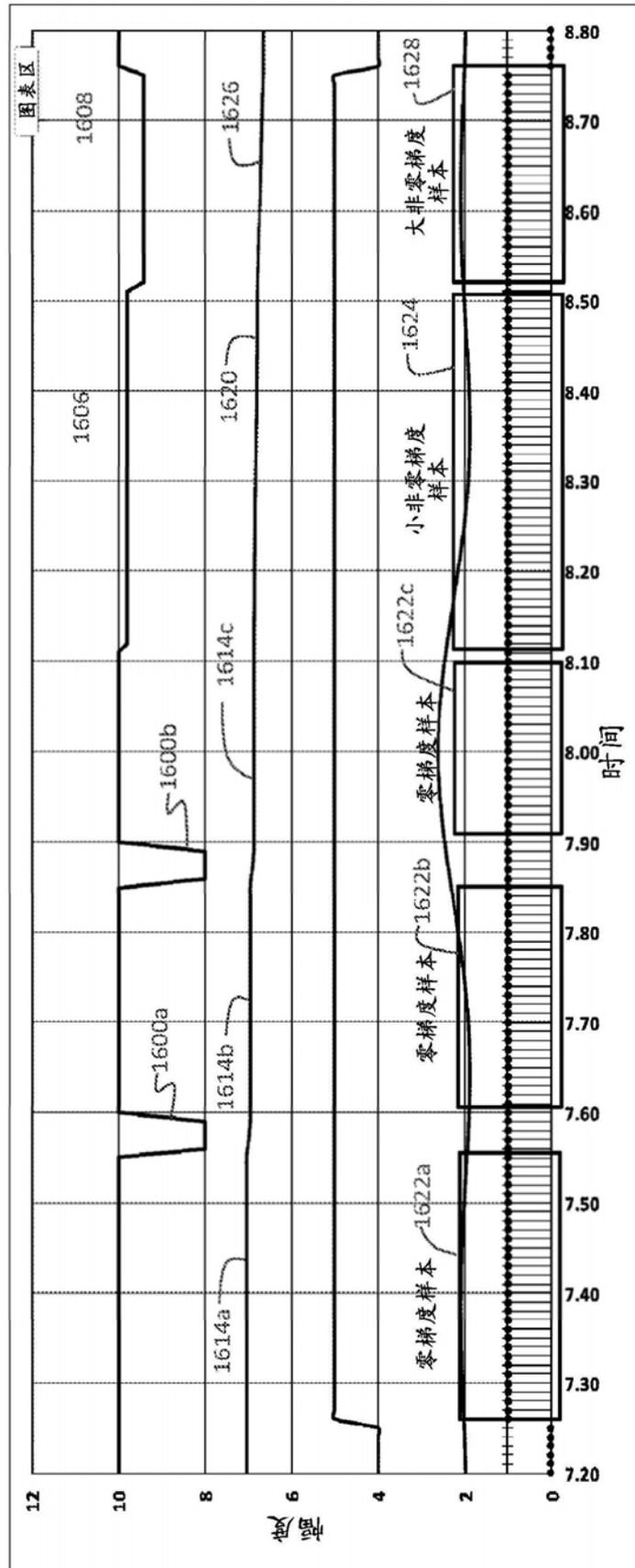


图17

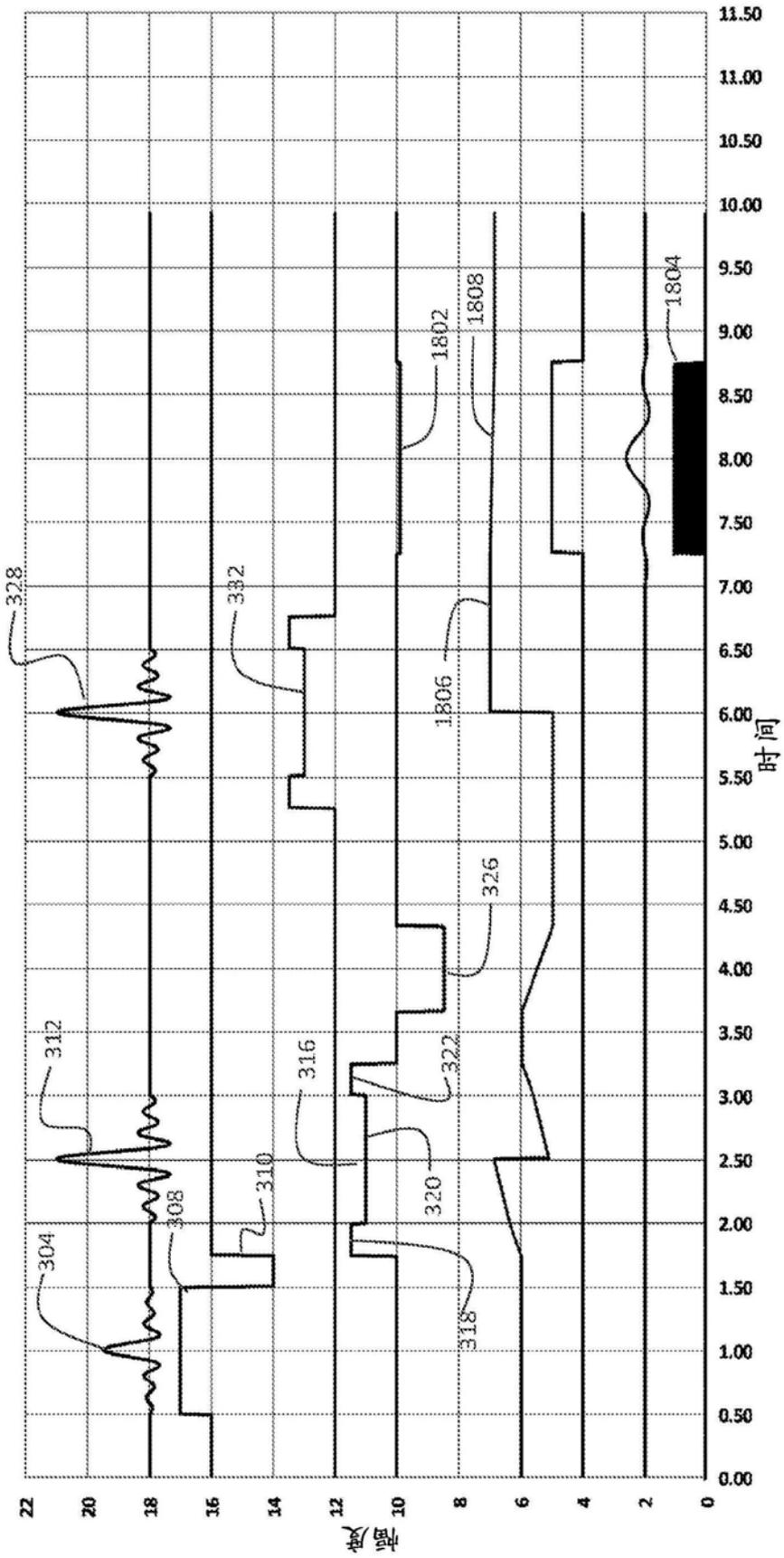


图18

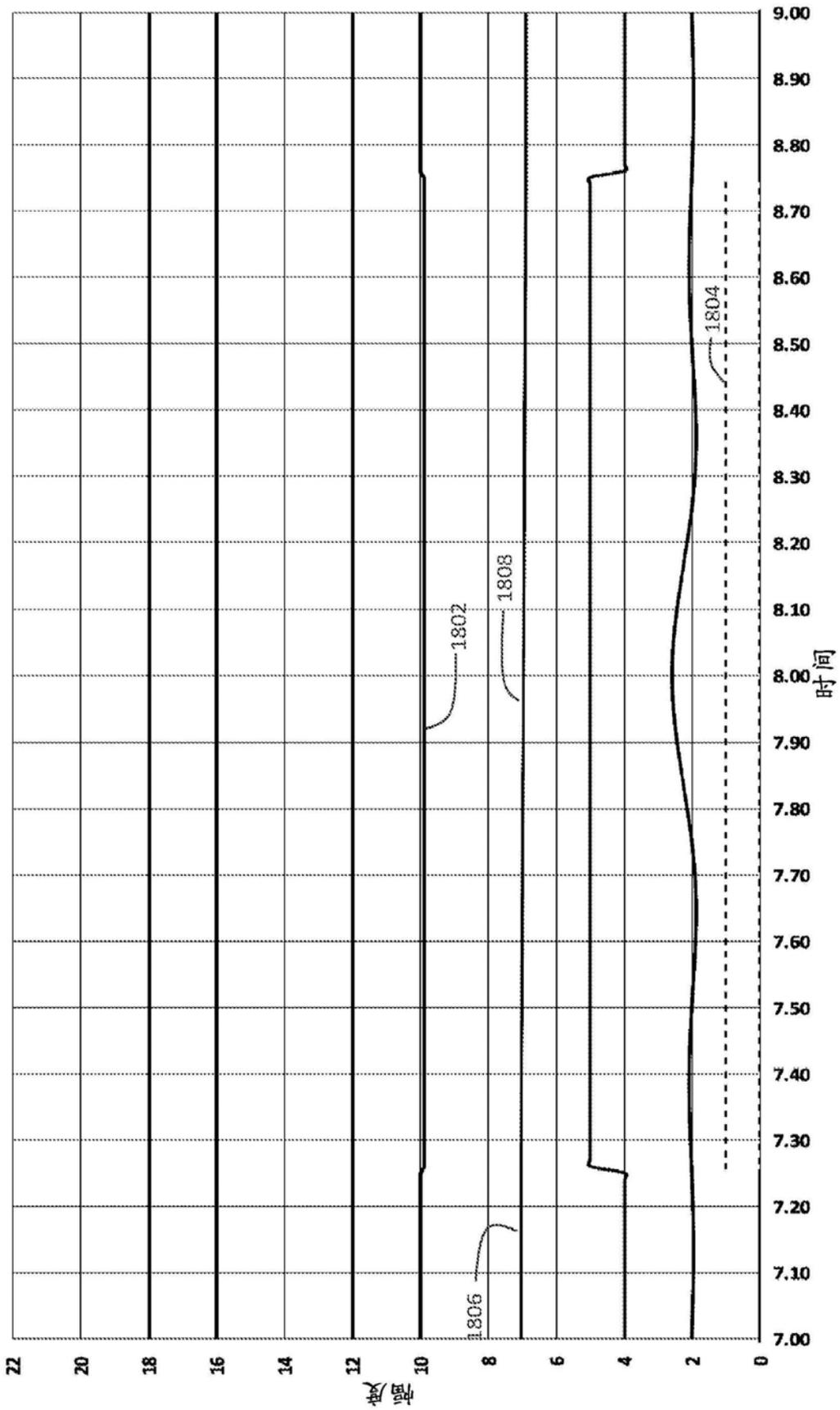


图19

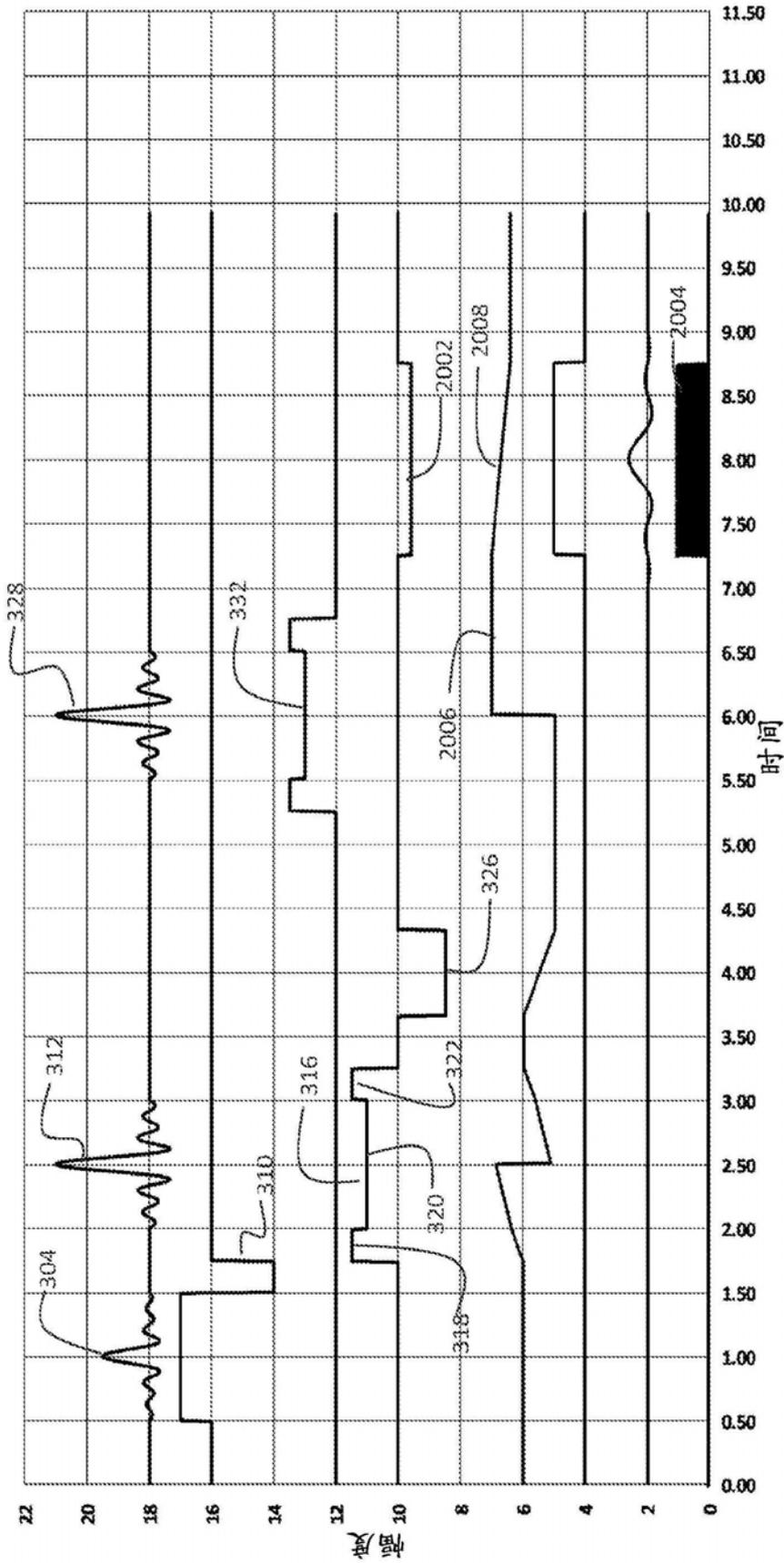


图20

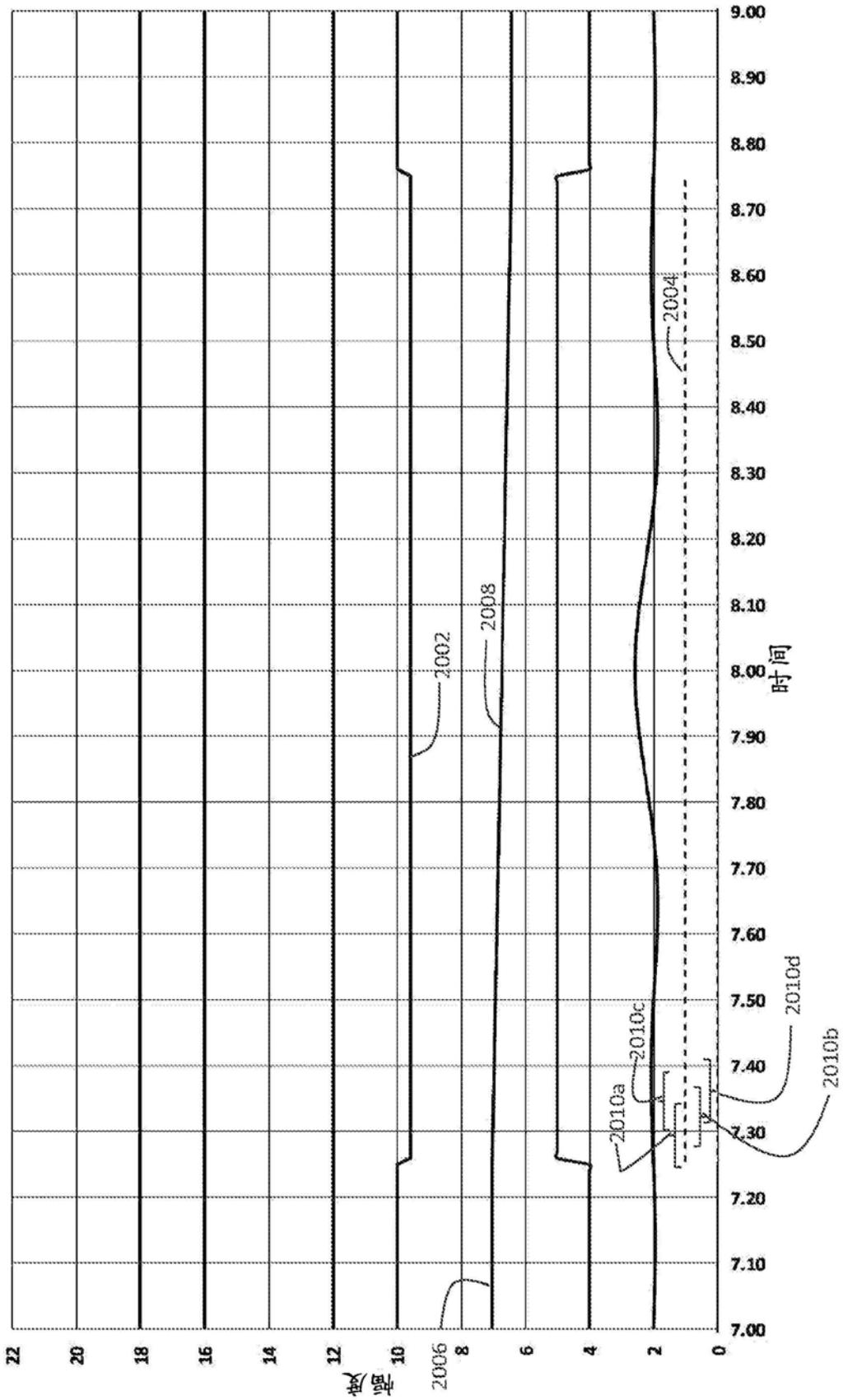


图21

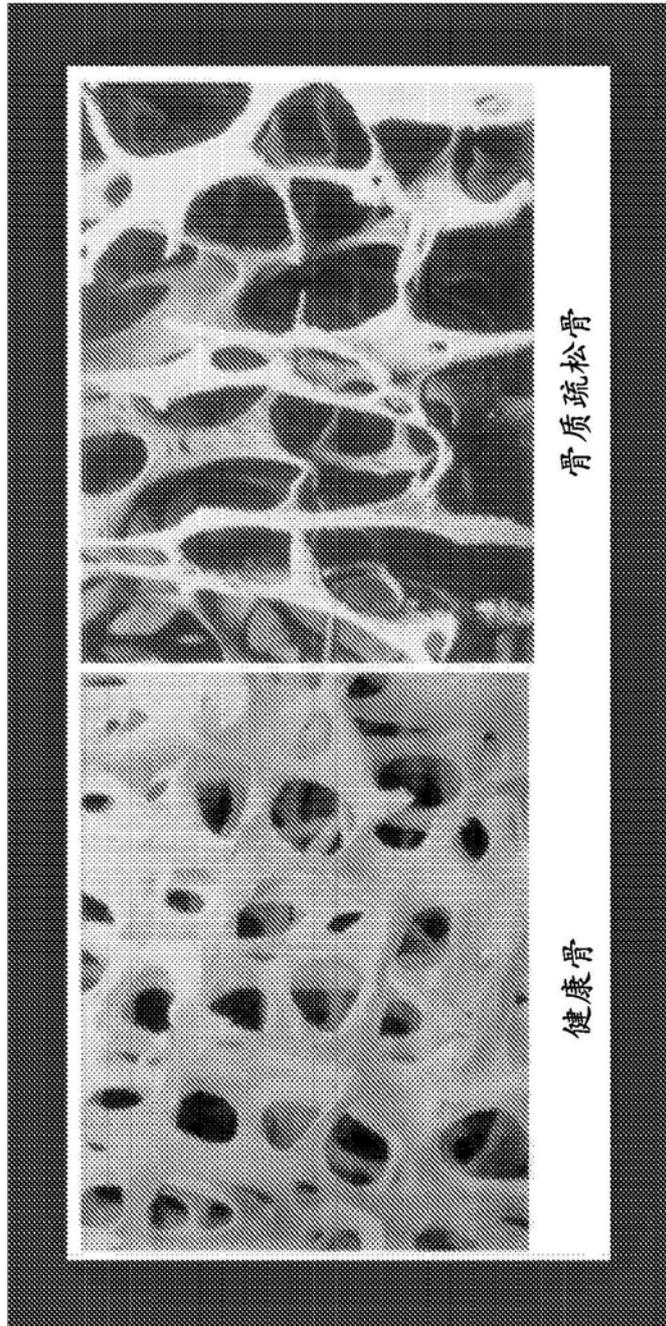


图 22A

图 22B

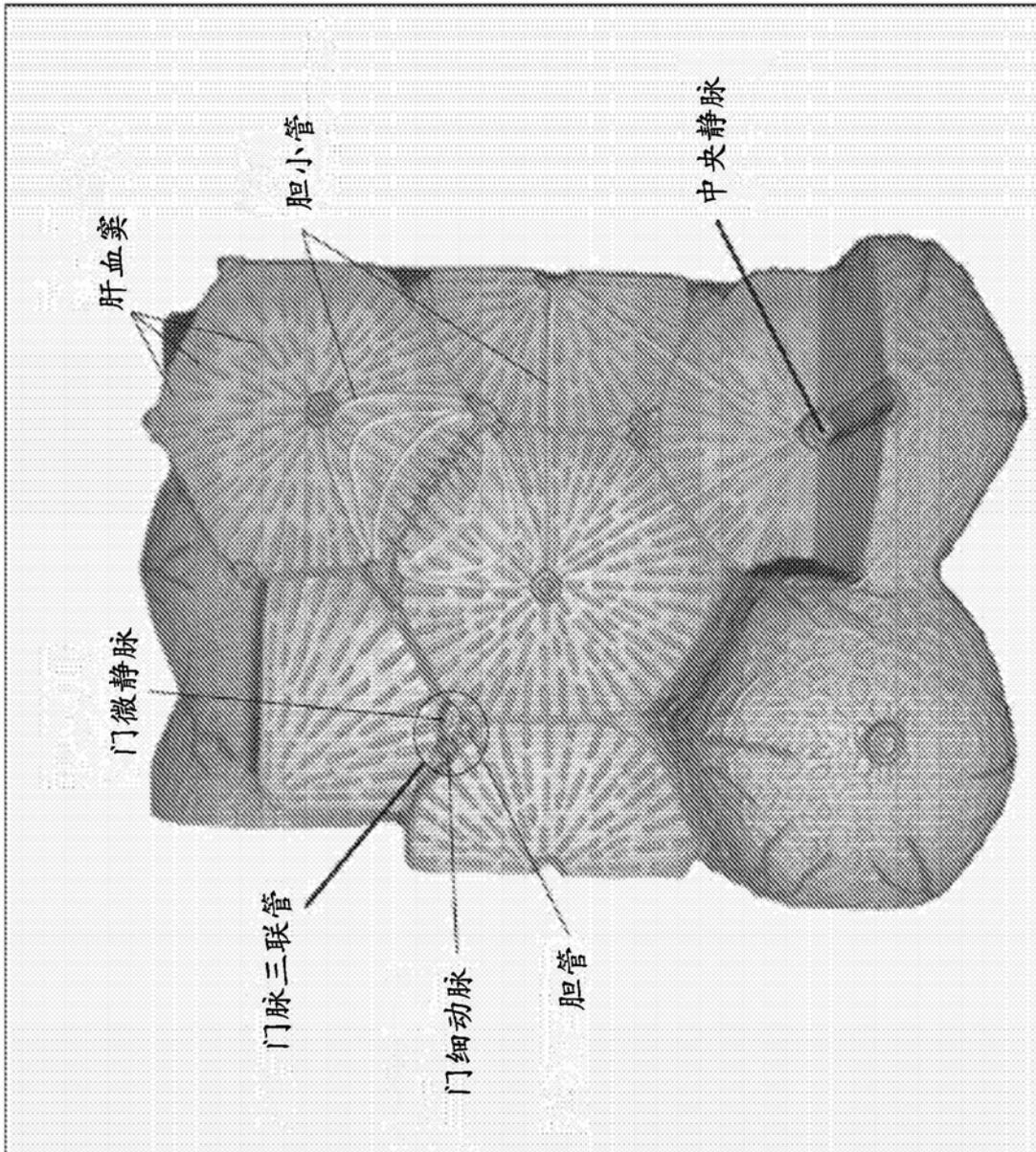


图23



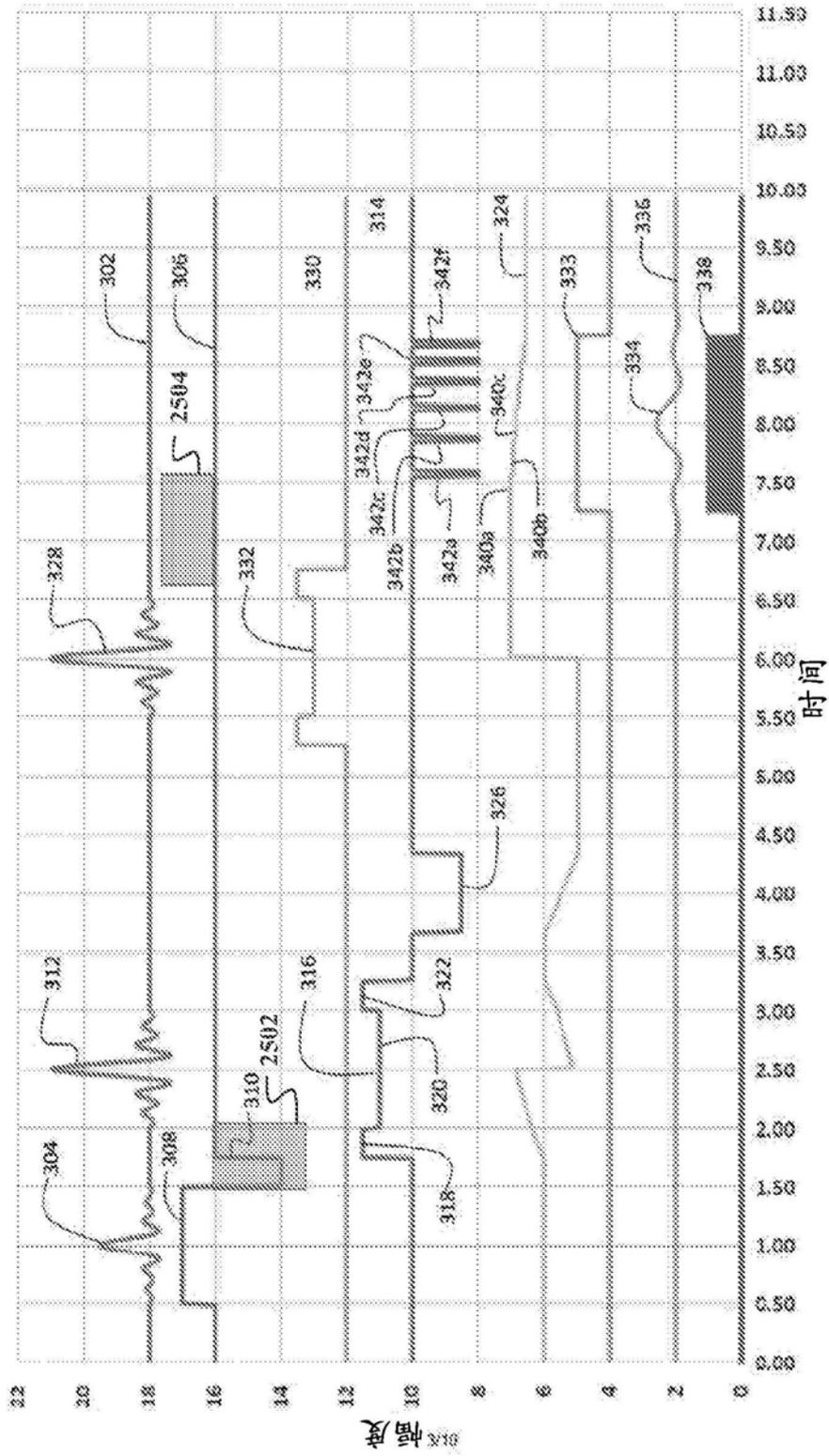


图25

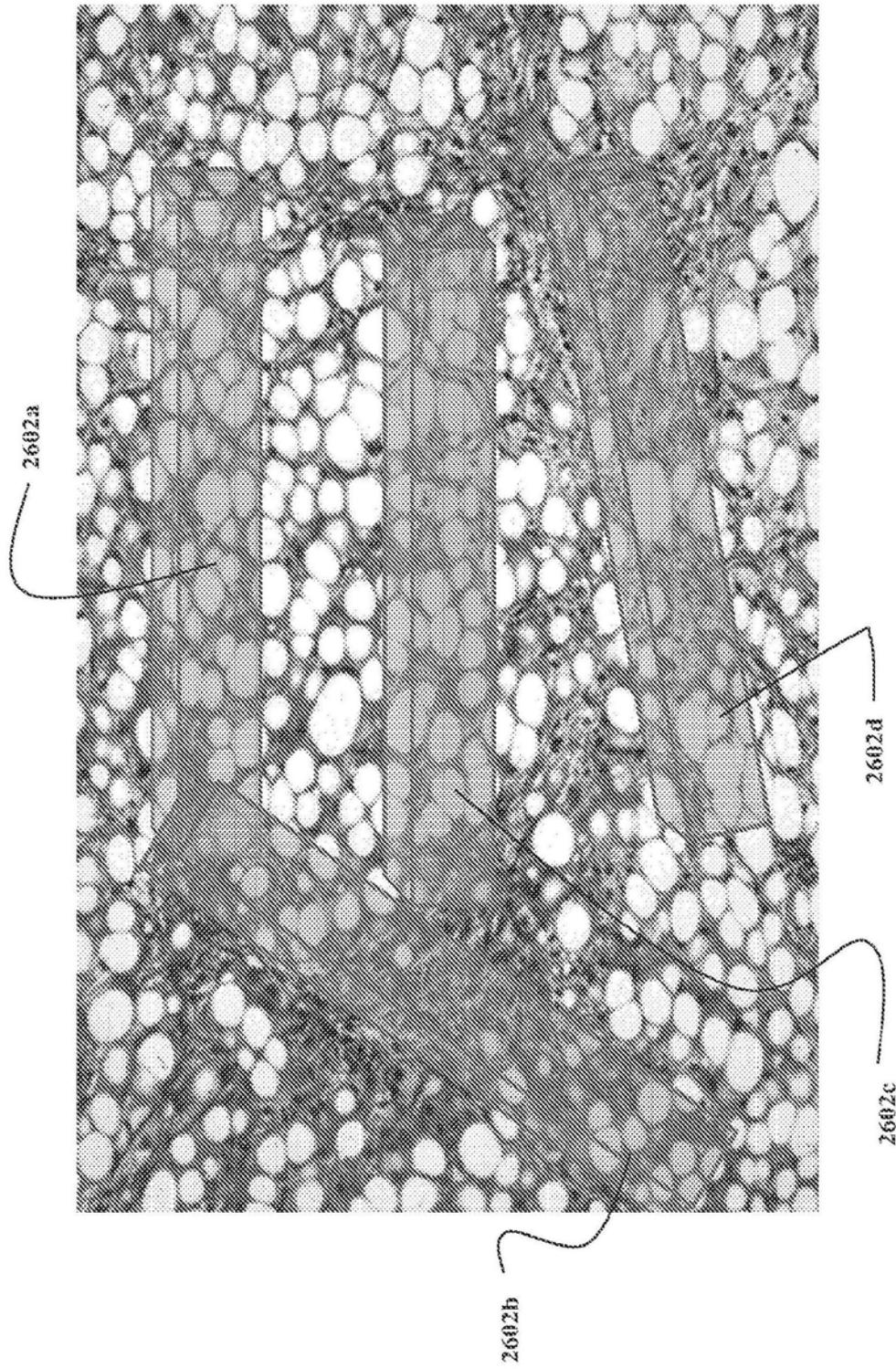


图26

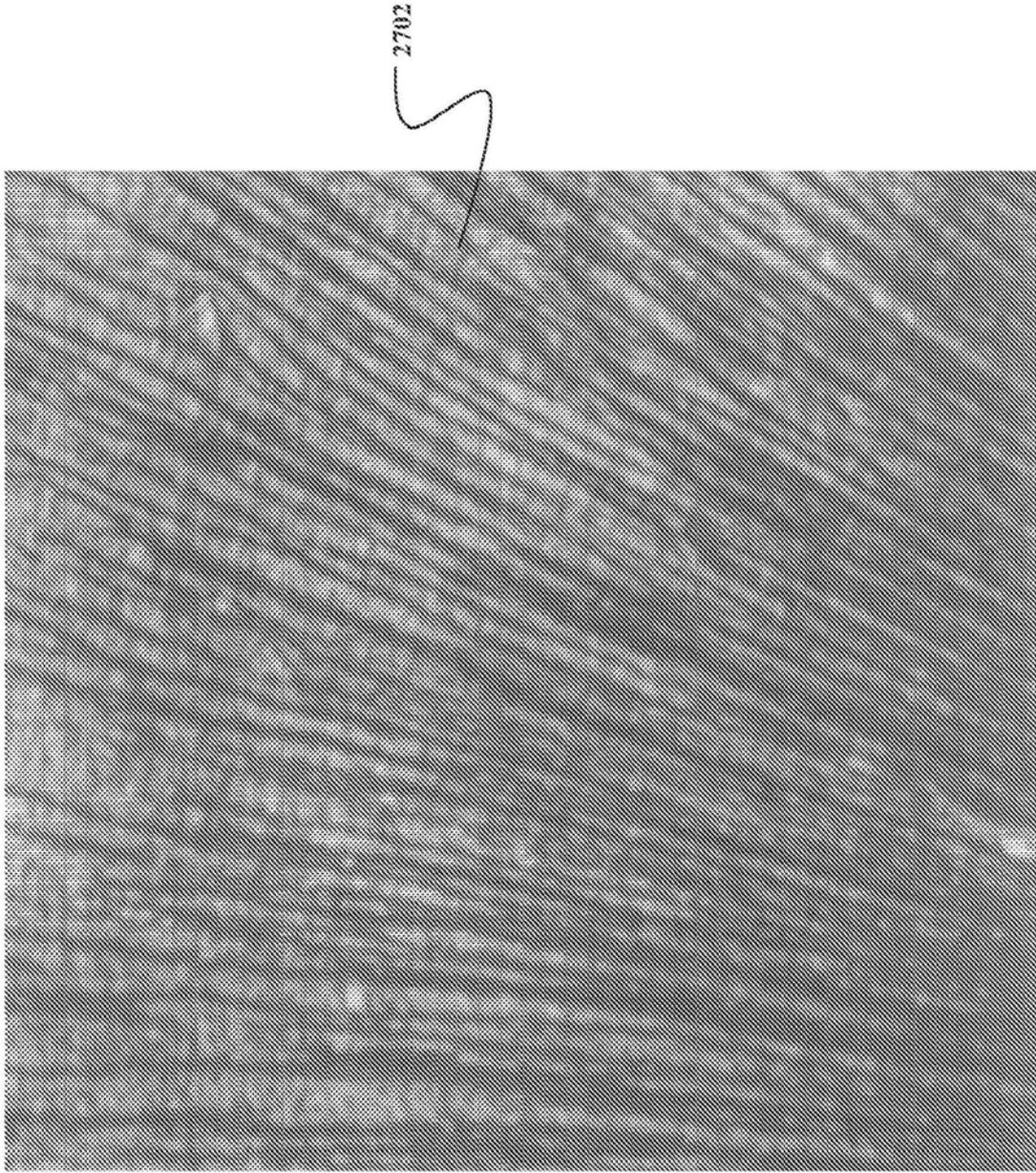


图27

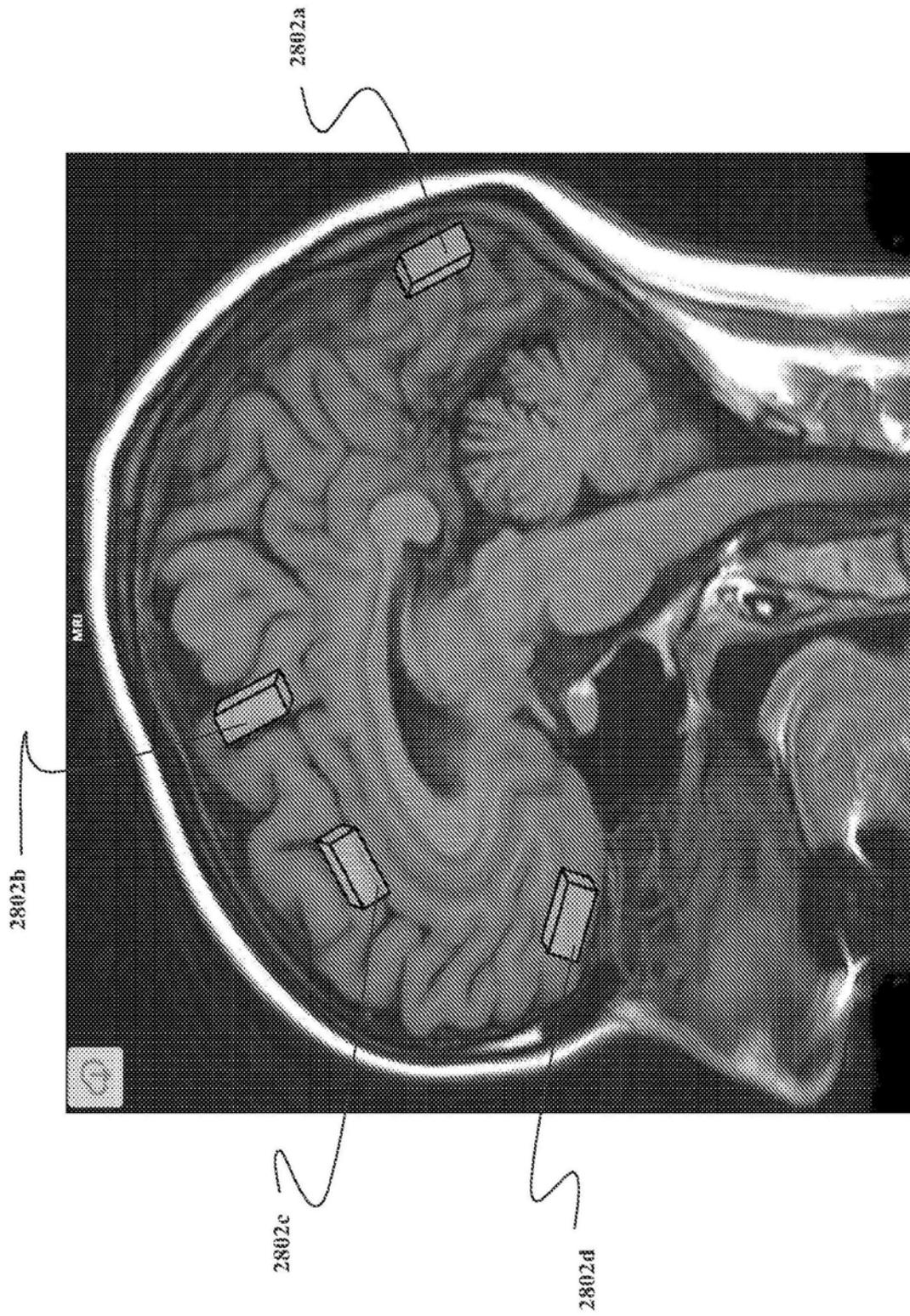


图28

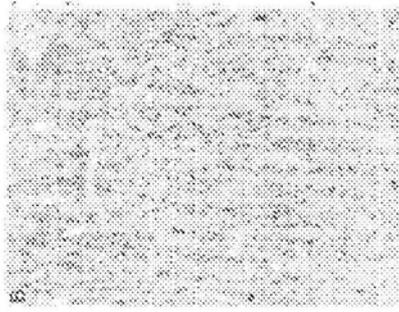


图29A

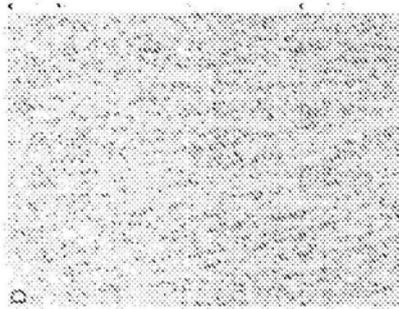


图29B

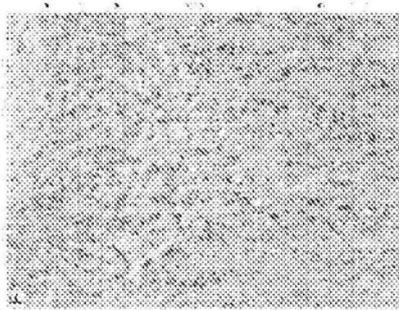


图29C

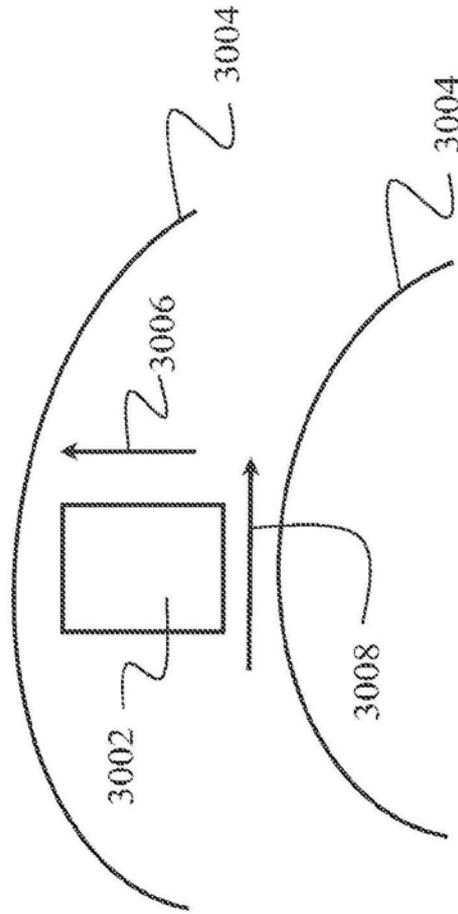


图30

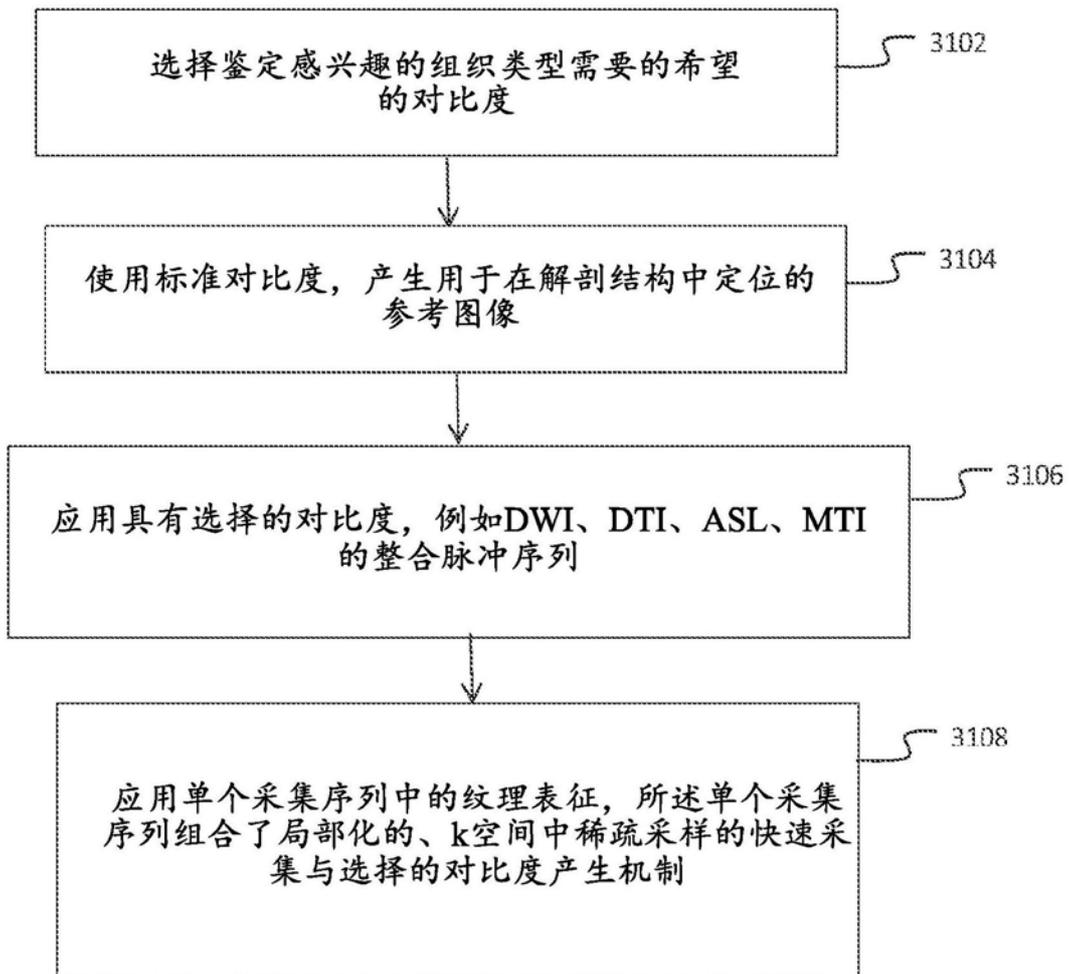


图31

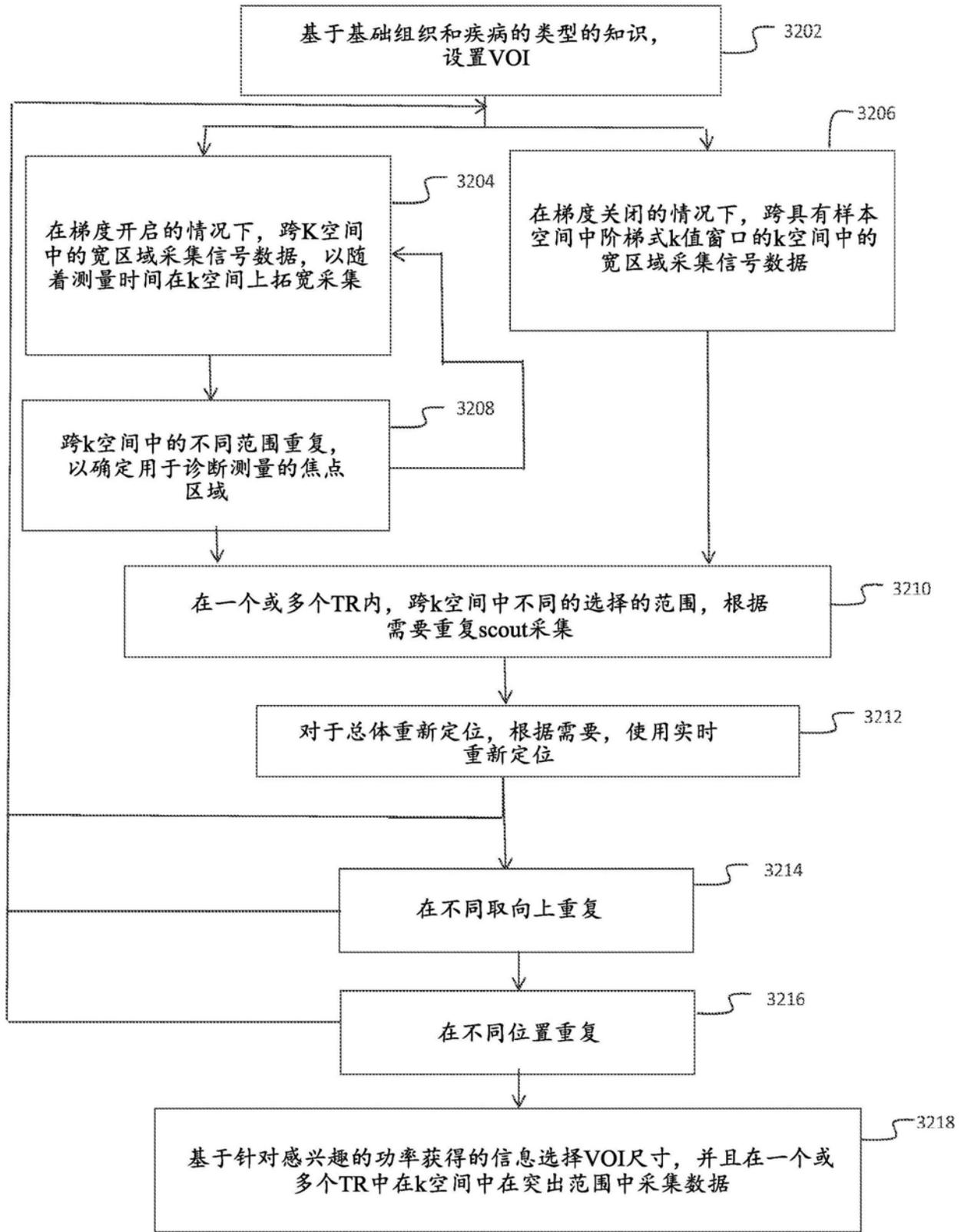


图32

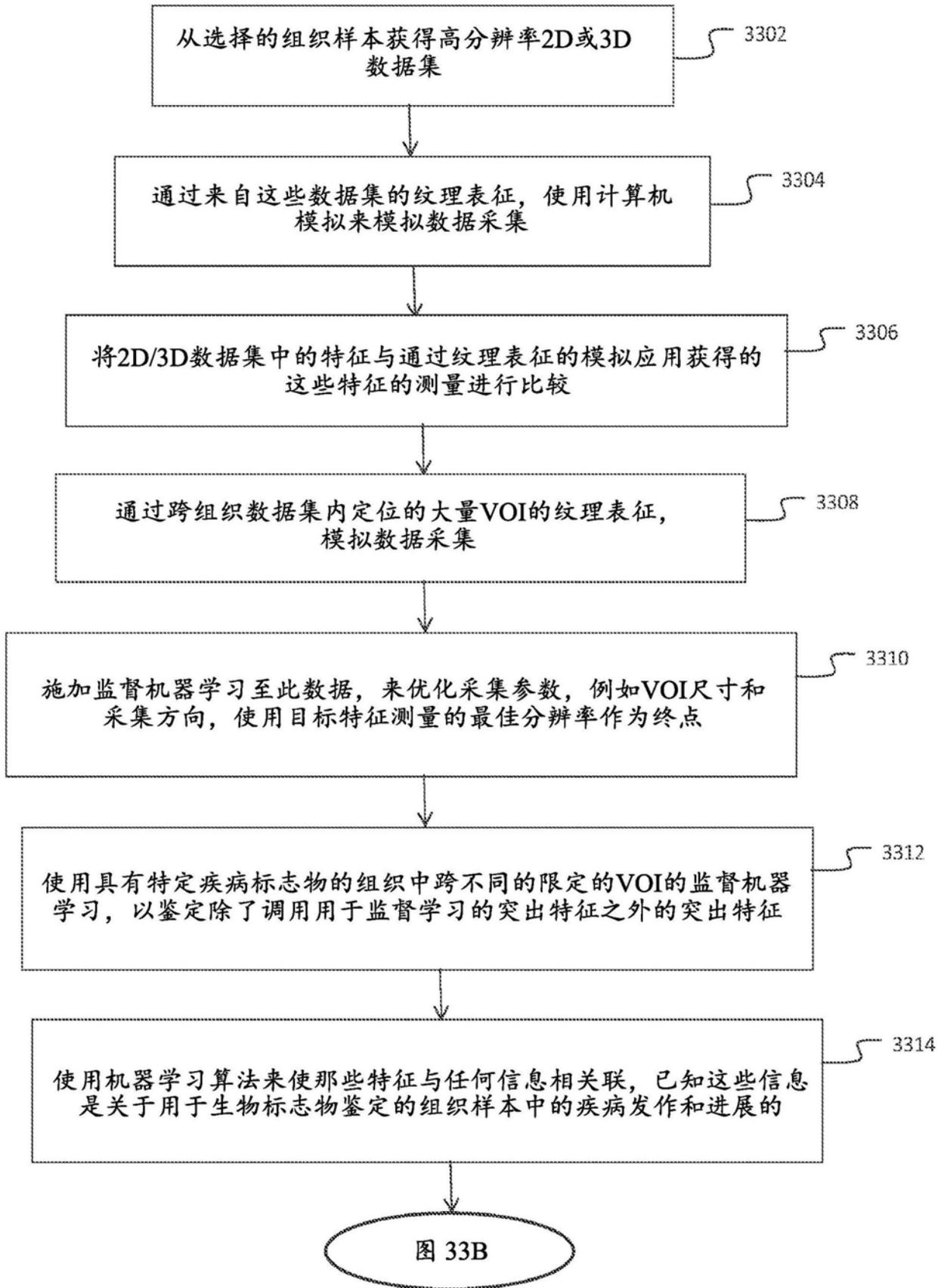


图33A

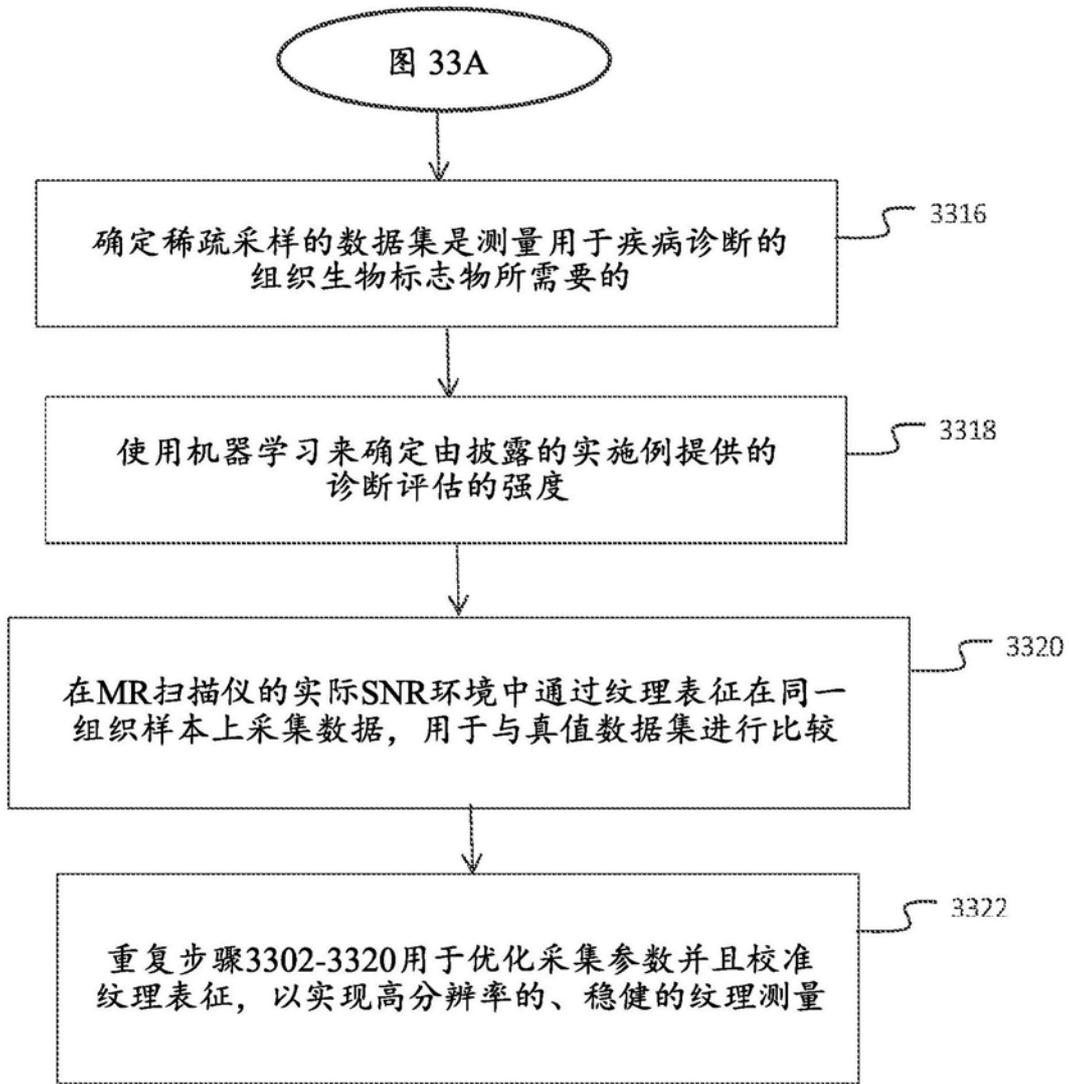


图33B