

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第 1 部門第 2 区分  
 【発行日】平成25年5月9日 (2013.5.9)

【公表番号】特表2010-533553(P2010-533553A)  
 【公表日】平成22年10月28日 (2010.10.28)  
 【年通号数】公開・登録公報2010-043  
 【出願番号】特願2010-517052(P2010-517052)  
 【国際特許分類】

A 6 1 B 6/03 (2006.01)

A 6 1 M 5/00 (2006.01)

A 6 1 B 5/055 (2006.01)

【F I】

A 6 1 B 6/03 3 7 5

A 6 1 M 5/00 3 2 7

A 6 1 M 5/00 3 2 9

A 6 1 B 5/05 3 8 3

【誤訳訂正書】

【提出日】平成25年3月22日 (2013.3.22)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

画像化手順と組み合わせて実行されるべき注入手順のために、少なくとも一つのパラメータを決定する方法であって、つぎの工程を有している、

(a) 造影増強薬剤を含んでいる造影増強流体のテストボラスを注入し、

(b) 造影増強流体のテストボラスが通過するとき、造影システムによって少なくとも2箇所の対象領域を走査して、少なくとも2箇所の対象領域の各々についての造影時間増強曲線をそこより得、

(c) 造影時間増強曲線の各々からたった一つの離散的データポイントを導き出し、従って離散的データポイントの各々は、それに対応する造影時間増強曲線について一対の測定を構成し、

(d) 造影時間増強曲線から得た離散的データポイントをモデルに代入して、少なくとも生理的変数の値についての評価をそこから得、

(e) 生理的変数の値の評価を使って、モデルを介し、1つの画像化手順と組み合わせて実行されるべき注入手順のための少なくとも1つのパラメータを決定する、

画像化手順と組み合わせて実行されるべき注入手順のために、少なくとも一つのパラメータを決定する方法。

【請求項 2】

生理学的な変数は心肺機能に係るものである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

少なくとも1つのパラメータは、造影増強流体の注入のための注入手順の少なくとも1相のパラメータ、又は画像化システムのパラメータである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

第 1 の対象領域の造影時間増強カーブからの離散的データポイントは、第 1 の対象領域を通った造影増強流体の1回目の通過に対応し、第 2 の対象領域の造影時間増強カーブから

の離散的データポイントは、第 2 の対象領域を通った造影増強流体の 1 回目の通過に対応する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

第 1 の対象領域の造影時間増強カーブは、時間軸上にて、第 2 の対象領域の造影時間増強カーブと部分的にオーバーラップする、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

所定時間に於ける造影増強カーブの 1 つのカーブ上での造影増強薬剤の濃度は、所定時又は質量バランスの保存を使って、所定時に近い時に於ける他の造影増強カーブ上の造影増強薬剤の濃度に関連する、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

第 1 の対象領域と第 2 の対象領域との間の造影増強流体の損失は、無視できると仮定された、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

第 1 の対象領域の血液量は、第 2 の対象領域の血液量に等しいと仮定された、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

モデルは、心拍出量及び血液量が生理学的変数である生理学的モデルであり、注入側と測定地点間の心拍出量及び血液量は、患者について演算され、少なくとも一つのパラメータは生理学的モデルを用いて決定される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 10】

モデルは、心拍出量及び血液量が生理学的変数である生理学的モデルであり、注入側と測定地点間の心拍出量及び血液量は、患者について演算され、少なくとも一つのパラメータは生理学的モデルを用いて決定される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

第 1 の対象増強領域に対するピーク増強への時間  $T_1$  及び第 2 の対象増強領域に対するピーク増強への時間  $T_2$  がモデルに入力される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

第 1 の対象増強領域のピーク増強に於ける濃度  $C_1(T_1)$  及び第 2 の対象増強領域のピーク増強に於ける濃度  $C_2(T_2)$  がモデルに入力される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

周辺注入側から各対象領域内に注入された造影剤の分布は、以下の生理学的モデルの解析解によって記載され、

【数 1】

$$C_o(t) = \begin{cases} \frac{Q_{inj}}{Q_{co}} C_i \left( 1 - e^{-\frac{Q_{co} t}{V_B}} \right) & t \leq T_{inj} \\ C_o(T_{inj}) e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} (t - T_{inj})} & t > T_{inj} \end{cases}$$

ここで、原点  $t = 0$  は造影剤が対象領域に到達する時間に相当し、 $Q_{inj}$  [ml/秒] は注入速度であり、 $T_{inj}$  [秒] は注入持続時間であり、 $Q_{co}$  [ml/秒] は心拍出量であり、 $V_B$  は注入側と測定点間の血液量であり [ml]、 $C_i$  は造影剤源の造影濃度であり、そこから造影剤が患者に注入され、 $C_o(t)$  は時間  $t$  に於ける薬剤の対象領域の血液濃度である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

濃度は以下の式によって増強レベルと関連づけられる。

$$C_o(t) = s(t) / K$$

ここで、 $s(t)$  は時間  $t$  に於ける増強レベルであり、 $K$  [mgI/ml] は変換係数である、請求項 13 に記載の方法。

## 【請求項 15】

$T_{inj}$ は、注入持続時間であり、造影増強薬剤の到達とピーク増強への時間との間の時間量である、請求項 13 に記載の方法。

## 【請求項 16】

## 【数 2】

$$C_o(T_{inj}) = \frac{\max s_2(T_2)}{K} \equiv C_2(T_2)$$

であり、ここで、 $\max s_2(T_2)$  [Hu]は、第2の対象領域に於ける最大増強レベルであり、 $C_2(T_2)$ は、第2の対象増強領域に対するピーク増強に於ける濃度である、請求項 15 に記載の方法。

## 【請求項 17】

時刻  $T_1$  に於ける第1対象領域の濃度  $C_1$  は、つぎの数式で推定される

## 【数 3】

$$C_1(T_2) \approx C_1(T_1) - C_2(T_2)$$

ここで  $C_1(T_1)$  は、時刻  $T_1$  に於ける第1対象領域の濃度  $C_1$  であり、 $C_2(T_2)$  は、時刻  $T_2$  に於ける第2対象領域の濃度  $C_2$  である、請求項 14 に記載の方法。

## 【請求項 18】

血液量  $V_B$  は、以下の式の1つを用いて決定される

## 【数 4】

$$V_B = \frac{-T_1 Q_{co}}{\log \left[ 1 - \frac{C_1(T_1)}{Q_{inj} C_i} Q_{co} \right]} \quad V_B = \frac{-(T_2 - T_1) Q_{co}}{\log \left[ \frac{C_1(T_1) - C_2(T_2)}{C_1(T_1)} \right]}$$

、請求項 17 に記載の方法。

## 【請求項 19】

心拍出量  $Q_{co}$  は、以下の式を用いて決定される：

## 【数 5】

$$Q_{co} = \frac{Q_{inj}}{C(T_1)} C_i \left[ 1 - \left( \frac{C_1(T_1) - C_2(T_2)}{C_1(T_1)} \right) \right]^{\frac{T_1}{T_2 - T_1}}$$

請求項 18 に記載の方法。

## 【請求項 20】

決定された値  $Q_{co}$  はモデル内で使用され、少なくとも1つのパラメータを決定する、請求項 19 に記載の方法。

## 【請求項 21】

画像化注入の第2の対象領域に於けるピーク増強時  $T_2$  にてピーク増強に於ける造影剤の濃度  $C(T_2)$  は、以下の式を用いて、画像化注入の注入流速  $Q_{inj}$  及び画像化注入の注入持続時間  $T_{inj}$  に関連づけられる

【数 3 4】

$$C(T_2) = \frac{Q_{inj}}{Q_{co}} C_i \left[ 1 - e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} T_{inj}} \right]$$

、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

走査開始時に於ける第 2 の対象領域に於ける造影剤濃度  $C(T_{start})$  は、以下の式によって与えられる。

【数 7】

$$C(T_{start}) = \frac{\frac{Q_{inj}}{Q_{co}} C_i \left[ 1 - e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} T_{inj}} \right]}{1 - e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} T_{inj}} + e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} (T_{inj} - \Delta T)}}$$

ただし  $T$  は走査持続時間であり、 $C(T_{start})$  は  $C(T_{start} + T)$  に等しい、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

$C(T_{peak})$  及び  $C(T_{start})$  増強は、 $T_{inj}$  及び  $Q_{inj}$  についての容認可能な入力値について決定される、ただし最大値  $Q_{inj}$  及び最小値  $Q_{inj}$  及び最大値  $T_{inj}$  及び最小値  $T_{inj}$  は定まっている、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

最大値  $T_{inj}$  は、走査持続時間プラス定数の関数として定められ、最小値  $T_{inj}$  は、走査持続時間として定められる、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

診断プロトコル流速  $Q_{inj}$  及び注入持続時間  $T_{inj}$  の値は、コスト関数を最小にする観点から決定される。

【数 8】

$$Q_{inj}^*, T_{inj}^* = \arg \min_{Q_{inj}, T_{inj}} \left( \left| \text{DesiredPeak} - C(T_{Peak}) \right| + \left| \text{DesiredTarget} - C(T_{start}) \right| \right)$$

、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

第 1 の対象領域は、肺動脈であり、第 2 の対象領域は、上行大動脈である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 2 7】

第 1 の対象領域は、肺動脈であり、第 2 の対象領域は、上行大動脈であり、診断プロトコル流速の値は、コスト関数を最小にする観点から決定される：

【数 9】

$$T_{start}^*, Q_{inj}^*, R_1^*, \Delta T_{inj1}^*, R_2^*, \Delta T_{inj2}^* = \arg \min_{\substack{T_{start}, Q_{inj}, \\ R_1, \Delta T_{inj1}, \\ R_2, \Delta T_{inj2}}} \left( \begin{array}{l} |C_{LH-Peak} - C_{LH-Peak-Desired}| + \\ |C_{LH-Start} - C_{LH-Target-Desired}| + \\ |C_{LH-End} - C_{LH-Target-Desired}| + \\ \alpha |C_{RH-Start} - C_{RH-Target-Desired}| + \\ \alpha |C_{RH-End} - C_{RH-Target-Desired}| + \\ \beta |Q_{inj} - Q_{TB}| + \\ \gamma, if \left( Q_{inj} (R_1 \Delta T_{inj1} + R_2 \Delta T_{inj2}) > V_{Load} \right) \end{array} \right)$$

ここでTstartは走査の開始時間であり、R1は造影剤のみが注入される相の注入速度であり、Tinj1は、造影剤のみが注入される相の持続時間であり、R2は造影剤と希釈液が注入される相の注入速度であり、Tinj2は、造影剤と希釈液が注入される相の持続時間であり、CLH-Peakは、左心に於けるピーク増強での演算された濃度であり、CLH-Desiredは、左心に於けるピーク増強での所望の濃度であり、CLH-Startは、走査開始時に於ける左心の演算された濃度であり、CLH-Target-Desiredは、走査開始時に於ける左心の所望された濃度であり、CLH-Endは、走査終了時、即ちTEndに於ける左心の演算された濃度であり、CRH-Startは、走査開始時に於ける右心の演算された濃度であり、CRH-Target-Desiredは、走査開始時に於ける右心の所望された濃度であり、CRH-Endは、走査終了時の右心に於ける演算された濃度であり、 $\alpha$ は重み付け因子であり、 $\beta$ は重み付け因子であり、 $\gamma$ はペナルティ値であり、 $\gamma$ は、

【数 10】

$$\left( Q_{inj} (R_1 \Delta T_{inj1} + R_2 \Delta T_{inj2}) > V_{Load} \right)$$

が真であれば、ゼロでなく、

【数 10】

$$\left( Q_{inj} (R_1 \Delta T_{inj1} + R_2 \Delta T_{inj2}) > V_{Load} \right)$$

が真でなければ、0である。ただしVLoadは、利用可能な造影剤の総量である、請求項20に記載の方法。

【請求項28】

CLH-Peakは、以下の如く演算された値の大きい方である

【数 1 1】

$$C_{\text{LH-Peak}} = \frac{Q_{\text{inj}}}{Q_{\text{CO}}} C_i R_1 \left( 1 - e^{-\frac{Q_{\text{CO}}}{V_B} \Delta T_{\text{inj}1}} \right)$$

又は

$$C_{\text{LH-Peak}} = \frac{Q_{\text{inj}}}{Q_{\text{CO}}} C_i R_1 \left( 1 - e^{-\frac{Q_{\text{CO}}}{V_B} \Delta T_{\text{inj}1}} \right) e^{-\frac{Q_{\text{CO}}}{V_B} \Delta T_{\text{inj}2}} \\ + \frac{Q_{\text{inj}}}{Q_{\text{CO}}} C_i R_2 \left( 1 - e^{-\frac{Q_{\text{CO}}}{V_B} \Delta T_{\text{inj}2}} \right)$$

、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

時刻  $T$  に於いて該当する右心内又は左心内の濃度  $C_T$  は、 $T < (T_{\text{arr}} + T_{\text{inj}1})$  の時に、 $T$  は  $T_{\text{start}}$  又は  $T_{\text{end}}$  の何れかであり、 $T_{\text{arr}}$  は右心又は左心の該当する方の造影剤の到着時間であって、以下の式を用いて演算される。

【数 1 2】

$$C_T = \frac{Q_{\text{inj}}}{Q_{\text{CO}}} C_i R_1 \left( 1 - e^{-\frac{Q_{\text{CO}}}{V_B} (T - T_{\text{arr}})} \right).$$

、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

時刻  $T$  に於いて該当する右心内又は左心内の濃度  $C_T$  は、 $(T_{\text{arr}} + T_{\text{inj}1}) < T < (T_{\text{arr}} + T_{\text{inj}1} + T_{\text{inj}2})$  のとき、以下の式によって演算される。

【数 1 3】

$$C_T = \frac{Q_{\text{inj}}}{Q_{\text{CO}}} C_i R_1 \left( 1 - e^{-\frac{Q_{\text{CO}}}{V_B} \Delta T_{\text{inj}1}} \right) e^{-\frac{Q_{\text{CO}}}{V_B} (T - (T_{\text{arr}} + \Delta T_{\text{inj}1}))} \\ + \frac{Q_{\text{inj}}}{Q_{\text{CO}}} C_i R_2 \left( 1 - e^{-\frac{Q_{\text{CO}}}{V_B} (T - (T_{\text{arr}} + \Delta T_{\text{inj}1}))} \right)$$

、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 1】

時刻  $T$  に於いて該当する右心内又は左心内の濃度  $C_T$  は、 $T > (T_{\text{arr}} + T_{\text{inj}A} + T_{\text{inj}AB})$  のとき、以下の式によって演算される。

【数 1 4】

$$C_T = \left( \frac{\frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i R_1 \left( 1 - e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} \Delta T_{inj1}} \right) e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} \Delta T_{inj2}}}{+ \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i R_2 \left( 1 - e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} \Delta T_{inj2}} \right)} \right) e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} (T - (T_{arr} + \Delta T_{inj1} + \Delta T_{inj2}))}.$$

、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 2】

生理学的な変数は、少なくとも 1 つのパラメータを決定するために、そのモデル又は少なくとも 1 つの他のモデルに関連して用いられる、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 3 3】

少なくとも 1 つの他のモデルは、パラメトリックモデル又は非パラメトリックモデルである、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

工程 (d) (e) は；

( 1 ) 血液量VBの 2 つの等式のひとつ

【数 4】

$$V_B = \frac{-T_1 Q_{CO}}{\log \left[ 1 - \frac{C_f(T_f)}{Q_{inj} C_i} Q_{CO} \right]} \quad V_B = \frac{-(T_2 - T_1) Q_{CO}}{\log \left[ \frac{C_f(T_f) - C_2(T_2)}{C_f(T_f)} \right]}$$

と、心拍出量Qcoの等式

【数 5】

$$Q_{CO} = \frac{Q_{inj}}{C(T_f)} C_i \left[ 1 - \left( \frac{C_f(T_f) - C_2(T_2)}{C_f(T_f)} \right) \right]^{\frac{T_1}{T_2 - T_1}}.$$

へ、各離散的データポイントの測定値の少なくとも対が入力されて、血液量VB及び心拍出量QCOを解き、

( 2 ) 少なくともつぎの等式の使用を含む自動反復方式；

【数 6】

$$C(T_{Peak}) = \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i \left[ 1 - e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} T_{inj}} \right]$$

及び

【数 7】

$$C(T_{start}) = \frac{\frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i \left[ 1 - e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} T_{inj}} \right]}{1 - e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} T_{inj}} + e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} (T_{inj} - \Delta T)}}$$

であって、これらへ血液量VBと心拍出量Qcoを入力し、

これらへ少なくとも注入流量 $Q_{inj}$ と注入継続時間 $T_{inj}$ の各々の最大値から最小値までの値を反復挿入して、コスト関数：

【数 8】

$$Q_{inj}^*, T_{inj}^* = \arg \min_{Q_{inj}, T_{inj}} \left( \left| \text{DesiredPeak} - C(T_{Peak}) \right| + \left| \text{DesiredTarget} - C(T_{start}) \right| \right)$$

を最小にする $C(T_{Peak})$ と $C(T_{start})$ の値を確認し、

よってコスト関数を最小にする注入流量 $Q_{inj}$ と注入継続時間 $T_{inj}$ は、注入処置における実行されるべき少なくとも1つのパラメータのうちの2つである、ただし $C(T_{Peak})$ はピーク増強に於ける造影増強剤の濃度であり、 $C(T_{start})$ は画像システムによる走査開始時の造影増強剤の濃度であり、2対象領域の少なくとも1つに於ける造影増強剤の所望ピーク濃度 $\text{DesirePeak}$ と所望目標濃度 $\text{DesiredTarget}$ は操作者によってコスト関数へ挿入されたものである、請求項1に記載の方法。

【請求項35】

工程(d)(e)は；

(1) 血液量 $V_B$ の2つの等式のひとつ

【数 4】

$$V_B = \frac{-T_1 Q_{co}}{\log \left[ 1 - \frac{C_I(T_I)}{Q_{inj} C_i} Q_{co} \right]} \quad V_B = \frac{-(T_2 - T_1) Q_{co}}{\log \left[ \frac{C_I(T_I) - C_2(T_2)}{C_I(T_I)} \right]}$$

と、心拍出量 $Q_{co}$ の等式は

【数 5】

$$Q_{co} = \frac{Q_{inj}}{C(T_I)} C_i \left[ 1 - \left( \frac{C_I(T_I) - C_2(T_2)}{C_I(T_I)} \right) \right]^{\frac{T_1}{T_2 - T_1}}$$

へ、少なくとも各離散的データポイントの測定値の対が入力されて、血液量 $V_B$ 及び心拍出量 $Q_{co}$ を解き、

(2) 少なくともつぎの等式の使用を含む自動反復方式；

【数 6】

$$C(T_{Peak}) = \frac{Q_{inj}}{Q_{co}} C_i \left[ 1 - e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} T_{inj}} \right]$$

及び

【数 7】

$$C(T_{start}) = \frac{\frac{Q_{inj}}{Q_{co}} C_i \left[ 1 - e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} T_{inj}} \right]}{1 - e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} T_{inj}} + e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} (T_{inj} - \Delta T)}}$$

であって、これらへ血液量 $V_B$ と心拍出量 $Q_{co}$ を入力し、

これらへ少なくとも注入流量 $Q_{inj}$ と注入継続時間 $T_{inj}$ の各々の最大値から最小値までの値を反復挿入して、コスト関数：



【数 9】

$$T_{start}^*, Q_{inj}^*, R_1^*, \Delta T_{inj1}^*, R_2^*, \Delta T_{inj2}^* = \arg \min_{\substack{T_{start}, Q_{inj}, \\ R_1, \Delta T_{inj1}, \\ R_2, \Delta T_{inj2}}} \left( \begin{array}{l} |C_{LH-Peak} - C_{LH-Peak-Desired}| + \\ |C_{LH-Start} - C_{LH-Target-Desired}| + \\ |C_{LH-End} - C_{LH-Target-Desired}| + \\ \alpha |C_{RH-Start} - C_{RH-Target-Desired}| + \\ \alpha |C_{RH-End} - C_{RH-Target-Desired}| + \\ \beta |Q_{inj} - Q_{TB}| + \\ \gamma, \text{if} \left( Q_{inj} (R_1 \Delta T_{inj1} + R_2 \Delta T_{inj2}) > V_{Load} \right) \end{array} \right)$$

を最小にするC(TPeak)とC(Tstart)の値を確認し、

よってコスト関数を最小にする注入流量 $Q_{inj}$ と注入継続時間 $T_{inj}$ は、処置における実行されるべき少なくとも1つのパラメータのうちの2つである、ただしC(TPeak)はピーク増強に於ける造影増強剤の濃度であり、C(Tstart)は画像システムによる走査開始時の造影増強剤の濃度であり、またTstartは走査開始時間であり、R1は造影剤だけが注入された場合の相中の注入割合であり、 $T_{inj1}$ は造影剤だけが注入された場合の相の継続時間であり、R2は造影剤と希釈剤が注入された場合の相中の注入割合であり、 $T_{inj2}$ は造影剤と希釈剤が注入された場合の相の継続時間であり、CLH-Peakは左心での造影ピークに於ける計算濃度値であり、CLH-Desiredは左心での造影ピークに於ける所望濃度値であり、CLH-Startは測定開始時における左心の計算濃度値であり、CLH-Target-Desiredは走査開始時における左心での造影ピークの所望濃度値であり、CLH-Endは走査終了時即ちTEndにおける左心での計算濃度値であり、CRH-Startは右心での走査開始時に於ける計算濃度値であり、CRH-Target-Desiredは走査開始時における右心での所望濃度値であり、CRH-Endは走査終了時における右心での計算濃度値であり、 $\alpha$ は重み付け係数であり、 $\beta$ は重み付け係数であり、 $\gamma$ はペナルティ値であって、

【数 10】

$$\left( Q_{inj} (R_1 \Delta T_{inj1} + R_2 \Delta T_{inj2}) > V_{Load} \right)$$

が真の時は、 $\gamma$ はゼロではなく、

【数 10】

$$\left( Q_{inj} (R_1 \Delta T_{inj1} + R_2 \Delta T_{inj2}) > V_{Load} \right)$$

が真ではないときは、 $\gamma$ はゼロであり、ただしVLoadは使用できる造影剤の全量であり、また2対象領域の少なくとも1つに於ける造影増強剤の所望ピーク濃度DesirePeakと所望目標濃度DesiredTargetは操作者によってコスト関数へ挿入されたものである、請求項1に記載の方法。

【請求項 36】

画像化手順と組み合わせて患者について実行する注入手順のため少なくとも1つのパラメータを決定するパラメータ生成システムであって、注入手順は画像システムによって得られる画像の増強に適合した造影増強剤を含む造影増強流体を注入することを含み、該パラメータ生成システムはつぎの構成を有している：

(a) 少なくとも2つの時間増強曲線の各々からたった1つの離散的データポイントを処理するために形成されたモデルであって、各時間増強曲線はそれに対応した対象領域に連

繋しており、そして離散的データポイントの各々は、それに対応する時間増強曲線上の一对の測定値を構成し、時間増強曲線は、患者に注入された造影増強流体のテストボラスが対象領域を流通するときに対象領域を走査することによって生成され、

(b) 離散的なデータポイントを用いることによってパラメータ生成システムに入力するための入力システム；

(c) モデル操作を可能にし入力システムから受信したデータポイントを用いて処理するためにモデルに送る少なくとも1つのプロセッサであって、患者について画像手順と組み合わせた注入手順のために少なくとも1つのパラメータが決められる、パラメータ生成システム。

【請求項37】

十分な数の離散的データポイントがモデルに代入されて、モデル内の生理学的な変数の値を決定し、変数は心肺機能に係るものであって、注入手順を実行するための少なくとも1つのパラメータの決定に使われる、請求項36に記載のパラメータ生成システム。

【請求項38】

注入手順を実行するための少なくとも1つのパラメータをモデルを介して、少なくとも以下の工程を使って得る；

(a) 血液量VBの2つの等式のひとつであり、：

【数4】

$$V_B = \frac{-T_1 Q_{co}}{\log \left[ 1 - \frac{C_i(T_1)}{Q_{inj} C_i} Q_{co} \right]} \quad V_B = \frac{-(T_2 - T_1) Q_{co}}{\log \left[ \frac{C_i(T_1) - C_i(T_2)}{C_i(T_1)} \right]}$$

心拍出量Qcoの等式は：

【数5】

$$Q_{co} = \frac{Q_{inj}}{C(T_1)} C_i \left[ 1 - \left( \frac{C_i(T_1) - C_i(T_2)}{C_i(T_1)} \right)^{\frac{T_1}{T_2 - T_1}} \right]$$

であり、それらへ、各離散的データポイントの測定値の少なくとも一对が入力されて、血液量VB及び心拍出量Qcoを演算し、

(2) 少なくともつぎの数式の使用を含む自動反復方式：

【数6】

$$C(T_{Peak}) = \frac{Q_{inj}}{Q_{co}} C_i \left[ 1 - e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} T_{inj}} \right]$$

及び

【数7】

$$C(T_{start}) = \frac{\frac{Q_{inj}}{Q_{co}} C_i \left[ 1 - e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} T_{inj}} \right]}{1 - e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} T_{inj}} + e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} (T_{inj} - \Delta T)}}$$

であって、これらへ血液量VBと心拍出量Qcoを入力し、

これらへ少なくとも注入流量Qinjと注入継続時間Tinjの各々の最大値から最小値までの値を反復挿入して、コスト関数：

【数 8】

$$Q_{inj}^*, T_{inj}^* = \arg \min_{Q_{inj}, T_{inj}} \left( \left| \text{DesiredPeak} - C(T_{Peak}) \right| + \left| \text{DesiredTarget} - C(T_{start}) \right| \right)$$

を最小にする $C(T_{Peak})$ と $C(T_{start})$ の値を確認し、

よってコスト関数を最小にする注入流量 $Q_{inj}$ と注入継続時間 $T_{inj}$ は、注入処置における実行されるべき少なくとも1つのパラメータのうちの2つである、ただし $C(T_{Peak})$ はピーク増強に於ける造影増強剤の濃度であり、 $C(T_{start})$ はセンサーによる測定開始時の造影増強剤の濃度であり、2対象領域の少なくとも1つに於ける造影増強剤の所望ピーク濃度 $\text{DesirePeak}$ と所望目標濃度 $\text{DesiredTarget}$ は操作者によってコスト関数へ挿入されたものである、請求項36に記載の方法。

【請求項39】

少なくとも1つのパラメータは、造影増強流体を注入する注入手順の少なくとも1つの相のパラメータ又は画像手順のパラメータである、請求項37に記載のパラメータ生成システム。

【請求項40】

第1の対象領域の時間増強カーブからの離散的データポイントは、第1の対象領域を通る造影増強流体の最初の通過に対応し、第2の対象領域の時間増強カーブからの離散的データポイントは、第2の対象領域を通る造影増強流体の最初の通過に相当する、請求項37に記載のパラメータ生成システム。

【請求項41】

第1の対象領域の時間増強カーブは部分的に、第2の対象領域の時間増強カーブと、時間軸上でオーバーラップする、請求項40に記載のパラメータ生成システム。

【請求項42】

所定時に1つの時間増強カーブ上の少なくとも1つの造影増強剤の濃度は、質量保存バランスを使用して、所定時又は所定時に近い時に於ける他の時間増強カーブ上の造影増強剤の濃度に関連付けられる、請求項40に記載のパラメータ生成システム。

【請求項43】

第1の対象領域と第2の対象領域との間の造影増強流体の損失は、無視できると仮定された、請求項42に記載のパラメータ生成システム。

【請求項44】

(a) 患者に対し注入手順を実行する際に、画像システムから得た画像のコントラストを増強するのに適した造影増強剤を含む造影増強流体を加圧注入する少なくとも1つの加圧システムと、

(b) 注入手順の際に少なくとも加圧システムの制御に使うための少なくとも1つのパラメータを決めるパラメータ生成システムであって、該パラメータ生成システムは、

(i) 少なくとも2つの時間増強曲線の各々からたった1つの離散的データポイント进行处理するために形成されたモデルであって、各時間増強曲線はそれに対応した対象領域に連繋しており、そして離散的データポイントの各々は、それに対応する時間増強曲線上の1対の測定値を構成し、時間増強曲線は、患者に注入された造影増強流体のテストボーラスが対象領域を流通するときに対象領域を走査することによって生成され、

(ii) 離散的なデータポイントをモデルを使うことによってパラメータ生成システムに入力するための入力システム；

(iii) モデル操作を可能にし入力システムから受信したデータポイントをそれを使って処理するためにモデルに送る少なくとも1つのプロセッサであって、患者について画像手順と組み合わせた注入手順のために少なくとも1つのパラメータを決めるプロセッサ；  
を具えるインジェクタシステム。

【請求項45】

(a) 患者に対し注入手順を実行する際に、画像のコントラストを増強するのに適した造

影増強剤を含む造影増強流体を加圧注入する加圧システムと、

(b) 画像手順の際に画像を得る画像システムと、

(c) 画像手順と組み合わせて患者に実行するために少なくとも1つのパラメータを決めるパラメータ生成システムであって、該パラメータ生成システムは、

(i) 少なくとも2つの時間増強曲線の各々からたった1つの離散的データポイント进行处理するために形成されたモデルであって、各時間増強曲線はそれに対応した対象領域に連繋しており、そして離散的データポイントの各々は、それに対応する時間増強曲線上の一对の測定値を構成し、時間増強曲線は、患者に注入された造影増強流体のテストボーラスが対象領域を流通するときに対象領域を走査することによって生成され、

(ii) 離散的なデータポイントを用いることによってパラメータ生成システムに入力するための入力システム；

(iii) モデル操作を可能にし入力システムから受信したデータポイントをそれを使って処理するためにモデルに送る少なくとも1つのプロセッサであって、患者について画像手順と組み合わせた注入手順のために少なくとも1つのパラメータを決めるプロセッサ；を具えるインジェクタシステム。

【請求項46】

手順の少なくとも1つのパラメータを決定する方法であって、

(a) 薬剤のテストボーラスを注入し、

(b) 少なくとも2つの対象領域を、薬剤テストボーラスがそこを通過するときセンサーによって測定し、そこから少なくとも2領域の各々について時間濃度カーブを得、

(c) 各時間濃度曲線からわずか1つの離散的データポイントを得ることにより、各データポイントはそれに対応する時間濃度曲線上の一对の測定点を構成し、

(d) 時間濃度曲線から得た離散的データポイントをモデルに代入し、該モデルは各時間濃度曲線から得たデータポイントの内のわずか1つを処理して、手順を実行するための少なくとも1つのパラメータを得る様に構成されている、工程を有する方法。

【請求項47】

十分な数の離散的データポイントがモデルに代入されて、モデル内の生理学上の変数を決定し、変数は心肺関数に関連し、手順を実行するための少なくとも1つのパラメータを得る際に使われる、請求項46に記載の方法。

【請求項48】

離散的データポイントをモデルに代入して手順のための少なくとも1つのパラメータを得る工程は；

(a) 血液量  $V_B$  のための2等式

【数4】

$$V_B = \frac{-T_1 Q_{CO}}{\log \left[ 1 - \frac{C_I(T_I)}{Q_{inj} C_i} Q_{CO} \right]} \quad V_B = \frac{-(T_2 - T_1) Q_{CO}}{\log \left[ \frac{C_I(T_I) - C_2(T_2)}{C_I(T_I)} \right]}$$

の1つと、心拍出力  $Q_{CO}$  の等式

【数5】

$$Q_{CO} = \frac{Q_{inj}}{C(T_I)} C_i \left[ 1 - \left( \frac{C_I(T_I) - C_2(T_2)}{C_I(T_I)} \right)^{\frac{T_1}{T_2 - T_1}} \right]$$

であって、血液量  $V_B$  と心拍出力  $Q_{CO}$  を算出するために、各離散的データポイントの少なくとも一对の測定値が入力され、

(b) 少なくともつぎの等式の使用を含む自動反復方式；

【数 6】

$$C(T_{Peak}) = \frac{Q_{inj}}{Q_{co}} C_i \left[ 1 - e^{\frac{-Q_{co}}{V_B} T_{inj}} \right]$$

及び

【数 7】

$$C(T_{start}) = \frac{\frac{Q_{inj}}{Q_{co}} C_i \left[ 1 - e^{\frac{-Q_{co}}{V_B} T_{inj}} \right]}{1 - e^{\frac{-Q_{co}}{V_B} T_{inj}} + e^{\frac{-Q_{co}}{V_B} (T_{inj} - \Delta T)}}$$

であって、これらへ血液量VBと心拍出量Qcoを入力し、これらへ少なくとも注入流量Qinjと注入継続時間Tinjの各々の最大値から最小値までの値を反復挿入して、コスト関数：

【数 8】

$$Q_{inj}^*, T_{inj}^* = \arg \min_{Q_{inj}, T_{inj}} \left( \left| \text{DesiredPeak} - C(T_{Peak}) \right| + \left| \text{DesiredTarget} - C(T_{start}) \right| \right)$$

を最小にするC(TPeak)とC(Tstart)の値を確認し、

よってコスト関数を最小にする注入流量Qinjと注入継続時間Tinjは、処置における少なくとも1つのパラメータのうちの2つである、ただしC(TPeak)はピーク増強に於ける薬剤の濃度であり、C(Tstart)はセンサーによる測定開始時の薬剤の濃度であり、2対象領域の少なくとも1つに於ける薬剤の所望ピーク濃度DesirePeakと所望目標濃度DesiredTargetは操作者によってコスト関数へ挿入されたものである、請求項46に記載の方法。

【請求項49】

離散的データポイントをモデルに代入して手順のための少なくとも1つのパラメータを得る工程は；

(a) 血液量VBのための2等式

【数 4】

$$V_B = \frac{-T_1 Q_{co}}{\log \left[ 1 - \frac{C_1(T_1)}{Q_{inj} C_i} Q_{co} \right]} \quad V_B = \frac{-(T_2 - T_1) Q_{co}}{\log \left[ \frac{C_1(T_1) - C_2(T_2)}{C_1(T_1)} \right]}$$

の1つと、心拍出力QCOの等式

【数 5】

$$Q_{co} = \frac{Q_{inj}}{C(T_1)} C_i \left[ 1 - \left( \frac{C_1(T_1) - C_2(T_2)}{C_1(T_1)} \right) \right]^{\frac{T_1}{T_2 - T_1}}$$

であって、血液量VBと心拍出力QCOを算出するために、各離散的データポイントの少なくとも対の測定値が入力され、

(b) 少なくともつぎの等式の使用を含む自動反復方式：

【数 6】

$$C(T_{Peak}) = \frac{Q_{inj}}{Q_{co}} C_i \left[ 1 - e^{\frac{-Q_{co}}{V_B} T_{inj}} \right]$$

及び

【数 7】

$$C(T_{start}) = \frac{\frac{Q_{inj}}{Q_{co}} C_i \left[ 1 - e^{\frac{-Q_{co}}{V_B} T_{inj}} \right]}{1 - e^{\frac{-Q_{co}}{V_B} T_{inj}} + e^{\frac{-Q_{co}}{V_B} (T_{inj} - \Delta T)}}$$

であって、これらへ血液量VBと心拍出量Qcoを入力し、これらへ少なくとも注入流量Qinjと注入継続時間Tinjの各々の最大値から最小値までの値を反復挿入して、コスト関数：

【数 9】

$$T_{start}^*, Q_{inj}^*, R_1^*, \Delta T_{inj1}^*, R_2^*, \Delta T_{inj2}^* = \arg \min_{\substack{T_{start}, Q_{inj}, \\ R_1, \Delta T_{inj1}, \\ R_2, \Delta T_{inj2}}} \left( \begin{array}{l} |C_{LH-Peak} - C_{LH-Peak-Desired}| + \\ |C_{LH-Start} - C_{LH-Target-Desired}| + \\ |C_{LH-End} - C_{LH-Target-Desired}| + \\ \alpha |C_{RH-Start} - C_{RH-Target-Desired}| + \\ \alpha |C_{RH-End} - C_{RH-Target-Desired}| + \\ \beta |Q_{inj} - Q_{TB}| + \\ \gamma, \text{if} \left( Q_{inj} (R_1 \Delta T_{inj1} + R_2 \Delta T_{inj2}) > V_{Load} \right) \end{array} \right)$$

を最小にするC(TPeak)とC(Tstart)の値を確認し、よってコスト関数を最小にする注入流量Qinjと注入継続時間Tinjは、処置における少なくとも1つのパラメータのうちの2つである、ただしC(TPeak)はピーク増強に於ける薬剤の濃度であり、C(Tstart)はセンサーによる測定開始時の薬剤の濃度であり、またTstartは測定開始時間であり、R1は薬剤だけが注入された場合の相中の注入割合であり、Tinj1は薬剤だけが注入された場合の相の継続時間であり、R2は薬剤と希釈剤が注入された場合の相中の注入割合であり、Tinj2は薬剤と希釈剤が注入された場合の相の継続時間であり、CLH-Peakは左心での造影ピークに於ける計算濃度値であり、CLH-Desiredは左心での造影ピークに於ける所望濃度値であり、CLH-Startは測定開始時における左心の計算濃度値であり、CLH-Target-Desiredは測定開始時における左心での造影ピークの所望濃度値であり、CLH-Endは走査終了時即ちTEndにおける左心での計算濃度値であり、CRH-Startは右心での測定開始時に於ける計算濃度値であり、CRH-Target-Desiredは測定開始時における右心での所望濃度値であり、CRH-Endは測定終了時における右心での計算濃度値であり、 $\alpha$ は重み付け係数であり、 $\beta$ は重み付け係数であり、 $\gamma$ はペナルティ値であって、

【数 10】

$$\left( Q_{inj} (R_1 \Delta T_{inj1} + R_2 \Delta T_{inj2}) > V_{Load} \right)$$

が真の時は、 $\gamma$ はゼロではなく、

【数 10】

$$\left( Q_{inj} \left( R_1 \Delta T_{inj1} + R_2 \Delta T_{inj2} \right) > V_{Load} \right)$$

が真ではないときは、はゼロであり、ただしVLoadは使用できる薬剤の全量であり、また少なくとも2対象領域の少なくとも1つに於ける薬剤の所望ピーク濃度DesirePeakと所望目標濃度DesiredTargetは操作者によってコスト関数へ挿入されたものである、請求項46に記載の方法。

【請求項50】

実行すべき注入手順の少なくとも1つのパラメータが、少なくとも次の工程を使うモデルによって決定される、

(a) 血液量VBの2つの等式のひとつ

【数4】

$$V_B = \frac{-T_1 Q_{co}}{\log \left[ 1 - \frac{C_f(T_1)}{Q_{inj} C_i} Q_{co} \right]} \quad V_B = \frac{-(T_2 - T_1) Q_{co}}{\log \left[ \frac{C_f(T_1) - C_2(T_2)}{C_f(T_1)} \right]}$$

と、心拍出量Qcoの等式

【数5】

$$Q_{co} = \frac{Q_{inj}}{C(T_1)} C_i \left[ 1 - \left( \frac{C_f(T_1) - C_2(T_2)}{C_f(T_1)} \right)^{\frac{T_1}{T_2 - T_1}} \right]$$

へ、少なくとも各離散的データポイントの測定値の対が入力されて、血液量VB及び心拍出量QCOを解き、

(b) 少なくともつぎの等式の使用を含む自動反復方式：

【数6】

$$C(T_{Peak}) = \frac{Q_{inj}}{Q_{co}} C_i \left[ 1 - e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} T_{inj}} \right]$$

及び

【数7】

$$C(T_{start}) = \frac{\frac{Q_{inj}}{Q_{co}} C_i \left[ 1 - e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} T_{inj}} \right]}{1 - e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} T_{inj}} + e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} (T_{inj} - \Delta T)}}$$

であって、これらへ血液量VBと心拍出量Qcoを入力し、

これらへ少なくとも注入流量Qinjと注入継続時間Tinjの各々の最大値から最小値までの値を反復挿入して、コスト関数：

【数 9】

$$T_{start}^*, Q_{inj}^*, R_1^*, \Delta T_{inj1}^*, R_2^*, \Delta T_{inj2}^* = \arg \min_{\substack{T_{start}, Q_{inj}, \\ R_1, \Delta T_{inj1}, \\ R_2, \Delta T_{inj2}}} \left( \begin{array}{l} |C_{LH-Peak} - C_{LH-Peak-Desired}| + \\ |C_{LH-Start} - C_{LH-Target-Desired}| + \\ |C_{LH-End} - C_{LH-Target-Desired}| + \\ \alpha |C_{RH-Start} - C_{RH-Target-Desired}| + \\ \alpha |C_{RH-End} - C_{RH-Target-Desired}| + \\ \beta |Q_{inj} - Q_{TB}| + \\ \gamma, if \left( Q_{inj} (R_1 \Delta T_{inj1} + R_2 \Delta T_{inj2}) > V_{Load} \right) \end{array} \right)$$

を最小にするC(TPeak)とC(Tstart)の値を確認し、

よってコスト関数を最小にする注入流量 $Q_{inj}$ と注入継続時間 $T_{inj}$ は、処置における実行されるべき少なくとも1つのパラメータのうちの2つである、ただしC(TPeak)はピーク増強に於ける造影増強剤の濃度であり、C(Tstart)は画像システムによる走査開始時の造影増強剤の濃度であり、またTstartは走査開始時間であり、R1は造影剤だけが注入された場合の相中の注入割合であり、 $T_{inj1}$ は造影剤だけが注入された場合の相の継続時間であり、R2は造影剤と希釈剤が注入された場合の相中の注入割合であり、 $T_{inj2}$ は造影剤と希釈剤が注入された場合の相の継続時間であり、CLH-Peakは左心での造影ピークに於ける計算濃度値であり、CLH-Desiredは左心での造影ピークに於ける所望濃度値であり、CLH-Startは測定開始時における左心の計算濃度値であり、CLH-Target-Desiredは走査開始時における左心での造影ピークの所望濃度値であり、CLH-Endは走査終了時即ちTEndにおける左心での計算濃度値であり、CRH-Startは右心での走査開始時に於ける計算濃度値であり、CRH-Target-Desiredは走査開始時における右心での所望濃度値であり、CRH-Endは走査終了時における右心での計算濃度値であり、 $\alpha$ は重み付け係数であり、 $\beta$ は重み付け係数であり、 $\gamma$ はペナルティ値であって、

【数 10】

$$\left( Q_{inj} (R_1 \Delta T_{inj1} + R_2 \Delta T_{inj2}) > V_{Load} \right)$$

が真の時は、 $\gamma$ はゼロではなく、

【数 10】

$$\left( Q_{inj} (R_1 \Delta T_{inj1} + R_2 \Delta T_{inj2}) > V_{Load} \right)$$

が真ではないときは、 $\gamma$ はゼロであり、ただしVLoadは使用できる造影剤の全量であり、また2対象領域の少なくとも1つに於ける造影増強剤の所望ピーク濃度DesirePeakと所望目標濃度DesiredTargetは操作者によってコスト関数へ挿入されたものである、請求項1に記載の方法。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】心肺機能の評価、及び流体搬送の手順のパラメータを決定する装置、シス



## テム及び方法

## 【技術分野】

## 【0001】

## 発明の分野

本願は、2007年7月17日に出願された米国仮特許出願60/950,148号の利益を主張し、その開示内容は引用を以て、本願への記載加入とする。

## 【背景技術】

## 【0002】

## 発明の背景

本発明は、心肺機能の評価及び流体搬送するための処置のパラメータを決定する装置、システム及び方法に関し、特に患者の心血管機能(例えば、心拍出量)の評価に基づいた患者への薬剤流体の搬送装置、システム及び方法に関する。特に医療注入処置中の患者への造影剤の搬送に関する。

## 【0003】

以下の情報は、以下に開示された本発明及び発明が一般に用いられる環境を読み手が理解するのに手助けする為に提供される。ここで用いられる語句は、本明細書中で別段に明確に述べられていなければ、あらゆる特定の狭い解釈に限定することを意図するものではない。ここで述べられる参考文献は、本発明又は本発明の背景の理解を容易にするであろう。ここで述べられる全ての参考文献は、引用を以て、本願への記載加入とする。

## 【0004】

放射線学的な試験用の造影剤(例えば、動力インジェクタを用いて)の投与は、臨床医が空の使い捨ての注射器を一定量の造影薬剤で充たすことから始まる。他の手順では、造影剤が予め充填されたシリンジが用いられる。臨床医は、次に診断画像を可能にすべく、患者に投与されるべき造影剤の流速及び流量を決定する。

作業によって流量と流速が決定された生理食塩水の注入が、しばしば静脈又は動脈内への造影剤の投与に続く。現在の多くの入手可能なインジェクタでは、作業者は搬送すべき流速及び流量の複数の離散的な相(phase)をプログラムすることができる。例えば、インディアナ州のメドラッド社から入手可能なSPECTRIS SOLARIS(商標)及びSTELLANT(商標)インジェクタは、患者に搬送する流速及び流量(例えば、造影剤及び/又は生理食塩水)の6つ以下の離散的ペア又は相の入力ができる。

そのようなインジェクタ及びインジェクタについて用いるインジェクタ制御プロトコルは、例えば本発明の譲受人に譲渡された米国特許第6,643,537号及び米国公開公報第2004-0064041号に開示されており、その開示内容は引用を以て、本願への記載加入とする。そのような相の領域内の値又はパラメータは、通常は処置のタイプ毎に、そして注入/画像化処置を受ける各患者について、作業によって手入力されている。或いは、以前に手入力された流量と流速はコンピュータメモリに格納されて、後で該コンピュータメモリから呼び出すことができる。しかし、特定の患者の特定の処置についてそのようなパラメータが決定されるべき方法は、十分には開発されていない。

## 【0005】

この点に於いて、画像化及び他の手順時に、異なる患者については、要求される造影剤の投与量が異なることが認識されてきた。例えば、本発明の譲受人に譲渡された米国特許第5,840,026号は、注入前或いは注入中に抽出された患者の特定のデータを用いて患者への注入を逃える装置及び方法を開示し、その開示内容は引用を以て、本願への記載加入とする。

患者の違いにより、医療的画像化手順について要求される投与量が異なることは認識されていたが、従来の医療的画像化手順は、医療的画像化手順時の造影剤注入は、予め設定された投与量、又は標準的な搬送プロトコルを使用し続けている。MDC T(又はMDS T)スキャナを含む最近入手可能なCTスキャナは走査速度が速いから、そのような速いスキャナが用いられる業界の領域に於いて、単相注入は2相又は他の多面的な注入よりも優位である。投与に際して標準的で一定の又は前もって決まったプロトコルを用いれば(

単相、2相又は多相の何れでも)手順を簡素化するが、同じプロトコルの下、異なる患者に同じ量の造影剤を供給することは、画像のコントラスト及び品質に異なる結果をもたらす。

更に、最新のM S C Tスキャナを導入したときの、臨床実践及びC T文献での問題点は、単スライス及び螺旋形のスキャナに使用される標準コントラストプロトコルが、M S C Tマシンを用いる手順に良好にコード変換(translate)するかどうかということである。

#### 【0006】

少数の研究は、C T血管造影法(C T A)中に注入プロセスの定量分析を試み、動脈の増強を改善し予測した。例えば、Baeと共同研究者は、造影剤の挙動の薬物動態学的(P K)モデルを開発し、最も安定した動脈の増強を引き起こす駆動関数を見つけることを目的として、連立微分方程式システムを解いた。K. T.Bae、J.P.Heiken及びJ.A.Brink、“C Tに於ける大動脈・肝臓の造影剤の増強。パートI、コンピューターモデルを用いた予測。”放射線学 207巻.647-55頁、1998年;K. T.Bae“C T及びM R血管コントラストに於けるピークのコントラスト増強：何時生じ、何故生じるか？豚モデルに於ける薬物動態学の研究”放射線学 227巻.809-16頁、2003年、K.T.Bae他、“C T血管コントラスト法にて一様な延長された血管増強用の多面的な注入法：薬物動態学の分析及び豚の実験方法”放射線学、216巻.872-880頁、2000年、米国特許第5,583,902号、第5,687,208号、第6,055,985号、第6,470,889号及び第6,635,030号を参照し、その開示内容は引用を以て、本願への記載加入とする。

Baeらによって述べられた、単純化され仕切られたモデルの1セットの微分方程式の逆解は、造影剤の指数関数的に減少する流速が、C T画像化手順での最適な/一定の増強に帰着するかもしれないことを示す。しかし、P Kモデルの逆解法によって計算された注入プロフィールは、殆どのC T動力付きインジェクタには、大きな修正無しでは、容易に実行することができないプロフィールである。

#### 【0007】

他のアプローチに於いて、Fleischmann及び共同研究者は、心臓血管の生理学及びコントラスト動態性を「ブラックボックス」として取り扱い、システムに短時間の造影剤ボーラスを課することにより、インパルス反応を決定した(ユニットインパルスに近似して)。

この方法に於いて、該インパルス反応にフーリエ変換を行ない、この伝達関数評価を操作して、以前に実行されたよりも適する注入軌道(trajecory)の評価を決定する。D.Fleischmann及びK. Hittmair“C T血管コントラストについて、離散型フーリエ変換を用いた動脈増強の数学的分析及びボーラス幾何学の最適化”J Comput Assist Tomogr, 23巻,474-84頁,1999年を参照し、その開示は引用を以て、本願への記載加入とする。

#### 【0008】

造影剤の単相投与(一般に、或る流速で100-150mlの造影剤)は、不均一な増強曲線の結果となる。例えば、上記のD.Fleischmann及びK. Hittmair及びK.T. Bae“C T及びM R血管造影法に於けるコントラストピーク増強：何時生じ、何故生じる？豚のモデルに於ける薬物動態研究”放射線学 227巻.809-16頁、2003年を参照し、その開示は引用を以て、本願への記載加入とする。

FleischmannとHittmairは、このように大動脈の画像化を最適にする意図を持って、個々の患者に誂えた単相注入に造影剤の投与を適するように試みる枠組みを提案した。C T造影剤の提供を制御することの基本的な難しさは、中央の血管コンパートメントから高浸透圧薬剤が素早く拡散することである。更に、造影剤は、造影剤を含まない血液と混合して希釈される。

#### 【0009】

Fleischmannは、造影剤の短いボーラス注入、テスト注入(4ml/秒で16mlの造影剤)が、診断の走査に先立って注入されることを禁止した。動的な増強走査が対象とする血管を横切って行なわれた。生じた処理済みの走査データ(テスト走査)は、患者/造影剤システムのインパルス応答として解釈された。Fleischmannは、テスト注入のフーリエ変換でテ

スト走査のフーリエ変換を除することにより、患者伝達関数のフーリエ変換を引き出した。システムが線形の時間不変式(LTI)システムであり、そして所望の出力時間領域信号が既知であると仮定して(所定の増強レベルに於いて水平な(flat)診断走査)、Fleischmannは、患者伝達関数の周波数領域式で所望の出力の周波数領域式を割ることにより、入力時間信号を引き出した。Fleischmannらの方法は、注入システムの制約(例えば流速の限界)により、実際には実現できない入力信号を算出するから、算出された連続時間信号を一部削除(truncate)し近似せねばならない。

#### 【0010】

現行のインジェクタシステムを制御する問題に加え、そのような多くのシステムは、インジェクタシステムが動作すべき方法に於いて、利便さと柔軟性に欠けている。この点に於いて、医学的な注入手順の複雑さ、及び医療産業のあらゆる局面に於ける速いペースにより、作業者の時間及び技術が重要となる(place a premium)。

#### 【0011】

現行の多くの数量分析技術では、臨床的に実際的であることは、それゆえ通常の使用に適用する機会を減らす。生理学のモデルは、多くの生理学的パラメータの評価(例えば心拍出量、器官及び大血管の血液量、透過因子)を演繹的に要求することができる。

モデルは、ある数学的な制限があるため、テストボラス増強に基づいて患者毎に適用することには十分には対応していない。更に、インパルス応答が造影剤の短いボラスを使用して決定される方法論は、スキャナと注入システム間の時間ボラス増強データを容易に移送する十分な手段が存在しないから、実際には実行するのが困難である。

#### 【0012】

流体搬送システムの制御は進化して、例えば所望の時間増強曲線を提供し、患者の安全を提供するが、患者に流体を搬送することを改善した装置、システム及び方法を開発することが尚、所望されている。

#### 【発明の概要】

#### 【0013】

##### 発明の要約

一態様に於いて、本発明は造影増強薬剤などの造影剤増強流体の注入を含む画像化手順のための少なくとも1つのパラメータを決定する方法を提供する。該方法は、造影増強流体のボラスの注入によって生じる最初の対象領域について、画像化システムを用いて測定される少なくとも1つの造影時間増強カーブから決定された離散型ポイントデータをモデルに代入する工程を含む。幾つかの実施例に於いて、十分な数のデータポイントがモデルに代入されて、モデル内の生理学的変数の値を決定する。例えば、変数は心肺の機能に関係することが出来る。

#### 【0014】

多くの実施例では、画像システムを使用して測定される第2の対象領域の少なくとも第2の造影時間増強カーブからの少なくとも1つのデータポイントは、モデルに代入される。

#### 【0015】

例えば、少なくとも1つのパラメータは、造影増強流体の注入手順の少なくとも1つの相のパラメータ又は画像システムのパラメータになりえる。

#### 【0016】

幾つかの実施例では、第1の対象領域の時間増強カーブからのデータは、第1の対象領域を通る造影増強流体の最初の通過に相当する。また、第2の対象領域の時間増強カーブからのデータは、第2の対象領域を通る造影増強流体の最初の通過に相当する。

#### 【0017】

第1の対象領域の時間増強カーブの分析された部分は、例えば、第2の対象領域の時間増強カーブの分析された部分と、時間軸上でオーバーラップすることができる。

所定時に1つの造影増強カーブ上の少なくとも1つの造影増強薬剤の濃度は、質量保存バランスを使用して、所定時又は所定時に近い時に於ける他の造影増強カーブ上の造影増

強薬剤の濃度に関連付けられる。

幾つかの実施例では、第 1 の対象領域と第 2 の対象領域との間の造影増強流体の損失は、無視できると仮定されている。幾つかの実施例では、第 1 の対象領域の血液量は、第 2 の対象領域の血液量に等しいと仮定されている。

【 0 0 1 8 】

モデルは、心拍出量及び血液量が変数である生理学的モデルである。注入側と測定地点間の心拍出量及び血液量は、患者について演算される。その後、手順プロトコル(例えば、画像手順)のパラメータは、生理学的モデル又は他のモデル(例えば、パラメータ又は非パラメータモデルであり得る)を用いて決定される。例えば、最適化手順は 1 又は 2 以上のパラメータを決定するのに実行され得る。

【 0 0 1 9 】

幾つかの実施例に於いて、第 1 の対象増強領域に対するピーク増強への時間  $T_1$  及び第 2 の対象増強領域に対するピーク増強への時間  $T_2$  が入力される。第 1 の対象領域に対するピーク増強に於ける濃度  $C_1(T_1)$  及び第 2 の対象領域に対するピーク増強に於ける濃度  $C_2(T_2)$  もまた入力される。

【 0 0 2 0 】

周辺注入側から各対象領域内に注入された造影剤の分布は、例えば以下の生理学的モデルの解析解によって記載される。

【 数 1 】

$$C_o(t) = \begin{cases} \frac{Q_{inj}}{Q_{co}} C_i \left( 1 - e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} t} \right) & t \leq T_{inj} \\ C_o(T_{inj}) e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} (t - T_{inj})} & t > T_{inj} \end{cases}$$

ここで、原点  $t = 0$  は造影剤が対象領域に達する時間に相当する。 $Q_{inj}$  [ m l / 秒 ] は注入速度であり、 $T_{inj}$  [ 秒 ] は注入持続時間であり、 $Q_{co}$  [ m l / 秒 ] は心拍出量であり、 $V_B$  は注入位置と測定点間の血液量 [ m l ] であり、 $C_i$  は造影剤源内の造影剤の濃度であってそこから造影剤が患者に注入される。 $C_o(t)$  は時間  $t$  に於ける薬剤の対象領域の血液濃度である。

【 0 0 2 1 】

例えば、濃度は以下の公式にて増強レベルに対応する：

$$C_o(t) = s(t) / K$$

ここで  $s(t)$  [ ハウンスフィールド又は H u ] は時間  $t$  に於ける増強レベルであり、 $K$  [ m g I / m l ] は、変換係数である。

【 0 0 2 2 】

$T_{inj}$  は例えば、造影増強薬剤の到達とピーク増強への時間間の時間量である。

【 0 0 2 3 】

$T_{inj}$  に於ける血液濃度は、以下にて付与される：

【 数 2 】

$$C_o(T_{inj}) = \frac{\max s_2(T_2)}{K} \equiv C_2(T_2)$$

ここで最大  $s_2(T_2)$  [ H u ] は、第 2 の対象領域に於ける最大増強レベルであり、 $C_2(T_2)$  は、第 2 の対象増強領域に対するピーク増強に於ける濃度である。

【 0 0 2 4 】

時間  $T_2$  に於ける第 1 の造影増強カーブ上の造影増強薬剤濃度は、以下の式を用いて、時間  $T_2$  に於ける第 1 の造影増強カーブ上の造影増強薬剤濃度に関連付けられる。

【数 3】

$$C_1(T_2) \approx C_1(T_1) - C_2(T_2)$$

【0025】

血液量  $V_B$  は、以下の式の 1 つを用いて、決定される：

【数 4】

$$V_B = \frac{-T_1 Q_{co}}{\log \left[ 1 - \frac{C_1(T_1)}{Q_{inj} C_i} Q_{co} \right]} \quad V_B = \frac{-(T_2 - T_1) Q_{co}}{\log \left[ \frac{C_1(T_1) - C_2(T_2)}{C_1(T_1)} \right]}$$

【0026】

心拍出量  $Q_{co}$  は、以下の式を用いて決定される：

【数 5】

$$Q_{co} = \frac{Q_{inj}}{C(T_1)} C_i \left[ 1 - \left( \frac{C_1(T_1) - C_2(T_2)}{C_1(T_1)} \right) \right]^{\frac{T_1}{T_2 - T_1}}$$

$Q_{co}$  はモデル内で使用され、 $Q_{co}$  は少なくとも 1 つのパラメータを決定する変数である。

【0027】

画像化注入の第 2 の対象領域に於いて、ピーク増強時  $T_{peak}$  のピーク増強  $C(T_{peak})$  (しばしば、ここでは単に  $C_{peak}$  と記載する) に於ける造影剤の濃度は、以下の式を用いて、画像化注入の注入流速  $Q_{inj}$  及び画像化注入の注入持続時間  $T_{inj}$  に関連づけられる。

【数 6】

$$C(T_{peak}) = \frac{Q_{inj}}{Q_{co}} C_i \left[ 1 - e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} T_{inj}} \right]$$

【0028】

走査開始時  $C(T_{start})$  に於ける第 2 の対象領域に於ける造影剤の濃度は、以下の式によって付与される。

【数 7】

$$C(T_{start}) = \frac{\frac{Q_{inj}}{Q_{co}} C_i \left[ 1 - e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} T_{inj}} \right]}{1 - e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} T_{inj}} + e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} (T_{inj} - \Delta T)}}$$

$T$  は走査持続時間であり、その際  $C(T_{start})$  は  $C(T_{start} + T)$  に等しい。

【0029】

$C(T_{peak})$  及び  $C(T_{start})$  増強は例えば、 $T_{inj}$  及び  $Q_{inj}$  についての容認される入力値について決定され、最大値  $Q_{inj}$  及び最小値  $Q_{inj}$  及び最大値  $T_{inj}$  及び最小値  $T_{inj}$  が定められる。最大値の  $T_{inj}$  は例えば走査持続時間プラス定数の関数として定められ、最小の  $T_{inj}$  は例えば、走査持続時間として定められる。

【0030】

診断プロトコル流速  $Q_{inj}^*$  及び注入持続時間  $T_{inj}^*$  の値は例えば、コスト関数を最小にすることの観点から決定できる。

【数 8】

$$Q_{inj}^*, T_{inj}^* = \arg \min_{Q_{inj}, T_{inj}} \left( \left| \text{DesiredPeak} - C(T_{Peak}) \right| + \left| \text{DesiredTarget} - C(T_{start}) \right| \right)$$

【0031】

他の実施例に於いて、第1の対象領域は、右心(例えば、肺動脈)において表示し又は濃度/増強の対象領域であり、第2の対象領域は、左心(例えば、上行大動脈)において表示し又は濃度/増強の対象領域であり、診断プロトコル流速の値は、コスト関数を最小にすることの観点から決定できる。

【数 9】

$$T_{start}^*, Q_{inj}^*, R_1^*, \Delta T_{inj1}^*, R_2^*, \Delta T_{inj2}^* = \arg \min_{\substack{T_{start}, Q_{inj}, \\ R_1, \Delta T_{inj1}, \\ R_2, \Delta T_{inj2}}} \left( \begin{array}{l} \left| C_{LH-Peak} - C_{LH-Peak-Desired} \right| + \\ \left| C_{LH-Start} - C_{LH-Target-Desired} \right| + \\ \left| C_{LH-End} - C_{LH-Target-Desired} \right| + \\ \alpha \left| C_{RH-Start} - C_{RH-Target-Desired} \right| + \\ \alpha \left| C_{RH-End} - C_{RH-Target-Desired} \right| + \\ \beta \left| Q_{inj} - Q_{TB} \right| + \\ \gamma, \text{if} \left( Q_{inj} (R_1 \Delta T_{inj1} + R_2 \Delta T_{inj2}) > V_{Load} \right) \end{array} \right)$$

ここで  $T_{start}$  は走査の開始時間であり、 $R_1$  は造影剤のみが注入される相の注入速度であり、 $T_{inj1}$  は、造影剤のみが注入される相の持続時間であり、 $R_2$  は造影剤と希釈液が注入される相の注入速度であり、 $T_{inj2}$  は、造影剤と希釈液が注入される相の持続時間である。

$C_{LH-Peak}$  は、左心に於けるピーク増強での演算された濃度であり、 $C_{LH-Desired}$  は、左心に於けるピーク増強での所望の濃度であり、 $C_{LH-Start}$  は、走査開始時に於ける左心の演算された濃度であり、 $C_{LH-Target-Desired}$  は、走査開始時に於ける左心の所望の濃度であり、 $C_{LH-End}$  は、走査終了時、即ち  $T_{End}$  に於ける左心の演算された濃度であり、 $C_{RH-Start}$  は、走査開始時に於ける右心の演算された濃度であり、 $C_{RH-Target-Desired}$  は、走査開始時に於ける右心の所望の濃度であり、 $C_{RH-End}$  は、走査終了時の右心に於ける演算された濃度であり、 $\alpha$  は重み付け因子であり、 $\beta$  は重み付け因子であり、 $\gamma$  はペナルティである。 $\gamma$  は例えば、

【数 10】

$$\left( Q_{inj} (R_1 \Delta T_{inj1} + R_2 \Delta T_{inj2}) > V_{Load} \right)$$

が真であれば、所定の値(例えば、1000)であり、

【数 10】

$$\left( Q_{inj} (R_1 \Delta T_{inj1} + R_2 \Delta T_{inj2}) > V_{Load} \right)$$

が真でなければ、0であり、 $V_{Load}$  は、利用可能な造影剤の総量である。

【0032】

$C_{LH-Peak}$  は例えば、以下の如く演算された値の大きい方であり得る。

【数 1 1】

$$C_{\text{LH-Peak}} = \frac{Q_{\text{inj}}}{Q_{\text{CO}}} C_i R_1 \left( 1 - e^{\frac{-Q_{\text{CO}}}{V_B} \Delta T_{\text{inj}1}} \right)$$

又は

$$C_{\text{LH-Peak}} = \frac{Q_{\text{inj}}}{Q_{\text{CO}}} C_i R_1 \left( 1 - e^{\frac{-Q_{\text{CO}}}{V_B} \Delta T_{\text{inj}1}} \right) e^{\frac{-Q_{\text{CO}}}{V_B} \Delta T_{\text{inj}2}} \\ + \frac{Q_{\text{inj}}}{Q_{\text{CO}}} C_i R_2 \left( 1 - e^{\frac{-Q_{\text{CO}}}{V_B} \Delta T_{\text{inj}2}} \right)$$

【0 0 3 3】

時間  $T$  に於いて 該当する右心又は左心 内の濃度  $C_T$  は、以下の式を用いて演算され、 $T < (T_{\text{arr}} + T_{\text{inj}1})$  の時に、 $T$  は  $T_{\text{start}}$  又は  $T_{\text{end}}$  の何れかであり、 $T_{\text{arr}}$  は 該当する右心又は左心 の何れかの造影剤の到着時間である。

【数 1 2】

$$C_T = \frac{Q_{\text{inj}}}{Q_{\text{CO}}} C_i R_1 \left( 1 - e^{\frac{-Q_{\text{CO}}}{V_B} (T - T_{\text{arr}})} \right).$$

【0 0 3 4】

時間に於いて規定の 右心又は左心 内の濃度  $C_T$  は、 $(T_{\text{arr}} + T_{\text{inj}1}) < T < (T_{\text{arr}} + T_{\text{inj}1} + T_{\text{inj}2})$  のとき、以下の式によって演算される。

【数 1 3】

$$C_T = \frac{Q_{\text{inj}}}{Q_{\text{CO}}} C_i R_1 \left( 1 - e^{\frac{-Q_{\text{CO}}}{V_B} \Delta T_{\text{inj}1}} \right) e^{\frac{-Q_{\text{CO}}}{V_B} (T - (T_{\text{arr}} + \Delta T_{\text{inj}1}))} \\ + \frac{Q_{\text{inj}}}{Q_{\text{CO}}} C_i R_2 \left( 1 - e^{\frac{-Q_{\text{CO}}}{V_B} (T - (T_{\text{arr}} + \Delta T_{\text{inj}1}))} \right)$$

【0 0 3 5】

時間  $T$  に於いて 該当する右心又は左心 内の濃度  $C_T$  は、 $T > (T_{\text{arr}} + T_{\text{inj}A} + T_{\text{injAB}})$  のとき、以下の式によって演算される。

【数 1 4】

$$C_T = \left( \frac{Q_{\text{inj}}}{Q_{\text{CO}}} C_i R_1 \left( 1 - e^{\frac{-Q_{\text{CO}}}{V_B} \Delta T_{\text{inj}1}} \right) e^{\frac{-Q_{\text{CO}}}{V_B} \Delta T_{\text{inj}2}} \right. \\ \left. + \frac{Q_{\text{inj}}}{Q_{\text{CO}}} C_i R_2 \left( 1 - e^{\frac{-Q_{\text{CO}}}{V_B} \Delta T_{\text{inj}2}} \right) \right) e^{\frac{-Q_{\text{CO}}}{V_B} (T - (T_{\text{arr}} + \Delta T_{\text{inj}1} + \Delta T_{\text{inj}2}))}.$$

## 【 0 0 3 6 】

他の態様に於いて、本発明は、造影増強流体の注入を含む手順用の少なくとも1つのパラメータを決定するパラメータ生成システムを付与し、造影増強流体は画像化システム内にて造影を増強するのに適した造影増強薬剤を含む。システムは、テストボーラスの注入から生じる第1の対象領域からの少なくとも1つの第1の時間増強カーブからポイントデータを受信する入力システム、及び少なくとも一部はポイントデータのモデルへの代入に基づいて少なくとも1つのパラメータを決定すべく、入力システムに通信可能に繋がった少なくとも1つのプロセッサを含む。

上記の如く、十分な数のデータポイントがモデルに代入されて、モデル内の生理学的な変数の値を決定する。変数は例えば、心肺機能に関する。

## 【 0 0 3 7 】

少なくとも第2の対象領域にて、画像化システムを用いて測定された少なくとも第2の造影時間増強カーブからの少なくとも1つのデータポイントがまた、入力システムに入力されて、モデルに代入される。

## 【 0 0 3 8 】

例えば、少なくとも1つのパラメータは、造影増強流体の注入手順の少なくとも1つの相のパラメータ又は画像システムのパラメータになりえる。

## 【 0 0 3 9 】

第1の対象領域の時間増強カーブからのデータは、第1の対象領域を通る造影増強流体造影増強流体の第1の流路に対応し、第2の対象領域の時間増強カーブからのデータは、第2の対象領域を通る造影増強流体の第1の流路に相当する。

## 【 0 0 4 0 】

第1の対象領域の時間増強カーブの分析された部分は、例えば、第2の対象領域の時間増強カーブの分析された部分と、時間軸上でオーバーラップすることができる。

所定時に1つの造影増強カーブ上の少なくとも1つの造影増強薬剤の濃度は、質量保存バランスを使用して、所定時又は所定時に近い時に於ける他の造影増強カーブ上の造影増強薬剤の濃度に関連付けられる。

## 【 0 0 4 1 】

幾つかの実施例に於いて、第1の対象領域と第2の対象領域との間の造影増強流体の損失は、無視できると仮定されている。

## 【 0 0 4 2 】

他の態様に於いて、本発明は、造影増強流体の注入を含む手順用の少なくとも1つのパラメータを決定するパラメータ生成システムを含むインジェクタシステムを付与し、造影増強流体は画像化システム内にて造影を増強するのに適した造影増強薬剤を含む。

パラメータ生成システムは、テストボーラスの注入から生じる第1の対象領域からの少なくとも1つの第1の時間増強カーブからポイントデータを入力/受信する(手動又は自動化された、電子的な通信方法の何れかで)入力システム、及び少なくとも一部はポイントデータのモデルへの代入に基づいて少なくとも1つのパラメータを決定すべく、入力システムに通信可能に繋がった少なくとも1つのプロセッサを含む。

## 【 0 0 4 3 】

更なる態様に於いて、本発明はインジェクタシステム、画像化システム、及び画像化システムの造影を増強するのに適した造影増強薬剤を含む造影増強流体の注入を含む手順用の少なくとも1つのパラメータを決定するパラメータ生成システムを含むシステムを付与する。

パラメータ生成システムは、テストボーラスの注入から生じる第1の対象領域からの少なくとも1つの第1の時間増強カーブからポイントデータを入力/受信する入力システム、及び少なくとも一部はポイントデータのモデルへの代入に基づいて少なくとも1つのパラメータを決定すべく、入力システムに通信可能に繋がった少なくとも1つのプロセッサを含む。

## 【 0 0 4 4 】



更なる態様に於いて、本発明は、手順用の少なくとも１つのパラメータを決定する方法を付与し、薬剤のボーラスから生じる少なくとも第１の対象領域についてセンサを用いて測定された少なくとも１つの時間濃度カーブから決定される離散型ポイントデータをモデルに代入する工程を含む。十分な数のデータポイントがモデルに代入されて、モデル内の生理学的な変数の値を決定する。変数は例えば、心肺機能に関する。

第２の対象領域について、少なくとも第２の造影時間増強カーブからの少なくとも１つのデータポイントが測定されて、モデルに代入される。

#### 【００４５】

注入手順についてここで用いられるように、用語「プロトコル」は、手順(例えば造影増強流体又は造影剤の注入に関する画像化手順)用の一群のパラメータを一般に指す。注入パラメータは例えば、注入手順中に患者に搬送される流体のタイミング、量及び／又は性質を規定する流速、注入量、注入持続時間、造影薬剤濃度等を含む。そのようなパラメータは、注入手順の間に変わる場合がある。

ここに使用される用語「相」は例えば、注入手順の総持続時間よりも短い期間(即ち、相持続時間)中に患者に搬送される流体の性質のタイミング、量及び／又は性質を規定する一群のパラメータを一般に指す。

このように、相のパラメータは、相の持続時間に対応する時刻に亘って、注入を記述する。特殊な注入手順についての注入プロトコルは例えば、単相(１つの相)、二相(２つの相)又は多相(２又は３以上の相、しかし一般的には２つより多い相)として記載される。多相注入はまた、注入手順の少なくとも一部に亘って、パラメータが連続的に変化する注入を含む。

#### 【００４６】

決定され得るスキャナパラメータは、患者に送信される放射線量、パワー入力(例えば電圧又は電流)、タイミング(例えば走査開始時間、停止時間、遅延時間及び／又は持続時間)を含むが、これらに限定されない。

#### 【００４７】

本発明とその特性及び付随する利点は、添付の図面に関する、以下の詳細な説明を参照すれば、最も良く認識され理解されるだろう。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【００４８】

【図１】図１は、本発明の流体搬送システム及び方法の幾つかの実施例で用いられるフィックの原理モデルの概念図である。

【図２Ａ】図２Ａは、造影剤注入の簡略化されたモデルを示す。

【図２Ｂ】図２Ｂは、本発明の注入システム及び画像化システム、及び注入システムを示す領域に関して用いられるグラフィカルインターフェイスを示し、領域は注入流速、注入量及び例えば注入流体Ａ及びＢの３相の注入持続時間のパラメータ用である。

【図２Ｃ】図２Ｃは、本発明のシステムの実施例のスクリーンディスプレイの別の実施例を示す。

【図３】図３は、タイミング又はテストボーラスのサンプル濃度カーブを示し、ピーク及びピーク増強への時間はラベル付けされ、肺動脈(PA)カーブ上の第２地点( $C_{PA}(T_2)$ )に於ける濃度は、ピークの差によって概算される。

【図４】図４は、走査窓内のピーク及び目標濃度を示す診断注入のサンプル濃度カーブであり、走査開始時間 $T_{START}$ 及び注入持続時間 $T_{inj}$ は、左心内に造影剤が達する時間に比例する。

【図５】図５は、式(８)の溶液空間の等高線プロットを示し、 $C_i = 370 \text{ mg I/ml}$ 、 $C_{peak} = 350 \text{ HU}$ 、 $C_{Target} = 300 \text{ HU}$ 、 $Q_{CO} = 6.1 \text{ L/分}$ 及び $V_B = 0.72 \text{ L}$ である。

【図６】図６は、式(８)の溶液空間の表面プロットを示し、 $C_i = 370 \text{ mg I/ml}$ 、 $C_{peak} = 350 \text{ HU}$ 、 $C_{Target} = 300 \text{ HU}$ 、 $Q_{CO} = 6.1 \text{ L/分}$ 及び $V_B = 0.72 \text{ L}$ である。

【図 7 A】図 7 A は、計算された注入が走査の終わりを越えて延びたときの注入切り捨てシナリオを示す。

【図 7 B】図 7 B は、図 7 A の注入切り捨てシナリオから生じる切り捨てプロトコルを示す。

【図 8 A】図 8 A は、プロトコル切り捨てシナリオを示し、計算された注入持続時間は、走査終了前に最終的な造影剤量が対象領域に達する十分な時間無しに終了する。

【図 8 B】図 8 B は、図 8 A のプロトコル切り捨てシナリオから生じる「固定された」プロトコルを示す。

【図 9 A】図 9 A は、方法の一実施例を示し、2 重流れ(希釈)相が計算され対象物は走査開始時に希釈された造影剤を対象領域に到達させることであり、希釈されていない造影剤は走査開始時に右心に流入する。

【図 9 B】図 9 B は、図 9 A の 2 重流れ演算を用いて生成されたプロトコルを示す。

【図 10 A】図 10 A は、PCT 国際出願 PCT/US2007/026194 で述べられた方法(A)及び本発明の第 1 実施例の方法(B)を用いて決定された 15 人以上のサンプル被験者の流速の比較を示す。

【図 10 B】図 10 B は、本発明の一実施例の下、医学的に示された 2 重源の研究が予定された 70 人の患者の研究グループにて得られたデータを示す。

【図 10 C】図 10 C は、図 10 B の研究グループについて研究された各解剖領域についての平均減衰(HU)を示す。

【図 10 D】図 10 D は、各研究グループと制御グループの研究に用いられる造影剤の平均量を示す。

【図 10 E】図 10 E は、心臓出力の関数としての、造影剤の節約量のグラフである。

【図 10 F】図 10 F は、研究された各解剖領域について各研究グループと制御グループの平均減衰を示す。

【図 11 A】図 11 A は、肺動脈及び上行大動脈について用いられる本発明の方法の第 1 実施例の作業手順図の一部を示す。

【図 11 B】図 11 B は、図 11 A の作業手順図の残り部分を示す。

【図 12】図 12 は、相対的なタイミング、及び診断注入プロトコル相、走査及び増強カーブの例を示す。

【図 13】図 13 は、PCT 国際出願 PCT/US2007/026194 で述べられた方法(A)及び希釈相での希釈速度は一定であり、右心増強要素/議論はコスト最適化関数に含まれない本発明の第 1 実施例の方法(B)、及び希釈相での希釈速度は変化し、右心増強要素/議論はコスト最適化関数に含まれる本発明の第 2 実施例の方法(C)を用いて決定された 15 人以上のサンプル被験者のヨウ素投与速度の比較を示す。

【図 14】図 14 は、PCT 国際出願 PCT/US2007/026194 で述べられた方法(A)及び希釈相での希釈速度は一定であり、右心増強要素/議論はコスト最適化関数に含まれない本発明の第 1 実施例の方法(B)、及び希釈相での希釈速度は変化し、右心増強要素/議論はコスト最適化関数に含まれる本発明の第 2 実施例の方法(C)を用いて決定された 15 人以上のサンプル被験者の造影剤量(CM 量)速度の比較を示す。

【図 15】図 15 は、本発明の第 2 実施例の下、DSC T 心臓画像化(シーメンス(商標)社の定義)を経た 10 人の被験者から収集された臨床データを示す。

【図 16 A】図 16 A は、肺動脈及び上行大動脈について用いられる本発明の方法の第 2 実施例の作業手順図の一部を示す。

【図 16 B】図 16 B は、図 16 A の作業手順図の残り部分を示す。

【発明を実施するための形態】

【0049】

#### 発明の詳細な記載

本発明に於いて、患者内の 1 又は複数の対象領域の濃度が一時的に変化することを予測するモデル内の変数は、少なくとも 1 つの対象領域内の薬剤の少なくとも 1 つの濃度プロフィール(即ち、時間の関数としての濃度)から のデータを用いて決定され又は評価される

。モデル内の現存する変数の数に基づいて、多数の離散型データポイントが、1又は2以上の造影濃度プロフィールから取られて(例えば、画像化システムを用いて生成される時間増強カーブによって提供される)、そのような変数の値を評価する。

多数のモデルに於いて、そのような変数は、心肺機能に関係する(即ち、心臓、肺及び血管機能/動特性)。例えば、本発明に用いられる代表的な実施例のモデルにて、2つの変数であり心拍出量( $Q_{CO}$ )及び血液量( $V_B$ )は未知である。2つの離散的データポイント(即ち、2つの時間に於ける2つの濃度)は、それら変数の評価を決定するのに用いられる。

【0050】

現在用いられる画像化システム又はスキャナの場合に於いて、1又は2以上の時間増強カーブに基づいて多数のデータポイントを正確に決定することは難しい(例えば、信号内のノイズ又は画像化システムからデータポイントを読み/決定する際の他の困難性の結果として)。

しかし、多数のモデルに於いて、例えばピーク増強及びピーク増強に関連する時間を決定するのは比較的簡単である。実際、そのようなシステムに関するソフトウェアはしばしば、ピーク増強及びピーク増強への時間を決定するように最適化される。

【0051】

本発明の幾つかの実施例に於いて、モデル変数(例えば、心肺機能に関する変数)の評価は、時間の関数として薬剤の少なくとも2つの濃度プロフィールの分析、及び上記の如く、変数を決定するそのような濃度プロフィールからのポイントデータを用いてなされる。

そのような多くの実施例に於いて、1以上の対象領域に於ける濃度プロフィールが関連し、濃度及びピーク濃度に関連する時間(times)が、上記の如く、モデル内の変数を決定するのに用いられる。例えば、2つの生理学変数を含むモデルの場合に於いて、最初の対象領域(即ち、患者の体内の位置)及び少なくとも第2の対象領域についてのピーク増強/濃度及びピーク増強への時間が、変数を決定するのに用いられ得る。

【0052】

当業者ならば、適切なセンサシステムに関する略あらゆるタイプの薬剤について、分析が実行され、体内の2又は3以上の箇所又は領域にて薬剤の濃度プロフィールを測定することが判るだろう。複数の対象領域にて増強/濃度を測定すべく、造影増強流体の注入を組み合わせ、画像化システムを使用することは、本発明にて例えば心血管機能の評価する有効且つ低侵襲な技術を付与し、その組み合わせ又は造影注入/CT画像走査は、ここでの代表的な実施例として記載される。一旦、心血管パラメータ(例えば、心拍出量、血液量他)が評価されると、それらのパラメータは例えば治療薬剤の搬送のパラメータ、画像化手順のパラメータを含む多数の手順のパラメータを決定するのに使用され得る。

【0053】

造影増強流体の注入の場合、全テストボラス時間増強カーブ(ここにしばしば、単に増強カーブと言及する)の適切な分析によって、最適な造影剤注入を開発するのに必要な心肺及び血管パラメータの十分な評価が可能になる。しかし、例えばスキャナと注入システム間にて時間 - ボラス増強データを容易に移送する十分な手段が存在しないから、そのような方法は限定される。市販のスキャナ及びインジェクタにて、スキャナと注入システム間を分析する時間増強カーブを共有することは現在は実施されないが、中間のアルゴリズムのオプションは今までどおり、時間 ボラス増強カーブからアクセス可能なデータを組込むことができる。そのようなデータは例えば、患者の心血管の動特性を最良の実用的な表示を提供する。

PCT国際特許出願PCT/US2007/026194号のシステム及び方法に於いて、造影剤のヨウ素投入速度は、患者の体重及び走査持続時間に基づいて調節され、その開示は引用を以て本願への記載加入とする。公開されたPCT出願WO/2006/058280号及びWO/2006/055813号も参照されたく、その開示は引用を以て本願への記載加入とする。

決定された診断注入プロトコルは、患者の上行大動脈/大動脈弓のテストボラス増強カーブのピーク増強値及びピークへの時間に基づいて、更に改良される。時間\_\_増強カーブからのデータは、プロトコル生成に使用されて、走査遅延を決定し、希釈比及びそれに

よって次の2重流動相(そこでは造影剤と希釈剤が同時に注入される)のヨウ素投入速度を決定し、造影剤の過度の(患者への)注入を防ぐべく、どの時点で注入システムが停止すべきかを決定する。

その方法により、造影増強が患者体型に依存することが少なくなり、右心室の増強が一層一貫し、個別の注入プロトコルの実行中に技術者の仕事流れを容易にする見込みが示された。

残存する造影剤を除去する制約を緩和し、テストボーラスが投与された後に流速が調節されることを可能にするならば、その方法は更に最適化されることが可能である。

#### 【0054】

心拍出量及び血管の血液量は、造影剤のボーラスの伝搬に影響を与える重要なパラメータであることは周知である。テストボーラスからの全時間増強カーブが利用可能ならば、これらのパラメータの強健で信頼できる評価はパラメトリック又は非パラメトリックのパラダイムにて作ることができる。

時間増強カーブから全てを又は4ポイント以上を、手入力することを技術者に要求することは、過度に面倒であり得る。しかし、単一のテストボーラスカーブだけについてのピーク濃度とピーク到達時間から心拍出量の定量的な評価をするには、(ピーク増強と心拍出量の間に、逆比例の関係があること以上の)有用な情報が不足している。

#### 【0055】

重み付け、走査持続時間、濃度及びテストボーラス増強データを有する回帰式(regression formula)を用いて心拍出量及び血管の血液量を演算することはまた、決して最適ではない。

例えば、1つのデータセットから生成された回帰係数は、別のグループの治療反応を予測するのに必ずしも有効ではない。単純な計算図表も生成されて、その経験則は注入流速にテストボーラス増強データを写像する(map)。

他のアプローチは、参照テーブルの関係から全血量を推定し、注入ポイントと例えば心臓の解剖構造の間の量のみを考慮するために、要因によって分割することである。しかし、アルゴリズムのこれらの分類は決して最適ではない、何故なら、それらが物理的な法則に基づかず、パラメータ及び測定不確実性の変化には強固でなく、有効にするのが難しいからである。

更に、それらのアルゴリズムでは、造影剤/生理食塩水の希釈比、走査遅延及び造影剤の注入持続時間他の注入パラメータを容易に操作することができない。

#### 【0056】

上記の如く、幾つかの実施例に於いて、本発明のシステム及び方法は、例えばピークへの時間、及び少なくとも2つの時間濃度/増強カーブ(異なる対象領域即ちROI(Region Of Interest)の各々について)のピーク濃度/増強を使用するデータ駆動、パラメータ評価技術を提供し、該時間濃度/増強カーブは例えばテスト又はタイミングボーラスから生じて、例えば注入側と心臓解剖構造との間の被験者の心拍出量及び血液量を評価する。

当業者には明らかなように、2以上のROIが、本発明の評価技術にて用いられる。

#### 【0057】

生理学的な変数(例えば、心拍出量及び/又は血液量)の概数が薬物動態学のモデルのようなモデルの中で使用されて、例えば対象領域内の所望の増強に達するように適切な注入パラメータを決定する。

生理学のパラメータが決定されたのと同じモデルは例えば、プロトコルパラメータ(例えば注入パラメータ及び/又は画像/走査パラメータ)を決定するのに使用され得る。

或いは又は更に、変数はプロトコル・パラメータを決定するために少なくとも1つの他のモデル(例えば、パラメトリックモデル又は非パラメトリックモデルでありえる)について使用され得る。

様々なモデルは、例えば、PCT国際特許出願PCT/US2007/026194号、及び公開されたPCT出願WO/2006/058280号及びWO/2006/055813号で述べられている。

多くの実施例、例えば最適化されたプロトコル生成アルゴリズムでは、入力として所定

の生理学上の変数(例えば評価された心拍出量及び血液量)を使用して、走査持続時間中、所定の増強レベルを達成するために流速、注入持続時間及び/又は他のパラメータを計算する。

【0058】

幾つかの実施例にて、最初のROI(タイミングボーナス手順中)は、注入された造影増強流体の循環にて最初に生じ(即ち、それは循環経路内で注入側へ最も接近している)、第2のROIは画像化手順に主たる対象のROIである。

しかし、注入パラメータは、第1及び第2のROIの何れか又は両方に於いて、所望の増強を達成するように決定される。一般に、パラメータ評価技術の中で使用されるROIは、血液循環路内で互いに比較的接近して、第1路の増強カーブは増強カーブの少なくとも一部上で、互いにオーバーラップする。本発明の技術は例えば、血管造影法の研究の場合のように血管内にあるROIに良く適している。しかし、本発明の技術はまた、組織(腫瘍摂取に関する研究のような)に関する使用にも適している。

【0059】

本発明の幾つかの代表的な研究に於いて、第1の時間増強カーブは、例えば肺動脈幹中のROIで生成され、第2の時間増強カーブは上行大動脈のROIから生成された。

データの生成は、肺動脈幹のレベルで、造影剤注入を開始してから例えば4-5秒後に、一連のコンピュータ断層撮影またはCT走査から生じる。

当業者ならば、本発明のシステムと方法が、これらに限定されないが、CT以外の核磁気共鳴映像法(MRI)走査、陽電子放射断層撮影(PET)走査、単光子放出断層撮影法(SPECT)走査を含む画像化技術にて適用可能であることが判る。

同様に、当業者ならば、第1と第2の対象領域のように、他の異なる対象領域も使用され得る。例えば、第1のROIと第2のROIは、周辺血管造影法を実行する脚の大腿動脈及び膝窩静脈である。ニューロCT血管造影法の場合には、脳底動脈及び対応する流出静脈の何れかは、造影剤の第1回目の通過中は、ROIとして使用され得る。

ROIは、例えば、単一走査面にて画像化され得るROIに限定する必要はない。広いボリューム走査(例えば、広いボリュームCT走査)の使用により、身体内の様々な面からのROIの使用が可能になる。

【0060】

幾つかの実施例にて、本発明のシステム及び方法は、少なくとも一部は、1つのコンパートメント、オープン薬物動態学(pharmacokinetic)(PK)のモデルに基づく。そのようなモデルは例えば、血管構造のCT血管造影法に於ける第1路の動特性をモデル化する際に用いるのに適している。

PKモデルへの入力は、造影剤の濃度、注入流速及び持続時間であった。ピークへの時間及び2つの時間増強カーブのピーク増強を使用して、心拍出量及び注入側と例えば大動脈起始部間の血液量の評価を引き出す際には、ハunsフィールドユニット[HU]に於いて測定された増強及び造影血液濃度間の線形関係、及び心肺回路の2つの部分間の質量保存の法則の線形の関係が仮定された。

一旦、心拍出量の概数が作られれば、それは例えばPKモデル(及び/又は1以上の他のモデルに関して使用された)の分析解に代入されて、画像化手順のパラメータを決定することができる。

幾つかの実施例に於いて、所望のピーク増強及び所望の目標増強(走査の開始及び終了時に達するべきHUレベルとして定義された)に達する最小流速及び注入持続時間が決定された。

【0061】

所望の増強(例えば、定義されたピーク及び目標とする増強ゴール)に達する最短の注入持続時間が決定された後に、走査が開始すべき時間が、PKモデルの解を使用して推定された。多くの実施例では、走査がなされる前に所定の時間量(例えば、5秒)の造影剤注入を終了させる制約が強いられていた。

例えば、走査終了から実際的なオフセットが、該時間からタイミングボーナス手順の肺

動脈時間増強カーブのピークへ決定され、それは注入側から右心まで伝搬時間の指標であると仮定された。

最後に、人毎に2重流れ(希釈)相が、右心への既知の輸送時間を考えて演算された。輸送時間は、希釈が「カットオーバー」であった時間を決定するのに組み入れられた。単純化の為に、40/60(造影剤/生理食塩水)の固定比率が、幾つかの代表的な研究で用いられた。

本発明に関して使用され得る、患者の固有データに基づいて造影剤/生理食塩水の比率を決定する技術は例えば、PCT国際特許出願PCT/US2007/026194号に記載されている。更に、以下に議論されるように、希釈比は、本発明の幾つかの実施例にて最適化手順に於ける変数として扱われ得る。

#### 【0062】

以下の式は、周辺の注入側から中央血液コンパートメントに注入される造影剤の分布を記載している。原点  $t = 0$  は造影剤が対象領域の達する時間に対応している(種(species)の栓流れと仮定して)：

#### 【数15】

$$C_o(t) = \begin{cases} \frac{Q_{inj}}{Q_{co}} C_i \left( 1 - e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} t} \right) & t \leq T_{inj} \\ C_o(T_{inj}) e^{-\frac{Q_{co}}{V_B} (t - T_{inj})} & t > T_{inj} \end{cases} \quad (1)$$

#### 【0063】

ここで、 $Q_{inj}$  [ml/秒] は注入速度であり、 $T_{inj}$  [秒] は注入持続時間であり、 $Q_{co}$  [ml/秒] は心拍出量であり、 $V_B$  は注入側と測定点間の血液量[ml]であり、 $C_i$  は患者に搬送されるべき造影流体の源内の造影増強薬剤(例えばヨウ素)の濃度であり、 $C_o(t)$  は時間  $t$  に於ける造影増強薬剤の血液濃度である。図1はグラフ的にこのモデルを描く。

#### 【0064】

例えば、図3に示すように、最初のROI、上行大動脈(AO)で測定された時間増強カーブ  $S_{AO}(t)$  [ハウズフィールドユニット、即ちHU]は、タイミングボラス注入に起因する。第2のROI、肺動脈(PA)幹内で測定された時間増強カーブ  $S_{PA}(t)$  [ハウズフィールドユニット、即ちHU]もまた、タイミングボラス注入に起因する。以前の実証研究の結果に従って、 $T_{inj}$  (注入持続時間)は、タイミングボラス注入の結果としてのピーク増強への時間である。 $K_{HU-mgl}$  は、測定位置にて、HUを生体内のヨウ素濃度に関連付ける変換係数である。上行大動脈で測定されたタイミングボラス増強カーブを濃度単位[mg I/ml]に変換する関係は、以下である。

#### 【数16】

$$C_o(T_{inj}) = \frac{\max(S_{AO}(t))}{K_{HU-mgl}} \equiv C_{Peak} \quad (2)$$

#### 【0065】

変換係数  $K_{HU-mgl}$  についての初期値25が用いられた。この値は、幾人かの調査者によって発表された21 - 26の範囲内である。この内容の変化はスキャナ間に発生する。従って、個々のスキャナが生成した校正曲線は、ある状況では保証されてもよい。

#### 【0066】

タイミングボラスポイントデータからの心拍出量の評価

#### 【0067】

上記の如く、患者に特定の診断プロトコル(例えば、流速及び注入持続時間)を演算すべ

く、管理モデルを使用する際に、心拍出量 ( $Q_{CO}$ ) の評価及び注入側と測定点 ( $V_B$ ) 間の血液量の評価が成された。流量及び注入持続時間が既知であるタイミングボラス増強カーブから得られたデータは、これらの 2 つの未知数を解くのに用いられた。

【0068】

理想的には、濃度カーブ全体が  $Q_{CO}$  と  $V_B$  の最良値を決定するのに用いられることである。しかし、この時に、例えば 2 つの構成 (例えば肺動脈と上行大動脈) 内のピーク増強及びピークへの時間のような離散型データポイント値のみがタイミングボラスデータから合理的に得られる。従って、各濃度カーブ上に 1 つだけのデータポイントがあり、また、システムは決定されていない。1 つのカーブ上に 2 つの点を得ることは、各構造からの個々のカーブ上のデータポイントを組み合わせることにより、本発明にて近似される (approximate)。

【0069】

幾つかの実施例に於いて、多くの単純化する仮定が作られた。最初に、血液量は両コンパートメントで同じであり、濃度はコンパートメント内に於いて、ヨウ素量と直接関係すると仮定される。コンパートメント内で血液量の関係がない状態で、システムは 2 つの方程式と 3 つの未知数がまだ決定されていない。

第 2 に、システムは 2 つの単一のコンパートメントモデルに単純化され、ピーク増強及びピークへの時間が測定される (図 2 A 参照)。この単純化にて、造影剤が注入され、肺動脈に流れ込み、上行大動脈に流れ込み、次に、外に流れ出る。

【0070】

中間のコンパートメント (肺のような) のヨウ素の損失は無視される。或いは、モデル内に更なる変数を導入せずに、そのような損失について、簡単な関係が述べられる。

患者毎に基づく中間コンパートメントに利用可能な増強データ又は量情報が欠如し、タイミングボラスデータが得られる一時的な解が欠如していたことを考えると、より包括的なモデルはこの計算のためには試みられなかった。単純化されたモデルは、図 3 に示すものに近似した  $C_O(t)$  カーブを産出する。

【0071】

利用可能な測定は  $C_{PA}(T_1)$ 、 $T_1$ 、 $C_{AO}(T_2)$  及び  $T_2$  である。 $t = T_1$  のとき肺動脈には、 $C_{PA}(T_1)/V_{Bml}$  のヨウ素がある。このヨウ素量は、テストボラス中の量よりも少ない。何故なら幾らかのヨウ素が上行大動脈に既に流れ込んだからである。

$t = T_2$  に於いて、 $C_{AO}(T_2)/V_{Bml}$  のヨウ素が上行大動脈の中にあり、肺動脈にはまた、幾らかの量のヨウ素が残っている。 $T_2$  での上行大動脈のより短いピークは、肺動脈のピークと比較すると、前のコンパートメントに残ったヨウ素の結果である。

従って、肺動脈の  $C_O(t)$  カーブ上の第 2 の点  $C_{PA}(T_2)$  は、以下の式 (3) に示すピークの差によって、概略化される。

【数 17】

$$C_{PA}(T_2) \approx C_{PA}(T_1) - C_{AO}(T_2) \quad (3)$$

【0072】

前記の如く、肺動脈カーブのピークは、以下に定義される：

【数 18】

$$C_{PA}(T_1) = \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i \left( 1 - e^{-\frac{Q_{CO}}{V_B} T_1} \right) \quad (4)$$

【0073】

下り坂上の  $C_{2PA}$  の式は、従って次式である：

【数 19】

$$C_{PA}(T_2) \approx C_{PA}(T_1) - C_{AO}(T_2) = C_{PA}(T_1) \left( e^{\frac{-Q_{CO}(T_2-T_1)}{V_B}} \right) \quad (5)$$

【0074】

後の2つの方程式を再整理し、 $V_B$ について解き、以下を産出する。

【数 20】

$$V_B = \frac{-T_1 Q_{CO}}{\log \left( 1 - \frac{C_{PA}(T_1)}{Q_{inj} C_i} Q_{CO} \right)} \quad V_B = \frac{-(T_2 - T_1) Q_{CO}}{\log \left( \frac{C_{PA}(T_1) - C_{AO}(T_2)}{C_{PA}(T_1)} \right)} \quad (6)$$

【0075】

これらの2つの式を等しくすることで、 $Q_{CO}$ は、以下の如く隔離される。

【数 21】

$$Q_{CO} = \frac{Q_{inj}}{C_{PA}(T_1)} C_i \left( 1 - \left( \frac{C_{PA}(T_1) - C_{AO}(T_2)}{C_{PA}(T_1)} \right)^{\frac{T_1}{T_2 - T_1}} \right) \quad (7)$$

【0076】

この方法は、もし  $C_{PA}(T_1) < C_{AO}(T_2)$  ならば(第2のピークは第1のピークよりも大きい)、走査が遅すぎて開始し、第1のピークが失われたときにのみ生じるとの欠点がある。モデルを簡単にする仮定がなされたにも拘わらず、心拍出量の評価は、両方のピークが走査ウィンドウで捕捉される場合、合理的な範囲内にあることが分かった。

【0077】

診断注入プロトコルの生成 - 方法論 1

【0078】

本発明の幾つかの実施例に於いて、本発明に使用される注入システム(図2Bに示すような2重シリンジ注入システム(100)、及び例えば米国特許第6,643,537号、公開された米国特許出願第2004-0064041号、及びPCT国際特許出願番号PCT/US2007/026194号に開示されたような)は、2つの流体搬送源(ここではしばしば、源「A」及び源「B」と言及し、それらはシリンジのようなものである)を含み、それは独立して(例えば、同時に、互いに比例する異なる容積流れにて同時に、又は互いに連続し又は繋がり(即ち、Aの次にB、又はBの次にA))患者に第1の流体及び第2の流体(例えば、造影増強流体、生理食塩水その他)を導入するように作動可能である。

図2Aの実施例では、源Aは駆動部材(110A)のような加圧機構に作動可能に接続し、源Bは駆動部材(110B)のように加圧部材に作動可能に接続している。注入システムは、注入システム(100)に作動可能に繋がり、駆動部材(110A)(110B)の動作を制御して、夫々源Aからの流体A(例えば、造影剤)及び源Bからの流体B(例えば、生理食塩水)の注入を制御する制御システム(200)を含む。

制御システム(200)は例えば、ディスプレイ(210)を具えるユーザインターフェイスを含み、又はユーザインターフェイスと繋がる。図2Bに示された実施例にて、スクリーンディスプレイの一実施例の一部は、注入流れ速度、注入量、及び例えば流体A及び/又は流体Bの注入の3相のパラメータ用の領域を表すとして示される。1又は2以上のそのような相のパラメータは、本発明のパラメータ生成システム及び方法を使用して増やす(populate)ことができる。

図2Cは、以下に述べられるような(方法論1)本発明のシステムの実施例のスクリーンディスプレイの別の実施例を示す。



## 【 0 0 7 9 】

ユーザは、生成されるパラメータ(例えば、コンピュータ技術で既知のキーボード、キーボード、マウス等を含む手入力システム(505)を介して)を調整し及び/又は無効にするオプションを具えている。制御システム(200)はメモリ又はメモリシステム(230)に作動可能に繋がったプロセッサ(220)(例えば、当該技術分野で公知のデジタルマイクロプロセッサ)を含み得る。

## 【 0 0 8 0 】

当業者には明らかなように、流体搬送システムは多数の患者への流体搬送システムを含み、例えば米国特許第7,326,186号、7,094,216号、第6,866,654号、第6,972,001号、第6,699,219号、第6,471,674号、第6,306,117号、第6,149,627号、第6,063,052号、第5,920,054号、第5,843,037号、第5,827,219号、第5,739,508号、及び第5,569,181号に開示された流体搬送システムがまた本発明の使用に適している。

## 【 0 0 8 1 】

例えば、画像化システム(300)は上記の如く、CTシステム、磁気共鳴画像化(MRI)システム、超音波画像化システム、又は陽電子放出断層撮影システム(PETシステム)、又は単光子放出断層撮影システム(SPECTシステム)であり得る。注入システムは、画像化システム(300)と通信可能に接続している。画像化システム(300)及びインジェクタシステム(100)は例えば、当該技術分野で公知の如く、入力/出力ポート(図2Bに矢印の終わりで表される)を介して通信可能に接続されている。

図2Bに於いて、画像化システム(300)及びインジェクタシステム(100)は例えば、共通の通信ハブ(400)を介して通信可能に接続されている。或いは、直接の通信リンクが設けられている。更に、画像化システム(300)及びインジェクタシステム(100)の1つからのデータは、コンピュータ技術分野で公知の如く、1又は2以上の手入力システム(例えば、キーボード、キーボード、マウス等)を用いて手入力される。

画像化システム(300)及びインジェクタシステム(100)はまた、例えば公開されたPCT国際特許出願WO2008/011401号に記載されたように、部分的又は全体的に一体化され、WO2008/011401号の内容は、引用を以て本願への記載加入とする。インジェクションシステム及び画像化システム(300)の1、複数又は全ての記載された要素がまた或いは代わりに他のシステム要素と通信可能に繋がった状態にある他の別の要素と一体化され、又は他の別の要素中に組み込まれる。

## 【 0 0 8 2 】

本発明のシステム及び方法を具現化するソフトウェアは例えば、システム(500)で表される1又は2以上の別個又は独立型システム内にて具現化され、該システムは例えば少なくとも1つのプロセッサ(例えば、デジタルマイクロプロセッサ)、メモリシステム(520)、ディスプレイ(510)及び手入力システム(505)を含む。図2Bに示された実施例に於いて、システム(500)は通信ハブ(400)と通信可能に接続していると示される。上記の如く、直接の通信リンクもまた設けられる。更に、1又は2以上のシステムからのデータは、コンピュータ技術分野で公知の1又は2以上の手入力システム(例えば、キーボード、キーボード、マウス等)を用いて1又は2以上の他のシステムに手入力され得る。

本発明のシステム及び方法を具現化するソフトウェアは例えば、メモリ(530)内に格納され、プロセッサ(520)によって実行される。当業者には明らかなように、本発明の方法及び/又はシステムの機能の全て又は一部は、代わりに画像化システム(300)(例えば、少なくとも1つのプロセッサ(320)、メモリシステム(330)、ディスプレイ(310)及び手入力システム(305)を含む)及び/又はインジェクタシステム(100)中にあることが出来る。

## 【 0 0 8 3 】

幾つかの実施例に於いて、所定の患者に適切な流速、及び適切な注入持続時間を決定するには、造影増強薬剤の血液濃度は、心拍出量及び血液量の評価と同じ方法でモデル化される。例えば、2つの特性が診断注入プロトコルの生成には重要であると一般に考えられている。それは、左心構造のピーク濃度と目標の濃度(走査ウィンドウの開始と終了に於ける濃度)である。図4に示す如く、左心/上行大動脈(本発明の代表的な研究に於ける第

2 の R O I ) のためのピーク増強  $C_{Peak}$  に於ける濃度は、造影剤が左心に達した後に、 $T_{inj}$  秒間生じる。

走査は、左心濃度カーブ上の上り坂上の未知点上にて、 $T_{start}$  にて開始する。走査はカーブの下り坂上にて  $T$  秒後である  $T_{start} + T$  に終了し、 $T$  は特定の走査持続時間である。増強が可能な限り高く且つ堅実であるような方法で、走査ウィンドウを位置決めすべく、それらの2つの値(上り坂及び下り坂上で)は、等しくなるように設定され、 $C_{Target}$  と言及される。

【0084】

或る対象領域(例えば、大動脈/左心)の、所望のピーク濃度/増強、及び所望の目標の濃度/増強の各々についての所望の値が与えられており、及び該対象領域でのピーク増強に於ける誤差及び目標増強に於ける誤差へ等しい重み付けをすると、以下の最適化が用いられる(ここで「所望の」値は、例えば作業者によって付与/入力される)。

【数22】

$$Q_{inj}^*, T_{inj}^* = \arg \min_{Q_{inj}, T_{inj}} (|DesiredPeak - C_{Peak}| + |DesiredTarget - C_{Target}|) \quad (8)$$

【0085】

当業者には明らかなように、上記コスト関数に於て、独立変数(arguments)は同等ではなく、むしろ重み付けられることが出来、更なる独立変数が含まれ得る。当業者には明らかなように、更なる又は別の最適化が実施され得る。

【0086】

$Q_{inj}^*$  及び  $T_{inj}^*$  を見出すべく、誤差関数は、 $Q_{inj}$  及び  $T_{inj}$  及び既知の定数に関して、P Kモデルへの分析解を用いて定義される。これは、 $C(T_{Peak})$  又は  $C_{Peak}$  についての定義により既に真である。

【数23】

$$C_{Peak} = \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i \left( 1 - e^{\frac{-Q_{CO} T_{inj}}{V_B}} \right) \quad (9)$$

【0087】

上り坂上の  $C(T_{start})$  又は  $C_{Target}$  の値はまた、 $T_{start}$  の関数であり、走査が始まる未知の時間は、

【数24】

$$C_{Target} = \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i \left( 1 - e^{\frac{-Q_{CO} T_{start}}{V_B}} \right) \quad (10)$$

で示される。

【0088】

下り坂上で、 $C_{Target}$  は走査終了時の濃度であり、 $C_{Peak}$  及び  $T_{start}$  の関数である(走査持続時間  $T$  が一定であると仮定して)。

【数25】

$$C_{Target} = C_{Peak} \left( e^{\frac{-Q_{CO} (T_{start} + \Delta T - T_{inj})}{V_B}} \right) \quad (11)$$

【 0 0 8 9 】

$C_{Peak}$  に代入し簡素化して、以下を産出する。

【 数 2 6 】

$$C_{Target} = \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i \left( e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} (T_{start} + \Delta T - T_{inj})} - e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} (T_{start} + \Delta T)} \right) \quad (12)$$

【 0 0 9 0 】

この点にて、2つの方程式(上り坂及び下り坂上の  $C_{Target}$ )と2つの未知数( $C_{Target}$  及び  $T_{start}$ )がある。 $C_{Target}$  について、代数的に解いた後に、 $Q_{inj}$  及び  $T_{inj}$  のみに関する以下の式、及び既知の定数が導き出される。

【 数 2 7 】

$$C_{Target} = \frac{\frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i \left( 1 - e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} T_{inj}} \right)}{1 - e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} T_{inj}} + e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} (T_{inj} - \Delta T)}} \quad (13)$$

【 0 0 9 1 】

$T_{inj} > T$  ならば、 $C_{Target}$  は分数の分子  $C_{Peak}$  に近づき、 $T > T_{inj}$  ならば  $C_{Target}$  はゼロに近づくことに注意されたい。式(9)及び(13)は今度は式(8)に代入され、コスト関数を最小にするパラメータが決定される。 $Q_{inj}^*$  及び  $T_{inj}^*$  の数値解について幾つかのオプションがあり、 $Q_{inj}$  及び  $T_{inj}$  の合理的な範囲/解に亘るサーチである「ブルートフォース(brute force)」; Nelder-Meadのような比較的直ぐな最小化; 又は勾配降下(偏導関数は同様に分析的に計算することができる)を含むが、これらに限定されない。

幾つかの研究では、ブルートフォース探索計画が実行された、何故ならパラメータの範囲が良く規定され、解の多様性が良く機能し(behave)(図5に等高線で示し、図6に表面の区画で示すように)、最小解をサーチするのに必要な計算上の負担が些細であるからであり、特にパラメーター入力及びプロトコル生成の間の数秒の計算時間が手続きに影響を及ぼさないことが判ったからである。

【 0 0 9 2 】

注入打切り及び希釈相演算

【 0 0 9 3 】

一旦、最初の演算された診断プロトコルが生成されると(走査遅延を含む)、走査終了の所定時間(例えば、数秒)の前に造影剤の注入が終了することを確実にすべく、テストが用いられる。走査が終わってからの造影剤の注入は、その造影剤が診断の画像化に寄与しないので、誰もしたくないのは明らかだ。

注入側から右心(又は他のROI)への搬送に遅れがある故に、走査終了と例えば右心への搬送時間の間の時間内に注入された造影剤は、診断画像に貢献しないので、それに合わせた最適なプロトコルを、より繊細に考察する必要がある。

造影剤が右心房の中に着くのに必要な最短時間は、肺動脈時間増強カーブのピーク時からテストボラスの注入持続時間を引き、造影剤が肺動脈幹を通過する前に右心房に達することを認識するオフセット要因を加えたものとして決定される。

2秒のデフォルト値が幾つかの研究でオフセット要因に使用された。当業者には明らかのように、上記の考察/論理は、左心/右心以外のROIにも適用する。

【 0 0 9 4 】

走査遅延は例えば、以下の式を用いてボラス到着時間を評価することにより、演算される。

$$scanDelay = T_2 - (T_{injTB} + arrOffset) + T_{start}$$

ここで、 $T_{injTB}$ は、タイミングボラスの注入持続時間であり、 $arrOffset$ は、到着時間のオフセット値であり、走査終了時間は走査遅延時間を操作持続時間に加えることにより決定される。

【0095】

右心内に造影剤が到着する時間は例えば、以下の式を用いて演算され得る。

$$T_{arrRH} = T_1 - (T_{injTB} + arrOffset)$$

ここで $T_{1Peak}$ は、第1の対象領域に於けるピーク増強への時間である。

【0096】

図7Aは、演算された診断注入が走査終了を越えて延びているシナリオを示す。図7Bは、打ち切りアルゴリズムまたは本発明の方法論が実行された後に生じる診断注入を示す。打ち切り後に、注入は走査の終了(右心への造影剤の到着時間で決定される)の数秒前で終了し、不要な造影剤が患者内に注入されないことを確実にする。このアルゴリズム内のプロトコル生成がデータ駆動であるから、上記の打ち切り動作が頻繁に生じることは期待されない。この点に於いて、注入持続時間はテストボラスから生成されるタイミングデータを用いた最適化方法論によって適合される。

しかし、より一般的なシナリオが、図8Aに記載される。このシナリオでは、計算された診断上の注入は、走査の完了前に終了する。しかし、注入の最後の数秒で注入された造影剤は、右心(肺動脈幹時間増強カーブから測定された右心への造影剤の到着時によって決定されるように)へ移動するには十分な時間がなく、診断の画像化に寄与しないだろう。従って、注入は、走査の終了と、右心内への造影剤の到着の間で留められ/停止される。生じた注入プロトコルは、図8Bに示される。

【0097】

この点に於いて、 $(T_{inj} + T_{arrRH}) > scanEnd$ であれば、注入を打ち切ることができる。例えば注入は、以下の如く、走査の終了前少なくとも $T_{arrRH}$ 秒に終了するように、打ち切ることができる。

$$T_{inj} = scanEnd - T_{arrRH}$$

【0098】

必要ならば造影剤注入プロトコルが、造影剤の終了を越えて延長することを防ぎ、造影剤が不必要に注入されないように、チェックされ修正された後、造影剤と希釈剤の両方が同時に注入される、2重流れ(又は希釈)の相が演算され得る。

本発明のアプローチは、全てのプロトコルが必ずしも2重流れのプロトコルを有するとは限らない点で、前の実施例と異なる。

例えば希釈相は、例えば、上大静脈(SVC)及び右心構造のストリークとビームハーディングアーチファクトに帰着する明るさの不透明化を減じるように構成されている。

【0099】

幾つかの実施例では、走査開始と注入の比較は、希釈相を何時挿入すべきかを決定するためになされる。造影剤注入が進んでいるときに走査が開始すれば、希釈された造影剤は走査が開始すると、右心構造を充填するから、希釈された造影剤は走査の開始N秒前に「カットイン」又は開始されるべきと判断される(reasoned)(ここで、Nは造影剤の右心への到着である)。造影剤の希釈が、走査の開始から右心へのボラスの到着時間を引いた時間の間のタイムフレーム内に開始しなければ、希釈されない造影剤がSVC他を充填し、ストリーク及び過度の不透明化の機会を増加させる。希釈相演算の図での説明は、図9Aに示される。2重流れ相を具えた結果生じる注入プロトコルは、図9Bで与えられる。

上記の如く、幾つかの研究にて、造影剤/生理食塩水の比は、40/60に固定され又は走査/被験者パラメータに基づき40/60(造影剤/生理食塩水)に設定されて、実験の自由度を減じた。当業者に明らかなように、可変な造影剤/生理食塩水の比率は、容易に生成することができる(例えば、PCT国際特許出願PCT/US2007/026194に記載され、又は更に以下に記載するように)。

例えば、混合体又は2重流れ相に於ける造影増強流体/非造影増強流体の比は、テスト

ポーラス中に決定されるピーク増強への時間に基づいて決定される。ピーク増強へより長い時間が掛かると、例えば造影増強流体の非造影増強流体に対する比が高い比率に帰着する場合がある。

#### 【0100】

上記のプロトコル生成アルゴリズムは例えば、被験者の心臓動的挙動、薬剤特性及び走査特性を考慮することにより、被験者が受け取る造影剤の量を最小にするのに用いられる。図10Aは、PCT国際特許出願PCT/US2007/026194に述べられた方法論(A)を用いて演算された速度と比較して、本発明の方法論(B)を用いて演算された流速を示している。

本発明の方法論を用いて決定された流速は、他の方法論を用いて演算されたのと近似した大きさであるが、一層大きな可変性を示しており、本発明の方法論が可変流速を用いて、より多くの患者特有の注入プロトコルを生成することを試みるから、可変性は予期されるだろう。比較はアルゴリズム臨床的妥当性のチェックとしてなされる。

例えば、生じた大多数の流量値が10ml/秒以上、或いは3ml/秒未満であると演算されたならば、これはアルゴリズム論理の欠陥を示すかもしれない。

#### 【0101】

図10Bは、70人の患者の研究グループにて得られたデータを示し、該データは上記の如く、方法論1を用いて臨床的に示された2重源のCT又はDSCT研究について計画された。研究グループの研究では、300mgI/mlの濃度を有する造影剤が注入された。250HUを目標とした希薄レベルが使用された。ECGパルスも放射線投与を最小にするために使用された。データでは、Asc.Aortaは上行大動脈を指し、Left Mainは冠動脈を指し、Lad Proximalは、左冠動脈前下行枝近位領域を指し、LAD Middleは左冠動脈前下行枝中間領域を指し、LAD Distalは、左冠動脈前下行枝先端領域を指し、LCX Proximalは、冠動脈左回旋枝近位領域を指し、LCX Middleは、冠動脈左回旋枝中間領域を指し、LCX Distalは、冠動脈左回旋枝先端領域を指し、RCA Proximalは、冠動脈右回旋枝近位領域を指し、RCA Middleは、冠動脈右回旋枝中間領域を指し、及びRCA Distalは、RCAの先端領域を指す。

#### 【0102】

臨床的に示された2重源のCT又はDSCT研究について計画された50人の患者の制御グループもまた研究された。制御グループの研究にて、300mgI/mlの濃度を有する造影剤が注入された。制御グループについて、規則的な3相注入プロトコルが用いられた。3相注入プロトコルにて、60-90mlの造影剤が最初に注入され、30/70の造影剤/生理食塩水定量がある50mlの2重流れ注入が続き、生理食塩水の注入が続く。各相の流速は、6ml/秒であった。

#### 【0103】

図10Cは、研究グループについて研究された各解剖領域の平均減衰を示す。図10Dは、各研究グループ及び制御グループの研究にて用いられる平均造影増強又は造影剤量を示す。本発明の方法を用いて、患者毎に、平均約 $19.7 \pm 24.1$  mLの造影剤が節約された。図10Eは、心拍出量の関数として、造影剤の節約量(ml)のグラフを示す。示されるように、本発明のシステム及び方法は、広範囲の造影剤に亘って、造影剤を節約する。

高い心拍出量を有する被験者について、アルゴリズムがプロトコルを演算するケースがあり、該プロトコルは搬送されるよりも多くの造影剤を要求する。これらの場合に於いて、標準的な制御プロトコルが不十分な増強(<250HU)を提供することがあり得る。図10Fは、研究された各領域について、制御グループと研究グループの平均減衰を示す。研究グループについては、制御グループと比較して、領域中に亘って変動しにくく(より一貫して250HUに近い)、矛盾した増強パターンがある(Asc Aortaが、増強が高く、先端領域が増強が低いことに注意されたい)。

#### 【0104】

肺動脈と上行大動脈に関して適用される本発明の方法論の上記の特定実施例のワークフローの概略は、図11Aと図11Bに示される。

#### 【0105】

上記の研究に於いて、注入流速が演算された。例えば、診断注入中に流速に代えて、ヨウ素投与速度を変えることも可能である。生じる増強構成(geometry)は僅かに異なっても良い。

一実施例に於いて、体積流速は全ての患者に一定であるが、ヨウ素投与速度(gI/秒)は必要ならば、診断注入時に造影剤を希釈することにより調節される。残りの造影剤の濃度では十分な増強ができない場合のみ、体積流速が増加される。

【0106】

上記の一実施例に於いて、走査は左心の濃度カーブの上り坂上の未知の点である  $T_{start}$  にて開始する。走査はカーブの下り坂上で、 $T$  秒後に終了する( $T$  は特定の走査持続時間である)。

比較的高く且つ安定した増強に達するような方法で操作ウインドウを計るべく、これらの2つの値(上り坂上の  $C_{LH-Start}$  及び下り坂上の  $C_{LH-End}$  を指す)は可能な限り、 $C_{LH-Target}$  に近付けるべきである。右心のカーブには、同様の関連するパラメーターがある。

しかし、 $C_{RH-Peak}$  が走査ウインドウ中に生じないから(右心の過度の増強はストリーク又はビームハードニングアーチファクトに繋がるとして)、式(8)に記載されたコスト関数の項として含まれていなかった。

【0107】

可変の希釈比を具えた診断注入プロトコル及び更なる対象領域での濃度/増強の最適化 - 方法論 2

【0108】

本発明のプロトコル生成システム及び方法の他の実施例に於いて、パラメータは希釈相に関する最適化手順にて付加される。例えば、希釈比( $R_2$ )及び希釈相( $T_{inj2}$ )が最適化手順で付加される。希釈比はそれによって個別化される(一定又は例えば40/60の設定比を用いる代わりに)。更に、最適化の後に、演算されたプロトコルを調整する必要がない。増強の目標もまた、本実施例に於ける第2の対象領域(右心又はここでの代表的な例のRH)の最適化手順(例えば、コスト関数)に付加された。走査ウインドウの最善の設置が、ここに記載された代表的な例の左心又はLH増強のみには依存しないので、 $T_{start}$  についての分析的な式はない。 $T_{start}$  はまたこのように、最適化手順にパラメーターとして含まれている。

図12は、相対的なタイミング及び診断注入プロトコル相、右心/肺動脈及び左心/大動脈の走査及び増強カーブの例を示す、

【0109】

注入された造影剤の全量に関するペナルティ項として、他の項がコスト関数に追加された(式(14)のコスト関数の最後の項を参照)。式(14)の、及びのような重み付け要因は、コスト関数の項の相対的な重要性を調整すべく含まれていた。例えば、について小さな値を使用することにより、右心の増強内の誤りは、左心の増強内の誤りほど重くペナルティ化されない。走査ウインドウが右心のピークに集中しないので、 $C(T_{RH-Start})$  又は  $C_{RH-Start}$  は高過ぎ、 $C(T_{RH-End})$  又は  $C_{RH-End}$  は低すぎることは一般的である。

従って、右心増強に於いて、そのような誤りによって最適化が左右される(dominate)ことを避けるために、幾つかの実施例にて、セットは0.5に等しく設定された。は幾つかの実施例にて1に等しく設定され、それはテストボラスについて一貫性を失うレベルと、目標の増強に達しないレベルとの間の合理的なトレードオフ値であると示された。

幾つかの実施例にて、は1000に等しく設定され、過度に装填された造影剤の量に非常に大きなペナルティ項を設定する。この点に関して、 $(Q_{inj}(R_1 T_{inj1} + R_2 T_{inj2}) > V_{Load})$  が真であれば、は1000に等しく設定された。真でなければ、は0に等しく設定された。

【数 2 8】

$$T_{start}^*, Q_{inj}^*, R_1^*, \Delta T_{inj1}^*, R_2^*, \Delta T_{inj2}^* = \arg \min_{\substack{T_{start}, Q_{inj}, \\ R_1, \Delta T_{inj1}, \\ R_2, \Delta T_{inj2}}} \left( \begin{aligned} &|C_{LH-Peak} - C_{LH-Peak-Desired}| + \\ &|C_{LH-Start} - C_{LH-Target-Desired}| + \\ &|C_{LH-End} - C_{LH-Target-Desired}| + \\ &\alpha |C_{RH-Start} - C_{RH-Target-Desired}| + \\ &\alpha |C_{RH-End} - C_{RH-Target-Desired}| + \\ &\beta |Q_{inj} - Q_{TB}| + \\ &\gamma, \text{ if } (Q_{inj} (R_1 \Delta T_{inj1} + R_2 \Delta T_{inj2}) > V_{Load}) \end{aligned} \right) \quad (14)$$

希釈比に基づいて、LHのピーク値は、上り坂(相1)中、又は希釈相(相2)中に生じ、従って、2つのうちの大きな方は、

【数 2 9】

$$C_{LH-Peak} = \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i R_1 \left( 1 - e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} \Delta T_{inj1}} \right) \quad (15)$$

又は

【数 3 0】

$$\begin{aligned} C_{LH-Peak} &= \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i R_1 \left( 1 - e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} \Delta T_{inj1}} \right) e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} \Delta T_{inj2}} \\ &+ \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i R_2 \left( 1 - e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} \Delta T_{inj2}} \right) \end{aligned} \quad (16)$$

である。

残りの濃度値について、絶対時間T(走査の開始又は終了の何れか)が与えられると、RH及びLHカーブは、上り坂(相1)、希釈(相2)、又は減衰(相3)の3つの領域の何れかであり得る。T < (T<sub>arr</sub> + T<sub>inj1</sub>)であれば、式は、

【数 3 1】

$$C_T = \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i R_1 \left( 1 - e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} (T - T_{arr})} \right) \quad (17)$$

T<sub>arr</sub>はT<sub>RH-arr</sub>又はT<sub>LH-arr</sub>の何れかであり、何れのカーブが用いられるかに依存する。希釈相(相2)について、(T<sub>arr</sub> + T<sub>inj1</sub>) < T < (T<sub>arr</sub> + T<sub>inj1</sub> + T<sub>inj2</sub>)であれば、式は、

【数 3 2】

$$C_T = \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i R_1 \left( 1 - e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} \Delta T_{inj1}} \right) e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} (T - (T_{arr} + \Delta T_{inj1}))} \\ + \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i R_2 \left( 1 - e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} (T - (T_{arr} + \Delta T_{inj1}))} \right) \quad (18)$$

最終的に、減衰相(相3)にて、 $T > (T_{arr} + T_{injA} + T_{injAB})$ であれば、式は、  
【数 3 3】

$$C_T = \left( \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i R_1 \left( 1 - e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} \Delta T_{inj1}} \right) e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} \Delta T_{inj2}} \right. \\ \left. + \frac{Q_{inj}}{Q_{CO}} C_i R_2 \left( 1 - e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} \Delta T_{inj2}} \right) \right) e^{\frac{-Q_{CO}}{V_B} (T - (T_{arr} + \Delta T_{inj1} + \Delta T_{inj2}))} \quad (19)$$

【0110】

従って、所定時間に所定のカーブ上で、所定の濃度を見付ける為に、カーブ(RH又はLH)に対応した到着時間を特定し、何れの相が時間Tに生じるかを決定し、上記の適切な式を用いる。

【0111】

探索空間は、式(8)の2次元探索空間から式(14)の6次元探索空間へ成長したが、ブルートフォース探索計画は依然として実行された。パラメータ範囲は十分に定義され、解の多様体(solution manifold)は十分に機能し(behave)、最小値を探索するのに要する演算負荷は、比較的粗くサンプリングされたグリッド(例えば、0.1m/秒の流速、10%の希釈比、1秒の時間)の場合はやはり重要ではない。

更に、パラメータ入力とプロトコル生成の間の数秒の演算時間は、画像化手順に影響を及ぼさない。

【0112】

以前の実施例と同様に、上記のプロトコル生成手順は、被験者の心臓動特性、薬剤の特性、及び走査特性を考慮して、被験者が受け取る造影剤の投与量を最小にするのに用いられる。図13及び図14は夫々、PCT国際特許出願PCT/US2007/026194号(A)及び式(14)の最適化手順(B)で述べた方法論と比較して、式(14)の最適化手順(C)を用いた、ヨウ素投与速度及び総造影剤量を呈示する。比較は臨床的な妥当性をチェックする。

【0113】

図15は、上記の如く、方法論2の下で、DSC T心臓画像化(シーメンス(商標)社の定義)を被る10人の被験者から収集された診療データを示す。図15に示す平均値は、各解剖領域内に位置する3つの対象領域の平均値である。全ての解剖領域(肺動脈幹及び右心室)についての目標増強は、300HUであった。示されたエラーバーは、±1の標準偏差である。

研究された解剖領域は、Part(肺動脈幹)、AscAorta(上行大動脈)、RV(右心室)、LftMain(左大冠動脈)、LAD Prox(左前方下行冠動脈の基端領域)、LAD Dist(LAD冠動脈の先端領域)、RCA Prox(右冠動脈の基端領域)、RCA Dist(RCAの基端領域)であった。

【0114】

肺動脈及び上行大動脈について適用される、本発明の方法論(方法論2)の上記特定された実施例のワーク流れの概略は、図16A及び図16Bに示される。



## 【 0 1 1 5 】

前記の記載及び添付の図面は、現時点の発明の好ましい実施例を示す。種々の修正、付加及び代替の構成は、発明の範囲から離れることなく、前記の開示に照らして当業者には勿論明白となるだろう。発明の範囲は、前記の記載よりも以下の請求の範囲によって示される。請求の範囲の均等物の意味及び範囲に含まれる全ての変更及び変化は、それらの範囲に包含される。

## 【 誤訳訂正 3 】

【 訂正対象書類名 】 図面

【 訂正対象項目名 】 図 4

【 訂正方法 】 変更

【 訂正の内容 】

【 図 4 】

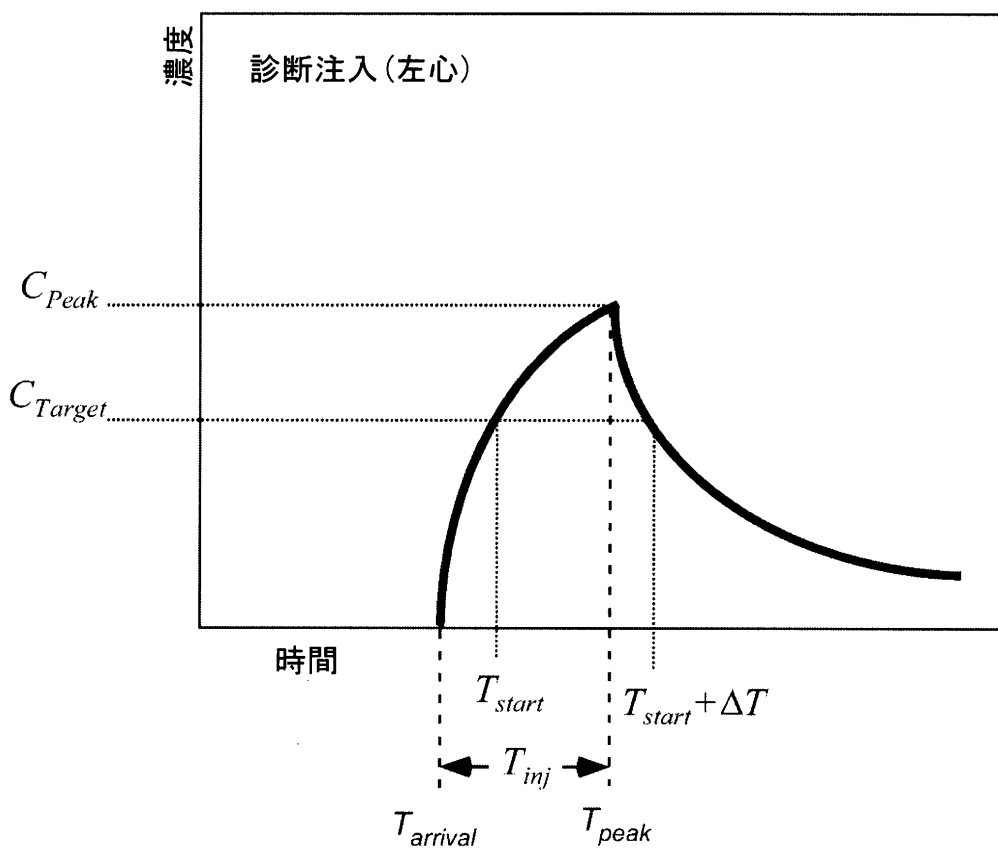


Fig. 4

## 【 誤訳訂正 4 】

【 訂正対象書類名 】 図面

【 訂正対象項目名 】 図 1 1 B

【 訂正方法 】 変更

【 訂正の内容 】

【図 11B】

Fig. 11B

6. 希釈相を含む注入プロトコルサブルーチンを演算する。
- a. 診断相の総造影剤量を演算する： $Vol_{tot} = Q_{inj} * T_{inj}$
  - b. オフセット値の到着時間を規定する： $arrOffset = 2$  秒
  - c. ボーラスの到着時間を評価することにより、操作遅延を演算し、 $T_2$ は第2のピークへの時間である。  
 $scanDelay = T_2 - (T_{injTB} + arrOffset) + T_{start}$
  - d. 走査の終点を演算する。  
 $scanEnd = scanDelay + \Delta T$
  - e. 右心内への造影剤の到着時間を演算し、 $T_1$ は第1のピークへの時間である。  
 $T_{arrRH} = T_1 - (T_{injTB} + arrOffset)$
  - f. 演算された $T_{arrRH}$ 、 $scanEnd$ 及び $T_{inj}$ を用いて、注入が何時打ち切られるべきかを決定する。
    - i.  $(T_{inj} + T_{arrRH}) > scanEnd$ ならば、
    - ii. 注入プロトコルを打ち切り、走査の終了の少なくとも $T_{arrRH}$ 秒前に走査プロトコルを終了させる。  
 $T_{inj} = scanEnd - T_{arrRH}$
  - g. 演算された $T_{arrRH}$ 、 $scanDelay$ 及び $T_{inj}$ を用いて、希釈2重流れ相が何時開始すべきかを決定する。
    - i.  $(T_{inj} + T_{arrRH}) > scanDelay$ ならば、
    - ii. 2重流れ相を「切り替え」て、希釈した造影剤が走査中に右心に入る：  
 $T_{startDF} = scanDelay - T_{arrRH}$
  - h. 2重流れ比を規定する。  
 $DF_{ratio} = 0.40$
  - i. 2重流れ相の持続時間を決定する。
    - i.  $T_{endDF} = T_{inj}$
    - ii.  $DF_{dur} = T_{endDF} - T_{startDF}$
  - j. 注入の3相につき量を演算する。
    - i.  $Vol_{DF} = DF_{dur} * Q_{inj}$
    - ii.  $Vol_{Contrast} = Vol_{tot} - Vol_{DF}$
    - iii.  $Vol_{saline} = 40$