



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 10 2006 058 424 A1 2007.07.19

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: 10 2006 058 424.4

(51) Int Cl.⁸: **A61K 49/06 (2006.01)**

(22) Anmeldetag: 08.12.2006

A61B 5/055 (2006.01)

(43) Offenlegungstag: 19.07.2007

(30) Unionspriorität:

11/297,263 08.12.2005 US

(74) Vertreter:

Rüger und Kollegen, 73728 Esslingen

(71) Anmelder:

General Electric Company, Schenectady, N.Y., US

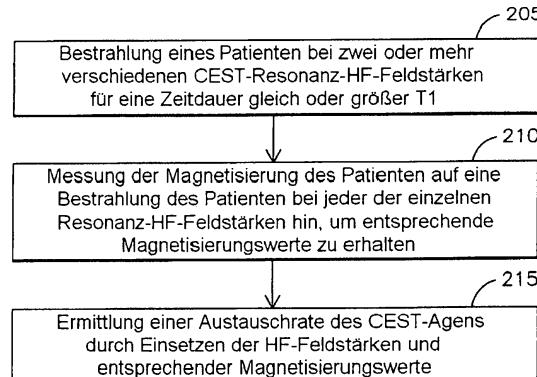
(72) Erfinder:

Dixon, Thomas W., Clifton Park, N.Y., US; Hancu, Ileana, Clifton, N.Y., US

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Quantifizierung von Probeneigenschaften unter Nutzung von Kontrastverstärkung bei Sättigungstransfer**

(57) Zusammenfassung: Die Manipulation einer HF-Bestrahlung eines Patienten, dem ein CEST-Agens verabreicht wurde, dient dazu, in Verbindung mit einem MRI-Bildgebungsvorgang in vivo einen biologischen Parameter zu bestimmen. Die Austauschrate des CEST-Agens wird durch eine HF-Manipulation bestimmt, die wiederum die Bestimmung eines biologischen Parameters durch Standard-Kalibrierungstechniken ermöglicht. Die Austauschrate von CEST-Agenzien wird in Abhängigkeit von mehreren biologischen Parametern moduliert, z. B. dem pH-Wert. Ferner sind MRI-Vorrichtungen und Softwareprodukte offenbart, die für eine Ermittlung von Austauschraten von CEST-Agenzien in vivo konfiguriert sind.



Beschreibung**Hintergrund**

[0001] Ward und Balaban (1) zeigten einen neuen Typ eines Kontrastmittels, dem sie den Namen CEST (= Chemical Exchange dependent Saturation Transfer) für Chemischer Austausch in Abhängigkeit von Sättigungstransfer verliehen. CEST-Agenzien enthalten ein Proton mit einer Resonanzfrequenz, die ausreichend weit von der in den meisten Proben vorhandenen vorherrschenden Wasser-Linie entfernt ist, so dass die Kontrastmittelresonanz durch ein HF-Feld gesättigt werden kann, das nur geringe unmittelbare Wirkung auf das Wasser ausübt. Falls das Resonanzproton sich chemisch mit der Hauptmenge Wasser austauscht, nimmt die Wassermagnetisierung ab. Unter günstigen Bedingungen können wiederholte Austausche die Wassermagnetisierung wesentlich weiter verringern als die gesamte Magnetisierung, die das Agens zu irgendeinem Zeitpunkt aufweist. Dieser Multiplikator verbessert die Empfindlichkeit erheblich.

[0002] Ward und Balaban (2) schlugen außerdem vor, dass CEST eine Quantifizierung einer Probeneigenschaft ermöglicht, und zeigten eine pH-Wert-Bestimmung. Eine ähnliche Quantifizierung ist sehr schwierig im Zusammenhang mit auf Relaxation basierende Agenzien. Um dieses Problem zu verstehen, sei ein Agens betrachtet, dessen Relaxationsfähigkeit in bekannter Weise mit dem pH-Wert variiert. Ein Messwert eines Probensignals oder sogar einer Probenrelaxationsrate ergibt nicht den pH-Wert, da die Relaxationsrate von der Konzentration sowie dem pH-Wert abhängt. Im Allgemeinen lässt sich die Kontrastmittelkonzentration nicht im Vorhinein berechnen, sonst wäre es sinnlos, diese anzugeben. Die Konzentration könnte für ein normales Relaxationsagens mit bekannter Relaxationsfähigkeit anhand einer Relaxationsrate bestimmt werden. Für das hypothetische pH-Wert-sensitive Kontrastmittel ist die Relaxationsfähigkeit jedoch nicht bekannt, es sei denn der pH-Wert ist bekannt, wobei in diesem Falle das Agens nicht benötigt wird.

[0003] Ward und Balaban (2) lösten dieses Problem mit einem "dualen Agens", das austauschbare Protonen mit zwei verschiedene Resonanzfrequenzen aufweist. Der eine Typ eines Protons hatte eine von dem pH-Wert abhängige Austauschhalbwertszeit; der andere Typ hatte eine von dem pH-Wert unabhängige Halbwertszeit. Ein Dividieren der Wirkung der Bestrahlung der einen der Resonanzen durch die Wirkung der Bestrahlung der anderen hoben die Wirkung der unbekannten Konzentration auf.

[0004] Damit das duale Agensverfahren, wie es von Ward und Balaban gezeigt ist, einsatzfähig ist, muss die HF-Bestrahlung ausreichend stark sein, um die Magnetisierung der an das Kontrastmittel gebundenen Protonen vollständig zu sättigen. Eine derart starke HF-Bestrahlung ist im Falle von Untersuchungen am Menschen oder an großen Tieren riskant.

Kurzbeschreibung der Zeichnungen

[0005] [Fig. 1](#) zeigt einen Graph, der es erleichtert einen Schritt eines Ausführungsbeispiels zu verdeutlichen.

[0006] [Fig. 2](#) veranschaulicht in einem Flussdiagramm Schritte zur Ermittlung einer Austauschrate eines CEST-Agens in-vivo.

[0007] [Fig. 3](#) zeigt in einem Diagramm Komponenten eines Ausführungsbeispiels eines MRI-Systems.

[0008] [Fig. 4](#) veranschaulicht in einem Flussdiagramm Schritte zur Ermittlung einer Austauschrate eines CEST-Agens in-vivo.

[0009] [Fig. 5](#) veranschaulicht in einem Flussdiagramm Schritte zur Ermittlung einer Austauschrate eines CEST-Agens in-vivo.

[0010] [Fig. 6](#) veranschaulicht in einem Flussdiagramm Schritte zur Ermittlung einer Austauschrate eines CEST-Agens.

Detaillierte Beschreibung

[0011] Das Messen von Eigenschaften einer Probe, z.B. des pH-Werts, der Temperatur oder der Konzentration eines beliebigen Metabolits oder gelösten Stoffes, ist eine erwünschtes Ziel. Kontrastmittel, deren Relaxationsfähigkeit von einer solchen Eigenschaft abhängen, lassen im Allgemeinen keine Quantifizierung der Eigenschaft zu, da die Relaxationsrate der Probe, die erfassbar ist, nicht nur von der interessierenden Eigen-

schaft, sondern auch von der Konzentration des Kontrastmittels abhängt. Die Konzentration ist möglicherweise nicht bekannt und kaum in-vivo bekannt. Ward und Balaban beheben das Problem der unbekannten Konzentration durch die Verwendung eines Sättigungstransferagens, das zwei Resonanzen aufweist, nämlich eine, die von der interessierenden Eigenschaft beeinflusst wird, und eine, die unbeeinflusst bleibt. Siehe die US-Patentanmeldung 2005/0059881. Die vorliegende Erfindung zeigt, dass sich dieses Problem auch mit einem Agens lösen lässt, das lediglich eine einzige Resonanz aufweist, oder indem nur eine einzige Resonanz eines Agens beobachtet wird. Die vorliegende Erfindung ermittelt die Rate des chemischen Austausches durch Vergleichen mehrerer Messwerte, die sich aus einer Bestrahlung mit verschiedenen Hochfrequenzpulsen, d.h. unterschiedlicher Feldstärke oder Modulation, ergeben. Diese Austauschrate lässt sich durch eine Eichkurve zu der interessierenden Gewebeeigenschaft (beispielsweise dem pH-Wert, der Temperatur, der Glucosekonzentration) in Beziehung setzen.

[0012] Ein Gewinnen von Messwerten bei mehreren (mindestens zwei) HF-Intensitäten, ist es möglich, hinsichtlich der Wirkung zu extrapoliieren, die durch eine ausreichend starke Hochfrequenz erzeugt worden wäre, um die Kontrastmittelresonanz vollständig zu sättigen, so dass das Berechnungsverfahren von Ward und Balaban anwendbar ist. Darüber hinaus und alternativ ist es mit dem Vorliegen von Messwerten bei mehreren HF-Feldstärken, die verwendet werden, um mit Blick auf eine starke HF zu extrapoliieren, möglich, die Austauschhalbwertszeit des Protons, d.h. Austauschrate eines Kontrastmittels, abzuschätzen. Mehr ist nicht erforderlich, um den pH-Wert (oder sonstige Eigenschaften von Agenzien, die auf sonstige Aspekte der Umgebung ansprechen, beispielsweise die Glucosekonzentration (3)) zu ermitteln. Durch den Einsatz mehrerer HF-Feldstärkenmesswerte kann auf duale Agenzien verzichtet werden, und die HF-Pulse brauchen nicht so stark zu sein.

[0013] Ein biologischer Parameter, beispielsweise, jedoch ohne darauf beschränkt zu sein, der pH-Wert, die Glucosekonzentration oder sonstige Umweltfaktoren, beispielsweise eine Metabolitkonzentration oder -temperatur wird unter Verwendung eines CEST-Kontrastmittels gemessen, das eine Wirkung aufweist, die in Abhängigkeit von dem interessierenden Umweltfaktor variiert. Beispiele von CEST-Agenzien, die in Übereinstimmung mit den vorliegenden Ausführungen eingesetzt werden können, umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, jene, die in Shanrong Zhang et al., "A Paramagnetic CEST Agent for Imaging Glucose with MRI" JACS communications, im Web veröffentlicht 3.11.2003, erörtert sind. Für weitere Informationen hinsichtlich CEST-Agenzien wird auf die US-Patentanmeldung Nr. 2005/0191243 hingewiesen. Der Fachmann wird ohne weiteres verfügbare CEST-Agenzien ermitteln, die sich für den Einsatz in speziellen Ausführungsbeispielen eignen. In der gesamten vorliegenden Anmeldung dient die Verwendung des pH-Werts als Beispiel für derartige biologische Parameter ausschließlich Zwecken der Veranschaulichung. Es wird davon ausgegangen, dass ein auf den pH-Wert ansprechendes CEST-Agens verwendet wird, da die Austauschrate seines austauschbaren Protons vom pH-Wert abhängt. Dem Fachmann wird klar sein, dass auch sonstige Eigenschaften des CEST-Agens, z.B., jedoch ohne darauf beschränken zu wollen, eine chemische Veränderung, überwacht werden können, um einen biologischen Parameter zu ermitteln. Diese Austauschrate wird kalibriert, so dass ein Ermitteln der Austauschrate den pH-Wert bestimmt. Siehe beispielsweise Ward und Balaban, Magnetic Resonance in Medicine 44:799–802 (2000). Die CEST-Wirkung kann in MRI-Bildern oder in NMR-Spektren gemessen werden. Die Wirkung des Agens hängt von drei unbekannten Eigenschaften der Probe ab, nämlich dem pH-Wert, der Geweberelaxationsrate und der Agenskonzentration. Es ist daher erforderlich, mehr als eine unabhängige Messung durchzuführen, um den pH-Wert zu ermitteln. Mit Kenntnis der vorliegenden Lehre ist es einem Fachmann offenkundig, dass mehrere Wege existieren, um die Messung zu extrapoliieren, und dass es hybride Lösungen gibt, die verschiedene Wege miteinander oder mit dem Verfahren eines dualen Agens von Ward und Balaban zu kombinieren. Exemplarische Verfahren zum Extrapolieren der Austauschrate sind in den folgenden Beispielen beschrieben.

Beispiel 1: Extrapolieren der Austauschrate durch Verwenden langer CEST-Pulse.

[0014] Es wird die CEST-Wirkung gemessen, indem ein Bild (oder Spektrum) mit resonanter Bestrahlung des CEST-Agens und ein weiteres ohne Bestrahlung oder mit einer nicht mit dem Agens oder dem Wasser resonanten Kontrollbestrahlung erzeugt werden. Als einfaches Beispiel sei eine Signalmessung unmittelbar nach einem CEST-Puls betrachtet, der ausreichend lang ist, um einen stabilen Zustand zu erreichen (d.h., in dem sich die Magnetisierung nicht mehr ändert). Ferner können aus Gründen der Vereinfachung Signale durch Einsatz einer Messung mit langem TR und ohne CEST Bestrahlung normiert werden. Wie dem Fachmann klar, bedeutet TR die Wiederholungszeit. Zu beachten ist: Gl. 1 ignoriert einen möglichen Magnetisierungstransferkontrast in kontrastmittelfreiem Gewebe. Im eingeschwungenen Zustand steigert die Relaxation die Magnetisierung mit derselben Rate, wie CEST diese vermindert,

$$0 = (1 - m)r - m c f(w_1, k)$$

[1]

mit m gleich der Magnetisierung, r gleich $1/T_1$ von Gewebe in Abwesenheit von Strahlung, c gleich der Konzentration von auf dem Agens austauschbaren Protonen, ausgedrückt durch die Größe des an das Kontrastmittel gebundenen Protonenpools, dividiert durch den (als verdünnt angenommenen) Wasser-Linie-Protonenpool, w_1 gleich der Feldstärke der HF-Bestrahlung in Kreisfrequenzeinheiten und k gleich der Austauschrate, nämlich der Kehrwert der Halbwertszeit eines Protons auf dem Agens. Die Funktion f beschreibt die Bereitschaft des Agens, die Magnetisierung abzubauen, wenn es bestrahlt wird. Ein Umschreiben ergibt:

$$f(w_1, k) = (1/m - 1)roc$$

[2]

mit roc gleich r/c . Ein Gewinnen von Messwerten bei zwei HF-Feldstärken ergibt die folgenden zwei Gleichungen mit den beiden Unbekannten k und roc . Die Bedienperson misst die Magnetisierungen und kontrolliert die HF-Feldstärken.

$$f(w_1a, k) = (1/m_a - 1)roc$$

[3]

$$f(w_1b, k) = (1/m_b - 1)roc$$

[0015] In einem Experiment, das die vollständige Sättigung mit Abwesenheit von Bestrahlung oder lediglich Kontrollbestrahlung vergleicht, wird m_a und m_b gemessen, das sich ergibt aus $w_1a = 0$ und $w_1b = \infty$. Dies ergibt $f(w_1, k)$ von 0 bzw. von k .

$$f(w_1a, k) = (1/m_a - 1)roc = 0$$

[4]

$$f(w_1b, k) = (1/m_b - 1)roc = k$$

[0016] In diesem Fall existieren für diese zwei Gleichungen keine Lösungen für k . Die erste Gleichung zeigt lediglich, dass m bei Abwesenheit von Bestrahlung gleich 1 ist. Die zweite Einzelgleichung enthält zwei Unbekannte, nämlich roc und k .

[0017] Eine andere Wahl von HF-Feldstärken und die Kenntnis der Funktion f ermöglichen eine Lösung von Gl. 3 für k und roc , beispielsweise wie im Folgenden erläutert. Es sei eine Bestrahlung bei der Resonanzfrequenz des Agens angenommen und die Relaxation von Protonen während deren Bindung an dem Agens vernachlässigt. Der Protonentransfer von dem Wasser zu dem Agens vermindert die Wassermagnetisierung mit der Rate $c k m$. Der Protonentransfer von dem Agens zu dem Wasser bringt einen Teil dieser Magnetisierung wieder zurück. Für Protonen, die für die Zeit t gebunden waren, beträgt die Rückkehrrate $c k m \cos(w_1 t)$. Eine Mittelwertbildung über sämtliche der möglichen gebundenen Halbwertszeiten, gewichtet mit deren relativer Wahrscheinlichkeit $\exp(-k t)$, bestimmt die Funktion. Dies integriert sich zu:

$$f(w_1, k) = \frac{k}{1 + \left(\frac{k}{w_1}\right)^2} \quad [5]$$

[0018] Diese eingesetzt in Gl. 3 ergibt:

$$\begin{aligned} \frac{k}{1 + \left(\frac{k}{w_1a}\right)^2} &= \left(\frac{1}{m_a} - 1\right)roc \\ \frac{k}{1 + \left(\frac{k}{w_1b}\right)^2} &= \left(\frac{1}{m_b} - 1\right)roc \end{aligned} \quad [6]$$

[0019] Dies lässt sich für k und roc lösen. Das Quadrat von k (für Kompaktheit) ist:

$$k^2 = \frac{(m_a - m_b) w_1a^2 w_1b^2}{-m_a w_1a^2 + m_b w_1b^2 + m_a m_b (w_1a^2 - w_1b^2)} \quad [7]$$

[0020] Dementsprechend liefern Gl. 7 und unten beschriebene weitere Gleichungen für die Extrapolation von k durch Einsetzen vielfältiger gewonnener oder bekannter Werte die Austauschrate. Die linke Seite von Gl. 7 liefert k (quadriert). Die rechte Seite der Gleichung enthält sämtliche bekannte oder gemessene Quantitäten. m_a und m_b sind gemessene Magnetisierungen (sie sind normiert bezüglich langem TR, ohne HF, so dass sie

im Wesentlichen ein Verhältnis von zwei gemessenen Magnetisierungen sind). w1a und w1b sind Maschinenvorgabewerte.

[0021] Es könnte auch eine kompliziertere Funktion als die durch Gl. 5 gebildete Funktion f in Gl. 1 und die darauf beruhenden Gleichungen substituiert und für k aufgelöst werden. Beispiele von weiter entwickelten Funktionen sind solche, die die Relaxation von Protonen während deren Bindung an das Agens oder abseits der Resonanz liegende Bestrahlung in Betracht ziehen, oder die die Tatsache berücksichtigen, dass die Wassermagnetisierung während der CEST-Bestrahlung nicht genau entlang der z-Achse ausgerichtet ist, sondern längs des effektiven Feldes, das die Wassermagnetisierung in dem rotierenden Rahmen erfährt.

Beispiel 2: Extrapolieren des Austausches durch modulierten HF-Puls.

[0022] Das vorhergehende Ausführungsbeispiel verglich Ergebnisse von langen, unmodulierten, resonanten Pulsen miteinander und mit abwesendem Puls oder mit einem von der Resonanz entfernten Steuerpuls. Ein Modulieren der Pulse kann die CEST-Wirkung in einer voraussagbaren und möglicherweise nützlichen Weise modifizieren. Beispielsweise ([Fig. 1](#)) macht ein Erzeugen von 180-Grad-Pulsen, die beträchtlich kürzer sind als die chemische Austauschhalbwertszeit von an das Agens gebundenen Protonen und eine Abstand der Pulse durch Verzögerungen, die im Vergleich zu dieser Halbwertszeit lang sind, die CEST-Wirkung verhältnismäßig unabhängig von k , vorausgesetzt k bleibt in den durch die Pulsdauer δ und die Zwischenpulsverzögerungsdauer Δ gesetzten Grenzen (solange $\delta < 1/k$ und $\Delta > 1/k$ gilt, wird der Einfluss von k auf die CEST-Wirkung gering sein, jedoch wird die CEST-Wirkung proportional zur Agenskonzentration sein). Falls die Geweberelaxationsrate bekannt oder gemessen ist, würde dieses "von k unabhängige" CEST-Experiment die Agenskonzentration anzeigen. Mit Kenntnis der Konzentration und der Relaxationsrate ermöglicht das Ergebnis des standardisierten, unmodulierten CEST-Experiments die Gleichung 1 nach k aufzulösen. Somit ist dies ein weiteres Ausführungsbeispiel für die Bestimmung der Austauschrate.

[0023] Im Zusammenhang mit Gl. 1 können modulierte Pulse einfach als Pulse erachtet werden, die eine andere Funktion f ergeben. Ganz allgemein wird für die Funktion f eine weitergehende Beschreibung von HF als nur $w1$ benötigt. Die Funktion könnte von k anders abhängen, als dies in dem Beispiel in Gl. 5 der Fall ist. Z.B. weniger stark oder stärker abhängig als in dem obigen Absatz erläutert, indem beispielsweise die Pulsphase in Intervallen nahe der Austauschhalbwertszeit der an das Agens gebundenen Protonen um 180 Grad gewechselt wird.

[0024] In einem speziellen Ausführungsbeispiel zur Ermittlung der Austauschrate eines Kontrastmittels beinhaltet ein erster Schritt die Messung einer Magnetisierung ohne CEST-Pulse (dabei ist zu beachten, dass die Verwendung der Begriffe erste, zweite, usw., nicht unbedingt bedeutet, dass die Schritte in einer bestimmten Reihenfolge auszuführen sind, es sei denn dies ist für dieses oder ein anderes Ausführungsbeispiel speziell vermerkt; der Fachmann wird erkennen, dass sich Schritte in unterschiedlichen Reihenfolgen ausführen lassen, um zu denselben Daten zu gelangen). Die Messung der Magnetisierung lässt sich verwirklichen, indem beispielsweise von vielen Voxeln in der Probe ein Bild erzeugt wird, oder nach anderen aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren. Dem Fachmann wird klar sein, dass die Messung der Magnetisierung eine (oder mehrere) Beobachtungspuls(e) einsetzt. Die Magnetisierung kann in beliebigen Einheiten erzeugt werden. Der zweite Schritt basiert auf einem Messen der Magnetisierung mit einer Folge von CEST-Pulsen, die sich über einige T1 erstrecken: es stellt sich ein eingeschwungener Zustand ein, und die Pulsdauern sind im Vergleich zu der Halbwertszeit eines Protons auf dem Agens sehr kurz, während die Pulsabstände im Vergleich zu der besagten Halbwertszeit sehr lang sind. Drittens können die Bildintensitäten jedes Pixels bei den eingeschalteten CEST-Pulsen durch die Intensitäten bei den ausgeschalteten CEST-Pulsen (oder solchen, die bei einer abseits der Resonanz befindlichen Kontrollfrequenz angewandt werden) dividiert werden. Diese normierte Magnetisierung ist dimensionslos und sollte sich im Bereich von 0 bis 1 befinden. Die normierte Magnetisierung wird im Folgenden mit m bezeichnet.

[0025] Im eingeschwungenen Zustand gilt die folgende Gleichung:

$$0 = (1 - m)r - c m (1 - \cos(\text{flip}))/\text{DELTA}$$

[8]

mit flip gleich dem Flipwinkel jedes der CEST-Pulse in der Folge und DELTA gleich der Zeit vom Beginn eines CEST-Pulses bis zum Beginn des nächsten. Der erste Term auf der rechten Seite ist die Rate, mit der m in Richtung seines Gleichgewichtswerts 1 relaxiert. Der zweite Term auf der rechten Seite ist die Rate, mit der m durch Austausch mit dem CEST-Agens (gegen 0 hin) verloren geht. Diese Verlustrate ist proportional zu der vorhandenen Menge an CEST-Agens und zu m selbst. (Falls m gleich 0 ist, kann keine Magnetisierung durch

Austausch mit dem Agens verloren gehen.) Protonen, die sich von dem Hauptpool zu dem Agens bewegen, nehmen die Magnetisierung mit sich mit. Protonen, die sich von dem Agens zu dem Hauptpool bewegen, tragen einen Teil der Magnetisierung zurück, ausgedrückt durch den Term $1 - \cos(\text{flip})$ in der Gleichung. Falls flip 90 Grad beträgt, wird die gesamte Magnetisierung auf dem Agens durch den Puls gelöscht und diese wird vor dem nächsten Puls ausgetauscht, so dass dieser Faktor gerade 1 ist. Falls flip 180 Grad beträgt, ist das Agens doppelt so wirkungsvoll, nachdem es die Richtung der Magnetisierung der an das Kontrastmittel gebundenen Protonen umkehrt, bevor sie in den Hauptwasserpool zurück übertragen wird, wodurch sich $1 - \cos(\text{flip})$ verdoppelt.

[0026] Ein Umschreiben der Gleichung 8 ergibt Gleichung 9

$$\text{roc} = r/c = m(1 - \cos(\text{flip}))/(\text{1} - m) \quad [9]$$

[0027] Zum Zwecke der Vereinfachung repräsentiert roc den Quotienten zweier Variablen r und c als eine einzige Variable.

[0028] In einem vierten Schritt lässt sich roc anhand des durch obige Schritte gemessenen m bestimmen, und flip ist bekannt, da es durch die Bedienperson festgelegt wird. An dieser Stelle ist es mit der Kenntnis von roc möglich, den Messwert einzusetzen, der mit einem langen, kontinuierlichen HF-CEST-Puls erhalten wird, (siehe Beispiel 1). Ein Einsetzen von Gl. 5 in Gl. 2 ergibt:

$$0 = (1 - m) r - m c \frac{k}{1 + \left(\frac{k}{wl}\right)^2}$$

[0029] (Das hier verwendete m ist auch hier ein normierter Wert. Um diesen Wert zu normieren, kann dasselbe Bild verwendet werden, das für die Normierung von m im Zusammenhang mit der Folge kurzer Pulse verwendet wurde, falls dort für die Normierung keine CEST-Bestrahlung verwendet wurde. Falls eine Folge von abseits der Resonanz liegenden Dummy-Resonanz-CEST-Pulsen verwendet wurde, um das Pulsgenergebnis zu normieren, ist es in der Praxis besser, ein weiteres Bild unter Verwendung eines langen, abseits der Resonanz liegenden CEST-Dummy-Pulses zu erzeugen, um das Ergebnis des langen CEST-Pulses zu normieren. Folglich ergeben sich zwei normierte Magnetisierungswerte für ein Voxel aus 3 oder 4 Bildern). Eine Division durch c ergibt

$$0 = (1 - m) \text{roc} - m \frac{k}{1 + \left(\frac{k}{wl}\right)^2}$$

[0030] Es ist wieder zu beachten, dass in jedem dieser Ausführungsbeispiele Gl. 5 nicht die einzige mögliche Funktion ist, um die Wirkung des Agens zu beschreiben, wenn die HF eingeschaltet ist. Dem Fachmann wird klar sein, dass auch andere Funktionen definiert werden können. Für einen Fall, bei dem eine andere Funktion nützlich sein könnte, sei die Bildgebung eines Patienten betrachtet, bei der zwei anvisierte CEST-Agenzien Resonanzen bei Frequenzen A und B aufweisen, die sich leicht überlappen. Durch eine Bestrahlung mit einem A, das etwas abseits der Resonanz liegt, könnten unerwünschte Wirkungen, die von der B-Resonanz ausgehen, vermieden werden. Die A-Resonanz wird eine geringere Wirkung ausüben, da die HF geringfügig von der Resonanz abgerückt ist, was Gleichung 5 allerdings nicht berücksichtigt. Eine ausgeklügeltere Funktion wäre von Vorteil.

[0031] Falls roc nicht bekannt ist, existiert eine unbegrenzte Anzahl möglicher Werte für k , die obige Bedingung erfüllen. Mit bekanntem roc kann die obige quadratische Gleichung gelöst werden, um 2 mögliche Lösungen für k zu ergeben:

$$\frac{m wl^2 + \sqrt{wl^2 (-4 (-1 + m)^2 \text{roc}^2 + m^2 wl^2)}}{2 (-1 + m) \text{roc}} \quad \text{und} \quad \frac{-m wl^2 + \sqrt{wl^2 (-4 (-1 + m)^2 \text{roc}^2 + m^2 wl^2)}}{2 (-1 + m) \text{roc}}$$

[0032] Die Wahl kann sich aus dem Wissen nach dem Stand der Technik zwangsläufig ergeben. Falls beispielsweise die Bestimmung Teil einer Serie ist, und die ersten Lösungen anzeigen, dass im Laufe der Zeit der pH-Wert steigt, werden die zweiten Lösungen anzeigen, dass der pH-Wert abnimmt. Eine dieser Lösungen kann unsinnig sein, womit die andere als korrekt übrig bleibt. Einfacher ausgedrückt, die eine Lösung kann in den erwarteten Bereich fallen, während dies für die andere nicht zutrifft.

Beispiel 3: Extrapolieren der Austauschrate mittels mehrfacher Kurz-Pulse.

[0033] Es ist nicht erforderlich, dass TR oder die CEST-Pulsdauer im Vergleich zu T1 lang ist. Es können auch andere Pulssequenzen in Verbindung mit CEST verwendet werden. Beispielsweise können, möglicherweise um Zeit zu sparen, vorangehend zu jedem Beobachtungspuls CEST-Bestrahlungspulse in einer Gradientenechosequenz mit kurzem TR und kleinem Flipwinkel hinzugefügt werden. Die wiederholten Beobachtungspulse fügen der Gl. 1 einen weiteren Term hinzu, und die CEST-Wirkung muss durch den Tastzyklus der CEST-Bestrahlung maßstäblich verkleinert werden, da die CEST-Bestrahlung während der Beobachtungsschritte nicht eingeschaltet bleibt. Mit der in Gl. 5 definierten Funktion wird Gl. 1 zu:

$$\begin{aligned} 0 &= (1-m)r - m c \text{duty} \frac{k}{1 + \left(\frac{k}{w1}\right)^2} - m \frac{1 - \cos(\text{flip})}{\text{TR}} \\ &= (1-m)r - m c \text{duty} \frac{k}{1 + \left(\frac{k}{w1}\right)^2} - m r \text{rtf} \end{aligned} \quad . \quad [10]$$

[0034] Jeder Beobachtungspuls reduziert die Längsmagnetisierung um den Bruchteil $1 - \cos(\text{flip})$ des vorherigen Werts, wobei flip sich auf den Beobachtungspuls bezieht. Dies dividiert durch TR ergibt eine Rate, was eine gerechtfertigter Weg zur Behandlung dieses Falls ist, vorausgesetzt flip ist klein, und $\text{TR} \ll T1$. Im Vorausgehenden wird diese Rate mit rtf bezeichnet.

[0035] Ein Auflösen von zwei simultanen Gleichungen, die auf Gl. 10 mit zwei verschiedene HF-Feldstärken basieren, ergibt

$$k^2 = \frac{(ma - mb)r w1a^2 w1b^2}{r(-ma w1a^2 + mb w1b^2) + ma mb (r + r \text{rtf}) (w1a^2 - w1b^2)} \quad [11]$$

[0036] Falls flip ausreichend klein und TR ausreichend kurz ist, so dass Gl. 10 gültig ist, und falls $\text{rtf} \ll r$ gilt, kann rtf vernachlässigt werden, und das Ergebnis ist dasselbe wie in dem lange Pulse verwendenden Ausführungsbeispiel; die Geweberelaxationsrate hebt sich auf und braucht nicht bekannt zu sein. Falls das rtf im Vergleich zur Relaxation nicht vernachlässigbar ist, muss die Relaxation bekannt sein, um k und den pH-Wert ermitteln zu können. Dieses dritte Ausführungsbeispiel schafft einige vorteilhafte Aspekte. Neben der Ermöglichung einer rascheren Bildgebung, schafft es ein Beispiel eines Weges, um gleichzeitig mehr als eine Schicht bildgebend zu behandeln. Dem Fachmann wird klar sein, dass auch andere Verfahrensweisen existieren, um mehr als eine Schicht gleichzeitig abzubilden.

[0037] In einem speziellen Ausführungsbeispiel werden Signale gemessen, die zwei verschiedene HF-Feldstärken w1a und w1b verwenden, die beide auf der Resonanzfrequenz des Agens liegen. Es ist von Bedeutung, dass mindestens eine der HF-Feldstärken unterhalb des Wertes liegt, der ausreicht, um eine Sättigung des Agens hervorzurufen. Kontrollwerte werden durch Messen von Signalen gewonnen, die HF-Feldstärken w1a und w1b verwenden, die jedoch abseits der Agensresonanzfrequenz liegen. Die mit Resonanz gewonnenen Signale werden durch die Ergebnisse abseits der Resonanz dividiert, um ein normiertes ma und mb zu erhalten. Ein Wert von r wird bestimmt. Dieser lässt sich durch beliebige aus dem Stand der Technik bekannte Mittel gewinnen, oder es können, mit dem Risiko geringerer Genauigkeit, Werte aus der Literatur angenommen werden. rtf wird entsprechend der Definition durch Gl. 10 bestimmt. Hierfür wird flip des Beobachtungspulses und TR der Pulssequenz benötigt. Ein Kalibrierungsexperiment könnte entworfen werden, um diesen Faktor zu messen. Durch Einsetzen der erhaltenen Werte von ma, mb, w1a, w1b, r und rtf in Gleichung 11 lässt sich dann k berechnen. Wie oben erörtert, wird, nachdem k bestimmt ist, ein biologischer Parameter, beispielsweise der pH-Wert, durch grundlegende Kalibrierungsverfahren bestimmt.

[0038] Die Austauschrate lässt sich durch ein weiteres spezielles Ausführungsbeispiel bestimmen. Von den 3 Termen auf der rechten Seite von Gl. 9 sind zwei proportional zu r und der andere zu $r + \text{rtf}$. Wenn es ersichtlich ist, dass $r \gg \text{rtf}$ ist, können sämtliche Terme durch r dividiert werden. Danach bleiben zwei Terme übrig, die kein r aufweisen, und ein weiterer mit einem Faktor $1 + \text{rtf}/r$, der sehr nahe bei 1 liegt. In diesem Falle ist es voraussichtlich nicht erforderlich, r zu messen, da r sich dann nur gering auf das Ergebnis auswirken wird, so dass eine grobe Näherung ausreicht. Falls für rtf/r der Wert 0 angenommen wird, reduziert sich Gleichung 11 zu Gl. 7, ähnlich dem Ergebnis im Falle des in Beispiel 1 beschriebenen Ausführungsbeispiels, das das Verfahren mit langen Pulsen verwendet.

[0039] Es ist zu beachten, dass gemäß dem herkömmlichen Patentanspruchaufbau, die Verwendung der Begriffe erste, zweite, dritte, usw., im Vorliegenden, wenn nicht anderweitig bestimmt, sich nicht auf eine Reihen-

folge oder eine zeitliche Folge beziehen, sondern lediglich dazu dienen, eine vorgegebene Beschränkung von einer weiteren Beschränkung abzugrenzen.

Beispiel 4: MRI-System sowie darin einzusetzende Softwareprodukte zur Bestimmung biologischer Parameter.

[0040] Wie dem Fachmann klar, können Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung als eine Vorrichtung oder System verwirklicht werden, das ein Verarbeitungsmodul und/oder Softwareprodukt enthält, das wenigstens ein Programmcodemodul aufweist. Dementsprechend kann die vorliegende Erfindung die Form eines zur Gänze als Hardware ausgeführten Ausführungsbeispiels oder eines Ausführungsbeispiels annehmen, das Software- und Hardwareaspekte kombiniert. Außerdem kann die vorliegende Erfindung ein Softwareprodukt auf einem rechnerkompatiblen Speichermedium beinhalten, das rechnerkompatible Programmcodemittel aufweist, die in dem Medium verkörpert sind. Jedes beliebige geeignete von einem Rechner auslesbare Medium kann verwendet werden, beispielsweise Festplatten, CD-ROMs, DVDs, optische Speichervorrichtungen oder magnetische Speichervorrichtungen.

[0041] Der Begriff "Verarbeitungsmodul" kann eine einzelne Verarbeitungsvorrichtung oder mehrere Prozessoreinheiten beinhalten. Eine derartige Verarbeitungsvorrichtung ist möglicherweise ein Mikroprozessor, ein Mikrocontroller, ein digitaler Signalverarbeitungsprozessor, ein Mikrocomputer, eine Zentraleinheit, ein freiprogrammierbares Gate-Array, ein programmierbares Logikbauelement, eine Ablaufsteuereinheit, eine logische Schaltung, eine analoge Schaltung, eine digitale Schaltung und/oder jede Vorrichtung die (analoge und/oder digitale) Signale basierend auf operativen Befehlen handhabt. Eine Speichereinrichtung kann mit dem Verarbeitungsmodul funktionsgerecht verbunden oder darin integriert sein. Die Speichereinrichtung kann auf einer einzelnen oder auf mehreren Speichereinrichtungen basieren. Eine derartige Speichereinrichtung kann ein Nur-Lese-Speicher, RAM-Speicher, flüchtiger Speicher, permanenter Speicher, statischer Arbeitsspeicher, dynamischer Arbeitsspeicher, ein Flashmemory und/oder eine beliebige Vorrichtung sein, die digitale Daten speichert. Ein Computer in dem hier verwendeten Sinn ist eine Vorrichtung, die wenigstens ein Verarbeitungsmodul aufweist.

[0042] Das rechnerkompatible oder von einem Computer auslesbare Medium kann beispielsweise, jedoch ohne darauf beschränken zu wollen, ein elektronisches, magnetisches, optisches, elektromagnetisches, Infrarot- oder Halbleiter-System, -Vorrichtung, -Bauelement oder Ausbreitungsmedium sein oder enthalten. Zu spezielleren Beispiele (einer nicht erschöpfenden Liste) des von einem Computer auslesbaren Mediums würden gehören: eine elektrische Verbindung, die eine oder mehr Leitungen aufweist, eine Diskette für einen tragbaren Computer, ein RAM-Speicher (RAM), ein Nur-Lese-Speicher (ROM), ein löscherbarer programmierbarer Lese-Speicher (EPROM oder Flashmemory), eine optische Faser und ein tragbarer Compact-Disk-Nur-Lese-Speicher (CD-ROM), eine CD-ROM, eine DVD (Digitale Video-Disk) oder ein sonstiges elektronisches Speichermedium. Zu beachten ist, dass das rechnerkompatible oder von einem Computer auslesbare Medium sogar Papier oder ein anderes geeignetes Medium sein könnte, auf dem das Programm ausgedruckt ist, da das Programm elektronisch erfasst werden kann, beispielsweise durch optisches Scannen des Papiers oder eines sonstigen Mediums, um anschließend kompiliert, interpretiert oder, falls erforderlich, in einer sonstigen geeigneten Weise verarbeitet und anschließend in einem Rechnerarbeitsspeicher gespeichert zu werden.

[0043] Ein Computerprogrammcode zum Ausführen von Arbeitsschritten spezieller Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung kann in einer objektorientierten und/oder in herkömmlichen Prozeduren-Programmiersprachen geschrieben sein, beispielsweise, jedoch ohne darauf beschränken zu wollen, Java, Smalltalk, Perl, Python, Ruby, Lisp, PHP, "C", FORTRAN oder C++. Der Programmcode kann zur Gänze auf dem Computer des Benutzers, zum Teil auf dem Computer des Benutzers, als ein eigenständiges Software-Paket, zum Teil auf dem Computer des Benutzers und zum Teil auf einem entfernt angeordneten Computer oder zu Gänze auf dem entfernt angeordneten Computer ausgeführt werden. In dem zuletzt genannten Szenario kann der entfernt angeordnete Computer über ein lokales Netzwerk (LAN) oder ein Großraumnetzwerk (WAN) mit dem Computer des Benutzers verbunden sein, oder es kann die Verbindung zu einem externen Computer (beispielsweise durch einen Internetdiensteanbieter über das Internet) hergestellt werden.

[0044] Spezielle Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung sind im Vorliegenden mit Bezug auf Flussdiagrammdarstellungen und/oder Blockschaltbilder von Verfahren, Vorrichtungen (Systemen) und Softwareprodukten gemäß Ausführungsbeispielen der Erfindung beschrieben. Es ist klar, dass jeder Block der Flussdiagrammdarstellungen und/oder Blockschaltbilder und Kombinationen von Blöcken in dem Flussdiagrammdarstellungen und/oder Blockschaltbildern durch von einem Computer auslesbare Programmcodemodule verwirklicht werden kann. Diese Programmcodemodule können an ein Verarbeitungsmodul eines Universalrechners, einen speziell angepassten Computer, einen eingebetteten Prozessor oder eine sonstige programmierbare

Datenverarbeitungsvorrichtung ausgegeben werden, um eine Maschine zu schaffen, so dass die Programmcodemodule, die über das Verarbeitungsmodul des Computers oder eine sonstige programmierbare Datenverarbeitungsvorrichtung ausgeführt werden, Mittel zum Durchführen der Funktionen zu erzeugen, die in dem Flussdiagramm und/oder in dem einem oder den mehreren Blockschaltbildblöcken spezifiziert sind.

[0045] Diese Computerprogrammcodemodule können auch in einem rechnerauslesbaren Arbeitsspeicher gespeichert sein, der in der Lage ist, einen Computer oder eine sonstige programmierbare Datenverarbeitungsvorrichtung geeignet zu steuern, um in einer speziellen Weise zu arbeiten, so dass die in dem von einem Computer auslesbaren Arbeitsspeicher gespeicherten Programmcodemodule einen Industrieartikel bilden.

[0046] Die Computerprogrammcodemodule können auch auf einen Computer oder auf eine sonstige programmierbare Datenverarbeitungsvorrichtung geladen werden, um die Durchführung einer Serie operativer Schritte auf dem Computer oder auf einer sonstigen programmierbaren Vorrichtung zu veranlassen, um ein auf dem Computer implementiertes Verfahren zu schaffen, so dass die auf dem Computer oder einer sonstigen programmierbaren Vorrichtung ausgeführten Befehle Schritte zum Durchführen der in dem Flussdiagramm und/oder in dem Blockschaltbildblock bzw. -blöcken spezifizierten Funktionen bereitstellen.

[0047] [Fig. 3](#) zeigt ein Ausführungsbeispiel einer NMR-Vorrichtung der vorliegenden Erfindung. Kurz gesagt basiert die Vorrichtung auf Mitteln **1** zur Erzeugung eines starken, kontinuierlichen und homogenen Magnetfelds B_0 in einer Untersuchungsregion **2**. Ein beispielsweise durch einen Tisch **4** getragener Körper **3** wird in die Nähe des Bereichs **2** gebracht. Während der gesamten Untersuchung bleibt der Körper dem Magnetfeld B_0 ausgesetzt. Mittels einer Antenne **5**, die an einen Generator **6** angeschlossen ist, ist es möglich, die Anregung der magnetischen Momente der Partikel des in der Untersuchungsregion **2** angeordneten Körpers **3** herbeizuführen. Die Antenne **5** und der Generator **6** sind dazu eingerichtet, eine Strahlung zu erzeugen und auszugeben, um Wasserprotonen in Wassermolekülen (oder sonstigen endogenen Molekülen) und Protonen in CEST-Agenzien anzuregen, die einem Patient verabreicht wurden. Dem Fachmann wird angesichts der vorliegenden Lehre klar sein, dass das Einbringen von Strahlung und Empfangen von Signalen, unabhängig davon, ob es sich um Protonen von Wasser- oder einem sonstigen endogenen Molekül, oder um Protonen in dem CEST-Agenten handelt, durch gesonderte Generator- und Antennenkomponenten durchgeführt werden kann. In einem Beispiel ist die Antenne **5** eine Stabantenne, die in der Lage ist, durch die phasenverschobene Anregung jeder der Stäbe ein rotierendes Anregungsfeld zu erzeugen.

[0048] Die Anregungen sind vorübergehend. Am Ende dieser Anregungen kann die Antenne **5** dazu dienen, das Entregungssignal aufzufangen, um es über einen Duplexer **7**, an einen Empfänger **8** zu leiten. Der Empfänger **8** weist nach dem Stand der Technik Verstärkungs- und Demodulationsschaltkreise **9** und wenigstens ein Verarbeitungsmodul **10** auf. Die Verarbeitung kann die Formung des Signals umfassen, um dieses auf einem Display **11** wiederzugeben. Anschließend kann eine Wiedergabe des Bildes einer Schicht **12** des Körpers **3** auf dem Schirm des Displays **11** veranlasst werden. Eine Bildgebungssequenz, die dazu eingerichtet ist, um ein Bild zu erhalten, kann mehrere Anregungsmesswertsequenzen beinhalten, wobei während jeder einzelnen von diesen Gradientenspulen **13** verwendet werden, um Codierungen auf das freie Präzessionssignal der magnetischen Momente anzuwenden. Diese Codierungen, sowie die Funktion des Generators **6**, des Duplexers **7** und des Empfängers **8** und Displays **11** werden durch einen Controller **14** gesteuert, dessen Aktionen durch einen oder mehrere Programmcodemodule organisiert sind. Sämtliche dieser Elemente sind für sich gesehen bekannt. Insbesondere verfügt der Controller **14** über die Eigenschaft der Programmierbarkeit seiner Sequenzen.

[0049] Es ist auf diese Weise möglich, in dem Programm die einfache Modifikation der auszuführenden Arbeitsschritte zu erreichen, um die Eigenschaft der verwendeten Sequenzen zu verändern. [Fig. 2](#) zeigt ein Flussdiagramm von Sequenzen, die, wie durch die Computerprogrammcodemodule vorgeschrieben, durch den Controller ausgeführt werden können: Bestrahlung des Patienten bei zwei oder mehr verschiedenen CEST-Resonanz-HF-Feldstärken für eine Zeitdauer gleich oder größer T1 **205**; Messung der Magnetisierung des Patienten auf eine Bestrahlung des Patienten bei jeder der einzelnen Resonanz-HF-Feldstärken hin, um entsprechende Magnetisierungswerte zu erhalten **210**; und Ermittlung einer Austauschrate des CEST-Agenten durch Einsetzen der HF-Feldstärken und entsprechender Magnetisierungswerte **215**.

[0050] [Fig. 4](#) zeigt ein Flussdiagramm von Sequenzen, die, wie durch die Computerprogrammcodemodule vorgeschrieben, durch den Controller ausgeführt werden können: Bestrahlen des Patienten bei einer ersten CEST-Resonanz-HF-Feldstärke für eine Zeitdauer gleich oder größer T1 **405**; Messung der Magnetisierung des Patienten auf eine Bestrahlung des Patienten bei einer ersten Resonanz-HF-Feldstärke hin, um einen ersten Magnetisierungswert zu erhalten **410**; Normierung des ersten Magnetisierungswerts, um einen ersten nor-

mierten Magnetisierungswert zu erhalten **415**; Bestrahlung des Patienten bei einer zweiten CEST-Resonanz-HF-Feldstärke für eine Zeitdauer gleich oder größer T1, wobei die zweite CEST-Resonanz-HF-Feldstärke größer als die erste CEST-Resonanz-HF-Feldstärke ist **420**; Messung der Magnetisierung des Patienten auf eine Bestrahlung des Patienten bei einer zweiten CEST-Resonanz-HF-Feldstärke hin, um einen zweiten Magnetisierungswert zu erhalten **425**; Normierung des zweiten Magnetisierungswerts, um einen zweiten normierten Magnetisierungswert zu erhalten **430**; und Ermittlung einer Austauschrate des CEST-Agens durch Einsetzen der ersten CEST-Resonanz-HF-Feldstärke, der zweiten CEST-Resonanz-HF-Feldstärke, des ersten normierten Magnetisierungswerts und des zweiten normierten Magnetisierungswerts **435**.

[0051] [Fig. 5](#) zeigt ein Flussdiagramm von Sequenzen, die, wie durch die Computerprogrammcode module vorgeschrieben, durch den Controller ausgeführt werden können: Bestrahlung des Patienten mit einer Serie von CEST-Resonanz-Pulsen, die sich über einige T1 erstrecken, wobei die CEST-Resonanz-Pulsdauern kürzer sind als eine Halbwertszeit eines Protons auf dem CEST-Agens, und wobei die CEST-Resonanz-Pulsabstände länger als die betreffende Halbwertszeit, jedoch kürzer als T1 sind **505**; Messung der Magnetisierung des Patienten auf die Bestrahlung des Patienten mit einer Serie von CEST-Resonanz-Pulsen hin, um einen ersten Magnetisierungswert zu erhalten **510**; Normierung des ersten Magnetisierungswerts, um einen ersten normierten Magnetisierungswert zu erhalten **515**; Ermittlung von roc durch Einsetzen des ersten Magnetisierungswerts, um einen roc-Wert zu erhalten **520**; Bestrahlung des Patienten mit einem CEST-Resonanz-Puls, wobei die CEST-Pulsdauer gleich oder größer T1 ist **525**; Messung der Magnetisierung des Patienten auf eine Bestrahlung des Patienten mit einem CEST-Resonanz-Puls hin, um einen zweiten Magnetisierungswert zu erhalten **530**; Normierung des zweiten Magnetisierungswerts, um einen zweiten normierten Magnetisierungswert zu erhalten **535**; und Ermittlung einer Austauschrate durch Einsetzen des roc-Werts und des zweiten normierten Magnetisierungswerts **540**.

[0052] [Fig. 6](#) zeigt ein Beispiel eines weiteren Flussdiagramms von Sequenzen, die, wie durch die Computerprogrammcode module vorgeschrieben, durch den Controller ausgeführt werden können: Bestrahlen des Patienten mit einer ersten Serie von CEST-Pulsen bei einer ersten CEST-Resonanz-HF-Feldstärke, wobei jede Pulsdauer kürzer als T1 ist **605**; Messung der Magnetisierung des Patienten auf eine Bestrahlung des Patienten mit einer ersten Serie von CEST-Pulsen hin, um einen ersten Magnetisierungswert zu erhalten **610**; Normierung des ersten Magnetisierungswerts, um einen ersten normierten Magnetisierungswert zu erhalten **615**; Bestrahlung des Patienten mit einer zweiten Serie von CEST-Pulsen bei einer zweiten CEST-Resonanz-HF-Feldstärke, wobei jede Pulsdauer kürzer als T1 ist, wobei die zweite CEST-Resonanz-HF-Feldstärke größer als die erste CEST-Resonanz-HF-Feldstärke ist **620**; Messung der Magnetisierung des Patienten auf eine Bestrahlung des Patienten bei einer zweiten CEST-Resonanz-HF-Feldstärke hin, um einen zweiten Magnetisierungswert zu erhalten **625**; Normierung des zweiten Magnetisierungswerts, um einen zweiten normierten Magnetisierungswert zu erhalten **630**; Ermittlung einer Relaxationsrate des Patienten, um einen r-Wert zu erhalten **635**; Ermittlung von rtrf, um einen rtrf-Wert zu erhalten **640**; und Ermittlung einer Austauschrate des CEST-Agens durch Einsetzen der ersten CEST-Resonanz-HF-Feldstärke, der zweiten CEST-Resonanz-HF-Feldstärke, des ersten normierten Magnetisierungswerts, des zweiten normierten Magnetisierungswerts, des r-Werts und des rtrf-Werts **645**.

[0053] Sämtliche hier erörterten oder erwähnten Patente, Patentanmeldungen, Veröffentlichungen, Texte und Literaturverweise werden, insofern sie nicht inkonsistent mit den vorliegenden Ausführungen sind, durch Bezugnahme hier aufgenommen. Darüber hinaus sind sämtliche nicht speziell definierten Begriffe zunächst so zu verstehen, dass sie die Bedeutung haben, die durch den Gebrauch in dieser Offenbarung vorgegeben ist, und falls keine derartige Bedeutung gefolgt werden kann, deren normale Bedeutung beinhalten. Wo eine Beschränkung beschrieben ist, jedoch kein spezieller Begriff angegeben ist, kann ein Begriff, der einer solchen Beschränkung entspricht, aus beliebigen der hier erwähnten Quellen, Patente, Anwendungen und sonstigen Schriftstücken herangezogen werden.

[0054] Es ist nicht beabsichtigt, die vorliegende Erfindung hinsichtlich des Schutzmfangs durch die hier beschriebenen speziellen Ausführungsbeispiele zu beschränken. In der Tat erschließen sich dem Fachmann anhand der vorausgehenden Beschreibung vielfältige Modifikationen der Erfindung zusätzlich zu jenen, die im Vorliegenden beschrieben sind. Solche Modifikationen sollen in den Schutzbereich der beigefügten Patentansprüche fallen. Somit sollte es mit Blick auf die oben erwähnten Abwandlungen und in sonstiger Hinsicht klar sein, dass die im Vorliegenden beschriebenen Beispiele und Ausführungsbeispiele lediglich dem Zwecke der Veranschaulichung dienen, und dass angesichts derselben dem Fachmann vielfältige Modifikationen oder Änderungen offenkundig werden und in den Schutzmfang und Gegenstand dieser Anwendung und den Schutzmfang der beigefügten Ansprüche einzubeziehen sind.

Bezugszeichenliste

1	Magnetmittel
2	Untersuchungsregion
3	Körper
4	Tisch
5	Antenne
6	Generator
7	Duplexer
8	Empfänger
9	Verstärkungs- und Demodulationsschaltkreise
10	Verarbeitungsmodul
11	Display
12	Schicht
13	Gradientenspulen
14	Controller
205	T1
210	Magnetisierungswerte
215	Magnetisierungswerte
405	T1
410	erster Magnetisierungswert
415	erster normierter Magnetisierungswert
420	HF-Feldstärke
425	zweiter Magnetisierungswert
430	normierter Magnetisierungswert
435	zweiter normierter Magnetisierungswert
510	erster Magnetisierungswert
515	erster normierter Magnetisierungswert
520	roc-Wert
530	zweiter Magnetisierungswert
535	zweiter normierter Magnetisierungswert
540	zweiter normierter Magnetisierungswert
610	erster Magnetisierungswert
615	erster normierter Magnetisierungswert
620	HF-Feldstärke
620	HF-Feldstärke
625	zweiter Magnetisierungswert
630	zweiter normierter Magnetisierungswert
635	r-Wert
640	rtrf-Wert
645	rtrf-Wert

Patentansprüche

1. Verfahren zum Ermitteln eines physikalischen oder chemischen Parameters in physiologischem Gewebe, in-vivo, durch Einsatz von MRI oder NMR-Spektroskopie oder spektroskopische Bildgebung, wobei das Verfahren beinhaltet:

Verabreichen eines CEST-Kontrastmittels an einen Patienten;

Ermittlung einer Austauschrate des CEST-Agens an einer spezifizierten Position in-vivo; und

Vergleichen der Austauschrate mit einer Standardkurve, um einen physikalischen oder chemischen Parameter an der spezifizierten Position zu ermitteln.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Ermittlung der Austauschrate des CEST-Agens an einer spezifizierten Position in-vivo folgendes umfasst:

Bestrahlung des einem Magnetfeld ausgesetzten Patienten mit einer ersten CEST-Resonanz-HF-Feldstärke für eine Zeitdauer gleich oder größer T1;

Messung der Magnetisierung des Patienten auf eine Bestrahlung des Patienten bei einer ersten CEST-Resonanz-HF-Feldstärke hin, um einen ersten Magnetisierungswert zu erhalten;

Bestrahlung des einem Magnetfeld ausgesetzten Patienten bei einer zweiten CEST-Resonanz-HF-Feldstärke für eine Zeitdauer gleich oder größer T1, wobei die zweite CEST-Resonanz-HF-Feldstärke größer als die erste

CEST-Resonanz-HF-Feldstärke ist;

Messung der Magnetisierung des Patienten auf eine Bestrahlung des Patienten bei einer zweiten CEST-Resonanz-HF-Feldstärke hin, um einen zweiten Magnetisierungswert zu erhalten; und
Ermittlung einer Austauschrate des CEST-Agens durch Einsetzen der ersten CEST-Resonanz-HF-Feldstärke, der zweiten CEST-Resonanz-HF-Feldstärke, des ersten Magnetisierungswerts und des zweiten Magnetisierungswerts.

3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei zu dem Verfahren ferner die Schritte gehören: Normierung des ersten Magnetisierungswerts, um einen ersten normierten Magnetisierungswert zu erhalten; und Normierung des zweiten Magnetisierungswerts, um einen zweiten normierten Magnetisierungswert zu erhalten; wobei die Ermittlung der Austauschrate anstelle des ersten und zweiten Magnetisierungswerts den ersten und zweiten normierten Magnetisierungswert einsetzt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Ermittlung der Austauschrate des CEST-Agens folgendes umfasst:

Aussetzen des Patienten einem statischen Magnetfeld;

Bestrahlung des Patienten bei zwei oder mehr verschiedenen CEST-Resonanz-HF-Feldstärken für eine Zeitdauer gleich oder größer T1;

Messung der Magnetisierung des Patienten auf eine Bestrahlung des Patienten bei jeder der einzelnen Resonanz-HF-Feldstärken hin, um entsprechende Magnetisierungswerte zu erhalten; und

Ermittlung einer Austauschrate des CEST-Agens durch Einsetzen der HF-Feldstärken und entsprechender Magnetisierungswerte.

5. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Ermittlung der Austauschrate des CEST-Agens folgendes umfasst:

Bestrahlung des einem Magnetfeld ausgesetzten Patienten mit einer Serie von CEST-Resonanz-Pulsen, die sich über einige T1 erstrecken, wobei die CEST-Resonanz-Pulsdauern kürzer sind als eine Halbwertszeit eines Protons auf dem CEST-Agens, und wobei die CEST-Resonanz-Pulsabstände länger sind als die besagte Halbwertszeit, jedoch kürzer als T1;

Messung der Magnetisierung des Patienten auf die Bestrahlung des Patienten mit einer Serie von CEST-Resonanz-Pulsen hin, um einen ersten Magnetisierungswert zu erhalten;

Ermittlung von roc durch Einsetzen des ersten Magnetisierungswerts, um einen roc-Wert zu erhalten;

Bestrahlung des einem Magnetfeld ausgesetzten Patienten mit einem CEST-Resonanz-Puls, wobei die CEST-Pulsdauer gleich oder größer T1 ist;

Messung der Magnetisierung des Patienten auf eine Bestrahlung des Patienten mit einem CEST-Resonanz-Puls hin, um einen zweiten Magnetisierungswert zu erhalten; und

Ermittlung einer Austauschrate durch Einsetzen des roc-Werts und des zweiten Magnetisierungswerts.

6. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Ermittlung der Austauschrate des CEST-Agens folgendes umfasst:

Bestrahlung des einem Magnetfeld ausgesetzten Patienten mit einer ersten Serie von CEST-Pulsen bei einer ersten CEST-Resonanz-HF-Feldstärke, wobei jede Pulsdauer kleiner T1 ist;

Messung der Magnetisierung des Patienten auf eine Bestrahlung des Patienten mit einer ersten Serie von CEST-Pulsen hin, um einen ersten Magnetisierungswert zu erhalten;

Bestrahlung des Patienten mit einer zweiten Serie von CEST-Pulsen bei einer zweiten CEST-Resonanz-HF-Feldstärke, wobei jede Pulsdauer kleiner T1 ist, wobei die zweite CEST-Resonanz-HF-Feldstärke größer als die erste CEST-Resonanz-HF-Feldstärke ist;

Messung der Magnetisierung des Patienten auf eine Bestrahlung des Patienten bei einer zweiten CEST-Resonanz-HF-Feldstärke hin, um einen zweiten Magnetisierungswert zu erhalten;

Ermittlung von rtrf, um einen rtrf-Wert zu erhalten; und

Ermittlung einer Austauschrate des CEST-Agens durch Einsetzen der ersten CEST-Resonanz-HF-Feldstärke, der zweiten CEST-Resonanz-HF-Feldstärke, des ersten Magnetisierungswerts; des zweiten Magnetisierungswerts und des rtrf-Werts.

7. Verfahren nach Anspruch 6, ferner mit dem Schritt, die Probe zwischen aufeinanderfolgenden CEST-Pulsen Beobachtungspulsen zu unterwerfen, so dass eine raschere Bildgebung des Patienten erreicht wird.

8. Magnetresonanz-Tomographievorrichtung, zu der gehören:

ein Magnet 1, um ein statisches Magnetfeld zu in einem Raum erzeugen, in dem ein zu untersuchender Patient

angeordnet ist,
ein HF-Pulsgenerator **6** für wiederholtes Anwenden eines HF-Pulses, um in dem Patienten NMR hervorzubringen,
ein Generator **6**, der dazu dient, Magnetfeldern in einer Schichtrichtung, in einer Phasenkodierungsrichtung oder in einer Ausleserichtung, oder einer Kombination davon anzuwenden,
ein Empfänger **8** zum Erfassen von Signalen, die von dem Objekt emittiert werden,
ein Controller **14** zum Steuern des Magneten, des HF-Pulsgenerators, des Gradientenfeldgenerators und des Empfängers, wobei der Controller wenigstens ein Verarbeitungsmodul und ein rechnerkompatibles Medium aufweist, das auf von einem Rechner auslesbaren Programmcodemodulen basiert, wobei die von einem Rechner auslesbaren Programmcodemodule dazu eingerichtet sind, den Controller zu veranlassen, CEST-Resonanz-HF-Pulse zu erzeugen und von dem Patienten stammende Signale zu verarbeiten, um eine Austauschrate eines dem Patienten verabreichten vorbestimmten CEST-Agens zu bestimmen.

9. Vorrichtung nach Anspruch 8, wobei zu den Computerprogrammcodemodulen gehören:
ein von einem Rechner auslesbares erstes Programmcodemodul, das dazu dient, den Controller zu veranlassen, den Patienten bei zwei oder mehr verschiedenen CEST-Resonanz-HF-Feldstärken für eine Zeitdauer gleich oder größer T1 zu bestrahlen;
ein von einem Rechner auslesbares zweites Programmcodemodul, das dazu dient, den Controller zu veranlassen, eine Magnetisierung des Patienten auf eine Bestrahlung des Patienten bei jeder einzelnen Resonanz-HF-Feldstärke hin zu messen, um entsprechende Magnetisierungswerte zu erhalten; und
ein von einem Rechner auslesbares drittes Programmcodemodul, das dazu dient, den Controller zu veranlassen, eine Austauschrate des CEST-Agens durch Einsetzen der HF-Feldstärken und entsprechender Magnetisierungswerte zu berechnen.

10. Softwareprodukt, das auf einem von einem Rechner auslesbaren Medium gespeichert ist, wobei das Produkt für den Einsatz in Zusammenhang mit einem Controller **14** einer MRI-Vorrichtung konfiguriert ist und auf von einem Rechner auslesbaren Programmcodemodulen basiert, wobei die von einem Rechner auslesbaren Programmcodemodule dazu eingerichtet sind, den Controller zu veranlassen, CEST-Resonanz-HF-Pulse zu erzeugen, die an einen Patienten abgegeben werden, und von dem Patienten stammende Signale zu verarbeiten, um eine Austauschrate eines vorbestimmten CEST-Agens zu bestimmen, das dem Patienten verabreicht wurde.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

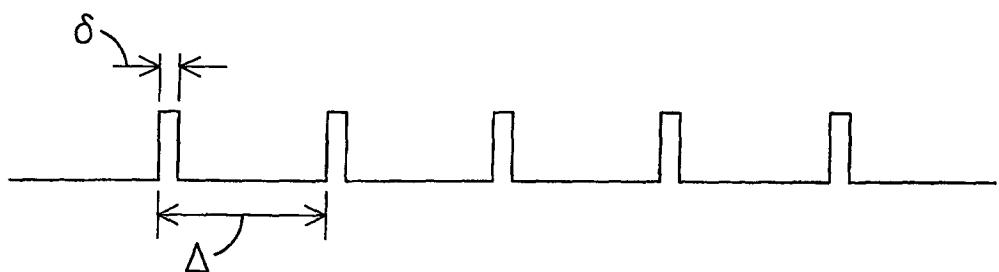


FIG. 1

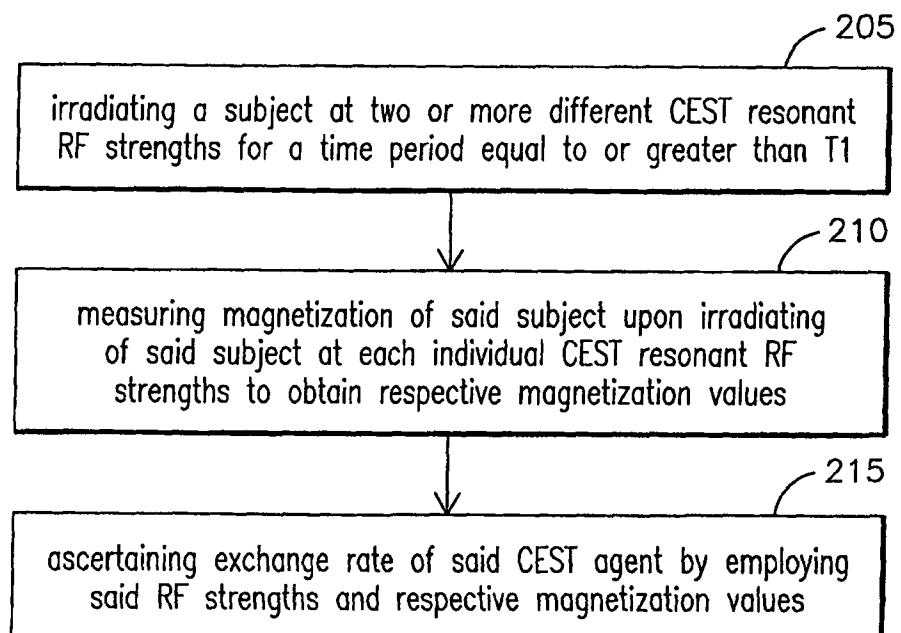


FIG. 2

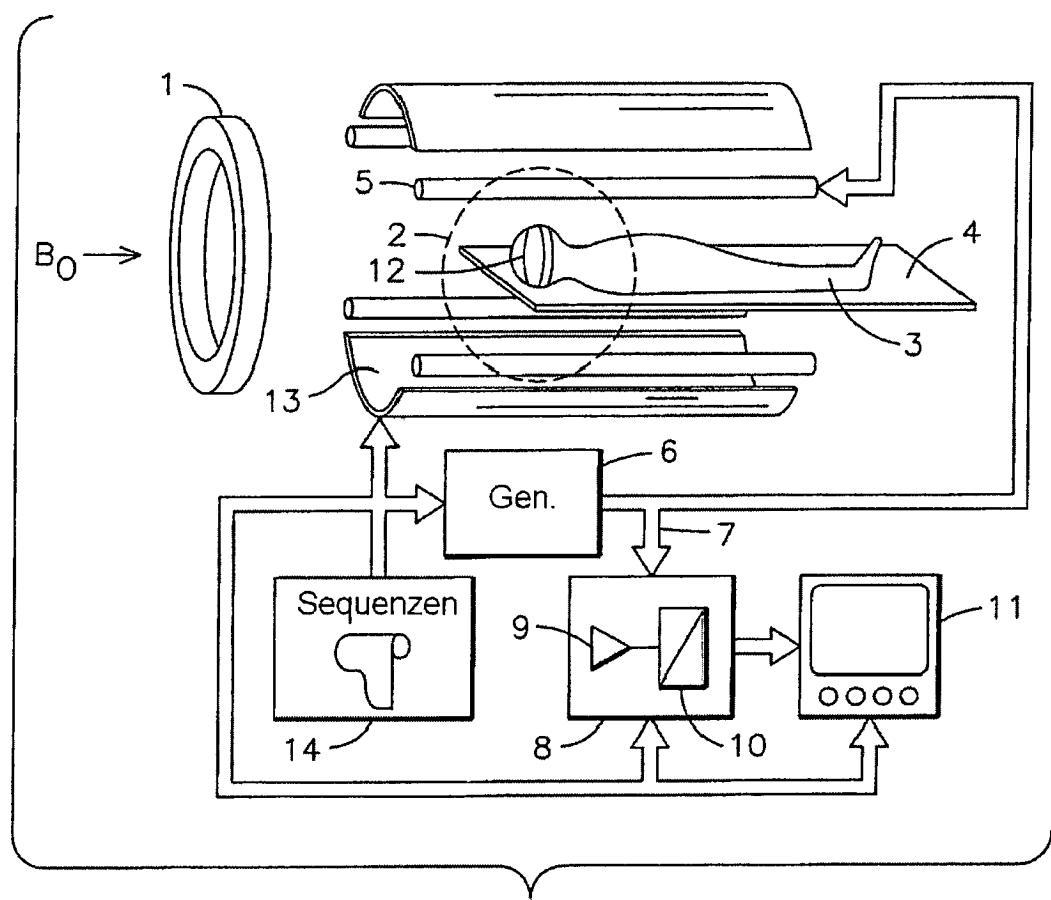


FIG. 3

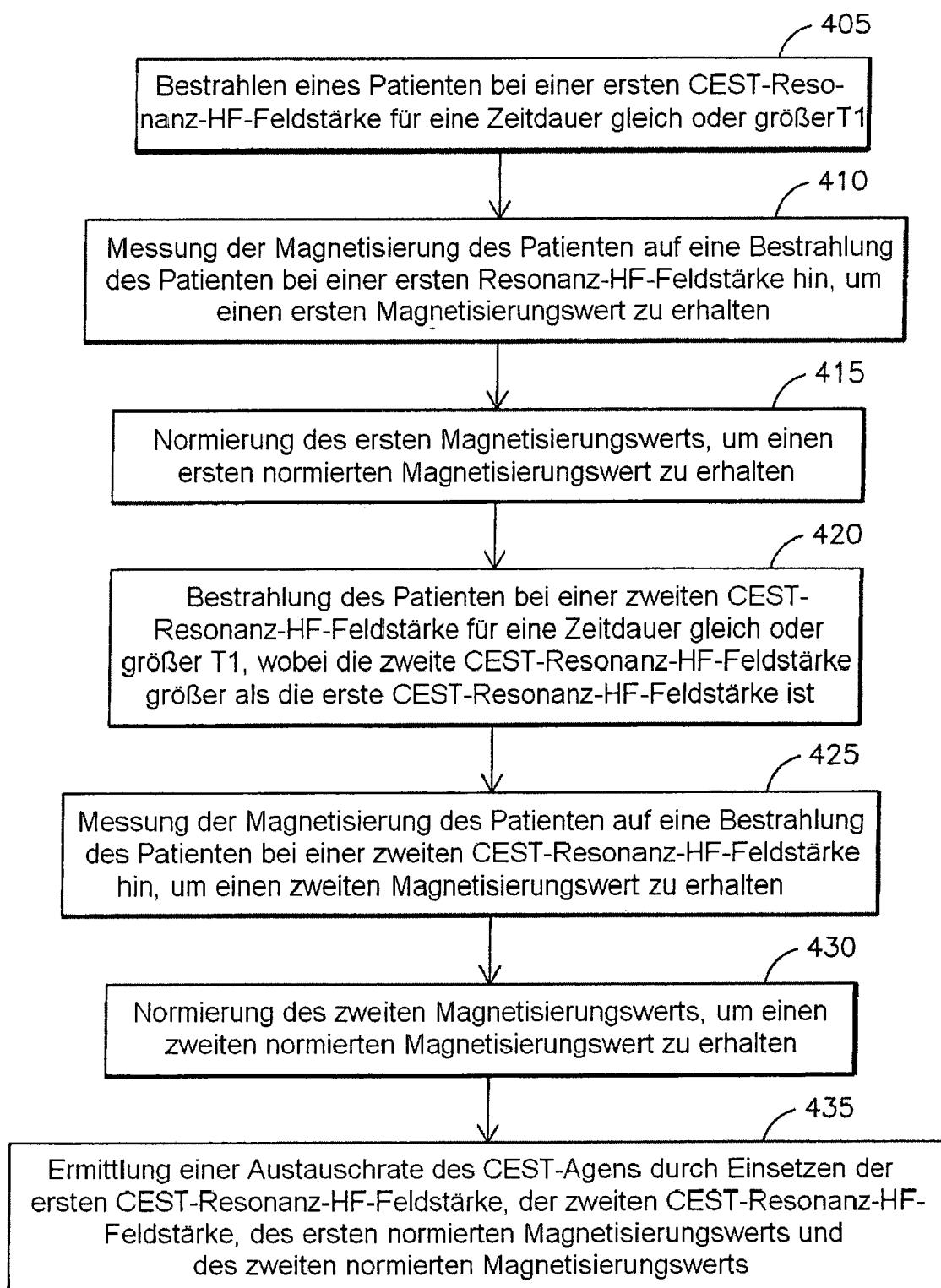


FIG. 4

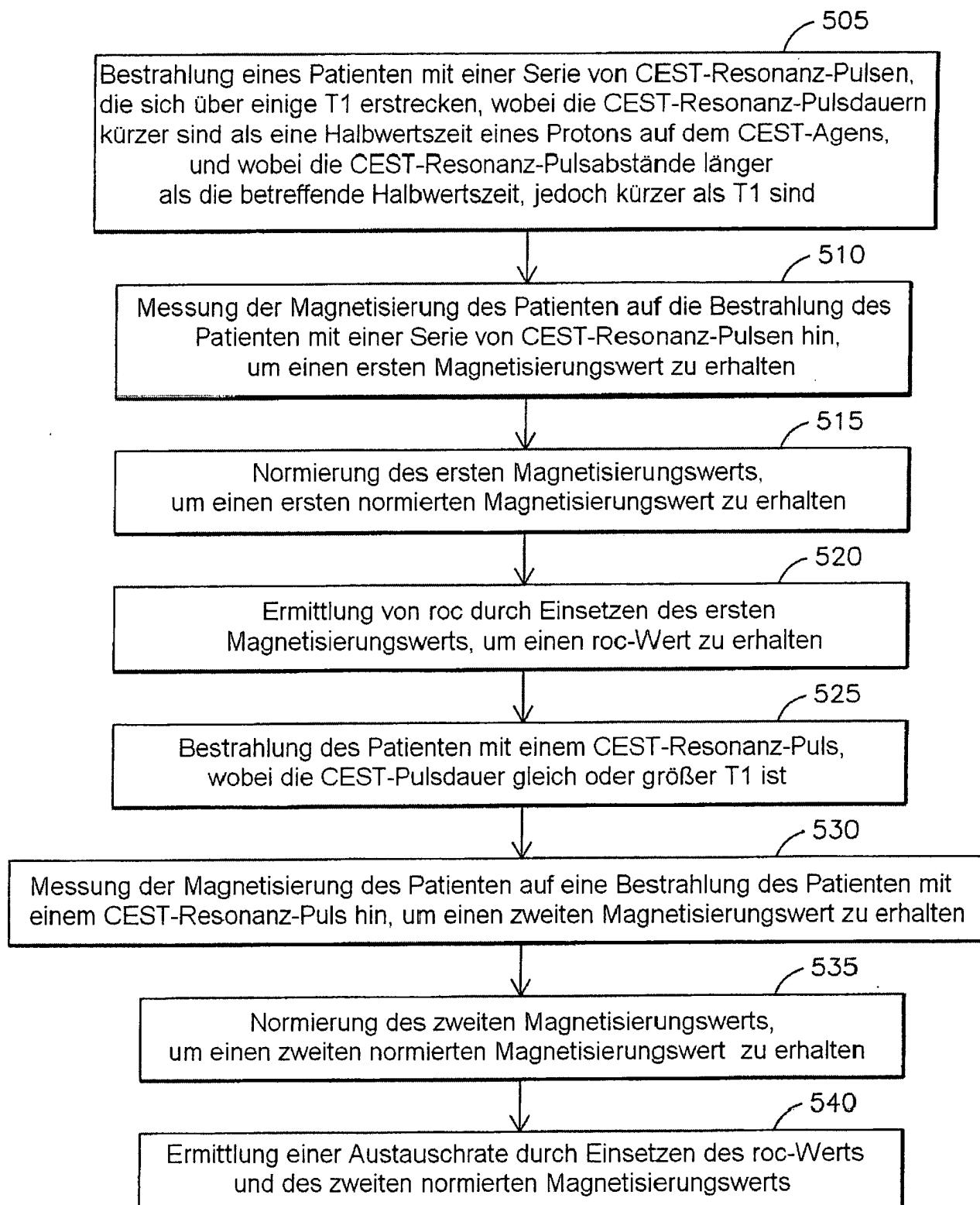


FIG. 5

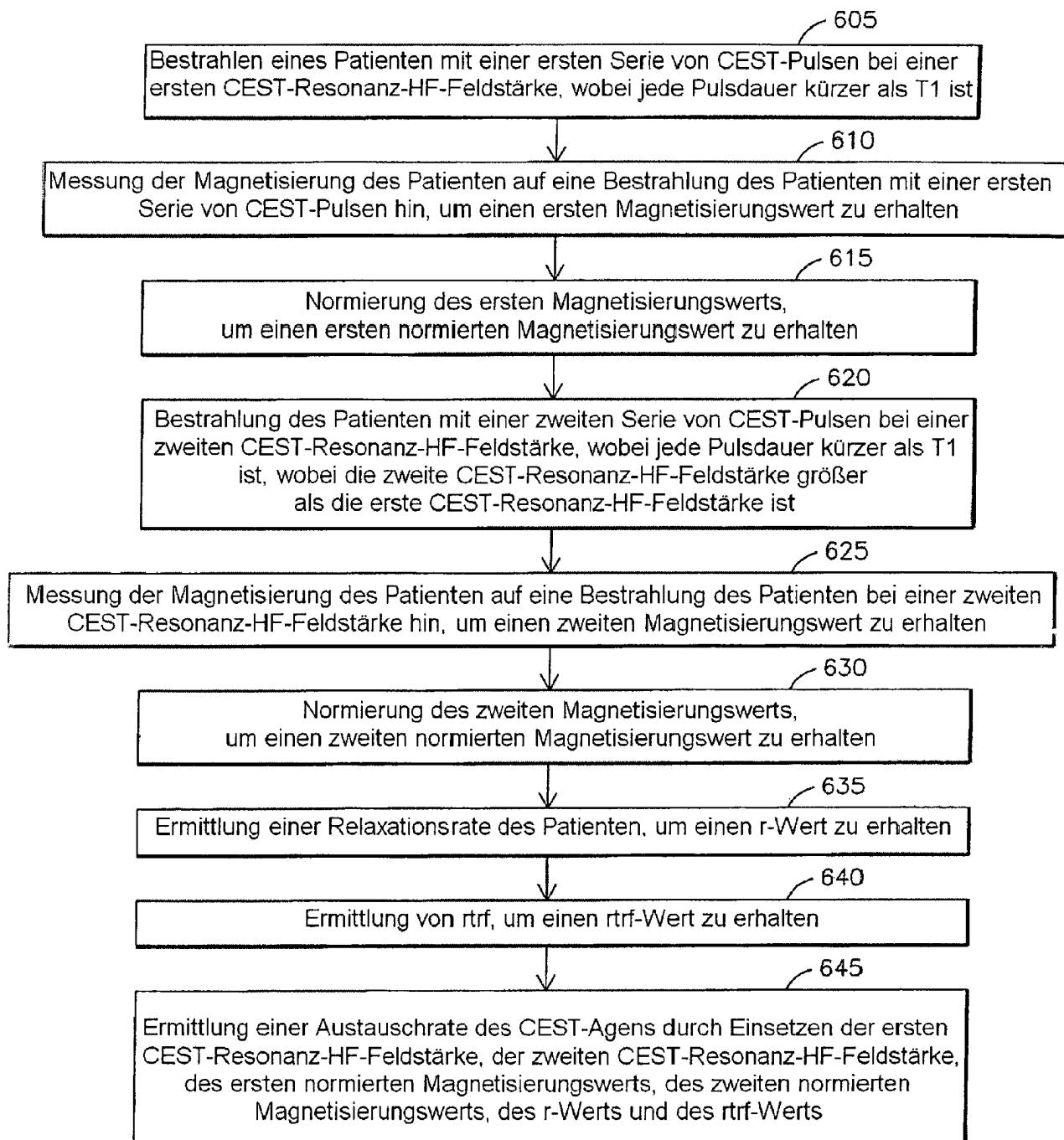


FIG. 6