



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105182263 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 23

(21) 申请号 201510026527.6

(74) 专利代理机构 北京万慧达知识产权代理有限公司 11111

(22) 申请日 2009. 04. 28

代理人 张金芝 代峰

(30) 优先权数据

61/125, 709 2008. 04. 28 US

(51) Int. Cl.

61/125, 710 2008. 04. 28 US

G01R 33/48(2006. 01)

61/125, 704 2008. 04. 28 US

G01R 33/56(2006. 01)

61/125, 727 2008. 04. 28 US

61/125, 752 2008. 04. 28 US

61/125, 713 2008. 04. 28 US

(62) 分案原申请数据

200980124813. 9 2009. 04. 28

(71) 申请人 康奈尔大学

权利要求书1页 说明书124页 附图52页

地址 美国纽约州

(72) 发明人 王乙 L·德·洛歇福尔

B·克雷斯勒 刘田

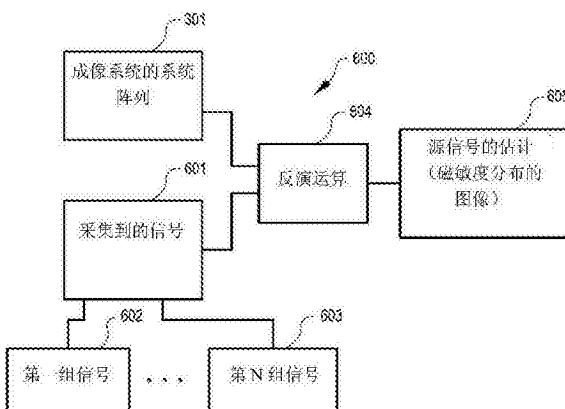
P·史宾斯-梅勒

(54) 发明名称

分子 MRI 中的磁敏感度精确量化

(57) 摘要

提供了一种用于磁共振成像的方法和装置。该方法包括从对象收集能量信号，提供所述对象特征的附加信息，以及根据所述能量信号并根据所述附加信息生成图像，使得所述图像包含所述特征的定量估计的显示，例如对磁敏感度的定量估计。所述附加信息可包括所述对象的预定特征，由所述对象生成的幅值图像，或者从所述图像和成像系统之间的不同相对方向上收集到的磁信号。基于所收集的信号和所述附加信息，通过反演运算生成所述图像。该反演运算使得代价函数最小化，其中所述代价函数是通过对从所收集的信号和所述对象的附加信息提取出的数据进行组合而得到的。另外，所述图像被用于检测包括微出血、造影剂及类似情况的多种诊断特征。



1. 一种用于提供对象的磁共振成像的方法,所述方法包括:
在两个或更多个方向上从所述对象采集磁共振信号;以及
利用在所述两个或更多个方向上采集到的磁共振信号,生成所述对象的磁敏度分布的图像。
2. 如权利要求 1 所述的方法,其中对在所述两个或更多个方向中的一个方向上采集的磁共振信号与在所述两个或更多个方向中的另一个方向上采集的磁共振信号进行组合,以改善所述图像的显示质量,从而能够由其视觉外观对所述对象的属性进行量化。
3. 如权利要求 2 所述的方法,还包括:
把所述对象放置在所述两个或更多个方向中的第一个方向上;
在所述第一个方向上采集第一组磁共振信号;
把所述对象放置在所述两个或更多个方向中的第二个方向上;
在所述第二个方向上采集第二组磁共振信号。
4. 如权利要求 2 所述的方法,还包括存储所述磁共振信号。
5. 如权利要求 2 所述的方法,还包括:
把所述磁共振成像装置放置在所述两个或更多个方向中的第一个方向上;
在所述第一个方向上采集第一组磁共振信号;
把所述磁共振成像装置放置在所述两个或更多个方向中的第二个方向上;
在所述第二个方向上采集第二组磁共振信号。
6. 一种用于采集磁共振信号的系统,该系统使用了用来提供对象的磁共振成像的磁共振成像装置,所述系统包括:
用于把所述对象和极化场之间的相对方向从第一个方向改变到第二个方向的装置;
用于在所述第一个方向上从所述对象采集第一组磁共振信号、并在所述第二个方向上从所述对象采集第二组磁共振信号的装置;以及
用于通过对所述第一组磁共振信号和所述第二组磁共振信号进行组合生成所述对象的量化磁敏度图像的装置。
7. 如权利要求 6 所述的系统,其中通过重新放置所述对象来改变所述相对方向。
8. 如权利要求 6 所述的系统,其中通过重新放置所述磁共振成像装置来改变所述相对方向。

分子 MRI 中的磁敏感度精确量化

[0001] 关于联邦资助研发的声明

[0002] 本发明在政府支持下完成,由国家卫生研究所颁发的授权号为 R01HL062994。政府对本发明享有某些权利。

技术领域

[0003] 本发明总体上涉及对图像数据的分析,更具体地说,涉及从图像数据中提取出在图像数据中表现出的对象属性。

[0004] 相关申请的交叉引用

[0005] 本专利申请要求美国临时专利申请号 61/125752、美国临时专利申请号 61/125709、美国临时专利申请号 61/125710、美国临时专利申请号 61/125713、美国临时专利申请号 61/125727 和美国临时专利申请号 61/125704 的优先权,这些临时专利申请均于 2008 年 4 月 28 日提交。这些临时专利申请中的每一个均针对其描述的全部内容无一例外地在此通过引用而并入。

[0006] 本专利申请还涉及下述公开出版物:

[0007] 1、de Rochefort L 等人(2009 年),*In vivo quantification of contrast agent concentration using the induced magnetic field for time-resolved arterial input function measurement with MRI*. *Med Phys.* 2008 Dec; 25(12):5328-39。

[0008] 2、Liu T 等人(2009 年),*Calculation of susceptibility through multiple orientation sampling(COSMOS):a method for conditioning the inverse problem from measured magnetic field map to susceptibility source image in MRI*. *Magn Reson Med.* 2009 Jan; 61(1):196-204。

[0009] 3、de Rochefort L 等人(2008 年),*Quantitative MR susceptibility mapping using piece wise constant regularized inversion of the magnetic field*. *Magn Reson Med.* 2008 Oct; 60(4):1003-9。

[0010] 4、Spincemaille P 等人(2008 年),*Kalman filtering for real-time navigator processing*. *Magn Reson Med.* 2008 Jul; 60(1):158-68。

[0011] 这些公开文献中的每一个均针对其描述的全部内容无一例外地在此通过引用而整体并入。

背景技术

[0012] 磁共振成像(MRI)由于其没有致电离辐射、对深层组织的良好灵敏度、丰富的组织对比度以及高分辨率性能,为从人类到老鼠的不同器官系统的解剖学和功能性成像提供了许多优点。MRI 非常适用于细胞和亚细胞水平的成像事件。

[0013] 用成像回波时间和旋磁常数来划分的相位是生物标记的局部磁场。该局部磁场是偶极场核与生物标记磁化分布的卷积。从场到源的反演定量地确定了针对给定磁性生物标记的磁化分布或密度度。

[0014] 分子成像是快速兴起的生物医学研究学科,其包括使用标靶报告制剂或可激活的报告制剂来感测特定的分子标靶、细胞过程或特定途径。量化对于生物学过程的测量和表征是必不可少的。尽管 MRI 是用于分子成像的一个重要工具,但由于在检测到的 MR 信号强度与磁性生物标记之间的复杂关系,目前在分子 MRI 中基于弛豫的量化还是存在问题的。

[0015] 分子成像涉及利用内生或外生生物标记在分子和细胞水平上对生物过程进行体内可视化和测量。生物标记或造影剂的量化对于进行分子成像以预测疾病并测评治疗效果是必不可少的。MRI 是用于分子成像的一种非常有用的手段,因为它并不利用致电离辐射,而且提供了不受限的穿透深度和高空间分辨率。但是,目前在分子 MRI 中基于弛豫测量的磁性标记量化众所周知是存在问题的:1) 需要一个标度来进行绝对量化,并且 2) 当在分子成像中造影剂结合到细胞和分子上时,对于弛豫 (T_1 和 T_2) 能够在空间上均匀获得自由水的假设不成立。在 MRI 中利用负磁化系数弛豫 T_{2*} 对比或偏共振现象对造影剂进行可视化的其他方法没有表明能够实现量化。

[0016] 量化对用于研究健康和疾病状态下的生物化学反应、生物分子途径和生物学过程的实验方法来说是必不可少的。对分子 / 细胞事件进行量化的重要性对于分子成像而言怎么强调都不过分。例如,使用纳米颗粒作为诊断和治疗制剂的载体要求精确计量在患病组织处积累的纳米颗粒,以做出诊断判断并估计治疗剂量。测量标靶位置处的药物剂量对于监控治疗过程是非常重要的。对患病组织处的干细胞的计量在优化细胞治疗方案时将是必不可少的。通过成像进行体内生物化学研究的目标使得量化分子事件成为必要。必须设定量化精度和可再现性,以对分子 MRI 方法进行标准化和交叉验证。目前为止还没有有效的工具来对分子 / 细胞事件进行量化。分子 MRI 研究还仅仅是定性的或不完全量化的。目前用在 MRI 中的信号变化估计,如在检测用 SPIO 加标记或作为标靶的细胞时的低信号 (hypointensity),没有提供绝对量化,可能高度依赖于成像参数、脉冲序列和场强。磁性标记的绝对量化将使得纵向研究以及相互和内部扫描分析成为可能,这些研究和分析对于基于分子成像的诊断方法和治疗方法来说是非常重要的。

[0017] 一个特别的例子是开发靶向癌灶疗法,其目标是杀死肿瘤而不损伤健康组织。在人体系统中许多可能的药物相互作用使得很难提高所需的位置特异性,而且对药物的生物学分布进行非侵入式定量测定将是引领癌灶靶向技术发展的非常有用的工具。近来已经开发出了用 SPIO 承载的多功能聚合胶团和用于癌灶靶向输送的阿霉素。现有的 MRI 技术允许对 SPIO 进行可视化,但不能对 SPIO 进行量化。

[0018] 另一个例子是开发对基因表达的非侵入式 MRI。使用光学或放射性报告制剂对基因表达进行体内检测在监测细胞运输 (cell trafficking)、基因置换疗法、蛋白间相互作用、神经原塑造和胚胎发育方面展现出良好的前景;但是,克服组织的不透明问题以及分辨率限制仍然是一项关键性的挑战。已经开发出了生成造影剂的 MRI 报告制剂,提供了高分辨率深度组织体内成像和解剖校正。现有的 MRI 技术允许良好的可视化,但由于对弛豫而言自由水受限,因而不能对基因表达的造影剂精确定量。

[0019] 为了研究生物医学应用,已经使用了超导量子干涉装置 (SQUID) 和 MRI 信号相位来研究生物材料的磁敏度测量。评价对象的磁敏度的基本方法是用已知的原始磁场来对对象进行极化,并测量与极化后的对象的磁化相关的场。麦克斯韦方程决定了被测的场与对象磁化之间的关系。多个对象的场根据重叠原理线性叠加到一起。生物材料和实际浓度下

的造影剂的容积磁敏度远小于 1 ($<<100\text{ppm}$)，因此它们的相互极化效应可以忽略。

[0020] 在分子 MRI 中利用传统的弛豫磁敏对比机制来进行量化是存在困难的。例如，使用超导检测线圈，超导量子干涉装置 (SQUID) 能够检测出通过原始场被磁化的对象的磁场的微小磁通。假设该对象由均匀磁敏度分布的区域组成，通过数值计算得到的几何形状参数将局部磁敏度与 SQUID 线圈磁通相关，这样可以通过对一组线性方程进行反演来估值。并且还已经提出通过利用多个 SQUID 线圈的合成，以类似于在脑磁描记法 (MEG) 中使用的反演的方式重建三维磁敏度分布。由于有限大小的 SQUID 线圈必须被放置在人体外部，磁通检测器的数目是受到限制的，反演重建的效果不好，而且在 MEG 中表现出的对静态磁敏度进行测绘的空间分辨率非常差。很差的空间分辨率 (约 1cm) 使得很难在分子成像中分辨出磁性生物标记分布。另外，这种技术并不是能够广泛获得的，因此其临床可应用性有限。

[0021] MRI 信号相位与磁场和回波时间的乘积成正比。因此，MRI 中的每个体素都和一个独立的 SQUID 线圈类似，可以检测与通过 MR 扫描仪的 B_0 极化的磁敏材料的磁化相关的局部磁场。由于对于磁场检测有许多体素可用，MRI 可以作为检测磁敏度的一种高效的方法。

[0022] 静态相散区域理论假定一个体素包含许多相同的磁敏颗粒和背景材料，该理论可用于根据信号幅值时变来估计磁敏度。这种假定在实践中的应用仍需要加以研究。此外，可能并不是在每个位置处都能测得信号，例如在由于磁敏度强烈变化或水密度低而造成的信号空白区域附近。

[0023] 近来，通过把观测到的信号缺失解释为是由于铁沉积物的局部磁场的体素内相散效应而造成的，经 T_{2*} 加权的 MRI 中的暗区已经被用于识别铁的存在。这种低信号与体素的大小和方向有关，可能受到其它信号缺失的干扰，导致对铁沉积物的不精确的可视化和不充分的量化。

[0024] 已主要针对包括神经退化（帕金森症、阿尔茨海默症、亨丁顿舞蹈症及多发性硬化）、铁过载紊乱、慢性出血、脑梗塞、或者造成出血和微出血的其它病因的多种脑部疾病对脑铁进行了研究。大脑中局部的铁主要是以铁蛋白及其降解产物血铁质的形式存在的。铁蛋白是大的球状蛋白外壳 (直径约 12nm)，包裹在水合氧化铁的晶核外部。在一个铁蛋白的 8nm 直径的腔体内可以存储差不多 4500 个铁离子 (Fe^{3+})。血铁质似乎与铁过载紊乱和出血有关。

发明内容

[0025] 本发明提供了一种用于根据从对象收集的能量信号提供图像的装置和方法。所收集的能量信号包括复信号，该复信号具有用于确定对象的特定特征的相位和幅值信息。所述对象的图像是根据与成像方法相关的能量信号以及根据对象特征的附加信号而生成的，从而使所述图像包含了对所述特征的定量估计的显示。所述图像被用于提取所述特征的定量信息，或者用于生成在计算机辅助诊断中使用的信息。

[0026] 在本发明的一个实施例中，利用所收集的复信号生成中间数据。这些中间数据是根据指示局部磁场的相位数据生成的，并与所述附加信息相结合以生成所述对象的图像。所述中间数据包括根据局部磁场所确定的相位图像。

[0027] 在一个实施例中，所述成像方法是磁共振成像，所述复信号是核磁共振过程中的磁共振信号。所述特征是所述对象的磁敏度分布，其具有空间关系。在另一个实施例中，所

述成像方法是超声波成像，所述复信号是超声波。在再一个实施例中，所述成像方法是致电离辐射成像，如 X 光成像、计算机断层扫描 (CT)、正电子发射断层扫描 (PET) 或单光子发射计算机断层扫描 (SPECT)，其中 X 射线的波动性被用于对象成像。

[0028] 在磁共振系统中，基于描述场信号和源信号之间的关系的反演运算来提供磁源磁共振成像。根据本发明，反演运算的一个条件基于所述对象的附加信息或者通过磁共振信号与所述附加信息的结合而得以改善。对象的图像利用磁共振信号和所述反演运算而生成，其中所述图像显示出了对所述对象的磁敏度分布的定量分析。

[0029] 本发明最好通过存储在一个或多个计算机可读介质中的、用于向一个或多个数字处理器下达指令的计算机可执行代码来实现。但本发明也可以通过专用硬件或者通过计算机可执行代码与专用硬件的结合来实现。另外，图像可以被处理成以最适合于专家目测诊断的形式呈现。作为替代，图像也可以被呈现给执行计算机代码的计算机，以提供自动的图像诊断。

[0030] 在一些实施例中，提供了一个或多个计算机可读介质，用于存储向一个或多个数字处理器下达指令以提供磁源磁共振成像的计算机可执行代码。根据这些实施例，所述计算机可执行代码包括用于收集由对象发射的磁共振信号的指令，以及用于根据所述磁共振信号和描述场信号与源信号之间的关系的附加信息来生成图像的指令。

[0031] 在另一些实施例中，所述计算机可执行代码还提供了用于存储磁共振信号、接收用户输入、显示图像的指令。本发明还提供了用于独立于所述磁共振信号来确定附加信息的指令。所述附加信息可根据用户输入或者根据磁共振信号来确定。所述图像经由计算机网络被进一步传输。

[0032] 在这里详细描述的本发明的几个实施例中，所述附加信息由多个可选的源来提供。在一个实施例中，所述附加信息包括对象的预定特征。在另一实施例中，所述附加信息包括由对象生成的幅值图像。在第三个实施例中，所收集的信号包含第一组成像信号，而所述附加信息包含第二组成像信号。在本实施例的一种实现方式中，第一组和第二组图像从对象的不同方向上获得。

[0033] 在利用对象的预定特征生成图像的实施例中，图像是通过在数字处理器上根据迭代算法使代价函数最小化而生成的。所述迭代算法是基于共轭梯度法、对偶坐标上升法、交叉熵法和基于同伦延拓的方法中的一种。所述代价函数是基于磁共振信号和预定特征所建立的贝叶斯公式，至少包括基于磁共振信号的第一项和基于预定特征的第二项。

[0034] 所述第一项指示了所收集的磁共振信号与磁共振信号估计之间的差。磁共振信号估计包括一个核函数与磁敏度分布的定量估计的卷积。另外，所述第一项包括一个对应于噪声信号的加权因子。在一个实施例中，所述噪声信号是从磁共振信号中提取出来的，并计算该噪声信号的协方差。所述加权因子是基于所述噪声信号的协方差所确定的噪声信号的协方差矩阵。作为替代，所述第一项也可包括 1-2 范数差分。

[0035] 所述第二项对磁敏度不变的区域内的磁敏度值进行正则化，或者对磁敏度变化的区域内的磁敏度值进行正则化。所述第二项还可另外包括至少两项：一项对磁敏度不变的区域内的磁敏度值进行正则化，另一项对磁敏度变化的区域内的磁敏度值进行正则化。在另一实施例中，表示所述预定特征的所述第二项包括 1-2 范数、1-1 范数、1-1.1 范数、 L_p 范数和小波运算中之一。所述第二项可包括线性正则项和非线性正则项中的至少一个。所述

第二项还可包括线性算子和换算因子中的至少一个。作为替代，所述第二项表明磁敏度分布的至少一个边界条件，或者与磁敏度分布的先验概率有关。

[0036] 在一些实施例中，所述代价函数包括下列项：

$$[0037] \|W(CX - \delta)\|_2^2 + \alpha^2 \|W_0 X\|_2^2 + \beta^2 \|W_1 G X\|_2^2,$$

[0038] 其中 C 是通过卷积核函数离散化得到的卷积矩阵，X 是对象的图像， δ 表示根据磁共振信号获得的归一化局部磁场，W、 W_0 和 W_1 是加权矩阵， α 和 β 是正则化参数，G 是梯度算子，而 $\|\cdot\|_2$ 是一个 1-2 范数算子。作为替代，所述代价函数包括下列项：

$$[0039] \|w(r)(\delta b(r) - d(r) \otimes \chi(r))\|_2^2 + \alpha \|S[\chi(r)]\|_p + \beta \|G[\chi(r)]/G[I(r)]\|_p$$

[0040] 其中 w(r) 是权重， δ 表示根据磁共振信号获得的归一化局部磁场， α 和 β 是正则化参数，其中 S[] 是由幅值 T2* 图像 I(r) 所定义的分区算子，G[] 是梯度算子，而 $\|\cdot\|_p$ 是一个 Lp 范数算子。另外作为替代，所述代价函数还可以包括下列项：

$$[0041] \|w(r)(\delta b(r) - d(r) \otimes \chi(r))\|_2^2 + \alpha \|S[\chi(r)]\|_p + \beta \|g[\chi(r)]/\chi_m - g[I(r)]/I_m\|_p$$

[0042] 其中 w(r) 是权重， δ 表示由磁共振信号获得的归一化局部磁场， α 和 β 是正则化参数，其中 S[] 是由幅值 T2* 图像 I(r) 所定义的分区算子，G[] 是梯度算子，而 $\|\cdot\|_p$ 是一个 Lp 范数算子。

[0043] 在上述方程中， W_0 包含磁敏度分布的先验信息。该先验信息是由所述对象的幅值图像获得的，包括由该幅值图像获得的梯度信息。

[0044] 在利用幅值图像生成对象图像的实施例中，幅值图像被用于利用分区算法确定所述对象的某些预定特征。在一个实施例中，本发明包括基于所述信号生成所述对象的幅值图像，将该幅值图像分成一个或多个图像区域，并根据磁共振信号和分区后的幅值图像生成所述对象的图像。所述对象的图像具有一个或多个图像区域，其对应于分区后的幅值图像的那些图像区域。在另一实施例中，本发明包括将所述幅值图像分成不重叠的分区区域。每个分区区域具有大体一致的特征。反演运算和磁共振信号随后根据分区后的幅值图像进行划分。基于划分后的反演运算和划分后的磁共振信号生成所述图像的一个或多个部分。所述图像的所述一个或多个部分对应于所述幅值图像的所述一个或多个分区区域，并被组合到所述图像中。

[0045] 在利用第一和第二组成像信号来生成图像的实施例中，在两个或更多个方向上收集所述信号。在一个实施例中，从所述一个或多个方向中的一个方向上收集到的磁共振信号与从所述一个或多个方向中的另一个方向上收集到的磁共振信号相组合，从而改善了所述图像的视觉效果，这使得所述对象的属性能够通过其视觉外观而得以量化。在另一实施例中，该方法还包括将所述对象放置在所述两个或更多个方向中的第一个方向上，在所述第一个方向上收集第一组磁共振信号，将所述对象放置在所述两个或更多个方向中的第二个方向上，在所述第二个方向上收集第二组磁共振信号。

[0046] 本发明还提供了用于收集磁共振信号的系统，该系统使用了用于提供对象的磁源磁共振成像的磁共振成像装置。在所述第三个实施例中，该系统包括用于将所述对象和极化磁场之间的相对方向从第一个方向变到第二个方向的装置，用于在所述第一个方向上从所述对象收集第一组成像信号、并在所述第二个方向上从所述对象收集第二组成像信号的装置。该系统还包括用于通过将所述第二组磁共振信号与所述第一组磁共振信号进行组合

以生成所述对象的量化磁敏度图像的装置。所述相对方向可通过重新放置所述对象或者通过重新放置磁共振成像装置来改变。

[0047] 根据本发明，用于显示磁源磁共振图像的显示装置包括用于显示对象的磁敏度分布图像的显示区，以及用于对所述对象的磁敏度分布图像的量化属性进行可视化的装置。其中所述量化属性是基于从所述对象所收集的磁共振信号和关于磁敏度分布的附加信息。在一个实施例中，所述显示装置包括用于根据所述量化属性对图像进行颜色编码的装置。所述显示装置还可支持用于显示所述对象的另一图像的装置，其中所述另一图像与所述磁敏度分布图像重叠。作为示例，所述另一图像可以是磁共振图像、计算机断层扫描图像或超声图像。该显示装置还可提供用于使所述磁敏度分布图像与所述对象的所述另一图像重合的装置。

[0048] 根据本发明，所生成的图像可用在计算机辅助诊断中。根据几个实施例，本发明提供了用于在图像中检测诊断特征或用于确定诊断特征的定量信息的指令。所述诊断特征包括微出血、血液移动、金属沉积物、钙化沉积物、骨组织、造影剂、与造影剂相结合的治疗剂、与造影剂相结合的诊断剂、化学反应和颗粒稳定性中的至少一种。

[0049] 所述图像可用于基于图像检测化学反应，并确定化学反应的定量信息。另外，可基于最好是通过这里所描述的方法生成的一系列图像来监测化学反应。另外，所述图像也可以临床使用，以监测颗粒稳定性。所述图像可用于检测微量出血或进一步确定微量出血的定量信息。所述图像也可以被用于确定微量出血的时间 (age)。

[0050] 在一些实施例中，所述图像包含血液移动或利用该图像检测到的金属化合物的定量信息。所述图像被用于基于所述定量信息对金属化合物进行量化。所述金属化合物包括铁、铜和锰化合物中的至少一种。

[0051] 在几个实施例中，所述图像包含矿物质的定量信息，所述图像被用于检测矿物质或基于定量信息对矿物质进行量化。所述矿物质包括患者体内的钙化沉积物和骨组织中的至少一种。所述定量信息表明了心血管系统中的钙化沉积物、骨骼数量和骨密度中的至少一种。

[0052] 在几个实施例中，所述图像包含给患者服用的造影剂的定量信息，所述图像被用于检测造影剂的存在或者用于确定造影剂的定量信息。所述造影剂是钆基造影剂、铁基造影剂、锰基造影剂、钡基造影剂、氟碳基造影剂和粘土造影剂中的一种。所述图像还被用于对造影剂的移动进行量化。

[0053] 在一些实施例中，所述图像包含给患者服用的与造影剂相结合的治疗剂的定量信息，所述图像被用于检测治疗剂的存在或者用于确定治疗剂的定量信息。所述治疗剂是细胞治疗剂、抗体、小分子、核酸和基因治疗载体中的一种。

[0054] 在一些实施例中，所述图像包含给患者服用的与造影剂相结合的诊断剂的定量信息，所述图像被用于检测诊断剂的存在或者用于确定诊断剂的定量信息。所述诊断剂是抗体、小分子和核酸中的一种。

[0055] 在另外一些实施例中，所述图像包含了一些不希望有的影响，包括那些由噪声、背景场或化学位移引起的效应。然后根据多项式拟合法、材料填充法和麦克斯韦方程中的一种方法来消除这些不希望有的影响。作为替代，为了消除这些不希望有的影响，使用具有与对象的期望平均磁敏度相近的磁敏度的材料对所述对象进行填充。作为替代，所述材料具

有与水的磁敏度相近的磁敏度。在一些实施例中，通过根据由幅值图像估计出的所述对象的几何形状进行积分计算来消除这些不希望有的影响。在一些实施例中，通过空间滤波从成像信号中消除噪声信号。

[0056] 在一些实施例中，所述不希望有的影响是由化学位移引起的。在代价函数最小化的情况下根据迭代法来确定化学位移分量。根据另一实施例，估计出化学位移信号的初始估计，按照迭代法基于成像信号和化学位移信号的所述初始估计计算出所述对象的空间特性的估计，并生成磁敏度图像和表明该化学信号的掩模图像 (mask image)。作为替代，由所述对象生成磁共振信号，然后利用迭代算法将该磁共振信号分解成化学位移分量和吞食 (eater) 分量。该迭代算法包括赋予分段平滑先验。

[0057] 在另一些实施例中，所述图像根据所述对象的空间特性被颜色编码。然后，经过颜色编码的图像与该对象的另一图像进行组合，以形成合成图像。所述对象的另一图像至少包括计算机断层扫描图像、磁共振图像和超声图像中的一种。另外，经过颜色编码的图像与所述另一图像重合。

[0058] 在至少一种成像方法中，本发明提供了一种用于磁生物标记进行定量测绘的可靠、精确的磁敏成像方法。公开了用于对反演问题进行正则化的三种不同的途径——(1) 利用对于稀疏图像的先验知识，(2) 利用幅值信息，以及 (3) 利用在多个方向上的采样。

[0059] 描述了一种可靠的反演方法，充分利用了 T2* 梯度回波图像数据中的所有信息。相位图像，典型地在 MRI 中为负相位，被用于生成局部磁场测绘图。幅值图像被用于通过生成磁化 / 磁敏度图的正则项来执行反演算法。

[0060] 根据几个实施例，从磁场到磁敏源的反演问题是通过经由数据采集提高逆矩阵的条件、和 / 或通过利用先验知识对逆矩阵的解进行正则化来解决的。用于量化磁敏成像的数据采集是利用了具有足够相位增加的回波时间的梯度回波 T2* 成像。磁场测绘图 $\delta_b(r)$ 是从图像相位推导出来的。图像幅值被用作加权因子或者执行从场到源的反演的正则项。这里的研究所概略描述的反演算法有效地利用了 MRI 中的相位和幅值信息这两者，而迄今为止相位信息被大大地忽略了。量化磁敏成像的精度由图像相位中的噪声水平来确定。对于检测铁的存在，这种量化磁敏成像和 T2* 幅值成像技术一样灵敏，而 T2* 幅值成像技术是 T1、T2 和 T2* 驰豫方法中最灵敏的一种方法，因为 T2* 驰豫比 T1 和 T2 驰豫高得多。

[0061] MRI 相位测量长久以来就非常依赖于具有很高磁场稳定性的现代超导磁体。磁体制造商典型地规定了 B_0 位移 $< 0.1 \text{ ppm/h}$ 。多种扫描仪上的磁场稳定性量度（以频率计） $< 1 \text{ Hz/min}$ 。在这里的研究中，对与使用多回波梯度回波序列 (10/50ms $\Delta TE/TR$) 的场测绘而言，相位误差约为 $8.3 \times 10^{-6} \text{ rad}$ ，远远小于相位噪声（约 $1/\text{SNR} \sim 0.01$ ）。在目前的医学实践中 MRI 相位数据大都被忽略了，但它们可能包含关于疾病的非常有价值的信息。提取出这些信息可以改进患者诊断，而无需增加扫描时间，这保证了将要用于 MRI 相位数据的未来研究成果。为了对造影剂进行高分辨率的成像，T2* 效应可能仅仅间接地代表磁场变化，而来自体素的 MR 信号的相位代表了平均磁场。用回波时间和磁旋常数来划分相位唯一地确定了磁敏源的磁场，而无需任何校准。与信号幅值和驰豫时间之间的复杂关系相比，相位和磁场之间的这种简单关系表现出了重要和高效的量化优势。在 SWI 中所使用的相位掩模是在 T2* 加权图像上增强造影剂的可视性的一个重要的初步努力，但基于经验的掩模也增加了量化难度。近来，相位信息已经被用来在高场强下形成高对比 - 噪声比率的高分辨

率图像；正相位被用于识别钙质的存在。在这里的研究中建议在场反演中利用相位信息，这将会得到精确的磁敏量化。

[0062] 在本发明的一个实施例中，一种装置和方法通过利用 T2* 成像中的幅值和相位信息来对磁生物标记或造影剂的磁化进行测绘，从而对磁生物标记或造影剂进行量化。在 MRI 中，磁化为磁敏度乘以 B0（磁化和磁敏度这两个术语可以互换使用）。磁敏度是材料的一种基本特性，表征了该材料对所施加的磁场的响应。在这里的研究中，在 MRI 中反映的容积磁敏度是浓度乘以一个特定于某种造影剂的常数（摩尔磁敏度 / 摩尔质量）。

[0063] 提供了一种用于磁敏成像的方法，其使用了通常可应用的正则化方法，充分利用了 T2* 梯度回波图像中的所有信息。一般在 MRI 中被忽略的相位图像被用于生成局部磁场测绘图。幅值图像被用于执行反演算法。这里描述的实验显示了对钆和铁造影剂的浓度的精确测绘，表明这种场源反演方法是一种有效的量化方法。

[0064] 具体来说，在第一个实施例中，解决不适定反演问题的方法是利用该解的先验知识的正则化。诸如造影剂的磁生物标记以及铁沉积的分布或其空间梯度可能是稀疏的。用于生成可接受的磁敏度图像的合理解是通过使用例如 L1 范数最小化和迭代凸优化求解提高多个可能解之间的稀疏度而得到的。但是，凸优化求解可能是耗时的。为了把搜索时间缩短到几分钟，引入了小波和可微性，并使用了专用的图形显卡。

[0065] 在第二个实施例中，利用了幅值图像信息来约束磁敏度图像重建，这提高了重建精度和收敛速度，如在 PET、EEG/MEG 和 MRI 中所证明的。例如，简单地假设磁敏度在均匀信号强度的小的局部区域内是恒定的，这大大减少了未知量的数目，使原来的反演问题变成针对每个区域内的磁敏度的超定问题。这种方法与增强 MRI 相反，确定的是对比浓度，以及其它应用中的组织磁敏度。这里将边缘近似性 (edge similarity) 包括到正则化中。磁敏度图像的重建变为使由一个要求与相位图像一致的数据项和一个从幅值图像导出的先验项所构成的代价函数最小化。这类最小化公式提供了将 MRI 相位与幅值信息结合起来以实现量化磁敏成像的有力途径。

[0066] 在第三个实施例中，源自不适定的零锥面相对于 B0 场是固定的。通过使对象相对于 B0 场旋转，零锥面可以被旋转到不同的角度，在原来的零锥面下不能确定的磁化在新的方向上变为可确定的。因此，在多个方向上进行数据采样改善了诸如在计算机断层扫描中的反演问题的条件。这种方法被称为使用多方向采样的磁敏度计算 (COSMOS)。这种方法在对磁敏度进行量化测绘时是可靠和精确的。

[0067] 本发明提供了一种对从磁场到磁敏源的反演问题的有效和高效率的解决方案，并得到了用于对 MRI 中的造影剂进行测绘的可靠、量化和精确的方法。这种量化磁敏成像 (QSI) 方法是用于分子 MRI 的一种重要工具。例如，用作 MRI 标记的氧化铁纳米颗粒被应用在示踪细胞迁移、基因表达、血管新生、细胞凋亡和癌症检测中。QSI 可以对由磁纳米载体向患病组织细胞输送的药物剂量进行测绘和测量。QSI 也可以对磁标记干细胞的初始迁移和归巢 (homing) 浓度进行测绘和测量。这些 QSI 测量法对于优化药物开发和输药的规程以及细胞治疗是非常有价值的。例如，QSI 提供了在注入靶向造影剂之后的时间内对纳米颗粒生物分布的非侵入式和无辐射的估计，这是分子 MRI 的一个重要目标。

[0068] 这里所描述的 QSI 技术具有多种应用，但其中最重要的是医学应用。例如，对诸如血色素沉着和地中海贫血症这样的铁过载疾病很难得到确定性的诊断，一般需要侵入式的

体内组织切片检查。这里所描述的 QSI 技术可以被用于人类心脏和肝脏的成像,以对组织内的铁沉积进行量化,提供了对铁过载疾病的精确估计。在包括帕金森症和阿尔茨海默症的神经退化疾病中也发现了局部铁过载。对绝对铁质量的测绘可允许对神经退化做确定性的评价。QSI 也是一种对患者患神经退化疾病的风险进行早期分析并帮助开发保护患者神经功能的有效疗法的有用工具。QSI 应用的另一个例子是诊断骨病。MRI 已经被用于评价骨密度,以避免侵入式的体内组织切片检查过程和暴露在放射线下,并用于评价骨小梁的构造和功能。骨磁敏成像提供了对骨矿化和骨密度的有效测量手段。

[0069] 本发明的另一个目标是优化数据采集序列。再一个目标是开发用于脑铁测绘的可靠的重建方法。还有一个目标是利用组织校正来验证脑铁测绘。本发明的另一目标是将脑铁测绘应用到对脑部微出血的成像,以评价用华法林治疗的患者发生颅内出血的风险。本申请中所描述的所有研究都是在带有 8 通道头颅线圈的 3T 全身扫描仪上进行的。当然,在阅读本申请的基础上,本领域技术人员可以理解也可采用其它扫描仪。

[0070] 本发明的另一个目标是开发用于对大脑内的铁沉积进行定量成像的非侵入式 MRI 方法,其中使用了求解从局部磁场到磁敏源的反演问题的新颖方法。在科学和临幊上对于研究大脑中的铁都有着很大的兴趣。铁沉积物被认为是对诸如帕金森症和阿尔茨海默症的神经退化紊乱的指示性生物标记。铁沉积也可能由于脑部微出血而造成,其可能和破坏性颅内出血 (ICH) 的风险增加有关,尤其是对于用诸如华法林这样的药物来防止凝血的患者而言。对微出血中铁沉积的定量分析能够识别出患者由于抗凝血剂引起出血并发症的高风险,并通过降低针对患者的抗凝血剂浓度或者不对其进行抗凝血而减少该风险。因此,对大脑内的铁进行定量测绘对于应对各种不同的临床神经紊乱有着很大的临幊应用潜力。

[0071] 这里提供了一种成像方法,用于利用 MRI 扫描仪来生成量化的脑铁测绘,以精确评价脑部微出血。由 MRI 相位图像测得的铁沉积物的局部磁场是偶极场核与铁磁化的卷积,所述铁磁化是铁质量分布乘以铁化合物的磁敏度。大脑中其它物质的磁敏度比铁化合物要弱 10000 倍,使得 MRI 对铁的存在非常敏感。不幸的是,从场到源的反演是一种不肯定问题;直接反演不能得到有意义的磁化测绘,因为在偶极核的零点附近有强烈的噪声传播,在这些位置处不能确定磁化。

[0072] 本发明还包括利用组织校正的铁测绘方法的开发和对脑铁测绘的临幊应用价值的评价,如应用于评价用华法林治疗的患者发生颅内出血 (ICH) 的风险。

[0073] 本发明还包括下述内容:

[0074] 1. 开发数据采集序列。开发了一种快速多梯度回波成像序列,用于对大脑内的局部场进行有效的、高分辨率的测绘。

[0075] 2. 开发用于对大脑内的磁敏源进行测绘的可靠的反演方法。提供了利用非离子化的信号对对象进行成像的正则化方法。特别是利用 T2* 幅值图像来表达可靠的正则化。

[0076] 3. 用于利用组织校正来进行 MRI 脑铁测绘的方法。

[0077] 4. 用于应用 MRI 脑铁测绘来对脑部微出血 (CMB) 进行成像的方法,以通过与一组尚未出现 ICH 症状的用华法林治疗的受检患者进行比较,对用华法林治疗的患者出现 ICH 的风险进行定量评价。

[0078] 在本申请中,假定对于用华法林治疗的患者来说, CMB 铁量与在 T2* 图像上出现 CMB 相比是针对 ICH 强得多的预示。

[0079] 本发明的一个目标是提供一种用于对对象的磁敏度分布进行精确成像，并且对通过非离子化成像方法所获得的图像、尤其是分子 MRI 中的图像进行精确量化的工具。

附图说明

- [0080] 图 1 示出了用于提供患者的磁共振图像的磁共振成像系统；
- [0081] 图 2 示出了在一个图像平面内从患者身体拍摄的磁共振图像；
- [0082] 图 3 示出了如图 1 所示的成像系统的模块图；
- [0083] 图 4 示出了利用在所述成像系统中收集的信号生成所述对象的图像的系统的模块图；
- [0084] 图 5 示出了根据利用对象附加信息的一个实施例，提供对象的磁源磁共振图像的系统图；
- [0085] 图 6 示出了根据利用两组或更多组磁信号的另一个实施例，提供对象的磁源磁共振图像的系统图；
- [0086] 图 7(A) 示出了根据图 5 所示的系统，提供磁源磁共振成像的方法的流程图；
- [0087] 图 7(B) 示出了根据图 5 所示的系统，提供磁源磁共振成像的另一方法的流程图；
- [0088] 图 8 示出了根据图 6 所示的系统，提供磁源磁共振成像的方法的流程图；
- [0089] 图 9(A) 示出了根据一个实施例，利用从两个或更多个方向上所收集的数据提供磁源磁共振成像的系统；
- [0090] 图 9(B) 示出了根据另一实施例，利用从两个或更多个方向上所收集的数据提供磁源磁共振成像的系统；
- [0091] 图 10 示出了根据一个实施例，收集磁信号以提供磁源磁共振成像的方法；
- [0092] 图 11 示出了根据一个实施例，在提供磁源磁共振成像的系统中用于处理磁信号的系统；
- [0093] 图 12 示出了图 11 所示系统的结构图；
- [0094] 图 13 示出了根据一个实施例，提供磁源磁共振成像的计算机系统的图示；
- [0095] 图 14(a) 示出了偶极核在傅立叶域内的零锥面；
- [0096] 图 14(b) 示出了一个磁敏源；
- [0097] 图 14(c) 示出了以 $\text{SNR} = 0$ 推导出的模拟场测绘图；
- [0098] 图 14(d) 示出了通过根据方程 B9 的直接反演所生成的图像；
- [0099] 图 15 示出了通过 Fe-结合水形态的 Fe、结合水 (bound H₂O) 以及主体散态水 (bulk H₂O) 来提高 T₁/T₂ 弛豫，其中所述弛豫的改变不仅与铁的浓度有关还与自由水的浓度有关；
- [0100] 图 16 示出了分散在局部场内的自旋 (即由箭头所示的单色) 相位，其中由于三维像素 (即磁敏造影剂) 内的失相引起的平均信号与体素和体素位置有关；
- [0101] 图 17 示出了三个方向上的矩阵条件数的测绘图，其中 θ_2 为垂直， θ_3 为水平；
- [0102] 图 18(a)-(c) 示出了 (a) 从骨体模得到的梯度回波图像，(b) 收集到的场测绘图像，以及 (c) 对应的磁敏度重建；
- [0103] 图 19(a)-(c) 示出了 (a) 动物组织的幅值图像，(b) 场测绘图像，以及 (c) 对应的磁敏度重建；

[0104] 图 20 示出了 MRI 估计的氧化铁质量相对于根据图 19(a)–(c) 所示图像计算出的置入氧化铁质量的关系；

[0105] 图 21(a)–(c) 示出了 (a) 从小鼠得到的梯度回波图像, (b) 收集到的场测绘图像, 以及 (c) 对应的磁敏度重建；

[0106] 图 22(a)–(c) 示出了使用小角度 COSMOS 的人脑成像, 包括 (a) 幅值图像, (b) 相位图像, 以及 (c) 磁敏度图像；

[0107] 图 23(a)–(e) 示出了 (a) Gd 影像的幅值梯度回波图像, 其中 [Gd] 以 mM 为单位, 以及使用 (b) 11、(c) 总的变化、(d) 12 和 (e) 梯度正则化的 12 所估计的磁敏度分布；

[0108] 图 24(a)–(e) 示出了鼠脑中的磁敏度估计, 包括 (a) 密度 (即幅值) 图像, (b) 场位移测绘图, (c) 使用 12 正则反演所估计的磁敏度分布, (d) 使用 11 正则反演所估计的磁敏度分布, 和 (e) 带有铁染色的近似组织切片；

[0109] 图 25(a)–(d) 示出了海绵状血管瘤中的微出血, 包括 (a) 轴向 T2* 图像, (b) 矢状切面、冠状切面和轴向切面内的局部场测绘图, (c) 轴向 SWI 图像, 和 (d) 轴向磁敏度测绘图；

[0110] 图 26(a)–(c) 在 (a) 中示出了前臂切面的幅值图像 (即一个来自 3D 数据的切片), 在 (b) 中示出了该前臂切面的软组织、骨骼和骨髓的切面, 以及在 (a) 所示切面处测得的场测绘图 (c)；

[0111] 图 26(d) 示出了测得的 $\delta_b(r)$ 相对于根据方程 C5 计算出的 $\sum_p d_p(r)$ 的关系；

[0112] 图 26(e)–(h) 示出了背景几何形状参数, 包括 (e) 常数, 以及包含 (f) x、(g) y 和 (h) z 的线性项；

[0113] 图 26(i)–(l) 示出了对于 (i) 软组织、(j) 骨骼、(k) 骨髓和 (l) 骨髓化学位移的几何形状参数；

[0114] 图 27(a)–(d) 示出了 (a) 显示主动脉轮廓的幅值图像, (b) 主动脉弓三维三角曲面网格, (c) 计算出的与测得的场测绘图一致的主动脉形状因子 (无量纲), 以及 (d) 计算出的以 ppm 为单位的主动脉形状因子。 (a) 示出了用暗的圆圈表示的手动选出的点, 并且在典型的增强幅值图像上显示出了经过内插的主动脉二维轮廓。 (b) 示出了该轮廓随后被用于生成用于形状因子计算的近似的主动脉弓三维三角曲面网格。 (c) 示出了计算出的主动脉形状因子 (无量纲), 它与 (d) 中测得的场测绘图 (以 ppm 为单位) 很好地符合。 B0 场的方向近似为上 – 下方向。从向上的主动脉中的正向位移出发, 观察到空间改变的位移。场的曲率在颈动脉血管附近下降到负值, 并且在位移变得相对均匀的向下的主动脉中再次上升。

[0115] 图 28 示出了 QSI 估计的 [Gd] 时间变化过程；

[0116] 图 29 示出了与 PC 测量一致的流率, 它和图 28 所示的结果相对应。

[0117] 图 30(a)–(d) 示出了 (a) 脑组织的 T2* 幅值图像, (b) 相位 (即场) 测绘图像, (c) SWI 图像, 以及 (d) 磁敏度图像, 其中, 与磁敏度图像 (d) 相比, 通过 T2*(a)、SWI(d) 和相位测绘图 (b) 中的“暗区”高估了铁的存在；

[0118] 图 31(a) 和 (b) 示出了 (a) 标准 SENSE 图像和 (b) ML-SENSE 图像；

[0119] 图 31(c) 和 (d) 示出了 (c) 正则化的 SENSE 图像和 (d) EPIGRAM 图像；

[0120] 图 32(a) 和 (b) 示出了 (a) 运动干扰的图像和 (b) 相应的 POCS 校正后的血管造

影照片；

[0121] 图 33 示出了对波形的卡尔曼滤波, 实时地生成呼吸分量和心脏分量, 其中示出了横隔膜作为参照 (相关 $r^2 = 0.92$) ;

[0122] 图 34 示出了径向三维投影成像中呼吸和心跳的自动导航；

[0123] 图 35(a) 和 (b) 示出了使用 (a) ZIP 和 (b) KC 的自动导航, 其中 KC 中的叠像伪影在 ZIP 中显著减少；

[0124] 图 36(a)–(c) 示出了轨道导航回波, 包括 (a) k 空间内的导航轨道, (b) 对于扫描期间的 2 次旋转的幅值记录, 其中水平轴是时间, 垂直轴是方位角, 旋转角度是剖面位移, 以及 (c) 对于扫描期间的两次位移的相位记录；

[0125] 图 37(a) 示出了密度可变的三维堆状螺旋形轨迹；

[0126] 图 37(b) 和 (c) 示出了 (b) 显示正常血管造影照片的示例 MRA, 以及 (c) 显示病态的血管造影照片的示例 MRA；

[0127] 图 38 示出了三维多回波梯度回波序列, 在所有梯度上都具有流补偿, 并具有完整回波采样；

[0128] 图 39 示出了 Cramer-Rao 界 (CRB)；

[0129] 图 40 示出了对患者进行 5 分钟三维 GRE 成像中的运动伪影；

[0130] 图 41 示出了轨道导航多回波序列；

[0131] 图 42 示出了对于 3 个回波且降低因数 $R = 3$ 的回波平行成像, 其中实线代表所获得的视图；

[0132] 图 43 示出了多回波螺旋梯度回波脉冲序列；

[0133] 图 44 示出了估计的磁敏度与已知磁敏度之间的回归斜率相对于正则化参数强度的关系；

[0134] 图 45(a)–(d) 示出了从三维数据容积得到的冠状切面, 包括 (a) T2* 幅值图像, (b) 相位图像, (c) SWI 图像, 以及 (d) 磁敏度图像, 其中与磁敏度图像相比, 通过 T2*、SWI 和相位图像中的“暗区”高估了铁的存在；

[0135] 图 46(a)–(c) 示出了 (a) 在一个对象上获得的横隔膜运动的柱状图, 以及对应的 2 容积 SMV 采集方案, 包括 (b) 容积 A(LM, LAD) 和 (c) 容积 B(RCA)；

[0136] 图 47(a)–(c) 示出了 (a) ECG 视图排序的图表, (b) 无 ECG 视图排序的胸部 MRA 图像, 以及 (c) 具有 ECG 视图排序的胸部 MRA 图像；

[0137] 图 48(a) 示出了通过流式细胞计数 FL-2 得到的结果, 表明用 264scTCR-PE 多聚体对载有 p53 的 T2 细胞 ($p53(+):264TCR$) 进行染色, 与空载未染色的细胞 (背景) 和负对照——即用该多聚体染色的空载 T2 细胞 ($p53(-):264TCR$) 和用非特异性 Mart1TCR-PE 多聚体染色的载有 p53 的 T2 细胞 ($p53(+):Mart1TCR$) 相比, 具有大 100–200 倍的荧光染色；

[0138] 图 48(b) 示出了 MRI 结果, 表明当用 264scTCR-SPI050 处理时, 载有 p53 的 T2 细胞中的铁聚集与负对照和背景相比超出的量 >50%；

[0139] 图 49(a) 和 (b) 示出了为监测心跳和呼吸运动而加到多回波脉冲序列上的自动导航采集, 包括 (a) k 空间中心采集和 (b) k 线投影采集；

[0140] 图 50(a)–(c) 示出了用于运动触发的数据采样的示意图, 包括 (a) 分解成用于 ECG 触发检测的心跳波形和用于呼吸门控的呼吸波形的自动导航运动波形, (b) 使用 ECG 引导

的视图排序的单个容积采集方法,以及(c)具有在舒张中期获取的前容积“a”和在心动周期的静息期间获取的后容积“p”的双容积采集方法;

[0141] 图 51(a)-(d) 示出了对钆溶液进行的体模实验。在 ROI 中以百分比显示了原料制备的稀释:(a)示出了 MRI 信号幅值图像对应于加权矩阵 W ;(b)示出了根据相位重建的场测绘图;(c)示出了用于在特定区域内赋予零磁敏感度的加权矩阵 W_0 ;(d)示出了从 MR 幅值图像的梯度提取出的加权矩阵 W_1x ,并作为赋予与 MR 幅值图像类似的边缘的加权矩阵的一个例子;

[0142] 图 52 示出了用表 1 和图 44 所示的五种正则化方法获得的解。中间一行是用匹配噪声参数获得的。为了显示在各种情况下正则化的影响,过正则化和次正则化的解分别针对比匹配噪声参数高 10 倍和比匹配噪声参数低 10 倍的参数绘出。

[0143] 图 53 示出了在幅值图像 (a、d 和 g)、SWI 图像 (b、e 和 h) 和磁敏感度测绘图 (c、f 和 i) 之间针对检测到的特征的比较。在磁敏感度测绘图 (c) 上显示出了脑灰质 / 脑白质对比,其中能够很容易地识别出中间的沟回,而这在标准幅值图像 (a) 或 SWI (b) 上是看不到的。如磁敏感度测绘图 (f) 上所示的脑室是顺磁性的。它们在 SWI (e) 上显示为较暗的区域。在侧脑室中检测到反磁性物质(表明脉络丛的钙化)(i),而信号空白出现在幅值图像和 SWI 图像 (g 和 h) 中。

[0144] 图 54 示出了用于体外实验的由刚性支架上的 18 个瓶组成的结构设置,包括 (a)所述结构设置的冠状切面视图(贯穿所述瓶的横切),其中对于水的 SNR 约为 60;(b)一个瓶内溶液的三维可视化和表面网格,显示出其任意几何形状;以及 (c) 测得的以 ppm 为单位的场位移,其限定到所述网格,表明了实验 II.1(Gd) 和对比实验之间的场位移,其中仅绘出了显著值;

[0145] 图 55(a)-(c) 示出了针对实验 II.1、II.2 和 II.3 的瓶分布。 W 表示水,数字对应于以 mmol/L 为单位的造影剂浓度。实验 II.1 和 II.2 是用 Gd-DTPA(钆喷葡胺造影剂,Berlex 实验室制造)进行的,而实验 II.3 是用超顺磁氧化铁(菲立磁造影剂,Berlex 实验室制造)进行的。造影剂浓度的精度为 $\pm 1\%$ 。(d)-(f) 示出了相应的使用表面计算法重建的磁敏感度测绘图;

[0146] 图 56(a) 示出了测得的场位移相对于拟合的场位移的关系,表现出良好的一致性(R20.997);

[0147] 图 56(b) 示出了作为 Gd 浓度的函数的以 ppm 为单位的测得的磁敏感度值,得到 $325.9 \pm 2.2 \text{ ppm L/mol}$ (R20.999) 的摩尔磁敏感度;

[0148] 图 57(a) 示出了在第一个位置处扫描的对象;

[0149] 图 57(b) 示出了围绕 x 轴旋转的对象,在第二个方向之下重复扫描过程。旋转扫描过程重复进行,直至达到所要求的旋转数。本图中没有示出后面的旋转;

[0150] 图 57(c) 示出了傅立叶域内的偶极响应核(相对于对象固定)具有位于一对锥面上的零点(绿色对对应于第一次采样,蓝色对对应于第二次采样)。这些零点的存在使得反演对于噪声特别敏感,需要尽可能避免出现零点。在两个方向上的采样是不够的,因为这两对锥面仍将是互截的,导致多行共有的零点。从适当的第三个角度的采样将在偶极核中消除原点外的所有共有零点,原点仅仅是限定了一个恒定的偏移量,而不会改变图像中组织之间的相对磁敏感度差;

[0151] 图 58(a)–(d) 示出了磁敏度反演的数值仿真, 包括 (a) 真实磁敏度分布, (b) 用噪声模拟得到的 $\delta_B(\vec{r})$, (c) 用直接傅立叶域划分从一个方向重建的磁敏度测绘图, 以及 (d) 从三个方向重建的磁敏度测绘图; 并且

[0152] 图 59(a)–(d) 示出了 Gd 水体模实验, 包括 (a) Gd 水体模的梯度回波图像的幅值, (b) Gd 水体模的 $\delta_B(\vec{r})$, 其中在背景空气区域和玻璃壁 (用箭头表示) 上均可看到强的噪声, (c) 从三个方向重建的磁敏度测绘图, 以及 (d) 显示估计出的磁敏度相对于期望磁敏度之间的关系的图表;

[0153] 图 60 示出了该数值体模实验的图表和图像, 其中 (a) 和 (b) 示出了针对 12 和 11 范数正则化反演的 L 曲线; (c) 和 (d) 示出了针对 12 和 11 范数正则化反演的斜率相对于正则化参数的关系, (e) 示出了针对多个正则化参数的真实图像、场测绘图和重建的图像。最佳的正则化参数 (该参数被选择用来使残差匹配于噪声方差) 用黑色方框来表示。 (a)–(d) 中箭头后面的数字表示在沿该曲线的每个点处的正则化参数。

[0154] 图 61 示出了 (a) 表明磁敏度的积分相对于针对 11 和 12 范数正则化反演技术的圆点大小的关系的曲线, (b) 场位移测绘图, (c) 和 (d) 使用 12 和 11 范数正则化技术所生成的最大密度投影图像。该最大密度投影被用于可视化, 因为打印点并非恰好落在一个平面上。磁场方向是在水平显示的方向上。

[0155] 图 62 示出了针对采用三个回波的添加 Gd 的试管体模的结果: (a) 估计的磁敏度相对于真实磁敏度的关系图表; (b) 第一个回波, 示出了体模构造; (c) 磁场不均匀性测绘图; (d) 12 正则化反演结果 ($\lambda = 10^{-28}$); (e) 11 正则化反演结果 ($\lambda = 10^{-22}$)。磁场方向是在垂直显示的方向上。

[0156] 图 63 示出了根据一个实施例针对 11 正则化求解的 sudo 程序代码。

[0157] 图 64 示出了弯曲管的几何模型和用于确认有效性的形状参数估计, 其中 (a) 示出了弯曲管的密度图像, 管子直的段与 B0 对齐; (b) 示出了用于依照二维轮廓进行形状参数计算的三维三角曲面网格; (c) 示出了计算出得与测得的场测绘图 (d, 以 ppm 为单位) 良好符合的管内形状参数 (无量纲)。从管子直的段的正向位移出发, 观察到空间变化的位移。磁场的曲率在弯曲的中段下降到负值。

[0158] 图 65 示出了体外实验的结果。(a) 示出了针对 3cc/s 注入率实验、相关信号增强为 E 测得的磁敏度 [Gd] 的时间变化过程。在由于试管内的扩散引起的快速指数增长之后, 对于 [Gd] 达到稳定期。当 Gd 注入用水冲洗时, 出现指数 [Gd] 衰减。(b) 示出了测量信号增强 E 稳定值作为针对不同实验注入的 [Gd] 的函数。计算出的理论稳态信号强度曲线 (SS) 是针对带有横向驰豫 (SS 信号) 和不带横向驰豫 (SS 信号, 无 T2)、以及对于低剂量假定的线性模型 (SS 信号, 线性) 的规定角度 (30°) 而绘制的。(c) 示出了对于多个注入率在稳定值处获得的浓度概况, 其中磁敏度和信号增强分析使用了线性和非线性的模型。误差线代表磁敏度测量的置信区间为 95%。

[0159] 图 66 示出了体外实验的场测绘图变化过程。原始场 B0 的方向是在上 - 下方向上。(a)–(f) 示出了从一位 50 岁的女性患者获得的 MR 幅值图像, (g)–(l) 示出了对应的场测绘图。数字表示从注入开始后的时间, 以秒为单位。从 (a) 和 (g) 的强化前 (pre-contrast) 条件出发, 在 (b) 和 (c) 中观察到由于高浓度的 CA 流经上腔静脉而引起的信号下降 (T2* 效

应),与之相关的是一个大的感生磁场,在 (h) 和 (i) 用箭头标示出典型的偶极图样。随后在肝部观察到由于 CA 流入到在 (i) 中用箭头标示出的上方右心室而引起的磁场变化。在 (j) 中心室血液增强。由于左心室和主动脉开始增强 (d), 场测绘图变得更加均匀 (j), 表明 CA 流经肺部具有限制作用。信号幅值在 (d) 和 (e) 中在数量上保持相同, 同时在主动脉中观察到磁场具有平滑的空间变化, 在由于 CA 从该容积流出而在 (l) 中再次减少之前, 其在 (k) 中幅值增大。

[0160] 图 67 示出了在首次通过期间的有代表性的 AIF, 以及相关的信号增强 E。用 QSI 技术和扩散模型获得的 AIF 以及假定无限圆柱模型的情况下获得的 AIF 严格地遵从相同的趋势。每次浓度测量以其 95% 的置信区间绘出。在丸剂推注后得到小幅的增加 (5 至 10 秒), 在这种情况下形状参数没有精确地模拟通过置信区间内的增加而表示的场位移。在丸剂到达主动脉后 (约 12 秒), 该位移由单个的形状模型良好地表示, 允许在由 QSI 导出的浓度曲线上良好地描绘第一次和第二次通过。信号增强显示 [Gd] 饱和 (以 QSI 测量)。忽略飞行时间效应, 在这种情况下信号增强应当是稳态信号模型下的六倍。这表明该信号增强在这里不能被用于对浓度进行绝对和精确的估计, 反之, 基于相位的方法对第一次通过的表示要明显得多。

[0161] 图 68 示出了 QSI 流量测量:(a) 示出了 QSI (Q_{QSI}) 和 PC (Q_{PC}) 流量测量 (十字星) 之间的线性回归, 以及无限圆柱模型 (圆圈) 和 Q_{PC} 之间的线性回归。QSI 和 PC 流量表现出良好的相关性, 具有接近 1 的线性回归系数, 而圆柱模型具有略小一点儿的相关系数和 23% 的高估流量;(b) 示出了比较 PC 与 QSI 的 Bland-Alman 图。相符程度为 $1.3 \pm 9.8 \text{ ml/心跳}$ 。

[0162] 图 69 示出了对于透视自门控 CINE SSFP 序列的脉冲序列图, 其中每个段 (对应于一个心动时相) 是使用改进 PAWS 门控算法单独门控的, 该算法利用了每个段的最后一个 k 空间中心信号, 并对于每个 TR 连续地执行卡尔曼滤波。

[0163] 图 70 示出了以 0.2Hz 频率并加入高斯噪声 ($\sigma = 0.1$) 模拟得到的正弦波形 (采样率为 200Hz)。测量噪声协方差矩阵 R 最初取值为连续采样之间所有差值的方差的一半 (参见正文)。Q 取为具有相同元素 ($Q_{11} = Q_{12}$) 的对角矩阵。(a) 示出了具有最优 Q 值、即最小 RMSE 的等速模型的信号。(b) 示出了当模型噪声协方差 Q 过大时的信号, 在测量中给予了过多的信赖。(c) 示出了当模型噪声协方差 Q 过小时的信号, 在与原始波形存在大的偏差的代价之下出现过多的平滑。

[0164] 图 71 示出了以 0.2Hz 频率并加入高斯噪声 ($\sigma = 0.1$) 模拟得到的正弦波形 (采样率为 200Hz)。(a) 示出了卡尔曼滤波器输出相对于原始正弦波形的 RMSE, 作为比率 Q/R 的函数。点 a、b 和 c 对应于图 70 中的各个子图。(b) 示出了 Q_{11} (由 a 中的最小值限定) 的最优值作为 R 的函数的图示。(c) 示出了相对于输入波形的原始正弦信号及其卡尔曼滤波器输出的 RMSE, 作为 SNR 的函数 - 这里定义为 $1/\sigma$ 。

[0165] 图 72 示出了周期运动模型 (模型频率固定保持在 0.2Hz) 的表现, 其中 (a) 示出了频率为 0.2Hz 的正弦波形, 其中由于该模型精确地对应于该波形, 实现了低误差; (b) 示出了削平后的正弦波形 (参见正文), 其中最优 Q 值更高; 以及 (c) 示出了瞬时频率从 0.2Hz 线性变化到 0.3Hz 的尖锐正弦波形。

[0166] 图 73 示出了当模型不再精确地描述运动时周期运动模型 (模型频率固定保持在

0.2Hz) 的表现,其中 (a) 示出了频率发生突然跳变(从 0.2Hz 跳变到 0.3Hz);(b) 示出了在 t = 5s 处幅值发生突然跳变(从 1.0 跳变到 0.5[a. u.]);以及 (c) 示出了从 t = 5s 开始幅值线性下降(从 1.0 下降到 0.2[a. u.])。在所有这些情况下,卡尔曼滤波器输出相对于原始运动波形具有低的 RMSE。

[0167] 图 74 示出了对由叠加到低频率分量上的高频率正弦波形(幅值为 0.2 – 频率为 1.2Hz)构成的模拟波形(采样率为 200Hz)进行双周期运动卡尔曼滤波-DPM 的表现:(a) 示出了正弦波形(频率为 0.2Hz),其中低通滤波器输出(橙色)需要 400 次采样(或 2 秒)来以近似于卡尔曼滤波的 RMSE 恢复该分量;(b) 示出了削平后的正弦波形;以及 (c) 示出了瞬时频率从 0.2Hz 线性变化到 0.3Hz 的尖锐正弦波形。

[0168] 图 75 示出了对叠加到改变后的正弦波形上的高频率分量(1.2Hz)进行双周期运动卡尔曼滤波-DPM(1.2Hz, 0.2Hz)的表现:(a) 示出了当频率出现突然跳变(在 t = 5s 处从 0.2Hz 跳变到 0.3Hz)时的信号;(b) 示出了当幅值出现突然跳变(在 t = 5s 处从 1.0 跳变到 0.5)时的信号;以及 (c) 示出了幅值逐渐线性下降(从 t = 5s 开始,从 1.0 下降到 0.2)时的信号。

[0169] 图 76 示出了作为针对所有运动波形类型的输入信号的采样频率的函数的(a)单周期和 (b) 双周期运动模型卡尔曼滤波(见正文)。示出了在卡尔曼滤波之前(用虚线连接的点)和之后(实线)的 RMSE。

[0170] 图 77(a) 示出了心脏脂肪导航数据的恒速模型卡尔曼滤波。还显示了与脂肪导航回波同时采集到的导航回波位移。横隔膜与滤波后的心脏脂肪导航位移波形之间的相关性 r^2 为 0.96。

[0171] 图 77(b) 示出了 k 空间数据中心的双周期运动卡尔曼滤波(实部部分,绿色)。滤波后的数据,既包括呼吸分量(下部)也包括心跳分量(上部,在零值上下波动),用红色表示。横隔膜位移波形(由交织的导航回波导出)也被显示出来以进行比较(相关性 $r^2=0.92$)。k 空间中心信号和导航数据具有不同的任意单位。

[0172] 图 78 示出了自门控影像短轴采集(左栏)、无呼吸门控的自由呼吸采集(中间栏)和屏气(右栏)的比较。

具体实施方式

[0173]	<u>内容列表</u>
[0174]	I. 装置、软件和方法的总体描述.....
 35
[0175]	II. 磁敏成像.....
 43
[0176]	A. 任意磁敏度分布的测绘.....
 43
[0177]	B. 由于不适定反演问题带来的磁敏成像 – 从磁化到 MRI 测量场的前向问题 43
[0178]	C. 对从在 MRI 中测得的磁场到磁化源的反演问题求解.....
 45
[0179]	1. 利用稀疏正则化的磁敏成像.....

.....	45
[0180] (a) 针对有约束的最小化的求解实现.....	
.....	46
[0181] (b) 正则化参数.....	
.....	46
[0182] (c) 鼠脑研究.....	
.....	47
[0183] (d) 利用正则化的人脑微出血成像.....	
.....	47
[0184] 2. 利用基于幅值图像的正则化一分段常值正则化的磁敏成像.....	48
[0185] (a) 体内骨磁敏度测量.....	
.....	49
[0186] (b) 使用通过量化磁敏成像从对比增强MRA估计出的[Gd]稀释进行的体内流量测量.....	49
[0187] (c) 利用基于图像的正则化对脑出血和微出血进行磁敏度测绘.....	49
[0188] 3. 利用多方向采样计算磁敏度(COSMOS).....	50
[0189] (a) 利用COSMOS对体模钆试管进行成像.....	
.....	51
[0190] (b) 体外骨磁敏度测量.....	
.....	51
[0191] (c) 动物组织内的体外铁量化.....	
.....	51
[0192] (d) 对小鼠的SP10成像.....	
.....	52
[0193] (e) 利用小角度COSMOS对人脑磁敏度进行测绘.....	
.....	52
[0194] III. 贝叶斯重建和运动补偿.....	
.....	52
[0195] A. 用贝叶斯统计方法进行平行成像重建.....	
.....	52
[0196] B. 最大似然(ML)SENSE.....	
.....	53
[0197] C. 利用边缘保持先验法和MRI图形切割(EPGRAM)降低噪声的贝叶斯平行成像	
53	
[0198] D. 运动补偿.....	
.....	54
[0199] 1. 使用凸投影的自动运动校正.....	

.....	54
[0200] 2. 使用卡尔曼滤波的实时运动检测.....	
.....	55
[0201] 3. 使用 Z 强度加权定位 (ZIP) 的改进自导航.....	
.....	55
[0202] 4. SMV 算法.....	
.....	56
[0203] 5. ECG 排序的 K 空间采样.....	
.....	56
[0204] IV. 使用靶向造影剂的实验.....	
.....	57
[0205] V. 开发用于全鼠成像的数据采集方法.....	
.....	58
[0206] A. 优化用于场测绘的多回波序列中的回波间隔.....	
.....	58
[0207] B. 消除小鼠的残留边缘场.....	
.....	58
[0208] C. 通过最大似然和最优采样时间点进行场测绘估计.....	58
[0209] D. 心跳和呼吸运动监测.....	
.....	59
[0210] 1. 单容积法.....	
.....	60
[0211] 2. 双容积法.....	
.....	61
[0212] 3. 实验.....	
.....	62
[0213] (a) 使用平行成像加速数据采集.....	
.....	62
[0214] (b) 平行成像.....	
.....	62
[0215] 4. 实验.....	
.....	62
[0216] VI. 用于精确估计生物标记磁化的可靠正则化求解.....	
.....	63
[0217] A. 对于先验知识正则化改进稀疏度计算.....	
.....	63
[0218] 1. 小波正则化.....	
.....	63
[0219] 2. 高效 L1.1 范数.....	

.....	64
[0220] 3. L0 范数.....	64
[0221] 4. 利用平行化或图形显卡提高计算速度.....	65
[0222] 5. 实验.....	66
[0223] B. 基于先验解剖的磁敏度图像重建.....	66
[0224] 1. 解剖区域分区和边缘正则化.....	66
[0225] 2. 实验.....	67
[0226] C. 信号相位测绘图中从磁敏度效应分离的化学位移效应.....	67
[0227] 1. IDEAL型联合确定化学位移和场测绘图.....	68
[0228] 2. 通过迭代加入一致性联合确定脂肪掩模和磁敏成像.....	69
[0229] 3. 实验.....	70
[0230] 4. 为量化位于非常小的区域内的磁敏材料进行的单偶极拟合.....	70
[0231] 5. 单偶极拟合.....	71
[0232] 6. 实验.....	71
[0233] VII. 验证用于量化靶向造影剂的生物分布的方法.....	72
[0234] A. 细胞株.....	72
[0235] B. 与赫赛汀 (HERCEPTIN) 结合的 SPIO 纳米颗粒.....	73
[0236] C. 多态成像探头.....	73
[0237] D. 实验 1.....	74
[0238] E. 实验 2.....	74

[0239] F. 实验 3.....	75
[0240] VIII. 量化脑铁测绘.....	76
[0241] A. 求解从 MRI 中测得的磁场到磁化源的反演问题.....	79
[0242] 1. 使用 COSMOS 的反演的稳定性.....	79
[0243] B. 验证 COSMOS 的 MRI 实验.....	80
[0244] 1. 钆磁敏感度量化.....	80
[0245] 2. 材料磁敏感度测量.....	81
[0246] 3. 轨道导航回波.....	81
[0247] 4. 螺旋成像实验.....	81
[0248] 5. 总体数据分析方法和样本大小	82
[0249] 6. 优化数据采集序列.....	82
[0250] (a) 优化用于场测绘中的多回波序列的回波间隔.....	82
[0251] (b) 消除大脑的残留边缘场.....	83
[0252] (c) 通过最大似然和最优采样时间点进行场测绘图估计.....	83
[0253] (d) 实验.....	84
[0254] (e) 开发有效运动补偿 - 流量补偿和 ECG 门控.....	84
[0255] (f) 用于实时运动校正的轨道导航.....	85
[0256] (g) 自校正.....	85
[0257] (h) 实验.....	86
[0258] (i) 使用平行成像和螺旋示踪加快数据采集.....	86

[0259] (i) 平行成像.....	86
[0260] (ii) 螺旋示踪.....	87
[0261] (j) 实验.....	87
[0262] C. 开发用于脑铁测绘的可靠重建.....	88
[0263] 1. 改进用于先验知识正则化的稀疏度计算.....	88
[0264] (a) 高效 L1.1 范数.....	88
[0265] (b) L0 范数.....	89
[0266] 2. 用平行化或图形显卡提高计算速度.....	90
[0267] 3. 实验.....	90
[0268] D. 基于先验解剖的磁敏度图像重建.....	90
[0269] 1. 解剖区域分区和边缘正则化.....	90
[0270] 2. 实验.....	91
[0271] (a) 识别优化后的反演的体内实验 - 人体研究.....	92
[0272] (b) 黑点量化 - 对孤立偶极子成像.....	92
[0273] (c) 单偶极拟合.....	92
[0274] (d) 实验.....	93
[0275] E. 使用组织学校正开发的脑铁测绘.....	93
[0276] 1. 材料.....	93
[0277] 2. MRI 研究.....	93
[0278] 3. 组织学研究.....	

.....	94
[0279] 4. 数据分析.....	
.....	95
[0280] F. 改进的脑铁测绘在对脑微出血进行成像中的应用.....	
.....	95
[0281] 1. 纳入 / 排除条件.....	
.....	96
[0282] 2. 临床特征描述.....	
.....	96
[0283] 3. MRI 数据采集和图像解读.....	
.....	97
[0284] 4. 统计分析.....	
.....	97
[0285] 5. 样本大小合理性论证.....	
.....	98
[0286] 6. 数据管理.....	
.....	98
[0287] IX. 一般性的正则化详细描述.....	
.....	99
[0288] A. 线性正则化.....	
.....	99
[0289] 1. 磁敏度和磁场.....	
.....	99
[0290] 2. 问题表述.....	
.....	100
[0291] 3. 线性正则化方法.....	
.....	101
[0292] 4. 反演实现和参数选择.....	
.....	102
[0293] B. 非线性正则化方法.....	
.....	103
[0294] 1. 磁敏度.....	
.....	105
[0295] 2. 正则化.....	
.....	106
[0296] 3. TIKHONOV 正则化.....	
.....	106
[0297] 4. L1 正则化.....	
.....	107

[0298]	5. 正则化参数的确定.....	107
[0299]	6. 场测绘图计算.....	108
[0300]	(a) 频率拟合和权重确定.....	108
[0301]	(b) 背景场的消除.....	109
[0302]	7. 求解实现.....	109
[0303]	8. 实验及结果.....	110
[0304]	(a) 一种数值体模.....	110
[0305]	(b) 体模图像.....	111
[0306]	(c) 鼠脑研究.....	112
[0307]	9. 讨论.....	113
[0308]	10. 结论.....	115
[0309]	11. 附录.....	115
[0310]	X. 基于图像的正则化.....	121
[0311]	XI. COSMOS.....	123
[0312]	XII. 1号实验 - 贝叶斯正则化.....	127
[0313]	A. 体模实验.....	127
[0314]	B. 体内脑出血实验.....	128
[0315]	C. 权重计算.....	128
[0316]	D. 结果.....	129
[0317]	1. 体外结果.....	

.....	129
[0318] 2. 体内磁敏度测绘图.....	131
[0319] XIII. 2号实验 - 幅值正则化.....	131
[0320] A. 方法.....	131
[0321] 1. 数据采集.....	131
[0322] B. 数据重建和场测绘.....	132
[0323] C. 数据分区.....	133
[0324] D. 结果.....	134
[0325] XIV. 3号实验 - COSMOS.....	137
[0326] A. 例子.....	137
[0327] 1. 体模准备.....	137
[0328] 2. 数据采集.....	137
[0329] 3. 数据处理.....	138
[0330] 4. 结果.....	139
[0331] (a) 最优采样方向.....	139
[0332] (b) 数值体模.....	139
[0333] (c) 实验结果.....	140
[0334] (i) 钽磁敏度量化.....	140
[0335] (ii) 体外骨成像.....	140
[0336] (iii) 对动物组织的体外铁量化.....	140

[0337] XV. 在对象体内利用感生磁场对造影剂浓度进行定量分析, 用于通过 MRI 进行时间分辨的动脉输入功能测量	140
[0338] A. 引言	141
[0339] B. 理论	142
[0340] 1. 由 CA 诱发的磁场变化	142
[0341] C. 由 CA 诱发的对信号强度的驰豫效应	144
[0342] D. 材料和方法	145
[0343] 1. 体外实验	145
[0344] 2. 体内实验	146
[0345] (a) 场测绘图计算和 CA 浓度定量分析	146
[0346] (b) 心脏流率定量分析	148
[0347] E. 结果	149
[0348] 1. 体外实验	149
[0349] 2. 体内实验	149
[0350] 3. 讨论	151
[0351] 4. 结论	155
[0352] 5. 附录 A-麦克斯韦方程的静磁近似	156
[0353] 6. 附录 B-基于表面积分的场计算	157
[0354] XVI. 卡尔曼滤波	161
[0355] A. 理论	163

[0356]	B. 材料和方法.....	167
[0357]	1. 模拟.....	167
[0358]	2. 实验 I.....	168
[0359]	(a) MRI 扫描.....	168
[0360]	(i) 运动提取.....	169
[0361]	(ii) 数据滤波.....	169
[0362]	3. 实验 II.....	170
[0363]	(a) MRI 扫描.....	170
[0364]	(b) 图像分析.....	171
[0365]	C. 结果.....	171
[0366]	1. 模拟.....	171
[0367]	2. 实验.....	173
[0368]	D. 讨论和结论.....	174
[0369]	E. 附录 A.....	177
[0370]	F. 附录 B.....	178

[0371] 在下面的说明中将描述本发明的多个实施例。为了解释的目的给出了特定的结构和细节，以便完全理解这些实施例。然而，本领域技术人员很清楚，本发明也可以无需这些特定细节来实现。另外，众所周知的技术特征可以被省略或简化，以免造成所描述的实施例不清楚。

[0372] 现在参照附图，其中在所有的多个视图中，类似的附图标记表示类似的部分，图 1 示出了根据一个实施例的成像系统 20。该成像系统 20 包括一扫描仪 22，它与用于控制该扫描仪 22 的控制 CPU 24 进行通信，还包括允许人工控制所述控制 CPU 24 和扫描仪 22 的操作员控制台 26、以及用于分析由扫描仪 22 扫描的对象的图像的图像处理器 28。

[0373] 扫描仪 22 可以是任何能够测量来自对象、如人的数据的装置，以便后续处理成图

像。在一个实施例中，扫描仪 22 是磁共振成像 (MRI) 扫描仪，包括射频 (RF) 线圈 30、x 梯度 32、y 梯度 34 和 z 梯度 36、它们均由控制 CPU 24 来控制。扫描仪 22 的工作是通过在待扫描的对象周围形成一个均匀的磁场并经由 RF 线圈 30 将无线电波发射到该对象内来进行的。x 梯度 32、y 梯度 34 和 z 梯度 36 由控制 CPU 24 来操作，以控制被扫描的对象中的定位。

[0374] 一般来说，作为扫描仪 22 的扫描仪包括一个扫描舱 38，从该扫描舱伸出一个台板 40。通常，患者 42 或其他对象平躺在这个台板 40 上，该台板被机械操作以将患者推入到扫描舱 38 内进行扫描。参见图 2，当用扫描仪 22 扫描患者 42 时，扫描仪 22 围绕一个扫描平面 44 来扫描患者 42，以便在扫描平面 44 与患者 42 相交的位置处收集患者 42 的图像数据。例如如图 2 所示，该平面 44 与患者 42 的身长方向垂直，经过患者的胸部与患者 42 相交，以生成患者的一个横截面的图像。一般来说，扫描平面 44 可以在通过 x 梯度 32、y 梯度 34 和 z 梯度 36 所确定的任意方向上与患者 42 相交。图 2 所示的扫描所得到的图像在一个切片 46 上看到，其示出了左心室 48、心肌 50、右心室 52 和患者 42 体内的其它构造。在一个实施例中，切片 46 是在不同时刻在同一位置处拍摄的多幅图像中的一个。如上所述，这样的切片可以被称作帧。

[0375] I. 装置、软件和方法的总体描述

[0376] 参见图 3，为了以数学方法求解反演问题，将成像系统 20 (如磁共振成像或超声波成像系统) 建模为具有系统矩阵 301 的卷积运算 303，该系统矩阵代表了扫描仪 22 的特性。在数据采集期间，所收集的信号 304 被建模为所述系统矩阵 301 与源信号 302 的卷积。一般来说，所收集的信号 304 是包含相位分量和幅值分量的复信号。例如，在磁共振成像中，源信号 304 包括某种化学浓度或水分子的空间分布，所收集的信号 304 包括由激发态分子所发出的磁波。作为替代，在超声波成像中，源信号 304 包括对象内部构造的空间变化，所采集的信号 304 包括由这些内部构造所反射的信号。

[0377] 一般来说，源信号 302 代表所研究的对象的某些特性，与成像系统 22 的基本物理原理有关。例如，在磁共振成像系统中，源信号 302 可表示关于对象内分子的化学和物理信息，如能量态和化学浓度。在超声波成像中，源信号 302 可表示对象的物质密度分布。作为替代，在磁源磁共振成像中，源信号 302 表示对象的磁敏度分布，其衡量物质响应于所施加的磁场的磁化程度。

[0378] 根据所研究的对象的特性，所收集的信号 304 可具有不同的形式。例如，在磁共振成像中，所收集的信号 304 包括由 RF 线圈 30 从对象所收集的磁波。所述磁波可承载关于对象的化学成分、物理构造或内部运动的信息。在超声波成像中，所收集的信号 304 包括从对象反射回的超声波信号。这些超声波信号承载着关于对象的内部密度分布的信息。

[0379] 成像系统 20 的目的是从所收集的信号 304 恢复未知的源信号 302。换句话说，通过利用所收集的信号 304 将未知的源信号 302 重建为对象的图像。这种恢复过程通常要借助于如图 4 所示的反演运算 403。在恢复源信号 302 时，反演运算 403 通常被表述为通过将系统矩阵 301 与所收集的信号 304 结合起来对数据采集过程进行反演。由于成像系统的限制，所收集的信号 304 往往没有包含足以恢复源信号的所有部分的源信号 302 的信息。如上所述，这样的反演运算 403 是不稳定的 (例如是病态的) 数学问题。因此，反演运算 403 不能精确地恢复源信号 302；从而在对源信号进行估计 404 时不仅包含了源信号的信息，而

且还包含了不希望有的信号分量,如噪声、误差和伪影。

[0380] 为了提高估计质量并减少不希望有的信号分量,这里提供了如图 5 所示的方法,以解决不适定的反演问题。根据图 5 的描述,当对源信号 302 进行估计 503 时,确定对象的附加信息 502,并将该附加信息与系统矩阵 301 和所收集的信号 304 结合起来。在一个实施例中,所述附加信息 502 包括从所述对象收集到的、与所收集的信号 304 无关的信号。例如,在磁共振成像中,当所收集的信号包括从所述对象收集的相位信号时,所述附加信号包括收集到的与这些相位信号无关的幅值信号,反之亦然。作为替代,当所收集的信号是从所述对象与数据采集系统之间的一个相对方向上收集到的时,所述附加信号包括从另一相对方向或多个其它方向上收集到的信号。在另一个实施例中,附加信息 502 包括所述对象的已知属性,如关于内部属性的一般性变化的知识。通过数学方式,这些已知的属性可通过先验信息来建模,在反演运算期间该先验信息被加入到估计 503 中。关于这些实施例的更多细节在下面描述。

[0381] 如图 7(A) 所示,方法 700 利用所述附加信息生成了对象的图像。如上所述,该图像表述所述对象的空间特性的定量分析,如化学反应、化学浓度、物理构造、磁敏度或密度。方法 700 首先从所述对象收集信号(步骤 701)。根据所研究的空间特性,所收集的信号和附加信息可以有多种不同的形式。例如,在磁共振成像中,这些信号可以是当对象受到外部磁场激励后由该对象所发出的磁信号。这些信号通过一个或多个 RF 线圈以常规的方式被收集。在超声波成像中,这些信号是从所成像的对象的多种不同的内部和外部构造反射的超声波。这些超声波随后通过超声波收发设备以常规的方式被收集。

[0382] 随后在步骤 702 独立于所收集的信号确定所述对象的附加信息。该附加信息可以是上面所描述的任一种形式。

[0383] 在步骤 703,方法 700 根据所收集的信号和所述附加信息生成所述对象的一幅图像。具体来说,为了生成对象的图像,可利用系统矩阵、所收集的信号和所述附加信息执行卷积运算的直接反演。所述附加信息被用于改善系统矩阵的条件。然后计算改进后的系统矩阵的反演。作为替代,反演运算借助于迭代法来进行,其中基于所述系统矩阵和一个对所述对象的初始估计来计算前向卷积。卷积结果与所收集的数据进行比较,以得到一个差值。然后根据这个差值和所述附加信息来更新所述对象的初始估计。

[0384] 参照图 7(B),提供了用于生成对象的图像的另一方法。根据该方法,如上所述从对象收集信号(步骤 704)。利用所收集的信号生成一个中间图像。具体来说,在磁源磁共振成像中,该中间信号包含对象内的局部场位移的信息。下面更详细地描述该中间图像的生成。在步骤 706,如上所述确定所述对象的附加信息。在步骤 707,基于该中间图像和所述附加信息生成所述对象的一幅图像。类似地,如上所述,所述对象的图像表示对象内的某些特性的空间分布。

[0385] 参照本发明的在生成对象图像时利用从不同方向收集的信号作为附加信息的实施例,图 6 示出了将系统矩阵 301 与多组从不同方向收集的信号进行组合来进行的反演运算 604,所述信号包括从第一信号 601 到第 N 信号组 603。另外,成像系统 20 包括将对象从一个方向重新定位到另一个方向的机构。例如,在图 1 中,支撑着患者 42 的台板 40 由马达系统 54 驱动。该马达系统 54 由控制 CPU 24 通过控制接口 53 来控制。可通过转动或滑动台板 40 相对于扫描仪 22 将患者 42 定位或方向。操作员或使用者将患者位置参数输入到

MRI 控制 CPU 24, 该 CPU 从而根据这些参数控制马达系统 54 以调整台板 40。作为替代, 所述系统包括用于改变成像系统自身的位置的另一机构。例如, 在磁共振成像中, 磁共振装置 22 可相对于对象被重新定位, 以在不同方向上收集数据。作为另一个例子, 在超声波成像中, 超声波收发装置可以相对于对象在不同方向上重新定位。

[0386] 图 8 中所示的方法 800 利用根据图 6 所示的实施例收集到的一组或多组信号生成对象的图像。具体来说, 对象 (例如患者 42) 首先被放置在相对于扫描仪 22 的第一个方向上 (步骤 801)。随后在该第一个方向上收集第一组信号 (步骤 802)。然后通过根据使用者输入的参数借助马达系统 54 移动台板 40 将对象重新定位到另一个方向上。以类似的方式在新的方向上进行数据采集。在收集到包括从第一组到第 N 组的所有信号组之后 (步骤 801 到 804), 接着使用至少两组信号生成对象的图像 (步骤 805)。作为替代, 图像的生成是在收集附加信号的同时进行的。例如, 在收集到第一组和第二组信号后, 当数据采集系统 20 收集其它组信号时开始图像生成过程。

[0387] 图 9 示出了用于利用在多个方向上收集到的磁信号生成所述对象的磁敏度分布的估计的系统的附加视图。图 9(a) 和 (b) 示出了用于使要成像的对象重新定向的替代实施例。对图 9 的详细描述可以在 XII 节中找到。

[0388] 图 10 所示的方法 1000 利用回波序列收集 MRI 信号, 在该方法中生成三个或更多个回波的时间序列 (步骤 1001), 其中序列中的每个回波具有一个相应的回波时间。方法 1000 随后调整所述回波时间中的至少一个回波时间 (步骤 1002) 以优化采样时间。在步骤 1003 中, 随后根据回波序列的回波时间收集磁共振信号。在步骤 1004 中, 如果确定针对所述对象还没有完成数据采集, 则该过程回到步骤 1001, 以生成另一回波序列; 否则, 数据采集结束。

[0389] 在图 11 所示的系统 20 的另一视图中, 磁源磁共振成像包括图像处理器 1104、用户工作站 1107 以及后处理服务器 1106。图像处理器 1104 接收数据以生成对象的磁敏度分布的图像。这些数据包括代表扫描仪 22 的系统矩阵的系统参数 1101、从所收集的信号提取出的收集到的数据 1102、以及独立于所收集的信号而被确定的附加信息 1103。图像处理器 1104 随后根据这里所描述的方法之一对接收到的数据执行图像重建处理。所得到的图像代表磁敏度分布的一个定量估计。具体来说, 所得到的图像可以是包含多个体素的三维数据集的形式, 其中与每个体素相关的值代表该体素内局部磁敏度的一个定量估计。另外, 所述三维数据集可以是各向同性的数据集, 其中该数据集在 x、y、z 维度上具有相同的分辨率。作为替代, 所述三维数据集也可以是各向异性的, 其中每个体素在 x、y、z 维度上具有不同的分辨率。

[0390] 如图 11 中进一步示出的, 在生成了图像之后, 该图像被传送到一个用户工作站 1107, 并可以由使用者 1108 观看或处理。具体来说, 用户工作站 1107 可以是在放射科处的读取工作站, 其允许使用者 (即医生或医务人员) 对图像执行诊断分析。此外, 使用者 1108 可通过诸如键盘和鼠标的标准输入 / 输出装置与图像数据进行交互。

[0391] 另外, 如图 11 所示, 所得到的图像 1105 被进一步传送到一个后处理服务器 1106, 以执行诸如计算机辅助诊断分析等不同的后处理操作。例如, 后处理服务器 1106 执行磁敏度图像 1105 与通过其它成像方法生成的一个或多个图像图像, 如标准 MRI 图像、计算机断层扫描图像或超声波图像, 之间的图像重合。

[0392] 后处理服务器 1106 还可根据体素的值对磁敏度图像 1105 进行颜色编码。这样的颜色编码帮助使用者更好地可视化识别图像中的病变区域或异常。

[0393] 另外,后处理服务器 1106 通过将磁敏度图像 1105 与通过其它方法生成的图像组合起来生成合成图像。例如,所述合成图像包括与磁敏度图像重叠的标准 MRI 图像或 CT 图像,磁敏度图像被颜色编码并与这些图像重合。该合成图像帮助使用者更好地可视化显示对象的其它内部构造情况下的磁敏度图像。

[0394] 参照图 1 和图 11,图像处理器 1104 的功能由控制 CPU 24 来执行。具体来说,控制 CPU 24 具有用户接口,用于输入代表系统矩阵 1101 和对象的附加信息的不同参数。一般来说,系统矩阵 1101 表明了源信号 302 与所收集的信号 304 之间的线性关系,其中系统矩阵的每个元素对源信号 302 的一个分量与从源信号 302 得到的所收集的信号 304 的一个对应分量之间的关系进行建模。作为替代,图像处理器 1104 的功能也可以由图像处理器 28 或连接到控制 CPU 24 的操作员控制台 26 来执行。因此,图像处理器 28 或操作员控制台 26 从控制 CPU 24 接收包含成像信号 1102 的数据。另外,这些系统也可包括用于接收诸如系统参数 1101 和对象的附加信息 1103 的用户输入信息的用户接口。

[0395] 参照图 12,成像系统 20 包括成像硬件装置 54,如扫描仪 22、控制 CPU 24、操作控制台 26 和图像处理器 28。所述成像硬件装置 54 支持操作系统 56,如 UNIX 操作系统。安装在操作系统 56 中的是用于控制扫描仪 22 并将扫描仪 22 的测量数据转换成图像数据的成像和数据采集程序 58。数据采集程序的一个例子是可从通用电气公司获得的 GE Advantage Workstation[®]。除了数据采集系统外,也可以包括附加的插件模块,如包含分区模块和图像重建模块的图像处理模块 60,其在一个实施例中是计算机程序或用于分析图像数据的其它机制。

[0396] 图 1 所示成像系统的具体结构在图 13 中示出,并提供了根据本发明基于所收集的信号和附加信息所生成的所述对象的一个图像。具体来说,成像系统 20 包括数据采集模块 1301、预处理模块 1307、重建模块 1302、显示模块 1308、存储模块 1303、通信模块 1309、I/O 模块 1304、后处理模块 1311 和处理器 1306。在一个实施例中,图 13 所示的不同模块均在诸如图 1 所示的控制 CPU 24 或图像处理器 28 的单个数据处理器上实现,其中这些模块通过数据总线 1310 互连。所述 I/O 模块另外连接到一个外部存储装置。

[0397] 这些模块共同提供了本申请所描述的不同功能和方法。例如,数据采集模块 1307 从所述对象收集磁信号。预处理模块 1307 从所收集的信号中提取出用于生成图像的数据。优选的是,预处理模块 1307 还对所收集的信号执行其它操作,如用于纠正误差并消除伪影和不希望有的信号分量的滤波、采样、初始数据处理。重建模块 1302 随后使用从预处理模块 1307 输出的数据,根据本申请所描述的不同方法生成对所述对象的空间特性的估计。所生成的图像数据随后被保存在存储模块 1303 中,或者被传送到显示模块 1308 以呈现该图像,从而使用户能够对所述对象的空间特性进行可视化。

[0398] 另外,所生成的图像数据也可以被传送到通信模块,该通信模块接着通过计算机网络将图像传送到其它系统。这些图像数据也可以被传送到 I/O 模块,所述 I/O 模块将这些数据保存到外部存储装置 1305 中,如光盘、闪存驱动器、硬盘驱动器或其它形式的计算机可读介质。图像数据也可以被传送到后处理模块 1311,以对图像数据执行诸如重合、分区、颜色编码、滤波等附加操作。数据处理器 1306 提供了用于控制经由总线 1310 的数据传

输的不同功能。

[0399] 图 13 所示的不同模块最好是通过计算机可执行程序代码来实现，所述程序代码由数字处理器 1306 读取并执行，以提供这里所描述的不同操作。作为替代，这里所描述的数据采集和图像处理操作也可以通过经由计算机网络相连的多个数字处理器来执行。例如，在图 13 中，这些模块可以在分立的计算机或服务器上实现，这些计算机或服务器经由通过处理器 1306 控制的计算机网络相连。连接到所述计算机网络的每个数字处理器可包含用于命令处理器执行这里所描述的不同操作和方法的计算机程序代码。

[0400] 图 13 中所示的每个模块通过执行成像系统中的软件来实现。所述软件最好是在诸如 UNIX 系统的操作系统 56 上使用如 C、C++、C#、Basic 或 Java 的高级编程语言来实现。每个模块可以通过能够在操作系统 56 上执行的单独的程序来实现。作为替代，它们也可以组成到一个单个程序中，该程序提供与每个模块相关的不同操作和功能。

[0401] 此外，图 13 所示的模块也可以在诸如专用集成电路 (ASIC) 或现场可编程门阵列 (FPGA) 这样的专用硬件装置上实现。另外，为了优化成像系统 20 的性能，所述重建模块可以在一个驻留在控制 CPU 24 或图像处理器 28 上的专用图形处理单元 (GPU) 上实现，其提供高性能的计算和图形呈现。

[0402] 应当理解的是，这里所描述的每个程序、模块和功能计算单元，以及由自动化系统所执行的每个步骤，在一个实施例中是通过计算机或计算装置（统称为“计算机”）来实现的，所述计算机或计算装置从计算机可读介质读取计算机可执行的指令，并执行所述指令或使所述指令被执行。所述计算机可读介质是物理上固定的介质，如能够以磁或光的方式读取（潜在地还能够写入）的盘片、电路、阵列或其它物理实体单元。在一个替代实施例中，“瞬时计算机可读介质”可以被附加地或替代地使用。这样的介质包括无线电和光传输（统称为“电磁传输”）、声学传输（无论是否能够被人类感知到）等等。应当理解的是，“计算机可读介质”与“瞬时计算机可读介质”是不同的。另外，在阅读本公开内容时，本领域普通技术人员将意识到，术语“相位”、“局部场”和“场位移”在本申请的上下文中是可以互换的。本领域技术人员还将意识到，术语“定量磁敏成像”、“QSI”、“磁源磁共振成像”和“MS-MRI”在本申请的上下文中也是可以互换的。

[0403] II. 磁敏成像

[0404] A. 任意磁敏度分布的测绘

[0405] 对任意分布的磁敏度成像是长久以来就期望实现的目标。SQUID 方法实现该目标是有困难的，因为对探测器的数目和探测器在对象外部的位置存在限制。三维 MRI 中大量的体素克服了特定于 SQUID 的这些问题。从场到源的反演问题的不适定性将在下面描述，其对于获得人体内可用的磁敏度测绘图来说仍然是一个障碍。下面的章节简要描述了使用其基于基本麦克斯韦方程的推导的场源反演问题。

[0406] B. 由于不适定反演问题带来的磁敏成像 – 从磁化到 MRI 测量场的前向问题

[0407] 对于 MR 扫描仪中给定的组织磁化分布 $m(r)$ ，对应的宏观磁场 $b(r)$ 可由静磁特性的麦 5 克斯韦方程导出，

[0408] $\nabla \cdot b = 0, \quad \nabla \times b = \mu_0 \nabla \times m \quad (\text{方程 } 1)$

[0409] 应当注意的是，MRI 相位衡量水自旋所经历的局部场 b_{local} ，它不同于宏观场 b ，因为在水自旋周围围绕着磁敏物质。可应用洛伦兹球面校正模型，其规定了：

[0410] $b_{\text{local}} = b - 2/3m$ (方程 2)

[0411] 方程 (1) 中的两个一阶差分方程可以被组合成一个单个的两阶差分方程,

[0412] $\nabla^2 b = \mu_0 [V(V \cdot m) - V^2 m]$ (方程 3)

[0413] 方程 (3) 的解可以在傅立叶域 $b(r) = \int d^3k B(k) e^{ikr} = FT^{-1}[B(k)]$ 中推导出来, 其中求差值变成与 k 相乘, k 空间位置向量为 :

[0414] $k^2 B(k) = \mu_0 [k^2 M(k) - (k \cdot M(k)) k]$, (方程 4)

[0415] 因此, 在应用洛伦兹校正后,

[0416] $B_{\text{local}}(k) = B_0 \delta(k) + \mu_0 [M(k)/3 - (k \cdot M(k)) k/k^2]$ (方程 5)

[0417] 其中第一项是方程 (4) 存在问题的 $k = 0$ 处的磁场 B_0 。磁化与定义为 $\chi(r) \equiv \mu_0 m(r)/B_0$ 的磁敏度相关 (对于所有组织, $x \ll 1$)。磁化和磁场的均衡方向均沿着 z 方向。令 $\delta_b(r) \equiv (b_{\text{local}}(r) - B_0)/B_0$ 为相对差场, 其傅立叶变换 $\Delta_b(k)$ 可以简单表示为 :

[0418] $\Delta_b(k) = (1/3 - k_z^2/k^2) X(k)$ (方程 6)

[0419] 其中 $X(k)$ 是傅立叶域的磁敏度 $x(r) = FT^{-1}[X(k)]$ 。利用直接傅立叶变换, 图像空间内的相应公式表达为 :

[0420] $\delta_b(r) = (1/4\pi) \int d^3r' (3\cos^2\theta_{rr'} - 1) / |r-r'|^3 \chi(r') = d(r) \otimes \chi(r)$ (方程 7)

[0421] 其中 $d(r) = (1/4\pi) (3\cos^2\theta - 1) / r^3 = FT^{-1}[(1/3 - k_z^2/k^2)]$ 。作为替代, 方程 (7) 也可以在图像空间内使用积分形式从麦克斯韦方程直接推导出来。

[0422] 对于方程 (7) 的另一图像空间推导是使用针对单个偶极子的磁场公式。叠加原理将任意分布 $m(r)$ 的场规定为所有偶极子作用的总合。沿着宏观磁场的 B_0 方向的 z 分量为 :

[0423] $b(r) - B_0 = \int d^3r' m(r') \mu_0 / 4\pi [(3\cos^2\theta_{rr'} - 1) / |r-r'|^3 + 8\pi/3 \delta(r-r')]$ (方程 8) 当它的第二项通过方程 (2) 中的洛伦兹校正被消去时, 就得到了方程 (7)。

[0424] 从测得的场到磁化源的反演问题是存在困难的。直接逐点划分 k 空间内的场测绘图,

[0425] $X(k) = \Delta_b(k) / (1/3 - k_z^2/k^2)$ (方程 9)

[0426] 不能得到有意义的磁敏度测绘图, 因为在 $k_z^2 = k^2/3$ 处存在零点。这些零点在魔角 (从主磁场出发约 54.7° , 图 14A) 处形成了两个彼此相对的锥面。在这些锥面处的磁敏度不能被确定, 也就是说, 在这些锥面处任意的 $X(k)$ 都将得到零磁场。这导致了反演问题的不适定性。

[0427] 已经建议在离散化的 k 空间数据采集中通过仔细选择采样栅可以避免这些锥面。然而, 离散问题仍然是病态的, 因为在靠近零点锥面处采样得到的 k 空间点将引起一些噪声放大。表征了噪声传播上限的系统方程 (6) 的条件数为 :

[0428] $\kappa = \max_k \{(1/3 - k_z^2/k^2) / \min_k \{(1/3 - k_z^2/k^2)\} = k_m / (2\varepsilon)$, (方程 10)

[0429] 其中 k_m 是采样得到的 k_z 的最大值, ε 是在 k_z 最大的情况下采样点距零点锥面的最短距离。因此, 该条件数很大, 导致很大的噪声传播。

[0430] 这种理论分析在图 14 中以示例示出, 其中方程 (9) 中的 k 空间划分被用于重建磁敏度测绘图。加到相位测绘图中的少量噪声 ($SNR = 20$) 就会导致磁敏度图像完全被破坏, 它与真实的磁敏源没有任何物理上的相似之处。

[0431] C. 对从在 MRI 中测得的磁场到磁化源的反演问题求解

[0432] 这里提供了使用无致电离辐射的、尤其是使用磁源磁共振成像信进行量化磁敏成像的方法。

[0433] 1. 利用稀疏正则化的磁敏成像

[0434] 根据一个实施例,提供了用于利用与从对象收集的信号无关地确定的附加信息进行磁敏成像的方法。该方法利用了正则化方法以改善反演运算的条件。

[0435] 根据另一个实施例,正则项采用 L1 范数来提供图像稀疏度,并通过求解最小化问题来构建磁敏度图像。作为替代,正则项如在标准 Tikhonov 正则化中那样采用 L1 范数。作为另一替代,正则项采用图像梯度的 L1 范数(通过总的方差 = $TV[x] = \sum_{x,y,z}[(x_{(x,y,z)} - x_{(x+1,y,z)})^2 + (x_{(x,y,z)} - x_{(x,y+1,z)})^2 + (x_{(x,y,z)} - x_{(x,y,z+1)})^2]^{1/2}$ 来近似)。仍作为另一种替代,正则项采用图像梯度的 L2 范数。后两种实施例提供了提高边缘稀疏度的好处。也可以采用基于其它范数的正则化,如 L1.1 范数。此外,正则项可包括上面所述范数的组合。例如,正则项可包括图像的 L1 范数与图像梯度的 L1 范数的和。

[0436] 正则化后的磁敏成像可以用下列方程来归纳:

$$[\chi(r) = \operatorname{argmin}_{\chi(r)} [\lambda \sum_r |w(r)(\delta_b(r) - d(r))|^2 + R[\chi(r)]]], \quad (\text{方程 11})$$

[0438] 其中 R 可以是 L0 范数、L1.1 范数、TV、L2 范数、梯度的 L2 范数、梯度的 L1 范数以及小波分解中的一种或多种。这种正则化方法的一个主要挑战是在求解最小化问题中的计算复杂度。可能无法得到闭合形式的解,如果能得到闭合解,则即便对于小的三维数据集,也需要很大的存储器和很长的计算时间来对大规模系统矩阵进行反演。这种正则化重建磁敏度测绘图中的主要挑战是选择正则化参数,正则化参数的值会影响到图像质量和磁敏度值。L 曲线法 (Boyd S., Convex Optimization, Cambridge, 2004) 可用于识别对应于合理图像质量的正则化参数。

[0439] (a) 针对有约束的最小化的求解实现

[0440] 使用了不要求显式地形成矩阵的迭代反演技术。该前向系统被重复地应用到一个剩余向量,以更新所估计的解。对于 L2 范数,该问题是对称正定的,并且可以采用常规的共轭梯度线性系统解,其快速收敛到一个全局最小值。对于 L1 范数,该问题是非线性和不可微的,但仍然是凸优化问题,并且可以采用更为复杂的对数障碍内点法,该方法对于成像中的大规模反演问题很有效。寻找最小值需要采用梯度下降法(牛顿法)(Boyd, 同上),其需要是可微的。对数障碍法被用于将方程 11 中针对 L1 范数的最初问题重新表述为由一个有约束部分和一个无约束部分组成的等效的可微问题。对数障碍法被迭代更新,以替代牛顿法步骤中的精度和收敛性。

[0441] (b) 正则化参数

[0442] 作为对这种正则化反演问题的第一项研究,在不同的正则化参数值下对一个已知体模的重建磁敏度图像进行可视的比较。针对四个正则项(L1 范数、TV、L2 范数、梯度的 L2 范数)获得质量最佳的图像并对其进行比较(图 23)。发现:1)使数据项中的残差等于噪声功率的正则化参数总是能得到合理的图像质量;2)L1 范数具有稍稍清晰一些的图像清晰度;以及 3)对于几乎所有正则化参数而言,在估计的磁敏度和已知的磁敏度之间均存在线性关系,但斜率可能并不为 1。后两个特性表明:1)用简单的 L1 范数最小化可以重建半定量的磁敏度图像,以及 2)对于精确的磁敏度估计需要更好的正则项。

[0443] (c) 鼠脑研究

[0444] 为了论证该技术在生物样本中的可行性,将 SPIO 标记的干细胞注入到中风大鼠模型中,并在 Bruker 7T 小动物扫描仪中对鼠脑进行成像。获取一幅单个的图像,并执行相位解缠和高通滤波。相位解缠和滤波算法已在下述文献中描述 (de Rochefort et al., Proc ISMRM, 2008:540 ; de Rochefort et al., Proc ISMRM, 2008:821 ; de Rochefort et al., Magn Reson Med, 2008:60(4):1003-9 ; Bagher-Ebadian et al., Magn Reson Imaging, 2008:27:649-652)。成像分辨率为 $93.75 \mu\text{m}$ (各向同性),并且图像是用 10ms 的回波时间获取的。针对鼠脑估计出的磁敏度分布在图 24 中示出。高磁敏度区域密切匹配于幅值图像中可见的信号空白。L1 正则化与 L2 正则化相比具有更好的噪声抑制。用磁敏成像估计出的铁测绘图是根据组织学铁染色(图 24E)。

[0445] (d) 利用正则化的人脑微出血成像

[0446] 在 1.5T MR 扫描仪上用三维单回波梯度回波序列对有海绵状血管瘤($n = 3$)的患者进行成像。对相位图像的低通滤波被用于消除背景相位并生成场测绘图。在场测绘图上,偶极场测绘图样在矢状切面和冠状切面中可以被识别为具有正辐射负焦距的星状图样,而在轴向切面中可以被识别为铃形图样(图 25B)。SWI 放大了微出血的显示(图 25C 相对于图 25A),磁敏度测绘图(图 25D)提取出每个微出血点处铁沉积物的量。

[0447] 2. 利用基于幅值图像的正则化 - 分段常值正则化的磁敏成像

[0448] 根据另一个实施例,提供了采用分段常值正则化方法的量化磁敏成像方法。根据这个实施例,假定磁敏度在一个具有均匀幅值信号密度的局部区域上是恒定的。令 x_p 为区域 p 的磁敏度,偶极核 d_p 与区域 p 卷积, $d_p(r) = (1/4\pi) \int_p dr' (3\cos^2 \theta_{rr'} - 1) / |r-r'|^3$ (几何形状参数),则方程 7 中的卷积积分变为:

[0449] $\sum_p x_p d_p(r) = \delta_b(r)$ 。(方程 12)

[0450] 由于有许多带有自旋的体素来检测磁场,方程 C5 是一个超定问题,其可以使用加权最小二乘法快速求解:

[0451] $\chi = (D^T W D)^{-1} D^T W \delta$ 。(方程 13)

[0452] 其中向量 x 具有元素 x_p ,矩阵 D 的元素 $D_{pr} = d_p(r)$,矩阵 W 仅具有非零对角元素 $w(r)$,向量 δ 具有元素 $\delta_b(r)$ 。方程 12 中所施加的约束可能过于严格,可以放宽到一个先验概率,使磁敏度图像中的边缘信息近似于幅值 T2* 加权的图像中的边缘信息。方程 12 的模型可以被直接扩展到化学位移和背景。

[0453] 表 1. x 和 σ 的量化磁敏成像测量

[0454]

成分	参照 H_2O 的磁敏感度 (ppm)		参照 H_2O 的化学位移 (ppm)	
	文献值	MRI 测量值	文献值	MRI 测量值
空气	9.41	9.45 ± 0.02	-	-
植物油	0.75	0.65 ± 0.02	-3.5	-3.46 ± 0.001
Gd^{3+} L/mol	326	325.9 ± 2.2	-	-
菲立磁 L/mol	3615	3733 ± 82	-	-
小羊腿骨		-2.46		
小羊腿骨髓		0.90		-3.52

[0455] (a) 体内骨磁敏感度测量

[0456] 正如预料的那样, 前臂 MRI (图 26A) 表明在皮质骨内无信号, 因为其 T2* 短且质子密度低, 这正像通过三维显示 (图 26B) 所表明的那样允许充分的分区。骨髓和皮下脂肪具有近似的相移 (蓝色), 并且骨骼在周围的肌肉中产生了相位变化 (图 26C)。采用了线性背景项 (图 26E-H)。所有骨骼被当作相同的组织对待, 因为区分骨骼和骨断层并不会改变结果。可以看到 (图 26D), 测得的移动与根据分区的组织所导出的拟合移动之间具有良好的一致性。在单位磁敏感度下分区区域的场 (矩阵元素 D_{pr}) 在图 26I-L 中示出。对于软组织所获得的近似的磁敏感度为 -9.11 ± 0.13 ppm, 接近于水。发现骨骼比软组织更具有抗磁性 (-2.20 ± 0.07 ppm), 而含脂肪的骨髓的磁敏感度为 0.81 ± 0.25 ppm, 化学位移为 -3.47 ± 0.05 ppm, 与文献值一致 (表 1)。

[0457] (b) 使用通过量化磁敏成像从对比增强MRA 估计出的 [Gd] 稀释进行的体内流量测量

[0458] 对于填充了类似 [Gd] 的脉管系统, 可以采用简单的几何形状参数 (方程 12 中的 $d_p(r)$)。使用样条插值和对应的三维几何模型的主动脉弓轮廓的例子在图 27A-B 中示出。特别地, 在造影剂经由肺部系统稀释后存在于主动脉中期间, 观察到在形状参数与测得的场之间具有相似性 (图 27C,D)。从体内场测绘图反演 (量化磁敏成像, QSI) 得到的典型的稀释曲线 (图 28) 能够显示出第一次和第二次通过。已经发现, 使用 Stewart - Hamilton 稀释原理进行的流率测量 (Millard RK, Am J Physiol. 1997;272:H2004-2012) 对于在该稀释曲线下估计所述区域是可靠的, 并与对 14 个对象的相位对比 (PC) 流量测量结果 (图 29) 很好符合。

[0459] (c) 利用基于图像的正则化对脑出血和微出血进行磁敏感度测绘

[0460] 根据另一个实施例, 使用了图像强度梯度针对方程 11 中的磁敏感度梯度能量项构建加权掩模 $w_g(r)$:

$$[\chi(r)] = \operatorname{argmin}_{\chi(r)} [\lambda \sum_r |w(r)(\delta_b(r) - d(r) \otimes \chi(r))|^2 + w_g(r)g[\chi(r)]] \quad (\text{方程 14})$$

[0462] 这里的 $g[]$ 是梯度算子。梯度掩模 $w_g(r)$ 被选为当图像梯度很小时有利于平滑地求解磁敏感度, 而当强度梯度很大时允许磁敏感度发生空间变化。体模验证表明重建的磁敏感度

与已知的钆浓度良好地符合,回归斜率接近 1。与对磁敏度或磁敏度梯度的稀疏正则化相比—其中的磁敏度值可能与正则化强度(图 44 中的稀疏明暗度和稀疏梯度)有关,基于图像的正则化总是能得到与正则化强度完全无关的正确磁敏度值(图 44)。

[0463] 应用反演算法以对脑部的出血和微出血(海绵状血管瘤)进行成像。图 45 示出了一个例子,其中测得的场位移在铁沉积物下方为正,在含有铁沉积物的切片上为负,在铁沉积物上方又为正,显示出类似于顺磁偶极子的结构(图 45)。在场测绘图上可以看到整个脑部的构造细节,并且其走向遵循脑白质和脑灰质之间的区分。假定该磁敏度测绘图代表了真实的铁分布(图 45d),则在 T2* 图像中的暗影区域(图 45a)存在高估,而在 SWI 中的暗影区域(图 45c)和在相位测绘图中的明 / 暗区域(图 45b)甚至存在更大的高估。希望得到更好的正则项并消除脑部边缘处的场(在前面和后面位置处的剩余磁场),以进一步改进。该可行性实验表明对脑微出血的磁敏成像分析比 T2* 成像或 SWI 更为精确。

[0464] 3. 利用多方向采样计算磁敏度(COSMOS)

[0465] 根据另一个实施例,采用了多方向采样法来克服如图 14 所示的偶极核的零锥面处的磁敏度不确定性。令 $\delta_{bp}(r)$ 为在对象方向角 p 处测得的场测绘图, k_{zp} 为角 p 处的 k_z 值, N 为方向的总数,则前向问题方程(1) 变为:

$$[0466] (1/3 - k_{zp}^2/k^2)X(k) = FT[\delta_{bp}(r)], \quad p=1, \dots, N \quad (\text{方程 15})$$

[0467] 该问题可针对任意 k 位置处的磁敏度来求解,只要系数 $(1/3 - k_{zp}^2/k^2)$ 足够大于零。对于大多数磁敏度值而言, $X(k)$ 是被高估的,并可采用加权最小二乘解来求解,如:

$$[0468] X(k) = \operatorname{argmin}_{X(k)} \sum_p \sum_r |w_p(r)[\delta_{bp}(r) - FT^{-1}[(1/3 - k_{zp}^2/k^2)X(k)]]|^2, \quad (\text{方程 16})$$

[0469] 其中加权因子 $w_p(r)$ 是第 p 个方向处的信号幅值(\propto 相位 SNR),在其最大强度的 10% 处取阈值,以解决测量噪声问题。针对稀疏线性方程的算法和稀疏最小二乘(LSQR)可以被用来迭代地求解方程(4)。该迭代快速收敛(这里在奔腾 4PC 上使用 Matlab 的初步三维数据中,在几分钟内进行 30 次迭代),因为(方程 15)中的问题具有良好的条件。对于(方程 15),表明反演过程中相对误差传递上限的条件数等于:

[0470]

$$\kappa(\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_n) = \frac{\max_k [\sum_p (1/3 - (k_z \cos \theta_p + k_y \sin \theta_p)^2/k^2)^2]}{\min_k [\sum_p (1/3 - (k_z \cos \theta_p + k_y \sin \theta_p)^2/k^2)^2]}$$

[0471] (方程 17)

[0472] 对于 $N = 3$, 最优的一组采样方向 $(\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_n)$ 为 $0^\circ, 60^\circ, 120^\circ$, 对于 $128 \times 128 \times 64$ 的图像相应的最小 $\kappa = 2.03$, 与性能最佳的方向应为均匀分布的直觉一致。

[0473] (a) 利用 COSMOS 对体模钆试管进行成像

[0474] 利用三维多回波梯度回波序列,测得的场测绘图显示了以不同钆浓度围绕试管周围的显著偶极图样。COSMOS 提供了令人满意的磁敏度图像,无图像伪影地清晰分辨出不同的 Gd 浓度。估计磁敏度与期望磁敏度($R^2 = 0.9997$, 斜率为 0.96) 之间的良好线性回归表明了对磁敏度的优良估计。

[0475] (b) 体外骨磁敏度测量

[0476] 图 18A 示出了从骨体模获得的梯度回波图像,图 18C 是对应的磁敏度重建。发现致密骨相对于水的磁敏度为 $-2.44 \pm 0.89 \text{ ppm}$ 。该磁敏度与先前的体内研究很好地符合(x_b)

骨 水 = -2.39 ppm)。

[0477] (c) 动物组织内的体外铁量化

[0478] 图 19C 中示出了一个有代表性的切片。在该图像中可以看到对应于 2 μL、3 μL 和 4 μL 氧化铁注射的亮区（该切片中不包含 1 μL 的区域）。测得的铁质量为 1.23 μg、2.09 μg、3.32 μg 和 4.34 μg。估计出的和期望的总的氧化铁质量之间的关系在图 19D 中绘出。（对于菲立磁，磁敏度与质量之间的换算为 $x_{\text{Ferridex}} / \rho = \mu_0 M_{\text{Fe}} (B_0) / B_0 = 64.7 \text{ pp } \mu \text{L}/\mu \text{g}$ ）。该结果又一次良好地适配于线性模型 ($R^2 = 0.996$)，表明该技术提供了对氧化铁质量的良好估计（斜率为 0.94）。小的非零 y 轴截距可以解释为噪声、注射期间的误差或者扫描期间的温度变化。

[0479] (d) 对小鼠的 SPIO 成像

[0480] MRI 成像也被执行，以验证用 COSMOS 对具有复杂器官的小鼠进行磁敏成像的可行性。SPIO 溶液被静脉注射，随后将小鼠杀死，接着放入到离心管中。如所期待的那样，SPIO 聚集在肝部（在图 21A 中表现为暗影区，在图 21B 中表现为肝脏附近的场位移）。重建的磁敏度图像（图 22C）表现出非常明亮的肝区。注入的 SPIO 剂量与 COSMOS 测量结果一致（约 50 μg Fe）。

[0481] (e) 利用小角度 COSMOS 对人脑磁敏度进行测绘

[0482] 通过让正常受试者 ($n = 7$) 首先把头偏向左肩再偏向右肩而使其在冠状面内转动他们的头部，在三个不同的方向上对这些正常受试者进行成像。典型实现的是从 -20° 到 +20° 的转动，与在中间位置所获得的图像一起，共同形成了用于 COSMOS 处理的 3- 转动数据集。一个典型的结果在图 22 中示出。该磁敏度图像（图 22C）示出了静脉中最初的脱氧血红蛋白。在相位图（图 22B）中，某些静脉受到了（方程 7）的卷积中几何形状参数的抑制。

[0483] III. 贝叶斯重建和运动补偿

[0484] 本节描述了 MRI 重建中的贝叶斯统计方法和 MRI 中对运动伪影的补偿：

[0485] A. 用贝叶斯统计方法进行平行成像重建

[0486] 数据采集 (y 观测值) 中的各种不确定性和关于图像的先验信息 ($\text{Pr}(x)$) 在下述似然函数 (观测概率) 中得以解决：

$$L_{\text{prior}}(x|y) = L(x|y)\text{Pr}(x) \quad (\text{方程 9-1})$$

[0488] 其中 $L(y|x)$ 是无先验信息的似然函数，等于 MRI 中的 $\exp(-1/2 ||y - Ex||^2)$ ，其中 E 为编码矩阵。先验信息也可以表达为一个负能量项的指数。因而用贝叶斯估计可采取能量最小化的形式。

[0489] B. 最大似然 (ML) SENSE

[0490] 在重建过程中每个线圈接收到的信号及描述其空间响应的灵敏度测绘图都是需要的。广泛使用的方案，如 SENSE，假定图像重建误差来自检测到的信号噪声，而并非来自线圈灵敏度测绘图。但实际上，灵敏度测绘图会造成许多不同的误差。使用了最大似然法来解决平行成像的问题。线圈灵敏度噪声 / 误差被建模为除标准测量噪声之外的独立的高斯噪声。因而噪声协方差矩阵包含了与图像灵敏度本身有关的附加的线圈灵敏度项。这样得到了能够有效最小化的拟二次目标函数。令 x 表示图像， y 表示测量结果， E 为编码矩阵，则

$$x \sim \arg \min_x (y - Ex)^H R^{-1} (y - Ex), \quad (\text{方程 9-2})$$

[0492] 这里的 $R = \langle (\Delta Ex + n) (\Delta Ex + n)^H \rangle = \sigma_{n1}^2 + \sigma_s^2 B$, 其中第一项为标准噪声矩阵, 第二项为线圈灵敏度误差矩阵。实验结果(图31)表明ML SENSE与常规SENSE相比提供了更大的增益, 尤其是在诸如低SNR、高g因子/加速因子和线向不正的灵敏度测绘图的非理想成像条件下。

[0493] C. 利用边缘保持先验法和MRI图形切割(EPGRAM)降低噪声的贝叶斯平行成像

[0494] 用于平行成像的已有正则化方法受到一个基本权衡考虑的限制, 即噪声的抑制会引入混叠伪影。适当选择图像先验信息的贝叶斯方法提供了一种有前途的替代方案, 但利用空间先验信息的先前介绍的方法假定整个图像上的强度是非常平滑的, 因此使得边缘模糊。这里介绍了一种边缘保持先验法, 与先前介绍的方法不同的是, 其假定强度是分段平滑的, 仍允许高效地计算其贝叶斯估计。图像重建被表述为一种最优化问题, 即:

[0495] $x = \arg \min_x (||y - Ex||^2 + L(x))$, (方程9-3)

[0496] 其中L是与图像先验信息相关联的代价函数。这是一个非凸的目标函数, 不能简单地应用传统的连续最小化法。利用了基于图形切割的离散优化法来解决非凸的最优化问题。对脑部和躯干部位的多个平行成像实验的结果表明, 利用分段平滑先验信息的图形切割法(EPGRAM)与正则化的SENSE方法相比提供了视觉上能够观察到的噪声和伪影的减少。这种EPGRAM方法在降低平行成像中的噪声效应方面是有用的, 并且跳变移动搜索算法能够快速地执行图形切割(Nguyen et al., Magn Reson Imaging, 19:951-957(2001))。

[0497] D. 运动补偿

[0498] 这里描述了自校正、实时滤波、自动导航和高效多容积导航方法。

[0499] 1. 使用凸投影的自动运动校正

[0500] 使用了一种通过实现数据一致性来消除MRI中的运动伪影的方法。该方法表述为到一个用于时间分辨的对比增强MRA的凸集合上的投影(POCS), 其可能受到患者无意中在不同观测点间运动的影响。需要注意的是, 与运动相关的MR信号变化在幅值上变化很大, 并且在k空间中具有平滑的相位变化, 而与脉管增强相关的信号变化在幅值上变化很小, 并且在k空间中具有快速的相位变化。基于这种观点, 开发出了一种新颖的POCS算法, 它是一种自动迭代法, 用于利用高通相位滤波以及在k空间和图像空间内的凸投影消除运动伪影。无需输入详细的运动信息就能滤除运动效应, 同时保留了脉管系统信息(图32)。所建议的这种方法能够有效地针对大级别非刚体运动, 包括经过整个平面的运动。该算法是稳定的, 并能够快速收敛, 通常在五次迭代以内就能够收敛。对一组临床MRA病例所进行的双盲分析表明, 与由有经验的放射科医生人工得到的血管造影照片相比, 完全无监管地执行该算法得到了明显更好的评级得分($p = 0.038$)。

[0501] 2. 使用卡尔曼滤波的实时运动检测

[0502] 导航回波被用在高分辨率心脏MRI中, 用于跟踪生理运动以抑制运动模糊伪影。已开发出了心脏脂肪导航和来自图像k空间中心的信号(自动导航), 用来直接监测心脏运动。这些导航数据可能被加噪或者与不同频率分量混合。与先前所采用的具有固有响应延迟的回溯式频带滤波相比, 需要无延迟地对导航数据进行实时滤波, 以实现高效的和所期望的直接心脏导航门控。通常所使用的实时滤波技术之一是卡尔曼滤波(Kalman RE, Transactions of the ASME Journal of Basic Engineering, 1960;82:35-45, IEEE Transactionson Automatic Control, Special Issue on Applications of Kalman

Filterign, 1983), 其能够自适应地估计运动波形, 并利用贝叶斯统计法和运动模型来抑制测量结果中的噪声。已经发现, 卡尔曼滤波能够提高从导航记录提取运动信息时的 SNR, 并能够将自导航信号中的实时呼吸分量与心动分量区别开 (图 33)。

[0503] 3. 使用 z 强度加权定位 (ZIP) 的改进自导航

[0504] 近来, k 空间中心信号 (KC) 已经被积极地用于在连续采集图像数据的同时抑制心脏和腹腔成像中的运动伪影 (Larson, AC., Proceedings 11th Scientific Meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Toronto, 2003 ; 379 ; Larson, AC., Magn Reson Med, 2005 ; 53:159–168 ; Brau, AC., Generalized Self-Navigated Motion Detection Technique, Preliminary Investigation)。KC 是整个图像容积的信号和, 其随着切片内的整体和局部运动、切片位置和方向而变化。当把 KC 与使用导航回波得到的直接运动测量结果进行比较时, 在实验数据中观测到 KC 随成像参数发生的这些变化。因此, KC 对心脏的呼吸运动的灵敏度在某些位置处可能降低, 或者在不同切片之间不一致, 导致残像运动伪影和二维切片叠层内的切片没有重合。已经开发出自由呼吸三维技术, 其针对呼吸和心跳门控信号利用了 z 强度加权定位 (ZIP) 或沿切片方向大量投影的中心。这种 ZIP 自门控的一个例子在图 34 中针对三维径向影像成像而示出。利用心脏影像 SSFP 序列得到的原始数据表明, 这种 ZIP 门控方法与 KC 门控相比提供了出众的呼吸运动伪影抑制 (图 35)。

[0505] 4. SMV 算法

[0506] 对于所有导航技术来说, 最后的图像重建均只用到了当被成像的对象的位置在一个单个门控窗口内时所采集的数据。高效的运动抑制要求一个窄的门控窗口, 导致了长的扫描时间。为提高导航效率, 引入了同步多容积 (SMV) 方法 (Kolmogorov, VN., Magn Reson Imaging, 2003 ; 21:696–975), 其使用了多个门控窗口在不同位置处同时采集不同的容积, 同时对于所有的容积均保持相同的运动容差。在 2 容积 SMV 中, 其中第一个大的容积式在呼气结束时采集的 (图 46A), 第二个较小的容积是在吸气结束的同时采集的。对于一般的 n 容积 SMV, 大小与直方图高度成正比的 n 个容积是同时采集的, 导航门控效率达到 100%。不同的容积可以通过运动校正而重合, 每个容积可采用高效的 PAWS 算法来采集 (Jhooti, P., Magn Reson Med, 2000 ; 43:470–480)。作为可行性试验, 对于导航 SSFP 3D 冠状 MRA 应用了 2 容积 SMV。一个轴向容积 (容积 A, 20 个切片) 被用于覆盖 LM 和 LAD, 一个双斜率容积 (容积 B, 10 个切片) 被用于覆盖 RCA 和 LCx。将该双容积 SMV 与顺序采集进行对比。扫描效率提高了 28%。在两个重叠的容积之间不存在串扰伪影 (图 46B 和 C)。

[0507] 5. ECG 排序的 k 空间采样

[0508] 在胸腔内的对比增强 MRA 中, 脉管搏动和心跳运动会对图像质量造成影响, 导致模糊和叠像伪影。使用 ECG 门控来缓解这些伪影显著提高了扫描时间, 因为只有心动周期的一个片断被用于图像采集。已经开发出可靠的对 k 空间的 ECG 排序 (图 47A), 其在无运动的舒张中期期间采集 k 空间的中心部分, 而在全部的其它时间填充 k 空间的周边区域, 显著减少了心跳造成的模糊 (图 47B 和 C)。

[0509] IV. 使用靶向造影剂的实验

[0510] 本节描述了两个使用靶向造影剂的主实验。

[0511] 通过结合基于可溶性单链 TCR 的融合蛋白 (264scTCR) 得到一种抗 p53SPI0

纳米颗粒,其中该 TCR 部分能识别出在 HLA-A2.1 环境中的多种类型的人类 p53 肽 (aa 264-272),以及直径为 50nm 的链霉亲和素 (streptavidin) 包被 SPI0, (SPI050, Ocean Nanotech 公司)。264scTCR 的作用和特性用流式细胞计数来表征;HLA-A2.1 正 T2 母淋巴杂交细胞用不同浓度的 p3 肽冲击致敏,通过 PE 结合 264scTCR 多聚体来染色,并对最少 10000 个事件进行评价。通过 264scTCR-PE 多聚体染色的载有 p53 的 T2 细胞 ($p53^{(+)}$:264TCR) 与不同的对照相比荧光染色要增强 100 到 200 倍 (图 48A)。264scTCR-SPI050 结合的程度用 ELISA 来表征;BF1 抗体包被板被用于诱发磁纯化 264scTCR-SPI050 缀合物,用 W4F 抗体诱发和链霉亲和素结合 HRP 来建立,并以 405nm 来分析。结果表明:只有 264scTCR-SPI050 缀合物被该包被板成功诱导,表现出成功的结合以及对去除未经结合的 264scTCR 的纯化过程的效果。原始 MRI 结果表明了根据 p53 特性结合的 264scTCR-SPI050 缀合物的聚集和固位;成功结合的 264scTCR-SPI050 颗粒用一个磁细胞分选柱进行纯化,用通过 p53 肽冲击致敏的 T2 细胞来培育,并用一个多梯度回波序列来成像。用 COSMOS 对铁量进行量化,结果表明:与不同的对照相比,在用 264scTCR-SPI050 处理后的载有 p53 的 T2 细胞 ($p53^{(+)}$:264scTCR) 中有明显更多的铁聚集 (图 48B)。

[0512] 通过 NTA-His 相互作用与蛋白质结合的 SPI0 胶团作为肿瘤靶向造影剂系统被建立,目的是实现高的生物相容性、亲和性和稳定性。2.5mg 的 Fe_3O_4 纳米颗粒被重悬在 1mL 氯仿中,该氯仿中含有 1mg 的 1,2-二棕榈酰-sn-甘油-3-磷酰乙醇胺-N-[甲氧基(聚乙二醇)-2000] (mPEG-200PE)、1.5mg 的 1,2-二棕榈酰-甘油-3-胆碱磷酸 (DPPC) 和 2.5ug 的 1,2-二油酰-sn-甘油-3-{[N(5-氨基-1-羧戊基)亚氨基二乙酸]琥珀酰}镍盐 (DOGS-NTA-Ni) (Avanti Polar Lipids 公司)。该氯仿在氮气下完全挥发之后,残留物被干燥三小时,并添加 1mL 水,以得到含有 NTA 功能化 SPI0 胶团的在视觉上清澈的悬浮液。比 SPI0 颗粒包裹得更多的胶团通过 0.45μm 的滤波器被滤出。然后 SPI0 颗粒被装入到磁珠亲和细胞分选柱 (MACS) 内,并洗掉空载的胶团。通过将 NTA-SPI0 胶团与溶合了 6x His 标签的过量绿色荧光蛋白 (GFP) 进行混合,对 NTA-SPI0 胶团的结合进行检验。混合物被装入到 MACS 柱,并洗掉未结合的 GFP。用 250mg 吡唑溶液对结合了的 GFP 进行洗脱,结合了的 GFP 的总量通过发出的荧光来表征。发现 80 μg 的 NTA-SPI0 胶团可由大约 10 μg 的 GFP 蛋白包裹。

[0513] V. 开发用于全鼠成像的数据采集方法

[0514] 在用于对分子 MRI 中的靶向造影剂进行量化的办法中,使用了标准小鼠模型。MRI 实验是在使用 8 通道表面线圈的 7T 20cm 孔 Bruker 动物扫描仪上进行的。

[0515] 作为将量化磁敏成像 (QSI) 发展成全鼠分子 MRI 工具的第一步,要解决的活体小鼠成像问题包括对磁场测绘的优化,心跳和呼吸运动伪影,以及提高扫描速度。

[0516] A. 优化用于场测绘的多回波序列中的回波间隔

[0517] 场测绘估计对于磁敏感度重建的精确度来说是至关重要的,在初步的研究中,在多回波序列中用到了简单的恒定回波间隔。

[0518] B. 消除小鼠的剩余边缘场

[0519] 在对量化磁敏成像的研究中,采用了低阶多项式拟合来消除局部场测绘图中的背景场效应。对于全鼠成像来说,由于诸如前脑末梢的小鼠边缘部位造成的场可能会引起迷惑性的残留伪影 (图 21)。研究了磁敏感度与小鼠组织相匹配的填充材料的使用,以减少这些

小鼠边缘场。还研究了根据小鼠的几何外形使用麦克斯韦方程来消去这种剩余场。可以使用针对小鼠磁敏感度的简单模型。剩余场可以作为面积分被快速计算出来,就像在初步研究中的分段恒定模型中的几何形状参数那样。

[0520] C. 通过最大似然和最优采样时间点进行场测绘估计

[0521] 众所周知的是,在常规的双回波场测绘估计中,对回波时间差的选择涉及到折中取舍 (trade-off)。如果回波时间差过大,则动态范围受到限制;如果回波时间差过小,则估计得到的场测绘图的误差将增加。回波时间和回波数目的最优选择可由下述信号模型来确定: $s(t) = s_0 e^{i\omega t} e^{-R_2^* t} + \epsilon$, 其中 s_0 表示复横向磁化, R_2^* 是横向驰豫率, ϵ 是已知的复数形式的独立同分布的高斯噪声。最大似然 (ML) 场测绘估计被用来对该场 (频率为 ω) 进行求解。在估计和预测理论以及统计学中,能够数值计算的 Cramér–Rao 界 (CRB) 为任意的无偏 ML 估计提供了可实现的最小方差。对于三个回波存在闭式分析表达 (Funai et al., IEEE Trans Med Imaging 2008, 27:1484–1494)。在这种情况下,对于接收机带宽和频率编码所允许的最大 SNR 选择了 TE_1 和 TE_2 。这样,使优化问题被简化为由 CRB 最小化确定 TE_3 的一个变量。对于给定的组织 R_2^* , 最优的 TE_3 可从 CRB 曲线的平坦底部的起始处确定 (图 49)。随后,最优的序列重复时间 TR 可由 TE_3 确定。第二个和第三个回波之间的时间间隔可被用于获取针对更高 SNR 的附加回波。

[0522] D. 心跳和呼吸运动监测

[0523] 通常,ECG 信号可使用通过粘胶、绷带或针固定在小鼠脚爪上的电极来记录,并可使用气垫或对 ECG 信号进行滤波来监测呼吸运动。这种类型的 ECG 信号可能会受到以下因素的干扰:快速转换成像梯度,在身体和电极上感生出电动势的 RF 脉冲,以及产生磁流体动力学效应的极化场 B_0 中的血流。这一问题在高磁场中变得更为严重。近来有报道说自动导航 (k 空间中心信号) 在监测复合的心跳和呼吸运动方面是非常有效的。对人体成像的分析表明:从较大容积的自动导航比从较小容积的自动导航提供了更好的运动监测。对于全鼠成像来说,自动导航能够很好地适用于呼吸和心动监测。

[0524] 因此,建议对于全鼠成像使用这种自动导航方法。改变多回波序列,以获得如图 39 所示的自动导航。来自全鼠的 k 空间中心信号 (图 39) 可能不会像来自位于胸腔或腹部的容积的信号那样敏感。来自使心脏和腹部敏化的前部线圈单元的信号可以被用作自动导航信号。另一种替代方法是采用沿头–尾纵向方向的空间分辨导航信号,其允许有选择性地跟踪胸腔和腹部运动,就像在标准笔形波束隔膜导航中那样。这种纵向析象可通过在读取准备期间获取 k_z 编码数据来实现 (图 49)。

[0525] 1. 单容积法

[0526] 在麻醉下的小鼠的呼吸周期为 1000 毫秒数量级,其模式为快速吸入后随之缓慢放松。呼吸运动在呼吸周期的缓慢放松阶段很小,能够几乎无呼吸运动伪影地采集数据。来自自动导航的运动波形在图 50 中示出。接近 70% 的呼吸周期是缓慢放松 (Hiba, B., Magn Reson Med, 2007; 58:745–753), 其可以用来采集数据。利用了整个心动周期来进行数据采集,并利用了 ECG 指导下的视图排序以最小化心跳运动伪影。由于全鼠 ($3 \times 3 \times 9 \text{ cm}^3$ 的容积) 成像应把频率读取方向 (具有不受限的 FOV) 设定在小鼠身体的纵轴上以减少扫描时间,建议采取下述两种数据采集策略:单容积法和双容积法。

[0527] 图 50b 中示出了单容积采集法,其中采用了 ECG 指导下的视图排序对数据进行采

样。如针对人体成像所阐述的那样,这种 ECG 视图排序能够减少胸部区域内心跳运动伪影。从自动导航运动波形中检测出 ECG 触发(图 50a)。已针对人体成像开发的实时卡尔曼滤波在这里也被用于提取心动和呼吸波形。从心动波形中检测出 ECG 触发信号。呼吸波形被用于当连续执行该序列时以接受 / 拒绝的方式对数据采集进行门控。

[0528] 为了识别出舒张中期与检测到的 ECG 触发信号之间的延迟,以下述方式执行运动预扫描。图 20 中的自动导航序列被修改为二维单回波序列,其相位编码在每个 ECG 触发处递增。该二维影像采集和三维自动导航采集交织进行,以得到自动导航记录和轴向心脏切片的心脏影像 MRI 影像。该心脏影像能识别出心动周期内的最小运动周期(舒张中期),其随后与自动导航波形进行相关,以估计触发延迟。

[0529] 2. 双容积法

[0530] 这种单容积法的一种可能的局限性在于,用这种方法得到的详细心脏结构可能仍然是模糊的。通过下述方式来解决这一问题。已知小鼠心脏位于胸干前部,其可在一个小的冠状容积内捕捉到。这个小的冠状容积可在舒张中期内采集,其余的身体后部可在在一个大的冠状容积内捕捉到,并在其余心动周期期间采集。后部容积与前部容积重叠,捕捉到心脏的一部分。这种双容积法在图 50c 中示出。来自两个容积的自动导航将通过与来自全鼠的自动导航进行比较而针对 ECG 触发检测被重新校准,它们都以交织方式被捕获,并具有常规的 ECG 信号和呼吸信号。现在在舒张中期捕捉心脏的前部容积,其与图 50b 中所示的单容积法相比大大减少了心跳运动伪影。

[0531] 同样,ECG 视图排序也可被用于进一步使残留心跳运动伪影最小化,正如已经在人体冠状成像中所阐述的那样。心脏结构以高分辨率被析像。为了使两个容积之间的串扰最小化,在(每个容积的起始处)转换之后立即进行的数据采样是在 k 空间的边缘处开始的,在该处与自旋平衡的偏差导致最少的伪影。这种双容积法是同步多容积(SMV)算法的一种应用,其已经针对人体心胸成像而被开发。可以如此选择舒张中期持续时间,使得其在心动周期内的百分比等于前部容积占全鼠容积(前部容积和后部容积的和)的比率。通过这种方式,前部容积和后部容积均在近似相同的时刻完成,总体扫描时间将和单容积法一样。尽管双容积法与单容积法相比有一些 SNR 降低,但无额外时间开销地降低心跳运动伪影模糊使得这种双容积法对于全鼠成像来说是有价值的。

[0532] 3. 实验

[0533] 自动导航(如图 50 中所示)以及常规 ECG 信号和呼吸信号均被用于前部冠状容积(心脏 + 腹部)成像。最高图像质量将被用于识别最佳的心跳和呼吸运动信号($n = 10$, Wilcoxon)。

[0534] 利用该最佳运动信号(预期它是一个自动导航),对于全鼠成像,将单容积法与双容积法进行比较。随后,将小鼠杀死并固定,立即对小鼠重复执行 MRI 以进行对比($n = 10$, Wilcoxon)。对扫描时间、SNR、心肌清晰度和图像质量进行测量以确定较好的方法。

[0535] (a) 使用平行成像加速数据采集

[0536] 为了缩短总体扫描时间,或者为了提高分辨率和 / 或容积覆盖,对于信号接收采用了基于多通道的平行成像,并利用了不同回波时间的图像之间的加速采样轨迹。

[0537] (b) 平行成像

[0538] 获得经由 TR 的多回波,以采集同一 TR 内回波和回波之间的不同相位编码,这类似

于 TSENSE (Kellman P., Magn Reson Med, 2001;45:846–852) 和 TGRAPPA (Breuer, FA, Magn Reson Med, 2005;53:981–985) (图 42)。通过将来自所有回波的数据进行组合, 可以获得完全编码的参考扫描, 作为针对每个线圈的复图像 GRAPPA 重建的自校准 (Griswold, MA, Generalized Autocalibrating Partially Parallel)。为保持脉冲序列的流补偿特性, 现在每个读取点将被其自身的流补偿相位编码集合和回卷梯度包围。

[0539] 4. 实验

[0540] 使用针对磁敏测绘的精确的基于图像的正则化方法 (方程 14) 对小鼠体模进行成像。图像数据集是欠采样的, 随后利用所建议的 GRAPPA 方法针对不同的换算系数 (例如对于 3 回波采集为 2,3) 而被重建。针对 GRAPPA 方法, 对铁测绘图的精度和图像质量 (对于磁敏度测绘图和 T* 图像) 进行评价。

[0541] 加速后的序列被用于小鼠成像 ($n = 10$, Wilcoxon), 以评价体内成像质量。

[0542] VI. 用于精确估计生物标记磁化的可靠正则化求解

[0543] 如上所述, 可通过改善反演问题的条件或者通过用先验知识对解进行正则化来实现磁敏度重建。利用多个对象方向改善条件的方法对于磁敏成像来说是精确的, 但要在扫描仪中使人体转动存在困难, 而且需要长的扫描时间。正则化方法对于大范围的人体成像具有很大的潜力。其不需要使对象在磁体内重新定向, 从而可以应用于在标准闭合式磁体中进行综合人体成像。基于图像的正则化方法对于磁敏度估计来说是精确的, 因而对于一般性临床应用来说是特别有前途的。这里描述的是用于磁敏成像的正则化方法, 包括改进正则项以同时实现高的精度和图像质量, 并提高计算速度。针对可靠、精确和快速的磁敏度测绘描述了多种不同的合理正则项。

[0544] A. 对于先验知识正则化改进稀疏度计算

[0545] 如上所述, L1 范数正则化是对磁敏度图像中稀疏度的一种合理表达。L1 范数的求解通常计算速度慢, 而且在估计的磁敏度和已知磁敏度之间的回归斜率与 1 存在偏差。这些问题的原因是稀疏度正则化不够。建议采用下述的稀疏度表达, 以更好地利用正则化求解反演问题。

[0546] 1. 小波正则化

[0547] 在原始数据中进行正则化表达 (方程 11 和 14) 的一种有效的替代方案是基于小波的正则化。已经针对 MRI 开发出了小波编码 (Panych, LP., Magn Reson Imaging, 1993;3:649–655, Weaver, JB., Magn Reson Med, 1992;24:275–287)。小波变换使必要信息集中到很少的几个参数上的能力是其在医学成像处理中普遍应用的关键原因之一 (Laine, AF., Annu Rev Biomed Eng, 2000;2:511–550))。小波表示法的稀疏度与空间域中的稀疏度相比是一种更为现实的假设。因此, 这里针对反演问题重写了该表达式。例如, 方程 11 变为:

$$[0548] \chi(\mathbf{r}) = \operatorname{argmin}_{\chi(\mathbf{r})} [\lambda \sum_{\mathbf{r}} |\mathbf{w}(\mathbf{r}) \mathbf{W}(\delta_b(\mathbf{r}) - \mathbf{d}(\mathbf{r}) \otimes \chi(\mathbf{r}))|^2 + R[\mathbf{W}\chi(\mathbf{r})]] \quad (\text{方程 7-1})$$

[0549] 其中 \mathbf{W} 是小波变换, 而 $\mathbf{w}(\mathbf{r})$ 是权重。小波表达式 (方程 7-1) 的一个重要优点是能够得到高效率的计算技术 (Osborne, MR., IMA J. Numerical Analysis, 2000;20:5, Daubechies, I., Communications on Pure and Applied Mathematics, 2004;57:45)。迭代软阈值法 (方程 7-1) 通过迭代更新公式实现了优化, 其在每次迭代中仅涉及一次 (快速) 小波分解 – 重建。可采用不同的方法来计算对 (方程 7-1) 的近似稀疏解, 以更好和更快地

重建磁敏度图像。

[0550] 2. 高效 $L_{1,1}$ 范数

[0551] 上面描述的 L_1 范数很难针对高效的重建采用公知的梯度下降优化技术。如果 L_p 范数中的 p 稍稍大于 1，则 L_p 仍非常近似于 L_1 ，但确实变凸了，成为可微的，并可利用梯度下降法高效地求解 (Nayakkankuppam, M.,

[0552] <http://www.siam.org/meetings/la03/proceedings/nayakkan.pdf>, 2003)。这种可微性消除了执行外部迭代以改善 L_1 中的对数障碍 (log-barrier) 的需要，与 L_1 优化问题相比，实现了在 10 次数量级下的预期速度提高。建议采用 $p = 1.1$ ，并采用对偶坐标上升法针对磁敏度图像重建构建一种迭代算法。

[0553] 3. L_0 范数

[0554] L_0 范数（非零体素的数目）最小化是比 L_1 范数更好的一种稀疏度表达。实际上， L_1 范数提高了稀疏度，因为它是对 L_0 范数的凸近似。已经知道，直接最小化 L_0 范数是一个 NP（非确定性多项式）难问题，缺乏有效的算法。近来，已经开发出近似技术来有效地最小化 L_0 范数。交叉熵法 (Trzasko, J., IEEE/SP 14th Workshop on Statistical Signal Processing, Madison, WI, 2007 ;176–180 ;Trzasko, J., Med Image Comput Assist Interv Int Conf Med Image Comput Assist Interv, 2007 ;10:809–816) 和基于同伦延拓的方法 (Boyd, 同上) 可以被用于磁敏度正则化中的 L_0 范数最小化。

[0555] L_0 范数被定义为 $|x|_0 = \sum 1(x \neq 0)$ ，其可以通过一个具有被整定为同伦接近于零的参数的函数来近似，即 $\lim_{\sigma \rightarrow 0} \sum \rho(|x|, \sigma) \approx |x|_0$ 。诸如 $\rho(|x|, \sigma) = \log(|x|/\sigma + 1)$ 或 $\rho(|x|, \sigma) = 1 - e^{-|x|/\sigma}$ 的函数可以被用于 L_0 范数的同伦近似。同伦程式是用来更新近似函数 $\rho(|x|, \sigma)$ ，并将参数 σ 从初始值 (1 或 0.5) 减小一个因子 (小于 1)。前向问题 (方程 7) 可以以矩阵形式标注为 $\delta = Dx$ ，具有针对矩阵 D 的形成偶极核的元素。则同伦 L_0 范数正则化问题可以表达为：

$$\min_x E(x, \sigma, \lambda) = \lambda \|Dx - \delta\|_2^2 + \sum \rho(|Gx|, \sigma). \quad (\text{方程 7-2})$$

[0557] 这里的 G 是一个提高边缘稀疏度的算子，如梯度，并且 (方程 7-2) 中的表达式能够容易地扩展为在保真项中包含一个加权因子。 $E(x, \sigma, \lambda)$ 的导数为：

$$\Delta E = L(x, \sigma, \lambda) = 2D^H(Dx - \delta) + \lambda G^H \Lambda(x, \sigma) Gx, \quad (\text{方程 7-3})$$

[0559] 其中 $(\cdot)^H$ 表示共轭转置， $\Lambda(x, \sigma)$ 是一个对角矩阵，其组成单元作为 $\rho'(|Gx|, \sigma)/|Gx|$ 来计算。这里用到了一个弱导数，例如 $\rho(|x|) = |x|$ ， $\rho'(|x|) = \text{sign}(x)$ (Trzasko, J., 如上, Trzasko, J. IEEE Trans Med Imaging, 2009 ;28:106–121)。则 $\Delta E = 0$ 的解就是对具有给定正则化参数 λ 的最小化问题的解，其为：

$$(2D^H D + \lambda G^H \Lambda(x, \sigma) G)x = 2D^H \delta. \quad (\text{方程 7-4})$$

[0561] 上述问题可用共轭梯度法来求解。整定参数 σ 在迭代期间减小了一个因子 (<1)。如果 $\rho(|x|) = |x|$ ，则 L_0 问题可以被一般化为 L_1 问题，其比使用对数栅栏法求解的 L_1 问题效率更高。如果 $\rho(|x|) = |x|_2^2$ ，则该问题变为 L_2 问题。

[0562] 4. 利用平行化或图形显卡提高计算速度

[0563] 正则化的优化问题可简化为能够平行化的半正定程式 (Hansen, M.S., Magn Reson Med 2008 ;59:463–468)。可以使用高性能的计算机集群把重建时间缩短到数分钟或数秒，对于实践中的应用足够短。必须执行的主计算是计算大数据集的傅立叶变换。近来已经开

发出了用于图形显卡的通用计算环境, 极大加快了计算傅立叶变换、向量 - 向量相乘和其它线性代数运算的速度 (Hansen, 如上)。可针对图形显卡生成优化代码, 其以低成本极大地节省了计算时间。例如, 优化代码可以被用在戴尔 T7400 工作站中的图形显卡 (NVIDIA Tesla Deskside GPU 计算系统) 上, 以测量可用重建时间。

[0564] 5. 实验

[0565] 正则化的重建利用小波、高效的 $L_{1,1}$ 和 L_0 范数来实现, 以对小鼠体模进行磁敏成像。确定最优的正则化, 以提供和目前的 L_1 范数相比已知磁敏度接近 1 的回归斜率、良好的图像质量和快速的重建时间。

[0566] 上面所讨论的磁敏度重建方法可以对一组小鼠 ($n = 10$, Wilcoxon) 进行检验, 其中 SPIO 被注入到小鼠的大脑和斜股肌中 (在脂肪预扫描之后)。

[0567] B. 基于先验解剖的磁敏度图像重建

[0568] L_p 范数正则化并没有考虑可从幅值图像得到的解剖学信息。由于在磁敏度图像和 $T2^*$ 加权的幅值图像之间存在明显的相关性, 这种相关性可以被用于改进正则化。

[0569] 1. 解剖区域分区和边缘正则化

[0570] 来自幅值图像的解剖学信息被用在初步研究的分段恒定模型中, 以将不适当反演问题转换成用于可靠磁敏度估计 (方程 12) 的超定问题。强度值和强度梯度均可被用于对小鼠体内的区域进行分区, 以形成具有相似磁敏度的区域。这允许对一个区域内的平均磁敏度或磁性标记总量进行估计。但是, 使用许多区域的细化图像分区在实践中变得很繁重。

[0571] 一种更合理的假设是: 边缘在 $T2^*$ 加权幅值图像中位于和其在磁敏度图像中相同的位置。因此, 正则项可表达为在磁敏度边缘图像和 $T2^*$ 加权幅值图像边缘之间的 L_p 距离。(如在上面所述的 L_p 正则化表达中那样, 将对 $p = 0, 1$ 和 1.1 进行讨论, 以确定有效的正则化。) 这将是比简单地使边缘稀疏化更为现实的正则化, 利用迭代求解实现了快速的收敛。表现出相似性的两种可能的方法是:

$$[0572] \chi(\mathbf{r}) = \operatorname{argmin}_{\chi(\mathbf{r})} [\sum_{\mathbf{r}} |w(\mathbf{r})(\delta_b(\mathbf{r}) - d(\mathbf{r}) \otimes \chi(\mathbf{r}))|^2 + \alpha \|g[\chi(\mathbf{r})]/\chi_m(I_m/g[I(\mathbf{r})])\|_p], \quad (\text{方程 } 7-5a)$$

$$[0573] \chi(\mathbf{r}) = \operatorname{argmin}_{\chi(\mathbf{r})} [\sum_{\mathbf{r}} |w(\mathbf{r})(\delta_b(\mathbf{r}) - d(\mathbf{r}) \otimes \chi(\mathbf{r}))|^2 + \alpha \|g[\chi(\mathbf{r})]/\chi_m - g[I(\mathbf{r})]/I_m\|_p], \quad (\text{方程 } 7-5b)$$

[0574] 其中 $g[I(r)]$ 是位置 r 处的幅值图像 I 的梯度向量的幅值; x_m 和 I_m 是用于缩放的 $x(r)$ 和 $I(r)$ 的最大值 (或中值)。这里在方程 7-5a 中采用了一个滤波函数, 当 $g[I(r)] <$ 一个阈值时, 赋给 $1/g[I(r)]$ 最大值。也可以在正则项中同时包含幅值和梯度信息, 例如:

$$[0575] \chi(\mathbf{r}) = \operatorname{argmin}_{\chi(\mathbf{r})} [\sum_{\mathbf{r}} |w(\mathbf{r})(\delta_b(\mathbf{r}) - d(\mathbf{r}) \otimes \chi(\mathbf{r}))|^2 + \alpha \|(\mathcal{S}[\chi(\mathbf{r})])\|_p \beta \|g[\chi(\mathbf{r})]/g[I(\mathbf{r})]\|_p],$$

[0576] (方程 7-6a)

[0577]

$$\chi(\mathbf{r}) = \operatorname{argmin}_{\chi(\mathbf{r})} [\sum_{\mathbf{r}} |w(\mathbf{r})(\delta_b(\mathbf{r}) - d(\mathbf{r}) \otimes \chi(\mathbf{r}))|^2 + \alpha \|(\mathcal{S}[\chi(\mathbf{r})])\|_p \beta \|g[\chi(\mathbf{r})]/\chi_m - g[I(\mathbf{r})]/I_m\|_p],$$

[0578] (方程 7-6b)

[0579] 其中 $\mathcal{S}[\cdot]$ 是由幅值 $T2^*$ 图像 $I(r)$ 定义的分区算子。图 45 中用未经处理的解剖学正则化进行的初步可行性检验表明符合精确磁敏度估计。这种解剖学正则化方法得到了用

于磁敏成像的精确可靠的反演。

[0580] 2. 实验

[0581] 解剖区域分区、解剖学边缘正则化和其它正则项针对小鼠体模的量化磁敏成像被实施和比较。对图像质量、磁敏度量化精度和计算时间进行比较,以确定最优的正则化方法。

[0582] 上面所述的磁敏度重建方法在前面讨论的小鼠数据上进行检验。T2* 成像将使用如上所述被开发和优化的多梯度回波序列来执行。对如上所述的 T2*、SWI 和磁敏度测绘图的图像质量进行比较。

[0583] C. 信号相位测绘图中从磁敏度效应分离的化学位移效应

[0584] 在小鼠全身成像中不可避免地要遇到脂肪组织,并且化学位移效应被叠加到测得的相位图上。脂肪偏共振频率 $\sigma = 3.4\text{ppm}$ 可能与由于磁性标记和组织磁敏度而引起的偏共振频谱重叠。化学位移效应和磁敏效应之间的主要区别在于其空间分布特性不同。化学位移位于组织脂肪内,而磁敏效应分散在外部组织中。因此,化学位移效应可通过空间滤波从磁敏效应分离出来。这种空间滤波的区分脂肪和水的数学特性对于场测绘图不平滑的分子 MRI 来说是非常令人感兴趣的,如下面还要详细描述的。下面描述了当存在化学位移时用于获取磁敏度场测绘图 $\delta_b(r)$ 的方法。

[0585] 1. IDEAL 型联合确定化学位移和场测绘图

[0586] 采用了 IDEAL(利用回波不对称性和最小二乘估计对水和脂肪进行迭代分解)算法,其共同确定了化学位移和磁敏度场测绘图。针对 IDEAL 的主要假定是:场测绘图是平滑的,其能够通过低通滤波实现脂肪的化学位移和不均匀场的分离。标准 IDEAL 算法寻找接近零或基本平滑的场测绘图。尽管这对于某些临床应用来说可能是有效的,但分子 MRI 中的磁性标记的强局部磁场会使得直接应用 IDEAL 无效。建议用下述贝叶斯方程和马尔科夫随机场先验对 IDEAL 加以扩展,以放宽对平滑度的要求。在一个给定的体素处的信号可被建模为:

$$[0587] s(\tau, \underline{w}, \underline{f}, \delta_b) = [\underline{w} + \underline{f} \exp(i2\pi\tau\sigma)] \exp(i2\pi\tau\delta_b), \quad (\text{方程 7-7})$$

[0588] 其中 $\tau = \omega_0 TE$, \underline{w} 和 \underline{f} 为回波中心处的水和脂肪磁化。水 \underline{w} 、脂肪 \underline{f} 和场测绘图 δ_b (以 ppm 为单位)这三个参数的测绘图可通过在添加高斯噪声的情况下利用最大似然估计使上述信号模型拟合于每个体素处测得的回波数据 $m(\tau_i, r)$ 来进行估计: $\min \sum_i |m(\tau_i) - s(\tau_i, \underline{w}, \underline{f}, \delta_b)|^2$ 。这种基于体素的非线性最小二乘法信号模型拟合对于具有脂肪和水的 2 自由基体素是确定性的,但它对于仅包含水或仅包含脂肪的 1 自由基体素是非确定性的,因为具有 3.4ppm 偏共振的水在单个体素内是无法与脂肪区别开的。因此,需要诸如严格要求平滑这样的空间正则化来使所得到的解在物理上是有意义的,基于体素的最小化问题变为全局最小化问题:

$$[0589] (\underline{w}(r), \underline{f}(r), \delta_b(r)) = \operatorname{argmin}_{(\underline{w}(r), \underline{f}(r), \delta_b(r))} [\sum_r \sum_i |m(\tau_i, r) - s(\tau_i, \underline{w}(r), \underline{f}(r), \delta_b(r))|^2 + R[\delta_b(r)]]$$

[0590] (方程 7-8)

[0591] 物理上有意义的正则化 R 可以是分段平滑的先验,其被用在噪声最小化的平行成像重建(EPIGRAM, 方程 1-3)的初步工作中。截断的线性位势典型地被用于构造分段平滑的先验(Rai, A., Magn Reson Med in press): $R[\delta_b(r)] =$

$\lambda \sum_{p,q} \min(|\delta_b(r_p) - \delta_b(r_q)|, V)$, 其中 λ 是可通过 L 曲线法选择的正则化参数, 求和符号的下标 p 和 q 是图像 $\delta_b(r)$ 中最近的相邻体素对, V 是一个截断值, 典型地被设为强度范围的十分之一。这一分段平滑先验保留了场测绘图中的边缘和尖锐过渡。尽管这种先验使得最小化问题变为非凸优化问题, 其仍然可利用康奈尔大学的团队所开发的图形切割法有效地求解 (Rai A., Magn Reson Med, 2007; 57:8–21, Kolmogorov, V., IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell, 2004; 26:147–159)。一旦把磁敏度场测绘图 $\delta_b(r)$ 从测得的场测绘图中分离出来, 则磁敏度图像可通过上述反演获得。方程 7–8 中的分段平滑先验对于非常小的磁性标记区域来说仍然是不够的。

[0592] 2. 通过迭代加入一致性联合确定脂肪掩模和磁敏成像

[0593] 一种作为替代的方法是通过迭代加入一致性联合确定脂肪掩模和磁敏成像。当分区脂肪区域时, 这种脂肪分区并不需要许多回波。其可以通过联合且迭代地确定脂肪掩模、场测绘图和磁敏度反演借助算法自动进行。脂肪掩模 ($f(r)$) 可初始估计为在利用多项式拟合消除背景场后具有偏共振频率的 3.4 ppm 体素。利用结点搜索从初始脂肪掩模中去除在所有方向上都没有最近相邻的点和细线。然后将该脂肪掩模 $f(r)$ 代入到下列化学位移 – 场测绘图 – 磁敏度方程中, 以得到利用上述正则化 R 的磁敏度初始估计:

$$\chi(r) = \operatorname{argmin}_{\chi(r)} \sum_r |w(r) [\delta_b(r) - f(r) \sigma - d(r) \otimes \chi(r)]|^2 + R \quad (\text{方程 7-9})$$

[0595] 随后, 通过从测得的场中在消除背景场之外还消除与所估计的磁敏度相关的场, 对脂肪掩模进行更新。同样, 从脂肪掩模中去除孤立的点和细线。该过程重复进行, 使得脂肪掩模在连续的迭代中更为精确。当更新的差值足够小时, 迭代收敛到一个所希望的解, 允许同时确定脂肪掩模和磁敏成像。对 (方程 7-9) 中的最小化问题的可靠且快速的求解需要采用上面所述的正则化技术。由上述 IDEAL 类型的算法所得到的脂肪掩模也可被用在方程 7-3 中; 如果该脂肪掩模是精确的, 则一次迭代就够了。

[0596] 3. 实验

[0597] 上述从测得的场测绘图中消除脂肪影响的思想可以被进一步改进优化。加入了具有已知脂肪量的小鼠体模。可以将另外的 SPIO 纳米颗粒置入到脂肪内以及体模中脂肪和组织之间的边界处。

[0598] 用于磁敏度重建的脂肪消除算法可对静脉注射了 SPIO 的小鼠进行检验 ($n = 10$, Wilcoxon)。另外的 SPIO 可以被置入到小鼠的腹部脂肪组织内 (在脂肪预扫描之后), 以保证有一些 SPIO 存在于脂肪内 / 与脂肪的边界处。在这三种方法之间进行比较, 能够确定一种用于精确计算在存在脂肪的情况下的场测绘图并重建磁敏度测绘图的有效且高效的方法。

[0599] 4. 为量化位于非常小的区域内的磁敏材料进行的单偶极拟合

[0600] 上面所考虑的方法可能需要对位于小的区域内 (大约为一个体素大小) 的磁敏材料进行微调。在这种情况下, 在对该区域进行数字化时可能会导致一定的错误。可能需要非常高的分辨率来将小的区域离散化为几个体素, 以进行细微的磁敏成像。建议了一种能够通过下述方式对小的区域内的整体磁敏度进行估计的方法。以非常低的分辨率来重建数据, 使得体素比靶向小区域大很多, 该区域可以被近似为一个单个的偶极点。这种点偶极相位模型已经被用于通过相位互相关来对磁性微颗粒进行定位和量化。建议对 MR 信号方程进行亚体素级处理, 以实现精确的点源估计。

[0601] 5. 单偶极拟合

[0602] 对于缓慢变化的背景不均匀处使用了低阶多项式。除了磁矩与回波时间的乘积之外,这种体素内失相还与源体素内的偶极位置有关。令 $\delta_b(r_n, r_s)$ 为由于位置 r_s 处的一个偶极 m_s 所造成的中心位于 r_n 处的一个体素处的信号相位。随后通过对所有 m_s, r_s 进行搜索找到该偶极 m_s :

$$[0603] m_s = \operatorname{argmin}_{(m_s, r_s)} \sum_n |w_n[\delta_b(r_n, r_s), \tau - \text{phase}[\int dr \Phi(r - r_n) \exp[i(\gamma \mu_0 m_s TE / 4\pi)(3\cos^2 \theta - 1) / |r - r_s|^3]]]|^2$$

[0604] (方程 7-10)

[0605] 其中 $\Phi(r)$ 是 MRI 离散化中的体素基函数,且 $\tau = \omega_0 TE$ 。方程 7-10 中的积分和 r_s 中的搜索步骤需要以比由于偶极场引起的相位变化周期的尺度小得多的分辨率来计算(或许可以为体素/100 个数字化步骤)(Pintaske, J., Phys Med Biol, 2006;51:47074718, Pintaske, J., Magma, 2006;19:46–53, Lee, JH., Nat Med, 2007;13:95–99),或者需要在 k 空间内进行分析。方程 7-10 假定相位图以可接受的精度被重建。偶极场按照 r^3 快速衰减,因此仅仅靠近源体素的一个小的球面区域就包含了足够的信息。在使测得的场拟合于一个单偶极场时,噪声和体素内失相均可在加权因子 w_n 中适当地加以考虑。方程 7-10 中的算法可允许精确的磁矩量化,其对于失相非线性和偶极位置不敏感。

[0606] 6. 实验

[0607] 单偶极拟合算法可以对置入了来自 Bangs 实验室(菲舍斯市,印地安纳州)的大氧化铁微颗粒($10 \mu m$ 大小,每个颗粒具有已知的铁含量)的凝胶体模进行检验。应注意在凝胶体模制备期间不要导入任何的气泡。用上面所述的方法对磁性微颗粒体模进行成像。用方程 7-10 对相位图进行处理,以估计幅值图像中暗点内的铁含量。利用线性回归,将颗粒内的铁的 MRI 估计与颗粒中已知的铁含量进行比较。

[0608] 为了对患者数据进行可行性检验,单偶极算法首先可针对小鼠数据进行可行性检验,并通过与后面所描述的实验中获得的组织学数据进行相关而对其精确度进行验证。

[0609] VII. 验证用于量化靶向造影剂的生物分布的方法

[0610] 上面所述的量化磁敏成像(QSI)的技术发展得到了对分子 MRI 中的造影剂进行测绘的可靠和精确的方法。这种 QSI 方法在跟踪靶向造影剂时实施,作为分子 MRI 的一个重要应用。可采用与赫赛汀抗体结合的 SPIO 纳米颗粒。赫赛汀是经 FDA 批准的,具有针对乳腺癌细胞亚群中过度表达的 HER2/neu 受体的特异性结合特性,而且纳米颗粒与赫赛汀的结合性是众所周知的。可以实施使用与 SPIO 纳米颗粒结合的赫赛汀在体外和小鼠模型中靶向癌细胞的实验。借助 QSI 确定纳米颗粒(Lee, 如上)可以与通过 ICP-MS(Sun R., Invest Radiol, 2005;40:504–513, Yancy, AD., J Magn Reson Imaging, 2005;21:432–442, Sundstrom, JB., J. Acquir Immune Defic Syndr, 2004;35:56–63, Raynal, I., Invest Radiol, 2004;39:56–63)、比色法(Raynal I, supra, Kalambur, VS., Langmuir, 2007;23:12329–12336, De Cuypere, M., Anal Biochem, 2007;367:266–273)以及具有附加 ^{64}Cu 标记的 μ PET(Cai, W., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007;34:850–858, Smtih, SV., J Inorg Biochem, 2004;98:1874–1901, Voss, SD., Proc Natl Acad Sci USA, 2007;104:17489–17493, Anderson, CJ., Q J Nucl Med Mol Imaging, 2008;52:185–192)实施的

参考测量进行比较。用所建议的 Herceptin-64Cu-DOTA-SPIO 作为肿瘤靶向放射性纳米颗粒得到了良好的化学性质,其很好地适合于验证 MRI 量化的目的。

[0611] 赫赛汀 (Genentech 公司出品, 旧金山市, 加利福尼亚州), 作为曲妥珠单抗 (trastuzumab) 的商品名, 是作用于 HER2/neu (erbB2) 受体的人类单克隆抗体。赫赛汀一般被用作针对乳腺癌和卵巢癌的抗癌疗法的一部分, 其也可以被用作对于 MRI、超声和 PET 中方向输送造影剂的靶向机制。

[0612] A. 细胞株

[0613] 采用具有不同 HER/neu 过量表达水平的癌细胞株 :Bx-PC-3 (人类肝癌细胞株), MDA-MB-231、MCF-7 和 AU-565 (人类乳腺癌细胞株)。报告显示相对 HER/neu 表达水平分别为 1、3、28 和 30。细胞以大约 70% 的融合度被收获, 并用赫赛汀针对流式细胞免疫荧光法 (FACS) 而被制备, 以检测 HER2 表达水平。每个细胞株内的 HER2 表面浓度可通过将赫赛汀结合与用对于 IgG 抗体的 Fc 部分特定的已知含量抗 Fc IgG 标记的微珠 (量子简单细胞微珠, Bangs 实验室) 进行比较而被量化。

[0614] B. 与赫赛汀结合的 SPIO 纳米颗粒

[0615] 标准交联氧化铁 (CLIO) 与用 2, 3- 二巯基丁二酸 (DMSA) 配位体包裹的、具有预期大小的磁力学工程处理的氧化铁纳米颗粒 (MnMEIO) 可以被用于和赫赛汀结合。颗粒能够很好地用包括 X 光衍射 (XRD)、透射电子显微镜 (TEM) 和超导量子干涉仪 (SQUID) 的技术来表征。赫赛汀 (2mg, Roche Pharma) 可以溶解在 10mM 磷酸钠缓冲剂溶液中 (10 μ l, pH 值 7.2), 并与 (4-N- 马来酰亚胺基甲基) 环己烷 -1- 羧酸磺酸基琥珀酰亚胺酯 (sulfo-SMCC) (50 μ l, Pierce) 混合。15 分钟后, 可通过将反应混合物施加到葡聚糖凝胶 G-25 (Aldrich) 脱盐淡化柱而对马来酰亚胺活化的赫赛汀进行纯化。采集到的含有马来酰亚胺活化的赫赛汀的分馏物 (约 200 μ l) 可以与 100 μ l 的 12-nm MnMEIO 溶液 (浓度为 2mg Fe/ml) 立即混合, 该反应可允许在 4°C 下持续 8 小时。MnMEIO 赫赛汀缀合物将通过凝胶滤波而被纯化。为了确定磁性纳米颗粒 (MnMEIO 或 CLIO) 与赫赛汀的生物缀合, 可利用 Bio-Rad DC 蛋白质化验工具组件进行蛋白质化验。预期每个磁性纳米颗粒上能够结合大约六当量赫赛汀抗体。一种非特异性的抗体可用于负对照。

[0616] C. 多态成像探头

[0617] 多态成像是同时获取解剖学信息和功能性信息的一种具有吸引力的策略, 一种应用是通过添加放射性标签及核成像来对磁性纳米颗粒进行量化。64Cu ($t_{1/2} = 12.7\text{ h}$; $\beta + 18\%$, $\beta^{+max} = 656\text{ keV}$) 的物理属性适合于在动物模型中基于 μ PET 对 64Cu 标记的抗体及纳米颗粒进行体内动力学成像。使辐射性 64Cu^{2+} 附着到分子探头上需要使用双官能螯合剂, 如 DOTA (1, 4, 7, 10- 四氮杂环十二烷 -N, N', N'', N''' - 四醋酸) 和 TETA (1, 4, 8, 11- 四氮杂环十四烷 -N, N', N'', N''' - 四醋酸)。已经对用 DOTA 作为螯合剂的 64Cu 标记的抗体及纳米颗粒进行了广泛的研究, 以证明 64Cu 对于 PET 成像研究的潜在临床应用。正如在用 111In 和 68Ga 标记曲妥珠单株抗体和重组亲和配体 (Affibody 分子) 时那样, 计划针对 μ PET 生物体内外分布研究使用 DOTA 缀合的赫赛汀以 64Cu 来标记 MnMEIO 纳米颗粒。

[0618] D. 实验 1

[0619] 体外 SPIO 靶向细胞 MRI。从每个细胞株均可收获细胞, 并将收获的细胞用赫赛汀 -SPIO 缀合物培养和处理 30 分钟。将清洗过的细胞混合在 2% 的多聚甲醛中, 并置入到

50mL 尖底离心试管内的琼脂糖凝胶中。对这些细胞试管和用控制剂（无赫赛汀）处理过的细胞执行 MRI。定量磁敏成像法可用于确定磁敏度值，这些磁敏度值能够被转换成铁的浓度和质量。除了梯度回波成像之外，也可以执行标准的 T1 和 T2 自旋回波成像。通过与控制剂进行比较，可以估计出 $\Delta (1/T1)$ 、 $\Delta (1/T2)$ 和 $\Delta (1/T2^*)$ 。感性耦合等离子质谱仪 (ICP-MS, Plasmaquad) 可以被用作细胞体模中铁浓度的参照量度。通过 MRI 测得的 [Fe]、 $\Delta (1/T1)$ 、 $\Delta (1/T2)$ 和 $\Delta (1/T2^*)$ 可以与通过 ICP-MS 测得的 [Fe] 和 HER2/neu 表达进行相关，以确定用于测量靶向造影剂与细胞的亲和度的定量且精确的 MRI 方法。

[0620] E. 实验 2

[0621] 小鼠模型中的体内 SPIO 靶向细胞 MRI。上述体外细胞研究可以扩展到用人类乳腺癌细胞株 AU-565 进行的活体小鼠研究 ($n = 11$, t- 检验) 中。这些癌细胞可以被注入到 BALB/c 裸鼠的近端股骨区域内。当异种移植物达到 50mg 时 (通过 MRI 容积目测估计)，SPIO- 赫赛汀缀合物可以被静脉注射到裸鼠体内 (20mg/kg 剂量)。聚焦在肿瘤上的高分辨率 (50 μm) MRI 可以被执行 1 小时的预先注射和 2 小时的后续注射。含有非特异性抗体 (无赫赛汀) 的 SPIO 可以被用作负对照 ($n = 1$, t- 检验)。MRI 包括这里所描述的梯度回波成像和对肿瘤的标准 T1 和 T2 加权自旋回波成像。当 MRI 完成后，对小鼠实施无痛致死以供组织化学分析。普鲁士蓝比色测定 (Raynal, I, Invest Radiol, 2004;39:56-63) 可以被用作对所测定的 [Fe] 和常规 $\Delta (1/T1)$ 、 $\Delta (1/T2)$ 和 $\Delta (1/T2^*)$ 的参考 MRI 磁敏成像。

[0622] F. 实验 3

[0623] 用 ^{64}Cu -DOTA 放射性标记的 MnMEIO- 赫赛汀进行生物体内分布研究，并比较 MRI QSI 与 μ PET。赫赛汀抗体与 DOTA 的缀合包括将 DOTA 上的羧基用 N- 羟基硫代琥珀酰亚胺酯 (sulfo-NHS) 和 1- 乙基 -3-[3-(二甲基氨基)丙基]- 碳二亚胺 (EDC) 进行活化 (Cai, W., Eur J. Nucl Med Mol Imaging, 2007;34:850-858)。赫赛汀 (10mg) 可以与 NHS/ EDC 活化的 DOTA 在 pH8-9 的醋酸铵缓冲剂中混合，在 4°C 下培养 6-12 小时，制得 DOTA 对抗体的摩尔比为 2-3。然后，DOTA 缀合的赫赛汀可以用 Sephadex G-25 柱纯化，并可以像前述那样缀合到 SPIO 上。可以在醋酸铵缓冲液 (pH 5-6) 中用 $[^{64}\text{Cu}]$ 氯化铜 (3-5mCi) 进行 DOTA- 赫赛汀纳米颗粒 (1mg) 的放射性标记。标记过的纳米颗粒可以用凝胶滤波进行纯化。

[0624] 当在小鼠体内的异体移植物达到 50mg 时，对小鼠静脉内注射 50-100 μCi 的 ^{64}Cu -DOTA- 赫赛汀 -MnMEIO 缀合物 (约 0.4mg Fe) ($n = 11$, t- 检验)。在注射前 (本底水平) 和注射后 15 分钟、30 分钟、1 小时、2 小时和 24 小时对小鼠进行全身 MRI。在每次成像前，通过眼球后取血得到血液样本。并且，在第 1、2、4 和 24 小时，获取 ^{64}Cu 体内分布以及肿瘤摄取 μ PET 的 PET 图像 (Focus 220, Siemens)。在获取 MRI 和 μ PET/CT 图像时，以及在两个成像空间 (位于同一楼层且互相靠近) 的转运过程中，用支持台将小鼠保持在相同的位置。可用归一化后的交互信息将 MRI、 μ PET 和 CT 图像进行记录 (Pluim, JP, IEEE Trans Med Imaging, 2003;22:986-1004, Hill, DL., Phys Med Biol, 2001;46:R1-45, Loi, G., J. Digit Imaging, 2007)。为进行 RIO 分析，将肿瘤、肝脏、脾和肌肉进行分区。用基于体素的回归和基于 ROI 的回归在 MRI 磁敏成像与 μ PET 之间进行相关。在成像结束时，将小鼠杀死，获取组织用于在体外用 γ 井计数器 (Packard) 对 ^{64}Cu 放射性进行计数，从而估计每克组织或器官的注射剂量的百分比 (% ID/g)。由于基于放射性测定得到的 % ID/g 提供了纳米颗粒区域分布和肿瘤摄取纳米颗粒的绝对量度，因此在 24 小时 μ PET 成像数据、% ID/

g 和 MRI 定量磁敏度数据之间进行相关将提供对利用本研究中开发的定量磁敏成像测绘 SPIO 纳米颗粒的生物体内分布的精确度的估计。

[0625] VIII. 量化脑铁测绘

[0626] 在本发明的应用中, 总的目标是开发出针对涉及铁沉积的脑紊乱建立或增强 MR 图像标记的技术。目标之一是通过求解从磁场到磁化源的反演问题——它是 MRI 中的磁敏度, 开发出利用 MRI 的量化脑铁测绘。

[0627] 上述研究证明了通过借助多方向采样使其条件适定或者通过利用先验知识对其进行正则化, 如 (图 25 和 30) 中所示, 来求解不适定反演问题的可行性。本节描述了这些方法在脑铁测绘、尤其是在对脑部微出血的成像中的应用。

[0628] 针对大脑中的铁沉积的量化成像而开发出一种非侵入式的 MRI, 采用了一种求解从局部磁场到磁敏源的反演问题的新颖方法。在科学和临床方面对于研究大脑中的铁有着很大的兴趣。铁沉积被认为是针对诸如帕金森症、阿尔茨海默症这样的神经退化紊乱的指示性生物标记。大脑中的铁沉积也可能由于脑部微出血而引起, 其可能和破坏性颅内出血 (ICH) 的风险增加有关, 尤其是对于用诸如华法林这样的药物来防止凝血的患者而言。对微出血中铁沉积的定量分析能够识别出患者由于抗凝血剂引起出血并发症的高风险, 并通过降低针对患者的抗凝血剂浓度或者不对其进行抗凝血而减少该风险。因此, 对大脑内的铁进行定量测绘对于应对各种不同的临床神经紊乱有着很大的临床应用潜力。

[0629] 在出血发作之后, 红细胞死亡, 其血红蛋白释放到细胞外的空间。巨噬细胞开始吞噬血红蛋白, 使其降解为贮存铁的血铁质和铁蛋白。新鲜血肿没有铁沉积, 在 T2* 值图像中表现为亮区, 而陈旧出血有大量铁沉积, 由于铁的失相而在 T2* 值图像中表现为暗区。铁沉积量随着出血的老化而增加。磁共振 MRI 可以被用于定量地测量出血中的铁浓度, 其可以被用于表征出血的老化程度。

[0630] 提出了一种用于生成量化的脑铁测绘以精确评价脑部微出血的 MRI 方法。由 MRI 相位图像测得的铁沉积物的局部磁场是偶极场核与铁磁化的卷积, 所述铁磁化是铁质量分布乘以铁化合物的磁敏度。大脑中其它物质的磁敏度比铁化合物要弱 10000 倍, 使得 MRI 对铁的存在非常敏感。不幸的是, 从场到源的反演是一种不适定问题; 直接反演不能生成有意义的磁化测绘, 因为在偶极核的零点附近有强烈的噪声传播, 在这些位置处不能确定磁化。

[0631] 建议开发一种充分利用了 T2* 梯度回波图像数据中的所有信息的可靠反演方法。在 MRI 中通常被忽略的相位图像被用于生成局部磁场测绘图。幅值图像被用于通过一个正则项来引导反演算法, 以生成磁化 / 磁敏度测绘图。

[0632] 本节描述了下述内容:

[0633] 1. 数据采集序列。开发出了一种快速多梯度回波成像序列, 用于对大脑内的局部场进行有效的、高分辨率的测绘。还开发出了针对运动伪影的有效补偿, 在初步的患者研究中发现了大量这样的运动伪影。

[0634] 2. 用于对大脑内的磁敏源进行测绘的可靠的反演方法。将重点描述不需要重新定向的正则化方法。特别是对 T2* 幅值图像进行了研究, 以表达可靠的正则化。

[0635] 3. 用于利用组织校正来进行 MRI 脑铁测绘。

[0636] 4. 应用 MRI 脑铁测绘来对脑部微出血 (CMB) 进行成像, 以通过与一组尚未出现 ICH 症状的用华法林治疗的受检患者进行比较, 对用华法林治疗的患者出现 ICH 的风险进

行定量评价。

[0637] 假定对于用华法林治疗的患者来说, CMB 铁量与在 T2* 图像上出现 CMB 相比是针对 ICH 强得多的预示。本节中的所有成像实验均可在带有 8 通道头颅线圈的 3T 全身扫描仪上进行。可采用其它扫描仪。

[0638] 传统的 MR 图像由通过弛豫时间、谐振频率或运动（流动、灌注和扩散）加权的水浓度（或分光成像中的其它要素）的测绘图组成。所计划的研究介绍了一种通过生成物质磁敏度测绘图进行 MRI 的新的方法。在该研究中所提出的反演方法对于 MRI 信号处理做出了有价值的贡献。重点介绍针对脑铁成像的磁敏成像目标开发。现在已确信,对脑铁的定量和纵向评价在理解致病机理和疾病发展、疾病诊断以及治疗监测方面将起到重要作用。

[0639] 作为所建议的脑铁测绘技术的一个应用,对脑部微出血进行了研究,这近来已被认为对于照看中风患者来说是非常重要的。在中风患者和短暂性脑缺血发作、尤其是在脑小血管病变程度下的患者之间,基本生理过程有很大的不同。例如,大血管中风具很有高的早期中风复发危险,而由于小血管病变引起的中风则发生脑出血的危险性更高。颅内出血 (ICH) 具有破坏性的高死亡率,而 ICH 危险必须要认真对待。微出血成像主要可以对根据患者发生出血的风险对患者分级做出贡献。具体来说,脑部微出血 (CMB) 看起来与和华法林相关联的出血风险的增大有关。最近的报告表明,发生和华法林相关联的 ICH 的患者中有 79% 出现了微出血,与之相比,未发生 ICH 的控制华法林治疗的患者中只有 23% 出现微出血 ($p < 0.001$)。这种效应与增加凝血酶原时间的效果无关。其它研究也已经表明,在大量 CMB (Larson, DR., Science 2003 ;300:1434–1436)、早期群体 (Bulte, JW., Nat Biotechnol, 2001 ;19:1141–1147) 和 烟 雾 病 (Kang, HW., BBioconjug Chem, 2002 ; 13:122–127) 的情况下,微出血的出现与出血风险增加相关。希望知道量化的铁成像是否更强,因而是否能作为对华法林治疗的患者出现 ICH 的潜在的更为有用的预示。

[0640] CMB 的出现是否总是与 ICH 风险增加相关联仍然是不确定的。这种疑虑部分可是由于不同的 T2* 成像技术而造成的。这些技术问题阻碍了非侵入式地研究脑部微出血的工作。为了克服这些问题,这里所建议的脑铁测绘与成像参数无关地给出了微出血的定量量度,并可以作为 CMB 研究的标准 MRI 方法。

[0641] 本文提供了对于从磁场到磁化 / 磁敏源的反演问题的有效和高效的求解,其允许以一种有效和可靠的方式从通常被忽略的 MRI 相位数据中提取出有价值的信息。这种磁源 MRI 具有广泛的应用范围。它对于用于测绘造影剂或磁性生物标记的分子 MRI 是一种重要工具。例如,其可以用于对通过靶向定位患病组织细胞的磁性标记的载体输送的局部药量进行测绘和测量。它可以用于对磁标记干细胞的初始迁移和归巢浓度或者基因疗法的传递进行测绘和测量。这些计量结果对于开发和优化输药、细胞疗法和基因疗法的方案是有价值的。

[0642] 脑铁测绘 MRI 技术可以被扩展到其它器官,其将代替在监测诸如血色素沉着和重度地中海贫血这样的疾病中的铁过载时所使用的侵入式组织体内切片检查。利用驰豫造影剂和磁敏度造影剂对肝脏中的铁进行成像。心肌中的铁也以类似方式被成像。使用本研究中开发的磁源 MRI 得到的定量铁测绘图可作为针对这些器官的有价值的铁量化工具,以改善患者护理。

[0643] 定量磁敏成像或磁源 MRI 在磁敏度对 MRI 信号有显著影响的所有其它应用中均

扮演了有价值的角色。磁源 MRI 可以被应用在骨病诊断中。MRI 已经被用于评价骨密度，以避免侵入式的体内组织切片检查过程以及暴露在辐射下，并用来评价骨小梁的构造和功能。骨磁敏成像提供了对骨矿化和骨密度的有见地的测量手段。磁源 MRI 可以被用于纠正 在 MR 灌注研究中将信号转换成造影剂浓度的过程中出现的错误。其可以被用于量化大脑 fMRI 中的脱氧血红蛋白，其中 T2* 造影剂可能受到微脉管方向的阻碍。

[0644] A. 求解从 MRI 中测得的磁场到磁化源的反演问题

[0645] 1. 使用 cosmos 的反演的稳定性

[0646] 表示反演中相对误差传递上限的条件数可以被用于衡量反演的稳定性。可以用块对角阵重新表达方程 3 中的反演问题。对于围绕 x 轴的 N 圈旋转，对角块为： $[1/3 - (k_z \cos \theta_1 + k_y \sin \theta_1)^2/k^2, \dots, 1/3 - (k_z \cos \theta_N + k_y \sin \theta_N)^2/k^2]^T$ 。矩阵的条件数被定义为该矩阵最大奇异值和最小奇异值的比值。在这里其等于：

[0647]

$$\kappa(\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_N) = \max_k [\sum_p (1/3 - (k_z \cos \theta_p + k_y \sin \theta_p)^2/k^2)^2] / \min_k [\sum_p (1/3 - (k_z \cos \theta_p + k_y \sin \theta_p)^2/k^2)^2]$$

[0648] (方程 8-1)

[0649] 采样方向 $(\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_N)$ 的最佳集合被定义为一个所实现的最小条件数 $\kappa(\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_N)$ 。不失一般性地，并且由于对称性，第一个角 θ_1 被设为 0° ，第二个角 θ_2 从 θ_1 增大到 180° ，以此类推。通过这种方式，最优采样角度可通过直接搜索来确定（图 17）。对于 $N = 3$ ，最优采样方向为 $0^\circ, 60^\circ, 120^\circ$ （对于 $128 \times 128 \times 64$ 的图像来说，对应的最小 $\kappa = 2.03$ ）。这和均匀分布的方向执行性能最佳的直觉相符。

[0650] B. 验证 COSMOS 的 MRI 实验

[0651] 第一个实验是不同浓度的钆的磁敏度量化 (Magnevist, Berlex 实验室)。第二个实验是对骨的体外磁敏度测绘。骨的切片是从猪腿中央部分切取的，并被置入到 1.5% 的琼脂糖凝胶体模中。第三个实验是对动物组织进行体外铁量化，其中用微量注射针将四种剂量的 10% 浓度的菲立磁 (Advanced Magnetics Inc.) 溶液注射到鸡的胸肌中，注射的容积分别为 $1 \mu L, 2 \mu L, 3 \mu L$ 和 $4 \mu L$ 。所有这些实验都在一个用 3 英寸或 5 英寸表面线圈进行信号接收的 1.5T 临床 MRI 扫描仪 (General Electric Excite HD) 上进行。这些体模在冠状平面内围绕纵轴 ($+B_0$) 旋转，以在 $0^\circ, 60^\circ$ 和 120° 处成像。一个专用的快速 3D 梯度回波序列被设计用来以交叉方式在不同 TE 处采样。对于 Gd 水体模、骨和组织成像，分辨率分别为 $1mm^3/1mm^3/0.5mm^3$ 。带宽为 $31.25-62.5kHz$ ，TR 为 30-40 毫秒，倾角为 30° 。对每次扫描使用了四个 TE (1.7-14.2 毫秒)。

[0652] 1. 钆磁敏度量化

[0653] 测得的场测绘图示出了围绕小瓶具有不同钆浓度的显著偶极图样。COSMOS 提供了令人满意的磁敏度图像，清晰地分辨出不同的 Gd 浓度，而没有拖尾伪影。估计出的磁敏度和预计磁敏度之间的关系很好地符合线性模型 ($R^2 = 0.9997$)，并提供了对磁敏度的良好估计（斜率为 0.96，接近于 1）。

[0654] 2. 材料磁敏度测量

[0655] 实验装置由装有诸如 Gd 溶液和一段羊腿的材料的瓶子组成。测得的场位移测绘图代表所有瓶子的贡献，并且与单位磁敏度的一个单个瓶子的贡献没有明显的关系。对于

各种不同的材料的磁敏度化学位移测量在表 C1 中列出,与文献记载有着良好的一致性。

[0656] 3. 轨道导航回波

[0657] 为了检测在所有方向上的旋转和平移,开发出一种新型的导航回波,即轨道导航回波。它在二维 k 空间中描述了一个圆环,而且允许同时测量平面内的旋转和平移(图 36A)。在平面内移动后的一个对象 $f(x)$ 为 $f'(x) = f(R(x-t))$, 其中 R 为正交旋转矩阵, t 为平移向量。在傅立叶空间内的相应表示为:

$$[0658] F'(k) = e^{ikt} \cdot F(Rk) \quad (\text{方程 8-2})$$

[0659] 基于方程 1-3,可以利用最小二乘算法,由轨道回波的幅值轮廓相对于一个参考轨道回波的位移来确定旋转(图 18b),并可由当前回波和旋转后的参考回波之间的相位差计算出位移(图 35):

$$[0660] \Delta\psi(\theta) = k_p(t_x \cos \theta + t_y \sin \theta), t_x = \frac{1}{\pi k_p} \int_0^{2\pi} \Delta\psi(\theta) \cos \theta d\theta, t_y = \frac{1}{\pi k_p} \int_0^{2\pi} \Delta\psi(\theta) \sin \theta d\theta.$$

[0661] (方程 8-3)

[0662] 4. 螺旋成像实验

[0663] 利用可变的采样密度,已经开发出一种时间分辨的高分辨率三维螺旋序列,用于对比增强的磁共振血管造影术。已经针对螺旋状采样轨迹开发出自校准的平行成像。已经建立起计算机集群来加速螺旋重建。并且已经开发出了利用螺旋状采样的心动时相分辨的三维冠状 MRA SSFP 序列。这种时间分辨的三维螺旋序列实现的一个例子在图 36 中示出。在患者体内总是能得到高质量的三维 MRA。采用了背景提取方法,在这些血管造影术中没有拖尾伪影。

[0664] 5. 总体数据分析方法和样本大小:

[0665] 对通过两种技术采集到的一对图像进行比较。

[0666] 第一种技术——由并不知道采集方法的三名独立的放射科医生对图像对进行解释和评分。分数分为五个等级:2=好得多,1=好一些,0=近似相同,-1=差一些,-2=差得多。可以对占多数的分数(必要时取中值)执行 Wilcoxon 成对样本符号秩检验,以对差异进行评价。根据经验,样本大小 $n = 10$ 足以得到 7 个较好、2 个大致相同和 1 个较差的合理结果, $p < 0.05$ (置信度为 0.10 时,统计功效为 0.85)。这在下面称为 $n = 10$, Wilcoxon。

[0667] 第一种技术——对信号强度、感兴趣的区域和其它参数的定量测量也可以被用于对两种技术进行比较。可以执行 t -检验。为了检验显著性 $\alpha = 0.05$ 、功效 $1 - \beta = 0.90$ 情况下的二标准差,样本大小为 $n = 11$ (Culver, J. J Nucl Med, 2008;49:169-172)。这在下面称为 $n = 11$, t -检验。也可执行线性回归对相关性进行评价。为了检测 $r \sim 0.8$ 的期望相关性,对于显著性水平为 0.05,统计功效为 0.90,样本大小为 $n = 10$ (Maskali, F., J Nucl Cardiol, 2005;12:229-230, Pichler, BJ, J Nucl Med, 2006;47:639-647)。这被称为 $n = 10$, 相关性。

[0668] 6. 优化数据采集序列

[0669] 已经确定下述对数据采集的改进:1) 优化用于场测绘的多回波序列中的回波间隔。2) 利用导航回波和自校正最小化长扫描中的运动伪影,而不会增加扫描时间。3) 利用高效螺旋轨迹和线圈阵列平行成像缩短扫描时间。

[0670] (a) 优化用于场测绘的多回波序列中的回波间隔

[0671] 场测绘图估计对于磁敏度重建精度是至关重要的，在初步研究中，在多回波序列中所使用的是简单的恒定回波间隔。可以执行系统优化方法，以基于最大似然估计由多梯度回波确定场测绘图。这种优化的另一优点是能够识别出用于导航采集的回波之间的稀疏时间，以监测运动。

[0672] (b) 消除大脑的剩余边缘场

[0673] 采用了低阶多项式拟合来消除局部场测绘图中的背景场效应。这种方法对于大脑中的小区域是足够的，但是对于整个大脑的微出血测绘来说，由于前后边缘 / 边界形成的场可能导致迷惑性的残留伪影（图 25 和 30）。可利用麦克斯韦方程根据依照脑解剖学估计出的边界来消除这种剩余场。可使用针对大脑磁敏度的简单模型。剩余场可作为面积分被快速计算，就像在初步研究中的分段恒定模型中的几何形状参数那样。

[0674] (c) 通过最大似然和最优采样时间点进行场测绘图估计

[0675] 众所周知的是在传统的双回波场测绘图估计中对回波时间差的选择涉及到折中考虑。如果回波时间差过大，则动态范围将受到影响；如果回波时间差过小，则对估计的场测绘图的误差将增大。因此，希望用非均匀间隔的 3 回波序列，因为头两个回波提供了对频率的粗略估计，而最后的长回波提高了精度（图 38）。由于最后一个回波的回波时间必须足够大，因而 R_2^* 衰减并非可以忽略不计，应当被加以考虑。因此，在某个时间点某个体素内的信号模型被表述为： $s(t) = s_0 e^{i\omega t} e^{R_2^* t} + \epsilon$ ，其中 s_0 表示复数形式的横向磁化， R_2^* 为横向弛豫时间， ϵ 为已知的复数形式的高斯独立同分布噪声。采用最大似然场测绘图预测来对该场进行求解。进一步将场测绘图估计扩展到 N 线圈的情况下，在这种情况下由每个通道观测到的某个特定体素的偏共振频率是相同的，但初始相位不同。对时间点进行优化采样的目标被最小化为：

$$\log p(y; f, \omega(r)) = \sum_k \log 1/((2\pi)^{N/2} |\sigma|^{1/2}) \exp(-1/2 * (y_k - A_k x)^T \sigma (y_k - A_k x)) \quad (\text{方程 8-4})$$

[0677] 其中 x 为包含针对每个线圈的初始相位的 N 维向量， y_k 为包含针对所有线圈的回波 k 的复信号的 N 维向量， A_k 为 $e^{i\omega TE_k} e^{R_2^* TE_k}$ 乘以 N 维单位矩阵， TE_k 为第 k 个回波时间， σ 为线圈噪声相关矩阵的逆矩阵。这里避免了使用正则化，因为存在噪声的区域在后续的磁敏度计算过程中将得到补偿，而正则化可能会使场测绘图估计出现偏差。

[0678] 在估计理论和统计学中，Cramér–Rao 界 (CRB) 表示确定性参数的估计偏差的下界。通常对于估计偏差的 CRB 来说需要数值计算。对于三个回波存在闭式分析表达。在这种情况下，针对最大 SNR (其应当是接收器带宽和频率编码所允许的最小值) 选择 TE_1 和 TE_2 。这样，优化问题被简化为由 CRB 最小化确定 TE_3 的一个变量。对于给定的组织 R_2^* ，可以从 CRB 曲线的平坦底部的开始处确定最优的 TE_3 (图 39)。

[0679] (d) 实验

[0680] 可以针对一个 R_2^* 取值范围和更高回波数范围执行场测绘精度的蒙特卡洛模拟。所有回波之间的最小 CRB 表明了最优的回波数及其间隔。

[0681] 多梯度回波序列能够以流式补偿（图 38）、以不同的回波数和不同回波间隔来实现。构建一个人类大脑形状的体模（脑体模），在其中置入了铁拟态脑部微出血。可以使用具有与脑灰质和脑白质近似的弛豫时间和磁敏度的凝胶作为主要组成材料，还包括了脑脊髓液材料。可以在凝胶中沉积浓度近似于脑出血和微出血的铁。可根据在初步研究中所建

立的基于图像的精确正则化方法（方程 14）对这个脑体模进行磁敏测绘成像。最优的回波数和回波间隔将通过对该体模中铁浓度的精确估算而得以验证。

[0682] (e) 开发有效运动补偿 - 流量补偿和 ECG 门控

[0683] 精确磁敏度量化所需的对高分辨率场测绘图的采集占用了很长的扫描时间（在初步研究中为 5 分钟），而图像质量变得对于患者的运动功能更为敏感（图 40）。图 38 所示的流式补偿可抑制大多数恒定流的伪影。可利用 ECG 门控使心动影响最小化。针对心肺 MRA 所开发的 ECG 门控的心动视图排序法允许连续的数据采集，并可用于有效地抑制大脑中的脉搏伪影，而不会延长扫描时间。

[0684] 即使用传统的固定化填充，当在 MR 扫描仪内部扫描对象时仍然会发生运动。最为重要的是沿 SI 方向发生的头部平移运动，随后是在 AP 方向和 RL 方向发生的头部平移运动，最大旋转通常围绕 RL 轴进行，随后是围绕 AP 和 SI 轴的转动。所导致的重叠伪影和模糊伪影是主要的考虑。这里描述了两种方法：使用轨道导航以实时检测平移和旋转的一种预期方法，以及仅利用所采集到的回波数据进行自校正的另一种方法。

[0685] (f) 用于实时运动校正的轨道导航

[0686] 上述用于场测绘图估计的优化多回波序列可以和轨道导航结合起来，而不会增加扫描时间。轨道导航读取波形可以被置于具有足够大的间隔的两个回波之间的 TR 内（参见图 41）。然后该导航对于激活的成像容积被直接敏化。相位和切片回卷和编码梯度可以被置于导航之前和之后。轨道导航可对弧矢面内的旋转进行敏化。由相同的数据也能导出 SI 和 AP 平移。这种运动信息可以被实时采集和处理，并可被用于调整扫描平面和旋转矩阵。预期的处理时间约为 100ms。为了抑制平移和旋转参数中的噪声，可以采用利用了恒定速度状态空间模型的实时卡尔曼滤波。对于超出某个特定阈值的运动，可以丢弃采集到的数据并重复执行数据采集，直至在较小的运动参数下采集到数据。当对象的头部被适当固定时，预期残余的平移和旋转足够小，从而能够达到接近 100% 的扫描效率。

[0687] (g) 自动校正

[0688] 还对回溯式运动校正方法进行了研究，该方法通过使所得到的重建图像的选定量度最小化而对每个所获得的 k 空间行的运动误差进行估计。采用了一个搜索过程，在该搜索过程中 k 空间行数从中心向外的增加可以对于运动被迭代地校正。通过对使图像梯度熵最小化的每个 k 空间行的相位调制进行穷举搜索而对这种运动进行估计。为了减少处理次数，并行计算以及研究导航回波的使用（与成像相同但无相位编码）可以用于加快搜索过程。在一个 TR（预期约为 50ms）内，所有回波可能由于类似的运动而产生误差，允许将用于第一个回波的最优相位调制应用于其余所有回波。

[0689] (h) 实验

[0690] 脑体模被放置在同时发生平移和旋转的平台上，以根据基于图像的精确正则化方法（方程 14）进行磁敏成像。为了对脑体模进行成像可以使用多回波序列，成像在以下三种情况下进行：1) 无运动（作为参照），2) 发生运动，并采用了轨道导航实时校正，以及 3) 发生运动，但未进行实时校正。对于受到运动影响的数据，可以在采用导航回波和无导航回波的两种情况下应用自动校正方法。比较这两种自动校正情况下的总的重建时间。可以对铁浓度的精度、图像质量（磁敏度测绘图中的运动伪影的最初程度、T2* 值和相位图像）以及自动校正时间进行分析，以评价运动校正效果。

[0691] 在健康的对象中 ($n = 10$, Wilcoxon), 可以在采用实时运动校正和无实时运动校正的情况下 (以随机的次序) 运行两次多回波序列。可以用自动校正对数据进行处理。可以对模糊伪影和叠像伪影的图像质量进行评分, 以评价运动校正的效果。

[0692] (i) 使用平行成像和螺旋示踪加快数据采集

[0693] 为了缩短总的扫描时间或者为了提高分辨率和 / 或容积覆盖率, 使用了利用多通道线圈接收信号的平行成像和在不同回波时间图像之间的加速采样示踪。

[0694] (i) 平行成像

[0695] 每个 TR 的多回波被用来采集同一 TR 内各回波之间不同的相位编码, 这类似于 TSENSE (Kellman P., Magn Reson Med, 2001;45:846-852) 和 TGRAPPA (图 42)。通过把从所有回波得到的数据组合起来, 能够将一个完整编码的参考自动校准扫描 (AC) 数据集用于对每个线圈的复合图像进行 GRAPPA (Griswold, MA., Magn Reson Med, 2002;47:1202-1210) 重建。为保持脉冲序列的流补偿特性, 每个读数现在将被其自身的经过流补偿的相位编码和回卷梯度所包围。这种平行 MRI 技术将以下述方式与自动校正相结合。每个试验相位调制将被应用于每个 TE 的原始欠采样数据。假定运动在一个 TR 内是恒定的, 则对于所有的 TE 应用相同的调制, 其中考虑到相位编码。图像量度是对于使用通常的 GRAPPA 方法重建的第一个 TE 来说所有复合线圈图像的图像梯度熵的最大值。当找到最佳调制之后, 对于其余的 TE 重建复合图像。该搜索过程能够很容易地被参数化, 并在用于重建的高性能计算机集群上实现。

[0696] (ii) 螺旋示踪

[0697] 螺旋采样被用于提高扫描效率。采用了三维堆状螺旋 (图 43)。每个螺旋读数对于流动伪影是可靠的, 并且在连续的螺旋读数之间仅采用了螺旋静力矩补偿梯度, 以确保在存在流动的情况下回波与回波之间的相位一致。当需要非常短的回波间隔时, 可以改变脉冲序列以仅获得任意给定 TR 中的某些 TE。随后, 通过重复该 TR 并在时间上移动螺旋采样, 可以实现任意的回波间隔。可通过增加螺旋读数的长度对采样效率的缺乏加以补偿。自动校正以及平行 MRI 重建都将被调整为与非均匀采样相适应。

[0698] (j) 实验

[0699] 同时采用笛卡尔和螺旋采样示踪 (图 D5 和 D6) 根据基于图像的精确正则化方法 (方程 14) 对脑体模进行成像, 以进行磁敏度测绘。笛卡尔数据集是欠采样的, 随后用所建议的 GRAPPA 方法针对多种不同的换算因子 (例如对于 3 回波采集为 2、3) 进行重建。将针对 GRAPPA 和螺旋方法来评价铁测绘图的精度和图像质量 (对于磁敏度测绘图和 T2* 图像)。

[0700] 该实验在运动情况下重复进行, 以评价笛卡尔和螺旋序列的运动可靠性。这一实验允许建立快速的运动可靠的多梯度回波成像序列。

[0701] 最后, 加速的笛卡尔和螺旋序列被用于在健康对象中成像 ($n = 10$, Wilcoxon), 以评价体内成像质量。

[0702] C. 开发用于脑铁测绘的可靠重建

[0703] 已经表明, 可通过改善反演问题的条件或者通过以先验知识对解进行正则化来实现磁敏度重建。使用多个对象方向的条件方法对于磁敏成像来说是精确的, 但对于人体成像是受限的, 因为要使人体在扫描仪中旋转是有难度的, 而且需要很长的扫描时间。正则化

方法对于大范围的人体成像来说有着巨大的潜力。其并不需要使对象在磁体内重新定向，因而可以用于在标准的闭合磁体内进行一般性的人体成像。基于图像的正则化方法对于磁敏度估计来说是精确的，因此其尤其适合于一般性的临床应用。该正则化方法可用于开发针对脑磁敏成像的优化重建。重点关注下述技术：包括改进正则项以实现精确度和高的图像质量，以及计算速度的提高。采用了更为合理的正则项来实现可靠、精确和快速的脑铁测绘。

[0704] 1. 改进用于先验知识正则化的稀疏度计算

[0705] 初步的研究表明：L₁范数是对磁敏度图像中的稀疏度的一种合理表达。已经发现，这种求解方法计算很慢，而且在利用稀疏正则化估计出的磁敏度和已知磁敏度之间的回归斜率与1之间存在偏差。这些问题的原因在于稀疏度正则化。这里建议找到一种更好的稀疏度表达。

[0706] (a) 高效 L_{1.1}范数

[0707] L_p范数是不可微的，使得很难针对高效的重建采用公知的梯度下降优化技术。如果 L_p范数中的 p 稍稍大于 1，则 L_p 仍非常近似于 L₁，但确实变凸了，成为可微的，并可利用梯度下降法高效地求解。这种可微性消除了执行外部迭代以改善 L₁ 中的对数障碍的需要，与 L₁ 优化问题相比，实现了在 10 次数量级下的预期速度提高。建议采用 p = 1.1，并采用对偶坐标上升法针对磁敏度图像重建构建一种迭代算法。

[0708] (b) L₀范数

[0709] L₀范数（非零体素的数目）最小化是比 L₁ 范数更好的一种稀疏度表达 (Rubinstein, RY., Methology and Computing in Applied Probability, 1999; 1:127–190)。实际上，L₁ 范数提高了稀疏度，因为它是对 L₀ 范数的凸近似。已经知道，直接最小化 L₀ 范数是一个 NP(非确定性多项式) 难问题，缺乏有效的算法。近来，已经开发出近似技术来有效地最小化 L₀ 范数。使用交叉熵法和基于同伦延拓的方法来使磁敏度正则化中的 L₀ 范数最小化。

[0710] L₀ 范数被定义为 $|x|_0 = \sum 1(x \neq 0)$ ，其可以通过一个具有被整定为同伦接近于零的参数的函数来近似，即 $\lim_{\sigma \rightarrow 0} \sum \rho(|x|, \sigma) \approx |x|_0$ 。诸如 $\rho(|x|, \sigma) = \log(|x|/\sigma + 1)$ 或 $\rho(|x|, \sigma) = 1 - e^{-|x|/\sigma}$ 的函数可以被用于 L₀ 范数的同伦近似。同伦程式是用来更新近似函数 $\rho(|x|, \sigma)$ ，并将参数 σ 从初始值 (1 或 0.5) 减小一个因子 (小于 1)。前向问题 (方程 7) 可以以矩阵形式标注为 $\delta = Dx$ ，具有针对矩阵 D 的形成偶极核的元素。则同伦 L₀ 范数正则化问题可以表达为：

[0711] $\min_x E(x, \sigma, \lambda) = \lambda \|Dx - \delta\|_2^2 + \sum \rho(|Gx|, \sigma)$ 。 (方程 8-5)

[0712] 这里的 G 是一个提高边缘稀疏度的算子，如梯度，并且方程 8-8 中的表达式能够容易地扩展为在保真项中包含一个加权因子。E(x, σ, λ) 的导数为：

[0713] $\min_x E(x, \sigma, \lambda) = \lambda \|Dx - \delta\|_2^2 + \sum \rho(|Gx|, \sigma)$ (方程 8-6)

[0714] 其中 $(\cdot)^H$ 表示共轭转置， $\Lambda(x, \sigma)$ 是一个对角矩阵，其组成单元作为 $\rho'(|Gx|, \sigma)/|Gx|$ 来计算。这里用到了一个弱导数，例如 $\rho'(|x|) = |x|$ ， $\rho'(|x|) = \text{sign}(x)$ 。则 $\Delta E = 0$ 的解就是对具有给定正则化参数 λ 的最小化问题的解，其为：

[0715] $(2D^H D + \lambda G^H \Lambda(x, \sigma) G)x = 2D^H \delta$ 。 (方程 8-7)

[0716] 上述问题可用共轭梯度法来求解。整定参数 σ 在迭代期间减小了一个因子 (<1)。

如果 $\rho(|x|) = |x|$, 则 L_0 问题可以被一般化为 L_1 问题, 其比使用对数栅栏法求解的 L_1 问题效率更高。如果 $\rho(|x|) = |x|^2$, 则该问题变为 L_2 问题。

[0717] 2. 用平行化或图形显卡提高计算速度

[0718] 正则化的优化问题可简化为能够平行化的半正定程式。可以使用高性能的计算机集群把重建时间缩短到数分钟或数秒, 对于实践中的应用足够短。必须执行的主计算是计算大数据集的傅立叶变换。近来已经开发出了用于图形显卡的通用计算环境, 极大加快了计算傅立叶变换、向量 - 向量相乘和其它线性代数运算的速度。对于图像显卡实现了优化代码, 以低成本节省了计算时间。

[0719] 3. 实验

[0720] 使用高效的 $L_{1.1}$ 和 L_0 范数实现了正则化的重建, 以对脑体模进行磁敏成像。可以确定一种最优的正则化, 以提供和目前的 L_1 范数相比已知磁敏度接近 1 的回归斜率、良好的图像质量和快速的重建时间。优化代码将在戴尔 T7400 工作站中的图形显卡 (NVIDIA Tesla Deskside GPU 计算系统) 上实现, 以测量可用重建时间。

[0721] D. 基于先验解剖的磁敏度图像重建

[0722] L_p 范数 L_p 正则化并没有考虑可从幅值图像得到的解剖学信息。由于在磁敏度图像和 $T2^*$ 加权的幅值图像之间存在明显的相关性, 这种相关性可以被用于改进正则化。

[0723] 1. 解剖区域分区和边缘正则化

[0724] 来自幅值图像的解剖学信息被用在初步研究的分段恒定模型中, 以将不适定反演问题转换成用于可靠磁敏度估计的超定问题。强度值和强度梯度均可被用于对大脑内的区域进行分区, 以形成具有相似磁敏度的区域。这允许对一个区域内的平均磁敏度或磁性标记总量进行估计。但是, 使用许多区域的细化图像分区在实践中变得很繁重。

[0725] 一种更合理的假设是: 边缘在 $T2^*$ 加权幅值图像中位于和其在磁敏度图像中相同的位置。因此, 正则项可表达为在磁敏度边缘图像和 $T2^*$ 加权幅值图像边缘之间的 L_p 距离。如在上面所述的 L_p 正则化表达中那样, 将对 $p = 0, 1$ 和 1.1 进行讨论, 以确定有效的正则化。这将是比简单地使边缘稀疏化更为现实的正则化, 利用迭代求解实现了快速的收敛。表现出相似性的两种可能的方法是:

[0726] $\chi(\mathbf{r}) = \operatorname{argmin}_{\chi(\mathbf{r})} [\sum_r |w(\mathbf{r})(\delta_b(\mathbf{r}) - d(\mathbf{r}) \otimes \chi(\mathbf{r}))|^2 + \alpha \| (g[\chi(\mathbf{r})]/\chi_m)(I_m/g[I(\mathbf{r})]) \|_p], \quad (\text{方程 } 8-8a)$

[0727] $\chi(\mathbf{r}) = \operatorname{argmin}_{\chi(\mathbf{r})} [\sum_r |w(\mathbf{r})(\delta_b(\mathbf{r}) - d(\mathbf{r}) \otimes \chi(\mathbf{r}))|^2 + \alpha \| g[\chi(\mathbf{r})]/\chi_m - g[I(\mathbf{r})]/I_m \|_p], \quad (\text{方程 } 8-8b)$

[0728] 其中 $g[I(r)]$ 是位置 r 处的幅值图像 I 的梯度向量的幅值; x_m 和 I_m 是用于缩放的 $x(r)$ 和 $I(r)$ 的最大值 (或中值)。这里在方程 8-8a 中采用了一个滤波函数, 当 $g[I(r)] <$ 一个阈值时, 赋予 $1/g[I(r)]$ 最大值。将对方程 8-8a 和 8-8b 中表达式的精确度、图像质量和计算开销进行比较。也可以在正则项中同时包含幅值和梯度信息, 例如:

[0729] $\chi(\mathbf{r}) = \operatorname{argmin}_{\chi(\mathbf{r})} [\sum_r |w(\mathbf{r})(\delta_b(\mathbf{r}) - d(\mathbf{r}) \otimes \chi(\mathbf{r}))|^2 + \alpha \| (S[\chi(\mathbf{r})]) \|_p \beta \| (g[\chi(\mathbf{r})]/g[I(\mathbf{r})]) \|_p],$

[0730] (方程 8-9a)

[0731]

$$\chi(\mathbf{r}) = \operatorname{argmin}_{\chi(\mathbf{r})} [\sum_{\mathbf{r}} |w(\mathbf{r})(\delta_b(\mathbf{r}) - d(\mathbf{r}) \otimes \chi(\mathbf{r}))|^2 + \alpha \|(\mathbf{S}[\chi(\mathbf{r})])\|_p \beta \|g[\chi(\mathbf{r})]/\chi_m - g[I(\mathbf{r})]/I_m\|_p],$$

[0732] (方程 8-9b)

[0733] 其中 $\mathbf{S}[\cdot]$ 是由幅值 $T2^*$ 图像 $I(\mathbf{r})$ 定义的分区算子。图 30 中用未经处理的解剖学正则化进行的初步可行性检验表明符合精确磁敏度估计。预期这种解剖学正则化方法将得到用于磁敏成像的精确可靠的反演。

[0734] 2. 实验

[0735] 解剖区域分区、解剖学边缘正则化和其它正则项可针对脑体模的量化磁敏成像来实施。可对图像质量、磁敏度量化精度和计算时间进行比较,以确定最优的正则化方法。

[0736] (a) 识别优化后的反演的体内实验 – 人体研究

[0737] 上面所述的磁敏度重建方法可在一组怀疑有脑部微出血的患者身上进行检验。可执行使用多梯度回波序列的 $T2^*$ 成像。对 $T2^*$ 、SWI 和脑铁测绘图进行比较,以识别微出血并比较图像质量。在这组患者(180 人)中有微出血的比例超过 50%, $n = 20$ 提供了对于针对图像质量分析的 Wilcoxon 符号秩检验来说足够大的统计功效。

[0738] (b) 黑点量化 – 对孤立偶极子成像

[0739] 上面所考虑的方法可能要求针对位于单个体素内的强的铁沉积进行微调。这种点偶极相位模型已经被用于通过相位互相关来对磁性微颗粒进行定位。建议对 MR 信号方程进行亚体素级处理,以实现精确的点源估计。

[0740] (c) 单偶极拟合

[0741] 对于缓慢变化的背景不均匀处使用了低阶多项式。除了磁矩与回波时间的乘积之外,这种体素内失相还与源体素内的偶极位置有关。令 $\delta_b(r_n, r_s)$ 为由于位置 r_s 处的一个偶极 m_s 所造成的中心位于 r_n 处的一个体素处的信号相位。随后可以通过对所有 m_s, r_s 进行搜索找到该偶极 m_s :

$$[0742] m_s = \operatorname{argmin}_{(m_s, r_s)} \sum_n |w_n [\delta_b(r_n, r_s) \tau - \operatorname{phase} [\int dr \phi(r - r_n) \exp[i(\gamma \mu_0 m_s TE / 4\pi) (3\cos^2 \theta - 1) / |r - r_s|^3]]]|^2$$

[0743] (方程 8-10)

[0744] 其中 $\phi(r)$ 是 MRI 离散化中的体素基函数,且 $\tau = \omega_0 TE$ 。方程 8-10 中的积分和 r_s 中的搜索步骤需要以比由于偶极场引起的相位变化周期的尺度小得多的分辨率来计算(或许可能为体素/100 个数字化步骤),或者需要在 k 空间内进行分析。方程 8-10 假定相位图以可接受的精度被重建。偶极场按照 r^3 快速衰减,因此仅仅靠近源体素的一个小的球面区域就包含了足够的信息。在使测得的场拟合于一个单偶极场时,噪声和体素内失相均可在加权因子 w_n 中适当地加以考虑。方程 7-10 中的算法可允许精确的磁矩量化,其对于失相非线性和偶极位置不敏感。

[0745] (d) 实验

[0746] 单偶极拟合算法可以对置入了来自 Bangs 实验室(菲舍斯市,印地安纳州)的大氧化铁微颗粒($10 \mu\text{m}$ 大小,每个颗粒具有已知的铁含量)的凝胶体模进行检验。应注意在凝胶体模制备期间不要导入任何的气泡。用上面所述的方法对磁性微颗粒体模进行成像。用方程 7-10 对相位图进行处理,以估计幅值图像中暗点内的铁含量。利用线性回归,将颗粒内的铁的 MRI 估计与颗粒中已知的铁含量进行比较。

[0747] 为了对患者数据进行可行性检验,单偶极算法首先可针对患者数据进行可行性检

验，并通过与下面的方法中获得的组织学数据进行相关而对其精确度进行验证。

[0748] E. 使用组织学校正开发的脑铁测绘

[0749] 使用尸体大脑执行组织学校正。

[0750] 1. 材料

[0751] 通过尸体解剖对死因包括颅内出血 (ICH) 的患者的大脑 ($n = 1$, t- 检验) 进行研究。在尸检时将大脑整个取出，固定在 10% 的甲醛溶液中。

[0752] 2. MRI 研究

[0753] 用上述脉冲序列执行 MRI 成像。可以用多方向条件方法和不同的正则化方法执行铁测绘处理。可以获得整个大脑的各向同性 1mm 分辨率数据。可以由有经验的神经放射学专家对 T2* 图像、以及与之相应的 SWI 图像和铁测绘图单独进行分析，以识别所有出血和微出血的存在、位置和大小。微出血被定义为在 T2* 和 SWI 图像上尺寸小于 5mm、具有非常低的信号强度的病灶区域，或者被定义为在铁测绘图上尺寸小于 5mm、具有高强度的病灶区域。位置分类包括脑叶（皮层灰质和皮层下白质）、脑深部（基底神经节、丘脑和胼胝体）、或者幕下（脑干和小脑）。根据铁浓度测绘图，测量微出血的总体铁含量和最大浓度、以及大面积出血的区域。

[0754] 3. 组织学研究

[0755] 在 MRI 之后执行组织学切片。通过容积测定的 MRI 视图来引导对固定标本的切割，以获得在所希望的方向上的 1mm 厚的切片。包含由 MRI 识别出的出血或微出血的切片用来制备粗略的半球面切片或所选的显微切片。用苏木精 - 四溴荧光素、马森三色染剂、针对髓鞘的 Kluver-Barrera 染色技术、针对淀粉样蛋白的刚果红、以及用铁对切片进行染色。用标准的冰冻切片皮尔斯 (Perls-DAB) 方法执行铁染色。所有反应都基于悬浮 (free floating) 切片执行，以改善反应的组织渗透。内生过氧化物酶活性的阻断首先通过浸渍在甲醇 / H₂O₂ 溶液中。随后用等量的新鲜制备的 2% 亚铁氰化钾水溶液和 2% 盐酸溶液对切片处理 20 分钟。铁染色最后用二氨基联苯胺 (DAB) 作为色原体来增强。在显微镜下对在 DAB 中的培养进行监测，以避免强背景染色，其对于所有脑切片均进行相同的持续时间。在染色之后，对切片进行装片、脱水和盖片，以进行显微观测。在经过校准和恒定的照明条件下对所有切片进行数字化，并利用光密度 (OD) 分析 (349) 对铁染色强度进行量化，其基于透射到着色组织中的光确定铁沉积的水平。在由 MRI 识别出的出血或微出血的不同区域中自动执行 OD 分析。每个像素的光密度由其灰度级导出，平均铁负荷被定义为来自 ROI 的所有像素的平均 OD。对于铁的绝对数量，用下述生物化学量化对 OD 进行校准。

[0756] 来自在 MRI 或组织学染色上识别出的具有出血或微出血的区域的组织被采集，以进行进一步的生物化学量化。这些组织样本被冷冻干燥并被称重，以得到干燥重量。干燥后的大脑样本在 65°C 下被浸渍在 200L 超纯的硝酸中 24 小时。每个样本分三份按 1:100 在 1% 硝酸中被稀释，并在 Perkin Elmer 原子吸收光谱仪上通过标准的石墨炉方案进行分析。由经过校准的外部标准剂的连续稀释生成标准剂曲线。在每批次的样品中均用到内部和外部质量控制。样本内重复读取的变异系数预期小于 3%。

[0757] 4. 数据分析

[0758] MRI 和组织学研究均提供了来自每个微出血或出血位置处的最大铁浓度和铁总量的量度。可执行 t- 检验和线性回归，以比较在体素和区域水平下来自 MRI 和组织学研究的

这些铁量度。此外,可以对由 T2*、相应的 SWI、铁测绘图、以及组织学研究得到的出血和微出血大小量度执行 t- 检验和线性回归。可以执行 Kappa 检验,以衡量读数一致性。

[0759] F. 改进的脑铁测绘在对脑微出血进行成像中的应用

[0760] 这里所开发的数据采集序列及重建方法可以针对在出现脑部微出血 (CMB)、也被称为脑出血或脑内出血的患者体内进行脑铁成像而进行验证。CMB 在放射影像学上被定义为在 T2* 加权梯度回波图像上直径小于 5mm 的低信号区域,而由于血铁质沉积导致的体素内失相被认为是出现低信号的原因。由于体素内失相受到许多成像参数的影响,包括脉冲序列类型、体素大小、场强和相位掩模(用在 SWI 中),这种对 CMB 的放射影像学定义是不严密和容易引起混淆的,可能会导致基于 CMB 的研究结果的不一致,而且不能运行精确的定量描述。铁量与成像参数无关,并可作为对 CMB 的一致量度。

[0761] 脑部微出血 (CMB) 在由于脑淀粉样血管病或高压血管病引起的出血性中风中很常见。CMB 可作为易发出血状态和认知障碍的潜在标志。近来的研究表明,CMB 是针对与华法林相关的颅内出血 (ICH) 的一个危险因素。使用华法林来阻止患者凝血是一种有效避免血栓栓塞性中风的手段。然而,华法林可能会引起致命的 ICH,在过去十年中由于使用华法林引起的并发症发病率已经增长了五倍,变得更为普遍。这里使用脑铁成像来对这种与华法林相关的 ICH 的危险因素进行定量评价。假定 CMB 的铁量对于 ICH 来说是比在对用华法林治疗的患者得到的 T2* 图像上 CMB 的显示更强的预测因素。

[0762] 在这一研究中包括两组对象 :1) 对门诊患者用华法林治疗时出现 ICH 的患者 (ICH+),以及 2) 对门诊患者用华法林治疗时未出现 ICH 的患者 (ICH-)。将针对临场特征对患者组进行匹配。在这一临床研究中,在三年半的招募期间有总共 108 名患者参加 (36 个为 ICH+, 72 个为 ICH-)。

[0763] 1. 纳入 / 排除条件

[0764] 在三年半的招募期间内接收了出现与华法林阻凝相关的 ICH 的连续多名患者。在该研究的间隔期内采用了 ICH+ 负对照,并使其针对性别和临床特征匹配于 ICH+ 组。为了进行负对照,对在未出现已知临床 ICH 的情况下持续服用华法林治疗的所有参照患者做心脏 MRI。而出现与头部外伤、缺血性中风、CNS 瘤、脉管畸形或系统性脉管炎相关的 ICH 的患者被排除,不参与该研究。对所有目标患者均适用标准 MRI 排除条件。

[0765] 2. 临床特征描述

[0766] 在研究登记时采集综合性的临床数据。这包括对于 ICH 的危险因素的临床病历(年龄、性别、高血压、冠心病、糖尿病、血胆甾醇过多、吸烟、先前的 CVA),由美国国家卫生研究院脑中风评估表所衡量的临床缺陷,初评 ICH 的大小和位置,以及抗血栓形成疗法(阿司匹林,噻吩并吡啶类化合物)。通过临床病历,或者如果在 ICH 发作两周内需要抗高血压治疗,则判断有高血压。通过冠心病、心绞痛或心肌梗塞的患病历史,判断有冠心病。如果患者空腹血糖水平 $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$,或者如何患者服用过降糖药,则判断有糖尿病。血胆甾醇过多的诊断是基于药物治疗血胆甾醇过多的病历,或者空腹血浆胆固醇 $\geq 6.2 \text{ mmol/L}$ 。如果患者目前是一个吸烟者,或者是承认戒烟五年以内的曾经吸烟者,则认为有吸烟史。对华法林的指示包括心室纤维性颤动、瓣膜心脏病、未确定的原因和其它确定原因。凝血酶原时间(PT) 国际标准化比值 (INR) 将从图像显示上所记录的数值得出。

[0767] 3. MRI 数据采集和图像解读

[0768] 将用这里所开发的方法在 3T MR 扫描仪上对所有对象进行造影成像。所有 ICH+ 患者在出现 ICH 的 30 天内被造影。大致用下列参数执行多回波 T2* 三维梯度回波成像：50ms/TR，具有 $45/\text{msTE}_{\max}$ 的多回波， 30° 倾角， $256 \times 192 \times 32$ 矩阵，1mm 切片厚度。图像将在头部中间位置处采集，并在患者能够同意时左右旋转。还包括标准 T2 加权流衰减反演恢复成像。T2* 多回波成像数据生成铁测绘图、标准 T2* 幅值图像及其相位掩膜 SWI 图像，以用于分析。

[0769] 用于最终数据分析的铁测绘图将采用 4、5 年内开发和验证的优化方法被重建。三名有经验的神经放射学专家独立地对从 T2* 图像和相应的 SWI 图像得到所有 CMB 的存在、位置、大小和数目进行评估。除了对 CMB 的放射影像学观感之外，还研究了 CMB 的精确定义，即作为信号强度非常低的病灶区域，信号强度 < 周边强度的 60%，大小小于 5mm，其边界被定义为边界强度 < 周边强度的 90%。CMB 将按照大脑中的位置来分类，包括：脑叶（皮层灰质和皮层下白质）、脑深部（基底神经节、丘脑和胼胝体）或者幕下（脑干和小脑）。其中可注意到由于沟回血管、深部灰质的对称钙化、脉络丛钙化、松果体钙化、以及来自骨的信号平均而造成的信号空白。还可注意到围绕 ICH 损伤症候的 CMB。铁测绘图同样由三名放射学专家针对 CMB 存在、位置、大小和数目进行解读。还研究了 CMB 铁测绘图的精确定义，即作为亮信号强度的病灶区域，大小小于 5mm，使得边界强度为 2 倍的周边背景强度。由铁浓度测绘图，还记录了每个微出血的总的铁含量（整个 CMB 区域上的总和）。

[0770] 4. 统计分析

[0771] 所有统计学计算将用标准统计软件 (SPSS, 芝加哥, 伊利诺斯州) 来执行。所有数值检测结果（来自 T2*、SWI 和磁敏感度测绘图的 CMB 大小，来自磁敏感度测绘图的铁含量）用汇总统计（平均值、标准差和范围）。执行 Kappa 检验来分析度数一致性。执行卡方检验、Wilcoxon 秩和检验以及 t 检验，以评价使用华法林后出现 ICH 和未出现 ICH 之间的两组患者的检测结果差异。在 CMB 检测结果与出现和华法林相关的 ICH 之间执行 Pearson 相关分析和 Spearman 相关分析。来此所有患者的全部 MRI 检测结果和临床特征被输入到逻辑回归分析中，以对出现溃疡的预测风险因素（回归系数）进行估计。

[0772] 检验假设 CMB 铁含量对于 ICH 来说是比 T2* 图像上存在 CMB 更强的预测信号，则执行三次逻辑回归：1) 在来自 T2* 图像的 CMB 大小和数目检测结果执行逻辑回归，2) 对来自 SWI 图像的 CMB 大小和数目检测结果执行逻辑回归，以及 3) 对来自磁敏感度测绘图的铁含量执行逻辑回归。最佳回归显著性对应于最强的 ICH 风险因素。进一步与包含所有检测结果的逻辑回归进行比较。

[0773] 5. 样本大小合理性论证

[0774] 为提供足够的统计分析功效需要足够数数量的患者。对于功效 = 0.9，显著性水平 = 0.05，未出现 ICH 的普遍性 = 0.66 (352, 353) 的逻辑回归分析，需要 $n = 107$ 名患者。该患者总数为 Pearson 相关分析提供了强功效，为了检测 $r \sim 0.8$ (304) 的预期相关性，对于显著性水平为 0.05 的统计功效 0.90，只需要样本大小为 $n = 10$ 。患者被分成两组：即出现 ICH 和未出现 ICH 的。在检验这些组之间的一噪声等级差时对于 90% 置信度的非成对 t 检验 $\alpha = 0.05$ 需要样本大小为 22 (303)。因此，对于 ICH+ 组选择了 36 名患者，对于 ICH- 组选择了 72 名患者。

[0775] 6. 数据管理

[0776] 已利用 Microsoft Access 建立了一个关系数据库。输入到该数据库中的信息包括患者临床号码、简要病历；MR 检查号码、日期和脉冲序列；光存储盘号码和本研究 PACS 中的图像数据库；以及图像分析结果。用该数据库作为数据管理的模板。可对数据进行随机和合乎逻辑的检查，以进一步确保数据质量。

[0777] IX. 一般性的正则化详细描述

[0778] A. 线形正则化

[0779] 1. 磁敏度和磁场

[0780] 在梯度回波序列中，在 MR 信号相位 ϕ 上测得沿主磁场 \vec{B}_0 的磁场分量 $B = \phi/\gamma TE$ ，其中 γ 是回磁比，TE 是回波时间。由麦克斯韦静磁方程可以看出，对于给定的任意磁敏度分布 $\chi(\vec{r})$ ，其中 \vec{r} 表示矢量位置，频移需要满足下述偏微分方程 (Salomir et al., Concept Magn Reson B, 19B(1):26–34 (2004) ; Marques et al., Concept Magn Reson B, 25B(1):65–78 (2005) ; Koch et al., Phys Med Biol, 51(24):6381–6402 (2006))：

$$[0781] \Delta B = B_0 \left(\frac{\Delta \chi}{3} - \frac{\partial^2 \chi}{\partial z^2} \right), \quad (\text{方程 1-1})$$

[0782] 其中 Δ 代表拉普拉斯算子，z 为沿 \vec{B}_0 的坐标。可得到如下所述的解 (Jackson in Classical Electrodynamics (Third edition) (John Wiley and Sons, , Inc., 1999))：

$$[0783] \delta B(\vec{r}) = \delta(\vec{r}) B_0 = B_0 \int_{r' \neq r} \chi(\vec{r}') \frac{3 \cos^2(\theta_{rr'}) - 1}{4\pi |\vec{r}' - \vec{r}|^3} d^3 r' = B_0 (\chi \otimes d)(\vec{r}), \quad (\text{方程 1-2})$$

[0784] 其中 δ 是归一化的场位移， $\theta_{rr'}$ 是 \vec{B}_0 和 $\vec{r}' - \vec{r}$ 之间的角度。 $\delta B(\vec{r})$ 表示相对于 B_0 诱发出的位移。如从方程 1-2 可以看出的，该位移正比于磁敏度分布和沿一个单位磁偶极子 $d(\vec{r}) = (3 \cos^2(\theta) - 1)/4\pi |\vec{r}|^3$ 的 \vec{B}_0 的磁场分量的卷积 (用 \otimes 来表示)，其中 θ 是 \vec{B}_0 和 \vec{r} 之间的角度。空间内的非局部关系变为傅立叶域内的逐点相乘 (Salomir et al., 如上; Marques et al., 同上; Koch et al., 同上)：

$$[0785] F(\delta) = F(\chi) \times \left(\frac{1}{3} - \frac{k_z^2}{k^2} \right) = F(\chi) \times F(d), \quad (\text{方程 1-3})$$

[0786] 其中 F 表示傅立叶变换。这种关系相当于将方程 1-1 中的空间求导算子变换为傅立叶域内的相乘。但是，这种关系对于 $k = 0$ 并没有定义，为了充分设定边界条件，可以选择一个在无穷大时消失的解，其可以通过对于 $k = 0$ 把场的傅立叶变换设为 0 来得到 (Salomir et al., 如上; Marques et al., 同上; Koch et al., 同上)。

[0787] 根据一个实施例，位置 \vec{r} 处的一个体素可以被认为是具有给定强度 $\chi(\vec{r})$ 的一个小小的磁偶极子。在一个特定体素处所得到的频率是由所有体素诱发的场位移的总和。这可以写为矩阵形式：

$$[0788] \delta = CX, \quad (\text{方程 1-4})$$

[0789] 其中 δ 表示具有归一化场位移的列向量，X 为包含磁敏度的矩阵，C 为通过对卷

积核 $d(\vec{r})$ 进行离散化所得到的卷积矩阵。由于磁偶极子场在很宽的范围内是非零的, 矩阵 C 是一个密集矩阵。但是, 与矩阵 C 的相乘可通过变换到傅立叶域而加以简化:

[0790] $C = F^{-1}DF$, (方程 1-5)

[0791] 其中 F 是傅立叶变换矩阵, D 是具有方程 1-3 中的项 $F(d)$ 的对角矩阵。这种关系提供了一种快速的方式来计算由任意磁敏度分布所创建的磁场。

[0792] 2. 问题表述

[0793] 根据测得的场位移 δB 计算磁敏度涉及方程 1-4 的反演。但是, 由于约 55° 的魔角处的零元素, 矩阵 C 不能直接反演。即使在离散化时注意到避免 $k^2 = 3k_z^2$ 处的点 (6), C 仍然具有许多小的特征值的事实导致具有严重噪声传播的病态问题。

[0794] 根据另一个实施例, 其中在 MR 信号中考虑到噪声的高斯特性, 可以由下述二次最小化导出针对磁敏度测绘图的最大似然解:

[0795] $\min_X \|CX - \delta\|_2^2$ 。 (方程 1-6)

[0796] 但是, 这种反演问题的非正定意味着上述方程中的最小值没有被很好地定义。另外, 测得的磁场来自相位测量, 而其相关的噪声方差在空间上不均匀。通常考虑具有零均值、且方差与信号幅值成反比的高斯分布。

[0797] 为了说明非均匀噪声方差, 可以考虑下述加权的最小二乘最小化问题:

[0798] $\min_X \|W(CX - \delta)\|_2^2$, (方程 1-7)

[0799] 其中 W 是加权矩阵, 它在 MR 信号中存在非相关高斯噪声的情况下是对角矩阵。其包括对每个测量点的标准差的反演。要注意的是, W^2 是测量噪声相关矩阵。这种最小化问题在统计学上是在给定测量下的最佳结合。然而, 经过加权的最小二乘进一步减少了矩阵的条件作用和最小值的可查找性。

[0800] 3. 线形正则化方法

[0801] 根据一个作为替代的实施例, 可利用先验信息来识别对反演问题的有意义的解。可以用贝叶斯统计量作为对反演解的似然性估计的先验概率来表述该问题。将这种先验概率表达为指数能量函数, 对磁敏度的最大似然解相当于将一个正则项添加到方程 1-7 中的最小化问题。根据另一个实施例, 使用了下述线性正则化, 如 Tikhonov 正则化:

[0802] $\min_X \|W(CX - \delta)\|_2^2 + \alpha \|LX\|_2^2$, (方程 1-8)

[0803] 其中 L 是一个线性算子, α 是一个相关联的正则化参数。通过添加该正则项强制使所述解与所采集的数据部分一致, 并且在 L 下的变换具有最小范数。这种形式的优点是二次的, 并可以用调整后的数值方法有效地求解。

[0804] 作为替代, 应用最小化问题以赋予类似于边界条件的空间先验。特别地, 该方程可以写为:

[0805] $\min_X \|W(CX - \delta)\|_2^2 + \alpha^2 \|W_0 X\|_2^2 + \beta^2 \|W_1 G X\|_2^2$, (方程 1-9)

[0806] 第一项是保证对于所采集的数据在最小二乘意义上的保真度的一般项。

[0807] 在第二项中, 矩阵 W_0 表示应用于该解的加权函数; 类似于第一项中的加权矩阵, 它也是对角矩阵。如果 W_0 是在一个磁敏度已知为均匀先验的给定区域内等于 1 的掩模, 其强

制得到统一的零解（稀疏磁敏源）。在求解这里所描述的偏微分方程时，其类似于隐式地赋予类狄利克雷边界条件。这个项的相对影响由参数 α 来控制。如果 W_0 是恒等矩阵，其相当于寻找具有小的范数 $\|X\|_2$ 的解的标准 Tikhonov 正则化。

[0808] 最后一项同样赋予类诺埃曼边界条件，即对解的梯度赋予该条件。矩阵 $G = \begin{bmatrix} G_x \\ G_y \\ G_z \end{bmatrix}$ 表示三个方向上的梯度算子， β 为相关联的正则化参数。类似于方程 1-9 中的第一项中的加权矩阵， $W_1 = [W_{1x} \ W_{1y} \ W_{1z}]$ 中的每个子矩阵均为对角加权矩阵，其被添加以强制该解在给定区域内平滑，并在特定位置处变化。典型地，如下所述，这种加权矩阵将从 MR 信号幅值中导出，以检取出梯度与 MR 幅值图像的梯度相匹配的解。如果 W_1 中的每个子矩阵均为恒等矩阵，其相当于强制得到均匀的零梯度解（稀疏梯度 $\|Gx\|_2$ ）。

[0809] 4. 反演实现和参数选择

[0810] 用 Matlab 对所有数据进行处理 (2007a, Mathworks)。实际上，反演问题可能非常庞大。例如对于一个 64^3 成像矩阵，相关的矩阵具有个 64^6 元素，这种规模不能进行任何直接反演。当问题被简化为二次型的最小值时，可采用数值方法来对该问题进行迭代求解。通过显式地书写范数，以及通过计算其相对于解向量的导数，并将其设置为 0 以找到二次型的最小值，将方程 1-9 等同地表达为：

$$C^*W^*WCx + \alpha^2 W_0^*W_0 x + \beta^2 G^*W_1^*W_1 G x = C^*W^*W \delta, \quad (\text{方程 1-10})$$

[0812] 其中 A^* 表示矩阵 A 的埃尔米特转置。如果能够有效地计算出左边的项，则共轭梯度 (CG) 算法提供了对该问题进行反演的数值方法，并找到了方程 1-9 的解，得到从相位信息提取出的磁敏度测绘图，并进行所建议的附加先验。在这里 CG 环的实现中，没有显式地形成矩阵。注意到 $C^* = C$ ，通过将每个测得的位移 δ 乘以加权矩阵的平方，以及通过应用方程 1-5 的算法，来执行对 $C^*W^*W \delta$ 的初步计算。对于每次迭代，应用到搜索方向上的 C^*W^*WC 被类似地计算。应用到搜索方向上的两个正则化项 $W_0^*W_0$ 和 $G^*W_1^*W_1 G$ 均作为快速向量乘法来计算。通过与掩模 $[-1/dx \ 1/dx]$ 进行卷积来计算梯度，其中 dx 表示 X 方向上的像素大小，在其它方向也类似。

[0813] 为了确定适当的参数方法，对在一个大的值 10^1 处的参数执行反演，并减少一个倍乘因子 $10^{-0.25}$ 。对于每个正则化的解计算残差的平方范数 $\|W(CX - \delta)\|_2^2$ 。当残差的平方范数达到一个等于期望的噪声方差 ($\sim N \times (1/B_0 \gamma TE)^2$) 的 10% 的值时，对正则化参数的扫描结束，其中 N 是体素的总数。这个范围覆盖了解的所有谱域：从过正则化的解（对于该参数等于 10^1 ）到次正则化的解（使残差为期望噪声方差的 10% 的参数）。使残差的平方范数匹配于期望方差的参数被称为匹配噪声参数。对于每个参数，停止标准是 CG 环中的范数小于投影数据 $C^*W^*W \delta$ 的范数的 10^{-3} 倍。前一个解被用作起始点，初始解位于 0 处。

[0814] 这种量化磁敏成像方法针对体模数据进行体外分析，并对脑图像进行体内分析，以测量出血患者的脑磁敏度，如在实验部分所述。

[0815] B. 非线性正则化方法

[0816] 本节中的参考数字参照本节结尾处参考书目中给出的全部参考文献引用列表。

[0817] 根据 MRI 数据精确估计磁敏度的能力具有多种潜在应用。许多组织都具有与其周

围部位不同的磁敏度。例如,钙盐相对于水具有负的磁敏度,因此精确估计钙化骨骼中的磁敏度能够提供对骨的矿物质密度的量度 [1]。能够精确测量骨组织数据对于 MRI 是新颖的,因为钙化的骨液有非常短的横向弛豫时间 (<1ms) [2],在图像中表现为暗区。

[0818] 已经对利用 MRI 跟踪加标记的细胞表现出相当大的兴趣 [3]–[5]。由于强的 T2* 效应,用铁标记的细胞典型地呈现为暗区,很难从这样的图像中评估铁量。如果能够由所估计出的磁敏度分布对铁浓度进行精确的量化,则可允许对某个区域内标记的细胞数进行精确评价。这对于干细胞疗法有着潜在的用途,其中磁敏度量化可用于监测细胞定位和分裂 [6]。

[0819] 先前的多种技术已经解决了根据 MR 图像对磁敏度进行量化的问题 [7]–[17]。这些技术中一些需要对感兴趣的磁敏度分布做出几何形状的假设 [7]–[10],或者被限制为假定均匀磁敏度区域位于具有均匀磁敏度的背景内 [11]、[12]。另一种技术允许任意的磁敏度分布 [13],但要求在量化之前对所分析的体素进行选择。这些技术均能得到良好的结果,因为它们利用了有力的先验知识的形式。但是,由这些先验知识所提供的信息必须是精确的,否则将得出不正确的结果。在许多成像情况下,这些先验知识不能被接受。已开发出另一种技术来对每个体素的磁敏度进行估计,而无需先验知识,但要求在多个方向上对所述对象进行成像 [14]、[15]。在人体成像中应用这种技术是有挑战性的,因为在 MRI 扫描仪中使对象转动是很困难的。

[0820] 近来的工作试图研究出一种反演方案,以根据在单一方向上采集到的数据对一个成像容积中的每个体素的磁敏度进行估计 [16]、[17]。在本申请中更为详细地探究了这个问题,表明可以用标准 Tikhonov 正则化和基于 11 范数的非线性正则化来使非正定系统的反演稳定。在估计磁敏度分布为稀疏的情况下,基于 11 范数的正则化技术对背景噪声和拖尾伪影有很好的抑制效果。

[0821] 1. 磁敏度

[0822] 经历了产生 MR 信号的水质子自旋的磁场与材料磁敏度之间的关系通过带有洛伦兹球面校正的静磁学麦克斯韦方程来确定 [18]、[19]。假定在 MRI B0 磁场中遇到使 $x \ll 1$ 的磁敏度分布,在估计磁场变化的前向问题中,将该磁敏度分布与一个偶极子的响应进行卷积,

[0823] 即

$$[0824] \Delta B_z(\mathbf{r}) = \frac{1}{4\pi} \int x(\mathbf{r}') \frac{3 \cos^2 \theta - 1}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|^3} d^3 r' \quad (\text{方程 4-1})$$

[0825] 其中 x 为空间磁敏度分布, \mathbf{r} 为空间坐标向量, θ 为 $\mathbf{r}' - \mathbf{r}$ 与所施加的场之间的角度 [13]。 ΔB_z 是相对场位移,由下式给出:

$$[0826] \Delta B_z(\mathbf{r}) = \frac{B_{\text{meas}}(\mathbf{r}) - B_0}{B_0} \quad (\text{方程 4-2})$$

[0827] 其中 B_{meas} 是测得的磁场, B_0 是所施加的场。在傅立叶空间中,该运算变为与核函数的逐点相乘 [19]、[20]:

[0828] $\Delta \mathbf{B}_z(\mathbf{r}) = \mathcal{F}^{-1} \left(\left(\frac{1}{3} - \frac{k_z^2}{k^2} \right) \mathcal{F}(\chi) \right)$ (方程 4-3)

[0829] 其中 $k^2 = k_x^2 + k_y^2 + k_z^2$ 。

[0830] 该函数的值在 k 空间原点处没有定义, 在这里所执行的仿真中被取为零。需要注意的是, (方程 4-1) 没有包括洛伦兹校正的球面。(方程 4-1) 的傅立叶变换当 $\mathbf{r}' \rightarrow \mathbf{r}$ 趋近于零时并不收敛, 因此在积分的分析中必须用到柯西极限, 它和洛伦兹校正球面等效。在这里所有的计算中均用到 (方程 4-3), 因此解决了洛伦兹球面问题。

[0831] 已经建议: 利用核函数的反演可以恢复磁敏度分布 [21]、[22] :

[0832] $\chi(\mathbf{r}) = \mathcal{F}^{-1} \left(\left(\frac{1}{3} - \frac{k_z^2}{k^2} \right)^{-1} \mathcal{F}(\Delta \mathbf{B}_z) \right)$, (方程 4-4)

[0833] 但是, 由于 k 空间滤波器中的零点 (即 $k_2 = 3k_2 z$ 处的点, “魔角”), 这一问题是不适当的。一旦该问题被离散化, 它就不再是不适当的, 因为可以选择采样点来避免滤波器的零点 [22]。然而, 所得到的离散问题将是病态的 [23], 导致严重的噪声放大。这种噪声放大对根据 MRI 数据直接估计磁敏度的影响已经在 [14] 中示出。

[0834] 2. 正则化

[0835] 离散的前向系统可以被写为:

[0836] $Cx = \psi$ (方程 4-5)

[0837] 其中 x 是离散化的磁敏度分布的矢量表示, ψ 是采样后的场测绘图的矢量表示, C 是与偶极子响应的卷积的矩阵表示。

[0838] 离散问题 (方程 4-5) 可以表述为最小二乘问题:

[0839] $\min_{\chi} \|Cx - \psi\|_2^2$ (方程 4-6)

[0840] 其中 $\|\psi\|_2 = \sqrt{\psi^T \psi}$ 。可信的场信息可能不是在一幅图像内的所有点处都可获得, 但可以加入一个加权项以补偿不均匀的噪声属性。考虑到对角矩阵 W , 该对角矩阵具有等于所估计的场测绘图的标准差的反演的元素。

[0841] 该最小二乘问题变为:

[0842] $\min_{\chi} \|W(C\chi - \psi)\|_2^2$, (方程 4-7)

[0843] 3. Tikhonov 正则化

[0844] 一种应用先验信息对病态系统进行反演的方法是正则化, 如 Tikhonov 正则化。假定标准最小二乘问题如 (方程 4-7) 中所定义, 则 Tikhonov 正则化后的版本由下式给出:

[0845] $\min_{\chi} \|W(C\chi - \psi)\|_2^2 + \lambda \|\chi\|_2^2$ (方程 4-8)

[0846] 其中 λ 是一个可调的正则化参数。可通过寻找正态方程的梯度的零点来找到这个解:

[0847] $(C^T W^T W C + \lambda I) x = C^T W^T \psi$. (方程 4-9)

[0848] 这可以用标准线性系统技术来求解。

[0849] 对由(方程4-8)给出的最小化问题的解是向量 x ,其具有接近满足(方程4-7)的系统的向量的最小 L_2 范数。 k 空间偶极子响应中的零值圆锥[14]可以和对 k 空间进行欠采样相比,并可能产生类似于欠采样的非笛卡尔成像的拖尾伪影。帕塞瓦尔定理表明:傅立叶空间中的能量等于图像空间中的能量,因此最小 L_2 解用零来填充这些欠采样区域,可以被认为是与用零填充的图像重建相类。

[0850] 4.11 正则化

[0851] L_1 范数趋向于提升体素值中的稀疏度,而不是最小能量。其已经被用于地震记录数据的反卷积,以找到地壳密度的稀疏变化[24],并用于信号的稀疏分解和近似(经常被称作基追踪(basis pursuit))[25]。 L_1 范数也可以由压缩传感技术使用[26]、[27],本申请给出了使用 L_1 范数来对磁敏感度反演进行正则化的动机。

[0852] 这里考虑通过对该问题求解,利用磁敏感度分布的 L_1 范数来进行正则化:

$$\min_x \|W(Cx - \psi)\|_2^2 + \lambda \|x\|_1. \quad (\text{方程 4-10})$$

[0854] 其中 $_y11 = _i |y_i|$ 。假定这种表达很好地适合于以很少数目的具有高磁敏感度的体素来估计磁敏感度分布,例如对已经用氧化铁颗粒标记的细胞的分布进行成像。

[0855] 5. 正则化参数的确定

[0856] 正则化反演技术中的一个问题是如何选择适当的正则化参数 λ 。一种具有简单统计学证明的选择是认识到 $\|W(Cx - \psi)\|_2^2$ 项与所采集的数据的方差紧密相关。假定已知估计出的频率测绘图的噪声方差,当根据估计出磁敏感度分布计算频率测绘图时,期望得到所采集的数据的特定偏差。因此,(方程4-8)和(方程4-9)可视作该系统的拉格朗日乘数解:

$$\begin{aligned} & \min_x \|x\|_p^p \\ [0857] \quad & \text{s.t. } \|W(Cx - \psi)\|_2 = \frac{1}{\omega_{cf}} \sqrt{\sum_i W_{ii}^2 \sigma^2(\omega_i)} \end{aligned} \quad (\text{方程 4-11})$$

[0858] 对于适当的范数 $p \in \{1, 2\}$,其中 ω_{cf} 是磁体的中心频率。满足(方程4-11)的正则化参数的一种封闭形式是未知的。然而,重建可以在一个正则化参数范围上执行,并且得到最接近满足(方程4-11)的解的参数可以被选为所希望的正则化参数。

[0859] 6. 场测绘图计算

[0860] (a) 频率拟合和权重确定

[0861] 1) 多回波:为了估计频率测绘图,首先通过消除大于 $\pm \pi$ 的跳变对多个TE上的每个体素的相位进行解缠。随后用加权的线性回归对这些相位进行拟合,得到每个体素处的偏共振频率。基于体素,在一个体素上,一个相位图像的方差可以根据复MRI图像(ρ)的方差估计得到[28],如:

$$[0862] \quad \sigma(\phi) = \frac{\sigma(\operatorname{Re}\{\rho\})}{|\rho|} \quad (\text{方程 4-12})$$

[0863] 假定 $\sigma^2(\operatorname{Re}\{\rho\}) = \sigma^2(\operatorname{Im}\{\rho\})$ 。通过相位噪声方差对线性回归进行加权,一个体素的谐振频率 ω 由下式给出:

$$[0864] \quad \omega = \frac{(\sum |\rho_i|^2)(\sum |\rho_i|^2 t_i \phi_i) - (\sum |\rho_i|^2 t_i)(\sum |\rho_i|^2 \phi_i)}{(\sum |\rho_i|^2)(\sum |\rho_i|^2 t_i^2) - (\sum |\rho_i|^2 t_i)^2} \quad (\text{方程 4-13})$$

[0865] 其中 ρ_i 和 ϕ_i 分别是第 i 个时间点处该体素的幅值和相位, t_i 是第 i 个时间点的时间。对于拟合频率测绘图中的每个体素, 估计出的频率的方差 [29] 为:

$$[0866] \quad \sigma^2(\omega) = \frac{\sum \frac{1}{\sigma^2(\phi_i)}}{\left(\sum \frac{1}{\sigma^2(\phi_i)} \right) \left(\sum \frac{t_i^2}{\sigma^2(\phi_i)} \right) - \left(\sum \frac{t_i}{\sigma^2(\phi_i)} \right)^2} \quad (\text{方程 4-14})$$

[0867] 2) 单回波: 在某些情况下, 由于对总的采集时间的限制不可能获取多个回波。在这种情形下, 假定在 RF 脉冲的中心处 (即在 TE = 0 处) 相位为 0, 则用于确定频率的方程变为:

$$[0868] \quad \omega = \frac{\phi}{TE} \quad (\text{方程 4-15})$$

[0869] 相应的方差通过下式给出:

$$[0870] \quad \sigma^2(\omega) = \frac{\sigma^2(\phi)}{TE^2} \quad (\text{方程 4-16})$$

[0871] 由于偏共振频率很大, 这种情形下的主要困难是相位缠绕。一种解决缠绕的途径是采用空间解缠算法 [28]、[30]-[35]。这里所示的单回波图像用 [35] 中的相位解缠算法来解缠。

[0872] (b) 背景场的消除

[0873] 主磁场的不均匀性导致了 MRI 中的空间相位变化, 这必须被消除, 以对磁敏感度分布进行估计。采用了两种技术来消除不同成像情况下的主磁场不均匀性。

[0874] 1) 减去背景场: 解决背景场不均匀性的一种途径是推导出相对于参考体模的频率测绘图 [36]。给定参考体模中的频率 ω_{ref} 以及感兴趣的磁敏感度分布中的频率 ω_{obj} , 则相对场位移为:

$$[0875] \quad \psi_{rel} = \frac{\omega_{obj} - \omega_{ref}}{\omega_{ref}} \quad (\text{方程 4-17})$$

[0876] 其中 ψ_{rel} 是相对场位移, ω_{ref} 是磁体的中心频率。

[0877] 2) 高通滤波: 当不能得到来自参考体模的图像时, 一个高通滤波器可以消除背景场的不均匀性。实现了一种简单的高通滤波器, 其通过下式来描述:

$$[0878] \quad \psi_{rel}(x) = \frac{\omega_{obj}(x) - \frac{\sum_{y \in S_x} W^2(y) \omega_{obj}(y)}{\sum_{y \in S_x} W^2(y)}}{\omega_{ref}} \quad (\text{方程 4-18})$$

[0879] 其中 S_x 表示围绕在体素 x 周围的球壳, 且 $W^2(y) = 1/|\rho|^2$ 。在成像的容积外部, $\omega_{obj}(y)$ 被取为零。

[0880] 7. 求解实现

[0881] 对于大小合理的图像, 必须被反演的系统变得过大而不能实现, 如果显式形成的话, 其需还要几百 G 字节的存储器 [16]。然而, 前向系统可以被重复地应用于剩余向量, 以

提供对所估计的解的更新。这可以快速执行,因为该前向系统主要由卷积构成,如果用快速傅立叶变换来执行的话,对于具有 n 个体素的图像需要 $O(n \log(n))$ 次运算。这些图像和卷积核函数必须被填充,以确保当使用傅立叶变换时执行的是标准卷积,而不是循环卷积。在当前的情况下,一个 $M \times N \times P$ 的图像与一个 $2M \times 2N \times 2P$ 的核函数进行卷积。因此该图像和该偶极函数均被填充为 $3M \times 3N \times 3P$ 。

[0882] 对于基于 12 的正则化,可采用流行的共轭梯度法,如 [16] 中所述。对于 11 正则化方案,不能使用标准的共轭梯度算法,因此采用了对数障碍内点法 [38]、[39],其具体细节将在后面给出的附录中描述。

[0883] 8. 实验及结果

[0884] (a) A. 一种数值体模

[0885] 使用一种数值体模来对这些技术的可行性进行评价,该数值体模由一幅具有 2048 个随机选择的体素的 $32 \times 32 \times 16$ 图像组成,这些体素具有从 -16 ppm 到 16 ppm 之间的均匀随机分布中抽取出的磁敏感度。该图像强度赋予每个体素 (ρ_i) 非零的磁敏感度,其 26 个连接的相邻体素为 0.4,而所有其他体素的强度被设置为 1。通过与偶极子响应的数值卷积来计算场测绘图。在反演之前将标准差为 $0.02/\rho_i$ ppm 的零均值高斯噪声加到该场测绘图。

[0886] 使用上述两种正则化技术来根据图 60 中的带有噪声的场测绘图估计磁敏感度。哪一种技术都没有得到特征 L 形状(图 60A 和 60B),使得用于确定正则化参数的 L 曲线法没有信息价值 [40]。图 60C 和 60D 绘制出与估计值相拟合的线相对于当正则化参数改变时真实磁敏感度的斜率。图 60E 示出了真实图像、带有噪声的场测绘图、以及通过每种反演技术重建的图像。大的正则化参数得到低的斜率,并削弱了磁敏感度分布,而小的正则化参数得到接近为 1 的斜率,具有更高的背景噪声。基于场测绘图的噪声方差来确定最佳的正则化参数。对应于这些正则化参数的图像在图 60E 中的轮廓为黑色。

[0887] (b) 体模图像

[0888] 常规的激光打印机能够生成带有氧化铁的磁敏感度分布,因为调色剂含有磁铁 (Fe_3O_4) [41]、[42]。具有每英寸 300 个点处的 {2, 4, 6, 9, 12, 16, 20, 25, 30} 像素的点的体模用 HP LaserJet 4050N 激光打印机来打印。假定纸张的磁敏感度可以被忽略,并且铁的总量随每英寸的像素数线性变化。纸张被悬浮在填充了水的容器中,并用交织多回波梯度回波脉冲序列和单通道末端线圈的 1.5T GE 准分子 MR 扫描仪。脉冲序列参数为:矩阵大小 = 969624, 体素大小为 1mm 各向同性,倾角 = 30° , 接收带宽 = 62.5kHz, 16 个回波, TE1 = 1.8ms, $\Delta TE = 0.5ms$, TR = 50ms。磁场沿读取方向取向。为了进行磁敏感度分析,选择包含打印点的体模中央的 484816 体素区域。用直径为 11 个体素的核函数对磁场不均匀性测绘图进行滤波。针对打印点体模的结果在图 61 中示出。尽管所估计的磁敏感度分布并非位于单个体素内,但预期针对每个点所估计的总体磁化匹配于该点的铁含量。因此,在围绕在每个体素周围的区域上的磁敏感度的积分在图 61A 中相对于点的大小被绘出。用于显示和分析的正则化参数是从噪声方差标准 (12: $\lambda = 10^{5.7}$, 11: $\lambda = 10^{7.9}$) 而确定的。这两种技术均得到接近线性的结果,其中 11 正则化得到较高的斜率。这基于数值体模的结果是所期望的。

[0889] 为了对所建议的技术的表现进行量化,用不同量的钆喷葡胺来执行体模扫描。Gd 是已知的磁敏感度 [43]、[44],因此可以估计体模中通过改变 Gd 浓度导致的相对磁敏感度变

化。用陪替氏培养皿来构造体模,将七段长度近似为8mm的苏打麦管垂直粘在培养皿中。首先用水来填充陪替氏培养皿和麦管,并用五英寸表面薄膜对其进行成像,以提供参考图像。然后从每个麦管去除水,并用0.5M Gd溶液的{1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%}稀释剂来置换(Magnevist Berlex)。以相同的垫片填充、定位和脉冲序列参数来重复该扫描。脉冲序列参数为:矩阵大小=12812816,体素大小=0.750.751mm,倾角=30°,接收带宽=62.5KHz,5个回波,TE1=1.6ms,ΔTE=0.5ms,TR=50ms。磁场沿相位编码方向定向。

[0890] 用头三个回波来估计磁场不均匀性测绘图,得到的估计磁敏度分布具有显著的拖尾伪影(图62D),而11重建中的拖尾伪影被大大减少(图62E)。每个试管中的估计磁敏度在试管承载的多个载玻片内感兴趣的区域上被平均。12分布产生斜率为0.65的拟合,而11范数产生的斜率为1.43(图62A)。为了评估所估计的磁敏度分布上的变化的SNR的效果,也用所有的五个回波来执行重建,以评估磁场不均匀性测绘图。使用五个回波重建的图像在视觉上与由三个回波重建得到的图像相似。12重建的斜率与三个回波重建相差42%(0.92),而11重建的斜率的变化小于1%(1.44)。11正则化与12正则化相比使得背景拖尾伪影大大降低。

[0891] (c) 鼠脑研究

[0892] 为了论证生物样本中的技术可行性,对含有超顺磁性氧化铁颗粒的受到刺激的鼠脑进行成像。由人体胎儿脑组织提供的神经前体细胞(NPC)在含有菲立磁-硫酸鱼精蛋白悬浮物的溶液中培养[45]。用脉管腔内梗塞方法在雄Wistar大鼠体内诱导三小时中度脑动脉梗塞。在中风后48小时将接近 110^6 NPC注入到大鼠的同侧颈动脉中。在中风后五天将动物杀死。在杀死动物后一天执行体外三维成像[45]。用使用鞍状RF线圈来发射并使用表面线圈来接收的Bruker 7T小动物扫描仪执行成像。用单回波三维梯度回波序列进行采集,其参数为:矩阵大小=256256128,体素大小=93.75 μm各向同性,倾角=30°,TE1=10ms,TR=50ms。如[35]中所描述的那样执行相位解缠和滤波。

[0893] 在图24中示出了针对鼠脑而估计的磁敏度分布。图24(a)示出了一个幅值测绘图,由于T2*效应而降低的信号强度表明了氧化铁颗粒的位置。图24B示出了相对场测绘图。选择脑中观察到强T2*效应的有限区域(484832体素),以使用磁敏度反演技术进行分析(图24C和24D)。同样,基于场测绘图的噪声方差来估计在所显示的磁敏度测绘图中使用的正则化参数。

[0894] 在执行了MRI测量之后,将大脑切成100um厚的切片,并用普鲁士蓝染色剂针对铁进行染色[46]。这种染色剂与铁发生反应,以呈现出蓝色。图24D中从中风后五天的同一大鼠取得的染色部分显示出普鲁士蓝活性细胞株,指示出缺血性边界处的超顺磁性颗粒标记的细胞。通过普鲁士蓝染色剂所识别出的铁标记细胞位置在视觉上很好地符合相位测绘图中磁敏度增加的区域和所估计的磁敏度分布。

[0895] 11正则化继续生成具有显著磁敏度值的背景体素比12正则化更少的图像。重建的正则化参数范围表明这两种正则化技术均受益于比通过噪声方差标准所确定的正则化参数更大的正则化参数。这可能是由于场测绘图包含构造变化,但不是由于注入的氧化铁颗粒而导致的。这种结果在不包含大量氧化铁颗粒的体素中具有非零磁敏度。正则化参数的增大趋向于抑制这些体素,同时保留了包含氧化铁的体素值。

[0896] 9. 讨论

[0897] 对两种正则化技术进行了研究,以根据 MRI 数据来估计稀疏磁敏度分布。在数值体模和物理体模中对这些技术进行验证,并在动物研究中显示出了初步可行性。在数值仿真中,11 正则化得到了磁敏度分布的良好重建,而 12 正则化明显低估了磁敏度值。在使用具有已知磁敏度的体模的情况下,没有哪种技术能够在变化的噪声水平下得到估计磁敏度与真实磁敏度相匹配的磁敏度测绘图,但是 11 正则化与常规的 12 正则化相比更好地抑制了在魔角下的拖尾伪影。两个正则项在受刺激的鼠脑中得到了令人满意的磁敏度图像。在所有的情况下,11 正则化对背景噪声均提供了更好的抑制。在所实施的系统中出现了多个噪声源。相位缠绕可能在强磁敏度变化的区域附近发生,使得不能精确地表达大的偏共振频率。在许多情况下,相位缠绕在出现信号空白的区域内发生,这些区域在反演过程中被赋予低权重。然而,不正确的频率对于估计的磁敏度仍有某些不利影响。

[0898] 另一误差源来自采样效应。所使用的模型假定每个体素的磁敏度集中在中心位于该体素内的 Δ 函数上,每个体素的相位是在中心位于该体素内的 Δ 函数上采样的频率。然而,磁敏度的中心可能不是在该体素内,或者可能分布在整个人体素上,采样函数只能通过 Δ 函数来近似。此外,每个像素内的像素值并没有表示出在该体素中心处的相位。相反,信号在采样函数上被积分 [19],而相位是该积分信号的相位。作出这些假定使得所述问题在计算上易于处理。

[0899] 在处理频率上的变化导致信号从其真实位置沿读取方向移动 [8]。假定场位移很小,得到最小的空间失真。

[0900] 然而这种失真是存在的,并可能对磁敏度的估计产生不利影响。11 正则化趋向于高估 Gd 摹杂试管体模中的磁敏度。在 12 的情况下与其存在低估,因为磁敏度值的幅值被直接受罚 (penalized),但这种高估在 11 范数的情况下是不希望的。高估可能是由于 11 范数试图用尽可能少的非零分量来解释磁场变化而导致的。尽管针对成像情况当对绝对磁敏度感兴趣时必须对技术进行校准,实现了近似线性,因此相关磁敏度值是有意义的。

[0901] 使这些技术能够应用于生物成像的情况必须作出多种改进。尽管相位滤波能够消除许多并非由于感兴趣的磁敏度分布而造成的相位变化,仍有一些变化将保留在空气与组织之间的边界处。通过允许背景具有非零磁敏度,将 11 正则化一般化到整体改变正则化可有助于解决这一问题。总体改变已经被用于图像降噪 [47],并提升了边缘处的稀疏度,而不是估计分布的稀疏度,这可能是一种更为现实的假设。化学位移效应增加了谐振频率变化并非由于磁敏度。脂肪 / 水的分离技术可得到与化学位移无关的场测绘图,这可用于磁敏度估计 [30]、[48]。最后,应开发出更为量化的方法来确定正则化参数。除了 L 曲线和期望的剩余标准外,也存在估计正则化参数的其它方法,如一般化的相互验证 [49],并且应当在磁敏度反演的情况下加以检验。一种用于确定正则化参数的改进方法可导致估计磁敏度值和真实磁敏度值之间的斜率接近于 1。

[0902] 10. 结论

[0903] 开发出了基于正则化技术的 11 和 12 范数以根据 MRI 场测绘图进行磁敏度估计,并用数值仿真、体模图像和来自动物研究的数据来进行分析。分析和示出了一种用于基于噪声方差选择正则化参数的标准,以产生视觉上令人满意的结果。这些初步结果表明了不使用强先验知识进行磁敏度估计的可行性,并论证了提升非线性稀疏度的正则化策略的优点。

[0904] 11. 附录

[0905] 用于 11 正则化的对数障碍法

[0906] 这里说明的 11 求解密切地遵从 [39] 中的推导，并为了完整起见而包括在这里。

[0907] 11 范数正则化问题是非线性的，并且围绕梯度没有很好定义的零点。关于梯度的难点可通过表述等效约束问题来弥补：

$$\min_{\chi, u} \|W(C\chi - \psi)\|_2^2 + \lambda \sum u_i$$

[0908] s.t. $\chi_i - u_i \leq 0, i = 1, \dots, m$ (方程 4-19)

$$-\chi_i - u_i \leq 0, i = 1, \dots, m$$

[0909] 其中 m 是图像内的体素数目。则该约束问题可利用对数障碍重新表述为无约束问题：

$$[0910] \min_{\chi, u} \|W(C\chi - \psi)\|_2^2 + \lambda \sum u_i - \frac{1}{\tau} \sum \log(u_i - \chi_i) - \frac{1}{\tau} \sum \log(u_i + \chi_i)$$

[0911] (方程 4-20)

[0912] 函数 $-1/\tau \log(x)$ 被称为对数障碍，参数 τ 决定了该对数与真实阻碍的近似程度 [38]。较大的 τ 值得到对约束更好的近似，但是更难最小化，因为该函数变得不那么平滑。

[0913] 通过 (方程 4-19) 和 (方程 4-20) 给出的系统是凸的，因此能够找到最小值，以找到梯度为零的点。这里使用的方法是利用牛顿法的迭代搜索 [38]、[39]。这需要求解的系统的梯度和 Hessian 矩阵。连接向量 x 和 u ，并定义

$$[0914] G(\chi, u) = \|W(C\chi - \psi)\|_2^2 + \lambda \sum \log(u_i - \chi_i) - \frac{1}{\tau} \sum \log(u_i + \chi_i), \text{ (方程 4-20) 的梯度}$$

通过下式给出：

$$[0915] \nabla G(\chi, u) = \begin{bmatrix} 2C^T W^T r - \frac{1}{\tau} f_{u_1}^{-1} + \frac{1}{\tau} f_{u_2}^{-1} \\ \lambda + \frac{1}{\tau} f_{u_1}^{-1} + \frac{1}{\tau} f_{u_2}^{-1} \end{bmatrix} \quad (\text{方程 4-21})$$

[0916] Hessian 矩阵通过下式给出：

$$[0917] \nabla^2 G(\chi, u) = \begin{bmatrix} 2C^T W^T W C + \frac{1}{\tau} \Sigma_{11} & \frac{1}{\tau} \Sigma_{12} \\ \frac{1}{\tau} \Sigma_{21} & \frac{1}{\tau} \Sigma_{22} \end{bmatrix} \quad (\text{方程 4-22})$$

[0918] 其中

[0919] $f_{u1} = x - u$, $f_{u2} = -x - u$, $\Sigma_{11} = \text{diag}(f_{u1})^2 + \text{diag}(f_{u2})^2$, $\Sigma_{12} = -\text{diag}(f_{u1})^2 + \text{diag}(f_{u2})^2$, 且 $r = W(Cx - \psi)$ 。这里的 $\text{diag}(x)$ 对角矩阵，对角元素由来自 x 的元素构成，而 x^1 为 x 的元素的逐单元反演。则牛顿系统为：

$$[0920] \begin{bmatrix} 2\tau C^T W^T W C + \Sigma_{11} & \Sigma_{12} \\ \Sigma_{12} & \Sigma_{22} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Delta \chi \\ \Delta u \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} 2\tau C^T W^T r - f_{u_1}^{-1} + f_{u_2}^{-1} \\ \tau \lambda + f_{u_1}^{-1} + f_{u_2}^{-1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} w_1 \\ w_2 \end{bmatrix}$$

[0921] (方程 4-23)

[0922] 得到步骤方向 $[\Delta x \quad \tau \Delta u^T]^T$ 。该系统是对称正定的，因此可以用共轭梯度求解。

为了提高共轭梯度求解的速度,可以用 Hessian 的 Schur 补数 [38] 消去变量 Δu ,得到简化后的系统:

$$[0923] \quad (2\tau C^T W^T W C + \Sigma_{11} - \Sigma_{12}^2 \Sigma_{11}^{-1}) \Delta \chi = w_1 - \Sigma_{12} \Sigma_{11}^{-1} w_2. \quad (\text{方程 4-24})$$

[0924] 变量 Δu 可以通过下式由 Δx 来恢复:

$$[0925] \quad \Delta u = \Sigma_{11} w_2 - \Sigma_{11}^{-1} \Sigma_{12} \Delta \chi. \quad (\text{方程 4-25})$$

[0926] 随后将这些 Δx 和 Δu 向量用作对初始 x 和 u 向量的更新。.

[0927] 所使用的对数障碍算法在图 63 中做了概述。对主函数 11 的输入参数 sol 是初始可行的点 $(x^{(0)}, u^{(0)})$, 初始的 τ , 在每次迭代 μ 中 τ 递减的步长, 受该解的最优化限制的误差, 正则化参数 λ , 行搜索参数 $\alpha \in (0, 0.5)$ 和 $\beta \in (0, 1)$, 以及要运行的对数障碍迭代 $N_{barrier}$ 的次数。任何初始猜测均满足 $x(0)$ 。这里, 使用无正则化的共轭梯度算法的 100 次迭代来计算 $x(0)$ 的初始估计。选择向量 $u^{(0)}$, 使得每个分量稍大于相应 $x^{(0)}$ 的分量的幅值。在这种实现方式中, 选择 $\tau^{(0)}$ 的值, 使得在第一次阻碍迭代后的对偶性区间 $m/\tau^{(0)}$ 近似等于 $\|x^{(0)}\|_1$, 如 [39] 中所述。 $N_{barrier}$ 是实现所希望的精确度必须的对数障碍迭代的次数, 并可根据 [38] 来计算:

$$[0928] \quad N_{barrier} = \left\lceil \frac{\log(2m) - \log(\epsilon) - \log(\tau^{(0)})}{\log(\mu)} \right\rceil. \quad (\text{方程 4-26})$$

[0929] 该算法以对使用 $\tau^{(0)}$ 的理想阻碍函数的初始粗略近似开始。从该初始点出发, 用共轭梯度求解来计算一个牛顿步骤 (Newt 函数)。该牛顿步骤指示了一个搜索方向, 但没有指明在该方向上步进的精确间距。在这个方向上计算精确的最小值在计算上并不可行, 因此采用了近似回溯行搜索 (LINESEARCH 函数) [38]。这里如 [39] 中所述那样选择参数 $\alpha = 0.01$ 且 $\beta = 0.5$ 。在进行回溯行搜索之前, 执行一个简单的搜索, 以确保步骤保持在该系统的可行区间内 (图 63, 步骤 26)。然后取适当的步长, 从更新后的点开始执行牛顿法, 直至该牛顿缩减量小于所希望的精度 (图 63, 步骤 19)。该牛顿缩减量

$$[0930] \quad \left(\nabla G(\chi, u)^T \nabla^2 G(\chi, u)^{-1} \nabla G(\chi, u) \right)^{\frac{1}{2}} \quad (\text{方程 4-27})$$

[0931] 提供了对对偶性区间的估计 [38]。在这种实现方式中, $\mu = 10$ 。典型地, 对于该对数障碍法所需的外迭代次数在矩阵大小为 12812816 且 $\epsilon = 10^{-3}$ 的情况下为 8-10。

[0932] 参考书目

[0933]

- [1] H. W. Chung, S. N. Hwang, H. N. Yeung, and F. W. Wehrli, "Mapping of the magnetic-field distribution in cancellous bone," *J Magn Reson B*, vol. 113, no. 2, pp. 172–176, 1996.
- [2] A. Techawiboonwong, H. K. Song, and F. W. Wehrli, "In vivo MRI of submillisecond T(2) species with two-dimensional and three-dimensional radial sequences and applications to the measurement of cortical bone water," *NMR Biomed*, vol. 21, no. 1, pp. 59–70, 2008.
- [3] J. K. Hsiao, M. F. Tai, H. H. Chu, S. T. Chen, H. Li, D. M. Lai, S. T. Hsieh, J. L. Wang, and H. M. Liu, "Magnetic nanoparticle labeling of mesenchymal stem cells without transfection agent: cellular behavior and capability of detection with clinical 1.5 T magnetic resonance at the single cell level," *Magn Reson Med*, vol. 58, no. 4, pp. 717–724, 2007.
- [4] J. A. Frank, B. R. Miller, A. S. Arbab, H. A. Zywicki, E. K. Jordan, B. K. Lewis, J. L. H. Bryant, and J. W. Bulte, "Clinically applicable labeling of mammalian and stem cells by combining superparamagnetic iron oxides and transfection agents," *Radiology*, vol. 228, no. 2, pp. 480–487, 2003.

[0934]

- [5] E. M. Shapiro, S. Skrtic, K. Sharer, J. M. Hill, C. E. Dunbar, and A. P. Koretsky, "MRI detection of single particles for cellular imaging," *Proc Natl Acad Sci*, vol. 101, no. 30, pp. 10 901–10 906, 2004. DRAFT February 21, 2009 NONLINEAR ESTIMATION OF MAGNETIC SUSCEPTIBILITY DISTRIBUTIONS. 19
- [6] D. L. Kraitchman, W. D. Gilson, and C. H. Lorenz, "Stem cell therapy: MRI guidance and monitoring," *J Magn Reson Imaging*, vol. 27, no. 2, pp. 299–310, 2008.
- [7] R. M. Weisskoff and S. Kiihne, "MRI susceptometry: image-based measurement of absolute susceptibility of MR contrast agents and human blood," *Magn Reson Med*, vol. 24, no. 2, pp. 375–383, 1992.
- [8] O. Beuf, A. Briguet, M. Lissac, and R. Davis, "Magnetic resonance imaging for the determination of magnetic susceptibility of materials," *J Magn Reson B*, vol. 112, no. 2, pp. 111–118, 1996.
- [9] Z. J. Wang, S. Li, and J. C. Haselgrove, "Magnetic resonance imaging measurement of volume magnetic susceptibility using a boundary condition," *J Magn Reson*, vol. 140, no. 2, pp. 477–481, 1999.
- [10] Y. N. Cheng, C. Hsieh, J. Neelavalli, Q. Li, M. S. Dawood, and E. M. Haacke, "A complex sum method of quantifying susceptibilities in cylindrical objects: the first step toward quantitative diagnosis of small objects in MRI," *Magn Reson Imaging*, vol. 25, pp. 1171–1180, 2007.
- [11] L. Li, "Magnetic susceptibility quantification for arbitrarily shaped objects in inhomogeneous fields," *Magn Reson Med*, vol. 46, no. 5, pp. 907–916, 2001.
- [12] L. Li and Z. J. Wang, "Magnetic susceptibility quantitation with MRI by solving boundary value problems," *Med Phys*, vol. 30, no. 3, pp. 449–453, 2003.
- [13] L. Li and J. S. Leigh, "Quantifying arbitrary magnetic susceptibility distributions with MR," *Magn Reson Med*, vol. 51, no. 5, pp. 1077–82, 2004.

[0935]

- [14] T. Liu, P. Spincemaille, L. de Rochefort, B. Kressler, and Y. Wang, "Calculation of susceptibility through multiple orientation sampling (COSMOS): a method for conditioning the inverse problem from measured magnetic field map to susceptibility source image in MRI," *Magn Reson Med*, vol. 61, no. 1, pp. 196–204, 2009.
- [15] A. Sch'afer, S. Wharton, and R. Bowtell, "Calculation of susceptibility maps from phase image data," in *Proc Intl Soc Magn Reson Med*, Toronto, May 2008, p. 641.
- [16] J. Morgan and P. Irarrazaval, "Efficient solving for arbitrary susceptibility distributions using residual difference fields," in *Proc Intl Soc Magn Reson Med*, Berlin, May 2007, p. 35.
- [17] K. Shmueli, P. van Gelderen, T. Li, and J. Duyn, "High resolution human brain susceptibility maps calculated from 7 Tesla MRI phase data," in *Proc Intl Soc Magn Reson Med*, Toronto, May 2008, p. 642.
- [18] J. D. Jackson, *Classical Electrodynamics*. New York: Wiley, 1999.
- [19] E. M. Haacke, R. W. Brown, M. R. Thompson, and R. Venkatesan, *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. New York: Wiley-Liss, 1999.
- [20] R. Salomir, B. D. de Senneville, and C. T. W. Moonen, "A fast calculation method for magnetic field inhomogeneity due to an arbitrary distribution of bulk susceptibility," *Concepts Magn Reson B*, vol. 19B, no. 1, pp. 26–34, 2003.
- [21] J. P. Marques and R. Bowtell, "Application of a Fourier-based method for rapid calculation of field inhomogeneity due to spatial variation of magnetic susceptibility," *Concepts Magn Reson B*, vol. 25B, no. 1, pp. 65–78, 2005.
- [22] E. M. Haacke, N. Y. Cheng, M. J. House, Q. Liu, J. Neelavalli, R. J. Ogg, A. Khan, M. Ayaz, W. Kirsch, and A. Obenaus, "Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging," *Magn Reson Imaging*, vol. 23, no. 1, pp. 1–25, 2005.
- [23] M. Hanke and P. Hansen, "Regularization methods for large-scale problems," *Surv Math Ind*, vol. 3, pp. 253–315, 1993.
- [24] H. L. Taylor, S. C. Banks, and J. F. McCoy, "Deconvolution with the ℓ_1 norm," *Geophysics*, vol. 44, no. 1, pp. 39–52, 1979.

[0936]

- [25] J. A. Tropp, "Just relax: convex programming methods for identifying sparse signals in noise," *IEEE Trans Inf Theory*, vol. 52, no. 3, pp. 1030–1051, 2006. February 21, 2009 DRAFT
20 IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING, VOL. 0, NO. 0, JANUARY 0000
- [26] E. J. Candès and J. Romberg, "Robust uncertainty principles: exact signal reconstruction from highly incomplete frequency information," *IEEE Trans Inf Theory*, vol. 52, no. 2, pp. 489–509, 2006.
- [27] M. Lustig, D. Donoho, and J. M. Pauly, "Sparse MRI: The application of compressed sensing for rapid MR imaging," *Magn Reson Med*, vol. 58, no. 6, pp. 1182–1195, 2007.
- [28] T. E. Conturo and G. D. Smith, "Signal-to-noise in phase angle reconstruction: dynamic range extension using phase reference offsets," *Magn Reson Med*, vol. 15, no. 3, pp. 420–437, 1990.
- [29] T. K. Moon and W. C. Stirling, *Mathematical Methods and Algorithms for Signal Processing*. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 2000.
- [30] G. H. Glover and E. Schneider, "Three-point Dixon technique for true water/fat decomposition with B0 inhomogeneity correction," *Magn Reson Med*, vol. 18, no. 2, pp. 371–383, 1991.
- [31] Q. Chen, E. Schneider, B. Aghazadeh, M. S. Weinhaus, J. Hamm, and D. Ballon, "An automated iterative algorithm for water and fat decomposition in three-point Dixon magnetic resonance imaging," *Med Phys*, vol. 26, no. 11, pp. 2341–2347, 1999.
- [32] J. Szumowski, W. R. Coshow, F. Li, and S. F. Quinn, "Phase unwrapping in the three-point Dixon method for fat suppression MR imaging," *Radiology*, vol. 192, no. 2, pp. 555–561, 1994.
- [33] S. Moon-Ho Song, S. Napel, N. Pelc, and G. Glover, "Phase unwrapping of MR phase images using Poisson equation," *IEEE Trans Image Proc*, vol. 4, no. 5, pp. 667–676, 1995.
- [34] S. Chavez, Q. S. Xiang, and L. An, "Understanding phase maps in MRI: a new cutline phase unwrapping method," *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 21, no. 8, pp. 966–977, 2002.

[0937]

- [35] H. Bagher-Ebadian, Q. Jiang, and J. R. Ewing, "A modified Fourier-based phase unwrapping algorithm with an application to MRI venography," *J Magn Reson Imaging*, vol. 27, no. 3, pp. 649–652, 2008.
- [36] C. Barmet, N. De Zanche, L. S. Sasportas, and K. P. Pruessmann, "A model-free method for high-precision MR susceptometry," in *Proc Intl Soc Magn Reson Med*, Berlin, May 2007, p. 36.
- [37] A. V. Oppenheim, R. W. Schafer, and J. R. Buck, "The discrete Fourier transform," in *Discrete-Time Signal Processing*. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 1999, ch. 8.
- [38] S. Boyd and L. Vandenberghe, *Convex Optimization*. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.
- [39] E. Candès and J. Romberg, II-MAGIC : Recovery of Sparse Signals via Convex Programming, Caltech, CA, October 2005. [Online]. Available: <http://www.acm.caltech.edu/llmagic/downloads/llmagic.pdf>
- [40] P. C. Hansen, "The L-curve and its use in the numerical treatment of inverse problems," in *Computational Inverse Problems in Electrocardiology*, ser. *Advances in Computational Bioengineering*, P. Johnston, Ed., vol. 4. WIT Press, 2000.
- [41] A. Jesmanowicz, V. Roopchansingh, R. W. Cox, P. Starewicz, W. F. B. Punchard, and J. S. Hyde, "Local ferroshims using office copier toner," in *Proc Intl Soc Magn Reson Med*, Glasgow, May 2001, p. 617.
- [42] J. P. Hornak, "Labels printed with magnetic toner," *Magn Reson Imaging*, vol. 25, no. 10, pp. 1459–1460, 2007.
- [43] D. R. Lide, "Magnetic susceptibility of the elements and inorganic compounds," in *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 88th Edition (Internet Version 2008). Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor and Francis, 2008.
- [44] R. C. O'Handley, *Modern Magnetic Materials: Principles and Applications*. New York: Wiley, 2000.

[0938]

- [45] A. S. Arbab, G. T. Yocum, H. Kalish, E. K. Jordan, S. A. Anderson, A. Y. Khakoo, E. J. Read, and J. A. Frank, "Efficient magnetic cell labeling with protamine sulfate complexed to ferumoxides for cellular MRI," *Blood*, vol. 104, no. 4, pp. 1217–23, 2004.
- [46] Q. Jiang, Z. G. Zhang, G. L. Ding, L. Zhang, J. R. Ewing, L. Wang, R. Zhang, L. Li, M. Lu, H. Meng, A. S. Arbab, J. Hu, Q. J. Li, D. S. P. Nejad, H. Athiraman, and M. Chopp, "Investigation of neural progenitor cell induced angiogenesis after embolic stroke in rat using MRI," *Neuroimage*, vol. 28, no. 3, pp. 698–707, 2005.
- [47] L. I. Rudin, S. Osher, and E. Fatemi, "Nonlinear total variation based noise removal algorithms," *Physica D*, vol. 60, pp. 259–268, 1992.
- [48] S. B. Reeder, Z. Wen, H. Yu, A. R. Pineda, G. E. Gold, M. Markl, and N. J. Pelc, "Multicoil Dixon chemical species separation with an iterative least-squares estimation method," *Magn Reson Med*, vol. 51, no. 1, pp. 35–45, 2004.
- [49] M. Bertero and P. Boccacci, *Introduction to Inverse Problems in Imaging*. Bristol, UK: Institute of Physics Publishing, 1998.

[0939] X. 基于图像的正则化

[0940] 根据一个实施例,局部磁场进一步通过以化学位移 σ 为特征的电子屏蔽效应来改变。对于所述归一化的位移 $\delta = \delta B_{z, \text{local}} / B_0$,完整的磁场模型为

$$[0941] \quad \delta = \chi \otimes d - \sigma \quad (\text{方程 2-4})$$

[0942] 考虑到噪声的影响,在给定点 p 处的位移是

$$[0943] \quad \delta_p = \chi \otimes d - \sigma + \eta_p \quad (\text{方程 2-5})$$

[0944] 其中 η_p 表示独立的零均值高斯噪声。

[0945] 如上所述,对所述场进行反演以量化磁敏度的问题是病态的,因为对于 $3k_z^2 = k^2$ 的情况,卷积核函数的频率响应为 0,而这将导致无限数量的解以及严重的噪声传播。另外,化学位移、测量误差和丢失的数据点(方程 2-5)导致甚至更加不确定的问题。因此可利用正则化来求解反演。

[0946] 根据该实施例,并不是寻找所述图像中每一体素的未知磁特性的完整解,而是可以通过引入基于图像的信息,如基于体素的约束,减少未知量的数目。例如,可以基于一致的 MR 信号属性,利用幅值图像来对具有一致的磁敏度和化学位移的区域进行分区。令一个几何模型来定义 1 个区域;每个区域 j 具有几何形状 G_j 、磁敏度 x_j 和化学位移 σ_j 。该区域的单位响应由该区域与一个单位偶极子的响应的卷积 $D_j = G_j \otimes d$ 给定出,其可用基于 k 空间的方法计算(Salomir, R., *Concept Magn Reson B*, 2003; 19B:26–34; Koch, KM., *Phys Med Biol*, 2006; 51:6381–6402.),或通过转换为曲面积分计算获得(de Munck, JC., *IEEE Trans Med Imaging*, 1996; 15:620–627)。在每个点 p 处均满足以下线性关系:

$$[0947] \quad \delta_p = \sum_{j=1}^J \chi_j D_{j,p} - \sigma_j l_{j,p} + \eta_p \quad (\text{方程 2-6})$$

[0948] 其中 δ_p 是测得的位移, $D_{j,p}$ 是区域 j 在点 p 处的响应场, $l_{j,p}$ 是克罗内克 δ 函数 (如果观察点 p 位于所述区域内, 则为 1, 否则为 0)。 (方程 2-6) 可被改写为矩阵形式:

$$[0949] \quad D x = 1 \sigma = \delta + \eta \quad (\text{方程 2-7})$$

[0950] 其中, D 是一个系数为 $D_{j,p}$ 的 $n \times 1$ 矩阵 (n 个观察点), 1 是一个 $n \times 1$ 矩阵, 并且当 p 位于 G_j 内时, 对应值为 1, 而 x 、 σ 、 δ 及 η 为列向量。

[0951] 重新整理 (方程 2-7), 得到:

$$[0952] \quad F \begin{bmatrix} \chi \\ -\sigma \end{bmatrix} = \delta + \eta \quad (\text{方程 2-8})$$

[0953] 其中 $F = [D \ I]$ 定义了场模型。现在假定所述问题为可逆的, 通过加权的线性最小二乘解获得标准反演方案, 来说明这些观察点的不均匀的噪声方差 (Bjork A., SIAM, Society for Industrial and Applied Mathematics, 1996 ;p165-186) :

$$[0954] \quad \begin{bmatrix} \chi_{WLS} \\ -\sigma_{WLS} \end{bmatrix} = (F^T W F)^{-1} F^T W \delta \quad (\text{方程 2-9})$$

[0955] 其中 W 是 $n \times n$ 噪声协方差矩阵, 和不相关噪声的情况一样是对角矩阵, 其系数是对于每一点处噪声方差的求逆。逆矩阵 $(F^T W F)^{-1}$ 的对角元素提供了对在拟合的磁特性数值上的噪声传播的估计, 并且表明了对该问题进行状态调整的特征。

[0956] XI. COSMOS

[0957] 在实践中采用直接的逐点划分是有挑战性的。偶极响应函数 $(1/3 - k_z^2/k^2)$ 在位于魔角 (距主磁场大约成 54.7°) 的两个锥面上具有零点。对 $\Delta_B(\vec{k})$ 进行直接反演以得到 $X(\vec{k})$ 涉及在傅立叶域内计算 $(1/3 - k_z^2/k^2)^{-1}$, 其在这些零点处没有定义。如果所述成像问题被恰当地离散化, 则可以选择采样点以避免所述零点。然而, 这个离散的问题依然是病态的, 因为在傅立叶空间内的偶极子响应依然可能任意地接近零, 从而导致严重的噪声放大。

[0958] 根据一个实施例, 通过相对于主磁场旋转所述对象并对数据重新采样, 可使这个反演问题稳定化。在所述对象的参考帧内, 其中该参考帧的傅立叶域坐标系与该对象本身相固定, 因此方程 6 可被重写为:

$$[0959] \quad \Delta_B(\vec{k}) = \left(\frac{1}{3} - \frac{k_{zp}^2}{k^2} \right) \cdot X(\vec{k}) \quad (\text{方程 3-4})$$

[0960] 其中 k_{zp} 是所述对象的坐标向量 \vec{k} 在主磁场方向上的投影 (图 57)。假设, 为了推导的简单性起见, 限定为只围绕 x 轴旋转所述对象。这样, 对于角度为 θ 的旋转, $k_{zp} = k_z \cos \theta + k_y \sin \theta$ 。因此, 如果从 N 个不同的角度对所述对象进行采样, 则可以利用多次测量来确定在傅立叶空间内的一个给定位置 $X(\vec{k})$ 处的磁敏感度值:

$$[0961] \quad \begin{bmatrix} \left(\frac{1}{3} - \frac{(k_z \cos \theta_1 + k_y \sin \theta_1)^2}{k^2} \right) \\ \left(\frac{1}{3} - \frac{(k_z \cos \theta_2 + k_y \sin \theta_2)^2}{k^2} \right) \\ \cdots \\ \left(\frac{1}{3} - \frac{(k_z \cos \theta_N + k_y \sin \theta_N)^2}{k^2} \right) \end{bmatrix} \cdot X(\vec{k}) = \begin{bmatrix} \Delta_{B1} \\ \Delta_{B2} \\ \cdots \\ \Delta_{BN} \end{bmatrix} \quad (\text{方程 3-5})$$

[0962] 只要在 $(1/3 - k_{axisn}^2/k^2)$, $n = 1, 2 \dots N$, 中存在非零元素, 傅立叶域的逐点直接反演就可以适用。当 N 大于或等于 3 时, 对于傅立叶域中的每一个点, 均存在一组角度 $\theta_1, \dots, \theta_N$ 满足这个标准。这种论断的一个证明在附件中提供。如图 57C 中所示, 对该证明还有一个直观的解释。傅立叶域核函数中的零点使得这种反演不稳定, 因此最好消除这些零点。仅从两个方向进行采样还不够, 因为每个圆锥的立体角大于 90° ($\approx 2 \times 54.7^\circ$), 这导致与任何双角度采样相关的四个零点锥面之间不可避免要相交。该相交是经过傅立叶域原点的直线的集合。从第三个角度采样可以对位于那些具有从零点离开的旋转偶极核函数的位置内的傅立叶域点进行采样。一个需要进一步注意的点是傅立叶域原点, 因为核函数 $(1/3 - k_{zp}^2/k^2)$ 在这个点处没有被定义。然而, 该原点只定义了在图像中的一个恒定的偏移量, 不会影响相对磁敏感度差。因此, 在所述反演中, 所述傅立叶原点被设为零。剩下的问题是确定最优的采样方向。

[0963] 方程 3-5 可以用来对傅立叶域内的所有点独立地求解。然而, 如果希望使整个傅立叶域上的 X 中总体误差的上限最小化, 应当把所有点组合到一起。因此方程 3-5 被重新表达为:

$$[0964] \quad C\bar{X} = \bar{\Delta}_B \quad (\text{方程 3-6})$$

[0965] 其中 \bar{X} 是方程 3-5 中所有 $X(\vec{k})$ 的矢量表示, $\bar{\Delta}_B$ 是方程 3-5 中所有 Δ_B 的矢量表示, 而 C 是块对角矩阵, 其表示逐点相乘, 其中每一对角块是方程 3-5 中相应的左侧向量。

[0966] 在对离散反演问题中的误差传播进行分析时, 要考虑的一个有用的属性是条件数。对于非方阵、但列满秩的矩阵 C , 所述条件数被定义为 $\kappa(C) = \sigma_{\max}/\sigma_{\min}$, 即矩阵 C 中最大奇异值与最小奇异值之间的比率。在存在噪声的情况下, 实际的量度由 $\bar{\Delta}_{Bmeas} = \bar{\Delta}_B + e\bar{\Delta}_B$ 给出, 其中 $e\bar{\Delta}_B$ 是测得的数据中误差的矢量表示。当对所述系统进行伪反演时, 希望

$\bar{X}_{inv} = \bar{X} + e\bar{X} = C^\dagger(\bar{\Delta}_B + e\bar{\Delta}_B)$ 接近真实的 \bar{X} , 其中 $e\bar{X}$ 是重建的 \bar{X} 中的误差, 其从测量误差传导得到, 而 $C^\dagger = (C^H C)^{-1} C^H$ 是 C 的 Moore-Penrose 伪反演。为了分析误差传播, 必须限制 $e\bar{X} = C^\dagger e\bar{\Delta}_B$ 。在估计的 \bar{X} 中, 归一化误差可被限制为:

$$[0967] \frac{\|e\bar{X}\|_2}{\|\bar{X}\|_2} \leq \frac{\|e\bar{\Delta}_B\|_2}{\|\bar{\Delta}_B\|_2} \cdot \left\{ \frac{2 \cdot \kappa(C)}{\cos \beta} + \tan \beta \cdot \kappa^2(C) \right\} + O\left(\left(\frac{\|e\bar{\Delta}_B\|_2}{\|\bar{\Delta}_B\|_2}\right)^2\right) \quad (\text{方程 3-7})$$

[0968] 其中 $\sin \beta = \frac{\|C\bar{X} - \bar{\Delta}_B\|_2}{\|\bar{\Delta}_B\|_2}$ (18)。从这个方程中, 表明所述条件数直接决定了相对误差传播的上限, 因此, 为了实现最佳性能必须使条件数最小化。

[0969] 由于矩阵 C 已经是一个块对角矩阵, 它的块是列向量, $C^H C$ 是一个对角矩阵, 其对角线元素为:

$$[0970] \Lambda_{k_x, k_y, k_z} = \sum_{i=1}^N \left[\frac{1}{3} - \frac{(k_x \cos \theta_i + k_y \sin \theta_i)^2}{k^2} \right]^2 \text{。因此, } C \text{ 的奇异值为:}$$

$$[0971] \sigma_{k_x, k_y, k_z} = \sqrt{\Lambda_{k_x, k_y, k_z}} = \sqrt{\sum_{i=1}^N \left[\frac{1}{3} - \frac{(k_x \cos \theta_i + k_y \sin \theta_i)^2}{k^2} \right]^2} \quad (19) \text{。这样, 对于一组特定的采样方向 } \{\theta_n\}, n = 1, 2, \dots, N, \text{ 所述条件数为:}$$

$$[0972] \kappa_{\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_N} = \frac{\max_{k_x, k_y, k_z} \sqrt{\sum_{i=1}^N \left[\frac{1}{3} - \frac{(k_x \cos \theta_i + k_y \sin \theta_i)^2}{k^2} \right]^2}}{\min_{k_x, k_y, k_z} \sqrt{\sum_{i=1}^N \left[\frac{1}{3} - \frac{(k_x \cos \theta_i + k_y \sin \theta_i)^2}{k^2} \right]^2}} \quad (\text{方程 3-8})$$

$$[0973] \text{最优的采样方向为 } \{\theta_n^*\} = \arg \min_{\{\theta_n\}, n=1, 2, \dots, N} \kappa_{\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_N}, n = 1, 2, \dots, N.$$

[0974] 位移 $\delta_B(\vec{r})$ 由 MR 相位图像计算得到。一个体素内的相位噪声的标准差与该体素处的信号强度近似成反比 (Conturo, TE., Magn Reson Med, 1990; 15:42-437)。为了论证这种变化的相位噪声, 需要以加权最小二乘法的方式对测得的数据和模型之间的误差进行最小化。其目的是为了找到满足下式的磁敏感度分布 \bar{X}^* :

$$[0975] \bar{X}^* = \arg \min_{\bar{X}} \|W * FT^{-1}(C\bar{X} - \bar{\Delta}_B)\|_2 \quad (\text{方程 3-9})$$

[0976] 其中, 符号 * 表示矩阵逐点相乘, W 是加权矩阵, 其确定了对于在给定测量点处的偏差的罚函数。图像空间中的信号强度测绘图可被方便地用于构建该加权矩阵。

[0977] 方程 3-9 的直接求解涉及对一个大矩阵的反演。例如, 对于具有 100*100*100 个未知值和 3 次采集的图像而言, 该矩阵为 3×10^6 乘 10^6 , 因此直接反演在计算上是不能实现的。另一方面, 对前向问题的计算并不要求显式地形成如此大的矩阵, 并可以采用快速傅立叶转换, 以大大方便计算, 允许迭代求解。因为, 在利用不同方向进行了过采样之后所述系统通常为良态, 迭代法快速地收敛到一个合理的解。

[0978] 这里参照图 9 对在不同方向上获取信号的方法和系统的细节进行了描述。如图 9A 所示, 通过简单地使对象 906 在所述成像系统中的 x-y 平面内旋转, 获得多个信号集合。具体来说, 首先把图像对象 906 放置在相对于成像装置 22 的方向 902 上。在从方向 902 收集

到所有的信号后,把对象 906 旋转角度 θ_1 至方向 901。作为替代,在从方向 902 上收集到所有的信号后,把对象 906 旋转角度 θ_2 至方向 903。如图 9A 所示,所述对象在 x-y 平面内旋转。根据另一实施例,可以将对象 906 放置并固定在与成像装置 22 相关联的台板 40 上。这样,可通过用控制 CPU 24 控制电机系统 54 重新定位所述台板 40 来旋转所述对象。作为替代,可通过控制 CPU 24 控制另一电机系统 56 来调整成像装置 22,从而可获得方向 901-903,而并非旋转所述对象 906。

[0979] 作为替代,在图 9B 中,可在 MRI 系统 22 中的 x-z 平面内重新定位成像对象 906。与如图 9A 中的实施例相似,所述对象 906 可以从方向 912 旋转一个角度 θ_3 至方向 911,或者旋转一个角度 θ_4 至另一方向 913。作为替代,这些方向可以通过旋转所述成像装置 22 获得。所述对象 906 或所述成像装置 22 的旋转可通过控制电机系统的所述 MRI 系统 24 来控制。

[0980] 根据又一替代实施例,可以在所述成像系统的 y-z 平面内执行所述对象或所述 MRI 装置的旋转。总的来说,可以在成像系统的任意平面内执行旋转。

[0981] 除了旋转之外,还可以通过平移所述对象来调整收集成像信号的方向。例如,为了把所述对象从一个方向重新定位到另一方向,可以先平移再旋转所述对象,或者也可以先旋转再平移所述对象。

[0982] XII. 1 号实验 - 贝叶斯正则化

[0983] A. 体模实验

[0984] 设计了一个柱状体模,其包含良好表征的磁敏感度分布。以原溶液的 0.5、1、1.5、2、2.5 及 3% 制备钆溶液(钆-DTPA, Magnevist, Berlex Laboratories, Wayne, NJ),利用居里定律,在室温下得出磁敏感度为 0.81、1.63、2.45、3.26、4.08、4.89 ppm(Kahn, in Molecular Magnetism, (Wiley-VCH Publications, 1993))。每种溶液取 30ml 放入直径为 8mm、长度为 30cm 的乳胶气球内。通过填充它们在所述柱状体的中心处产生了接近 30mm 的球状鼓起。这些气球被置入到装有水的柱状容器中(直径为 12.5mm, 高度为 30cm)。

[0985] 利用 1.5T MRI 系统(HDx, GE Healthcare, Waukesha, WI) 执行实验。所述体模被垂直放置在患者台板上,并使用了 RF 体线圈。对标准三维损坏梯度回波脉冲序列进行修改以允许交织的多回波采样。读取方向被设置为沿圆柱轴的上-下方向。没有采用切片选择;而是采用了硬 RF 脉冲(倾角 30°)。视场(FOV) 为 128mm, 具有各向同性的 2mm 分辨率。以 1kHz 像素带宽获得完整回波读数,并对后面的 5 个回波进行采样:TE = 1.24、2.24、3.24、4.25、5.24ms。重复时间 TR 为 30ms。

[0986] 在对原始 k 空间数据进行标准的快速傅立叶转换之后,通过用加权的线性最小二乘法算法把每个体素的相位拟合为 $\varphi(TE) = \varphi_0 + \delta\gamma B_0 TE$, 从而提取归一化的场位移,该算法中假定权重与信号幅值成正比。由于选择了足够小的回波间隔,不需要相位解缠算法。基于 5 个所采集到的回波幅值图像来计算位移的标准差测绘图。其倒数被归一化为在空气区域内估计得到的噪声标准差,并被称为 Y。

[0987] B. 体内脑出血实验

[0988] 对从被怀疑出现脑出血的三名患者(一名男性,两名女性)得到的体内数据进行回溯式分析,并利用 1.5T MRI 系统(Signa, GE Healthcare, Waukesha, WI) 对他们进行脑部检查。为了进行这种回溯式图像分析,获得了构成性的 IRB。成像序列包括常规的 T1 和 T2

加权扫描以及磁敏度加权成像 (SWI) 扫描。所有患者都被诊断出脑部海绵状血管瘤。利用所建议的算法对来自 SWI 扫描的幅值和相位图像进行处理。所述 SWI 扫描由三维流补偿损坏梯度回波扫描来实现, 其 TE = 38–40ms, TR = 50–51ms, 切片厚度 = 2mm(倾角 = 20°), Ns = 28 至 54 个贯穿脑部的轴向切片。读数大小为 512, 其对于 24cm 的 FOV 的像素带宽为 122.07Hz。以 384 个相位编码步骤针对部分 k 空间 (75%) 进行采集。幅值图像被归一化为在噪声区域内估计获得的噪声标准差, 并被称为 Y。利用 ZPiM 对相位图像进行解缠 (Dias et al., IEEE Trans Image Process, 11(4):408–422 (2002))。通过在脑部区域内把场数据拟合为三阶多项式, 来对背景场进行估计并消除所述背景场。这些数据被截平为 384×384×Ns 的矩阵, 并且在成像平面中以因子 2 进行下采样, 以加快所述算法的收敛。

[0989] C. 权重计算

[0990] 通过分区获得感兴趣的区域的掩模 M。分区算法包括: 以噪声水平的大约 3 至 5 倍将一个阈值应用到所述图像 Y, 以识别具有 MR 信号的区域, 接着选择最大连通分量, 并扩将所选择的区域扩展为使其仅包括所述体模 / 脑部。

[0991] 通过取得图像 Y, 并通过把掩模 M 以外的所有点均设为 0 以排除相应带有噪声的测量, 获得方程 1–10 中的加权矩阵 W。所述加权矩阵 W_0 被设置为所述掩模 M 的补数。为了计算 W_1 中的权重矩阵, 如 W_{1x} , 计算所述幅值图像的梯度范数 $|G_x Y|$ 。梯度范数在噪声水平范围内 (低于 $1/dx$) 的所有像素均被设为 $1/dx$ 。最终 W_{1x} 的对角项被设置为设定了阈值的梯度范数的反演。在直观上, 具有均匀幅值 Y 和低梯度的区域将被平滑处理, 而具有强梯度的区域将允许具有边缘。

[0992] 通过定性地 (即是否存在伪影) 以及定量地、即借助测量每个钆样本 (图 51) 内感兴趣的区域中的平均磁敏度并确定测得的数值对理论磁敏度的线性拟合的斜率, 与以相同权重 ($W_0 = 1, W_1 = 1$) 得到的解进行比较, 获得了通过在正则项中引入权重所带来的改进。总的来说, 对 5 种不同的方法进行了评价, 其中在表 1 中具体列出了所赋予的不同组合的先验。

[0993] 表 1-1

[0994] 所评价的方法的编号、加权类型和相应的实现。

[0995]

编号	加权类型	实现
1	一致范数	$W_0=1$, α 变化, $\beta=0$
2	一致梯度范数	$\alpha=0$, $W_1=1$, β 变化
3	边界在 0 处 一致的梯度范数	W_0 =外部, $\alpha=100$, $W_1=1$, β 变化
4	非一致梯度范数	$\alpha=0$, W_1 =边缘, β 变化
5	边界在 0 处 非一致梯度范数	W_0 =外部, $\alpha=100$, W_1 =边缘, β 变化

[0996] D. 结果

[0997] 1. 体外结果

[0998] 针对轧样本获得了相对较为均匀的 T1 对比 (图 51A), 同时根据 MR 信号相位测得的场随浓度而增大, 导致在样本周围产生偶极图样 (图 51B)。作为方程 1-2 中所述卷积的结果, 在一个体素中的相位值和磁敏度 (或者, 等同地, 钣浓度) 之间不存在直接关系。空气区域的快速分区允许定义来把一个值为零的解赋予空气的加权矩阵 W_0 (图 51C), 且图像的梯度被用于在图像幅值不变的位置处赋予更大权重的边界 (图 51D)。

[0999] 正如预期的那样, 由于经过正则化的场更接近测得的场, 残差的范数随正则化参数而下降 (图 44)。图 44 所示的期望噪声水平允许选择噪声匹配的解。理想情况下应为 1 的、作为正则化参数的函数所描绘的磁敏度斜率是对正则化参数和所选加权策略的影响的很好的指示。当进行一致的范数加权 (方法 1) 时, 针对小的正则化参数, 该解被衰减 (斜率约为 0.7), 且衰减随参数值而增加。对于所述噪声匹配的解, 斜率约为 0.6。类似地, 通过一致的梯度范数加权 (方法 2), 对于小的正则化参数, 衰减更为严重 (斜率约为 0.45), 而对于大的参数, 则在大幅衰减之前略为增大。对于所述噪声匹配的解, 斜率约为 0.5。相反, 如果把零点额外地赋予空气区域 (方法 3), 则对于小的参数可获得好得多的量化 (斜率 = 1), 但是大的参数会引起衰减。在这种情况下, 噪声匹配的求解能够非常好地以约等于 1 的斜率量化执行。采用非一致的梯度范数加权 (方法 4), 对于小参数, 衰减约为 0.8, 当参数增大, 量化变得更好。所述噪声匹配的求解执行相对较好 (斜率约为 0.9)。如果把零点额外地赋予空气区域 (方法 5), 则在所测试的参数的整个范围内量化均是正确的, 其噪声匹配的斜率约为 1。综上所述, 那些赋予非一致性先验 (3、4 和 5) 的方法令人满意地对磁敏度实现了量化, 其性能随着先验的数量增加而改善。

[1000] 对于所有正则化方法, 欠正则化的解显示出拖尾伪影 (图 52), 这些伪影随着所述正则化参数增大而消失。每种正则化方法的噪声匹配的参数均允许针对每一种方法很好地

对所述样本进行成像,显著减少了伪影。对于较大的参数(过正则化的解),赋予了非一致梯度范数的后两种方法在减少伪影方面甚至表现得更好,其很好地对钆样本进行了成像,并完全消除了拖尾伪影,而对量化没有明显的影响。

[1001] 2. 体内磁敏度测绘图

[1002] 图 30、图 45 和图 53 示出了患者研究的一个例子。在 T2* 幅值图像上的强烈的信号空白表明在海绵状血管瘤内有出血(图 30A)。强的磁场不均匀性传播到空间中,表现出强的磁敏度变化(图 30B)。在病变区域下方和上方,相关的场位移均为正值,而在包含该病变的轴向切片内的相邻体素上,相关的场位移为负值。在重新格式化的冠状面图像中(图 45B),这种类似偶极的结构清晰可见。在场测绘图上,整个脑部的结构细节都是可见的,并且趋向于能够区分出脑白质和脑灰质。由于头部的形状,一些场的变化未能通过场测绘图的预处理得到完全补偿,而且在所示的切片中在前面和后面的位置处都是可见的。通过利用场的不均匀性,SWI 测绘图增加了信号空白区域的大小(图 30C),其具有使病变区域模糊的效果,并且增强了可视化。通过赋予非一致梯度范数加权(方法 4)获得的磁敏度测绘图(图 45D)示出了大脑内由于头部形状导致的、剩余未校正的“背景”场效应引起的较小的低频变化。正如所预期的,对于以脱氧血红蛋白和高铁血红蛋白的形式在出血中存在的血红蛋白,在大脑内的不同位置处观察到了强顺磁性磁敏度(用白色显示)。具体来说,其与在幅值图像中值为 $1.29 \pm 0.17 \text{ ppm}$ 的信号空白相对应。其在上部脑区域中也是可见的,其中 SWI 显示出增强的对比度空白,其指示出血液流通路径(图 45)。在整个脑部都表现出脑灰质/脑白质之间的磁敏度的差异(图 53C)。脑灰质的顺磁性比脑白质高大约 0.08 ppm 。在上矢状窦中观察到顺磁性磁敏度,正如对于静脉血所预期的那样。脑室比周围组织表现出更高的顺磁性(图 53F)。另外,可在患者的侧脑室的灰质后角内识别出具有抗磁性的结构(图 53I)。

[1003] XIII. 2 号实验 - 幅值正则化

[1004] A. 方法

[1005] 1. 数据采集

[1006] 利用 1.5 特斯拉(T) 和 3T MRI 系统(GE Signa, Milwaukee, WI) 来执行实验。对标准二维(2D) 损坏梯度回波脉冲序列进行修正,以允许交织的多回波采样。以 $(TE) = 1.7 \text{ ms}$ 的初始回波时间以及 $\Delta TE = 1 \text{ ms}$ 的回波增量重复每个 k 空间行 $n_{enc} = 5$ 次。在片断回波的采集中,完整回波读数被用于减少非厄米伪影。在体外实验中采用了以下参数:倾角度为 30° , 对所有回波的重复时间(TR) 为 7.7 ms , 视场(FOV) 为 400 mm , 128×128 采集矩阵, 切片厚度为 5 mm , 14–20 个切片, 像素带宽为 977 Hz 。该序列的 ppm 场 $F0 \text{ ppm}$, 即以 ppm 为单位表示的、对应于相位 2_的磁场的位移, 被定义为 $F0 \text{ ppm} = 2\pi 10^6 / (\gamma B_0 \Delta TE)$ 。对于这里所描述的实验, $F0 \text{ ppm}$ 在 1.5T 时为 15.7 ppm , 在 3T 时为 7.8 ppm , 其覆盖了组织磁敏度和场位移的期望范围。对于体内实验, 只对下述参数进行改动:FOV 为 130 mm , 针对第一回波的 TE 为 2.1 ms , TR 为 8.7 ms 。

[1007] 在 1.5T 时的体外实验中所采用的体模在图 54 和图 55 中示出,其示出了相对于 B_0 的瓶子位置、形状和方向。采用了标准的头部线圈进行信号的发送和接收。首先,对由 18 个装有 $78 \pm 1 \text{ ml}$ 蒸馏水的瓶子(直径为 38 mm , 高度为 70 mm) 构成的体模进行参考采集。这些瓶子被固定在硬质泡沫内,使得可以在相同的位置处($\pm 0.5 \text{ mm}$) 互换。接着,在把装有水

的瓶子分别与装有空气、植物油或造影剂的瓶子互换后，执行三次相同的采集（实验 1、2、3 分别对应于图 55A-C）。另外，用针对膝部成像而设计的正交鸟笼型线圈在 3T 下执行体内实验。志愿者（28 岁的男性）处于卧姿，其右手臂伸过头部。如图 26 所示，将右前臂放在所述线圈内，并且该前臂与 B_0 垂直（前后方向）。

[1008] B. 数据重建和场测绘

[1009] 利用 Matlab (2007a, The Mathworks) 对所有数据进行离线处理。根据所述多回波数据，利用下述相位时变模型 $\phi(t)=\phi_0+\gamma\Delta B t$ 在逐个体素的基础上提取场位移。这里的 ϕ_0 表示初始相位， γ 为旋磁率， ΔB 为场的不均匀性。应用了加权的线性最小二乘法算法。估计的相位噪声 $\Delta\phi_{p,TE}=\Delta S/S_{p,TE}$ 被用于对每个回波相位进行加权，其中 $S_{p,TE}$ 表示每个回波和体素处的信号幅值，并且其中噪声 $\Delta S = (\sigma_{Re} + \sigma_{Im})/2$ 被定义为在没有信号的足够大的背景空气区域内所述信号的实部 σ_{Re} 和虚部 σ_{Im} 的标准差的平均值。针对估计的 ΔB 的误差可能来自线性拟合。通过在下一节中描述的分区过程所识别出的噪声区域内的误差被设置为无穷大，或者等同地，加权矩阵（方程 2-9）中的对应的对角线元素被设为 0。最后，使用扫描仪制造商所提供的球面谐波系数三维对梯度翘曲进行校正。对于体内成像，没有采集参考扫描。通过多项式对由 FOV 外部的磁源所造成的背景场不均匀性进行建模，从而在场模型中引入一数值填充项 (shimming term)：

$$[1010] D x - I \sigma + K \varepsilon = \delta \quad (\text{方程 2-10})$$

[1011] 其中 K 表示填充矩阵， ε 是包含其参数的向量。对于一阶多项式，填充矩阵 $K = [1XYZ]$ ，包括一个 1s 的常数项，并且空间线性项 X、Y 和 Z 表示包含点坐标的列向量。下述公式被用于估计场测量精度：

$$[1012] \Delta ppp = \frac{FOppm \Delta S}{2\pi} \frac{\sqrt{2}}{S n_{enc} - 1} \quad (\text{方程 2-11})$$

[1013] 其中 n_{enc} 是回波数目，而 $FOppm/2$ 被用于从相移转换到场位移。注意，只有当第一个和最后一个回波被用在拟合中、并且对于这两个回波假定具有相同的相位误差 $\Delta S/S$ 时，(方程 2-11) 才能提供精确的估计。通过计算间隔为 $(n_{enc} - 1) \Delta TE$ 的回波之间的相位差，噪声传播导致额外的因子 $\sqrt{2}$ 。如果考虑所有回波，那么该公式高估了所获得的噪声，但这是表明场测量精度与信号强度成反比的趋势以及第一个和最后一个回波之间的最大回波间隔的一种便捷的手段。

[1014] C. 数据分区

[1015] 在 Matlab 中执行三维软分区算法，为分段恒定模型限定恒定磁敏度的区域。该分区操作利用了相邻区域间的对比度变化来定义边界，接着利用标准软件函数执行一系列连接单元分析和网格生成。对于所描述的体模，所有感兴趣的区域被空气分隔。在第一个回波图像上执行以下分区：(i) 通过对强度图像设置阈值以在信号低于 5 倍噪声水平的体素内创建一个 1s 的二元容积，从而识别出噪声区域。对 26 连接单元（与 6 连接或 18 连接相比，26 连接减少了标记片段的数量）。大多在其边界处包含噪声体素和低信号体素的最大标记区域被 2 个体素所侵蚀，并最终被用于估计噪声方差。(ii) 通过在 x、y、z 方向上使信号幅值与 (-101) 进行卷积，计算三维梯度。区域内的对象（全部体素）被识别为那些梯度幅值小于所述信号一半的对象。通过运行连接单元分析 (26 连接)，对所述噪声区域外的定

义的掩模加标记。(iii) 对于剩余的边缘点,通过它们的信号幅值与附近(四个体素之内)最近的标记区域内的全部体素的平均信号幅值的比率来确定部分内容。(iv) 基于本领域已知的步进立方体(marching cube)算法,以0.5的等高水平建立三维的表面网格。

[1016] 对于体内数据,使用了类似的算法来定义以下区域:软组织(手臂)、皮质骨和骨髓。由于在皮质骨内没有观察到任何信号,设置阈值很容易把软组织和骨髓区分开,而中间的区域被定义为皮质骨。随后,通过比较来自两个最近的区域的信号,用相同的算法定义了部分材积。

[1017] D. 结果

[1018] 图54-56示出了体外实验结果。图54A举例示出了幅值图像,而图54B举例示出了分区后的瓶子的相应表面网格。所述软分区算法所给出的瓶子容积为 $75.3 \pm 0.9\text{ml}$,稍小于期望容积 $78 \pm 1\text{ml}$ 。图54C中示出了测得的场位移测绘图的一个例子。图54C中的场位移图样示出了来自所有瓶子的总的场,其表明与单个瓶子的磁场没有明显关联。在单个瓶子外部,观察到的场位移与根据被粗略柱状截平的对象所估计出的场位移相匹配:沿着大约45度的直线(相对于 B_0),位移近似为零;否则,瓶子外部的位移在边界附近较大,并随距离增大而快速减小。

[1019] 图55和下面的表2-1概括了体外实验的磁敏度和化学位移测量结果。

[1020] 表2-1

[1021] 针对空气、植物油和造影剂(钆和菲立磁)的磁敏度(以水为参考)和化学位移的体外QSI测量结果,以摩尔磁敏度(L/mol)为单位,并与文献值(在293°K下)进行对比*

[1022]

成分	参考 H_2O 的磁敏度(ppm)		参考 H_2O 的化学位移(ppm)	
	文献值	QSI测量值	文献值	QSI测量值
空气	9.41 ^a	9.45 ± 0.02	-	-
植物油	0.75 ^b	0.65 ± 0.02	-3.5 ^c	-3.46 ± 0.001
$\text{Gd}^{3+}\text{ L/mol}$	326 ^d	325.9 ± 2.2	-	-
菲立磁 L/mol	3615 ^e	3733 ± 82	-	-

[1023] *用面积分方法得到的结果。用k空间计算技术也得到了相似的结果。

[1024] ^a值被转换为SI单位,在293K下,绝对空气磁敏度大约为0.37ppm,或者参考水的磁敏度为9.41ppm。

[1025] ^b针对作为植物油主要成分的油酸所估计出的值。

[1026] ^c近似和对应于CH2的主峰值相对应的值。

[1027] ^d根据居里定律计算出的值。

[1028] ^e在1.5T下根据菲立磁的磁化进行插值获得的值。

[1029] 获得了已知值与QSI测量值之间的良好一致性。水瓶(图54)中的SNR得到约0.015ppm的场测绘精度,接近于拟合得到的磁敏度值。在测得的磁场位移和拟合得到的磁

场位移 (图 56A) 之间的线性回归进一步表现出一致性, 其中拟合得到的位移是通过用 $n = 0$ 时方程 2-8 中的场模型代替拟合得到的磁敏感度和化学位移而获得的。此外, 在钆掺杂的溶液中测得的磁敏感度与钆的浓度成正比, 由斜率给出了 Gd 的摩尔磁敏感度 (图 56B)。

[1030] 下面的表 2-2 归纳了体内实验结果 (图 26)。

[1031] 表 2-2

[1032] 前臂内的体外磁敏感度和化学位移 (以 ppm 为单位)*

[1033]

	软组织 χ_{Tissue}	骨 $\chi_{\text{Bone-Tissue}}$	骨髓	
			$\chi_{\text{Marrow-Tissue}}$	$\sigma_{\text{Bone-Tissue}}$
QSI 测量值	-9.115 ± 0.13	-2.20 ± 0.07	0.81 ± 0.25	-3.47 ± 0.05
文献, 体外	-9.04^1	-2.5 ± -1.9^2	0.65 ± 0.75^3	-3.5^4

[1034] *采用了一阶填充多项式。组织的数值是绝对数值, 而骨和骨髓的数值是相对于组织给出的。水、骨和油的文献值 (体外试验和表 2-1)。

[1035] 正如所预期的那样, 前臂的 MRI (图 26A) 显示: 由于其短的 T2* 和低的质子密度, 在皮质骨内没有信号, 这允许如所述三维渲染 (图 26B) 所显示的充分分区。骨髓和皮下脂肪具有类似的相移, 同时骨在周围肌肉内产生一定的相位变化 (图 26C)。使用了线性填充 (方程 2-10), 并且整个成像的骨被作为均匀组织来对待 (对骨区域加以区分并不会改变结果)。在所述模拟的单一骨磁场内的骨骼周围组织内观察到失真的偶极场位移。观察到在测得的位移和由分区后的组织推导出的拟合位移之间存在良好的一致性 (图 26D), 还观察到在测得的肌肉、骨和骨髓的磁敏感度与化学位移之间存在良好的一致性 (表 2-2)。对于骨 (表 2-2) 和场测绘 (0.05ppm) 获得了相似的精度, 但是骨髓磁敏感度的误差较高; 其几何形状与骨相似且与骨同轴, 这导致相似的场图样和较大的误差传播。

[1036] XIV. 3 号实验 - COSMOS

[1037] 根据一个实施例, 可以直接获得 $\{\theta_n^*\}$, $n = 1, 2, \dots, N$ 的解析解。作为替代, 也可进行数值仿真以寻找最佳角度。因此, 在仿真和实验中 N 均被设置为所要求的最小值 3。和以上描述相一致, 为了说明起见, 在 $y-z$ 平面内进行旋转。但该旋转也可以在三维空间内的任何平面内进行。不失一般性地, 且由于对称性, 第一个角度 θ_1 被设为 0° 。第二个角度 θ_2 以 1° 为增量从 0° 递增到 180° , 第三个角度 θ_3 以 1° 为增量从 θ_2 递增到 180° 。通过方程 3-6 生成傅立叶域核函数, 并根据方程 3-8 计算出条件数。 k_x, k_y, k_z 中每个维度的取值范围为 -16 到 15, 以 1 为步进增量。绘制出 $\log(\kappa_{\theta_2, \theta_3})$, 以确定最小的条件数和最优的采样方向。

[1038] 采用了 $128 \times 128 \times 64$ 个体素的矩阵空间。中间的 10 个切片 ($z = 28 \sim 37$) 具有 Shepp-Logan 体模 (21) 形状的磁敏感度分布, 其最大值为 1, 最小的非零值为 0.2。所有其它切片的磁敏感度均被设置为零。 B_0 的方向被限制在 $y-z$ 平面内。利用方程 4 模拟了仅从一个角度采样和利用前一节中找到的一组最佳的角度采样, 以产生场测绘图 $\delta_B(r)$ 。接着, 标准

差为 0.01 的零均值高斯白噪声被加到所模拟的场测绘图。

[1039] A. 例子

[1040] 1. 体模准备

[1041] 进行了三个实验来验证该技术。第一个实验是不同浓度的钆 (Magnevist, Berlex Laboratories, Wayne, NJ) 的磁敏度量化。构建了一个水体模，其容纳了 5 瓶浓度范围以 1% 为增量从 1% 变化到 5% 的钆 (Gd)。预期相应的磁敏度线性地从 1.63ppm 到 8.15ppm 间隔。第二个实验是骨的体外磁敏度测绘。从猪大腿的中间部分切取一段骨。这段骨的长度为大约 6.5cm，直径为 2.7cm。在扫描之前去除骨髓。整个骨被置入到 1.5% 的琼脂糖凝胶体模中。第三个实验是动物组织中体外铁量化。在这个实验中，用微量注射针分别把 1uL、2uL、3uL 和 4uL 的 10% 浓度的菲立磁 (Advanced Magnetics Inc., Cambridge, MA) 溶液注射到鸡的胸肌内。10% 的菲立磁中氧化铁的密度为 1.12ug/uL。整个肌肉被浸在一个水容器内。

[1042] 2. 数据采集

[1043] 所有实验都是在通过 3 英寸或 5 英寸表面线圈接收信号的 1.5T 临床 MRI 扫描仪 (General Electric Excite HD, GE Healthcare, Waukesha, WI) 上进行的。相对于磁场旋转体模。在第一个方向上采样之后，在第一节中找到的最佳角度在冠状平面内旋转所述体模两次，并对于每一个方向都重复进行数据采集。为了获得最佳的量化结果，还对无目标对象、但其他都相同的体模进行扫描。这些参考扫描被用于测量由体模 - 空气界面和 B_0 不均匀性所诱发的磁场不均匀性。设计了一个专用的三维梯度回波序列，用于以交织的方式在不同的 TE 下进行采样。钆 - 水体模、骨和组织成像的视场分别为 $10.8 \times 10.8 \times 8.6\text{cm}^3 / 10.0 \times 10.4 \times 12.8\text{cm}^3 / 7.0 \times 7.0 \times 3.8\text{cm}^3$ 。分辨率分别为 $1\text{mm}^3 / 1\text{mm}^3 / 0.5\text{mm}^3$ 。带宽和 TR 分别为 62.50kHz/62.50kHz/31.25kHz 和 30ms/40ms/30ms。对于所有这三个实验倾角均为 30° 。对于每一次扫描均采用了四个 TE，以在场测绘图估计的精度和总扫描时间：1.7、2.2、4.2、14.2ms/1.7、2.2、4.2、14.2ms/3.0、3.8、5.4、10.2ms 之间达到平衡。

[1044] 3. 数据处理

[1045] 从图像中提取相位信息。由于第一个 TE 和最后一个 TE 之间大约相差 10ms，如果在一个体素处的场偏共振频率大于 50Hz，则该体素的相位将是缠绕的。因此该相位需要被解缠。通过对相位演进进行拟合，用以下方程 $\delta_{\text{ppm}} = \frac{\delta f}{\gamma B_0} \times 10^6$ 来估计场偏共振频率并将其转

换为百万分率 (ppm)，其中 γ 是旋磁率， δf 是偏共振频率。然后，执行手动图像重合，以使体模在不同旋转期间中被放置在同一位置。这样，所有后续计算都在同一参考帧内完成。然后从场测绘图中减去参考扫描以获得 $\delta_B(\vec{r})$ 。通过去除强度小于最大强度的 10% 的体素，创建了一个掩模。所述加权矩阵 W 被作为强度测绘图，逐点地与所述掩模相乘。使用本领域众所周知的稀疏线性方程和稀疏最小二乘算法 (LSQR) 来解决这个最小化问题。

[1046] 实验中的最大迭代次数被设为 30。也可以采用其它迭代次数。作为替代，也可以不为迭代设置预定的次数，而是可根据残差结束重建过程。具体来说，设置一个预定的域值，当所述残差低于这个预定的域值时使重建过程结束。

[1047] 针对所重建的图像测量磁敏度值。在钆 - 水图像中的中央切片内，每个小瓶和周围的水区域被选为感兴趣的区域 (ROI)。磁敏度是作为这些 ROI 的均值被计算

的。还绘出了估计得到的磁敏度相对于期望磁敏度的关系。对于骨的重建,将一个等于 -1 的域值放置到重建的磁敏度图像上,从而为了测量骨磁敏度的均值和标准差而描绘骨的几何形状。在动物组织的重建磁敏度图像上,采用了一个简单域值来对菲立磁区域进行划分。从所述菲立磁区域减去背景(鸡的肌肉)的平均磁敏度值。通过换

算因子 $\frac{\chi_{\text{reference}}}{\rho} = \frac{\mu_0 M_{\text{Fe}}(B_0)}{B_0} = 64.7 \text{ ppm uL/ug}$ 把磁敏度转换为氧化铁浓度,其中 μ_0 是

真空磁敏度。 $M_{\text{Fe}}(B_0)$ 表示 B_0 处的成分的磁化,以每克电磁单位来表示,其报告值为 $77.3 \text{ emu} \cdot \text{g}^{-1}$ (Jung, CW., Magn Reson Imaging, 1995; 13:661-674)。在每个氧化铁(菲立磁)区域上进行积分,获得每次注射的氧化铁的质量。

[1048] 4. 结果

[1049] (a) 最优采样方向

[1050] 图 17 示出了用于确定最优方向的仿真结果。最小的条件数是 2.031, 对应的最优采样方向是 0° 、 60° 、 120° 。这与均匀分布的方向表现最好的直觉相一致,因为采样方向应该是相对于前后方向柱面对称的。

[1051] (b) 数值体模

[1052] 图 58 示出了采用数值体模的模拟获得的结果。只用一个方向对偶极场进行反演得到了无法解释的结果(图 58C)。相反,从三个方向进行反演返回了令人满意的结果(图 58D)。没有观察到往往与磁敏度重建相伴随的、在魔角(54.7°)处的干扰性拖尾伪影(Haacke, EM., Magn Rason Imaging, 2005; 23:1-25, Morgan, J., Proceedings of the 15th Annual Meeting of ISMRM, Berlin, Germany, 2007(Abstract 35))。重建的磁敏度和真实磁敏度之间的误差的均值为 4.6272×10^{-3} , 其与真实磁敏度的数值相比可以忽略不计。

[1053] (c) 实验结果

[1054] 通过 30 次迭代成功地重建了所述三个实验的三维图像,利用 MATLAB(MathWorks, Natick, MA) 在配备 3GB 内存的奔腾 4 个人计算机上,每次花费少于 10 分钟。

[1055] (i) 钽磁敏度量化

[1056] 图 59b 中测得的 $\delta_B(\vec{r})$ 在装有不同浓度钽的小瓶周围表现出明显的偶极图样。COSMOS 提供了令人满意的图像(图 59C)。不同的钽浓度被清晰地分辨出来,并且没有观察到拖尾伪影。图 59D 中示出了估计的磁敏度和期望磁敏度之间的关系。该结果很好地符合线性模型($R^2 = 0.9997$),并提供了合理的磁敏度估计(斜率为 0.96, 接近为 1)。

[1057] (ii) 体外骨成像

[1058] 图 18A 示出了从骨体模获得的梯度回波图像,图 18C 是相应的磁敏度重建。发现相对于水,致密骨的磁敏度为 $-2.44 \pm 0.89 \text{ ppm}$ 。该磁敏度与先前的体外工作($\delta \propto_{\text{bone water}} -2.39 \text{ ppm}$)很好地符合。

[1059] (iii) 对动物组织的体外铁量化

[1060] 图 19C 示出了一个有代表性的切片。在这个图像上,对应于 2uL、3uL 和 4uL 氧化铁注射的亮区是可见的(该切片中没有显示 1uL 区域)。测得的铁的质量为 1.23ug、2.09ug、3.32ug 和 4.34ug。图 19D 中示出了估计的总磁矩和期望总磁矩之间的关系。同样,该结果也很好地符合线性模型($R^2 = 0.9959$),并且表明该技术提供了对氧化铁质量的良好估计

(斜率为 0.94)。较小的非零 y- 截距可以解释为噪声、注射过程中的误差或者扫描期间的温度变化。

[1061] XV. 利用感生磁场对造影剂浓度的体内量化, 用于通过 MRI 进行时间分辨的动脉输入功能测量

[1062] 本节文字的脚注符号参照本节最后的参考书中所列全部引用文献的列表。

[1063] A. 引言

[1064] 量化示踪剂的浓度对于用于评价器官和组织功能的药物动力学建模是必不可少的¹。用于 MRI 血管造影技术²或灌注成像^{3 5}的动态对比增强 (DCE) 通常依赖于由于造影剂 (CA) 诱发的 T1 缩短而导致的血液信号强度增强。可应用借助反演恢复技术的 T1 测绘来计算 CA 浓度, 但需要较长的采集时间⁶。已经开发出更为快速的技术, 其在所应用的序列中对非线性信号强度的表现进行建模⁷。三维快速梯度回波序列通常被用于其稳态信号强度在多种简化假设下, 例如对于低剂量忽略横向驰豫的情况下, 可能和浓度有关的情况^{3 5 8}。为了进行量化, 通常执行一次扫描以获取组织造影前的弛豫参数和灵敏度测绘图, 并对倾角进行校准³。然而, 流入效应可能会改变稳态信号强度, 使得当采用更快的序列 (如二维序列) 时绝对 CA 量化变得困难^{3,9}。CA 驰豫也可能随大分子含量而改变, 这使得从信号强度曲线中提取浓度变得更为复杂¹⁰。另外, T_2^* 明显驰豫也为使信号强度与浓度相关联增加了复杂性¹¹。

[1065] 动脉输入功能 (AIF) 对于量化功能评价来说是非常关键的⁵。从信号幅值测得的 AIF 在典型的峰值浓度水平下是非线性的, 并且受前述误差源的影响。然而, 顺磁性或超顺磁性 CA 可能会改变血液磁敏度, 并使其谐振频率发生移动⁸。为避免根据信号幅值对 CA 浓度进行量化的困难, 利用了这种固有地包含在信号相位中的频移信息^{12,13}。相位测绘, 如在相位对比 (PC) 速度量化中那样, 是有优势的, 因为已知其相对独立于诸如倾角、线圈灵敏度或流入效应这样的参数¹⁴。然而, 相对于外部场, 由 CA 所诱发的场位移在空间上并不一致, 并且与血管或器官的几何形状及其方向有关¹⁵。在大多数体外和体内应用中, 通常假设简化的几何模型^{12,13,15,16}。例如, 通常使用无限柱状模型来描述主要血管的几何形状^{15,17}。这些模型已经在体外实验中被广泛验证^{12,16,17}, 并已经被应用于根据门静脉位移和静脉血管内的位移来估计肝脏铁含量¹⁸, 用于测量整体的脑部氧摄取量¹⁹, 以及用于区分周边脉管系统内的静脉和动脉²⁰。一个小动物研究令人鼓舞地报导了频移和 CA 浓度之间存在大致的线性关系, 但没有对浓度进行量化²¹。相位差测绘也已经被用于体内评价鼠脑的 CA 浓度¹⁷。然而, 该研究依赖于无限柱状模型, 这可能会将其应用性限制在完全排列成行的血管。另外, 对于精确的 AIF 量化可能要求对诸如 CA 剂量和图像信噪比 (SNR) 这样的参数进行优化²², 同时, 无偏量化也要求 CA 在脉管内的分布以及脉管的几何形状是已知的²³。

[1066] 利用 MRI, 可由信号强度测绘图定义主要血管的几何形状, 并且同时获得的信号相位可用于 CA 量化。基于这些原则, 描述了一种用于处理 CA 诱发的相位数据的通用技术, 以提取出在时间变化范围内的 CA 浓度, 这相对于先前的工作是一个进步, 先前的工作并没有完全解决确定相移和浓度之间转换的问题^{17,22}。可将该方法应用于任意形状的血管或器官, 并可应用于利用多种脉冲序列和扫描参数采集到的 MR 数据, 以及利用来自多个体素的几何形状和相位信息来对 CA 浓度进行量化。通过在 Gd(钆) 丸剂注射的首次通过期间内利用快速梯度回波序列对 AIF 进行高时间分辨率的量化, 而无需耗时的三维扫描, 给出了

这一概念的证明。根据幅值图像构建主动脉弓的几何形状模型以对观察到的场位移进行建模，并用于对 Gd 浓度进行动态量化。这种绝对量化技术表明在体内试验中使用的整个浓度范围内都是线性的，并且对信号强度变化不敏感。

[1067] B. 理论

[1068] 1. 由 CA 诱发的磁场变化

[1069] 顺磁性或超顺磁性的 CA 与其浓度成正比地改变血液磁敏度： $\Delta\chi(\vec{r}) = \chi_m[CA](\vec{r})$ ，

其中 \vec{r} 是位置向量， $[CA](\vec{r})$ 是 CA 的空间分布， χ_m 是注入成分的摩尔磁敏度²⁴。对于尺寸远大于扩散长度 $\sqrt{2DT}$ （通常为 1 至 10um）的体素，忽略扩散效应，其中 D 是自由扩散系数，TE 是回波时间，相位模糊可以被忽略并可假定其与局部磁场成正比。令 $B_{ref} = \varphi_{ref}/\gamma TE$ 是在注射前、在 TE 下针对 MR 信号相位 φ_{ref} 测得的造影前场分量，其中 γ 是旋磁率。在注射造影剂后，场 $B = \varphi/\gamma TE$ 被改变，并可被建模为空间卷积^{25 27}：

[1070] $\Delta B_{z,local}(\vec{r}) = B - B_{ref} = B_0(\Delta\chi \otimes d)(\vec{r})$ （方程 5-1）

[1071] 其中 $d = (3\cos^2(\theta) - 1)/4\pi |r|^3$ 是由球面坐标（ r 为径向位置， θ 为与 B_0 的夹角）内的单位磁偶极子所诱发的沿 B_0 的场分量。这种关系在附件 A 中简单推导，并表明对该场的影响与浓度成纯线性关系。然而，由于与偶极场的卷积，位移在空间中并不一致。

[1072] 对于由其几何形状 G_i 定义的（定义为在对象内为 1、在对象外为 0 的掩模）给定对象 i （如感兴趣的器官或血管），其具有均匀的磁敏度 Δx_i ，（方程 5-1）（也是参见附件 A）表明对该对象的场位移的贡献如下式给出：

[1073] $\Delta B_i(\vec{r}) = \Delta\chi_i B_0(G_i \otimes d)(\vec{r}) = \Delta\chi_i B_0 F_i(\vec{r})$ （方程 5-2）

[1074] 其中形状因子 $F_i = G_i \otimes d$ 在空间内是变化的，并可根据麦克斯韦方程计算得到^{25、26}。方程 5-2 表明该场位移与包含 CA 的血管或器官的形状有关，并且可能在所述对象内外都有影响。如果给定每个包含 CA 的对象（如动脉、静脉、器官）的几何模型，（方程 5-1）允许测得的场位移被写为由各个对象所诱发的效应的线性组合：

[1075] $\Delta B(\vec{r}) = \sum_i \Delta B_i(\vec{r}) = B_0 \sum_i \Delta\chi_i F_i(\vec{r})$ （方程 5-3）

[1076] 为了对磁敏度和浓度的变化进行量化，形状因子 F_i ，或者等同地，每个对象的几何形状，必须是已知的。在某些情况下，可以假设简化的模型，如无限柱体。诸如主动脉弓这样的更为复杂的形状也可使用 MR 信号强度图像估计得到。

[1077] 假设形状因子可以被估计出来，则可利用线性最小二乘反演估计每个对象内的 CA 浓度^{28,29}：

[1078] $[CA]_i = (F' F)^{-1} F'_i \Delta B / x_m B_0$ （方程 5-4）

[1079] 其中 $[CA]_i$ 表示对象 i 内的 CA 浓度， F 为包含形状因子的矩阵， ΔB 表示一个包含在所选位置测得的场的向量。这种方法被称为量化磁敏度成像（QSI）。另外，可以根据剩余场²⁹的噪声方差 $\sigma_B^2 = \text{var}(F \Delta x B_0 - \Delta B)$ 并通过考虑线性系统的噪声传播效应来确定估计出的浓度 σ_{CA}^2 的协方差矩阵：

[1080] $\sigma_{CA}^2 = (F' F)^{-1} \sigma_B^2 / x_m B_0$ (方程 5-5)

[1081] C. 由 CA 诱发的对信号强度的驰豫效应

[1082] 为了与 QSI 技术进行比较, 针对损坏梯度回波序列简要回顾了信号强度表现 (更多细节参见 Schabel 等³)。在快速交换环境中⁸, 其典型地被用于分析信号强度曲线, 假设造影后的驰豫速率随浓度线性缩放: $R_1 = R_{1,0} + r_1 [CA]$, $R_2^* = R_{2,0}^* + r_2^* [CA]$, 其中 $R_{1,0}$ 和 $R_{2,0}^*$ 分别是造影前的纵向和横向驰豫速率, r_1 和 r_2^* 分别是纵向和横向驰豫。忽略飞行时间效应, 参考造影前扫描 S_0 的稳态信号强度和造影后扫描 S 的信号强度之间相对的信号增强可被定义为^{3,15}:

[1083] $E = \frac{S}{S_0} - 1 = \frac{(E_1 - 1)(E_{1,0} \cos(\alpha) - 1)E_2}{(E_{1,0} - 1)(E_1 \cos(\alpha) - 1)E_{2,0}} - 1$ (方程 5-6) 其中对于 $i = 1/1, 0, E_i =$

$\exp(-TR R_i)$, 而对于 $i = 2/2, 0, E_i = \exp(-TE R_i^*)$, TR 是序列重复时间, 而 α 是倾角。

[1084] 如果忽略横向驰豫, 则在逐个像素的基础上, 浓度可以被近似为:

[1085] $[CA] \approx \frac{1}{r_1} \left(\frac{-1}{TR} \log \left[\frac{E(E_{1,0} - 1) + E_{1,0}(1 - \cos(\alpha))}{1 + \cos(\alpha)(E(E_{1,0} - 1) - 1)} \right] - R_{1,0} \right)$ (方程 5-7)

[1086] 其中 log 表示自然对数。对于低剂量, 可使用线性近似:

[1087] $[CA] \approx \frac{R_{1,0}}{r_1} E$ (方程 5-8)

[1088] 在 CA 注射的首次通过期间, 这里针对快速二维损坏梯度回波序列对信号强度和相位分析进行了评价。

[1089] D. 材料和方法

[1090] 所有成像实验都是利用 1.5T 商用扫描仪 (GE Healthcare, Waukesha, WI) 执行的。采用了 8 通道心动时相阵列线圈进行信号接收。

[1091] 1. 体外实验

[1092] 把直径为 16mm 的乙烯塑料软管固定在一个平坦的表面上, 并弯曲成曲率半径为 75mm, 以模拟主动脉弓 (图 64)。以 $77.5 \pm 2 \text{ ml/s}$ 的流率把自来水泵入所述软管, 其根据 60s 间隔内的两次输出容积测量来确定。

[1093] 在 Gd-DTPA 丸剂注射 (Magnevist, Berlex Laboratories, Wayne, NJ) 的过程中, 在冠状平面内每 0.6s (利用模拟的每分钟 100 次心跳的心率) 采集时间分辨的二维损坏梯度回波图像。用电动注射器 (Medrad, Pittsburgh, PA) 注射丸剂 20s, 随后用水冲洗 20s。以从 0.5 到 3ml/s (以 0.5ml/s 为增量) 的不同注射速率重复进行六次实验。成像参数为: 视场 (FOV) = 30cm, 相位 FOV 因子 = 0.7, 矩阵大小为 128×90 , 切片厚度 = 8mm, 带宽 (BW) = 390Hz/ 像素, TR/TE = 4.7/2.1ms (完整回波), 倾角 (FA) = 30° , 120 个时间帧。所述序列还记录了每一时间帧的开始获取时间, 从而可以在后续处理过程中补偿长时间屏气期间的潜在触发信号损失。该采集过程被称为 QSI 扫描。

[1094] 另外, 利用成像参数为: FOV = 15cm, 切片厚度 = 1cm, BW = 244Hz/ 像素, TR/TE = 15s/10ms, 矩阵大小为 256×128 , 反演时间 (TI) = 50ms、2s、4s, 具有无限性 (禁用反演脉冲) 的二维反演恢复旋转回波序列, 以及具有相同参数的二维梯度回波序列 (不同之处是

$TR/TE = 207ms/3.4, 53.4, 103.4, 153.4, 203.4ms$), 分别测量自来水的纵向和横向驰豫速率。在感兴趣的区域内测量平均信号强度, 随后将其拟合为三参数 ($M_0 - M_{inv} \exp(-TI R_{1,0})$) 和二参数 ($M_0 \exp(-TE R_{2,0})$) 指数模型, 以利用非线性最小二乘法分别估计造影前的纵向和横向驰豫速率。在这些模型中, M_0 和 M_{inv} 表示初始磁化和反演得到的磁化。

[1095] 2. 体内实验

[1096] 对人体的研究获得了本地评审委员会的批准, 并且在成像之前获得了每位受试者的书面同意。对 9 名健康的志愿者和 5 名被怀疑患有心血管疾病的患者做了实验 (7 名男性, 7 名女性, 平均年龄 = 50±18 岁, 年龄范围为 18–75 岁)。采用了向量心电图 (ECG) 门控来进行心率同步。

[1097] 该方案包括三次屏息扫描。首先, 在约 20s 的屏气过程中, 在垂直于上升主动脉的平面内, 以下述成像参数执行影像相位对比 (PC) 扫描: $FOV = 28cm$, 相位 $FOV = 0.8$, 切片厚度 = 8mm, $BW = 244Hz/\text{像素}$, $TR/TE = 8/3.3ms$, 矩阵大小为 256×204 , 倾角 = 25° , 28 个重建的心动时相, 速度编码 = 150cm/s。接着, 在 Gd-DTPA 丸剂注射 (Magnevist, Berlex Laboratories, Wayne, NJ) 的首次通过期间, 对主动脉弓进行 QSI 扫描, 以在穿过所述主动脉弓的平面内针对每次心跳获得一幅心脏舒张图像。用电动注射器以从 2 到 3ml/s 的流率注射单一剂量 (0.1mmol/kg), 随后以 20ml 到 30ml 的盐水冲洗。典型的成像参数是: $FOV = 30-40cm$, 相位 FOV 为 0.5–0.7, 矩阵大小为 $128 \times 64-90$, 切片厚度 = 8mm, $BW = 390Hz/\text{像素}$, $TR/TE = 4.5-5/2-3ms$ (完整回波), $FA = 30^\circ$, 32 到 48 个时间帧。对每一帧的采集时间为 300–448ms。注射和图像采集同时开始。最后, 在 QSI 扫描之后重复影像 PC 扫描。在 5 名受试者中, 大约 5 分钟后重复所述 QSI 方案以评价该方法的个体间的可再现性。由于清洗相对较慢, 其在所述采集时间 (<1min) 内可以被忽略。另外, 在 5 分钟后, 第一个 CA 丸剂在血液内已经足够均匀, 从而不会影响基于相位差的 QSI 方法。

[1098] (a) 场测绘图计算和 CA 浓度量化

[1099] 对于每个线圈元件, 原始的 k 空间数据被傅立叶转换到图像空间内。为了优化地组合来自所有线圈的信号, 根据所有采集到的时间帧的复信号的总和来估计获得相对复杂的灵敏度测绘图。对于每一帧, 利用加权的线性最小二乘法³⁰对来自各个线圈的经相位校正后的信号进行来自, 其中权重与相对灵敏度测绘图的信号强度成反比³¹。对造影前场测绘图进行估计, 作为最后 10 个所采集到的帧 (体外实验) 的平均场值, 或者作为前 3 个造影前的帧 (体内实验) 的平均场值, 以避免因重复循环而污染场测绘图。为了精确评价仅由 CA 所诱发的影响, 从每个帧中减去在 CA 注射之前获得的造影前的场是必要的。

[1100] 为了估计形状因子, 根据在所有采集到的帧上加和得到的二维信号强度测绘图半自动地构建弯管或主动脉弓的简化三维几何模型。通过选择所述管或主动脉边界上的少数几个点, 在二维图像上手动地绘出所述管或主动脉的轮廓。然后利用样条拟合对所述轮廓进行插值。在样条点上执行 Delaunay 三角测量。通过在每个二维三角边缘上创建连通的环, 将二维三角测量转换为封闭的三维三角曲面网格。已知形状及其相对于 B_0 的方向, 利用麦克斯韦边界元素法, 在曲面网格上针对被成像的切片内和所述管 / 主动脉弓模型内的每个像素计算出形状因子 F (方程 5-2)^{25,26} (参见附件 B)。为了提取每个时间帧的浓度, 采用了 (方程 4), 对于 Gd^{3+} , 假设 298K 时 $x_m = 326\text{ppm}/\text{M}$ (体外), 310K 时为 $308\text{ppm}/\text{M}$ (体内)^{24,32}。计算出剩余平方和, 作为对场测量噪声方差的估计, 随后通过噪声传播 (方程 5-5) 将其

用于对浓度的 95% 置信区间进行估计²⁹。为了与先前的方法进行比较^{17,22}, 应用具有形状因子为 $F = \frac{1}{2}(\cos^2(\theta) - 1/3)$ 的无限柱状模型, 其中 θ 表示柱体相对于 B_0 的方向。该方法在概念上相似: 必须对主动脉的方向进行分析, 这与估计几何形状等同。为了进行很好的比较, 对来自动脉内的多个点的信息进行组合, 而不是如前面的工作中那样利用单一体素测量。计算出下降主动脉的直的部分内的平均位移, 并将其转换为浓度, 假定对于所有点均有 $F = 1/3$ (所述柱状模型与 B_0 平行¹⁷)。

[1101] 类似地, 利用来自用于估计造影前的场的相同帧的基础强度测绘图来计算信号增强 (方程 5-6)。利用非线性近似 (方程 5-7) 和线性近似 (方程 5-8) 来计算出所述弯管内或主动脉内的平均信号增强, 并估计造影剂浓度。采用了以下拟合参数: 对于自来水 (先前测得的), $R_{1,0}/R_{2,0}^* = 0.45/0.83 s^{-1}$, 对于血液, $R_{10}/R_{20}^* = 0.69/3.45 s^{-1}$, 而对于钆, $r_1/r_2^* = 4.3/5.2 mM^{-1}s^{-1}$ ¹³。

[1102] (b) 心脏流速量化

[1103] 与稀释是受控的、从而稀释浓度为已知的体外实验相反, 独立于 MRI 技术 (如通过抽血), 在主动脉中动态地直接测量 CA 浓度尤其困难。对于以高时间分辨率 (每次心跳进行一次测量) 的浓度曲线的体内验证, 采用了通过基于指示剂稀释原理的流率量化的间接方法³³。如果既没有指示剂损失也没有重复循环发生, 那么通过对稀释曲线进行积分可以精确地测得流速 (Stewart-Hamilton 定律)。因此, 第一次通过必须与后续通过充分地隔开。通常, 对于短的丸剂, 采用扩散模型来提高积分的精度。在此, 利用非线性最小二乘法把所述稀释曲线与扩散模型 (LDRW 分布, 参见例子^{34,35}) 进行拟合, 其使得可从第一次通过的 AIF 提取时序和扩散参数:

$$[1104] [Gd](t) = \frac{M_{Gd}}{f} \sqrt{\frac{\lambda}{2\pi\mu(t-t_0)}} \exp\left(-\frac{\lambda}{2\mu} \frac{(t-t_0-\mu)^2}{(t-t_0)}\right) \quad (\text{方程 5-9})$$

[1105] 其中 M_{Gd} 是注射的 Gd 的总量, f 是流速, λ 是确定所述曲线倾斜了多少的扩散参数, t_0 是扩散开始的时间, μ 等于平均传输时间。这个标准模型假定在一个移动的平均位置周围有高斯型指示剂分布, 其具有随时间线性增加的标准差。已发现这种演进足以对短丸剂的指示剂稀释曲线进行建模³⁵。要注意的是, 对于体外实验而言, 流率是简单地通过在整个扫描期间对稀释曲线进行积分而确定的。

[1106] 针对每个案例, 所述 QSI 分析过程大约花费 2 分钟, 其包括手动地对主动脉进行分区、构建几何模型以及拟合过程。用同一组数据针对同一受试者重复 6 次该过程, 以确定该心脏流率量化算法的可再现性。为了进行比较, 根据对 PC 数据的标准处理, 在体内实验中获得平均心脏流率^{36,37}。在速度图像上手动地绘制出主动脉的轮廓, 并通过在时间和空间上的积分计算出流率。针对每个案例, 对所有 28 个心动时相绘制运动的主动脉的轮廓需要花费大约 5 分钟。然后执行 Bland-Altman 分析³⁸, 以评价两次 PC 扫描 (注射前和注射后) 之间的一致性, 以估计在第一次 PC 扫描和 QSI 扫描之间、以及在两次 QSI 扫描 (在受试者中执行了一次以上) 之间的 PC 可再现性。

[1107] E. 结果

[1108] 1. 体外实验

[1109] 图 64 示出了体外 QSI 实验的几何模型构建、形状因子计算和测量结果。弯管内每

个位置处的场均表现出与弯管在该位置处的取向相同的角度相关性。可以看到,在计算出的形状因子和测得的场位移之间有良好的定性一致性。在初始浓度增加后,所述浓度和相关的信号增强达到了稳定状态(图 65A)。图 65B 示出了测得的信号增强稳定值与针对不同实验所赋予的浓度之间的关系。为了进行比较,还示出了在不同模型中(线性和非线性,有或没有横向驰豫)标称倾角(30°)的稳态信号强度。对于低浓度,所有模型表现相似。要注意的是,在这些实验中,只有针对横向驰豫的模型显示出在浓度范围内出现饱和,并表现出与所观察到的信号增强更接近的相似性。

[1110] 图 65C 示出了根据 QSI 和信号增强技术确定的所提取的 Gd 浓度,在该图上 QSI 技术提供了在整个浓度范围内与测量结果良好符合的结果 ($[Gd]_{QSI} = 1.00[Gd]_{inj} + 0.12$)。另外,根据 Steward-Hamilton 定律计算出的流率(在所述的 6 个实验中减去注射速率后的均值 \pm 标准差, $78.4 \pm 1.3 \text{ml/s}$)与校准($77.5 \pm 2 \text{ml/s}$)相符合。用平行于 B_0 的无限柱体的简化形状模型也获得了类似的结果 ($[Gd]_{cyl} = 0.97[Gd]_{inj} - 0.11$),这说明该模型对体模的输入分支内的形状因子有着充分的近似。相反,利用信号增强技术提取的 Gd 浓度与已知的注射值之间符合性较差,如对这么高的浓度所预期的一样。针对低浓度对该线性模型进行了偏置,在 5mM 以上的浓度达到平稳。在低浓度范围($<5\text{mM}$)中,非线性模型达到了接近的 Gd 浓度估计,但对于更高浓度则不太精确。

[1111] 2. 体内实验

[1112] 图 66A-F 示出了在 Gd 注射第一次通过期间获得的心脏和主动脉弓的具有代表性的时序幅值图像。在造影剂到达主动脉弓之前,由相邻前腔静脉内的高 Gd 浓度所导致的 T2* 效应降低了信号强度(图 66B、图 66C 中的实心箭头),但在相应的场测绘图内可观察到不同的偶极场图样(图 66H、图 66I 中的实心箭头)。接着,在右心房和心室中、随后在呼吸系统内、然后在左心房和心室中、最后在主动脉弓内观察到 T1 信号增强(图 66D-F)。有趣的是,在该过程期间,诱发的场变化主要集中在主动脉内(图 66J-L),支持这里所假设的单个对象模型。

[1113] 图 27A-B 示出了利用样条插值和对应的三维几何模型获得的主动脉弓轮廓。要注意的是,在通过呼吸系统稀释后,在主动脉中存在 CA 的期间内,形状因子与测得的场(图 27C、27D)之间的高度相似性表明了与偶极场进行卷积的效果。主动脉形状因子大约在 0.32 至 -0.10 的范围内,取决于相对于 B_0 的取向。这个场测绘图近似与图 66E 所示的时间帧相对应。

[1114] 在活体内通过 QSI 获得的典型的稀释曲线(图 67)能够描述第一次和第二次通过。与 QSI 曲线相比较,相关的信号强度增强曲线在第一次通过期间显示出饱和,而在第二次通过期间表现出相似的趋势。对于本例而言,信号增强曲线比理论上的信号增强曲线小大约 6 倍。如当考虑飞行时间效应时所预期到的那样,这一缩放因子是高度可变的(在所有 14 名受试者中为 0.10 ± 0.04 ,)⁹。当浓度 $>$ 约 5mM 时,在所有 14 名受试者中均观察到了信号增强饱和效应。与利用 QSI 技术获得的浓度曲线相比,由柱状模型推导出的浓度曲线给出了具有相似形状的同样为不饱和的 AIF,但浓度值稍低(图 67)。

[1115] 已经发现 QSI 分析的可再现性优于 2%,这表明采用幅值图像使得可以进行可靠的模型构建和形状因子估计。在丸剂到达肺部后获得了精确的浓度测量,对于浓度所估计的精度接近 0.1mmol/L(根据方程 5-5,95% 置信区间 $\pm 0.2 \text{mmol/L}$)。已经发现,利用(方程

5-4) 的流率测量对于估计稀释曲线以下的面积是可靠的,正如³⁵所指出的,考虑到第一次通过来修正所述区间没有明显改变这些结果。对于 14 名受试者所获得的时间常量(均值±标准差)为 $t_0 = 8.8 \pm 3.2\text{s}$, $\mu = 11.1 \pm 3.0\text{s}$ 。如图 67 所示,到达时间($t_m = 17.2 \pm 3.5\text{s}$)被定义为从丸剂注射完成一半到估计出的平均传输时间 μ 之间的时间。最后,扩散参数为 $\lambda = 9.6 \pm 5.2$ 。

[1116] Bland-Altman 图(图 68)在 QSI 和 PC 流量测量之间没有表现出显著的偏差或倾向,并且表现出了接近 10% 平均流率的一致性。当在近似 60 到 140ml/心跳的范围内进行 PC 测量时, QSI 和 PC 测量之间的一致性的极限是 -18.3 到 20.9ml/心跳。PC 的可重复性为大约 12%,而 QSI 的可重复性为大约 5%。这种不存在偏差的结果表明体内的精确浓度测量。柱状模型的结果和由 PC 产生的结果之间的比较(图 68A)表明对流率高估约 20%,进而也高估了浓度。Bland-Altman 比较(图中未示出)表现出了类似的趋势,其一致性为 $19.0 \pm 18.8\text{ml}/\text{心跳}$,表明各技术之间存在显著偏差。

[1117] 3. 讨论

[1118] 通过向健康组织和病态组织进行灌注来评价器官功能,要求对顺磁性造影剂的浓度进行精确量化。然而,由于 MRI 信号增强和浓度之间存在非线性关系、并且和诸如倾角、线圈灵敏度、流入效应及驰豫速率这样的多种参数之间存在相关性,使得 MRI 信号增强变得很复杂。这里的初步数据显示了利用诱发的磁场位移,以快速二维梯度回波序列可以在活体内快速地测量顺磁性造影剂的浓度。基于相位的方法是线性的,且比较精确。所述 QSI 技术利用了幅值图像来估计形状因子和相位,从而利用感生磁场的线性最小二乘反演来确定浓度。这种技术在 Gd 丸剂注射的第一次通过期间提供了精确的 Gd 浓度测量,根据其可以针对所有 14 名受试者推导出 AIF 和心动输出。在第一次通过期间,信号强度增强分析未能提供在体内获得的浓度范围中的绝对测量。作为一种基于相位的测量技术,预计 QSI 精度对影响信号强度的诸如倾角、线圈灵敏度、流入效应以及驰豫速率这样的参数相对较为敏感。与先前的基于相位的技术^{17,22}相比,更为精确的几何形状信息的引入使得 CA 浓度和流率测量的精度得以提高。

[1119] QSI 技术具有高的精度,而且不限于通过稀释曲线的平滑时间演进定量指示、并通过 95% 置信区间定量指示的 Gd 浓度范围。通过 QSI 给出的浓度测量精确到大约 0.1mM ,处于通常在活体内获得的 $0\text{--}20\text{mM}$ 的范围内。该精度取决于图像 SNR,因为其等同于场位移测量精度。如先前的工作所显示的²²,基于相位的方法要求对于 AIF 测量进行采集参数优化。这里,QSI 方法通过将来自多个体素的几何形状信息和相位信息进行组合,扩展了基于体素的测量^{17,22},以获得更为准确和精密的浓度测量。考虑对测量噪声求平均,浓度的精度也大致与用于反演的点的数量的平方根成正比,从而位于成像平面内的主动脉的可见表面上。采集参数优化,如增大 TE,将提高测量精度。然而,如通常在相位测量中那样,应当避免缠绕。这把 TE 大致限制在 $2\pi/\gamma B_0 x_m [CA]_{max}$,其接近 2.5ms ,表明在当前方案中参数得到优化。精度还可能受到成像平面的选择以及弯管与主动脉弓近似度的影响。这里特意选择了倾斜矢状成像平面来对主动脉进行对分,从而能够很好地描绘其形状。还发现 QSI 比手动地对主动脉进行分区更为可靠(约 2% 的偏差)。这种简化的弯管模型看起来已经足以把计算出的位移与测得的场图样进行匹配。在先前的工作中使用的无限柱体模型足以对体外位移进行建模,并在高估 23% 的情况下在体内提供了很好的线性。尽管在某些情况下

无限柱体模型可能足以估计所述形状因子,但这里的结果表明三维建模改进了形状因子估计。利用目前临床实践中执行的高分辨率三维扫描和更为复杂的分区算法,可以构建更为精密的几何模型,以更好地描述解剖变异并提供进一步改进。

[1120] 为了将 QSI 技术应用到 DCE-MRI 方案中,可以单独地采集几何形状数据,或者在同一扫描中采集几何形状数据。该方法需要后续处理以定义几何特征,接着进行相位数据的简单线性拟合。由于造影剂不会干扰相位数据,可以针对更接近感兴趣器官的更具体的位置进行(针对脑部的颈动脉、针对肾的下降主动脉, …)。这也可以二维执行,或者用感兴趣的特定位置处的交织二维多重切片来执行,以获得更快的时间分辨,其在 DCE-MRI 中可能是有利的。

[1121] 在 DCE-MRI 中,为了进行量化,造影前的图像是必要的。类似地,对于 QSI,需要造影前的场。以前已经作为精确磁敏感度量化³⁹的一种可能的主要限制而被报导的造影前的场在此并不是问题。恰好在同一位置处对简单的、一般所采用的造影前扫描进行采集,这只能允许提取 CA 诱发的场效应。如差分方法中所常见的,运动可能会影响场测绘的精确性。这里,在屏气期间采集低分辨率图像以使呼吸运动最小化,并且对心脏舒张进行门控以减少心脏运动。另外,对于门控扫描,假设流在各心动周期之间是可再现的,这种假设允许消除任何附加的、由运动所诱发的相位,使得相位差对于该流不敏感。

[1122] 在这里的步骤中,信号增强未能提供精确的浓度。在体外,所述稳态模型合理地对应于 Gd 诱发的信号增强,表明可以通过这种方式中对低 Gd 浓度进行精确的量化。然而,应当针对切片轮廓⁴⁰和某些流入效应⁹加入一个小的校正。所述弯管与切片共面,并且使流动的水的倾角稍小于所规定的倾角并具有受限的流入效应的影响的假设是合理的。相反,在活体内血液流入和流出效应要复杂得多。正如由所述小的和高度可变的缩放因子(0.10 ± 0.04)所指示的,血液容易受到飞行时间效应的影响,其极难估计先验。当以大约 10 的因子通过 QSI 分析进行确定时,信号强度增强分析会低估浓度测量,并且在体内的第一次通过期间(> 约 5mM)所获得的饱和浓度是不精确的。对于流经平面的流⁹,建议采用考虑了流入效应的有效纠正技术,但正如这里所评价的,其对于平面内的流是有挑战性的。这证明了当利用二维采集时,由信号增强导出的浓度测量容易出错。为了进行可靠的信号增强分析,信号在整个容积内都必须是稳态的,因此要求有三维采集或流入建模,这限制了可用于 DCE-MRI 的序列范围或成像平面时。QSI 对流入效应不敏感的一个实际后果是可以采集单个切片而不对其位置加以限制,并且可以获得更高的时间分辨率来对第一次通过中的快速变化的浓度进行估计。

[1123] QSI 与针对观察到的位移的几何模型和功能模型有关。在第一次通过期间,CA 在心室和肺脏血管系内很好地混合,并以非常均匀的浓度快速流过主动脉。这一研究中所采用的单一形状因子可以对主动脉内观察到的场位移进行建模,并具有较好的近似性,这表明来自相邻器官的贡献可被忽略。例如,主动脉周围的小血管内的 CA 几乎没有影响,而由于距离,心脏内的 CA 很可能在主动脉弓的主要部分中只引起一个微小的场位移。值得注意的是,因为高浓度的 CA 流经前腔静脉,在 CA 到达右心之前不久,这个单一形状模型显然没能正确地对场位移进行建模。然而,这种现象并没有影响主动脉内的 AIF 量化的精度,因为丸剂注射很短,足以显著分隔开这些时间帧。Stewart-Hamilton 原理要求稀释后的浓度 - 时间曲线。如果已知量的 CA 流经心脏,下游的任何位置都适于测量浓度,即使血流被

分开了（例如这里是被分流到冠状动脉和颈动脉内）。因此，除了这里举例说明的主动脉之外，在其他位置测量场位移也是适合的。在其他位置测量浓度可附加地允许对通过时间和在脉管系统中的扩散进行量化。

[1124] 由浓度测量推导出的流率验证了建议在活体内采用的 QSI 技术。已经发现，QSI 和 PC 之间的一致性接近 10%，这与 PC 的可重复性相近，并且对于心动输出量化技术是很典型的³⁷。QSI 的可重复性稍好于 PC（约 5%），但由于受试者的数目有限，这种差异并不显著。在这一研究中，通过具有单一注射剂量的 QSI 来测量心脏流率。在延迟增强可行性研究中⁴¹，其中给患者服用 CA 并且在注射之后大约 10 分钟才执行成像，可以结合所开发的单一屏气 QSI 成像序列，以获取心动输出信息，而该信息通常是通过 PC 和影像 SSFP 序列获得的⁴²。另外，如动态研究中所强调的那样^{5,8}，对于灌注研究，时间参数和扩散曲线的分析可提供有用的临床信息。

[1125] 由于 T1 和 T2* 驰豫、流入效应以及系统校准所导致的 MR 信号变化和 CA 浓度变化之间的复杂关系，通常定性地评价血液和组织信号的 CA 增强。在很多对肾脏^{4,43}、肝脏^{18,44}、肺脏⁴⁵、脑^{5,46}及心脏^{21,47}进行灌注测量的功能性研究中，对通过 MRI 进行的精确 AIF 测量进行评价一直都是巨大的挑战。诱发的信号变化是复杂的，因为它们结合了 T1 信号增强以及 T2 和 T2* 衰减。尽管在均匀介质中的简单模型和体模实验把驰豫速率与浓度联系起来，但信号变化仍然与扫描参数有关⁴⁷，并且在一般性的情况下是非线性的^{5,21,44,45,48,49}。当在肾脏、肝脏内或者在心脏或脑部的小血管内遇到包括多个隔腔⁴的部分体素^{5,49}时，问题进一步复杂化，其中这些隔腔可能具有非常高的 CA 浓度，并且驰豫随大分子含量而变化¹⁰。在较为均匀的器官内，当采用低剂量^{4,43,45}以及适当的采集参数时，信号变化可能是线性的，其假定了有效的简化模型，这种简化模型忽略了 T1 效应或者 T2* 效应。有些研究声称 R_2^* 与浓度之间具有线性关系^{21,43,44,48}，而另一些研究则声称两者之间为平方关系⁴⁹。针对该主题的大量研究表明，对于感兴趣的给定器官、注射方案以及采集参数组，每种方法都有其有效范围。在这里所提出的 QSI 方法是基于几何模型和功能模型，以及对磁场位移的拟合，这在原理上与基于 T1 或 T2* 的 CA 浓度测量技术有概念性的差别。通过利用信号相位而不是强度，QSI 本身对信号强度变化和驰豫变化不敏感，从而得到改进的可靠性。如通过在活体内对经由 QSI 测得的信号增强与 CA 浓度进行比较所表明的，该方法还提供了对 CA 信号增强进行更加定量的分析的机会。为了进行造影剂注射后的灌注测量⁴，其中进行了类似的几何形状分区以对信号幅值进行分析，QSI 方法在针对药物动力学建模和功能性表征而对大血管内的 AIF 和器官中的 CA 进行量化时可能有用。另外，类似地，可以用具有任意驰豫的不同 CA 应用该方法。可利用能够注射丸剂的超小型超顺磁性氧化铁⁵⁰完成该技术的直接应用，对此摩尔磁敏度更为有效（1.5T 时约为 3600ppm/M⁵¹），并且剂量要低大约 2.5 到 10 倍⁵⁰。

[1126] 4. 结论

[1127] 利用改变基于信号相位测得的磁场的线性磁敏度效应，可以对显影剂浓度进行量化。然而，为了准确和精密的量化，需要对对象或器官的几何形状进行描述，还需要针对所观察到的位移的适当的功能模型。器官或血管的几何形状描述对于由相移到浓度的精确转换允许更具体的形状因子描述，而对于更精确的浓度确定允许对多次相移测量进行组合。在短 CA 丸剂第一次通过期间，通过减去造影前的参考扫描可将场位移隔离出来。用单一近

似形状很好地对主动脉弓内的位移进行了建模, 其允许对 CA 浓度和 AIF 进行估计。然后, 可在活体内对心脏流率进行量化, 这得到了一种实用的工具, 其能够被插入到灌注心动方案中, 而不会增加检查时间。与相位相关地, 该技术对于影响信号强度的多个因素不敏感。与更复杂的模型相结合, 可以在其他位置应用 QSI 方法进行灌注量化。

[1128] 5. 附件 A - 麦克斯韦方程的静磁近似

[1129] 从静磁学宏观麦克斯韦方程可知, 对于放置在主磁场 $\vec{B}_0 = B_0 \hat{z}$ ²⁷ 内的材料, 有:

$$[\text{1130}] \quad \vec{\nabla} \cdot \vec{B} = 0 \quad (\text{方程 5-A-(1)})$$

$$[\text{1131}] \quad \vec{\nabla} \times \vec{B} = \mu_0 \vec{\nabla} \times \vec{M} \quad (\text{方程 5-A-(2)})$$

[1132] 其中 \vec{B} 是磁场, \vec{M} 是材料磁化。对于任意矢量场 \vec{A} 利用相关关系, 有:

$$[\text{1133}] \quad \vec{\nabla} \times (\vec{\nabla} \times \vec{A}) = -\nabla^2 \vec{A} + \vec{\nabla} (\vec{\nabla} \cdot \vec{A}) \quad (\text{方程 5-A-(3)})$$

[1134] 将其应用于方程 5-A-(2), 得到:

$$[\text{1135}] \quad -\nabla^2 \vec{B} = \mu_0 \left[-\nabla^2 \vec{M} + \vec{\nabla} (\vec{\nabla} \cdot \vec{M}) \right] \quad (\text{方程 5-A-(4)})$$

[1136] 寻找 $\vec{B} = 1/(2\pi)^3 \int \vec{b} \exp(i\vec{k} \cdot \vec{r}) d^3 k$ 形式的调和解, 有:

$$[\text{1137}] \quad k^2 \vec{b} = \mu_0 \left[k^2 \vec{m} - \vec{k} (\vec{k} \cdot \vec{m}) \right] \quad (\text{方程 5-A-(5)})$$

[1138] 其中 \vec{k} 是傅立叶域的位置, \vec{b} 是局部位移的傅立叶转换, \vec{m} 是磁化。在 MRI 中, 只有局部场影响质子进动, 并且必须考虑分子退磁⁵²。这是洛伦兹球面校正, 其等同于从宏观场去除 $2/3 \vec{M}$, 或者去除傅立叶域中的 $2/3 \vec{m}$ 。这导致可测量的位移:

$$[\text{1139}] \quad \vec{b}_{local} = \mu_0 \left(\frac{1}{3} \vec{m} - \frac{\vec{k}}{k^2} \vec{k} \cdot \vec{m} \right) \quad (\text{方程 5-A-(6)})$$

[1140] 分析先前方程中的傅立叶积分⁵³, 变为:

$$[\text{1141}] \quad \Delta \vec{B}_{local}(\vec{r}) = \vec{B}_{local} - \vec{B}_0 = \frac{\mu_0}{4\pi} \int_{r' \neq r} \left(3 \frac{\vec{M}(\vec{r}') \cdot (\vec{r}' - \vec{r})}{(\vec{r}' - \vec{r})^2} (\vec{r}' - \vec{r}) - \vec{M}(\vec{r}') \right) \frac{1}{|\vec{r}' - \vec{r}|^3} d^3 r'$$

[1142] (方程 5-A-(7))

[1143] 由于磁化主要与主磁场 $\vec{B}_0 = B_0 \hat{z}$ 对齐, 垂直于它的分量可以被忽略不计, 得到通过 MR 测得的沿 z 的分量的简化:

$$[\text{1144}] \quad \Delta B_{z,local}(\vec{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int_{r' \neq r} M_z(\vec{r}') \frac{3 \cdot \cos^2(\theta_{rr'}) - 1}{|\vec{r}' - \vec{r}|^3} d^3 r' \quad (\text{方程 5-A-(8)})$$

[1145] 其中 $\theta_{rr'}$ 表示 $\vec{r}' - \vec{r}$ 和 \hat{z} 之间的角度。在大多数 MRI 实验中, 磁化远小于极化场 $x \square 1$, 从而可以假设 $\mu_0 M_z = x B_0$, 使得线性问题作为磁敏度分布与偶极场的卷积而给出:

$$[1146] \quad \Delta B_{z,local}(\vec{r}) = B_0 \int_{\vec{r}' \neq \vec{r}} \chi(\vec{r}') \frac{3 \cdot \cos^2(\theta_{rr'}) - 1}{4\pi |\vec{r}' - \vec{r}|^3} d^3 r' \quad (\text{方程 5-A-(9)})$$

[1147] 对于具有均匀磁敏度 χ 、由其几何形状 G 所定义的对象（对象内的值为 1、其他位置处的值为零的空间掩模），对于场位移的贡献可被简化为：

$$[1148] \quad \Delta B_{z,local}(\vec{r}) = \chi B_0 \int_{\substack{\vec{r}' \neq \vec{r} \\ \vec{r}' \in G}} \frac{3 \cdot \cos^2(\theta_{rr'}) - 1}{4\pi |\vec{r}' - \vec{r}|^3} d^3 r' \quad (\text{方程 5-A-(10)})$$

[1149] 把对应于具有所述对象的形状的偶极场的卷积的这个表达式内的积分称为形状因子 F^{54} 。

[1150] 6. 附件 B - 基于表面积分的场计算

[1151] 方程 5-A-7 可以被转换成以下形式^{27,53}：

$$[1152] \quad \Delta \vec{B}_{local}(\vec{r}) = \mu_0 \frac{\vec{M}(\vec{r})}{3} - \frac{\mu_0}{4\pi} \vec{\nabla} \left(\int_{\vec{r}' \neq \vec{r}} \vec{\nabla}' \cdot \frac{\vec{M}(\vec{r}')}{|\vec{r}' - \vec{r}|} - \frac{\vec{\nabla}' \cdot \vec{M}(\vec{r}')}{|\vec{r}' - \vec{r}|} d^3 r' \right) \quad (\text{方程 5-B-(1)})$$

[1153] 其中在包含在紧凑对象 G_i 的封闭面 S_i 内且沿主磁场取向为常数分布、而在其他位置处为 0 的情况下，其可被评价为：

$$[1154] \quad \Delta \vec{B}_{local}(\vec{r}) = \mu_0 M \left(\frac{\vec{z}}{3} - \frac{1}{4\pi} \vec{\nabla} \left(\int_{S_i} \frac{\vec{z} \cdot d\vec{a}'}{|\vec{r}' - \vec{r}|} \right) \right) \quad (\text{方程 5-B-(2)})$$

[1155] 这样则可以计算沿主磁场的分量的场位移。对于以三角曲面网格 (K 个三角形形成了封闭的曲面) 所描述的给定对象 i , 沿 \vec{z} 的单位场变形为^{26,55}：

$$[1156] \quad F(\vec{r}) = \frac{1}{4\pi} \left[\frac{1}{3} \Omega(\vec{r}) + \sum_{k=1}^{K_i} \vec{z} \cdot \vec{n}_k (\Omega_k(\vec{r}) \vec{n}_k + \Theta_k(\vec{r}) \times \vec{n}_k) \cdot \vec{z} \right] \quad (\text{方程 5-B-(3)})$$

[1157] 其中, \vec{n}_k 是三角形 k 的法线, $\Omega_k(\vec{r})$ 是顶点为 \vec{r} 的三角形 k 的立体角（所述三角形在以点 \vec{r} 为中心的单位半径的球面上的投影的表面积）, $\Omega(\vec{r}) = \sum_{k=1}^{K_i} \Omega_k(\vec{r})$ 是顶点为 \vec{r} 的封闭曲面的立体角（如果该点在所述曲面内，则其值为 4π ，否则为 0）。

[1158] 如果 $\vec{x}_i (i=1,2,3)$ 是三角形 k 的顶点的坐标，则可以通过下式计算法线：

$$[1159] \quad \vec{n} = \frac{\vec{x}_1 \times \vec{x}_2 + \vec{x}_2 \times \vec{x}_3 + \vec{x}_3 \times \vec{x}_1}{|\vec{x}_1 \times \vec{x}_2 + \vec{x}_2 \times \vec{x}_3 + \vec{x}_3 \times \vec{x}_1|} \quad (\text{方程 5-B-(4)})$$

[1160] 若 $\vec{y}_i = \vec{x}_i - \vec{r} (i=1,2,3)$ ，则三角形 k 的顶点为 \vec{r} 的立体角为：

$$[1161] \quad \Omega_k(\vec{r}) = 2 \arctan \left(\frac{\vec{y}_1 \cdot \vec{y}_2 \times \vec{y}_3}{|\vec{y}_1||\vec{y}_2||\vec{y}_3| + |\vec{y}_1||\vec{y}_2 \cdot \vec{y}_3| + |\vec{y}_2||\vec{y}_3 \cdot \vec{y}_1| + |\vec{y}_3||\vec{y}_1 \cdot \vec{y}_2|} \right) \quad (\text{方程 5-B-(5)})$$

[1162] 最后, 向量 $\vec{\Theta}_k(\vec{r})$ 通过下式给出：

[1163] $\overline{\Theta}_k(\vec{r}) = \sum_{i=1}^{i=3} (\gamma_{i+1} - \gamma_i) \vec{y}_i \quad (\text{方程 5-B-(6)})$

[1164] 其中，

[1165] $\gamma_i = \frac{-1}{|\vec{y}_{i+1} - \vec{y}_i|} \ln \left(\frac{|\vec{y}_i| |\vec{y}_{i+1} - \vec{y}_i| + \vec{y}_i \cdot (\vec{y}_{i+1} - \vec{y}_i)}{|\vec{y}_{i+1}| |\vec{y}_{i+1} - \vec{y}_i| + \vec{y}_{i+1} \cdot (\vec{y}_{i+1} - \vec{y}_i)} \right) \quad (\text{方程 5-B-(7)})$

[1166] 其中的下标被赋予模量 3，以简化表达式。

[1167] 这些表达式在²⁶中给出，被修正以包括洛伦兹球面校正。在 $x \square 1$ 的情况下，该方法是对场位移的显式表达。在该方法中，计算时间与三角形的数量和需要对场进行计算的点的数目成正比。当曲面网格被优化为使得精度与网格大小无关时，可以减少计算时间，并且平行于主磁场的三角形可以被去除，因为它们对总和 ($\vec{z} \cdot \vec{n}_k = 0$) 没有贡献。

[1168] 参考书目

[1169]

¹ B. Meibohm and H. Derendorf, Int J Clin Pharmacol Ther 35 (10), 401 (1997);

[1170]

- A. J. Atkinson, Jr. and R. L. Lalonde, Clin Pharmacol Ther 82 (1), 3 (2007).
- ² M. R. Prince, T.M. Grist, and Debatin J.F., 3D Contrast MR Angiography. (Springer, Berlin, 2003).
- ³ M. C. Schabel and D. L. Parker, Phys Med Biol 53 (9), 2345 (2008).
- ⁴ V. S. Lee, H. Rusinek, L. Bokacheva et al., Am J Physiol Renal Physiol 292 (5), F1548 (2007).
- ⁵ G. Duhamel, G. Schlaug, and D. C. Alsop, Magn Reson Med 55 (3), 514 (2006).
- ⁶ G. H. Jahng, L. Stables, A. Ebel et al., Med Phys 32 (6), 1524 (2005).
- ⁷ D. M. Higgins, J. P. Ridgway, A. Radjenovic et al., Med Phys 32 (6), 1738 (2005); S. C. Deoni, B. K. Rutt, and T. M. Peters, Magn Reson Med 49 (3), 515 (2003).
- ⁸ T. E. Conturo, E. Akbudak, M. S. Kotys et al., J Magn Reson Imaging 22 (6), 697 (2005).
- ⁹ M. K. Ivancevic, I. Zimine, X. Montet et al., Magn Reson Med 50 (5), 885 (2003).
- ¹⁰ G. J. Stanisz and R. M. Henkelman, Magn Reson Med 44 (5), 665 (2000).
- ¹¹ J. F. Schenck, Med Phys 23 (6), 815 (1996); D. Wang and Z. Yang, Med Phys 35 (3), 908 (2008).
- ¹² E. Akbudak, R. E. Norberg, and T. E. Conturo, Magn Reson Med 38 (6), 990 (1997); M. J. van Osch, E. J. Vonken, M. A. Viergever et al., Magn Reson Med 49 (6), 1067 (2003); R. W. Holt, P. J. Diaz, J. L. Duerk et al., Jmri-Journal of Magnetic Resonance Imaging 4 (6), 809 (1994).
- ¹³ R. M. Weisskoff and S. Kihne, Magn Reson Med 24 (2), 375 (1992).
- ¹⁴ P.R. Moran, Magn Reson Imaging 1, 197 (1983).
- ¹⁵ E.M. Haacke, R. D. Brown, M. R. Thompson et al., Magnetic resonance imaging, physical principles and sequence design. (Wiley-liss, 1999).
- ¹⁶ R. R. Edelman, P. Storey, E. Dunkle et al., Magn Reson Med 57 (3), 475 (2007).
- ¹⁷ E. J. Ribot, E. Thiaudiere, R. Roulland et al., Contrast Media Mol Imaging 3 (2), 53 (2008).

- ¹⁸ Z. Chu, A. R. Cohen, R. Muthupillai et al., Magn Reson Med 52 (6), 1318 (2004).
- ¹⁹ M. A. Fernandez-Seara, A. Techawiboonwong, J. A. Detre et al., Magn Reson Med 55 (5), 967 (2006).
- ²⁰ Y. Wang, Y. Yu, D. Li et al., J Magn Reson Imaging 12 (5), 661 (2000).
- ²¹ G. O. Cron, J. C. Wallace, W. D. Stevens et al., Magn Reson Imaging 23 (5), 619 (2005).
- ²² M. S. Kotys, E. Akbudak, J. Markham et al., J Magn Reson Imaging 25 (3), 598 (2007).
- ²³ E. M. Haacke, N. Y. Cheng, M. J. House et al., Magn Reson Imaging 23 (1), 1 (2005).
- ²⁴ M. S. Albert, W. Huang, J. H. Lee et al., Magn Reson Med 29 (5), 700 (1993).
- ²⁵ R. Salomir, B. D. De Senneville, and C. T. W. Moonen, Concepts in Magnetic Resonance Part B-Magnetic Resonance Engineering 19B (1), 26 (2003).
- ²⁶ J. C. de Munck, R. Bhagwandien, S. H. Muller et al., Ieee Transactions on Medical Imaging 15 (5), 620 (1996).
- ²⁷ J.D. Jackson, Classical electrodynamics, third edition. (John Wiley and Sons, inc., 1999).
- ²⁸ A. Bjork, (SIAM, Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia, 1996), pp. 165.
- ²⁹ J.H. Zar, Biostatistical analysis, 3rd edition. (Prentice-Hall, 1996).
- ³⁰ K. P. Pruessmann, M. Weiger, M. B. Scheidegger et al., Magn Reson Med 42 (5), 952 (1999).
- ³¹ T. E. Conturo and G. D. Smith, Magn Reson Med 15 (3), 420 (1990).
- ³² O. Kahn, Molecular magnetism. (VCH, 1993).
- ³³ P. Meier and K. L. Zierler, J Appl Physiol 6 (12), 731 (1954).
- ³⁴ C. W. Sheppard and M. B. Uffer, J Theor Biol 22 (1), 188 (1969).
- ³⁵ R. K. Millard, Am J Physiol 272 (4 Pt 2), H2004 (1997).

- ³⁶ J. Lotz, C. Meier, A. Leppert et al., Radiographics 22 (3), 651 (2002); P. Chai and R. Mohiaddin, J Cardiovasc Magn Reson 7 (4), 705 (2005).
- ³⁷ W. G. Hundley, H. F. Li, L. D. Hillis et al., Am J Cardiol 75 (17), 1250 (1995).
- ³⁸ J. M. Bland and D. G. Altman, Lancet 1 (8476), 307 (1986).
- ³⁹ L. Li and J. S. Leigh, Magnetic Resonance in Medicine 51 (5), 1077 (2004).
- ⁴⁰ J. Wang, W. Mao, M. Qiu et al., Magn Reson Med 56 (2), 463 (2006).
- ⁴¹ R. M. Setser, J. K. Kim, Y. C. Chung et al., Radiology 239 (3), 856 (2006).
- ⁴² C. E. Barbier, L. Johansson, L. Lind et al., Acta Radiol 48 (3), 285 (2007).
- ⁴³ N. Hackstein, J. Heckrodt, and W. S. Rau, J Magn Reson Imaging 18 (6), 714 (2003).
- ⁴⁴ J. L. Dimicoli, J. Patry, J. Poupon et al., NMR Biomed 16 (5), 276 (2003).
- ⁴⁵ F. Risze, W. Semmler, H. U. Kauczor et al., J Magn Reson Imaging 24 (6), 1284 (2006).
- ⁴⁶ V. G. Kiselev, J Magn Reson Imaging 22 (6), 693 (2005).
- ⁴⁷ D. Kim, Magn Reson Med 59 (1), 202 (2008).
- ⁴⁸ F. Calamante, E. J. Vonken, and M. J. van Osch, Magn Reson Med 58 (3), 544 (2007).
- ⁴⁹ M. J. van Osch, J. van der Grond, and C. J. Bakker, J Magn Reson Imaging 22 (6), 704 (2005).
- ⁵⁰ J. Bremerich, D. Bilecen, and P. Reimer, Eur Radiol 17 (12), 3017 (2007).
- ⁵¹ C. W. Jung and P. Jacobs, Magn Reson Imaging 13 (5), 661 (1995).
- ⁵² C.J. Durrant, M.P. Hertzberg, and P.W. Kuchel, Concepts in Magnetic Resonance Part A 18A (1), 72 (2003).
- ⁵³ V.B. Berestetskii, E.M. Lifshitz, and L.P. Pitaevskii, in Course of theoretical physics, edited by Lifshitz Landau (Elsevier, 1982), Vol. 4, pp. 340.
- ⁵⁴ R. E. Hoffman, J Magn Reson 178 (2), 237 (2006).
- ⁵⁵ J. C. de Munck, Ieee Transactions on Biomedical Engineering 39 (9), 986 (1992).

[1173] XVI. 卡尔曼滤波

[1174] 本节的参考标记与本节最后的参考书中列出的所有引用的参考文献列表相对

应。

[1175] 抑制 MRI 中的运动伪影的一种重要的方法是导航方法 (1), 其直接根据 MR 信号 (导航信号) 测量生理运动, 并且对图像数据采集进行门控, 以与生理运动同步。例如, 对穿过右膈膜的一列组织成像 (2) 的隔膜导航信号已经在高分辨率冠状 MRA 中被成功地用于抑制呼吸运动伪影 (3-5)。近年来已经为心脏 MRI 开发出更直接测量心脏运动的导航信号。心脏脂肪导航信号 (6) 利用心外脂肪的空间谱激发来跟踪心脏运动。基于 k 空间中心信号变化的自门控的概念已经被作为替代 ECG 门控的一种“无线”方案 (7、8), 并且最近已利用成像投影的小的子集 (9) 或者每个 TR 内的 k 空间中心的附加采样 (10、11) 针对呼吸门控来执行。这些新的导航信号可能比追踪尖锐隔膜边缘的隔膜导航信号具有更复杂的信号表现。对于更新的导航信号, 可能要求进行处理从而为心脏 MRI 应用滤出噪声并分离心动分量和呼吸分量。

[1176] 对于基于 k 空间中心的自门控, k 空间中心信号与切片位置、方向、厚度和视场, 以及与所激励的图像容积内的局部和全局的生理运动具有非常复杂的相关性。为了针对运动门控提取出正确的运动参数, 要求对这种 k 空间中心信号进行滤波。大多目前的利用心脏和 / 或呼吸自门控的心脏 MRI 方法是回溯式技术, 其要求重复多次采集并离线地对整个过扫描得到的数据集进行拣选。使用频率滤波器处理自门控信号, 这些滤波器本身由于其组延时而执行较慢, 不适于实时处理 (12)。另外, 过扫描不能保证中心 k 空间行上不发生大的位置跳变。实时的或有前景的门控可以完全消除 k 空间中心的这些跳变, 并且在运动抑制方面比回溯式门控更为有效 (13)。因此, 希望实现实时的导航门控和相应的对导航数据的快速实时处理方法。

[1177] 对于实时导航应用, 已经针对从导航信号中直接提取运动参数讨论了与从原始数据提取运动的计算开销相关的问题以及与数据传输相关的系统延迟 (14-16)。据发明人所知, 在 MRI 中对导航数据进行实时滤波还没有被公开过。在这里的研究中提出了为降低噪声、以及为分离从脂肪导航回波和 k 空间中心数据获得的运动波形中的心动分量和呼吸分量的实时卡尔曼滤波。这里的着眼点为心脏 MRI 应用, 与呼吸频率和心动频率 (如具有 k 空间中心采样的 CINE 序列, 其中运动采样是连续的) 相比, 其能够以高速率提供运动信息。卡尔曼滤波假设存在隐含的数据动态结构, 并且已经被应用在很多领域中, 包括航天工程、导航、机器人技术和最优控制理论 (17-19)。这里将用两个初步的实施方式来说明用卡尔曼滤波对运动波形进行实时滤波的可行性, 这两种实施方式的初步结果分别来自离线处理的体内数据仿真和体内实时自门控 CINE 序列的仿真。

[1178] A. 理论

[1179] 损害了直接从导航回波提取的运动参数的噪声通常具有高斯分布。在大多数情况下, 运动波形是近似地由先前的导航数据点、其他测量值以及对正常生理运动的先验知识而获知的。希望利用导航测量和运动波形的知识最优地估计出位置的当前值 (运动状态)。这种优化是一个贝叶斯统计问题, 而其对状态估计的结果被称为卡尔曼滤波 (20-23)。这里概括了卡尔曼滤波在 MR 导航处理应用中的基本概念。

[1180] 令 $(z_k)_{k=1\dots N}$ 为带有噪声的 m 维测量值。这些数据样本中的每一个 z_k 被当作 n 维向量 x_k 的带有噪声的测量结果, 该向量包含在时刻 k 时关于该系统的所有信息:

$$[1181] \quad z_k = H_k x_k + v_k \quad (v_k \sim N(0, R_k)) \quad (\text{方程 6-1})$$

[1182] H_k 是 $m \times n$ 矩阵, 被称为测量值矩阵, 而 v_k 是 m 维高斯随机向量, 其表征测量噪声。其具有零均值以及 $m \times m$ 协方差矩阵 $R_k = E[(v_k - E[v_k])(v_k - E[v_k])^T] = E[v_k v_k^T]$ 。另外, 还假设所述隐含的动态系统状态从时刻 $k-1$ 到 k 的演进通过一个简单的线性变换来建模, 其具有针对模型误差的噪声项:

[1183] $x_k = A_k x_{k-1} + w_k (w_k \sim N(0, Q_k))$ (方程 6-2)

[1184] A_k 是对系统演进进行建模的 $n \times n$ 状态变换矩阵, w_k 是表征状态变换模型和实际系统演进之间的差异的 n 维高斯随机向量。其具有零均值和 $n \times n$ 协方差矩阵 Q_k 。假设所有随机向量都是独立的:

[1185] $E[v_k v_\ell^T] = 0, E[w_k w_\ell^T] = 0, E[v_m v_n^T] = 0, E[x_m x_n^T] = 0$, 且 $E[x_m v_n^T] = 0$

[1186] (方程 6-3)

[1187] 对于所有的 m, n 以及所有的 k, l , 均有 $k \neq l$ 。对于导航应用来说, 测量值协方差矩阵 R_k 可以被看作是在时刻 k 时的测量值中的噪声, 其随 MR 信号的 SNR 而降低。类似地, 模型协方差矩阵 Q_k 随 MR 信号时间变化过程的时间建模的精度而降低。

[1188] 一个简单的例子是恒速状态空间模型 (CV), 其稍后将被本文用到。该模型通过指定其位置 X_k 和速度 V_k 描述了一个简单的一维运动。在这里和后面, 术语“位置”和“速度”用于表示导航信号及其变化速率。该状态空间模型通过下式给出:

$$[1189] \text{CV 模型} \begin{cases} \mathbf{x}_k = \begin{pmatrix} X_k \\ V_k \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & \Delta t \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \mathbf{x}_{k-1} + \mathbf{w}_k, \text{ 其中 } \begin{cases} \mathbf{w}_k \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{Q}_k) \\ \mathbf{v}_k \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{R}_k) \end{cases} \\ \mathbf{z}_k = (1 \ 0) \mathbf{x}_k + \mathbf{v}_k \end{cases}$$

[1190] (方程 6-4) 前一等式仅仅是针对恒定速度运动的方程 (假设 Δt 很小), 而后一等式简单地表明只测量位置 X_k 。第二个例子是周期运动状态空间模型 (PM), 描述了频率为 ω 的周期运动:

$$[1191] \text{PM}(\omega) \text{ 模型} \begin{cases} \mathbf{x}_k = \begin{pmatrix} X_k \\ V_k \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & \Delta t \\ -\omega^2 \Delta t & 1 \end{pmatrix} \mathbf{x}_{k-1} + \mathbf{w}_k, \text{ 其中 } \begin{cases} \mathbf{w}_k \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{Q}_k) \\ \mathbf{v}_k \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{R}_k) \end{cases} \\ \mathbf{z}_k = (1 \ 0) \mathbf{x}_k + \mathbf{v}_k \end{cases}$$

[1192] (方程 6-5) 关于这些模型的更多的细节请参见附件 A。

[1193] 在卡尔曼滤波中, 基于假设的系统模型以及模型误差和测量噪声的统计数据, 根据测得的数据自适应地对状态向量 x_k 进行递归估计。这些估计值用 \hat{x}_k^+ 来表示。另外, 协方差矩阵被定义为 $\hat{P}_k^+ = E[(x_k - \hat{x}_k^+) (x_k - \hat{x}_k^+)^T]$, 并作为估计值 x_k 的不确定性的量度。假设对于第一数据点, 初始估计为 \hat{x}_1^+ 和 \hat{P}_1^+ 。对于每一后续数据测量值 z_k , 卡尔曼滤波执行下面两个步骤:

[1194] 模型预测

[1195] 仅利用时刻 $k-1$ 时的估计值和状态空间模型, 针对状态向量和协方差矩阵预测下述值:

- [1196] $\hat{\mathbf{x}}_k^- = \mathbf{A}_k \hat{\mathbf{x}}_{k-1}^+$
 $\hat{\mathbf{P}}_k^- = \mathbf{A}_k \hat{\mathbf{P}}_{k-1}^+ \mathbf{A}_k^T + \mathbf{Q}_k$ (方程 6-6)
- [1197] 模型预测和测量数据的优化组合
- [1198] 利用当前的测量值 z_k 和测量模型, 对所述预测进行修正:
- [1199] $\hat{\mathbf{x}}_k^+ = \hat{\mathbf{x}}_k^- + \mathbf{K}_k (\mathbf{z}_k - \mathbf{H}_k \hat{\mathbf{x}}_k^-)$ (方程 6-7)
 $\hat{\mathbf{P}}_k^+ = (\mathbf{I} - \mathbf{K}_k \mathbf{H}_k) \hat{\mathbf{P}}_k^-$
- [1200] 其中 K_k 为卡尔曼增益, 定义为:
- [1201] $\mathbf{K}_k = \hat{\mathbf{P}}_k^- \mathbf{H}_k^T (\mathbf{H}_k \hat{\mathbf{P}}_k^- \mathbf{H}_k^T + \mathbf{R}_k)^{-1}$ (方程 6-8)
- [1202] 在附件 B 中可以找到严格的定义和推导。然后可以通过把测量值矩阵 H_k 应用到 (方程 6-7) 中的状态估计, 从而找到滤波后的值。时刻 k 时的滤波后的值在其测量后立刻可以获得 (忽略计算开销) 这一事实使得卡尔曼滤波适合于实时应用。
- [1203] 为了以有意义的方法应用卡尔曼滤波, 系统模型应当大致地描述测得的数据的时间演进, Q 和 R 的选择应当相应地反映出系统模型误差和测量噪声。例如, 恒速模型 (CV) 中噪声 w_k 的足够大的协方差 Q_k 能合理地描述缓慢变化的速度。对于非常大的 R_k , (方程 6-8) 中的卡尔曼增益变得非常小, 使得 (方程 6-7) 中的校正后的值 $\hat{\mathbf{x}}_k^+$ 与预测值 $\hat{\mathbf{x}}_k^-$ 之间差异很小, 得到由状态演进方程给出的滤波输出并忽略测量输入。通过 (方程 6-8) 和 (方程 6-7), 值为零的 R_k 导致 $H_k K_k = I$ 且 $H_k \hat{\mathbf{x}}_k^+ = z_k$, 所得到的滤波输出等于在无滤情况下的输入。可以利用蒙特卡罗模拟对 Q_k 和 R_k 进行经验估计。在本文中, Q_k 和 R_k 被取为常数 (与 k 无关), 并通过分析针对有代表性的 (训练) 数据、作为 Q_k 和 R_k 的函数所执行的特定卡尔曼滤波的性能, 获得最优的值。实际过程在下一节中进行描述。最后, 第一数据点的初始估计 $\hat{\mathbf{x}}_1^+$ 和 $\hat{\mathbf{P}}_1^+$ 一般来说不是那么重要。通常, 卡尔曼滤波在趋近稳态时表现出瞬时相位。对于固定的测量值和处理噪声协方差矩阵, 卡尔曼滤波增益 K_k 和估计值协方差 $\hat{\mathbf{P}}_k^+$ 都收敛至稳态值 (22)。
- [1204] 这里使用了两个状态空间模型。第一个是由 (方程 6-4) 给出的恒速模型 (CM)。第二个模型用于描述由叠加在一个“较慢”周期运动上的“快速”周期运动构成的波形。这种频率为 $\omega_{f,k}$ 和 $\omega_{s,k}$ 的双周期运动状态空间模型为:
- [1205] DPM($\omega_{f,k}, \omega_{s,k}$) 模型:

$$\begin{aligned}
 [1206] \quad & \left\{ \begin{array}{l} \mathbf{x}_k = \begin{pmatrix} X_{f,k} \\ V_{f,k} \\ X_{s,k} \\ V_{s,k} \\ C_k \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & \Delta t & 0 & 0 & 0 \\ -\omega_{f,k}^2 \Delta t & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \Delta t & 0 \\ 0 & 0 & -\omega_{s,k}^2 \Delta t & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \mathbf{x}_{k-1} + \mathbf{w}_k \\ \mathbf{z}_k = (1 \ 0 \ 1 \ 0 \ 1) \mathbf{x}_k + \mathbf{v}_k \end{array} \right. \quad \text{with } \begin{cases} \mathbf{w}_k \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{Q}_k) \\ \mathbf{v}_k \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{R}_k) \end{cases}
 \end{aligned}$$

[1207] (方程 6-9)

[1208] 针对中心不位于零点处的运动,这个模型把数据分解成快速周期运动(频率 $\omega_{f,k}$)、慢速周期运动(频率 $\omega_{s,k}$)和恒定位置(C_k)。对于这里的应用,快速分量用心脏运动来识别,呼吸波形是其他两个分量的和。由于卡尔曼滤波测量是对把所有三个分量加到一起的实际过程进行建模,采用了减掉所估计出的当前心脏运动的“替代测量值”:

[1209] $\hat{\mathbf{z}}_k = (0 \ 0 \ 1 \ 0 \ 1) \hat{\mathbf{x}}_k^+ \quad$ (方程 6-10)

[1210] B. 材料和方法

[1211] 1. 模拟

[1212] 以 200Hz 的采样频率数值化地生成十秒钟频率为 0.2Hz 的正弦波——其模拟每分钟呼吸 12 次的呼吸频率,然后加入高斯噪声。用上面所介绍的恒速状态空间模型以卡尔曼滤波对所述数据进行滤波。取带有噪声的波形中的连续采样之间的差值的一半方差来对测量噪声协方差 R 进行初始估计。模型协方差矩阵 Q 被取作具有相同的元素 $Q_{11} = Q_{22}$ 的对角矩阵。矩阵元素被选为使得滤波后的数据和原始正弦波之间的均方根误差(RMSE) 最小。两个波形 x 和 y (长度为 N) 之间的均方根误差被定义为 $\sqrt{\frac{1}{N} \sum_i (x_i - y_i)^2}$ 。对于给定的噪声标准差,所有计算被重复十次,并计算平均 RMSE。然后对噪声标准差的范围($R = 0.001, 0.01, \dots, 1000$) 执行整个过程。通过在 Q 上对不同于初始选择的 R 值范围重复进行优化,对选择测量噪声协方差的影响进行研究。

[1213] 利用周期运动卡尔曼滤波对上述加入了高斯噪声的十秒正弦波进行滤波。这里保持测量噪声协方差不变,通过使滤波后的数据与原始波形之间的 RMSE 最小化,再次找到状态噪声协方差的最优值。在这个例子中,由于数据被数值化地模拟,准确地知道了周期运动卡尔曼滤波所需的频率。为了当模型与波形不匹配时研究这种滤波的性能,生成了五个附加波形。在第一个中,由通过函数 $t \mapsto 2 \sin^4(\pi f t) - 1$, $f = 0.2\text{Hz}$ 所给出的“修正后的正弦波”替代该正弦波,其产生了“更平的”谷和“更尖的”峰,与某些受试者的呼吸模式相似。在第二个中,所述正弦波的频率随时间在 0.2Hz 到 0.3Hz 的范围内线性增加(“啁啾(chirp)”正弦波)。在第三个中,所述正弦波在波形的中间使其频率突然由 0.2Hz 变到 0.3Hz。在第四个中,所述正弦波的幅值突然减半,而在最后一个中,幅值线性减少到其原始值的 20%。对于所有这些波形,以不变的状态空间模型应用卡尔曼滤波(整个波形的频率为 0.2Hz)。

[1214] 生成十秒数值波形,作为频率为 1.2Hz、幅值为 0.2 的正弦波和频率为 0.2Hz、幅值为 1.0 的正弦波的重叠——其模拟每分钟 72 次的心率和每分钟 12 次呼吸的呼吸频率。为卡尔曼滤波使用了双周期运动模型,其采用同样的频率。模型的协方差矩阵 Q 再次被取为对角矩阵,其对角元素为 [1, 1, 0.01, 0.01, 0.0001]。这里通过获得测量值协方差 R 的最优值,使相对于无噪声波形的 RMSE 最小。在这个例子中双周期运动卡尔曼滤波器所需的频率也是确切已知的。为了研究当模型和波形不匹配时这种滤波的性能,生成五个附加的波形,其较慢的分量与所述单周期运动分析中所采用的五个附加的波形相同。对于每一个例子,利用具有贯穿整个波形的固定状态频率 $\omega_{f,k} = 1.2\text{Hz}$ 和 $\omega_{s,k} = 0.2\text{Hz}$ 的双周期运动卡尔曼滤波对这些波形进行滤波。

[1215] 以一个采样频率范围 (25Hz 到 200Hz, 对应于 40ms 到 5ms 的采样时间) 对单和双周期运动模型重复这些模拟,其他参数均相同。通过原呼吸波形和滤波器输出之间的 RMSE 衡量卡尔曼滤波的性能。

[1216] 2. 实验 I

[1217] (a) MRI 扫描

[1218] 用八单元心脏线圈,通过 GE Excite 扫描仪 (General Electric, Waukesha, WI) 对五名健康的志愿者进行心脏 MRI 扫描。在 60 秒内连续获取刺激心外脂肪的心脏脂肪导航回波,以追踪心脏运动 (6)。每个心脏脂肪导航信号由 3 个二项式加权的笔形波束刺激构成,以实现对波谱和空间都具有选择性的刺激 (24-26)。选择柱状刺激容积 (直径 9cm) 包容整个心脏。刺激后在上下方向上得到的读数为 13cm。对于心脏导航信号,刺激和采集的总时间为 15ms。采用呼吸风箱来同时记录呼吸位置。对于每一次扫描,每 25ms 保存一次瞬时心率 (由采用向量 ECG 门控的扫描仪导出) 和呼吸频率 (由所述呼吸风箱导出)。用与心脏脂肪导航回波交织间隔的规则隔膜导航回波 (3-5, 27) 重复该扫描。隔膜导航信号由半径为 3cm 的、穿过右偏侧膈膜 (2) 的单个笔形波束刺激构成,随后是上下方向上的 13cm 读数 (总时间为 14ms)。用与标准单平衡稳态自由旋进 (SSFP) 读数 (TR 为 6ms, 倾角为 60°, 60kHz rBW) 交织间隔的心脏脂肪导航回波执行第三次扫描。SSFP 序列刺激心室中间的 8mm 心脏短轴平面。当所有磁化被完全重聚焦后,在每一 SSFP TR 结束时进行额外的读取,以针对每个 TR 记录一次 k 空间中心信号 (10, 28)。

[1219] (i) 运动提取

[1220] 对于隔膜导航,采用了追踪肝 - 空气界面周围的窗口的标准最小二乘最小化算法来计算隔膜位移波形 (14)。对于心脏脂肪导航波形,不能得到这么清晰的解剖学界面。但可以辩明出一些运动模式。因此,在均匀散布在轮廓上的不同像素位置处的多个窗口上执行相同的最小二乘算法。从 k 空间中心读出保留了一个复数据样本,并为进一步分析构建了三个独立的波形——实部、虚部和绝对值。对每个线圈重复这些波形的提取——脂肪导航和 k 空间中心。

[1221] (ii) 数据滤波

[1222] 对于每个由脂肪导航信号导出的运动波形,利用恒速卡尔曼滤波执行滤波。这里也可以应用单周期运动模型,但初步测试表明卡尔曼滤波在对这些运动波形进行平滑时已经很成功。另外,由于在每一采样点处不要求瞬时呼吸频率,该方案在构建时更为简单。对于每个 k 空间中心波形则采用了双周期运动卡尔曼滤波。这样做是因为在可以获取 k 空间

中心的较高的采样率下(每TR一次),心跳诱发的信号变化持续了较大的采样数。在这种情况下,双周期运动模型使得卡尔曼滤波的性能更好。状态模型频率被设置为瞬时心率 $\omega_{f,k}$ 和呼吸频率 $\omega_{s,k}$,因为其在每个时间步骤 k 处由扫描仪给出。以分别和模拟的单正弦波和双正弦波中相同的方式,利用被当作“训练数据”的前一半数据完成最优模型和测量值协方差的选择。在这个例子中,参考波形(根据其计算出 RMSE)被作为对所述训练数据进行低通滤波(截止频率为 1Hz)的结果。对所有线圈,所有实部、虚部及绝对值(k 空间中心),以及在该轮廓(脂肪导航信号)上的所有最小二乘窗口重复执行该操作。选择与所述呼吸风箱波形具有最高平方线性相关性(r^2)的波形,或者,在能够获得的情况下,选择同时获取的隔膜位移波形。

[1223] 3. 实验 II

[1224] (a) MRI 扫描

[1225] 开发出了自由呼吸 SSFP 影像序列的初步实施方式,其利用 k 空间中心信号进行有前景的数据采集门控。对另外五名健康的志愿者运行该序列。扫描参数为 TR/TE = 3.5ms/1.6ms,采集矩阵为 128×128 ,读取带宽为 $\pm 62\text{kHz}$,倾角为 50° ,8 通道心脏线圈,每个区段八个视图,30 个心动时相,向量 ECG 门控,以及用于监视呼吸运动的呼吸风箱。在扫描仪的内部实时操作系统上运行的门控程序控制每个 TR 内的附加 k 空间中心采集,提取运动(参照下述),并通过脉冲序列控制数据采集。k 空间中心信号仅被用于呼吸自门控。用通过自动窗口选择(或 PAWS)门控算法(29)排序的修正后的相位来控制数据采集,以仅对于呼吸门控窗口选择进行优化。为了满足对减少振铃伪像所必需的平滑视图排序约束(30),在门控窗口内没有执行相位编码排序。只对外部相位编码(k 空间的中间的一半外部)进行相邻心动时相间的视图共享,以提高扫描效率。利用独立的校准扫描,确定了把 k 空间信号转换为明显位移所需的缩放因子,在该校准扫描中隔膜导航和单次 TR SSFP 采集是交错进行的(导航参数与前一节中相同,扫描持续时间为 30 秒)。这种校准扫描还针对 k 空间中心信号确定了哪些线圈和复信号中的哪些部分(实部、虚部或幅值)提供了与隔膜运动的最佳关联。利用双周期运动模型对这个明显的位移执行卡尔曼滤波。利用扫描仪提供的心率(向量 ECG 门控)和呼吸频率(围绕在腹部周围的风箱),在整个扫描过程中连续地更新“快”和“慢”频率。与前一节的数据分析相似,利用第二次校正扫描(30 秒)选择卡尔曼滤波参数 Q 和 R 的最佳值,在第二次校正扫描中只运行了 SSFP TR。每一区段(每个区段由八个视图构成)的采集有前瞻性地通过软件单独门控(参见图 69)。从区段 n 的最后一个 TR 内的 k 空间中心采样测得的位移被用于对区段 n+2 的采集进行门控,相当于 28ms 的滞后。用分别对应于 2mm 明显位移的两个帧长(bin)进行重建,产生 4mm 的门控窗口。采集单个短轴中间心室切片,其切片厚度为 8mm,视场为 30cm。在没有呼吸自门控但其他成像参数相同的情况下重复两次扫描:一次屏气,另一次没有屏气,以供参考。

[1226] (b) 图像分析

[1227] 呼吸自门控影像图像、屏气图像以及自由呼吸无呼吸自门控图像是盲的。选择一个收缩结束期和一个舒张结束期,并根据图像质量对这二者进行评分(0 = 无法诊断,1 = 差,2 = 合理,3 = 好,以及 4 = 优异)。采用了双拖尾成对 t- 检验来比较这三种采集方法的平均得分。低于 0.05 的 p 值被认为具有显著性。

[1228] C. 结果

[1229] 1. 模拟

[1230] 图 70 示出了采用恒速模型的卡尔曼滤波的结果。对于噪声标准差 $\sigma = 0.1$, 卡尔曼滤波的滤波器输出和原始无噪声正弦波之间的 RMSE 为 0.027(图 70A)。图 71A 示出了为状态空间中的协方差矩阵和卡尔曼滤波的测量模型寻找最佳值的过程。测量噪声协方差 R 约为 0.009(与高斯偏差相比 $\sigma^2 = 0.01$)。对模型噪声协方差矩阵 Q 的不同值执行卡尔曼滤波。实际上该矩阵为具有相同元素的对角矩阵, 这样就留下了一个自由变量。对于每个滤波器输出, 计算出相对于原始正弦波的均方根误差。在最小 RMSE 处, 在噪声消除和平滑之间找到平衡(图 70A 以及图 71A 中的点 a)。在以上计算中利用了这个 Q 值。当 Q 过大时, 滤波器输出密切地跟随带有噪声的输入(图 70B 和图 71B 中的点 b)。对于较小的 Q, 滤波器平滑得更多, 并且在比较中不那么信任测量值(图 70C 和图 71C 中的点 c)。另外, 对于测量噪声协方差值 R 的一个范围重复执行这一最小化操作(图 71A)。这些曲线非常近似, 表明最小 RMSE 粗略地仅取决于表示最佳 Q_{11} 和 R 的比值, 正如由图 71B 所示出的。在所述模拟中, RMSE 和 SNR(定义为 $1/\sigma$) 之间的关系如图 71C 所示的未经滤波的带有噪声的波形和经过卡尔曼滤波的波形。在这种情况下, 和未经滤波的波形相比, 卡尔曼滤波大致降低了三倍的 RMSE。

[1231] 图 72 和图 73 示出了采用周期运动模型的卡尔曼滤波的结果。对于噪声标准差 $\sigma = 0.1$, 当模型频率与正弦波频率准确地匹配时, 滤波器输出与原始无噪声正弦波之间的 RMSE 很小, 为 0.004(图 71A)。由于这种准确的匹配, 模型噪声协方差可能变得很小。当基础的周期性波形不再完美地通过该模型描述时, 情况就不再是这样了。对于经修正的正弦波, 卡尔曼滤波把 RMSE 降低至 0.029(图 71B), 对于线性调频(chirp)降低至 0.034(图 71C), 对于偏离模型频率的频率突然跳变降低至 0.026(图 73A), 对于幅值的突然跳变降低至 0.20(图 73B), 而对于幅值的线性下降则降低至 0.19(图 73C)。

[1232] 图 74A 示出了添加了高斯噪声(标准差 $\sigma = 0.1$)的双周期运动的结果。由于在这个实验中高频分量(1.2Hz)的幅值远远超出高于呼吸频率的其他频率, 有限脉冲响应滤波器必须具有大的滤波器阶数, 使得该频率能够被放在截止频带内。这里采用了通带为 [0.25Hz, 0.75Hz] 的 800 阶 FIR 滤波器, 其相对于原始的 0.2Hz 正弦波实现了 0.034 的 RMSE。因此群延迟高达 400 个采样或 2 秒。卡尔曼滤波器相对于原始无噪声正弦波能够获得 RMSE 为 0.035 的低频分量, 而不会有响应延迟(除了在初始过渡阶段以外)。应当注意的是, 这里以及所有后面的例子中的 RMSE 仅仅是利用波形的后半部分计算出的, 以避免卡尔曼滤波过程的过渡阶段。另外, 为了不考虑时间滞后问题来比较滤波性能, 通过移回所述群延迟计算出低通滤波器输出的 RMSE。然而, 在图中没有应用这样的延迟来对比这两个滤波器的临时输出。对于所有波形均保持初始估计的状态向量和协方差矩阵恒定。当这些估计不合适时, 卡尔曼滤波器在协方差矩阵估计以及卡尔曼增益矩阵收敛至其稳态值之前花费的时间少于两秒。图 74 和图 75 中的其他图示表明了在任何时刻基础模型均不能再精确描述波形的情况下双周期运动卡尔曼滤波器的性能。在图 74b 中, 低频分量是经修正后的 0.2Hz 正弦波, 并以 0.044 的 RMSE 将其滤出, 对高频周期运动和高斯噪声都进行抑制。在图 74c 中, 低频分量随时间逐渐提高, 并发现通过卡尔曼滤波使其 RMSE 稍稍增大, 为 0.05。在图 75a 中, 当这个分量的频率由 0.2Hz 突然变到 0.3Hz 时($t = 5s$), 卡尔曼滤波器输出相对于原始无噪声低频分量的 RMSE 为 0.048。对幅值随时间变化的波形进行卡尔曼滤波, 对

幅值的突然降低得到 0.04 的 RMSE(图 75b),对于幅值的逐渐降低产生 0.038 的 RMSE(图 75c)。图 74 和图 75 中的涉及卡尔曼滤波输出的所有 RMSE 均没有通过移位来计算。

[1233] 图 76 在所有波形类型以及对于单和双周期运动卡尔曼滤波器的情况下,对卡尔曼滤波器输出与原始(带有噪声的)模拟呼吸运动波形的 RMSE 进行了比较,其作为采样频率的函数。在一个宽的采样频率范围内,卡尔曼滤波器近似地恢复了慢周期分量,较高的采样频率提供了最好的性能。

[1234] 2. 实验

[1235] 图 77A 示出了对从所述健康受试者中之一采集的脂肪导航位移波形执行恒速卡尔曼滤波的性能。可以看到从所述数据中去除了噪声。与同时获取的隔膜导航波形的平方线性相关性为 0.96。未经滤波的波形的相应平方线性相关性为 0.91。对于所有五名受试者,滤波后的平方线性相关性为 0.92 ± 0.05 。

[1236] 图 77B 示出了 k 空间中心数据(在这个具体例子中为实部)的双周期运动卡尔曼滤波。图顶部所示的由扫描仪在采集过程中记录的 ECG 触发信号与通过卡尔曼滤波处理取回的高频分量很好地相关。可以看到,从原始数据中去除了由心脏运动引起的噪声和尖峰,从而产生了更为平滑的波形,该波形与通过交织的导航回波产生的隔膜位移波形的平方线性相关性为 0.92,而未经滤波的波形只有 0.48。与隔膜导航信号的相关性的显著增加表明卡尔曼滤波器输出代表了 k 空间中心信号中的呼吸分量。在所有的受试者中,滤波后的平方线性相关性为 0.91 ± 0.08 。

[1237] 图 78 示出了自门控序列和在一名志愿者中进行的自由呼吸和屏气采集的比较。所示的是一个舒张期和一个收缩期心动时相。对该志愿者的总采集时间为 74 次心跳,对应于 23% 的扫描效率。针对通过扫描仪上的数据采集门控软件执行的每个卡尔曼滤波步骤的计算时间平均为 0.049ms,最小值为 0.046ms,最大值为 0.076ms。对所有的志愿者,收缩期图像的平均质量为 3.6 ± 0.5 ,而屏气扫描($p = 0.17$)为 4 ± 0 ,非门控扫描($p = 0.004$)为 1.4 ± 1.1 。舒张期图像的平均质量为 3.8 ± 0.4 ,而屏气扫描($p = 0.37$)为 4 ± 0 ,非门控扫描($p = 0.0006$)为 1.4 ± 0.5 。

[1238] C. 讨论与结论

[1239] 这里的初步结果说明用卡尔曼滤波实时地从 MRI 数据本身中去除噪声并分离呼吸分量和心跳分量、并用这些信息前瞻性地对数据采集进行门控以抑制运动伪影的可行性。恒速卡尔曼滤波能够滤出脂肪导航回波位移波形中的噪声,其中该波形是通过最小二乘匹配算法获得的。双周期运动卡尔曼滤波能够区分由连续的 SSFP 短轴心脏扫描获得的 k 空间中心数据中的心跳分量和呼吸分量。卡尔曼滤波是用于从带有噪声的测量值中即时地估计系统真实状态的自适应回归滤波算法。这种无延迟的自适应滤波使其非常适合于实时的 MRI 应用,例如前瞻性的呼吸门控。前瞻性的自门控影像 SSFP 序列的初步实施方式说明了这种实时数据滤波在健康志愿者中抑制运动伪影的可行性。

[1240] 在先前的回溯门控方法中,整个波形均可用于后续处理分析。基于线性非时变(LTI)架构,可以针对具体的截止频率和其它所希望的属性设计各种低通滤波器、高通滤波器和带通滤波器。这些滤波器在输入和响应之间存在固有的“群延迟”(12),通常以批处理估计模式运行,因此不适合实时滤波。特别地,区分心率和呼吸频率所需的低截止频率需要高阶滤波器,导致大的计算延迟。对 LTI 框架的一个替代方案是自适应滤波器,其可以被设

计为具有最小的延迟。一种类型的自适应滤波器是递归最小二乘滤波器，其可被用于对ECG信号进行滤波，但其需要知道所希望的输出(31)。另一种类型的自适应滤波器是卡尔曼滤波器，其将信号建模为线性动态系统，并根据前面的时间步骤估计值和当前不完整的带有噪声的测量值对系统的当前状态进行最优估计。和基于LTI架构并以批处理估计模式操作的滤波器技术相反，卡尔曼滤波器不需要观察或估计的历史，使其成为一种理想的实时滤波技术。尽管频率响应可能是传统数字滤波器设计的主要考虑，但卡尔曼滤波器设计的主要考虑是系统模型误差Q和测量噪声R。频率响应特性可以被结合到状态模型中，以把状态矢量分解成所需的频率分量。系统建模需要预先知道系统的动力学特性。在这里的例子中，这种先验信息是导航数据的时间平滑性以及心跳分量和呼吸分量的已知频率。

[1241] 卡尔曼滤波的性能取决于状态空间和测量模型的选择。恒速模型是卡尔曼滤波的一个基本的例子，例如用于在计算机视觉中的跟踪(23)。其描述了平滑变化的运动，并成功地找到运动的总体趋势。双周期运动模型建立了另一个基本的例子：具有已知频率的周期性运动。其被证明对于区分具有不同已知频率的两个叠加的周期性运动是很有用的。建立适当的状态空间和测量模型的一个必不可少的部分是噪声协方差矩阵 R_k 和 Q_k 的选择。模型噪声协方差矩阵 Q_k 被假定为是对角矩阵。在恒速模型中其保持不变。然后，对于 R_k 的各个值，将卡尔曼滤波应用于训练数据集（在本例中为单个数目），并选择产生具有已知或假定的参考波形的最小均方根误差的一个。接着将协方差矩阵的这个组合不加改变地用于实际的数据滤波。在特定技术条件下，如可控性(19,22)，卡尔曼增益和状态向量协方差矩阵估计都收敛至稳态值，确保了卡尔曼滤波器对测得的数据输入的适当且有界的响应。

[1242] 前瞻性的呼吸自门控影像SSFP序列的初步实施方式相应地显示了对k空间中心数据进行实时卡尔曼滤波以探测运动和抑制运动伪影的可行性。为了使SSFP振铃伪影最小化，相位编码中的跳变受到限制。这相应地延长了扫描时间，因为最后剩余的视图要花费不成比例的时间量来完成。在当前的实施方式中，在对SSFP成像的平滑视图排序约束和总的扫描时间之间失去了平衡，使得可能出现一些典型的SSFP伪影。这里没有采用诸如平行成像的优化，但可以提高扫描效率。应当注意的是，这里的技术尤其适用于连续采集数据的应用（与单导航门控的ECG触发的分区采集相反）。它们为运动信息提供了和呼吸频率相比更高的采样率。另外，为了成功地分离呼吸分量和心跳分量，该采样率必须远高于心率。实际上，本文中的仿真结果表明更高的采样率导致了更好的卡尔曼滤波性能。

[1243] 这里的工作对于卡尔曼滤波只考虑了三个相对简单的状态空间模型。所有的测量、演进和协方差矩阵都与时间无关。仅针对人类志愿者数据的双周期运动模型，通过根据扫描仪生理监视器在采集期间获得的瞬时心率和呼吸频率改变所述“快”和“慢”频率，对演进矩阵进行更新。这项工作可被扩展为使得协方差矩阵适配于到来的数据。尽管在这种方法中卡尔曼滤波器能够在采集到数据后立刻对其进行处理，需要利用训练数据的全面分析选择适当的状态模型和协方差矩阵。这些训练数据可以在扫描开始时利用预扫描来获得。双周期运动卡尔曼滤波器依赖于对扫描中每一时间步骤处的瞬时心率和呼吸频率的了解。在本方法中，它们取自扫描仪的ECG和呼吸风箱信号。虽然由扫描仪计算心率和呼吸频率存在延迟（至少一个周期），但其中双周期模型频率保持不变的仿真结果表明，尽管有这些突然变化，卡尔曼滤波性能在该波形的剩余部分仍保持可靠。通过执行附加的滤波处理来分析原始数据或卡尔曼滤波器的输出，可以不再要求有ECG门控和呼吸风箱。这种附加的

处理也可能涉及（不同的）卡尔曼滤波器。这里的分析集中于卡尔曼滤波方法的可行性。
[1244] 总之，卡尔曼滤波方法提供了在数据采集的同时滤出噪声并对连续的导航波形中的心跳分量和呼吸分量进行分离的有效途径，为了与生理运动同步，提供了在线前瞻性数据处理来代替离线的回溯式分析。利用模拟、体内数据以及对健康志愿者的前瞻性的自门控影像 SSFP 采集都证明了这点。

[1245] E. 附件 A

[1246] 在这个附件中详细描述了不同卡尔曼滤波器模型的来源。假设 $X(t)$ 描述一维运动。对于小的时间步骤 Δt ，有：

$$[1247] \quad X(t+\Delta t) = X(t) + \Delta t \frac{dX}{dt}(t) + O(\Delta t^2) \quad (\text{方程 6-11})$$

$$[1248] \quad V(t+\Delta t) = V(t) + \Delta t \frac{dV}{dt}(t) + O(\Delta t^2) \quad (\text{方程 6-12})$$

[1249] 其中 $O(\Delta t^2)$ 表示 Δt 中更高阶的项。当把速度当作不变时，即 $V(t+\Delta t) = V(t)$ ，这些公式得到（方程 6-4）中的状态空间模型。假设通过所述一维波动方程所描述的周期性运动为：

$$[1250] \quad \frac{d^2X}{dt^2}(t) = -\omega^2 X(t) \quad (\text{方程 6-13})$$

[1251] 并忽略 Δt 中更高阶的项，（方程 6-11 和 6-12）变为：

$$[1252] \quad X(t+\Delta t) = X(t) + \Delta t V(t) \text{ 和 } V(t+\Delta t) = -\omega^2 \Delta t X(t) + V(t) \quad (\text{方程 6-14})$$

[1253] 给出了（方程 6-5）中的周期运动模型。双周期运动模型取两个具有不同频率的独立周期运动，它们是在测量状态向量时加入的。总的来说，通常以二阶微分方程表达的运动方程可以被重新表达为一阶微分方程组，其时间积分给出了状态向量的演进（方程 6-8）。

[1254] F. 附件 B

[1255] 卡尔曼滤波器利用条件期望，基于原始的带有噪声的数据 $(z_k)_{k=1\dots N}$ ，对状态空间向量 x_k 进行估计。通过 \hat{x}_k^+ 表示的 x_k 的条件期望给定了直至时间 $k-1$ 的所有测量值，即 $\hat{x}_k^- = E(x_k | z_1, \dots, z_{k-1})$ 。类似地，考虑到直至时间 k 的所有测量值， $\hat{x}_k^+ = E(x_k | z_1, \dots, z_k)$ 是 x_k 的最可能的值。在每一步中，卡尔曼滤波器还计算这些估计值的协方差。它们可以被解释为所估计的状态向量的不确定性。它们用 $P_k^\pm = E[(x_k - \hat{x}_k^\pm)(x_k - \hat{x}_k^\pm)^T]$ 来表示。卡尔曼滤波器对于第一个数据点假设存在初始估计 \hat{x}_1^+ 和 \hat{P}_1^+ 。对于每一时间点 k ，卡尔曼滤波器中的递归过程执行以下两个步骤。

[1256] 给定前一时间点 $k-1$ 的估计 \hat{x}_{k-1}^+ 和 \hat{P}_{k-1}^+ ，利用状态空间演进（方程 6-2）可以对时间 k 处的状态进行初始预测：

$$[1257] \quad \hat{x}_k^- = A_k \hat{x}_{k-1}^+ \quad (\text{方程 6-15})$$

[1258] (1)

[1259] 这个估计的协方差是：

$$\begin{aligned}
 \hat{\mathbf{P}}_k^- &= \mathbf{E}[(\mathbf{x}_k - \hat{\mathbf{x}}_k^-)(\mathbf{x}_k - \hat{\mathbf{x}}_k^-)^T] \\
 [1260] \quad &= \mathbf{E}[(\mathbf{A}_k \mathbf{x}_{k-1} + \mathbf{w}_k - \mathbf{A}_k \hat{\mathbf{x}}_{k-1}^+) (\mathbf{A}_k \mathbf{x}_{k-1} + \mathbf{w}_k - \mathbf{A}_k \hat{\mathbf{x}}_{k-1}^+)^T] \quad (\text{方程 6-16}) \\
 &= \mathbf{A}_k \hat{\mathbf{P}}_{k-1}^+ \mathbf{A}_k^T + \mathbf{Q}_k
 \end{aligned}$$

[1261] 在这个步骤中使用了测量值 z_k , 以利用 (方程 6-1) 中的测量模型来改进这些估计。通过下式表示残差及其协方差矩阵 :

$$\begin{aligned}
 [1262] \quad \mathbf{y}_k &\stackrel{\text{def}}{=} \mathbf{z}_k - \mathbf{H}_k \hat{\mathbf{x}}_k^- \\
 &\stackrel{\text{def}}{=} \mathbf{E}(\mathbf{y}_k \mathbf{y}_k^T) = \mathbf{H}_k \hat{\mathbf{P}}_k^- \mathbf{H}_k^T + \mathbf{R}_k
 \end{aligned} \quad (\text{方程 6-17})$$

[1263] 状态向量 \mathbf{x}_k 的最终估计被定义为 (方程 6-17) 中的预测值和残差的线性组合 :

$$\begin{aligned}
 [1264] \quad \hat{\mathbf{x}}_k^+ &= \hat{\mathbf{x}}_k^- + \mathbf{K}_k \mathbf{y}_k \\
 \hat{\mathbf{P}}_k^+ &= \mathbf{E}[(\mathbf{x}_k - \hat{\mathbf{x}}_k^+)(\mathbf{x}_k - \hat{\mathbf{x}}_k^+)^T] \quad (\text{方程 6-18})
 \end{aligned}$$

[1265] 模型 (用 $\hat{\mathbf{x}}_k^-$ 表示) 和测量 (用残差 \mathbf{y}_k 表示) 之间的加权由所谓的滤波器增益 \mathbf{K}_k 确定。在卡尔曼滤波中, 这一增益在每一步处都被加以调整, 使得下述均方误差最小化 :

$$[1266] \quad \mathbf{K}_k = \arg \min_{\mathbf{K}_k} \mathbf{E}(|\mathbf{x}_k - \hat{\mathbf{x}}_k^+|^2) \quad (\text{方程 6-19})$$

[1267] 相对于两个独立的随机变量状态估计 $\hat{\mathbf{x}}_k^-$ 和测量值 z_k 评价所述期望。由于这两个随机变量都是高斯分布的, 所述均方误差估计也是最大似然估计, 在此意义上 $\hat{\mathbf{x}}_k^+$ 是状态向量的最佳估计。在 Maybeck 撰写的经典教科书中可以找到严格的贝叶斯统计证明 (22)。

[1268] 为了从 (方程 6-19、6-1、6-3 和 6-17) 中的定义推导出对卡尔曼增益的显式表达, 可用下式来评价所述期望值 :

$$\begin{aligned}
 [1269] \quad |\mathbf{x}_k - \hat{\mathbf{x}}_k^+|^2 &= (\mathbf{x}_k - \hat{\mathbf{x}}_k^+)^T (\mathbf{x}_k - \hat{\mathbf{x}}_k^+) \\
 &= (\mathbf{x}_k - \hat{\mathbf{x}}_k^-)^T (\mathbf{x}_k - \hat{\mathbf{x}}_k^-) - \mathbf{y}_k^T \mathbf{K}_k^T (\mathbf{x}_k - \hat{\mathbf{x}}_k^-) - (\mathbf{x}_k - \hat{\mathbf{x}}_k^-)^T \mathbf{K}_k \mathbf{y}_k + \mathbf{y}_k^T \mathbf{K}_k^T \mathbf{K}_k \mathbf{y}_k
 \end{aligned}$$

[1270] (方程 6-20)

$$[1271] \quad \frac{\partial |\mathbf{x}_k - \hat{\mathbf{x}}_k^+|^2}{\partial (\mathbf{K}_k)_{ij}} = -2 \mathbf{y}_j (\mathbf{x}_k - \hat{\mathbf{x}}_k^-)_i + -2 \mathbf{y}_i (\sum_p (\mathbf{K}_k)_{ip} \mathbf{y}_p), \text{ 其中, } \mathbf{y} = \mathbf{H}_k (\mathbf{x}_k - \hat{\mathbf{x}}_k^-) + \mathbf{v}_k$$

[1272] (方程 6-21)

$$[1273] \quad \frac{\partial \mathbf{E}(|\mathbf{x}_k - \hat{\mathbf{x}}_k^+|^2)}{\partial (\mathbf{K}_k)_{ij}} = -2 (\mathbf{H}_k \hat{\mathbf{P}}_k^-)_{ji} + 2 (\mathbf{K}_k \mathbf{S}_k)_{ij} \quad (\text{方程 6-22})$$

[1274] 对于所有 i 和 j , 设这些导数为零, 得到最佳卡尔曼增益的显式表达 :

$$[1275] \quad \mathbf{K}_k = \hat{\mathbf{P}}_k^- \mathbf{H}_k^T \mathbf{S}_k^{-1} \quad (\text{方程 6-23}) \text{ 之后, (方程 6-18) 被简化为 :}$$

$$[1276] \quad \hat{\mathbf{x}}_k^+ = \hat{\mathbf{x}}_k^- - \mathbf{K}_k \mathbf{y}_k$$

$$[1277] \quad \hat{\mathbf{P}}_k^+ = (\mathbf{I} - \mathbf{K}_k \mathbf{H}_k) \hat{\mathbf{P}}_k^- \quad (\text{方程 6-24})$$

[1278] 方程 6-15、6-16 及 6-24 描述了完整的卡尔曼滤波步骤。数据集 $(z_k)_{k=1\dots N}$ 的卡尔曼滤波通过 $(\hat{z}_k = \mathbf{H}_k \hat{\mathbf{x}}_k^+)_{k=1\dots N}$ 来给出。

[1279] 参考书目

[1280]

1. Ehman RL, Felmlee JP. Adaptive technique for high-definition MR imaging of moving structures. Radiology 1989;173(1):255-263.
2. Pauly J, Nishimura, D, Macovski, A. A k-space analysis of small-tip-angle excitation. J Magn Reson 1989;81:43-56.

[1281]

3. Oshinski JN, Hofland L, Mukundan S, Jr., Dixon WT, Parks WJ, Pettigrew RI. Two-dimensional coronary MR angiography without breath holding. *Radiology* 1996;201(3):737-743.
4. Li D, Kaushikar S, Haacke EM, Woodard PK, Dhawale PJ, Kroeker RM, Laub G, Kuginuki Y, Gutierrez FR. Coronary arteries: three-dimensional MR imaging with retrospective respiratory gating. *Radiology* 1996;201(3):857-863.
5. Wang Y, Rossman PJ, Grimm RC, Riederer SJ, Ehman RL. Navigator-echo-based real-time respiratory gating and triggering for reduction of respiration effects in three-dimensional coronary MR angiography. *Radiology* 1996;198(1):55-60.
6. Nguyen TD, Nuval A, Mulukutla S, Wang Y. Direct monitoring of coronary artery motion with cardiac fat navigator echoes. *Magn Reson Med* 2003;50(2):235-241.
7. Spraggins TA. Wireless retrospective gating: application to cine cardiac imaging. *Magn Reson Imaging* 1990;8(6):675-681.
8. Larson AC, White RD, Laub G, McVeigh ER, Li D, Simonetti OP. Self-gated cardiac cine MRI. *Magn Reson Med* 2004;51(1):93-102.
9. Larson AC, Kellman P, Arai A, Hirsch GA, McVeigh E, Li D, Simonetti OP. Preliminary investigation of respiratory self-gating for free-breathing segmented cine MRI. *Magn Reson Med* 2005;53(1):159-168.
10. Brau AC, Brittain JH. Generalized self-navigated motion detection technique: Preliminary investigation in abdominal imaging. *Magn Reson Med* 2006;55(2):263-270.
11. Hiba B, Richard N, Janier M, Croisille P. Cardiac and respiratory double self-gated cine MRI in the mouse at 7 T. *Magn Reson Med* 2006;55(3):506-513.
12. Proakis JG, Manolakis DG. Digital signal processing : principles, algorithms, and applications. Englewood Cliffs, N.J.. Prentice Hall; 1996. xv, 968, [948] p. p.
13. Du YP, McVeigh ER, Bluemke DA, Silber HA, Foo TK. A comparison of

[1282]

- prospective and retrospective respiratory navigator gating in 3D MR coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2001;17(4):287-296.
14. Wang Y, Grimm RC, Felmlee JP, Riederer SJ, Ehman RL. Algorithms for extracting motion information from navigator echoes. *Magn Reson Med* 1996;36(1):117-123.
15. Nguyen TD, Wang Y, Watts R, Mitchell I. k-Space weighted least-squares algorithm for accurate and fast motion extraction from magnetic resonance navigator echoes. *Magn Reson Med* 2001;46(5):1037-1040.
16. Spuentrup E, Manning WJ, Botnar RM, Kissinger KV, Stuber M. Impact of navigator timing on free-breathing submillimeter 3D coronary magnetic resonance angiography. *Magn Reson Med* 2002;47(1):196-201.
17. Smith GL, Schmidt SF, McGee LA. Application of statistical filter theory to the optimal estimation of position and velocity on board a circumlunar vehicle. Moffet Field, CA: NASA Ames Research Center; 1962. 27 p.
18. IEEE Transactions on Automatic Control, Special Issue On Applications of Kalman Filtering. Volume 28, nr 3; 1983.
19. Kailath T. View of 3 Decades of Linear Filtering Theory. *Ieee T Inform Theory* 1974;20(2):146-181.
20. Kalman RE. A New Approach to Linear Filtering and Prediction Problems. *Transactions of the ASME Journal of Basic Engineering* 1960;82(Series D):35-45.
21. Box GEP, Jenkins GM, Reinsel GC. Time series analysis : forecasting and control. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice Hall; 1994. xiii, 598 p. p.
22. Maybeck PS. Stochastic models, estimation and control. New York: Academic Press; 1979.
23. Forsyth D, Ponce J. Computer vision : a modern approach. Upper Saddle River, N.J. ; London: Prentice Hall; 2003. xxv, 693 p. p.
24. Meyer CH, Pauly JM, Macovski A, Nishimura DG. Simultaneous spatial and spectral selective excitation. *Magn Reson Med* 1990;15(2):287-304.

[1283]

25. Schick F, Forster J, Machann J, Huppert P, Claussen CD. Highly selective water and fat imaging applying multislice sequences without sensitivity to B1 field inhomogeneities. *Magn Reson Med* 1997;38(2):269-274.
26. Zur Y. Design of improved spectral-spatial pulses for routine clinical use. *Magn Reson Med* 2000;43(3):410-420.
27. Danias PG, McConnell MV, Khasgiwala VC, Chuang ML, Edelman RR, Manning WJ. Prospective navigator correction of image position for coronary MR angiography. *Radiology* 1997;203(3):733-736.
28. Crowe ME, Larson AC, Zhang Q, Carr J, White RD, Li D, Simonetti OP. Automated rectilinear self-gated cardiac cine imaging. *Magn Reson Med* 2004;52(4):782-788.
29. Jhooti P, Gatehouse PD, Keegan J, Bunce NH, Taylor AM, Firmin DN. Phase ordering with automatic window selection (PAWS): a novel motion-resistant technique for 3D coronary imaging. *Magn Reson Med* 2000;43(3):470-480.
30. Bieri O, Markl M, Scheffler K. Analysis and compensation of eddy currents in balanced SSFP. *Magn Reson Med* 2005;54(1):129-137.
31. Abi-Abdallah D, Drochon A, Robin V, Fokapu O. Cardiac and respiratory MRI gating using combined wavelet sub-band decomposition and adaptive filtering. *Ann Biomed Eng* 2007;35(5):733-743.

[1284] 本文所引用的所有参考资料,包括公开文献、专利申请及专利,通过引用而被并入,就如每一参考文献被单独地特别地指定为其全文通过引用被并入一样。

[1285] 除非明确指出或者被上下文否定,在本发明的描述中(特别是在后附权利要求书中),术语“一”、“一个”以及“所述”和同义语涵盖了单数及复数。除非特别指明,术语“包含”、“具有”、“包括”以及“含有”为开放式术语(即意为“包括但不限于”)。除非特别指明,取值范围的列举仅作为个别地指示该范围内的每个单一值的便捷方法,并且每一个单独的值都被并入说明书中,就如其被在此单独引用一样。除非特别指明,或者与上下文相矛盾,本申请的任何方法可以任何适当的顺序进行。本申请中任意实施例的使用或示例性语言(如“例如”)仅为了更好地说明本发明,而非限制本发明的范围,除非在权利要求书中记载。本说明书中的任何语言不应被解释为表明任何没有在权利要求书中记载的要素对本发明是必不可少的。

[1286] 本申请描述了优选的实施例,包括发明人所知的实施本发明的最佳实施例。在阅读前面的描述后,这些优选实施例的改动对于本领域一般技术人员而言是很清楚的。发明

人期望本领域技术人员适当地使用这些改动，并且发明人希望以本申请所详细描述的实施例之外的方式来实施本发明。相应地，本发明包括法律所允许的所有改动以及权利要求书中记载的客体的等同物。另外，除非特别指出或者与上下文相矛盾，以上描述的要素在任何可能的改动中的任意组合均被本发明所覆盖。

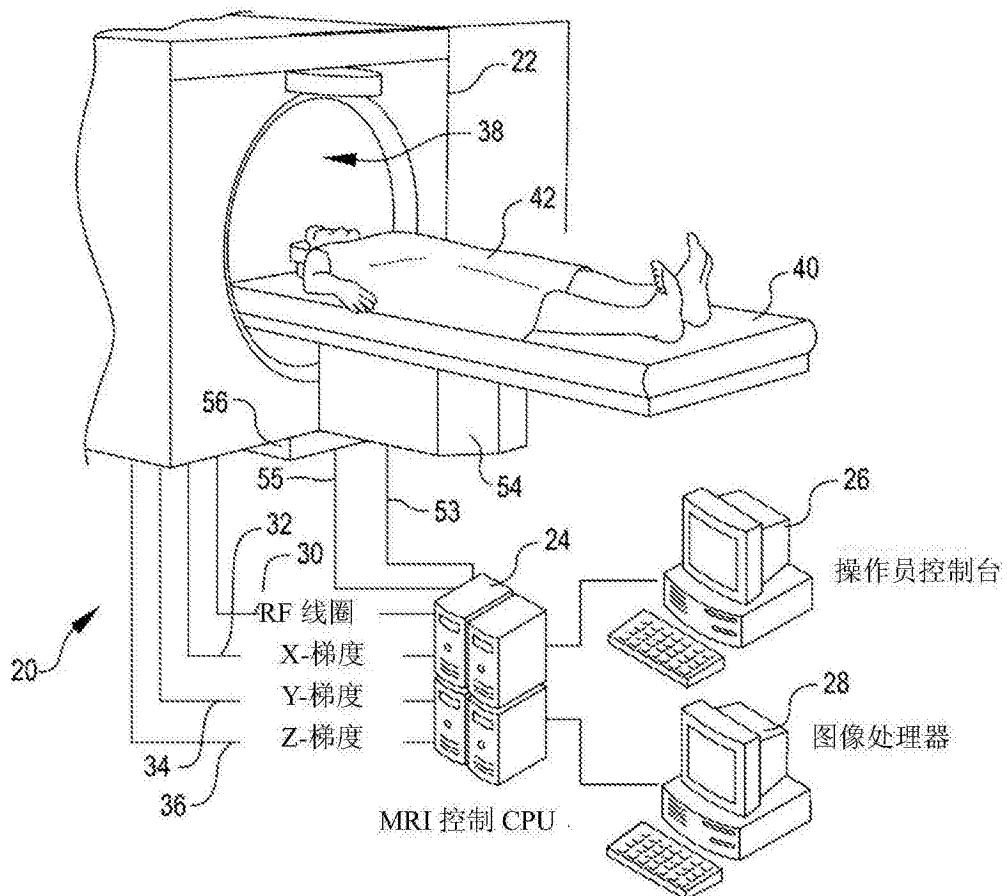


图 1

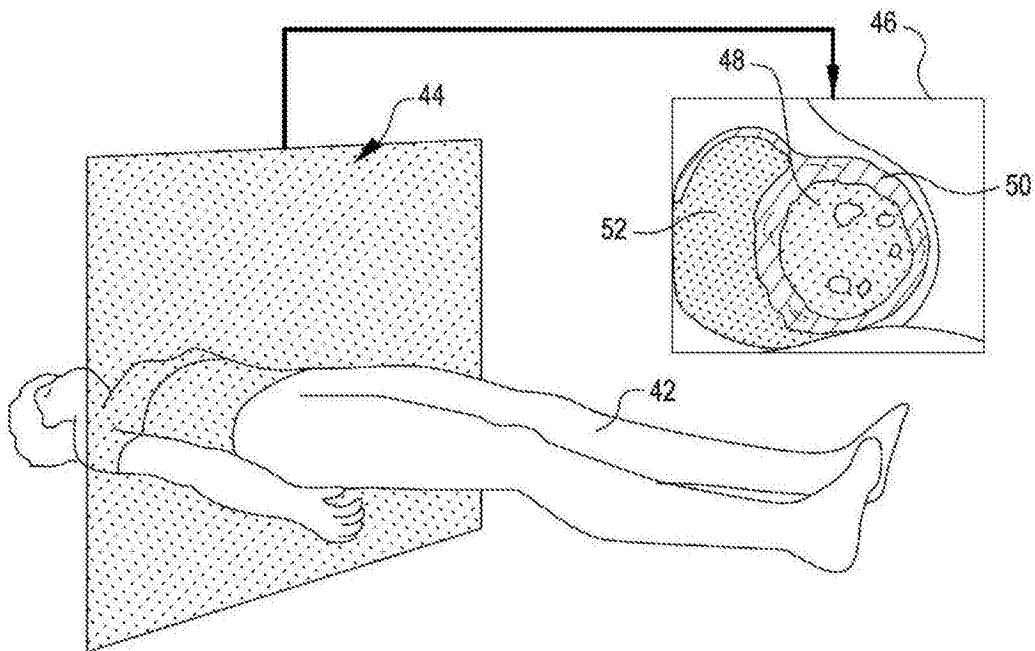


图 2

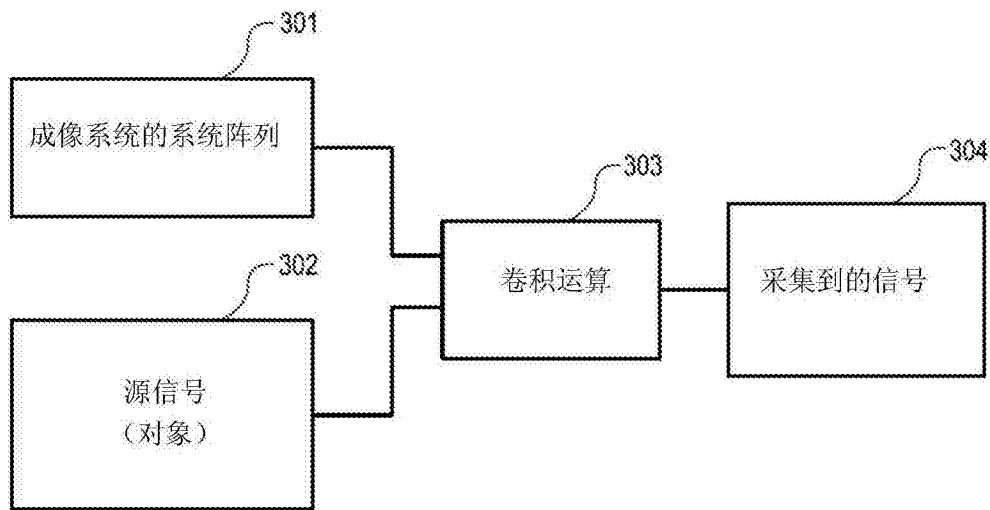


图 3

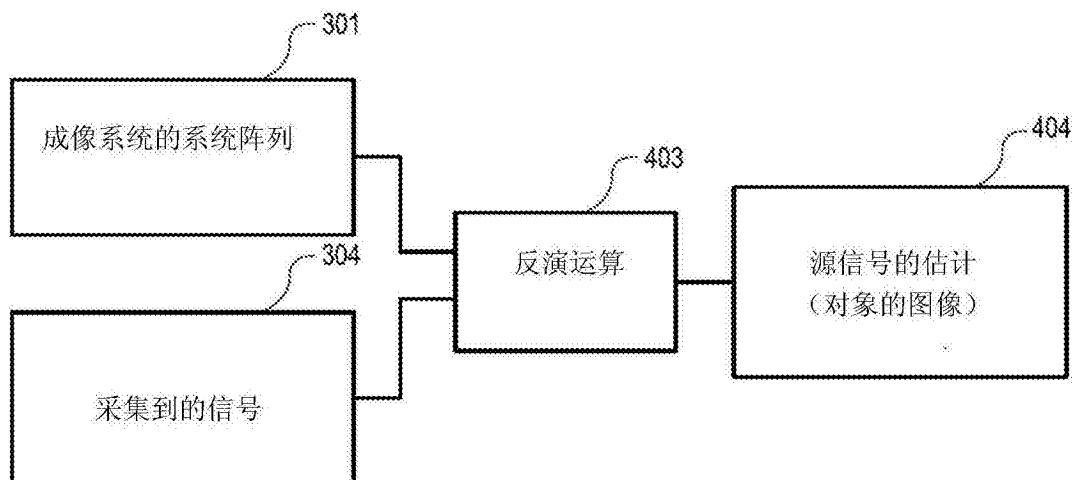


图 4

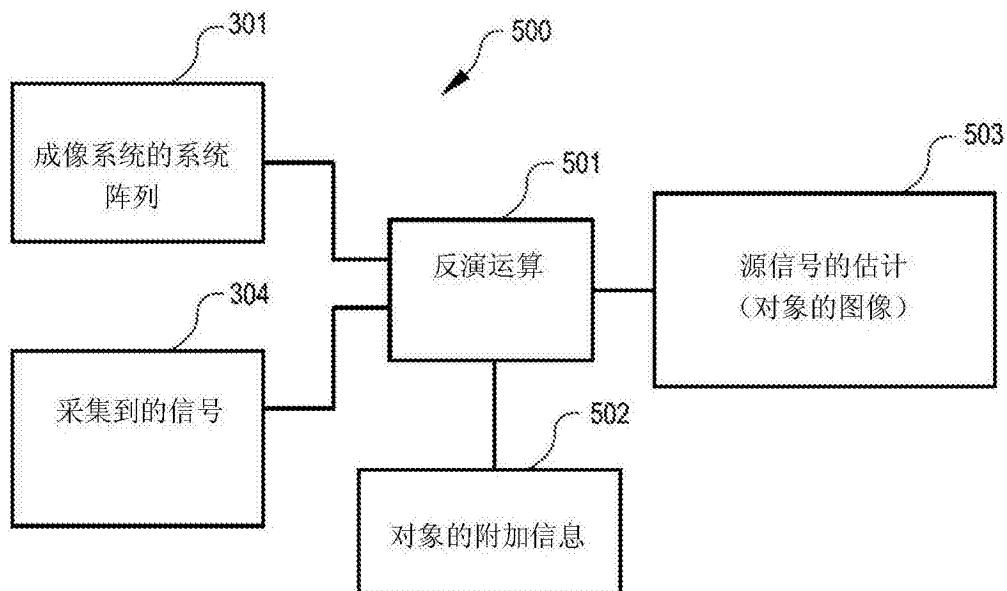


图 5

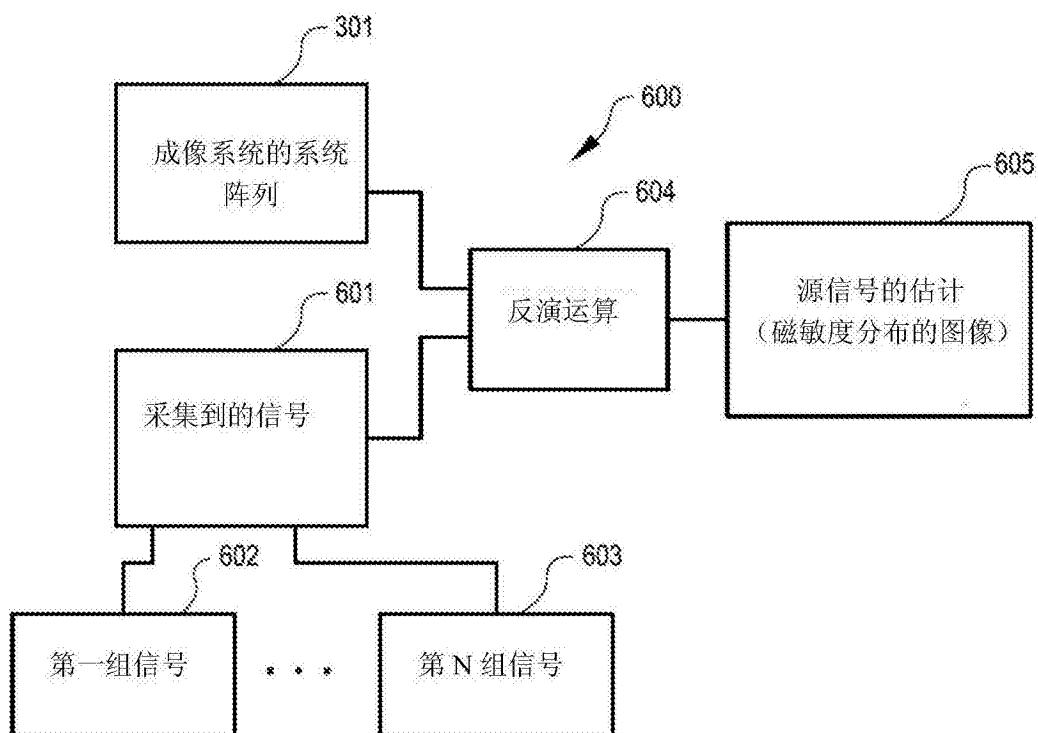


图 6

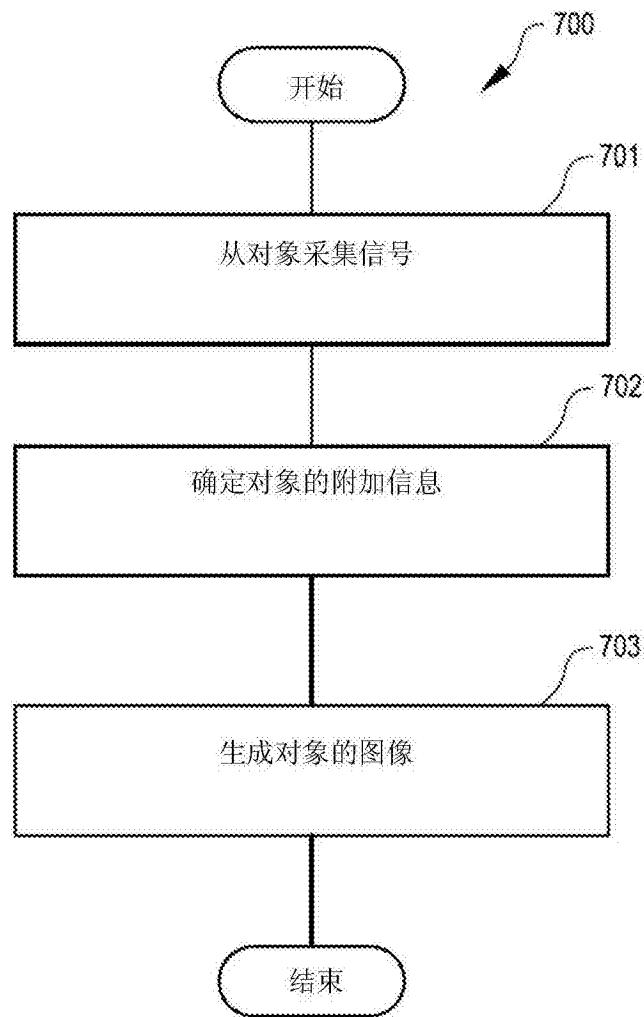


图 7A

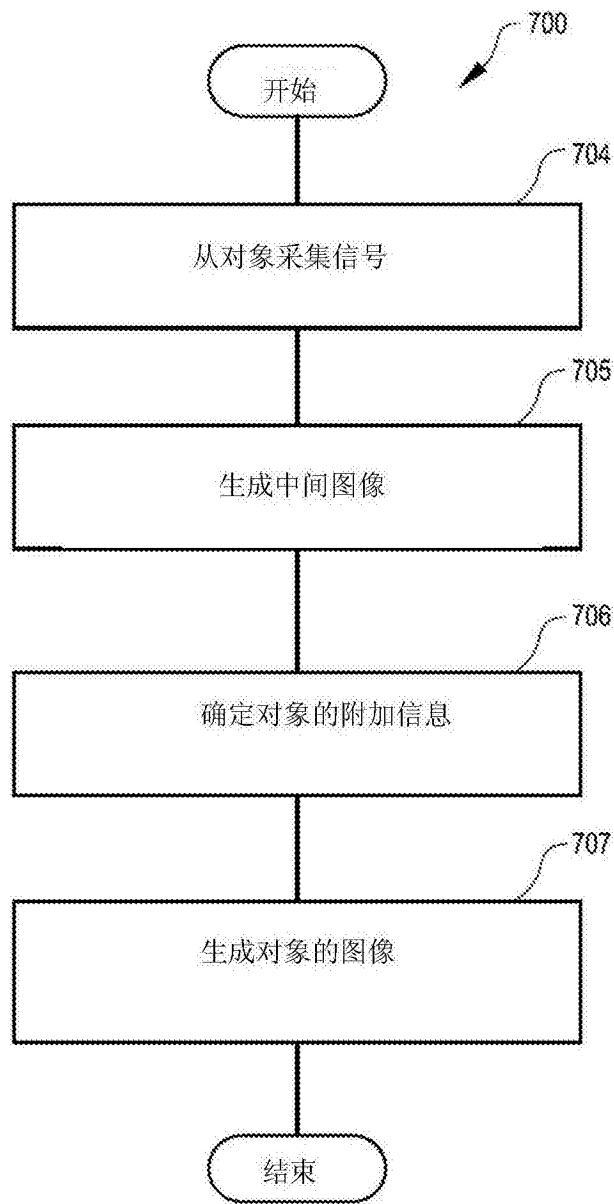


图 7B

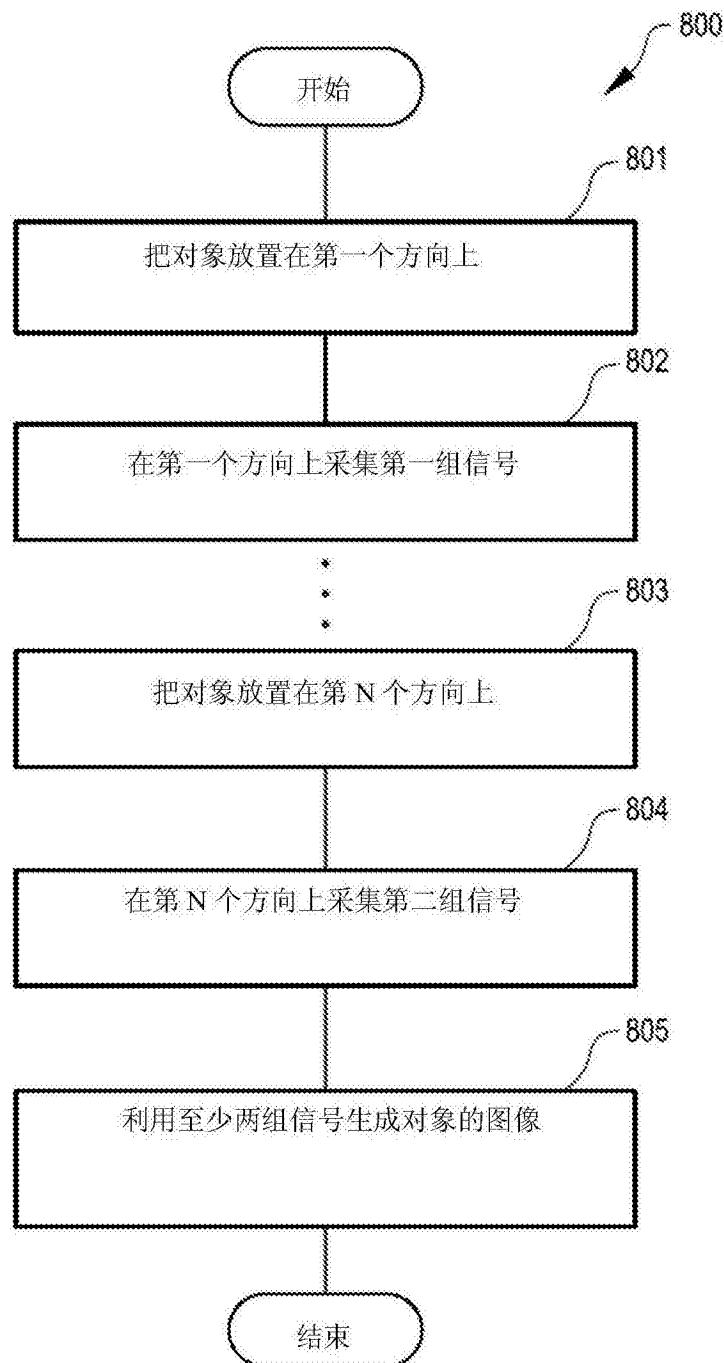


图 8

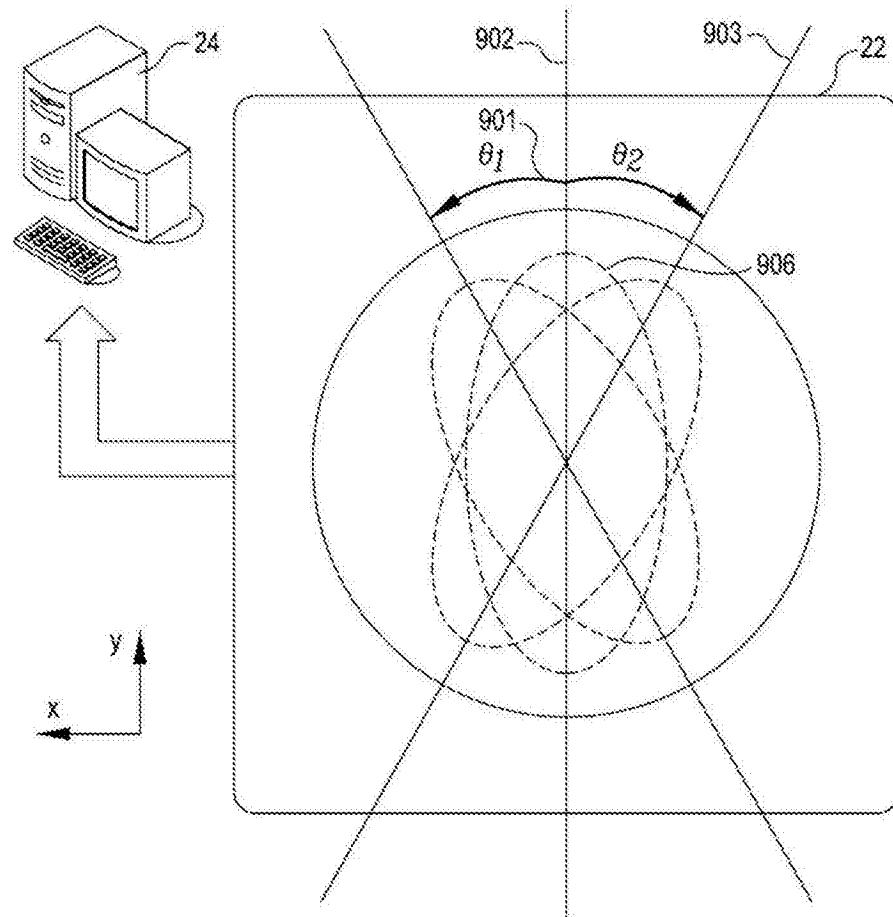


图 9A

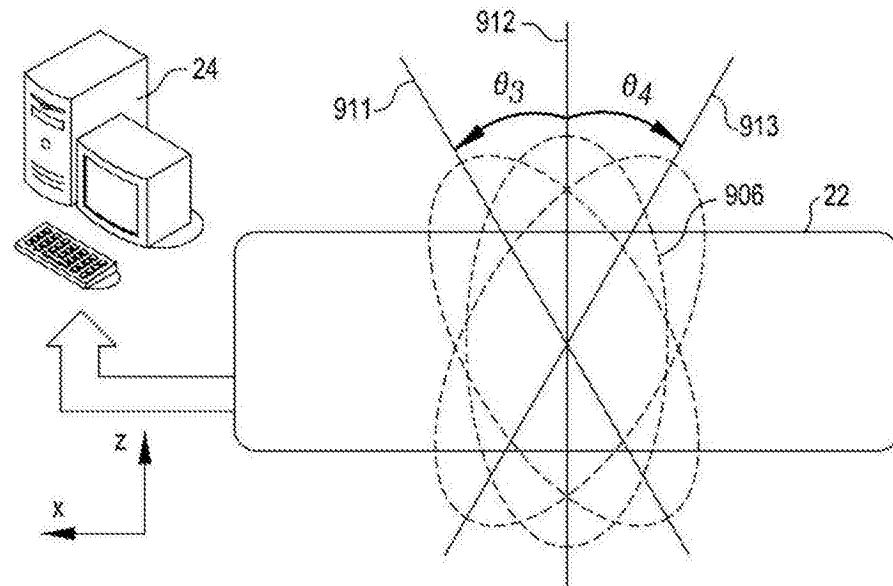


图 9B

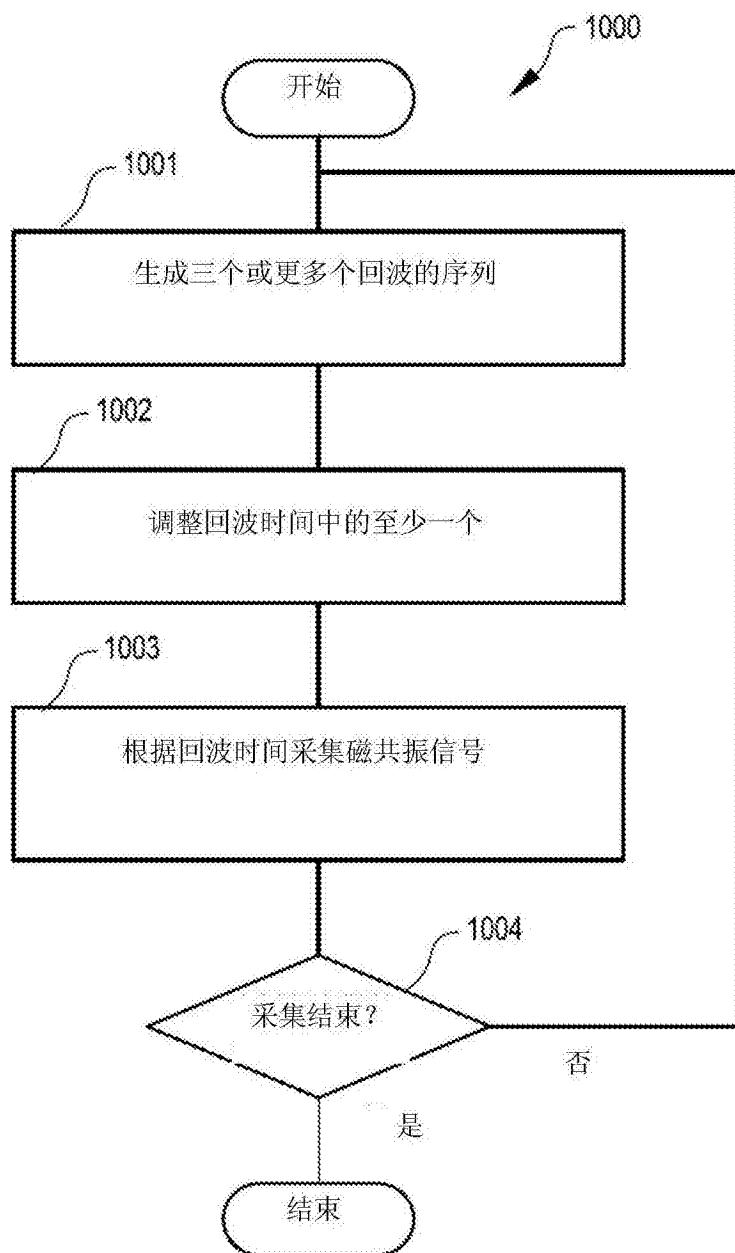


图 10

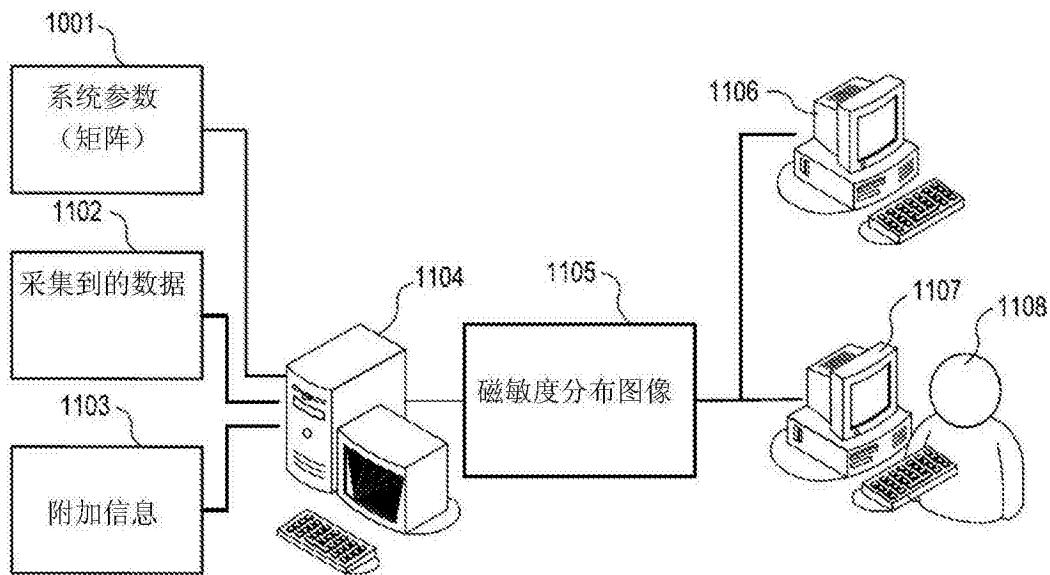


图 11

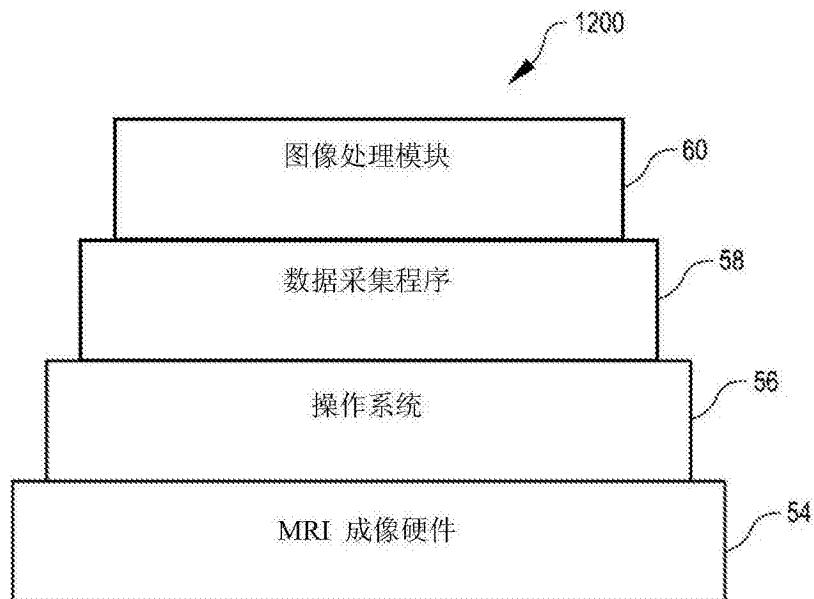


图 12

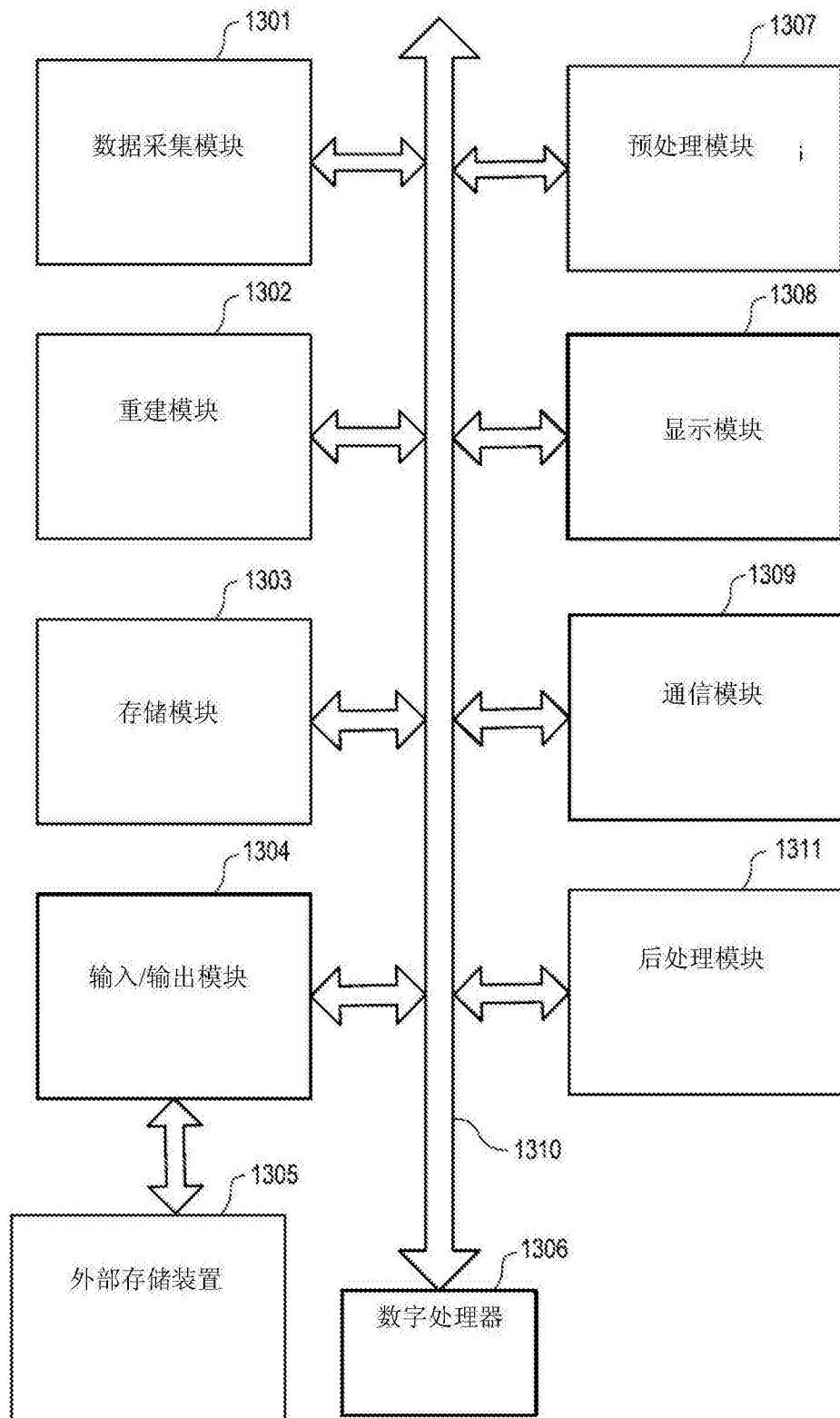


图 13

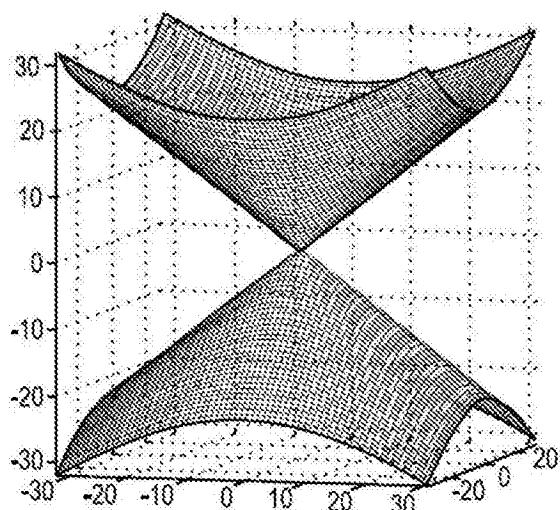


图 14A

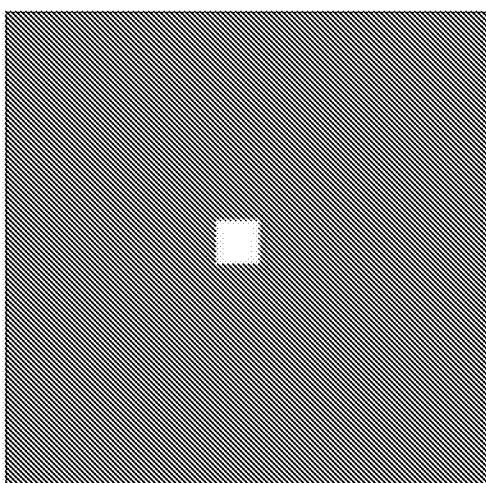


图 14B

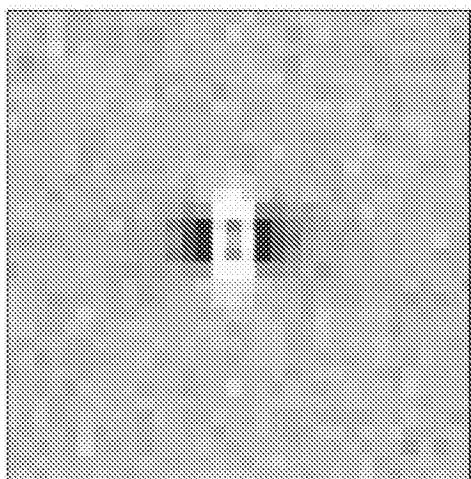


图 14C

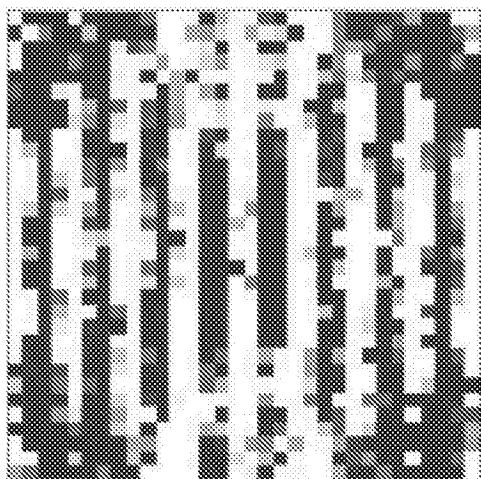


图 14D

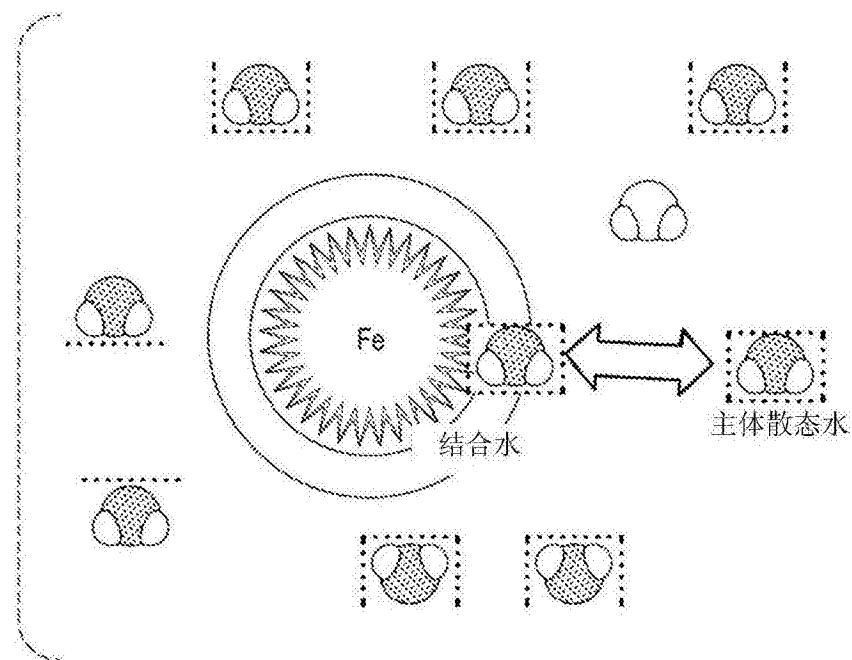


图 15

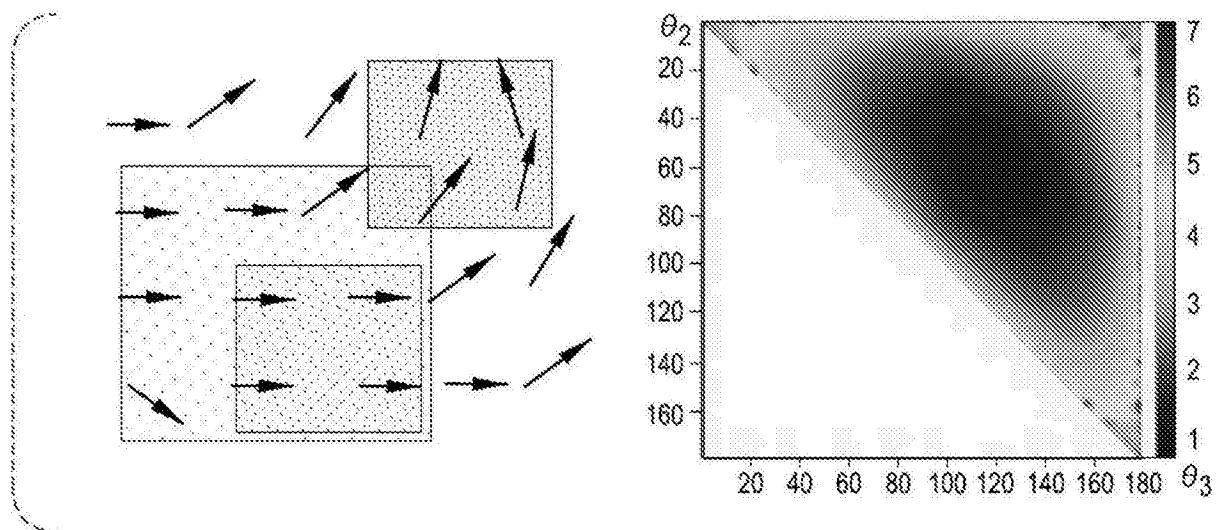


图 16

图 17

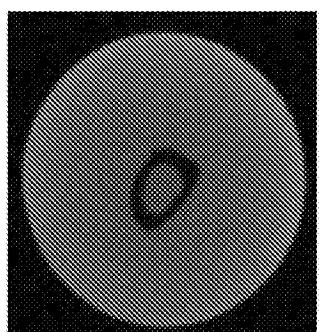


图 18A

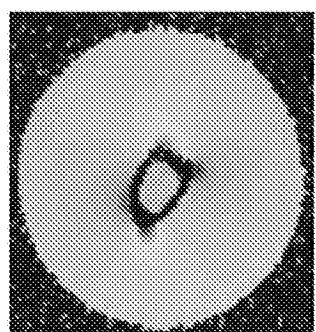


图 18B

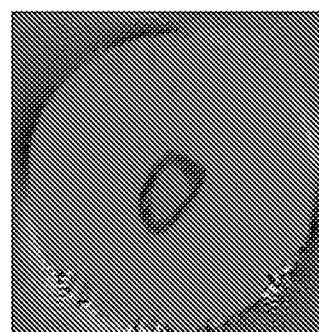


图 18C

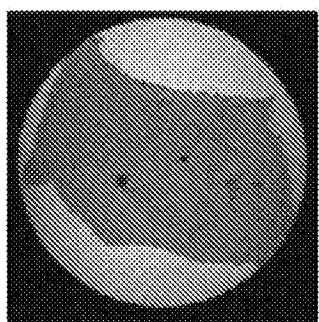


图 19A

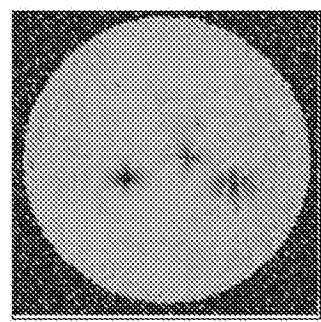


图 19B

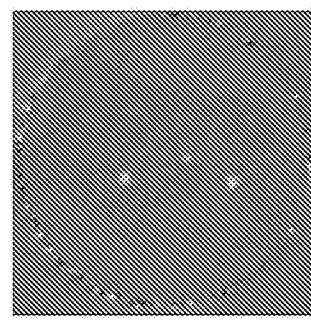


图 19C

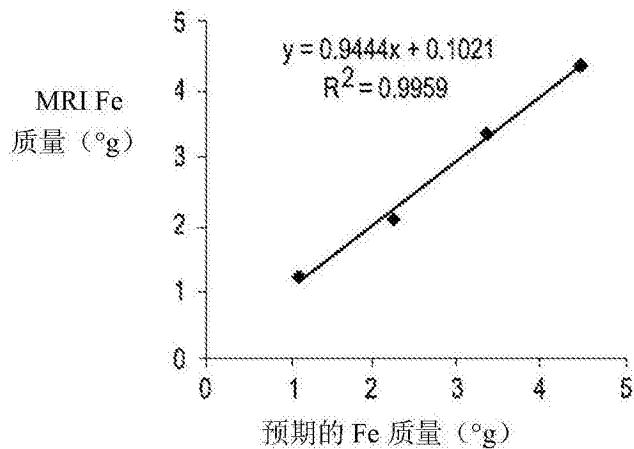


图 20

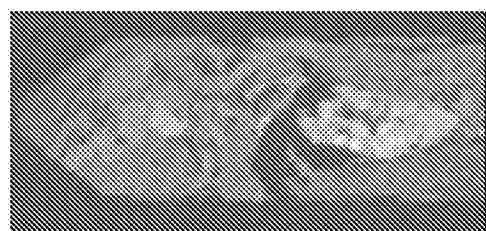


图 21A

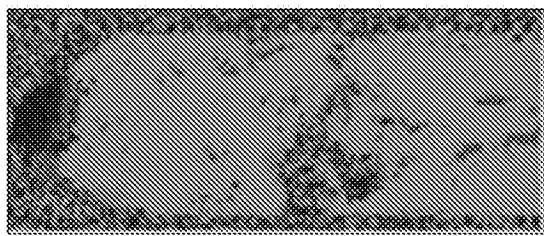


图 21B

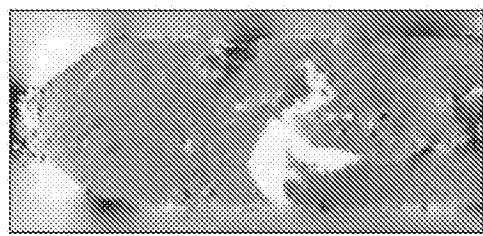


图 21C

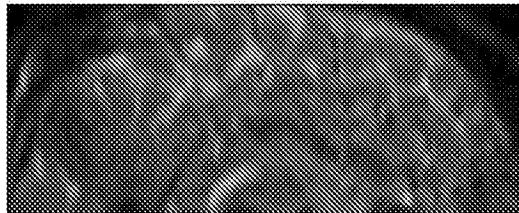


图 22A

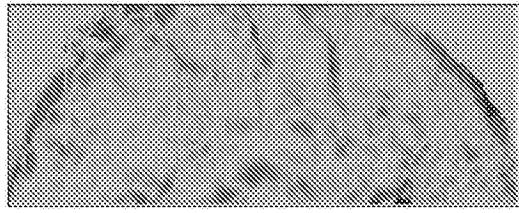


图 22B

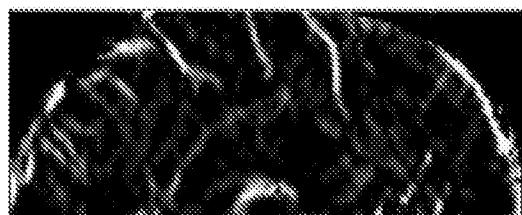


图 22C

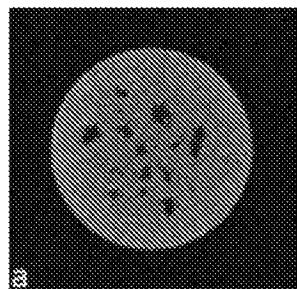


图 23A

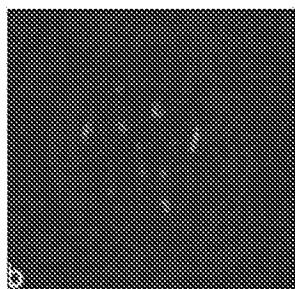


图 23B

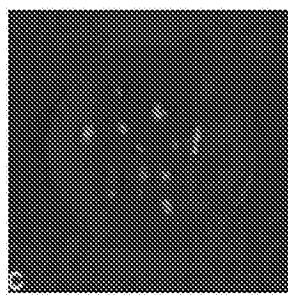


图 23C

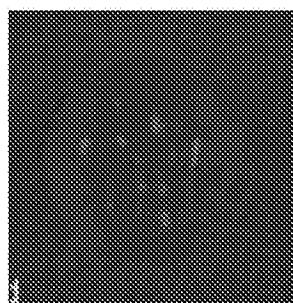


图 23D

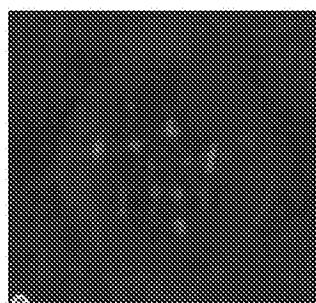


图 23E

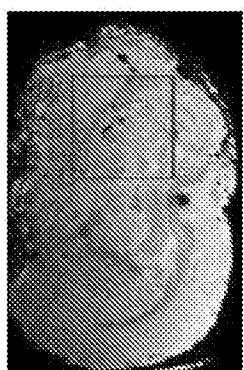


图 24A

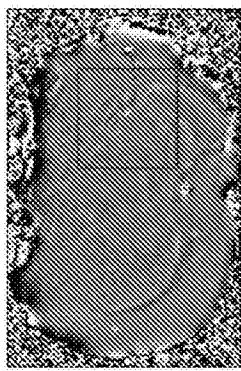


图 24B

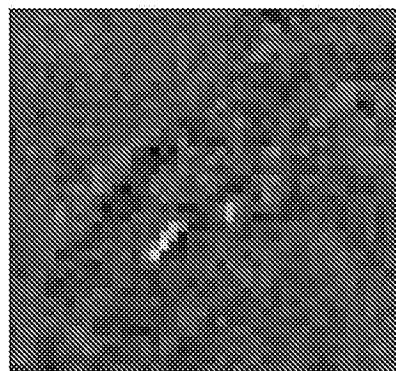


图 24C

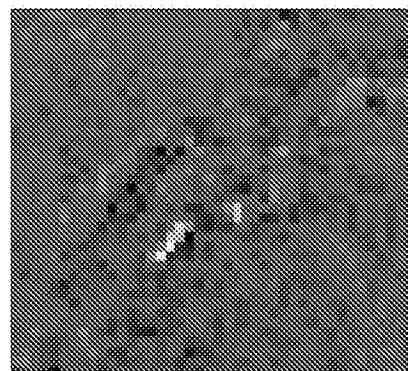


图 24D

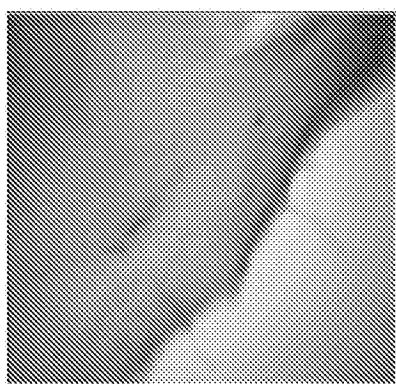


图 24E

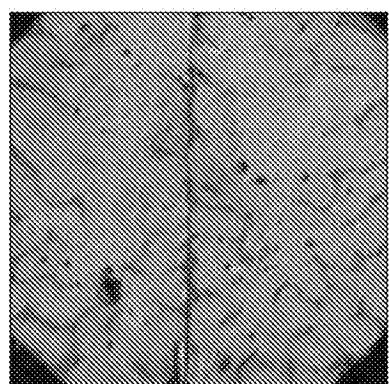


图 25A

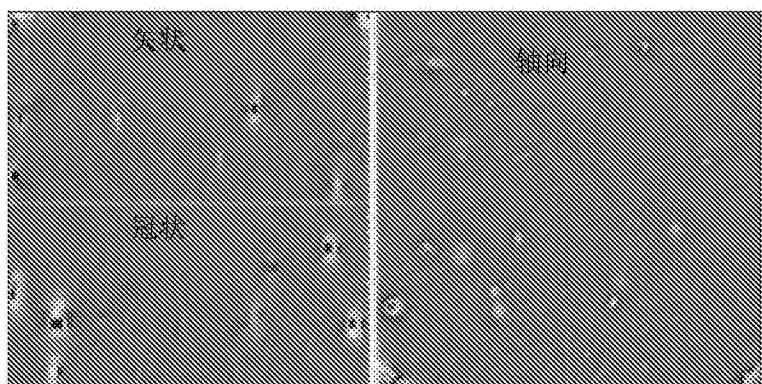


图 25B

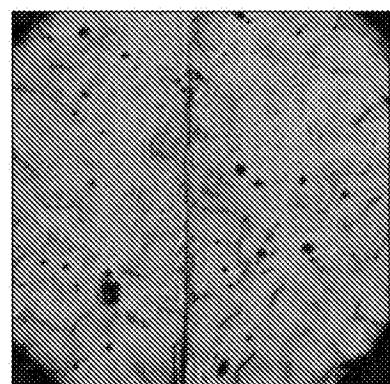


图 25C

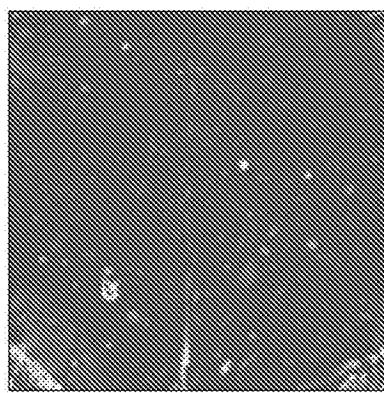


图 25D

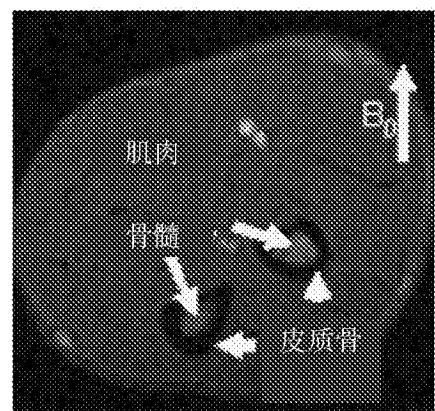


图 26A

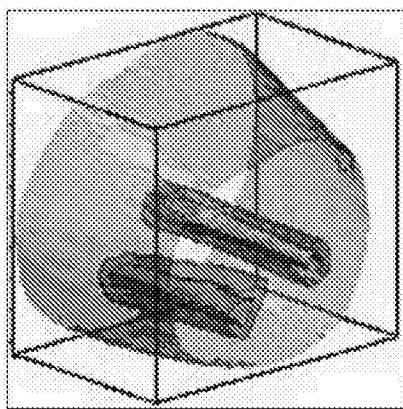


图 26B

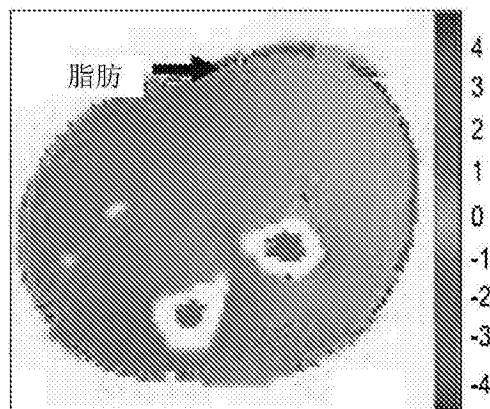


图 26C

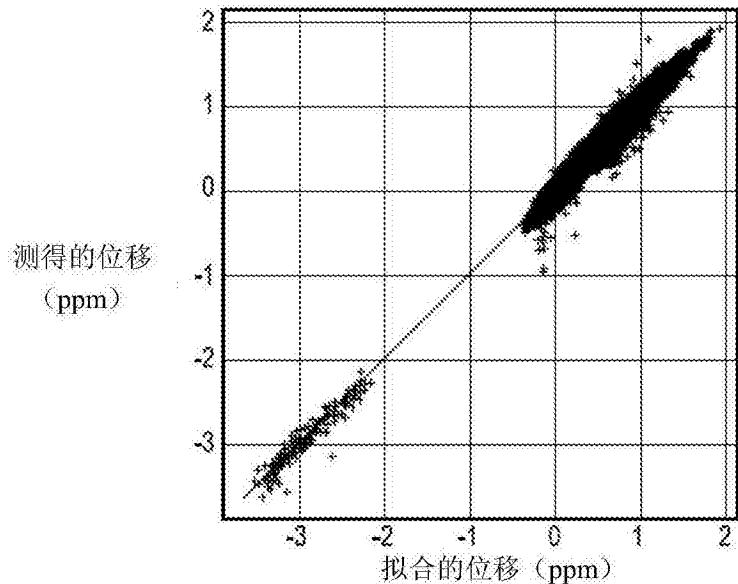


图 26D

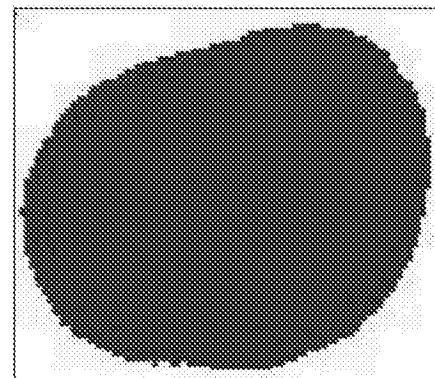


图 26E

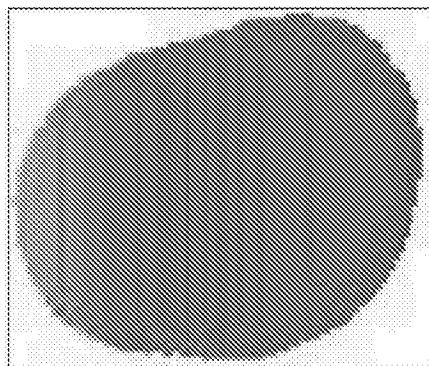


图 26F

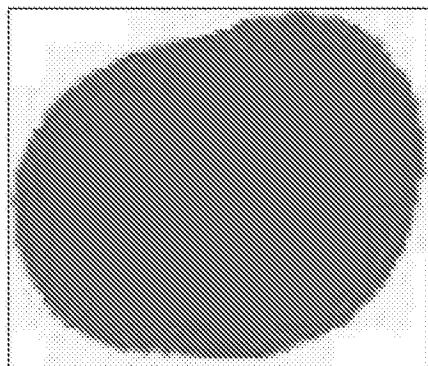


图 26G

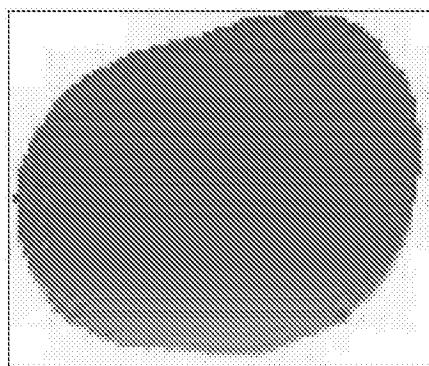


图 26H

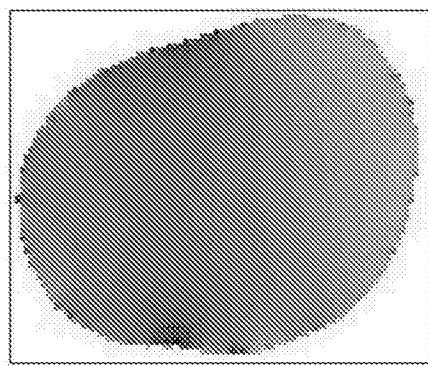


图 26I

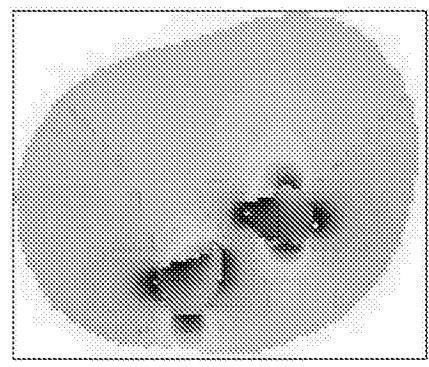


图 26J

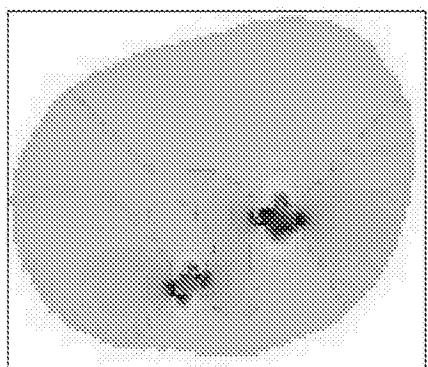


图 26K

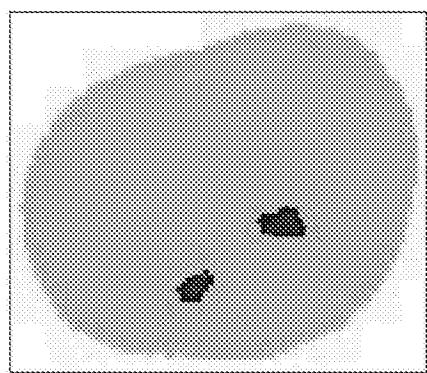


图 26L



图 27A

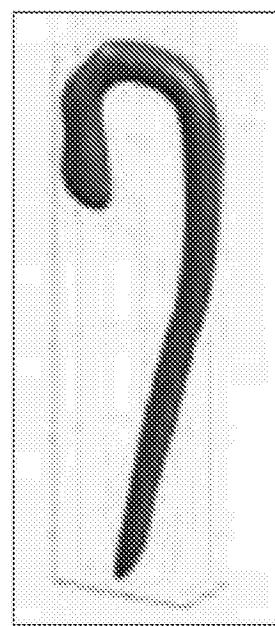


图 27B

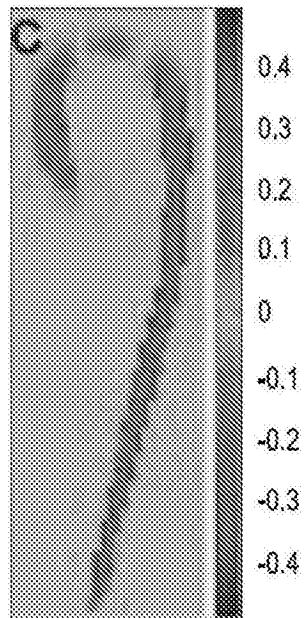


图 27C

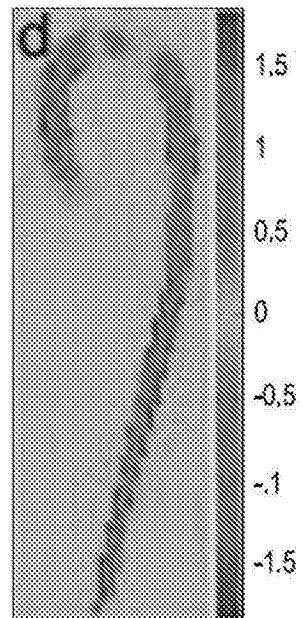


图 27D

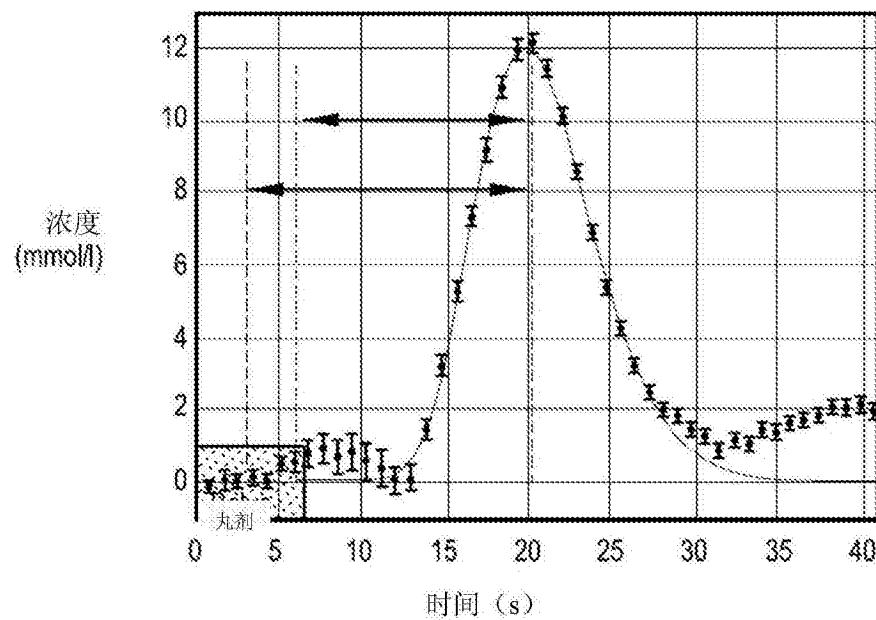


图 28

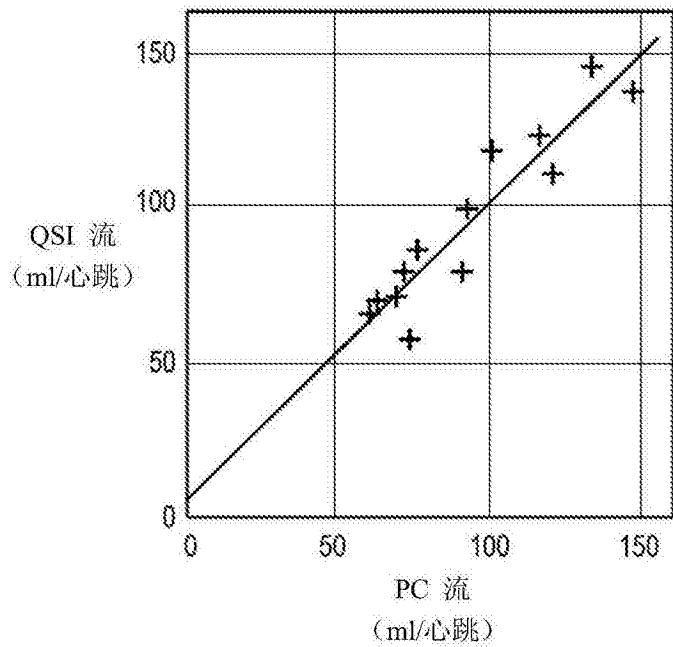


图 29

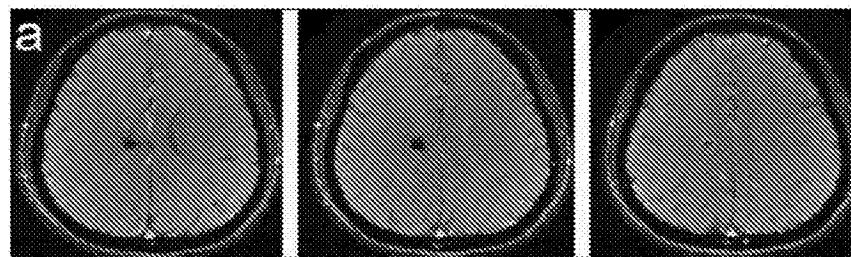


图 30A

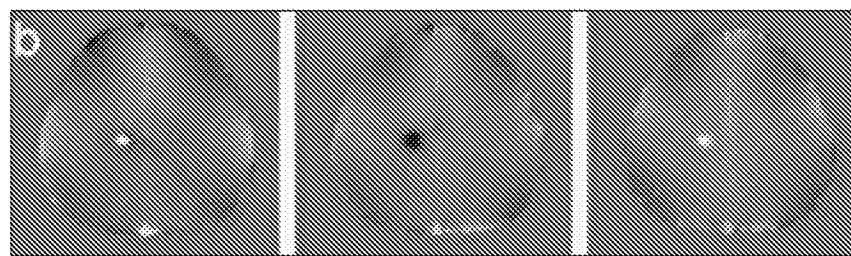


图 30B

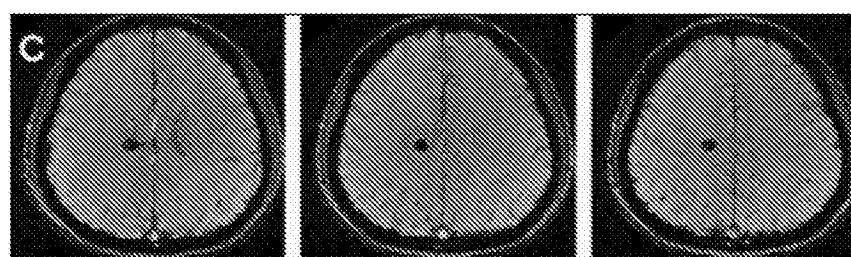


图 30C

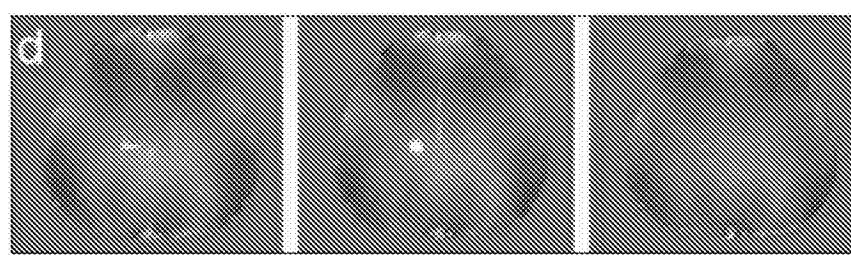


图 30D

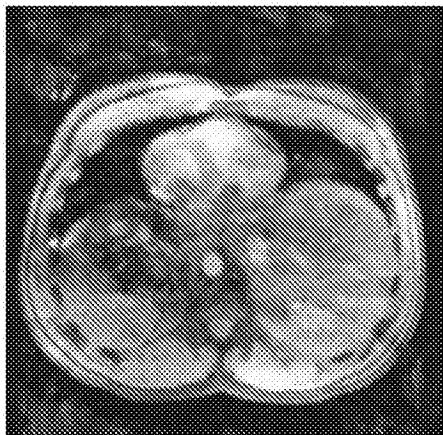


图 31A

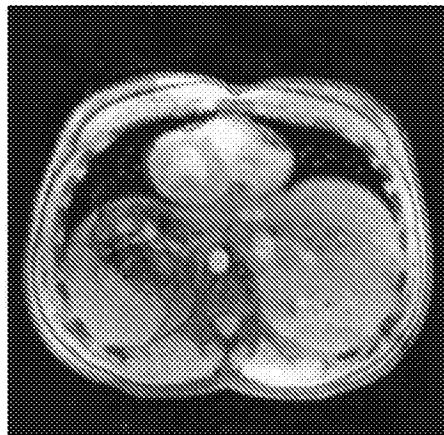


图 31B



图 31C

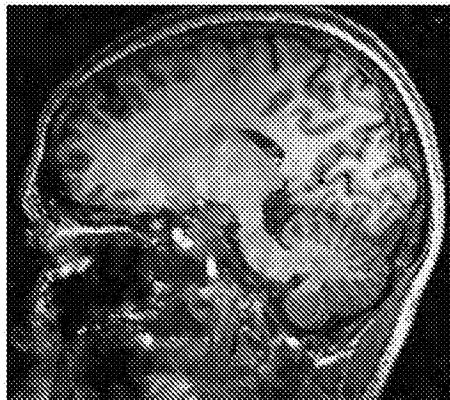


图 31D

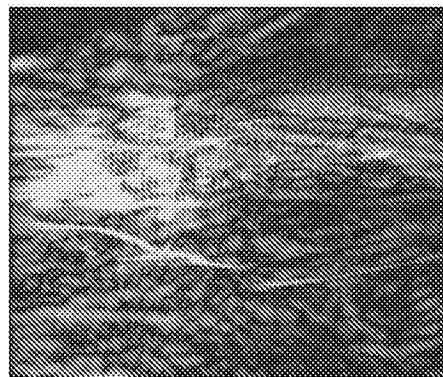


图 32A

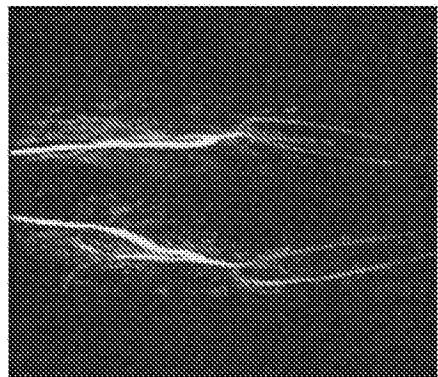


图 32B

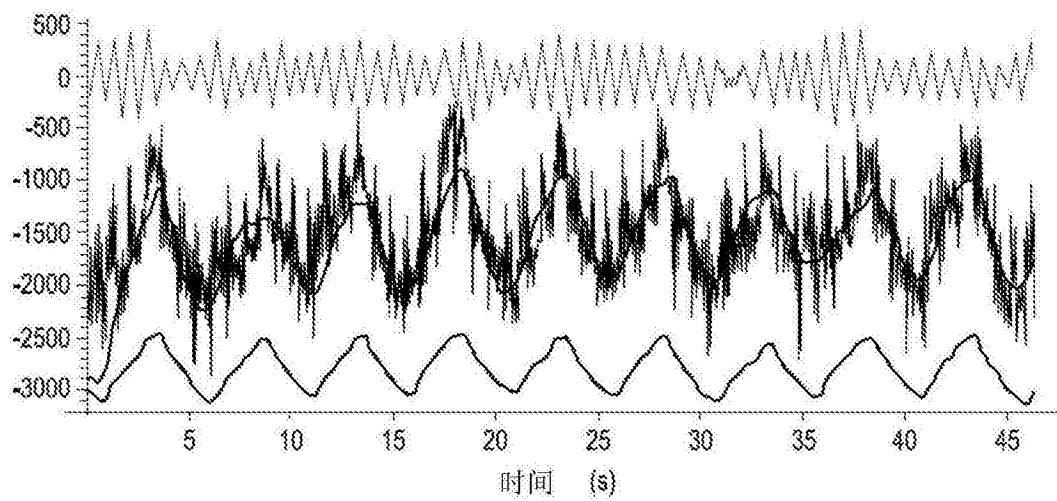


图 33

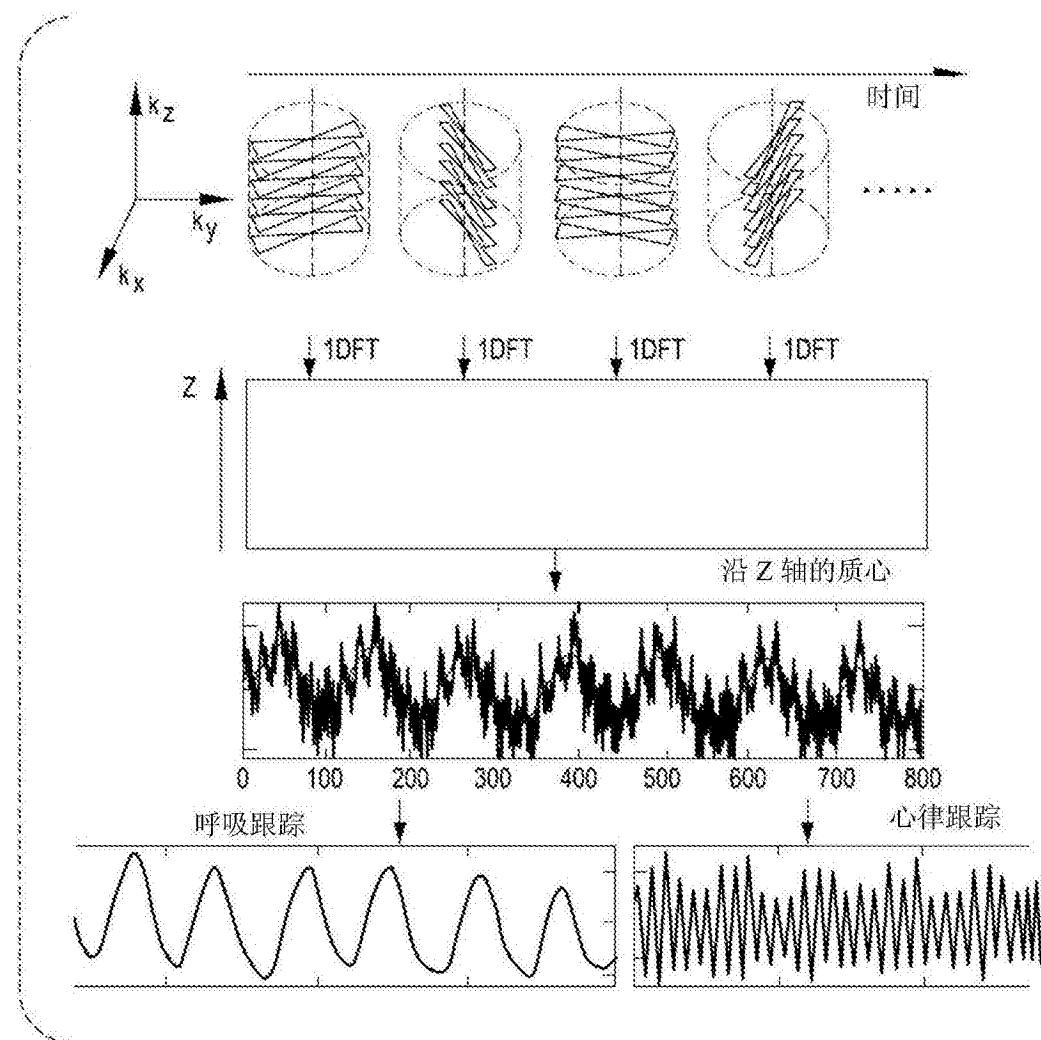


图 34

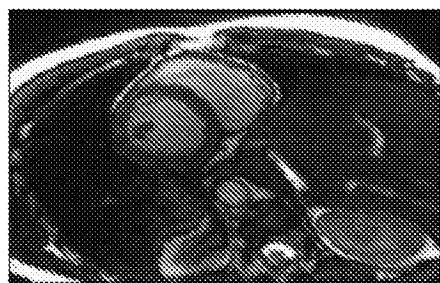


图 35A

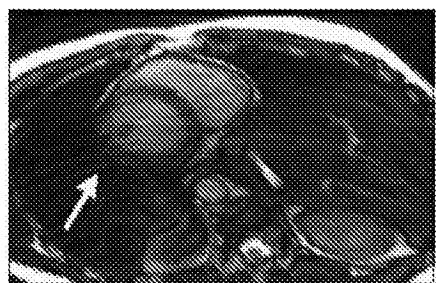


图 35B

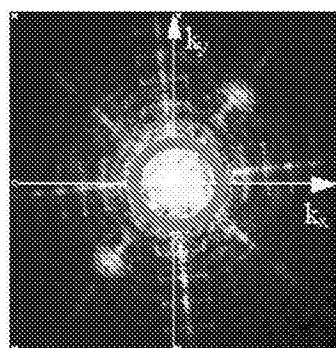


图 36A

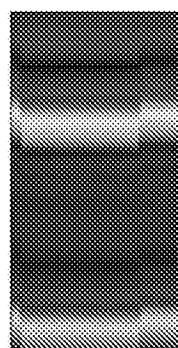


图 36B

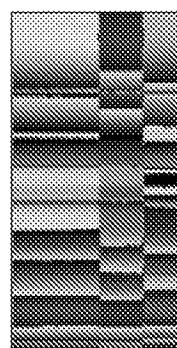


图 36C

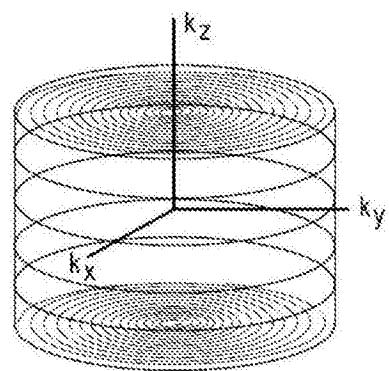


图 37A

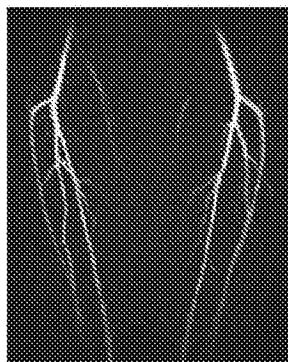


图 37B

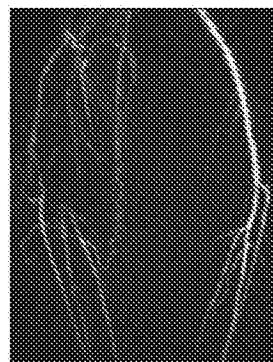


图 37C

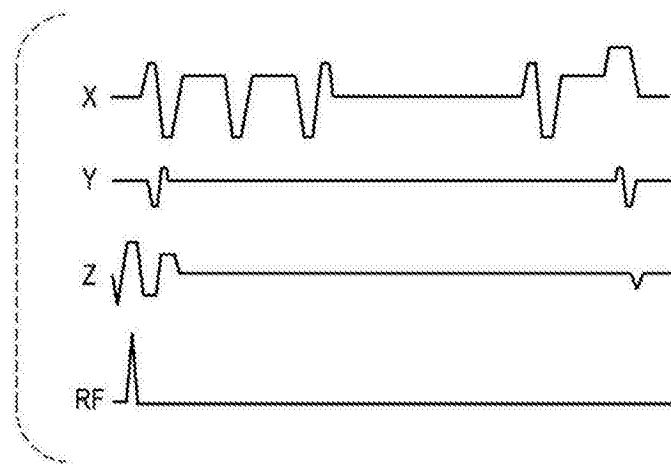


图 38

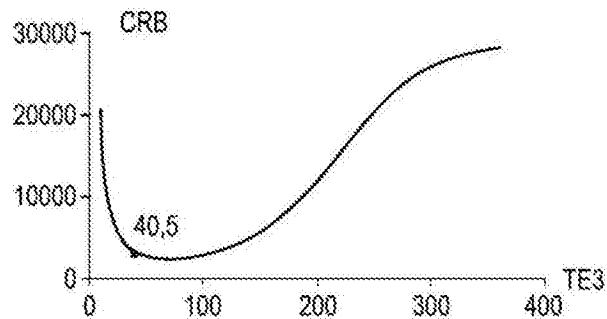


图 39

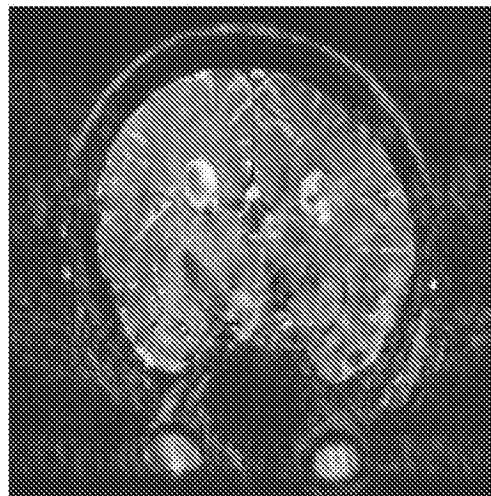


图 40

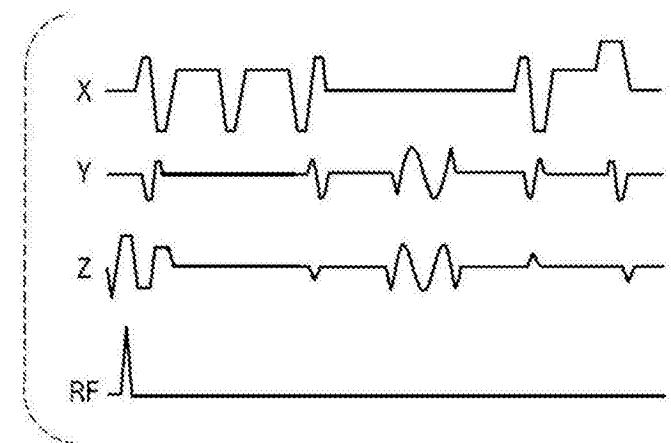


图 41

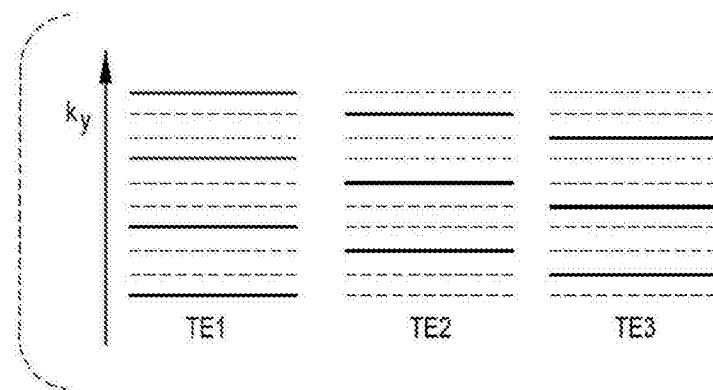


图 42

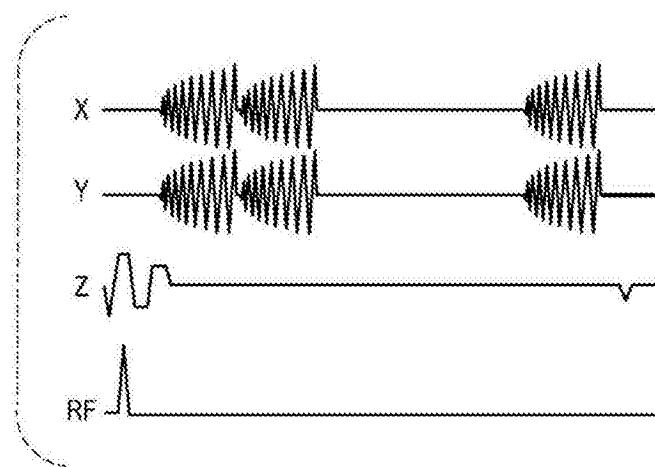


图 43

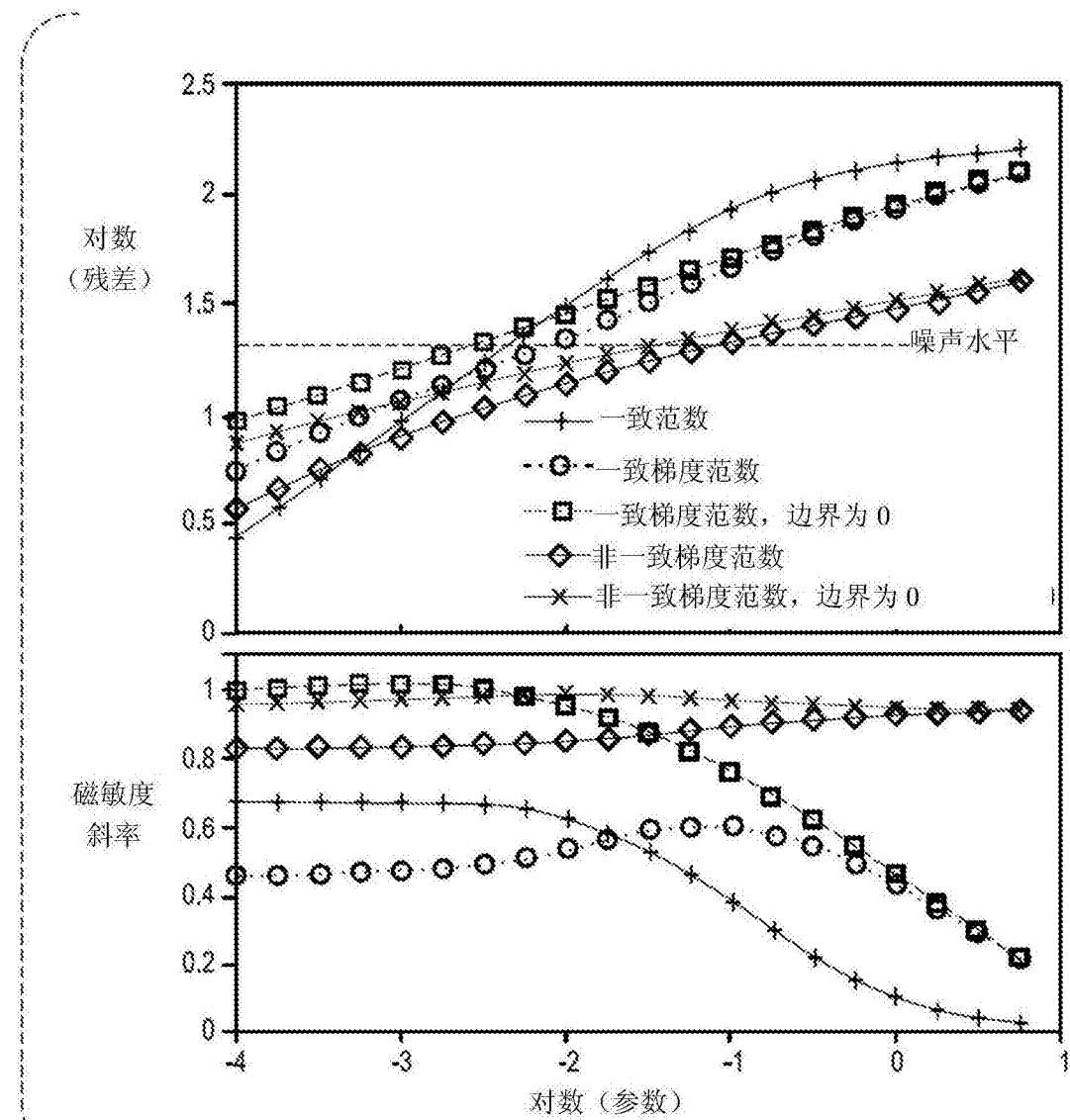


图 44

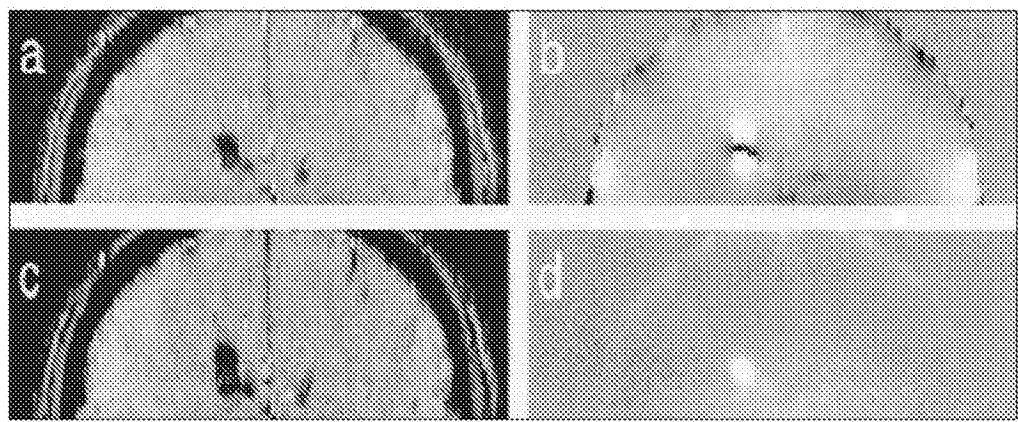


图 45

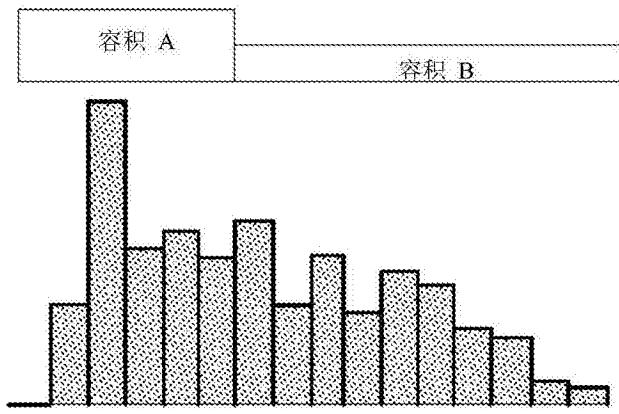


图 46A

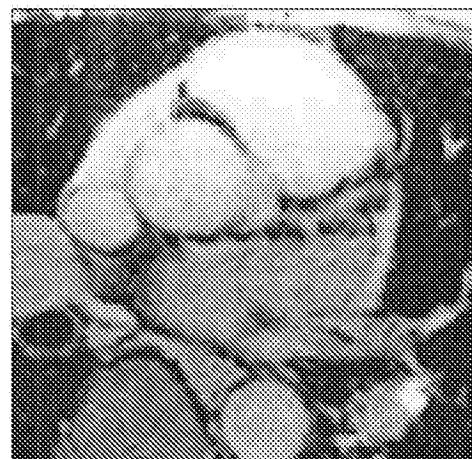


图 46B

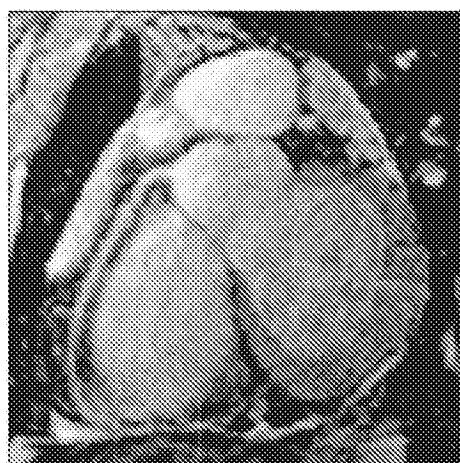


图 46C

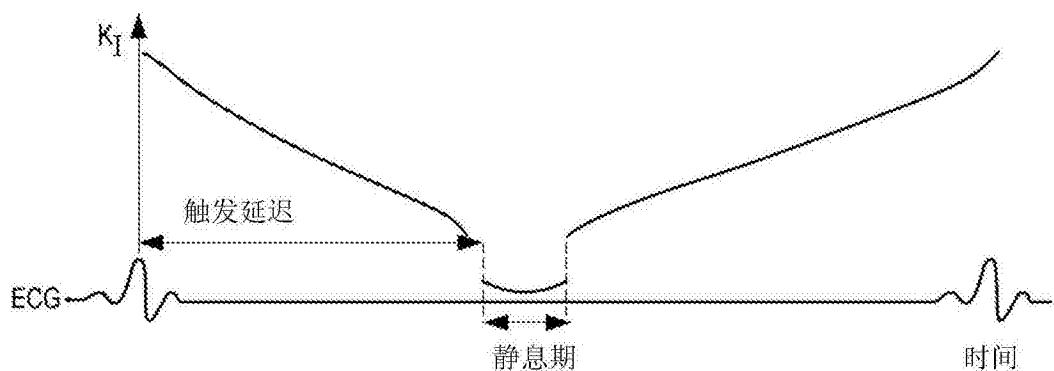


图 47A

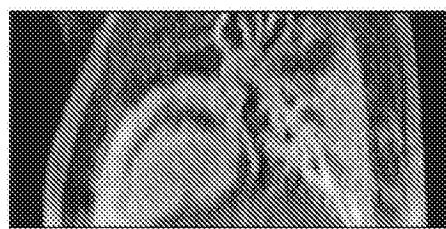


图 47B

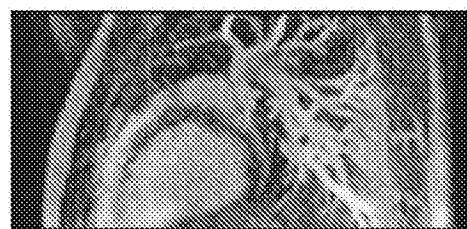


图 47C

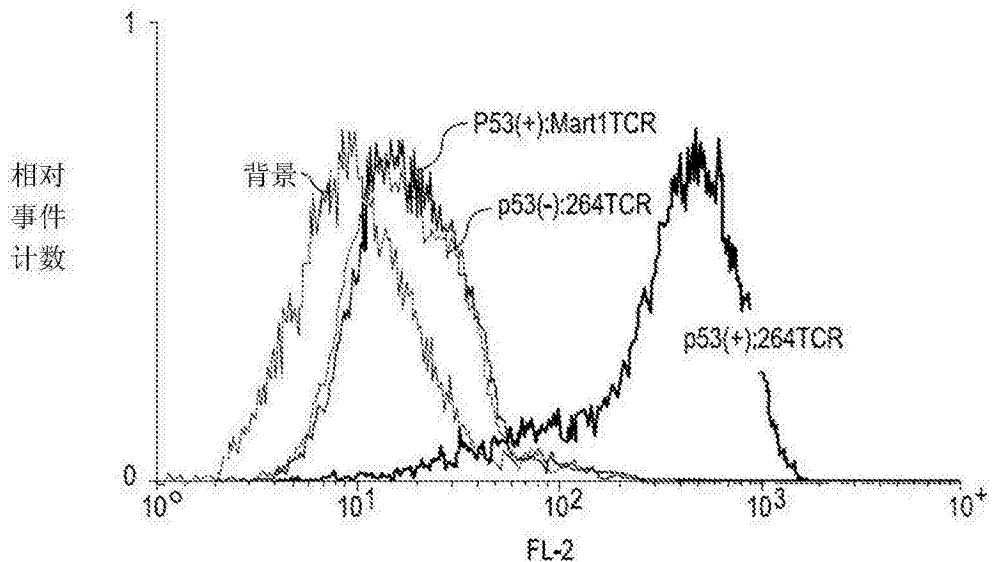


图 48A

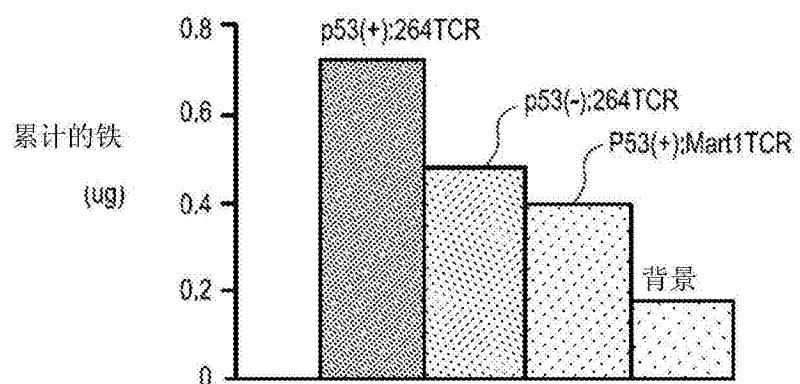


图 48B

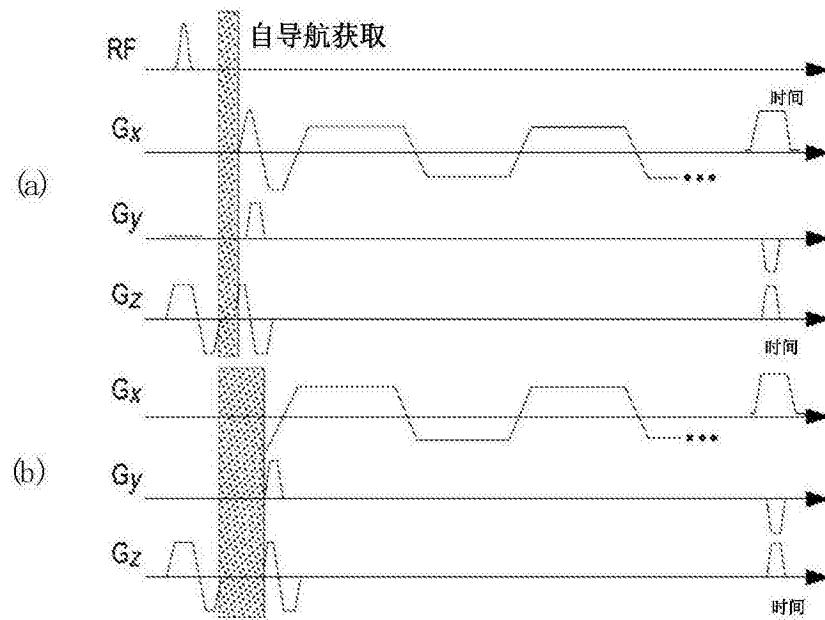


图 49

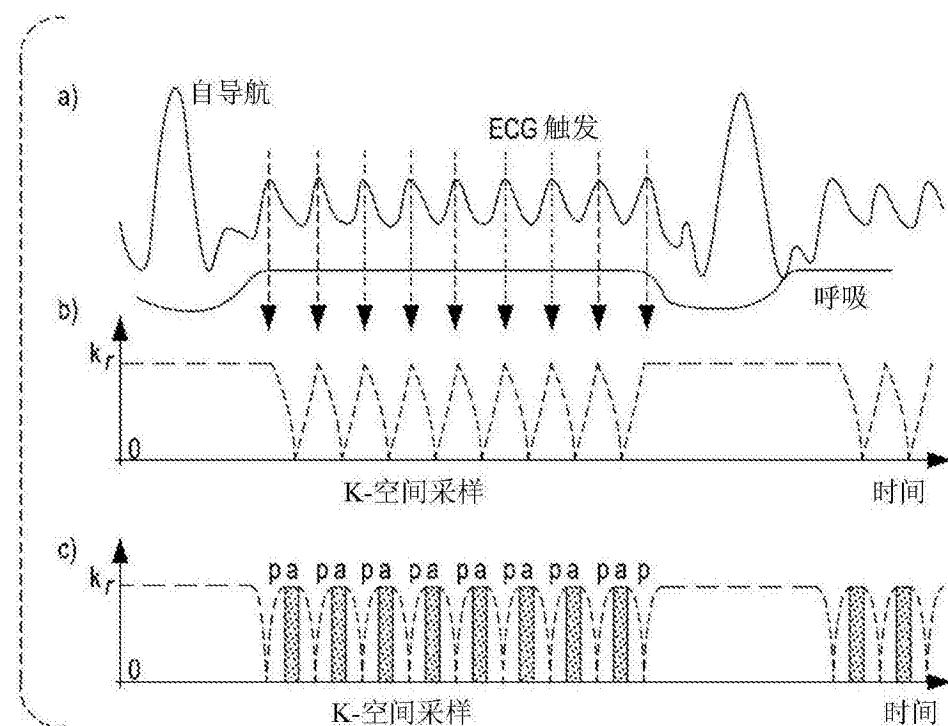


图 50

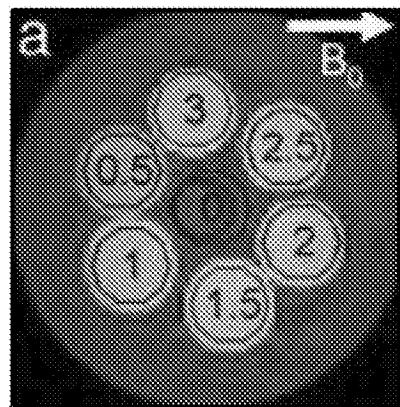


图 51A

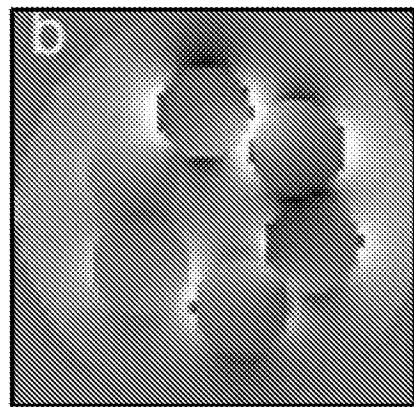


图 51B

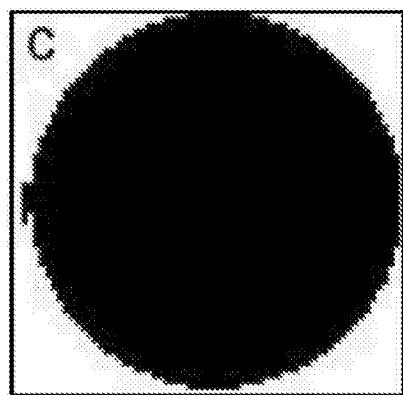


图 51C

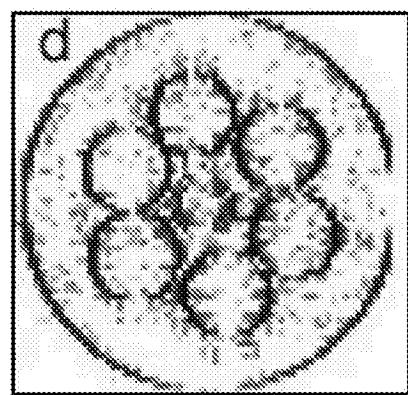


图 51D

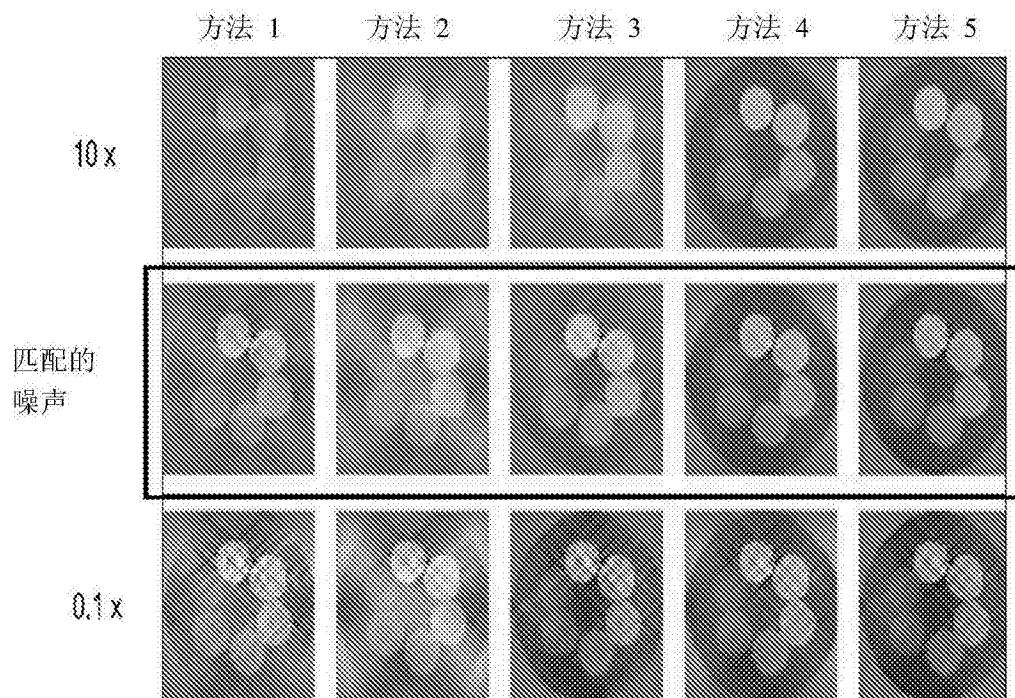


图 52

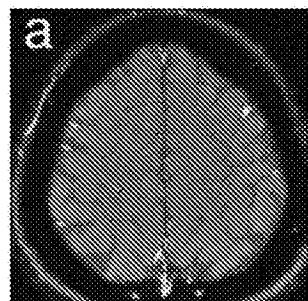


图 53A

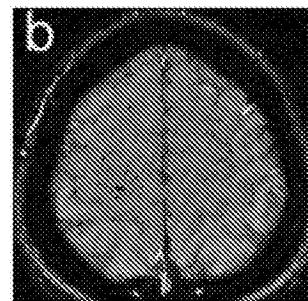


图 53B

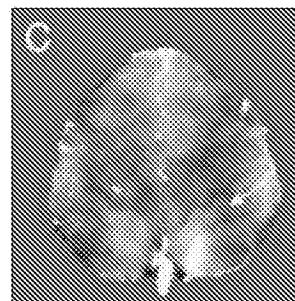


图 53C

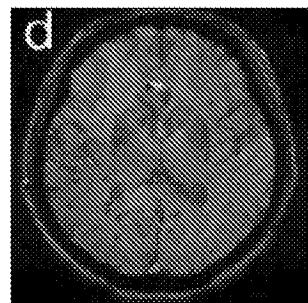


图 53D

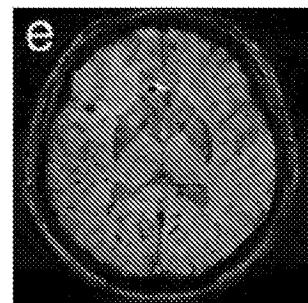


图 53E

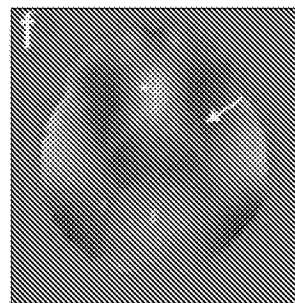


图 53F

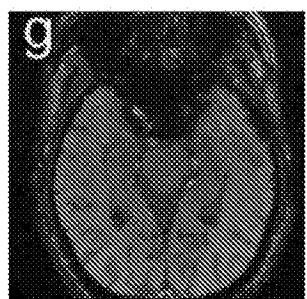


图 53G

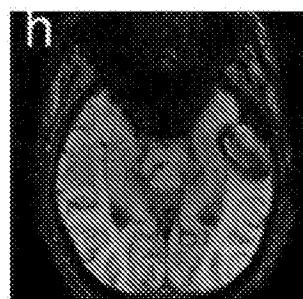


图 53H

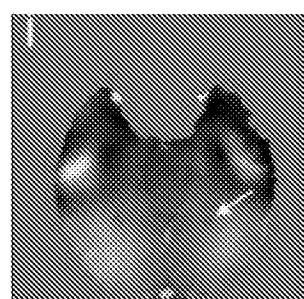


图 53I

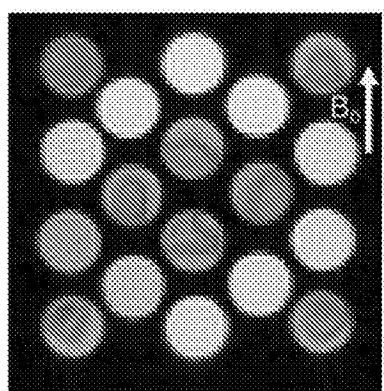


图 54A

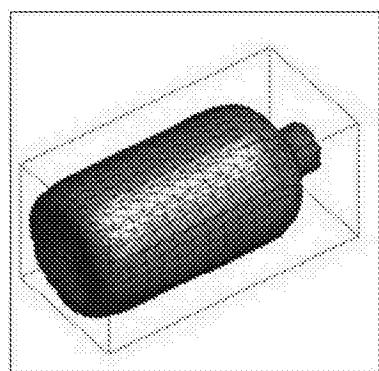


图 54B

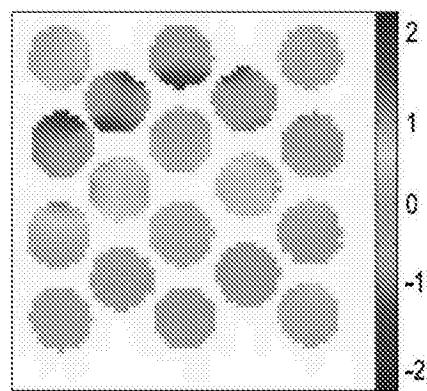


图 54C

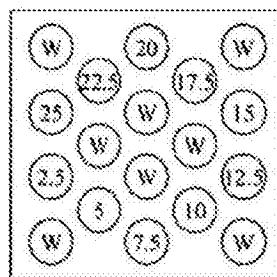


图 55A

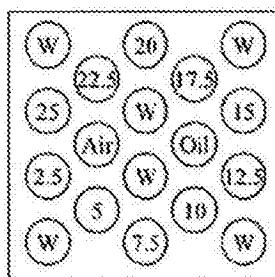


图 55B

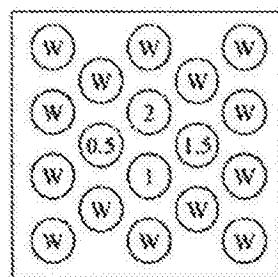


图 55C

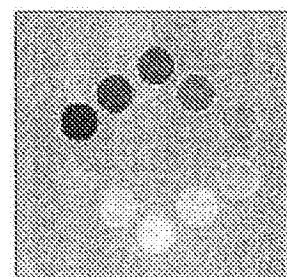


图 55D

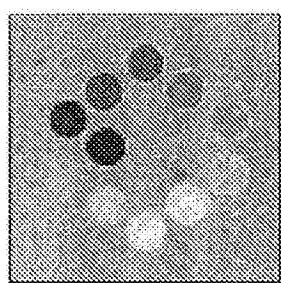


图 55E

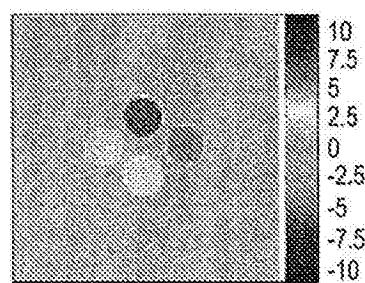


图 55F

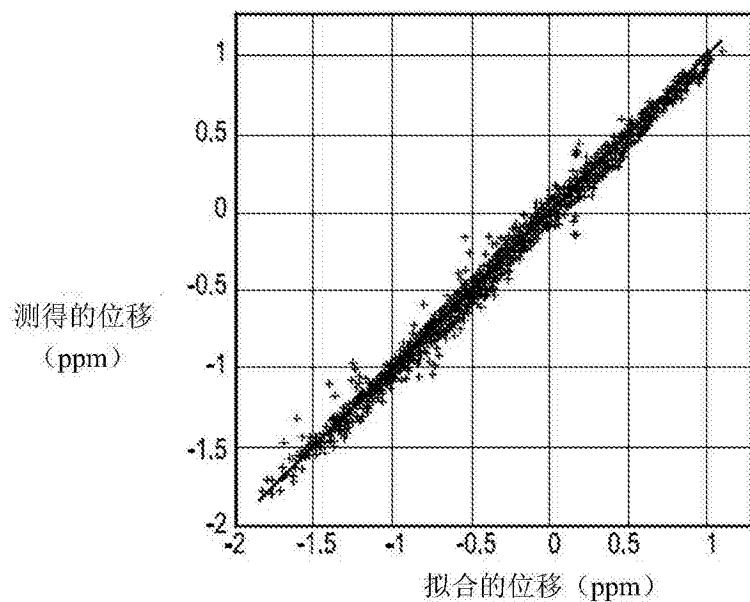


图 56A

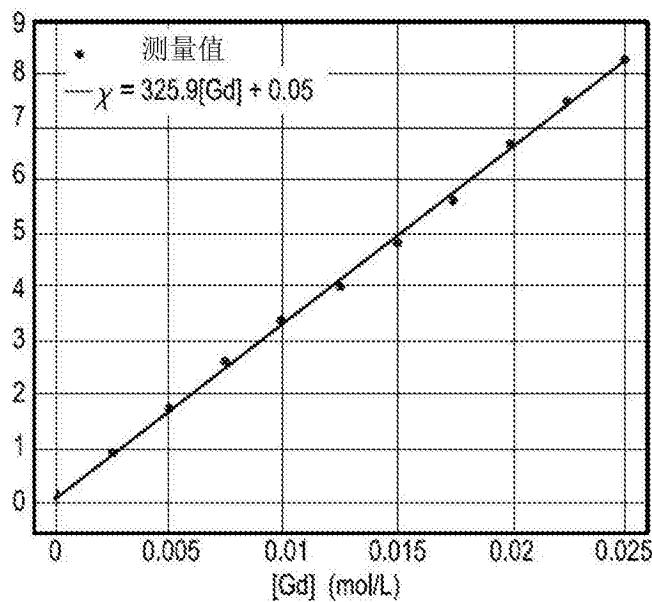


图 56B

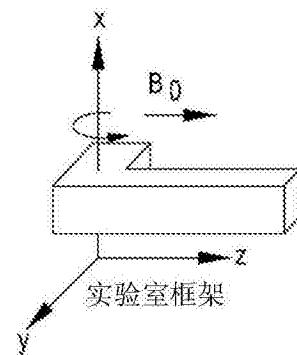


图 57A

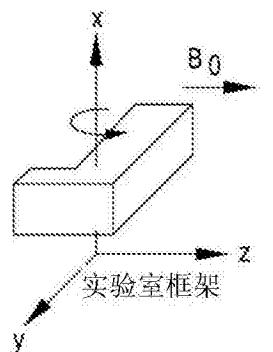


图 57B

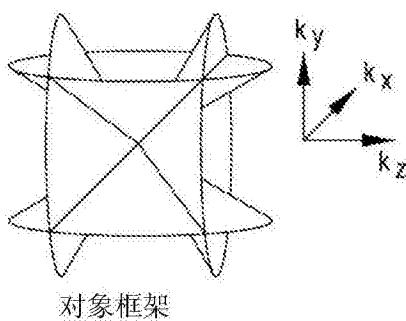


图 57C

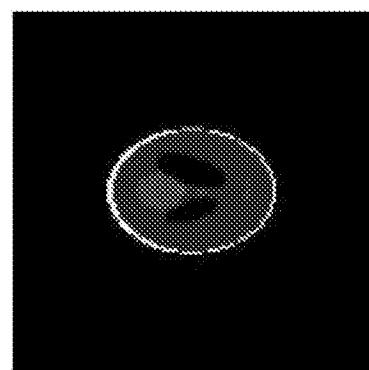


图 58A

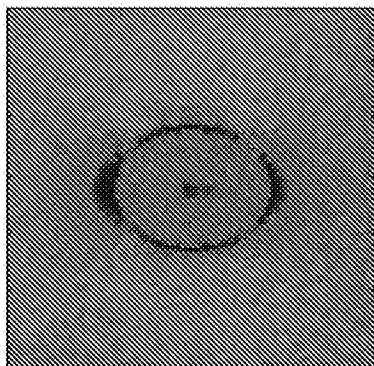


图 58B

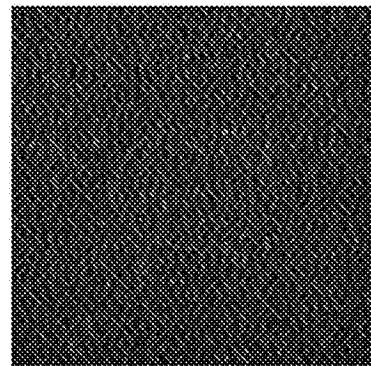


图 58C

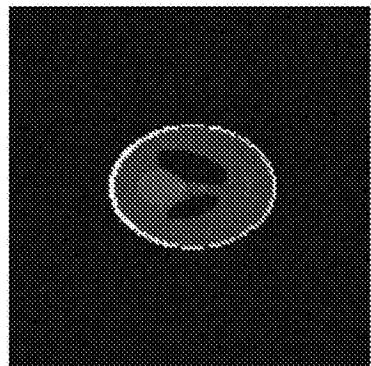


图 58D

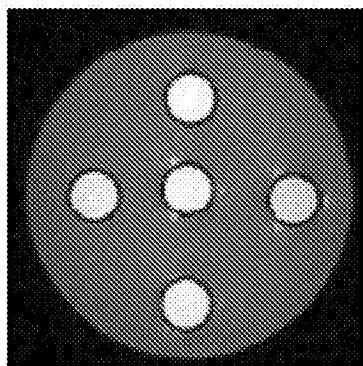


图 59A

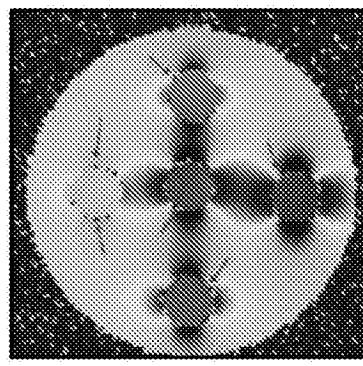


图 59B

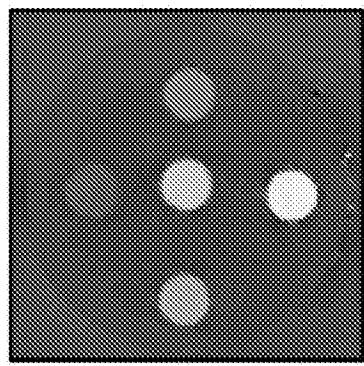


图 59C

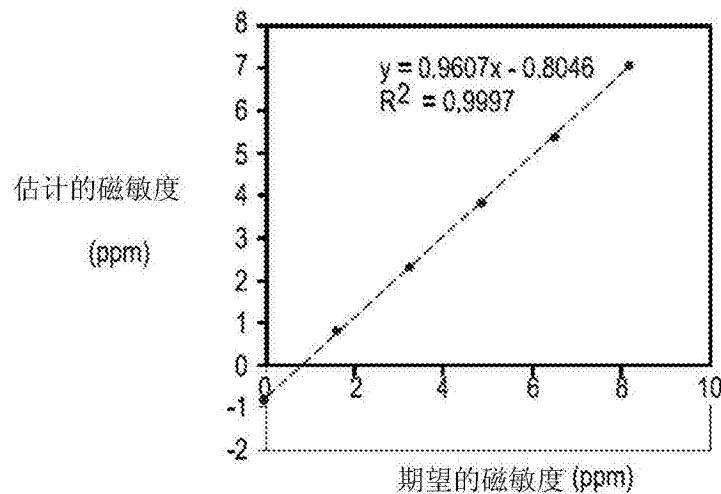


图 59D

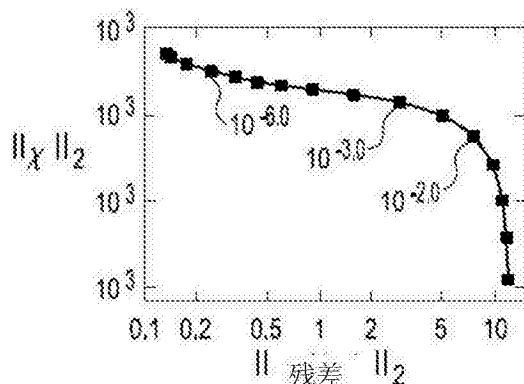


图 60A

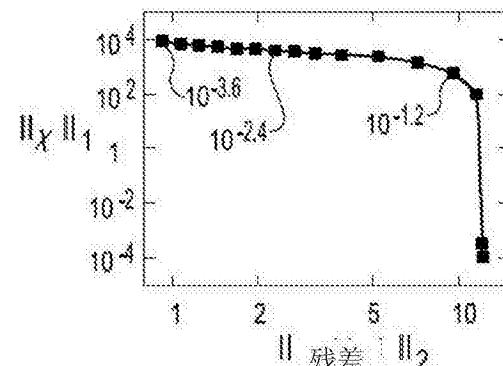


图 60B

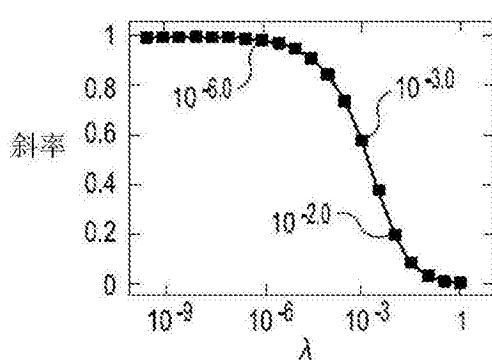


图 60C

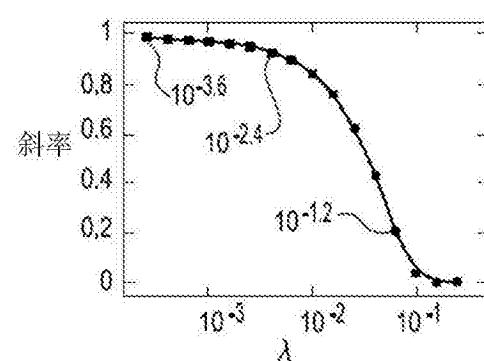


图 60D

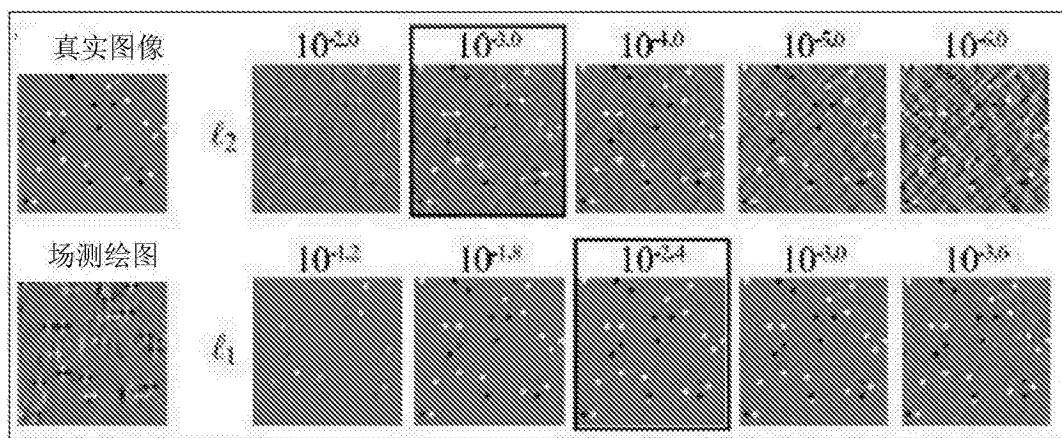


图 60E

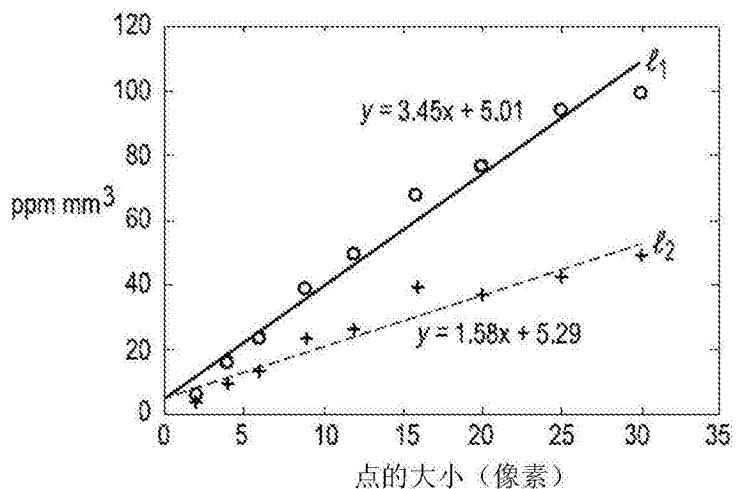


图 61B

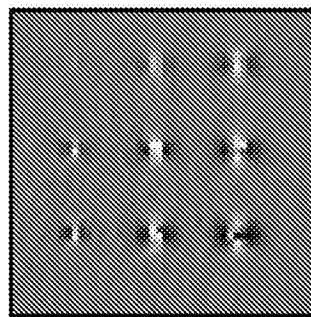


图 61A

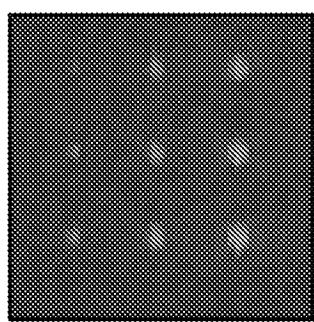


图 61C

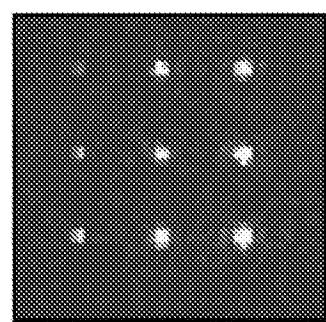


图 61D

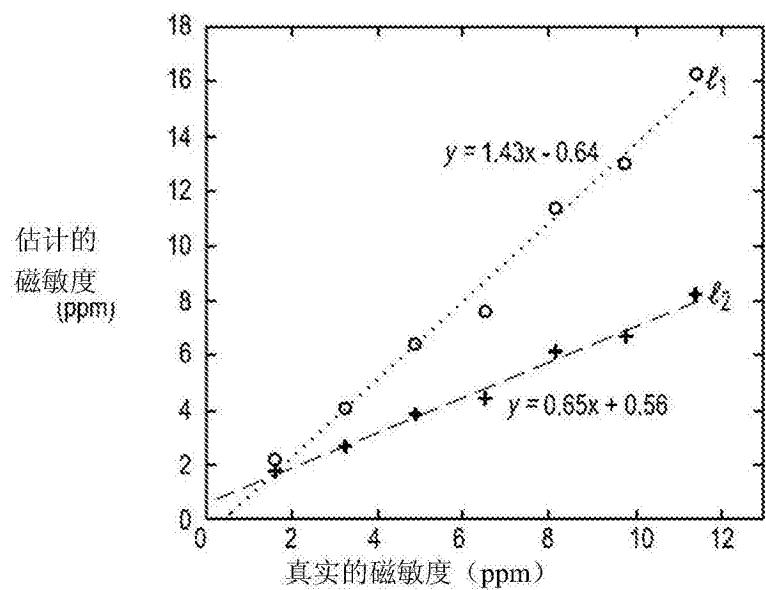


图 62A

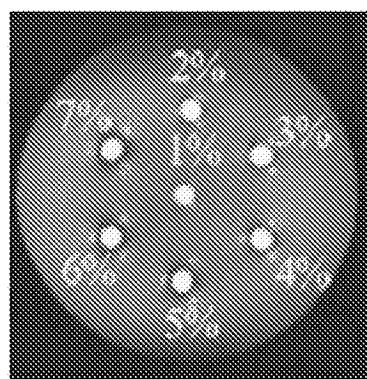


图 62B

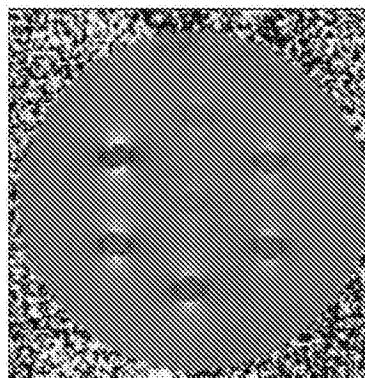


图 62C

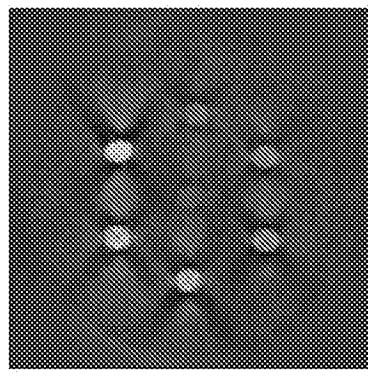


图 62D

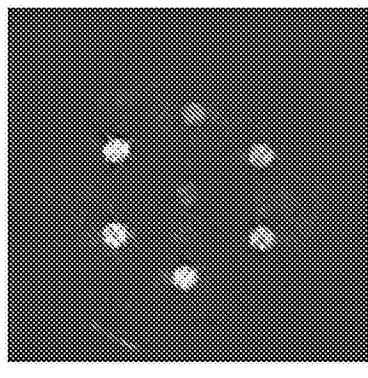


图 62E

4. 正则化求解

```

1: function Lsmt(( $\chi^{(0)}, u^{(0)}$ ),  $r^{(0)}$ ,  $\mu, \epsilon, \lambda, \alpha, \beta, N_{max}$ )
2:   for  $i \leftarrow 1, N_{max}$  do
3:     ( $\chi^{(i)}, u^{(i)}$ )  $\leftarrow$  Newt( $(\chi^{(i-1)}, u^{(i-1)})$ ,  $\epsilon, \lambda, \alpha, \beta$ )
4:      $r^{(i)} \leftarrow \mu r^{(i-1)}$ 
5:   end for
6:   return ( $\chi^{(N_{max})}, u^{(N_{max})}$ )
7: end function

8: function Newt( $(\chi, u)$ ,  $\epsilon, \lambda, \alpha, \beta$ )
9:   repeat
10:     $\Sigma_{11} \leftarrow \text{diag}(\chi - u)^{-1} + \text{diag}(-\chi - u)^{-1}$ 
11:     $\Sigma_{12} \leftarrow -\text{diag}(\chi - u)^{-1} + \text{diag}(-\chi - u)^{-1}$ 
12:     $w_1 \leftarrow 2zC^TW^T r - (\chi - u)^{-1} + (-\chi - u)^{-1}$ 
13:     $w_2 \leftarrow z\lambda + (\chi - u)^{-1} + (-\chi - u)^{-1}$ 
14:     $A \leftarrow 2zC^TW^T WC + \Sigma_{11} - \Sigma_{12}^T \Sigma_{12}$ 
15:     $b \leftarrow w_1 - \Sigma_{12} \Sigma_{11}^{-1} w_2$ 
16:     $\Delta\chi \leftarrow \text{ConjugateGradient}(A, b)$ 
17:     $\Delta u \leftarrow \Sigma_{11} w_2 - \Sigma_{11}^{-1} \Sigma_{12} \Delta\chi$ 
18:    ( $\chi, u$ )  $\leftarrow$  Lsmt( $(\chi, u)$ ,  $(\Delta\chi, \Delta u)$ ,  $\alpha, \beta$ )
19:   until  $-\nabla G(\chi, u)^T [\Delta\chi^T \Delta u^T]^T < 2\epsilon$ 
20:   return ( $\chi, u$ )
21: end function

22: function Lsmt( $(\chi, u)$ ,  $(\Delta\chi, \Delta u)$ ,  $\alpha, \beta$ )
23:    $t \leftarrow 1$ 
24:    $\hat{\chi} \leftarrow \chi + t\Delta\chi$ 
25:    $\hat{u} \leftarrow u + t\Delta u$ 
26:   while  $\max(|\hat{\chi}_i| - \hat{u}_i) > 0$  do
27:      $t \leftarrow \beta t$ 
28:      $\hat{\chi} \leftarrow \chi + t\Delta\chi$ 
29:      $\hat{u} \leftarrow u + t\Delta u$ 
30:   end while
31:   while  $G(\chi, u) + \alpha \nabla G(\chi, u)^T [\Delta\chi^T \Delta u^T]^T > G(\hat{\chi}, \hat{u})$  do
32:      $t \leftarrow \beta t$ 
33:      $\hat{\chi} \leftarrow \chi + t\Delta\chi$ 
34:      $\hat{u} \leftarrow u + t\Delta u$ 
35:   end while
36:   return ( $\hat{\chi}, \hat{u}$ )
37: end function

```

图 63

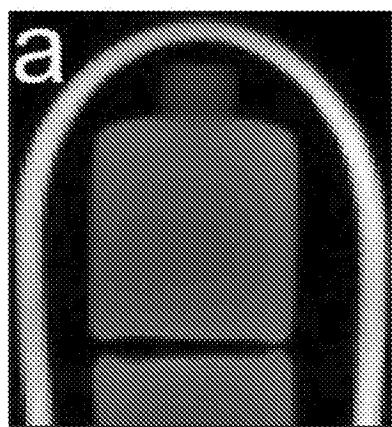


图 64A

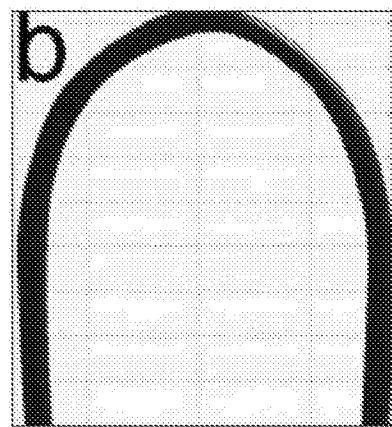


图 64B

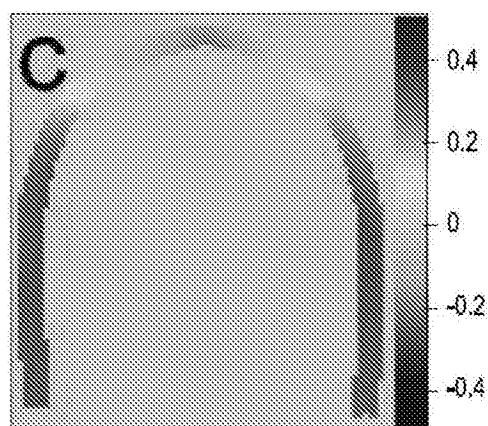


图 64C

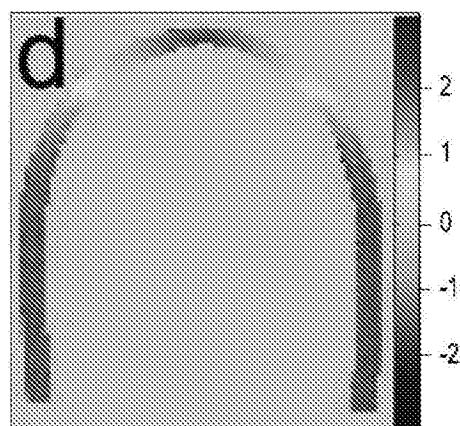


图 64D

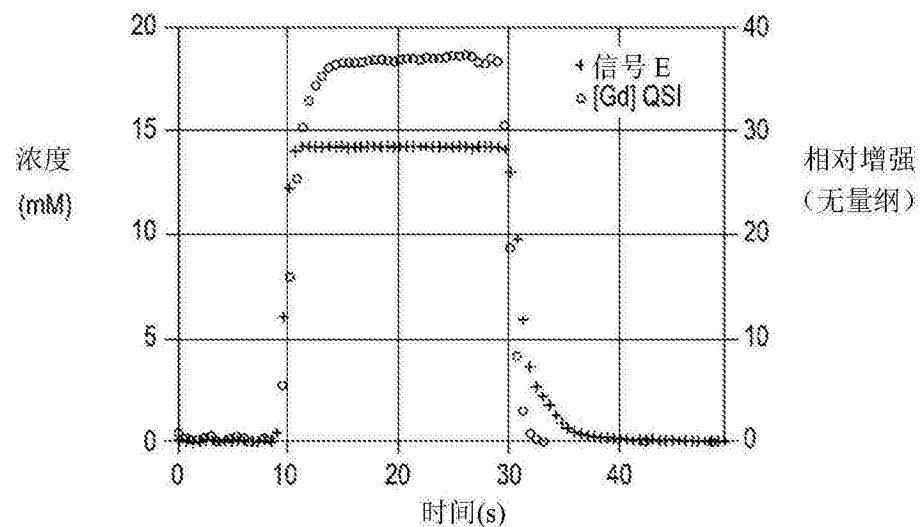


图 65A

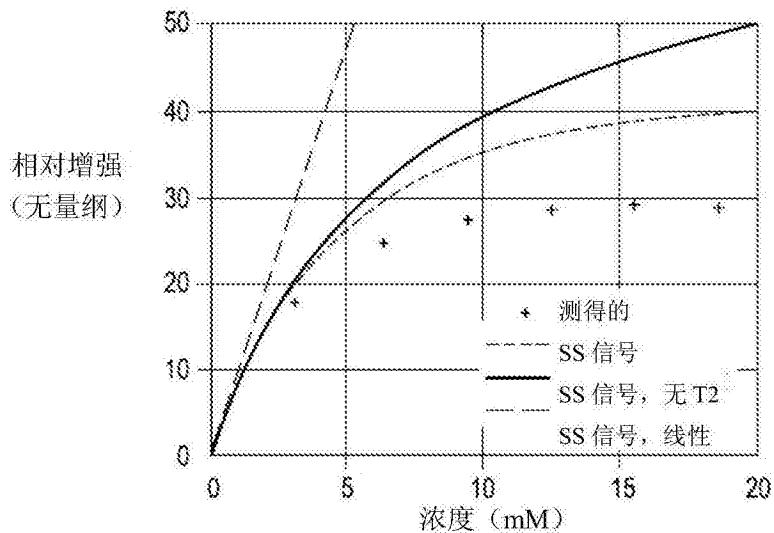


图 65B

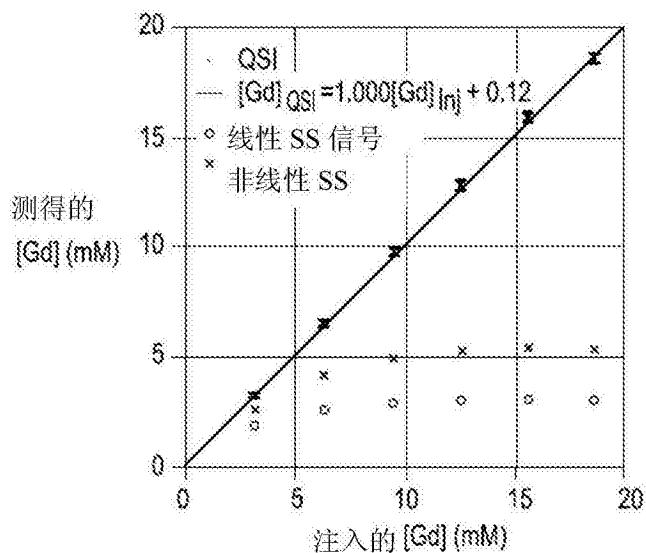


图 65C

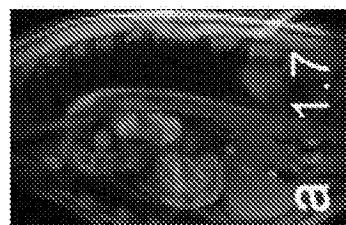


图 66A

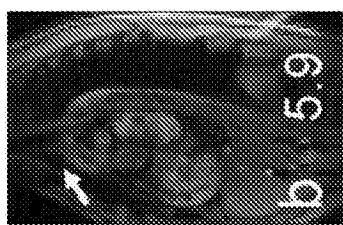


图 66B

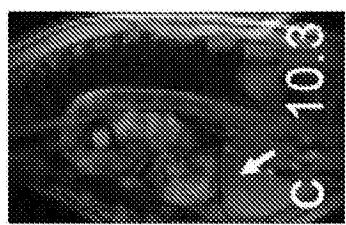


图 66C

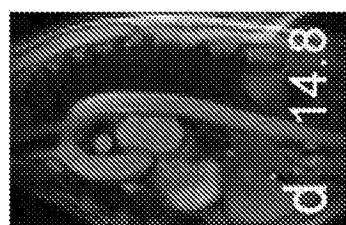


图 66D

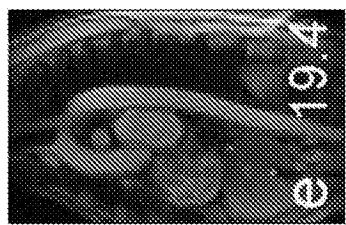


图 66E

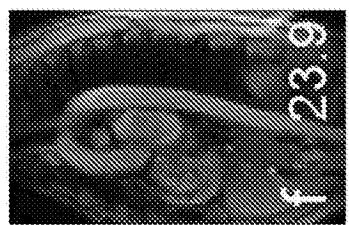


图 66F

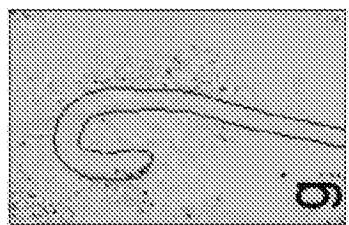


图 66G

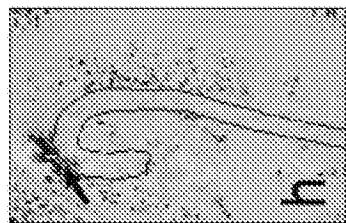


图 66H



图 66I

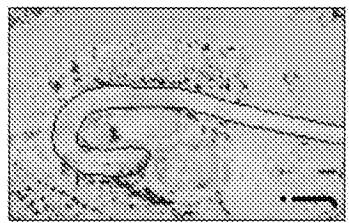


图 66J

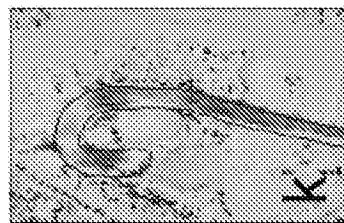


图 66K

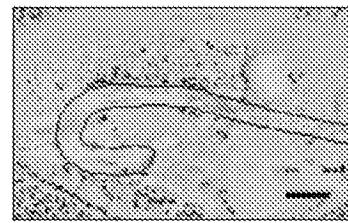


图 66L

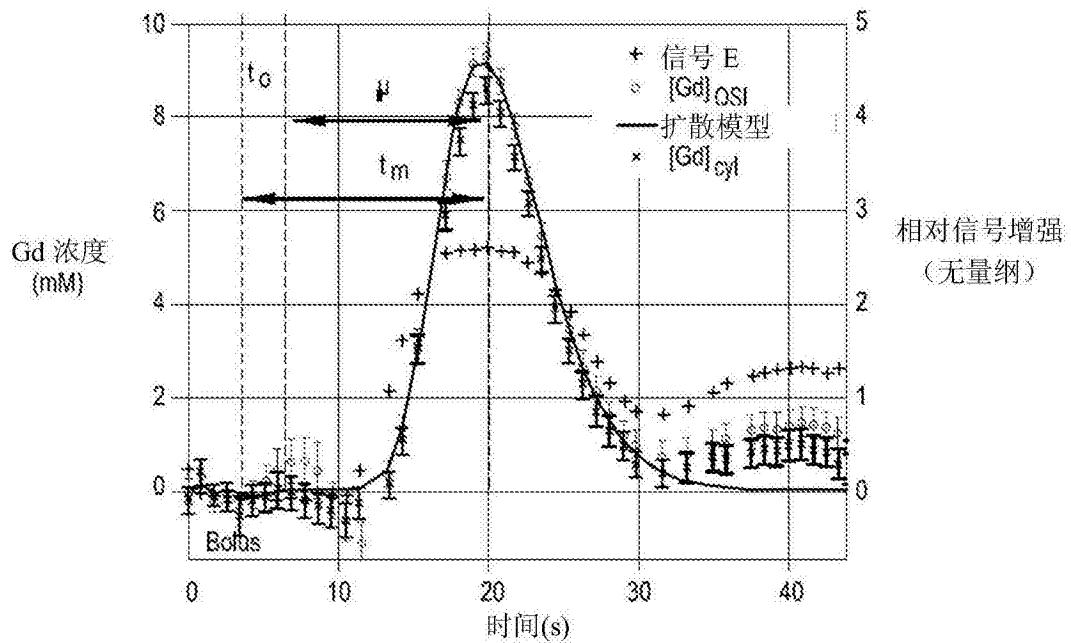


图 67

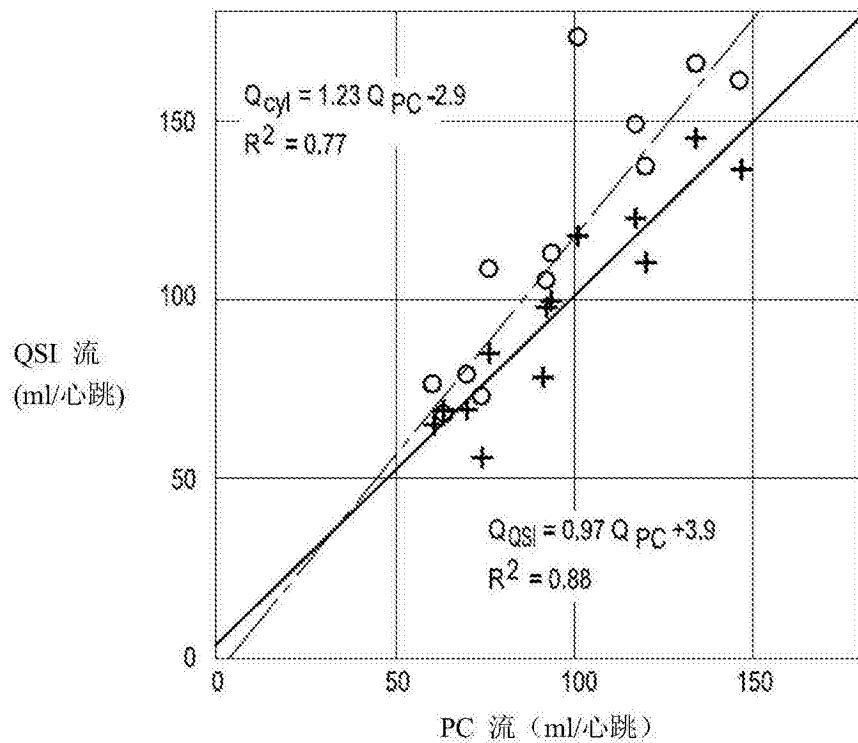


图 68A

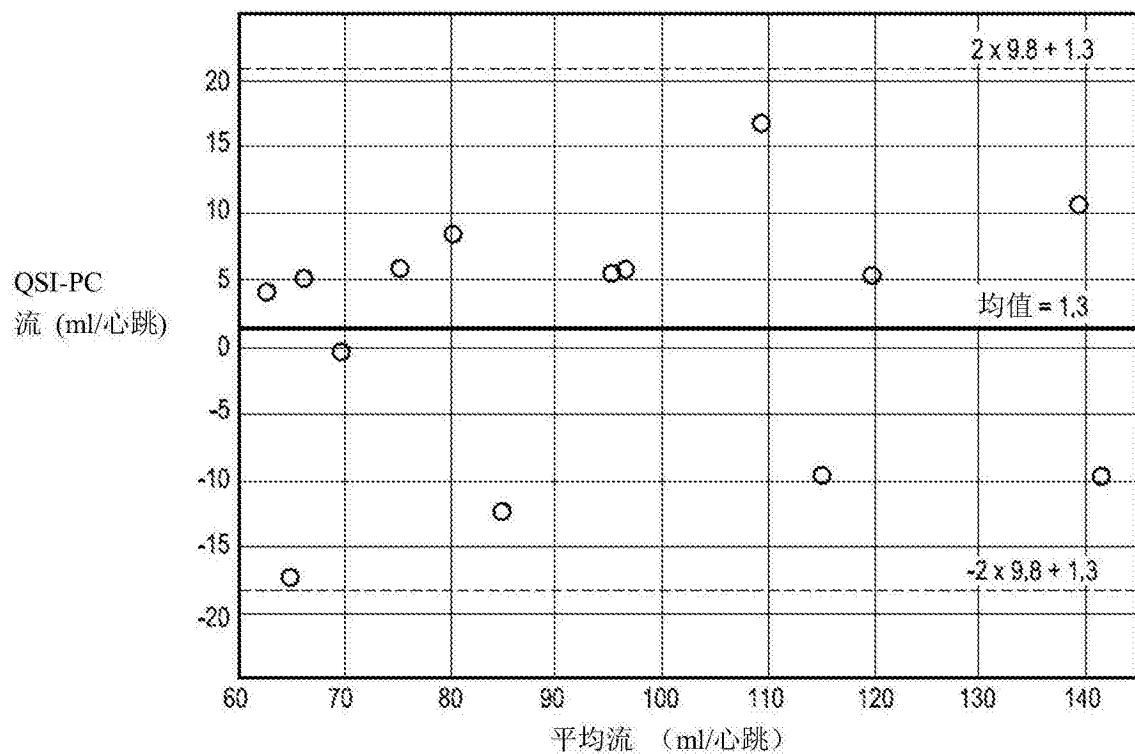


图 68B

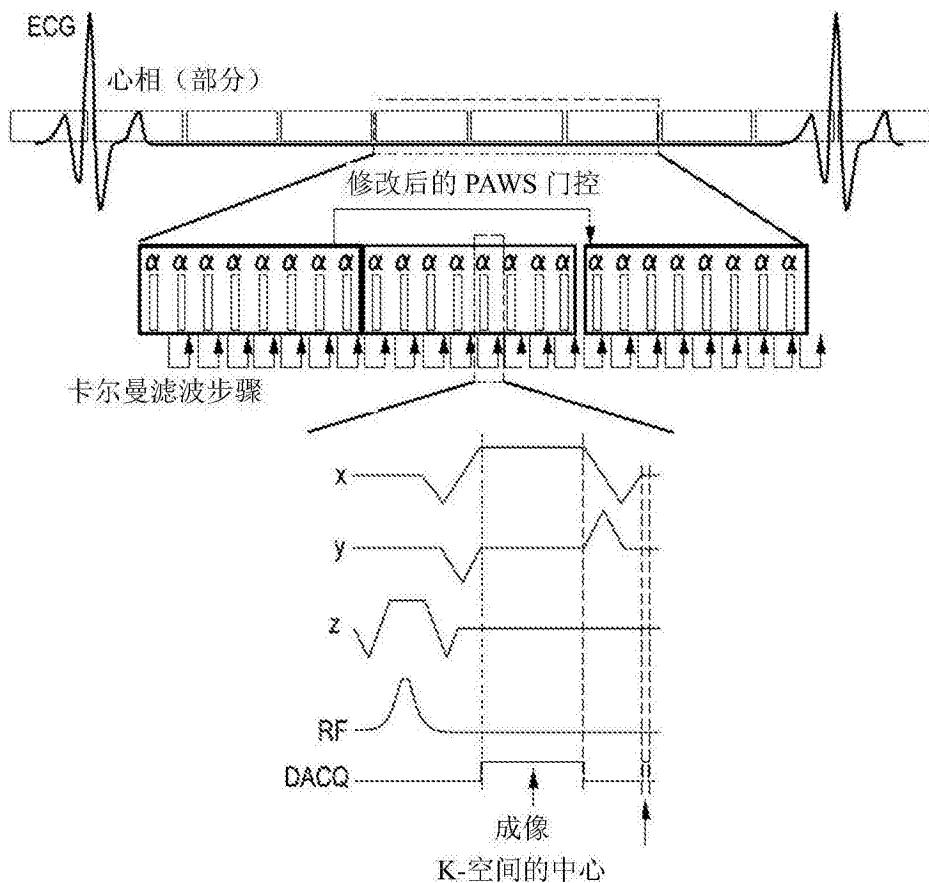


图 69

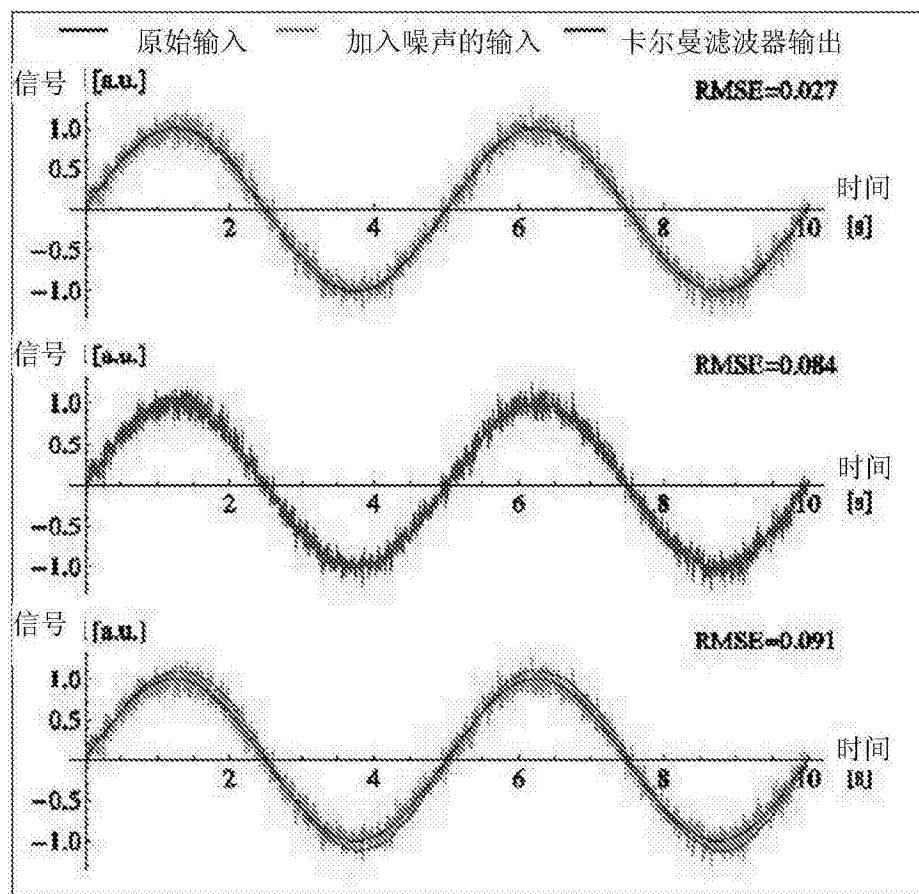


图 70

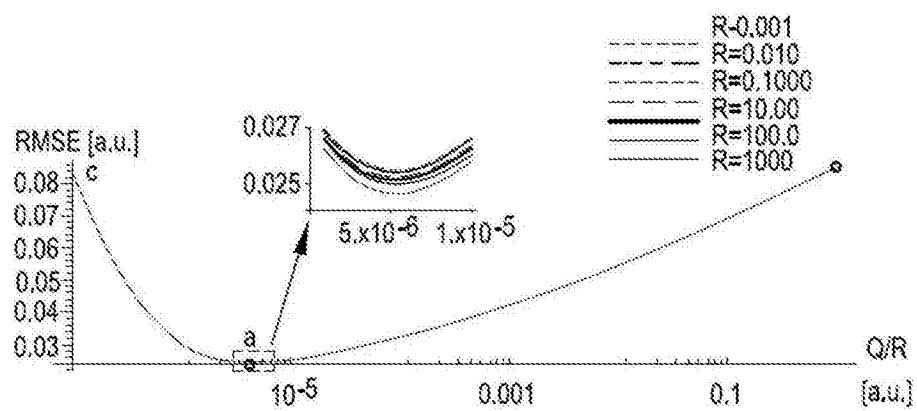


图 71A

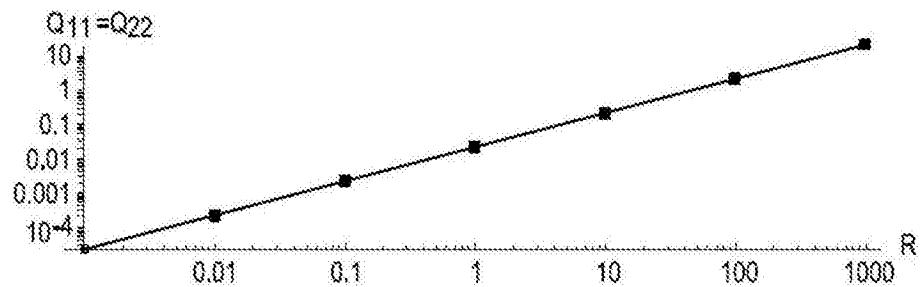


图 71B

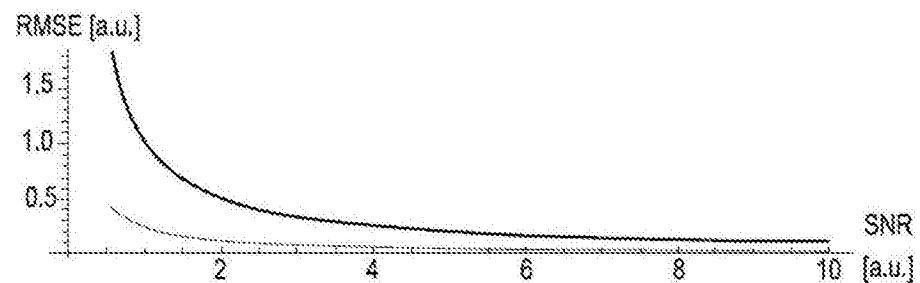


图 71C

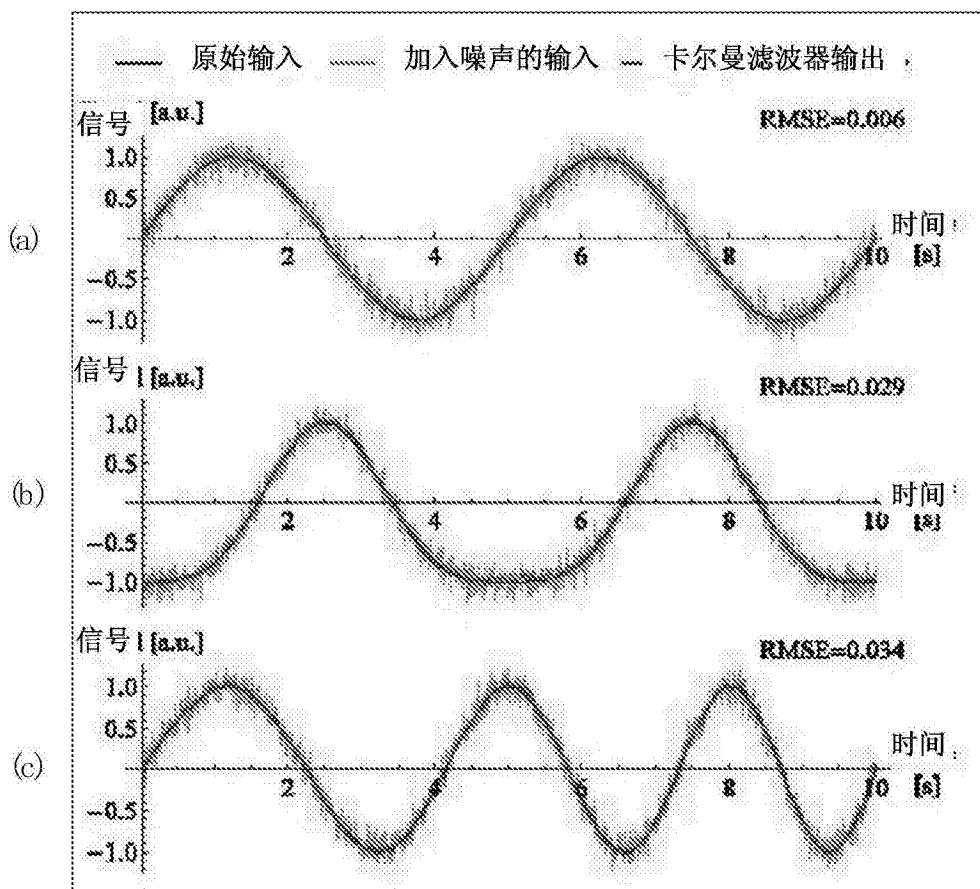


图 72

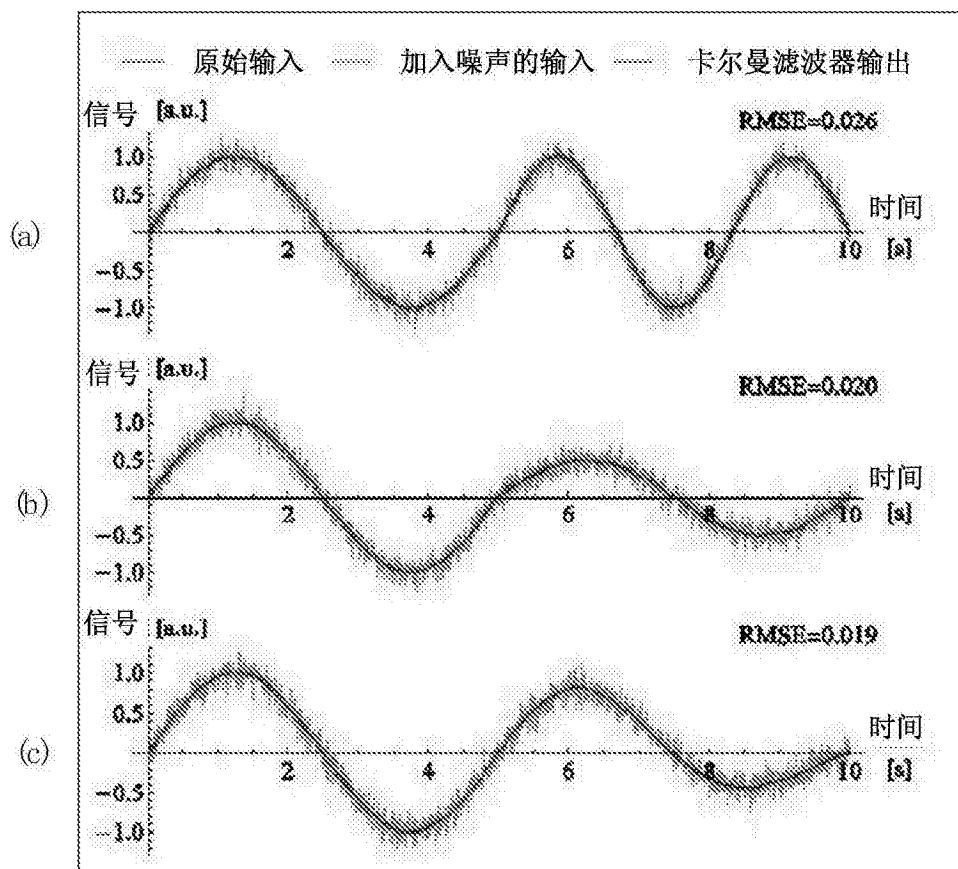


图 73

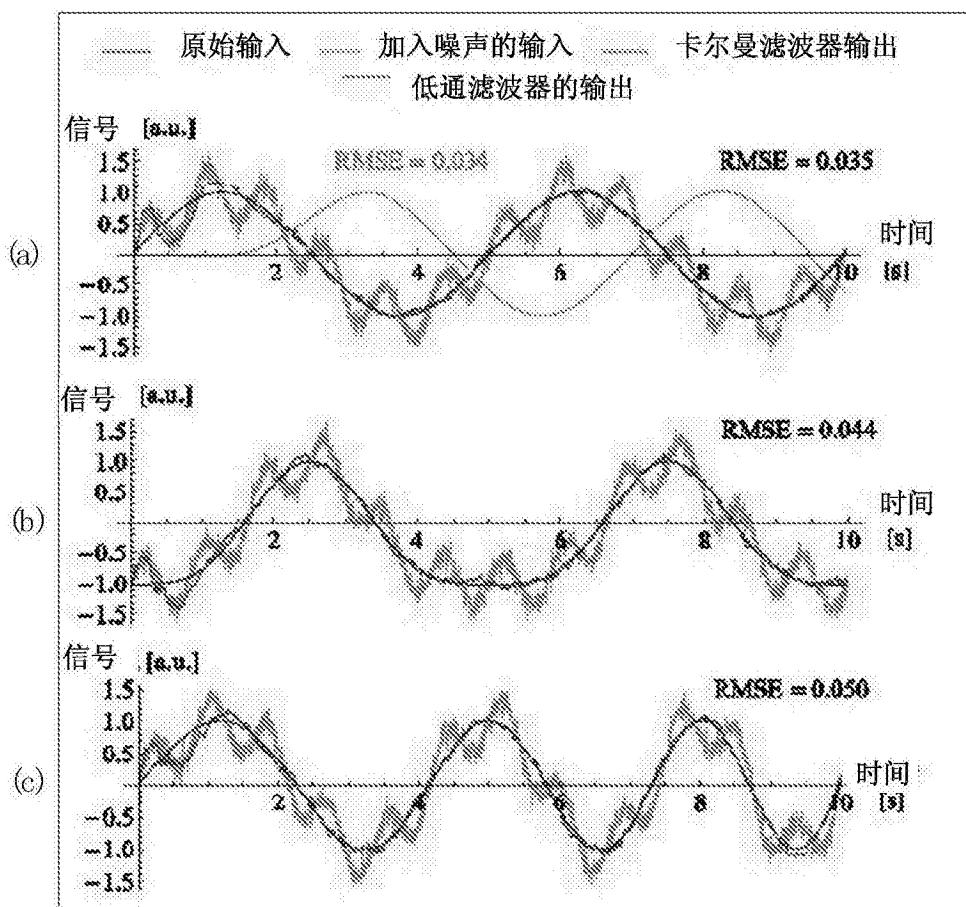


图 74

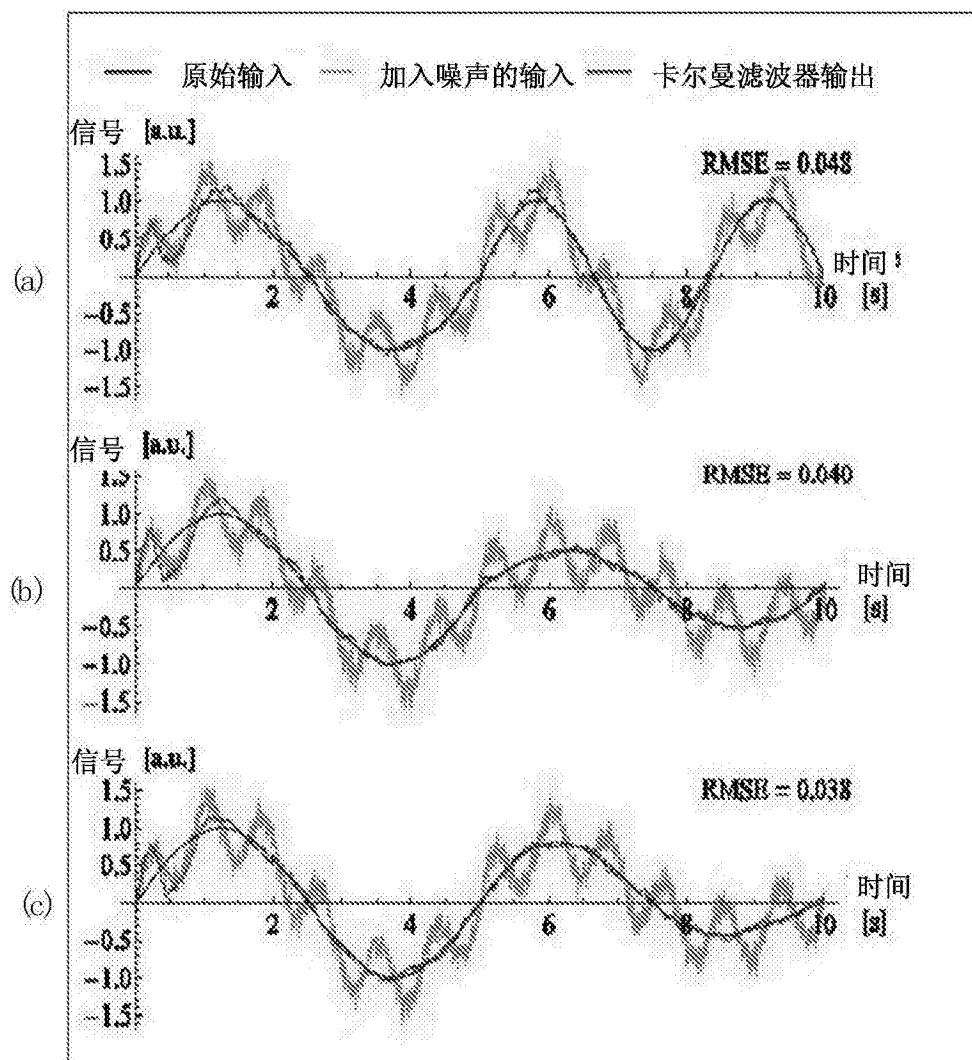


图 75

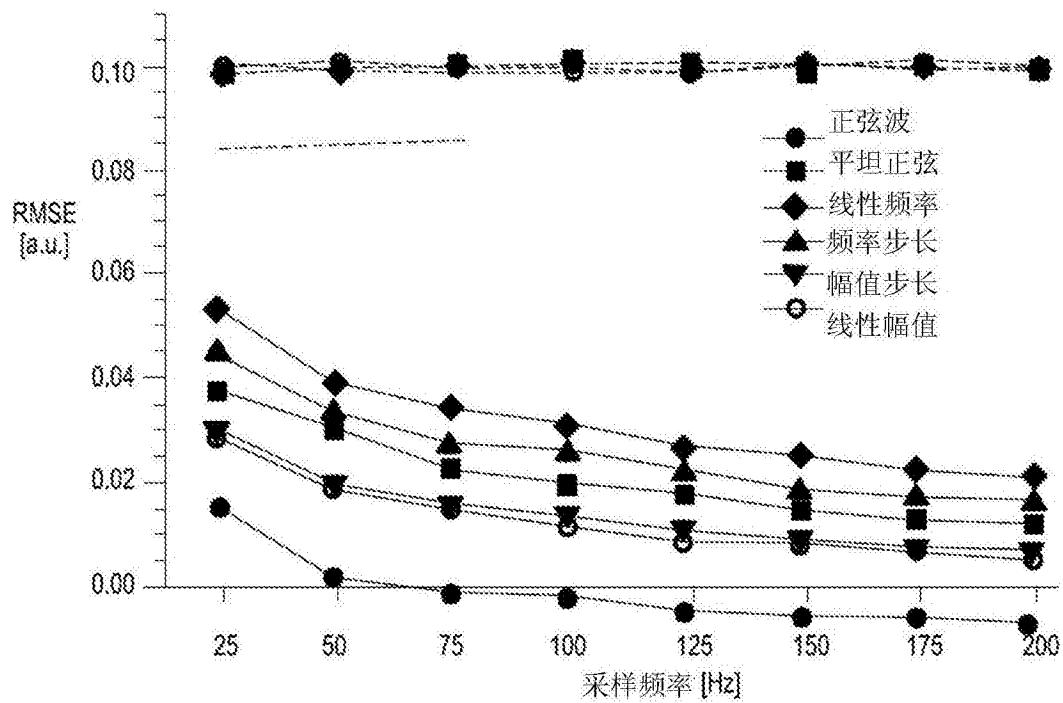


图 76A

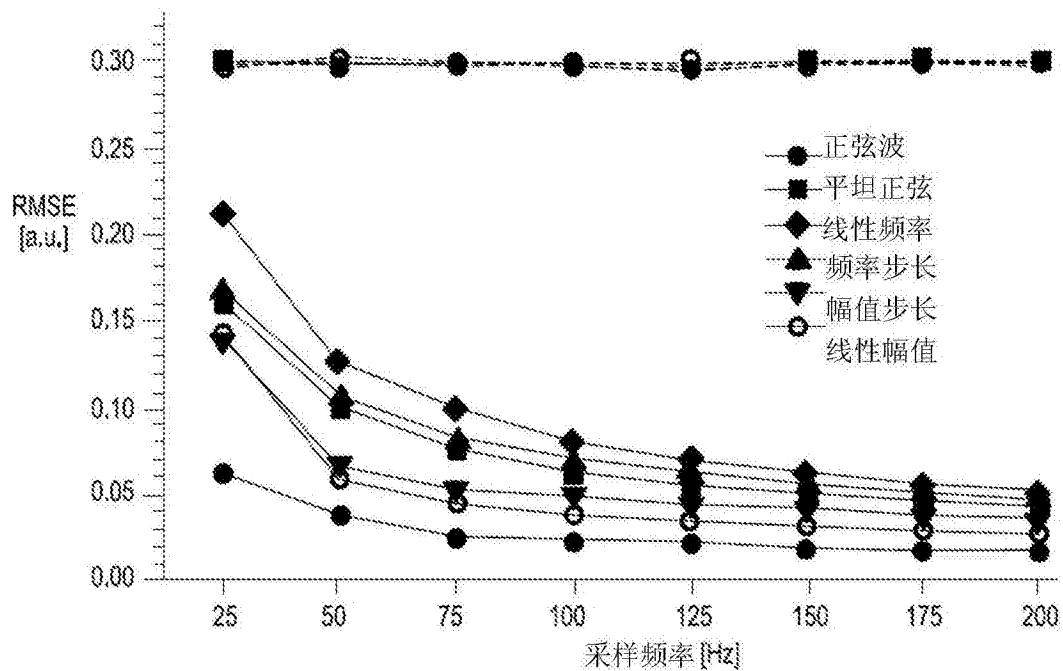


图 76B

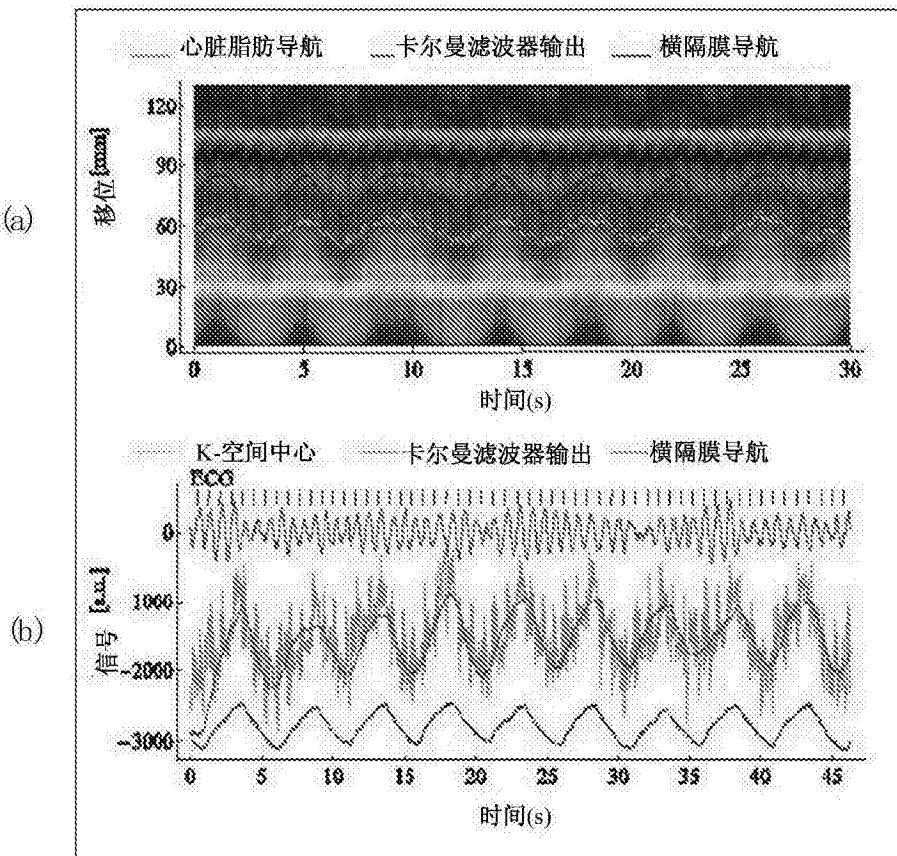


图 77

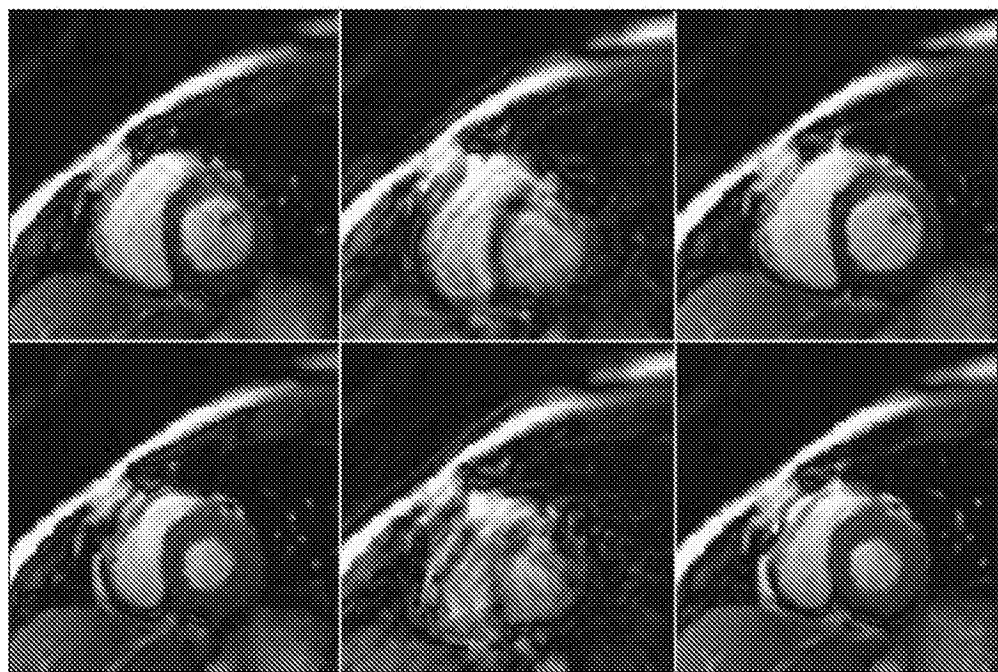


图 78