

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-520582

(P2011-520582A)

(43) 公表日 平成23年7月21日(2011.7.21)

(51) Int.Cl.

A 6 1 B 5/055 (2006.01)

F 1

A 6 1 B 5/05 3 9 0
A 6 1 B 5/05 3 1 1

テーマコード(参考)

4 C O 9 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願2011-511539 (P2011-511539)
 (86) (22) 出願日 平成21年5月19日 (2009.5.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年1月24日 (2011.1.24)
 (86) 國際出願番号 PCT/PL2009/000051
 (87) 國際公開番号 WO2009/145648
 (87) 國際公開日 平成21年12月3日 (2009.12.3)
 (31) 優先権主張番号 P.385276
 (32) 優先日 平成20年5月26日 (2008.5.26)
 (33) 優先権主張國 ポーランド(PL)

(71) 出願人 510308609
 インスティチュート フィジキ ジャドロ
 ウエジ パン アイエム. ヘンリカ ニ
 ーウドニクザンスキエゴ
 I N S T Y T U T F I Z Y K I J A D
 R O W E J P A N i m. H E N R Y
 K A N I E W O D N I C Z A N S K I E
 G O
 ポーランド国、 3 1 - 3 4 2 クラコウ
 、 ユーエル. ラドジコウスキエゴ 1
 5 2
 u l. R a d z i k o w s k i e g o
 1 5 2, 3 1 - 3 4 2 K r a k o w
 P o l a n d

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】MR-Iで用いられる拡散テンソルイメージングパルスシーケンスのキャリブレーション用異方性拡散ファントム

(57) 【要約】

本願の主題事項は、拡散MR-DTIイメージングシーケンスを校正するための異方性拡散ファントムおよび、磁気共鳴(MR)イメージングシーケンス毎の量的明細である、「b」マトリクスに基づいて異方性拡散モデルおよび使用したMRIスキャナーを用いてあらゆるMRIスキャナーを校正する方法に関する。MRIイメージングシーケンスの校正のための異方性拡散ファントムは、例えばH₂OやLCを含む水素H₂のために、どのような形状のどのような異方性拡散モデルであっても良い。本発明の拡散標準は、好ましくは、H₂O、ヒドロゲル、または水素原子核を含む他の物質で満たされた毛細管の束を備えたパイプであり、好ましくはH₂O、ヒドロゲル、または水素原子核を含む他の物質で満たされ、あるいは水素原子核のない非磁性筒状ロッドで密に満たされた毛細管の束を備える。毛細管の束であるモデルは、選ばれた毛細管を有し、毛細管軸に直交する方向にある温度で拡散することを制限することが拡散MRイメージングシーケンスにおける拡散時間の範囲に関して重要である。本発明の異方性拡散ファントムを用いてMRイメ

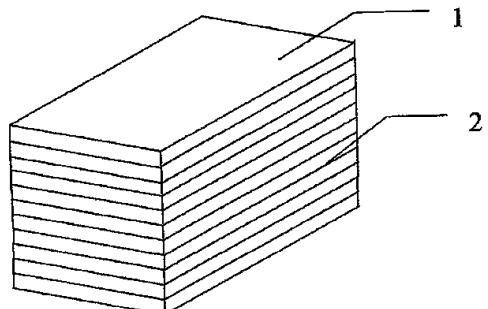


Fig.1.

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

MRIイメージングシーケンスの校正のための異方性拡散ファントムであって、

上記ファントムは、 H_2O 、ヒドロゲル、または水素原子核を含む他の物質で満たされた、水素原子核のない非磁性毛細管エレメント(1)で密に満たされたボリュームによって形成され、あるいは H_2O 、ヒドロゲル、または水素原子核(2)を含む他の物質の層で分離された薄いガラスプレート(1)のアレイで形成されたものであり、

前記拡散ファントムは、例えば 2H 、 3He 、 ^{13}C 、 ^{14}N 、 ^{17}O 、 ^{19}F 、 ^{29}Si 、 ^{31}P 等のような他の要素のために、異方性液晶(LC)または他のものによっても形成されうる、異方性拡散ファントム。

10

【請求項 2】

H_2O 、ヒドロゲル、または水素原子核を含む他の物質の層で分離された、水素原子核のない非磁性筒状ロッドで密に満たされた筒状のボリュームによって形成された、請求項1に記載の異方性拡散ファントム。

【請求項 3】

前記毛細管の径、前記筒状ロッドの径、または薄いガラスプレート間の H_2O 、ヒドロゲル、または水素原子核を含む他の物質の層の厚さを調整することを特徴とし、その拡散限界は、特定の拡散時間および温度で決定される、請求項1又は2に記載の異方性拡散ファントム。

20

【請求項 4】

前記拡散ファントムの密な非磁性毛細管または他の要素は、ガラス、テフロン(登録商標)、また同様の特性を有する他の材料からなる、請求項1に記載の異方性拡散ファントム。

【請求項 5】

前記ファントムは、毛細管軸に直交する方向に所定の温度での拡散の制限が、拡散MRIイメージングシーケンスにおいて拡散時間の範囲に対して重要であるように、 H_2O 、ヒドロゲル、または水素原子核で満たされた好適な毛細管の束を有するパイプである、請求項1に記載の異方性拡散ファントム。

【請求項 6】

「b」マトリクス値の空間的決定に存在するあらゆるMRIスキャナーを校正するための方法であって、異方性拡散ファントムを用いてあらゆるMRIスキャナーシーケンスを校正するために、異方性拡散ファントムが、テストされたMRIスキャナーのボリューム内のRFコイルの相互作用エリア内に配置され、

30

次いで、前記拡散テンソルの校正のために、「b」マトリクスの必要な数が異方性拡散モデルに基づいて計算され、それによって各ボクセルおよび要求された各拡散勾配ベクトル方向のために6以上の「b」マトリクスを決定し、拡散勾配ベクトルの方向のための「b」マトリクス値が識別できる拡散テンソルD値のための6以上の式の系を解くことで決定され、

拡散勾配ベクトルの方向については、好ましくはテストしたMRIスキャナーのボリューム内で異方性拡散ファントムを回転させることにより、各種拡散テンソル値が得られ、それは主軸の系において拡散テンソルが既知の値を有する拡散モデルであり、

40

各種オイラー角だけ回転することで拡散モデルが得られ、特定のオイラー角だけ拡散モデルの連続的な回転後に拡散テンソルの要素に対応するマトリクスの行列式 D_M が以下のマトリクスによって定義され、

【数1】

$$D_M = \begin{pmatrix} D_{11} & D_{12} & D_{13} & D_{14} & D_{15} & D_{16} \\ D_{21} & D_{22} & D_{23} & D_{24} & D_{25} & D_{26} \\ D_{31} & D_{32} & D_{33} & D_{34} & D_{35} & D_{36} \\ D_{41} & D_{42} & D_{43} & D_{44} & D_{45} & D_{46} \\ D_{51} & D_{52} & D_{53} & D_{54} & D_{55} & D_{56} \\ D_{61} & D_{62} & D_{63} & D_{64} & D_{65} & D_{66} \end{pmatrix},$$

上記行列式のdet(DM)は0ではなく、ついで拡散勾配ベクトルの方向の「b」マトリクス値の計算のために、以下の系の式を解き、 10

【数2】

$$\mathbf{L} = \mathbf{b} \cdot \mathbf{D}_M,$$

この工程を、例えば拡散勾配の6以上の非共線方向であって1以上の拡散勾配のない方向のために、拡散勾配ベクトル方向の必要な数だけ繰り返す、ことを特徴とする方法。

【請求項7】

異方性拡散ファントムのために、温度Tおよび拡散時間の関数としての主軸D₁、D₂、D₃の系において拡散テンソル値が、異方性方向のための拡散係数の典型的な一次元測定において決定される、請求項6に記載の方法。 20

【請求項8】

校正されたMRIスキャナーボリュームのために、形状およびパラメータに応じてRFコイルのために拡散モデルが形成され、選択される、請求項6に記載の方法。

【請求項9】

MRIスキャナーの校正を、イメージングシーケンスパラメータの変更前毎、とくに拡散勾配を変更する際に、繰り返す、請求項6に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の主題事項は、あらゆる拡散MR-DTIイメージングシーケンスのキャリブレーション用異方性拡散ファントム、およびあらゆる磁気共鳴(MR)イメージングシーケンス及びMRIスキャナーのための量的スペシフィックであるところの「b」マトリクスに基づく異方性拡散モデル、および生物組織、固体、無性性物質及び液体の検査に用いられる磁気共鳴映像(MRI)スキャナーを用いて、キャリブレーション(校正)する方法に関する。 30

【背景技術】

【0002】

従来においては、拡散テンソルを計算するために必要な「b」マトリクスの値は、あらゆる拡散MRイメージングシーケンスおよびMRIスキャナーのために分析的にかつ別々に決定され、その結果は、計算に用いた複雑な式のゆえのみに近似されていた。あるいは、問題の対象物の全ボリュームのために仮定された「b」マトリクスの単一の値が、拡散テンソルの計算のために用いられていた。 40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

従来既知の拡散テンソル計算法の不利な点は、近似した「b」マトリクス値が用いられ、「b」マトリクスの空間分布の欠如が仮定されていたため、計算誤差が大きくなるということであった。従って、MRIスキャナーを使って適切、正確、かつ定量的に検査された対象物における水拡散変動を決定することはかなり困難であり、結果の再現性はなかつ 50

た。識別可能なMRシーケンスは様々なMRIスキャナーで生じ、そのため、結果は矛盾するものであり、比較できるものではない。その結果は、「b」マトリクス値を正確に決定することができないため、エラーを多数含むものである。

【0004】

以下の略語は、本書を通じて用いられる。

MRI 磁気共鳴

DWI 拡散テンソルイメージング

LCD 液晶

【課題を解決するための手段】

【0005】

本件発明のあらゆるMRIに用いられるキャリブレーション法は、これらの欠点をなくし、あらゆるMRIスキャナーおよびあらゆるイメージングシーケンス、特にDWIにおける、「b」マトリクス値の正確で空間的な決定を可能にするものである。

10

【0006】

本件発明の方法において、「b」マトリクスは、テストされたボリュームの各ボクセルのために、異方性の拡散モデルに基づいて正確に決定される。

【0007】

本件発明のMRイメージングシーケンスのキャリブレーションのための異方性拡散ファンтомは、例えばH₂OやLCD中に含まれた水素のための如何なる形状の如何なる異方性拡散モデルでも良い。本件発明に係る拡散モデルは、好ましくは、H₂O、ヒドロゲル、あるいは水素を含む他のあらゆる物質で満たされた毛細管の束である。水素原子核のない非磁性筒状ロッドで密に満たされた他の三次元形状、好ましくは筒状形状も、参照拡散モデルであると見なすことができる。ロッドは、好ましくは、グラス、テフロン（登録商標）、あるいは類似した特性を有する他の材料からなるものである。それらは、H₂O、ヒドロゲル、または水素原子核を含む他の物質に浸漬される。

20

【0008】

1つの実施形態において、拡散モデルは、H₂O、ヒドロゲル、または水素原子核を含む他の物質の層によって分離された薄いガラスプレートのアレイである。その拡散モデルも、異方性液晶（LCD）または例えば²H、³He、¹³C、¹⁴N、¹⁷O、¹⁹F、²⁹Si、³¹P等のような、将来、イメージングの際に用いられ得る他のエレメントのためのもので形成されても良い。毛細管の束を備えたパイプであるモデルは、毛細軸に直交する方向に、ある温度で拡散の制限は、拡散MRイメージングシーケンスにおける拡散時間の範囲に関して重要である。

30

【0009】

周囲温度において水が満たされた拡散モデルでは、0.1μmないし100μmの範囲内である。ヒドロゲルの場合、その値はもっと低い。毛細管を横切る、あるいは筒状ロッドを横切る、あるいは薄いガラスプレートの面に垂直な、水分子の自由拡散は、反対の毛細管によって、あるいはロッド壁によって、あるいは反対の薄いガラスプレートの面によって、阻止され、その拡散プロセスが制限される。その毛細管直径、筒状ロッド径、あるいはH₂O、ヒドロゲル、あるいは薄いガラスプレート間に水素原子核を含むあらゆる他の物質を調整することによって、拡散の限界が、自由拡散は以下のAINSHUTAIN-Sモルコフスキーノの式で与えられるという事実に基づいて特定の拡散時間および温度Tで決定される。

40

【0010】

【数1】

$$\langle (\vec{r} - \vec{r}_0)(\vec{r} - \vec{r}_0) \rangle = 6Dt \quad [1]$$

但し、

\vec{r} - 時間tにおける拡散分子の位置ベクトル
 \vec{r}_0 - 初期位置ベクトル

【0011】

この式は、パスと拡散係数Dの二乗の平均を決定する。 10

【0012】

主軸の系における異方性拡散モデルは、2つ以上の識別できる拡散テンソルコンポーネントを有し、毛細管の束からなるファントムについては、対称な拡散テンソルDは、以下のとおりである。

【0013】

【数2】

$$\begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

10

20

【0014】

上記対称拡散テンソルDは、主軸の系における対角化後に以下のフォームを得る。

【0015】

【数3】

$$\begin{pmatrix} D_1 & 0 & 0 \\ 0 & D_2 & 0 \\ 0 & 0 & D_3 \end{pmatrix}$$

30

【0016】

上式において、

D_{ij} は、この実験システムにおける対称拡散テンソルの要素、

D_1 、 D_2 は、毛細管の横断方向の拡散係数、

D_3 は、毛細管の長さ方向の拡散係数である。

この場合、 $D_1 = D_2$ 、かつ $D_2 = D_3$ である。

【0017】

本件発明において、異方性拡散モデルは、以下のようにして決定される。 40

典型的な一次元の実験を、拡散時間および温度に応じて、例えば D_1 、 D_2 および D_3 を決定するために、異方性方向について拡散係数を測定するために行う。しかし、異方性拡散モデルが得られ、それは温度Tおよび拡散時間の関数である。

【0018】

あらゆるMRIスキャナーは、「b」マトリクスを正確に空間的に測定するために本件発明の方法を用いて校正することができる。結果的に、生物組織において主として水拡散テンソルであると仮定して拡散テンソルの正確な測定を可能にする。

【0019】

拡散テンソルは以下の既知の式[2]で示される。

40

50

【 0 0 2 0 】

【数 4】

$$\ln\left(\frac{A(b)}{A(0)}\right) = -\sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 b_{ij} D_{ij} \quad [2]$$

【 0 0 2 1 】

上式において、

A (b) は、各ボクセルについて測定されたエコー信号 (M R イメージ強度) ,

10

A (0) は、 b = 0 における M R イメージ強度、

b_{i j} は、対称「 b 」マトリクスの要素、D_{i j} は、対称拡散テンソル D の要素

である。

【 0 0 2 2 】

上記式 [2] から、DTI 実験で、水拡散テンソルを計算するために、対称テンソルは 3×3 マトリクスであり、7 以上の M R 実験を行う必要があり、そのために M R シーケンスは、6 つの識別可能な拡散勾配の非共線方向を含むと共に、適用された拡散勾配のない 1 つの（第 7 ）方向を含む。従って、もっとも簡単な DTI 実験では、それぞれ 6 つの識別できる要素を含む、6 以上の対称な「 b 」マトリクスが、各拡散勾配ベクトルについて決定される。

20

【 0 0 2 3 】

本件発明の異方性拡散ファントムを用いてあらゆる M R イメージングシーケンスを校正するためには、異方性拡散ファントムをテストした M R I スキャナー内に配置する。次いで、拡散テンソルの計算に必要な「 b 」マトリクスの数が、異方性拡散モデルに基づいて決定される。これは、各ボクセルおよび拡散勾配ベクトルの特有の方向について空間的に決定されるべき 6 つ以上の「 b 」マトリクスを構成する。従って、もっとも簡単なケースでは、36 の「 b 」マトリクスと 1 つの [b₀] マトリクス、いずれも拡散勾配なし、が決定される。

30

【 0 0 2 4 】

拡散勾配ベクトルの方向について「 b 」マトリクスの値を決定するために、6 以上 k の式の系が、識別できる拡散テンソル D の値を得るために解かれる。拡散勾配ベクトル方向については、拡散テンソル値は、各実験拡散時間 および 温度について特定の拡散モデルに基づいて用いられる。様々な拡散モデルテンソル値は、問題の M R I スキャナー内の異方性拡散ファントムを回転させることによって好適に得られる。異方性拡散ファントムは、主軸の系において拡散テンソルが既知の値であると仮定される拡散モデルである。その拡散モデルは、各種のオイラー角だけ回転され、コラムが拡散テンソル D の要素に対応するマトリクスの行列式 D_M は、各回転後のゼロとは異なる。

40

【 0 0 2 5 】

【数 5】

$$\det(D_M) \neq 0$$

【 0 0 2 6 】

以下のマトリクスは、測定値から得られる。

【 0 0 2 7 】

【数6】

$$D_M = \begin{pmatrix} D_{11} & D_{12} & D_{13} & D_{14} & D_{15} & D_{16} \\ D_{21} & D_{22} & D_{23} & D_{24} & D_{25} & D_{26} \\ D_{31} & D_{32} & D_{33} & D_{34} & D_{35} & D_{36} \\ D_{41} & D_{42} & D_{43} & D_{44} & D_{45} & D_{46} \\ D_{51} & D_{52} & D_{53} & D_{54} & D_{55} & D_{56} \\ D_{61} & D_{62} & D_{63} & D_{64} & D_{65} & D_{66} \end{pmatrix},$$

10

【0028】

但し、 $D_{i,j}$ において、

iは、拡散テンソルの連続する要素： $x \times x$ 、 $y \times y$ 、 $z \times z$ 、 $x \times y$ 、 $x \times z$ 、 $y \times z$

jは、1から6の範囲にある、オイラー角の連続するセット、

である。

【0029】

拡散勾配ベクトルの方向についての「b」マトリクス値の計算は、式[2]から得られた、以下の式[3]で算出される。

【0030】

【数7】

20

$$L = b D_M, [3]$$

【0031】

上式において、

bは、ベクトルに変換された「b」マトリクスの6つの計算された要素、

D_M は、マトリクスであり、そのコラムは各種オイラー角だけ連続回転後のモデル拡散テンソルの要素によって形成されたものであり、

Lは、転置ベクトルに変換された測定値(MRイメージングに基づく)からの連続した $l_n(A(b)/A(0))$ 値である。

30

【0032】

上記式[3]の系は、拡散勾配の残りの(6つ以上の非共線)方向のために解かれる。従って、36の「b」マトリクスと「 b_0 」マトリクスが得られる。従って、「b」マトリクスの値は、拡散勾配の特定の方向および問題のボリュームの各ボクセルのために得られる。

【0033】

本発明の校正方法に基づいて、検査されたボリュームのための拡散モデルが形成され、その形状およびパラメータに応じてRFコイルのために形成され、選択される。校正是イメージングシーケンスパラメータの変化の前毎に、特に拡散勾配を変化させるとときに、繰り返される。

40

【0034】

拡散MR-DTIイメージングシーケンスの校正のために異方性拡散ファントムに基づく異方性拡散モデルを用いるMRIスキャナーのための校正方法の利点は、「b」マトリクス値の正確で空間的な決定である。その結果、従来技術とは異なり、先ず第一に生物学的な系においてのみならず他の件においても、拡散テンソルを正確に測定することができる。また、この校正方法は、各種MRIスキャナーおよび識別されるMRイメージングシーケンスを用いて得られた、テストした対象物の拡散テンソル値を比較する現実的な可能性を提供するものである。

【実施例】

【0035】

50

以下のオペレーションは、 $T = 21^\circ C$ 、拡散時間 = 50 ms で異方性拡散モデルを用いて、超電導磁石（磁界強度：4.7 T）を備えたMRIスキャナーにおいてMSED（Multislice Spin Echo Diffusion, マルチスライス スピンエコー拡散）の校正のために行った。

【0036】

1. H_2O 層（厚さ：10 μm ）で分離された薄いガラスプレートのアレイ形式の異方性拡散ファントムが、超電導磁石（磁界強度：4.7 T）を3センチのバードケージRFコイルの影響圏内に配置した状態で、MRIスキャナー内に配置した。トモグラフィー測定をMSEDシーケンスを用いて行った。

【0037】

2. 拡散ベクトルの一方向の空間「 b 」マトリクスを決定するため、MRトモグラフィー測定を、オイラー角で異方性拡散ファントムの回転で定義された6つの区別される位置で行った。RFコイルの相互作用エリアにおけるMRIスキャナー内でテストした全測定ボリュームをスキャンして「 b 」マトリクスの空間分布を得た。その測定を、更なる拡散勾配ベクトル方向を得るために繰り返し行った。合計36のMR測定を、6つの識別可能な拡散勾配ベクトル位置で行い、拡散勾配ベクトル = 0 の追加のスキャンを行った。

【0038】

3. 続いて、ステップ1および2の工程を、他のシーケンスパラメータのためにおこなった。その結果、空間「 b 」マトリクス値のデジタルレコードが各種イメージングシーケンスパラメータに対応して得られた。このようにして得られた「 b 」マトリクス値は、「 b 」マトリクス値が決定されたパラメータ範囲内のDTIシーケンスを用いることによって拡散テンソルの正確な校正が可能となった。

【0039】

この実施例に係るあらゆるMRIイメージングシーケンスのための異方性拡散ファントムおよび校正方法は、図面に示されている。図1は、 H_2O 層で分離された薄いガラスプレートのアレイの形態をなす異方性拡散ファントムの概要を示しており、図2は、連続するオイラー角によるファントム（拡散モデル）回転法を示す。

【0040】

異方性拡散ファントムは、複数枚の薄いガラスプレート1からなり、それぞれ10 μm の H_2O 層2で分離されている。図2に示す主軸Eの系は、下に示すオイラー角で定義された回転後の拡散モデルおよびその相互配向性に関連した実験参照系Lである。

【0041】

【数8】

$$\Omega_L = (\alpha_L, \beta_L, \gamma_L).$$

【0042】

対称性のために、実験室系において測定された拡散テンソルは、ゼロではない6つの要素を備えている。主軸Eの系において、拡散テンソルは、3つの主たる要素および3つのオイラー角 L で定義される。主軸Eおよび既知のオイラー角の系における既知のテンソルのために、実験室系Lにおけるテンソル値は、以下の式に従って、回転変換R (L, L, L) によって決定される。

【0043】

【数9】

$$D_L = R^{-1}(\Omega_L) D_E R(\Omega_L)$$

【0044】

ここで、

R (L) は、ウイグナ回転マトリクス、

10

20

30

40

50

$L = (L_x, L_y, L_z)$ は、オイラー角であり、実験室系 L に対する主軸 E の系の配向性を定義する、

D_L, D_E は、それぞれ L 系および E 系における拡散テンソルである。

【0045】

拡散モデルは、オイラー角によって回転され、拡散テンソル D の要素に対応するコラムである、マトリクスの行列式 D_M は、角回転後のゼロとは異なる。即ち、

【0046】

【数10】

$$\det(D_M) \neq 0$$

10

【図面の簡単な説明】

【0047】

【図1】図1は、 H_2O 層で分離された薄いガラスプレートのアレイの形態をなす異方性拡散ファントムの概要を示す。

【図2】図2は、連続するオイラー角でファントム（拡散モデル）回転法を示す。

【図1】

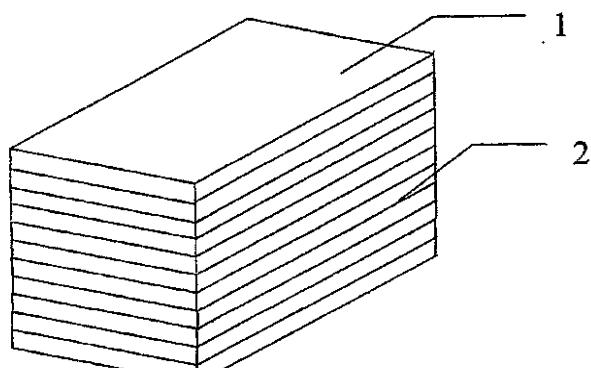


図1

【図2】

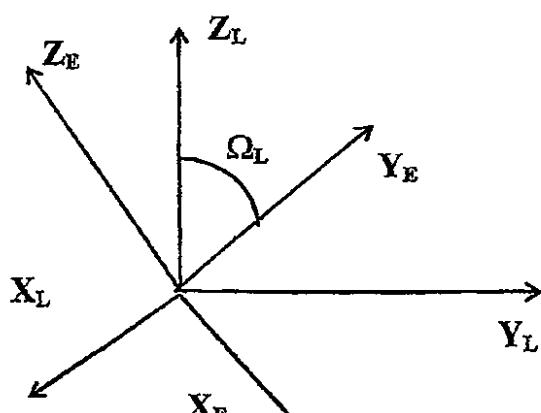


図2

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/PL2009/000051

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G01R33/563 G01R33/58

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G01R

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RAGUIN L G ET AL: "Quantitative Analysis of q-Space MRI Data" IFMBE PROCEEDINGS, INTERNATIONAL FEDERATION FOR MEDICAL AND BIOLOGICAL ENGINEERING, vol. 11, no. 1, 20 November 2005 (2005-11-20), page 6pp, XP007909573 ISSN: 1727-1983 page 1, column 2 - page 2, column 2 page 4; figures 2(A),3(B)	1,3,4

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search 17 September 2009	Date of mailing of the international search report 24/09/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Raguin, Guy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/PL2009/000051

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>TANNER J E ET AL: "Restricted self-diffusion of protons in colloidal systems by the pulsed-gradient, spin-echo method" JOURNAL OF CHEMICAL PHYSICS, AMERICAN INSTITUTE OF PHYSICS, NEW YORK, NY, US, vol. 49, no. 4, 15 August 1968 (1968-08-15), pages 1768-1777, XP009121879 ISSN: 0021-9606 page 1773 - page 1774</p>	1,3,4
X	<p>YANASAK N ET AL: "Use of capillaries in the construction of an MRI phantom for the assessment of diffusion tensor imaging: demonstration of performance" MAGNETIC RESONANCE IMAGING, ELSEVIER SCIENCE, TARRYTOWN, NY, US, vol. 24, no. 10, 1 December 2006 (2006-12-01), pages 1349-1361, XP025145525 ISSN: 0730-725X [retrieved on 2006-12-01] page 1350, column 2 - page 1351, column 2; figures 1,2</p>	1,3,4
X	<p>TOURNIER J D ET AL: "Resolving crossing fibres using constrained spherical deconvolution: Validation using diffusion-weighted imaging phantom data" NEUROIMAGE, ACADEMIC PRESS, ORLANDO, FL, US, vol. 42, no. 2, 9 May 2008 (2008-05-09), pages 617-625, XP023903351 ISSN: 1053-8119 [retrieved on 2008-05-09] page 618, column 2 - page 619, column 3</p>	1,3,4
X	<p>FIEREMANS ET AL: "Simulation and experimental verification of the diffusion in an anisotropic fiber phantom" JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE, ACADEMIC PRESS, ORLANDO, FL, US, vol. 190, no. 2, 1 November 2007 (2007-11-01), pages 189-199, XP022427559 ISSN: 1090-7807 page 191 - page 193; figures 1,2</p>	2-5 -/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/PL2009/000051

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>CALLAGHAN ET AL: "Pulsed-Gradient Spin-Echo NMR for Planar, Cylindrical, and Spherical Pores under Conditions of Wall Relaxation" JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE, SERIES A, ACADEMIC PRESS, ORLANDO, FL, US, vol. 113, no. 1, 1 March 1995 (1995-03-01), pages 53-59, XP005118912 ISSN: 1064-1858 the whole document</p> <p>-----</p>	1-5

International Application No. PCT/PL2009 /000051

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210.**Continuation of Box II.2****Claims Nos.: 6-9**

The non-compliance with the substantive provisions of Art. 5 and 6 PCT (see below and section "Re Item VIII" of the WO-ISA) is to such an extent that no meaningful search of claims 6-9 could be carried out at all (Art. 17(2) PCT).

Claim 6 does not comply with the requirements of Art. 5 and 6 PCT for the following reasons.

1. The passage "the calibration of any MRI scanner sequence by using the anisotropic diffusion phantom" lacks support by the description in that the description (page 1, first paragraph) merely supports that said "phantom" is "for the calibration of any diffusion MR-DTI imaging sequence" and no other possibility was disclosed.

Additionally, claim 6 defines "a method for the calibration of any MRI scanner" and in this very broad context, the terms "the 'b' matrix values" and "the diffusion tensor" lack an antecedent definition.

2. Moreover, the expression

"a method for the calibration of any MRI scanner that consists in the spatial determination of the 'b' matrix values" lacks clarity in that it is completely obscure in what way "the spatial determination of the 'b' matrix values" results in the "calibration of any MRI scanner". This point should be clarified.

3. The terms "the anisotropic diffusion phantom", "the interaction area", "the volume of the MRI scanner", "the calculation of the diffusion tensor", "the required number of 'b' matrices", "the anisotropic diffusion model", "each voxel" (since no imaging step has been defined), "each diffusion gradient vector direction required" (since no pulse sequence has been defined), "the distinct diffusion tensor values" each lack a proper antecedent definition.

4. Moreover, it is noted that it is completely unclear to what kind of "model" the term "the anisotropic diffusion model" refers (a phantom or a mathematical model linking experimental parameters to diffusion parameters). This should be clarified.

5. The term "specific Euler angles" lacks clarity in that it is completely obscure to which Euler angles reference is made.

6. Claim 6 lacks clarity in that it is unclear what the variable "L" represents (said variable lacks an antecedent definition).

7. In the context of the preceding objection, it is completely unclear what method step is defined by the passage "this operation is repeated...". and for what purpose said "operation is repeated". Therefore, claim 6 should be clarified.

International Application No. PCT/PL2009/000051

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

8. The expression "and no less than one for the direction without a diffusion gradient" lacks clarity in that it is completely obscure to which specific direction the expression "direction without a diffusion gradient" refers.

9. The passage

"the diffusion model for which the diffusion tensor in the system of principal axes has known values"
appears to refer to a method step for which an essential feature is missing (Rule 6.3(a) PCT and PCT/GL/ISPE 5.29, 5.33) in order to achieve the desired technical effect recited above. More specifically, the description (page 5, lines 1-9) suggests that one-dimensional experiments are required to determine said "diffusion tensor in the system of principal axes". Therefore, claim 6 should be included the features of claim 7.

10. In the context of the preceding objection, the application as a whole lacks sufficient disclosure (Art. 5 PCT) with regards to the method of claim 6 for the following reasons. Said method hinges on having an anisotropic diffusion phantom (presumably according to any one of claims 1-5, although none has been defined in claim 6), for which the diffusion tensor must first be determined according to the passage on page 5, lines 1-9 of the description.

(i) However, in order to do so, said one-dimensional experiments are insufficiently disclosed and would presumably require the knowledge of a reduced form of a "b" matrix. Since the end goal of the method of claim 6 is to obtain said "b" matrix, one ends up in a circular argument:

(1) determine the diffusion parameters of the diffusion method using uncalibrated "b" values, thereby resulting in inaccurate diffusion parameters; then

(2) determine the "b" matrix for different diffusion gradient vector directions using said inaccurate diffusion parameters.

Clearly, this method is flawed, does not appear to be able to work, and cannot deliver the result to be achieved, i.e. "the calibration of any diffusion MR-DTI imaging sequence" (page 8, 2nd full paragraph), nor the disclosed advantage of providing "the precise and spatial determination of the "b" matrix value" (page 8, 2nd full paragraph).

(11) Moreover, the one and only embodiment of the description (page 8, last paragraph - page 10) fails to disclose the performance of said one-dimensional experiments and how the diffusion parameters of the diffusion phantom of figure 1 are determined, such that the skilled person is not provided with sufficient information to carry out the method of claim 6.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has

International Application No. PCT/PL2009 /000051

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.2), should the problems which led to the Article 17(2)PCT declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/PL2009/000051

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 6-9 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

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

(74)代理人 100104581

弁理士 宮崎 伊章

(74)代理人 100099874

弁理士 黒瀬 靖久

(74)代理人 100136412

弁理士 的場 照久

(72)発明者 カージイザック、アーター

ポーランド国、30-505 クラコウ、カルワリジュスカ 96/26

F ターム(参考) 4C096 AA17 AD06 BA05 BA15 BA18 CB08 FA06

【要約の続き】

ージングシーケンスを校正するために、異方性拡散ファントムがテストされたMRIスキャナーのボリューム内に配置される。次いで、拡散テンソルの計算に必要な「 b 」マトリクスの数が、異方性拡散モデルに基づいて決定される。これが、各ボクセル毎、および拡散勾配ベクトルの特定の方向のために、空間的に定義される6以上の「 b 」マトリクスを続ける。従って、最も簡単な場合では、拡散勾配なしに36の「 b 」マトリクスおよび1つの「 b_0 」マトリクスが決定される。異方性拡散ファントムは、主軸の系において拡散テンソルが既知の値を仮定する拡散モデルである。この拡散モデルは、各種オイラー角だけ回転され、コラムが拡散テンソルDの要素に対応するマトリクスの行列式 D_M は、各回転後ゼロとは異なる。