


 ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009138712/14, 19.10.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.10.2009

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 19.10.2009

(45) Опубликовано: 20.01.2011 Бюл. № 2

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: ХОЛИН А.В. Магнитно-резонансная томография при заболеваниях центральной нервной системы. - Гиппократ, 2007, 253 с. RU 2147416 C1, 20.04.2000. US 2005142066 A1, 30.06.2005. КИСЛЯКОВ Ю.Я. и др. Динамика кровотока в близкорасположенных микрососудах мозга гипертензивных крыс. Физиологический журнал СССР им.Сеченова. - 1989, 75, 3, с.338-344. CASSOT F. (см. прод.)

Адрес для переписки:

690022, г.Владивосток, пр-кт 100-летия
 Владивостока, 159, Тихоокеанский институт
 биоорганической химии ДВО РАН, зав.
 патентным отделом, Н.И. Стадниченко

(72) Автор(ы):

Дроздов Константин Анатольевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Учреждение Российской академии наук
 Тихоокеанский институт биоорганической
 химии Дальневосточного отделения
 Российской академии наук (ТИБОХ ДВО
 РАН) (RU)

(54) НЕИНВАЗИВНЫЙ СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОСТИ МИКРОСОСУДИСТОГО КРОВОТОКА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к ангиографической диагностике микрососудистого кровотока. Осуществляют фазоконтрастную МР ангиографию (фМРА) исследуемой области при значении параметра S более 0,00156, определяемого по формуле

$$S = \left(\frac{TE \cdot 10^{-3}}{St / Mx} \right)^{-1} \cdot \frac{1}{TE^{-2}},$$

где TE (time echo) - время эхо (мс), St (Slice

thickness) - толщина среза (мм), Mx - разрядность матрицы. Затем определяют оптическую плотность исследуемой и фоновой областей. При оптической плотности исследуемой области выше фоновой фиксируют повышенный микрососудистый кровоток, а при оптической плотности исследуемой области ниже фоновой фиксируют пониженный микрососудистый кровоток или его отсутствие. Способ обеспечивает повышение точности и достоверности диагностического исследования. 3 ил.

(56) (продолжение):

et al. Scaling laws for branching vessels of human cerebral cortex. Microcirculation. 2009 May; 16(4):331-44.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2009138712/14, 19.10.2009**

(24) Effective date for property rights:
19.10.2009

Priority:

(22) Date of filing: **19.10.2009**

(45) Date of publication: **20.01.2011 Bull. 2**

Mail address:

**690022, g. Vladivostok, pr-kt 100-letija
Vladivostoka, 159, Tikhookeanskij institut
bioorganicheskoj khimii DVO RAN, zav.
patentnym otdelom, N.I. Stadnichenko**

(72) Inventor(s):

Drozдов Konstantin Anatol'evich (RU)

(73) Proprietor(s):

**Uchrezhdenie Rossijskoj akademii nauk
Tikhookeanskij institut bioorganicheskoj khimii
Dal'nevostochnogo otdelenija Rossijskoj akademii
nauk (TIBOKh DVO RAN) (RU)**

(54) **NONINVASIVE METHOD TO DETECT INTENSITY OF MICROVASCULAR BLOOD FLOW**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to the field of medicine, namely to angiographic diagnostics of microvascular blood flow. Phase-contact MR angiography (pMRA) is carried out for examined area with value of parametre S of more than 0.00156, identified according to the following formula:

$$S = \left(\frac{TE \cdot 10^{-3}}{St / Mx} \right)^{-1} \cdot \frac{1}{TE^{-2}}, \quad \text{where TE is time}$$

echo (ms), St is slice thickness (mm), Mx is matrix capacity. Then optical density of examined and background areas is identified. If optical density of examined area is higher than the background one, higher microvascular blood flow is registered, and if optical density of examined area is below background one, lower microvascular blood flow or its absence is registered.

EFFECT: increased accuracy and validity of diagnostics examination.

3 dwg, 1 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к ангиографической диагностике микрососудистого кровотока.

В современном мире черепно-мозговая травма занимает значительное место среди причин потери трудоспособности человека и даже смерти. Необходимость точной и современной диагностики заболеваний мозга обусловлена принципиально разными подходами к лечению на разных стадиях патологического процесса. Несвоевременно начатое лечение или неправильный выбор тактики лечения при неточном диагнозе на ранних стадиях может привести не только к усугублению последствий травмы, но даже к летальному исходу. Внутричерепные гематомы являются наиболее частыми повреждениями после черепно-мозговой травмы. Однако процессы, происходящие непосредственно после нее, исследованы недостаточно.

Известно, что изменения объемного кровотока имеют большую диагностическую ценность при множестве заболеваний. Объемная плотность сосудов выше фоновой может свидетельствовать о наличии опухоли. Плотность сосудов в ткани опухоли несколько выше, чем в здоровой ткани. Отсутствие или значительное снижение микрососудистого кровотока может свидетельствовать о различных типах поражения, в которых имеет место значительное снижение плотности сосудов или их полное исчезновение (гематомы, кисты и т.д.).

Классическим методом определения плотности микрососудов является гистологический метод с прокраской сосудов тушью [Бойчук Н.В., Исламов Р.Р. и др. Гистология. М., 2001, 672 с.]. Недостатками этого метода являются: необходимость умерщвления исследуемых животных и невозможность проведения нескольких измерений у одного объекта.

Известно несколько устройств для неинвазивного исследования микрососудистого кровотока [RU 2088922 C1, 27.08.1997; RU №2129266 C1, 20.04.1999, RU 2294689 C2, 10.03.2007]. Исследуемый участок кожи освещается, затем отраженный сигнал регистрируется, и на основании данных, полученных после обработки изображения, оценивается состояние микрососудистого русла. К сожалению, эти устройства, по сути, являются оптическими приборами, вследствие чего они обладают рядом ограничений к использованию. В частности, при помощи такого оборудования невозможно исследование сосудистого кровотока внутри объектов с низкой или нулевой световой проводимостью. Например, невозможно исследовать микрососудистый кровоток в головном мозге по причине того, что он заключен в непрозрачную костную оболочку (череп).

Наиболее современными методами исследования кровеносной системы являются компьютерная ангиография и магнитно-резонансная ангиография (МРА). Компьютерная ангиография основана на введении контрастного вещества в кровеносное русло, чем достигается изменение проводимости рентген лучей через кровь, содержащую контрастное вещество. Таким способом достигается возможность отображения кровеносной системы.

Известно два вида магнитно-резонансной ангиографии: фазоконтрастная ангиография (phase contrast) и время пролетная (time fly). Дифференцирование движущейся жидкости в сосудах происходит за счет различия фазы неподвижных протонов и протонов в сосудах, сменивших свое положение из-за течения крови.

Указанные методы лишены недостатков вышеописанных классических методик, однако в доступной литературе не обнаружено данных об исследовании микрососудистого кровотока с помощью этих методов, а лишь исследование

кровотока в крупных сосудах диаметром более 1 мм [Холин А.В. Магнитно-резонансная томография при заболеваниях центральной нервной системы, «Гиппократ», 2007, 253 с.].

Задача изобретения - разработка неинвазивного способа определения интенсивности микрососудистого кровотока.

Поставленная задача решена неинвазивным способом определения интенсивности микрососудистого кровотока, в котором, согласно изобретению, осуществляют фазоконтрастную МР ангиографию (фМРА) исследуемой области при значении параметра S более 0,00156, определяемого по формуле

$$S = \left(\frac{TE \cdot 10^{-3}}{St / Mx} \right)^{-1} \cdot \frac{1}{TE^{-2}},$$

где TE (time echo) - время эхо (мс),

St (Slice thickness) - толщина среза (мм),

Mx - разрядность матрицы,

затем определяют оптическую плотность исследуемой и фоновой областей и при оптической плотности исследуемой области выше фоновой фиксируют повышенный микрососудистый кровоток, а при оптической плотности исследуемой области ниже фоновой фиксируют пониженный микрососудистый кровоток или его отсутствие.

Заявляемый способ определения интенсивности микрососудистого кровотока заключается в проведении фазоконтрастной МР ангиографии (фМРА) исследуемой области. Для этого используют стандартные протоколы, предложенные производителем томографа (в нашем случае FLASH_3D).

После выделения объема сканирования параметры сканирования такие, как TE (time echo), FOV (field of view) и Mx (matrix), устанавливают таким образом, чтобы значение расчетной величины S превышало 0,00156. Параметр St (slice thickness), используемый в расчетах, равен частному от деления FOV на Mx в данной плоскости. На основе полученного значения St производят расчет параметра S по приведенной выше математической формуле. При использовании объема сканирования формой куб, при равных значениях параметра Mx значение параметра S будет одинаковым для всех плоскостей. Следует учитывать, что при использовании FOV, отличной от куба формы, а также использовании различных значений параметра Mx для разных плоскостей, значение параметра S может быть отличным для разных плоскостей. Для облегчения расчетов рекомендуется использовать FOV в форме куба и одинаковые значения Mx для всех трех плоскостей.

Также следует учитывать, что названия параметров (TE, FOV, Mx) могут несколько отличаться в зависимости от используемой для проведения томограммы программы, в этом случае необходимо ознакомиться с технической документацией используемого продукта для выявления соответствий.

Затем определяют оптическую плотность исследуемой и фоновой областей.

Фоновая область - участок исследуемого органа, в который не попадает исследуемая зона. Следует учитывать то, что необходимо исключать зоны, значительно отличающиеся анатомически. Так для головного мозга фоновой областью будет являться вся площадь головного мозга за исключением зоны предполагаемой патологии и зоны внутримозговых желудочков.

При оптической плотности исследуемой области выше фоновой фиксируют повышенный микрососудистый кровоток, а при оптической плотности исследуемой области ниже фоновой фиксируют пониженный микрососудистый кровоток или его

отсутствие.

Технический результат - повышение точности, достоверности диагностического исследования, например, появляется возможность выявления спазмов, дифференциации отеков от кист и многое другое.

На фиг.1 представлены МР томограммы головы крысы с зоной повышенной микроциркуляции: а - взвешенная по T2 томограмма, б - томограмма, полученная методом фазоконтрастной ангиографии, в - томограмма, полученная методом фазоконтрастной ангиографии в режиме псевдоцвет (pseudocolor).

Измерение оптической плотности возможно в программах Paravision, MRIcro и др. Единицы измерения оптической плотности градации цвета изображения, в нашем случае, при градации изображений от 0 до 256, 0 соответствует минимальному значению, 256 - максимальному. Иногда визуального обследования томограммы достаточно для постановки диагноза. Для повышения наглядности изображение из формата градации серого цвета переводят в режим псевдоцвет (pseudocolor), это бывает особенно полезно при визуальном исследовании.

На фиг.2 представлены фотографические снимки гистологических срезов головного мозга крысы с зоной повышенной микроциркуляции, выявленной методом фМРА: а - участок с нормальной микроциркуляцией, б - участок с повышенной микроциркуляцией.

На фиг.3 представлены: а - взвешенная по T2 томограмма головы крысы с кистой, б - томограмма головы крысы с кистой, полученная методом фазоконтрастной ангиографии, в - фотографический снимок гистологического среза мозга крысы в зоне кисты.

ПРИМЕР 1.

В исследовании использовалась белая лабораторная крыса с искусственно вызванной черепно-мозговой травмой. Удар был нанесен в теменную зону правого полушария.

На T2 взвешенной магнитно-резонансной томограмме (МР томограмма) головного мозга крысы, полученной на 14-е сутки после индукции тяжелой черепно-мозговой травмы (Фиг.1а), был обнаружен участок с повышенной концентрацией протонов (светлая зона). В этом режиме зоны с более высоким значением оптической плотности (более светлые) соответствуют участкам с повышенной концентрацией протонов. На основании полученных результатов данное новообразование могло соответствовать отеку мозга, кисте и т.п. Также была проведена фазоконтрастная ангиография участка с аномалией со следующими параметрами: FOV формой куб с гранью 40 мм, TE - 2,2 мс, St - 0,15625 мм, Mx - 256. Значения параметров удовлетворяют требованию $S > 0,00156$.

На МР томограмме, полученной методом фМРА, соответствующей срезу на T2 томограмме (Фиг.1б), для наглядности изображение из градации серого было переведено в режим псевдоцвет (pseudocolor) (Фиг.1в). На МР ангиограмме фоновая область мозга и оптическая плотность участка, соответствующего светлой зоне, были равны соответственно 37,9 и 45,4 единицам. Это дало основания полагать, что в исследуемой области имеется повышенная микроциркуляция.

Проведение гистологических исследований подтвердило наличие повышенного содержания функционирующих микрососудов в исследуемой области (Фиг.2б) по сравнению с интактным участком мозга (Фиг.2а).

ПРИМЕР 2.

У белой лабораторной крысы было искусственно вызвано повреждение мозга.

Через 24 дня после индукции тяжелой черепно-мозговой травмы была проведена МРТ в режиме для получения T2 взвешенных изображений и фМРА. Значение параметров проведения фМРА соответствуют приведенным в примере 1. На томограмме взвешенной по T2 (Фиг.3а) в точке нанесения удара визуализировалась зона с оптической плотностью выше фоновой, что могло соответствовать как отеку, так и внутримозговой кисте.

На МР ангиограмме полученной методом фМРА участок, соответствующий светлой зоне на T2, визуализировался как более темная зона (Фиг.3б). На МР ангиограмме средняя оптическая плотность мозга и оптическая плотность участка, соответствующего темной зоне, были равны соответственно 37,7 и 24 единицам. Так как значение оптической плотности исследуемой зоны ниже фоновое, и исследование T2 взвешенной томограммы исключило наличие гематомы, было сделано предположение, что данное новообразование соответствует кисте, что было подтверждено гистологическим исследованием (Фиг 3в).

Формула изобретения

Неинвазивный способ определения интенсивности микрососудистого кровотока в организме млекопитающего, заключающийся в том, что осуществляют фазоконтрастную МР-ангиографию при значении параметра S более 0,00156, определяемого по формуле

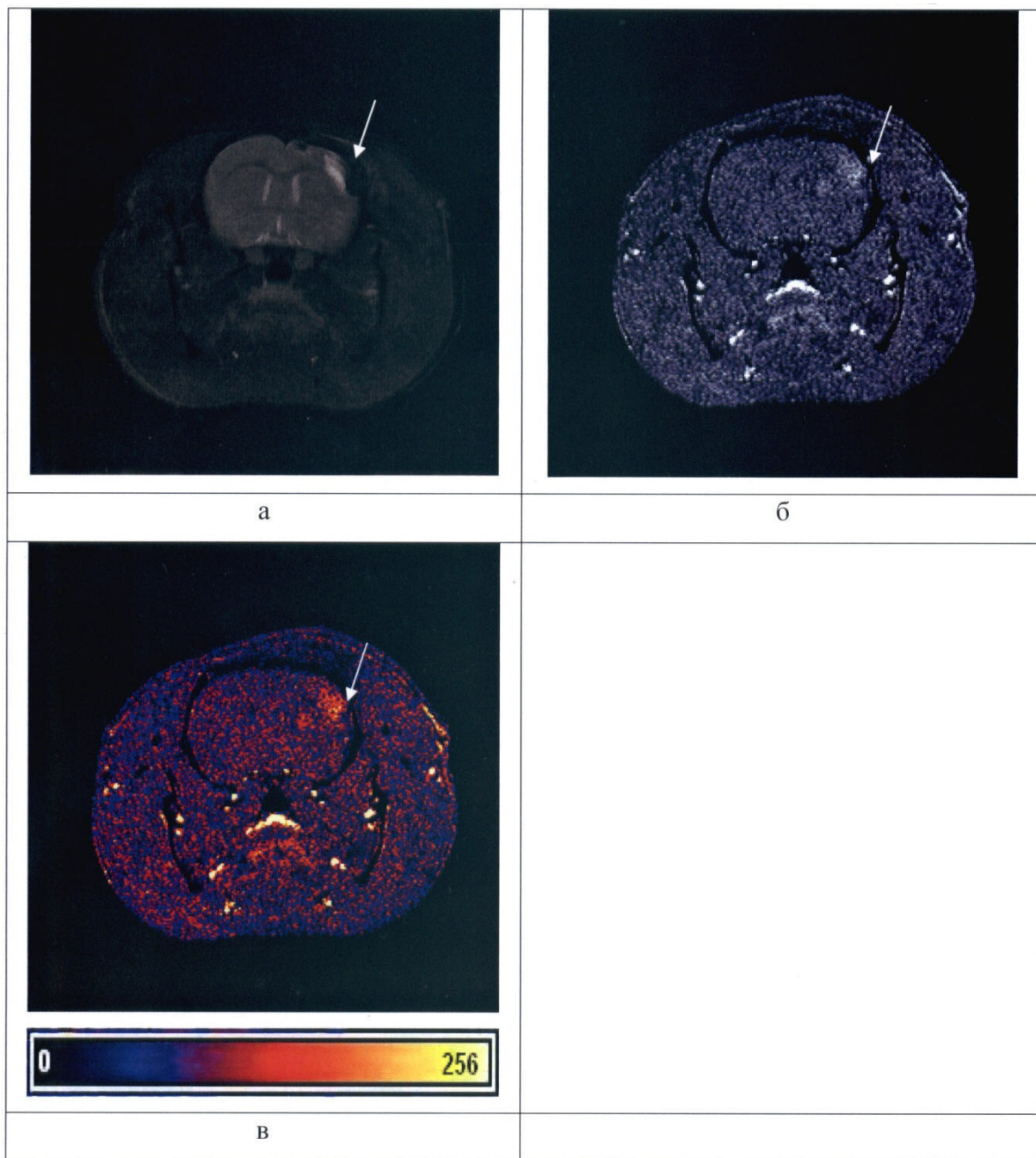
$$S = \left(\frac{TE \cdot 10^{-3}}{St / Mx} \right)^{-1} \cdot TE^{-2},$$

где TE (time echo) - время эхо, мс;

St (Slice thickness) - толщина среза, мм;

Mx - разрядность матрицы,

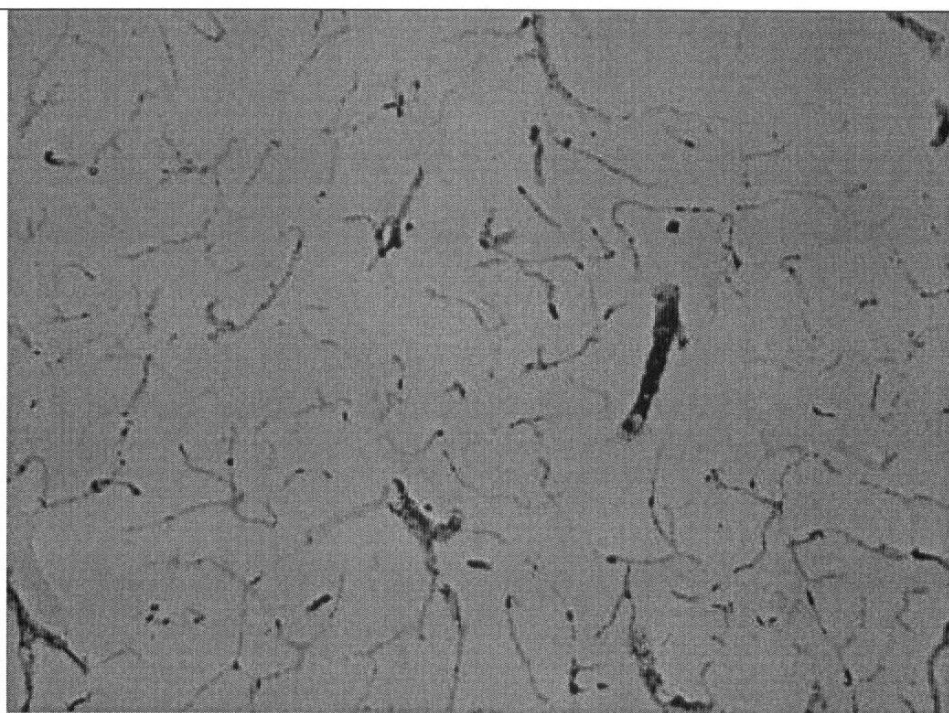
затем определяют оптическую плотность исследуемой и фоновой областей и при оптической плотности исследуемой области выше фоновой фиксируют повышенный микрососудистый кровоток, а при оптической плотности исследуемой области ниже фоновой фиксируют пониженный микрососудистый кровоток или его отсутствие.



Фиг. 1

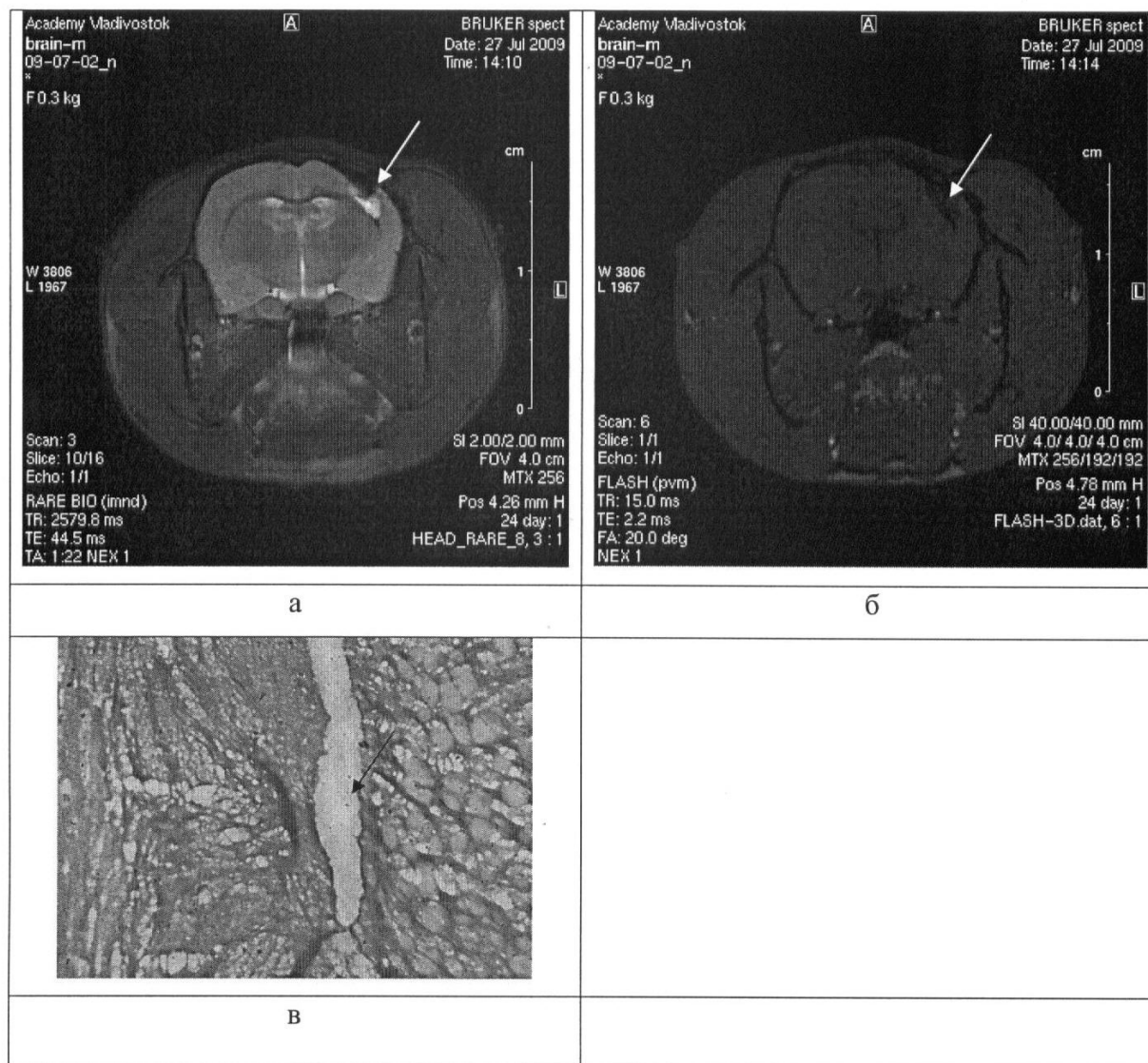


а



б

Фиг. 2



Фиг. 3