



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2011 00536

(22) Data de depozit: 06.06.2011

(41) Data publicării cererii:
30.04.2012 BOPI nr. 4/2012

(71) Solicitant:
• FANEA LAURA, STR. CLINICILOR NR. 3-5,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(72) Inventatori:
• FANEA LAURA, STR. CLINICILOR NR. 3-5,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(54) METODE TEORETICE DE EVALUARE CANTITATIVĂ A
PERFUZIEI CEREBRALE ÎN TEHNICA DE IMAGISTICĂ PRIN
REZONANȚĂ MAGNETICĂ NUCLEARĂ

(57) Rezumat:

Prezenta invenție se referă la metode teoretice de evaluare cantitativă a perfuziei cerebrale, în tehnica de imagistică prin rezonanță magnetică nucleară. Metodele prezentate se referă la determinarea vitezelor de transport la nivelul barierelor de sânge - creier și sânge - fluid cerebrospinal (exprimate în l/min) și a volumelor relative (exprimate în %) ale compartimentelor evaluate: sânge, spațiu extracelular, spațiu intracelular, fluid cerebrospinal. Pe baza valorilor obținute se poate stabili dacă bariera creier - sânge sau lichid cerebrospinal - sânge este intactă, dacă volumele parțiale ale compartimentelor se situează în limite normale.

Revendicări: 1
Figuri: 2

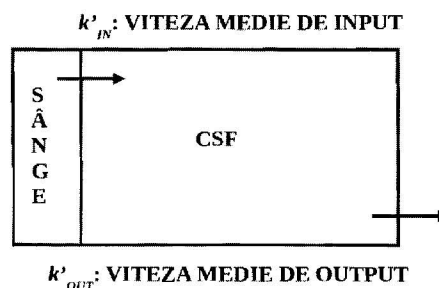


Fig. 2



DESCRIEREA

OFICIUL NAȚIONAL DE BREVETE DE INVENȚII ȘI MĂRCI
Secțiunea de Brevete de Invenție
Nr. <i>a 21 00576</i>
Data depunerii <i>06.06.2011</i>

a. Titlul invenției

Metode Teoretice de Evaluare Cantitativă a Perfuziei Cerebrale în Tehnica de Imagistică prin Rezonanță Magnetică Nucleară

b. Precizarea domeniului de aplicare a invenției

Invenția are aplicabilitate în imagistica medicală, medicină și farmacologie.

c. Precizarea stadiului cunoscut al tehnicii în domeniul obiectului invenției, cu menționarea dezavantajelor soluțiilor tehnice cunoscute

În momentul de față, metodele de cunatificare a imaginilor medicale sunt în dezvoltare. Ele depind de metoda prin care au fost achiziționate imaginile de la nivelul sistemului nervos central. În tehnica de imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (MRI), imaginile pot fi achiziționate cu și fără agenți de contrast, prin tehnici MRI exogene și endogene respectiv. În momentul de față cele mai complexe informații cantitative asupra perfuziei cerebrale și care au semnificație și din punct de vedere fiziologic, sunt cele extrase din imaginile cerebrale achiziționate cu tehnici MRI exogene și cu agenți de contrast extracelulari și intravasculari. Tehnica MRI prin care se achiziționează imagini cu agenți de contrast extracelulari și intravasculari se numește tehnica MRI dinamică de îmbunătățire a contrastului (DCE-MRI). Evaluarea perfuziei cerebrale a datelor achiziționate prin tehnica DCE-MRI poate fi făcută utilizând mai multe metode: modele compartimentale, grafice Patlak sau modele empirice. Dintre cele trei metode, modelele compartimentale sunt cele mai complexe și doar ele furnizează informații cantitative care au sens din punct de vedere fiziologic. Din punctul de vedere al imagisticii medicale, din cel medical, farmacologic și fiziologic, doar aceste metode au valoare cu adevărat științifică. Evaluarea cantitativă a perfuziei cerebrale este mult mai complexă și dificilă, și din acest motiv, unele grupuri preferă să folosească metode mult mai simple dar care în final aduc informații mult mai puțin valoroase din punct de vedere medical, farmaceutic, fiziologic și științific. Modelele compartimentale în tehnica MRI au fost pentru prima dată descrise de către Tofts et al. [1] și aplicate și în cazul sistemului nervos central. Totuși, modelul introdus de Tofts et al. [1] nu ia în considerare toate compartimentele existente la nivelul țesutului cerebral și nu face diferența între datele achiziționate la nivelul țesutului cerebral și la cel al fluidului cerebrospinal. Li et al. [2] au descris un model compartimental îmbunătățit dar pentru aplicație în cazul altui organ. În cazul sistemului nervos central, modelul compartimental descris în ceea ce urmează este cel mai complet în momentul de față, luând în considerare toate compartimentele posibile de la nivelul țesutului cerebral. De asemenea, în ceea ce urmează, va fi descris și un model compartimental diferit care nu a fost încă descris sau utilizat sub nicio formă în literatura de specialitate. Acest model este utilizat pentru datele achiziționate prin tehnica DCE-MRI de la nivelul fluidului cerebrospinal.

Referințe

1. P.S. Tofts, G. Brix, D.L. Buckley, J.L. Evelhoch, E. Henderson, M.V. Knopp, H.B.W. Larsson, T.Y. Lee, N.A. Mayr, G.J.M. Parker, R.E. Port, J. Taylor, R.M. Weisskoff, "Estimating Kinetic Parameters from Dynamic Contrast-Enhanced T1-Weighted MRI of a Diffusible Tracer: Standardized Quantities and Symbols," J. Magn. Reson. Imaging, vol. 10, pp. 223-232, 1999
2. X. Li, W.D. Rooney, C.S.Jr. Springer, "A Unified Magnetic Resonance Imaging Pharmacokinetic Theory: Intravascular and Extracellular Contrast Reagents," Magn. Reson. Med., vol 54, pp. 1351-1359, 2005

d. Problema tehnică pe care o rezolvă invenția

Deși tehnicile de imagistică au fost introduse de mai bine de 100 de ani, iar cea de imagistică medicală MRI acum aproximativ 30 de ani, încă metodele de evaluare cantitativă a imaginilor nu au fost dezvoltate și evaluate astfel încât să poată fi aplicate în clinica de rutină. Din acest motiv, radiologii se bazează doar pe informațiile vizibile pe care le obțin pe imaginile achiziționate, făcând doar o evaluare calitativă a imaginilor. Evaluarea imaginilor făcută de radiologi și de medicii specialiști ar fi mult mai ușoară, ar avea baze științifice și ar aduce multe beneficii în stabilirea diagnosticului și/sau evaluarea terapiilor în cazul în care ar fi cantitativă.

e. Prezentarea soluției tehnice a invenției, cu evidențierea elementelor de creație științifică sau tehnică originale care rezolvă problema tehnică menționată

Pe baza invențiilor prezentate aici, pot fi extrase informații cantitative asupra perfuziei cerebrale: determinări de viteze de transport la nivelul barierelor sânge - creier și sânge - fluid cerebrospinal (exprimate în 1/min) și de volume relative (exprimate în %) ale compartimentelor evaluate: sânge, spațiu extracelular, spațiu intracelular, fluid cerebrospinal. Aceste valori pot fi obținute pentru regiuni de interes sau pentru fiecare voxel de la nivelul sistemului nervos central sub formă de noi imagini. Pe baza acestor valori, se va putea stabili dacă bariera creier - sânge sau fluid cerebrospinal sânge este intactă, dacă volumele parțiale ale compartimentelor se situează în limitele normale. Cunoașterea acestor valori este importantă deoarece ele pot furniza informații asupra permeabilității vasculare, asupra inflamăției, prezenței unei hemoragii sau a altor afecțiuni care nu sunt vizibile pe imaginile MRI achiziționate și neprelucrate prin această metodă. De asemenea, această metodă, ar putea aduce informații cantitative în evaluarea terapiilor existente sau a terapiilor noi și ar putea contribui la elucidarea mecanismelor afecțiunilor cerebrale. Acestea sunt doar câteva din aplicațiile pe care le-ar putea avea utilizarea acestei metode în imagistica prin rezonanță magnetică nucleară.

f. Prezentarea unuia sau mai multor exemple concrete de realizare a invenției, cu referire la figurile din desenele explicative ale invenției, în cazul în care sunt și desene

În cazul invenției prezentate aici pot fi extrase următoarele informații cantitative la nivelul țesutului cerebral, conform imaginii din Figura 1:

K_{TRANS} = viteza de transport, exprimată în 1/min, a spinilor 1H din moleculele de apă între bariera sânge-spațiu extracelular

V_B , V_{EES} , V_I și $V_{NOWATER}$ = volumele relative, exprimate în %, ale compartimentelor sânge, spațiu extracelular, spațiu intracelular și spațiu inaccesibil spinilor 1H din moleculele de apă

În Figura 2 sunt prezentate informațiile cantitative care pot fi extrase utilizând acest model la nivelul fluidului cerebrospinal:

K'_{IN} = viteza medie de intrare a spinilor 1H din moleculele de apă în spațiul cu fluid cerebrospinal, exprimată în 1/min

K'_{OUT} = viteza medie de ieșire a spinilor 1H din moleculele de apă din spațiul cu fluid cerebrospinal, exprimată în 1/min

V'_B și V'_{CSF} = volumele relative ale sângelui și fluidului cerebrospinal, exprimate în %

g. Prezentarea avantajelor rezultate din aplicarea invenției

Metodele acestea de evaluare a perfuziei cerebrale furnizează informații cantitative la nivelul subvoxelului. Pe baza celor nouă parametri fiziologici care pot fi determinați pentru regiuni de interes sau pentru fiecare voxel în parte, pot fi caracterizate științific imaginile achiziționate prin tehnica DCE-MRI. Aceste rezultate cu valoare științifică, pot furniza informații asupra: patologiei, perfuziei, fiziologiei cerebrale, farmacodinamicii unor agenți.

h. Revendicările de noutate ale invenției față de stadiul cunoscut al tehnicii mondiale

Ambele metode descrise aici sunt noi și nu au mai fost încă folosite la evaluarea perfuziei cerebrale în cazul datelor achiziționate prin tehnica DCE-MRI.

i. Rezumatul

I INTRODUCERE

Afecțiunile neurologice sunt boli ale sistemului nervos central și periferic care afectează aproximativ un miliard de persoane indiferent de vârstă, sex, educație sau venit. Cele mai frecvente afecțiuni neurologice sunt: migrenele, urmate de problemele neurologice cauzate de afecțiuni cerebrovasculare, epilepsia, boala Alzheimer, etc. [1]. Hidrocefalia, este în mod special dureroasă, reprezentând cauza principală a intervențiilor chirurgicale la copii în Statele Unite ale Americii [2]. Afecțiunile neuropsihiatrice și rănile, în particular, reprezintă cauzele majore ale pierderii multor ani de viață sănătoasă și sunt semnificativ subestimate atunci când este considerată doar mortalitatea [1].

Se estimează că impactul afecțiunilor neurologice va crește, de exemplu, numărul persoanelor afectate de boala Alzheimer și de alte condiții de demență se estimează să se dubleze la fiecare douăzeci de ani. Aproximativ șapte milioane de persoane decedează în fiecare an ca rezultat al afecțiunilor neurologice, cele mai afectate fiind persoanele din categoria celor cu venituri medii. Investigația afecțiunilor neurologice crește în importanță și datorită creșterii duratei de viață [1].

Observații cu relevanță neuroștiințifică au fost înregistrate încă din anul 4000 înainte de Cristos și acestea au contribuit la dezvoltarea neuroștiințelor [3]. Cu două secole în urmă, cercetarea creierului aparținea unor domenii diferite cu metodologii și scopuri diferite: morfologic, fiziologic și psihologic. Cel din urmă domeniu obișnuia să considere creierul ca fiind o cutie neagră la care se cunoșteau doar inputul și outputul, în timp ce toate componentele neuronale și modul în care acestea interacționau între ele, nu erau luate în considerare. Mai recent, cercetări științifice și tehnologice, de la nivel molecular până la cel comportamental, au fost realizate, dar nu într-un mod cu adevărat interdisciplinar [1].

Cinetica unui agent prin barierele fiziologice, inclusiv prin barierele fiziologice ale creierului, poate fi evaluată cantitativ *in vivo*, utilizând tehnici de imagistică prin rezonanța magnetică nucleară (MRI) și modele compartimentale (CM) ale datelor MRI [4-6]. Descrierea teoretică a CM cu două sau trei compartimente aplicate datelor achiziționate prin tehnicile MRI endogene (fără agenți de contrast, tehnica ASL) și exogene (cu agenți de contrast extra- sau intracelulari, tehnicile DCE-MRI și ssCE) au fost descrise pentru creier, sân, ficat (două compartimente) și ficat (3 compartimente) [4-6].

Raportul semnal-zgomot al datelor achiziționate prin tehnica de perfuzie endogenă MRI este încă mult mai scăzut în comparație cu cel al datelor obținute prin tehnicile exogene. Agenții de contrast intracelulari utilizați în momentul de față în MRI nu sunt încă disponibili pentru clinica de rutină. Din aceste considerente, tehnica de perfuzie MRI cu agenți de contrast extracelulari (tehnica DCE-MRI) este mai puțin invazivă și poate fi utilizată în clinica de rutină MRI, inclusiv în MRI cerebral.

Modelarea matematică a datelor achiziționate utilizând tehnicile de perfuzie exogene MRI cu agenți de contrast intracelulari (tehnicile ssCE) ar putea deveni foarte complexă deoarece vor fi implicate mai multe mecanisme de modificare a timpilor de relaxare în fiecare compartiment din care este alcătuit un voxel investigat. Aceasta ar conduce la rezolvarea unor ecuații mai complexe și la estimarea mai multor parametri fizici ca urmare a fitării datelor experimentale MRI la modelul dezvoltat.

Modelarea matematică a datelor achiziționate *in vivo* utilizând tehnici MRI de perfuzie exogenă cu agenți de contrast extracelulari este mai ușoară deoarece raportul semnal-zgomot al datelor MRI este cel mai înalt și agentul de contrast nu penetrează în spațiul extracelular (EES) în cazul în care bariera creier - sânge (BBB) este intactă. Îmbunătățirea raportului semnal-zgomot a fost obținută recent printr-o tehnică de infuzie lentă a agentului de contrast extracelular pe bază de Gd utilizat în investigațiile MRI clinice de rutină [7]. Această tehnică de

infuzie a permis modelarea matematică a datelor de perfuzie DCE-MRI ale creierului șoarecilor de laborator utilizând un model compartimental cu două compartimente. Tehnici de infuzie lente ale agenților de contrast pot fi utilizate și clinic. Yankeelov et al. [8] au utilizat o astfel de tehnică pentru evaluarea perfuziei sângelui prin tehnica DCE-MRI pe baza unui model compartimental cu două compartimente.

Modelarea matematică a datelor de perfuzie achiziționate prin MRI în general și prin DCE-MRI în particular, bazată pe compartimentalizarea voxelilor, furnizează informații mai complexe și realiste asupra cineticii agenților prin barierele dintre compartimentele fiziologice. În cazul creierului și a afecțiunilor cerebrale, aceste evaluări ar putea permite evaluarea BBB, a barierei sânge - fluid cerebrospinal (B-CSF-B) sau a imbalanței fluxului de intrare și ieșire (IOF) a spinilor ^1H din moleculele de apă prin spațiile de fluid cerebrospinal (CSF).

Descrierea teoretică a compartimentalizării fiziologice a voxelilor tisulari și CSF din regiunea sistemului nervos central pentru cazul general al unei tehnici de infuzie lentă a agenților de contrast extracelulari pe bază de Gd va fi prezentată în ceea ce urmează. Cinetica spinilor ^1H din moleculele de apă prezente în două faze diferite (cu timpul de relaxare spin-rețea, T_1 , nemodificat și modificat) în trei bazine (sânge, țesut și CSF) va fi evaluată cantitativ. Volumele relative ale compartimentelor fiziologice ale voxelilor situați în regiuni tisulare și CSF vor fi de asemenea estimate pe baza acestor modele CM introduse și evaluate matematic.

Pe baza acestor modelări matematice pot fi extrase valori ale unor parametri fizici cu relevanță fiziologică și medicală pentru perfuzia sistemului nervos central. Pe baza valorilor acestor parametri, poate fi evaluată integritatea BBB, B-CSF-B, imbalanțele IOF de la nivelul CSF sau volumele relative ale compartimentelor evaluate la nivel tisular sau CSF. Aceste valori ar putea fi utilizate și la analiza cantitativă a eficacității terapiei existente sau a altora noi sau chiar în analiza funcției creierului normal.

II DESCRIEREA METODELOR

Nucleele ^1H din bazinele: sânge, țesut și CSF există în două faze diferite: una cu timpul de relaxare T_1 nemodificat și una cu timpul de relaxare longitudinală micșorat. Timpul de relaxare T_1 este micșorat datorită interacțiunilor spin-rețea dintre nucleele ^1H din moleculele de apă și ionii paramagnetici din agentul de contrast exogen pentru MRI clinic. Transportul nucleelor ^1H în aceste două faze prin barierele dintre compartimentele bazinelor evaluate este modelat matematic după descrierea detaliată care urmează să fie prezentată.

A. TRANSPORTUL PRIN BAZINUL SÂNGE

Infuzia agentului în bazinul sânge este continuă și, din acest motiv, spinii ^1H în cele două faze se deplasează continuu în acest bazin [9-11], având o concentrație C_{IN} și părăsind bazinul cu o viteză medie k_{OUT} . Cinetica lor este descrisă de o funcție arterială input, AIF (ecuația 1).

$$AIF(t) = C_{IN} \times t \times (1 - \exp(-k_{OUT} \times t)) \quad (\text{ecuația 1})$$

Concentrația spinilor ^1H din moleculele de apă, existenți în ambele faze în bazinul sânge, C_{BLOOD} , depinde de nivelul hematocritului, Hct , și este dată de către AIF înmulțită cu factorul $(1 - Hct)$.

B. PERFUZIA TISULARĂ

Fiecare voxel corespunzând regiunilor materiei gri sau albe a fost compartimentalizat așa cum este descris în Figura 1. Schimbul rapid și lent al spinilor ^1H din moleculele de apă între aceste compartimente este bidirecțional. Aceste schimburi împreună cu acumularea în timp a spinilor ^1H în cele două faze într-un compartiment produc modificări dinamice ale amplitudinilor semnalelor de rezonanță magnetică nucleară (RMN) corespunzătoare.

Cele patru compartimente din Figura 1 sunt: sânge, EES, spațiu intracelular (IES) și un spațiu inaccesibil nucleelor ^1H din moleculele de apă (NOW). Volumele relative ale acestor compartimente sunt: V_{BLOOD} , V_{EES} , V_{IES} și V_{NOW} .

$$V_{BLOOD} + V_{EES} + V_{IES} + V_{NOW} = 1 \quad (\text{ecuația 2})$$

Transportul spinilor ^1H din moleculele de apă prin barierele compartimentale este bidirecțional. Mecanismele acestor transporturi sunt similare cu cele ale potențialului de acțiune al transportului prin membranele celulare datorită gradientului de concentrație a spinilor ^1H într-o fază într-un compartiment.

Concentrația spinilor ^1H care produc modificări ale semnalelor RMN într-un țesut, C_{TISSUE} , depinde de concentrația nucleelor ^1H care produc modificări ale semnalelor RMN în fiecare dintre aceste compartimente: C_{BLOOD} , C_{EES} and C_{IES} .

$$C_{\text{TISSUE}}(t) = v_{\text{BLOOD}} \times C_{\text{BLOOD}}(t) + v_{\text{EES}} \times C_{\text{EES}}(t) + v_{\text{IES}} \times C_{\text{IES}}(t) \quad (\text{ecuația 3})$$

Transportul rapid și lent al spinilor ^1H în cele două faze prin barierele sânge-EES și EES-IES contribuie de asemenea la modificarea semnalelor RMN în timp.

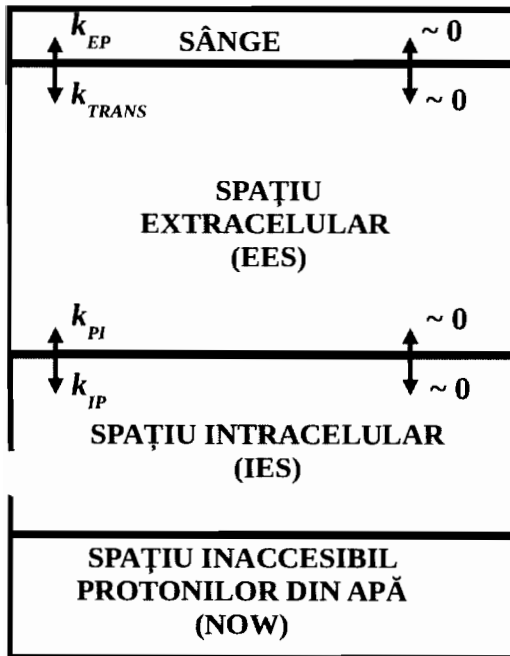


Figura 1 Compartimentalizarea unui voxel tisular din regiunea materiei albe sau cenușii. Cele patru compartimente corespunzătoare unui voxel tisular sunt: sânge (accesibil spinilor ^1H din moleculele de apă), spațiu extracelular (EES - accesibil spinilor ^1H din moleculele de apă), spațiu intracelular (IES - accesibil spinilor ^1H din moleculele de apă) și un spațiu inaccesibil apei (NOW - inaccesibil spinilor ^1H din moleculele de apă). Transportul bidirecțional al spinilor ^1H prin bariera sânge - EES și EES - IES este reprezentat cu săgeți. Vitezele spinilor ^1H cu timp de relaxare T_1 nemodificat pot fi neglijate (~ 0) în comparație cu cele ale spinilor ^1H cu timpul de relaxare T_1 micșorat.

1) Transportul bidirecțional prin bariera sânge - EES

Concentrația spinilor ^1H care produc modificări ale intensității semnalului MRI într-un voxel datorită transportului din sânge în compartimentul EES poate fi determinată prin rezolvarea unei ecuații Kety-Schmidt [4] pentru fiecare fază a nucleelor ^1H din moleculele de apă.

Agenții de contrast extracelulari pe bază de Gd nu penetrează în spațiul EES atât timp cât BBB este intactă și spinii ^1H cu T_1 micșorat se mișcă mult mai încet în comparație cu cei cu T_1 nemodificat [4,5]. Contribuția spinilor ^1H cu T_1 nemodificat poate să fie neglijată și ecuația Kety-Schmidt care trebuie rezolvată în acest caz este dată mai jos în ecuația 4. Soluțiile acestei ecuații sunt date în Apendix.

Fluxul concentrației spinilor ^1H din moleculele de apă în compartimentul EES, dC_{EES}/dt , crește datorită transportului nucleelor ^1H din moleculele de apă cu T_1 micșorat din compartimentul sânge în EES cu viteza k_{TRANS} și scade datorită faptului că acești spini re-intră în compartimentul sânge cu o viteză k_{EP} .

$$\frac{dC_{\text{EES}}(t)}{dt} = k_{\text{TRANS}} \times C_{\text{BLOOD}}(t) - k_{\text{EP}} \times C_{\text{EES}}(t) \quad (\text{ecuația 4})$$

2) Transportul bidirecțional prin bariera EES - IES

Agenții de contrast extracelulari nu pătrund în compartimentul IES și contribuția spinilor ^1H cu T_1 nemodificat la modificarea intensității semnalului MRI poate de asemenea să fie neglijată pe baza aproximațiilor făcute și explicate mai sus în subsecțiunea anterioară. Fluxul concentrației spinilor ^1H din moleculele de apă din spațiul IES, dC_{IES}/dt , crește datorită transportului nucleelor ^1H cu T_1 micșorat din compartimentul EES în compartimentul IES cu o viteză k_{PI} și scade datorită spinilor care re-intră în compartimentul EES cu viteza k_{IP} .

$$\frac{dC_{\text{IES}}(t)}{dt} = k_{\text{PI}} \times C_{\text{EES}}(t) - k_{\text{IP}} \times C_{\text{IES}}(t) \quad (\text{ecuația 5})$$

C. DINAMICA ÎN SPAȚIILE CSF

CSF este format prin trei mecanisme importante și diferite și străbate mai multe regiuni ale creierului [12]. Doar mecanismul principal de formare a CSF, cel al filtrării sângelui, a fost considerat în acest studiu. Cinetica spinilor ^1H care produc modificări ale intensității semnalului MRI în spațiile CSF va fi, în consecință, diferită în comparație cu cea din țesuturile cerebrale. Fiecare voxel dintr-o regiune CSF poate să fie compartimentalizat în două spații așa cum este descris în Figura 2.

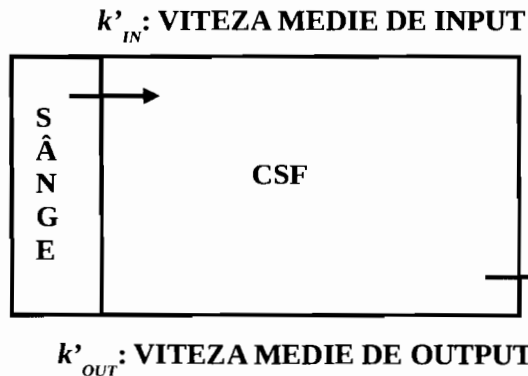


Figura 2 Compartimentalizarea fiziologică a unui voxel CSF. Cele două compartimente fiziologice ale unui voxel CSF sunt: sânge și CSF, ambele accesibile nucleelor ^1H din moleculele de apă. Sângele este filtrat într-o regiune CSF cu o viteză medie k'_{IN} și evacuează spațiul cu o viteză medie k'_{OUT} . Fluidul care curge prin spațiu, acumulat în spațiu, este CSF. Săgețile reprezintă transportul unidirecțional al nucleelor ^1H din moleculele de apă prin bariera sânge - CSF.

DISCUȚII

Modelele prezentate mai sus au fost aplicate în vederea testării lor pe un număr mic de cobai de laborator: unul normal și patru cu hidrocefalie indusă experimental. Rezultatele acestei testări vor fi discutate mai jos și ele au fost prezentate la o conferință de specialitate din domeniu [13].

Curbe de concentrație similare și AIF au fost obținute pentru imagini achiziționate prin tehnica DCE-MRI în cazul creierului de șoareci [7] și cobai [13] de laborator.

Vitezele de intrare și ieșire din bazinul sânge al creierului de cobai au arătat că cea mai rapidă evacuare a agentului de contrast din acest bazin s-a produs la stadiul incipient al hidrocefaliei comunicante (C-HC), în comparație cu creierile de cobai normale și sever afectate de C-HC [13].

Vitezele de transport dintre compartimentul sânge și EES determinate în bazinul tisular au avut valori cuprinse între 0 și 0.0005 1/min în cazul celor cinci creiere de cobai analizate cu modelul compartimental descris mai sus [13]. Valorile nule arată că ar fi de dorit ca rezoluția și raportul semnal-zgomot al datelor achiziționate prin tehnica DCE-MRI să fie îmbunătățite pentru a putea fi detectate viteze de transport de ordinul 0.0001 1/min. Aceste valori k_{TRANS} au arătat că, în opoziție cu hidrocefalia la presiune normală [14], BBB este intactă în cazul C-HC.

Valorile IOF din compartimentul CSF au arătat clar că acestea sunt mărimile cele mai sensitive pentru detectarea semnelor incipiente ale perturbărilor în C-HC [13]. Aceste modificări au fost mai pronunțate în ventriculul lateral în stadiile incipiente ale afecțiunii [13]. Perturbările de curgere a CSF în ventriculul lateral au scăzut cu scăderea severității bolii, în timp ce în apeduct și în ventriculul IV acestea au crescut cu severitatea bolii. În ventriculul IV, în stadiile moderate ale C-HC, o micșorare a imbalanței IOF a fost observată la animalul control [13]. Această scădere ar putea fi asociată cu distrugerea barierei B-CSF-B în cazul C-HC la nivelul celui de-al IV-lea ventricul. Creșterea imbalanței IOF la acest nivel în cazul animalului afectat sever de C-HC [13] poate fi corelată cu o scădere a vitezelor de output. Mai mulți spini ^1H cu T_1 micșorat se vor acumula la nivelul celui de-al IV-lea ventricul în cazul afecțiunii C-HC severe decât în cazul stadiilor moderate, incipiente sau decât în cazul creierului normal. IOF a fost maximum în cazul stadiului moderat de C-HC și a scăzut cu scăderea severității bolii [13]. În ventriculul IV, IOF a fost mai mic decât cel măsurat în cazul creierului de cobai normal și a scăzut cu reducerea severității bolii [13]. IOF a crescut cu severitatea bolii în regiunea apeductului [13]. Evaluări statistice ale acestor date nu au fost făcute până în momentul de față. Totuși, valorile IOF din fiecare spațiu CSF analizat [13] au arătat clar că acestea sunt cele mai sensitive valori

pentru detectarea perturbațiilor de curgere prin spațiile CSF în C-HC.

Mărimi ale volumelor fracționale de sânge în regiunea cortexului de până la opt ori relativ la valorile măsurate în cazul animalului control au fost detectate prin utilizarea modelelor compartimentale prezentate în paragrafele anterioare [13]. Aceste modificări ar putea fi corelate cu micșorarea volumului de țesut cerebral în C-HC. În bazinul CSF, valori ale volumelor relative ale compartimentului CSF mai mici decât 100 % au fost calculate [13] datorită efectelor de volum parțial. Aceasta, din nou, sugerează că imagini cu rezoluție mai înaltă și raport semnal-zgomot mai ridicat ar putea furniza informații mai acurate asupra datelor DCE-MRI modelate matematic.

IV CONCLUZII

Modelarea compartimentală a datelor DCE-MRI furnizează informații cantitative asupra permeabilității BBB și B-CSF-B. Viteze de transport minime de 0.0001 1/min au fost estimate prin modelarea compartimentală a datelor DCE-MRI ale creierului de cobai de laborator din regiunea bazinului tisular [13]. Valorile vitezelor de transport s-au încadrat între 0 și 0.0005 1/min, demonstrând că BBB este intactă în cazul creierului de cobai afectat de C-HC [13].

Perfuzia cerebrală tisulară și cinetica nucleelor ^1H din moleculele de apă în diferite faze prin diferite compartimente tisulare și CSF ale creierului normal și afectat de boală poate fi evaluată cantitativ *in vivo* prin utilizarea modelelor matematice specifice pentru organul studiat și tehnica de achiziție a imaginilor [13].

Analize experimentale statistice ale acestor CM ar putea conduce la introducerea unei dializări a afecțiunii cerebrale în vederea stabilirii mecanismelor afecțiunilor cerebrale în general și a C-HC în particular.

Evaluarea datelor DCE-MRI prin CM ar putea deveni o metodă de analiză a imaginilor importantă în MRI clinic. Această metodă poate furniza informații cantitative pe baza cărora pot fi stabilite fiziologia creierului normal, mecanismele afecțiunilor cerebrale, inclusiv a hidrocefaliei, sau eficacitatea terapierilor existente sau a celor noi.

V APENDIX

A. MODELAREA CONCENTRAȚIEI TISULARE

Concentrația spinilor ^1H din moleculele de apă din țesut poate fi estimată cantitativ prin fitarea datelor DCE-MRI la curba de concentrație prin rezolvarea ecuației 4. Soluția ecuației 4 este dată mai jos.

$$C_{EES}(t) = \frac{C_{IN} \times k_{TRANS}}{(k_{EP} - k_{OUT})^2} \{ [(k_{EP} - k_{OUT}) \times t - 1] \times \exp(-k_{OUT}) + \exp(-k_{EP} \times t) \} \quad (\text{ecuația 8})$$

Agenții de contrast în tehnica DCE-MRI sunt extracelulari și se produce doar transportul nucleelor ^1H din moleculele de apă între compartimentele EES și IES. Pe baza acestor presupuneri, concentrația spinilor ^1H în compartimentele IES și EES va fi aceeași. Din aceste motive, nu a fost nevoie să se rezolve ecuația 5.

$$C_{IES}(t) = C_{EES}(t) \quad (\text{ecuația 9})$$

Curbele de concentrație tisulară sunt apoi estimate prin înlocuirea expresiilor C_{EES} și C_{IES} de mai sus, în ecuația 3.

B. CURBELE DE CONCENTRAȚIE

Cinetica spinilor ^1H din moleculele de apă în cele trei bazine evaluate poate fi obținută prin fitarea curbelor de concentrație la ecuațiile 1, 7 și 8. Curbele de concentrație pot fi obținute prin normalizarea intensității semnalului MRI în timp, $SI(t)$, la intensitatea semnalului achiziționat înainte de injectarea agentului de contrast, $SI(0)$. Intensitatea semnalului la oricare dintre momentele de timp considerate este achiziționată cu ajutorul ecoului de gradient cu unghi de deviație variabil și cu un timp de repetiție scurt [13].

$$\frac{SI(t)}{SI(0)} = \frac{(1 - \exp(-T_R/T_1)) \times \cos FA}{(1 - \exp(-T_R/T_{10})) \times \cos FA} \times \frac{1 - \exp(-T_R/T_{10})}{1 - \exp(-T_R/T_1)} \quad (\text{ecuația 10})$$

Concentrația este direct proporțională cu T_1 [8,9] și dacă T_{10} este cunoscut, curbele de concentrație sunt obținute din ecuația 10. T_{10} și T_1 reprezintă timpurile de relaxare spin-rețea ai nucleelor ^1H din moleculele de apă în regiunea evaluată (sânge, țesut sau CSF) înainte și după

injectarea agentului de contrast. FA și T_R sunt parametri ai secvenței de impulsuri: unghiul de deviație și timpul de repetiție.

$$C d.p. T_1 = T_R \times \ln \left[\frac{\cos FA - \frac{SI(t)}{SI(0)} \times \frac{1 - \exp(-T_R/T_{10})}{1 - \exp(-T_R/T_{10} \cos FA)}}{1 + \frac{SI(t)}{SI(0)} \times \frac{1 - \exp(-T_R/T_{10})}{1 - \exp(-T_R/T_{10} \cos FA)}} \right] \quad (\text{ecuația 11})$$

Valorile inițiale, T_{10} , ale timpilor de relaxare spin-rețea ai nucleelor 1H din moleculele de apă din sânge, țesut și CSF pot fi calculate *in vivo* [15]. Calculul valorilor T_1 nu este necesar. Curbele de concentrație corespunzătoare datelor din regiunea bazinului sanguin pot fi estimate prin fitarea datelor MRI achiziționate în regiunea sinusului sagital [16] la ecuația 11.

REFERINȚE

1. J.A. Aarli, T. Dua, A. Janca, A. Muscetta, "Neurological Disorders Public Health Challenges," Ed. Geneva: WHO Press, 2006, pp. i-ix and 1-164
2. J.M. Drake, J.R. Kestle, R. Milner, G. Cinalli, F. Boop, J. Jr. Piat, S. Haines, S.J. Schiff, D.D. Cochrane, P. Steinbok, N. MacNeil, "Randomized Trial of Cerebrospinal Fluid Shunt Valve Design in Pediatric Hydrocephalus," *Neurosurg.*, vol. 45, ED-2, pp. 294-303, 1998
3. D. Semple, R. Smith, J. Burns, R. Darjee, A. McIntosh, "Oxford Handbook of Psychiatry," in *Flexicover*, 2nd ed., Ed. New York: Oxford University Press, 2005, pp. 20-28
4. P.S. Tofts, G. Brix, D.L. Buckley, J.L. Evelhoch, E. Henderson, M.V. Knopp, H.B.W. Larsson, T.Y. Lee, N.A. Mayr, G.J.M. Parker, R.E. Port, J. Taylor, R.M. Weisskoff, "Estimating Kinetic Parameters from Dynamic Contrast-Enhanced T1-Weighted MRI of a Diffusible Tracer: Standardized Quantities and Symbols," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 10, pp. 223-232, 1999
5. X. Li, W.D. Rooney, C.S. Jr. Springer, "A Unified Magnetic Resonance Imaging Pharmacokinetic Theory: Intravascular and Extracellular Contrast Reagents," *Magn. Reson. Med.*, vol. 54, pp. 1351-1359, 2005
6. P.L.M. Parkes, "Quantification of Cerebral Perfusion Using Arterial Spin Labeling: Two-Compartment Models," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 22, pp. 732-736, 2005
7. M.M. Pike, W.D. Rooney, X. Li, C.N. Stoops, G.Y. Gillespie, C.S. Jr. Springer, "High-Field MRI Detection of Magnevist Permeation into Normal Mouse Brain Parenchymal and Ventricular Spaces," presented at the 16th Annual ISMRM Meeting, Toronto, Canada, May, 2008
8. T.E. Yankeelov, M. Lepage, A. Chakravarthy, E.E. Broome, K.J. Niermann, M.C. Kelley, I. Meszoely, I.A. Mayer, C.R. Herman, K. McManus, R.R. Price, J.C. Gore, "Integration of Quantitative DCE-MRI and ADC Mapping to Monitor Treatment Response in Human Breast Cancer: Initial Results," *Magn. Reson. Imaging*, vol. 25, ED-1, pp. 1-13, 2007
9. D.Z. Ting, P.S. Hagan, S. Chan, J.D. Doll, C.S. Springer, "Nuclear Magnetic Resonance Studies of Cation Transport across Vesicle Bilayer Membranes," *Biophys. J.*, vol. 34, pp. 189-216, 1981
10. X. Fan, M. Medved, G.S. Karczmar, C. Yang, S. Foxley, S. Arkani, W. Recant, M.A. Zamore, H. Abe, G.M. Newstead, "Diagnosis of Suspicious Breast Lesions Using an Empirical Mathematical Model for Dynamic Contrast-Enhanced MRI," *Magn. Reson. Imaging*, vol. 25, pp. 593-603, 2007
11. T.E. Yankeelov, J.J. Luci, L.M. DeBusk, P.C. Lin, J.C. Gore, "Incorporating the Effects of Transcytolemnal Water Exchange in a Reference Region Model for DCE-MRI Analysis: Theory, Simulations, and Experimental Results," *Magn. Reson. Med.*, vol. 59, ED-2, pp. 326-335, 2008
12. J.G. Veening and H.P. Barendsgt, "The Regulation of Brain States by Neuroactive Substances Distributed via the Cerebrospinal Fluid; a Review," *Cerebrospinal Fluid Research*, vol. 7, pp. 1-16, 2010
13. L. Fanea, S. Rashid, J.P. Jr. McAllister, J. Li, H. Benveniste, M. Yu, M.E. Wagshul, "Dynamic Contrast Enhanced MRI for Investigation of the Blood-Brain Barrier in an Experimental Model of Communicating Hydrocephalus," presented at the 17th Annual ISMRM Meeting, Honolulu, Hawai'i, May, 2009
14. D. Greitz, "Radiological Assessment of Hydrocephalus: New Theories and Implications for Therapy," *Neurosurg. Rev.*, vol. 27, pp. 145-165, 2004

15. R.A. deGraaf, P.B. Brown, S. McIntyre, T.W. Nixon, K.L. Behar, D.L. Rothman, "High Magnetic Field Water and Metabolite Proton T1 and T2 Relaxation in Rat Brain *in vivo*," Magn. Reson. Med., vol. 56, ED-2, pp. 386-394, 2006
16. J.R. Ewing, R.A. Knight, T.N. Nagaraja, J.S. Yee, V. Nagesh, P.A. Whitton, L. Li, J.D. Fenstermacher, "Patlak Plots of Gd-DTPA MRI Data Yield Blood-Brain Transfer Constants Concordant with Those of ¹⁴C-Sucrose in Areas of Blood-Brain Opening," Magn. Reson. Med., vol. 50, ED-2, pp. 283-292, 2003

Revendicări

Revendic toată informația prin care descriu cele două modele compartimentale, fac referire aici la:

1. descrierea compartimentărilor (inclusiv figurile 1 și 2 prezentate aici),
2. descrierea metodelor matematice de analiză a acestor compartimentări,
3. analiza matematică a modelelor,
4. ecuațiile introduse pentru analiza fiecărui compartiment în parte,
5. soluțiile ecuațiilor rezolvate pentru fiecare compartiment,
6. prezentarea și descrierea metodelor de evaluare a perfuziei cerebrale utilizând aceste modele compartimentale.

15. R.A. deGraaf, P.B. Brown, S. McIntyre, T.W. Nixon, K.L. Behar, D.L. Rothman, "High Magnetic Field Water and Metabolite Proton T1 and T2 Relaxation in Rat Brain *in vivo*," Magn. Reson. Med., vol. 56, ED-2, pp. 386-394, 2006
16. J.R. Ewing, R.A. Knight, T.N. Nagaraja, J.S. Yee, V. Nagesh, P.A. Whitton, L. Li, J.D. Fenstermacher, "Patlak Plots of Gd-DTPA MRI Data Yield Blood-Brain Transfer Constants Concordant with Those of ^{14}C -Sucrose in Areas of Blood-Brain Opening," Magn. Reson. Med., vol. 50, ED-2, pp. 283-292, 2003

Revendicări

Revendic toată informația prin care descriu cele două modele compartimentale, fac referire aici la:

1. descrierea compartimentărilor (inclusiv figurile 1 și 2 prezentate aici),
2. descrierea metodelor matematice de analiză a acestor compartimentări,
3. analiza matematică a modelelor,
4. ecuațiile introduse pentru analiza fiecărui compartiment în parte,
5. soluțiile ecuațiilor rezolvate pentru fiecare compartiment,
6. prezentarea și descrierea metodelor de evaluare a perfuziei cerebrale utilizând aceste modele compartimentale.

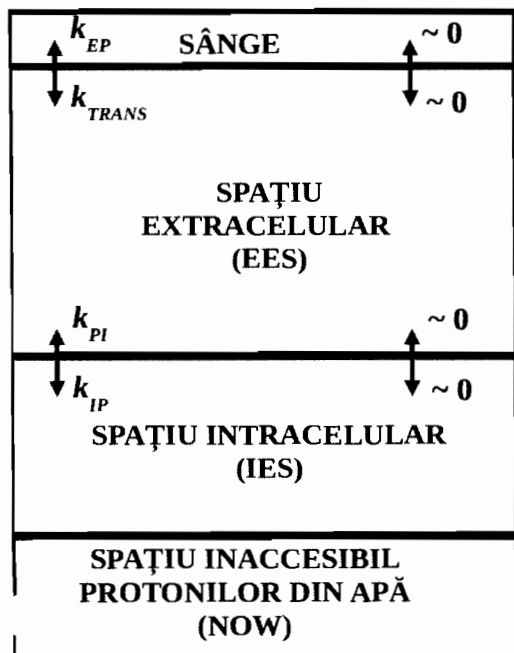


Figura 1 Compartimentalizarea unui voxel tisular din regiunea materiei albe sau cenușii. Cele patru compartimente corespunzătoare unui voxel tisular sunt: sânge (accesibil spinilor ^1H din moleculele de apă), spațiu extracelular (EES - accesibil spinilor ^1H din moleculele de apă), spațiu intracelular (IES - accesibil spinilor ^1H din moleculele de apă) și un spațiu inaccesibil apei (NOW - inaccesibil spinilor ^1H din moleculele de apă). Transportul bidirecțional al spinilor ^1H prin bariera sânge - EES și EES - IES este reprezentat cu săgeți. Vitezele spinilor ^1H cu timp de relaxare T_1 nemodificat pot fi neglijate (~ 0) în comparație cu cele ale spinilor ^1H cu timpul de relaxare T_1 micșorat.

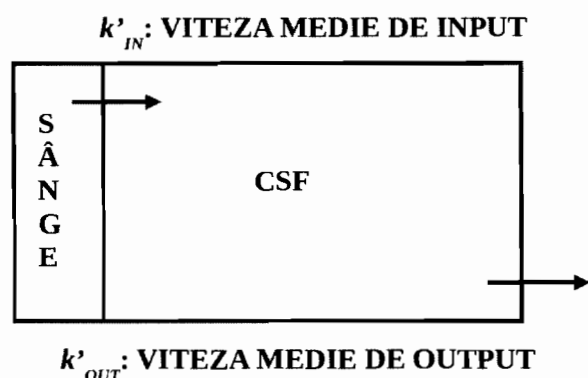


Figura 2 Compartimentalizarea fiziologică a unui voxel CSF. Cele două compartimente fiziologice ale unui voxel CSF sunt: sânge și CSF, ambele accesibile nucleelor ^1H din moleculele de apă. Sângele este filtrat într-o regiune CSF cu o viteză medie k'_{IN} și evacuează spațiul cu o viteză medie k'_{OUT} . Fluidul care curge prin spațiu, acumulat în spațiu, este CSF. Săgețile reprezintă transportul unidirecțional al nucleelor ^1H din moleculele de apă prin bariera sânge - CSF.