

Корисна модель стосується медицини, а саме неврології і екстрапірамідної патології, і може бути застосована у медицині з метою діагностики хвороби Паркінсона (ХП) і паркінсонічних синдромів, визначення ефективності етапного патогенетичного лікування і прогнозування функціонального стану пацієнтів.

Принцип дослідження функціонального стану головного мозку пацієнтів з ХП базується на методах магніторезонансної томографії (МРТ) і *in vivo* ^1H магніторезонансної спектроскопії (МРС), які є найпоширенішими і найефективнішими інструментами для досліджень в різних галузях медичної науки і клінічної діагностики.

Вивчення головного мозку людини з застосуванням методів МРТ і МРС дозволяє спостерігати структурні і біохімічні зміни мозку під впливом патологічних процесів в організмі. В *in vivo* ^1H спектрах головного мозку спостерігаються близько двадцяти сигналів церебральних метаболітів: N-ацетиласпартату (NAA), креатину (Cr), холіну (Cho), інозитулу (Ins) і деяких інших. Знаходження магніторезонансних характеристик протонів церебральних метаболітів (положень і інтенсивностей сигналів, часів релаксації) формує основу для кількісного опису вікових і регіональних залежностей метаболізму головного мозку здорових людей і дає можливість сформулювати кількісні критерії для оцінки патологічних змін в центральній нервовій системі.

Все це обумовлює актуальність запропонованої корисної моделі.

Можливість отримання в одному *in vivo* дослідженні інформації про зв'язок між структурою тканини головного мозку і його функціями, стимулювало появу нових напрямків в дослідженні головного мозку із застосуванням *in vivo* магніторезонансної спектроскопії (МРС). Одним з них є кількісний опис стану головного мозку на основі даних про вміст церебральних метаболітів, що описано в роботі Provencher S.W. Estimation of metabolite concentrations from localized *in vivo* proton NMR spectra // Magn. Reson. Med. - 1993. - Vol.30. - P.672-679 (Визначення концентрації метаболітів за допомогою протонних спектрів ЯМР), а також в роботі Provencher S.W. Automatic quantitation of localized *in vivo* ^1H spectra with LCModel/NMR Biomed. - 2001. - 14. - P.260-264 (LCМодель для автоматичної кількісної обробки *in vivo* ^1H спектрів). Запропоновані в цих роботах методи досліджень (методи внутрішнього і зовнішнього стандартів, урахування релаксаційного внеску і заповнення об'єму вимірювальної котушки, урахування об'єму цереброспінальної рідини, урахування клітинних компартментів) ґрунтуються на введенні різних калібрувальних коефіцієнтів до вимірюваних величин - амплітуд і інтегральних інтенсивностей сигналів. Недоліком цих методів досліджень є відсутність регулярного способу введення калібрувальних коефіцієнтів до вимірюваних величин, що обумовлює великий розкид концентрацій метаболітів, що оцінюються. Ці кількісні дослідження надають можливість отримати тільки дані про відносний склад тканини мозку у рамках одного дослідження. Недоліком також є довільне трактування величини змін у метаболічному складі тканини головного мозку. Іншими словами, відмінність, наприклад, концентрацій метаболітів в різних дослідженнях у 2-3 рази (при збереженні певних пропорцій між концентраціями) не призводить до якихось кількісних висновків, і дані просто усереднюються по групі суб'єктів. Попри велику кількість результатів, які було отримано у дослідженні метаболізму головного мозку із застосуванням методу МРС, розробка методів квантифікації спектральних даних потребує нового кількісного підходу.

Найбільш близьким прототипом до пропонуємої корисної моделі є [патент США №5072732 (Метод ЯМР для визначення складу біологічних тканин)]. Для здійснення аналізу спектрів *in vivo* тканини головного мозку людини і біологічних рідин автор додатково використовує дані спектрів *in vitro* модельних розчинів цих метаболітів. Для здійснення аналізу отримано *in vitro* спектри на ЯМР спектрометрах з полем 9.4 Т і шляхом співставлення цих *in vivo* і *in vitro* спектрів було зроблено висновки про кількісний склад тканини головного мозку. Недоліком корисної моделі є відсутність визначення реального вмісту метаболітів в тканині головного мозку, і отримані дані лише відображають тенденції зміни вмісту метаболітів відносно норми. Все це обмежує широке застосування цього способу для диференційної діагностики хвороби Паркінсона і паркінсонічних синдромів.

Завданням запропонованої корисної моделі було створення нового способу візуалізації функціонального стану головного мозку пацієнтів з симптомами ХП, що ґрунтується на даних тільки одного МРС дослідження, з якого визначаються магніторезонансні характеристики основних церебральних метаболітів: N-ацетиласпартату (NAA), креатину (Cr), холіну (Cho), що спостерігаються в *in vivo* ^1H спектрах у виокремленій області головного мозку. Диференційна діагностика ХП і паркінсонічних синдромів (ПС), а також точне визначення стадійності хвороби здійснюються за рахунок введених додаткових нових кількісних індикаторів стану головного мозку, що пов'язані з спектральною конфігурацією.

Поставлене завдання було вирішене завдяки тому, що у запропонованому способі візуалізації встановлені емпіричні зв'язки між станом головного мозку людини і значеннями кількісних індикаторів, що базуються на спектральних даних ^1H МРС - амплітудах, площах, ширинах ліній і часах релаксації сигналів протонів церебральних метаболітів.

Спосіб візуалізації стану головного мозку пацієнтів з ХП відтворюють наступним чином: МР зображення головного мозку і *in vivo* ^1H спектри отримують на ЯМР томографі 1.5 Т, Magnetom Vision Plus (SIEMENS). Спектри записують з використанням методу стимульоване спінове ехо (STEAM) з такими параметрами збору даних: час повторення імпульсної послідовності $T_R=1500\text{мс}$; проміжок часу між другим і третім 90° -ними імпульсами $T_M=13\text{мс}$; час формування сигналу еха $T_E=20$ і 135мс ; об'єм області інтересу (OI) $V_{ROI}=1-8\text{см}^3$, а також методу 2D CSI: $T_R=1500\text{мс}$; $T_M=13\text{мс}$; $T_E=135\text{мс}$; $V_{ROI}=8\times 8\times 2\text{см}^3$. Для вимірювання часів релаксації спектри записують при $T_E=135, 155, 175, 200$ і 235мс . За допомогою методу *in vivo* МРС на ядрах ^1H досліджують регіональні й вікові залежності часів релаксації протонів і вмісту метаболітів тканини головного мозку пацієнтів з ХП. Для кількісного опису локального стану головного мозку пацієнтів з ХП беруть значення інтегральної інтенсивності МР сигналів метаболітів і вводять дві вимірювані величини: вміст метаболіту A^i - величина інтегральної інтенсивності (площа) сигналу, і концентрація метаболіту C^i - відношення інтегральної інтенсивності сигналу A^i до суми інтегральних інтенсивностей усіх сигналів $S=\sum_i A^i$. Верхній індекс означає метаболіт, а величина S є сумарним вмістом метаболітів. В даній корисній моделі розглядають три основних метаболіти: $i=\text{Cho}, \text{Cr}$ і NAA , і досліджено залежності вмісту і концентрації метаболітів від S для різних областей локалізації в головному мозку пацієнтів з ХП. Аналіз цих залежностей виявляє тонку структуру середньої концентрації, що пов'язана з конфігурацією спектра, тобто встановлюють залежність середньої концентрації від співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів метаболітів. Зв'язок між локальним метаболічним станом мозку і конфігурацією спектру дозволяє визначити нові кількісні індикатори стану головного мозку - спектральні конфігурації (СК) в області інтересу. Для трьох метаболітів в кожній ділянці інтересу вводять триаду $T^*=\{A^{\text{Cho}}, A^{\text{Cr}}, A^{\text{NAA}}\}$, де $A^{\text{Cho}}, A^{\text{Cr}}$ і A^{NAA} - інтегральні інтенсивності сигналів Cho, Cr і NAA. Кожному значенню A^i для сигналів Cho, Cr і NAA дається одне з

трьох значень: 1, 2 або 3, щоб символічно визначити 6 можливих спектральних конфігурацій: $T=\{1^*, 2^*, \dots, 6^*\}$, де $1^*=\{1, 2, 3\}$, $2^*=\{2, 1, 3\}$, $3^*=\{1, 3, 2\}$, $4^*=\{3, 2, 1\}$, $5^*=\{3, 1, 2\}$ і $6^*=\{2, 3, 1\}$. Тріаду T^* можна наочно уявити як спектр, котрий складається з трьох сигналів і характеризує метаболічний стан головного мозку в області інтересу. Як доповнення до характеристики стану головного мозку пацієнтів на основі співвідношення між інтенсивностями сигналів основних церебральних метаболітів у роботі вводять ще одну величину - набір часів релаксації T_2^i для цих метаболітів, де $i=\text{Cho}, \text{Cr}$ і NAA . Співвідношення між часами T_2^i визначають можливість змін спектральної конфігурації зі зміною часу формування спінового еха T_E . Таким чином, спектральну конфігурацію для кожного значення T_E доповнюють набором величин часів релаксації $T_2=\{T_2^{\text{Cho}}, T_2^{\text{Cr}}, T_2^{\text{NAA}}\}$, який характеризує сталість спектральної конфігурації T^* відносно зміни T_E . Визначення конфігурації часів релаксації (КЧР) дозволяє значною мірою виключити випадкові збіжності спектральних конфігурацій для одного значення T_E . У подібний спосіб аналізують дані, будується спектральна матриця в ОІ і карта розподілу метаболітів в відокремленій ділянці головного мозку (CSI). Опис локальних станів індивідуального мозку на основі нових кількісних індикаторів T^* і T_2 здійснюють завдяки запропонованому способу. Важливо, що при визначенні індикаторів не використовують якісь статистичні (що усереднюються по групі суб'єктів) характеристики для опису стану головного мозку.

З використанням даних *in vivo* ^1H МРС визначають вміст і часи релаксації T_2 основних церебральних метаболітів пацієнтів з ХП і паркінсонічними синдромами (ПС).

Приклад 1: Пацієнт з ХП, 43р., чоловік, термін захворювання 4р. В правій півкулі розраховують такий вміст метаболітів: $A_0^{\text{Cho}}=20.6$, $A_0^{\text{Cr}}=112.2$, $A_0^{\text{NAA}}=104.3$ (СК 3*); в лівій півкулі: $A_0^{\text{Cho}}=87.2$, $A_0^{\text{Cr}}=111.9$, $A_0^{\text{NAA}}=50.2$ (СК 6*). Значення часів релаксації T_2 для Cho, Cr і NAA: в лівій півкулі: $T_2^{\text{Cho}}=67\text{мс}$, $T_2^{\text{Cr}}=59\text{мс}$, $T_2^{\text{NAA}}=207.5\text{мс}$ (КБР 2_r) і в правій півкулі $T_2^{\text{Cho}}=145\text{мс}$, $T_2^{\text{Cr}}=40.5\text{мс}$, $T_2^{\text{NAA}}=98.6\text{мс}$ (КБР 5_r).

Приклад 2: Пацієнт з ХП, 62р., чоловік, термін захворювання 7р. В правій півкулі розраховують такий вміст метаболітів: $A_0^{\text{Cho}}=48.5$, $A_0^{\text{Cr}}=32.4$, $A_0^{\text{NAA}}=138.3$ (СК 2*); в лівій півкулі: $A_0^{\text{Cho}}=21.7$, $A_0^{\text{Cr}}=38.9$, $A_0^{\text{NAA}}=55.7$ (СК 1*). Значення часів релаксації T_2 для Cho, Cr і NAA: в лівій півкулі: $T_2^{\text{Cho}}=210\text{мс}$, $T_2^{\text{Cr}}=185\text{мс}$, $T_2^{\text{NAA}}=263\text{мс}$ (КБР 2_r) і в правій півкулі $T_2^{\text{Cho}}=134\text{мс}$, $T_2^{\text{Cr}}=151\text{мс}$, $T_2^{\text{NAA}}=133\text{мс}$ (КБР 6_r).

З аналізу цих двох прикладів визначають, що розбіжності в змісті метаболітів в лівій і правій півкулях незначно залежать від віку пацієнтів і терміну захворювання, однак міжпівшарні розбіжності зростають залежно від ступеню важкості захворювання.

Приклад 3: Пацієнт з паркінсонічним синдромом і множинною системною атрофією, 75р., чоловік, термін захворювання 6р. В правій півкулі розраховують такий вміст метаболітів: $A_0^{\text{Cho}}=21.8$, $A_0^{\text{Cr}}=43.2$, $A_0^{\text{NAA}}=42.5$ (СК 1*); в лівій півкулі: $A_0^{\text{Cho}}=16.4$, $A_0^{\text{Cr}}=22.3$, $A_0^{\text{NAA}}=34.4$ (СК 3*). Значення часів релаксації T_2 для Cho, Cr і NAA: в лівій півкулі: $T_2^{\text{Cho}}=204\text{мс}$, $T_2^{\text{Cr}}=198\text{мс}$, $T_2^{\text{NAA}}=331\text{мс}$ (КБР 2_r) і в правій півкулі $T_2^{\text{Cho}}=215\text{мс}$, $T_2^{\text{Cr}}=114\text{мс}$, $T_2^{\text{NAA}}=321\text{мс}$ (КБР 2_r).

З аналізу прикладу 3 можна зазначити, що для пацієнтів з ХП порівняно зі здоровими людьми похилого віку спостерігають значне зменшення вмісту N-ацетиласпартату (NAA) і креатину (Cr), і збільшення інтенсивності сигналу холіну (Cho) в базальних гангліях. Зменшення співвідношення NAA/Cr в скронево-тім'яних ділянках більш значне в лівій півкулі порівняно з правою, однак відсутня залежність між зменшенням співвідношення NAA/Cr, ступенем порушення рухових функцій і терміном захворювання. В скронево-тім'яних ділянках обох півкуль головного мозку величини співвідношень NAA/Cho і Cho/Cr для пацієнтів з ХП і здорових людей відрізняються незначно, а в базальних гангліях - суттєво. Знайдене зменшення величин T_2^i основних церебральних метаболітів в базальних гангліях, порівняно з величинами T_2^i в інших структурах головного мозку, пов'язано з збільшенням вмісту заліза в цих ділянках, що також є диференційною ознакою ХП.

Запропонований спосіб візуалізації функціонального стану головного мозку пацієнтів з ХП дозволяє проводити диференційну діагностику ХП і ПС в клінічній структурі множинної системної атрофії, оцінювати важкість клінічного стану на різних стадіях захворювання, характеризувати ефективність етапної патогенетичної терапії, і прогнозувати функціональний стан пацієнтів.