



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110666** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)
A61B 8/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

- (21) Номер заявки: **а 2014 04762**
(22) Дата подання заявки: **05.05.2014**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.01.2016**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.11.2015, Бюл.№ 21**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.01.2016, Бюл.№ 2**

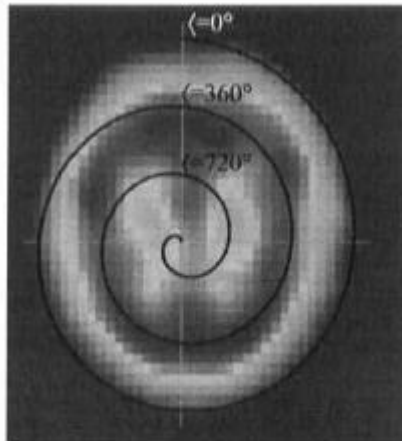
- (72) Винахідник(и):
**Залісна Юліанна Дмитрівна (UA),
Ніколов Микола Олександрович (UA),
Мурашко Наталля Констянтинівна (UA),
Макєєв Сергій Сергійович (UA),
Ярошенко Ольга Дмитріївна (UA),
Супрунюк Дмитро Олександрович (UA)**
- (73) Власник(и):
**НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л.
ШУПИКА,**
вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112 (UA)
- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
Huang C Mild cognitive impairment.
Neuroimaging markers for early diagnosis of dementia / C. Huang. - Stockholm: Karolinska Institute, Department of Clinical Neuroscience, Occupational Therapy and Elderly Care Research (NEUROTEC), Division of Geriatric Medicine, Huddinge University Hospital, 2003. - 51 p. (прототип)
UA 29022 U, 15.12.2007
UA 29023 U, 25.12.2007
UA 82523 U, 12.08.2013
UA 37582 U, 10.12.2008
Методика "Таблицы Шульте" / Альманах психологических тестов. - М.: КСП, 1995. - С. 112-116.
Мурашко Н. К. Особливості об'ємного мозкового кровообігу у пацієнтів, що страждають на гіпертензивну енцефалопатію з помірними когнітивними порушеннями / Мурашко Н. К., Макєєв С. С., Залісна Ю. Д // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. ПЛ Шупика. - 2013. - №. 22 (2). - С. 144-150.
Кусткова Г. С. Стан перфузії головного мозку при розвитку гіпертонічного кризу у хворих на гіпертензивну енцефалопатію / Кусткова Г. С., Макєєв С. С., Мурашко Н. К., Терентьева Н. В. // Ліки України плюс. - 2011. - №. 2. - С. 24-26.
Соколов В. Н. Роль методів лучевої діагностики в виявленні судинистий деменції / Соколов В. Н., Анищенко Л. В., Рожковская Г. М., Дорофеева, Т. К., Овчаренко Е. П., Цвиговский В. М. // Радіологічний вісник. - 2013. - №. 2. - С. 18-27.

UA 110666 C2

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТЕНЗИВНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ З ВИКОРИСТАННЯМ ЗМІН ПЕРФУЗІЇ

(57) Реферат:

Винахід належить до галузі медицини, зокрема до радіонуклідної діагностики патології головного мозку. Спосіб передбачає кількісну оцінку помірних когнітивних порушень за даними однофотонної емісійної комп'ютерної томографії шляхом інтегрального текстурного аналізу сцинтиграфічних зображень головного мозку. Спосіб дає можливість підвищити ефективність діагностики помірних когнітивних порушень та перфузії головного мозку та надає можливість на кількісному рівні проводити моніторингові спостереження, оцінювати динаміку патологічних процесів під час лікування.

**Fig. 1**

Заявка належить до медицини, а саме до неврології, і може бути використана як додатковий метод проведення аналізу зображень головного мозку за даними перфузійної однофотонної комп'ютерної емісійної томографії (ОФЕКТ) для кількісної оцінки помірних когнітивних порушень у хворих на гіпертензивну енцефалопатію.

Відомий спосіб кількісної оцінки ступеня когнітивних порушень оснований на нейропсихологічному тестуванні пацієнтів. Серед найпоширеніших таких тестів є шкала для оцінки депресії Монтгомері-Асберга (MADRS) [1, 2], шкала оцінки тривоги Гамільтона (HARS) [3], коротка шкала оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination-MMSE) [4], таблиці Шульте [5], тест запам'ятовування 10 слів Лурія [6], тест балансування на одній нозі та інші. Таке тестування не потребує великих матеріальних затрат, не має принципових медичних протипоказань, може проводитись багаторазово на кожному етапі лікування пацієнта та моніторингових спостережень. Кожен з цих тестів дозволяє підкреслити різні прояви когнітивних порушень. Недоліком такого нейропсихологічного тестування є суб'єктивність суджень лікаря, що проводить тестування, різна спроможність пацієнтів до навчання й можливість викривлення ними результатів дослідження, значна тривалість тестування та груба шкала оцінки результатів.

Для об'єктивізації оцінки когнітивних порушень та причин їх виникнення проводять електроенцефалографічні дослідження (ЕЕГ) [7], комп'ютерну рентгенівську томографію [8], магнітнорезонансну томографію (МРТ), в тому числі функціональну (фМРТ) та перфузійну (пМРТ) [9]. Розвиток цих методів істотно покращив діагностику патології головного мозку. Недоліком цих методів є те, що результати досліджень спроможні у багатьох випадках лише вказати причини когнітивних порушень і не дозволяють оцінити ступінь їх виразності на кількісному інтегральному рівні. Крім того, наведені методи чутливі при наявності грубої патології головного мозку, що зазвичай характерно для необоротних морфо-функціональних змін. Але мають низьку чутливість при помірних когнітивних порушеннях, внаслідок чого існує низка обмежень до їх проведення. Так, ЕЕГ ефективна у діагностиці вираженої деменції та хвороби Альцгеймера, але досить неоднозначно характеризує помірні церебральні зміни. МРТ є більш об'єктивним методом виявлення дифузних і вогнищевих змін головного мозку. Лейкоареоз за даними МРТ виявляється практично у всіх хворих дисциркуляторною енцефалопатією. Отримано дані кореляції між когнітивними функціями і виразністю лейкоареозу, а також об'ємом лакунарних і "німих" інфарктів [9, 10]. Але стандартна оцінка інфарктів і виразності лейкоареозу за даними МРТ погано корелює з когнітивними порушеннями.

За прототип вибрано спосіб діагностики помірних когнітивних порушень за даними ОФЕКТ [Huang C. Mild cognitive impairment. Neuroimaging markers for early diagnosis of dementia/ C. Huang. - Stockholm: Karolinska Institute, Department of Clinical Neuroscience, Occupational Therapy and Elderly Care Research (NEUROTEC), Division of Geriatric Medicine, Huddinge University Hospital, 2003. - 51 p.], що включає отримання ОФЕКТ зображень головного мозку з перфузійними радіофармпрепаратами у вигляді аксіальних зрізів, якісню оцінку розподілення препарату в відділах головного мозку на наявність вогнищевих змін та функціональну асиметрію, розрахунок об'ємного мозкового кровотоку. При більш детальному аналізі томографічний зріз розбивають на сегменти, виходячи із геометричних властивостей зображення чи за анатомічною прив'язкою, після чого розраховують питомий кровотік чи асиметрію включення препарату.

Позитивним у прототипі є можливість об'єктивізації результатів дослідження на основі кількісного аналізу зображень, висока чутливість методу до помірних змін перфузії відділів головного мозку.

Недоліком прототипу є те, що при його використанні не розроблені кількісні критерії інтегральної оцінки ступеня когнітивних порушень пацієнта.

В основу винаходу поставлено задачу розробити спосіб комп'ютерного аналізу ОФЕКТ зображень головного мозку з перфузійними препаратами для кількісної оцінки ступеня помірних когнітивних порушень шляхом текстурного аналізу множини томографічних зрізів та розрахунку інтегральних показників розподілення препарату, що дасть можливість підвищити об'єктивність діагностики.

Поставлена задача вирішувалась таким чином.

Отримані зрізи нормувалися на максимальне значення радіоактивності в них. Таким чином, гамма-рахунок в зрізі змінювався від 0 до 1.

Двомірне зображення поперечних зрізів переводиться в одновимірну розгортку в полярних системах координат кут (α) - гамма-рахунок (S). Розгортка здійснювалася по спіралі за годинниковою стрілкою з кроком спіралі 1 піксель. За початок нової системи координат

приймався геометричний центр мас зрізу з координатами. Схематичне представлення проведення такої розгортки наведено на фіг. 1, приклад отриманих сигналів - на фіг. 2.

Після цього розраховуються наступні показники:

- середнє значення розбігання траєкторій $\langle \delta S \rangle$ в кожному зрізі, виходячи з графічного представлення $S = f(\alpha)$ в полярній системі координат:

$$\delta S_i = |S(\alpha_i) - S(\alpha_i + 360^\circ)|.$$

- Фур'є-спектр потужності $P_s = f(f_\alpha)$ сигналу $S = f(\alpha)$, коефіцієнт кореляції між лінійною апроксимацією спектра в подвійному логарифмічному масштабі та реальними значеннями спектра.

- Приклади зміни параметра $\langle \delta S \rangle$ від порядкового номера томографічного зрізу наведено на фіг. 3 а, спектра $P_s = f(f_\alpha)$ - фіг. 3 б.

Ступінь помірних когнітивних порушень у пацієнтів без вогнищевих змін в головному мозку оцінюють на основі лінійної швидкості зміни параметра розбіжності $\langle \delta S \rangle$ від порядкового номера зрізу чи на основі оцінки зашумленості спектра $P_s = f(f_\alpha)$ по відношенню до його лінійної апроксимації в подвійному логарифмічному масштабі.

- Прикладом реалізації заявленого способу є порівняння двох пацієнтів А. і Б. з різним ступенем когнітивних порушень, які були оцінені на основі нейропсихологічного тестування по шкалам MADRS та HARS [1, 2, 3], тесту MMSE, тестів запам'ятовування 10 слів Лурія, Шульте, HARS, результати яких були підтверджені та доповнені іншими клініко-лабораторними дослідженнями: ЕЕГ, ультразвуковими дослідженнями судин, дослідженнями крові на вміст холестерину та ін.

- Хворий А., 45 років, історія хвороби № 6447 25.03.2010 р., був прийнятий зі скаргами на підвищення артеріального тиску 170/100 мм.рт.ст, на зниження уваги, порушення засинання, загальну слабкість. Діагноз: гіпертензивна енцефалопатія II стадії з помірним когнітивним зниженням. Хворіє протягом 5 років. Останні 6 місяців відмічає погіршення. Неодноразово проходив обстеження нирок, щитовидної залози, очного дна, також проводились ЕЕГ, дуплексне сканування судин шиї та МРТ головного мозку. Пацієнт приймав β -адреноблокатори (анаприлін 10 мг/добу), корвалол, персен. При проведенні нейропсихологічного тестування виявлено зниження уваги за допомогою таблиць Шульте, відмічено зниження когнітивної функції за допомогою тесту короткої шкали оцінки психічного статусу MMSE-26 балів, тесту балансування на одній нозі - 4 секунди, HARS-21 балів, MADRS-16 балів. На ОФЕКТ вогнищеві зміни не виявлені, коефіцієнт асиметрії мозкового кровотоку в півкулях не перевищує 0,93. У хворого прогнозовано погіршення динаміки перфузії головного мозку та когнітивної дисфункції.

- Хворий Б., 53 років, історія хвороби № 4070 22.11.2011 р., був прийнятий зі скаргами на запаморочення, безсоння, емоційну лабільність, підвищення артеріального тиску - 160/110 мм.рт.ст, на зниження уваги, зниження пам'яті на поточні події. Хворіє на гіпертонічну хворобу протягом 6 років. Діагноз: гіпертензивна енцефалопатія II стадії з помірним когнітивним зниженням. Останні 3 місяці відмічає погіршення стану. Неодноразово проходив обстеження нирок, очного дна, проводилась ЕЕГ, ехокардіографія, дуплексне сканування судин шиї та МРТ головного мозку. Приймає гіпотензивну терапію постійно. При проведенні нейропсихологічного тестування виявлено зниження уваги за допомогою таблиць Шульте, відмічено зниження когнітивної функції за допомогою тестів MMSE-26 балів, тесту балансування на одній нозі - 4 секунди, HARS-24 балів, MADRS-19 балів. Результати ОФЕКТ: вогнищевих змін не виявлено, коефіцієнт асиметрії мозкового кровотоку не перевищує 0,93.

- Результати аналізу томографічних зрізів голови порівнювалися з бальними показниками нейропсихологічних тестів для оцінки рівня депресії за шкалою Montgomery-Asberg (MADRS) і тривоги по шкалі Гамільтона (HARS). Збільшення бальної оцінки цих шкал відповідає збільшенню рівня депресії і тривоги, які характеризували рівень когнітивних порушень. З метою однозначної кількісної оцінки рівня когнітивних порушень використовували узагальнений показник (G) шкал MADRS та HARS:

$$G = \sqrt{MADRS^2 + HARS^2}.$$

У пацієнта А. узагальнений показник G склав 6,4 бала, у пацієнта Б. - 24,2 бала.

- ОФЕКТ дослідження проводили з радіофармпрепаратом ^{99m}Tc -HMPAO. Просторовий розподіл ^{99m}Tc -HMPAO в головному мозку та об'ємний мозковий кровотік були в межах норми. Тому було застосовано спосіб, що заявляється.

Графічне представлення зміни показника $\langle \delta S \rangle$ в залежності від номера томографічного зрізу у пацієнта А. наведено на фіг. 4 а, пацієнта Б. - фіг. 4 б. Коефіцієнт нахилу (a_s) лінійної апроксимації цих кривих дорівнював для пацієнта А. (мінус) 1,2, для пацієнта Б. - (мінус) 2,5. Як параметри, які характеризують інтенсивність шуму спектра $\ln(P_s) = f(\ln(f_\alpha))$, були вибрані:

- 5 квадрат коефіцієнта кореляції (R^2) між реальним спектром та лінійною апроксимацією й середньоквадратичне відхилення (σ) від лінії апроксимації реальних даних. Для пацієнта А. ці показники мали значення: $R^2=0,81$, $\sigma=1,31$; для пацієнта Б- $R^2=0,85$, $\sigma= 1,36$. Статистичний аналіз даних для більшої групи пацієнтів показує, що коефіцієнт кореляції між узагальненим показником нейропсихологічного тестування (G) та показниками a_s , R^2 та σ знаходився в межах від 0,65 до 0,91.

Таким чином, розроблений спосіб інтегральної оцінки текстурних властивостей ОФЕКТ зображень дозволяє на кількісному рівні оцінити ступінь помірних когнітивних порушень, все це і є технічним результатом рішення, що заявляється.

Пояснення до графічних матеріалів винаходу

Фіг. 1. - Схема розгортки двовірного зображення в координатну площину кут (α) - гамма-рахунок (S)

Фіг. 2. - Приклад переведення двовірного зображення в координатну площину (α , S): а - вихідне зображення, б - $S = f(\alpha)$ в прямокутній системі координат, в - $S = f(\alpha)$ в полярній системі координат.

Фіг. 3. - Типові графічні залежності зміни розрахункових величин: а - середнього значення параметра $\langle \delta S \rangle$ залежно від номера зрізу; б - Фур'є спектра сигналу $S = f(\alpha)$. Суцільна пряма лінія - лінія апроксимації.

Фіг. 4. - Залежності $\langle \delta S \rangle = f(z)$ в діапазоні $z \in [z_1, z_2]$ (дивись фіг. 3) для: а - незначних когнітивних змін (пацієнт А.); б - виражених когнітивних змін (пацієнт Б.)

Джерела інформації:

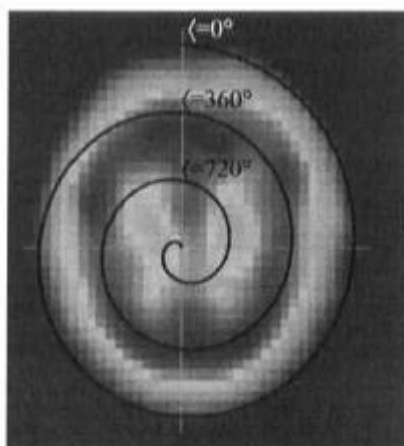
1. A comprehensive psychopathological rating scale / M. Asberg, S. Montgomery, C Ferris [et al.] // Acta Psychiatr Scand. - 1978. - Suppl. 271. - P. 5-27.
2. Carroll B.J. Depression rating scales. A critical review / B.J. Carroll, J.M. Fielding, T.G. Blashki // Arch Gen Psychiatry. - 1973. - V. 28. - P. 361-366.
3. Hamilton M. Compararive value of rating scales / M. Hamilton // Br. J. Clin. Pharmacol. - 1976. - No. 3, - P. 58-60.
4. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии / А.Н. Белова. - М: Антидор, 2004. - С. 78-81.
5. Методика "Таблицы Шульте" / Альманах психологических тестов. - М.: КСП, 1995. - С. 112-116.
6. Заучивание 10 слов (А.Р. Лурия) / Альманах психологических тестов. - М.: КСП, 1995. - С. 92-94.
7. EEG Patterns in Mild Cognitive Impairment (MCI) Patients / M. Baker, K. Akrofi, R. Schiffe [et al.] // The Open Neuroimaging Journal. - 2008. - No. 2. - P. 52-55.
8. Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment / P.J. Visser, P. Scheltens, F.R. Verhey [et al.] // J. Neurol. - 1999. - V. 246. - P. 477-485.
9. Volumetric MRI analysis of the amygdala and the hippocampus in subjects with age-associated memory impairment: correlation to visual and verbal memory / H.S. Soininen, K. Partanen, A. Pitkanen [et al.] // Neurology. - 1994. - V. 44. - P. 1660-1668.
10. A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment / H. Wolf, V. Jelic, H.-J. Gertz [et al.] // Acta Neurol Scand. - 2003. - V. 107, Suppl. 179. - P. 52-76.
11. Huang C Mild cognitive impairment. Neuroimaging markers for early diagnosis of dementia / C. Huang. - Stockholm: Karolinska Institute, Department of Clinical Neuroscience, Occupational Therapy and Elderly Care Research (NEUROTEC), Division of Geriatric Medicine, Huddinge University Hospital, 2003. - 51 p. (прототип)

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

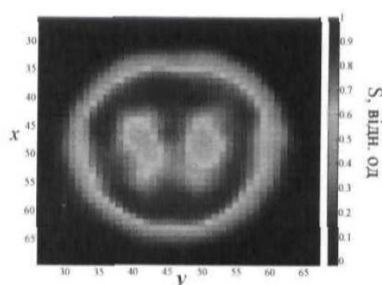
Спосіб діагностики когнітивних порушень у хворих на гіпертензивну енцефалопатію з використанням змін перфузії, що включає отримання зображень головного мозку з

перфузійними радіофармпрепаратами у вигляді поперекових зрізів, якісну оцінку розподілення препарату у відділах головного мозку на наявність вогнищевих змін та функціональну асиметрію, розрахунок об'ємного мозкового кровотоку, який **відрізняється** тим, що двовимірне зображення зрізів переводиться в одновимірний сигнал в полярних системах координат

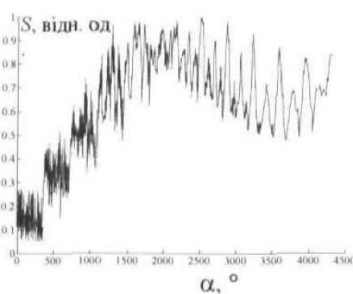
- 5 $S = f(\alpha, r)$ по спіралі, де α - кут, r - відстань від геометричного центру мас зображення до точки зображення, S - радіоактивність в точці, після цього для кожного зрізу розраховується середнє значення параметра розбіжності $\langle \delta S \rangle$ сигналу $S = f(\alpha, r)$ за формулою $\delta S_i = |S(\alpha_i) - S(\alpha_i + 360^\circ)|$, де i - дискретне значення кута й Фур'є-спектр сигналів $S = f(\alpha, r)$, а ступінь когнітивних порушень оцінюють за швидкістю зміни $\langle \delta S \rangle$ від зрізу до
- 10 зрізу чи інтенсивністю зашумлення спектра відносно до його лінійної апроксимації.



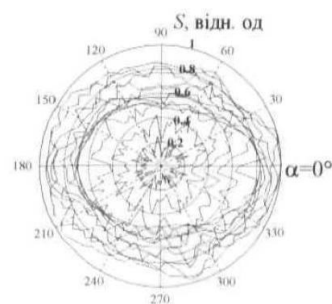
Фіг. 1



а

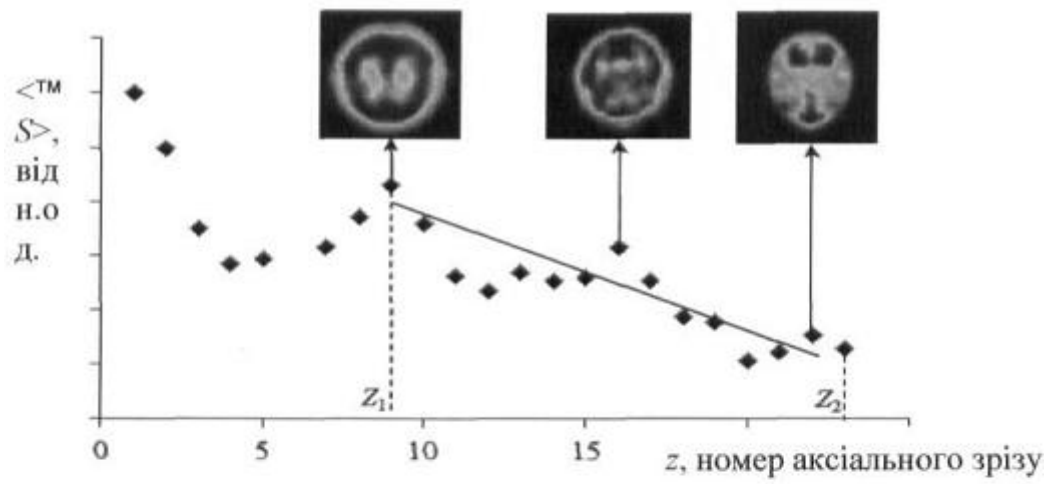


б

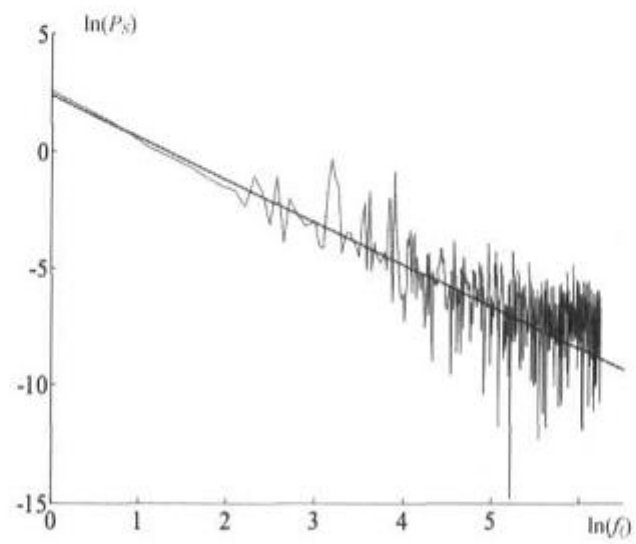


в

Фіг. 2.

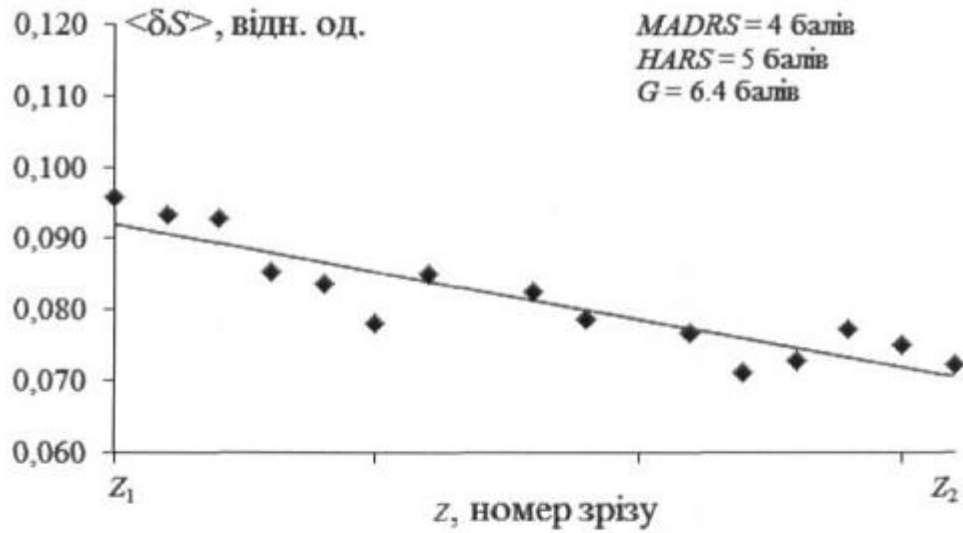


а

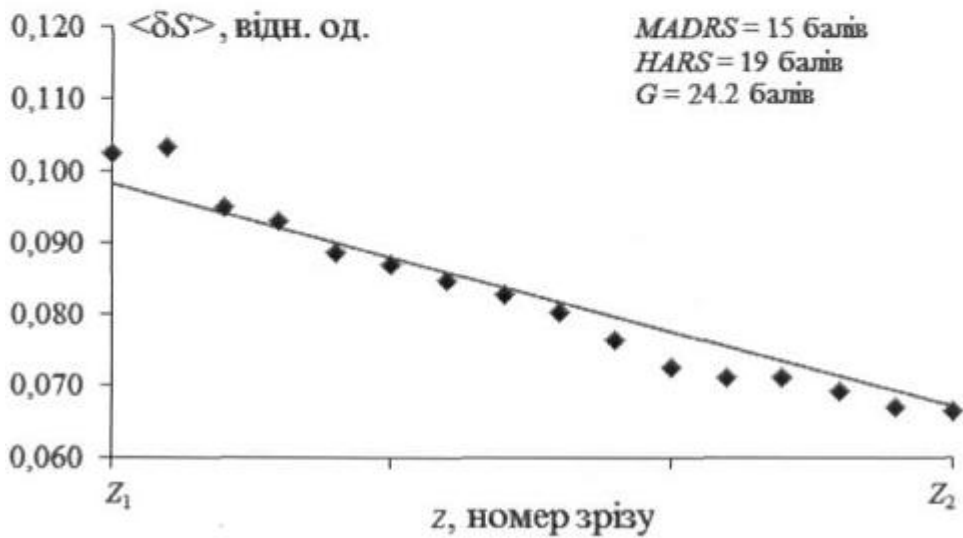


б

Фиг. 3



а



б

Fig. 4

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601