

【11】證書號數：I489307

【45】公告日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 21 日

【51】Int. Cl. : G06F19/00 (2011.01) G06Q50/22 (2012.01)

發明

全 5 頁

【54】名稱：血腦障壁恢復曲線之評估方法及系統

【21】申請案號：102132175

【22】申請日：中華民國 102 (2013) 年 09 月 06 日

【11】公開編號：201510760

【43】公開日期：中華民國 104 (2015) 年 03 月 16 日

【72】發明人：楊逢羿 (TW) YANG, FENG YI ; 鍾翊方 (TW) CHUNG, I FANG ; 黃聖堯 (TW) HUANG, SHENG YAO

【71】申請人：國立陽明大學

NATIONAL YANG-MING
UNIVERSITY

臺北市北投區立農街 2 段 155 號

【74】代理人：蔡坤旺

【56】參考文獻：

TW I387445

TW I405583

US 2012/202763A1

審查人員：施易昉

[57]申請專利範圍

1. 一種血腦障壁恢復曲線之評估方法，包含如下步驟：提供一超音波顯影劑至一受試者；施打超音波於該受試者之大腦目標區，藉以打開該目標區之血腦障壁；於超音波施打後的不同時間點提供一對比增強磁振造影(DCE-MRI)顯影劑至該受試者；以 DCE-MRI 進行全腦造影，取得施打超音波之該目標區與未施打超音波之非目標區於不同時間點注入 DCE-MRI 顯影劑的腦組織滲透情形之 DCE-MRI 影像訊號；分析取得之 DCE-MRI 影像訊號，並採用一般動力學模型(general kinetic model, GKM)計算得到不同時間點 t 之滲透常數 K_{trans} ，其表為 $K_{trans}(t)$ ；以及將計算得到之該滲透常數 $K_{trans}(t)$ 代入方程式 (III)：
$$K_{trans}(t) = K_{trans}^{sonication} \times \exp(-a \times t) + K_{trans}^{non-sonication} \times \exp(-b \times t)$$
 (III) 利用該方程式計算出滲透常數 K_{trans} 的衰退率，藉以求得該血腦障壁恢復曲線；其中， $K_{trans}(t)$ 為藥物於該目標區在 t 時間之滲透常數； $K_{trans}^{sonication}$ 為 $t=0$ 時之經超音波照射後，藥物於該目標區之滲透常數； $K_{trans}^{non-sonication}$ 為 $t=0$ 時之未經超音波照射，藥物於非目標區之滲透常數； a 與 b 為曲線估算出的參數值。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該目標區為該受試者之左、右半腦的其中一半腦，該非目標區為該受試者之另一半腦。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該動力學模型中的滲透常數 K_{trans} 係藉由該 DCE-MRI 顯影劑在腦組織區域中的濃度變化計算得知。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該方程式(III)之 a 、 b 值係利用在不同時間點 t 計算出之 K_{trans} 值，並配合 Matlab 的最佳曲線估計方法(Levenberg-Marquardt algorithm) 估算得之。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該方程式之 $a>0$ 、 $b<0$ ，且 $t<72h$ 。

(2)

6. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中當該血腦障壁恢復的生理曲線落在該非目標區之滲透常數的平均值及二分之一的標準差範圍內時，即說明血腦障壁已恢復與左腦相同的滲透狀態。
7. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中於施打超音波後且於注入該 DCE-MRI 顯影劑前，係先取得至少一組 DCE-MRI 全腦造影影像，以作為背景訊號參考。
8. 一種血腦障壁通透性之監控系統，用以估測血腦障壁之恢復曲線，包含：一超音波裝置，用以發射一超音波信號於一受試者之大腦目標區，藉此打開該目標區之血腦障壁；一動態對比增強磁振造影(DCE-MRI)裝置，用以對該受試者進行全腦造影，取得施打超音波之該目標區與未施打超音波之非目標區於不同時間點的腦組織滲透情形之 DCE-MRI 影像訊號；一運算處理裝置，其包含一運算程式，供該運算處理裝置處理接收到之 DCE-MRI 影像訊號，以估算該血腦恢復曲線；其中該運算程式係執行下述之步驟：以一般動力學模型(general kinetic model, GKM)計算所接收到之 DCE-MRI 影像訊號，得出不同時間點 t 之滲透常數 K_{trans} ，其表為 $K_{trans}(t)$ ；以方程式(III)計算該滲透常數 K_{trans} 的衰退率：

$$K_{trans}(t) = K_{trans}^{sonication} \times \exp(-a \times t) + K_{trans}^{non-sonication} \times \exp(-b \times t) \quad (III);$$

其中， $K_{trans}(t)$ 為藥物於該目標區在 t 時間之滲透常數， $K_{trans}^{sonication}$ 為 $t=0$ 時之經超音波照射後，藥物於該目標區之滲透常數， $K_{trans}^{non-sonication}$ 為 $t=0$ 時之未經超音波照射，藥物於非目標區之滲透常數， a 與 b 為曲線估算出的參數值；由該滲透常數 K_{trans} 的衰退率估算該血腦障壁恢復曲線。

9. 如申請專利範圍第 8 項所述之系統，其中該超音波裝置係為脈衝聚焦式超音波，該超音波裝置之探頭為具防磁特性之單一的壓電晶體。
10. 如申請專利範圍第 8 項所述之系統，其中該運算程式於得出不同時間點 t 之滲透常數 K_{trans} 之執行步驟，進一步包含：將不同時間點 t 計算出之 K_{trans} 值以 Matlab 的最佳曲線估計方法(Levenberg-Marquardt algorithm)估算該方程式(III)之 a 、 b 值。
11. 如申請專利範圍第 8 項所述之系統，其中該運算程式於執行計算滲透常數 K_{trans} 之步驟時，係計算該 DCE-MRI 顯影劑在腦組織區域中的濃度變化，以得出該動力學模型中的滲透常數 K_{trans} 。
12. 如申請專利範圍第 8 項所述之系統，該系統進一步包含一立體定位儀，係由絕緣材質所組成，用以供該超音波裝置之探頭架設於其上，且該立體定位儀具有一定定位手臂，進行該超音波探頭位置之定位調整。
13. 如申請專利範圍第 12 項所述之系統，其中該定位儀係由壓克力材質所組成，該定位手臂之材質係為電木材質。
14. 如申請專利範圍第 8 項所述之系統，其中該系統進一步包含一注射裝置，該注射裝置係設置於磁振造影室外且具有一連接管連接至位於該磁振造影室內之該受試者。

圖式簡單說明

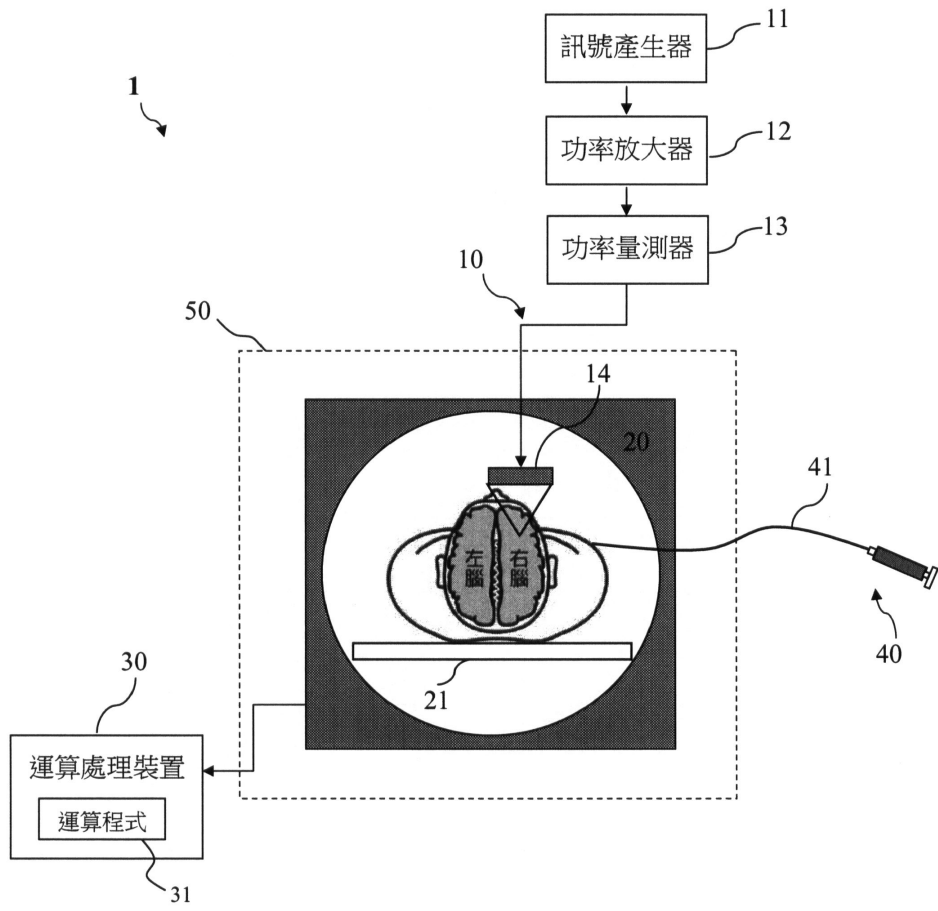
第 1 圖為本發明一項較佳具體實施例提出之血腦障壁通透性之監控系統之示意圖。

第 2 圖為本發明一項較佳具體實施例提出之血腦障壁恢復曲線之估算流程示意圖。

第 3 圖係根據本發明之一實施例所估算出之右腦在不同時間點之滲透常數值。

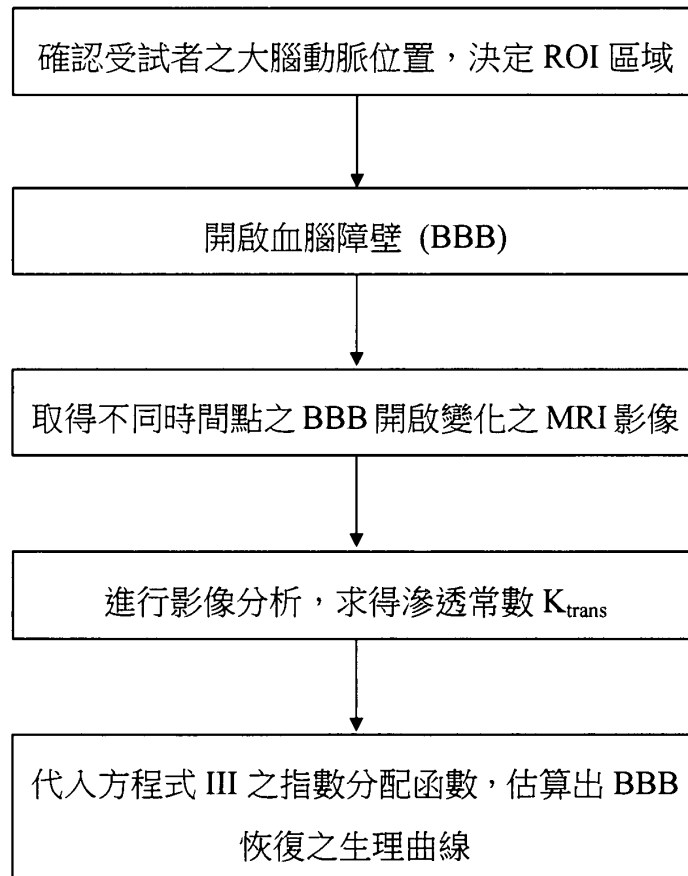
第 4 圖係根據本發明之一實施例所估測出血腦障壁恢復的生理曲線之示意圖。

(3)



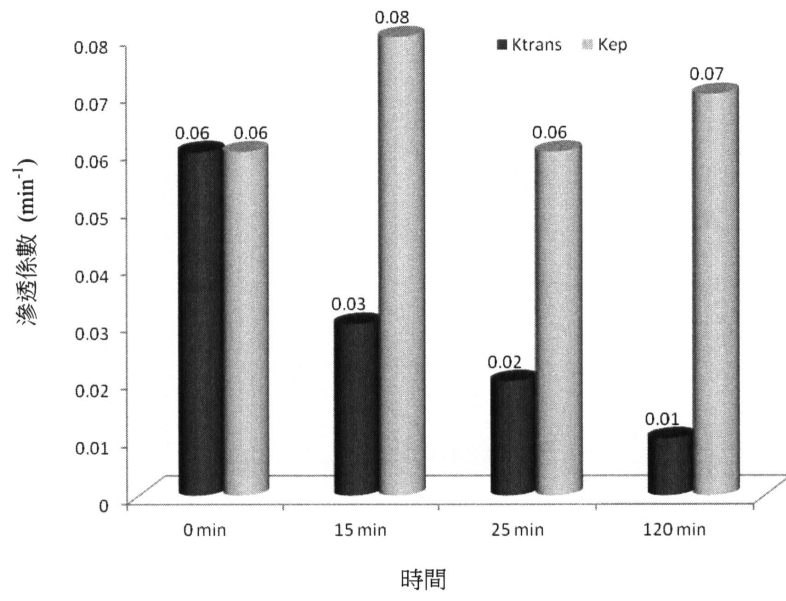
第 1 圖

(4)

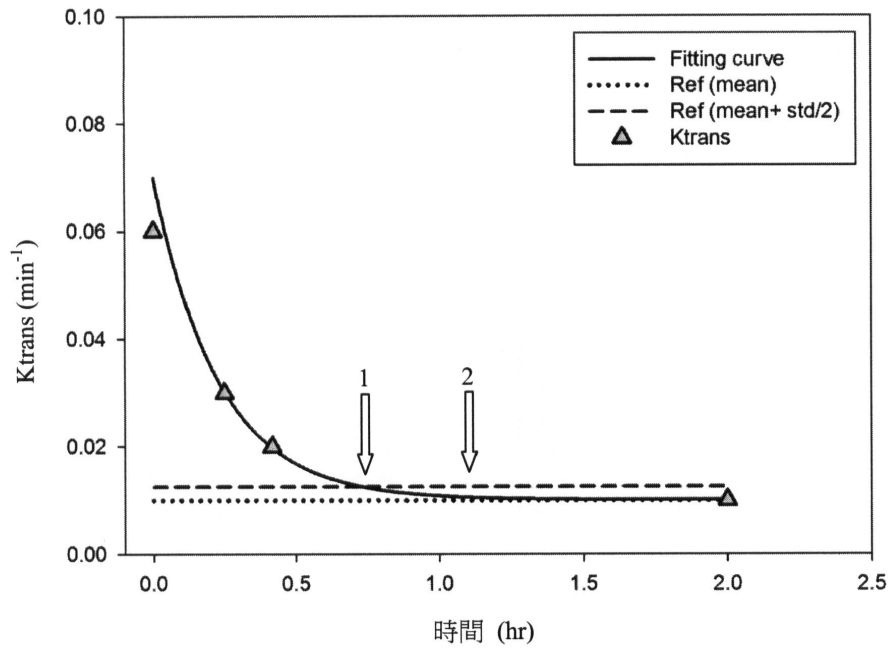


第 2 圖

(5)



第 3 圖



第 4 圖