

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580028400.2

[51] Int. Cl.  
A61B 5/00 (2006.01)  
A61B 6/03 (2006.01)  
G06F 17/10 (2006.01)

[43] 公开日 2007年8月29日

[11] 公开号 CN 101026993A

[22] 申请日 2005.8.22  
[21] 申请号 200580028400.2  
[30] 优先权  
    [32] 2004. 8. 23 [33] US [31] 60/603,265  
[86] 国际申请 PCT/CA2005/001305 2005.8.22  
[87] 国际公布 WO2006/021096 英 2006.3.2  
[85] 进入国家阶段日期 2007.2.25  
[71] 申请人 罗伯特研究所  
    地址 加拿大安大略  
[72] 发明人 婷·Y·李

[74] 专利代理机构 北京金信立方知识产权代理有限公司  
    代理人 黄威 张金海

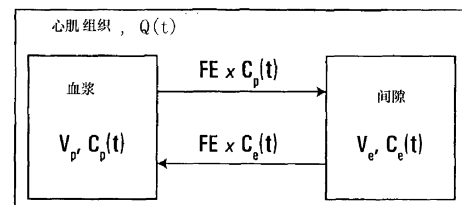
权利要求书 4 页 说明书 22 页 附图 2 页

## [54] 发明名称

血液动力学参数的测定

## [57] 摘要

通过首先从注射造影剂后得到的器官多个部分的时序图像估算该多个部分的血液动力学参数，从而测定该器官的血液动力学参数。对于每一部分，所述估算的血液动力学参数的精确度基于以下关系中的至少一种进行评定，i) 提取效率积(FE)与细胞间隙中造影剂分布容积( $V_e$ )之间的关系；ii) 血浆的空间容积( $V_p$ )、FE和 $V_e$ 之间的关系；以及iii) 造影剂分布容积的值( $V_D$ )。



1、一种测定器官的血液动力学参数的方法，包括：

从注射造影剂之后获得的器官多个部分的时序图像，估算该多个部分的血液动力学参数；

对于每一部分，基于以下关系中的至少一种评定所述估算的血液动力学参数的精确度（i）提取效率积（FE）与细胞间隙中造影剂分布容积（ $V_e$ ）之间的关系；（ii）血浆空间容积（ $V_p$ ）、FE 和  $V_e$  之间的关系；以及（iii）造影剂分布容积的值（ $V_D$ ）。

2、如权利要求 1 所述的方法，其中，如果所述提取效率积（FE）与细胞间隙中的造影剂分布容积（ $V_e$ ）之间的关系为  $V_e/FE$  之商在 0 的阈值内，则所述估算的血液动力学参数被认为是不准确的。

3、如权利要求 1 或权利要求 2 所述的方法，其中，如果所述血浆空间容积（ $V_p$ ）、FE 和  $V_e$  之间的关系为  $V_p \cdot V_e/FE$  在 0 的阈值内，则所述估算的血液动力学参数被认为是不准确的。

4、如权利要求 1 至 3 任一项所述的方法，其中，如果所述造影剂分散容积的值（ $V_D$ ）为  $V_D$  在 0 的阈值之内，则所述估算的血液动力学参数被认为是不准确的。

5、如权利要求 2 所述的方法，其中，如果所述估算的血液动力学参数被认为是不准确的，则假设  $V_e/FE$  值为 0，重新估算所述血液动力学参数。

6、如权利要求 3 所述的方法，其中，如果所述估算的血液动力学参数被认为是不准确的，则假设  $V_p \cdot V_e/FE$  值为 0，重新估算所述血液动力学参数。

7、如权利要求4所述的方法，其中，如果所述估算的血液动力学参数被认为是不准确的，则假设  $V_D$  值为 0，重新估算所述血液动力学参数。

8、如权利要求1至7任意一项所述的方法，其中，所述的估算包括：

对每一图像的每一部分，测定组织造影增强和血浆造影增强中的至少一种；

对每一图像采集时间，获取涉及组织造影增强相对于以所述每一图像采集时间结束的时间范围的积分的测量值，并且获取涉及血浆造影增强相对于以所述每一图像采集时间结束的时间范围的积分的测量值。

9、如权利要求8所述的方法，其中，所述的估算进一步包括重复估算所述血液动力学参数，其中每次估算假设所述血液动力学参数被确切地定值。

10、如权利要求8所述的方法，该方法进一步包括，基于所述估算的血液动力学参数，估算估算的组织造影增强，设定一个从所述测定方法中测得的组织造影增强测定值与所述组织造影增强估算值之间差值的误差，并且用所述误差作为所述估算的血液动力学参数的校正系数。

11、如权利要求8所述的方法，该方法进一步包括，对于所述器官的每一部分，从不含造影剂的器官的基线图像，测量基线组织造影和基线血浆造影。

12、如权利要求 11 所述的方法，其中，所述的测定组织造影增强和血浆造影增强中的至少一种包括测量组织造影和瞬时血浆造影中的至少一种，并且，对于任一测得的组织造影，减去所述基线组织造影，以及对于任一测得的血浆造影，减去所述基线血浆造影。

13、如权利要求 1 至 12 中任意一项所述的方法，其中，所述的估算的血液动力学参数包括造影剂分布容积 ( $V_D$ )、血浆空间容积 ( $V_p$ )，和血流量与提取效率乘积 (FE)。

14、如权利要求 8 所述的方法，其中，对于一个给定的图像采集时间，所述涉及组织造影增强相对于时间的积分的测量和所述涉及血浆造影增强相对于时间的积分的测量包括在给定的图像采集时间测得的造影增强限定的面积。

15、如权利要求 1 至 14 中任意一项所述的方法，其中，至少有 3 个时序图像。

16、如权利要求 1 至 15 中任意一项所述的方法，其中，有 4 个或者更多个时序图像。

17、如权利要求 8 所述的方法，其中，所述得到测量值包括重复求解下列线性方程组：

$$\begin{bmatrix} A_Q(T_1) \\ A_Q(T_2) \\ \vdots \\ A_Q(T_n) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A_p(T_1) & -Q(T_1) & C_p(T_1) \\ A_p(T_2) & -Q(T_2) & C_p(T_2) \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ A_p(T_n) & -Q(T_n) & C_p(T_n) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} V_D \\ k^{-1} \\ V_p \cdot k^{-1} \end{bmatrix}$$

其中： $A_Q$  为细胞间隙的造影增强相对于时间的曲线下面积；

$A_p$  为血浆空间的造影增强相对于时间的曲线下面积;

$Q$  为组织造影增强;

$C_p$  为血浆增强;

$T_n$  为当获得图像的时间,

$n$  至少为 3, 并且

$$k = Fe/V_e.$$

18、如权利要求 17 所述的方法, 其中,  $n$  为 4 或大于 4。

19、如权利要求 18 所述的方法, 其中, 所述的时序图像为计算机 X 线断层摄影图像。

## 血液动力学参数的测定

### 技术领域

本发明涉及血液动力学参数的测定。

### 背景技术

流经健康器官的血流如果遇到危急安全的情况可能会发生改变。血液动力学参数改变的性质可表明受影响的器官的成活力，从而表明需要介入。例如，冠状动脉闭塞可影响心肌的血液动力学参数。

### 发明内容

根据本发明，提供一种测定器官的血液动力学参数的方法，该方法包括从注射造影剂后获取的某一器官的多个部分的时序图像，对该器官的多个部分的血液动力学参数进行估算。对于每一部分，估算的血液动力学参数的精确度基于以下关系中的至少一种进行评定，(i) 提取效率积(extraction efficiency product) (FE) 与细胞间隙内造影剂分布容积(contrast distribution volume) ( $V_e$ ) 之间的关系；(ii) 血浆的空间容积 ( $V_p$ ) 与 FE、 $V_e$  之间的关系；以及 (iii) 造影剂分布容积的值 ( $V_D$ )。

可重复估算血液动力学参数，其中，每次估算假定血液动力学参数被确切地定值。

可通过从图像测量的组织造影增强，部分地确定估算的血液动力学参数。获得估算的血液动力学参数之后，可基于这些血液动力学参数估算组织造影增强。测量的组织造影增强与估算的组织造影增强之

间的任何差值可被看作误差因子，该误差因子可用作估算的血液动力学参数的校正系数。

通过下文与附图的结合的详细说明，本发明的其它特征和优点将变得清楚明了。

### 附图说明

在说明本发明的具体实施方式的附图中，

图 1 说明器官的房室模型；

图 2 为组织造影增强与时间的关系曲线图；和

图 3 为主动脉的造影增强与时间的关系曲线图。

### 具体实施方式

血液流经活的器官。因此，本发明始于可通过在器官内引入造影剂、随后获得该器官（或其部分）的多个时序图像而确定器官（或其部分）的血液动力学参数的期望。

假定一器官模型，其中（静脉内）注射的造影剂在器官内分布在两个隔室，即，血液空间和细胞间隙（如果由于局部缺血造成细胞膜受损就加上细胞的细胞内空间）。由于造影剂通常不能进入血细胞，血液空间可进一步简化为血浆空间。

假定该器官是心脏，心肌组织的任何部分可如图 1 所示表示。

上述心肌模型（图 1）中关于静脉给药后的造影剂分布的符号的定义如下：

**FE** 血流量和提取效率乘积决定血浆和细胞间隙之间的造影剂输送速率。它具有血流量单位或  $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ ，并可解释为每分钟每克完全除去造影剂的心肌组织 FE ml 的血浆或胞间液。对于房室模型，血流量 (F) 和提取效率 (E) 通常以乘积的形式紧密结合且各个不能与另一个分开确定。这是房室模型的主要缺陷。然而，如果清楚地理解以下限制，则 FE 仍有助于作为估算或替代血流量：(1) 根据提取效率的值通常小于 1，它小于血流量；(2) 在正常的心肌中，提取效率可能是均一的，然而，这可能不是心脏病突发的情况，在这种情况下的心肌缺血可能有与正常的心肌不同的 E，并且在缺血的心肌内部，E 值可能非常不均一。

**E** 提取效率是存在于到心肌的动脉入口处的血浆中的造影剂在血浆离开心肌的静脉出口时渗透到细胞间隙中的部分。提取效率、血流量(F)和毛细血管表面通透系数(PS)通过下列关系式被联系起来：

$$E = 1 - e^{-\frac{PS}{F}} \quad \text{或者} \quad PS = -F \cdot \ln(1 - E)$$

**Q(t)** 在造影增强计算机 X 线断层摄影术 (CT) 的情况下，Q(t) 为在注射显影剂以后在时间 t 时用心肌组织的亨斯菲尔德单位 (HU) 表达的增强。在我们的模型中，组织增强 Q(t) 当然由两部分组成。第一，血液空间的增强，其为血浆空间容积 ( $V_p$ ) 和在时间 t 时的血浆增强 ( $C_p(t)$ ) 的乘积。第二，细胞间隙的增强，其为细胞间隙容积 ( $V_e$ ，更严格说应是细胞间隙中造影剂分布容积) 与在时间 t 时细胞间隙的增强 ( $C_e(t)$ ) 的乘积：

$$Q(t) = V_p C_p(t) + V_e C_e(t)$$

注意造影增强的CT测量心肌中的 $Q(t)$ 和血管中的 $C_p(t)$ 。

$V_D$  这是造影剂在心肌中的分布容积。这个容积为 $V_p$ 和 $V_c$ 之和，即 $V_D = V_p + V_c$ 。 $V_p$ 为心肌中血浆容积。对于正常的心肌来说， $V_c$ 为造影剂在细胞间隙的分布容积。对于不正常的心肌来说，除了细胞间隙中的分布容积外，当肌细胞的细胞膜对造影剂变得可渗透时， $V_c$ 还包括肌细胞内的分布空间。

在本发明的一个实施方式中，目的是用冠状CT血管造影术的时序确定血液动力学参数FE、 $V_p$ 和 $V_D$ 。

血液动力学参数的应用概述如下：

**FE** 为心肌灌注测量的替代。在急性或者慢性MI中，它显示冠状动脉堵塞的严重性，并且显示冠状动脉的变窄或堵塞区域存在或不存在侧枝循环。在接下来的再次灌注干预中，它能证明该干预是否成功。

$V_p$  自身调节的生理学机理将表明，由于心肌灌注的减少，有活力的心肌会舒张以补偿灌注的减少，导致 $V_p$ 不变或者升高。相反地，没有活力的缺血心肌将会失去自身调节能力，以至于 $V_p$ 将开始从正常值下降。换句话说，我们可以用下列不匹配的矩阵来区分有活力的和没有活力的缺血的心肌。

	缺血有活力的	缺血没有活力的
FE	-	--
$V_p$	不变 / +	--

- 低于正常值

-- 远远低于正常值

+ 高于正常值

$V_D$  正常的心肌的  $V_D$  值为  $0.3\sim 0.4 \text{ ml}\cdot\text{g}^{-1}$ 。受损害的心肌（即肌细胞的细胞膜变得对造影剂通透）具有高于正常值的  $V_D$ 。如果受损伤的心肌恢复或者重塑， $V_D$  值将恢复正常水平。

为了用 CT 给一个整个器官成像，需要获得一系列的图像，并且每一个图像代表一个穿过器官的薄片。所述“薄片”彼此平行并且彼此间隔，以使这一系列图像合起来代表所述的整个器官。各图像薄片具有一个厚度（大约 5 mm）。各图像薄片由像素值的矩阵表示，各像素表示一个大约 2 ml 正方形和 5 ml 厚的容量。因此，各像素，因为它代表一个容量，可以被认为是一个容量成分(voxel)。

在根据本发明的一个方法中，器官被独立地扫描四次以获得四组包括所关心器官的图像。这四次扫描时间可以为注射造影剂后 25 s ( $T_1$ )、1.5 min ( $T_2$ )、4 min ( $T_3$ )和 10 min ( $T_4$ )、（实际上，这四次为平均时间，因为为了获得一个完整的系列图像，它会花一段短的时间来完成每一次 CT 扫描）。可以测量这四个时间点的各图像的各容量成分的心肌组织增强 ( $Q(t)$ )。因此，例如，图 2 表明注射造影剂之后，对于四个时间点处给出的图像薄片中的一个容量成分所测量的组织造影增强。图 2 结果是以 2 ml/s 将 40 ml 造影剂注射到 29 kg 的狗体内并且使用下述扫描草案得到的。

为了测量动脉（主动脉）增强 ( $C_p(t)$ )，在注射造影剂简短的时间之后，可以连续地或以短的时间间隔扫描器官，以获得预期的造影

剂峰值。在这点上，如果按照常规的，这些图像是横向的图像以使各图像切过主动脉，则因为主动脉造影增强沿着主动脉长度方向应该是相对不变的，所以主动脉造影增强可以使用任何单个图像平面确定。达到峰值之后，主动脉增强曲线按指数规律地下降，并且在注射后的时间点 1.5、4 和 10 分钟处非常好地表现出特性。在这点上，因为在一个单独的扫描中的各图像片可以被认为是表明相同的主动脉增强的图像，所以从特定的时间点处扫描得到的各图像片可以用于建立该时间点的主动脉增强。图 3 表明，注射造影剂后，通过初始的连续扫描，接下来通过三个时间点处的测量（用确定组织造影增强所需的一系列图像），测得的一个主动脉容量成分的主动脉造影增强。图 3 结果也是以 2 ml/s 将 40 ml 造影剂注射到 29 kg 的狗体内并且使用下述扫描草案得到的。

细胞间隙的质量平衡导致：

$$V_c \frac{dC_c(t)}{dt} = FEC_p(t) - FEC_c(t)$$

$$\frac{dC_c(t)}{dt} + \frac{FE}{V_c} C_c(t) = \frac{FE}{V_c} C_p(t)$$

$$C_c(t) = \frac{FE}{V_c} C_p(t) * e^{-\frac{FE}{V_c} t}$$

$$Q(t) = V_c C_c(t) + V_p C_p(t)$$

$$Q(t) = FEC_p(t) * e^{-\frac{FE}{V_c} t} + V_p C_p(t) = FEC_p(t) * e^{-kt} + V_p C_p(t) \quad k = \frac{FE}{V_c}$$

$$\begin{aligned}
\int_0^T Q(t)dt &= FE \cdot \int_0^T C_p(t) * e^{-kt} dt + V_p \int_0^T C_p(t) dt \\
&= FE \cdot \int_0^T \int_0^t C_p(u) e^{-k(t-u)} du + V_p \int_0^T C_p(t) dt = FE \cdot \int_0^T du \int_u^T dt C_p(u) e^{-k(t-u)} + V_p \int_0^T C_p(t) dt \\
&= FE \cdot \int_0^T C_p(u) du \int_{t=1-u}^T e^{-k(t-u)} dt + V_p \int_0^T C_p(t) dt = FE \cdot \int_0^T C_p(u) du \int_0^{T-u} e^{-kt'} dt' + V_p \int_0^T C_p(t) dt \\
&= FE \cdot \int_0^T C_p(u) du \left( -\frac{1}{k} [e^{-kt'}]_0^{T-u} \right) + V_p \int_0^T C_p(t) dt = \frac{FE}{k} (1 - e^{-k(T-u)}) \int_0^T C_p(u) du + V_p \int_0^T C_p(t) dt \\
&= \frac{FE}{k} \int_0^T C_p(u) du - \frac{FE}{k} \int_0^T C_p(u) e^{-k(T-u)} du + V_p \int_0^T C_p(t) dt \\
&= \frac{FE}{k} \int_0^T C_p(t) dt - \frac{FE}{k} [C_p(t) * e^{-kt}]_{t=T} + V_p \int_0^T C_p(t) dt \\
&= \frac{FE}{k} \int_0^T C_p(t) dt - \frac{1}{k} (Q(T) - V_p C_p(T)) + V_p \int_0^T C_p(t) dt
\end{aligned}$$

因此,

$$\int_0^T Q(t)dt = \left( \frac{FE}{k} + V_p \right) \int_0^T C_p(t) dt - \frac{1}{k} Q(T) + \frac{V_p}{k} C_p(T)$$

$$\text{令 } A_Q(T) = \int_0^T Q(t)dt \quad A_p(T) = \int_0^T C_p(t)dt,$$

换句话说,  $A_Q(T)$ 和  $A_p(T)$ 为组织和主动脉增强对到时间  $T$  的时间曲线下面积。那么

$$A_Q(T) = \left( \frac{FE}{k} + V_p \right) A_p(T) - \frac{1}{k} Q(T) + \frac{V_p}{k} C_p(T) \quad (1)$$

假设我们有  $Q(T)$ 在  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ 和  $T_4$ 处的测量结果, 并且有  $C_p(T)$ 在高时间频率的测量结果, 那么

$$\begin{aligned}
A_Q(T_1) &= \left( \frac{FE}{k} + V_p \right) A_p(T_1) - \frac{1}{k} Q(T_1) + \frac{V_b}{k} C_p(T_1) \\
A_Q(T_2) &= \left( \frac{FE}{k} + V_p \right) A_p(T_2) - \frac{1}{k} Q(T_2) + \frac{V_b}{k} C_p(T_2) \\
A_Q(T_3) &= \left( \frac{FE}{k} + V_p \right) A_p(T_3) - \frac{1}{k} Q(T_3) + \frac{V_b}{k} C_p(T_3) \\
A_Q(T_4) &= \left( \frac{FE}{k} + V_p \right) A_p(T_4) - \frac{1}{k} Q(T_4) + \frac{V_b}{k} C_p(T_4)
\end{aligned}$$

在矩阵式中:

$$\begin{bmatrix} A_Q(T_1) \\ A_Q(T_2) \\ A_Q(T_3) \\ A_Q(T_4) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A_p(T_1) & -Q(T_1) & C_p(T_1) \\ A_p(T_2) & -Q(T_2) & C_p(T_2) \\ A_p(T_3) & -Q(T_3) & C_p(T_3) \\ A_p(T_4) & -Q(T_4) & C_p(T_4) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{FE}{k} + V_p \\ k^{-1} \\ V_p \cdot k^{-1} \end{bmatrix} \quad (2)$$

因为:

$\frac{FE}{k} = V_e$ , 并且  $\frac{FE}{k} + V_p = V_e + V_p = V_D$ , 等式 (1) 可以被改写为:

$$\begin{bmatrix} A_Q(T_1) \\ A_Q(T_2) \\ A_Q(T_3) \\ A_Q(T_4) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A_p(T_1) & -Q(T_1) & C_p(T_1) \\ A_p(T_2) & -Q(T_2) & C_p(T_2) \\ A_p(T_3) & -Q(T_3) & C_p(T_3) \\ A_p(T_4) & -Q(T_4) & C_p(T_4) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} V_D \\ k^{-1} \\ V_p \cdot k^{-1} \end{bmatrix} \quad (3)$$

这里  $V_D$  为造影剂在心肌中的分布容积。等式 (3) 可以通过三个参数  $V_D$ 、 $k^{-1}$  和  $V_p \cdot k^{-1}$  的非负最小二乘方 (NNLS) 求解。因为生理学上对于  $V_D$ 、 $k^{-1}$  和  $V_p \cdot k^{-1}$  不可能为负值, 所以 NNLS 算法由于估算的参数被限于大于或等于 0, 因而具有超越传统线性二乘方的优点。从这些估算值, 期望的参数:  $V_D$ 、 $V_p$  和  $FE$  可以这样导出:

$V_D$  已经从等式 (3) 的 NNLS 解法中估算出。

$$V_p = \frac{V_p \cdot k^{-1}}{k^{-1}} \quad (3A)$$

$$FE = \frac{V_D - V_p}{k^{-1}} \quad (3B)$$

注意上述对于参数  $V_D$ 、 $k^{-1}$  和  $V_p \cdot k^{-1}$  的线性方程组是在没有假设造影剂从细胞间隙到血液空间的“回流 (backflux)”是可忽略的情况下被导出的 (即没有 Patlak 图像分析的假设)。

因有 (附加的)  $Q(t)$  测量噪声, 所以  $Q(t)$  表达式可以写为:

$$Q(t) = FE C_p(t) * e^{-kt} + V_p C_p(t) + \varepsilon(t)$$

线性化之后, 方程式变为:

$$A_Q(T) = \left( \frac{FE}{k} + V_p \right) A_p(T) - \frac{1}{k} Q(T) + \frac{V_p}{k} C_p(T) + \frac{\varepsilon(T)}{k} + \int_n^T c(t) dt$$

这里  $\varepsilon(t)$  为零平均值高斯过程。

等式 (2) 于是变为:

$$\begin{bmatrix} A_Q(T_1) \\ A_Q(T_2) \\ A_Q(T_3) \\ A_Q(T_4) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A_p(T_1) & -Q(T_1) & C_p(T_1) \\ A_p(T_2) & -Q(T_2) & C_p(T_2) \\ A_p(T_3) & -Q(T_3) & C_p(T_3) \\ A_p(T_4) & -Q(T_4) & C_p(T_4) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} V_D \\ k^{-1} \\ V_p \cdot k^{-1} \end{bmatrix} + \frac{1}{k} \begin{bmatrix} \varepsilon(T_1) \\ \varepsilon(T_2) \\ \varepsilon(T_3) \\ \varepsilon(T_4) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} A_c(T_1) \\ A_c(T_2) \\ A_c(T_3) \\ A_c(T_4) \end{bmatrix} \quad (4)$$

这里

$$A_{\varepsilon}(T_1) = \int_0^{T_1} \varepsilon(t) dt$$

$$A_{\varepsilon}(T_2) = \int_0^{T_2} \varepsilon(t) dt$$

$$A_{\varepsilon}(T_3) = \int_0^{T_3} \varepsilon(t) dt$$

$$A_{\varepsilon}(T_4) = \int_0^{T_4} \varepsilon(t) dt$$

因为  $\varepsilon(t)$  为零平均值高斯过程，所以各  $A_{\varepsilon}(T)$  也为零平均值高斯过程。除了下面的误差向量之外

$$\bar{E}_R = \frac{1}{k} \begin{bmatrix} \varepsilon(T_1) \\ \varepsilon(T_2) \\ \varepsilon(T_3) \\ \varepsilon(T_4) \end{bmatrix} \quad (5)$$

$E_q(5)$  是  $V_D$ 、 $k^{-1}$ 、 $V_p \cdot k^{-1}$  的估算值的最小二乘方问题的公式。为了说明误差向量，可以采用重复的最小二乘方过程。算法如下：

1. 以误差向量  $\bar{E}_R$  设为 0，估算  $V_D$ 、 $k^{-1}$ 、 $V_p \cdot k^{-1}$ 。
2. 由估算值 ( $V_D$ 、 $k^{-1}$ 、 $V_p \cdot k^{-1}$ ) 计算出 ( $FE$ 、 $V_p$ 、 $k$ ) 并用于由下面方程式估算  $Q(T_1)$ 、 $Q(T_2)$ 、 $Q(T_3)$  和  $Q(T_4)$ ：

$$Q(t) = FE C_p(t) * e^{-kt} + V_p C_p(t)$$

估算的和测得的  $Q(T_i)$  之差得出  $\varepsilon(T_i)$ ， $i=1, 2, 3, 4$ 。

3. 误差向量  $\bar{E}_R$  由等式 (5) 计算得出, 并且从等式 (4) 的右边减去。

4. 估算一组新的  $(V_D, k^{-1}, V_p \cdot k^{-1})$ , 并且重复步骤 1-4 直到收敛。

有三种特殊情况需要考虑:

情况 (1):  $k^{-1}$  很小, 或者  $k$  趋于无穷大, 则  $V_c \ll FE$ 。这意味着造影剂的泄漏很少, 例如容量成分在血管中。k 的为无穷大的情况下, 等式 (3) 变为:

$$\begin{bmatrix} A_Q(T_1) \\ A_Q(T_2) \\ A_Q(T_3) \\ A_Q(T_4) \end{bmatrix} = V_D \begin{bmatrix} A_p(T_1) \\ A_p(T_2) \\ A_p(T_3) \\ A_p(T_4) \end{bmatrix} \quad (6)$$

因为算法是由等式 (3) 估算  $V_D, k^{-1}, V_p \cdot k^{-1}$ , 这意味着当  $k^{-1}$  为 0 时,  $V_p \cdot k^{-1}$  的灵敏度是非常小的, 所以应当忽略。  $V_D$  的估算值应该被设为  $V_p$ , 因为:

$$ke^{-kt} \xrightarrow{k \rightarrow \infty} \delta(t)$$

并且

$$\begin{aligned} Q(t) &= FEC_p(t) * e^{-kt} + V_p C_p(t) = \frac{FE}{k} C_p(t) * k \cdot e^{-kt} + V_p C_p(t) \\ &\xrightarrow{k \rightarrow \infty} V_c C_p(t) * \delta(t) + V_p C_p(t) \\ &= (V_c + V_p) \cdot C_p(t) \\ &\approx V_p C_p(t) \end{aligned}$$

因此, 如果  $k$  很大, 就没有造影剂泄漏进细胞间隙, 并且  $Q(t)$

只是  $V_p$  和  $C_p(t)$  的乘积或者

$$A_Q(t) = V_p \cdot A_p(t)$$

意味着在等式 (6) 中,  $V_D$  实际为  $V_p$ 。

情况 (2):  $k^{-1}$  很大, 或者  $k$  趋于 0 (表明血流很慢, 例如在疤痕组织中), 那么:

$$Q(t) = FE C_p(t) * e^{-kt} + V_p C_p(t) \\ \xrightarrow{k \rightarrow 0} FE \int_0^t C_a(s) ds + V_p C_p(t)$$

这是当没有造影剂从细胞间隙到血浆空间的回流时, 对于这种情况的 Patlak 和 Blasberg 模型。

$$\int_0^T Q(t) dt = FE \cdot \int_0^T C_p(t) * e^{-kt} dt + V_p \int_0^T C_p(t) dt \\ \xrightarrow{k \rightarrow 0} FE \cdot \int_0^T dt \int_0^t C_p(u) du + V_p \int_0^T C_p(t) dt = FE \cdot \int_0^T du \int_u^T dt C_p(u) + V_p \int_0^T C_p(t) dt \\ = FE \cdot \int_0^T C_p(u) du \int_u^T dt + V_p \int_0^T C_p(t) dt = FE \cdot \int_0^T C_p(u) du (T - u) + V_p \int_0^T C_p(t) dt$$

或者 
$$A_q(T) = FE \cdot T \cdot \int_0^T C_p(u) du - FE \cdot \int_0^T u \cdot C_p(u) du + V_p \int_0^T C_p(u) du \quad (7)$$

在  $k$  趋向于 0 的情况下, 可以看出等式 (1) 变为等式 (7):

$$\begin{aligned}
A_Q(T) &= \left( \frac{FE}{k} + V_p \right) A_p(T) - \frac{1}{k} Q(T) + \frac{V_p}{k} C_p(T) \\
&= \frac{FE}{k} A_p(T) + V_p A_p(T) - \frac{1}{k} Q(T) + \frac{V_p}{k} C_p(T) \\
&= \frac{FE}{k} A_p(T) + V_p A_p(T) - \frac{1}{k} (Q(T) - V_p C_p(T)) \\
&= \frac{FE}{k} A_p(T) + V_p A_p(T) - \frac{FE}{k} [C_p(t) * e^{-kt}]_{t=T} \\
&= \frac{FE}{k} \int_0^T C_p(u) du + V_p A_p(T) - \frac{FE}{k} \int_0^T C_p(u) e^{-k(T-u)} du \\
&= \frac{FE}{k} \int_0^T [1 - e^{-k(T-u)}] \cdot C_p(u) du + V_p \cdot A_p(T)
\end{aligned}$$

由于

$$\lim_{k \rightarrow 0} \frac{1 - e^{-k(T-u)}}{k} = T - u,$$

$$A_Q(T) = FE \cdot T \cdot \int_0^T C_p(u) du - FE \cdot \int_0^T u \cdot C_p(u) du + V_p \int_0^T C_p(u) du \quad (8)$$

与等式(1)相同。

为了证明该算法仍然在这个特殊情况 ( $k \rightarrow 0$ ) 中适用, 用给定的  $C_p(t)$  构造一个  $K=0$  的理论  $Q(t)$ 。用算法等式(3)) 求解参数组 ( $V_D$ 、 $k^{-1}$ 、 $V_p \cdot k^{-1}$ ), 并将估算的参数和它们的真实值比较。结果从模拟试验发现, 当  $k \rightarrow 0$  时, 等式(3)的解导致以下估计值:

$$\frac{1}{k} \neq 0 \text{ 但是 } \frac{V_p}{k} = 0。$$

因此, 当等式(3)产生上述估计值时, 应该用等式(8)替换  $A_Q(t)$ :

$$\text{令} \quad M_p(T) = \int_0^T u \cdot C_p(u) du$$

那么, 在  $t=T_1, T_2, T_3, T_4$  时的  $A_Q(t)$  的等式可以写成如下矩阵方程:

$$\begin{bmatrix} A_Q(T_1) \\ A_Q(T_2) \\ A_Q(T_3) \\ A_Q(T_4) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} T_1 \cdot A_p(T_1) - M_p(T_1) & A_p(T_1) \\ T_2 \cdot A_p(T_2) - M_p(T_2) & A_p(T_2) \\ T_3 \cdot A_p(T_3) - M_p(T_3) & A_p(T_3) \\ T_4 \cdot A_p(T_4) - M_p(T_4) & A_p(T_4) \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} FE \\ V_p \end{bmatrix} \quad (9)$$

等式 (9) 的  $FE$  和  $V_p$  可以像前面用 NNLS 算法求出。

情况 (3):  $\frac{FE}{k} \approx 0$  并且  $V_p \approx 0$ , 但是  $\frac{FE}{k} \ll V_p$ , (其中, 如情况 (1), 表

明有非常少的造影剂泄漏),

$Q(t) \rightarrow V_p \cdot C_p(t)$ , 其与上面情况 (1) 类似。

为了研究等式 (3) 在这个特殊情况中的行为, 用给定  $C_p(t)$  构造若干具有下表参数的理论  $Q(t)$ 。

FE (ml/min/g)	k (s)	$\frac{FE}{k}$ (ml/g)	$V_p$ (ml/g)
0.2	0.3	0.011	0.05
0.2	0.4	0.0083	0.05
0.2	0.5	0.0067	0.05

等式 (3) 是用来求解参数组 ( $V_D, k^{-1}, V_p \cdot k^{-1}$ ), 并且比较它们的真实值和估算的参数。从这些模拟试验发现等式 (3) 的解导致以下估

算值:

$$V_D=0$$

$$k^{-1} \neq 0$$

$$\frac{V_p}{k} \neq 0$$

上述试验说明, 当用等式 (3) 获得  $V_D=0$  的估算值时, 应当像情况 (1) 一样, 应将  $V_D$  设为  $V_p$  代替使用等式 (6)。

**参数组 ( $V_D$ 、 $k^{-1}$ 、 $V_p \cdot k^{-1}$ ) 之间相互作用 (协方差)**

因为  $Q(t)$  被模拟为两项之和:

$$Q(t) = FE \cdot [C_p(t) * e^{-kt}] + V_p \cdot C_p(t)$$

第二项  $V_p \cdot C_p(t)$  的变化可以被第一项  $FE \cdot [C_p(t) * e^{-kt}]$  相反的变化抵消, 以保持不变的适于  $Q(t)$  的值。这表现为估算的参数  $V_p$  和  $FE$  的估计值的相反变化。更确切地说,  $V_p$  和  $FE$  的估算值为负相关。根据模拟确定了参数  $V_D$ , 不像  $V_p$  和  $FE$ , 其由等式(3)更精确估算得出, 并且更不与  $V_p$  或  $FE$  共变。

采取下面的策略以克服  $V_p$  和  $FE$  和可能的  $V_D$  估算值之间的共变:

a) 从等式 (3) 得到 ( $V_D$ 、 $k^{-1}$ 、 $V_p \cdot k^{-1}$ ) 的估计值或者等价的 ( $V_D$ 、 $k$ 、 $V_p$ )。

b) 核对:

$$\text{情况 (1) } \frac{1}{k} = 0$$

$$\text{情况 (2)} \quad \frac{V_p}{k} = 0$$

$$\text{情况 (3)} \quad V_D = 0$$

这实际上是通过确定各方程式的左边是否小于阈值（以致非常接近 0）进行核对的。

如果情况 (1) ~ (3) 中任何一个被满足，求出

$$\text{情况 (1) 和 (3), 从等式 (6) 求出 } V_D = V_p$$

$$\text{情况 (2), 从等式 (9) 求出 FE 和 } V_p$$

并且过程终止。

c) 如果这 3 种情况都不存在，假设  $V_D$  的估算值是正确的，并且仅  $k$  和  $V_p$  的估算值是错误的。用  $k$  和  $V_p$  作为仅有的两个可调变量，进行另一个  $A_Q(t)$  拟合的最优化。

i) 改变  $V_p$ ，而  $k$  保持在从上述 a) 得到的原始估算值不变，直到得到  $Q(t)$  的最佳拟合。注意，由于：

$$V_D = \frac{FE}{k} + V_p$$

改变  $V_p$ ，同时  $V_D$  和  $k$  固定在从上述 a) 得到的原始估算值，意味着  $FE$  随  $V_p$  改变。

ii) 改变  $k$ ，同时  $V_p$  保持在上述 b.i) 中建立的值不变，直到得到  $Q(t)$  的最佳拟合。如上述 i) 中，由于

$$V_D = \frac{FE}{k} + V_p$$

改变  $k$ , 同时  $V_D$  固定在从上述 a) 得到的原始估算值, 且  $V_p$  固定在从上述 b.i) 得到的新的估算值, 意味着 FE 随  $k$  改变。

在这点上, 得到了一组新的  $(k, V_p)$  的估算值。

d) 利用“黄金分割法 (golden search)”确定一个新的  $V_D$  值, 并重复步骤 c) 和 d), 直到  $V_D$  的“黄金分割法”收敛。

### 模型的协方差矩阵, 等式 (3)

估算的参数  $(V_D, k^{-1}, V_p \cdot k^{-1})$  的协方差通过以下协方差矩阵得出:

$$\text{Cov}(V_D, k^{-1}, V_p \cdot k^{-1}) = \sigma^2 \cdot \{M_F\}^{-1}$$

这里  $\sigma^2$  为  $A_Q(t)$  测量的方差, 并且  $M_F$  为如下定义的 Fisher 信息 (灵敏度) 矩阵:

$$M_F = \begin{bmatrix} A_p(T_1) & -Q(T_1) & C_p(T_1) \\ A_p(T_2) & -Q(T_2) & C_p(T_2) \\ A_p(T_3) & -Q(T_3) & C_p(T_3) \\ A_p(T_4) & -Q(T_4) & C_p(T_4) \end{bmatrix}$$

当  $M_F$  的列相似时, 则估算参数的方差和协方差很大。例如: (a) 对于情况 (1) 和情况 (3), 第二和第三列彼此成比例; 和 (b) 对于情况 (2), 第一和第二列相似。

已经描述了一种估算血液动力学参数的方法, 接下来描述一种实现该方法的合适的草案。

#### 1. 定位

设置范围以覆盖整个胸部和上腹部

## 2. 局部螺旋扫描

在屏息的过程中，从探测器发出螺旋扫描，以覆盖从隆凸(carina)到超过肝脏的圆顶(dome)。

## 3. 循环时间测试 (Timing bolus)

从局部螺旋扫描，选择升主动脉处的层面。在 1s 的时间间隔、120kVp、50mA、5 s 的预延迟(prepare delay)和  $1 \times 10\text{mm}$  的瞄准下，设置选定层面的 25s 的移位扫描(cine scan)。以 4ml/s 注射造影剂 20ml，并同时开始移位扫描。这是简单确定什么时候主动脉增强到达峰值，以便知道造影剂的主要剂量注射后开始移位扫描的时间。

从获得的时间测试移位扫描确定升主动脉的峰增强的时间，例如，开始注射造影剂后 20s。

## 4. 用心电门控螺旋扫描在基线处进行冠状 CT 血管造影 (造影剂的主要剂量注射之前)

心电门控螺旋扫描：在屏息过程中，以 75% 的 R-R 间隔，1.25mm 间隔的 1.25mm 层面厚度，螺距 0.3 (0.3mm/圈)，0.5 秒每圈，120kV<sub>p</sub>，75 mA，以覆盖从隆凸到肝脏的圆顶。

5. 非心电门控移位扫描以获得主动脉增强曲线的原始部分，继之以心电门控螺旋扫描进行冠状 CT 血管造影：

建立：

(a)以 1s 的间隔、120kV<sub>p</sub>、50mA、1s 每圈、2s 的预延迟和  $4 \times$

1.25mm 的瞄准下，进行隆凸层面处的 15s 移位扫描；

(b) 群间延迟 3s；

(c) 心电门控螺旋扫描：在屏息过程中，以 75% 的 R-R 间隔，1.25mm 间隔的 1.25mm 层面厚度，螺距 0.3 (0.3mm/圈)，0.5 秒每圈，120kV<sub>p</sub>，300 mA，以覆盖从隆凸到肝脏的圆顶。

以 4ml/s 注射造影剂 120ml，并同时开始上述 (a) 中的移位扫描。

6. 步骤 4 中的造影剂注射完 1.5 分钟之后，进行心电门控冠状 CT 血管造影

除了 X 射线管电流从 300mA 降低到 75mA 之外，利用与步骤 4 中的心电门控螺旋扫描相同的技术。

7. 步骤 4 中的造影剂注射完 4.0 分钟之后，进行心电门控冠状 CT 血管造影

除了 X 射线管电流从 300mA 降低到 75mA 之外，利用与步骤 4 中的心电门控螺旋扫描相同的技术。

8. 步骤 4 中的造影剂注射完 10.0 分钟之后，进行心电门控冠状 CT 血管造影

除了 X 射线管电流从 300mA 降低到 75mA 之外，利用与步骤 4 中的心电门控螺旋扫描相同的技术。

### 有效剂量当量(H<sub>E</sub>)

只考虑冠状 CT 血管造影法和移位扫描的基线、25s、1.5min、4min 和 10mi 的有效剂量当量。

基线冠状 CT 血管造影	2.27mSv
15s 移位扫描	0.42mSv
在冠状 CT 血管造影后 25s	9.07mSv
在冠状 CT 血管造影后 1.5min	2.27mSv
在冠状 CT 血管造影后 4.0min	2.27mSv
在冠状 CT 血管造影后 10.0	2.27mSv
总和	18.57mSv

比较起来，包括基线和非增强的 CT 扫描的日常造影增强的 CT 胸腔研究的有效剂量当量为 24.2mSv，而用于心肌生活力的 10mCi FDG PET 扫描，有效剂量当量为 7.2 mSv。一般的本底辐射给予 2 mSv 的每年有效剂量当量。

### 分析步骤

1. 将基线、注射造影剂之后 1.5min、4min 和 10min 处的心电门控冠状 CT 血管造影相对于之后 25s，配准(register)在 3-D 中。
2. 使用从步骤 5 (a) 得到的移位扫描和配准的冠状 CT 血管造影产生主动脉增强曲线， $C_p(t)$ :
  - (a) 步骤 5 中的移位扫描提供最先的 2-17s 的数据
  - (b) 步骤 5 中的冠状血管造影提供 20-44s 的数据；
  - (c) 步骤 6 中的冠状血管造影提供 1.5-1.9min 的数据；
  - (d) 步骤 7 中的冠状血管造影提供 4.0-4.4min 的数据；

(c) 步骤 8 中的冠状血管造影提供 10.0-10.4min 的数据

上述所有时间段参考步骤 5 中造影剂注射开始时间。置于主动脉中的 ROI 用来形成主动脉增强曲线。对于冠状血管造影，主动脉 ROI 可能必须被调整在主动脉的各层面处。在连续冠状血管造影之间的时间间隔中丢失的数据通过线性插值重新获得。

3. 基线冠状血管造影在造影注射之后从延迟的血管造影减去，以形成对于心肌上的各像素的组织增强曲线， $Q(t)$ 。在减去之前，基线和延迟的血管造影都被重新格式化成短轴格式。
4. 由测量的主动脉增强曲线  $C_p(t)$  确定  $A_p(T)$  和  $C_p(T)$ 。由相应的像素增强曲线确定各像素(容量成分)的  $A_Q(T)$  和  $Q(T)$ 。各像素的  $FE$ 、 $V_D$  和  $V_c$  由等式 (3)、(3A) 和 (3B) 来确定，以产生短轴格式的整个心脏相应的函数图。

### 配准的和重新格式化的原始 CTA 图像中的像素时间选择点信息

5 组 CTA 图像必须被彼此配准，然后被重新格式化在 LV 的短轴视图中(分析步骤 1 和 2)。因为等式 (3) 需要各单独像素的‘采集’时间，所以配准和重新格式化步骤产生两个问题，首先，各像素的采集时间必须被确定，并且第二，不像原始 CTA 图像，配准的和重新格式化的图像中的各像素的采集时间是不均一的。产生各像素的‘采集’时间的简单方法是各 CTA 产生一组新的图像，其中所有像素的值等于 CTA 图像的中间扫描(mid-scan)时间。分析步骤 1 和 2 中的配准和重新格式化被以相同的方式应用于 CTA 图像和采集时间图像。结果，配准和重新格式化的采集时间图像中像素的值将是像素正确的采集时间。

尽管所描述的技术使用 4 次测量，但是由于等式 (3) 有 3 个未知数，所以该技术仅仅需要 3 次测量。然而，如果估算仅仅使用 3 次测量，则准确性和精度存在明显的牺牲。尽管准确性和精度将随着使用的测量次数而提高，但是对病人的辐射剂量也会随着每次扫描而增加。因此，已发现 4 次测量（随后是移位扫描以获得主动脉增强峰）可以给出一个准确性和精度与辐射剂量之间的合理的折中。然而，根据实际情况，5、6 或者更多测量次数也会需要。

虽然所描述的获得器官血液动力学参数的方法已经假设器官为心脏被描述，但显然该方法可同样地应用于其它器官。因此，例如，该方法可应用于获得大脑的血液动力学参数。在这种情况下，扫描可以从大脑顶部到底部，并且得到的多数图像片将显示颈内动脉和大脑中动脉，从而血液造影增强可以与用于测定主动脉造影增强所述的方法确定。

并且，虽然已经结合 CT 扫描描述了该方法，但是等同的其它任何适合的扫描技术都可以使用，例如磁共振扫描。

并且对于那些本领域的熟练技术人员，其它修改也将是显而易见的，因此，在权利要求中限定了本发明。

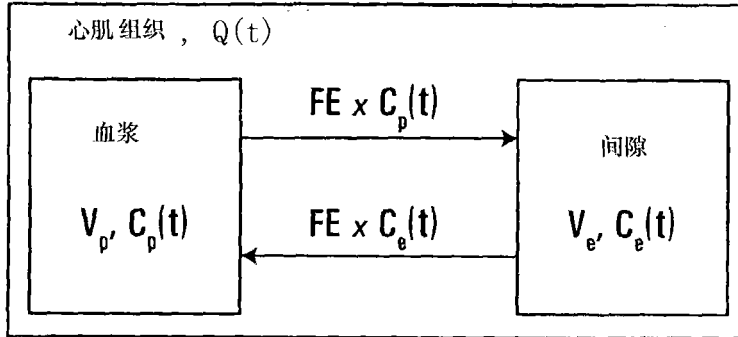


图 1

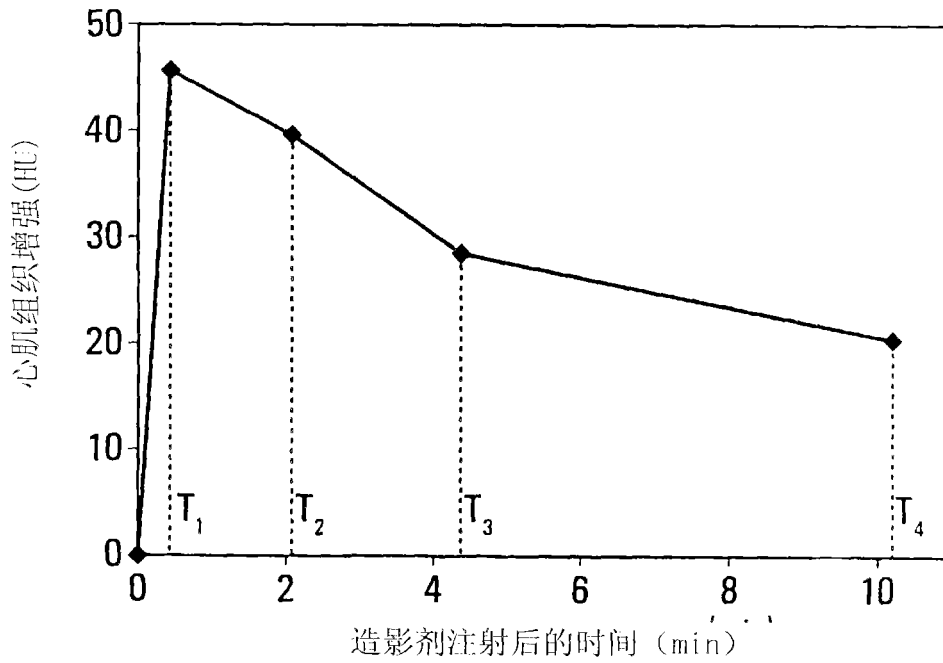


图 2

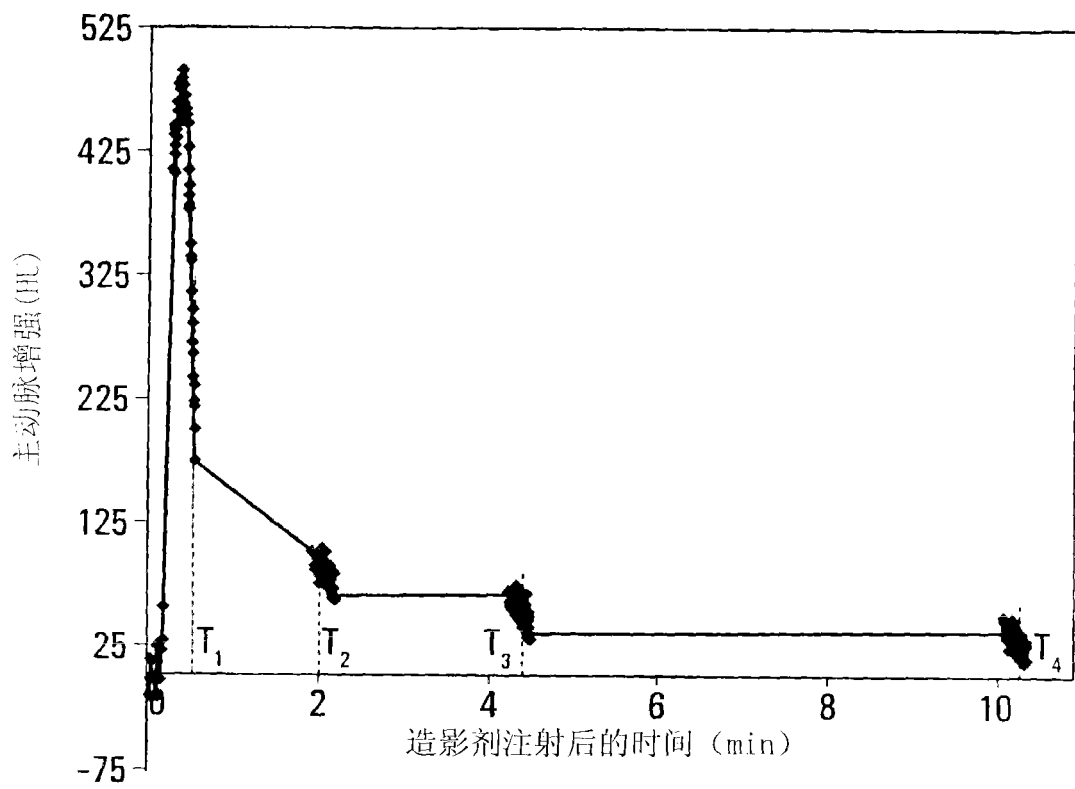


图 3

专利名称(译)	血液动力学参数的测定		
公开(公告)号	<a href="#">CN101026993A</a>	公开(公告)日	2007-08-29
申请号	CN200580028400.2	申请日	2005-08-22
[标]发明人	婷Y李		
发明人	婷·Y·李		
IPC分类号	A61B5/00 A61B6/03 G06F17/10		
CPC分类号	A61B6/481 A61B5/02028 A61B5/055 A61B5/0275 A61B6/507 A61B5/02007 A61B5/0263 A61B6/504		
代理人(译)	黄威 张金海		
优先权	60/603265 2004-08-23 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

通过首先从注射造影剂后得到的器官多个部分的时序图像估算该多个部分的血液动力学参数，从而测定该器官的血液动力学参数。对于每一部分，所述估算的血液动力学参数的精确度基于以下关系中的至少一种进行评定，i)提取效率积(FE)与细胞间隙中造影剂分布容积( $V_e$ )之间的关系；ii)血浆的空间容积( $V_p$ )、FE和 $V_e$ 之间的关系；以及iii)造影剂分布容积的值(VD)。

