

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10)

PL 444567 A1

(12)

Opis zgłoszeniowy wynalazku (z daty zgłoszenia)

(21) Numer zgłoszenia: 444567

(22) Data zgłoszenia: 2023.04.25

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: 2024.10.28 BUP 44/2024

(51) MKP:

G01R 33/563 (2006.01)

G01N 24/08 (2006.01)

A61B 5/055 (2006.01)

(71) Zgłaszający:

UNIwersytet w Białymstoku,
Białystok, PL
POLITECHNIKA WARSZAWSKA,
Warszawa, PL

(72) Twórca(-y):

ŁUKASZ ŁABIENIEC, Białystok, PL
KRZYSZTOF SZYMAŃSKI, Białystok, PL
PIOTR BOGORODZKI, Warszawa, PL
MICHAŁ WIETESKA, Warszawa, PL
GRZEGORZ DOMAŃSKI, Warszawa, PL

(74) Pełnomocnik:

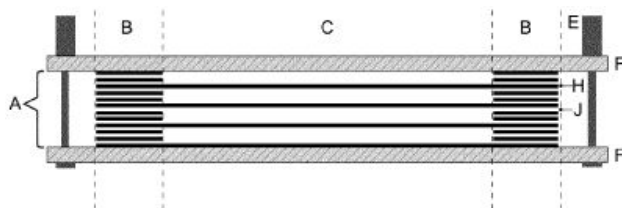
rzecz. pat. Maria Łozińska, Warszawa, PL

(54) Tytuł:

Fantom do badania dyfuzji planarnej w obrazowaniu metodą jądrowego rezonansu magnetycznego

(57) Skróć opisu:

Przedmiotem zgłoszenia jest fantom do badania dyfuzji planarnej w obrazowaniu metodą jądrowego rezonansu magnetycznego, zawierający pojemnik z roztworem do badania parametrów dyfuzji oraz umieszczony w pojemniku układ przestrzenny z wypełnionymi tym roztworem, pustymi przestrzeniami. Fantom według wynalazku charakteryzuje się tym, że układ przestrzenny składa się z większej niż 100 liczby równoległych, ułożonych w stos (A) jeden na drugim, pasków (H) cienkiej folii polietylenowej, pomiędzy którymi znajdują się wypełnione roztworem, puste przestrzenie, przy czym stos (A) pasków (H) folii jest umieszczony pomiędzy dwiema równoległymi do siebie, przylegającymi do stosu (A) pasków (H) folii od góry i od dołu, wystającymi poza obrys pasków (H) folii, korzystnie prostokątnymi, płytkami (F) z tworzywa sztucznego, przy czym wysokość stosu (A) pasków (H) folii, a zatem grubość rozdzielających paski (H) folii warstw (J) roztworu, jest zmienna w sposób ciągły poprzez regulację odstępu pomiędzy płytkami (F) za pomocą elementów ściskających, przy czym paski (H) folii w stosie mają różną długość i są tak ułożone, że stos (A) jest podzielony we wzdlużnym kierunku pasków (H) folii na strefy (B, C), wewnątrz których odstępy pomiędzy paskami (H) folii i grubości warstw (J) roztworu są stałe, ale różne od odstępu pomiędzy paskami (H) folii i od grubości warstw (J) roztworu w strefach sąsiednich, przy czym liczba pasków (H) folii w strefach (B) stosu (A) o większym zagęszczeniu pasków (H) folii stanowi wielokrotność liczby pasków (H) folii w strefie (C) o najmniejszym zagęszczeniu pasków (H) folii.



Fantom do badania dyfuzji planarnej w obrazowaniu metodą jądrowego rezonansu magnetycznego

Przedmiotem wynalazku jest fantom do badania dyfuzji planarnej w obrazowaniu metodą jądrowego rezonansu magnetycznego.

Obrazowanie metodą jądrowego rezonansu magnetycznego (ang. MRI – magnetic resonance imaging) jest nieinwazyjną metodą uzyskiwania obrazów odpowiadających przekrojowi przez określoną strukturę ciała żyjącego człowieka. Ma ona zastosowanie w medycynie, gdzie służy diagnostyce i ukazaniu prawidłowości, bądź nieprawidłowości w zakresie tkanek i narządów. Obrazowanie jądrowym rezonansem magnetycznym opiera się na zjawisku rezonansu magnetycznego dla jąder atomów wodoru zawartych w cząsteczkach wody, występującej we wszystkich miękkich tkankach ludzkich w różnych proporcjach. Powoduje to dające się zarejestrować zmiany sygnału emisji rezonansowej pochodzących z atomów wodoru obecnych w cząsteczkach wody, zawartych w tych tkankach.

Jedną z technik obrazowania metodą rezonansu magnetycznego jest obrazowanie dyfuzyjne, polegające na pomiarze dyfuzji molekuł wody w tkance. Do technik obrazowania dyfuzyjnego należą obrazowanie zależne od dyfuzji (DWI, od ang. diffusion-weighted imaging) i obrazowanie tensora dyfuzji (DTI, od ang. diffusion tensor imaging), oparte na detekcji fizjologicznych, mikroskopijnych ruchów dyfuzyjnych cząsteczek wody w przestrzeni zewnątrz- i wewnątrzkomórkowej tkanek. Dwa główne parametry oceniane w badaniu DTI to szybkość dyfuzji wody w objętości tkanki, wyrażona w postaci pozornego współczynnika dyfuzji (apparent diffusion coefficient, ADC) oraz stopień ukierunkowania ruchu cząsteczek wody czyli tzw. anizotropia frakcyjna (fractional anisotropy, FA).

Dyfuzja to chaotyczne ruchy cząstek w płynie, cieczy lub gazie, wywołane zderzeniami termicznymi (ruchy Browna) lub prowadzącymi do wyrównania stężeń (dyfuzja chemiczna). Dyfuzja zachodzi zarówno w stanie równowagi, jak i poza równowagą termodynamiczną. Dyfuzję wody można opisać za pomocą praw dyfuzji Ficka, które wiążą szybkość dyfuzji z gradientem stężeń i innymi czynnikami. Kiedy woda jest zamknięta w małej przestrzeni, jej właściwości i zachowanie mogą różnić się od właściwości i zachowania wody wolnej, ze względu na efekty interakcji powierzchniowych, siły elektrostatyczne i ograniczoną przestrzeń dostępną dla ruchu molekularnego. Woda uwięziona pomiędzy hydrofobowymi i hydrofilowymi warstwami ma podobne właściwości pod względem profilu gęstości, struktury, uporządkowania, wiązań wodorowych i samodyfuzji. Natomiast wartości napięcia powierzchniowego na granicy woda – ścianka hydrofilowa jest mniejsza niż w przypadku granicy woda – ścianka hydrofobowa ze względu na oddziaływanie kulombowskie między ścianą polarną a fazą wodną. W konsekwencji moment dipolarny

cząsteczek wody zamkniętych na ścianie jest częściowo zorientowany prostopadle do powierzchni biegunowej.

Pomiar kierunkowości dyfuzji jest możliwy dzięki technice obrazowania tensora dyfuzji zaproponowanej w 1994 roku przez Bassera. Obrazowanie tensora dyfuzji obejmuje grupę technik, w których wartości własne $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ i wektory własne e_1, e_2, e_3 tensora dyfuzji są wykorzystywane do tworzenia obrazów odzwierciedlających różne właściwości dyfuzyjne badanych obiektów. W najprostszym przypadku, w którym dyfuzja jest izotropowa, tensor dyfuzji ma postać

$$\hat{D} = D \cdot \hat{I} = D \cdot \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}. \quad (1)$$

W przypadku anizotropii tensor dyfuzji przyjmuje postać

$$\hat{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}. \quad (2)$$

Wynikiem sprowadzenia macierzy powyższego równania do postaci diagonalnej jest

$$\hat{D}_{diag} = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} \quad (3)$$

gdzie λ_1, λ_2 oraz λ_3 to elementy diagonalne, które są nazywane wartościami własnymi. Wzdłuż każdego z kierunków głównych x, y oraz z współczynnik dyfuzji przyjmuje odpowiednio wartości λ_1, λ_2 i λ_3 . Wektory jednostkowe $(1,0,0)^T$, $(0,1,0)^T$ oraz $(0,0,1)^T$, skierowane wzdłuż x, y oraz z, nazywane są wektorami własnymi i oznaczone są dalej jako e_1, e_2, e_3 . Każdy wektor własny odpowiada jednej wartości własnej.

Z wartości własnych λ_1 , λ_2 oraz λ_3 wylicza się szereg przydatnych parametrów skalar-nych, otrzymując tzw. mapy skalarne, czyli obrazy, w których jasność piksela reprezen-towana jest jako wartość pewnego działania na wartościach własnych. Jednym z najważ-niejszych takich parametrów jest anizotropia frakcyjna FA (z ang. fractional anisotropy). Przyjmuje ona wartości od 0 do 1, przy czym zero oznacza, że w danym wokselu jest pełna izotropowość, natomiast wartość 1 oznacza pełną anizotropię, czyli istnienie tylko jednego kierunku dyfuzji, co oznacza, że $\lambda_1 \geq 0$ oraz $\lambda_2, \lambda_3 = 0$. Anizotropia frakcyjna definiowana jest w literaturze na wiele sposobów, przy czym najbardziej popularny zapis pojawiający się w wielu pracach to

$$FA = \frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2}{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}. \quad (4)$$

Innymi ważnymi parametrami skalarnymi są średnia dyfuzyjność MD (z ang. mean diffu-sivity) oraz dyfuzyjność radialna RD (z ang. radial diffusivity), które są definiowane jako

$$MD = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3. \quad (5)$$

Wraz z rozwojem technik obrazowania pojawiło się zapotrzebowanie na metody i narzę-dzia do diagnostyki i kalibracji urządzeń. Kliniczne zastosowanie obrazowania tensora dyfuzji (DTI) wymaga bowiem weryfikacji za pomocą pomiarów fantomowych. Fantom jest specjalnie zaprojektowanym obiektem, który jest wykorzystywany jako „zamiennik” tkanki ludzkiej i może być skanowany lub obrazowany w celu oceny, analizy i kalibracji działania urządzenia do obrazowania. Zadaniem fantomów jest dostarczanie spójnych wy-ników, zapewnienie prawidłowego działania systemów i metod obrazowania ludzkiego ciała oraz dostarczanie wiarygodnych i ilościowych oraz mierzalnych informacji. Innymi słowy, fantom ma zapewnić, że sprzęt do obrazowania medycznego działa prawidłowo. Jest to sposób na dostarczenie wiarygodnych i ilościowych informacji w celu porównania systemów obrazowania używanych w rzeczywistych warunkach. Fantom to także sposób na zapewnienie dokładnej oceny warunków medycznych i upewnienie się, że pacjenci otrzymują wysokiej jakości opiekę. Fantomy o znanej geometrii i składzie materiałowym są wykorzystywane do powtarzalnego i precyzyjnego charakteryzowania zdolności sys-temu obrazowania medycznego do niezawodnego generowania dokładnych obrazów.

W stanie techniki znanych jest wiele fantomów do obrazowania tensora dyfuzji. Mają one różne konstrukcje, są wykonane z różnych materiałów i wypełnione różnymi roztworami

pozwalającymi mierzyć dyfuzję. Powszechnie stosowane fantomy mają budowę sferyczną lub zbliżoną do sferycznej, a także cylindryczną, włóknistą, kapilarną lub rurkową.

Patent US7667458 ujawnia fantom do obrazowania tensora dyfuzji (DTI) do pomiaru głównych wielkości fizycznych tensorów dyfuzji, takich jak anizotropia dyfuzji, kierunek główny dyfuzji i ślad dyfuzji oraz do oceny dokładności obrazowania DTI. Fantom do obrazowania tensorem dyfuzji zawiera pojemnik z umieszczonymi w nim materiałami do pomiaru dyfuzji, utworzonymi z wiązek mikrorurek. Jako mikrorurki wykorzystano tutaj łodygi różnych roślin, takich jak liście warzyw lub łodyga bambusa. W publikacji Masashi Suzuki, Susumu Moriya, Junichi Hata, Atsushi Tachibana, Atsushi Senoo, Mamoru Niitsu "Development of anisotropic phantoms using wood and fiber materials for diffusion tensor imaging and diffusion kurtosis imaging", *MAGMA*, 2019; 32(5): 539–547 są opisane badania fantomów wykonanych z drewna.

W publikacji Ching-Po Lin, Van Jay Wedeen i Jyh-Horng Chen, „Walidacja obrazowania metodą rezonansu magnetycznego widma dyfuzyjnego z przewodami wzrokowymi szczurów wzmocnionymi manganem i fantomami *ex vivo*”, *NeuroImage*, tom 19(2003) 482-495, jest omówiony fantom do porównywania skuteczności DTI i innej zaawansowanej techniki obrazowania spektralnego dyfuzji (DSI) w celu prawidłowego określenia orientacji skrzyżowanych włókien. Zastosowane są tutaj rurki z PTFE „microbore” o średnicy wewnętrznej 50 mikronów i średnicy zewnętrznej 350 mikronów, napełnione wodą i złożone w arkusze ułożone w stos pod kątem 90 i 45 stopni względem siebie w sposób przeplatany. Struktury te są przymocowane do twardej płytki z tworzywa sztucznego.

W publikacji Elisabeth A. H. von dem Hagen i R. Mark Henkelman, „Orientational Diffusion Reflects Fibre Structure Within a Voxel”, *Magnetic Resonance in Medicine*, 48: 454-459 (2002), jest również opisany fantom z rurek „ultramikroborowych” z PTFE o średnicy wewnętrznej 50 mikronów i średnicy zewnętrznej 350 mikronów, wypełnionych wodą i umieszczonych w rurkach ze szkła borokrzemianowego.

Patent USA US 8643369 opisuje anizotropowy fantom dyfuzyjny do kalibracji dowolnej sekwencji obrazowania dyfuzyjnego MR-DTI w postaci układu cienkich szklanych płytek oddzielonych warstwami H₂O, przy czym warstwy mają grubość około 10 mikronów.

W zgłoszeniu P.385276 jest ujawniony anizotropowy fantom dyfuzji dla kalibracji dowolnej dyfuzyjnej sekwencji obrazowania MR, DTI, który w jednej postaci wykonania ma postać układu cienkich płytek szklanych, przedzielonych warstwami H₂O, hydrożelu lub innej substancji zawierającej jądra wodoru.

Znane fantomy są jednak obciążone pewnymi niedogodnościami, co sprawia, że ich zastosowanie do badań dyfuzji DTI jest ograniczone. Układ włókien, kapilar lub warstw czynnika pomiędzy płytkami, np. szklanymi, jest stały, co uniemożliwia zmianę parametrów dyfuzji przy użyciu tego samego fantomu. Nie dość zadowalające są również czasy pomiaru i siła sygnału, które wymagają dalszego ulepszenia. Nadal zatem prowadzi się badania nad opracowaniem fantomu, który zapewni możliwość obrazowania w warunkach najbardziej zbliżonych do tkanki ludzkiej, a jednocześnie pozwoli na szybki i wiarygodny pomiar dyfuzji przy dużej powtarzalności wyników.

Zadaniem wynalazku jest zaproponowanie fantomu do badania dyfuzji planarnej w obrazowaniu metodą jądrowego rezonansu magnetycznego, który wyeliminuje niedogodności rozwiązań znanych ze stanu techniki, a przy tym będzie tani do wykonania.

Fantom do badania dyfuzji planarnej w obrazowaniu metodą jądrowego rezonansu magnetycznego, zawierający pojemnik z roztworem do badania parametrów dyfuzji oraz umieszczony w pojemniku układ przestrzenny z wypełnionymi tym roztworem, pustymi przestrzeniami, według wynalazku charakteryzuje się tym, że układ przestrzenny składa się z dużej liczby równoległych, ułożonych w stos jeden na drugim, pasków cienkiej folii polietylenowej, pomiędzy którymi znajdują się wypełnione roztworem, puste przestrzenie, przy czym stos pasków folii jest umieszczony pomiędzy dwiema równoległymi do siebie, przylegającymi do stosu pasków folii od góry i od dołu, wystającymi poza obrys pasków folii, korzystnie prostokątnymi, płytkami z tworzywa sztucznego, przy czym wysokość stosu pasków folii, a zatem grubość rozdzielających paski folii warstw roztworu, jest zmienna w sposób ciągły poprzez regulację odstępów pomiędzy płytkami za pomocą elementów ściskających, przy czym paski folii w stosie mają różną długość i są tak ułożone, że stos jest podzielony we wzdlużnym kierunku pasków folii na strefy, wewnątrz których odstępów pomiędzy paskami folii i grubości warstw roztworu są stałe, ale różne od odstępów pomiędzy paskami folii i od grubości warstw roztworu w strefach sąsiednich, przy czym liczba pasków folii w strefach stosu o większym zagęszczeniu pasków folii stanowi wielokrotność liczby pasków folii w strefie o najmniejszym zagęszczeniu pasków folii.

Korzystnie, liczba pasków (H) folii polietylenowej jest nie mniejsza niż 100.

Korzystnie, grubość pasków folii polietylenowej leży w zakresie 1 – 20 μm , zwłaszcza wynosi ok. 4,3 – 4,5 μm , i/lub wysokość stosu w nieściśniętym stanie wyjściowym wynosi co najmniej 5 mm.

Korzystnie, wysokość stosu w stanie ściśniętym wynosi nie więcej niż 75% maksymalnej wysokości stosu w nieściśniętym stanie wyjściowym.

Korzystnie, stos pasków folii składa się ze środkowej strefy o najmniejszym zagęszczeniu folii i co najmniej dwóch jednakowych, rozmieszczonych symetrycznie względem środkowej strefy, dalszych stref, w których zagęszczenie pasków folii jest tym większe, im większa jest odległość danej strefy od środkowej strefy.

Korzystnie, fantom jest wypełniony wodą, zwłaszcza wodą destylowaną, lub innym roztworem zawierającym jądra wodoru, zwłaszcza roztworem zawierającym dodatek jonów paramagnetycznych takich, jak Mn^{2+} , Co^{2+} , czy Ni^{2+} w postaci odpowiednich soli.

Korzystnie, elementy ściskające do regulacji odstępu pomiędzy płytkami z tworzywa sztucznego stanowią śruby, przechodzące przez otwory rozmieszczone w brzegowych obszarach obu płytek z tworzywa sztucznego poza obrysem pasków folii.

Korzystnie, skrajne strefy stosu pasków folii są za pomocą śrub ściśnięte symetrycznie względem środkowej strefy fantomu, tak że stos pasków folii ma w pionowym przekroju kształt prostokąta.

Korzystnie, skrajne strefy stosu pasków folii są za pomocą śrub ściśnięte niesymetrycznie względem środkowej strefy fantomu, tak że stos pasków folii ma w pionowym przekroju kształt klina.

Zaproponowany według wynalazku fantom do badania dyfuzji cienkich warstw wody za pomocą obrazowania metodą jądrowego rezonansu magnetycznego umożliwia ciągłą regulację zmiany odległości pomiędzy warstwami folii i kontrolę dyfuzji wody. Stopień ściśnięcia folii za pomocą poszczególnych śrub może być jednakowy lub różny na obu przeciwległych końcach fantomu. W przypadku jednakowego docisku z obu stron uzyskuje się symetryczny rozkład grubości warstw wody, natomiast przy różnym docisku śrub fantom przybiera kształt klina, w którym ma miejsce ciągła zmiana przestrzenna parametrów

dyfuzyjnych. Dzięki podziałowi stosu folii z uwięzionym pomiędzy nimi roztworem zmniejszającym czas relaksacji, na przykład wodą destylowaną, na kilka stref o różnej grubości warstw dyfuzyjnych uzyskuje się w jednym eksperymencie kilka pomiarów, co wpływa na skrócenie czasu badania.

Cienkie warstwy wody uwięzione są pomiędzy hydrofobowymi warstwami folii polietylenowych. Zastosowanie hydrofobowych warstw folii powoduje inne oddziaływanie cząsteczek wody na poziomie mikroskopowym (inne niż w przypadku hydrofilowych płytek szklanych). W porównaniu do rozwiązań wykorzystujących materiały i włókna pochodzenia roślinnego, takich jak np. drewno, fantom według wynalazku zapewnia wysoką powtarzalność wyników.

Mała grubość warstw wody w środkowej strefie fantomu pozwala uzyskać wystarczający sygnał w trakcie skanowania. Zastosowanie cienkich pasków folii o grubości ok. 4,3 - 4,5 μm pozwala z kolei na osiągnięcie znacznie wyższych koncentracji wody niż w przypadku zastosowania np. płytek szklanych o grubości 200 μm . Dzięki wyższej koncentracji wody mierzony sygnał jest silniejszy, przez co fantom z foliami nadaje się do wykorzystania na skanerach przeznaczonych dla ludzi. Grubość warstw wody jest regulowana, co umożliwia zmianę koncentracji wody, a tym samym regulację amplitudy sygnału.

Istotną zaletą fantomu według wynalazku jest również niski koszt wytwarzania i dostępność materiałów. Do fantomu można wykorzystać na przykład powszechnie dostępne na rynku folie polietylenowe. Zamiast wody można również zastosować typowe roztwory używane w znanych ze stanu techniki fantomach do badania dyfuzji w obrazowaniu metodą jądrowego rezonansu magnetycznego, np. hydrożele.

Przykład wykonania fantomu do badania dyfuzji planarnej w obrazowaniu metodą jądrowego rezonansu magnetycznego według wynalazku jest uwidoczniony na rysunku, na którym przedstawia

- fig. 1 schemat fantomu zanurzonego w wodzie destylowanej, w stanie nieściśniętym, w widoku z boku,
- fig. 2 schemat fantomu z fig. 1 w stanie ściśniętym parą śrub z jednej strony, w widoku z boku,
- fig. 3 schemat fantomu w widoku perspektywicznym z góry,
- fig. 4a parafinową sześcienną kostkę o boku 1 cm ze zrolowaną wewnątrz folią polietylenową, do pomiaru grubości folii,
- fig. 4b zdjęcie mikroskopowe plastra kostki parafinowej w 10-krotnym powiększeniu,
- fig. 5a i b zdjęcia zatopionej w parafinie folii polietylenowej w powiększeniu 100-krotnym i 1000-krotnym,

- fig. 6 obrazy standardowego skanowania strukturalnego T_2 - zależne fantomu w płaszczyźnie zy , dla trzech różnych odległości płytek dociskających,
- fig. 7A i 7B widok fantomu z zaznaczonymi obszarami ROI (ang.: region of interest)(ROI₁ - ROI₅), w których dokonano pomiarów dla map skalarnych FA , MD , λ_{1-3} w płaszczyźnie xz (A) oraz dla obrazu T_2 -zależnego w przekroju zy , przy czym na fig. 7A przedstawiona jest w skali szarości mapa FA ,
- fig. 8A do 8D wartości FA (A), MD (B), λ_{1-3} (C) oraz jasności na obrazie T_2 -zależnym (D) w funkcji grubości warstwy wody d .

Przedstawiony na fig. 1 fantom do badania dyfuzji planarnej składa się z układu przestrzennego w postaci stosu A hydrofobowych warstw folii polietylenowych. Stos A folii składa się z zawierających różną liczbę pasków H folii, środkowej strefy B i dwóch, rozmieszczonych symetrycznie z obu stron strefy B, jednakowych stref C. Liczba pasków H folii w skrajnych strefach C fantomu stanowi przy tym wielokrotność liczby pasków H folii w środkowej strefie B o najmniejszej liczbie pasków folii H. Stos A folii jest umieszczony pomiędzy dwiema równoległymi do siebie płytkami F z tworzywa sztucznego, których odstęp jest regulowany za pomocą rozmieszczonych naprzeciw siebie parami śrub E, i w całości zanurzony w pojemniku wypełnionym wodą destylowaną, tak że poszczególne warstwy folii w stosie A są przedzielone warstwami J wody, mającymi różną grubość w poszczególnych strefach B i C. Dociskanie do siebie płytek F z tworzywa sztucznego za pomocą śrub E powoduje odpowiednio zmianę grubości warstw J wody w poszczególnych strefach B i C. Paski H folii są ułożone tak, że każda strefa B, C jest jednorodna w kierunku prostopadłym do płaszczyzn folii co oznacza, że odległości pomiędzy kolejnymi foliami w jednej strefie są stałe, wynikające ze sposobu układania folii w stosach. W przykładzie wykonania jako pojemnik zastosowano szklany pojemnik o cylindrycznym kształcie, zamknięty pokrywą z wywierconym otworem, przez który jest przeprowadzony uchwyt. Uchwyt stanowi pręt z tworzywa sztucznego, przytwierdzony prostopadle do powierzchni górnej płytki. Uchwyt jest gwintowany i za pomocą dwóch nakrętek z tworzywa sztucznego i uszczelki unieruchomiony względem pokrywy szklanego pojemnika, tak że stos folii wraz z płytkami dociskającymi i śrubami niejako jest zawieszony na uchwycie.

Uwięzienie wody pomiędzy paskami H folii powoduje ograniczenie dyfuzji w kierunku prostopadłym do płaszczyzn płytek dociskających F. Wskutek zastosowania stref B, C o różnych liczbach pasków H folii, w fantomie znajdują się strefy B, C o różnych grubościach warstw J wody. Zmiana docisku śrub E powoduje zmianę grubości warstw J wody

we wszystkich strefach B, C jednocześnie. Śruby E mogą być dociskane przeciwległe parami, tak że stos folii przybiera kształt klina i powoduje ciągłą zmianę przestrzenną parametrów dyfuzyjnych, co zostało przedstawione na fig. 2. Znając grubość pojedynczego paska folii polietylenowej, ich liczbę w każdej ze stref oraz wysokość stosu, można obliczyć grubość warstwy wody i badać zmiany parametrów dyfuzyjnych w funkcji grubości warstwy wody.

Poniżej zostaną opisane badania dyfuzji planarnej, przeprowadzone przy użyciu fantomu według wynalazku, którego środkowa strefa B zawierała 600 warstw folii polietylenowych, natomiast w krawędziowych strefach C liczba folii była 3-krotnie większa i wynosiła po 1800. Stos folii został umieszczony pomiędzy dwiema płytkami F z tworzywa sztucznego, których wzajemną odległość można było regulować za pomocą śrub E.

W celu usunięcia powietrza pozostałego pomiędzy paskami folii, przed skanowaniem fantom umieszczono w podciśnieniu, które wygenerowano za pomocą pompy próżniowej pod kloszem z zastosowaniem ultradźwięków. Zabieg powtórzono kilkakrotnie, aż do całkowitej eliminacji bąbli powietrza wydobywających się spomiędzy pasków.

Grubość warstwy folii mierzono za pomocą mikroskopu. W celu przygotowania preparatu pasek folii polietylenowej położono na stoliku grzewczym o temperaturze ok 50°C, a następnie na folię nałożono warstwę ręcznika papierowego, na który wlało roztopioną parafinę. Dzięki stolikowi grzewczemu parafina nie zastygła od razu. Pasek folii wraz z ręcznikiem papierowym w parafinie nawinięto na patyczek papierowy. Następnie całość umieszczono w silikonowej formie i dolano parafiny. W ten sposób powstała parafinowa kostka sześcienna o boku 1 cm (fig. 4A), którą następnie krojono nożem automatycznym do preparatów biologicznych. Każdy cieniutki plasterk kostki parafinowej umieszczano na chwilę w ciepłej wodzie, przez co mógł się wyprostować, po tym jak został zrolowany podczas cięcia. Tak otrzymane preparaty oglądano pod mikroskopem optycznym (fig. 4B).

W celu dokonania analizy ilościowej, warstwy folii oglądano na mikroskopie DM 1000 LED (Leica Camera AG, Germany). Dla poprawienia widoczności próbka została zabarwiona hematoksyliną (fig. 4A). Następnie odnaleziono fragment pojedynczej folii, która w ocenie wizualnej, wydała się najbardziej reprezentatywna, tzn. ułożona była wzdłuż kierunku cięcia noża, oraz jej grubość była porównywalna do grubości w innych miejscach, nie obserwowano tam znaczących różnic w grubości na całej długości, spowodowanych możliwym „rozrywaniem” przez nóż tnący. Na obrazie takim ręcznie narysowano krawędzie folii w postaci przerywanych linii (fig. 5B). Białe odcinki rozpięte pomiędzy

przerywanymi liniami to markery grubości folii w wielu miejscach, służące do konstrukcji histogramu. Dalszej analizy dokonano w programie Wolfram Mathematica, gdzie po wczytaniu obrazu, odnaleziono współrzędne pikseli zawierających przerywane linie. Do pikseli zawierających dolną przerywaną linię metodą najmniejszych kwadratów dopasowana została prosta, a następnie wzdłuż prostej prostopadłej do tej prostej mierzono odcinki od każdego piksela dolnej przerywanej linii z krokiem co 10, do górnej przerywanej linii. Zrealizowano to poprzez znalezienie punktu przecięcia prostej z funkcją interpolowaną do pikseli na wyższej linii przerywanej. W ten sposób uzyskano w miarę jednorodny rozkład punktów pomiarowych grubości wzdłuż całej widocznej długości folii (fig. 5B). Kalibracja odległości w obrazie mikroskopowym została wykonana przy użyciu szkiełka mikrometrycznego z podziałką mikrometrową. Poprzez pomiar długości odcinków oszacowano wartość grubości folii na $4.3 \mu\text{m}$, przy czym błąd standardowy oszacowany na podstawie rozrzutu zmierzonych wartości wyniósł $1 \mu\text{m}$.

Następnie przeprowadzone zostało skanowanie, przy czym sekwencję skanowania ustawiono tak, aby sygnał zbierany był nie z całej warstwy jednocześnie, tylko rzędami. Czas skanowania wyniósł więc $TR * 128 * 35 = 6\text{h}22\text{min}$, gdzie 128 to liczba rzędów (wynikająca z rozdzielczości obrazu), a 35 to suma skanów dla $b = 0$ oraz dla $b = 1000 \text{ s/mm}^2$. Tak długie skanowanie przeprowadzono na skanerze dla zwierząt BioSpect 70/30 USR 7T (Bruker Corporation, USA). Parametry skanowania przedstawiono w Tab.1. Skanowanie powtórzono dla trzech różnych ściszków śrub.

Tab.1 Parametry użyte do skanowania fantomu

Parametr	Wartość
sekwencja	echo spinowe
czas pomiędzy sekwencjami T_R	5000 ms
czas echa T_E	27 ms
rozmiar woksela	1.0 x 1.0 x 2.0 mm
liczba warstw	8
wielkość badanego obszaru	120 x 120 mm
rozdzielczość warstwy	128x128
liczba kierunków gradientu dyfuzyjnego	30
$b - value$ {liczba powtórzeń}	0 s/mm^2 {5}, 1000 s/mm^2 {1}
czas akwizycji	6 godzin 22 minuty

Dodatkowo wykonano standardowe skanowanie strukturalne, uzyskując obrazy T_2 -zależne dla różnych odległości płytek, przedstawione na fig. 6. Pomiędzy foliami widoczne są bąble powietrza, których nie udało się usunąć za pomocą pompy próżniowej. Wstawka na fig. 6B ilustruje schematycznie sposób ułożenia pasków folii.

W celu dokonania analizy ilościowej, odczytywano wartości map skalarnych, FA , MD i λ_{1-3} zdefiniowanych wzorami (3-5) oraz sygnału S na obrazie T_2 -zależnym w funkcji grubości warstwy wody d . W każdym z trzech eksperymentów, dla różnych odległości płytek dociskających, dokonywano pomiarów w obszarze ROI (z ang. region of interest) (fig. 7).

Obszary ROI_1 oraz ROI_3 dotyczą krawędzi fantomu, czyli stref, w których zagęszczenie folii było większe. Ponieważ obie strefy krawędziowe fizycznie są do siebie podobne, to nie rozdzielano ich na pojedyncze ROI-e, tylko traktowano jako całość. ROI_2 oraz ROI_4 dotyczą środkowego obszaru fantomu, czyli strefy, gdzie zagęszczenie folii było mniejsze. ROI_5 to obszar pręta z tworzywa sztucznego będącego uchwytem fantomu. ROI_5 służy do normalizacji obrazów T_2 -zależnych, ponieważ dla tych obrazów skaner dobiera różne wartości wzmocnienia dla różnych skanowań. Sygnał w ROI_5 jest bliski zeru. Normalizacja obrazów T_2 -zależnych polega na podzieleniu wartości wszystkich wokseli przez znormalizowaną wartość średniego odchylenia standardowego w obszarze, gdzie nie ma sygnału, przy czym normalizacja odbywa się przez podzielenie faktycznej wartości odchylenia standardowego w danym obrazie przez wartość maksymalną ze wszystkich eksperymentów. Otrzymane wyniki z ROI 1-4 zaprezentowano na fig. 8. Dodatkowo wykonano pomiar MD dla wody wypełniającej fantom poza obszarem z foliami. Wartość średnia ze wszystkich pomiarów oznaczona została grubszą linią przerywaną z podpisem „woda” (fig. 8B), natomiast niepewność pomiarową oznaczono cieńszymi liniami przerywanymi.

Wyniki uzyskane powyżej pokazują ewidentne zmiany skalarnych wartości tensora dyfuzji w funkcji grubości uzyskanej warstwy wody. W szczególności widać, że wraz ze zmniejszającą się grubością warstwy wody zmniejsza się trzecia wartość własna λ_3 (C), a tym samym zostaje ograniczony trzeci kierunek, w którym cząsteczki wody mogą dyfundować. Widać również, że wraz ze zmniejszającą się wartością λ_3 nieznacznie maleją wartości λ_1 oraz λ_2 . Ze względu na malejące wartości własne, a zwłaszcza z powodu ograniczenia dyfuzyjności w kierunku związanym z λ_3 , widoczny jest również spadek średniej dyfuzyjności MD (B). Konsekwencją ograniczenia jednego kierunku dyfuzji jest wzrost anizotropii frakcyjnej FA (A). W literaturze można odnaleźć wyniki pokazujące wzrost wartości FA wody pomiędzy włóknami, wraz ze wzrostem gęstości włókien oraz

wody w coraz to cieńszych kapilarach. Trudno jednak odnaleźć wyniki podobnych eksperymentów dla cienkich warstw wody. Ponieważ wraz ze zmniejszającą się grubością warstwy wody zmniejsza się jej procentowa objętościowa koncentracja i obserwowany jest spadek mierzonego sygnału (D).

Wszystkie spośród zmierzonych parametrów zmieniały wartości wraz ze zmianą grubości warstwy wody. Oznacza to, że fantom zbudowany z folii polietylenowych może być wykorzystywany do ilościowego pomiaru jakości obrazowania skanera. Istotną kwestią jest dobranie grubości warstwy wody tak, aby sygnał był wystarczająco silny, co pozwoliłoby skrócić czas skanowania na tyle, aby mógł być on skanowany na aparatach klinicznych. Wszystkie eksperymenty wykonywano w temperaturze pokojowej ok 22°C.

Fantom według wynalazku umożliwia ciągłą regulację zmiany odległości pomiędzy warstwami folii i kontrolę dyfuzji wody. Regulacja grubości warstw wody za pomocą śrub zmieniających wysokość stosu folii pozwala również na nadanie fantomowi kształtu klina i uzyskanie w ten sposób ciągłej zmiany przestrzennej parametrów dyfuzyjnych. Podział fantomu na strefy o zróżnicowanych parametrach dyfuzji umożliwia uzyskanie w jednym eksperymencie kilku pomiarów, co wpływa na skrócenie czasu badania. Zastosowanie cienkich pasków folii o grubości ok 4,5 μm pozwala uzyskać znacznie wyższe koncentracje wody niż w przypadku np. płytek szklanych o grubości 200 μm . Dzięki wyższej koncentracji wody mierzony sygnał jest silniejszy, przez co fantom z foliami polietylenowymi nadaje się do wykorzystania na skanerach przeznaczonych do pracy z ludźmi. Zastosowanie hydrofobowych warstw folii zapewnia inne oddziaływanie cząsteczek wody na poziomie mikroskopowym niż w przypadku hydrofilowych płytek szklanych.

Zastrzeżenia patentowe

1. Fantom do badania dyfuzji planarnej w obrazowaniu metodą jądrowego rezonansu magnetycznego, zawierający pojemnik z roztworem do badania parametrów dyfuzji oraz umieszczony w pojemniku układ przestrzenny z wypełnionymi tym roztworem, pustymi przestrzeniami, **znamienny tym, że** układ przestrzenny składa się wielu równoległych, ułożonych w stos (A) jeden na drugim, pasków (H) cienkiej folii polietylenowej, pomiędzy którymi znajdują się wypełnione roztworem, puste przestrzenie, przy czym stos (A) pasków (H) folii jest umieszczony pomiędzy dwiema równoległymi do siebie, przylegającymi do stosu (A) pasków (H) folii od góry i od dołu, wystającymi poza obrys pasków (H) folii, korzystnie prostokątnymi, płytkami (F) z tworzywa sztucznego, przy czym wysokość stosu (A) pasków (H) folii, a zatem grubość rozdzielających paski (H) folii warstw (J) roztworu, jest zmienna w sposób ciągły poprzez regulację odstępów pomiędzy płytkami (F) za pomocą elementów ściskających, przy czym paski (H) folii w stosie mają różną długość i są tak ułożone, że stos (A) jest podzielony we wzdlużnym kierunku pasków (H) folii na strefy (B, C), wewnątrz których odstępów pomiędzy paskami (H) folii i grubości warstw (J) roztworu są stałe, ale różne od odstępów pomiędzy paskami (H) folii i od grubości warstw (J) roztworu w strefach sąsiednich, przy czym liczba pasków (H) folii w strefach (B) stosu (A) o większym zagęszczeniu pasków (H) folii stanowi wielokrotność liczby pasków (H) folii w strefie (C) o najmniejszym zagęszczeniu pasków (H) folii.
2. Fantom według zastrz. 1, **znamienny tym, że** liczba pasków (H) folii polietylenowej jest nie mniejsza niż 100.
3. Fantom według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym, że** grubość pasków (H) folii polietylenowej leży w zakresie 1 – 20 μm , korzystnie wynosi ok. 4,3 – 4,5 μm , i/lub wysokość stosu (A) w nieściśniętym stanie wyjściowym wynosi co najmniej 5 mm.
4. Fantom według jednego z poprzednich zastrz., **znamienny tym, że** wysokość stosu (A) w stanie ściśniętym wynosi nie więcej niż 75% maksymalnej wysokości stosu (A) w nieściśniętym stanie wyjściowym.
5. Fantom według jednego z poprzednich zastrz., **znamienny tym, że** stos (A) pasków (H) folii składa się ze środkowej strefy (C) o najmniejszym zagęszczeniu folii i co najmniej dwóch jednakowych, rozmieszczonych symetrycznie względem środkowej strefy (C), dalszych stref (B), w których zagęszczenie pasków (H) folii jest tym większe, im większa jest odległość danej strefy (B) od środkowej strefy (C).
6. Fantom według jednego z poprzednich zastrz., **znamienny tym, że** jest wypełniony wodą, zwłaszcza wodą destylowaną, lub innym roztworem zawierającym jądra wodoru,

zwłaszcza roztworem zawierającym dodatek jonów paramagnetycznych takich, jak Mn^{2+} , Co^{2+} , czy Ni^{2+} w postaci odpowiednich soli.

7. Fantom według jednego z poprzednich zastrz., **znamienny tym, że** elementy ściskające do regulacji odstępu pomiędzy płytkami z tworzywa sztucznego stanowią śruby (E), przechodzące przez otwory rozmieszczone w brzegowych obszarach obu płytek (F) z tworzywa sztucznego poza obrysem pasków (H) folii.
8. Fantom według jednego z poprzednich zastrz., **znamienny tym, że** skrajne strefy (B) stosu (A) pasków (H) folii są za pomocą śrub (E) ściśnięte symetrycznie względem środkowej strefy (C) fantomu, tak że stos (A) pasków (H) folii ma w pionowym przekroju kształt prostokąta.
9. Fantom według jednego z zastrz. 1 do 7, **znamienny tym, że** skrajne strefy (B) stosu (A) pasków (H) folii są za pomocą śrub (E) ściśnięte niesymetrycznie względem środkowej strefy (C) fantomu, tak że stos (A) pasków (H) folii ma w pionowym przekroju kształt klina.

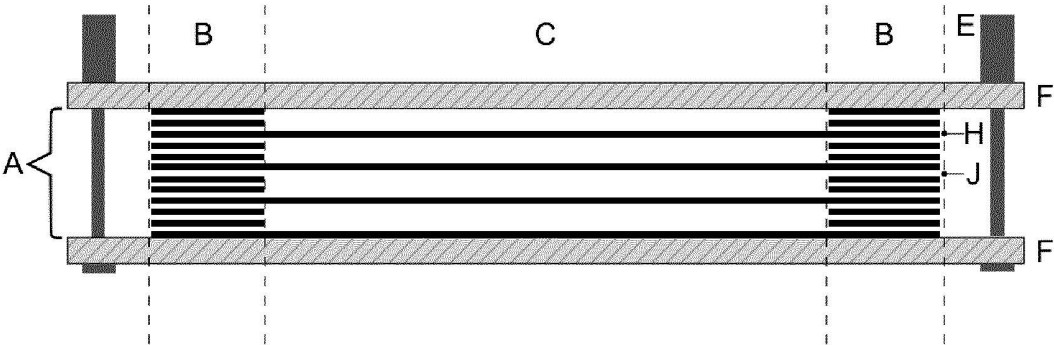


Fig. 1

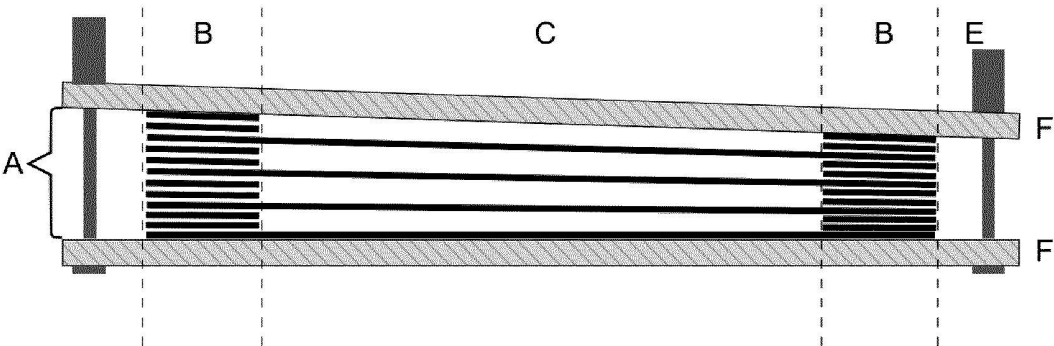


Fig. 2

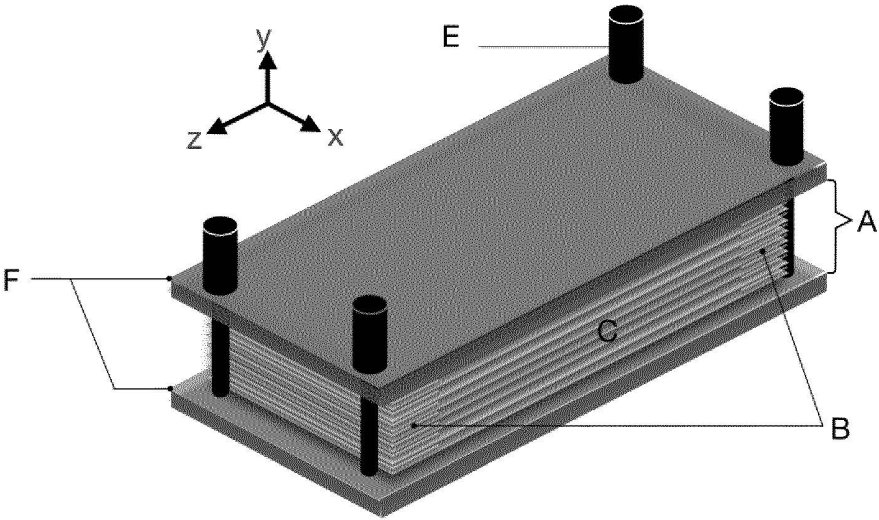


Fig. 3

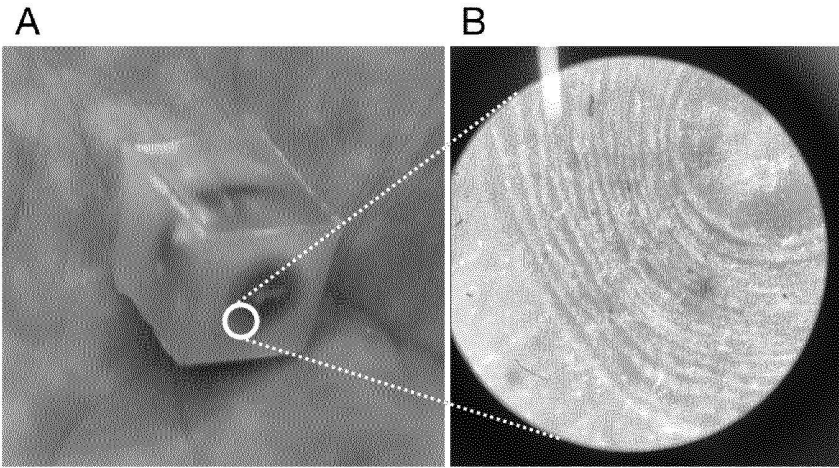


Fig. 4

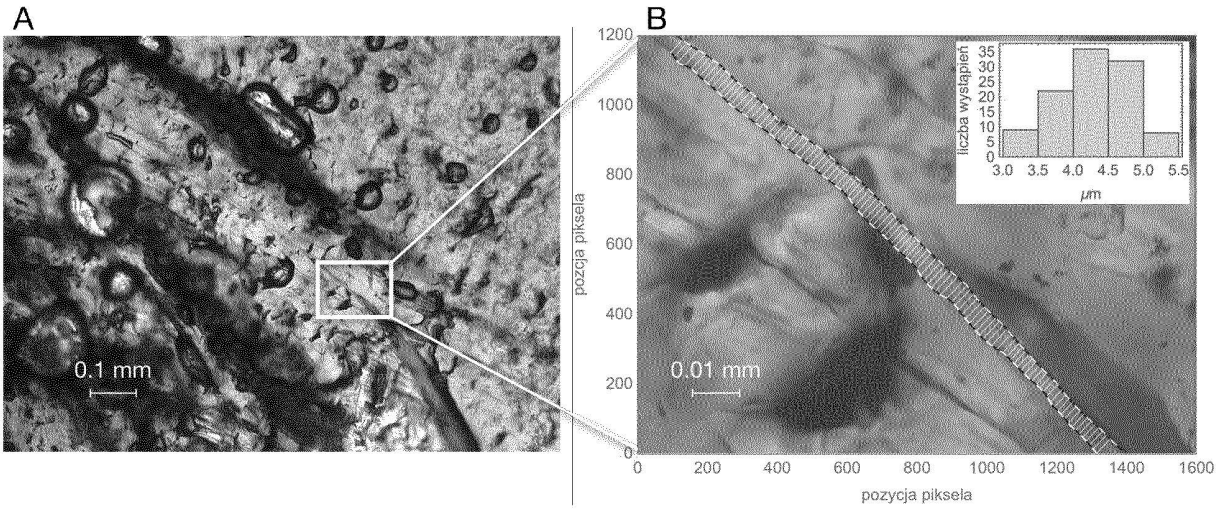


Fig. 5

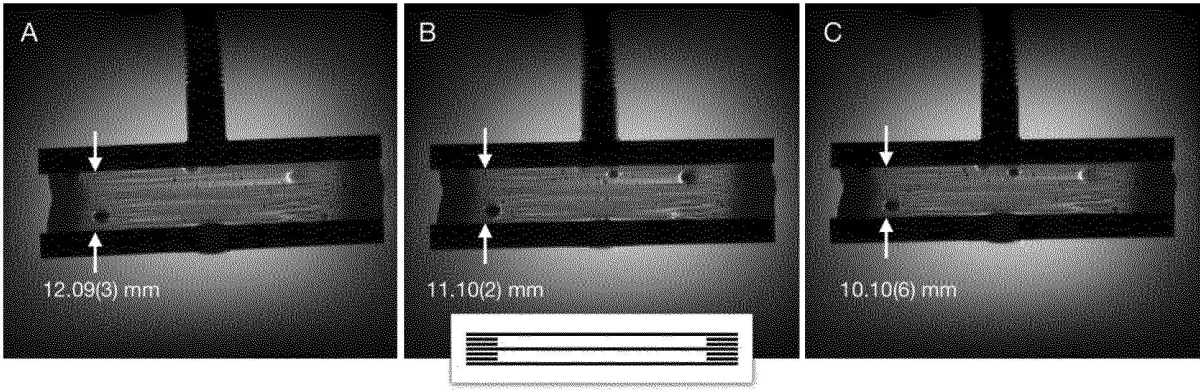


Fig. 6

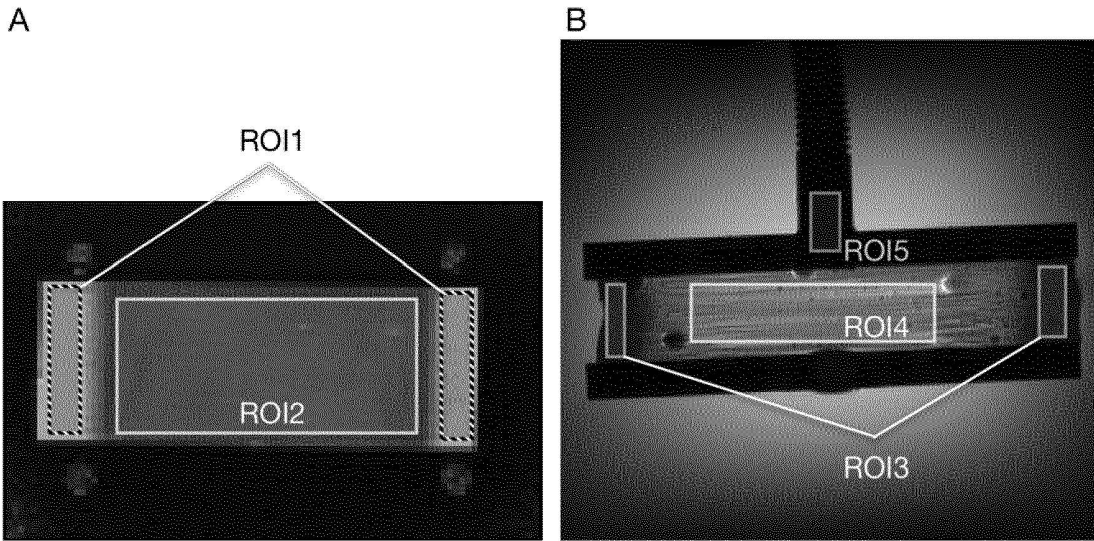


Fig. 7

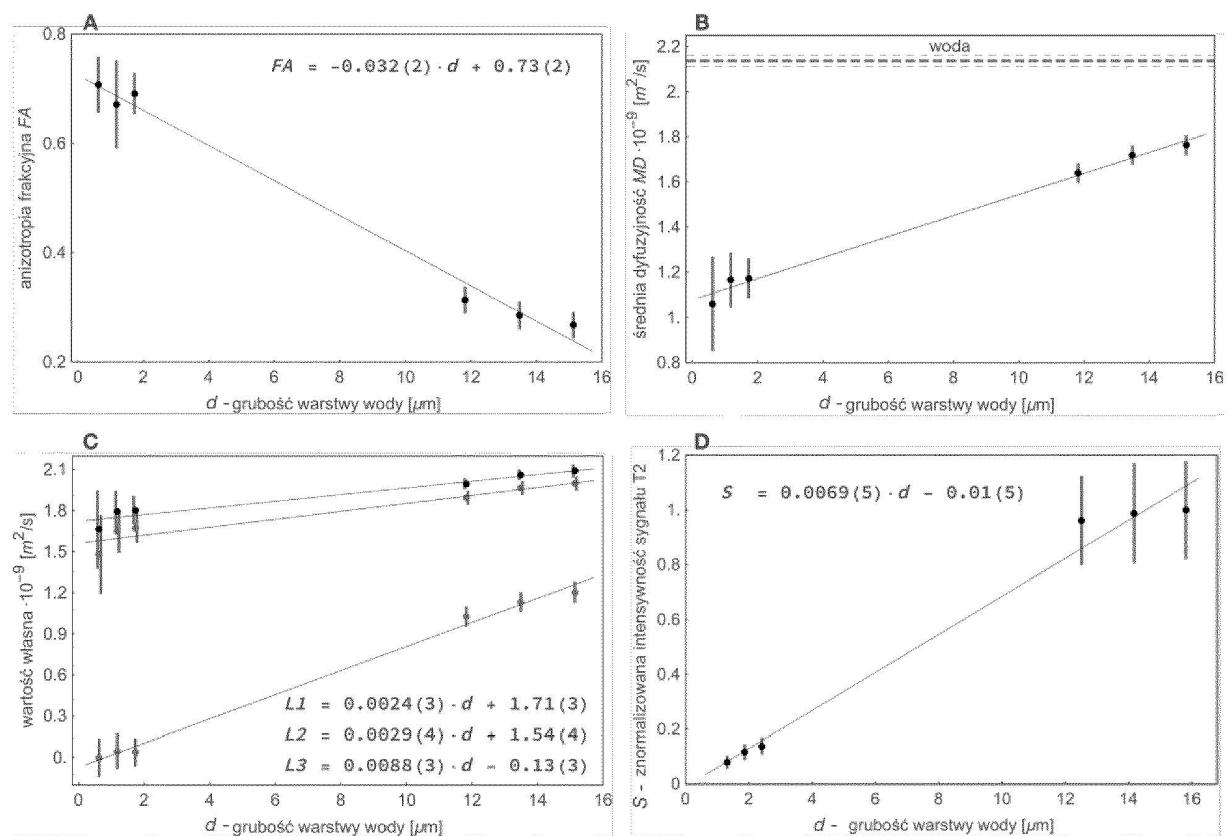


Fig. 8



SPRAWOZDANIE O STANIE TECHNIKI DO ZGŁOSZENIA NR P.444567

Klasyfikacja zgłoszenia: G01R 33/563, G01N 24/08, A61B 5/055		
Podklasy w których prowadzono poszukiwania: G01R; G01N; A61B		
Bazy komputerowe w których prowadzono poszukiwania: espacenet, patentscope, bazy UPRP		
Kategoria dokumentu	Dokumenty - z podaną identyfikacją	Odniesienie do zastrz.
A	PL385276 A (AKADEMIA GÓRNICZO-HUTNICZA IM. STANISŁAWA STASZICA W KRAKOWIE, Kraków, PL) 07-12-2009	1-9
A	US2020256943 A1 (PSYCHOLOGY SOFTWARE TOOLS INC [US]) 13-08-2020	1-9
A	US7667458 B2 (ELLELECTRONICS AND TELECOMM RESE [KR]) 20-11-2008	1-9
☐ Dalszy ciąg wykazu dokumentów na następnej stronie		
A – dokument określający ogólny stan techniki, który nie jest uważany za posiadający szczególne znaczenie, E – dokument stanowiący wcześniejsze zgłoszenie lub patent, ale opublikowany w lub po dacie zgłoszenia, L – dokument, który może poddawać w wątpliwość zastrzegane pierwszeństwo(-wa), lub przytoczony w celu ustalenia daty publikacji innego cytowanego dokumentu lub z innego szczególnego powodu, O – dokument odnoszący się do ujawnienia ustnego przez zastosowanie, wystawienie lub ujawnienie w inny sposób, P – dokument opublikowany przed datą zgłoszenia, ale później niż zastrzegana data pierwszeństwa, T – dokument późniejszy, opublikowany po dacie zgłoszenia lub w dacie pierwszeństwa i niebędący w konflikcie ze zgłoszeniem, ale cytowany w celu zrozumienia zasad lub teorii leżących u podstaw wynalazku, X – dokument o szczególnym znaczeniu; zastrzegany wynalazek nie może być uważany za nowy lub nie może być uważany za posiadający poziom wynalazczy, jeżeli ten dokument brany jest pod uwagę samodzielnie, Y – dokument o szczególnym znaczeniu; zastrzegany wynalazek nie może być uważany za posiadający poziom wynalazczy, jeżeli ten dokument zostanie połączony z jednym lub kilkoma tego typu dokumentami, a takie połączenie będzie oczywiste dla znawcy, & – dokument należący do tej samej rodziny patentowej.		

Sprawozdanie wykonał/-a:

Artur Kalewski
Ekspert

Data:

10.05.2024

Podpis:

/podpisano kwalifikowanym podpisem elektronicznym/
Pismo wydane w formie dokumentu elektronicznego

Uwagi do zgłoszenia

Sprawozdanie zostało wykonane w oparciu o zastrz. z dnia 25.04.2023 r.