

ПРИМЕНЕНИЕ ДИФфуЗИОННО-ТЕНЗОРНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ МИКРОСТРУКТУРНОЙ ЦЕЛОСТНОСТИ ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В.А. Перепелов¹, врач-рентгенолог Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова

В.И. Солодовников², к. т. н., ст. науч. сотр.

В.Е. Синицын^{3, 4}, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики
и лучевой терапии МГУ им. М.В. Ломоносова

Е.М. Перепелова¹, к. м. н., заведующая отделением лучевой диагностики
Университетской детской клинической больницы

Н.Н. Коберская¹, к. м. н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии

В.Н. Гридин², д. т. н., профессор, научный руководитель

Н.Н. Яхно¹, д. м. н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, академик РАН,
заведующий отделом неврологии научно-технологического парка биомедицины

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России,

ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

² ФГБУН «Центр информационных технологий в проектировании» РАН,
ул. Маршала Бирюзова, 7а, Одинцово, 143000, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
Ломоносовский пр-т, 27, корп. 1, Москва, 119992, Российская Федерация

⁴ ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования» Минздрава России,

ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация

THE USE OF DIFFUSION-TENSOR IMAGING TO ASSESS MICROSTRUCTURAL INTEGRITY OF WHITE MATTER OF PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE

V.A. Perepelov¹, Radiologist of A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases;
orcid.org/0000-0002-4741-1988

V.I. Solodovnikov², Cand. Tech. Sc., Senior Researcher; orcid.org/0000-0001-5533-214X

V.E. Sinitsyn^{3, 4}, Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of Radiology and Radiotherapy,
Lomonosov Moscow State University; orcid.org/0000-0002-5649-2193

E.M. Perepelova¹, Cand. Med. Sc., Head of Department of Radiology of the University Pediatric Clinic;
orcid.org/0000-0002-1951-930X

N.N. Koberskaya¹, Cand. Med. Sc., Assistant of Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery;
orcid.org/0000-0002-3110-4764

V.N. Gridin², Dr. Tech. Sc., Professor, Scientific Adviser; orcid.org/0000-0001-7825-5992

N.N. Yakhno¹, Dr. Med. Sc., Professor of Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery, Academician
of the Russian Academy of Sciences, Head of Neurology Department of Biomedicine Technopark;
orcid.org/0000-0002-8255-5645

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
ul. Trubetskaya, 8, stroenie 2, Moscow, 119991, Russian Federation

² Center of Information Technologies in Design, Russian Academy of Sciences,
ul. Marshala Biryuzova, 7a, Odintsovo, 143000, Russian Federation

³ Lomonosov Moscow State University,
Lomonosovskiy prospect, 27, korpus 1, Moscow, 119992, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health
of Russian Federation,
ul. Barrikadnaya, 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation

Цель исследования – сравнить показатели диффузионно-тензорной визуализации (diffusion tensor imaging – DTI) в различных областях головного мозга у больных с болезнью Альцгеймера (БА) с изолированным нейродегенеративным процессом и пациентов с БА и церебральной микроангиопатией (ЦМ).

Материал и методы. Обследованы 20 больных БА в возрасте 66 ± 10 лет. У 11 пациентов имелся изолированный нейродегенеративный процесс, у 9 – сочетанное поражение головного мозга (БА+ЦМ). Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Skyra с индукцией магнитного поля 3 Т. МР-протокол обследования пациентов включал проведение DTI. С помощью программы для постпроцессорной обработки полученных данных Olea Medical Sphere 3.0 в ручном режиме измерялись фракционная анизотропия (FA), средняя диффузионная способность (MD), аксиальный и радиальный коэффициенты диффузии (AxD и RxD) в различных областях головного мозга.

Результаты. Значимые различия показателей DTI (FA, MD, AxD, RxD), свидетельствующие о более выраженном нарушении микроструктурной целостности белого вещества у больных с сочетанной ЦМ по сравнению с пациентами с изолированным нейродегенеративным процессом, отмечались в области средней таламической лучистости, верхних и нижних продольных пучков и колоне мозолистого тела.

Заключение. DTI является информативным методом, обладающим высокой чувствительностью в определении различий в нарушении микроструктурной целостности тканей головного мозга у больных с БА и ЦМ по сравнению с лицами с изолированным нейродегенеративным процессом.

Ключевые слова: деменция; болезнь Альцгеймера; церебральная микроангиопатия; магнитно-резонансная томография; диффузионно-тензорная визуализация.

Для цитирования: В.А. Перепелов, В.И. Солодовников, В.Е. Синицын, Е.М. Перепелова, Н.Н. Коберская, В.Н. Гридин, Н.Н. Яхно. Применение диффузионно-тензорной визуализации для оценки микроструктурной целостности вещества головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2018; 99 (6): 295–304. DOI: 10.20862/0042-4676-2018-99-6-295-304

Для корреспонденции: Перепелов Всеволод Андреевич; E-mail: vsevolod.perepelov@gmail.com

Поступила 17.10.2018
Принята к печати 31.10.2018

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) и цереброваскулярные нарушения являются ведущими и независимыми причинами нарушения когнитивных функций в популяции [1]. При этом нередко наблюдается их сочетанное течение у лиц из старших возрастных групп [2, 3].

Традиционно БА считается заболеванием, поражающим нейроны кортикальной пластинки, с преимущественным вовлечением в патологический процесс мезиальных темпоральных отделов височных долей головного мозга [4–6]. Однако в ряде патолого-анатомических [7–9] и нейровизуализационных [10–12] исследований, проводимых у пациен-

тов с БА, также было выявлено изменение микроструктуры белого вещества головного мозга. Различные патологические процессы, приводящие к поражению стенки мелких сосудов (артериосклероз, церебральная амилоидная ангиопатия и др.), вносят значимый вклад в поражение паренхимы (главным образом белого вещества) головного мозга [13, 14].

Среди нейровизуализационных методик магнитно-резонансная томография (МРТ) занимает ведущее место при обследовании пациентов с когнитивными расстройствами, что обусловлено высоким пространственным разрешением и контрастностью при визуализации мягких тканей,

Objective. To compare diffusion-tensor imaging (DTI) measures in different anatomic regions of the brain in patients with an isolated Alzheimer's disease (AD) and patients with AD and small-vessel disease (SVD).

Material and methods. 20 AD patients, aged $66 (\pm 10)$, of whom 11 AD patients had an isolated neurodegenerative process and 9 patients, who were diagnosed with AD+SVD, were examined. A research was made on a 3 T Siemens Magnetom Skyra MR-scanner. All participants underwent the same imaging protocol, which included standard clinical- and diffusion tensor pulse sequences. With an MR-image processing software package Olea Medical Sphere 3.0, fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), axial and radial diffusivity (AxD and RxD) were measured in different brain regions.

Results. Significant differences in DTI measures (FA, MD, AxD, RxD), indicating more severe white matter microstructural damage in AD+SVD patients, compared with patients with an isolated AD, were observed in middle thalamic radiation, upper and lower longitudinal bundles, posterior part of cingulate gyrus and genu of corpus callosum.

Conclusion. DTI is an informative method, highly sensitive in detecting difference in white matter microstructural integrity of brain tissue in individuals with an isolated AD and patients with AD+SVD.

Index terms: dementia; Alzheimer's disease; small-vessel disease; magnetic resonance imaging; diffusion-tensor imaging.

For citation: Perepelov V.A., Solodovnikov V.I., Sinitsyn V.E., Perepelova E.M., Koberskaya N.N., Gridin V.N., Yakhno N.N. The use of diffusion-tensor imaging to assess microstructural integrity of white matter of patients with Alzheimer's disease. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2018; 99 (6): 295–304 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2018-99-6-295-304

For correspondence: Vsevolod A. Perepelov; E-mail: vsevolod.perepelov@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study was supported by Russian Science Foundation (project 17-11-01288).

Received October 17, 2018
Accepted October 31, 2018

а также наличием ряда импульсных последовательностей (SWI, DTI и др.), позволяющих получить дополнительную диагностическую информацию о повреждении паренхимы головного мозга [15].

Диффузионно-тензорная МРТ является разновидностью диффузионно-взвешенной импульсной последовательности и позволяет оценивать направленность диффузии молекул воды в сложных биологических средах *in vivo*, что дает возможность судить о микроструктурной целостности тканей, а также визуализировать ход различных проводящих путей головного и спинного мозга [16, 17]. Применение добавочной пары соответствующих диффузионных

градиентов позволяет оценивать диффузию молекул воды в тканях организма в направлении их действия. В белом веществе головного мозга диффузия анизотропна (зависит от направления хода волокон), поскольку мембраны аксонов и их миелиновая оболочка плохо проницаемы для молекул воды. Описываемая информация содержится в диффузионном тензоре (ДТ), являющемся математической моделью диффузии молекул воды в трехмерном пространстве [16–18]. В данном контексте ДТ представляет собой матрицу, состоящую из значений, полученных при измерении диффузионной способности молекул воды в различных (неколлинеарных и некопланарных) направлениях, по которым можно оценить диффузию в любом произвольном направлении или определить направление максимальной диффузии в каждом вокселе (элементе изображения, определяемом трехмерными координатами):

$$D = \begin{Bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{Bmatrix}$$

В случае анизотропной среды матрицу ДТ можно представить графически как эллипсоид (рис. 1).

При обработке значений диффузионного тензора (диагонализация матрицы) получается набор из трех взаимно перпендикулярных собственных векторов и трех собственных значений, представляющих внутреннюю систему координат каждого воксела. Собственные векторы представляют длинную, среднюю и короткую оси эллипсоида (ϵ_1 , ϵ_2 и ϵ_3) и характеризуют его ориентацию в пространстве, а собственные значения (λ_1 , λ_2 , λ_3) – это измеряемые коэффициенты диффузии (ИКД) вдоль данных осей, которые и определяют его форму (см. рис. 1). ИКД используется для количественной характеристики диффузии и рассчитывается при сопоставлении интенсив-

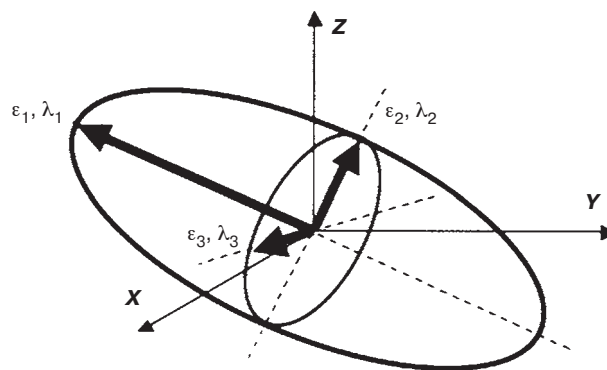


Рис. 1. Трехмерный эллипсоид, применяемый для наглядного представления данных, содержащихся в матрице диффузионного тензора. Собственные векторы (ϵ_1 , ϵ_2 и ϵ_3) соответствуют длинной, средней и короткой осям эллипсоида, а собственные значения (λ_1 , λ_2 , λ_3) – измеряемым коэффициентам диффузии вдоль этих осей

ностей сигнала с применением диффузионных градиентов в заданных направлениях и без таковых. Диагонализация матрицы может рассматриваться как процедура поворота системы координат (x , y , z), в которой были собраны данные (совпадающая с таковой у МР-томографа), в новую плоскость, определяемую направлением главных осей эллипсоида диффузии (x' , y' , z'), входящего в состав каждого воксела и ориентирующегося соответственно ходу проводящих путей головного мозга [16–18].

Из значений диффузионного тензора можно вычислить некоторые скалярные индексы. Фракционная анизотропия (fractional anisotropy – FA) – наиболее распространенный показатель DTI, определяемый при подстановке в формулу собственных значений диффузионного тензора, отражающий степень пространственной ограниченности диффузии молекул воды в зависимости от направления:

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

В то время как более высокие значения FA наблюдаются при сохранности аксонов и миелиновой оболочки проводящих путей, понижение данных показателей свидетельствует о нарушении их целостности. Средняя диффу-

зионная способность (mean diffusivity – MD) – величина, характеризующая усредненное движение молекул в среде независимо от их направленности $((\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3)$, – наиболее значимо повышается при нарушении структуры барьеров, ограничивающих диффузию молекул воды в норме (например, миелиновые оболочки аксонов). Аксиальный коэффициент диффузии (axial diffusivity – AxD) – λ_1 отражает диффузионную способность молекул воды параллельно ходу проводящих путей, а радиальный коэффициент диффузии (radial diffusivity – RxD) – λ_2 , λ_3 , рассчитываемый по формуле $(\lambda_2 + \lambda_3)/2$, характеризует диффузионную способность молекул воды в перпендикулярном ходу волокон направлении, что позволяет судить о повреждении аксонов или миелиновой оболочки соответственно [19–21].

Материал и методы

Обследованы 20 пациентов, у которых при неврологическом и нейропсихологическом исследовании была диагностирована БА с легкой или умеренной деменцией.

У всех пациентов проводилось нейропсихологическое исследование с использованием количественных нейропсихологических шкал (краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС),

шкала оценки лобной дисфункции (ШОЛД), тест на память «12 слов», тест на называние литеральных и категориальных ассоциаций, тест рисования часов). В исследование включены пациенты с уровнем исходного состояния когнитивных функций по краткой шкале оценки психических функций в диапазоне от 11 до 24 баллов.

На основании данных стандартного МРТ-исследования больные были разделены на две группы (табл. 1).

В 1-ю группу были включены 11 пациентов с изолированным нейродегенеративным поражением головного мозга, во 2-ю группу – 9 пациентов с сочетанным поражением паренхимы головного мозга нейродегенеративной и сосудистой (церебральная микроангиопатия) этиологии.

МР-протокол. Пациенты были обследованы на высокопольном МР-томографе (MAGNETOM Skyra 3.0T, Siemens AG, Мюнхен, Германия) с использованием 16-канальной катушки для исследования головы и шеи. МР-протокол включал следующие импульсные последовательности: 3D MP RAGE (Magnetization-Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo), Sagittal plane, TR 2300 ms, TE 2,41 ms, FA 8°, TI 921 ms, FOV 275×275 mm, Matrix 320×320, Slice thickness 0,9 mm, Voxel size 0,9×0,9×0,9 mm³, Averages 1; T2 TSE (Turbo Spin-Echo), Sagittal/axial plane, TR 10000 ms, TE 100 ms, FA 150°, FOV 240×240 mm, Matrix 384×384, Slice thickness 2 mm, Pixel size 0,6×0,6 mm², Dist. factor 0,6 mm, Averages 2; T2 FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery), Axial plane, TR 9000 ms, TE 81 ms, FA 150°, TI 2500 ms, FOV 220×220 mm, Matrix 320×320, Slice thickness 4 mm, Voxel size 0,7×0,7 mm², Dist. factor 1,2 mm, Averages 1; DTI EPI (Echo Planar Imaging) Axial plane, TR 3700 ms, TE 92 ms, b-value 0/1000 s/mm², Diff. Directions 30, FOV 220×220 mm, Matrix 128×128, Slice thickness 4 mm, Voxel size 1,7×1,7×4 mm³, Dist.

Демографические показатели пациентов и данные нейropsychологических методов обследования

Параметр	Пациенты с БА	Пациенты с сочетанной патологией (БА+ЦВБ)
Число пациентов	11	9
из них женщин	5 (45%)	6 (67%)
Средний возраст, лет	66 ± 10	76 ± 5
КШОПС, баллы	20 ± 4	19 ± 4
ШОЛД, баллы	12 ± 1	13 ± 3

Примечание. ЦВБ – цереброваскулярная болезнь.

factor 1,2 mm, Number of slices 25; 3D TOF (Time of flight), TR 21 ms, TE 3,43 ms, FA 18°, FOV 200×181, Matrix 384×364, Slabs 4, Slices per slab 40, Slice thickness 0,5 mm, Dist. factor -0,1 mm, Averages 1.

Анализ данных МРТ и пост-процессорная обработка. Локализация областей интереса (region of interest – ROI) и последующее вычисление значений DTI проводились на цветовых картах фракционной анизотропии (FA color map), где направление хода проводящих путей головного мозга кодируется одним из цветов (синим – проекционные, красным – комиссуральные, зеленым – ассоциативные тракты), а яркость каждого пикселя изображения определяется величиной FA в соответствии со шкалой серого цвета (более ярким областям соответствуют более высокие значения FA, и наоборот).

Исследование показателей диффузионного тензора выполнялось в интересующих областях (ROI-based analysis) в ручном режиме, с выделением различных областей паренхимы головного мозга. Данная методика связана с определенными временными затратами и характеризуется некоторым субъективизмом при выборе ROI исследователем, а также трудностями в локализации мелких проводящих путей головного мозга [20], однако в ряде исследований была показана высокая точность данного типа анализа [19, 22, 23].

Количественная оценка показателей DTI (FA, MD, AxD, RxD)

в различных областях головного мозга осуществлялась с использованием программного обеспечения для постпроцессорной обработки МР-данных – Olea Medical Sphere 3,0 (рис. 2).

Исследуемые области головного мозга: колено мозолистого тела (KMT), тело мозолистого тела (TMT), валик мозолистого тела (BMT), верхний продольный пучок (ВПП), нижний продольный пучок (НПП), верхний фронтоокипитальный пучок (ВФОП), нижний фронтоокипитальный пучок (НФОП), гиппокамп (ГИП), крючковидный пучок (КП), поясная извилина (передняя часть) (ППЧ), поясная извилина (задняя часть) (ПЗЧ), свод (ножки) (СН), передняя, центральная и задняя таламическая лучистость (ПТЛ, ЦТЛ, ЗТЛ), переднее бедро внутренней капсулы (ПБВК), заднее бедро внутренней капсулы (ЗБВК).

ROI были выделены вручную, в соответствии с атласом белого вещества головного мозга Kenichi Oishi et al. [24], в котором использовались совместно зарегистрированные цветовые карты FA, позволяющие оценить локализацию и направленность проводящих путей (рис. 3, а), и T1-взвешенные изображения, дающие представление об анатомическом строении головного мозга (рис. 3, б).

При исследовании парных анатомических образований в правой и левой гемисферах головного мозга размеры ROI были равны и варьировали от 1 до 4 мм² (в зависимости от величины

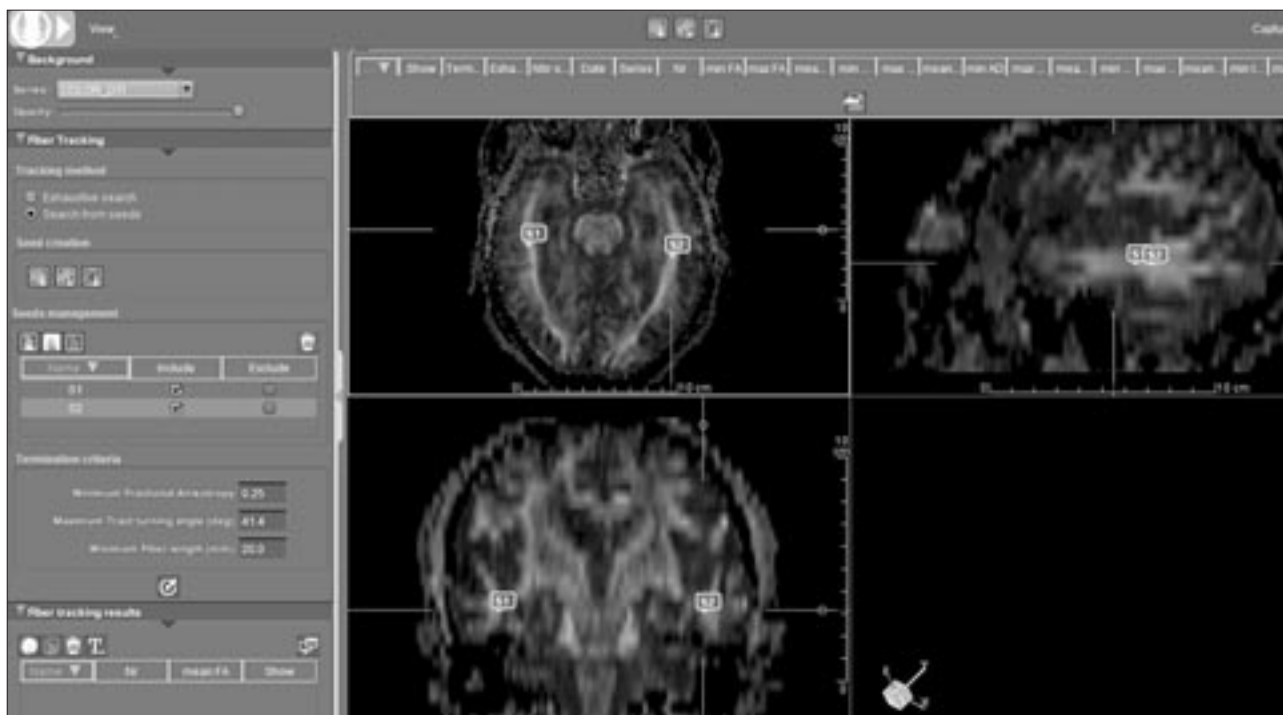


Рис. 2. Локализация анатомических структур (inferior longitudinal fasciculus)

исследуемого образования). При помощи режима fusion проводилось совмещение анатомических изображений с картами DTI, что позволяло с большей точностью локализовать исследуемые анатомические образования (рис. 4).

Часть областей интереса (в колоне и валике мозолистого тела) располагалась по средней линии, остальные ROI оценивались билатерально.

Полученные изображения визуально оценивались на наличие различных артефактов (например, некомпенсированных вихревых токов (eddy currents), возникающих при быстром включении и выключении диффузионных градиентов), способных негативно повлиять на точность данных. При помощи встроенного программного инструмента была проведена «коррекция движения головы испытуемого», так как последовательность DTI чувствительна к движению на микро- и макроскопическом уровнях [20].

В анализ не были включены области пересечения проводящих путей (например, латеральные отделы семиовальных цент-

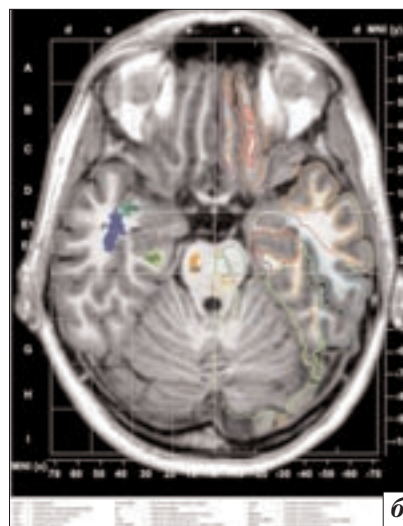
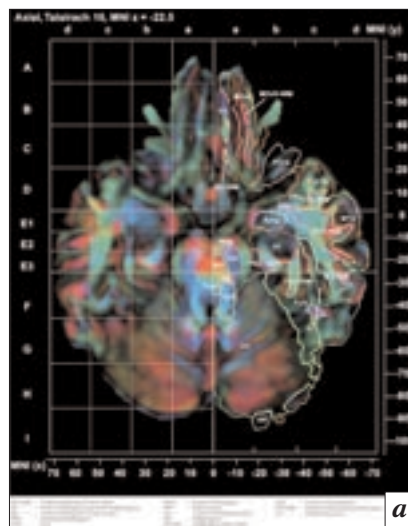


Рис. 3. Карты FA (а) и T1-взвешенные изображения (б)

ров), поскольку модель диффузионного тензора предполагает, что все аксоны в вокселе представлены одним волокном и ориентированы в определенном направлении, что может привести к резкому снижению показателей FA в вышеупомянутых областях. Также не оценивались столбы, тело свода и другие труднолокализуемые проводящие пути малого размера [20].

Статистическая обработка полученных данных. Статистиче-

ская обработка данных выполнялась в программе Microsoft Excel 2010 с использованием надстройки «Пакет анализа».

Проводили вычисление основных статистик (среднее и стандартное отклонение), корреляционный анализ, построение множественных линейных регрессионных моделей. Уровень значимости (P-value) при сравнении показателей DTI для выделенных групп пациентов рассчитывался через двухвыборочный

t-тест с различными дисперсиями.

Предварительно была осуществлена линейная нормировка и кодирование исходных данных. Нормировка заключалась в приведении наборов значений каждого измеренного параметра для всех областей мозга к единичному интервалу. Для обозначения групп были приняты следующие величины: наличие у пациента изолированной БА – 0, БА+церебральная микроангиопатия (ЦМ) – 1.

Все дальнейшие оценки выполнялись применительно к нормированным величинам.

Результаты

При оценке результатов МРТ в T1-, T2- и FLAIR-импульсных последовательностях у большинства пациентов (17 человек) отмечалось поражение головного мозга той или иной степени выраженности (диффузная атрофия кортикальной пластинки полушарий головного мозга с преимущественным вовлечением медиобазальных, а также глубинных отделов височных долей) [4, 6]. У 3 пациентов была выявлена выраженная атрофия теменных и затылочных долей (особенно предклинья) [25, 26]. Группа пациентов с ЦМ характеризовалась также наличием мелких точечных или с начальной тенденцией к слиянию очагов, располагающихся в субкортикальных и глубоких отделах гемисфер головного мозга, гиперинтенсивных в T2- и FLAIR-импульсных последовательностях (I–II ст. по Фазекас), а также многочисленных расширенных периваскулярных пространств в области базальных ганглиев и конвекситальных отделах и/или единичных мелких инфарктов и лакун, не затрагивающих важные для формирования высших мозговых функций области головного мозга [27, 28].

Отмечались достоверные групповые различия по возрасту между пациентами с БА и микроангиопатией и больными с изолиро-

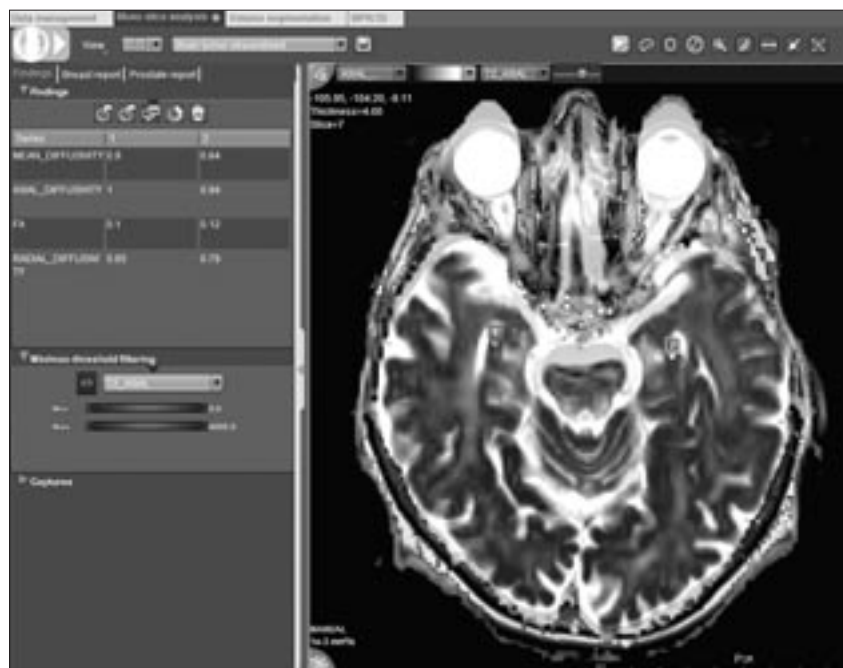


Рис. 4. Использование режима fusion для совместной регистрации анатомических образований и карт DTI

Таблица 2

Обобщенные значения среднего и стандартного отклонения для показателей FA, MD, AxD, RxD у пациентов с изолированной болезнью Альцгеймера и с сочетанной микроангиопатией

Показатель	Изолированная БА	БА + МА	P
FA	0,564 ± 0,253	0,422 ± 0,251	< 0,001
MD	0,394 ± 0,222	0,510 ± 0,233	< 0,001
AxD	0,531 ± 0,231	0,474 ± 0,234	0,001
RxD	0,331 ± 0,232	0,435 ± 0,249	< 0,001

ванным течением БА ($P \leq 0,012$). Пациенты с микроангиопатией были достоверно старше, чем больные без нее: $76,33 \pm 5,32$ и $66,27 \pm 10,18$ года соответственно.

При нейропсихологическом обследовании существенных различий между группами больных не обнаружено.

При оценке обобщенных показателей DTI по всем областям мозга в совокупности отмечалось снижение FA и AxD и повышение MD и RxD ($P \leq 0,001$), свидетельствующее о более выраженном нарушении микроструктурной целостности белого вещества у больных с ЦМ по сравнению с пациентами с изолированной БА. Средние показатели FA, MD, AxD, RxD по всем областям мозга в совокупности для пациентов

из сравниваемых групп представлены в таблице 2.

Изучены значения показателей FA, MD, AxD, RxD для каждой из рассматриваемых областей головного мозга. Обнаружено, что достоверные различия ($P \leq 0,05$) по всем четырем показателям наблюдаются в следующих областях: центральная таламическая лучистость, задняя таламическая лучистость, верхний продольный пучок, нижний продольный пучок, колено мозолистого тела.

В качестве альтернативного подхода для определения областей мозга, наиболее информативных для разделения сравниваемых групп, были использованы уравнения множественной линейной регрессии. Независимыми

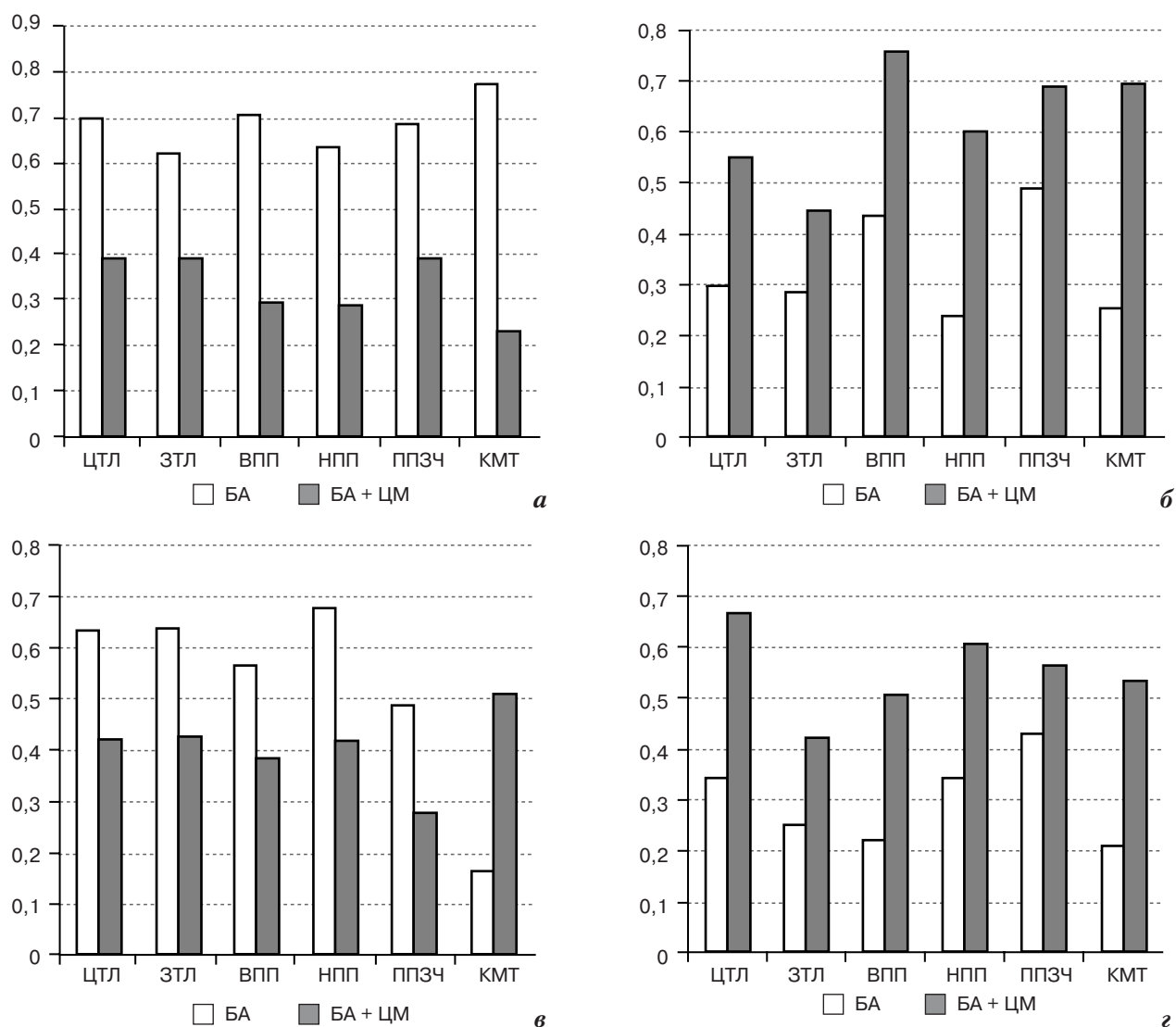


Рис. 5. Обобщенные значения среднего и стандартного отклонения для показателей FA (а), MD (б), AxD (в), RxD (г) у пациентов с изолированной болезнью Альцгеймера и с сочетанной микроангиопатией

переменными являлись полученные показатели DTI (FA, MD, AxD, RxD) каждой из областей мозга. Результирующими значениями зависимой переменной выступали 0 и 1, где 0 соответствовал изолированной БА, а 1 – БА с ЦМ. Основным параметром, характеризующим качество полученной регрессионной модели, служит множественный коэффициент детерминации R^2 , который принимает значения в пределах интервала [0; 1]. Близость к 1 означает высокую степень соответствия между исходными данными и регрессионной моделью (расчетными данными), тогда как значения меньше 0,5 могут свидетельствовать о плохом качестве

построенной модели. В качестве границы отсечения было принято значение $R^2=0,8$. При построении уравнений множественной линейной регрессии наибольшие значения коэффициента детерминации ($R^2 \geq 0,8$) отмечались в области средней таламической лучистости, верхних и нижних продольных пучках, задних отделах поясного пучка и в коллене мозолистого тела. Значения ($0,5 \leq R^2 \leq 0,8$) для аналогичных групп пациентов получены в областях передней и задней таламической лучистости, нижних фронтоокипитальных пучках, парагиппокампальных извилинах, предклинье, гиппокампах и валике мозолистого тела.

Усредненные значения показателей FA, MD, AxD, RxD по выделенным областям мозга в сравниваемых группах пациентов представлены на рисунке 5 (уровень значимости $P \leq 0,05$ для всех областей и показателей, кроме RxD задней части пояса, где $P=0,069$). Из приведенных графиков видно, что для пациентов с сочетанным (нейродегенеративным и сосудистым) поражением головного мозга характерны значительное снижение величины FA и рост MD по сравнению с лицами с изолированным течением БА. Также наблюдается превышение AxD при изолированном течении БА над соответствующими значениями

при наличии ЦМ для всех выделенных областей, кроме колена мозолистого тела. Радиальный коэффициент диффузии больше у пациентов с сочетанным поражением головного мозга.

Таким образом, при сопоставлении различных статистических подходов, согласно результатам анализа, наиболее значимо при наличии ЦМ поражались: центральная таламическая лучистость, верхний продольный пучок, нижний продольный пучок, колено мозолистого тела.

Обсуждение

В последние годы количество исследований с применением DTI неуклонно растет. Это обусловлено неинвазивностью и высокой чувствительностью методики в отношении нарушения микроструктурной целостности тканей, выявляемого при воздействии различных патологических процессов на вещество головного мозга.

В ряде работ проводилось совместное исследование воздействия нейродегенеративного и сосудистого патологических процессов на белое вещество головного мозга с использованием DTI. В исследовании Y.J. Kim et al. [29] оценивалось изолированное повреждающее воздействие рассматриваемых патологических процессов на белое вещество головного мозга в сравнении с группой контроля. При групповом сравнении пациентов с деменцией сосудистой этиологии и больных БА у пациентов с поражением головного мозга сосудистой этиологии отмечалось снижение показателей FA во всех областях головного мозга, а также повышение MD, которое, однако, не затрагивало затылочные отделы. В другом исследовании, проведенном J.-L. Fu et al. [30], при сравнении больных БА, пациентов с цереброваскулярными нарушениями на ранних стадиях развития процесса, а также лиц из группы контроля у пациентов с сосудистым поражением парен-

химы головного мозга было выявлено снижение FA и повышение значений MD в нижних фронтоокипитальных и верхних продольных пучках, а также в колоне и валике мозолистого тела, в то время как более значимое снижение FA и повышение MD у лиц с БА отмечалось в височных долях и гиппокампах.

Таким образом, у лиц с поражением головного мозга сосудистой этиологии определялось пространственное снижение показателей FA и повышение MD, с преимущественной вовлеченностью нижних фронтоокипитальных и верхних продольных пучков, а также мозолистого тела, тогда как у пациентов с БА отмечалась схожая динамика показателей FA и MD в височных долях и входящих в их состав анатомических образованиях (главным образом гиппокампальная формация). При систематическом литературном поиске в электронных базах данных Cyberleninka, PubMed, базе данных (библиотеке) Кокрейновского сотрудничества не было найдено исследований, рассматривающих совместный вклад ЦМ и БА в поражение белого вещества головного мозга с использованием DTI.

В нашем исследовании при проведении MPT для структурной визуализации головного мозга (T1-, T2-, T2 FLAIR-импульсные последовательности) у всех испытуемых было выявлено характерное для БА поражение головного мозга [4, 6, 25, 26]. При этом не обнаружено значимых различий по нейропсихологическим показателям между группами больных с изолированной БА и с сочетанной МА. Это может быть связано с относительно легкой выраженностью поражения головного мозга у лиц с МА (по данным MPT) [31, 32].

При оценке динамики показателей DTI у пациентов с сочетанным поражением (БА+МА) паренхимы головного мозга отмечались снижение FA, AxD и

повышение MD, RxD в ряде областей, располагающихся преимущественно в глубоких отделах гемисфер головного мозга (центральной таламической лучистости, верхнем и нижнем продольном пучке, а также колоне мозолистого тела), по сравнению с лицами с изолированным течением БА. Локализация выявленных областей, по-видимому, обусловлена особенностями кровоснабжения глубоких отделов гемисфер головного мозга, которое осуществляется концевыми отделами мелких перфорирующих артерий в глубоких отделах белого вещества и характеризуется недостаточностью коллатерального кровотока при их поражении.

Представленные результаты отчасти соответствуют данным J.-L. Fu et al. [30], выявившим снижение FA и повышение MD в нижних фронтоокипитальных и верхних продольных пучках, а также в мозолистом теле (колоне и валике) у лиц с БА и ЦМ, по сравнению с больными с изолированной БА.

Снижение значений FA в рассматриваемых областях свидетельствует о нарушении целостности аксонов и окружающей их миелиновой оболочки, а повышение MD и RxD – о преимущественной вовлеченности в патологический процесс последней. Обращает на себя внимание устойчивое снижение значений AxD во всех исследованных областях головного мозга (исключая колено мозолистого тела). Уменьшение значений AxD и повышение RxD были предложены как специфические маркеры острого поражения аксонов и демиелинизации в исследованиях на основе животных моделей [33, 34], однако схожая интерпретация данных при обследовании головного мозга у людей была поставлена под сомнение. Большинство исследователей выявляют увеличение значений AxD при воздействии различных патологических процессов на голов-

ной мозг [35–37]. Представленные данные свидетельствуют о том, что оценка аксиального коэффициента диффузии должна проводиться с осторожностью и требует дальнейшего изучения.

Положительной стороной проведенного исследования является комплексное изучение показателей диффузионного тензора (FA, MD, AxD, RxD), помогающее с большей точностью судить о характере микроструктурного повреждения головного мозга при воздействии нейродегенеративного и сосудистого процессов на вещество головного мозга.

К ограничениям исследования следует отнести относительно небольшую выборку пациентов. Кроме того, использованная методика оценки показателей DTI (ROI-based analysis) позволяет проводить их оценку лишь в заранее выбранных областях головного мозга и характеризуется низкой воспроизводимостью полученных результатов в динамике, что обусловило поперечный характер проведенного исследования.

Заключение

У лиц с сочетанным сосудистым и нейродегенеративным процессами по сравнению с больными с изолированным нейродегенеративным поражением головного мозга было выявлено статистически значимое уменьшение значений FA и AxD и повышение MD и RxD в длинных ассоциативных и проекционных проводящих путях, располагающихся преимущественно в глубоких отделах гемисфер головного мозга. DTI является удобным и информативным инструментом, обладающим высокой чувствительностью в выявлении нарушения микроструктурной целостности ткани головного мозга у лиц из рассматриваемых групп. Однако интерпретация различных значений DTI (в частности, AxD) требует дальнейшего уточнения с включением большего числа пациентов и разра-

боткой стандартизированной методики для постпроцессорной обработки данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект 17-11-01288).

Литература [References]

1. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции. Руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2011. [Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., Koberskaya N.N., Mkhitarian E.A. Dementia. Guide for doctors. 3rd ed. Moscow: MEDPress-Inform; 2011 (in Russ.).]
2. Jellinger K.A. Prevalence and impact of cerebrovascular lesions in Alzheimer and Lewy body diseases. *Neurodegener. Dis.* 2010; 7: 112–5. DOI: 10.1159/000285518
3. Toledo J.B., Arnold S.E., Raible K., Brettschneider J., Xie S.X., Grossman M. et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain.* 2013; 136: 2697–706. DOI: 10.1093/brain/awt188
4. Risacher S.L., Shen L., West J.D., Kim S., McDonald B.C., Beckett L.A. et al. Longitudinal MRI atrophy biomarkers: relationship to conversion in the ADNI cohort. *Neurobiol. Aging.* 2010; 31 (8): 1401–18. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.029
5. Desikan R.S., Cabral H.J., Fischl B., Guttman C.R., Blacker D., Hyman B.T. et al. Temporoparietal MR imaging measures of atrophy in subjects with mild cognitive impairment that predict subsequent diagnosis of Alzheimer disease. *Am. J. Neuroradiol.* 2009; 30 (3): 532–8. DOI: 10.3174/ajnr.A1397
6. Sabuncu M.R., Desikan R.S., Sepulcre J., Yeo B.T., Liu H., Schmansky N.J. et al. The dynamics of cortical and hippocampal atrophy in Alzheimer disease. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Arch. Neurol.* 2011; 68 (8): 1040–8. DOI: 10.1001/archneurol.2011.167
7. Braak H., Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol. Aging.* 1995; 16 (3): 271–8; discussion 278–84. DOI: 10.1001/archneurol.2011.167
8. Brun A., Englund E. A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: a pathoanatomical study. *Ann. Neurol.* 1986; 19: 253–62. DOI: 10.1002/ana.410190306
9. Canu E., Agosta F., Spinelli E.G., Magnani G., Marcone A., Scola E. et al. White matter microstructural damage in Alzheimer's disease at different ages of onset. *Neurobiol. Aging.* 2013; 34: 2331–40. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.03.026
10. Weiner M.W., Veitch D.P., Aisen P.S., Beckett L.A., Cairns N.J., Green R.C. et al. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception. Review article. *Alzheimer's & Dementia.* 2012; 8: 1–68. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.11.001
11. Bozzali M., Falini A., Franceschi M., Cercignani M., Zuffi M., Scotti G. et al. White matter damage in Alzheimer's disease assessed in vivo using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2002; 72 (6): 742–6. DOI: 10.1136/jnnp.72.6.742
12. Mielke M.M., Kozauer N.A., Chan K.C., George M., Toroney J., Zerrate M. et al. Regionally-specific diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage.* 2009; 46 (1): 47–55. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.01.054
13. Alves G.S., Sudo F.K., de Oliveira Alves C.E., Ericeira-Valente L., Madeira Moreira D., Engelhardt E. et al. Diffusion tensor imaging studies in vascular disease: a review of the literature. *Dement. Neuropsychol.* 2012; 6 (3): 158–63. DOI: 10.1590/S1980-57642012DN06030008
14. Grinberg L.T., Thal D.R. Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathol.* 2010; 119: 277–90. DOI: 10.1007/s00401-010-0652-7
15. Radue E.W., Weigel M., Wiest R., Urbach H. Introduction to magnetic resonance imaging for neurologists. *Neuroimaging.* 2016; 22 (5): 1379–98. DOI: 10.1212/CON.0000000000000391

16. Jellison B.J., Field A.S., Medow J., Lazar M., Shariat M.S., Andrew L.A. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *Am. J. Neuroradiol.* 2004; 25 (3): 356–69.
17. Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Захарова Н.Е., Долгушин М.Б., Подпригора А.Е., Корниенко В.Н. Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография и трактография. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2008; 2 (1): 36–40. [Pronin I.N., Fadeeva L.M., Zakharova N.E., Dolgushin M.B., Podoprigora A.E., Kornienko V.N. Diffusion-tensor magnetic-resonance imaging and tractography. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii (Annals of Clinical and Experimental Neurology).* 2008; 2 (1): 36–40 (in Russ.).]
18. Китаев С.В., Попова Т.А. Принципы визуализации диффузионного тензора и его применение в неврологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2012; 6 (1): 48–54. [Kitaev S.V., Popova T.A. Principles of diffusion tensor visualization and its application in neurology. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii (Annals of Clinical and Experimental Neurology).* 2012; 6 (1): 48–54 (in Russ.).]
19. Nir T.M., Jahanshad N., Villalon-Reina J.E., Toga A.W., Jack C.R., Weiner M.W. et al. Effectiveness of regional DTI measures in distinguishing Alzheimer's disease, MCI, and normal aging. *Neuroimage Clin.* 2013; 3: 180–95. DOI: 10.1016/j.nicl.2013.07.006
20. Soares J.M., Marques P., Alves V., Sousa N. A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Front Neurosci.* 2013; 7: 31. DOI: 10.3389/fnins.2013.00031
21. Alexander A.L., Hasan K., Kindlmann G., Parker D.L., Tsuruda J.S. A geometric comparison of diffusion anisotropy measures. *Magn. Reson. Med.* 2000; 44: 283–91.
22. Snook L., Plewes C., Beaulieu C. Voxel based versus region of interest analysis in diffusion tensor imaging of neurodevelopment. *Neuroimage.* 2007; 34 (1): 243–52. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.07.021
23. Srivastava S., Bhatia M.S., Bhargava S.K., Kumari R., Chandra S. A diffusion tensor imaging study using a voxel-based analysis, region-of-interest method to analyze white matter abnormalities in first-episode, treatment-naïve major depressive disorder. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2016; 28 (2): 131–7. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.15050120
24. Oishi K., Faria A.V., van Zijl P. C. M., Mori S. MRI atlas of human white matter. 2nd ed. Baltimore: Academic Press; 2010.
25. Frisoni G.B., Pievani M., Testa C., Sabatoli F., Bresciani L., Bonetti M. et al. The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer's disease. *Brain.* 2007; 3 (130): 720–30. DOI: 10.1093/brain/awl377
26. Moller C., Vrenken H., Jiskoot L., Versteeg A., Barkhof F., Scheltens P. et al. Different patterns of gray matter atrophy in early- and late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2013; 8: 2014–22. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.013
27. Mungas D., Jagust W.J., Reed B.R., Kramer J.H., Weiner M.W., Schuff N. et al. MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease. *Neurology.* 2001; 57: 2229–35.
28. Deramecourt V., Slade J.Y., Oakley A.E., Perry R.H., Ince P.G., Maurage C.A. et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology.* 2012; 78 (14): 1043–50. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824e8e7f
29. Kim Y.J., Kwon H.K., Lee J.M., Kim Y.J., Kim H.J., Jung N.Y. et al. White matter microstructural changes in pure Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *Eur. J. Neurol.* 2015; 22 (4): 709–16. DOI: 10.1111/ene.12645
30. Fu J.-L., Zhang T., Chang Ch., Zhang Y.-Z., Li W.-B. The value of diffusion tensor imaging in the differential diagnosis of subcortical ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease in patients with only mild white matter alterations on T2-weighted images. *Acta Radiologica.* 2012; 53: 312–7. DOI: 10.1258/ar.2011.110272
31. DeCarli C., Mungas D., Harvey D., Reed B., Weiner M., Chui H. et al. Memory impairment, but not cerebrovascular disease, predicts progression of MCI to dementia. *Neurology.* 2004; 63 (2): 220–7.
32. Smith E.E., Egorova S., Blacker D., Killiany R.J., Muzikansky A., Dickerson B.C. et al. Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities and brain volume in the prediction of mild cognitive impairment and dementia cognitive impairment and dementia. *Arch. Neurol.* 2008; 65 (1): 94–100. DOI: 10.1001/archneurol.2007.23
33. Song S.K., Sun S.W., Ju W.K., Lin S.J., Cross A.H., Neufeld A.H. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage.* 2003; 20: 1714–22.
34. Sun S.W., Liang H.F., Trinkaus K., Cross A.H., Armstrong R.C., Song S.K. Noninvasive detection of cuprizone induced axonal damage and demyelination in the mouse corpus callosum. *Magn. Reson. Med.* 2006; 55: 302–8. DOI: 10.1002/mrm.20774
35. Kraus M.F., Susmaras T., Caughlin B.P., Walker C.J., Sweeney J.A., Little D.M. White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain.* 2007; 130: 2508–19. DOI: 10.1093/brain/awm216
36. Counsell S.J., Shen Y., Boardman J.P., Larkman D.J., Kapellou O., Ward P. et al. Axial and radial diffusivity in preterm infants who have diffuse white matter changes on magnetic resonance imaging at term-equivalent age. *Pediatrics.* 2006; 117: 376–86. DOI: 10.1542/peds.2005-0820
37. Vernooij M.W., de Groot M., van der Lugt A., Ikram M.A., Krestin G.P., Hofman A. et al. White matter atrophy and lesion formation explain the loss of structural integrity of white matter in aging. *NeuroImage.* 2008; 43 (3): 470–7. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.07.052