



Оценка глимфатической системы методом DTI-ALPS при возраст-зависимых нейродегенеративных заболеваниях

А.А. Лясковик, Р.Н. Коновалов, Ю.А. Шпилюкова, К.В. Невзорова, А.Н. Москаленко, Е.Ю. Федотова, М.В. Кротенкова

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Дисфункция глимфатической системы мозга считается одним из патогенетических факторов некоторых возраст-зависимых нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера (БА), деменция с тельцами Леви (ДТЛ), болезнь Паркинсона (БП) и нормотензивная гидроцефалия (НТГ). Инновационный метод расчёта индекса DTI-ALPS (диффузионно-тензорные изображения с оценкой периваскулярных пространств) позволяет неинвазивно оценивать состояние глимфатической системы посредством магнитно-резонансной томографии.

Цель исследования – сравнить результаты показателя DTI-ALPS у пациентов с БА, ДТЛ, БП и НТГ, а также оценить возможность его использования в качестве биомаркера состояния глимфатической системы при этих нозологиях.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 116 человек: 32 пациента с БА, 15 пациентов с ДТЛ, 31 пациент с БП, 11 пациентов с НТГ и 27 здоровых добровольцев. Пациентам основных групп проводили когнитивное тестирование с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций. Всем испытуемым была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга в режиме диффузионно-тензорной томографии с последующим вычислением индекса DTI-ALPS.

Результаты. Значения индекса DTI-ALPS значимо различались между группами ($p < 0,001$). Пациенты с БА, ДТЛ и НТГ имели значимо более низкий индекс DTI-ALPS с обеих сторон по сравнению с группой БП и здоровыми добровольцами ($p < 0,01$). Анализ всей выборки выявил прямую корреляцию между баллом по Монреальской шкале оценки когнитивных функций и значениями DTI-ALPS ($p < 0,05$).

Заключение. Сравнение значений индекса DTI-ALPS среди такого широкого спектра возраст-зависимых нейродегенеративных заболеваний было проведено впервые. Учитывая, что полученные значения DTI-ALPS сопоставимы с ранее опубликованными данными, мы полагаем, что предложенный метод может быть использован в качестве косвенного маркера состояния глимфатической системы.

Ключевые слова: глимфатическая система; диффузионно-тензорные изображения; магнитно-резонансная томография; нейродегенеративные заболевания; когнитивные нарушения; болезнь Альцгеймера; деменция с тельцами Леви; болезнь Паркинсона; нормотензивная гидроцефалия

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 1-2/22 от 19.01.2022).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Научный центр неврологии.
E-mail: lyaskovik@neurology.ru. Лясковик А.А.

Для цитирования: Лясковик А.А., Коновалов Р.Н., Шпилюкова Ю.А., Невзорова К.В., Москаленко А.Н., Федотова Е.Ю., Кротенкова М.В. Оценка глимфатической системы методом DTI-ALPS при возраст-зависимых нейродегенеративных заболеваниях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(3):42–49.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1127>

Поступила 26.04.2024 / Принята в печать 21.06.2024 / Опубликовано 30.09.2024

Glymphatic System Assessment Using DTI-ALPS in Age-Dependent Neurodegenerative Diseases

Alina A. Lyaskovik, Rodion N. Kononov, Yulia A. Shpilyukova, Kseniya V. Nevzorova,
Anna N. Moskalenko, Ekaterina Yu. Fedotova, Marina V. Krotenkova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Dysfunction of the glymphatic system of the brain is considered a pathogenetic factor in some age-dependent neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease (AD), dementia with Lewy bodies (DLB), Parkinson's disease (PD), and normal pressure hydrocephalus (NPH). The innovative method for calculating DTI-ALPS (Diffusion Tensor Image Analysis ALong the Perivascular Space) allows non-invasive assessment of the glymphatic system status using magnetic resonance imaging (MRI).

The **aim** of the study is to compare DTI-ALPS in patients with AD, DLB, PD, and NPH and to evaluate its potential use as a biomarker of the glymphatic system status in these diseases.

Materials and methods. The study included 116 subjects: 32 patients with AD, 15 patients with DLB, 31 patients with PD, 11 patients with NPH, and 27 healthy volunteers. Cognitive testing was performed for patients in the main groups using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score. All subjects underwent diffusion tensor imaging (DTI) of the brain. DTI-ALPS was then calculated.

Results. DTI-ALPS index significantly differed across groups ($p < 0.001$). Patients with AD, DLB, and NPH had a significantly lower DTI-ALPS index on both sides compared to the PD group and healthy volunteers ($p < 0.01$). Analysis of the entire sample showed a direct correlation between MoCA score and DTI-ALPS index ($p < 0.05$).

Conclusion. This is the first comparison of DTI-ALPS across such a broad range of age-dependent neurodegenerative diseases. Since our DTI-ALPS results were comparable to previously reported data, we believe that this parameter can be used as an indirect marker of the glymphatic system status.

Key words: glymphatic system; diffusion tensor imaging; magnetic resonance imaging; neurodegenerative diseases; cognitive impairment; Alzheimer's disease; Lewy body dementia; Parkinson's disease; normal pressure hydrocephalus

Ethics approval. All patients provided their voluntary informed consent to participate in the study. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (protocol No. 1-2/22, dated January 19, 2022).

Source of funding. The study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, 125367, Russia. Research Center of Neurology.
E-mail: lyaskovik@neurology.ru. Lyaskovik A.A.

For citation: Lyaskovik A.A., Kononov R.N., Shpilyukova Yu.A., Nevzorova K.V., Moskalenko A.N., Fedotova E.Yu., Krotenkova M.V. Assessment of the glymphatic system using DTI-ALPS in age-dependent neurodegenerative diseases. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(3):42–49.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1127>

Received 26.04.2024 / Accepted 21.06.2024 / Published 30.09.2024

Введение

Учитывая увеличение продолжительности жизни, изучение механизмов развития возраст-зависимых нейродегенеративных заболеваний является крайне актуальной задачей [1, 2]. Один из таких механизмов и метод его неинвазивной интегральной оценки мы рассмотрим в данной работе.

В 2012 г. группой учёных из Рочестерского университета в ходе экспериментов была описана новая система элиминирования токсических агентов из вещества мозга, которая получила название «глимфатическая система» или система пери-/параваккулярного транспорта. Дан-

ная система представлена перфорирующими артериями, разделяющимися на более мелкие артериолы, которые с помощью артериальной пульсации обеспечивают движение ликвороподобной межклеточной жидкости между окружающими их клетками глии – астроцитами, попутно вымывая продукты метаболизма, которые затем абсорбируются в мелких венулах, образующих крупные вены мозга [3]. Своим названием глимфатическая система обязана лимфатической системе организма ввиду схожести паттерна их действия.

Механизмы глимфатической системы мозга ещё находятся в процессе изучения, однако уже выделено несколько важных функций, которые она выполняет: элиминация метаболитов и токсичных агентов, регуляция внутриче-

репного давления, поддержание баланса внутри- и внеклеточной жидкости, общего гомеостаза, обеспечение иммунного ответа [4]. Предполагается, что в патогенезе болезни Альцгеймера (БА), деменции с тельцами Леви (ДТЛ), болезни Паркинсона (БП) и нормотензивной гидроцефалии (НТГ) дисфункция глимфатической системы играет не последнюю роль [5].

К нарушению функции глимфатической системы могут приводить изменения эндотелия, деполяризация каналов аквапорина-4, гиперлипидемия, нарушения сна, а также сами депозиты бета-амилоида и других патологических белков, накапливающихся при возраст-зависимых нейродегенеративных заболеваниях, при этом патологические белковые депозиты могут быть как причиной, так и следствием дисфункции глимфатической системы [6–10]. Некоторые авторы указывают на то, что уменьшение пульсационной способности сосудов и снижение сердечной деятельности могут рассматриваться в качестве дополнительных факторов угнетения работы глимфатической системы [11, 12].

В 2017 г. группа японских учёных под руководством Т. Таока предложила инновационный способ оценки состояния глимфатической системы – диффузионно-тензорные изображения (ДТИ) с оценкой периваскулярных пространств (diffusion tensor image analysis along the perivascular space – DTI-ALPS) [13]. Суть метода заключается в регистрации движения молекул воды в направлении периваскулярных пространств с помощью ДТИ: на уровне тел боковых желудочков медулярные вены расположены перпендикулярно по отношению к латеральной стенке боковых желудочков, периваскулярные пространства расположены в той же плоскости в направлении справа налево. В данной зоне проекционные волокна проходят в краниокаудальном направлении, а верхний продольный пучок, представляющий собой ассоциативные волокна, проходит в переднезаднем направлении. Следовательно, в этой области периваскулярные пространства расположены перпендикулярно проекционным волокнам и верхнему продольному пучку (рис. 1). Такая структура позволяет проводить практически независимый анализ коэффициента диффузии в направлении периваскулярных пространств, поскольку основные тракты не идут параллельно их направлению. В исследовании Т. Таока и соавт. выявлено значимое снижение значений DTI-ALPS в зоне интереса у пациентов с когнитивными нарушениями, а также установлена положительная корреляция между данным показателем и степенью выраженности когнитивных нарушений [13]. Индекс DTI-ALPS представляет собой соотношение между усреднённой суммой значений тензора в направлениях D_{xx} , D_{yy} и D_{zz} в области проекционных (proj) и ассоциативных (assoc) волокон и рассчитывается по формуле:

$$DTI-ALPS = \frac{\text{mean}(D_{xx} - \text{proj}, D_{xx} - \text{assoc})}{\text{mean}(D_{yy} - \text{proj}, D_{zz} - \text{assoc})}$$

Целью нашей работы было сравнить пациентов с БА, ДТЛ, БП и НТГ по косвенному показателю функционирования глимфатической системы – индексу DTI-ALPS, а также оценить возможность его использования в качестве биомаркера этих нозологий.

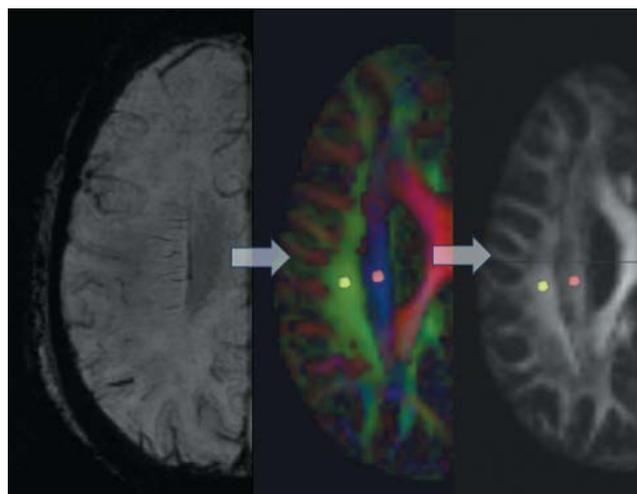


Рис. 1. Вычисление индекса DTI-ALPS.

Выделенная жёлтым цветом зона интереса (ROI – region of interest) соответствует ассоциативным волокнам, представленным верхним продольным пучком. Выделенная красным цветом зона интереса соответствует проекционным волокнам, представленным пирамидным трактом (адаптировано из работы Т. Таока и соавт. [13]).

Fig. 1. Calculation of DTI-ALPS.

The region of interest (ROI) highlighted in yellow corresponds to the association fibers represented by the superior longitudinal fasciculus. The ROI highlighted in red corresponds to the projection fibers represented by the pyramidal tract (adapted from T. Taoka et al. [13]).

Материалы и методы

Участники и клиническая оценка

В исследовании, проведённом на базе Научного центра неврологии, приняли участие 116 пациентов 5-го неврологического отделения с молекулярно-генетической лабораторией (табл. 1). У 32 пациентов на основании критериев Национального института по проблемам старения и Ассоциации болезни Альцгеймера [14] был установлен диагноз БА на стадии умеренных когнитивных нарушений ($n = 21$) и деменции ($n = 11$); медиана возраста – 71,5 [63,5; 75,5] года, медиана по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA [15]) – 17,0 [10,3; 20,8] баллов. У 15 пациентов диагноз ДТЛ на стадии умеренных когнитивных нарушений ($n = 11$) и деменции ($n = 4$) установлен на основании критериев I.G. McKeith и соавт. [16]; медиана возраста – 71,0 [66,0; 78,0] лет, медиана по шкале MoCA – 19,0 [17,3; 23,3] баллов. В качестве группы

Таблица. 1 Демографические характеристики исследованных групп

Table 1. Demographic characteristics of the study groups

Показатель Parameter		Норма Normal (n = 27)	БА AD (n = 32)	ДТЛ DLB (n = 15)	БП PD (n = 31)	НТГ NPH (n = 11)
Пол Gender	мужской male, n (%)	5 (18,5%)	5 (15,6%)	9 (60,0%)	5 (16,1%)	8 (72,7%)
	женский female, n (%)	22 (81,5%)	27 (84,4%)	6 (40,0%)	26 (83,9%)	3 (27,3%)
Возраст Age	Me [Q ₁ ; Q ₃]	63,0 [57,0; 67,0]	71,5 [63,5; 75,5]	71,0 [66,0; 78,0]	65,0 [59,0; 70,0]	68,0 [64,0; 75,0]

сравнения обследован 31 пациент с установленным диагнозом БП, стадии 2 (n = 5) и 3 (n = 26) по шкале Hoehn–Yahr [17], без когнитивных нарушений, диагноз установлен по клиническим критериям Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений [18]; медиана возраста – 65,0 [59,0; 70,0] лет, медиана по шкале MoCA – 27,0 [26,0; 28,0] баллов. Кроме того, в исследование было включено 11 пациентов с установленным диагнозом НТГ согласно критериям N. Relkin и соавт. [19]; медиана возраста – 68,0 [64,0; 75,0] лет, медиана по шкале MoCA – 19,5 [17,8; 21,8] балла. В группу контроля вошли 27 человек без когнитивных нарушений (≥ 28 баллов по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental state examination) [20]; медиана возраста – 63,0 [57,0; 67,0] года.

МРТ-сканирование

МРТ-исследования были выполнены в отделе лучевой диагностики ФГБНУ НЦН на магнитно-резонансном томографе «Siemens MAGNETOM Prisma 3T» («Siemens Healthineers»). Кроме стандартных изображений в режимах T1, T2, T2 FLAIR, SWI, сканирование включало в себя 2D EPI (эхо-планарные изображения) диффузионно-тензорную последовательность со следующими параметрами: TR = 5600 мс, TE = 82 мс, значения b-фактора составляли 0, 1000 и 2500 с/мм², 64 диффузионных направления как по оси AP (спереди назад), так и по оси PA (сзади наперед). Толщина среза составила 2 мм.

Постобработка изображений

Постобработка ДТИ-изображений была проведена в программном обеспечении «DSI Studio» ("Chen" release)¹. Артефакты магнитной восприимчивости были элиминированы с учётом данных b = 0 с помощью TOPUP-коррекции². EDDY-коррекция была выполнена с использованием алгоритма «FSL EDDY». Соответствие данных ДТИ-изображений было скорректировано согласно атласу «Population-average atlas» [21].

Далее нами были выделены зоны интереса, соответствующие проекционным и ассоциативным волокнам на уровне задних отделов тел боковых желудочков с дальнейшим извлечением значений тензора в направлениях Dxx, Dyy и Dzz. Полученные значения были занесены в таблицу для расчёта индекса DTI-ALPS слева и справа и дальнейшей статистической обработки.

¹ DSI-studio.labsolver.org [Internet]. DSI Studio "Chen" release. URL: <http://dsi-studio.labsolver.org> (дата обращения: 15.03.2024).

² Github.com [Internet]. The Tiny FSL package.

URL: <http://github.com/frankyeh/TinyFSL> (дата обращения: 08.03.2024).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с применением программного пакета «SPSS Statistics v. 26.0» («IBM»). Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев.

Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$. С учётом объёма выборки (n = 116) использовали параметрические и непараметрические методы сравнительной статистики.

Для оценки связи между количественными переменными использовали коэффициент корреляции Пирсона. Тесноту значимых связей определяли с помощью шкалы Чеддока. При всех апостериорных попарных сравнениях для поправки на множественные сравнения применяли метод Бонферрони. Дополнительно с помощью общей линейной модели оценивали связь между группой диагноза и значениями индекса DTI-ALPS с поправкой на пол и возраст.

Результаты

Отмечались значимые различия между группами по значениям DTI-ALPS как справа, так и слева (рис. 2); после введения поправки на пол и возраст эти различия оставались значимыми ($p \text{ adj} < 0,001$).

Апостериорный анализ показал, что пациенты с БА, ДТЛ и НТГ имели значимо более низкий индекс DTI-ALPS с обеих сторон по сравнению со здоровыми добровольцами (табл. 2). Отличия БП от нормы оказались статистически не значимыми.

Пациенты с ДТЛ и НТГ имели значимо более низкий индекс DTI-ALPS с обеих сторон по сравнению с пациентами с БП. Пациенты с БА тоже имели значимо более низкие значения DTI-ALPS слева по сравнению с пациентами с БП; справа различия оказались статистически не значимыми. Кроме того, пациенты с БА имели значимо более высокий индекс DTI-ALPS справа по сравнению с пациентами с НТГ; слева различия оказались статистически не значимыми. Пациенты с ДТЛ и с НТГ статистически значимо не различались.

Анализ всей выборки выявил значимую прямую умеренную корреляцию между баллами по MoCA и значениями индекса DTI-ALPS слева ($r = 0,332$; $p = 0,002$) и значимую прямую слабую корреляцию справа ($r = 0,225$; $p = 0,035$), что отражено на рис. 3.

Таблица 2. Скорректированный уровень значимости для апостериорных попарных сравнений между исследованными группами

Table 2. Adjusted significance level for post hoc pairwise comparisons between study groups

Сравниваемая пара групп Pair of groups to compare	DTI-ALPS слева DTI-ALPS left	DTI-ALPS справа DTI-ALPS right
Контроль vs БА HC vs AD	$p_{adj} < 0,001$	$p_{adj} = 0,001$
Контроль vs ДТЛ HC vs DLB	$p_{adj} < 0,001$	$p_{adj} < 0,001$
Контроль vs БП HC vs PD	$p_{adj} = 1,000$	$p_{adj} = 0,102$
Контроль vs НТГ HC vs NPH	$p_{adj} < 0,001$	$p_{adj} < 0,001$
БА vs ДТЛ AD vs DLB	$p_{adj} = 1,000$	$p_{adj} = 0,064$
БА vs БП AD vs PD	$p_{adj} = 0,003$	$p_{adj} = 1,000$
БА vs НТГ AD vs NPH	$p_{adj} = 0,099$	$p_{adj} < 0,001$
ДТЛ vs БП DLB vs PD	$p_{adj} = 0,001$	$p_{adj} = 0,001$
ДТЛ vs НТГ DLB vs NPH	$p_{adj} = 1,000$	$p_{adj} = 0,758$
БП vs НТГ PD vs NPH	$p_{adj} < 0,001$	$p_{adj} < 0,001$

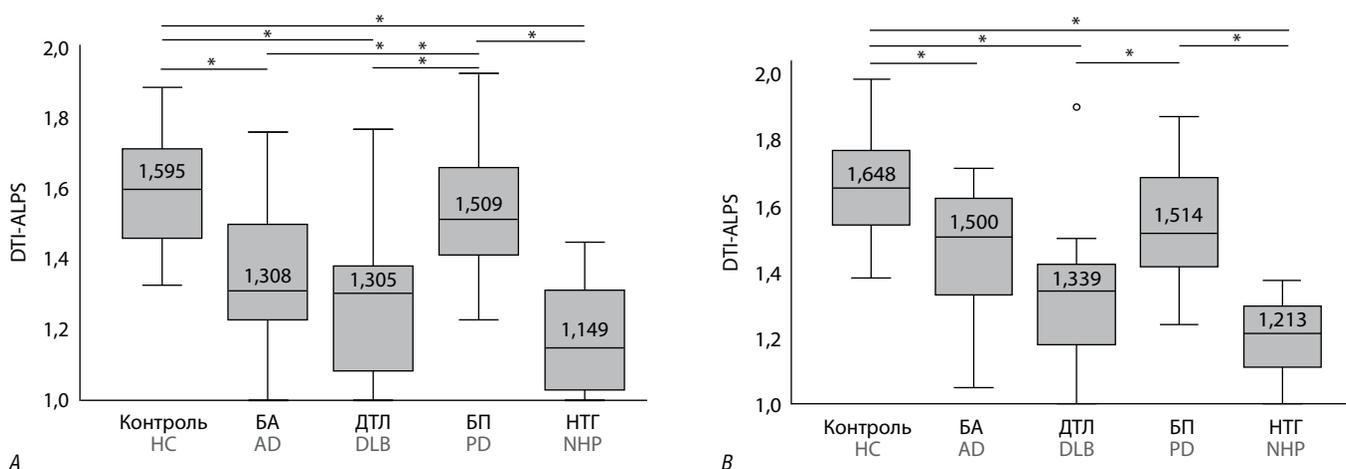


Рис. 2. Распределение значений индекса DTI-ALPS слева (A) и справа (B) среди групп. * $p_{adj} < 0,01$.
 Fig. 2. Distribution of DTI-ALPS index between groups on the left (A) and right (B) sides. * $p_{adj} < 0,01$.

Обсуждение

Учитывая, что оценка глимфатической системы посредством методики DTI-ALPS была разработана недавно, количество опубликованных по этой теме работ невелико. На российской популяции пациентов с нейродегенеративными заболеваниями оценка индекса DTI-ALPS проводится впервые.

В нашей работе получены более низкие показатели DTI-ALPS у пациентов с когнитивными нарушениями (в том числе с БА), а самые высокие – у группы контроля и пациентов с БП без когнитивных нарушений. Если оценивать снижение активности глимфатической системы как фактор, влияющий на когнитивный дефицит, можно обратиться к данным T. Liang и соавт. [22]. В данной работе исследовали значения индекса DTI-ALPS у пациентов с БА (18 – на стадии умеренных когнитивных расстройств, 38 – с деменцией), сосудистой деменцией ($n = 21$) и у здоровых добровольцев ($n = 28$). Как и в нашем исследовании, самыми высокими значения DTI-ALPS были

у здоровых участников. Результаты групп БА на стадиях умеренных когнитивных расстройств и сосудистой деменции были сопоставимы, однако оказались значимо ниже значений группы контроля.

Выявленная корреляция между значениями DTI-ALPS и тяжестью нарушения когнитивных функций, оценённой с помощью тестирования по шкале MoCA, согласуется с данными основополагающего исследования T. Taoka и соавт. [13] и описанного выше исследования T. Liang и соавт. [22]. В похожем исследовании X. Zhang и соавт. [26] также выявили значимую корреляцию между значениями индекса DTI-ALPS и баллами других когнитивных тестов: Бостонского теста называния [23]; Теста диапазона цифр [24]; Теста построения маршрута, часть A [25].

Полученные более явные различия индекса DTI-ALPS в левом полушарии большого мозга сопоставимы с результатами работы T. Shen и соавт., в которой исследовали значения данного индекса среди группы пациентов

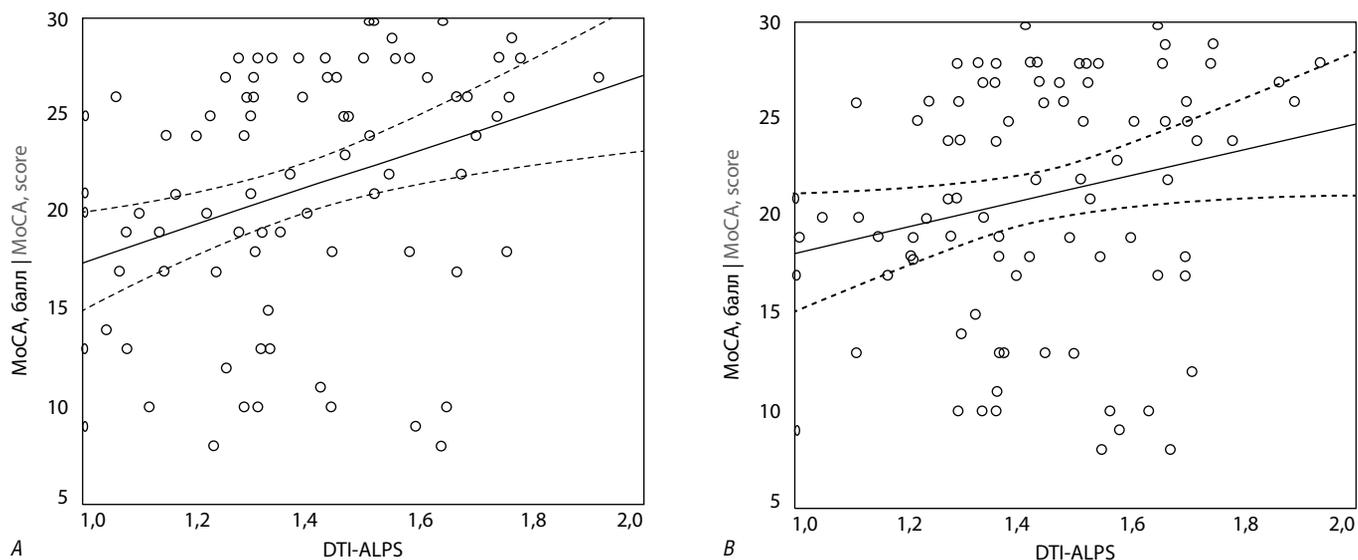


Рис. 3. Корреляция значений индекса DTI-ALPS слева (А) и справа (В) с баллами когнитивного тестирования по шкале МоСА.
Fig. 3. Correlation of the left (A) and right (B) DTI-ALPS index with MoCA score.

с БП на разных стадиях по шкале Hoehn–Yahr ($n = 76$) и группы контроля ($n = 48$) [27]. Авторы предполагают, что левое полушарие, являющееся доминантным у большего процента популяции, вовлекается в патологический процесс раньше, чем контралатеральное правое, поэтому на ранних стадиях БП (Hoehn–Yahr 2 и меньше) изменения индекса DTI-ALPS были выявлены только слева, а на более поздних стадиях (Hoehn–Yahr 3 и больше) – с обеих сторон. Возможно, данный механизм может быть применим не только в рамках БП, но и при других нейродегенеративных процессах. X. Zhang и соавт. [23] и Y.J. Baе и соавт. [28, 29] продемонстрировали более низкие результаты данного индекса в левом полушарии мозга, однако в исследовании Т. Таока и соавт. измерения проводили только слева [13], а Т. Liang и соавт. не сообщили, значения DTI-ALPS какого полушария были указаны [22].

Нами не выявлено статистически значимых различий по индексу DTI-ALPS между группой БП и контроля, что, вероятно, связано с тем, что в исследовании участвовали пациенты с БП на более ранних стадиях заболевания (Hoehn–Yahr 2–3) без когнитивного дефицита, или с малочисленностью выборки по сравнению с работой Т. Таока и соавт. [13]. Тем не менее в исследовании Y.J. Baе и соавт., в котором участниками также выступали 54 пациента с БП и 54 здоровых добровольца, авторы указывают на значимые различия индекса DTI-ALPS между данными группами ($p < 0,001$), а также на корреляцию моторных симптомов и результатов когнитивного тестирования со значениями DTI-ALPS [28]. Однако авторы не уточняют, был ли оценён индекс DTI-ALPS только в одном полушарии большого мозга или же было вычислено усреднённое значение, и также не упоминают, были ли у пациентов с БП когнитивные нарушения.

К сожалению, мы не обнаружили исследований, в которых индекс DTI-ALPS оценивался на выборке пациентов с ДТЛ, что делает невозможным проведение сравнительного анализа полученных данных.

Среди всех исследуемых групп наиболее низкие значения индекса DTI-ALPS были установлены в группе НТГ, что согласуется с данными других работ. Команда исследователей под руководством Y.J. Baе в другом своём исследовании оценивала значения индекса DTI-ALPS среди 16 пациентов с диагнозом НТГ с последующим их сравнением с результатами 16 человек из контрольной группы [29]. Значения DTI-ALPS в группе НТГ оказались крайне низкими, а различия со значениями группы контроля – выраженными ($p < 0,0001$). Изменения значений индекса DTI-ALPS при НТГ также исследовали С. Georgiopoulos и соавт. на 13 пациентах с НТГ и 27 здоровых добровольцах [30]. Учитывая значимость различий данного показателя, авторы предлагают DTI-ALPS в качестве маркера выраженности как радиологических, так и клинических проявлений данного патологического состояния.

Стоит отметить, что индекс DTI-ALPS является косвенной оценкой работы глимфатической системы. Для более точной и прямой оценки используются инвазивные методы с введением контрастного средства. В связи с этим в литературе рассматриваются ограничения трактовки результатов этого метода [31]. Ещё одним ограничением этой работы является небольшое количество пациентов в выборках с ДТЛ и с НТГ по сравнению с группами БА и БП, что, вероятно, связано с меньшей распространённостью этих нозологий. Кроме того, отсутствие значимых различий между группами БА, ДТЛ и НТГ, а также между группами БП и контроля не позволяет использовать данный показатель в качестве маркера дифференциальной диагностики этих нозологий.

Заключение

Нами проведена оценка изменений индекса DTI-ALPS при различных возраст-зависимых нейродегенеративных процессах, выявлена корреляция с клиническими проявлениями (результатами тестирования по шкале МоСА), оценены различия значений данного индекса среди исследуемых

групп. В отличие от других работ, в нашем исследовании сравнивались изменения довольно широкого спектра дегенеративных заболеваний нервной системы: сопоставление данных при БА, ДТЛ, БП и НТГ было проведено впервые. Учитывая, что полученные значения DTI-ALPS сопостави-

мы с ранее опубликованными, мы склонны полагать, что данный метод может быть использован в качестве косвенного маркера состояния глимфатической системы, однако его применение в дифференциальной диагностике отдельных нозологий пока остаётся спорным.

Список источников / References

- Erkkinen M.G., Kim M.O., Geschwind M.D. Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2018;10(4):a033118. DOI: 10.1101/cshperspect.a033118
- WHO. Global Status Report on the Public Health Response to Dementia. Geneva; 2021. 137 p.
- Iliff J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci. Transl. Med.* 2012;4(147):147ra111. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748
- Jessen N.A., Munk A.S., Lundgaard I. et al. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem. Res.* 2015;40(12):2583–2599. DOI: 10.1007/s11064-015-1581-6
- Buccellato F.R., D'Anca M., Serpente M. et al. The role of glymphatic system in Alzheimer's and Parkinson's disease pathogenesis. *Biomedicine.* 2022;10(9):2261. DOI: 10.3390/biomed10092261
- Peng S., Liu J., Liang C. et al. Aquaporin-4 in glymphatic system, and its implication for central nervous system disorders. *Neurobiol. Dis.* 2023;179:106035. DOI: 10.1016/j.nbd.2023.106035
- Reeves B.C., Karimy J.K., Kundishora A.J. et al. Glymphatic system impairment in Alzheimer's disease and idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Trends. Mol. Med.* 2020;26(3):285–295. DOI: 10.1016/j.molmed.2019.11.008
- Harrison I.F., Ismail O., Machhada A. et al. Impaired glymphatic function and clearance of tau in an Alzheimer's disease model. *Brain.* 2020;143(8):2576–2593. DOI: 10.1093/brain/awaa179
- Zhang Y., Zhang C., He X.Z. et al. Interaction between the glymphatic system and α -synuclein in Parkinson's disease. *Mol. Neurobiol.* 2023;60(4):2209–2222. DOI: 10.1007/s12035-023-03212-2
- Buongiorno M., Marzal C., Fernandez M. et al. Altered sleep and neurovascular dysfunction in alpha-synucleinopathies: the perfect storm for glymphatic failure. *Front. Aging Neurosci.* 2023;15:1251755. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1251755
- Rasmussen M.K., Mestre H., Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):1016–1024. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1
- Takizawa K., Matsumae M., Hayashi N. et al. The choroid plexus of the lateral ventricle as the origin of CSF pulsation is questionable. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* 2018;58(1):23–31. DOI: 10.2176/nmc.0a.2017-0117
- Taoka T., Masutani Y., Kawai H. et al. Evaluation of glymphatic system activity with the diffusion MR technique: diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) in Alzheimer's disease cases. *Jpn. J. Radiol.* 2017;35(4):172–178. DOI: 10.1007/s11604-017-0617-z
- McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):263–269. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005;53(4):695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- McKeith I.G., Boeve B.F., Dickson D.W. et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2017;89(1):88–100. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004058
- Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17(5):427–442. DOI: 10.1212/wnl.17.5.427
- Postuma R.B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2015;30(12):1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424
- Relkin N., Marmarou A., Klinge P. et al. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery.* 2005;57(3 Suppl):S4–S16. DOI: 10.1227/01.neu.0000168185.29659.c5
- Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975;12(3):189–198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Yeh F.C., Panesar S., Fernandes D. et al. Population-averaged atlas of the macroscale human structural connectome and its network topology. *Neuroimage.* 2018;178:57–68. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.05.027
- Liang T., Chang F., Huang Z. et al. Evaluation of glymphatic system activity by diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) in dementia patients. *Br. J. Radiol.* 2023;96(1146):20220315. DOI: 10.1259/bjr.20220315
- Williams B.W., Mack W., Henderson V.W. Boston naming test in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia.* 1989;27(8):1073–1079. DOI: 10.1016/0028-3932(89)90186-3
- Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale. San Antonio; 1997.
- Tombaugh T.N. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2004;19(2):203–214. DOI: 10.1016/S0887-6177(03)00039-8
- Zhang X., Wang Y., Jiao B. et al. Glymphatic system impairment in Alzheimer's disease: associations with perivascular space volume and cognitive function. *Eur. Radiol.* 2024;24(2):1314–1323. DOI: 10.1007/s00330-023-10122-3
- Shen T., Yue Y., Ba F. et al. Diffusion along perivascular spaces as marker for impairment of glymphatic system in Parkinson's disease. *NPI Parkinsons Dis.* 2022;8(1):174. DOI: 10.1038/s41531-022-00437-1
- Bae Y.J., Kim J.M., Choi B.S. et al. Glymphatic function assessment in Parkinson's disease using diffusion tensor image analysis along the perivascular space. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2023;114:105767. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2023.105767
- Bae Y.J., Choi B.S., Kim J.M. et al. Altered glymphatic system in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2021;82:56–60. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2020.11.009
- Georgiopoulos C., Tisell A., Holmgren R.T. et al. Noninvasive assessment of glymphatic dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus with diffusion tensor imaging. *J. Neurosurg.* 2023;140(3):612–620. DOI: 10.3171/2023.6.JNS23260
- Ringstad G. Glymphatic imaging: a critical look at the DTI-ALPS index. *Neuroradiology.* 2024;66(2):157–160. DOI: 10.1007/s00234-023-03270-2

Информация об авторах

Лясковик Алина Анатольевна – аспирант отдела лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8062-0784>

Коновалов Родион Николаевич – канд. мед. наук, с. н. с. отдела лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5539-245X>

Шпилюкова Юлия Александровна – канд. мед. наук, врач-невролог, н. с. 5-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7214-583X>

Невзорова Ксения Васильевна – аспирант 5-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0000-9148-0203>

Москаленко Анна Николаевна – аспирант 5-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3843-6435>

Федотова Екатерина Юрьевна – д-р мед. наук, в. н. с., зав. 5-м неврологическим отделением Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Кротенкова Марина Викторовна – д-р мед. наук, зав. отделом лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

Вклад авторов: *Лясковик А.А.* – проведение исследования, описание и регистрация результатов; *Коновалов Р.Н.* – проверка и актуализация исследования; *Шпилюкова Ю.А.* – проверка и актуализация исследования, консультация по клиническим аспектам; *Невзорова К.В., Москаленко А.Н.* – проведение исследования, сбор клинических данных; *Федотова Е.Ю., Кротенкова М.В.* – концептуализация и проверка исследования.

Information about the authors

Alina A. Liaskovik – postgraduate student, Radiology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8062-0784>

Rodion N. Kononov – Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Radiology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5539-245X>

Yulia A. Shpilyukova – Cand. Sci. (Med.), researcher, 5th Neurological department with DNA laboratory, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7214-583X>

Kseniya V. Nevzorova – postgraduate student, 5th Neurological department with DNA laboratory, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0000-9148-0203>

Anna N. Moskalenko – postgraduate student, 5th Neurological department with DNA laboratory, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3843-6435>

Ekaterina Yu. Fedotova – Dr. Sci. (Med.), leading researcher, Head, 5th Neurological department with DNA laboratory, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Marina V. Krotchenkova – Dr. Sci. (Med), Head, Radiology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

Author contribution: *Liaskovik A.A.* – conducting research, describing and recording results; *Kononov R.N.* – verification and actualization of the research; *Shpilyukova Yu.A.* – verification and actualization of the research, consultations on clinical issues; *Nevzorova K.V., Moskalenko A.N.* – conducting research, collection of clinical data; *Fedotova E.Yu., Krotchenkova M.V.* – conceptualization and verification of the research.