

# Оценка микроструктуры белого вещества головного мозга по данным диффузионной магнитно-резонансной томографии при церебральной микроангиопатии

Е.И. Кремнева<sup>1</sup>, И.И. Максимов<sup>2</sup>, Л.А. Добрынина<sup>1</sup>, М.В. Кротенкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

<sup>2</sup>Университет Осло, Осло, Норвегия

**Введение.** Для учета сложной микроструктуры вещества головного мозга в диффузионной МРТ активно используются подходы мультипространственного или биофизического моделирования — схематического упрощения структуры тканей с разделением ее на несколько пространств и расчетом показателей диффузии. Данный подход демонстрирует большую специфичность по сравнению с широко применяемой диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ) и ее метриками.

**Цель исследования** — сопоставление ДТ-МРТ и биофизических диффузионных моделей с оценкой возможного их применения для более детального исследования поражения белого вещества при церебральной микроангиопатии (ЦМА).

**Материал и методы.** Обследовано 96 пациентов (из них 65 женщин; средний возраст  $61,0 \pm 6,6$  года) с ЦМА и 23 здоровых добровольца, сопоставимых по возрасту и полу (из них 15 женщин; средний возраст  $58 \pm 6$  лет). Пациенты разделялись на 3 группы по степени тяжести поражения белого вещества по шкале Fazekas. Всем обследуемым проводилась МРТ головного мозга (3 Т) с диффузионной МРТ ( $b=0, 1000$  и  $2500$  с/мм<sup>2</sup>, 64 градиентных направления) с последующей обработкой данных и получением карт метрик ДТ-МРТ, а также модели целостности трактов белого вещества и модели с использованием техники сферического усреднения.

**Результаты.** При исследовании общего значения скелетона белого вещества головного мозга выявлены достоверные различия между группами обследуемых (кроме групп F0 и F1) для всех метрик ( $p \leq 0,05$ ): снижение анизотропии тканей и плотности аксонов в белом веществе, а также повышение внутри- и внеаксональных коэффициентов по мере прогрессирования поражения белого вещества. При анализе отдельных регионов белого вещества показатели радиальной диффузии отличались большим числом межгрупповых отличий в мозолистом теле (особенно в его корпусе и валике), чем показатели аксиальной диффузии.

**Заключение.** Биофизические модели позволяют оценивать поражение белого вещества у пациентов с ЦМА, используя структурные особенности тканей и косвенные показатели внутри- и внеклеточной диффузии. Для уточнения и повышения статистической значимости найденных результатов необходимо провести анализ диффузионных метрик с учетом клинических данных на большей выборке пациентов.

**Ключевые слова:** диффузионная магнитно-резонансная томография; белое вещество; биофизические модели; церебральная микроангиопатия.

**Источник финансирования.** Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований № 18-32-00852.

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

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. E-mail: kremneva@neurology.ru. Кремнева Е.И.

**Для цитирования:** Кремнева Е.И., Максимов И.И., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В. Оценка микроструктуры белого вещества головного мозга по данным диффузионной магнитно-резонансной томографии при церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(1): 33–43.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.4

Поступила 05.11.2019 / Принята в печать 16.12.2019

## The assessment of cerebral white matter microstructure in cerebral small vessel disease based on the diffusion-weighted magnetic resonance imaging

Elena I. Kremneva<sup>1</sup>, Ivan I. Maximov<sup>2</sup>, Larisa A. Dobrynina<sup>1</sup>, Marina V. Krotenkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>University of Oslo, Oslo, Norway

**Introduction.** Multidimensional or biophysical modelling approaches are actively used to examine the complex microstructure of brain matter in diffusion-weighted MRI, where tissue structures are schematically simplified and divided into separate regions to calculate the diffusion values. This approach demonstrates greater specificity when compared with the widely used diffusion tensor MRI (DT-MRI) and its metrics.

The aim of the study was to compare DT-MRI and the biophysical diffusion models, and to evaluate their possible use in a more precise studying of the affected white matter in cerebral small vessel disease (CSVD).

**Materials and methods.** We examined 96 patients (including 65 women; average age  $61.0 \pm 6.6$  years) with CSVD and 23 healthy volunteers, comparable in age and gender (including 15 women; mean age  $58 \pm 6$  years). The patients were divided into 3 groups according to the severity of white matter disease as measured using the Fazekas scale. All study subjects underwent a brain MRI (3 T) with diffusion-weighted MRI ( $b = 0, 1000$  and  $2500$  sec/mm<sup>2</sup>, 64 gradient directions) followed by the data processing; we obtained DT-MRI metric maps, as well as white matter tract integrity model and model using the spherical mean technique.

**Results.** Significant differences were found between the study groups (except groups F0 and F1) in all metrics when the overall value of the white matter skeleton was examined ( $p \leq 0.05$ ): there was a decrease in tissue anisotropy and axonal density in the white matter, as well as increased intra- and extra-axonal coefficients with more severe white matter disease. Analysis of individual white matter regions showed that the radial diffusion values had greater intergroup differences than the axial diffusion values in the corpus callosum (particularly, in the body and splenium).

**Conclusion.** Biophysical models allow us to evaluate white matter disease in patients with CSVD using structural tissue features and indirect measures of intra- and extracellular diffusion. To clarify and increase the statistical significance of the obtained results, it is necessary to analyse the diffusion metrics using data from a larger patient sample.

**Keywords:** diffusion-weighted MRI; white matter; biophysical models; cerebral small vessel disease.

**Acknowledgments.** The research was funded by the Russian foundation for basic research grant № 18-32-00852.

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

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: kremneva@neurology.ru. Kremneva E.I.

**For citation:** Kremneva E.I., Maximov I.I., Dobrynina L.A., Krotenkova M.V. [The assessment of cerebral white matter microstructure in cerebral small vessel disease based on the diffusion-weighted magnetic resonance imaging]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(1): 33–43. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.4

Received 05.11.2019 / Accepted 16.12.2019

## Введение

Разнообразие биофизических свойств живых тканей, лежащее в основе их визуализации при магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволило данному методу занять ведущее место в исследовании центральной нервной системы.

Молекулы воды в тканях организма человека непрерывно и хаотично движутся, меняя направление движения при столкновении друг с другом и с окружением, например, мембранами клеток, стенками аксонов или дендритов. В некоторых случаях движение жидкостей связано с активными процессами, например, в циркулирующей крови или при ликвородинамических процессах. Хаотическое неограниченное движение молекул носит название свободной (изотропной) диффузии и впервые было описано шотландским ботаником Р. Брауном в 1827 г. для движения пыльцы при разглядывании ее под микроскопом [1]. Измерение спада сигнала из-за хаотического движения молекул воды в тканях головного мозга является одним из часто используемых механизмов контрастирования. Однако применительно к тканям организма, в частности, к головному мозгу, диффузия молекулы воды внутри каждого из вокселей МРТ-изображений ограничена мембранами органелл и клеток [2]. Процесс случайного движения молекул воды описывается коэффициентом диффузии, отражающим среднее квадратичное расстояние, которое преодолевает молекула за 1 секунду (мм<sup>2</sup>/с). При МРТ измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) отражает среднее значение движения молекул по всему вокселю по трем взаимно перпендикулярным направлениям. При этом вследствие наличия биологических барьеров различ-

ной степени проницаемости МРТ-коэффициент диффузии обычно меньше, чем для чистой воды, и носит название apparent diffusion coefficient — видимый коэффициент диффузии [3] (в русскоязычных изданиях обычно указываемый как ИКД).

Рутинный клинический метод *диффузионно-взвешенной МРТ (ДВ-МРТ)* подразумевает, что все молекулы воды в вокселе ведут себя одинаково (самая простая модель диффузии), что описывается единственной метрикой — ИКД и широко применяется в клинической практике, например, для диагностики острого ишемического инсульта (цитотоксический и ионный отек с набуханием нервных клеток) или некоторых высокоцеллюлярных опухолей (лимфома), которые сопровождаются выраженным понижением ИКД вследствие резкого ограничения диффузии молекул воды [4].

### Сигнальные модели диффузии

Однако на деле молекулы воды в тканях имеют более сложные траектории движения, связанные, в первую очередь, со структурой тканей внутри- и внеклеточных пространств. В частности, в нервах, поперечно-полосатой мускулатуре, белом веществе (БВ) диффузия воды имеет выделенное направление — анизотропию. В этом случае измеряемая величина диффузии будет зависеть от ориентации структурных элементов ткани (мышечной клетки, аксона нейрона) и направления измерений, и один только ИКД не может корректно описать диффузию. Кроме того, направление кодирующего магнитного градиента будет определять, в каком из направлений будет происходить регистрация МР-сигнала.

В качестве решения данной проблемы было предложено описывать диффузию симметричным тензором второго порядка, т.е. симметричной матрицей, где собственный вектор, соответствующий наибольшему собственному значению, указывает на направление анизотропии. Таким образом, мы можем выявить наиболее вероятное направление диффузии, ориентацию проводящих путей. Данный подход носит название *диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ)*. Для сбора данных ДТ-МРТ необходимо измерение диффузии в 6 различных направлениях, не лежащих в одной плоскости. Последовательность сориентированных по главному собственному вектору тензоров позволяет оценивать проводящие пути головного мозга, что используется в МР-трактографии — методике обработки данных ДТ-МРТ [5]. Результаты непосредственно ДТ-МРТ обычно представлены в виде карт, отражающих четыре метрики, не зависящие от вращения системы координат:

- средняя диффузия (mean diffusivity, MD) — усреднение собственных значений тензора в вокселе, или след матрицы (аналогично ИКД при ДВ-МРТ);
- аксиальная диффузия (axial diffusivity, AD) — отражает величину диффузии вдоль главного собственного вектора, или главное собственное значение матрицы;
- радиальная диффузия (radial diffusivity, RD) — отражает среднее значение величины диффузии в плоскости, перпендикулярной направлению главного собственного вектора;
- фракционная анизотропия (fractional anisotropy, FA) — отражает разницу диффузии вдоль всех трех направлений и варьирует от 0 (диффузия во всех направлениях одинакова, т.е. изотропна) до 1 (диффузия вдоль только одной из осей); выражается через инвариантную комбинацию собственных значений диффузионного тензора [6].

ДТ-МРТ очень широко применяется в нейровизуализации патологических состояний головного мозга и их количественной оценке, в том числе в силу достаточной быстроты проведения, автоматического построения основных карт программным обеспечением большинства производителей МР-томографов и относительной простоты интерпретации данных [6]. В частности, величины AD и RD показали свою чувствительность к повреждению/дегенерации и степени демиелинизации аксонов соответственно [7]. Однако данная модель обладает рядом существенных недостатков, которые нужно иметь в виду при анализе полученных данных. ДТ-МРТ представляет некое усреднение параметров диффузии по всему объему вокселя и нечувствительна к особенностям структуры оцениваемой ткани. Это позволяет применять ДТ-МРТ для анализа любых тканей — как здоровых, так и пораженных, но измеряемые величины и их изменения не позволяют напрямую связать их с микроструктурой ткани. Кроме того, расчеты всех показателей ДТ-МРТ основаны на том, что движение молекул воды описывается Гауссовой функцией, т.е. нормальным распределением. Это не совсем верно для биологических тканей, включая головной мозг, где неоднородность структуры ткани и многочисленные мембранные клетки, миелиновые оболочки аксонов приводят к негауссовому распределению диффузии воды [8]. В основе расчетов ДТ-МРТ лежит модель «1 воксел — 1 пространство», т.е. сигнал от всех структур, входящих в воксель средним объемом  $8 \text{ мм}^3$  (при наиболее часто используемых размерах вокселя  $2 \times 2 \times 2 \text{ мм}^3$ ), усредняется. Это приводит к возможным ошибкам в интерпретации, например, в вокселях, близко расположенных к ликворосодержащим пространствам, когда суммирование сигнала от ликвора и нормального вещества мозга может приводить к искажению показателей FA и MD,

с последующим выводом о якобы имеющейся патологии ткани. Наличие отека в оцениваемой области также будет отображаться в виде снижения FA, повышения MD, хотя нейроны и их отростки могут быть структурно сохранены [9]. Метод хорошо работает в случае, когда весь объем вокселя занимает интактные, непораженные аксоны, но измеряемые показатели могут быть неправильно интерпретированы в областях перекрещивающихся волокон, когда при наличии двух или более здоровых проводящих путей различных направлений FA будет снижаться. Аналогичный эффект отмечается в случае, когда в область интереса попадают несколько патологических процессов (отек, ишемия, демиелинизация, дегенерация), что можно наблюдать при многих заболеваниях центральной нервной системы [10].

Для улучшения возможностей дифференцирования структуры тканей была разработана модель *диффузионно-куртозисной МРТ (ДК-МРТ)*, которая принимает в расчет наличие негауссового поведения диффузии [11]. Метрики ДК-МРТ рассчитываются исходя из безразмерного коэффициента K, который характеризует степень отклонения диффузионного пропагатора от гауссова (нормального) распределения. При значении  $K = 0$  диффузия молекул описывается нормальным распределением, а повышение коэффициента является маркером увеличения гетерогенности окружающей среды. Таким образом, чем выше значение куртозиса, тем больше движение молекул воды отличается от гауссова распределения, тем сложнее строение измеряемой структуры или плотность клеточных элементов.

Параметры ДК-МРТ, по аналогии с ДТ-МРТ, являются производными величинами симметричного тензора 4-го порядка и включают в себя:

- средний куртозис (mean kurtosis, МК) — среднее значение куртозиса по всем направлениям диффузии;
- аксиальный куртозис (axial kurtosis, АК) — куртозис аксиального (продольного) направления диффузионного тензора;
- радиальный куртозис (radial kurtosis, РК) — куртозис радиального (поперечного) направления.

Все эти параметры могут быть использованы для оценки целостности БВ, включая регионы со сложной архитектурой и перекрещивающимися волокнами [12]. Более того, было показано, что ДК-МРТ, в отличие от ДТ-МРТ, чувствительна к изменениям микроструктуры не только БВ, но и серого вещества, поскольку метод не требует высокой степени анизотропии [13]. Поэтому ДК-МРТ потенциально обладает большей чувствительностью к выявлению патологических процессов в центральной нервной системе по сравнению с ДТ-МРТ, однако интерпретация данных, полученных с помощью куртозиса, в настоящее время довольно затруднительна из-за низкой специфичности метода [14]. Хорошие результаты ДК-МРТ показала в основном для оценки гетерогенности структуры опухолей головного мозга и определения степени их злокачественности [15, 16]. Еще одним ограничением ДК-МРТ для рутинного использования является более продолжительный, по сравнению с ДТ-МРТ, протокол из-за того, что необходимо использовать как минимум 2 ненулевых диффузионных взвешивания, известных как b-фактор (параметр сканирования, который отражает амплитуду и время воздействия кодирующих градиентов томографа для получения диффузионных изображений) со сбором как минимум 21 направления диффузии для каждого ненулевого b-фактора. Обычно берутся значения  $b = 1000 \text{ с/мм}^2$  и между 2000–3000  $\text{с/мм}^2$  [17].

### Биофизические модели диффузии

Описанные выше подходы (так называемые сигнальные модели) не учитывают тканевую гетерогенность вокселя. Структура БВ неоднородна и включает в себя не только аксоны разного диаметра и различной степени миелинизации, но и, например, клетки глии, сосуды и пр. [18]. Для учета такой сложной микроструктуры в диффузионной МРТ активно используются подходы многокомпонентного, или биофизического моделирования — схематического упрощения существующей структуры ткани с разделением ее на несколько пространств, или компартментов — например, внутри- и внеаксонального [19]. Это позволяет опосредованно вычислить характеристики каждого из тканевых компонентов [17]. При этом структурные элементы — нейроны, клетки глии, аксоны — в моделях могут быть упрощенно представлены как цилиндры, эллипсы, шары с наличием внеклеточного пространства и разной степенью ограничения диффузии (рис. 1). Так, в самой первой подобной модели БВ [20], основанной на исследовании зрительного нерва быка, аксоны были представлены в форме вытянутых эллипсов, а глии — в форме сфер; внеклеточное пространство выделялось как третье пространство. В настоящее время существует огромное количество

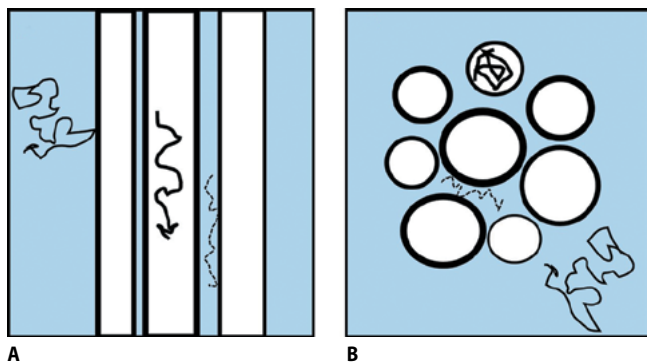


Рис. 1. Схематическое изображение вокселя БВ с проходящими через него миелинизированными аксонами (схематически представлены цилиндрами) в продольной (А) и перпендикулярной (В) плоскостях; серым цветом обозначено внеклеточное пространство.

Сплошной тонкой линией показан пример изотропной гауссовой диффузии в пространстве без близко расположенных клеточных барьеров (ликворные пространства). Сплошная толстая и пунктирная линии отображают пример анизотропной диффузии внутри аксона (ограниченная диффузия) и во внеклеточном пространстве по ходу нервного пучка (затрудненная диффузия) соответственно. Диффузия молекул воды, расположенной вдоль аксонов, но вне их (пунктирная линия), затруднена, т.к. ее движение ограничено проходящими рядом аксонами в продольной плоскости, в других плоскостях движение практически не ограничено и возможно применение гауссового распределения. Для молекул воды внутри аксона ограничена диффузия во всех направлениях с преимущественным движением их вдоль продольной оси, т.е. диффузия описывается негауссовым распределением

Fig. 1. A schematic cartoon of a white matter voxel with myelinated axons passing through it (represented by cylinders) in the longitudinal (A) and perpendicular (B) planes; extracellular space is marked in grey.

The solid thin line is an example of isotropic Gaussian diffusion in space without adjacent cellular barriers (CSF-containing spaces). The solid thick and dashed lines represent an example of intra-axonal anisotropic diffusion (limited diffusion) and diffusion in the extracellular space along the nerve tract (impaired diffusion), respectively. Diffusion of water molecules, located alongside but beyond the axons (dashed line), is impaired because their movement is restricted by the nearby axons extending in the longitudinal direction, while movement is practically unlimited in the other planes and Gaussian distribution can be used. For intra-axonal water molecules, diffusion is limited in all directions, and their movement occurs predominantly along the longitudinal axis, i.e. diffusion is described by non-Gaussian distribution

биофизических моделей диффузии [21], в данном обзоре остановимся на нескольких из них.

Одной из первых была описана модель *модель внутри-воксельного некогерентного движения* (intravoxel incoherent motion IVIM) [22]. Она подразумевает наличие в каждом вокселе двух составляющих с разной диффузией: микрокапиллярного сосудистого русла (ему присуща так называемая псевдодиффузия) и непосредственно самой ткани, что позволяет производить расчет трех параметров: коэффициента молекулярной диффузии, коэффициента псевдодиффузии в тканях и объемной доли сосудистого русла, пропорциональной перфузии. Таким образом, этим методом можно одновременно измерять капиллярную перфузию и оценивать целостность ткани [23]. При этом продолжительность сканирования, как правило, значительно меньше, чем для ДК-МРТ, но длиннее, чем для ДТ-МРТ, что связано с необходимостью получения нескольких b-факторов (не менее 4) с малыми значениями (менее 200 с/мм<sup>2</sup>), помимо стандартных b = 0 и b = 1000 с/мм<sup>2</sup> [24]. Изначально IVIM использовалась для оценки локального изменения перфузии головного мозга при выполнении заданий, т.е. выполняла роль нынешней функциональной МРТ, а также для исследования инсультов и опухолей в клинической практике [25–27]. Однако наибольшее применение метод нашел в МРТ-исследованиях печени при различных патологических состояниях, благодаря богатой перфузии данного органа [28]. В последнее время заметна новая волна интереса применения IVIM для оценки различных заболеваний головного мозга, в частности, церебральной микроангиопатии (ЦМА), однако получаемые результаты, особенно по части перфузии, довольно противоречивы [29]. Это связано с высокой чувствительностью метода к шуму, игнорированием негауссова распределения диффузии и отсутствием согласия по поводу оптимального протокола сканирования [30].

Для построения модели картирования ориентационной дисперсии пучка нейритов и их плотности (neurite orientation dispersion and density imaging, NODDI), как и IVIM, используется несколько ненулевых b-фактора (так называемая многооболочечная модель диффузии) для оценки трех параметров:

- доли внутриаксональной воды, или индекса плотности нейритов (neurite density index, NDI);
- доли ликворной воды ( $v_{iso}$ ), отражающей изотропную гауссову диффузию;
- ориентационной дисперсии пучка аксонов (orientation dispersion index, ODI) [31].

Данная модель широко используется для исследования различных изменений головного мозга [32–35], поскольку довольно точно характеризует его микроструктуру, оценивает плотность нейритов и их пространственную организацию. NODDI позволяет оценить долю воды с изотропной диффузией (например, в ликворных пространствах) [17], а также позволяет не просто дифференцировать серое вещество и БВ (в нормальном БВ показатель NDI выше, а ODI ниже, тогда как в сером веществе — наоборот), но и отдельные структуры серого вещества друг от друга [36]. ODI сильно коррелирует с плотностью микроглии, поэтому наряду с показателем  $v_{iso}$  могут потенциально могут быть использованы как биомаркеры нейровоспаления [37].

Тем не менее NODDI не лишена ряда недостатков. В частности, расчет параметров строго детерминирован и использует фиксированные расчетные коэффициенты диффузии

для всех тканей, которые одинаковы как для внутри-, так и внеклеточных пространств, что может приводить к чрезмерному упрощению состояния ткани, особенно с выраженными патологическими изменениями, снижая специфичность метрик модели [17]. Также в NODDI не учитывается наличие перекрещивающихся волокон, поэтому показатель ODI в таких областях мозга снижается, что может быть неверно интерпретировано (например, в случае дегенерации только одного из трактов в области пересечения с другим сохраненным трактом показатель будет снижен для обоих), поэтому модель предпочтительнее использовать в областях с преимущественно однонаправленным ходом проводящих путей [38]. Кроме того, на NODDI сильно влияет величина магнитного поля, поэтому предпочтительно сканирование от 3 Т и выше [32].

Указанная выше проблема NODDI с фиксированными расчетными показателями для диффузии решена в другой, двухкомпонентной модели — модели целостности трактов *БВ* (white matter tract integrity, WMTI), в которой модель нейритов (в виде цилиндров) окружена гауссовым анизотропным внеаксональным пространством [39]. Данная модель рассчитывается с помощью показателей ДК-МРТ.

Модель представлена следующими параметрами:

- доля аксональной воды (axonal water fraction, AWF);
- внутриаксональная диффузия;
- внеаксональная аксиальная диффузия (extra-axonal axial diffusivity, AE);
- внеаксональная радиальная диффузия (extra-axonal radial diffusivity, RE).

Основным ограничением модели WMTI является ее применение на высококогерентных (идущих в одном направлении) пучках с максимальной дисперсией пучка в 30° [39], что нужно учитывать при интерпретации результатов исследований.

Модель с использованием техники сферического усреднения (spherical mean technique, SMT) позволяет оценивать сходные тканевые характеристики:

- объемную долю воды внутри аксонов (INTRA);
- радиальную внеаксональную диффузию (ETR) в любых участках головного мозга, независимо от сложности их архитектуры, включая серое вещество [40];
- внеаксональную микроскопическую среднюю диффузию, отражающую наличие цереброспинальной жидкости/отека («свободной» изотропной воды).

В модели SMT не выделяют отдельно продольную диффузию внутри и вне аксона, а вместо этого рассчитывается внутриклеточный коэффициент диффузии (EMD), который учитывает суммарную диффузию во всех мембранных структурах в вокселе (аксоны, дендриты, глия) [40].

Для экспериментальной и теоретической проверки используемых моделей и соответствия их параметров микроструктурным особенностям тканей используются различные методы: компьютерное моделирование, исследования на фантомах и животных, сопоставление прижизненных или посмертных МРТ-исследований с данными гистологических и патоморфологических исследований [17]. Важно помнить, что любая диффузионная модель является непрерывным, опосредованным методом оценки микроструктуры ткани. Так, принято считать, что в головном мозге объем внеклеточной фракции воды составляет около 20%, в БВ

объем аксоплазмы — около 25–30%, миелина — 20–30%, а глии — 30–40% [41, 42]. При анализе диффузионных данных сигнал, ассоциированный с водой в миелине, практически не учитывается из-за очень короткого времени релаксации T2. Тем не менее в работах различных авторов было показано соответствие объема аксональной воды, определяемой по МРТ и в гистологических образцах при электронной микроскопии, с небольшими отклонениями в сторону ее переоценки или недооценки [43–45]. В исследованиях на крупных аксонах некоторых беспозвоночных было доказано, что биологические мембраны являются основными источниками затруднения диффузии в тканях, с наибольшей свободой движения внутриаксональной воды вдоль аксона, что используется практически во всех моделях диффузии [7]. Таким образом, в настоящее время имеется достаточная доказательная база для обоснования применения диффузионных моделей в клинике.

Определенную сложность для оценки, в том числе по данным МРТ, представляют заболевания, в основе которых лежат несколько патогенетических механизмов. Так, для церебральной микроангиопатии (ЦМА), которая обуславливает до 45% новых регистрируемых случаев деменции ежегодно [46], наряду с ишемией рассматривается роль и других механизмов, таких как ранняя дисфункция эндотелия с высокой проницаемостью гематоэнцефалического барьера, особенно на начальных стадиях заболевания [47]. Использование ДВ-МРТ и ДТ-МРТ в рамках такой гетерогенности патогенеза ЦМА недостаточно [48], и здесь обосновано применение более сложных биофизических моделей, которые могли бы помочь в установлении механизмов повреждения БВ при данном заболевании. Поэтому целью нашей работы на первом этапе является сопоставление ДТ-МРТ и биофизических диффузионных моделей с оценкой возможного их применения для более детального исследования поражения БВ при ЦМА.

## Материалы и методы

В исследование было включено 96 пациентов (из них 65 женщин; средний возраст  $61,0 \pm 6,6$  года) с клиническими и МРТ-признаками возрастзависимой ЦМА разной степени выраженности (детальная характеристика пациентов приведена нами ранее [49]). Группу контроля составили 23 здоровых добровольца, сопоставимых по возрасту и полу (из них 15 женщин; средний возраст  $58 \pm 6$  лет), без МРТ-признаков патологии головного мозга.

Всем больным проводили общее, неврологическое и нейропсихологическое обследование, оценку независимости в повседневной жизни, МРТ головного мозга.

Исследование и его протокол были одобрены Этическим комитетом ФГБНУ НЦН. Все обследуемые подписали добровольное согласие на участие в исследовании.

МРТ исследование головного мозга проводили на магнитно-резонансном томографе «Siemens MAGNETOM Verio» с величиной магнитной индукции 3 Тл и стандартными режимами (T2-ВИ, 3D FLAIR, 3D T1-mpr, SWI) [49]. Для диффузионной МРТ выбирали следующие параметры: спин-эхо эхо-планарная последовательность с 3 диффузионно-взвешенными значениями ( $b = 0; 1000; 2500$  с/мм<sup>2</sup>) для 64 направлений кодирующих диффузионных градиентов, TE/TR 115/12600 мс, матрица  $100 \times 100$ , разрешение  $2 \times 2 \times 2$  мм<sup>3</sup>.

Диффузионные данные обрабатывали с использованием оптимизированного алгоритма [50]:

- оценка и коррекция шума для всех диффузионных изображений с использованием метода главных компонент распределения шума Марченко—Пастура [51];
- коррекция искажений, основанных на измерении неполного  $k$ -пространства (также известная как эффект Гиббса) [52];
- коррекция неоднородности внешнего магнитного поля при помощи утилит `topup` и `eddy` (на базе программы FSL) [53];
- исправление геометрических искажений, наведенных «паразитными», или вихревыми, токами во время переключения магнитных градиентов;
- пространственная коррекция сдвигов различных диффузионных изображений относительно друг друга.

Для улучшения численной стабильности диффузионных метрик мы использовали сглаживание изображений с помощью Гауссова фильтра с ядром в  $1 \text{ мм}^3$ . Карты диффузионных метрик были построены при помощи программы «MatlabR2017a» («Mathworks») и оригинальных скриптов [54]. Результаты вычислений для SMT модели были получены с помощью оригинальных скриптов [40].

Итоговые изображения включали:

- DT-MPT карты: MD, AD, RD и FA;
- WMTI карты: AWF, AE и RE;
- SMT карты: INTRA, ETR и EMD.

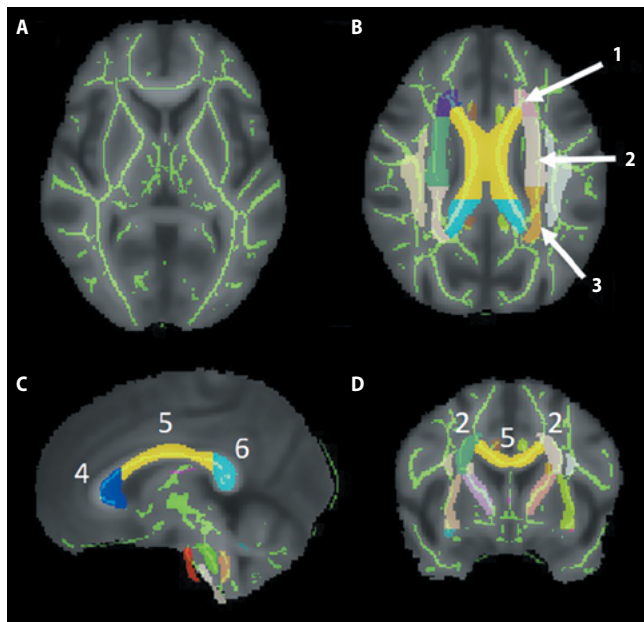


Рис. 2. Изображение карт фракционной анизотропии одного из обследуемых с наложенными на него скелетоном (А) и атласом БВ ICBM-DTI-81 в аксиальной (В), сагиттальной (С) и коронарной (D) плоскостях.

Области интереса, используемые для расчета диффузионных метрик: 1 — передняя; 2 — верхняя и 3 — задняя части лучистого венца; 4 — колено; 5 — корпус; 6 — валик мозолистого тела

Fig. 2. Fractional anisotropy maps of a study subject with an overlaid white matter skeleton (A) and ICBM-DTI-81 atlas in the axial (B), sagittal (C) and coronal (D) planes.

Areas of interest used to calculate the diffusion metrics: 1 — anterior; 2 — superior and 3 — posterior parts of the corona radiata; 4 — genu; 5 — body; 6 — splenium of the corpus callosum

Затем с использованием программы `tract based spatial statistics (TBSS)` пакета FSL [55] проводили пространственную нормализацию диффузионных карт FA относительно стереотаксического атласа Монреальского неврологического института, которые использовались затем для нормализации карт диффузионных метрик. Затем строили среднее FA-изображение из FA-карт всех обследуемых с последующим его преобразованием в средний FA скелетон (порог  $FA > 0,25$ ). Для каждой карты FA проектировали наибольшее значение FA на скелетон, чтобы исключить влияние процедуры нормализации и частичного включения ликвора в статистический анализ. Данные скелетона были использованы для получения усредненных метрик по всему скелетону, а также по 6 регионам из атласа БВ ICBM-DTI-81 [56]: колено, корпус и валик мозолистого тела (когерентный тракт), передняя, верхняя и задняя части лучистого венца (области с пересекающимися волокнами) в каждом из полушарий большого мозга (рис. 2). Для каждой области рассчитывали средний показатель соответствующей метрики. Использование подхода, основанного на TBSS анализе, позволяет уменьшить статистическую вариативность диффузионных метрик и увеличить надежность результатов [57].

Для количественных показателей, распределенных не нормально, проводили сравнения критерием Краскела—Уоллиса с последующим тестом Тьюки на множественные сравнения (Tukey's honest significant difference criterion) на базе MatlabR2017a (Mathworks, Natick, MA, USA).

## Результаты

Все пациенты были разделены по выраженности гиперинтенсивности БВ (ГИБВ) по шкале Fazekas [58] на стандартных МР-изображениях на 3 группы:

- F1 — 26 (27,1%) человек с единичными T2/FLAIR гиперинтенсивными очагами;
- F2 — 31 (32,3%) человек с частично сливающимися T2/FLAIR гиперинтенсивными очагами, со сливными T2/FLAIR;
- F3 — 39 (40,6%) человек с гиперинтенсивными зонами.

Группу F0 составили здоровые добровольцы. Группы достоверно не различались по полу и возрасту.

Показатели для каждой из метрик по регионам интереса и группам представлены в табл. 1. Затем проводилось уточнение связей между показателями средних по всему скелетону метрик для разных моделей с выраженностью ГИБВ по стадиям Fazekas. Все метрики имели статистически значимые различия между группами обследуемых ( $p \leq 0,001$ ). В отношении данных показателей дополнительно были проведены множественные сравнения с использованием теста Тьюки, который показал достоверные различия между всеми группами для всех метрик, за исключением групп F0 и F1 ( $p \geq 0,05$ ): снижение FA, AWF, INTRA, повышение AD, RD, MD, RE, EMD, ETR по мере прогрессирования поражения БВ.

Аналогичный анализ проведен для когерентного (однаправленного) тракта — мозолистого тела — и областей с перекрещивающимися волокнами: лучистый венец в каждом из полушарий, соответственно, в их передних, средних и задних областях. Такой выбор был обусловлен гипотезой, что имеется определенный паттерн распространения поражения БВ — от передних к задним отделам полушарий [59].

Таблица 1. Результаты измерений метрик в зависимости от выраженности ГИВБ (медiana [квартиль 1; квартиль 3])  
Table 1. Measurement results of metrics depending on the severity of the hyperintensity of white matter (median [quartile 1; quartile 3])

Метрика / Metric	Выраженность ГИВБ по шкале Fazekas / Fazekas severity of the hyperintensity of white matter			Корпус мозолистого тела / Body of corpus callosum			Валик мозолистого тела / Splenium of corpus callosum			Передний лучистый венец / Anterior corona radiata			Верхний лучистый венец / Superior corona radiata			Задний лучистый венец / Posterior corona radiata		
	Колено мозолистого тела / Genu of corpus callosum	Корпус мозолистого тела / Body of corpus callosum	Валик мозолистого тела / Splenium of corpus callosum	Передний лучистый венец / Anterior corona radiata	Верхний лучистый венец / Superior corona radiata	Задний лучистый венец / Posterior corona radiata												
FA	F0	0,646 [0,624;0,654]	0,688 [0,662;0,705]	0,765 [0,753;0,772]	0,436 [0,413;0,458]	0,498 [0,485;0,508]	0,474 [0,456;0,483]											
	F1	0,601 [0,545;0,619]	0,640 [0,607;0,673]	0,749 [0,714;0,764]	0,411 [0,386;0,433]	0,484 [0,464;0,494]	0,461 [0,419;0,478]											
	F2	0,570 [0,512;0,597]	0,603 [0,572;0,646]	0,717 [0,659;0,749]	0,372 [0,352;0,393]	0,450 [0,442;0,480]	0,412 [0,389;0,445]											
MD, мкм <sup>2</sup> /мс / μ <sup>2</sup> /msec	F3	0,447 [0,419;0,502]	0,472 [0,441;0,555]	0,595 [0,546;0,687]	0,304 [0,261;0,328]	0,374 [0,349;0,403]	0,340 [0,302;0,369]											
	F0	0,930 [0,904;0,969]	0,913 [0,891;0,960]	0,815 [0,793;0,826]	0,836 [0,811;0,872]	0,798 [0,794;0,819]	0,878 [0,858;0,908]											
	F1	0,995 [0,961;1,025]	0,965 [0,928;1,012]	0,830 [0,815;0,841]	0,884 [0,846;0,943]	0,835 [0,809;0,865]	0,931 [0,888;0,951]											
AD, мкм <sup>2</sup> /мс / μ <sup>2</sup> /msec	F2	1,091 [1,019;1,177]	1,022 [0,960;1,126]	0,857 [0,838;0,910]	0,996 [0,957;1,045]	0,912 [0,874;0,965]	1,040 [0,988;1,126]											
	F3	1,263 [1,124;1,408]	1,217 [1,102;1,310]	1,048 [0,920;1,126]	1,200 [1,121;1,298]	1,193 [1,052;1,277]	1,307 [1,212;1,498]											
	F0	1,730 [1,683;1,795]	1,819 [1,768;1,848]	1,734 [1,700;1,763]	1,269 [1,239;1,290]	1,276 [1,263;1,289]	1,357 [1,324;1,419]											
RD, мкм <sup>2</sup> /мс / μ <sup>2</sup> /msec	F1	1,770 [1,696;1,807]	1,821 [1,793;1,844]	1,714 [1,660;1,763]	1,299 [1,253;1,346]	1,324 [1,275;1,331]	1,404 [1,377;1,463]											
	F2	1,863 [1,768;1,933]	1,872 [1,807;1,937]	1,758 [1,725;1,794]	1,407 [1,361;1,462]	1,397 [1,353;1,453]	1,559 [1,475;1,608]											
	F3	1,909 [1,778;2,083]	1,916 [1,873;1,985]	1,805 [1,778;1,938]	1,605 [1,531;1,671]	1,682 [1,509;1,788]	1,761 [1,727;2,023]											
AMF	F0	0,536 [0,512;0,601]	0,465 [0,442;0,519]	0,345 [0,330;0,374]	0,626 [0,592;0,662]	0,568 [0,553;0,581]	0,624 [0,618;0,663]											
	F1	0,624 [0,590;0,666]	0,537 [0,504;0,586]	0,373 [0,352;0,406]	0,661 [0,640;0,737]	0,592 [0,569;0,623]	0,676 [0,625;0,724]											
	F2	0,720 [0,644;0,823]	0,619 [0,535;0,700]	0,412 [0,383;0,485]	0,775 [0,759;0,845]	0,664 [0,630;0,732]	0,797 [0,731;0,884]											
AE, мкм <sup>2</sup> /мс / μ <sup>2</sup> /msec	F3	0,921 [0,793;1,072]	0,868 [0,704;0,980]	0,641 [0,480;0,723]	1,009 [0,925;1,129]	0,930 [0,827;1,016]	1,036 [0,954;1,230]											
	F0	0,447 [0,428;0,468]	0,444 [0,425;0,466]	0,536 [0,524;0,565]	0,412 [0,401;0,428]	0,391 [0,381;0,400]	0,369 [0,355;0,376]											
	F1	0,408 [0,372;0,431]	0,433 [0,400;0,443]	0,526 [0,515;0,545]	0,392 [0,358;0,410]	0,380 [0,368;0,391]	0,353 [0,345;0,370]											
RE, мкм <sup>2</sup> /мс / μ <sup>2</sup> /msec	F2	0,375 [0,347;0,408]	0,403 [0,367;0,420]	0,493 [0,447;0,524]	0,347 [0,332;0,377]	0,360 [0,336;0,375]	0,329 [0,301;0,351]											
	F3	0,312 [0,282;0,334]	0,329 [0,302;0,368]	0,394 [0,346;0,475]	0,292 [0,263;0,310]	0,281 [0,263;0,322]	0,261 [0,220;0,291]											
	F0	2,507 [2,437;2,551]	2,536 [2,504;2,577]	2,692 [2,628;2,765]	1,847 [1,827;1,867]	1,811 [1,799;1,836]	1,887 [1,851;1,943]											
INTRA	F1	2,447 [2,364;2,473]	2,529 [2,467;2,588]	2,733 [2,630;2,841]	1,860 [1,822;1,894]	1,860 [1,814;1,885]	1,929 [1,892;1,983]											
	F2	2,486 [2,440;2,567]	2,543 [2,519;2,559]	2,634 [2,500;2,734]	1,931 [1,895;2,003]	1,931 [1,871;2,020]	2,050 [2,013;2,142]											
	F3	2,429 [2,368;2,590]	2,503 [2,444;2,561]	2,559 [2,483;2,628]	2,080 [2,030;2,151]	2,166 [2,039;2,263]	2,248 [2,205;2,461]											
ETR, мкм <sup>2</sup> /мс×10 <sup>-3</sup> / μ <sup>2</sup> /msec×10 <sup>-3</sup>	F0	0,850 [0,803;0,923]	0,768 [0,720;0,811]	0,648 [0,632;0,674]	0,989 [0,968;1,048]	0,868 [0,832;0,896]	0,948 [0,915;0,980]											
	F1	0,921 [0,884;1,068]	0,850 [0,819;0,911]	0,714 [0,664;0,765]	1,048 [1,004;1,087]	0,920 [0,859;0,953]	0,989 [0,959;1,035]											
	F2	1,037 [0,956;1,168]	0,932 [0,870;1,024]	0,742 [0,679;0,852]	1,174 [1,099;1,215]	0,995 [0,930;1,049]	1,126 [1,057;1,226]											
EMD, мкм <sup>2</sup> /мс×10 <sup>-3</sup> / μ <sup>2</sup> /msec×10 <sup>-3</sup>	F3	1,250 [1,091;1,373]	1,201 [1,023;1,325]	0,971 [0,823;1,057]	1,358 [1,280;1,483]	1,250 [1,137;1,331]	1,380 [1,274;1,548]											
	F0	0,736 [0,686;0,763]	0,713 [0,668;0,767]	0,848 [0,827;0,870]	0,784 [0,759;0,801]	0,704 [0,661;0,726]	0,630 [0,584;0,651]											
	F1	0,653 [0,601;0,689]	0,706 [0,662;0,751]	0,841 [0,826;0,881]	0,740 [0,691;0,775]	0,687 [0,646;0,703]	0,606 [0,577;0,627]											
F0	F2	0,591 [0,547;0,651]	0,650 [0,587;0,690]	0,812 [0,753;0,844]	0,649 [0,599;0,623]	0,621 [0,551;0,658]	0,533 [0,460;0,575]											
	F3	0,486 [0,420;0,517]	0,509 [0,466;0,593]	0,645 [0,581;0,773]	0,494 [0,446;0,558]	0,434 [0,355;0,548]	0,330 [0,249;0,441]											
	F0	1,309 [1,265;1,365]	1,290 [1,234;1,323]	1,014 [0,961;1,043]	1,370 [1,298;1,418]	1,146 [1,119;1,166]	1,252 [1,211;1,278]											
F1	F1	1,407 [1,314;1,458]	1,381 [1,296;1,431]	1,056 [1,020;1,093]	1,455 [1,373;1,501]	1,197 [1,157;1,260]	1,299 [1,240;1,333]											
	F2	1,521 [1,428;1,621]	1,463 [1,372;1,541]	1,122 [1,067;1,214]	1,586 [1,507;1,683]	1,299 [1,255;1,355]	1,425 [1,371;1,470]											
	F3	1,697 [1,529;1,799]	1,702 [1,557;1,782]	1,457 [1,254;1,568]	1,728 [1,628;1,807]	1,506 [1,426;1,556]	1,581 [1,548;1,692]											
F2	F0	0,646 [0,598;0,759]	0,654 [0,600;0,768]	0,322 [0,296;0,400]	0,605 [0,537;0,725]	0,626 [0,609;0,668]	0,782 [0,756;0,831]											
	F1	0,817 [0,736;0,937]	0,722 [0,657;0,825]	0,360 [0,313;0,411]	0,740 [0,627;0,844]	0,671 [0,612;0,761]	0,858 [0,794;0,906]											
	F2	0,966 [0,875;1,094]	0,874 [0,749;1,036]	0,462 [0,387;0,623]	0,937 [0,883;1,053]	0,828 [0,765;0,944]	1,007 [0,957;1,137]											
F3	F3	1,261 [1,107;1,439]	1,225 [1,047;1,353]	0,884 [0,564;1,046]	1,251 [1,151;1,397]	1,210 [1,021;1,293]	1,328 [1,231;1,512]											

Таблица 2. Результаты попарного сравнения метрик FA, AWF, INTRA в областях лучистого венца левого полушария большого мозга (указаны значения  $p$ ; \* $p \leq 0,05$ )

Table 2. The results of pairwise comparison of FA, AWF, INTRA metrics in the corona radiata of the left cerebral hemisphere ( $p$  values are shown; \* $p \leq 0.05$ )

Группы / Groups	Передний лучистый венец / Anterior corona radiata			Верхний лучистый венец / Superior corona radiata			Задний лучистый венец / Posterior corona radiata		
	FA	AWF	INTRA	FA	AWF	INTRA	FA	AWF	INTRA
F0–F1	0,63	0,44	0,41	0,35	0,55	0,93	0,72	0,79	0,88
F0–F2	*	*	*	*	*	*	*	*	*
F0–F3	*	*	*	*	*	*	*	*	*
F1–F2	*	*	*	0,23	0,11	*	0,09	*	*
F1–F3	*	*	*	*	*	*	*	*	*
F2–F3	*	*	*	*	*	*	*	*	*

Таблица 3. Результаты попарного сравнения метрик FA, AWF, INTRA в областях мозолистого тела (указаны значения  $p$ ; \* $p \leq 0,05$ )

Table 3. The results of pairwise comparison of FA, AWF, INTRA metrics in the corpus callosum ( $p$  values are shown; \* $p \leq 0.05$ )

Группы / groups	Колено мозолистого тела / Genu of corpus callosum			Корпус мозолистого тела / Body of corpus callosum			Валик мозолистого тела / Splenium of corpus callosum		
	FA	AWF	INTRA	FA	AWF	INTRA	FA	AWF	INTRA
F0–F1	0,07	0,07	0,11	0,29	0,79	0,99	0,38	0,87	0,90
F0–F2	*	*	*	*	*	*	*	*	*
F0–F3	*	*	*	*	*	*	*	*	*
F1–F2	0,42	0,40	0,38	0,24	0,16	0,09	0,15	*	*
F1–F3	*	*	*	*	*	*	*	*	*
F2–F3	*	*	0,06	*	*	*	*	*	*

Таблица 4. Результаты попарного сравнения метрик AD, RD, AE, RE, EMD, ETR в областях мозолистого тела (указаны значения  $p$ ; \* $p \leq 0,05$ )

Table 4. The results of pairwise comparison of AD, RD, AE, RE, EMD, ETR metrics in the corpus callosum ( $p$  values are shown; \* $p \leq 0.05$ )

Группы / groups	Колено мозолистого тела / Genu of corpus callosum						Корпус мозолистого тела / Body of corpus callosum						Валик мозолистого тела / Splenium of corpus callosum					
	AD	RD	AE	RE	emd	etr	AD	RD	AE	RE	emd	etr	AD	RD	AE	RE	emd	etr
F0–F1	0,82	0,13	0,09	0,09	0,35	0,14	0,99	0,30	0,89	0,25	0,34	0,76	0,98	0,40	0,99	0,25	0,57	0,92
F0–F2	*	*	0,99	*	*	*	0,10	*	0,99	*	*	*	0,59	*	0,21	*	*	*
F0–F3	*	*	0,73	*	*	*	*	*	0,29	*	*	*	*	*	*	*	*	*
F1–F2	0,09	0,29	0,09	0,54	0,22	0,24	0,15	0,17	0,92	0,19	0,15	0,07	0,36	0,08	0,33	0,45	*	*
F1–F3	*	*	0,47	*	*	*	*	*	0,76	*	*	*	*	*	*	*	*	*
F2–F3	0,73	*	0,75	0,08	0,09	0,07	0,32	*	0,30	*	*	*	0,07	*	0,58	*	*	*

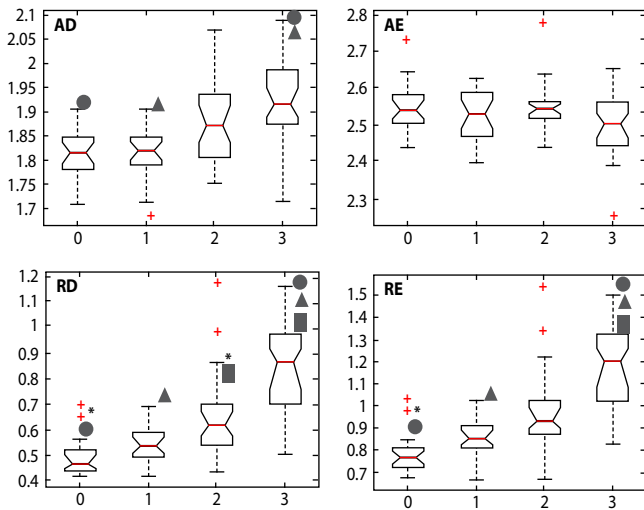
Поскольку достоверных различий между метриками соответствующих регионов лучистого венца между полушариями не получено, в попарных сравнениях использовались показатели для левого (ведущего у всех обследуемых) полушария большого мозга.

Все указанные метрики в каждой из областей интереса имели статистически значимые различия между всеми группами обследуемых ( $p \leq 0,001$ ) по стадиям Fazekas. В отношении данных показателей дополнительно были проведены множественные сравнения с использованием теста Тьюки. Для основных метрик, характеризующих аксон и внутриклеточную диффузию (FA, AWF, INTRA), получе-

ны достоверные различия для групп F0–F2, F0–F3, F1–F3 ( $p \leq 0.05$ ) по всем областям интереса. Не было получено значимой разницы между группами F0–F1, хотя показатели FA и AWF в колоне мозолистого тела имели тенденцию к различиям между группами ( $p = 0,07$ ). Для групп F1–F2 различия отмечались только в области переднего лучистого венца (для всех трех метрик), для INTRA и AWF в заднем лучистом венце и валике мозолистого тела, для INTRA в верхнем лучистом венце (табл. 2, 3).

Что касается показателей, отражающих аксиальное или радиальное направление диффузии (AD, RD, RE, AE, ETR, EMD), то по всем областям лучистого венца все они пока-





**Рис. 3.** Различия метрик AD, AE, RD и RE между группами в корпусе мозолистого тела.

Достоверные различия ( $p < 0,05$ ) обозначены кругом (для групп F0 и F3), треугольником (F1 и F3), прямоугольником (F2 и F3) и звездочкой (F0 и F2). На диаграммах красной линией обозначена медиана значений, пунктирными линиями — диапазон значений, красными плюсами — аутлайерные показатели, верхняя и нижняя границы самих диаграмм соответствуют показателям квартилей Q1 и Q3

**Fig. 3.** Intergroup differences in the AD, AE, RD and RE metrics in the body of the corpus callosum.

Significant differences ( $p < 0.05$ ) are indicated with a circle (for groups F0 and F3), triangle (F1 and F3), rectangle (F2 and F3) and star (F0 and F2). In the diagrams, the red line indicates the median of the values, the dashed lines indicate the range of values, the red pluses indicate the outlier indicators, the upper and lower boundaries of the diagrams themselves correspond to the quartiles Q1 and Q3

зали значимое различие для всех групп, кроме F0–F1. Для всех отделов мозолистого тела при попарном сравнении отсутствовала достоверная разница между группами F0–F1 и F1–F2. Различия для остальных групп сравнения мы приводим в табл. 4, а также в качестве наглядного примера различия аксиальных и радиальных метрик между группами в корпусе мозолистого тела (рис. 3).

## Обсуждение

В работе проведено сравнение метрик в группах пациентов с ЦМА различной степени тяжести и здоровых добровольцев, которые априори отличаются по степени поражения БВ по данным стандартной МРТ (от ее полного отсутствия ГИБВ в группе F0 до сливного ее характера в группе F3). Для этого проводилось сопоставление как среднего показателя для всех проводящих путей БВ головного мозга, так и отдельно высококогерентного пучка на примере мозолистого тела, которое у пациентов с ЦМА остается относительно сохранным по данным рутинной МРТ, и, наоборот, для области с пересекающимися в различных плоскостях проводящими путями на примере лучистого венца, где определяются признаки поражения БВ в виде ГИБВ.

По средним показателям метрик для всего головного мозга группы достоверно различались между собой, за исключением групп F0 и F1, т.е. все используемые метрики могут

быть использованы в дальнейшей работе, поскольку даже в такой общей оценке состояния БВ показали свою состоятельность. Отсутствие достоверных различий между группами F0 и F1 при таком анализе вполне объяснимо: объем ГИБВ у пациентов с начальными проявлениями ЦМА довольно мал, иногда это единичные мелкие очаги, которые не сильно влияют на среднее значение метрик по всему БВ, как и на возможное изменение нормального БВ под воздействием ЦМА. При этом уже при оценке конкретных областей мозга такие показатели, как AWF (маркер плотности аксонов) и RE (косвенно отражающий миелинизацию) из модели WMTI показали тенденцию к различию между этими двумя группами в колоне мозолистого тела (0,07 и 0,09 соответственно), что может свидетельствовать об изменениях в видимо неизменном при стандартной МРТ веществе уже на начальных стадиях ЦМА.

Изменения именно в передних отделах мозолистого тела могут подтверждать высказанную ранее теорию о передне-заднем градиенте распространения патологических изменений при ЦМА [59]. При этом для лучистого венца, т.е. области с наличием перекрещивающихся волокон, даже тенденция к различиям между F0 и F1 для всех метрик отсутствовала, в том числе для модели WMTI, которая работает преимущественно на однонаправленных пучках [39].

В целом все метрики показали межгрупповые различия (кроме групп F0 и F1) по отделам лучистого венца, что связано с наличием в его структуре ГИБВ, в отличие от мозолистого тела. Показатели, характеризующие радиальную диффузию, косвенно связанную со степенью демиелинизации (RD, RE, ETR), имели большее число межгрупповых отличий в мозолистом теле (особенно в его корпусе и валике), чем показатели аксиальной диффузии (AD, AE), что может указывать на отслоение миелина или уменьшение его объема в большей степени, чем поражение самого аксона.

Несмотря на широкое использование диффузионной МРТ, до настоящего времени мало известно о микроструктурных изменениях БВ, лежащих в основе когнитивных нарушений у больных с ЦМА [60]. Однако им отводится важная роль в развитии клинической картины за счет разобщения различных участков коры головного мозга вследствие повреждения проводящих путей, которые их соединяют [61].

По данным ДТ-МРТ видно, что повышение RD лучше коррелирует с клинической картиной, чем снижение FA и AD. Это стало подтверждением важной роли ишемической демиелинизации в развитии когнитивных нарушений при данном заболевании [61]. Последние экспериментальные модели показали, что изменения диффузионных показателей могут быть связаны как с вазогенным отёком в результате повреждения гематоэнцефалического барьера, так и с вакуолизацией миелина. Стандартные диффузионные метрики малоинформативны в попытке оценить характер патологических изменений, и большие надежды возлагаются на биофизические модели диффузии, которые могут приблизительно отражать гистологию *in vivo* [17]. При этом в настоящее время встречаются единичные работы по оценке БВ при ЦМА той или иной моделью [48], что требует дальнейших исследований в данной области с валидацией полученных результатов.

## Список литературы / References

1. Brown R. XXVII. A brief account of microscopical observations made in the months of June, July and August 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies. *Philosophical Magazine Series 2* 1828; 4(21): 61–173.
2. Koh D.M., Collins D.J. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 1622–1635. DOI: 10.2214/AJR.06.1403. PMID: 17515386.
3. Moseley M.E., Cohen Y., Kucharczyk J. et al. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 1990; 176: 439–445. DOI: 10.1148/radiology.176.2.2367658. PMID: 2367658.
4. Drake-Pérez M., Boto J., Fitsiori A. et al. Clinical applications of diffusion weighted imaging in neuroradiology. *Insights Imaging* 2018; 9: 535–547. DOI: 10.1007/s13244-018-0624-3. PMID: 29846907.
5. Basser P.J., Pajevic S., Pierpaoli C. et al. In vivo tractography using DT-MRI data. *Magn Res Med* 2000; 44: 625–632. DOI: 10.1002/1522-2594(200010)44:4<625::aid-mrm17>3.0.co;2-o. PMID: 11025519.
6. Van Hecke W., Emsell L., Sunaert S. Diffusion Tensor Imaging — A Practical Handbook. New York, 2016.
7. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system — a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15: 435–455. DOI: 10.1002/nbm.782. PMID: 12489094.
8. Jensen J.H., Helpert J.A. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. *NMR Biomed* 2010; 23: 698–710. DOI: 10.1002/nbm.1518. PMID: 20632416.
9. Metzler-Baddeley C., O'Sullivan M.J., Bells S. et al. How and how not to correct for CSF-contamination in diffusion MRI. *Neuroimage* 2012; 59: 1394–1403. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.043. PMID: 21924365.
10. Wheeler-Kingshott C.A., Ciccarelli O., Schneider T. et al. A new approach to structural integrity assessment based on axial and radial diffusivities. *Funct Neurol* 2012; 27: 85–90. PMID: 23158579.
11. de Santis S., Gabrielli A., Palombo M. et al. Non-Gaussian diffusion imaging: a brief practical review. *Magn Reson Imaging* 2011; 29: 1410–1416. DOI: 10.1016/j.mri.2011.04.006. PMID: 21601404.
12. Kamagata K., Motoi Y., Tomiyama H. et al. Relationship between cognitive impairment and white-matter alteration in Parkinson's disease with dementia: Tract-based spatial statistics and tract-specific analysis. *Eur Radiol* 2013; 23: 1946–1955. DOI: 10.1007/s00330-013-2775-4. PMID: 23404139.
13. Jensen J.H., Helpert J.A., Ramani A. et al. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-Gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2005; 53: 1432–1440. DOI: 10.1002/mrm.20508. PMID: 15906300.
14. Kamagata K., Hatano T., Aoki S. What is NODDI and what is its role in Parkinson's assessment? *Expert Rev Neurother* 2016; 16: 241–243. DOI: 10.1586/14737175.2016.1142876. PMID: 26777076.
15. Abdalla G., Sanverdi E., Machado P.M. et al. Role of diffusional kurtosis imaging in grading of brain gliomas: a protocol for systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018; 8: e025123. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025123. PMID: 30552282.
16. Maximov I.I., Tonoyan A.S., Pronin I.N. Differentiation of glioma malignancy grade using diffusion MRI. *Physica Medica* 2017; 40: 24–32. DOI: 10.1016/j.ejmp.2017.07.002. PMID: 28712716.
17. Jelescu I.O., Budde M.D. Design and validation of diffusion MRI models of white matter. *Front. Phys.* 2017; 6: 1. DOI: 10.3389/fphy.2017.00061. PMID: 29755979.
18. Groeschel S., Hagberg G.E., Schultz T. et al. Assessing white matter microstructure in brain regions with different myelin architecture using MRI. *PLoS One* 2016; 11: e0167274. DOI: 10.1371/journal.pone.0167274. PMID: 27898701.
19. Novikov D.S., Fieremans E., Jespersen S.N., Kiselev V.G. Quantifying brain microstructure with diffusion MRI: Theory and parameter estimation. *NMR Biomed* 2019; 32: e3998. DOI: 10.1002/nbm.3998. PMID: 30321478.
20. Stanisz G.J., Szafer A., Wright G.A., Henkelman R.M. An analytical model of restricted diffusion in bovine optic nerve. *Magn Reson Med* 1997; 37: 103–111. DOI: 10.1002/mrm.1910370115. PMID: 8978638.
21. Panagiotaki E., Schneider T., Siow B. et al. Compartment models of the diffusion MR signal in brain white matter: a taxonomy and comparison. *Neuroimage* 2012; 59: 2241–2254. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.081. PMID: 22001791.
22. Le Bihan D., Breton E., Lallemand D. et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986; 161: 401–407. DOI: 10.1148/radiology.161.2.3763909. PMID: 3763909.
23. Maximov I.I., Vellmer S. Isotropically weighted intravoxel incoherent motion brain imaging at 7T. *Magn Reson Imaging* 2019; 57: 124–132. DOI: 10.1016/j.mri.2018.11.007. PMID: 30472300.
24. Koh D.M., Collins D.J., Orton M.R. Intravoxel incoherent motion in body diffusion-weighted MRI: reality and challenges. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 1351–1361. DOI: 10.2214/AJR.10.5515. PMID: 21606299.
25. Wirestam R., Brockstedt S., Lindgren A. et al. The perfusion fraction in volunteers and in patients with ischaemic stroke. *Acta Radiol* 1997; 38: 961–964. DOI: 10.1080/02841859709172110. PMID 9394649.
26. Le Bihan D., Douek P., Argyropoulou M. et al. Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging in brain tumors. *Top Magn Reson Imaging* 1993; 5: 25–31. DOI:10.1097/00002142-199300520-00005. PMID 8416686.
27. Neil J.J., Bosch C.S., Ackerman J.J. An evaluation of the sensitivity of the intravoxel incoherent motion (IVIM) method of blood flow measurement to changes in cerebral blood flow. *Magn Reson Med* 1994; 32: 60–65. DOI: 10.1002/mrm.1910320109. PMID: 8084238.
28. Luciani A., Vignaud A., Cavet M. et al. Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging pilot study. *Radiology* 2008; 249: 891–899. DOI: 10.1148/radiol.2493080080. PMID: 19011186.
29. Wong S.M., Zhang C.E., van Bussel F.C. et al. Simultaneous investigation of microvasculature and parenchyma in cerebral small vessel disease using intravoxel incoherent motion imaging. *Neuroimage Clin* 2017; 14: 216–221. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.01.017. PMID: 28180080.
30. Iima M., Le Bihan D. Clinical intravoxel incoherent motion and diffusion MR imaging: past, present, and future. *Radiology* 2016; 278: 13–32. DOI: 10.1148/radiol.2015150244. PMID: 26690990.
31. Zhang H., Schneider T., Wheeler-Kingshott C.A., Alexander D.C. NODDI: Practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *Neuroimage* 2012; 61:1000–1016. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.072. PMID: 22484410.
32. Andica C., Kamagata K., Hatano T. et al. MR biomarkers of degenerative brain disorders derived from diffusion imaging. *J Magn Reson Imaging* 2019; DOI: 10.1002/jmri.27019. PMID: 31837086.
33. Adluru G., Gur Y., Anderson J.S. et al. Assessment of white matter microstructure in stroke patients using NODDI. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2014; 2014: 742–745. DOI: 10.1109/EMBC.2014.6943697. PMID: 25570065.
34. Churchill N.W., Caverzasi E., Graham S.J. et al. White matter microstructure in athletes with a history of concussion: comparing diffusion tensor imaging (DTI) and neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI). *Hum Brain Mapp* 2017; 38: 4201–4211. DOI: 10.1002/hbm.23658. PMID: 28556431.
35. Kunz N., Zhang H., Vasung L. et al. Assessing white matter microstructure of the newborn with multi-shell diffusion MRI and biophysical compartment models. *Neuroimage* 2014; 96: 288–299. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.03.057. PMID: 24680870.
36. Fukutomi H., Glasser M.F., Zhang H. et al. Neurite imaging reveals microstructural variations in human cerebral cortical gray matter. *Neuroimage* 2018; 182: 488–499. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.02.017. PMID: 29448073.
37. Yi S.Y., Barnett B.R., Torres-Velazquez M. et al. Detecting microglial density with quantitative multi-compartment diffusion MRI. *Front Neurosci* 2019; 13: 81. DOI: 10.3389/fnins.2019.00081. PMID: 30837826.
38. Tariq M., Schneider T., Alexander D.C. et al. Bingham-NODDI: Mapping anisotropic orientation dispersion of neurites using diffusion MRI. *Neuroimage* 2016; 133: 207–223. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.01.046. PMID: 26826512.
39. Fieremans E., Jensen J.H., Helpert J.A. White matter characterization with diffusional kurtosis imaging. *Neuroimage* 2011; 58: 177–188. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.06.006. PMID: 21699989.
40. Kaden E., Kelm N.D., Carson R.P. et al. Multi-compartment microscopic diffusion imaging. *Neuroimage* 2016; 139: 346–359. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.06.002. PMID: 27282476.
41. Sykova E., Nicholson C. Diffusion in brain extracellular space. *Physiol Rev* 2008; 88: 1277–1340. DOI: 10.1152/physrev.00027.2007. PMID: 18923183.
42. Perge J.A., Koch K., Miller R. et al. How the optic nerve allocates space, energy capacity, and information. *J Neurosci* 2009; 29: 7917–7928. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5200-08.2009. PMID: 19535603.
43. Grussu F., Schneider T., Zhang H., Alexander D.C. et al. Neurite orientation dispersion and density imaging of the healthy cervical spinal cord in vivo. *Neuroimage* 2015; 111: 590–601. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.01.045. PMID: 25652391.
44. Chklovskii D.B., Schikorski T., Stevens C.F. Wiring optimization in cortical circuits. *Neuron* 2002; 34: 341–347. DOI: 10.1016/S0896-6273(02)00679-7. PMID: 11988166.
45. Sepéhrband F., Clark K.A., Ullmann J.F. et al. Brain tissue compartment density estimated using diffusion weighted MRI yields tissue parameters consistent with histology. *Hum Brain Mapp* 2015; 36: 3687–702. DOI: 10.1002/hbm.22872. PMID: 26096639.
46. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 2672–2713. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496. PMID: 21778438.
47. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol* 2013; 12: 483–497. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7. PMID: 23602162.
48. Raja R., Rosenberg G., Caprihan A. Review of diffusion MRI studies in chronic white matter diseases. *Neurosci Lett* 2019; 694: 198–207. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.12.007. PMID: 30528980.
49. Dobrynina L.A., Gadzhieva Z. Sh., Kalashnikova L.A. et al. [Neuropsychological profile and vascular risk factors in patients with cerebral microangiopathy]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(4): 5–15. DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.1. (In Russ.)

50. Maximov I., Alnas D., Westlye L. Towards an optimised processing pipeline for diffusion magnetic resonance imaging data: Effects of artefact corrections on diffusion metrics and their age associations in UK Biobank. *Human Brain Mapping* 2019; 40: 4146–4162. DOI: 10.1002/hbm.24691. PMID: 31173439.
51. Veraart J., Fieremans E., Novikov D. Diffusion MRI noise mapping using random matrix theory. *Magnetic resonance in medicine* 2015; 76: 1585–1593. DOI: 10.1002/mrm.26059. PMID: 26599599.
52. Kellner E., Dhital B., Kiselev V.G., Reisert M. Gibbs-ringing artifact removal based on local subvoxel-shifts. *Magn Reson Med* 2016; 76: 1574–1581. DOI: 10.1002/mrm.26054. PMID: 26745823.
53. Andersson, J., Sotiropoulos S. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *Neuroimage* 2016; 125: 1063–1078. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.019. PMID: 26481672.
54. Veraart J., Rajan J., Peeters R.R. et al. Comprehensive framework for accurate diffusion MRI parameter estimation. *Magn Reson Med*. 2013; 70: 972–984. DOI: 10.1002/mrm.24529. PMID: 23132517.
55. Smith S.M., Jenkinson M., Johansen-Berg H. et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 2006; 31: 1487–1505. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.02.024. PMID: 16624579.
56. Hua K., Zhang J., Wakana S. et al. Tract probability maps in stereotaxic spaces: analysis of white matter anatomy and tract-specific quantification. *NeuroImage* 2008; 39: 336–347. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.053. PMID: 17931890.
57. Maximov I.I., Thönneßen H., Konrad K. et al. Statistical instability of TBSS analysis based on DTI fitting algorithm *J Neuroimaging* 2015; 25: 883–891. DOI: 10.1111/jon.12215. PMID: 25682721.
58. Fazekas F., Chawluk J.B., Alavi A. et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149: 351–356. DOI: 10.2214/ajr.149.2.351. PMID: 3496763.
59. Dobrynina L.A., Gnedovskaya E.V., Sergeeva A.N. et al. [Subclinical cerebral manifestations and brain damage for asymptomatic first-time diagnosed arterial hypertension]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2016; 10(3): 33–39. (In Russ.)
60. Duering M., Finsterwalder S., Baykara E. et al. Free water determines diffusion alterations and clinical status in cerebral small vessel disease. *Alzheimers Dement* 2018; 14: 764–774. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.12.007. PMID: 29406155.
61. Lawrence A.J., Patel B., Morris R.G. et al. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study. *PLoS One* 2013; 8: e61014. DOI: 10.1371/journal.pone.0061014. PMID: 23613774.

### Информация об авторах

*Кремнева Елена Игоревна* — к.м.н., с.н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия  
*Максимов Иван Иванович* — к.ф.-м.н., н.с. факультета психологии Университета Осло; н.с. Исследовательского центра психических заболеваний (NORMENT) Университетского госпиталя Осло, Осло, Норвегия  
*Добрынина Лариса Анатольевна* — д.м.н., рук. отд. ранней реабилитации больных с инсультом и другими заболеваниями нервной системы, хронических сосудистых заболеваний головного мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия  
*Кротенкова Марина Викторовна* — д.м.н., рук. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

### Information about the authors

*Elena I. Kremneva*, PhD (Med.), senior researcher, Radiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia  
*Ivan I. Maximov*, PhD (Phys.-Math.), researcher, Department of psychology, University of Oslo, Norwegian Centre for Mental Disorders Research (NORMENT), Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway  
*Larisa A. Dobrynina*, D. Sci. (Med.), Head, 3rd Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia  
*Marina V. Krotenkova*, D. Sci. (Med.), Head, Radiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia