

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»**

На правах рукописи

ФИЛАТОВ АЛЕКСЕЙ СЕРГЕЕВИЧ

**МИКРОСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВЕЩЕСТВА
ГОЛОВНОГО МОЗГА В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ КЛИНИЧЕСКИХ
ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЦНС
(КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ)**

3.1.24 – Неврология

3.1.25 – Лучевая диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Л.А. Добрынина

доктор медицинских наук

М.В. Кротенкова

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Актуальность поиска биомаркеров повреждения вещества головного мозга методом диффузионной МРТ	12
1.2. Диффузионно-тензорная МРТ	13
1.2.1. Основные физические принципы и метрики. МР-трактография	13
1.2.2. Методы анализа диффузионных данных	19
1.3. Диффузионно-куртозисная МРТ	23
1.4. Биофизические модели диффузии	25
1.5. Роль д-МРТ в оценке различных заболеваний ЦНС	31
1.5.1. Боковой амиотрофический склероз	31
1.5.2. Ишемический инсульт	34
1.5.3. Рассеянный склероз	36
1.5.4. Церебральная микроангиопатия	39
1.6. Резюме	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1. Общая характеристика участников исследования	43
2.2. Клиническое обследование	47
2.3. МРТ-исследование головного мозга	49
2.4. Статистическая обработка полученных результатов	61
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	63
3.1. Микроструктурные изменения кортикоспинальных трактов и мозолистого тела при боковом амиотрофическом склерозе	63
3.2. Микроструктурные изменения кортикоспинальных трактов и мозолистого тела при хроническом инфаркте мозга	71
3.3. Микроструктурные изменения кортикоспинальных трактов и мозолистого тела при рассеянном склерозе	79
3.4. Микроструктурные изменения кортикоспинальных трактов и мозолистого тела при церебральной микроангиопатии	86
3.5. Межгрупповые сравнения	97
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	110
4.1. Микроструктурные изменения кортикоспинальных трактов и мозолистого тела при боковом амиотрофическом склерозе	112

4.2. Микроструктурные изменения кортикоспинальных трактов и мозолистого тела при хроническом инфаркте мозга	116
4.3. Микроструктурные изменения кортикоспинальных трактов и мозолистого тела при рассеянном склерозе.....	119
4.4. Микроструктурные изменения кортикоспинальных трактов и мозолистого тела при церебральной микроангиопатии	123
4.5. Резюме	126
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	129
ВЫВОДЫ	130
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	132
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	133
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	135
ПРИЛОЖЕНИЯ	160

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Сосудистые и дегенеративные заболевания головного мозга являются одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения [Deuschl G. et al., 2020]. Большинство заболеваний из данных групп являются мультифакториальными, с длительным асимптомным периодом и постепенным прогрессированием. Их сдерживание путем контроля факторов риска имеет ограниченную эффективность, а макроструктурные изменения, оцениваемые с помощью рутинной МРТ, в большинстве случаев являются необратимыми и, как правило, отстают от клинических проявлений на несколько лет. Новые методы лечения, особенно нейродегенеративных заболеваний, разрабатываются именно с целью воздействия на ранние звенья патологического процесса, что подчеркивает особую важность поиска более чувствительных маркеров повреждения мозга, в том числе, полученных с помощью продвинутых методов МРТ.

Одним из таких методов является диффузионная МРТ (д-МРТ), которая позволяет улавливать мельчайшие движения молекул воды, что делает ее крайне чувствительной к микроструктурным изменениям в головном мозге. Ее самыми известными представителями являются диффузионно-тензорная и диффузионно-куртозисная МРТ, называемые также сигнальными моделями диффузии. В них воксель рассматривается как одно единое пространство, т.е. получаемый сигнал от всех структур, входящих в его состав, усредняется. Метрики сигнальных моделей – фракционная анизотропия (fractional anisotropy – FA) и средняя диффузия (mean diffusivity – MD) демонстрируют связь с потерей общей микроструктурной целостности [Basser P.J. et al., 1996], а аксиальная (axial diffusivity – AD) и радиальная диффузия (radial diffusivity – RD) – соответственно с повреждением аксонов и миелина [Aung W.Y. et al., 2013]. Их активно используют при изучении рассеянного склероза (РС) [Sbardella E. et al., 2013], бокового амиотрофического склероза (БАС) [Andica C. et al., 2020], церебральной микроангиопатии (ЦМА) [Mascalchi M. et al., 2019, Добрынина Л.А. и др., 2019] и целого ряда других заболеваний. Однако, лежащий в основе сигнальных моделей принцип «1 воксель

– 1 пространство» может приводить к неточностям, особенно при оценке изменений в местах перекрещивающихся волокон [Figley C.R. et al., 2021]. Для решения этой проблемы был предложен метод моделирования диффузионного сигнала [Nilsson M. et al., 2013].

Биофизическое (тканевое) моделирование является достаточно новым направлением д-МРТ. Его суть заключается в создании схематичной модели изучаемой ткани, с разделением ее сложной структуры на несколько условных пространств или компартментов, основными из которых являются внутри- и внеаксональное. Наиболее распространенными и воспроизводимыми являются следующие тканевые модели: NODDI («neurite orientation dispersion and density imaging» или «модель картирования ориентационной дисперсии пучка нейритов и их плотности») – выделяет 3 компартмента: вне- и внутриаксональный, а также свободную воду [Zhang H. et al., 2012], WMTI («white matter tract integrity» или «модель целостности трактов белого вещества») и SMT («spherical mean technique» или «модель с использованием техники сферического усреднения») – эти модели выделяют 2 компартмента: вне- и внутриаксональный [Fieremans E. et al., 2011, Kaden E. et al., 2016]. Доступные исследования немногочисленны. Наиболее активно используется модель NODDI, ее применяют в изучении РС [Spanò V. et al., 2018, Mustafi S.M. et al., 2019], БАС [Mastropietro A. et al., 2019], ЦМА [Jiaerken Y. et al., 2021] и др., однако исследователи указывают на сложность интерпретации получаемых результатов.

Значимую помощь в интерпретации и продвижении биофизического моделирования в клиническую практику может оказать совместная оценка показателей сигнальных и биофизических моделей диффузии при заболеваниях ЦНС с разными патогенетическими механизмами, в отношении которых имеются однозначные патологические данные. Подобные исследования в России и за рубежом ранее не проводились. С другой стороны, для ускоренного внедрения биофизического моделирования требуются также доступные инструменты постобработки. Особый интерес представляют программы, позволяющие осуществлять автоматическую атлас-ориентированную сегментацию трактов

головного мозга [Garyfallidis E. et al., 2018] и оценивать диффузионные метрики на всем их протяжении [Yeatman J.D. et al., 2012]. Данные инструменты могут сделать методы д-МРТ более доступными для клиницистов и существенно упростить проведение поисковых исследований, когда неизвестен ни точный уровень, ни протяженность поражения трактов.

Цель исследования

Оценить микроструктурные изменения вещества головного мозга с помощью сигнальных и биофизических моделей диффузионной МРТ у пациентов с заболеваниями ЦНС с разными патогенетическими механизмами.

Задачи исследования

1. При первично нейродегенеративном поражении у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом в исследуемых трактах проанализировать диффузионные показатели сигнальных и тканевых моделей и сопоставить их со степенью пареза в руках и выраженностью функционального дефицита по шкале ALSFRS-R.

2. При вторичной валлеровской дегенерации у пациентов с хроническим инфарктом мозга в исследуемых трактах проанализировать диффузионные показатели сигнальных и тканевых моделей и соотнести их с выраженностью пареза в пораженной руке и степенью ограничения жизнедеятельности по модифицированной шкале Рэнкина.

3. При преимущественно демиелинизирующем поражении головного мозга у пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза в исследуемых трактах проанализировать диффузионные метрики сигнальных и тканевых моделей и установить наличие связей с мышечной силой в правой руке и степенью инвалидизации по шкале EDSS.

4. При церебральной микроангиопатии, характеризующейся смешанными патологическими механизмами, в исследуемых трактах проанализировать диффузионные метрики сигнальных и тканевых моделей и

определить связи с наличием когнитивных расстройств и степенью выраженности нарушений ходьбы.

5. Сопоставить полученные данные, соответствующие тяжести поражения мозга и его определенных компартментов, между заболеваниями с разными патогенетическими механизмами – первичной дегенерацией (БАС), вторичной валлеровской дегенерацией (хронический инфаркт мозга), демиелинизирующем поражении (РС) и смешанным механизмом поражения белого вещества (ЦМА).

Научная новизна

1. Впервые в России был использован новый алгоритм автоматической атлас-ориентированной сегментации трактов головного мозга и построения их профилей, позволяющий оценивать изменения диффузионных метрик по всей длине исследуемых трактов.

2. Впервые были определены наиболее значимые уровни поражения КСТ и мозолистого тела при заболеваниях ЦНС с разными патогенетическими механизмами: первичной дегенерацией (БАС), вторичной валлеровской дегенерацией (хронический инфаркт мозга), демиелинизацией (РС) и смешанным механизмом поражения белого вещества (ЦМА).

3. Впервые была проведена оценка микроструктурных изменений по всей длине КСТ и мозолистого тела с позиций биофизического (тканевого) моделирования с использованием моделей NODDI и SMT. Полученные данные по тканевым моделям были сопоставлены с показателями классических сигнальных моделей (FA, MD, AD, RD).

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Разработан и опубликован новый алгоритм автоматической атлас-ориентированной сегментации трактов головного мозга и построения их профилей, который может использоваться как в дальнейших научных исследованиях, так и в клинической практике (после создания графического интерфейса).

2. Показана специфичность отдельных метрик моделей NODDI и SMT (в сравнении с сигнальными моделями) к выявлению демиелинизирующего поражения и вазогенного отека.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось в ФГБНУ «Научный центр неврологии» с 2019 по 2022 годы. Клиническая часть – на базе 3 и 6 неврологических отделений, МРТ головного мозга по расширенному протоколу – в отделении лучевой диагностики.

Объектом изучения в настоящем исследовании являлись 87 человек с ЦМА с ГИБВ стадии Fazekas 3, 15 человек с клинически достоверным БАС; 15 человек с хроническим супратенториальным инфарктом мозга в бассейне средней мозговой артерии и наличием МРТ-признаков валлеровской дегенерации КСТ; 15 человек с ремиттирующим течением РС; 58 здоровых добровольцев из группы контроля, без клинических и нейровизуализационных признаков патологии головного мозга.

Клиническая часть включала в себя оценку сосудистых факторов риска, общесоматических и клинических проявлений, в частности:

- когнитивных нарушений – с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных нарушений (MoCA);
- нарушений ходьбы, не связанных с гемипарезом – по предложенной оригинальной клинической шкале [Добрынина Л.А. и др., 2018];
- мышечной силы по шкале MRC (Medical Research Council Weakness Scale);
- выраженности функционального дефицита и вероятности 9-месячной выживаемости – с помощью пересмотренной шкалы функционального состояния (ALSFRS-R);
- степени ограничения жизнедеятельности – с помощью модифицированной шкалы Рэнкина (The Modified Rankin Scale, 1991);
- степени инвалидизации – с помощью расширенной шкалы оценки инвалидизации (Expanded Disability Status Scale – EDSS).

МРТ-исследование головного мозга проводилось на магнитно-резонансных томографах Siemens Magnetom Verio и Siemens Magnetom Prisma (Siemens AG,

Erlangen, Германия), оба с величиной магнитной индукции 3 Тесла. Протокол сканирования включал в себя структурные режимы (T2, T2 FLAIR, T1 MPR, SWI, DWI) и диффузионное МРТ (д-МРТ) с получением карт метрик сигнальных (FA, MD, AD, RD) и тканевых (NODDI, SMT) моделей диффузии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Алгоритм автоматической сегментации трактов и построения их профилей позволяет оценивать микроструктурные изменения по всей длине исследуемых трактов.

2. Снижение мышечной силы в руке у пациентов с шейно-грудной и пояснично-крестцовой формами БАС связано со снижением индекса плотности нейритов и объемной доли воды внутри аксонов и повышением внеаксональной поперечной диффузии в КСТ на уровне лучистого венца.

3. Степень ограничения жизнедеятельности по шкале Рэнкина у обследуемых с хроническим инфарктом мозга в бассейне средней мозговой артерии коррелирует со снижением объемной доли воды внутри аксонов и повышением внеаксональной поперечной диффузии в области колена мозолистого тела.

4. Наиболее протяженные изменения в супратенториальных отделах КСТ у пациентов с РС демонстрируют индекс плотности нейритов и объемная доля воды внутри аксонов, что, вероятно, связано не столько с дегенерацией аксонов, сколько с разрушением их миелиновых оболочек и увеличением внеаксонального пространства; это также согласуется с клиническими данными – у большинства пациентов не было выявлено снижения мышечной силы в конечностях.

5. У пациентов с ЦМА с ГИБВ стадии Fazekas 3 с умеренными и выраженными нарушениями ходьбы средняя диффузия, внеаксональная средняя и поперечная диффузии в супратенториальных отделах левого КСТ значимо выше, чем у больных с отсутствием и легкими нарушениями ходьбы.

б. Выраженность когнитивных расстройств у пациентов с ЦМА связана с фракционной анизотропией в стволе мозолистого тела и всеми исследуемыми метриками в валике мозолистого тела.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке цели и задач, оптимизации алгоритма обработки диффузионных данных, обосновании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно проведен отбор пациентов по разным нозологиям, анализ медицинской документации (амбулаторных карт, историй болезни), полное МРТ-исследование каждого участника исследования, структуризация, обработка и статистический анализ полученных данных. Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы, подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности обусловлена достаточным объемом когорты обследованных пациентов, применением современных методов исследования, адекватной статистической обработкой полученных результатов. Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го и 6-го неврологических отделений, отделения анестезиологии-реанимации, отдела лучевой диагностики, лабораторной диагностики, лаборатории ультразвуковых исследований, клинической нейрофизиологии, многопрофильного клиничко-диагностического центра ФГБНУ НЦН (протокол № 9 от 23 декабря 2022 года).

Материалы диссертации представлены в виде постерных и устных докладов на следующих конференциях: XVI Всероссийский национальных конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022» (г. Москва, Россия, 24-26 мая 2022 г.), Нейрофорум-2022 и V Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений (г. Москва, Россия, 23-24 июня 2022 г.).

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты внедрены в ФГБНУ «Научный центр неврологии» в работу неврологических отделений и отдела лучевой диагностики, используются в учебном процессе для подготовки ординаторов, аспирантов, врачей-неврологов и рентгенологов, создании обучающих циклов повышения квалификации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 научных работы, из них 4 статьи в научных журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста, содержит 30 таблиц и 35 рисунков. Работа состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 23 отечественных и 175 зарубежных источников литературы, а также 4 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальность поиска биомаркеров повреждения вещества головного мозга методом диффузионной МРТ

В настоящее время МРТ является «золотым» стандартом в диагностике большинства заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). Использование МРТ в клинической практике зачастую сводится к оценке макроструктурных изменений головного мозга, которые легли в основу международных критериев диагностики рассеянного склероза (РС) [Wattjes M.P. et al., 2021], церебральной микроангиопатии (ЦМА) [Wardlaw J.M., 2013] и др. Однако достаточно быстро стало очевидно, что выявляемые при МРТ изменения в головном мозге далеко не всегда коррелируют с тяжестью клинических проявлений. Так у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС), имеющих грубые двигательные нарушения, мы можем не наблюдать каких-либо патологических изменений в головном мозге, а роль рутинной МРТ сводится к исключению состояний, которые могли бы имитировать клиническую картину БАС [Бакулин И.С. и др., 2017]. Кроме того, было доказано, что у больных с ЦМА имеется несоответствие между тяжестью когнитивных расстройств и распространенностью гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) [Pasi M. et al., 2016]. Это же справедливо и для больных с первично-прогрессирующим РС, когда при минимальной очаговой нагрузке пациенты зачастую имеют грубые двигательные и функциональные нарушения [Попова Е.В. и соавт., 2016]. Всё вышесказанное говорит о высокой актуальности поиска новых биомаркеров¹, которые могли бы предоставить больше информации о микроструктурных изменениях в головном мозге. Данным запросам отвечает метод диффузионной МРТ (д-МРТ), об основных преимуществах и недостатках которого и пойдет речь в настоящем обзоре.

¹ Биомаркер (сокр. «биологический маркер») – это характеристика организма, которую можно объективно измерить и которая является индикатором биологических или патологических процессов, ответа на терапевтическое, в том числе фармакологическое, вмешательство [Дон Е.С. и др., 2017].

1.2. Диффузионно-тензорная МРТ

1.2.1. Основные физические принципы и метрики. МР-трактография

Импульсная последовательность, лежащая в основе д-МРТ, была описана в 1965 году Stejskal и Tanner [Stejskal E.O., Tanner J.E., 1965]. Несмотря на целый ряд допущений (выделение внутри вокселя только одного пространства/компартамента, игнорирование направления диффузии), диффузионно-взвешенные изображения и по сей день активно используются в клинической практике в диагностике многих патологических состояний: острого ишемического инсульта, лимфом, абсцессов, болезни Крейтцфельдта-Якоба, эпидермоидных кист и др.

Важным этапом в развитии д-МРТ стало появление возможности определять направление диффузии воды в тканях. Это не так важно, если речь идет о ликворе, где диффузия ничем не ограничена и происходит с одинаковой скоростью во всех направлениях, или о тканях типа серого вещества, состоящих преимущественно из клеток со сложной разнонаправленной архитектоникой; диффузия в таком случае будет затруднена, но примерно одинаково во всех направлениях, т.е. она останется относительно изотропной [Moseley M.E. et al., 1991, Le Bihan D., 1991]. Но если мы говорим о тканях, имеющих волокнистую структуру, будь то мышечная ткань или белое вещество головного мозга, то это имеет значение, т.к. молекулам воды легче диффундировать вдоль мышечных или нервных волокон, чем перпендикулярно их ходу и, следовательно, диффузия будет происходить с разной скоростью в разных направлениях, т.е. будет обладать анизотропией [Basser P.J., 1995]. Этот феномен стал основой для открытия ДТ-МРТ.

Родоначальниками ДТ-МРТ принято считать Peter Basser и Le Bihan [Basser P.J. et al., 1994]. В 1994 г. они представили модель тензора, позволившую измерять не только скорость, но и направление диффузии в пространстве вокселя. Визуально тензор представляет из себя эллипсоид, ориентированный вдоль преобладающего направления диффузии (Рисунок 1). Математически тензор (D) описывается симметричной матрицей 3×3 , а градиент (g) – трехэлементным вектор-столбцом:

$$g = \begin{bmatrix} g_x \\ g_y \\ g_z \end{bmatrix} \quad D = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{bmatrix}$$

Как можно заметить, элементы, располагающиеся по обе стороны от главной диагонали (D_{xx} , D_{yy} , D_{zz}), являются идентичными. Это означает, что тензор D имеет только 6 уникальных элементов (D_{xx} , D_{yy} , D_{zz} , D_{xy} , D_{xz} , D_{yz}). Для его расчета используют следующую формулу:

$$g^T D g = g_x^2 D_{xx} + g_y^2 D_{yy} + g_z^2 D_{zz} + 2g_x g_y D_{xy} + 2g_x g_z D_{xz} + 2g_y g_z D_{yz}$$

Поскольку тензор D описывает пространственное распределение значений измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), то его можно добавить в уравнение Stejskal-Tanner [Stejskal E.O., Tanner J.E., 1965]:

$$\frac{S}{S_0} = e^{-b g^T D g}$$

$$g^T D g = \frac{-\ln\left(\frac{S}{S_0}\right)}{b}$$

И объединить эти два уравнения в одно:

$$-\ln\left(\frac{S}{S_0}\right)/b = g_x^2 D_{xx} + g_y^2 D_{yy} + g_z^2 D_{zz} + 2g_x g_y D_{xy} + 2g_x g_z D_{xz} + 2g_y g_z D_{yz}$$

Проведя 1 измерение, мы получим значения для левой части уравнения, но в правой части остается 6 неизвестных, которые невозможно вычлениить из одного набора данных. Следовательно, чтобы охарактеризовать тензор D нужно получить не менее 6 ДВИ с непараллельными направлениями градиентов для как минимум 1 ненулевого b -фактора (обычно используется $b = 1000$ с/мм²) и 1 неДВИ ($b=0$) для нормализации измерений [Basser P.J. et al., 1998].

Матрица хорошо описывает тензор D , если диффузия происходит строго вдоль одной из основных осей (x , y , z). Однако в реальной жизни волокна белого вещества не являются прямыми линиями, они имеют извилистый, криволинейный ход и в большинстве случаев проходят под углом к данным осям. Чтобы в таких условиях корректно рассчитать тензор D был разработан метод переориентировки осей параллельно ходу волокон [Basser P.J. et al., 1994, Basser P.J., 1995). Данный метод называется спектральным разложением матрицы:

$$D = \begin{bmatrix} \vdots & \vdots & \vdots & \lambda_1 & 0 & 0 & \cdots & \epsilon_1 & \cdots \\ \epsilon_1 & \epsilon_2 & \epsilon_3 & 0 & \lambda_2 & 0 & \cdots & \epsilon_2 & \cdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & 0 & 0 & \lambda_3 & \cdots & \epsilon_3 & \cdots \end{bmatrix}$$

В спектрально разложенной матрице используются 2 новых параметра:

1. Собственные значения (eigenvalues $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$) – описывают форму и величину тензора независимо от его ориентации в пространстве вокселя;
2. Собственные векторы (eigenvectors $(\epsilon_1, \epsilon_2, \epsilon_3)$) – описывают ориентацию тензора в пространстве вокселя, независимо от его формы и величины.

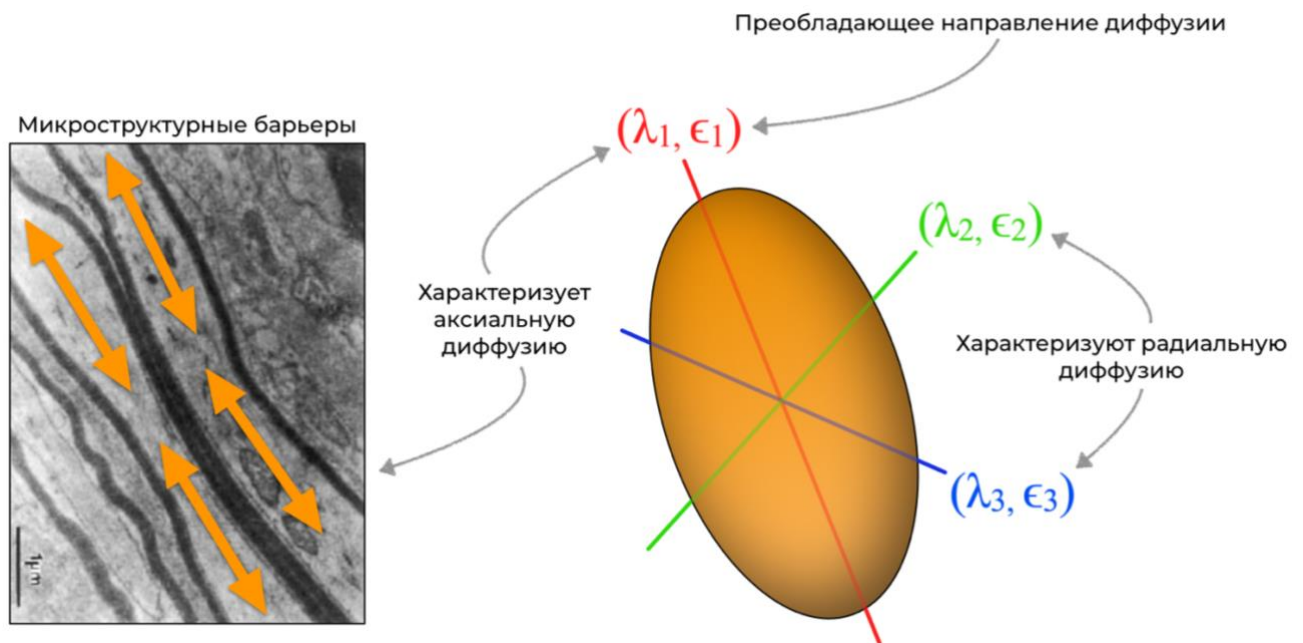


Рисунок 1. Справа: схематичное изображение диффузионного тензора и основных параметров, которые описывают его форму и ориентацию в пространстве. Слева: электронная микрофотография миелинизированных аксонов, стрелками показано преобладающее направление диффузии.

Собственный вектор, связанный с наибольшим собственным значением (λ_1) , называют главным собственным вектором (ϵ_1) . Он отражает преобладающее направление диффузии в вокселе. Его направление относительно основных осей кодируется цветом, где: красный – ϵ_{1x} – «вправо-влево», зеленый – ϵ_{1y} – «вперед-назад», синий – ϵ_{1z} – «вверх-вниз» [Rajevic S. et al., 1999]. Получив тензор диффузии, собственные значения и векторы, можно рассчитать основные метрики ДТ-МРТ [Basser P.J. et al., 1996], которые обычно представляются графически в виде карт (Рисунок 2):

- 1. След диффузионного тензора (trace, Tr)** – рассчитывается как сумма 3 собственных значений ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) или диагональных элементов тензора (D_{xx}, D_{yy}, D_{zz}). Он отражает суммарную величину диффузии в выбранном вокселе. Данная метрика является ротационно инвариантной, и поэтому отклонения Tr можно объяснить только изменениями в структуре самих тканей. Единица измерения – мм²/с.

$$Tr(D) = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 = D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}$$

- 2. Средняя диффузия (mean diffusivity, MD)** – среднее арифметическое 3 собственных значений или диагональных элементов тензора (trace/3). Она описывает среднюю величину диффузии в пространстве вокселя и является ротационно инвариантным эквивалентом ИКД. Единица измерения – мм²/с.

$$MD = \frac{Tr(D)}{3} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} = \frac{D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}}{3}$$

- 3. Фракционная анизотропия (fractional anisotropy, FA)** – характеризует степень анизотропии диффузии, т.е. зависимость ее скорости от направления. Данная метрика является нормализованной, её значения находятся в диапазоне от 0 ($\lambda_1=\lambda_2=\lambda_3$, изотропная диффузия – одинакова во всех направлениях, тензор в таком случае имеет форму сферы) до 1 (когда $\lambda_1=1$, а $\lambda_2, \lambda_3=0$, идеальная анизотропная диффузия – вся диффузия происходит строго в одном направлении). FA рассчитывается путем деления стандартного отклонения собственных значений тензора на их среднеквадратичное значение.

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \cdot \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

- 4. Аксиальная (продольная) диффузия (axial diffusivity, AD)** – величина диффузии вдоль главной оси тензора. Единица измерения – мм²/с.

$$AD = \lambda_1$$

5. Радиальная (поперечная) диффузия (radial diffusivity, RD) – средняя величина диффузии в направлении, перпендикулярном главной оси тензора. Единица измерения – мм²/с.

$$RD = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2}$$

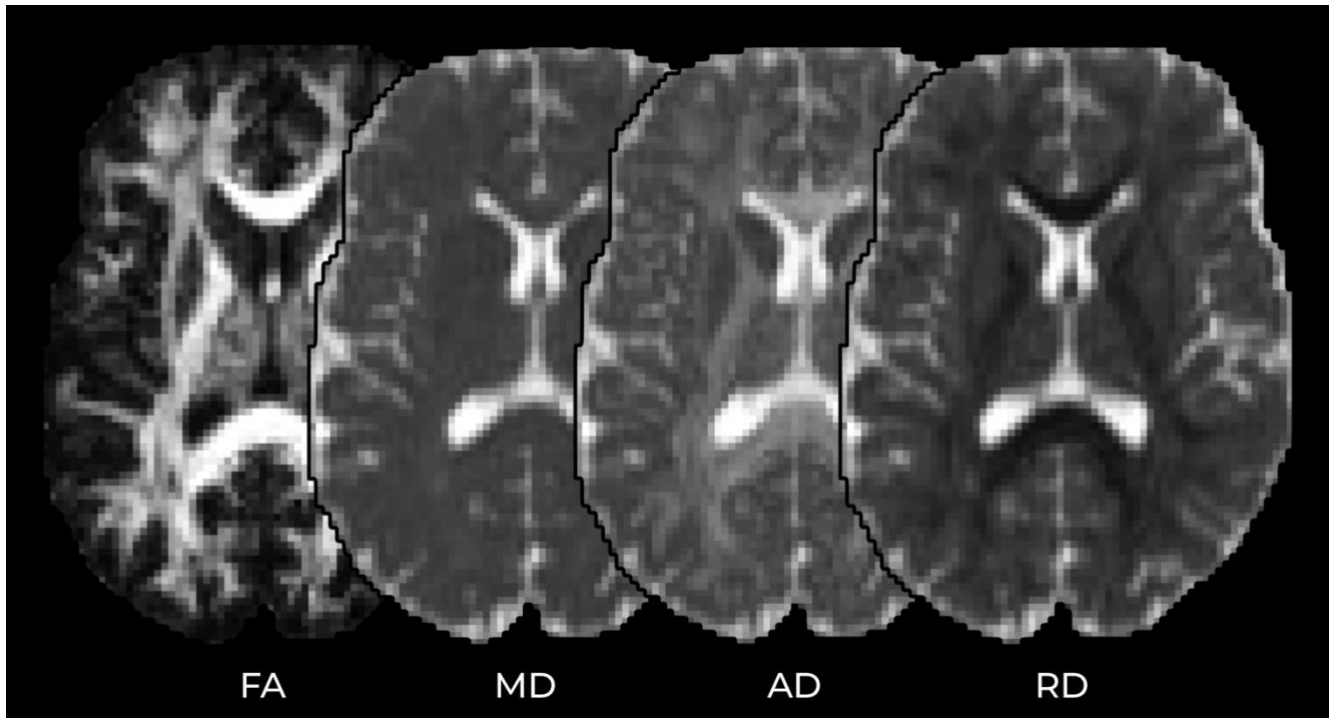


Рисунок 2. Карты 4 основных метрик ДТ-МРТ. Слева направо: FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия.

Зная величину, форму и ориентацию тензоров в пространстве вокселей можно визуализировать ход проводящих путей головного мозга. Метод математического моделирования их хода называется МР-трактография. Глобально существует 2 алгоритма отслеживания нервных волокон:

- 1. Детерминистический** – основан на допущении, что вся диффузия в пространстве вокселя происходит строго в одном направлении – в направлении главного собственного вектора (на самом деле это не так). Построение волокон происходит путем соединения однонаправленных тензоров и прекращается при достижении одного из стоп-критериев: FA < 0,2 (позволяет исключить из анализа ликвор и серое вещество) или если

угол отклонения главных собственных векторов в соседних вокселях превышает, например, 30° [Pajevic S. et al., 2002].

2. Вероятностный – в пространстве каждого вокселя моделируется сразу несколько возможных направлений диффузии. Следовательно, построение волокон не ограничивается одним наиболее вероятным маршрутом, а анализируется множество различных траекторий, с указанием вероятности каждой итерации [Behrens T.E. et al., 2007]. Данный подход повышает чувствительность трактографии в зонах с низкими значениями FA (перекрещивающиеся волокна, таламус), но обработка данных занимает гораздо больше времени [Parker G.J.M. et al. 2005].

Сегментация самих трактов производится либо вручную, с помощью ROI (от англ. «region of interest» – область интереса), либо автоматически, на основе заранее сегментированных трактов из атласа [Garyfallidis E. et al., 2012], или, например, путем использования данных о коннективности [Wassermann D. et al., 2016]. Если область анализа не ограничивать, то можно получить трактограмму «всего мозга».

При заболеваниях ЦНС, связанными с нарушениями движений, обычно исследуют кортикоспинальные тракты (КСТ), а при когнитивных нарушениях – мозолистое тело. Эти пучки также являются соответственно самыми крупными проекционными и комиссуральными трактами головного мозга человека и имеют достаточно постоянную и хорошо изученную анатомию:

- *Кортикоспинальный тракт (corticospinal tract)* – берет начало от пирамидных клеток V слоя первичной моторной коры (клетки Беца), а также премоторной, дополнительной моторной и соматосенсорной коры. Далее КСТ проходит через заднюю половину заднего бедра внутренней капсулы и центральную треть ножек мозга. На передней поверхности продолговатого мозга волокна КСТ совершают неполный перекрест – большая часть (около 85%) волокон переходит на противоположную сторону и образует латеральный КСТ, а оставшиеся 15% остаются на

своей стороне и формируют передний КСТ. Основная функция КСТ – реализация произвольных движений [Standring S. et al., 2016].

- *Мозолистое тело (corpus callosum)* – самая крупная комиссура, которая связывает кору правого и левого полушарий большого мозга. В составе мозолистого тела выделяют:
 - малые щипцы (*forceps minor*) – U-образный пучок волокон, соединяющий через колено мозолистого тела полюса лобных долей;
 - большие щипцы (*forceps major*) – волокна аналогичной формы, соединяющие через валик мозолистого тела затылочные доли.

Основной функцией мозолистого тела является синхронизация работы полушарий большого мозга.

1.2.2. Методы анализа диффузионных данных

ДТ-МРТ позволяет не только визуализировать проводящие пути головного мозга, но и количественно оценить их целостность. Перед этим необходимо:

- 1) *построить карты диффузионных метрик*, числовые значения которых и будут в дальнейшем оцениваться;
- 2) в случае анализа групп испытуемых – *выполнить регистрацию изображений*. Для этого их специальным образом деформируют относительно стандартизованного атласа, чтобы все воксели сравниваемых изображений были сопоставимы друг с другом в пространстве;
- 3) *провести сглаживание изображений* с помощью изотропного или анизотропного фильтров – это нивелирует возможные неточности регистрации и повышает стабильность числовых значений диффузионных метрик.

Существует несколько различных подходов к количественному анализу диффузионных данных [Garin-Muga A. et al., 2014]. Большинство описываемых ниже подходов изначально разрабатывались для FA-карт, однако аналогичным образом можно оценивать любые метрики сигнальных и биофизических моделей.

- 1. Анализ гистограмм.** Представляет график частотного распределения значений выбранной диффузионной метрики в области интереса. Изменение формы гистограммы может свидетельствовать о наличии микроструктурных изменений в тканях. Из гистограммы можно извлечь следующую информацию – среднее значение, высоту пика (количество вокселей с наиболее часто встречающимся значением) и расположение пика (собственно самое часто встречающееся значение). К достоинствам гистограмм можно отнести то, что это автоматический и достаточно быстрый метод анализа данных. Их недостатком является отсутствие информации о локализации выявленных изменений и чувствительность к эффектам частичного объемного усреднения.
- 2. Анализ области интереса или ROI-анализ.** Оценка диффузионных метрик осуществляется в ограниченной области мозга, выбор которой производится либо вручную, с помощью геометрических фигур или путем прямого очерчивания, либо автоматически. Это один из самых простых методов анализа диффузионных данных, который при этом имеет четкую связь с анатомией. Главным же недостатком ROI-анализа является то, что это оператор-зависимый метод, он требует подробного описания методологии и обязательной оценки воспроизводимости полученных результатов. Также необходимо заранее знать, где могут быть выявлены изменения, т.к. это непосредственно влияет на место установки ROI [Froeling M. et al., 2016].
- 3. Воксель-ориентированный или повоксельный анализ (от англ. «voxel-based/voxelwise analysis» или VBA).** Как следует из названия, данный метод позволяет оценивать изменения диффузионных метрик в каждом вокселе головного мозга, что делает его крайне полезным в поисковых исследованиях, когда неизвестна четкая локализация патологических изменений. У данного метода есть 2 основных недостатка. Во-первых, точность результатов напрямую зависит от качества регистрации изображений, а во-вторых, большое количество

статистических тестов приводит к возникновению проблемы множественных сравнений, поэтому крайне важно применять один из методов ее коррекции, например, использовать маски, которые ограничивают область анализа [Hecke W.V. et al., 2016].

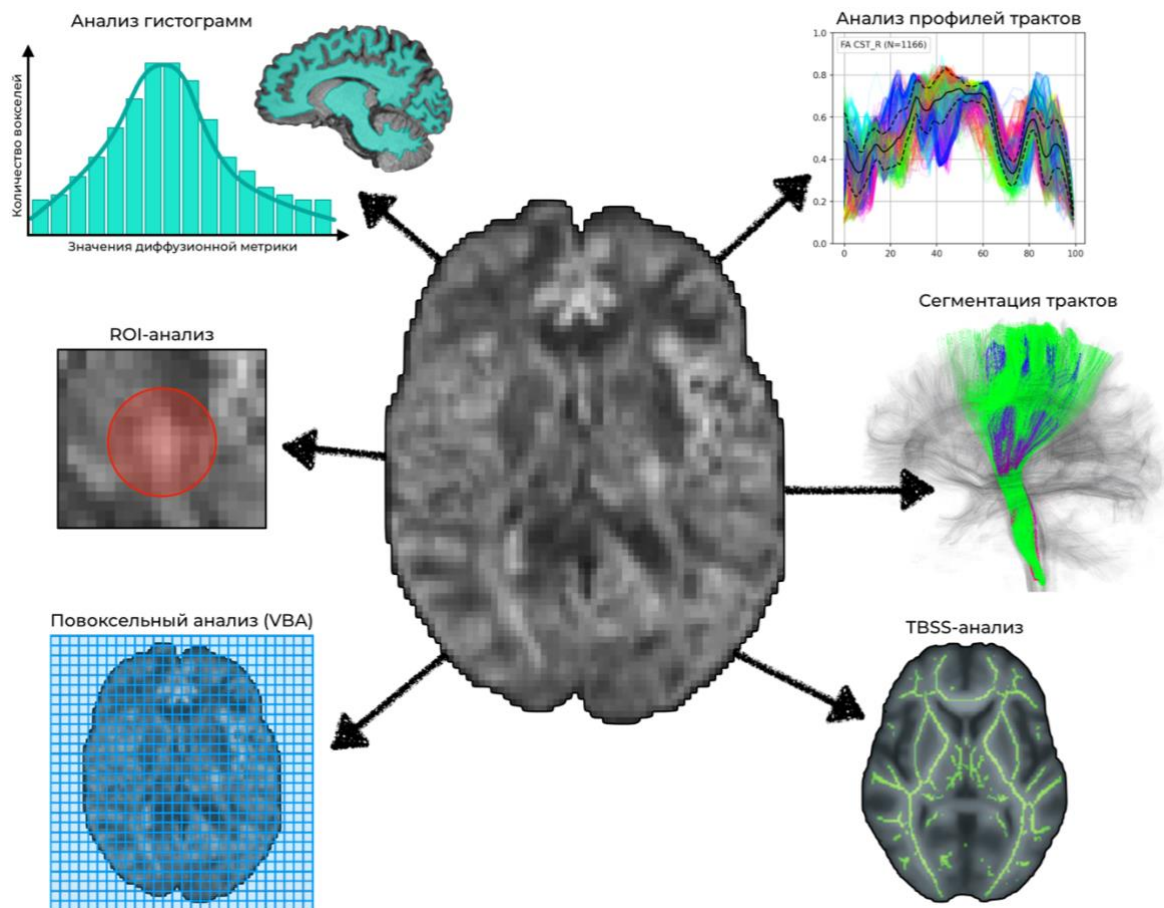


Рисунок 3. Схематичное изображение основных методов количественного анализа диффузионных данных.

- 4. Метод пространственной статистики трактов (от англ. «tract-based spatial statistics» или TBSS)** – является разновидностью воксель-ориентированного анализа. Суть TBSS-анализа заключается в следующем: FA-карты всех обследуемых регистрируются в пространстве атласа и усредняются с получением одной групповой карты FA. Далее на этой карте определяются воксели с максимальными значениями FA, и на их основе строится скелет – как предполагается, он должен включать центральные части трактов белого вещества. Затем FA-карты каждого обследуемого накладываются на полученный скелет, на каждой карте

анализируются окружающие скелетон воксели и выбираются те, которые имеют максимальные значения FA – эти воксели включаются в скелетон, который в дальнейшем будет использоваться для оценки других диффузионных показателей. Последний шаг также помогает устранить некоторые возможные неточности регистрации [Hecke W.V. et al., 2016]. Ограничение области анализа скелетоном уменьшает количество проводимых статистических тестов и нивелирует проблему множественных сравнений, что выгодно выделяет TBSS по сравнению с классическим воксель-ориентированным анализом. Однако, как и у других методов анализа, у TBSS имеется ряд ограничений. К примеру, при поражениях белого вещества в скелетон могут попадать воксели, которые находятся за пределами изучаемого тракта – они будут включаться в скелетон, т.к. имеют более высокие значения FA, чем те воксели, которые находятся в центре пораженного тракта и имеют более низкие значения FA [Jones D.K. et al., 2010]. Кроме того, ограничение области анализа скелетоном, включающим лишь воксели с наибольшими значениями FA, приводит к потере некоторой потенциально полезной информации.

- 5. Анализ, основанный на сегментации трактов (от англ. «tract-based analysis»).** Наиболее распространенная область применения трактографии – это виртуальная сегментация проводящих путей головного мозга, активно используемая в нейрохирургии [Leclercq D. et al., 2010]. Но сегментированные тракты можно также использовать в качестве 3D-ROI для проведения количественного анализа. Так, например, можно рассчитать среднее значение какой-либо метрики от всего тракта в целом или проанализировать ее значения по всей длине исследуемого тракта. Для этого сегментированный тракт делится на n -ое количество точек и затем в каждой точке каждого «волокна» рассчитывается значение анализируемой метрики – полученные результаты представляются в виде графика (Рисунок 3), который и называют профилем тракта [Yeatman J.D. et al., 2012]. В литературе данный метод анализа имеет разные названия –

«построение профилей трактов», «количественная трактография» или «трактометрия», но все они являются синонимами. С помощью профилей можно выявить и локализовать патологические изменения в любом тракте головного мозга, проводить как групповой, так и индивидуальный анализ данных. Основные ограничения связаны с техническими сложностями автоматической регистрации и сегментации трактов, кроме того волокна в составе трактов могут иметь разную длину и форму, что также необходимо учитывать [St-Jean S. et al., 2019]. Актуальна и проблема множественных сравнений.

Методы количественного анализа параметров ДТ-МРТ применяются при оценке реабилитационного потенциала больных, перенесших инсульт [Добрынина Л.А. и др., 2012, Максимова М.Ю. и др., 2016], а также для поиска новых диагностических и прогностических маркеров целого ряда неврологических и психических заболеваний, таких как рассеянный склероз [Inglese M., 2010], боковой амиотрофический склероз [Müller H.P. et al., 2016], болезнь Альцгеймера [Lo Vuono V. et al., 2020], болезнь Паркинсона [Atkinson-Clement C. et al., 2017], расстройства аутистического спектра [Ameis S.H. et al., 2015] и др.

ДТ-МРТ имеет и ряд допущений. Например, в ее основе лежит упрощенная модель «1 воксель – 1 пространство», т.е. сигнал от всех структур, входящих в состав вокселя, усредняется. Это может приводить к некоторым неточностям в оценке диффузионных показателей в местах перекрещивающихся волокон или на границе с ликворосодержащими пространствами (из-за эффекта частичного объемного усреднения). Кроме того, параметры ДТ-МРТ рассчитываются исходя из того, что диффузия воды в тканях имеет только лишь гауссово распределение, что также не совсем верно [Assaf Y., 2008].

1.3. Диффузионно-куртозисная МРТ

В веществе головного мозга вода находится внутри т.н. компартментов – условно выделяемых пространств, внутри которых диффузия происходит с разной степенью свободы. В межклеточном пространстве белого вещества диффузия воды

затруднена окружающими ее миелиновыми оболочками аксонов, но при этом она не ограничена и поэтому имеет нормальное (гауссово) распределение. Диффузия воды внутри нейронов, аксонов и клеток глии ограничена клеточными мембранами, т.е. её диффузия будет иметь негауссово распределение. Учитывая, что в д-МРТ воксели имеют достаточно большой объем (в среднем, около 8 мм³), практически каждый воксель белого вещества будет включать компартменты как с затрудненной, так и с ограниченной диффузией. Следовательно, тензорная модель, основанная на допущении, что вся диффузия в пространстве вокселя имеет только лишь гауссово распределение, не способна полноценно описать диффузию воды в большинстве вокселей. В 2005 году [Jensen J.H. et al., 2005] была представлена новая модель д-МРТ, которая позволяла учитывать величину негауссовой диффузии – диффузионно-куртозисная МРТ (ДК-МРТ).

Для количественной оценки негауссовой диффузии ввели новую безразмерную метрику K (коэффициент куртозиса). Спад сигнала в ДК-МРТ описывается следующей формулой:

$$\ln \frac{S}{S_0} = -bD_{app} + \frac{1}{6} b^2 D_{app}^2 K_{app}$$

где D_{app} – измеряемый коэффициент диффузии, K_{app} – измеряемый коэффициент куртозиса.

Если $K = 0$, то диффузия имеет гауссово распределение. Второй член уравнения в таком случае становится равным 0, и спад сигнала описывается уравнением Stejskal-Tanner. Чем выше коэффициент куртозиса, тем сильнее диффузия отличается от нормального распределения и тем, следовательно, неоднороднее структура подлежащих тканей [Тоноян А.С., 2014].

Для описания негауссовой диффузии используют трехмерный тензор 4-го порядка (W) [Lu H. et al., 2006]. В отличие от трехмерного тензора 2-го порядка (D), который использовался в ДТ-МРТ, он имеет не 6, а 15 уникальных элементов. Поскольку в ДК-МРТ учитывается информация сразу от обоих тензоров (W и D), необходимо получить как минимум 21 ДВИ с непараллельными направлениями градиентов для как минимум 2 ненулевых b -факторов (обычно, один $b = 1000$ с/мм²,

а второй находится в диапазоне между 2000-3000 с/мм²) и хотя бы 1 недВИ (b-0) для нормализации измерений [Veraart J. et al., 2011].

Основными метриками ДК-МРТ являются:

1. **Аксиальный куртозис (axial kurtosis, АК)** – величина куртозиса вдоль главного собственного вектора;
2. **Радиальный куртозис (radial kurtosis, РК)** – средняя величина куртозиса в направлении, перпендикулярном главному собственному вектору;
3. **Средний куртозис (mean kurtosis, МК)** – средняя величина куртозиса вдоль всех направлений;
4. **Куртозисная анизотропия (kurtosis anisotropy, КА)** – характеризует анизотропию негауссовой диффузии. Нормализованный показатель, значения, как и у FA, находятся в диапазоне от 0 до 1 [Hansen B. et al., 2016].

Таким образом, с помощью ДК-МРТ можно оценивать целостность не только белого, но и серого вещества головного мозга [Погосбемян Э.Л. и др., 2018], что активно используется в изучении болезни Паркинсона [Wang J.J. et al., 2011], болезни Альцгеймера [Wang M.L. et al., 2018], болезни Гентингтона [Blockx I. et al., 2012] и ряда других патологических состояний. Метрики ДК-МРТ применяются также для стадирования глиом головного мозга [Abdalla G. et al., 2020]. Однако, необходимо учитывать, что ДК-МРТ – это однокомпонентная модель, т.е. здесь, как и в ДТ-МРТ, имеет место усреднение сигнала от всех структур в пространстве вокселя. Чтобы преодолеть это ограничение, был предложен метод моделирования диффузионного сигнала [Nilsson M. et al., 2013].

1.4. Биофизические модели диффузии

Первые попытки моделирования диффузионного сигнала предпринимались еще в середине 1990-х гг. [Latour L.L. et al., 1994, Szafer A. et al., 1995]. В основе данного метода лежит создание упрощенной, схематичной модели изучаемой ткани с разделением ее сложной структуры на несколько условных пространств

или компартментов. Модели всегда опираются на микроструктурные особенности тканей. Например, первая модель белого вещества [Stanisz G.J. et al., 1997] была создана на основе электронных микрофотографий зрительного нерва быка. Аксоны описывались как вытянутые эллипсоиды, клетки глии – в виде сфер и также отдельно выделялось внеклеточное пространство. К настоящему моменту разработано множество биофизических моделей белого вещества, но в обзоре мы остановимся только на нескольких из них.

NODDI («neurite orientation dispersion and density imaging» или «модель картирования ориентационной дисперсии пучка нейритов и их плотности»). В модели NODDI выделяют 3 компартмента: вне- и внутриаксональный, а также свободную воду (Рисунок 4). Протокол исследования должен включать как минимум 2 ненулевых b -фактора (с как минимум 30 направлениями градиентов для одной «оболочки» и как минимум 60 направлениями – для второй) и 9 $b=0$ -изображений [Zhang H. et al., 2012]. Микроструктура тканей описывается с помощью следующих метрик:

1. **NDI («neurite density index» или «индекс плотности нейритов»)** – позволяет косвенно судить о плотности нейритов в пространстве вокселя (аксонов и/или дендритов). Нормализованный показатель, значения NDI находятся в диапазоне от 0 до 1, где 0 – полное отсутствие нейритов, 1 – все пространство вокселя целиком состоит из одних лишь нейритов;
2. **ODI («orientation dispersion index» или «индекс ориентационной дисперсии»)** – характеризует дисперсию ориентации нейритов на основе распределения Watson – одного из самых простых распределений, используемых для описания ориентации аксиально-симметричных структур, в данном случае – эллипсоидов, т.е. аксонов [Kamiya K. et al., 2020]. Нормализованный показатель, значения ODI находятся в диапазоне от 0 до 1, где 0 – нейриты идеально прямые и полностью когерентны, 1 – нейриты располагаются абсолютно хаотично;

3. ISO или f_{fw} («free water fraction» или «объемная доля свободной воды») – объемная доля свободной воды. Скорость диффузии свободной воды фиксирована и равна $3,0 \text{ мкм}^2/\text{с}$.

Модель NODDI позволяет количественно оценивать пространственную ориентацию и плотность нейритов (аксонов/дендритов), что активно используется в исследованиях головного мозга. К примеру, было доказано, что области коры, где плотность дендритов ниже, отвечают за ранние этапы обработки информации, а области, где их плотность выше, напротив, участвуют в более поздних этапах обработки [Jacobs V. et al., 2001]. NDI коррелирует с интенсивностью окрашивания миелина при световой микроскопии, что делает данный индекс чувствительным маркером демиелинизации [Jespersen S.N. et al., 2010]. Модель NODDI также используется при изучении различных патологических состояний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, нормотензивная гидроцефалия и др. [Kamiya K. et al., 2020].

Однако модель NODDI имеет и ряд недостатков. Во-первых, при расчете основных метрик, вне зависимости от типа ткани, используются фиксированные коэффициенты аксиальной диффузии для внутри- и внеаксональных пространств ($D_{i, \parallel} = D_{e, \parallel} = 1,7 \text{ мкм}^2/\text{мс}$). Данное допущение ограничивает использование модели при патологических состояниях, сопровождающихся выраженными изменениями диффузии, например, при острой ишемии головного мозга [Jelescu I.O. et al., 2017]. Во-вторых, как уже говорилось ранее, дисперсия ориентации нейритов описывается распределением Watson. Оно хорошо описывает ориентацию одного пучка нейритов, но плохо работает с веерообразными и перекрещивающимися волокнами [Zhang H. et al., 2012]. В-третьих, в данной модели не учитывается обмен воды между компартментами и вклад негауссовой диффузии [Kamiya K. et al., 2020]. Все это необходимо учитывать при интерпретации полученных данных.

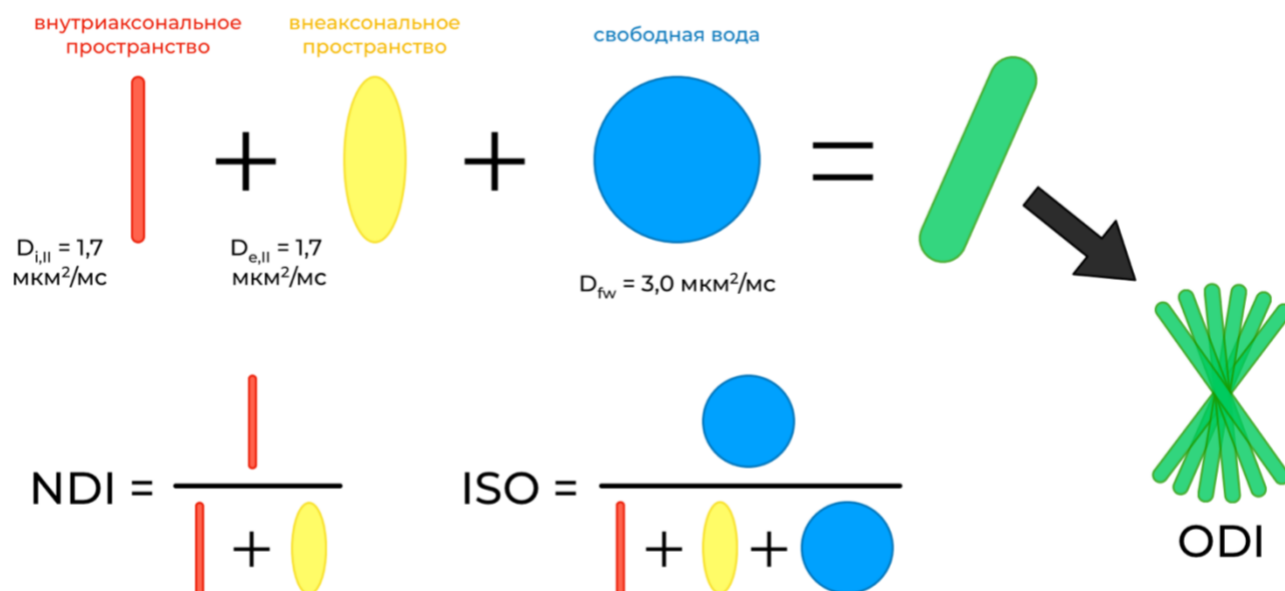


Рисунок 4. Схематичное изображение модели NODDI и расчета основных метрик.

WMTI («white matter tract integrity» или «модель целостности трактов белого вещества»). Это двухкомпонентная модель, в которой белое вещество представлено в виде бесконечно длинных цилиндров с практически нулевым радиусом (т.е. аксонов) и внеаксонального пространства, имеющего гауссову анизотропную диффузию. Основные метрики WMTI являются производными сразу 2 тензоров – диффузии и куртозиса, что позволяет не использовать при расчетах фиксированные значения коэффициентов диффузии, как это делается в модели NODDI. Целостность белого вещества описывается следующими показателями [Fieremans E. et al., 2011]:

1. **AWF** («axonal water fraction» или «объемная доля аксональной воды»);
2. **D_a** («intra-axonal diffusivity» или «внутриаксональная диффузия»);
3. **$D_{e,||}$ или axEAD** («axial extra-axonal diffusivity» или «внеаксональная аксиальная диффузия»);
4. **$D_{e,\perp}$ или radEAD** («radial extra-axonal diffusivity» или «внеаксональная радиальная диффузия»);
5. **α** («tortuosity of the extra-axonal space» или «извитость внеаксонального пространства»).

Одним из упрощений WMTI является то, что вне- и внутриаксональный компартменты моделируются как гауссово пространство – это соответствует

действительности, если дисперсия ориентации нейритов не превышает 30 градусов. Таким образом, модель WMТI можно использовать только для оценки высококогерентных пучков, таких как мозолистое тело или кортикоспинальные тракты [Jelescu I.O. et al., 2015].

SMT («spherical mean technique» или «модель с использованием техники сферического усреднения») – ещё одна двухкомпонентная модель, в которой моделируется внутри- и внеаксональное пространство [Lakhani D.A. et al., 2020]. Использование техники сферического усреднения выгодно выделяет данную модель на фоне ее предшественников (NODDI и WMТI). Во-первых, здесь не используются фиксированные коэффициенты диффузии, все показатели рассчитываются на основе получаемых данных. Во-вторых, SMT не имеет ограничений, связанных с дисперсией ориентации нейритов – данная модель позволяет оценивать тракты любой кривизны, в том числе и перекрещивающиеся волокна [Kaden E. et al., 2016]. Компартменты характеризуются следующими метриками:

1. **Diff** или D_{ax} («apparent intra-axonal diffusivity» или «измеряемая внутриаксональная диффузия») – величина диффузии вдоль хода аксонов. Измеряется в $\text{мкм}^2/\text{с}$.
2. **Intra** или V_{ax} («apparent intra-axonal volume fraction» или «измеряемая объемная доля воды внутри аксонов») – количество сигнала, получаемого от аксонов, что позволяет судить об их объемной доле в вокселе (миелиновые оболочки не учитываются). Нормализованный показатель, значения находятся в диапазоне от 0 до 1, где 0 – полное отсутствие аксонов, а 1 – все пространство вокселя целиком состоит из одних лишь аксонов.
3. **Extramd**, **EMD** или $\bar{\lambda}^{\text{ext}}$ («extra-axonal microscopic mean diffusivity» или «внеаксональная микроскопическая средняя диффузия») – средняя величина внеаксональной диффузии. Расчетный показатель, измеряется в $\text{мкм}^2/\text{с}$.

$$Extramd = (1 - 2/3V_{ax}) \cdot D_{ax}$$

4. Extratrans, ETR или $\lambda_{\perp}^{\text{ext}}$ («extra-axonal transverse microscopic diffusivity» или «внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия») – величина внеаксональной диффузии в направлении, перпендикулярном ходу аксонов. Расчетный показатель, измеряется в мкм²/с.

$$\text{Extratrans} = (1 - V_{ax}) \cdot D_{ax}$$

Как и другие модели, SMT имеет несколько упрощений. Например, что внутриаксональная поперечная диффузия равна нулю. Это вполне допустимое упрощение, если речь идет об аксонах, покрытых миелиновой оболочкой, но для немиелинизированных аксонов и дендритов, мембраны которых проницаемы для воды, это утверждение справедливо лишь отчасти. Кроме того, модель SMT не выделяет отдельно внутри- и внеаксональные микроскопические аксиальные диффузии, а рассчитывает среднее значение по вокселю, хотя было показано, что скорость этих диффузий может различаться [McKinnon E.T. et al., 2019].

Любая биофизическая модель описывает микроструктуру тканей с рядом допущений. Например, ни в одной модели не учитывается сигнал от воды внутри миелиновых оболочек, поскольку он затухает быстрее используемого в клинической практике времени эхо. Это необходимо учитывать при оценке волокон мозолистого тела, где миелин может занимать до 40% от общего объема вокселя [Jelescu I.O. et al., 2015]. Следовательно, прежде чем делать какие-либо выводы об изменениях микроструктуры тканей, модель должна быть проверена одним из объективных методов исследования, например, с помощью компьютерного моделирования, исследований на фантомах и лабораторных животных, путем сопоставления прижизненных и посмертных МРТ с данными патоморфологических исследований [Jelescu I.O. et al., 2017].

При исследовании крупных аксонов некоторых беспозвоночных впервые было доказано, что биологические мембраны являются основным препятствием для диффузии воды в тканях [Beaulieu C. et al., 1994] и что в клинических условиях поперечная диффузия внутри миелинизированных аксонов фактически равна нулю, что подтверждает обоснованность их моделирования в виде палочек (от

англ. «sticks») [Assaf Y. et al., 2005]. Также было показано, что оценка объема внеаксонального пространства с помощью биофизических моделей примерно сопоставима с данными патоморфологических исследований и электронной микроскопии, с незначительными отклонениями в сторону его недооценки или переоценки [Jelescu I.O. et al., 2017]. Моделирование доказало свою эффективность в представлении микроструктуры неизмененных тканей, и сейчас его постепенно начинают использовать в изучении различных поражений головного мозга.

1.5. Роль д-МРТ в оценке различных заболеваний ЦНС

Патологические процессы в ЦНС сопряжены с различными видами повреждений белого вещества. Условно их можно разделить на 3 основных группы: преимущественно поражение миелиновых оболочек (демиелинизация аксонов при рассеянном склерозе), преимущественно аксональное повреждение (валлеровская дегенерация при инфарктах головного мозга) и комбинированные поражения [Winklewski P.J. et al., 2018]. Выявление высокоспецифичных маркеров демиелинизации и аксонального повреждения с помощью различных методов обработки диффузионных данных, в том числе, биофизического моделирования, может пролить свет на патогенез изменений, выявляемых при заболеваниях с комбинированным типом поражения белого вещества, таких как церебральная микроангиопатия (ЦМА).

1.5.1. Боковой амиотрофический склероз

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – это фатальное неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое сопровождается избирательным поражением верхнего и нижнего мотонейронов [Kamiya K. et al., 2020]. Классическими проявлениями БАС являются: нарастающая слабость и атрофия мышц верхних и нижних конечностей, бульбарной и дыхательной мускулатуры, фасцикуляции, пирамидный синдром, дыхательная недостаточность [Бакулин И.С. и др., 2017].

Патоморфологически в головном мозге при БАС наблюдается гибель нейронов первичной моторной, премоторной и сенсомоторной коры, фокальный астроглиоз, дегенерация и вторичная демиелинизация КСТ, которая несколько отличается от валлеровской дегенерации, например, при ишемическом инсульте, поскольку не всегда развивается строго от коры в каудальном направлении. Этим объясняется, почему в ряде случаев признаки дегенерации КСТ могут выявляться ниже уровня заднего бедра внутренней капсулы, и не определяться, например, на уровне лучистого венца [Swash M. et al., 2020].

Роль рутинной МРТ сводится к исключению состояний, которые могли бы имитировать клиническую картину БАС – болезни Хираяма, компрессионной миелопатии, сирингомиелии и др.

Метрики ДТ-МРТ активно используются для оценки микроструктурных изменений белого вещества у больных с БАС, однако описываемые в литературе наблюдения являются весьма противоречивыми:

- **Фракционная анизотропия (FA).** Одни исследователи описывают диффузное снижение FA на всем протяжении КСТ [Iwata N.K. et al., 2008], тогда как другие отмечают, что изменения носят более локальный характер, с изолированным поражением КСТ на уровне ствола [Hong Y.H. et al., 2004], ножек мозга [Wong J.C.T. et al., 2007] или заднего бедра внутренней капсулы [Graham J.M. et al., 2004]. Снижение FA также может наблюдаться в белом веществе лобных, теменных, височных и островковых долей, мозолистом теле, гиппокампе, парагиппокампальной области и даже мозжечке [Mazón M. et al., 2018]. Это косвенно подтверждает гипотезу о том, что патологический процесс при БАС не ограничивается поражением только лишь пирамидной системы и может вовлекать различные области головного мозга. Чувствительность и специфичность FA, как диагностического маркера БАС составляет 68% и 73%, соответственно [Andica C. et al., 2020, Платова Ю.А. и др., 2020];
- **Средняя диффузия (MD).** В литературе встречаются описания как диффузного повышения MD на всем протяжении КСТ [Iwata N.K. et al.,

2008], так и локального, например, на уровне ножек мозга или заднего бедра внутренней капсулы [Karlsborg M. et al., 2004, Hong Y.H. et al., 2004];

- **Аксиальная диффузия (AD).** Данные о трендах изменения AD являются достаточно противоречивыми. Одни авторы описывают повышение AD в КСТ [Metwalli N.S. et al., 2010], тогда как другие [Baek S.H. et al., 2020] – её снижение;
- **Радиальная диффузия (RD).** Одновременная оценка FA и RD в КСТ повышает чувствительность и специфичность ДТ-МРТ в диагностике БАС до 87,5% и 85%, соответственно [Schuster C. et al., 2016]. В исследовании Sarica A. и соавт. (2019) с помощью профилей трактов были выявлены обширные области снижения FA и повышения RD на всем протяжении КСТ у больных с БАС.

Такую высокую вариабельность данных ДТ-МРТ можно объяснить тем, что с клинической и генетической точек зрения БАС является крайне гетерогенным заболеванием. Это касается первичной локализации патологического процесса, различной степени вовлечения верхнего и нижнего мотонейронов, возраста дебюта и скорости прогрессирования заболевания, наследственной предрасположенности, наличия немоторных проявлений (например, БАС + паркинсонизм, БАС + лобно-височная деменция) [Бакулин И.С. и др., 2017]. В большинстве опубликованных работ число испытуемых в группе БАС не превышало 30 человек. Следовательно, пациенты в разных исследованиях могли существенно отличаться друг от друга фенотипически, что, вероятно, и объясняет высокую вариабельность описываемых в литературе данных [Grolez G. et al., 2016].

В последние годы идет активный поиск новых, более чувствительных и специфичных маркеров аксональной дегенерации у больных БАС, в том числе при помощи методов биофизического моделирования:

- **NODDI.** При БАС отмечается снижение индекса плотности нейритов (NDI) вдоль КСТ и трансколлозальных волокон, соединяющих моторную кору, что подтверждается результатами гистологических исследований [Kamiya K. et al., 2020]. Снижение индекса плотности нейритов (NDI),

повышение индекса ориентационной дисперсии (ODI) и объемной доли свободной воды (ISO) наблюдалось у модельных животных на ранних стадиях БАС как в головном [Gatto R.G. et al., 2019], так и в спинном мозге [Gatto R.G. et al., 2018]. Авторы исследования предполагают, что NODDI может быть полезен в выявлении микроструктурных изменений даже на доклинической стадии БАС;

- **WMPI и SMT.** В открытых источниках нам не удалось найти ни одной статьи, где данные модели применялись бы для изучения БАС.

1.5.2. Ишемический инсульт

Инсульт – это клинический синдром, развивающийся внезапно вследствие острого нарушения мозгового кровообращения и сохраняющийся не менее 24 часов или заканчивающийся смертью больного в эти или более ранние сроки [Верещагин Н.В. и др., 2002]. В настоящий момент инсульт занимает второе место в мире среди всех причин смерти, а также является основной причиной смерти и инвалидизации в неврологии [Feigin V.L., 2019]. Выделяют геморрагический инсульт – при разрыве стенки сосуда и ишемический – при окклюзии артерий. Закупорка какой-либо артерии приводит к прекращению поступления крови и возникновению дефицита энергии, что в свою очередь нарушает работу Na^+ , K^+ -АТФ-азы. Из межклеточного пространства внутрь клеток начинают поступать ионы натрия, хлора и молекулы воды – развивается цитотоксический отек. Объем межклеточного пространства при этом уменьшается, происходит резкое ограничение диффузии воды [Суслина З.А. и др., 2005]. Данная зона имеет повышенный сигнал на ДВИ (b-1000) и пониженный на ИКД-карте и может не визуализироваться в стандартных МРТ-режимах (Рисунок 5). Таким образом, ДВИ являются методом выбора в диагностике острого ишемического инсульта [Yaghi S. et al., 2017].

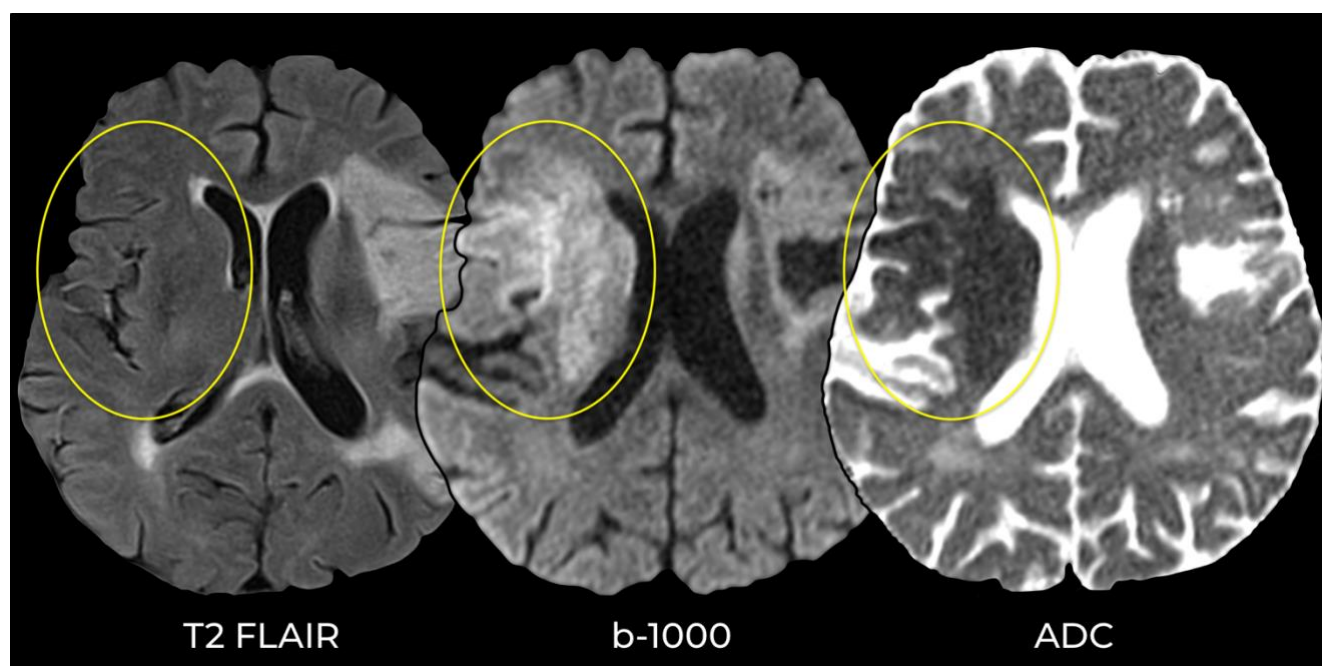


Рисунок 5. МРТ, аксиальная плоскость. В сером и белом веществе лобной и островковой долей, подкорковых структурах и внутренней капсуле правого полушария большого мозга определяется неправильной формы зона, имеющая повышенный сигнал на ДВИ (b-1000), пониженный на ИКД-карте, которая пока еще не визуализируется в режиме T2 FLAIR. Это острейший инфаркт в бассейне правой средней мозговой артерии.

В настоящее время идет активное изучение микроструктурных изменений белого и серого вещества на разных стадиях эволюции инфаркта мозга, причем не только в самой зоне инфаркта, но и за ее пределами, в визуально неизмененных областях мозга, с целью определения реабилитационного потенциала больных и разработки новых подходов к их лечению [Максимова М.Ю. и др., 2016]. Особый интерес в этом плане представляет оценка выраженности повреждения и вторичной дегенерации различных проводящих путей, в частности КСТ – основного тракта, отвечающего за выполнение произвольных движений, поражение которого приводит к тяжелой инвалидизации больных. Патоморфологические изменения при валлеровской дегенерации КСТ хорошо изучены [Qin W. et al., 2012], что позволяет использовать данный тракт в качестве модели для исследования изменений диффузионных показателей при вторичной аксональной дегенерации.

Валлеровская дегенерация КСТ начинает развиваться спустя неделю после повреждения его волокон очагом инфаркта мозга [Qin W. et al., 2012, Добрынина Л.А. и др., 2012]. При рутинной МРТ отмечается повышение МР-сигнала в режиме T2 и уменьшение объема КСТ, которое обычно наиболее заметно на уровне ножек мозга. По данным ДТ-МРТ наблюдается снижение FA и повышение RD, продолжающееся до трех месяцев от момента возникновения инсульта. AD снижается примерно до второй недели. MD начинает повышаться со второй недели инсульта и достигает максимума к третьему месяцу. В более отдаленные сроки метрики ДТ-МРТ уже существенно не меняются [Yu C. et al., 2009]. В исследовании Nazarova M. и соавт. (2021) с помощью профилей трактов оценивались значения FA вдоль КСТ у больных с хроническими супратенториальными инфарктами мозга. Было показано, что соотношение FA и расстояние Фреше между профилями ипси- и контрлатерального КСТ являются маркерами плохого восстановления функций пораженных конечностей. При изучении целостности КСТ с помощью модели NODDI наблюдалось снижение индекса плотности нейритов (NDI) и повышение индекса ориентационной дисперсии (ODI), что соответствует естественному развитию валлеровской дегенерации – постепенному разрушению аксонов и атрофии КСТ [Yasuno F. et al., 2019].

1.5.3. Рассеянный склероз

Рассеянный склероз – это хроническое прогрессирующее воспалительное, демиелинизирующее и нейродегенеративное заболевание ЦНС, являющееся самой частой нетравматической причиной инвалидизации лиц молодого возраста [Kamiya K. et al., 2020]. Характерным морфологическим признаком РС является появление в ЦНС многочисленных очагов демиелинизации, называемых также «бляшками» [Popescu V.F.G. et al., 2013]. МРТ играет ключевую роль в диагностике РС, определении активности патологического процесса и оценке эффективности проводимой терапии, при этом доказано, что количество выявляемых при МРТ очагов далеко не всегда коррелирует с тяжестью клинической картины. Одним из возможных объяснений является то, что очаги демиелинизации при РС могут

существенно отличаться друг от друга морфологически, т.е. иметь разную степень повреждения не только миелина, но и аксонов. Косвенно судить о выраженности повреждения аксонов в «бляшке» можно с помощью режима T1. Наиболее грубые изменения аксонов характерны для очагов, которые длительное время сохраняют низкий сигнал в T1, из-за этой особенности их еще называют «черными дырами» [Van Walderveen M.A.A. et al., 1998, Брюхов В.В. и др., 2013]. Помимо очаговых изменений, патоморфологически у больных РС также выявляются диффузные изменения визуально неизмененного белого и серого вещества, их оценка с помощью рутинных МРТ-режимов зачастую невозможна. Эти изменения связывают как с процессами валлеровской дегенерации аксонов, разрушенных «бляшками», так и с первичным поражением аксонов и миелиновых оболочек в рамках общего дегенеративного процесса [Lucchinetti C.F. et al., 2005].

С помощью д-МРТ можно исследовать микроструктурные изменения не только в области очагов, но и в визуально неизмененном белом веществе:

- **Микроструктурные изменения в очагах демиелинизации.** В активных очагах отмечается снижение FA, при этом MD может как повышаться, так и снижаться, что, по всей видимости, обусловлено воспалительными изменениями – отеком и клеточной инфильтрацией, которые наиболее выражены по периферии очагов. На постконтрастных изображениях это соответствует патогномоничной зоне кольцевидного/полукольцевидного накопления контрастного препарата. В хронических очагах наблюдается снижение FA и повышение MD, AD и RD, которое наиболее выражено в «черных дырах» [Liu Y. et al., 2012, Sbardella E. et al., 2013, Куликова С.Н. и др., 2014]. С помощью модели SMT можно не только дифференцировать «легкие» очаговые изменения от более грубых, т.н. «черных дыр», но и оценивать степень выраженности анте- и ретроградной дегенерации аксонов в визуально неизмененных отделах белого вещества [Clarke M.A. et al., 2021; Martínez-Heras E. et al., 2020]. В области T2-гиперинтенсивных очагов отмечается снижение индекса плотности нейритов (NDI) и объемной доли воды внутри аксонов (Intra), что является характерным для

аксональной дегенерации. При изучении посмертных препаратов спинного мозга человека в очагах демиелинизации наблюдалось снижение индекса ориентационной дисперсии (ODI), что объяснялось упрощением архитектоники нейритов в очагах демиелинизации [Grussu F. et al., 2017]. В исследовании Stamile C. и соавт. (2016) с помощью профилей трактов можно выявлять даже небольшие очаговые изменения в заинтересованных трактах.

- **Микроструктурные изменения в визуально неизменном белом веществе.** При РС в визуально неизменных отделах белого вещества отмечается снижение FA, повышение MD, AD и RD [Liu Y. et al., 2012], наиболее выраженные изменения описываются при вторично-прогрессирующем типе течения РС (ВППС). У пациентов с клинически изолированным синдромом наблюдается снижение FA и AD, повышение MD и RD [Sbardella E. et al., 2013]. По данным модели NODDI в неизменном белом веществе отмечается снижение индекса плотности нейритов (NDI), но менее выраженное, чем в области очагов. При этом индекс ориентационной дисперсии (ODI) может повышаться, снижаться или оставаться без изменений. Объяснением таких, на первый взгляд, противоречивых результатов, по мнению авторов, может являться зависимость ODI от изначальной конфигурации изучаемых тканей. Повреждение высококогерентных пучков, в норме имеющих низкий ODI, будет приводить к его повышению, а поражение областей с изначально сложной геометрией нейритов (перекрещивающиеся волокна) и, соответственно, высоким ODI, напротив, к его снижению [Spanò B. et al., 2018]. В исследовании Klistorner A. и соавт. (2015) с помощью профилей трактов было выявлено повышение RD в визуально неизменных волокнах зрительной лучистости, что также коррелировало с общим объемом T2-гиперинтенсивных очагов.

1.5.4. Церебральная микроангиопатия

Церебральная микроангиопатия (ЦМА) или болезнь мелких сосудов (от англ. «cerebral small vessel disease») – это собирательное понятие, которое включает в себя целую группу заболеваний с разной этиологией, развивающихся вследствие поражения мелких перфорирующих артериол, капилляров и венул головного мозга [Кулеш А.А. и др., 2018]. ЦМА является причиной развития около 45% всех деменций и 25% всех ишемических инсультов, а также одной из ведущих причин возникновения когнитивных нарушений, постуральных и тазовых расстройств у лиц старшего возраста [Shi Y. Et al., 2016].

Точный патогенез ЦМА до сих пор остается неясным. Ключевым фактором риска ее наиболее распространенной формы – спорадической возраст-зависимой ЦМА – является артериальная гипертензия (АГ), однако доказано, что наличие последней не является обязательным для развития заболевания, поэтому в настоящий момент рассматриваются и другие возможные причины – нарушение водно-солевого обмена [Добрынина Л.А. и др., 2019], воспаление и хронические инфекции [Phara M. et al., 2016], эндотелиальная дисфункция [Забитова М.Р. и др., 2018], генетические факторы [Добрынина Л.А. и др., 2018] и др.

Морфологически при ЦМА в мелких перфорирующих артериях выявляются признаки фибриноидного некроза, липогиалиноза и артериолосклероза, приводящие к утолщению стенок артерий, сужению и облитерации их просвета. Также отмечается расширение периваскулярных пространств, которое может встречаться и в норме, но при ЦМА оно, вероятно, сочетается с их дисфункцией. Все это приводит к развитию диффузно-очаговых изменений белого вещества, глубоким лакунарным инфарктам, микрокровоизлияниям и атрофии вещества мозга [Калашникова Л.А. и др., 2018]. Эти изменения, описанные еще в конце XX века патоморфологами, легли в основу нейровизуализационных маркеров ЦМА, известных также, как критерии STRIVE [Wardlaw J.M. et al., 2013] (Рисунок 6).

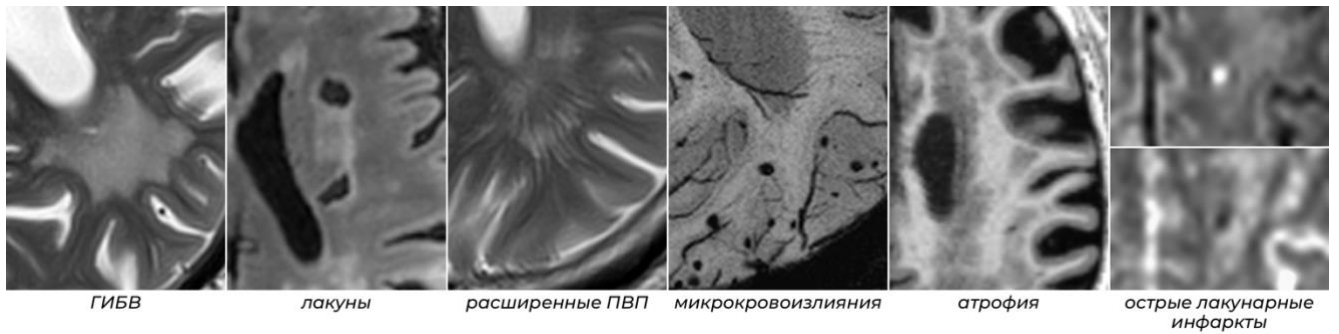


Рисунок 6. МРТ-признаки ЦМА согласно критериям STRIVE от 2013 г.

Важно отметить, что наблюдаемые при рутинной МРТ изменения зачастую не позволяют судить о степени поражения белого вещества, и поэтому они далеко не всегда коррелируют с тяжестью клинических проявлений.

При оценке микроструктурных изменений белого вещества с помощью ДТ-МРТ при ЦМА в различных областях головного мозга определяются обширные зоны снижения FA, повышения MD, AD и RD [Liu X. et al. 2019, Mascalchi M. et al., 2019, Добрынина Л.А. и др., 2019, Кремнева Е.И. и др., 2020, Wang Y. et al., 2021, Hu A.M. et al., 2022, Sui C. et al., 2023], которые, вероятно, отражают процессы ишемической демиелинизации и аксональной дегенерации, описываемые при проведении патоморфологических исследований [Englund E., 2002, Гулевская Т.С. и др., 2022]. Развитие пациентов когнитивных расстройств связывают с поражением ряда проводящих путей головного мозга, в частности, мозолистого тела. В одних исследованиях с когнитивными нарушениями коррелировали изменения всех метрик (FA, MD, AD, RD) во всех отделах мозолистого тела [Mascalchi M. et al., 2019], тогда как в других работах эта связь была показана только для AD в задних отделах ствола мозолистого тела [Dobrynina L.A. et al., 2020]. В работе Huang L. и соавт. (2021) с помощью метода построения профилей трактов было выявлено, что повреждение задней части правой поясной извилины, левого верхнего продольного пучка, больших щипцов мозолистого тела и передних таламических лучистостей также может быть связано с развитием когнитивных расстройств.

В настоящий момент опубликованы лишь единичные работы, в которых микроструктурные изменения белого вещества при ЦМА исследовались бы с позиций биофизического моделирования. В одной из таких работ использовалась

т.н. «модель свободной воды» или «free water model», позволяющая оценивать объемную долю свободной воды в тканях [Duering M. et al., 2018]. У больных с ЦМА было обнаружено увеличение фракции свободной воды в белом веществе, что по мнению авторов имеет как минимум два возможных объяснения: это может быть связано, во-первых, с развитием персистирующего отека, вызванного эндотелиальной дисфункцией и повреждением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), а во-вторых, с вакуолизацией миелина, наблюдаемой в экспериментальных животных моделях при CADASIL [Cognat E. et al., 2014]. Предположительно, оба этих механизма могут влиять на характер тех изменений, которые выявляются по данным д-МРТ у больных с ЦМА. В другой работе с помощью модели NODDI изучались микроструктурные изменения белого вещества вокруг расширенных периваскулярных пространств [Jiaerken Y. et al., 2021]. У здоровых добровольцев в белом веществе вокруг периваскулярных пространств отмечалось уменьшение объемной доли свободной воды (ISO), тогда как у больных с ЦМА снижение ISO было куда менее выраженным, что интерпретировалось авторами как признак застоя интерстициальной жидкости вследствие возможной дисфункции периваскулярных пространств.

1.6. Резюме

д-МРТ является методом выбора в изучении микроструктурных изменений головного мозга. В настоящее время появляются всё новые способы обработки диффузионных данных – на помощь к сигнальным моделям приходят методы биофизического моделирования, которые более точно описывают микроструктуру подлежащих тканей, что подтверждается данными объективных методов исследования.

Совершенствуются также и методы анализа диффузионных данных. Внедряются более продвинутые, тракт-ориентированные, подходы, такие как, «профили трактов», позволяющие оценивать изменения диффузионных метрик по всей длине исследуемых трактов. В литературе встречаются лишь единичные публикации, в которых параметры биофизических моделей оценивались бы с

помощью профилей трактов. Это может объясняться как техническими сложностями пре- и постпроцессинга, так и отсутствием единых общепризнанных инструментов обработки, что безусловно подчеркивает важность проведения таких исследований с целью уточнения методологии и проверки воспроизводимости результатов пилотных исследований. В этом плане особый интерес представляет изучение с помощью профилей трактов микроструктурных изменений белого вещества при «модельных заболеваниях», таких как БАС, РС и хронические инфаркты, при которых механизмы поражения белого вещества хорошо изучены. В будущем полученные данные потенциально можно будет использовать для определения ведущего механизма поражения белого вещества менее изученных заболеваний, таких как ЦМА, имеющих сразу несколько патофизиологических механизмов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва) с 2019 по 2022 гг. Клиническая часть работы проводилась на базе 3 и 6 неврологических отделений, МРТ – в отделении лучевой диагностики.

2.1. Общая характеристика участников исследования

Изначально в исследование было включено 190 человек. Все испытуемые подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Всем участникам проводилось клиническое обследование и МРТ головного мозга на магнитно-резонансных томографах Siemens Magnetom Verio и Siemens Magnetom Prisma, оба с величиной магнитной индукции 3 Тесла.

Основные группы:

Группа ЦМА состояла из 87 человек с ЦМА (STRIVE, 2013) с ГИБВ стадии Fazekas 3: 44 мужчины и 43 женщины, средний возраст – $61,28 \pm 7,52$ лет.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст пациентов от 45 до 75 лет;
2. Обоснование для проведения МРТ – обращение с когнитивными жалобами (снижение памяти, внимания и других);
3. Изменения на МРТ, соответствующие ЦМА по критериям STRIVE [Wardlaw J.M., 2013], при наличии ГИБВ стадии Fazekas 3.

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Выраженное снижение когнитивных функций, затрудняющее проведение исследования;
2. Когнитивные расстройства, связанные с болезнью Альцгеймера на основании критериев Национального института по проблемам старения США [Albert M.S. et al., 2011];

3. ЦМА, обусловленная наличием другой самостоятельной причины: генетической, воспалительной, токсической, тромбофилической, тяжелой мигрени в анамнезе;
4. Атеросклеротическое поражение экстра- и интракраниальных артерий со стенозом >50%;
5. Кортиковые и подкорковые инфаркты >1,5 см в диаметре;
6. Наличие тяжелой соматической или психической патологии;
7. Наличие противопоказаний для проведения МРТ-исследования.

Группа БАС: 15 человек с клинически достоверным БАС: 11 мужчин и 4 женщины, средний возраст – $52,47 \pm 12,31$ лет.

Критерии включения:

1. Возраст пациентов от 30 до 75 лет;
2. Наличие клинически достоверного БАС (согласно пересмотренным критериям El Escorial) [Brooks V.R. et al., 2000].

Группа инфарктов мозга: 15 человек с хроническим супратенториальным инфарктом средних или больших размеров в бассейне средней мозговой артерии и наличием МРТ-признаков валлеровской дегенерации КСТ: 9 мужчин и 6 женщин, средний возраст – $49,40 \pm 11,92$ лет.

Критерии включения:

1. Возраст пациентов от 30 до 75 лет;
2. Единственный хронический супратенториальный инфаркт средних или больших размеров в бассейне средней мозговой артерии, без признаков ЦМА и другой патологии головного мозга.
3. МРТ-признаки валлеровской дегенерации ипсилатерального КСТ (T2-гиперинтенсивность КСТ, уменьшение объема соответствующих отделов ствола).

Группа РС: 15 человек с ремиттирующим течением РС: 3 мужчины и 12 женщин, средний возраст – $43,40 \pm 6,20$ лет.

Критерии включения:

1. Возраст пациентов от 30 до 60 лет;
2. Ремиттирующая форма заболевания, без выраженных двигательных нарушений.

Группа контроля состояла из 58 здоровых добровольцев: 19 мужчин и 39 женщин, средний возраст – $55,53 \pm 8,44$ лет, без клинических и нейровизуализационных признаков патологии головного мозга, подписавших информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Критерии включения:

1. Возраст участников от 30 до 75 лет;
2. Отсутствие когнитивных расстройств, неврологических и тяжелых соматических заболеваний, отсутствие патологических изменений в головном мозге при МРТ.

Общие критерии исключения для основных групп и группы контроля:

1. Отказ пациента от участия в исследовании;
2. Наличие противопоказаний к проведению МРТ;
3. Обнаружение любой другой сопутствующей структурной патологии головного мозга, помимо ЦМА, БАС, РС, хронических инфарктов мозга;
4. Повреждение МРТ-данных, наличие некорректируемых артефактов или неудовлетворительная сегментация исследуемых трактов.

В результате из **группы ЦМА** были исключены 9 человек:

- 8 – из-за повреждения МРТ-данных или наличия некорректируемых артефактов;
- 1 – из-за выявления другой сопутствующей патологии головного мозга.

Из оставшихся 78 пациентов по результатам качественного анализа МРТ-признаков ЦМА были отобраны 20 человек (3 мужчин и 17 женщин, средний возраст – $65,75 \pm 4,89$ лет), не имевших лакун в области КСТ и мозолистого тела. Это было сделано, чтобы минимизировать возможные ошибки, связанные с применением биофизических моделей для оценки областей полного разрушения мозговой ткани.

Кроме того, часть испытуемых была исключена из исследования из-за неудовлетворительной сегментации трактов. Подробнее об этом будет сказано в главе «Результаты». Общая характеристика групп представлена на Рисунке 7.

Исследование и его протокол были одобрены локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 2-3/20 от 18 марта 2020 года).

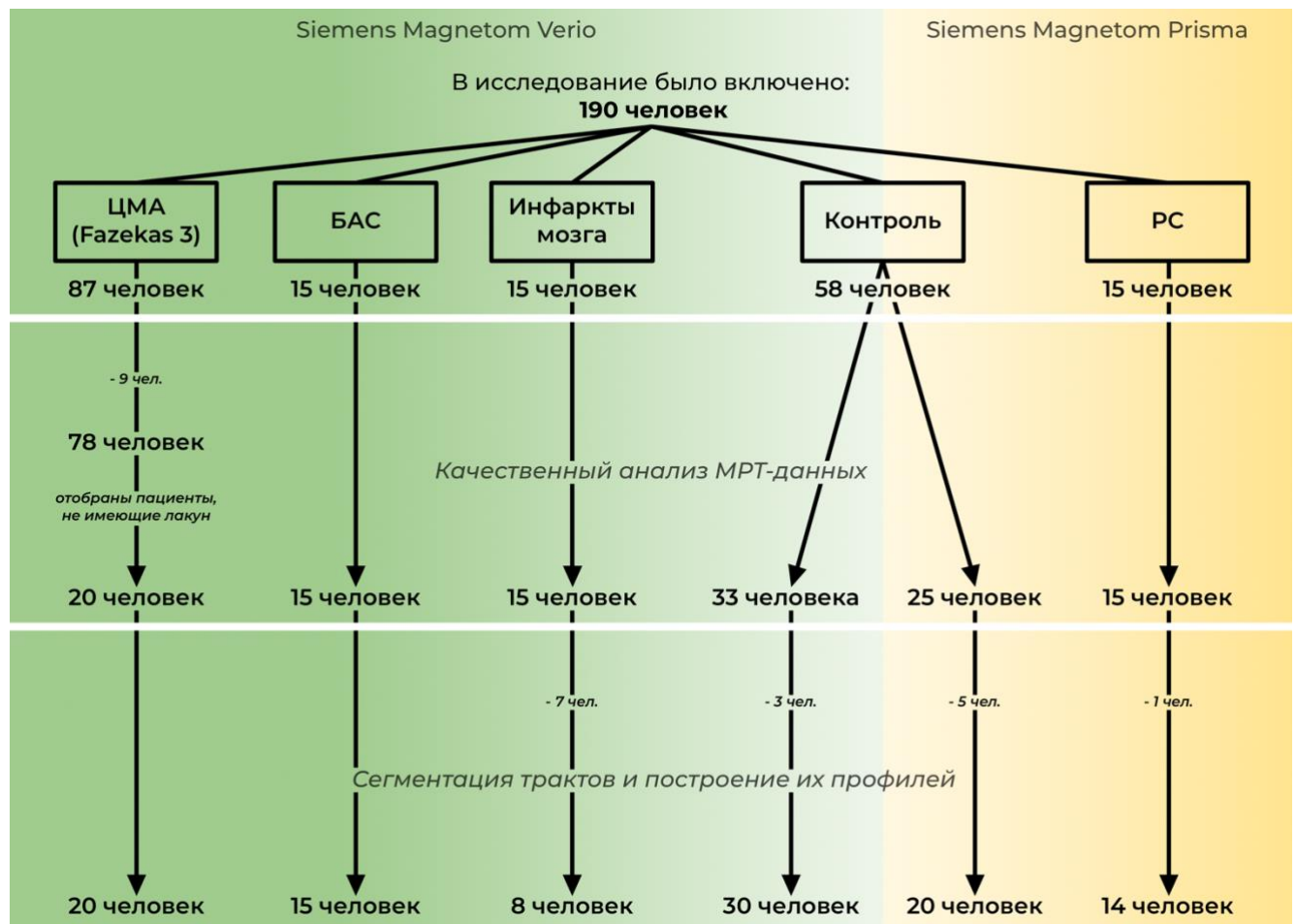


Рисунок 7. Общая характеристика групп с указанием МР-томографа, на котором проводилось обследование.

2.2. Клиническое обследование

Клиническое обследование включало сбор жалоб и анамнеза, оценку сосудистых факторов риска, проведение общего и неврологического осмотра.

У пациентов из **группы ЦМА** и **группы инфарктов мозга** оценивались основные факторы риска цереброваскулярных заболеваний:

- *Артериальная гипертензия (АГ)*. Наличие и степень АГ оценивалась согласно рекомендациям рабочей группы по лечению АГ Европейского кардиологического общества/Европейского общества по артериальной гипертензии [Williams В. et al., 2018] и меморандума экспертов Российского кардиологического общества по данным рекомендациям [Кобалава Ж.Д. и др., 2018], согласно которым: **АГ 1 степени** – АД 140-159/90-99 мм рт. ст., **АГ 2 степени** – АД 160-179/100-109 мм рт. ст., **АГ 3 степени** $\geq 180/110$ мм рт. ст.;
- *Сахарный диабет и курение* оценивались качественно, по их наличию/отсутствию;
- *Гиперхолестеринемия* определялась как случайно выявленное повышение уровня холестерина ($>6,2$ ммоль/л) или компенсированные цифры на фоне лечения;
- *Ожирение* диагностировалось на основании результатов измерения индекса массы тела (ИМТ) по следующей формуле: масса тела (кг) / рост (m^2) (норма – 18,5-24,9).

Неврологическое обследование пациентов из **группы ЦМА** включало в себя оценку:

- *Когнитивных нарушений* – с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) [Nasreddine Z.S. et al., 2005]. Описана в Приложении 1;
- *Нарушений ходьбы, не связанных с гемипарезом* – по предложенной оригинальной клинической шкале (Таблица 1) [Добрынина Л.А. и др., 2018].

Таблица 1. Шкала оценки нарушений ходьбы, не связанных с гемипарезом.

Степень нарушений		Характеристика ходьбы
0	Нет	При обычной ходьбе и усложненных пробах (фланговая и тандемная ходьба) изменения походки отсутствуют
1	Легкие	Неустойчивость при выполнении усложненных проб
2	Умеренные	Те же изменения, что и при легкой степени + укорочение длины шага и замедление темпа с сохранением базы шага и ритма ходьбы
3	Выраженные	Нарушение базы и ритма ходьбы, трудности при поворотах, но отсутствует потребность в опоре:
3А		<i>Лобно-мозжечковый тип</i> – увеличение базы и «прилипание» ног к полу при ходьбе, отсутствие изменений осанки (камптокормии) и пропульсий
3Б		<i>Лобно-подкорковый тип</i> – уменьшение базы и затруднение инициации ходьбы, изменение осанки, пропульсии
4	Грубые	Ходьба с одно- и двусторонней опорой

У пациентов из **группы БАС** оценивались:

- *Мышечная сила в руках (кистях)* – по шкале MRC (Medical Research Council Weakness Scale, 1943) (Таблица 2) [Dyck P.J. et al., 2005];

Таблица 2. Шкала оценки мышечной силы (MRC).

Баллы	Характеристика силы исследуемой мышцы	Степень пареза
0	Отсутствие видимых сокращений	Паралич
1	Имеются видимые сокращения мышц, но движения в конечности отсутствуют	Грубый
2	Наблюдаются движения в конечности, но без преодоления силы тяжести	Выраженный
3	Возможны движения в конечности, способные преодолеть силу тяжести, но не сопротивление, оказываемое врачом	Умеренный
4	Движения, способные, по меньшей мере, частично преодолеть сопротивление, оказываемое врачом	Легкий
5	Нормальная мышечная сила	Нет

- *Выраженность функционального дефицита и вероятность 9-месячной выживаемости* – с помощью пересмотренной шкалы функционального состояния (ALSFRS-R) [Cedarbaum J.M. et al., 1999]. Описана в Приложении 2.

У пациентов из **группы инфарктов мозга** оценивались:

- *Мышечная сила в пораженной руке (кисти)* – по шкале MRC (Таблица 2)

[Dyck P.J. et al., 2005];

- *Степень ограничения жизнедеятельности* – с помощью модифицированной шкалы Рэнкина (The Modified Rankin Scale, 1991) (Таблица 3) [Farrell B. et al., 1991, Супонева Н.А. и др., 2018].

Таблица 3. Модифицированная шкала Рэнкина (mRS).

Баллы	Описание
0	Симптомы отсутствуют
1	Несмотря на наличие симптомов заболевания, признаков инвалидизации нет; пациент может выполнять все привычные виды деятельности
2	Незначительная инвалидизация; пациент не способен выполнять привычную деятельность в полном объеме, но посторонняя помощь в повседневной деятельности не требуется
3	Умеренная инвалидизация; требуется помощь в повседневной деятельности; пациент ходит самостоятельно
4	Выраженная инвалидизация; требуется помощь при ходьбе и в удовлетворении физиологических потребностей
5	Тяжелая инвалидизация; пациент прикован к постели, страдает недержанием мочи и кала; требуется постоянный уход
6	Пациент умер

У пациентов из **группы РС** оценивались:

- *Мышечная сила в правой руке (кисти)* – по шкале MRC (Таблица 2) [Dyck P.J. et al., 2005];
- *Степень инвалидизации* – с помощью расширенной шкалы оценки инвалидизации (Expanded Disability Status Scale – EDSS) [Kurtzke J.F., 1983]. Описана в Приложении 3.

2.3. МРТ-исследование головного мозга

2.3.1. Рутинная МРТ головного мозга

Всем обследуемым проводилась МРТ головного мозга на МР-томографах:

- Siemens Magnetom Verio (Siemens AG, Erlangen, Германия) с величиной магнитной индукции 3 Тесла с использованием 8-канальной головной катушки;

- Siemens Magnetom Prisma (Siemens AG, Erlangen, Германия) с величиной магнитной индукции 3 Тесла с использованием 64-канальной головной катушки.

В протокол сканирования входили следующие структурные режимы:

1. **T2-взвешенные изображения (T2-ВИ)** в аксиальной плоскости. Срезы ориентировались параллельно линии, соединяющей нижние края клюва и валика мозолистого тела;
2. **3D T1 градиентное эхо (T1 MPR или T1 mp2rage)** в сагиттальной плоскости, с возможностью последующей реконструкции изображений в любых проекциях;
3. **3D T2 FLAIR** («T2 Fluid-Attenuated Inversion Recovery Imaging» или «инверсия-восстановления с подавлением сигнала от свободной жидкости») в сагиттальной плоскости, с возможностью последующей реконструкции изображений в любых проекциях;
4. **SWI** («susceptibility weighted imaging» или «изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости») в аксиальной плоскости. Наклон срезов аналогичен T2-ВИ;
5. **DWI** («diffusion weighted imaging» или «диффузионно-взвешенные изображения») в аксиальной плоскости, с 2 b-факторами – 0 и 1000 с/мм² и построением ИКД-карты. Наклон срезов аналогичен T2-ВИ.

Основные параметры перечисленных режимов представлены в Таблице 4;

Таблица 4. Основные параметры используемых структурных режимов.

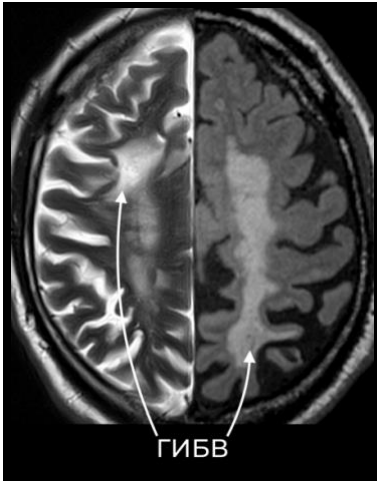

	<i>Siemens Magnetom Verio</i>						
	TR (мс)	TE (мс)	Кол-во срезов	Толщина срезов (мм)	Поле обзора (мм)	Матрица (пикс)	Время
T2	4000	118	22	5	220x220	320x320	2 мин 2 сек
T1 MPR	1900	2,47	176	1	250x250	256x246	4 мин 18 сек
T2 FLAIR	6000	395	160	1	250x250	256x258	7 мин 12 сек
SWI	28	20	88	1,2	230x179	448x297	7 мин 50 сек
DWI	6600	100	25	4	220x220	192x192	2 мин 4 сек

Продолжение таблицы 4.

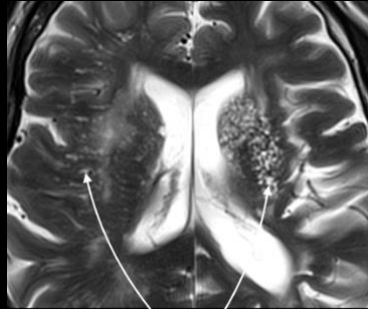
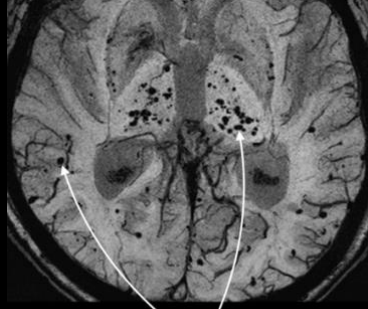
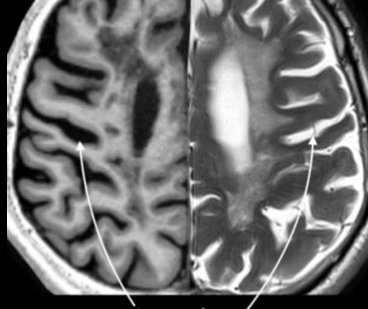
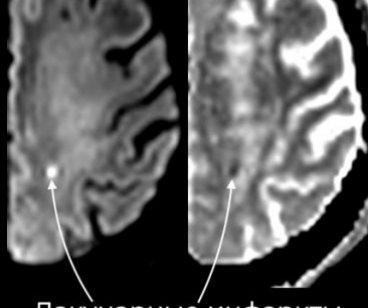
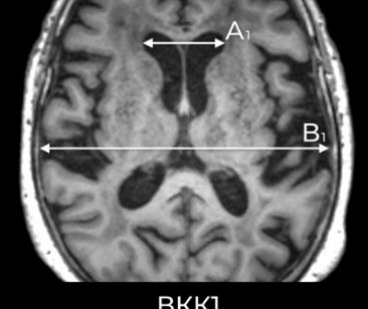
	<i>Siemens Magnetom Prisma</i>						
T2	5500	106	35	3	220x220	320x320	2 мин 14 сек
T1 mp2rage	5000	2,74	176	1	256x240	256x240	8 мин 22 сек
T2 FLAIR	5000	398	192	0,9	240x240	256x256	3 мин 32 сек
SWI	31	20	80	1,5	260x235	256x223	5 мин 37 сек
DWI	3700	55	27	4	220x220	192x192	1 мин 41 сек

У пациентов из группы ЦМА проводился качественный анализ МРТ-признаков ЦМА в соответствии со стандартами STRIVE [Wardlaw J.M., 2013]. В Таблице 5 приведены критерии их оценки по локализации и выраженности (в балльной системе) с указанием используемых МРТ-режимов. Анализ изображений осуществлялся в программе для работы с медицинскими изображениями – RadiAnt DICOM Viewer, ver. 2021.2 (<https://www.radiantviewer.com>).

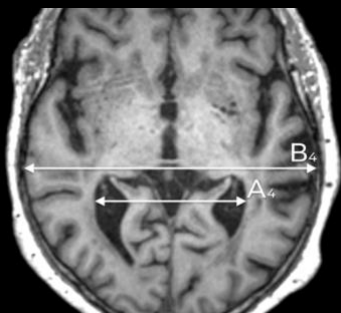
Таблица 5. Критерии оценки МРТ-признаков ЦМА.

	<p>Выраженность ГИБВ оценивалась в режиме T2 FLAIR в передней* и задней лобных, теменной, височной и затылочной областях отдельно в:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <i>перивентрикулярном БВ</i> (до 10-13 мм от стенки желудочков, но при условии, что ГИБВ касается стенки желудочка): 0 – нет; 1 – небольшие «шапочки» возле передних рогов боковых желудочков; 2 – по типу «галло»; 3 – сливные с переходом на глубокое БВ [Griffanti L. et al., 2018]. 2) <i>глубоком БВ</i> (между перивентрикулярным и юкстакортикальным БВ): 0 – нет; 1 – единичные очаги; 2 – многочисленные частично сливные очаги; 3 – диффузные сливные зоны [Fazekas F. et al., 1987; Pantoni L. et al., 2005]. 3) <i>юкстакортикальном БВ</i> (до 2 мм от коры): 0 – нет; 1 – <5; 2 – 5-10; 3 – >10 или сливные (рис. 12).
	<p>Лакуны – заполненные цереброспинальной жидкостью полости, окруженные перифокальной зоной глиоза, диаметром от 3 до 15 мм. Лакуны учитывались в режимах T2 FLAIR или T1 отдельно в мозжечке, стволе, подкорковых структурах и БВ полушарий большого мозга: 0 – нет; 1 – <5; 2 – 5-10; 3 – >10 лакун.</p>

Продолжение таблицы 5.

 <p style="text-align: center;">ПВП</p>	<p>Расширенные периваскулярные пространства (ПВП) – линейной или округлой формы полости, заполненные интерстициальной жидкостью. ПВП оценивались в режиме T2 отдельно в подкорковых структурах и семиовальных центрах по кол-ву (0 – не визуализируются; 1 – <5; 2 – 5-10; 3 – >10) и степени расширения (0 – не визуализируются; 1 – 1 мм; 2 – 2 мм; 3 – 3 мм; 4 – >4 мм).</p>
 <p style="text-align: center;">МКР</p>	<p>Микрокровоизлияния (МКР) – мелкие, округлые участки выпадения сигнала в режиме SWI, размером от 2 до 10 мм. Учитывалось их количество в режиме SWI в передней и задней лобных, теменной, височной и затылочной областях отдельно в перивентрикулярном, глубоком, юкстакортикальном БВ и подкорковых структурах: 0 – нет; 1 – <5; 2 – 5-10; 3 – >10.</p>
 <p style="text-align: center;">Атрофия</p>	<p>Наружная атрофия – оценивалась в режимах T1 или T2 по степени расширения субарахноидальных пространств: 0 – норма; 1 – раскрытие борозд; 2 – снижение объема извилин; 3 – атрофия извилин по типу «лезвия ножа» (за основу взята шкала глобальной кортикальной атрофии, Pasquier F. et al., 1997, Harper L. et al., 2015).</p>
 <p style="text-align: center;">Лакунарные инфаркты</p>	<p>Острые лакунарные инфаркты – внекорковые очаги истинного ограничения диффузии, размером до 15-20 мм [Fisher С.М., 1982].</p>
 <p style="text-align: center;">ВКК1</p>	<p>ВКК1 («индекс Эванса» или «Evans index») – рассчитывался как отношение между самыми латеральными точками передних рогов боковых желудочков (A_1) к максимальному расстоянию между внутренними пластинками черепа, измеренному на этом же срезе (B_1) [Evans W.A., 1942].</p>

Продолжение таблицы 5.

 <p style="text-align: center;">ВКК2</p>	<p>ВКК2 («бикаудатный индекс» или «bicaudate index») – рассчитывался как отношение наименьшего расстояния между головками хвостатых ядер (A_2) к расстоянию между внутренними пластинками черепа, измеренному на этом же срезе и уровне (B_2) [Barr A.N. et al., 1978].</p>
 <p style="text-align: center;">ВКК3</p>	<p>ВКК3 («индекс третьего желудочка» или «third ventricle index») – рассчитывался как отношение максимальной ширины третьего желудочка (A_3) к максимальному расстоянию между внутренними пластинками черепа, измеренному на этом же срезе (B_3) [Mataró M. et al., 2000].</p>
 <p style="text-align: center;">ВКК4</p>	<p>ВКК4 («теменно-затылочное отношение» или «parieto-occipital ratio») – рассчитывался как отношение между самыми латеральными точками задних рогов на уровне треугольников боковых желудочков (A_4) к максимальному расстоянию между внутренними пластинками черепа, измеренному на этом же срезе (B_4) [Missori P. et al., 2015].</p>

*В качестве условной границы между передними (префронтальная кора) и задними (премоторная, дополнительная моторная и первичная моторная кора) отделами лобных долей была выбрана линия, которая является продолжением восходящей ветви сильвиевой борозды (Рисунок 8).

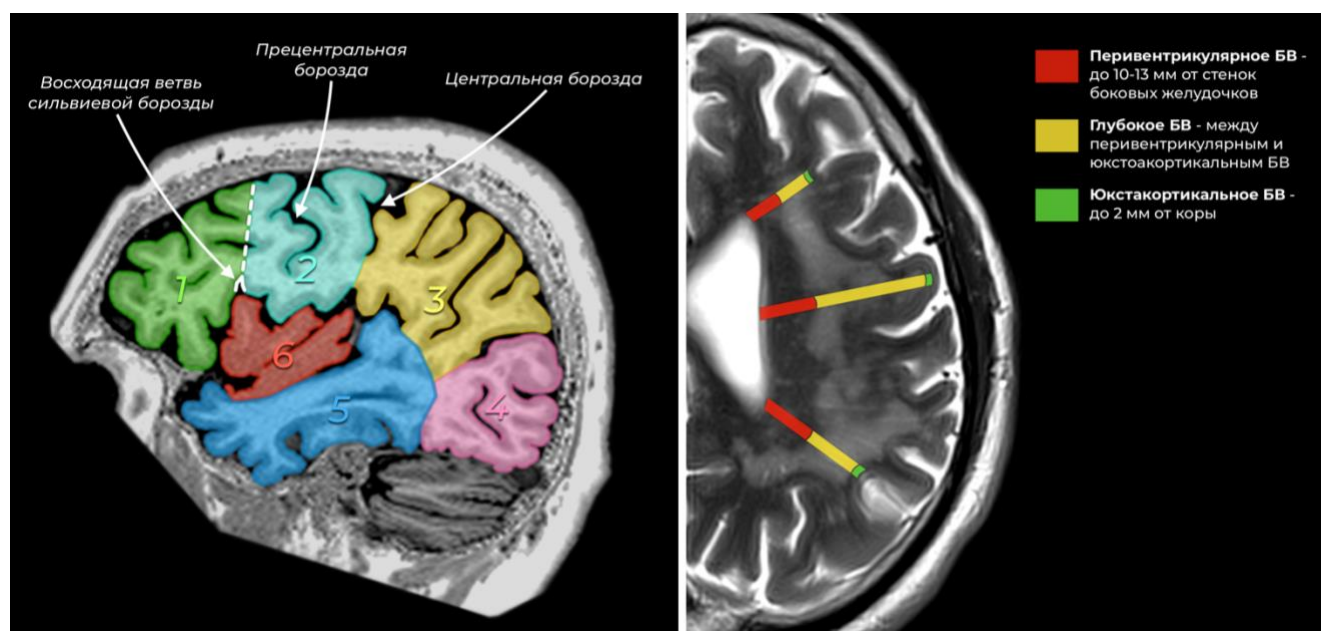


Рисунок 8. Слева, сагиттальная плоскость – схема деления больших полушарий на области: 1 – передние отделы лобной доли; 2 – задние отделы лобной доли; 3 – теменная доля; 4 – затылочная доля; 5 – височная доля; 6 – островковая доля. Пунктирной линией указана условная граница между передними и задними отделами лобной доли, которая является продолжением восходящей ветви сальвиевой борозды. Справа, аксиальная плоскость, режим T2 – схема деления БВ на отделы, в которых проводился анализ ГИБВ.

2.3.2. Диффузионная МРТ (д-МРТ)

Диффузионные данные были получены на основе эхо-планарной импульсной последовательности с 3 b-факторами ($b = 0; 1000; 2500 \text{ с/мм}^2$) для 64 непараллельных направлений диффузионных градиентов. Основные параметры используемых режимов представлены в Таблице 6.

Таблица 6. Основные параметры диффузионной МРТ.

	<i>Siemens Magnetom Verio</i>						
	TR (мс)	TE (мс)	Кол-во срезов	Толщина срезов (мм)	Поле обзора (мм)	Матрица (пикс)	Время
д-МРТ	12600	115	64	2	200x200	100x100	31 мин 36 сек
	<i>Siemens Magnetom Prisma</i>						
	д-МРТ	5600	82	68	2	244x244	122x122

Предобработка диффузионных данных (Рисунок 9) осуществлялась с помощью оптимизированного алгоритма [Maximov I.I. et al., 2019], который включал в себя следующие этапы:

- Оценку и коррекцию шума с использованием метода главных компонент распределения шума Марченко-Пастура [Veraart J. et al., 2016];
- Коррекцию искажений, основанных на измерении неполного k -пространства (также известных как артефакты Гиббса) [Kellner E. et al., 2016];
- Коррекцию неоднородностей внешнего магнитного поля и исправление геометрических искажений, вызванных «паразитными» (или вихревыми) токами во время переключения магнитных градиентов при помощи утилит `topup` и `eddy` (на базе программы FSL) [Andersson J.L.R. et al., 2016];
- Пространственную коррекцию сдвигов диффузионных изображений относительно друг друга;
- Сглаживание изображений с помощью Гауссова фильтра с ядром 1 мм^3 – для повышения количественной стабильности диффузионных метрик.

После этого проводилась автоматическая сегментация головного мозга с получением маски, которая в дальнейшем использовалась при трактографии. Результаты сегментации оценивались визуально и при необходимости корректировались в программе ITK-SNAP (<http://www.itksnap.org>).

С помощью программы «MatlabR2017a» (Mathworks) и оригинальных скриптов [Veraart J. et al., 2013] были построены карты диффузионных метрик:

ДТ-МРТ:

- FA (фракционная анизотропия);
- MD (средняя диффузия);
- AD (аксиальная диффузия);
- RD (радиальная диффузия);

NODDI:

- NDI (индекс плотности нейритов);
- ODI (индекс ориентационной дисперсии);

- ISO (объемная доля свободной воды);

SMT:

- Intra (измеряемая объемная доля воды внутри аксонов);
- Extramd (внеаксональная микроскопическая средняя диффузия);
- Extratrans (внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия).

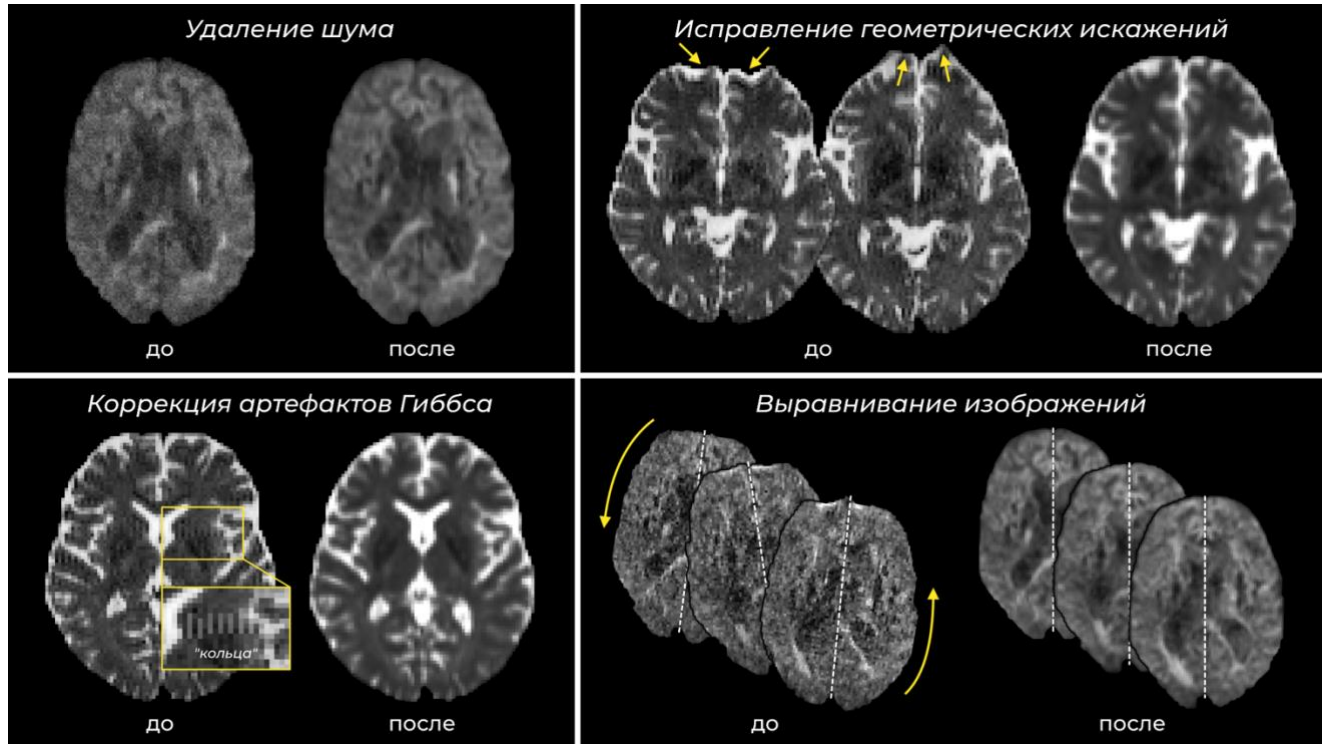


Рисунок 9. Основные этапы предобработки диффузионных данных.

С помощью интерпретатора Python 3 и программного обеспечения «DIPY» (<https://dipy.org>) [Garyfallidis E. et al., 2014] осуществлялась сегментация КСТ и мозолистого тела с последующим построением их профилей. С исходным кодом используемых в работе скриптов можно ознакомиться по следующей ссылке – <https://github.com/mikhail-matrosov/classibundler>.

Обработка данных включала в себя следующие этапы:

- 1. Построение трактограммы всего мозга с помощью алгоритма EuDX [Garyfallidis E., 2013].** Вначале с помощью маски из анализа исключались кости черепа и мягкие ткани головы. Затем в каждом вокселе изображения с помощью функции распределения ориентаций («orientation distribution function» или «ODF») рассчитывалось преобладающее направление

диффузии. В результате получалось трехмерное поле направлений. Далее устанавливалось пороговое значение обобщенной фракционной анизотропии («generalized fractional anisotropy» или «GFA»), что позволяло исключить из анализа большую часть ликворосодержащих пространств. В оригинальном скрипте порог $GFA > 0,25$, но в нашей работе он был снижен до 0,1, что обусловлено необходимостью повысить чувствительность трактографии у пациентов с грубыми диффузными изменениями белого вещества. Алгоритм EuDX строил волокна, следуя вдоль направлений поля. Отслеживание прекращалось при достижении одного из стоп-критериев, таких как уровень анизотропии диффузии, угол отклонения направлений в соседних вокселях и др. (использовались параметры по умолчанию). Не ограничивая область трактографии каким-либо ROI, у каждого обследуемого была получена трактограмма всего мозга (Рисунок 10). Преимуществом алгоритма EuDX является возможность определять в каждом вокселе изображения сразу несколько возможных направлений диффузии, что повышает чувствительность трактографии в местах перекрещивающихся волокон.

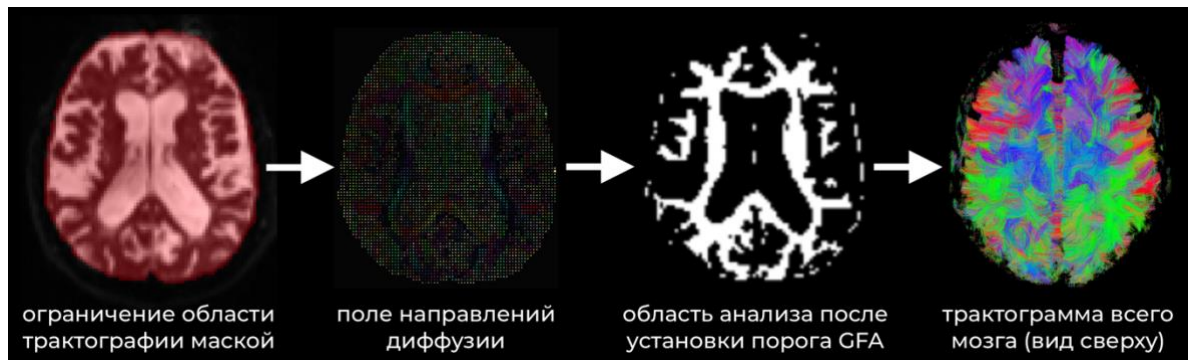


Рисунок 10. Основные этапы построения трактограмм обследуемых с помощью алгоритма EuDX.

- 2. Регистрация трактограмм с атласом методом Streamline-based Linear Registration (SLR) [Garyfallidis E. et al., 2015].** Трактограммы регистрировались с атласом HCP842 [Yeh F. C. et al., 2018], который находится в пространстве MNI («Montreal Neurological Institute space» или «пространство Монреальского неврологического института»). Для этого

все волокна трактограмм обследуемых и трактограммы атласа особым образом кластеризовались с получением т.н. «центроидов» (по сути, это центральные части трактов белого вещества). Центроиды обследуемых сопоставлялись с центроидами атласа HCP842 с помощью метода SLR. Используемое для сопоставления преобразование применялось ко всем волокнам трактограмм, что завершало процесс регистрации (Рисунок 11).

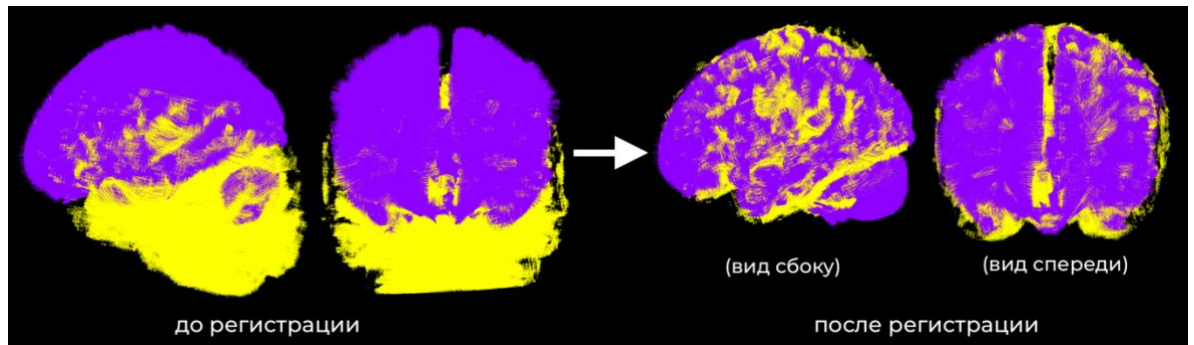


Рисунок 11. Регистрация трактограмм с атласом HCP842 методом SLR. Фиолетовым цветом обозначен атлас, желтым цветом – трактограмма обследуемого.

3. **Сегментация трактов с помощью модифицированного алгоритма RecoBundles [Garyfallidis E. et al., 2012, Garyfallidis E. et al., 2018].** В атласе HCP842 сохранено несколько десятков трактов. Данный алгоритм кластеризовал волокна этих трактов, выделял характерные для каждого тракта центроиды и на их основе искал в трактограммах обследуемых похожие волокна (Рисунок 12). Зона сегментации ограничивалась параметром MDF («minimum average direct-flip») – это максимальное расстояние вокруг центроидов модельного пучка, в пределах которого волокна могут быть включены в сегментируемый тракт. У каждого обследуемого сегментировались оба КСТ и 3 части мозолистого тела: малые (лобные) щипцы; большие (затылочные) щипцы; центральные отделы (ствол) мозолистого тела.

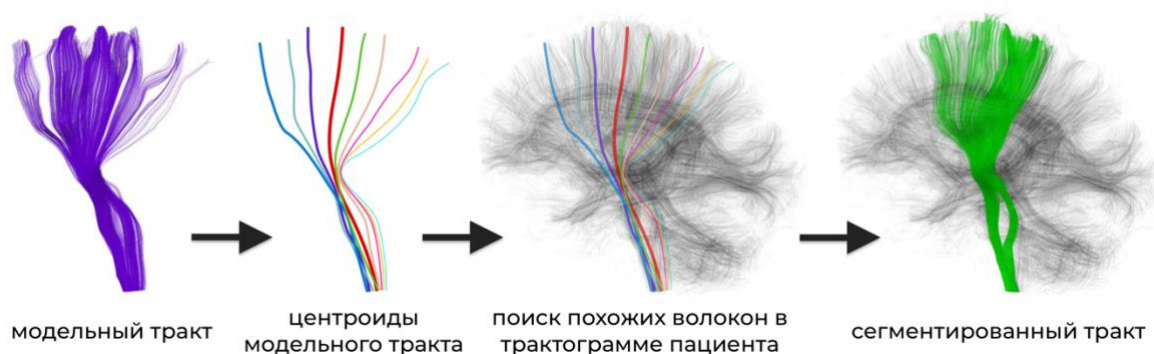


Рисунок 12. Основные этапы сегментации трактов (схема).

4. Построение профилей трактов [Yeatman J.D. et al., 2012]. Каждое волокно каждого сегментированного тракта делилось на 100 точек, где 0 обозначало условное начало тракта (которое могло не соответствовать его анатомическому началу), а 100 – конец тракта. В каждой точке каждого волокна измерялись значения исследуемых диффузионных показателей. В результате получались графики, демонстрирующие изменение различных диффузионных показателей по всей длине исследуемых трактов, которые и назывались профилями трактов (Рисунок 13). Затем профили отдельных обследуемых суммировались и проводился их групповой анализ.

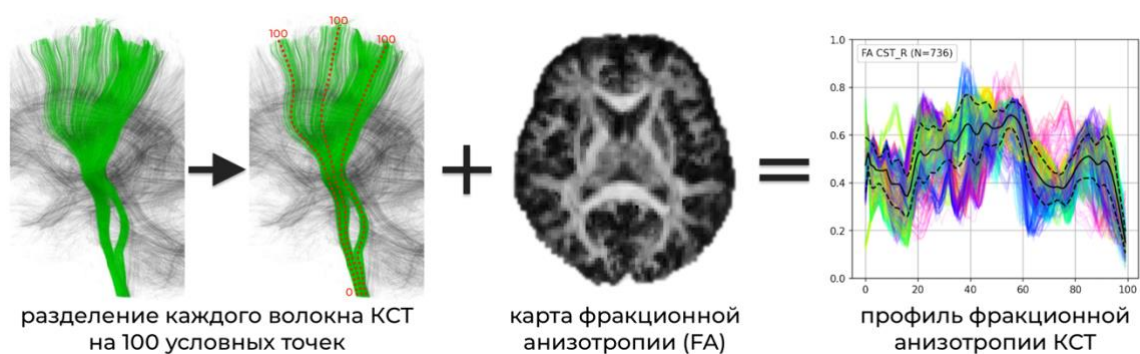


Рисунок 13. Методика построения профилей на примере КСТ (схема).

Диффузионные метрики анализировались на всем протяжении правого и левого КСТ во всех группах, кроме группы инфарктов мозга, т.к. было отмечено, что у 10 из 15 пациентов из данной группы постинфарктная псевдокиста затрагивает семиовальный центр и заднее бедро внутренней капсулы. В связи с чем область анализа КСТ в данной группе была ограничена уровнем ножек мозга (от 0 до 52 точки) (Рисунок 14). Чтобы сопоставить данные пациентов с инфарктами в

разных полушариях, трактограммы пациентов с инфарктом в правом полушарии были инвертированы.

Что касается мозолистого тела, во всех группах анализ ограничивался его парасагитальными отделами (от 40 до 60 точки), т.е. теми участками, где волокна мозолистого тела не имеют пересечений с другими трактами (Рисунок 15).

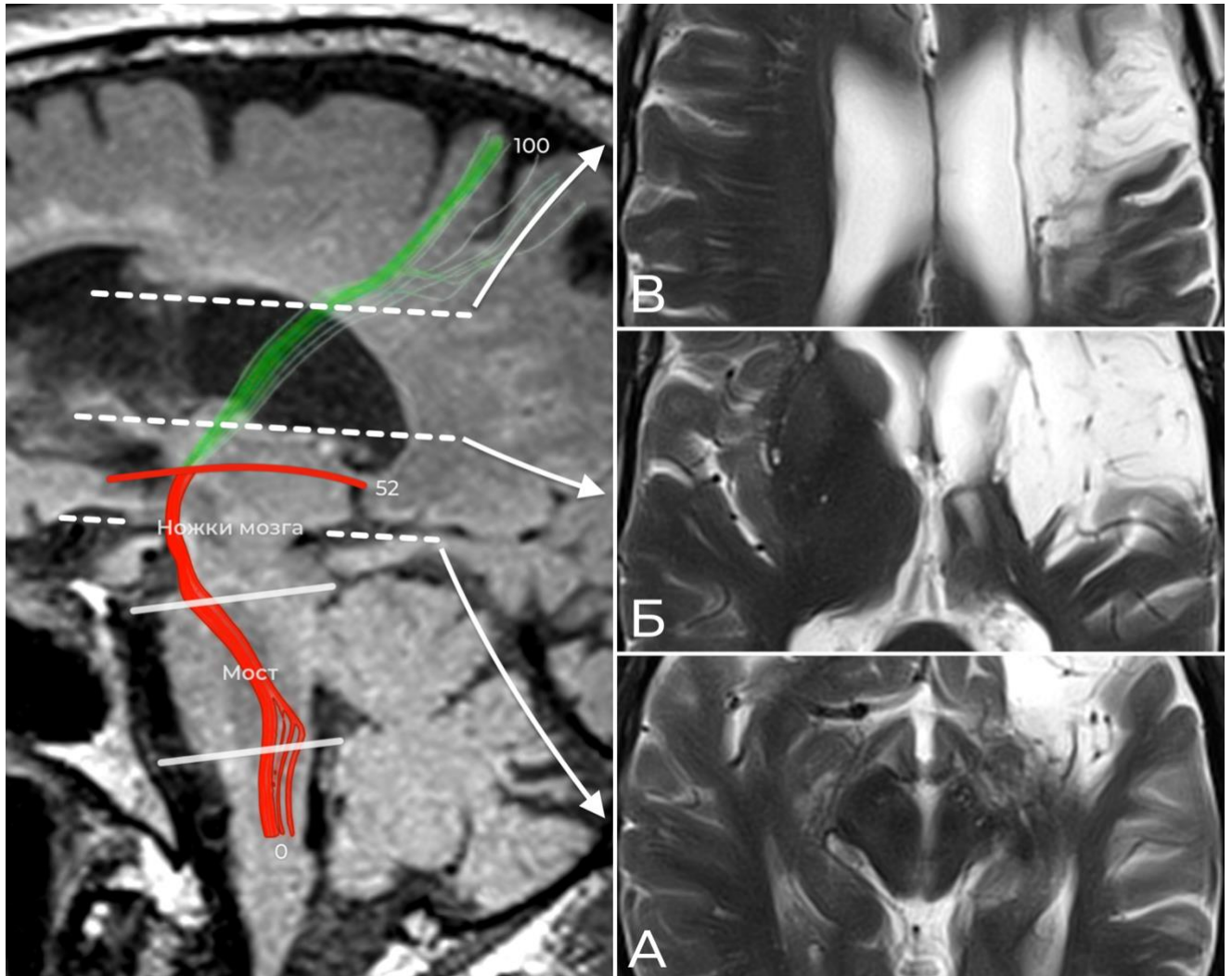


Рисунок 14. Совмещение сегментированного КСТ у пациента из группы инфарктов мозга с анатомическими изображениями. Справа, режим T2, аксиальная плоскость. А – уровень ножек мозга; Б – уровень заднего бедра внутренней капсулы; В – уровень семиовального центра. Красным цветом выделена та часть КСТ (от 0 до 52 точки), которая была включена в анализ.

Во всех группах были определены части трактов, где диффузионные метрики показали статистически значимые различия в сравнении с группой контроля. На

этих уровнях рассчитывалось среднее значение метрик и проводился их корреляционный анализ с клиническими данными.

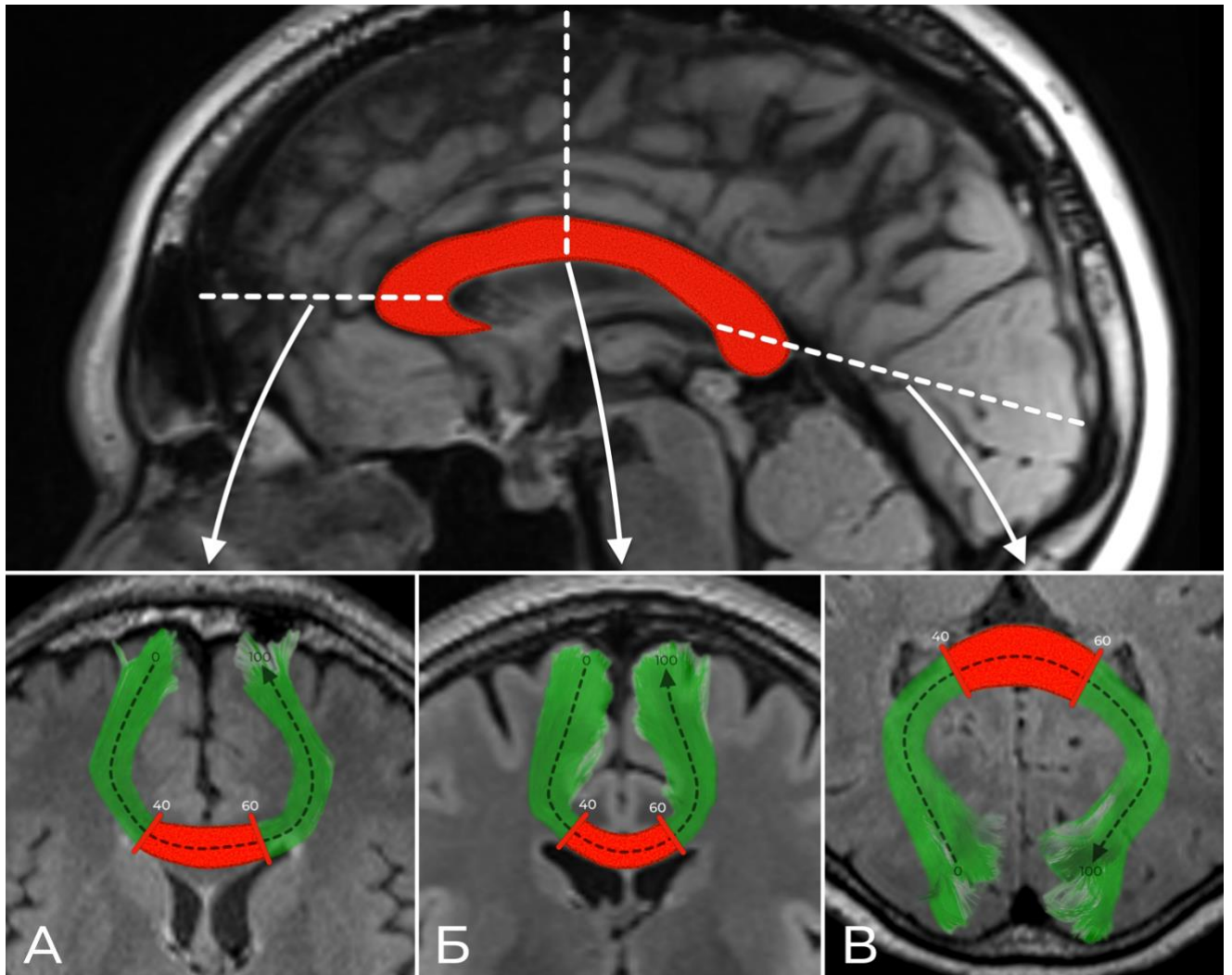


Рисунок 15. Совмещение сегментируемых частей мозолистого тела у пациента из группы контроля с анатомическими изображениями: А – малые (лобные) щипцы; Б – центральные отделы (ствол) мозолистого тела; В – большие (затылочные) щипцы. Красным цветом выделены те части мозолистого тела, которые были включены в анализ (от 40 до 60 точки).

2.4. Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 23.0 (IBM), StatTech v.3.0.7 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Описательная статистика категориальных переменных осуществлялась с использованием частоты и процентных долей, количественных переменных – с

помощью среднего и стандартного отклонения или медианы и квартилей. Для проверки нулевой гипотезы применялись двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Учитывая небольшой размер групп, при расчетах предпочтение отдавалось непараметрическим методам анализа.

Для сравнения двух групп по количественному показателю использовался U-критерий Манна-Уитни. Сравнение по количественному показателю трех и более групп осуществлялось с применением критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Направление и сила корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Микроструктурные изменения кортикоспинальных трактов и мозолистого тела при боковом амиотрофическом склерозе

3.1.1. Общая и клиническая характеристика обследуемых с БАС и лиц из группы контроля

Общая характеристика обследуемых с БАС и лиц из группы контроля представлена в Таблице 7. Испытуемые не отличались по возрасту, но имели статистически значимые различия по полу (U-критерий Манна-Уитни, $p = 0,025$).

Таблица 7. Общая характеристика обследуемых с БАС и лиц из группы контроля по полу и возрасту (Me – медиана, Q1–Q3 – нижний и верхний квартиль).

Показатели	БАС (n=15)	Контроль (n=30)	p
Возраст (полных лет) Me [Q1–Q3]	54,0 [44,5–61,5]	57,5 [52,0–63,0]	0,252
Пол			0,025
мужской	11 (73,3%)	10 (33,3%)	
женский	4 (26,7%)	20 (66,7%)	

У 7 человек (46,6%) была диагностирована шейно-грудная, у 4 чел. (26,7%) – бульбарная и у 4 чел. (26,7%) – пояснично-крестцовая форма БАС. Медиана длительности течения заболевания составляла 14 месяцев [9–19].

У больных с БАС оценивались мышечная сила в руках и выраженность функционального дефицита по шкале ALSFRS-R. Результаты представлены в Таблице 8.

Мышечная сила в руках оценивалась в баллах по шкале MRC отдельно для правой и левой руки. Парез в левой руке был выявлен у 11 чел.: легкий – у 5 чел. (45,4%), умеренный – у 3 чел. (27,3%), выраженный – у 2 чел. (18,2%) и грубый – у 1 чел. (9,1%). Парез в правой руке определялся у 9 чел.: легкий – у 3 чел. (33,3%), умеренный – у 3 чел. (33,3%) и выраженный у 3 чел. (33,3%).

Медиана баллов по шкале ALSFRS-R составила 43,0 [41,0–44,5].

Таблица 8. Клиническая характеристика обследуемых с БАС.

Показатели	n (%) / Me [Q1–Q3]
<i>Форма БАС</i>	15
- шейно-грудная	7 (46,6%)
- бульбарная	4 (26,7%)
- пояснично-крестцовая	4 (26,7%)
<i>Парез в левой руке</i>	11
- легкий (4 б.)	5 (45,4%)
- умеренный (3 б.)	3 (27,3%)
- выраженный (2 б.)	2 (18,2%)
- грубый (1 б.)	1 (9,1%)
- паралич (0 б.)	0 (0,0%)
<i>Парез в правой руке</i>	9
- легкий (4 б.)	3 (33,3%)
- умеренный (3 б.)	3 (33,3%)
- выраженный (2 б.)	3 (33,3%)
- грубый (1 б.)	0 (0,0%)
- паралич (0 б.)	0 (0,0%)
<i>Пересмотренная шкала функционального состояния (ALSFRS-R)</i>	43,0 [41,0–44,5]

3.1.2. Оценка диффузионных метрик сигнальных и тканевых моделей на всем протяжении кортикоспинальных трактов и мозолистого тела при БАС

Проводилось сравнение профилей диффузионных метрик обоих КСТ и 3 частях мозолистого тела у пациентов с БАС и лиц из группы контроля. С оцениваемыми профилями трактов можно ознакомиться в Приложении 4. Значимость различий определялась с помощью наложенного поверх профилей графика p-value. Различия между группами считались значимыми при $p < 0,05$. При выявлении изменений определялась их локализация и протяженность. На каждом таком участке рассчитывались средние значения исследуемых метрик, которые затем сравнивались между группами БАС и контролем с помощью U-критерия Манна-Уитни (Таблица 9-11).

Таблица 9. Сравнительный анализ метрик сигнальных и тканевых моделей в левом КСТ у обследуемых с БАС и группы контроля.

Показатели (часть тракта)*	БАС (n=15) Me [Q1–Q3]	Контроль (n=30) Me [Q1–Q3]	p
<i>Уровень продолговатого мозга и нижних отделов моста</i>			
↓FA (3–10)	0,289 [0,248–0,361]	0,406 [0,365–0,429]	0,001
↓MD (12–19)	0,838 [0,810–0,926]	1,117 [0,951–1,249]	<0,001
↓AD (2–19)	1,393 [1,297–1,542]	1,718 [1,578–1,883]	<0,001
↓RD (14–19)	0,625 [0,574–0,688]	0,872 [0,707–0,982]	<0,001
↑ODI (1–14)	0,333 [0,262–0,370]	0,185 [0,159–0,242]	<0,001
↓ISO (12–18)	0,179 [0,131–0,212]	0,316 [0,243–0,370]	<0,001
↓Extramd (12–18)	1,201 [1,131–1,418]	1,612 [1,396–1,762]	<0,001
↓Extratrans (12–18)	0,696 [0,505–0,817]	1,045 [0,780–1,327]	0,002
<i>Уровень ножек мозга</i>			
↓FA (32–51)	0,556 [0,532–0,575]	0,633 [0,613–0,655]	<0,001
↓AD (34–50)	1,424 [1,288–1,464]	1,556 [1,518–1,638]	<0,001
↑ODI (31–53)	0,200 [0,177–0,244]	0,147 [0,131–0,155]	<0,001
<i>Уровень от заднего бедра внутренней капсулы до субкортикального белого вещества</i>			
↓FA (54–62)	0,624 [0,599–0,650]	0,659 [0,635–0,680]	0,005
↓FA (85–97)	0,370 [0,347–0,396]	0,423 [0,399–0,452]	<0,001
↑MD (62–95)	0,859 [0,852–0,887]	0,819 [0,797–0,838]	<0,001
↑AD (71–75)	1,270 [1,190–1,292]	1,165 [1,120–1,206]	0,006
↑RD (54–96)	0,622 [0,613–0,631]	0,564 [0,542–0,585]	<0,001
↓NDI (72–82)	0,675 [0,653–0,694]	0,726 [0,697–0,753]	<0,001

Продолжение таблицы 9.

↓NDI (87–97)	0,614 [0,584–0,661]	0,722 [0,692–0,777]	<0,001
↓Intra (74–78)	0,676 [0,653–0,706]	0,737 [0,706–0,772]	0,001
↓Intra (89–97)	0,548 [0,494–0,577]	0,635 [0,597–0,679]	<0,001
↑Extramd (57–90)	1,196 [1,184–1,228]	1,110 [1,088–1,148]	<0,001
↑Extratrans (67–83)	0,662 [0,633–0,688]	0,538 [0,494–0,587]	<0,001
↑Extratrans (85–97)	0,842 [0,832–0,877]	0,657 [0,605–0,756]	<0,001

* – значение в скобках – это условные координаты части КСТ, где были измерены исследуемые метрики. 0 – каудальные отделы продолговатого мозга, 100 – субкортикальное белое вещество полушарий мозга.

Сокращения: FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, NDI – индекс плотности нейритов, ODI – индекс ориентационной дисперсии, ISO – объемная доля свободной воды, Intra – измеряемая объемная доля воды внутри аксонов, Extramd – внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

Таблица 10. Сравнительный анализ метрик сигнальных и тканевых моделей в правом КСТ у обследуемых с БАС и группы контроля.

Показатели (часть тракта)*	БАС (n=15) Me [Q1–Q3]	Контроль (n=30) Me [Q1–Q3]	p
<i>Уровень продолговатого мозга и нижних отделов моста</i>			
↓FA (5–9)	0,269 [0,226–0,344]	0,378 [0,335–0,440]	0,005
↓MD (10–18)	0,870 [0,783–0,998]	1,179 [0,941–1,478]	0,001
↓AD (1–18)	1,376 [1,182–1,554]	1,723 [1,548–2,180]	<0,001
↓RD (14–17)	0,615 [0,536–0,704]	0,911 [0,685–1,168]	0,004
↑ODI (2–17)	0,306 [0,284–0,365]	0,202 [0,166–0,237]	<0,001
↓ISO (11–17)	0,180 [0,124–0,247]	0,410 [0,215–0,460]	0,001
↑Intra (3–5)	0,536 [0,507–0,617]	0,434 [0,346–0,505]	0,003
↓Extramd (11–18)	1,159 [1,051–1,417]	1,719 [1,362–1,894]	<0,001

Продолжение таблицы 10.

↓Extratrans (10–17)	0,722 [0,497–0,893]	1,238 [0,784–1,605]	0,002
<i>Уровень ножек мозга</i>			
↓FA (33–52)	0,564 [0,516–0,607]	0,637 [0,618–0,687]	<0,001
↓AD (35–52)	1,318 [1,141–1,466]	1,558 [1,486–1,599]	<0,001
↑ODI (31–52)	0,234 [0,184–0,279]	0,145 [0,129–0,174]	<0,001
<i>Уровень от заднего бедра внутренней капсулы до субкортикального белого вещества</i>			
↓FA (89–97)	0,354 [0,340–0,361]	0,406 [0,388–0,434]	<0,001
↑MD (60–96)	0,877 [0,861–0,899]	0,810 [0,790–0,830]	<0,001
↑AD (68–78)	1,275 [1,235–1,309]	1,168 [1,134–1,221]	<0,001
↑RD (58–70)	0,566 [0,525–0,599]	0,505 [0,487–0,529]	0,001
↑RD (75–97)	0,684 [0,661–0,717]	0,609 [0,595–0,630]	<0,001
↓NDI (74–80)	0,684 [0,659–0,698]	0,726 [0,692–0,774]	0,004
↓NDI (89–98)	0,573 [0,552–0,603]	0,681 [0,634–0,707]	<0,001
↑ISO (58–69)	0,121 [0,106–0,146]	0,085 [0,049–0,100]	<0,001
↓Intra (76–78)	0,701 [0,663–0,723]	0,748 [0,700–0,810]	0,017
↓Intra (91–98)	0,500 [0,471–0,540]	0,577 [0,547–0,612]	<0,001
↑Extramd (61–95)	1,266 [1,208–1,281]	1,140 [1,101–1,168]	<0,001
↑Extratrans (72–98)	0,788 [0,748–0,810]	0,633 [0,582–0,660]	<0,001

* – значение в скобках – это условные координаты части КСТ, где были измерены исследуемые метрики. 0 – каудальные отделы продолговатого мозга, 100 – субкортикальное белое вещество полушарий мозга.

Сокращения: FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, NDI – индекс плотности нейритов, ODI – индекс ориентационной дисперсии, ISO – объемная доля свободной воды, Intra – измеряемая объемная доля воды внутри аксонов, Extramd – внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

Для облегчения восприятия полученных результатов последние схематично представлены на Рисунке 16.

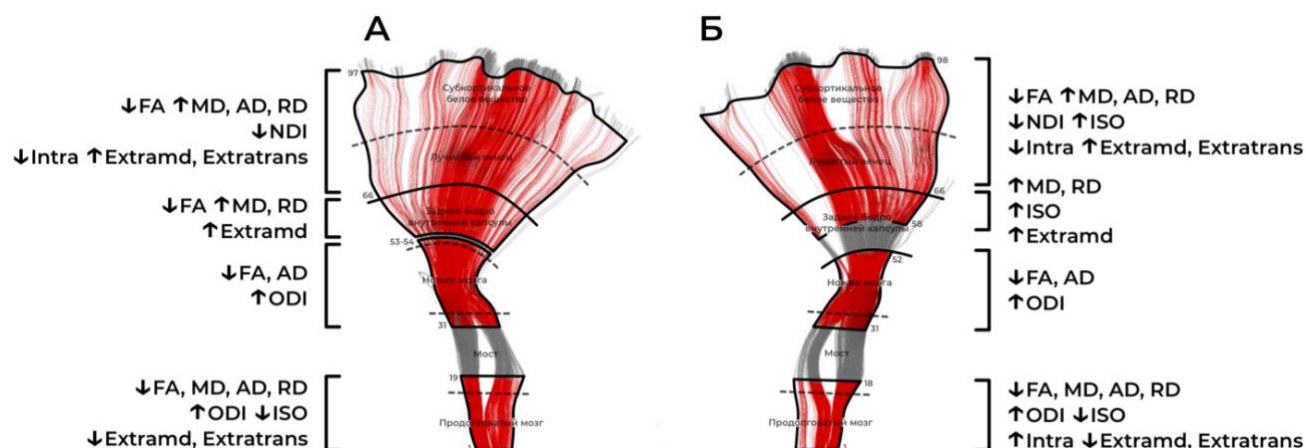


Рисунок 16. Схематичное изображение локализации выявленных изменений диффузионных метрик сигнальных и тканевых моделей в КСТ у пациентов с БАС, с обозначением тренда отклонения исследуемых метрик. А – левый КСТ, Б – правый КСТ.

Таблица 11. Сравнительный анализ метрик сигнальных и тканевых моделей в парасагиттальных отделах мозолистого тела у обследуемых с БАС и группы контроля.

Показатели (часть тракта)*	БАС (n=15) Me [Q1–Q3]	Контроль (n=30) Me [Q1–Q3]	p
<i>Центральные отделы (ствол) мозолистого тела</i>			
↓FA (43–60)	0,587 [0,568–0,620]	0,657 [0,605–0,684]	0,001
↑ODI (50–53)	0,092 [0,086–0,106]	0,074 [0,066–0,086]	0,002
<i>Большие (затылочные) щипцы мозолистого тела</i>			
↓AD (40–58)	1,782 [1,595–1,844]	1,901 [1,833–1,977]	0,002

* – значение в скобках – это условные координаты части мозолистого тела, где были измерены исследуемые метрики.

Сокращения: FA – фракционная анизотропия, AD – аксиальная диффузия, ODI – индекс ориентационной дисперсии.

Для облегчения восприятия полученных результатов последние схематично представлены на Рисунке 17.

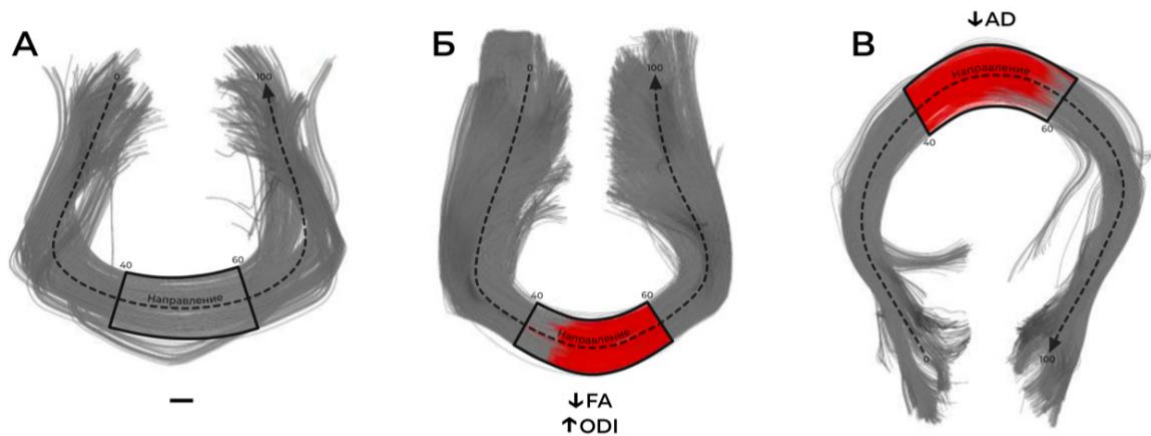


Рисунок 17. Схематичное изображение локализации выявленных изменений диффузионных метрик сигнальных и тканевых моделей в мозолистом теле у пациентов с БАС, с обозначением тренда отклонения исследуемых метрик. А – малые (лобные) щипцы мозолистого тела, Б – центральные отделы (ствол) мозолистого тела, В – большие (затылочные) щипцы мозолистого тела.

3.1.3. Связь мышечной силы в руках и выраженности функционального дефицита (ALSFRS-R) с выявленными изменениями диффузионных метрик в кортикоспинальных трактах и мозолистом теле при БАС

Для установления связей между изменениями диффузионных метрик в КСТ и мышечной силой в контрлатеральной руке использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Из анализа были исключены пациенты (4 чел.) с бульбарной формой БАС в связи с преимущественным поражением у таких пациентов бульбарной группы ядер черепных нервов и относительной сохранностью КСТ. У оставшихся 11 человек мышечная сила в правой руке (по MRC) коррелировала со следующими метриками левого КСТ (Рисунок 18):

- NDI (интервал 72–82) ($\rho = 0,787$, $p = 0,004$);
- Intra (интервал 74–78) ($\rho = 0,614$, $p = 0,045$);
- Extratrans (интервал 67–83) ($\rho = -0,740$, $p = 0,009$).

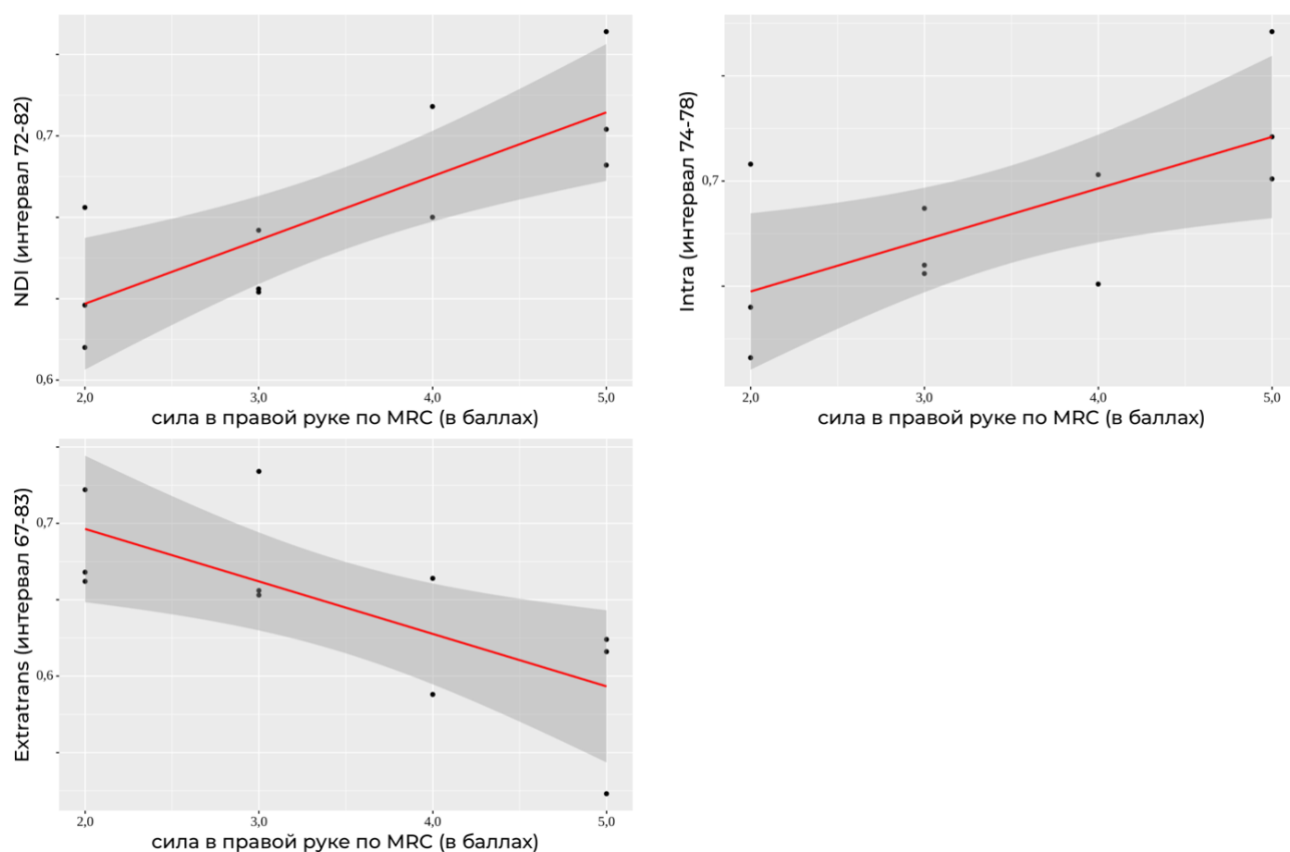


Рисунок 18. Графики регрессионной функции, характеризующие зависимость диффузионных метрик левого КСТ от баллов по шкале MRC в правой руке.

Ни одна из метрик правого КСТ не коррелировала с мышечной силой в левой руке.

Для установления связей между изменениями диффузионных метрик в КСТ и мозолистом теле и выраженностью функционального дефицита использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. В данном случае уже оценивались все пациенты с БАС (15 чел.). Ни одна из исследуемых метрик не коррелировала с баллами по шкале ALSFRS-R.

3.2. Микроструктурные изменения кортикоспинальных трактов и мозолистого тела при хроническом инфаркте мозга

3.2.1. Общая и клиническая характеристика обследуемых с хроническим инфарктом мозга и лиц из группы контроля

У 7 из 15 пациентов с хроническим инфарктом мозга не удалось сегментировать пораженный КСТ, вследствие чего они были исключены из исследования. Общая характеристика оставшихся 8 пациентов с инфарктом мозга и лиц из группы контроля представлена в Таблице 12. Испытуемые не отличались по полу и возрасту.

Таблица 12. Общая характеристика обследуемых с хроническим инфарктом мозга и лиц из группы контроля по полу и возрасту (Me – медиана, Q1–Q3 – нижний и верхний квартиль).

Показатели	Инфаркт мозга (n=8)	Контроль (n=30)	p
Возраст (полных лет) Me [Q1–Q3]	53,5 [43,0–59,5]	57,5 [52,0–63,0]	0,237
Пол			
мужской	4 (50,0%)	10 (33,3%)	0,433
женский	4 (50,0%)	20 (66,7%)	

У 5 чел. (62,5%) очаг располагался в левом полушарии большого мозга, у 3 чел. (37,5%) – в правом полушарии. Медиана времени прошедшего от момента инсульта составляла 2 года [0,83–3,00].

У больных оценивались факторы риска цереброваскулярных заболеваний, основные характеристики инсульта, мышечная сила в пораженной руке и степень инвалидизации по шкале Рэнкина. Результаты представлены в Таблице 13.

Мышечная сила в пораженной руке оценивалась в баллах по шкале MRC. Парез был выявлен у всех (8) пациентов: выраженный – у 4 чел. (50,0%) и грубый – у 4 чел. (50,0%).

Степень инвалидизации оценивалась в баллах по модифицированной шкале Рэнкина. Признаки незначительной инвалидизации были выявлены у 1 чел. (12,5%), умеренной – у 3 чел. (37,5%), выраженной – у 4 чел. (50,0%).

Таблица 13. Клиническая характеристика обследуемых с хроническим инфарктом мозга.

Факторы риска	n (%)
<i>Наличие артериальной гипертензии и ее тяжесть</i>	6
- 1 степень	0 (0,0%)
- 2 степень	1 (16,7%)
- 3 степень	5 (83,3%)
<i>Сахарный диабет</i>	8
- есть	1 (12,5%)
- отсутствует	7 (87,5%)
<i>Курение</i>	8
- есть	2 (25,0%)
- отсутствует	6 (75,0%)
Характеристики инсульта	
<i>Локализация очага</i>	8
- в правом полушарии	3 (37,5%)
- в левом полушарии	5 (62,5%)
<i>Генез ишемического инсульта</i>	8
- кардиоэмболия	3 (37,5%)
- атеротромбоз	4 (50,0%)
- диссекция магистральной артерии	1 (12,5%)
Клинические проявления	
<i>Парез в пораженной руке</i>	8
- легкий (4 б.)	0 (0,0%)
- умеренный (3 б.)	0 (0,0%)
- выраженный (2 б.)	4 (50,0%)
- грубый (1 б.)	4 (50,0%)
- паралич (0 б.)	0 (0,0%)
<i>Степень инвалидизации</i>	8
- нет (0-1 б.)	0 (0,0%)
- незначительная (2 б.)	1 (12,5%)
- умеренная (3 б.)	3 (37,5%)
- выраженная (4 б.)	4 (50,0%)
- тяжелая (5 б.)	0 (0,0%)

3.2.2. Оценка диффузионных метрик сигнальных и тканевых моделей на всем протяжении кортикоспинальных трактов и мозолистого тела при хроническом инфаркте мозга

Проводилось сравнение профилей диффузионных метрик обоих КСТ и 3 частей мозолистого тела у пациентов с хроническим инфарктом мозга и лиц из

группы контроля. С оцениваемыми профилями трактов можно ознакомиться в Приложении 5. Значимость различий определялась с помощью наложенного поверх профилей графика p-value. Различия между группами считались значимыми при $p < 0,05$. При выявлении изменений определялась их локализация и протяженность. На каждом таком участке рассчитывались средние значения исследуемых метрик, которые затем сравнивались между группами инфарктов мозга и контролем с помощью U-критерия Манна-Уитни (Таблица 14-16).

Таблица 14. Сравнительный анализ метрик сигнальных и тканевых моделей в пораженном КСТ у обследуемых с инфарктом мозга и группы контроля.

Показатели (часть тракта)*	Инфаркт мозга (n=8) Me [Q1–Q3]	Контроль (n=30) Me [Q1–Q3]	p
<i>Уровень продолговатого мозга</i>			
↓FA (6–8)	0,289 [0,240–0,331]	0,393 [0,353–0,434]	0,020
↓AD (2–11)	1,442 [1,377–1,463]	1,840 [1,632–1,979]	<0,001
↑ODI (2–14)	0,345 [0,299–0,362]	0,191 [0,157–0,234]	<0,001
↑Intra (5–8)	0,599 [0,573–0,720]	0,508 [0,398–0,552]	0,004
↓Extratrans (4–7)	1,006 [0,680–1,067]	1,359 [1,122–1,448]	0,003
<i>Уровень моста и ножек мозга</i>			
↓FA (26–52)	0,393 [0,369–0,412]	0,609 [0,594–0,633]	<0,001
↑MD (23–33)	1,047 [0,928–1,125]	0,794 [0,737–0,853]	0,002
↑MD (46–52)	0,909 [0,850–0,972]	0,812 [0,787–0,830]	0,001
↓AD (39–49)	1,367 [1,190–1,436]	1,596 [1,483–1,667]	<0,001
↑RD (23–52)	0,730 [0,689–0,773]	0,504 [0,470–0,534]	<0,001
↑ODI (26–52)	0,301 [0,262–0,316]	0,154 [0,140–0,168]	<0,001
↑ISO (23–33)	0,302 [0,244–0,314]	0,148 [0,128–0,194]	<0,001

Продолжение таблицы 14.

↑ISO (44–52)	0,216 [0,167–0,229]	0,115 [0,094–0,132]	<0,001
↑Extramd (23–32)	1,562 [1,465–1,621]	1,141 [1,051–1,244]	<0,001
↑Extramd (44–52)	1,353 [1,318–1,419]	1,062 [1,009–1,096]	<0,001
↑Extratrans (24–33)	0,952 [0,837–1,061]	0,445 [0,320–0,581]	0,002
↑Extratrans (45–52)	0,710 [0,557–0,744]	0,398 [0,250–0,466]	<0,001

* – значения в скобках – это условные координаты части КСТ, где были измерены исследуемые метрики. 0 – каудальные отделы продолговатого мозга, 100 – субкортикальное белое вещество полушарий мозга.

Сокращения: FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, ODI – индекс ориентационной дисперсии, ISO – объемная доля свободной воды, Intra – измеряемая объемная доля воды внутри аксонов, Extramd – внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

Таблица 15. Сравнительный анализ метрик сигнальных и тканевых моделей в контрлатеральном КСТ у обследуемых с инфарктом мозга и группы контроля.

Показатели (часть тракта)*	Инфаркт мозга (n=8) Me [Q1–Q3]	Контроль (n=30) Me [Q1–Q3]	p
<i>Граница продолговатого мозга и моста</i>			
↓AD (14–16)	1,193 [1,166–1,276]	1,643 [1,270–2,136]	0,004
↓Extramd (14–16)	1,184 [1,131–1,256]	1,728 [1,320–2,061]	0,004
<i>Уровень верхних отделов моста и ножек мозга</i>			
↓FA (30–35)	0,448 [0,414–0,479]	0,546 [0,523–0,611]	0,001
↓FA (43–48)	0,630 [0,549–0,668]	0,669 [0,645–0,712]	0,039
↓MD (36–44)	0,741 [0,586–0,803]	0,815 [0,788–0,897]	0,016
↓AD (35–50)	1,287 [1,052–1,464]	1,558 [1,487–1,603]	0,002
↑RD (30–33)	0,641 [0,590–0,755]	0,502 [0,480–0,564]	0,020
↑ODI (30–48)	0,251 [0,188–0,326]	0,149 [0,135–0,180]	<0,001

Продолжение таблицы 15.

<i>Уровень от заднего бедра внутренней капсулы до субкортикального белого вещества</i>			
↓FA (89–92)	0,392 [0,387–0,432]	0,468 [0,435–0,495]	0,004
↑MD (59–82)	0,833 [0,818–0,864]	0,783 [0,768–0,799]	0,001
↑MD (85–93)	0,912 [0,900–0,925]	0,854 [0,825–0,882]	0,002
↑AD (73–75)	1,231 [1,162–1,303]	1,130 [1,073–1,200]	0,009
↑RD (65–71)	0,615 [0,581–0,646]	0,556 [0,541–0,575]	0,003
↑RD (86–94)	0,720 [0,679–0,734]	0,619 [0,601–0,647]	0,001
↑NDI (56–62)	0,812 [0,788–0,827]	0,722 [0,647–0,762]	0,004
↓NDI (73–75)	0,676 [0,648–0,721]	0,749 [0,705–0,778]	0,014
↑ISO (56–64)	0,140 [0,119–0,149]	0,075 [0,049–0,107]	0,001
↑Intra (58–60)	0,867 [0,822–0,882]	0,748 [0,643–0,809]	0,004
↑Extramd (60–94)	1,231 [1,190–1,281]	1,134 [1,096–1,157]	0,001
↑Extratrans (71–79)	0,622 [0,585–0,718]	0,520 [0,462–0,573]	0,003
↑Extratrans (87–95)	0,836 [0,778–0,876]	0,660 [0,623–0,728]	0,001

* – значение в скобках – это условные координаты части КСТ, где были измерены исследуемые метрики. 0 – каудальные отделы продолговатого мозга, 100 – субкортикальное белое вещество полушарий мозга.

Сокращения: FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, NDI – индекс плотности нейритов, ODI – индекс ориентационной дисперсии, ISO – объемная доля свободной воды, Intra – измеряемая объемная доля воды внутри аксонов, Extramd – внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

Для облегчения восприятия полученных результатов последние схематично представлены на Рисунке 19.

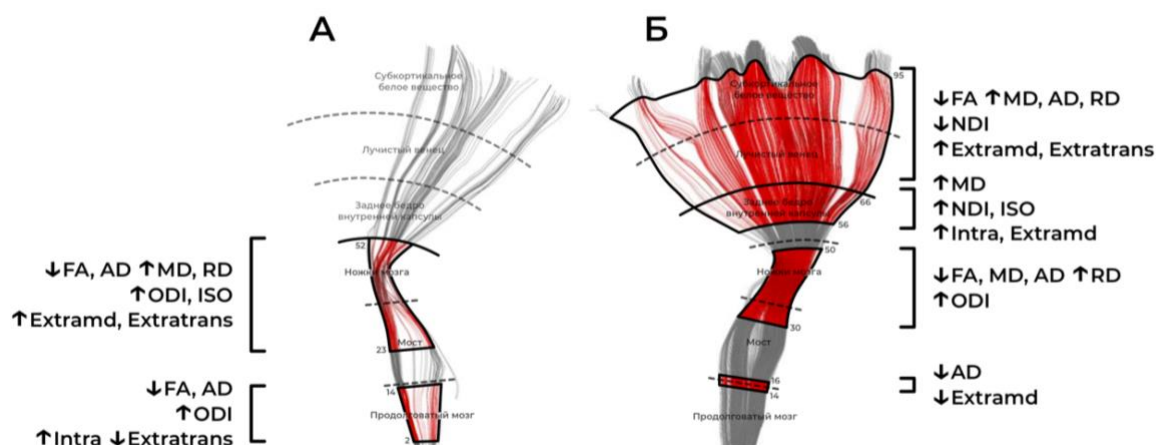


Рисунок 19. Схематичное изображение локализации выявленных изменений диффузионных метрик сигнальных и тканевых моделей в КСТ у пациентов с хроническим инфарктом мозга, с обозначением тренда отклонения исследуемых метрик. А – пораженный КСТ, Б – контрлатеральный КСТ.

Таблица 16. Сравнительный анализ метрик сигнальных и тканевых моделей в мозолистом теле у обследуемых с инфарктом мозга и группы контроля.

Показатели (часть тракта)*	Инфаркт мозга (n=8) Me [Q1–Q3]	Контроль (n=30) Me [Q1–Q3]	p
<i>Малые (лобные) щипцы мозолистого тела</i>			
↓FA (40–60)	0,531 [0,500–0,566]	0,617 [0,603–0,655]	0,001
↑RD (40–46)	0,772 [0,585–0,838]	0,552 [0,502–0,666]	0,005
↑ODI (40–60)	0,130 [0,114–0,160]	0,097 [0,080–0,106]	0,003
↓Intra (40–48)	0,625 [0,585–0,717]	0,792 [0,713–0,805]	0,004
↓Intra (53–56)	0,629 [0,558–0,674]	0,722 [0,689–0,756]	0,022
↑Extramd (40–45)	1,509 [1,337–1,615]	1,260 [1,195–1,393]	0,005
↑Extratrans (40–45)	0,820 [0,773–1,092]	0,585 [0,463–0,754]	0,002
<i>Центральные отделы (ствол) мозолистого тела</i>			
↓FA (40–60)	0,480 [0,426–0,546]	0,661 [0,609–0,689]	<0,001
↑MD (40–58)	1,423 [1,271–1,447]	1,114 [1,055–1,206]	0,001

Продолжение таблицы 16.

↑RD (40–60)	1,050 [0,853–1,095]	0,628 [0,544–0,730]	<0,001
↓NDI (48–60)	0,678 [0,641–0,694]	0,760 [0,728–0,790]	<0,001
↑ODI (43–60)	0,110 [0,092–0,131]	0,071 [0,062–0,082]	0,001
↑ISO (40–49)	0,428 [0,320–0,477]	0,276 [0,218–0,324]	0,002
↓Intra (40–60)	0,502 [0,475–0,597]	0,685 [0,613–0,726]	<0,001
↑Extramd (40–60)	1,912 [1,718–1,954]	1,481 [1,383–1,633]	<0,001
↑Extratrans (40–60)	1,448 [1,154–1,489]	0,847 [0,730–1,026]	<0,001
<i>Большие (затылочные) щипцы мозолистого тела</i>			
↓FA (40–44)	0,671 [0,557–0,693]	0,737 [0,670–0,758]	0,008
↓MD (50–53)	0,826 [0,752–0,875]	0,939 [0,892–0,993]	0,005
↓AD (40–58)	1,624 [1,446–1,783]	1,901 [1,833–1,977]	<0,001
↑ODI (40–50)	0,087 [0,083–0,132]	0,072 [0,059–0,083]	0,004

* – значение в скобках – это условные координаты части мозолистого тела, где были измерены исследуемые метрики.

Сокращения: FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, NDI – индекс плотности нейритов, ODI – индекс ориентационной дисперсии, ISO – объемная доля свободной воды, Intra – измеряемая объемная доля воды внутри аксонов, Extramd – внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

Для облегчения восприятия полученных результатов последние схематично представлены на Рисунке 20.

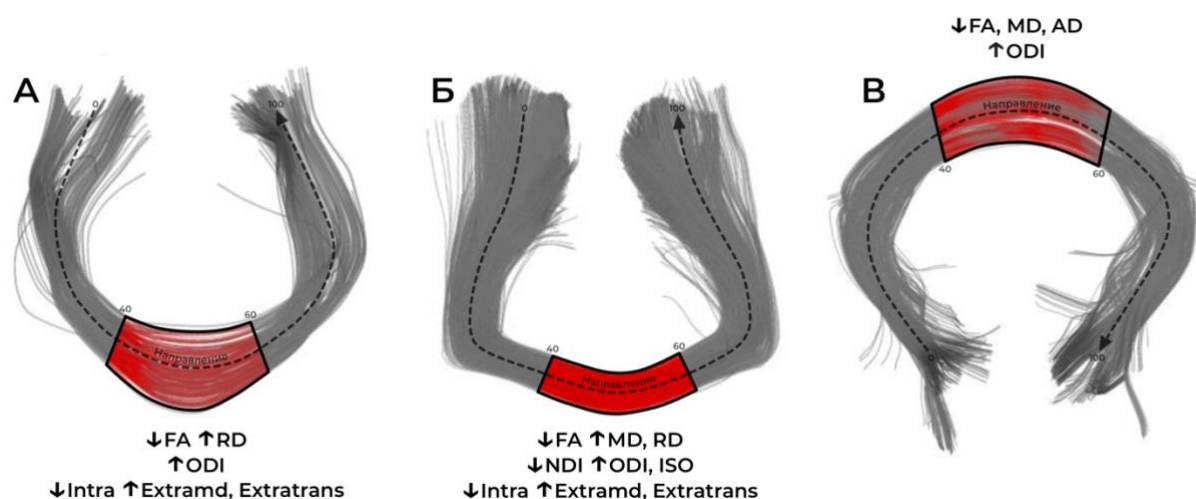


Рисунок 20. Схематичное изображение локализации выявленных изменений диффузионных метрик сигнальных и тканевых моделей в мозолистом теле у пациентов с хроническим инфарктом мозга, с обозначением тренда отклонения исследуемых метрик. А – малые (лобные) щипцы мозолистого тела, Б – центральные отделы (ствол) мозолистого тела, В – большие (затылочные) щипцы мозолистого тела.

3.2.3. Связь мышечной силы в пораженной руке и степени ограничения жизнедеятельности (по модифицированной шкале Рэнкина) с выявленными изменениями диффузионных метрик в кортикоспинальном тракте на стороне инфаркта и мозолистом теле при хроническом инфаркте мозга

Для установления связей между изменениями диффузионных метрик в КСТ на стороне инфаркта и мышечной силой в руке на контрлатеральной стороне использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Ни одна из метрик не показала значимых корреляций с силой в пораженной руке.

Для установления связей между изменениями диффузионных метрик в обоих КСТ и мозолистом теле и степенью инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Баллы по шкале Рэнкина коррелировали с метриками малых (лобных) щипцов мозолистого тела (Рисунок 21):

- Intra (интервал 40–48) ($\rho = -0,913$, $p = 0,002$);
- Extratrans (интервал 40–45) ($\rho = 0,822$, $p = 0,012$).

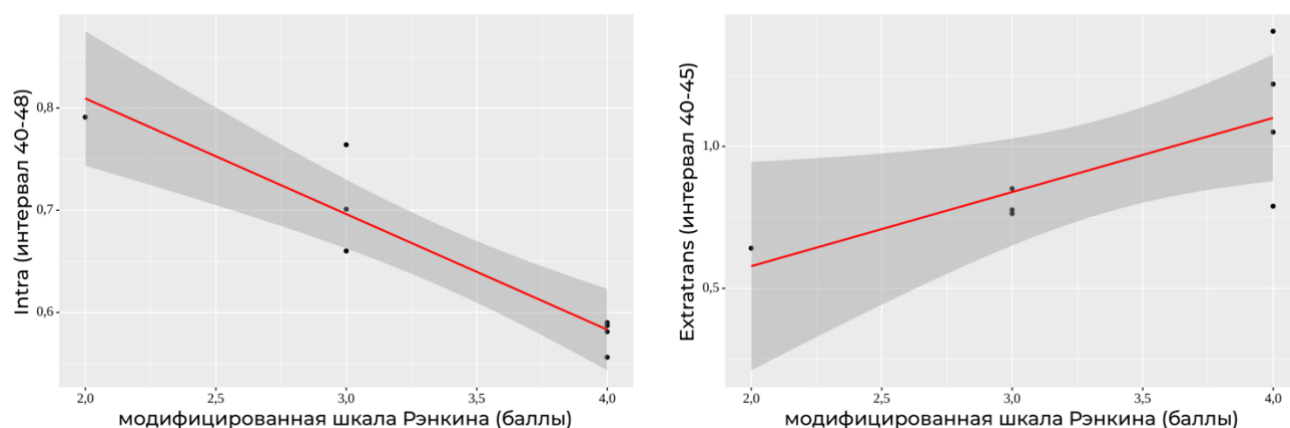


Рисунок 21. Графики регрессионной функции, характеризующие зависимость диффузионных метрик малых (лобных) щипцов мозолистого тела от баллов по шкале Рэнкина.

3.3. Микроструктурные изменения кортикоспинальных трактов и мозолистого тела при рассеянном склерозе

3.3.1. Общая и клиническая характеристика обследуемых с РС и лиц из группы контроля

Общая характеристика обследуемых с РС и лиц из группы контроля представлена в Таблице 17. Испытуемые не отличались по полу, но имели статистически значимые различия по возрасту (U-критерий Манна-Уитни, $p = 0,006$).

Таблица 17. Общая характеристика обследуемых с РС и лиц из группы контроля по полу и возрасту (Me – медиана, Q1–Q3 – нижний и верхний квартиль).

Показатели	РС (n=14)	Контроль (n=20)	p
Возраст (полных лет) Me [Q1–Q3]	44,00 [39,25–48,00]	53,50 [45,75–57,00]	0,006
Пол			
мужской	2 (14,3%)	9 (45,0%)	0,076
женский	12 (85,7%)	11 (55,0%)	

У всех 14 чел. (100%) был диагностирован ремиттирующий тип течения РС. Медиана длительности заболевания составляла 9 лет [1–39]. Признаки активности

процесса по данным неврологического осмотра и/или МРТ-исследования были выявлены у 7 чел. (50%).

У больных с РС также оценивались мышечная сила в правой руке и степень инвалидизации по шкале EDSS. Результаты представлены в Таблице 18.

Мышечная сила в правой руке оценивалась в баллах по шкале MRC. Парез легкой степени выраженности был выявлен у 3 чел.

Медиана баллов по шкале EDSS составила 2,0 [1,1–3,9].

Таблица 18. Клиническая характеристика обследуемых с РС.

Клинические проявления	n (%) / Me [Q1–Q3]
<i>Активность процесса</i>	14
- есть	7 (50,0%)
- отсутствует	7 (50,0%)
<i>Парез в правой руке</i>	3
- легкий (4 б.)	3 (100,0%)
- умеренный (3 б.)	0 (0,0%)
- выраженный (2 б.)	0 (0,0%)
- грубый (1 б.)	0 (0,0%)
- паралич (0 б.)	0 (0,0%)
<i>Шкала EDSS</i>	2,0 [1,1–3,9]

3.3.2. Оценка диффузионных метрик сигнальных и тканевых моделей на всем протяжении кортикоспинальных трактов и мозолистого тела при РС

Проводилось сравнение профилей диффузионных метрик обоих КСТ и 3 частях мозолистого тела у пациентов с РС и лиц из группы контроля. С оцениваемыми профилями трактов можно ознакомиться в Приложении 6. Значимость различий определялась с помощью наложенного поверх профилей графика p-value. Различия между группами считались значимыми при $p < 0,05$. При выявлении изменений определялась их локализация и протяженность. На каждом таком участке рассчитывались средние значения исследуемых метрик, которые затем сравнивались между группами РС и контролем с помощью U-критерия Манна-Уитни (Таблица 19-21).

Таблица 19. Сравнительный анализ метрик сигнальных и тканевых моделей в левом КСТ у обследуемых с РС и группы контроля.

Показатели (часть тракта)*	РС (n=14) Me [Q1–Q3]	Контроль (n=20) Me [Q1–Q3]	p
<i>Уровень заднего бедра внутренней капсулы</i>			
↓NDI (59–61)	0,685 [0,668–0,696]	0,710 [0,696–0,718]	0,008
↓ODI (59–61)	0,122 [0,116–0,139]	0,148 [0,138–0,153]	0,003
↓Intra (59–61)	0,718 [0,702–0,740]	0,746 [0,726–0,756]	0,005
<i>Уровень от заднего бедра внутренней капсулы до субкортикального белого вещества</i>			
↑MD (66–77)	0,865 [0,823–0,901]	0,819 [0,809–0,826]	0,005
↑AD (68–72)	1,322 [1,238–1,387]	1,242 [1,209–1,272]	0,033
↓NDI (63–99)	0,567 [0,539–0,583]	0,609 [0,593–0,631]	<0,001
↓Intra (63–97)	0,575 [0,541–0,597]	0,627 [0,608–0,651]	<0,001
↑Extramd (66–70)	1,212 [1,160–1,253]	1,161 [1,136–1,179]	0,016
↑Extratrans (63–91)	0,745 [0,729–0,815]	0,690 [0,658–0,701]	<0,001

* – значение в скобках – это условные координаты части КСТ, где были измерены исследуемые метрики. 0 – каудальные отделы продолговатого мозга, 100 – субкортикальное белое вещество полушарий мозга.

Сокращения: MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, NDI – индекс плотности нейритов, ODI – индекс ориентационной дисперсии, Intra – измеряемая объемная доля воды внутри аксонов, Extramd – внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

Таблица 20. Сравнительный анализ метрик сигнальных и тканевых моделей в правом КСТ у обследуемых с РС и группы контроля.

Показатели (часть тракта)*	РС (n=14) Me [Q1–Q3]	Контроль (n=20) Me [Q1–Q3]	p
<i>Уровень от заднего бедра внутренней капсулы до субкортикального белого вещества</i>			
↑MD (64–77)	0,867 [0,840–0,886]	0,831 [0,821–0,843]	0,001
↑AD (75–84)	1,352 [1,295–1,413]	1,263 [1,218–1,291]	0,001

Продолжение таблицы 20.

↑RD (67–74)	0,665 [0,633–0,710]	0,628 [0,619–0,646]	0,009
↓NDI (63–99)	0,575 [0,565–0,603]	0,621 [0,604–0,644]	<0,001
↓ODI (78–85)	0,153 [0,138–0,183]	0,206 [0,178–0,236]	0,002
↓ISO (74–84)	0,072 [0,065–0,079]	0,087 [0,084–0,096]	<0,001
↓Intra (63–99)	0,579 [0,551–0,609]	0,631 [0,607–0,656]	<0,001
↑Extramd (66–74)	1,247 [1,209–1,269]	1,204 [1,183–1,218]	0,005
↑Extratrans (63–81)	0,750 [0,675–0,778]	0,648 [0,607–0,687]	0,001

* – значение в скобках – это условные координаты части КСТ, где были измерены исследуемые метрики. 0 – каудальные отделы продолговатого мозга, 100 – субкортикальное белое вещество полушарий мозга.

Сокращения: MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, NDI – индекс плотности нейритов, ODI – индекс ориентационной дисперсии, ISO – объемная доля свободной воды, Intra – измеряемая объемная доля воды внутри аксонов, Extramd – внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

Для облегчения восприятия полученных результатов последние схематично представлены на Рисунке 22.

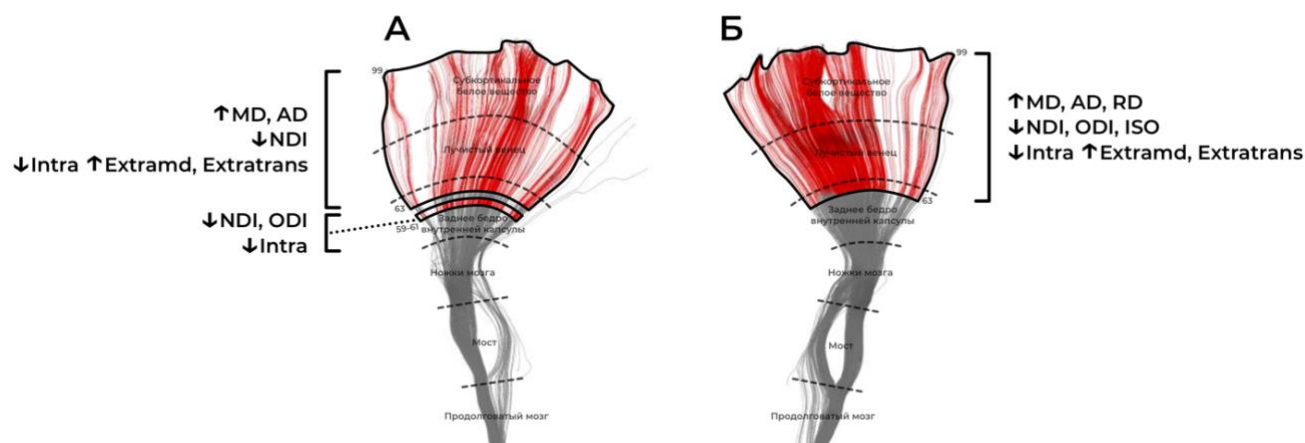


Рисунок 22. Схематическое изображение локализации выявленных изменений диффузионных метрик сигнальных и тканевых моделей в КСТ у пациентов с РС, с обозначением тренда отклонения исследуемых метрик. А – левый КСТ, Б – правый КСТ.

Таблица 21. Сравнительный анализ метрик сигнальных и тканевых моделей в мозолистом теле у обследуемых с РС и группы контроля.

Показатели (часть тракта)	РС (n=14) Me [Q1–Q3]	Контроль (n=20) Me [Q1–Q3]	p
<i>Центральные отделы (ствол) мозолистого тела</i>			
↓FA (40–60)	0,619 [0,560–0,627]	0,657 [0,639–0,701]	<0,001
↑MD (45–51)	1,218 [1,192–1,279]	1,111 [1,077–1,218]	0,011
↑RD (40–60)	0,731 [0,681–0,798]	0,617 [0,556–0,699]	0,004
↓NDI (40–60)	0,630 [0,605–0,653]	0,677 [0,665–0,713]	<0,001
↓Intra (40–60)	0,615 [0,560–0,630]	0,690 [0,636–0,714]	0,001
↑Extramd (44–50)	1,671 [1,592–1,725]	1,526 [1,477–1,647]	0,004
↑Extratrans (40–60)	1,066 [0,997–1,206]	0,865 [0,802–1,009]	0,004
<i>Большие (затылочные) щипцы мозолистого тела</i>			
↑MD (40–60)	1,091 [1,050–1,233]	0,964 [0,948–1,019]	<0,001
↑AD (40–57)	2,217 [2,023–2,262]	1,996 [1,930–2,048]	0,001
↑RD (40–57)	0,586 [0,511–0,729]	0,450 [0,419–0,530]	0,001
↓NDI (40–45)	0,653 [0,611–0,704]	0,708 [0,687–0,728]	0,003
↓NDI (53–60)	0,651 [0,633–0,677]	0,708 [0,694–0,728]	<0,001
↑ISO (44–55)	0,233 [0,201–0,322]	0,171 [0,146–0,185]	<0,001
↓Intra (40–60)	0,677 [0,624–0,717]	0,780 [0,749–0,801]	<0,001
↑Extramd (40–60)	1,418 [1,367–1,623]	1,247 [1,182–1,343]	<0,001
↑Extratrans (40–60)	0,839 [0,742–1,045]	0,569 [0,504–0,665]	<0,001

* – значение в скобках – это условные координаты части мозолистого тела, где были измерены исследуемые метрики.

Сокращения: FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, NDI – индекс плотности нейритов, ISO – объемная доля свободной воды, Intra – измеряемая объемная доля воды внутри аксонов, Extramd –

внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

Для облегчения восприятия полученных результатов последние схематично представлены на Рисунке 23.

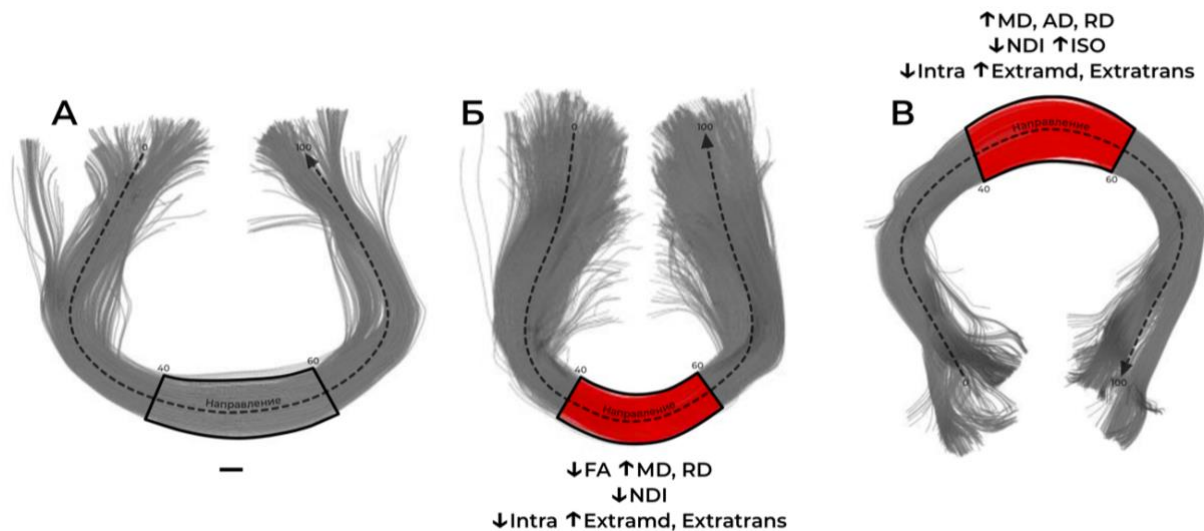


Рисунок 23. Схематичное изображение локализации выявленных изменений диффузионных метрик сигнальных и тканевых моделей в мозолистом теле у пациентов с РС, с обозначением тренда отклонения исследуемых метрик. А – малые (лобные) щипцы мозолистого тела, Б – центральные отделы (ствол) мозолистого тела, В – большие (затылочные) щипцы мозолистого тела.

3.3.3. Связь мышечной силы в руках и степени инвалидизации (EDSS) с выявленными изменениями диффузионных метрик в кортикоспинальных трактах и мозолистом теле при РС

Для установления связей между изменениями диффузионных метрик в левом КСТ и мышечной силой в правой руке использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Ни одна из метрик не показала значимых корреляций с мышечной силой в правой руке.

Для установления связей между изменениями диффузионных метрик в обоих КСТ и мозолистом теле и баллами по шкале EDSS использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Ни одна из метрик не показала значимых корреляций с баллами по шкале EDSS.

При этом были выявлены корреляции между длительностью заболевания и метриками центральных отделов (ствола) мозолистого тела (Рисунок 24):

- MD (интервал 45–51) ($\rho = 0,610$, $p = 0,021$);
- RD (интервал 40–60) ($\rho = 0,659$, $p = 0,010$);
- Extramd (интервал 44–50) ($\rho = 0,539$, $p = 0,047$);
- Extratrans (интервал 40–60) ($\rho = 0,661$, $p = 0,010$).

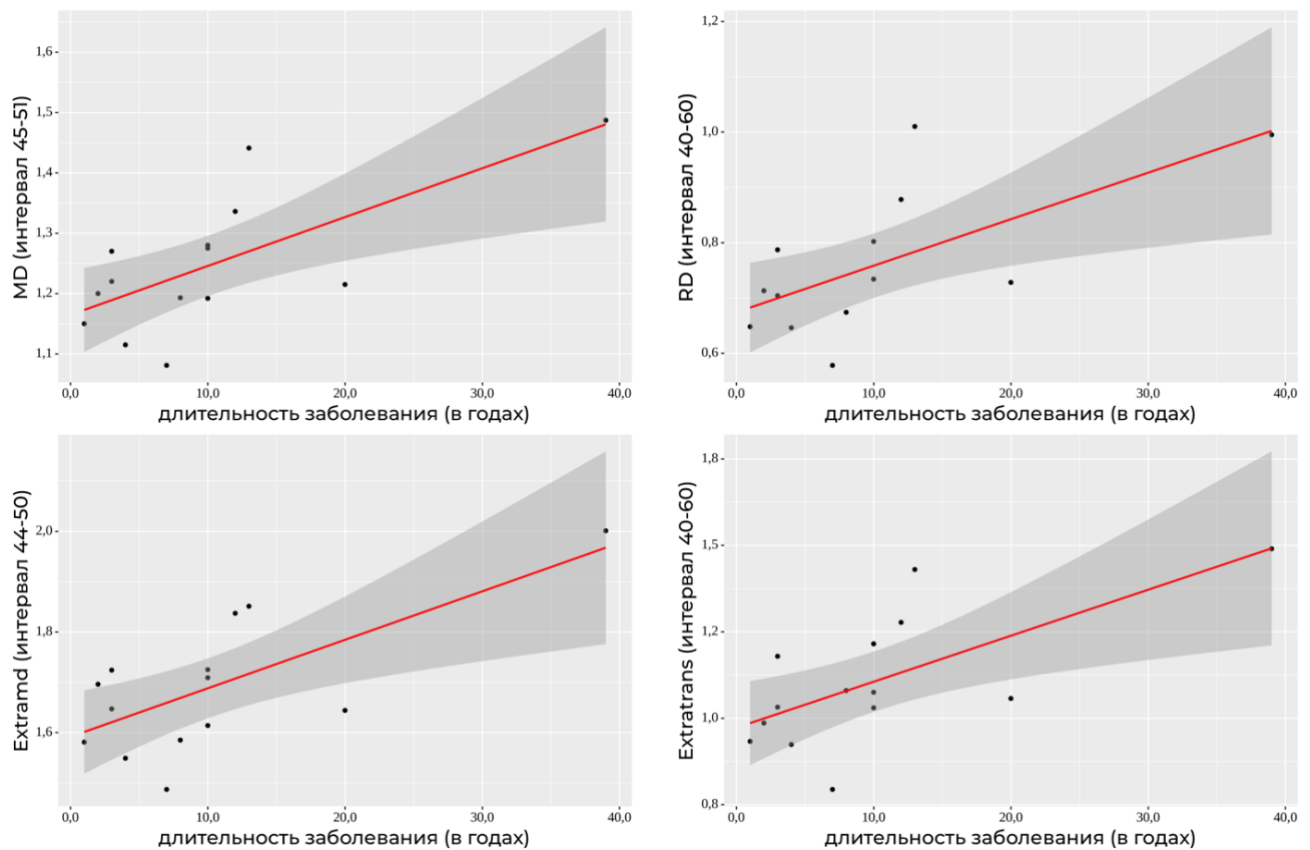


Рисунок 24. Графики регрессионной функции, характеризующие зависимость диффузионных метрик центральных отделов мозолистого тела от длительности заболевания.

3.4. Микроструктурные изменения кортикоспинальных трактов и мозолистого тела при церебральной микроангиопатии

3.4.1. Общая и клиническая характеристика обследуемых с ЦМА и лиц из группы контроля

Общая характеристика обследуемых с ЦМА и лиц из группы контроля представлена в Таблице 22. Испытуемые не отличались по полу, но имели статистически значимые различия по возрасту (U-критерий Манна-Уитни, $p < 0,001$).

Таблица 22. Общая характеристика обследуемых с ЦМА и лиц из группы контроля по полу и возрасту (Me – медиана, Q1–Q3 – нижний и верхний квартиль).

Показатели	ЦМА (n=20)	Контроль (n=30)	p
Возраст (полных лет) Me [Q1–Q3]	67,0 [64,5–69,0]	57,5 [52,0–63,0]	<0,001
Пол			
мужской	3 (15,0%)	10 (33,3%)	0,197
женский	17 (85,0%)	20 (66,7%)	

У больных с ЦМА оценивались факторы риска цереброваскулярных заболеваний, степень выраженности нарушений ходьбы, наличие/отсутствие когнитивных нарушений и МРТ-признаки ЦМА согласно критериям STRIVE [Wardlaw J.M., 2013]. Результаты представлены в Таблице 23.

В группе ЦМА нарушения ходьбы, не связанные с гемипарезом, были выявлены у 16 чел. В соответствии с использованной шкалой нарушения ходьбы легкой степени выраженности были выявлены у 10 чел. (62,5%), умеренной – у 3 чел. (18,8%), выраженной – у 3 чел. (18,8%).

Когнитивные нарушения оценивались с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), по результатам тестирования у 15 чел. (75%) были выявлены когнитивные нарушения.

У обследованных из контрольной группы не было выявлено нарушений ходьбы и когнитивных расстройств.

Таблица 23. Клиническая характеристика обследуемых с ЦМА.

Факторы риска	n (%)
<i>Наличие артериальной гипертензии (АГ) и ее тяжесть</i>	20
- 1 степень	3 (15,0%)
- 2 степень	4 (20,0%)
- 3 степень	13 (65,0%)
<i>Ожирение</i>	
- есть	11 (55,0%)
- отсутствует	9 (45,0%)
<i>Сахарный диабет</i>	
- есть	5 (25,0%)
- отсутствует	15 (75,0%)
<i>Курение</i>	
- есть	3 (15,0%)
- отсутствует	17 (85,0%)
<i>Гиперхолестеринемия</i>	
- есть	9 (45,0%)
- отсутствует	11 (55,0%)
Клинические проявления	
<i>Нарушения ходьбы, не связанные с гемипарезом</i>	16
- легкие	10 (62,5%)
- умеренные	3 (18,8%)
- выраженные	3 (18,8%)
- грубые	0 (0,0%)
<i>Когнитивные нарушения</i>	
- есть	15 (75,0%)
- отсутствуют	5 (25,0%)
МРТ-признаки ЦМА	
<i>Выраженность ГИБВ</i>	
- стадия Fazekas 3	20 (100,0%)
- стадия Fazekas 2	0 (0,0%)
- стадия Fazekas 1	0 (0,0%)
<i>Лакуны в мозжечке</i>	
- нет	17 (85,0%)
- <5	2 (10,0%)
- 5-10	1 (5,0%)
- >10	0 (0,0%)
<i>Лакуны в стволе</i>	
- нет	18 (90,0%)
- <5	2 (10,0%)
- 5-10	0 (0,0%)
- >10	0 (0,0%)

Продолжение таблицы 23.

<i>Лакуны в подкорковых структурах</i>	
- нет	14 (70,0%)
- <5	6 (30,0%)
- 5-10	0 (0,0%)
- >10	0 (0,0%)
<i>Лакуны в белом веществе полушарий мозга</i>	
- нет	13 (65,0%)
- <5	7 (35,0%)
- 5-10	0 (0%)
- >10	0 (0%)
<i>Микрокровоизлияния в подкорковых структурах</i>	
- нет	16 (80,0%)
- <5	2 (10,0%)
- 5-10	1 (5,0%)
- >10	1 (5,0%)
<i>Микрокровоизлияния в белом веществе передних отделов лобных долей</i>	
- нет	16 (80,0%)
- <5	4 (20,0%)
- 5-10	0 (0,0%)
- >10	0 (0,0%)
<i>Микрокровоизлияния в белом веществе задних отделов лобных долей</i>	
- нет	16 (80,0%)
- <5	4 (20,0%)
- 5-10	0 (0,0%)
- >10	0 (0,0%)
<i>Микрокровоизлияния в белом веществе теменных долей</i>	
- нет	15 (75,0%)
- <5	4 (20,0%)
- 5-10	1 (5,0%)
- >10	0 (0,0%)
<i>Микрокровоизлияния в белом веществе височных долей</i>	
- нет	13 (65,0%)
- <5	6 (30,0%)
- 5-10	0 (0,0%)
- >10	1 (5,0%)
<i>Микрокровоизлияния в белом веществе затылочных долей</i>	
- нет	19 (95,0%)
- <5	1 (5,0%)
- 5-10	0 (0,0%)
- >10	0 (0,0%)

Продолжение таблицы 23.

<i>Периваскулярные пространства в подкорковых структурах</i>	
- 1 мм	7 (35,0%)
- 2 мм	9 (45,0%)
- 3 мм	2 (10,0%)
- >4 мм	2 (10,0%)
<i>Периваскулярные пространства в семиовальных центрах</i>	
- 1 мм	11 (55,0%)
- 2 мм	7 (35,0%)
- 3 мм	2 (10,0%)
- >4 мм	0 (0,0%)

3.4.2. Оценка диффузионных метрик сигнальных и тканевых моделей на всем протяжении кортикоспинальных трактов и мозолистого тела при ЦМА

Проводилось сравнение профилей диффузионных метрик обоих КСТ и 3 частей мозолистого тела у пациентов с ЦМА и лиц из группы контроля. С оцениваемыми профилями трактов можно ознакомиться в Приложении 7. Значимость различий определялась с помощью наложенного поверх профилей графика p-value. Различия между группами считались значимыми при $p < 0,05$. При выявлении изменений определялась их локализация и протяженность. На каждом таком участке рассчитывались средние значения исследуемых метрик, которые затем сравнивались между группами ЦМА и контролем с помощью U-критерия Манна-Уитни (Таблица 24-26).

Таблица 24. Сравнительный анализ метрик сигнальных и тканевых моделей в левом КСТ у обследуемых с ЦМА и группы контроля.

Показатели (часть тракта)*	ЦМА (n=20) Me [Q1–Q3]	Контроль (n=30) Me [Q1–Q3]	p
<i>Уровень от заднего бедра внутренней капсулы до субкортикального белого вещества</i>			
↓FA (74–91)	0,400 [0,330–0,442]	0,463 [0,451–0,499]	<0,001
↑MD (52–92)	0,966 [0,915–1,010]	0,807 [0,795–0,821]	<0,001
↑AD (53–92)	1,502 [1,476–1,594]	1,323 [1,302–1,361]	<0,001

Продолжение таблицы 24.

↑RD (53–92)	0,683 [0,637–0,748]	0,544 [0,523–0,560]	<0,001
↓NDI (62–93)	0,639 [0,580–0,685]	0,726 [0,705–0,760]	<0,001
↓ODI (61–76)	0,163 [0,136–0,222]	0,233 [0,212–0,255]	<0,001
↑ISO (53–88)	0,149 [0,134–0,171]	0,100 [0,082–0,117]	<0,001
↓Intra (62–67)	0,679 [0,570–0,727]	0,744 [0,688–0,793]	0,003
↓Intra (69–93)	0,628 [0,577–0,675]	0,724 [0,706–0,762]	<0,001
↑Extramd (52–92)	1,356 [1,299–1,405]	1,114 [1,084–1,149]	<0,001
↑Extratrans (54–93)	0,812 [0,718–0,886]	0,540 [0,493–0,565]	<0,001

* – значение в скобках – это условные координаты части КСТ, где были измерены исследуемые метрики. 0 – каудальные отделы продолговатого мозга, 100 – субкортикальное белое вещество полушарий мозга.

Сокращения: FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, NDI – индекс плотности нейритов, ODI – индекс ориентационной дисперсии, ISO – объемная доля свободной воды, Intra – измеряемая объемная доля воды внутри аксонов, Extramd – внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

Таблица 25. Сравнительный анализ метрик сигнальных и тканевых моделей в правом КСТ у обследуемых с ЦМА и группы контроля.

Показатели (часть тракта)*	ЦМА (n=20) Me [Q1–Q3]	Контроль (n=30) Me [Q1–Q3]	p
<i>Уровень ножек мозга</i>			
↓FA (45–49)	0,635 [0,600–0,681]	0,681 [0,649–0,708]	0,005
↑RD (46–48)	0,468 [0,420–0,506]	0,423 [0,385–0,451]	0,012
<i>Уровень от заднего бедра внутренней капсулы до субкортикального белого вещества</i>			
↓FA (77–94)	0,418 [0,382–0,431]	0,486 [0,463–0,507]	<0,001
↑MD (55–94)	0,934 [0,901–0,989]	0,804 [0,785–0,824]	<0,001
↑AD (57–86)	1,476 [1,379–1,523]	1,289 [1,270–1,319]	<0,001

Продолжение таблицы 25.

↑RD (55–94)	0,670 [0,646–0,726]	0,554 [0,541–0,573]	<0,001
↓NDI (70–94)	0,639 [0,589–0,688]	0,720 [0,695–0,751]	<0,001
↓ODI (60–77)	0,189 [0,147–0,218]	0,238 [0,221–0,256]	<0,001
↑ISO (55–89)	0,157 [0,130–0,175]	0,094 [0,085–0,113]	<0,001
↓Intra (71–86)	0,639 [0,574–0,710]	0,743 [0,710–0,778]	<0,001
↓Intra (90–92)	0,609 [0,548–0,645]	0,654 [0,617–0,687]	0,008
↑Extramd (55–94)	1,335 [1,303–1,381]	1,119 [1,093–1,149]	<0,001
↑Extratrans (60–94)	0,827 [0,692–0,899]	0,578 [0,510–0,603]	<0,001

* – значение в скобках – это условные координаты части КСТ, где были измерены исследуемые метрики. 0 – каудальные отделы продолговатого мозга, 100 – субкортикальное белое вещество полушарий мозга.

Сокращения: FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, NDI – индекс плотности нейритов, ODI – индекс ориентационной дисперсии, ISO – объемная доля свободной воды, Intra – измеряемая объемная доля воды внутри аксонов, Extramd – внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

Для облегчения восприятия полученных результатов последние схематично представлены на Рисунке 25.

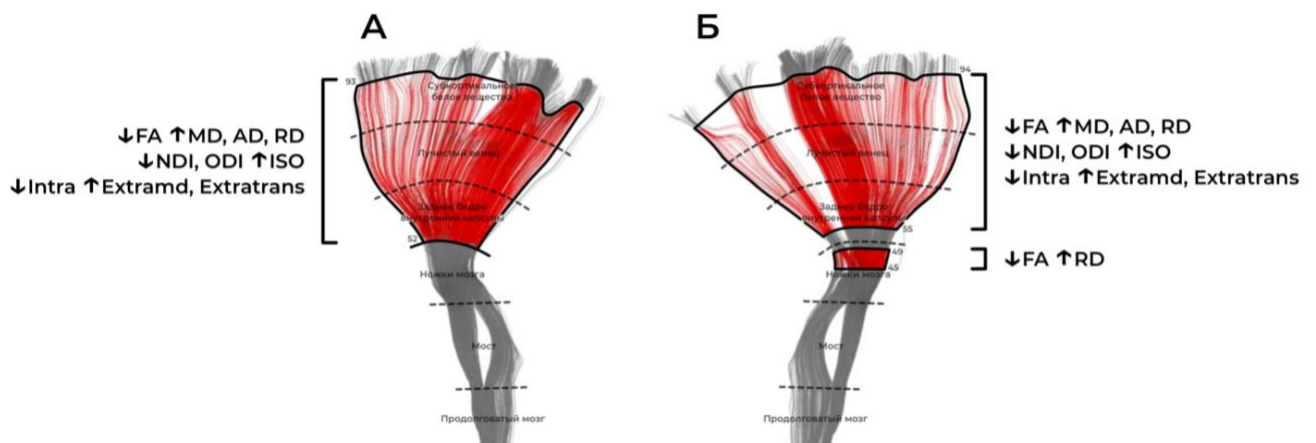


Рисунок 25. Схематичное изображение локализации выявленных изменений диффузионных метрик сигнальных и тканевых моделей в КСТ у пациентов с ЦМА,

с обозначением тренда отклонения исследуемых метрик. А – левый КСТ, Б – правый КСТ.

Таблица 26. Сравнительный анализ метрик сигнальных и тканевых моделей в мозолистом теле у обследуемых с ЦМА и группы контроля.

Показатели (часть тракта)*	ЦМА (n=20) Me [Q1–Q3]	Контроль (n=30) Me [Q1–Q3]	p
<i>Малые (лобные) щипцы мозолистого тела</i>			
↓FA (41–60)	0,583 [0,531–0,605]	0,617 [0,604–0,660]	<0,001
↑RD (44–53)	0,674 [0,614–0,760]	0,561 [0,524–0,635]	0,002
↓NDI (40–44)	0,768 [0,723–0,854]	0,862 [0,824–0,894]	0,005
↑ISO (48–52)	0,290 [0,259–0,340]	0,245 [0,212–0,281]	0,005
↓Intra (43–50)	0,690 [0,616–0,750]	0,781 [0,708–0,811]	0,002
↑Extramd (43–52)	1,458 [1,360–1,620]	1,329 [1,262–1,414]	0,005
↑Extratrans (43–51)	0,778 [0,727–1,033]	0,616 [0,540–0,711]	0,002
<i>Центральные отделы (ствол) мозолистого тела</i>			
↓FA (41–49)	0,614 [0,561–0,637]	0,670 [0,612–0,703]	0,002
↓FA (52–60)	0,595 [0,542–0,611]	0,661 [0,615–0,683]	<0,001
↑RD (55–60)	0,754 [0,680–0,802]	0,617 [0,552–0,722]	0,002
↓Intra (54–60)	0,639 [0,582–0,659]	0,706 [0,644–0,742]	0,002
↑Extramd (43–60)	1,672 [1,599–1,746]	1,473 [1,398–1,618]	<0,001
↑Extratrans (44–46)	1,093 [0,977–1,197]	0,877 [0,710–1,067]	0,003
↑Extratrans (53–60)	1,044 [0,989–1,177]	0,812 [0,724–1,010]	<0,001
<i>Большие (затылочные) щипцы мозолистого тела</i>			
↓FA (40–48)	0,651 [0,622–0,687]	0,740 [0,681–0,777]	0,002

Продолжение таблицы 26.

↓FA (50–60)	0,617 [0,577–0,686]	0,712 [0,661–0,746]	<0,001
↑RD (41–44)	0,594 [0,520–0,668]	0,467 [0,400–0,534]	0,003
↑RD (52–57)	0,641 [0,485–0,720]	0,467 [0,431–0,561]	0,005
↑ODI (40–42)	0,097 [0,078–0,116]	0,074 [0,065–0,085]	0,004
↑ODI (54–60)	0,103 [0,092–0,129]	0,084 [0,071–0,093]	<0,001
↓Intra (53–57)	0,732 [0,664–0,808]	0,818 [0,770–0,848]	0,003
↑Extramd (41–46)	1,427 [1,265–1,508]	1,197 [1,110–1,325]	0,002
↑Extramd (51–56)	1,375 [1,288–1,541]	1,159 [1,107–1,284]	0,003
↑Extratrans (41–45)	0,753 [0,540–0,872]	0,520 [0,405–0,597]	0,006
↑Extratrans (51–57)	0,740 [0,522–0,927]	0,454 [0,380–0,620]	0,001

* – значение в скобках – это условные координаты части мозолистого тела, где были измерены исследуемые метрики.

Сокращения: FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, NDI – индекс плотности нейритов, ISO – объемная доля свободной воды, Intra – измеряемая объемная доля воды внутри аксонов, Extramd – внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

Для облегчения восприятия полученных результатов последние схематично представлены на Рисунке 26.

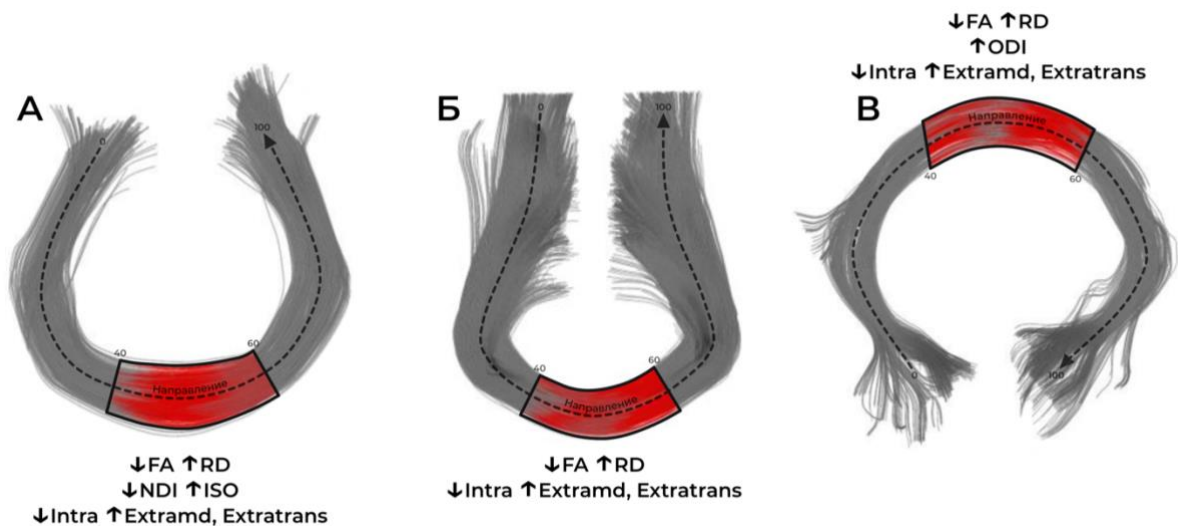


Рисунок 26. Схематичное изображение локализации выявленных изменений диффузионных метрик сигнальных и тканевых моделей в мозолистом теле у пациентов с ЦМА, с обозначением тренда отклонения исследуемых метрик. А – малые (лобные) щипцы мозолистого тела, Б – центральные отделы (ствол) мозолистого тела, В – большие (затылочные) щипцы мозолистого тела.

3.4.3. Связь когнитивных нарушений и нарушений ходьбы, не связанных с гемипарезом с выявленными изменениями диффузионных метрик в кортикоспинальных трактах и мозолистом теле при ЦМА

Сравнительный анализ диффузионных метрик КСТ у пациентов с разной степенью нарушений ходьбы производился с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Статистически значимые различия между отсутствием/легкой степенью нарушений и умеренными/выраженными нарушениями ходьбы в левом КСТ показали следующие диффузионные метрики (Рисунок 27):

- MD (интервал 52–92) ($p = 0,050$);
- Extramd (интервал 55–92) ($p = 0,035$);
- Extratrans (интервал 54–93) ($p = 0,047$).

Другие метрики левого КСТ хоть и не показали статистически значимых различий, однако имели тенденцию к нарастанию выраженности изменений по мере увеличения степени нарушений ходьбы (Рисунок 28).

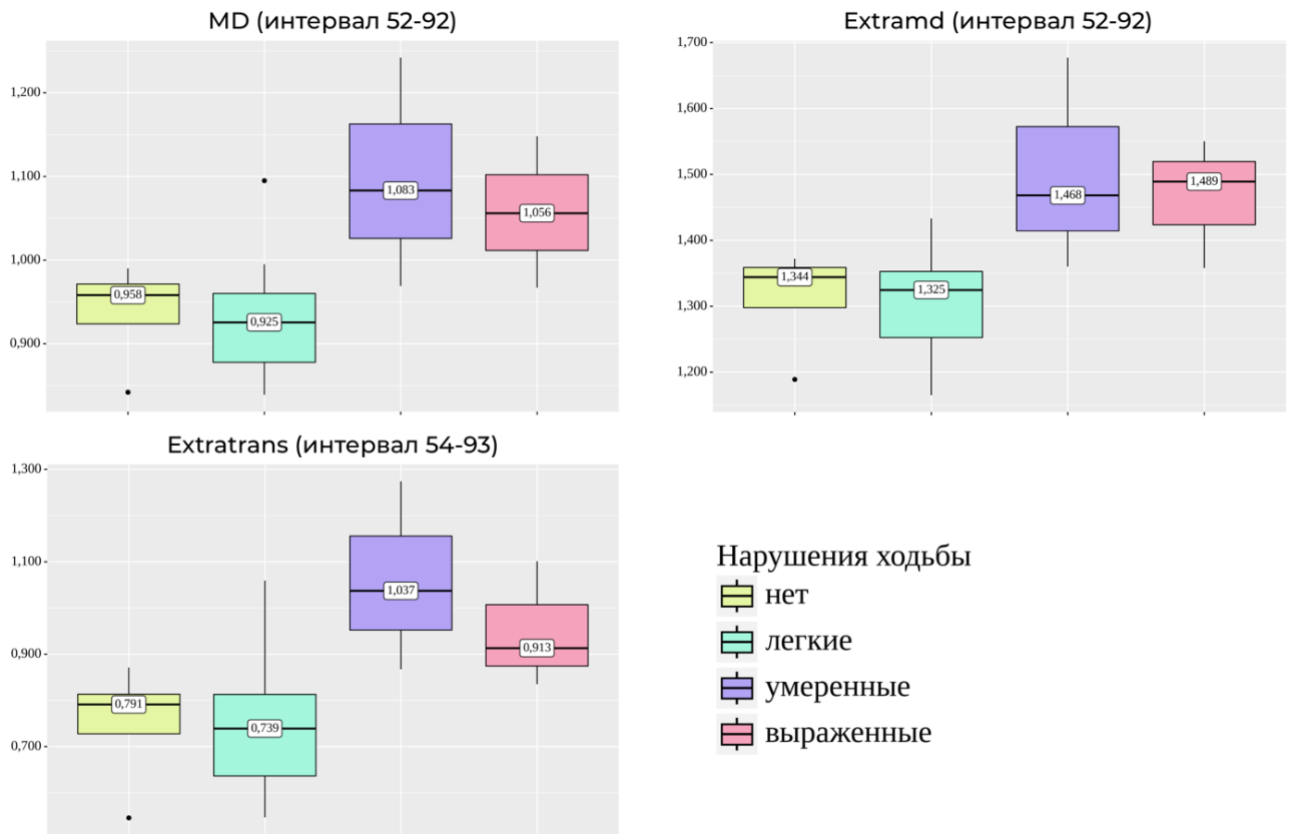


Рисунок 27. Диффузионные метрики левого КСТ, которые показали статистически значимые различия при разной степени нарушений ходьбы.

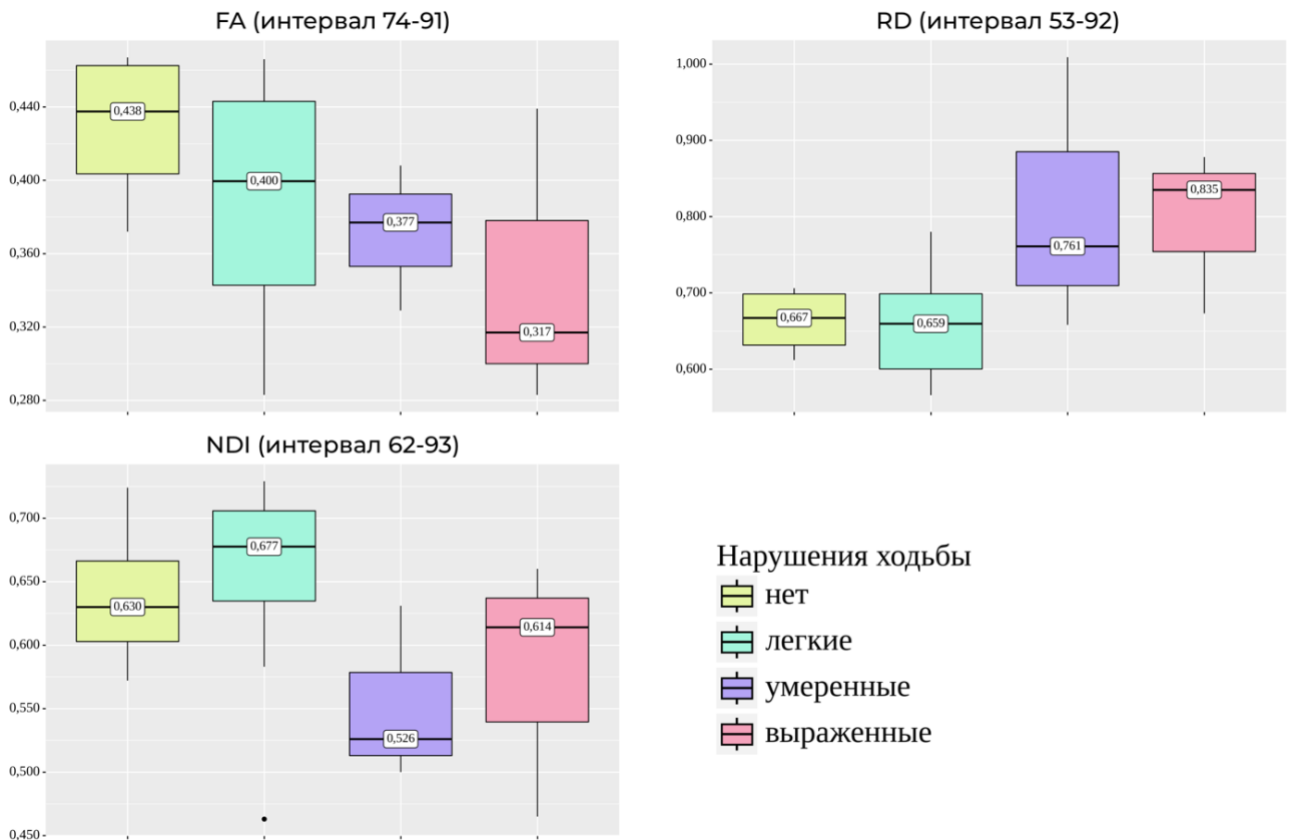


Рисунок 28. Пример некоторых диффузионных метрик левого КСТ, которые не показали статистически значимых различий, но имели тенденцию к нарастанию выраженности изменений с увеличением степени нарушений ходьбы.

Диффузионные метрики правого КСТ не показали статистически значимых различий, но большинство показателей также имело тенденцию к увеличению выраженности изменений с увеличением степени нарушений ходьбы (Рисунок 29).

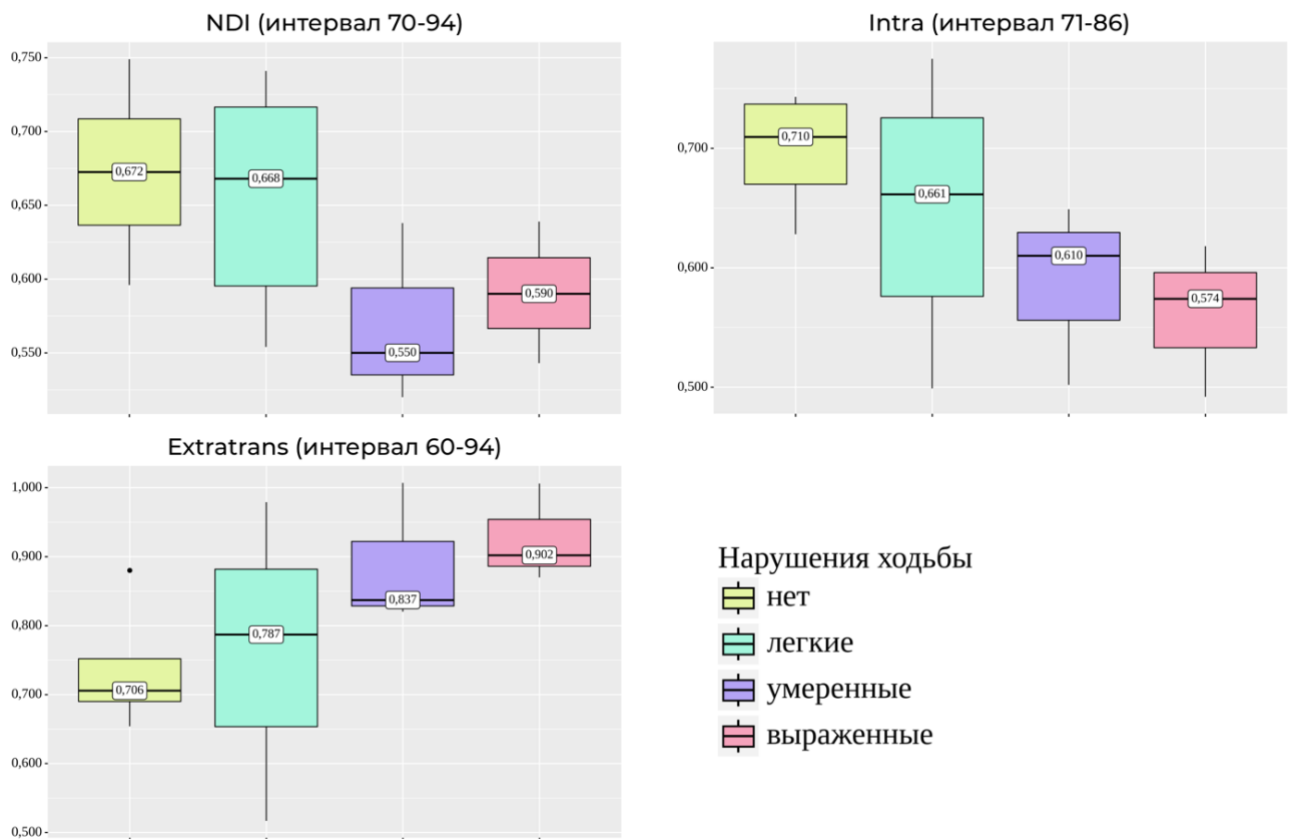


Рисунок 29. Пример некоторых диффузионных метрик правого КСТ, которые не показали статистически значимых различий, но имели тенденцию к нарастанию выраженности изменений с увеличением степени нарушений ходьбы.

Для установления связей между изменениями диффузионных метрик в мозолистом теле и когнитивными нарушениями использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Баллы по шкале MoCA коррелировали с одной метрикой в центральных отделах (стволе) мозолистого тела:

- FA (интервал 41–49) ($\rho = 0,376$, $p = 0,014$);

- FA (интервал 52–60) ($\rho = 0,500$, $p = <0,001$);

и **всеми** метриками в больших (затылочных) щипцах мозолистого тела:

- FA (интервал 40–48) ($\rho = 0,423$, $p = 0,005$);
- FA (интервал 50–60) ($\rho = 0,440$, $p = 0,004$);
- RD (интервал 41–44) ($\rho = -0,385$, $p = 0,012$);
- RD (интервал 52–57) ($\rho = -0,422$, $p = 0,005$);
- ODI (интервал 40–42) ($\rho = -0,328$, $p = 0,034$);
- ODI (интервал 54–60) ($\rho = -0,456$, $p = 0,002$);
- Intra (интервал 53–57) ($\rho = 0,503$, $p = <0,001$);
- Extramd (интервал 41–46) ($\rho = -0,374$, $p = 0,015$);
- Extramd (интервал 51–56) ($\rho = -0,363$, $p = 0,018$);
- Extratrans (интервал 41–45) ($\rho = -0,399$, $p = 0,009$);
- Extratrans (интервал 51–57) ($\rho = -0,455$, $p = 0,002$).

3.5. Межгрупповые сравнения

Определив уровень и характер поражения трактов в каждой из групп (БАС, инфаркты мозга, РС, ЦМА) мы сопоставили полученные данные, чтобы выделить общие уровни поражения трактов, которые и стали основой для межгрупповых сравнений. Сравнения осуществлялись как качественно – путем визуальной оценки протяженности и характера изменений, так и количественно, путем выявления общих метрик и непосредственного сравнения их количественных показателей. Сравнение трех и более групп по количественному показателю выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, а апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Межгрупповые сравнения диффузионных метрик КСТ проводились между следующими группами:

1. Хронический инфаркт мозга и БАС. Сравнились изменения диффузионных метрик КСТ у больных с двигательным дефицитом из групп инфаркта мозга и БАС. В группе БАС изменения в правом и левом КСТ были практически идентичны, отличался только показатель Intra на уровне продолговатого мозга. В правом КСТ

повышение Intra было статистически значимым, тогда как в левом – нет. Поэтому для сравнения с группой инфаркта мозга мы использовали только правый КСТ. Путем визуального анализа Рисунков 16 и 19 были выделены 2 общих уровня поражения КСТ: уровень ножек мозга и верхних отделов моста и уровень продолговатого мозга (Рисунок 30). На этих уровнях были определены метрики, которые имели статистически значимые различия в каждой группе. На уровне ножек мозга и верхних отделов моста – FA, AD, ODI; на уровне продолговатого мозга – FA, AD, ODI, Intra, Extratrans. Их числовые значения сравнивались между собой и с группой контроля, используемой в качестве референса (Таблица 27). Изменения Intra и Extratrans на уровне продолговатого мозга немного отличались по уровню локализации в группах БАС и инфаркта мозга, поэтому для группы контроля мы измеряли значения Intra и Extratrans на каждом уровне по отдельности, а в анализе использовали их средние значения.

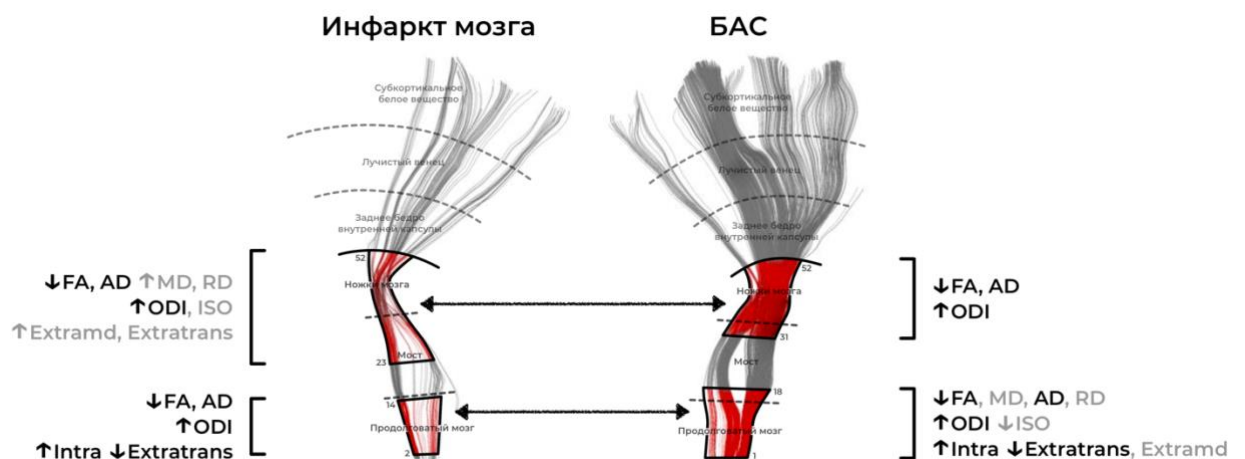


Рисунок 30. Сопоставление диффузионных метрик КСТ в группах инфаркта мозга и БАС. Стрелками выделены общие уровни поражения трактов. Черным цветом обозначены названия метрик, изменения которых наблюдались сразу в обеих группах, серым – только в одной из групп.

Сокращения: FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, ODI – индекс ориентационной дисперсии, ISO – объемная доля свободной воды, Intra – измеряемая объемная доля воды внутри аксонов, Extratrans – внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

2. ЦМА и БАС. Сравнились изменения диффузионных метрик КСТ у больных с ЦМА и БАС. Общие уровни поражения КСТ (Рисунок 31) определялись путем визуального анализа Рисунков 16 и 25. Числовые значения метрик сравнивались между собой и с группой контроля (Таблицы 28-29).

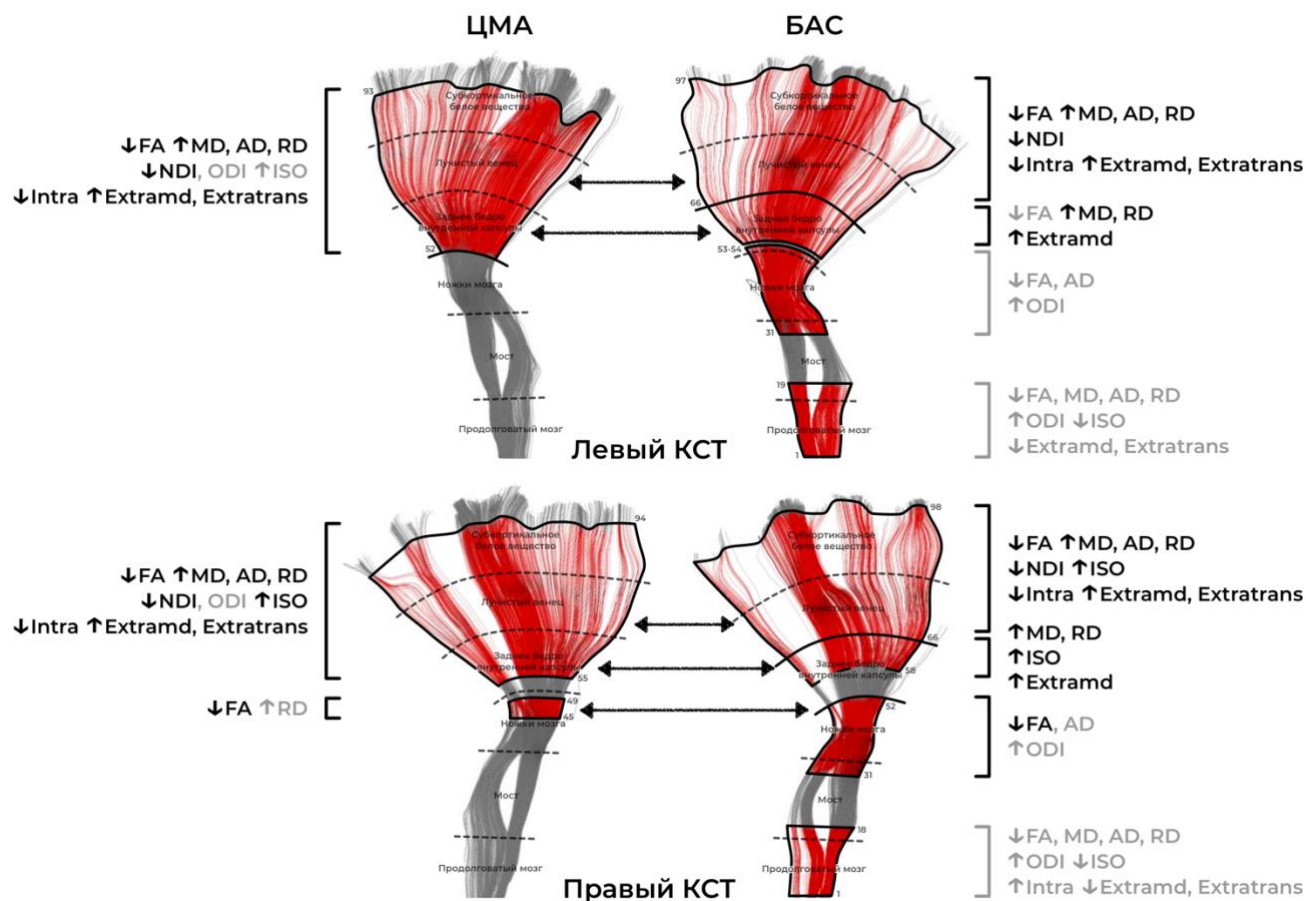


Рисунок 31. Сопоставление диффузионных метрик КСТ в группах ЦМА и БАС. Стрелками и красным цветом выделены общие уровни поражения трактов. Черным обозначены названия метрик, изменения которых наблюдались сразу в обеих группах, серым – только в одной из групп.

Сокращения: FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, NDI – индекс плотности нейритов, ODI – индекс ориентационной дисперсии, ISO – объемная доля свободной воды, Intra – измеряемая объемная доля воды внутри аксонов, Extramd – внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

3. ЦМА и РС. Сравнились изменения диффузионных метрик КСТ у больных с ЦМА и РС. Общие уровни поражения КСТ (Рисунок 32) определялись путем

визуального анализа Рисунков 22 и 25. Числовые значения метрик не сравнивались из-за наличия межаппаратных различий.

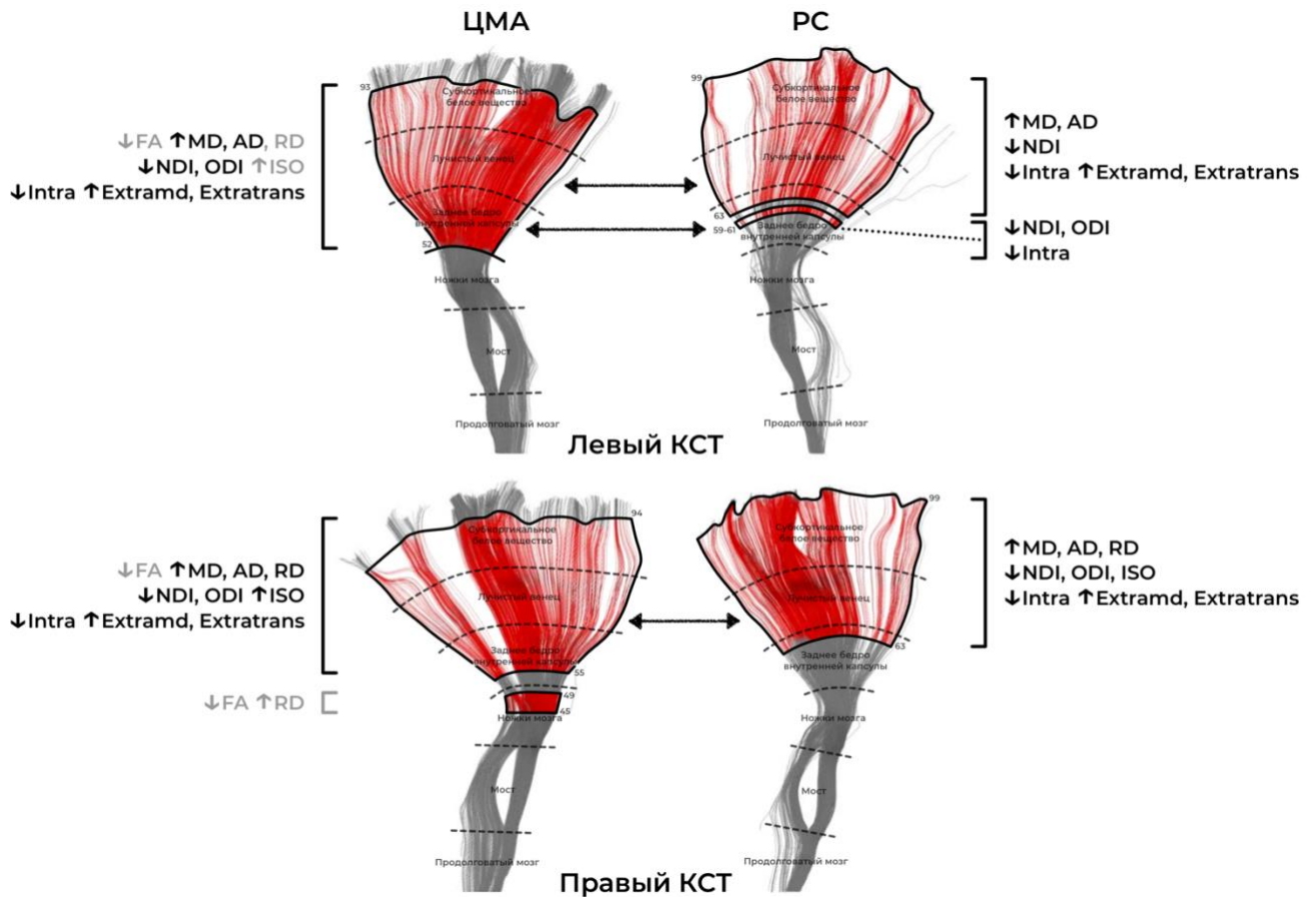


Рисунок 32. Сопоставление диффузионных метрик КСТ в группах ЦМА и РС. Стрелками и красным цветом выделены общие уровни поражения трактов. Черным обозначены названия метрик, изменения которых наблюдались сразу в обеих группах, серым – только в одной из групп.

Сокращения: FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, NDI – индекс плотности нейритов, ODI – индекс ориентационной дисперсии, ISO – объемная доля свободной воды, Intra – измеряемая объемная доля воды внутри аксонов, Extramd – внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

4. БАС и РС. Сравнивались изменения диффузионных метрик КСТ у больных с БАС и РС. Общие уровни поражения КСТ (Рисунок 33) определялись путем визуального анализа Рисунков 16 и 22. Числовые значения метрик не сравнивались из-за наличия межаппаратных различий.

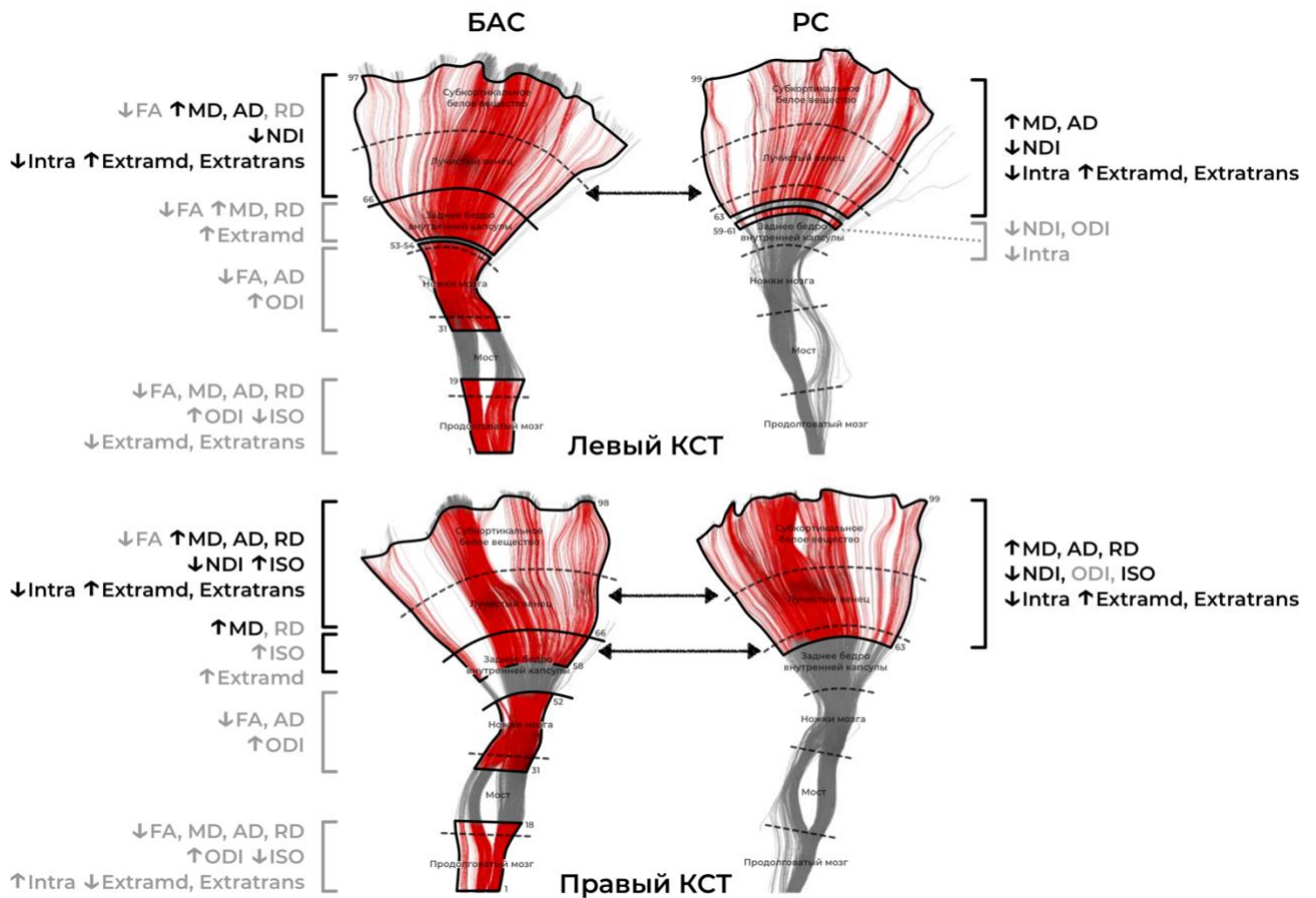


Рисунок 33. Сопоставление диффузионных метрик КСТ в группах ЦМА и РС. Стрелками и красным цветом выделены общие уровни поражения трактов. Черным обозначены названия метрик, изменения которых наблюдались сразу в обеих группах, серым – только в одной из групп.

Сокращения: FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, NDI – индекс плотности нейритов, ODI – индекс ориентационной дисперсии, ISO – объемная доля свободной воды, Intra – измеряемая объемная доля воды внутри аксонов, Extramd – внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

Межгрупповые сравнения диффузионных метрик 3 частей мозолистого тела проводились между следующими группами:

1. ЦМА и хронический инфаркт мозга. Сравнились изменения диффузионных метрик в парасагиттальных отделах мозолистого тела (Рисунок 34) у больных с ЦМА и инфарктом мозга. Сопоставление осуществлялось путем визуального

анализа Рисунков 20 и 26. Числовые значения метрик сравнивались между собой и с группой контроля (Таблица 30).

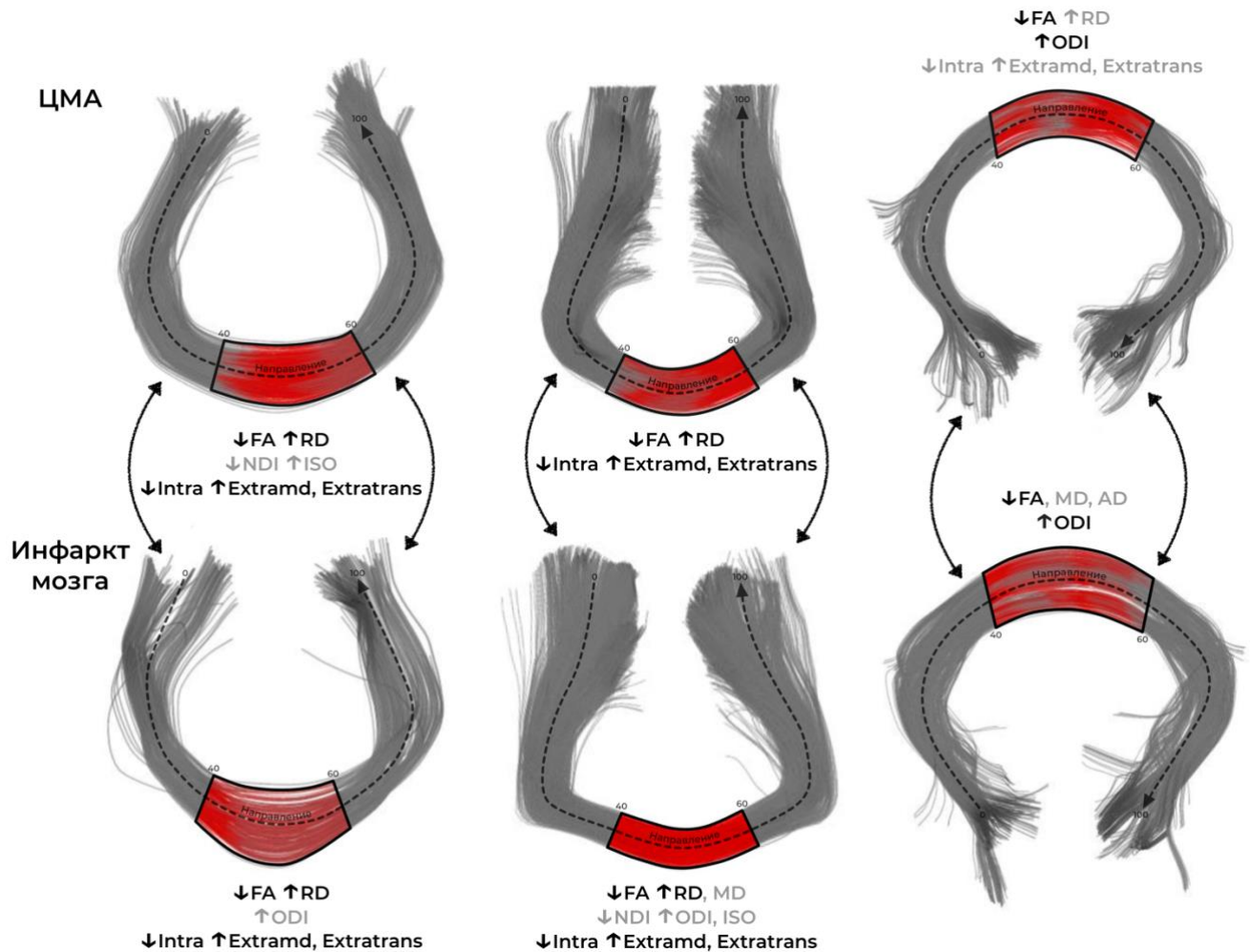


Рисунок 34. Сопоставление диффузионных метрик мозолистого тела в группах ЦМА и инфаркта мозга. Слева направо – малые (лобные) щипцы мозолистого тела, центральные отделы (ствол) мозолистого тела, большие (затылочные) щипцы мозолистого тела. Красным цветом выделены оцениваемые уровни поражения трактов. Черным обозначены названия метрик, изменения которых наблюдались сразу в обеих группах, серым – только в одной из групп.

Сокращения: FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, NDI – индекс плотности нейритов, ODI – индекс ориентационной дисперсии, ISO – объемная доля свободной воды, Intra – измеряемая объемная доля воды внутри аксонов, Extramd – внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

2. ЦМА и РС. Сравнились изменения диффузионных метрик в парасагиттальных отделах мозолистого тела (Рисунок 35) у больных с ЦМА и РС. Сопоставление осуществлялось путем визуального анализа Рисунков 23 и 26. Числовые значения метрик не сравнивались из-за наличия межаппаратных различий.

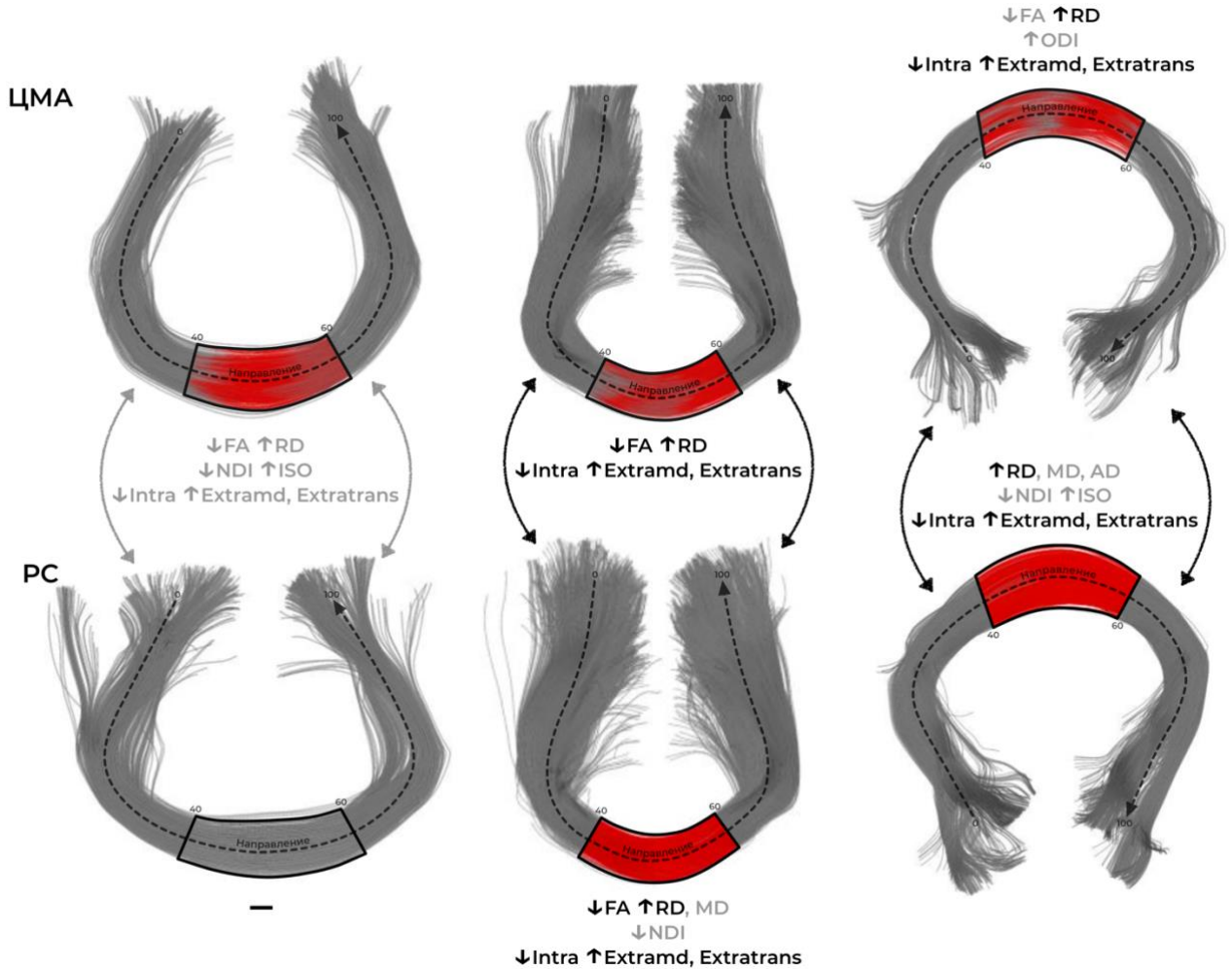


Рисунок 35. Сопоставление диффузионных метрик мозолистого тела в группах ЦМА и РС. Слева направо – малые (лобные) щипцы мозолистого тела, центральные отделы (ствол) мозолистого тела, большие (затылочные) щипцы мозолистого тела. Красным цветом выделены оцениваемые уровни поражения трактов. Черным обозначены названия метрик, изменения которых наблюдались сразу в обеих группах, серым – только в одной из групп.

Сокращения: FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, NDI – индекс плотности нейритов, ODI – индекс ориентационной дисперсии, ISO – объемная доля свободной воды, Intra – измеряемая объемная доля воды внутри аксонов, Extramd – внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

Таблица 27. Межгрупповые сравнения метрик сигнальных и тканевых моделей в КСТ у обследуемых с инфарктом мозга, БАС и группы контроля.

Показатели (часть тракта)*	Инфаркт мозга (n=8) Me [Q1–Q3] (1)	БАС (n=15) Me [Q1–Q3] (2)	Контроль (n=30) Me [Q1–Q3] (3)	p	Апостериорные попарные сравнения (post-hoc)
<i>Уровень продолговатого мозга</i>					
FA (6–8)	0,289 [0,240–0,331]	0,260 [0,219–0,342]	0,379 [0,335–0,448]	0,006	P₂₋₃ = 0,007
AD (2–11)	1,442 [1,377–1,463]	1,464 [1,238–1,672]	1,829 [1,704–2,295]	<0,001	P₁₋₃ = 0,002 P₂₋₃ = 0,002
ODI (2–14)	0,345 [0,299–0,362]	0,326 [0,264–0,368]	0,188 [0,152–0,227]	<0,001	P₁₋₃ = 0,001 P₂₋₃ < 0,001
Intra (3–5)/(5–8)	0,599 [0,573–0,720]	0,536 [0,507–0,617]	0,451 [0,395–0,514]	<0,001	P₁₋₃ < 0,001 P₂₋₃ = 0,018
Extratrans (4–7)/(10–15)	1,006 [0,680–1,067]	0,762 [0,538–1,012]	1,360 [0,992–1,517]	<0,001	P₁₋₃ = 0,027 P₂₋₃ < 0,001
<i>Уровень верхних отделов моста и ножек мозга</i>					
FA (33–51)	0,377 [0,367–0,449]	0,560 [0,511–0,605]	0,635 [0,616–0,687]	<0,001	P₁₋₂ = 0,036 P₁₋₃ < 0,001 P₂₋₃ < 0,001
AD (39–49)	1,367 [1,190–1,436]	1,313 [1,150–1,456]	1,550 [1,491–1,619]	<0,001	P₁₋₃ = 0,003 P₂₋₃ < 0,001
ODI (31–52)	0,294 [0,264–0,318]	0,234 [0,184–0,279]	0,145 [0,129–0,174]	<0,001	P₁₋₃ < 0,001 P₂₋₃ < 0,001

* – значение в скобках – условные координаты части КСТ, где были измерены исследуемые метрики. 0 – каудальные отделы продолговатого мозга, 52 – граница ножек мозга и заднего бедра внутренней капсулы.

Сокращения: FA – фракционная анизотропия, AD – аксиальная диффузия, ODI – индекс ориентационной дисперсии, Intra – измеряемая объемная доля воды внутри аксонов, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

Таблица 28. Межгрупповые сравнения метрик сигнальных и тканевых моделей в левом КСТ у обследуемых с ЦМА, БАС и группы контроля.

Показатели (часть тракта)*	ЦМА (n=20) Me [Q1–Q3] (1)	БАС (n=15) Me [Q1–Q3] (2)	Контроль (n=30) Me [Q1–Q3] (3)	p	Апостериорные попарные сравнения (post-hoc)
<i>Уровень от заднего бедра внутренней капсулы до субкортикального белого вещества</i>					
FA (85–91)	0,408 [0,385–0,443]	0,430 [0,407–0,448]	0,479 [0,457–0,514]	<0,001	P₁₋₃ < 0,001 P₂₋₃ < 0,001
MD (62–92)	0,980 [0,908–1,020]	0,852 [0,839–0,873]	0,804 [0,792–0,823]	<0,001	P₁₋₂ = 0,013 P₁₋₃ < 0,001 P₂₋₃ < 0,001
AD (71–75)	1,393 [1,292–1,573]	1,270 [1,190–1,292]	1,165 [1,120–1,206]	<0,001	P₁₋₂ = 0,017 P₁₋₃ < 0,001 P₂₋₃ = 0,018
RD (54–92)	0,685 [0,641–0,754]	0,598 [0,595–0,605]	0,546 [0,526–0,563]	<0,001	P₁₋₂ = 0,042 P₁₋₃ < 0,001 P₂₋₃ < 0,001
NDI (72–82)	0,627 [0,484–0,675]	0,675 [0,653–0,694]	0,726 [0,697–0,753]	<0,001	P₁₋₃ < 0,001 P₂₋₃ = 0,002
NDI (87–93)	0,670 [0,602–0,702]	0,617 [0,598–0,687]	0,746 [0,722–0,800]	<0,001	P₁₋₃ < 0,001 P₂₋₃ < 0,001
Intra (74–78)	0,637 [0,448–0,676]	0,676 [0,653–0,706]	0,737 [0,706–0,772]	<0,001	P₁₋₃ < 0,001 P₂₋₃ = 0,010

Продолжение таблицы 28.

Intra (89–93)	0,631 [0,599–0,658]	0,583 [0,546–0,623]	0,694 [0,643–0,742]	<0,001	P₁₋₃ = 0,007 P₂₋₃ < 0,001
Extramd (57–90)	1,373 [1,322–1,444]	1,196 [1,184–1,228]	1,110 [1,088–1,148]	<0,001	P₁₋₂ = 0,010 P₁₋₃ < 0,001 P₂₋₃ = 0,001
Extratrans (67–83)	0,851 [0,740–1,022]	0,662 [0,633–0,688]	0,538 [0,494–0,587]	<0,001	P₁₋₃ < 0,001 P₂₋₃ < 0,001
Extratrans (85–93)	0,876 [0,760–0,972]	0,796 [0,770–0,817]	0,623 [0,525–0,690]	<0,001	P₁₋₃ < 0,001 P₂₋₃ < 0,001

* – значение в скобках – условные координаты части КСТ, где были измерены исследуемые метрики. 0 – каудальные отделы продолговатого мозга, 100 – субкортикальное белое вещество полушарий мозга.

Сокращения: FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, NDI – индекс плотности нейритов, Intra – измеряемая объемная доля воды внутри аксонов, Extramd – внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

Таблица 29. Межгрупповые сравнения метрик сигнальных и тканевых моделей в правом КСТ у обследуемых с ЦМА, БАС и группы контроля.

Показатели (часть тракта)*	ЦМА (n=20) Me [Q1–Q3] (1)	БАС (n=15) Me [Q1–Q3] (2)	Контроль (n=30) Me [Q1–Q3] (3)	p	Апостериорные попарные сравнения (post-hoc)
<i>Уровень ножек мозга</i>					
FA (45–49)	0,635 [0,600–0,681]	0,590 [0,565–0,637]	0,681 [0,649–0,708]	<0,001	P₁₋₃ = 0,010 P₂₋₃ < 0,001

Продолжение таблицы 29.

<i>Уровень от заднего бедра внутренней капсулы до субкортикального белого вещества</i>					
FA (89–94)	0,391 [0,364–0,420]	0,391 [0,379–0,403]	0,445 [0,429–0,480]	<0,001	P₁₋₃ < 0,001 P₂₋₃ < 0,001
MD (60–94)	0,954 [0,894–1,004]	0,871 [0,853–0,889]	0,806 [0,785–0,827]	<0,001	P₁₋₂ = 0,045 P₁₋₃ < 0,001 P₂₋₃ < 0,001
AD (68–78)	1,386 [1,309–1,435]	1,275 [1,235–1,309]	1,168 [1,134–1,221]	<0,001	P₁₋₂ = 0,038 P₁₋₃ < 0,001 P₂₋₃ = 0,003
RD (58–70)	0,580 [0,552–0,657]	0,566 [0,525–0,599]	0,505 [0,487–0,529]	<0,001	P₁₋₃ < 0,001 P₂₋₃ = 0,006
RD (75–94)	0,770 [0,669–0,829]	0,662 [0,634–0,695]	0,590 [0,573–0,613]	<0,001	P₁₋₃ < 0,001 P₂₋₃ < 0,001
NDI (74–80)	0,648 [0,581–0,702]	0,684 [0,659–0,698]	0,726 [0,692–0,774]	<0,001	P₁₋₃ < 0,001 P₂₋₃ = 0,014
NDI (89–94)	0,637 [0,609–0,691]	0,602 [0,586–0,628]	0,708 [0,661–0,730]	<0,001	P₁₋₃ = 0,008 P₂₋₃ < 0,001
ISO (58–69)	0,146 [0,110–0,169]	0,121 [0,106–0,146]	0,085 [0,049–0,100]	<0,001	P₁₋₃ < 0,001 P₂₋₃ = 0,005
Intra (76–78)	0,649 [0,549–0,704]	0,701 [0,663–0,723]	0,748 [0,700–0,810]	<0,001	P₁₋₃ < 0,001
Extramd (61–94)	1,376 [1,313–1,416]	1,259 [1,206–1,276]	1,137 [1,098–1,160]	<0,001	P₁₋₂ = 0,044 P₁₋₃ < 0,001 P₂₋₃ = 0,001
Extratrans (72–94)	0,907 [0,702–0,976]	0,738 [0,704–0,762]	0,596 [0,554–0,620]	<0,001	P₁₋₃ < 0,001 P₂₋₃ < 0,001

* – значение в скобках – условные координаты части КСТ, где были измерены исследуемые метрики. 0 – каудальные отделы продолговатого мозга, 100 – субкортикальное белое вещество полушарий мозга.

Сокращения: FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, NDI – индекс плотности нейритов, ISO – объемная доля свободной воды, Intra – измеряемая объемная доля воды внутри аксонов, Extramd – внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

Таблица 30. Межгрупповые сравнения метрик сигнальных и тканевых моделей в мозолистом теле у обследуемых с ЦМА, инфаркт мозга и группы контроля.

Показатели (часть тракта)*	ЦМА (n=20) Me [Q1–Q3] (1)	Инфаркт мозга (n=8) Me [Q1–Q3] (2)	Контроль (n=30) Me [Q1–Q3] (3)	p	Апостериорные попарные сравнения (post-hoc)
<i>Малые (лобные) щипцы мозолистого тела</i>					
FA (41–60)	0,583 [0,531–0,605]	0,538 [0,501–0,564]	0,617 [0,604–0,660]	<0,001	P₁₋₃ < 0,001 P₂₋₃ = 0,001
RD (44–46)	0,673 [0,582–0,769]	0,722 [0,551–0,836]	0,557 [0,486–0,634]	0,010	P₁₋₃ = 0,021
Intra (43–48)	0,690 [0,616–0,748]	0,631 [0,595–0,727]	0,790 [0,732–0,812]	0,001	P₁₋₃ = 0,006 P₂₋₃ = 0,015
Extramd (43–45)	1,421 [1,310–1,571]	1,446 [1,278–1,633]	1,288 [1,200–1,365]	0,009	P₁₋₃ = 0,025
Extratrans (43–45)	0,772 [0,677–0,977]	0,790 [0,721–1,101]	0,560 [0,499–0,716]	<0,001	P₁₋₃ = 0,005 P₂₋₃ = 0,009
<i>Центральные отделы (ствол) мозолистого тела</i>					
FA (41–49)	0,614 [0,561–0,637]	0,458 [0,417–0,542]	0,670 [0,612–0,703]	<0,001	P₁₋₂ = 0,014 P₁₋₃ = 0,009 P₂₋₃ < 0,001

Продолжение таблицы 30.

FA (52–60)	0,595 [0,542–0,611]	0,508 [0,442–0,561]	0,661 [0,615–0,683]	<0,001	P₁₋₃ < 0,001 P₂₋₃ < 0,001
RD (55–60)	0,754 [0,680–0,802]	0,933 [0,807–1,009]	0,617 [0,552–0,722]	<0,001	P₁₋₃ = 0,009 P₂₋₃ = 0,001
Intra (54–60)	0,639 [0,582–0,659]	0,567 [0,520–0,611]	0,706 [0,644–0,742]	<0,001	P₁₋₃ = 0,007 P₂₋₃ = 0,001
Extramd (43–60)	1,672 [1,599–1,746]	1,885 [1,729–1,931]	1,473 [1,398–1,618]	<0,001	P₁₋₃ = 0,003 P₂₋₃ < 0,001
Extratrans (44–46)	1,093 [0,977–1,197]	1,558 [1,214–1,582]	0,877 [0,710–1,067]	<0,001	P₁₋₂ = 0,024 P₁₋₃ = 0,017 P₂₋₃ < 0,001
Extratrans (53–60)	1,044 [0,989–1,177]	1,272 [1,125–1,379]	0,812 [0,724–1,010]	<0,001	P₁₋₃ = 0,004 P₂₋₃ < 0,001
<i>Большие (затылочные) щипцы мозолистого тела</i>					
FA (40–44)	0,641 [0,608–0,660]	0,671 [0,557–0,693]	0,737 [0,670–0,758]	<0,001	P₁₋₃ < 0,001 P₂₋₃ = 0,025
ODI (40–42)	0,097 [0,078–0,116]	0,108 [0,095–0,126]	0,074 [0,065–0,085]	<0,001	P₁₋₃ = 0,007 P₂₋₃ = 0,001

* – значение в скобках – это условные координаты части мозолистого тела, где были измерены исследуемые метрики.

Сокращения: FA – фракционная анизотропия, RD – радиальная диффузия, ODI – индекс ориентационной дисперсии, Intra – измеряемая объемная доля воды внутри аксонов, Extramd – внеаксональная микроскопическая средняя диффузия, Extratrans – внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании проводилась оценка различных диффузионных метрик на протяжении обоих КСТ и мозолистого тела при различных заболеваниях ЦНС. Изменения трактов изучались при т.н. «модельных» заболеваниях, т.е. при патологиях с каким-то одним преобладающим механизмом поражения нервных волокон, например, БАС и хронические инфаркты мозга были выбраны в качестве модели аксональной дегенерации, а РС – моделью демиелинизации. Изучалась также патология со смешанным механизмом поражения белого вещества – ЦМА. Одной из причин выбора именно этих заболеваний является то, что наблюдаемые при них микроструктурные изменения достаточно хорошо изучены с точки зрения патоморфологии, что позволяет с определенной степенью уверенности говорить о природе наблюдаемых отклонений диффузионных показателей.

Наряду с хорошо зарекомендовавшими себя метриками сигнальных моделей:

- фракционной анизотропией (FA);
- средней диффузией (MD);
- аксиальной диффузией (AD);
- радиальной диффузией (RD),

изучались также и показатели тканевых моделей, в частности, модели NODDI:

- индекс плотности нейритов (NDI);
- индекс ориентационной дисперсии (ODI);
- объемная доля свободной воды (ISO),

и модели SMT:

- измеряемая доля воды внутри аксонов (Intra);
- внеаксональная микроскопическая средняя диффузия (Extramd);
- внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия (Extratrans).

Анализ такого широкого спектра показателей преследовал 2 основных цели: во-первых, мы хотели узнать, сопоставима ли чувствительность сигнальных и тканевых моделей к выявлению различных патологических изменений, а во-

вторых, возможно ли с их помощью выявить характерные паттерны аксональной дегенерации и демиелинизации, которые в дальнейшем, например, можно было бы использовать для уточнения характера изменений, генез которых пока не до конца ясен. Поскольку тканевые модели диффузии некорректно применять в местах полного разрушения тканей и замещения последних ликворной полостью, в группе хронических супратенториальных инфарктов мозга область анализа КСТ была ограничена уровнем ствола мозга, т.е. исключились части тракта, проходящие через постинфарктную псевдокисту, а в группе ЦМА, путем качественного анализа МРТ-изображений, были отобраны пациенты, которые не имели лакун в области исследуемых трактов. Таким образом мы постарались минимизировать возможные ошибки при оценке показателей тканевых моделей диффузии.

Диффузионные метрики оценивались методом построения профилей трактов с использованием программного обеспечения «DIPY» [Yeatman J.D. et al., 2012, Garyfallidis E., 2013, Garyfallidis E. et al., 2015, Garyfallidis E. et al., 2018]. Основным преимуществом данного метода является возможность оценивать диффузионные показатели на всем протяжении трактов, что особенно актуально при проведении поисковых исследований, когда заранее неизвестен точный уровень поражения. Кроме того, выполнение автоматической атлас-ориентированной сегментации трактов, позволяет оценивать исследуемые пучки не только количественно, но и качественно. Однако нельзя не упомянуть и о тех сложностях, с которыми мы столкнулись в ходе данной работы: во-первых, не у всех пациентов тракты сегментировались корректно, и если в группе инфарктов мозга это можно было объяснить объективными причинами, а именно: частичным или даже полным разрушением волокон КСТ, деформацией пораженного полушария вследствие отрицательного масс-эффекта и связанными с этим (возможными) ошибками регистрации, то вот проблемы с контрольной группой объяснить уже сложнее. Возможно, они связаны с несовершенством алгоритма прослеживания трактов. Из-за этого нам пришлось исключить из исследования часть пациентов. Во-вторых, выяснилось, что один и тот же уровень интереса на профиле (например, от 40 до 60 точки) не всегда имеет такую же четкую локализацию на самом тракте. Это связано

с тем, что при построении профилей значения диффузионных метрик измеряются в каждом сегментированном волокне тракта, а они, как известно, могут иметь различную длину и форму. Следовательно, те условные точки на которые мы делим эти волокна, по факту, могут располагаться на разных уровнях тракта. В нашем случае это не было большой проблемой, поскольку КСТ и мозолистое тело – высококогерентные пучки, состоящие из волокон примерно одинаковой длины и формы, но при анализе трактов с более сложной геометрией, мы рекомендуем дополнительно использовать недавно представленную утилиту «BUAN» [Chandio V.Q. et al., 2020], которая позволяет рассматривать тракт как единую структурную единицу, что решает проблему с различной длиной волокон и существенно упрощает оценку профилей трактов.

Сравнение полученных данных при разных нозологиях с группой контроля позволило выявить не только характерные уровни поражения КСТ и мозолистого тела, но и типичные паттерны изменения диффузионных метрик.

4.1. Микроструктурные изменения кортикоспинальных трактов и мозолистого тела при боковом амиотрофическом склерозе

При сравнении с группой контроля у пациентов с БАС изменения выявлялись практически на всем протяжении интракраниальных отделов КСТ и не имели значимых различий между правой и левой сторонами, что согласуется с данными Hong Y.H. и соавт. (2004). Проанализировав профили всех исследуемых метрик, нами было выделено 3 условных уровня поражения КСТ, каждый из которых имел свои характерные особенности:

1. Уровень от заднего бедра внутренней капсулы до субкортикального белого вещества. В обоих КСТ отмечалось снижение FA, повышение MD, AD и RD, при этом изменения MD и RD были более протяженными, чем FA и AD. Полученные нами результаты согласуются с данными Agosta F. и соавт. (2010), Grappeiron A.M. и соавт. (2014), в которых также отмечалось повышение MD и RD при отсутствии или очень локальных изменениях AD. Выявленное повышение MD и RD, вероятно, связано со вторичной демиелинизацией аксонов вследствие их дегенерации, что

согласуется с данными патоморфологических исследований [Song S.K. et al., 2003]. В исследовании Sarica A. и соавт. (2019) метрики сигнальных моделей диффузии оценивались с помощью профилей трактов – в КСТ были выявлены протяженные зоны снижения FA и повышения RD, при минимальных изменениях MD и AD. Это несколько отличается от полученных нами результатов и может быть связано как с небольшим размером выборок, так и с отличиями в структуре БАС у входящих в их состав испытуемых.

При оценке показателей модели NODDI в обоих КСТ наблюдалось снижение NDI на уровне лучистого венца и субкортикального белого вещества, а в правом КСТ – повышение ISO на уровне заднего бедра внутренней капсулы и частично лучистого венца. Схожие результаты были получены в работе Broad R.J. и соавт. (2019) и при проведении исследований на модельных животных, позволивших авторам сделать вывод о том, что снижение NDI является маркером дегенерации аксонов [Gatto R.G. et al., 2019].

По данным модели SMT снижение Intra отмечалось в тех же областях, где был снижен NDI, а повышение Extramd и Extratrans по локализации и протяженности оказалось сопоставимо с изменениями MD и RD. В открытых источниках нам не удалось найти ни одной статьи, где бы модель SMT применялась для оценки микроструктурных изменений КСТ при БАС. Снижение NDI и Intra в данном случае, вероятно, свидетельствует об истинном уменьшении объемной доли аксонов, а повышение Extramd и Extratrans и более локальное повышение ISO – об увеличении внеаксонального пространства вследствие аксональной дегенерации и вторичной демиелинизации КСТ.

2. Уровень ножек мозга. На данном уровне волокна КСТ расположены достаточно компактно, они не пересекаются с другими трактами, как на уровне семиовальных центров, поэтому и диффузионные метрики демонстрируют здесь несколько иной паттерн изменений. При сравнении с группой контроля отмечалось снижение FA и AD, что согласуется с данными Rajagopalan V. и соавт. (2013), Baek S.H. и соавт. (2020), а также повышение ODI, при отсутствии значимых отклонений NDI и ISO. Снижение FA и AD в сочетании с повышением ODI может говорить о снижении

когерентности и дезорганизации аксонов, что также является одним из признаков их дегенерации.

3. Уровень продолговатого мозга и нижних отделов моста. При оценке профилей метрик сигнальных моделей диффузии были выявлены различной протяженности зоны снижения FA, AD, MD и RD, что говорит об ограничении диффузии на данном уровне, наиболее вероятно, вследствие уменьшения объема внеаксонального пространства. Это может быть связано как с астроцитозом, так и с отложением здесь фрагментов разрушенных аксонов и клеточных элементов, что описывается при проведении патоморфологических исследованиях [Chou S.M., 1979]. Схожие с нашими данные были получены в работах Тоосу А.Т. и соавт. (2003), Ваек S.H. и соавт. (2020), но нельзя не упомянуть и о других исследованиях, где на уровне ствола мозга либо не наблюдалось никаких изменений [Nair G. et al., 2010], либо они имели схожий паттерн (снижение FA, повышение RD), что и на вышележащих уровнях [Li H. et al., 2021]. Данные различия могут быть связаны с гетерогенностью исследуемых когорт пациентов, использованием разных методов анализа диффузионных данных и др.

В пользу уменьшения объема внеаксонального пространства говорят и метрики тканевых моделей. Например, в модели NODDI отмечалось снижение ISO, а в модели SMT – повышение Intra, снижение Extramd и Extratrans. Увеличение объемной доли аксонов (Intra) при аксональной дегенерации на первый взгляд может показаться парадоксальным, но дело в том, что данная метрика не является абсолютной, а рассчитывается как отношение внутриаксонального пространства к внеаксональному. Следовательно, при уменьшении внеаксонального пространства Intra будет увеличиваться, а при его увеличении, например, в результате развития вазогенного отека, наоборот, снижаться [Devan S. P. et al., 2020]. Это необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов. Выявленное повышение ODI, также как и на уровне ножек мозга, свидетельствует о дезорганизации аксонов и является маркером их дегенерации.

В мозолистом теле изменения определялись в области ствола и валика, где отмечалось соответственно снижение FA и AD. При этом в колоне мозолистого

тела ни одна из исследуемых метрик не показала значимых отклонений. Изменения в стволе мозолистого тела при БАС обусловлены поражением трансколлозальных волокон, связывающих первичную моторную, премоторную и соматосенсорную кору [Cardenas A.M. et al., 2017]. По данным литературы это может сопровождаться различными изменениями диффузионных метрик: снижением FA, повышением RD [Filippini N. et al., 2010], снижением FA, повышением MD и RD [Bao Y. et al., 2018], изолированным повышением AD [Geraldo A.F. et al., 2018] и др. При этом в ряде работ авторы отмечают, что изменения могут носить и более диффузный характер, распространяясь на колено и валик [Cirillo M. et al., 2012, de Albuquerque M. et al., 2017]. К примеру, в нашем исследовании в валике мозолистого тела наблюдалось снижение AD.

При оценке тканевых моделей диффузии в стволе мозолистого тела была выявлена небольшая зона повышения ODI, что может отражать дезорганизацию трансколлозальных волокон вследствие их дегенерации. Схожие данные получены в исследовании Chen H.J. и соавт. (2021), однако в этой и ряде других работ [Broad R.J. et al., 2019] в стволе мозолистого тела также наблюдалось снижение NDI. Снижение NDI и повышение ODI в мозолистом теле описывают и в исследованиях на модельных животных [Gatto R.G. et al., 2019]. Ни одна из метрик модели SMT не показала значимых различий при сравнении с группой контроля, нам также не удалось найти ни одной работы, где бы модель SMT использовалась для оценки микроструктурных изменений в мозолистом теле при БАС.

Нельзя не заметить, что в нашем исследовании тканевые модели оказались менее чувствительными к изменениям в мозолистом теле при БАС чем сигнальные, хотя интуитивно кажется очевидным, что отдельная оценка тканевых пространств должна обладать большей чувствительностью, чем оценка среднего сигнала от всех структур вокселя. В большинстве случаев это действительно так, например, при демиелинизирующем поражении, о котором мы поговорим ниже, но, видимо, при минимальных изменениях, которые не приводят к значимому перераспределению компартментов, тканевые модели могут показывать меньшую чувствительность в сравнении с сигнальными моделями. Возможно, это связано с теми допущениями,

которые лежат в основе тканевого моделирования, к примеру, с использованием фиксированных коэффициентов диффузии, однако выявленная нами особенность требует дальнейшего изучения на большей выборке пациентов.

У пациентов с шейно-грудной и пояснично-крестцовой формами БАС была выявлена связь между мышечной силой в правой руке и метриками левого КСТ на уровне лучистого венца: положительная с NDI и Intra, отрицательная с Extratrans. При этом ни одна из исследуемых метрик не продемонстрировала значимых корреляций со степенью функционального дефицита по шкале ALSFRS-R. В литературе встречаются отдельные работы, где диффузионные метрики (в частности, FA) демонстрируют связь с мышечной силой в руках [Graham J.M. et al., 2004] или баллами по шкале ALSFRS-R [Baek S.H. et al., 2020, Baldaranov D. et al., 2017], хотя в большинстве исследований, в том числе с использованием тканевых моделей диффузии, какие-либо связи с клиническими данными отсутствуют [Agosta F. et al., 2010, Broad R.J. et al., 2019, Grapperon A.M. et al., 2014]. Это может объясняться малым размером выборок, гетерогенностью исследуемых когорт пациентов (разной степенью вовлечения верхнего и нижнего мотонейронов) и/или низкой чувствительностью шкалы ALSFRS-R к поражению верхнего мотонейрона.

4.2. Микроструктурные изменения кортикоспинальных трактов и мозолистого тела при хроническом инфаркте мозга

Медиана времени прошедшего с момента инсульта составляла 2 года [0,83–3,00]. У пациентов с хроническим инфарктом мозга в бассейне СМА признаки валлеровской дегенерации в ипсилатеральном КСТ оценивались на следующих уровнях:

1. Уровень моста и ножек мозга. При оценке профилей метрик сигнальных моделей диффузии было выявлено снижение FA, AD, повышение MD, RD, что, вероятно, является признаком валлеровской дегенерации волокон КСТ и их вторичной демиелинизации. Аналогичные результаты были получены в работах Добрынина Л.А. и др., 2012, Pinter D. и соавт. (2020), Kancheva I. и соавт. (2022). Выявленный паттерн изменений диффузионных показателей является наиболее

характерным для аксональной дегенерации, но встречаются исследования, где AD, например, может повышаться [Li Y. et al., 2015] или не демонстрировать значимых отклонений [Mastropietro A. et al., 2019]. Это объясняется как различиями в размерах и локализации самих инфарктов, так и выбором для анализа разных областей интереса. Очевидно, что на уровне семиовального центра, где КСТ перекрещивается с другими трактами, и на уровне ножек мозга, где его волокна расположены более компактно и не имеют никаких пересечений, валлеровская дегенерация может демонстрировать разные паттерны изменения диффузионных метрик, что мы и наблюдали при БАС, ещё одном процессе с преимущественным поражением аксонов, при котором дегенерация КСТ на уровне ствола приводила к снижению AD, а на уровне семиовального центра, напротив, к ее повышению.

При оценке показателей тканевых моделей диффузии в КСТ на данном уровне отмечалось повышение ODI, ISO, Extramd и Extratrans, что свидетельствует о дезорганизации аксонов и увеличении объема внеаксонального пространства. В исследовании Mastropietro A. и соавт. (2019) у пациентов с хроническим инфарктом мозга в ипсилатеральном КСТ на уровне ножек мозга наблюдалось значимое снижение NDI и повышение ODI, что по мнению авторов свидетельствует об уменьшении объема волокон КСТ. Нам не удалось найти ни одной статьи, где бы модель SMT применялась для изучения валлеровской дегенерации КСТ после перенесенного ишемического инсульта.

2. Уровень продолговатого мозга. При сравнении с группой контроля в КСТ определялось снижение FA и AD, а также тенденция к снижению MD и RD, но не статистически значимая. Аналогичная картина отмечалась у пациентов из группы БАС, что косвенно говорит о схожести наблюдаемых изменений (в обоих случаях имела место аксональная дегенерация КСТ). Кроме того, здесь наблюдалось повышение ODI, что говорит о дезорганизации аксонов и является признаком их дегенерации, а также повышение Intra и снижение Extratrans. Данные изменения, как уже обсуждалось ранее, вероятно, связаны с уменьшением внеаксонального пространства вследствие астроцитоза и отложения фрагментов разрушенных аксонов и клеточных элементов [Devan S.P. et al., 2020].

В мозолистом теле самые выраженные изменения были выявлены в области его ствола, что объясняется локализацией и размером инфаркта, затрагивающего практически весь бассейн кровоснабжения средней мозговой артерии. При оценке метрик сигнальных моделей диффузии в стволе мозолистого тела наблюдалось снижение FA, повышение RD и MD, а в колене – снижение FA, повышение RD и статистически не значимая тенденция к повышению MD, при этом AD не имела значимых различий ни в стволе, ни в колене мозолистого тела, хотя учитывая характер и объем поражения, следовало бы ожидать наличие изменений AD, как признака дегенерации комиссуральных волокон, разрушенных инфарктом мозга. Проанализировав ряд аналогичных работ, где при оценке хронических поражений белого вещества AD не демонстрировала значимых изменений, Winklewski P. J. и соавт. (2018) пришли к выводу, что после удаления остатков разрушенных аксонов и миелина, когда оставшиеся волокна трактов упакованы не так плотно, AD может утрачивать свою чувствительность к выявлению аксонального поражения, что, по их мнению, могло бы объяснить такую высокую вариабельность данной метрики. В валике мозолистого тела наблюдалось снижение FA, MD и AD. Учитывая, что большие щипцы находятся за пределами зоны инфаркта и дистальные части их волокон не повреждены, можно предположить, что наблюдаемые здесь изменения, вероятно, связаны с изменениями в стволе мозолистого тела [Qin W. et al., 2012]. Снижение AD в валике мозолистого тела, при отсутствии изменений AD в других его отделах, описано в работе Pinter D. и соавт. (2020).

При анализе тканевых моделей диффузии в стволе и колене мозолистого тела определялись зоны снижения Intra, повышения Extramd и Extratrans. Кроме того, в стволе мозолистого тела отмечалось снижение NDI и повышение ISO, что свидетельствует о дегенерации трансколлозальных волокон и увеличении фракции свободной воды. Во всех частях мозолистого тела наблюдалось повышение ODI, что является признаком дезорганизации аксонов [Mastropietro A. et al., 2019].

Ни одна из метрик пораженного кортикоспинального тракта не показала значимых корреляций с силой в руке на контрлатеральной стороне, что может быть обусловлено малым размером выборки и/или отсутствием пациентов с легкой и

умеренной степенью пареза. При этом была выявлена сильная корреляционная связь между баллами по шкале Рэнкина и метриками тканевых моделей диффузии в колоне мозолистого тела: отрицательная с Intra и положительная с Extratrans. В ранее опубликованных работах Mang C.S. и соавт. (2015), Pinter D. и соавт. (2020) у пациентов с хроническим инфарктом мозга также была выявлена тесная связь между выраженностью функционального дефицита и диффузионными метриками в колоне мозолистого тела (в данном случае с FA). Авторы сделали вывод, что префронтальная кора может играть важную роль в компенсации двигательных нарушений у пациентов, перенесших ишемический инсульт.

4.3. Микроструктурные изменения кортикоспинальных трактов и мозолистого тела при рассеянном склерозе

У пациентов с ремиттирующей типом течения РС в обоих КСТ на уровне лучистого венца были выявлены непротяженные зоны повышения MD, AD и RD (повышение RD было статистически значимым только в правом КСТ), при этом значимых изменений FA выявлено не было. В подавляющем большинстве работ у пациентов с РС как в области очагов, так и в визуально неизменном белом веществе отмечается снижение FA, повышение MD, AD и RD [Rimkus C. M. et al., 2011, Liu Y. et al., 2012, Брюхов В.В. и др., 2013, Sbardella E. et al., 2013, Куликова С.Н. и др., 2014, Klistorner A. et al., 2015]. Это связывают как с демиелинизацией (повышение RD), которая, очевидно, является первичной, так и с дегенерацией аксонов (повышение AD). Встречаются отдельные исследования [Daams M. et al., 2015, Mustafi S.M. et al., 2019], где также как и в нашей работе наблюдается повышение MD, AD и RD без значимых изменений FA. Возможным объяснением этого может быть пропорциональное повышение AD и RD, которое нивелирует изменения FA, но приводит к повышению MD [Daams M. et al., 2015]. Это необходимо учитывать, особенно при оценке изменений в области перекрещивающихся волокон, к которым относится и лучистый венец КСТ. MD в таких случаях будет обладать большей чувствительностью, чем FA, которой обычно уделяют больше внимания в ДТ-МРТ.

При анализе профилей метрик тканевых моделей диффузии в обоих КСТ практически на всем протяжении от заднего бедра внутренней капсулы до субкортикального белого вещества отмечалось снижение NDI и Intra, с наличием локальных участков снижения ODI и ISO, повышения Extramd и Extratrans. Распространенные зоны снижения NDI у пациентов с РС описывались в работах Spanò В. и соавт. (2018), Mustafi S. M. и соавт. (2019), Storelli L. и соавт. (2022), что по мнению авторов может иметь 2 возможных объяснения: одни это трактуют, как признак аксональной дегенерации, особенно при оценке очагов по типу «черных дыр», другие же резонно отмечают, что NDI является относительным показателем и его снижение может быть связано не только с уменьшением внутриаксонального компартмента, но и с увеличением внеаксонального пространства, например, вследствие разрушения миелиновых оболочек. Сигнал от них не учитывается в диффузионной МРТ из-за крайне короткого времени T2 релаксации воды внутри миелиновых оболочек (~ 30 мс) [Mancini M. et al., 2020]. При этом сами миелиновые оболочки могут занимать существенную часть вокселя, а их разрушение приводит к увеличению внеаксонального компартмента. Это подтверждается также данными исследований на модельных животных [Grussu F. et al., 2017]. Стоит заметить, что в нашей работе у пациентов с РС снижение NDI было самым протяженным среди всех исследуемых групп, при этом у большинства пациентов мышечная сила была не изменена и только у 3 из 14 человек наблюдался легкий парез в руках. Это косвенно говорит о том, что в данном случае снижение NDI может быть связано не с дегенерацией аксонов, а именно с разрушением миелиновых оболочек.

В правом КСТ на границе лучистого венца и субкортикального белого вещества определялись ограниченные зоны снижения ODI и ISO, в левом КСТ в заднем бедре внутренней капсулы было выявлено локальное снижение ODI. По данным литературы, ODI при РС может как повышаться [Radetz A. et al., 2021, Schneider T. et al., 2017], так и снижаться [Spanò В. et al., 2018]. Предполагается, что характер изменений ODI зависит от его изначальных значений в исследуемой части тракта. Повреждение высококогерентного участка тракта с изначально низким ODI приведет к дезорганизации входящих в его состав аксонов и повышению ODI, а

поражение перекрещивающихся волокон будет сопровождаться упрощением их сложной структуры и приведет, соответственно, к снижению ODI. Это объясняет наблюдаемое снижение ODI в области лучистого венца. Схожие результаты, в том числе и снижение ODI в области заднего бедра внутренней капсулы, получены в работе Spanò В. и соавт. (2018). Что касается ISO, то повышение данного показателя у пациентов с РС отмечается, как в области очагов [Hagiwara A. et al., 2019], так и визуально неизменном белом веществе [Schneider T. et al., 2017, Yoon K. et al., 2022]. В нашей работе отмечалось его снижение на ограниченном участке в правом КСТ в области лучистого венца, что может быть связано с особенностями исследуемой когорты пациентов, а именно с ее небольшим размером, а также наличием у 7 из 14 пациентов клинических и/или рентгенологических признаков активности демиелинизирующего процесса. В работе Hagiwara A. и соавт. (2019) было показано, что ISO в области очагов демиелинизации имеет достаточно большой разброс значений, что могло бы объяснить наблюдаемое в нашей работе снижение ISO. Для уточнения полученных результатов может быть целесообразно проведение исследований на более крупной выборке пациентов, с отдельным сравнением изменений в активных и хронических очагах демиелинизации.

Снижение Intra в обоих КСТ определялось на тех же уровнях и имело такую же протяженность, что и NDI из модели NODDI. Отметим, что Intra, также как и NDI является относительным показателем и, как было показано в недавнем исследовании Devan S.P. и соавт. (2020), его значения напрямую зависят от объема внеаксонального компартмента – при увеличении последнего, например, вследствие разрушения миелиновых оболочек, Intra будет снижаться. Об увеличении внеаксонального пространства на данном уровне также говорит довольно протяженное повышение Extratrans и более локальное повышение Extramd. В ранее опубликованных работах у пациентов с РС модель SMT использовалась в основном для оценки очаговых изменений, в том числе и очагов по типу «черных дыр», где отмечалось снижение Intra, которое не без оснований трактовалось авторами, как признак более грубого поражения белого вещества, т.е. как свидетельство аксональной дегенерации [Bagnato F. et al., 2019, Clarke M.A. et

al., 2021]. Раздельная оценка изменений как в области очагов, так и в визуально неизменном белом веществе может стать одним из важных направлений будущих исследований, и это могло бы пролить свет на истинную природу тех изменений, которые мы выявляем с помощью данной модели.

В мозолистом теле изменения диффузионных показателей определялись в области ствола и валика, тогда как колено было интактным. Схожая тенденция к сохранности передних отделов мозолистого тела при РС наблюдалась также в работах Hasan K.M. и соавт. (2005), Ozturk A. и соавт. (2010). У наших пациентов в стволе мозолистого тела отмечалось снижение FA, повышение MD (локальное) и RD, а в валике – повышение MD, AD и RD. Выявленные изменения характерны для РС и предполагается, что они отражают процессы демиелинизации (повышение RD) и аксональной дегенерации (повышение AD). Отсутствие изменений FA в валике мозолистого тела, как уже обсуждалось ранее, может быть связано с пропорциональным повышением AD и RD, что видно по их профилям. Похожие результаты были получены в исследованиях Ozturk A. и соавт. (2010), Rimkus C.M. и соавт. (2011), Huang J. и соавт. (2018).

При анализе тканевых моделей диффузии в стволе и валике мозолистого тела определялось снижение NDI и Intra, повышение Extramd и Extratrans, а также повышение ISO, но только в валике. Протяженные зоны снижения NDI и Intra, повышения Extramd и Extratrans, по аналогии с изменениями в КСТ, вероятно, связаны с увеличением внеаксонального пространства вследствие разрушения миелиновых оболочек, хотя и определенный вклад аксональной дегенерации исключать также нельзя. Схожие результаты встречаются и в литературе: к примеру, Gharaylou Z. и соавт. (2021), Storelli L. и соавт. (2022) наблюдали у пациентов с РС снижение NDI в мозолистом теле, Nagiwaru A. и соавт. (2019), Yoon K. и соавт. (2022) – повышение ISO, а Clarke M.A. и соавт. (2021), Vagnato F. и соавт. (2019) – снижение Intra в области очагов демиелинизации.

Ни одна из метрик сигнальных и тканевых моделей диффузии в обоих КСТ и мозолистом теле не показала значимых корреляций с мышечной силой в руках и баллами по шкале EDSS, при этом были выявлены положительные связи между

длительностью заболевания и MD, RD, Extramd и Extratrans в области ствола мозолистого тела. Опубликовано множество работ, где исследователи пытались выявить связи между различными диффузионными метриками и клиническими данными, однако их результаты имеют довольно противоречивый характер. В одних исследованиях диффузионные метрики демонстрировали сильные связи с мышечной силой в конечностях [Kern K.C. et al., 2011], баллами по шкале EDSS [Liu Y. et al., 2012, Sbardella E. et al., 2013] и длительностью заболевания [Bergsland N. et al., 2015], тогда как в других работах какие-либо корреляции с клиническими шкалами отсутствовали [Ozturk A. et al., 2010, Clarke M.A. et al., 2021, Storelli L. et al., 2022]. Этому есть несколько возможных объяснений: во-первых, при РС двигательные нарушения часто бывают связаны с очаговыми изменениями не в головном мозге, а в спинном мозге, который находится за пределами области сканирования и наличие в нем изменений зачастую никак не учитывается [Reich D.S. et al., 2008]. Во-вторых, повреждение миелиновых оболочек не всегда заканчивается дегенерацией аксонов и приводит к неврологическому дефициту, такие аксоны могут полноценно функционировать даже несмотря на наличие в них структурных изменений [Sbardella E. et al., 2013]. Кроме того, поскольку шкала EDSS в первую очередь ориентирована на оценку двигательной инвалидизации, то отсутствие значимых корреляций с диффузионными показателями на ранних стадиях заболевания и/или при отсутствии двигательных нарушений не кажется чем-то необычным [Ozturk A. et al., 2010].

4.4. Микроструктурные изменения кортикоспинальных трактов и мозолистого тела при церебральной микроангиопатии

Среди изначально включенных в исследование 78 пациентов с ЦМА с ГИБВ стадии Fazekas 3 нами было отобрано 20 человек, не имевших лакун в области трактов интереса, что позволило минимизировать возможные ошибки, связанные с использованием тканевых моделей в местах полного разрушения мозговой ткани. У всех пациентов были выявлены признаки артериальной гипертензии, при этом у большинства из них (65%) – 3 степени. Ожирение отмечалось у 55% испытуемых,

гиперхолестеринемия – у 45%, сахарный диабет был у каждого четвертого, а курение – у 15% пациентов. У нас не было задачи оценить влияние факторов риска цереброваскулярных заболеваний на тяжесть поражения белого вещества при ЦМА, но мы все равно приводим эти данные для общего понимания структуры исследуемой когорты пациентов.

При сравнении с группой контроля у пациентов с ЦМА с ГИБВ стадии Fazekas 3 изменения диффузионных метрик в КСТ определялись на уровне от заднего бедра внутренней капсулы до субкортикального белого вещества. Здесь были выявлены протяженные зоны повышения MD, AD, RD и более локальные – снижения FA, ограничивающиеся уровнем лучистого венца и субкортикального белого вещества. Меньшая протяженность изменений FA, как уже обсуждалось ранее, может быть связана с пропорциональным повышением AD и RD. У больных с ЦМА обширные зоны снижения FA, повышения MD, AD, RD в белом веществе описывались в работах Liu X. и соавт. (2019), Добрынина Л.А. и соавт., (2019), Кремнева Е.И. и соавт., (2020), Wang Y. и соавт. (2021), Hu A.M. и соавт. (2022), Sui C. и соавт. (2023), что связывалось авторами с ишемической демиелинизацией и, в меньшей степени, аксональной дегенерацией [Englund E., 2002, Гулевская Т.С. и др., 2022]. Выявленные изменения диффузионных метрик в КСТ едва ли можно назвать специфичными – схожий паттерн изменений на этих же уровнях мы наблюдали при РС и БАС.

При оценке профилей тканевых моделей диффузии в обоих КСТ были выявлены протяженные зоны снижения NDI и Intra, повышения ISO, Extramd и Extratrans, а также более ограниченное снижение ODI (на уровне заднего бедра внутренней капсулы и лучистого венца). В данном случае ключевым изменением, на наш взгляд, является именно повышение ISO (показателя, отражающего объемную долю свободной воды), которое было самым протяженным среди всех исследуемых групп. Существует как минимум два возможных объяснения его повышения: оно может быть связано, во-первых, с развитием персистирующего вазогенного отека, возникающего вследствие дисфункции периваскулярных пространств, эндотелия и повреждения ГЭБ [Гулевская Т.С. и др., 2022], а во-

вторых, с вакуолизацией миелина, описываемой при изучении модельных животных с CADASIL [Cognat E. et al., 2014]. Для оценки фракции свободной воды в тканях «in-vivo» используют, например, двухкомпонентную модель «free water model», по данным которой у пациентов с ЦМА определяется увеличение свободной воды как в области очагов [Yu X. et al., 2021], так и в неизменном белом веществе [Duering M. et al., 2018]. Или модель NODDI, с помощью которой наблюдается менее выраженное, чем в норме, снижение ISO в белом веществе вокруг периваскулярных пространств, что косвенно может свидетельствовать об их дисфункции [Jiaerken Y. et al., 2021]. Увеличение свободной воды в белом веществе может приводить как к снижению NDI и Intra, которые, как мы знаем, являются относительными показателями и напрямую зависят от объема внеаксонального пространства, так и к повышению Extramd и Extratrans, и к тем изменениям, которые были выявлены с помощью сигнальных моделей диффузии.

Во всех отделах мозолистого тела отмечалось снижение FA, повышение RD при отсутствии значимых изменений MD, AD. По данным литературы изменения в мозолистом теле при ЦМА мало чем отличаются от изменений в других отделах белого вещества полушарий большого мозга и, как правило, характеризуются снижением FA, повышением MD, AD и RD [Mascalchi M. et al., 2019, Liu X. et al., 2019, Добрынина Л.А. и др., 2019, Кремнева Е.И. и др., 2020, Hu A. M. et al., 2022, Sui C. et al., 2023], при этом встречаются отдельные исследования, где так же как и в нашей работе, в мозолистом теле описывают только изолированное снижение FA и повышение RD [Parma J.M. et al., 2014]. В нашем случае это можно объяснить особенностями выборки, а именно, отсутствием лакун в области трактов интереса и, соответственно, меньшим вкладом аксональной дегенерации.

При оценке профилей тканевых моделей диффузии во всех отделах мозолистого тела определялись локальные зоны снижения Intra, повышения Extramd и Extratrans, кроме того, в колоне мозолистого тела были выявлены небольшие участки снижения NDI и повышения ISO, а в валике – повышения ODI. В литературе встречаются единичные работы, где изменения белого вещества при ЦМА оценивались с использованием тканевых моделей диффузии, например, в

исследовании Кремневой Е.И. и соавт. (2020) применялась модель SMT. Авторами было выявлено снижение Intra, повышение Extramd и Extratrans во всех отделах мозолистого тела, что, по их мнению, в большей степени связано с разрушением миелиновых оболочек, нежели с дегенерацией аксонов. Тот факт, что изменения показателей сигнальных и тканевых моделей в мозолистом теле имели меньшую выраженность и протяженность, чем в супратенториальных отделах КСТ позволяет предполагать, что наблюдаемые здесь изменения могут иметь вторичный характер и связаны в первую очередь с поражением белого вещества полушарий большого мозга.

В нашей работе также было показано, что нарастание выраженности нарушений ходьбы связано с повышением MD, Extramd и Extratrans в левом КСТ на уровне от заднего бедра внутренней капсулы до субкортикального белого вещества. Другие метрики правого и левого КСТ хоть и не показали значимых различий между группами, но имели тенденцию к нарастанию выраженности изменений по мере увеличения степени нарушений ходьбы. В исследовании Zhao P. и соавт. (2022) описывалась связь нарушений ходьбы не только со снижением FA и повышением MD в различных областях головного мозга, в том числе и в обоих КСТ, но и с общим объемом ГИБВ и количеством лакун. Кроме того, мы выявили корреляции между баллами по шкале MoCA и изменениями метрик в валике (FA, RD, ODI, Intra, Extramd, Extratrans) и стволе (FA) мозолистого тела, что позволяет рассматривать данные показатели в качестве маркеров когнитивных нарушений при ЦМА. Связь когнитивных нарушений с микроструктурными изменениями в мозолистом теле и в целом ряде других трактов также была продемонстрирована в исследованиях Mascaldi M. и соавт. (2019), Hu A. и соавт. (2022), Добрынина Л.А. и соавт. (2022), Sui C. и соавт. (2023) и др.

4.5. Резюме

При межгрупповом сравнении профилей КСТ было установлено, что наличие изменений в стволе мозга характерно только для тех патологий, которые приводят к первичной (БАС) или вторичной (хронический инфаркт мозга) дегенерации КСТ.

Данные изменения определялись на уровне ножек мозга и продолговатого мозга, т.е. в тех местах, где волокна КСТ располагаются наиболее компактно и не имеют пересечений с другими трактами. Общим для обеих групп было снижение FA и AD, повышение ODI (индекса ориентационной дисперсии), что хорошо согласуется с литературными данными [Pinter D. et al., 2020, Baek S.H. et al., 2020]. Кроме того, нами была выявлена одна интересная особенность: при хроническом инфаркте мозга большее число диффузионных метрик демонстрировало различия на уровне ножек мозга и верхних отделов моста, т.е. на меньшем расстоянии от очага инфаркта, что косвенно говорит в пользу механизма антеградной (валлеровской) дегенерации КСТ, а при БАС – на уровне продолговатого мозга, что, вероятно, объясняется наличием иного механизма дегенерации КСТ, которая при данном заболевании не всегда развивается строго от коры в каудальном направлении [Swash M. et al., 2020].

Мы также установили, что NDI (индекс плотности нейритов) и Intra (объемная доля воды внутри аксонов) являются чувствительными маркерами демиелинизации. Снижение данных показателей в супратенториальных отделах КСТ у пациентов с РС было самым протяженным среди всех исследуемых групп, что, вероятно, объясняется разрушением миелиновых оболочек и заместительным увеличением внеаксонального пространства, а не истинной дегенерацией аксонов. Это наблюдение хорошо коррелирует с клиническими данными – у большинства наших пациентов мышечная сила в конечностях была не изменена, а легкий парез в руках отмечался лишь у 3 из 14 человек.

У пациентов с ЦМА с ГИБВ стадии Fazekas 3 в обоих КСТ были выявлены выраженные изменения всех исследуемых показателей, но ключевым, на наш взгляд, являлось повышение ISO (объемной доли свободной воды), которое у пациентов с ЦМА было наиболее протяженным среди всех групп. Выявленное повышение ISO по данным литературы может объясняться как наличием персистирующего отека, так и вакуолизацией миелина [Cognat E. et al., 2014].

Кроме того, в настоящей работе было показано, что метрики сигнальных моделей диффузии в области перекрещивающихся волокон демонстрируют схожие

паттерны изменений при самых разных патологических процессах, что заметно ограничивает возможности их трактовки на данном уровне в терминах аксональной дегенерации и демиелинизации. При этом в таких местах неплохо работают тканевые модели диффузии – нами было показано, что NDI и Intra являются чувствительными маркерами демиелинизирующего поражения, а ISO может использоваться для выявления вазогенного отека. Все вышесказанное демонстрирует важность совместной оценки показателей сигнальных и тканевых моделей диффузии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе исследовались микроструктурные изменения в КСТ и мозолистом теле при заболеваниях ЦНС с разными патогенетическими механизмами. БАС и хронический инфаркт мозга были выбраны в качестве модели аксональной дегенерации, а РС – демиелинизации. Также изучались изменения при заболевании со смешанным механизмом поражения белого вещества – ЦМА. Нами использовался новый алгоритм сегментации трактов и построения их профилей, позволяющий оценивать диффузионные показатели на всем протяжении любых трактов головного мозга, что является крайне важным при проведении поисковых исследований, когда заранее неизвестен точный уровень поражения трактов. Была проведена оценка широкого спектра диффузионных показателей, включающих как хорошо известные метрики сигнальных моделей диффузии (FA, MD, AD, RD), так и относительно новые и потенциально более специфичные показатели тканевых моделей NODDI и SMT. Для каждого заболевания были определены показатели, отражающие характер лежащих в их основе изменений, и выделены уровни поражения трактов, которые имели связь с тяжестью двигательных расстройств и инвалидизации. Мы установили, что наиболее характерные признаки дегенерации КСТ определялись на уровне ствола мозга, тогда как изменения на вышележащих уровнях были куда менее специфичными. Также показано, что снижение индекса плотности нейритов (NDI) и объемной доли воды внутри аксонов (Intra) является маркером демиелинизации, а повышение объемной доли свободной воды (ISO) – вазогенного отека. Полученные нами результаты согласуются с литературными данными, но требуют дальнейшего изучения на большей когорте пациентов.

Метод построения профилей трактов показал высокую информативность, но у него пока имеется и ряд ограничений: во-первых, не у всех обследуемых, в том числе и из группы контроля, изучаемые тракты сегментировались корректно, что требует доработки алгоритма их сегментации, во-вторых, при изучении трактов со сложной геометрией могут возникать некоторые сложности с выделением зон интереса, что требует включения в протокол анализа алгоритма BUAN [Chandio B. Q. et al., 2020], позволяющего оценивать тракты как одну структурную единицу.

ВЫВОДЫ

1. При заболеваниях ЦНС, характеризующихся различными патогенетическими механизмами (первичный дегенеративный процесс, вторичная валлеровская дегенерация, демиелинизация, смешанное повреждение белого вещества) предложен эффективный метод оценки микроструктурных изменений головного мозга, основанный на новом алгоритме автоматической атлас-ориентированной сегментации трактов и построения их профилей.

2. У пациентов с БАС наиболее характерные признаки дегенерации КСТ (снижение фракционной анизотропии и аксиальной диффузии, повышение индекса ориентационной дисперсии) определяются в стволе головного мозга. При оценке клиничко-нейровизуализационных корреляций установлено, что парез в руке связан со снижением индекса плотности нейритов и объемной доли воды внутри аксонов и повышением внеаксональной микроскопической поперечной диффузии в КСТ на уровне лучистого венца; это соответствует распространенности дегенеративного процесса у пациентов с шейно-грудной и пояснично-крестцовой формами БАС.

3. У пациентов с хроническим супратенториальным инфарктом мозга в бассейне средней мозговой артерии в КСТ на уровне ствола мозга наблюдаются изменения диффузионных показателей, сходные с таковыми у пациентов с БАС. Наличие более выраженных изменений на уровне ножек мозга и верхних отделов моста косвенно свидетельствует в пользу механизма антеградной (валлеровской) дегенерации КСТ. Степень ограничения жизнедеятельности по шкале Рэнкина коррелирует со снижением объемной доли воды внутри аксонов ($\rho = -0,913$) и повышением внеаксональной поперечной диффузии ($\rho = 0,822$) в области колена мозолистого тела.

4. У пациентов с РС выявляются обширные зоны снижения индекса плотности нейритов и объемной доли воды внутри аксонов (при достаточно ограниченных изменениях средней, аксиальной и радиальной диффузии), характерные для демиелинизирующего поражения. Микроструктурные изменения в КСТ ограничиваются уровнем полушарий большого мозга, а в мозолистом теле – уровнем ствола и валика. Увеличение средней и радиальной диффузии,

внеаксональной средней и поперечной диффузии в области ствола мозолистого тела напрямую связано с длительностью заболевания.

5. При ЦМА с ГИБВ стадии Fazekas 3 в супратенториальных отделах КСТ отмечаются выраженные изменения всех диффузионных метрик. Ключевым признаком, отличающим ЦМА от других патологий, является повышение объемной доли свободной воды, что может говорить о характерном для данного заболевания персистирующем вазогенном отеке. У больных с умеренными и выраженными нарушениями ходьбы средняя диффузия, а также внеаксональная средняя и поперечная диффузии в супратенториальных отделах левого КСТ значимо выше, чем у больных с отсутствием и легкими нарушениями ходьбы. Фракционная анизотропия в стволе мозолистого тела и все исследуемые метрики в валике мозолистого тела взаимосвязаны с тяжестью когнитивных расстройств.

6. При аксональной дегенерации (БАС), демиелинизирующем поражении (РС) и заболевании со смешанным механизмом поражения белого вещества (ЦМА) в области перекрещивающихся волокон отмечаются сходные изменения показателей сигнальных моделей диффузии: снижение фракционной анизотропии, повышение средней, аксиальной и радиальной диффузии, что ограничивает их интерпретацию в терминах аксональной дегенерации и демиелинизации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с различными заболеваниями ЦНС при необходимости определения уровня и/или протяженности поражения исследуемых проводящих путей рекомендуется использовать метод построения профилей трактов.

2. Признаки дегенерации КСТ целесообразно оценивать на уровне ствола мозга, где его волокна расположены наиболее компактно и не имеют пересечений с другими трактами.

3. Метрики NDI (индекс плотности нейритов) и Intra (объемная доля воды внутри аксонов) рекомендуется использовать для уточнения распространенности демиелинизирующего поражения и в качестве потенциального маркера для оценки эффективности лечения.

4. Показатель ISO (объемная доля свободной воды) может использоваться для выявления отека в диффузно-очаговых изменениях белого вещества неясного генеза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БАС – боковой амиотрофический склероз

БВ – белое вещество

ВИ – взвешенные изображения

ВКК – вентрикуло-краниальный коэффициент или индекс

ВПРС – вторично-прогрессирующий тип течения рассеянного склероза

ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

д-МРТ – диффузионная магнитно-резонансная томография

ДК-МРТ – диффузионно-куртозисная магнитно-резонансная томография

ДТ-МРТ – диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии

ИМТ – индекс массы тела

КСТ – кортикоспинальный тракт

МКР – микрокровоизлияния

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПВП – периваскулярные пространства

РС – рассеянный склероз

СМА – средняя мозговая артерия

ЦМА – церебральная микроангиопатия

ЦНС – центральная нервная система

AD – axial diffusivity (аксиальная диффузия)

ALSFRS-R – Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised

(пересмотренная шкала функционального состояния)

CADASIL – cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and

leukoencephalopathy (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с

субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией)

DWI (ДВИ) – diffusion-weighted imaging (диффузионно-взвешенные изображения)

EDSS – Expanded Disability Status Scale (расширенная шкала оценки

инвалидизации)

- Extramd – extra-axonal microscopic mean diffusivity (внеаксональная микроскопическая средняя диффузия)
- Extratrans – extra-axonal transverse microscopic diffusivity (внеаксональная микроскопическая поперечная диффузия)
- FA – fractional anisotropy (фракционная анизотропия)
- FLAIR – Fluid-Attenuated Inversion Recovery Imaging (инверсия-восстановления с подавлением сигнала от свободной жидкости)
- Intra – apparent intra-axonal volume fraction (измеряемая объемная доля воды внутри аксонов)
- ISO – free water fraction (объемная доля свободной воды)
- MD – mean diffusivity (средняя диффузия)
- MNI – Montreal Neurological Institute space (пространство Монреальского неврологического института)
- MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций)
- MRC – Medical Research Council Weakness Scale (шкала оценки мышечной силы)
- NDI – neurite density index (индекс плотности нейритов)
- NODDI – neurite orientation dispersion and density imaging (модель картирования ориентационной дисперсии пучка нейритов и их плотности)
- ODI – orientation dispersion index (индекс ориентационной дисперсии)
- RD – radial diffusivity (радиальная диффузия)
- ROI – region of interest (область интереса)
- STRIVE – STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (стандарты МРТ-диагностики ЦМА при старении и нейродегенерации)
- SWI – susceptibility weighted imaging (изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости)
- TE – Echo Time (время эхо)
- TR – Repetition Time (время повторения)
- WMTI – white matter tract integrity (модель целостности трактов белого вещества)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бакулин, И.С. Структурная и функциональная нейровизуализация при боковом амиотрофическом склерозе / И.С. Бакулин, А.В. Червяков, Е.И. Кремнева и др. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2017. – Т. 11. – № 2. – С. 76–87.
2. Брюхов, В.В. Современные методы визуализации в патогенезе рассеянного склероза / В.В. Брюхов, С.Н. Куликова, М.В. Кротенкова и др. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2013. – Т. 7. – № 3. – С. 47–54.
3. Верещагин, Н.В. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / Н.В. Верещагин, М.А. Пирадов, З.А. Суслина. – М.: Интермедика, 2002. – С. 86–90.
4. Гулевская, Т.С. Морфология и патогенез изменений белого вещества при хронической цереброваскулярной патологии / Т.С. Гулевская, П.Л. Ануфриев, М.М. Танащян // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2022. – Т. 16. – № 2. – С. 78–88.
5. Добрынина, Л.А. Артериальная гипертензия и церебральная микроангиопатия: генетические и эпигенетические аспекты взаимосвязи / Л.А. Добрынина, М.Р. Забитова, Л.А. Калашникова и др. // *Acta Naturae (русскоязычная версия)*. – 2018. – Т. 10. – № 2 (37). – С. 4–16.
6. Добрынина, Л.А. МРТ в оценке двигательного восстановления больных с хроническими супратенториальными инфарктами / Л.А. Добрынина, Р.Н. Коновалов, Е.И. Кремнева и др. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2012. – Т. 6. – № 2. – С. 4–10.
7. Добрынина, Л.А. Оценка нарушений ходьбы у больных с церебральной микроангиопатией / Д.Ю. Лагода, М.Р. Забитова, Л.А. Добрынина // *Материалы III Национального конгресса "Кардионеврология"*. – 2018. – С. 99.

8. Добрынина, Л.А. Солечувствительность и церебральная микроангиопатия (болезнь мелких сосудов) / Л.А. Добрынина, К.В. Шамтиева, А.А. Шабалина // Нервные болезни. – 2019. – № 2. – С. 3–11.
9. Добрынина, Л.А. Суточный профиль артериального давления и микроструктурные изменения вещества головного мозга у больных с церебральной микроангиопатией и артериальной гипертензией / Л.А. Добрынина, К.В. Шамтиева, Е.И. Кремнева и др. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2019. – Т. 13. – № 1. – С. 36–46.
10. Дон, Е.С. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация / Е.С. Дон, А.В. Тарасов, О.И. Эпштейн и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62. – № 1. – С. 52–59.
11. Забитова, М.Р. Тканевой активатор плазминогена и МРТ-признаки церебральной микроангиопатии / М.Р. Забитова, А.А. Шабалина, Л.А. Добрынина и др. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – Т. 12. – № 4. – С. 30–36.
12. Калашникова, Л.А. Актуальные проблемы патологии головного мозга при церебральной микроангиопатии / Л.А. Калашникова, Т.С. Гулевская, Л.А. Добрынина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118. – № 2. – С. 90–99.
13. Кобалава, Ж.Д. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода и др. // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 12. – С. 131–142.
14. Кремнева, Е.И. Оценка микроструктуры белого вещества головного мозга по данным диффузионной магнитно-резонансной томографии при церебральной микроангиопатии / Е.И. Кремнева, И.И. Максимов, Л.А. Добрынина и др. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2020. – Т. 14. – № 1. – С. 33–43.

15. Кулеш, А.А. Церебральная спорадическая неамилоидная микроангиопатия: патогенез, диагностика и особенности лечебной тактики / А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха, В.В. Шестаков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10. – № 4. – С. 13–22.
16. Куликова, С.Н. Динамическое исследование реорганизации коры и структуры проводящих путей при ремиттирующем рассеянном склерозе с парезом кисти / С.Н. Куликова, А.В. Переседова, М.В. Кротенкова и др. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2014. – Т. 8. – № 1. – С. 22–29.
17. Максимова, М.Ю. Оценка прогноза восстановления двигательной функции у больных с ишемическим инсультом с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии / М.Ю. Максимова, Т.А. Попова, Р.Н. Коновалов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – № 8-2. – С. 57–64.
18. Платова, Ю.А. Современная диагностика бокового амиотрофического склероза / Ю.А. Платова, Н.О. Жаринова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2020. – № 2. – С. 8–20.
19. Погосбемян, Э.Л. Диффузионная куртозисная МРТ в оценке микроструктуры вещества головного мозга. Результаты исследований здоровых добровольцев / Э.Л. Погосбемян, А.М. Туркин, А.А. Баев и др. // Медицинская визуализация. – 2018. – № 4. – С. 108–126.
20. Попова, Е.В. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз как атипичный демиелинизирующий процесс / Е.В. Попова, В.В. Брюхов, А.Н. Бойко и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2016. – Т. 116. – № 10-2. – С. 42–46.
21. Супонева, Н.А. Валидация модифицированной шкалы Рэнкина (the modified Rankin Scale, mRS) в России / Н.А. Супонева, Д.Г. Юсупова, Е.С. Жирова и др. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10. – № 4. – С. 36–39.

22. Суслина, З.А. Диффузионно- и перфузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография при ишемическом инсульте / З.А. Суслина, М.А. Пирадов, М.В. Кротенкова и др. // Медицинская визуализация. – 2005. – № 5. – С. 90-98.
23. Тоноян, А.С. Диффузионно-куртозисная магнитно-резонансная томография – новый метод оценки негауссовской диффузии в нейрорадиологии / А.С. Тоноян, И.Н. Пронин, Д.И. Пицхелаури // Медицинская физика. – 2014. – Т. 4. – С. 57–63.
24. Abdalla, G. The diagnostic role of diffusional kurtosis imaging in glioma grading and differentiation of gliomas from other intra-axial brain tumours: a systematic review with critical appraisal and meta-analysis / G. Abdalla, L. Dixon, E. Sanverdi et al. // *Neuroradiology*. – 2020. – V. 62. – № 7. – P. 791–802.
25. Agosta, F. Assessment of white matter tract damage in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a diffusion tensor MR imaging tractography study / F. Agosta, E. Pagani, M. Petrolini et al. // *American Journal of Neuroradiology*. – 2010. – V. 31. – № 8. – P. 1457–1461.
26. Albert, M.S. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease / M.S. Albert, S.T. DeKosky, D. Dickson et al. // *Alzheimer's & dementia*. – 2011. – V. 7. – № 3. – P. 270–279.
27. Ameis, S.H. Altered white matter connectivity as a neural substrate for social impairment in Autism Spectrum Disorder / S.H. Ameis, M. Catani // *Cortex*. – 2015. – V. 62. – P. 158-181.
28. Andersson, J.L.R. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging / J.L.R. Andersson, S.N. Sotiropoulos // *Neuroimage*. – 2016. – V. 125. – P. 1063–1078.

29. Andica, C. MR biomarkers of degenerative brain disorders derived from diffusion imaging / C. Andica, K. Kamagata, T. Hatano et al. // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2020. – V. 52. – № 6. – P. 1620-1636.
30. Assaf, Y. Composite hindered and restricted model of diffusion (CHARMED) MR imaging of the human brain / Y. Assaf, P.J. Basser // *Neuroimage*. – 2005. – V. 27. – № 1. – P. 48-58.
31. Assaf, Y. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review / Y. Assaf, O. Pasternak // *Journal of molecular neuroscience*. – 2008. – V. 34. – № 1. – P. 51–61.
32. Atkinson-Clement, C. Diffusion tensor imaging in Parkinson's disease: review and meta-analysis / C. Atkinson-Clement, S. Pinto, A. Eusebio, O. Coulon // *Neuroimage: Clinical*. – 2017. – V. 16. – P. 98–110.
33. Aung, W.Y. Diffusion tensor MRI as a biomarker in axonal and myelin damage / W.Y. Aung, S. Mar, T.L. Benzinger // *Imaging in medicine*. – 2013. – V. 5. – № 5. – P. 427.
34. Baek, S.H. Usefulness of diffusion tensor imaging findings as biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis / S.H. Baek, J. Park, Y.H. Kim et al. // *Scientific reports*. – 2020. – V. 10. – № 1. – P. 1–9.
35. Bagnato, F. Probing axons using multi-compartmental diffusion in multiple sclerosis / F. Bagnato, G. Franco, H. Li et al. // *Annals of clinical and translational neurology*. – 2019. – V. 6. – № 9. – P. 1595–1605.
36. Baldaranov, D. Longitudinal diffusion tensor imaging-based assessment of tract alterations: an application to amyotrophic lateral sclerosis / D. Baldaranov, A. Khomenko, I. Kobor et al. // *Frontiers in human neuroscience*. – 2017. – V. 11. – P. 567.
37. Bao, Y. Radial diffusivity as an imaging biomarker for early diagnosis of non-demented amyotrophic lateral sclerosis / Y. Bao, L. Yang, Y. Chen et al. // *European radiology*. – 2018. – V. 28. – P. 4940–4948.

38. Barr, A.N. Bicaudate index in computerized tomography of Huntington disease and cerebral atrophy / A.N. Barr, W.J. Heinze, G.D. Dobben et al. // *Neurology*. – 1978. – V. 28. – № 11. – P. 1196.
39. Basser, P.J. A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images / P.J. Basser, C. Pierpaoli // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 1998. – V. 39. – P. 928–934.
40. Basser, P.J. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo / P.J. Basser, J. Mattiello, D. Le Bihan // *J Magn Reson Ser B*. – 1994. – V. 103. – P. 247–254.
41. Basser, P.J. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images / P.J. Basser // *NMR in Biomedicine*. – 1995. – V. 7–8. – P. 333–344.
42. Basser, P.J. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI / P.J. Basser, C. Pierpaoli // *Journal of Magnetic Resonance Series B*. – 1996. – V. 111. – P. 209–219.
43. Beaulieu, C. Water diffusion in the giant axon of the squid: implications for diffusion-weighted MRI of the nervous system / C. Beaulieu, P.S. Allen // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 1994. – V. 32. – № 5. – P. 579–583.
44. Behrens, T.E. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: what can we gain? / T.E. Behrens, H.J. Berg, S. Jbabdi et al. // *Neuroimage*. – 2007. – V. 34. – № 1. – P. 144–155.
45. Bergsland, N. Corticospinal tract integrity is related to primary motor cortex thinning in relapsing–remitting multiple sclerosis / N. Bergsland, M.M. Lagana, E. Tavazzi et al. // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2015. – V. 21. – № 14. – P. 1771–1780.
46. Blockx, I. Identification and characterization of Huntington related pathology: an in vivo DKI imaging study / I. Blockx, M. Verhoye, J. van Audekerke et al. // *Neuroimage*. – 2012. – V. 63. – № 2. – P. 653–662.
47. Broad, R.J. Neurite orientation and dispersion density imaging (NODDI) detects cortical and corticospinal tract degeneration in ALS / R.J. Broad, M.C.

- Gabel, N.G. Dowell et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2019. – V. 90. – № 4. – P. 404–411.
48. Brooks, B.R. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis / B.R. Brooks, R.G. Miller, M. Swash et al. // *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders*. – 2000. – V. 1. – № 5. – P. 293–299.
49. Cardenas, A.M. Pathology of callosal damage in ALS: an ex-vivo, 7 T diffusion tensor MRI study / A.M. Cardenas, J.E. Sarlls, J.Y. Kwan et al. // *NeuroImage: Clinical*. – 2017. – V. 15. – P. 200–208.
50. Cedarbaum, J.M. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function / J.M. Cedarbaum, N. Stambler, E. Malta et al. // *Journal of the neurological sciences*. – 1999. – V. 169. – № 1-2. – P. 13–21.
51. Chandio, B.Q. Bundle analytics, a computational framework for investigating the shapes and profiles of brain pathways across populations / B.Q. Chandio, S.L. Risacher, F. Pestilli // *Scientific reports*. – 2020. – V. 10. – № 1. – P. 1–18.
52. Chen, H.J. White matter microstructural impairments in amyotrophic lateral sclerosis: A mean apparent propagator MRI study / H.J. Chen, C. Zhan, L.M. Cai et al. // *NeuroImage: Clinical*. – 2021. – V. 32. – P. 102863.
53. Chou, S.M. Pathology of motor system disorder // *Motor neuron disease: biology and management* / Edit. P.N. Leigh, M. Swash. – London: Springer London. – 1995. – C. 53–92.
54. Cirillo, M. Widespread microstructural white matter involvement in amyotrophic lateral sclerosis: a whole-brain DTI study / M. Cirillo, F. Esposito, G. Tedeschi et al. // *American journal of neuroradiology*. – 2012. – V. 33. – № 6. – P. 1102–1108.
55. Clarke, M.A. Perilesional neurodegenerative injury in multiple sclerosis: Relation to focal lesions and impact on disability / M.A. Clarke, D.A. Lakhani, S. Wen et al. // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2021. – V. 49. – P. 102738.

56. Cognat, E. Early white matter changes in CADASIL: evidence of segmental intramyelinic oedema in a pre-clinical mouse model / E. Cognat, S. Cleophax, C. Domenga-Denier, A. Joutel // *Acta neuropathologica communications*. – 2014. – V. 2. – № 1. – P. 1–16.
57. Daams, M. Unraveling the neuroimaging predictors for motor dysfunction in long-standing multiple sclerosis / M. Daams, M.D. Steenwijk, M.P. Wattjes et al. // *Neurology*. – 2015. – V. 85. – № 3. – P. 248–255.
58. de Albuquerque, M. Longitudinal evaluation of cerebral and spinal cord damage in amyotrophic lateral sclerosis / M. de Albuquerque, L.M.T. Blanco, T.J.R. Rezende et al. // *NeuroImage: Clinical*. – 2017. – V. 14. – P. 269–276.
59. Deuschl, G. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / G. Deuschl, E. Beghi, F. Fazekas et al. // *The Lancet Public Health*. – 2020. – V. 5. – № 10. – P. e551–e567.
60. Devan, S.P. Optimization and numerical evaluation of multi-compartment diffusion MRI using the spherical mean technique for practical multiple sclerosis imaging / S.P. Devan, X. Jiang, F. Bagnato, J. Xu // *Magnetic resonance imaging*. – 2020. – V. 74. – P. 56–63.
61. Dobrynina, L.A. Microstructural predictors of cognitive impairment in cerebral small vessel disease and the conditions of their formation / L.A. Dobrynina, Z.Sh. Gadzhieva, K.V. Shamtieva et al. // *Diagnostics*. – 2020. – V. 10. – № 9. – P. 720.
62. Duering, M. Free water determines diffusion alterations and clinical status in cerebral small vessel disease / M. Duering, S. Finsterwalder, E. Baykara // *Alzheimer's & Dementia*. – 2018. – V. 14. – № 6. – P. 764–774.
63. Dyck, P.J. History of standard scoring, notation, and summation of neuromuscular signs. A current survey and recommendation / P.J. Dyck, C.J. Boes, D. Mulder et al. // *Journal of the Peripheral Nervous System*. – 2005. – V. 10. – № 2. – P. 158–173.

64. Englund, E. Neuropathology of white matter lesions in vascular cognitive impairment / E. Englund // *Cerebrovascular Diseases*. – 2002. – V. 13. – Suppl. 2. – P. 11–15.
65. Evans, W.A. An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy / W.A. Evans // *Archives of Neurology & Psychiatry*. – 1942. – V. 47. – № 6. – P. 931–937.
66. Farrell, B. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results / B. Farrell, J. Godwin, S. Richards, C. Warlow // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 1991. – V. 54. – № 12. – P. 1044–1054.
67. Fazekas, F. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging / F. Fazekas, J.B. Chawluk, A. Alavi et al. // *American Journal of Neuroradiology*. – 1987. – V. 8. – № 3. – P. 421–426.
68. Feigin, V.L. Anthology of stroke epidemiology in the 20th and 21st centuries: Assessing the past, the present, and envisioning the future / V.L. Feigin // *International journal of Stroke*. – 2019. – V. 14. – № 3. – P. 223–237.
69. Fieremans, E. White matter characterization with diffusional kurtosis imaging / E. Fieremans, J.H. Jensen, J.A. Helpert // *Neuroimage*. – 2011. – V. 58. – № 1. – P. 177–188.
70. Figley, C.R. Potential pitfalls of using fractional anisotropy, axial diffusivity, and radial diffusivity as biomarkers of cerebral white matter microstructure / C.R. Figley, N. Uddin, K. Wong et al. // *Frontiers in Neuroscience*. – 2022. – V. 15. – P. 1855.
71. Filippini, N. Corpus callosum involvement is a consistent feature of amyotrophic lateral sclerosis / N. Filippini, G. Douaud, C.E. Nock et al. // *Neurology*. – 2010. – V. 75. – № 18. – P. 1645–1652.
72. Fisher, C.M. Lacunar strokes and infarcts: a review / C.M. Fisher // *Neurology*. – 1982. – V. 32. – № 8. – P. 871–876.

73. Froeling, M. DTI analysis methods: region of interest analysis / M. Froeling, P. Pullens, A. Leemans // Diffusion tensor imaging. – New York: Springer, 2016. – P. 175–182.
74. Garin-Muga, A. Review and challenges of brain analysis through DTI measurements / A. Garin-Muga, D. Borro // Stud Health Technol Inform. – 2014. – V. 207. – P. 27–36.
75. Garyfallidis, E. Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data / E. Garyfallidis, M. Brett, B. Amirbekian et al. // Frontiers in neuroinformatics. – 2014. – V. 8. – P. 8.
76. Garyfallidis, E. Quickbundles, a method for tractography simplification / E. Garyfallidis, M. Brett, M.M. Correia et al. // Frontiers in neuroscience. – 2012. – V. 6. – P. 175.
77. Garyfallidis, E. Recognition of white matter bundles using local and global streamline-based registration and clustering / E. Garyfallidis, M. Cote, F. Rheault et al. // NeuroImage. – 2018. – V. 170. – P. 283–295.
78. Garyfallidis, E. Robust and efficient linear registration of white-matter fascicles in the space of streamlines / E. Garyfallidis, O. Ocegueda, D. Wassermann, M. Descoteaux // NeuroImage. – 2015. – V. 117. – P. 124–140.
79. Garyfallidis, E. Towards an accurate brain tractography: PhD thesis / E. Garyfallidis // University of Cambridge, 2013. – P. 75–80.
80. Gatto, R.G. Neurite orientation dispersion and density imaging can detect presymptomatic axonal degeneration in the spinal cord of ALS mice / R.G. Gatto, S.M. Mustafi, M.Y. Amin et al. // Functional neurology. – 2018. – V. 33. – № 3. – P. 155.
81. Gatto, R.G. Unveiling early cortical and subcortical neuronal degeneration in ALS mice by ultra-high field diffusion MRI / R.G. Gatto, M. Amin, A. Finkielstein et al. // Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration. – 2019. – V. 20. – № 7-8. – P. 549–561.
82. Geraldo, A.F. Beyond fractional anisotropy in amyotrophic lateral sclerosis: the value of mean, axial, and radial diffusivity and its correlation with

- electrophysiological conductivity changes / A.F. Geraldo, J. Pereira, P. Nunes et al. // *Neuroradiology*. – 2018. – V. 60. – P. 505–515.
83. Gharaylou, Z. Widespread disruptions of white matter in familial multiple sclerosis: DTI and NODDI study / Z. Gharaylou, M.A. Sahraian, M. Hadjighassem // *Frontiers in Neurology*. – 2021. – V. 12. – P. 678245.
84. Graham, J.M. Diffusion tensor imaging for the assessment of upper motor neuron integrity in ALS / J.M. Graham, N. Papadakis, J. Evans et al. // *Neurology*. – 2004. – V. 63. – № 11. – P. 2111–2119.
85. Grapperon, A.M. Association between structural and functional corticospinal involvement in amyotrophic lateral sclerosis assessed by diffusion tensor MRI and triple stimulation technique / A.M. Grapperon, A. Verschueren, Y. Duclos et al. // *Muscle & Nerve*. – 2014. – V. 49. – № 4. – P. 551–557.
86. Griffanti, L. Classification and characterization of periventricular and deep white matter hyperintensities on MRI: a study in older adults / L. Griffanti, M. Jenkinson, S. Suri et al. // *Neuroimage*. – 2018. – V. 170. – P. 174–181.
87. Grolez, G. The value of magnetic resonance imaging as a biomarker for amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review / G. Grolez, C. Moreau, V. Danel-Brunaud et al. // *BMC neurology*. – 2016. – V. 16. – № 1. – P. 1–17.
88. Grussu, F. Neurite dispersion: a new marker of multiple sclerosis spinal cord pathology? / F. Grussu, T. Schneider, C. Tur et al. // *Annals of clinical and translational neurology*. – 2017. – V. 4. – № 9. – P. 663–679.
89. Hagiwara, A. White matter abnormalities in multiple sclerosis evaluated by quantitative synthetic MRI, diffusion tensor imaging, and neurite orientation dispersion and density imaging / A. Hagiwara, K. Kamagata, K. Shimoji et al. // *American Journal of Neuroradiology*. – 2019. – V. 40. – № 10. – P. 1642–1648.
90. Hansen, B. Kurtosis fractional anisotropy, its contrast and estimation by proxy / B. Hansen, S.N. Jespersen // *Scientific reports*. – 2016. – V. 6. – № 1. – P. 1–13.

91. Harper, L. Using visual rating to diagnose dementia: a critical evaluation of MRI atrophy scales / L. Harper, F. Barkhof, N.C. Fox, J.M. Schott // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2015. – V. 86. – № 11. – P. 1225–1233.
92. Hasan, K.M. Diffusion tensor fractional anisotropy of the normal-appearing seven segments of the corpus callosum in healthy adults and relapsing-remitting multiple sclerosis patients / K.M. Hasan, R.K. Gupta, R.M. Santos et al. // *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. – 2005. – V. 21. – № 6. – P. 735–743.
93. Hecke, W.V. DTI analysis methods: voxel-based analysis / W.V. Hecke, A. Leemans, L. Emsell // *Diffusion tensor imaging* / Edit. W.V. Hecke, L. Emsell, S. Sunaert. – New York: Springer New York: 2016. – P. 183–203.
94. Hong, Y.H. Diffusion tensor MRI as a diagnostic tool of upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis / Y.H. Hong, K.W. Lee, J.J. Sung et al. // *Journal of the neurological sciences*. – 2004. – V. 227. – № 1. – P. 73–78.
95. Hu, A.M. Association between Changes in White Matter Microstructure and Cognitive Impairment in White Matter Lesions / A.M. Hu, Y.L. Ma, Y.X. Li et al. // *Brain Sciences*. – 2022. – V. 12. – № 4. – P. 482.
96. Huang, J. White matter microstructural alterations in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis / J. Huang, Y. Liu, T. Zhao et al. // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2018. – V. 53. – P. 27–33.
97. Huang, L. Early segmental white matter fascicle microstructural damage predicts the corresponding cognitive domain impairment in cerebral small vessel disease patients by automated fiber quantification / L. Huang, X. Chen, W. Sun et al. // *Frontiers in aging neuroscience*. – 2021. – V. 12. – P. 598242.
98. Ihara, M. Emerging evidence for pathogenesis of sporadic cerebral small vessel disease / M. Ihara, Y. Yamamoto // *Stroke*. – 2016. – V. 47. – № 2. – P. 554–560.

99. Inglese, M. Diffusion imaging in multiple sclerosis: research and clinical implications / M. Inglese, M. Bester // *NMR in Biomedicine*. – 2010. – V. 23. – № 7. – P. 865–872.
100. Iwata, N.K. Evaluation of corticospinal tracts in ALS with diffusion tensor MRI and brainstem stimulation / N.K. Iwata, S. Aoki, S. Okabe et al. // *Neurology*. – 2008. – V. 70. – № 7. – P. 528–532.
101. Jacobs, B. Regional dendritic and spine variation in human cerebral cortex: a quantitative Golgi study / B. Jacobs, L. Driscoll, M. Schall // *Cerebral cortex*. – 2001. – V. 11. – № 6. – P. 558–571.
102. Jelescu, I.O. Design and validation of diffusion MRI models of white matter / I.O. Jelescu, M.D. Budde // *Frontiers in physics*. – 2017. – V. 5. – P. 61.
103. Jelescu, I.O. One diffusion acquisition and different white matter models: how does microstructure change in human early development based on WMTI and NODDI? / I.O. Jelescu, J. Veraart, V. Adisetiyo et al. // *Neuroimage*. – 2015. – V. 107. – P. 242–256.
104. Jensen, J.H. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging / J.H. Jensen, J.A. Helpert, A. Ramani et al. // *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. – 2005. – V. 53. – № 6. – P. 1432–1440.
105. Jespersen, S.N. Neurite density from magnetic resonance diffusion measurements at ultrahigh field: comparison with light microscopy and electron microscopy / S.N. Jespersen, C.R. Bjarkam, J.R. Nyengaard et al. // *Neuroimage*. – 2010. – V. 49. – № 1. – P. 205–216.
106. Jiaerken, Y. Dilated perivascular space is related to reduced free-water in surrounding white matter among healthy adults and elderly but not in patients with severe cerebral small vessel disease / Y. Jiaerken, C. Lian, P. Huang et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2021. – V. 41. – № 10. – P. 2561–2570.

107. Jones, D.K. Twenty-five pitfalls in the analysis of diffusion MRI data / D.K. Jones, M. Cercignani // *NMR in Biomedicine*. – 2010. – V. 23. – № 7. – P. 803–820.
108. Kaden, E. Multi-compartment microscopic diffusion imaging / E. Kaden, N.D. Kelm, R.P. Carson et al. // *NeuroImage*. – 2016. – V. 139. – P. 346–359.
109. Kamiya, K. NODDI in clinical research / K. Kamiya, M. Hori, S. Aoki // *Journal of Neuroscience Methods*. – 2020. – V. 346. – P. 108908.
110. Kancheva, I. Investigating secondary white matter degeneration following ischemic stroke by modelling affected fiber tracts / I. Kancheva, F. Buma, G. Kwakkel et al. // *NeuroImage: Clinical*. – 2022. – V. 33. – P. 102945.
111. Karlsborg, M. Corticospinal tract degeneration and possible pathogenesis in ALS evaluated by MR diffusion tensor imaging / M. Karlsborg, S. Rosenbaum, M. Wiegell et al. // *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders*. – 2004. – V. 5. – № 3. – P. 136–140.
112. Kellner, E. Gibbs-ringing artifact removal based on local subvoxel-shifts / E. Kellner, B. Dhital, V.G. Kiselev, M. Reisert // *Magnetic resonance in medicine*. – 2016. – V. 76. – № 5. – P. 1574–1581.
113. Kern, K.C. Corpus callosal diffusivity predicts motor impairment in relapsing–remitting multiple sclerosis: a TBSS and tractography study / K.C. Kern, J. Sarcona, M. Montag et al. // *Neuroimage*. – 2011. – V. 55. – № 3. – P. 1169–1177.
114. Klistorner, A. Decoding diffusivity in multiple sclerosis: analysis of optic radiation lesional and non-lesional white matter / A. Klistorner, N. Vootakuru, C. Wang et al. // *PLoS One*. – 2015. – V. 10. – № 3. – P. e0122114.
115. Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) / J.F. Kurtzke // *Neurology*. – 1983. – V. 33. – № 11. – P. 1444–1452.
116. Lakhani, D.A. Advanced multicompartiment diffusion MRI models and their application in multiple sclerosis / D.A. Lakhani, K.G. Schilling, J. Xu, F.

- Bagnato // *American Journal of Neuroradiology*. – 2020. – V. 41. – № 5. – P. 751–757.
117. Latour, L.L. Time-dependent diffusion of water in a biological model system / L.L. Latour, K. Svoboda, P.P. Mitra, C.H. Sotak // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1994. – V. 91. – № 4. – P. 1229–1233.
118. Le Bihan, D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging / D. Le Bihan // *Magn. Reson. Q.* – 1991. – V. 7. – P. 1–30.
119. Leclercq, D. Comparison of diffusion tensor imaging tractography of language tracts and intraoperative subcortical stimulations / D. Leclercq, H. Duffau, C. Delmaire et al. // *Journal of neurosurgery*. – 2010. – V. 112. – № 3. – P. 503–511.
120. Li, H. Brainstem involvement in amyotrophic lateral sclerosis: a combined structural and diffusion tensor MRI analysis / H. Li, Q. Zhang, Q. Duan et al. // *Frontiers in Neuroscience*. – 2021. – V. 15. – P. 675444.
121. Li, Y. The microstructural status of the corpus callosum is associated with the degree of motor function and neurological deficit in stroke patients / Y. Li, P. Wu, F. Liang, W. Huang // *PLoS One*. – 2015. – V. 10. – № 4. – P. e0122615.
122. Liu, X. Alterations of white matter integrity in subcortical ischemic vascular disease with and without cognitive impairment: a TBSS study / X. Liu, R. Cheng, L. Chen et al. // *Journal of Molecular Neuroscience*. – 2019. – V. 67. – P. 595–603.
123. Liu, Y. Whole brain white matter changes revealed by multiple diffusion metrics in multiple sclerosis: a TBSS study / Y. Liu, Y. Duan, Y. He et al. // *European journal of radiology*. – 2012. – V. 81. – № 10. – P. 2826–2832.
124. Lo Buono, V. Diffusion tensor imaging of white matter degeneration in early stage of Alzheimer's disease: a review / V. Lo Buono, R. Palmeri, F. Corallo et al. // *International Journal of Neuroscience*. – 2020. – V. 130. – № 3. – P. 243–250.
125. Lu, H. Three-dimensional characterization of non-gaussian water diffusion in humans using diffusion kurtosis imaging / H. Lu, J.H. Jensen, A. Ramani,

- J.A. Helpert // *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In vivo.* – 2006. – V. 19. – № 2. – P. 236–247.
126. Lucchinetti, C.F. The pathology of multiple sclerosis / C.F. Lucchinetti, J. Parisi, W. Bruck // *Neurologic clinics.* – 2005. – V. 23. – № 1. – P. 77–105.
127. Mancini, M. An interactive meta-analysis of MRI biomarkers of myelin / M. Mancini, A. Karakuzu, J. Cohen-Adad et al. // *Elife.* – 2020. – V. 9. – P. e61523.
128. Mang, C.S. Diffusion imaging and transcranial magnetic stimulation assessment of transcallosal pathways in chronic stroke / C.S. Mang, M.R. Borich, S.M. Brodie et al. // *Clinical Neurophysiology.* – 2015. – V. 126. – № 10. – P. 1959–1971.
129. Martínez-Heras, E. Characterization of multiple sclerosis lesions with distinct clinical correlates through quantitative diffusion MRI / E. Martínez-Heras, E. Solana, F. Prados et al. // *NeuroImage: Clinical.* – 2020. – V. 28. – P. 102411.
130. Mascalchi, M. DTI-derived indexes of brain WM correlate with cognitive performance in vascular MCI and small-vessel disease. A TBSS study / M. Mascalchi, E. Salvadori, N. Toschi et al. // *Brain Imaging and Behavior.* – 2019. – V. 13. – № 3. – P. 594–602.
131. Mastropietro, A. Microstructural characterization of corticospinal tract in subacute and chronic stroke patients with distal lesions by means of advanced diffusion MRI / A. Mastropietro, G. Rizzo, L. Fontana et al. // *Neuroradiology.* – 2019. – V. 61. – P. 1033–1045.
132. Mataró, M. Cognitive changes after cerebrospinal fluid shunting in young adults with spina bifida and assumed arrested hydrocephalus / M. Mataró, M.A. Poca, J. Sahuquillo et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* – 2000. – V. 68. – № 5. – P. 615–621.
133. Maximov, I.I. 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 / I.I. Maximov, D. Alnæs,

- L.T. Westyle // *Human Brain Mapping*. – 2019. – V. 40. – № 14. – P. 4146-4162.
134. Mazón, M. Imaging biomarkers for the diagnosis and prognosis of neurodegenerative diseases. The example of amyotrophic lateral sclerosis / M. Mazon, J.F.V. Costa, A. Ten-Esteve, L. Marti-Bonmati // *Frontiers in neuroscience*. – 2018. – V. 12. – P. 784.
135. McKinnon, E.T. Measuring intra-axonal T2 in white matter with direction-averaged diffusion MRI / E.T. McKinnon, J.H. Hensen // *Magnetic resonance in medicine*. – 2019. – V. 81. – № 5. – P. 2985–2994.
136. Metwalli, N.S. Utility of axial and radial diffusivity from diffusion tensor MRI as markers of neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis / N.S. Metwalli, M. Benatar, G. Nair et al. // *Brain research*. – 2010. – V. 1348. – P. 156–164.
137. Missori, P. Progressive cognitive impairment evolving to dementia parallels parieto-occipital and temporal enlargement in idiopathic chronic hydrocephalus: a retrospective cohort study / P. Missori, A. Curra // *Frontiers in neurology*. – 2015. – V. 6. – P. 15.
138. Moseley, M.E. Magnetic resonance imaging of diffusion and perfusion / M.E. Moseley, M.F. Wendland, J. Kucharczyk // *Top. Magn. Reson. Imag.* – 1991. – V. 3 – P. 50–67.
139. Müller, H.P. A large-scale multicentre cerebral diffusion tensor imaging study in amyotrophic lateral sclerosis / H.P. Muller, M.R. Turner, J. Grosskreutz et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2016. – V. 87. – № 6. – P. 570–579.
140. Mustafi, S.M. Detecting white matter alterations in multiple sclerosis using advanced diffusion magnetic resonance imaging / S.M. Mustafi, J. Harezlak, C. Kodiweera et al. // *Neural regeneration research*. – 2019. – V. 14. – № 1. – P. 114.

141. Nair, G. Diffusion tensor imaging reveals regional differences in the cervical spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis / G. Nair, J.D. Carew, S. Usher et al. // *Neuroimage*. – 2010. – V. 53. – № 2. – P. 576–583.
142. Nasreddine, Z.S. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z.S. Nasreddine, N.A. Philips, V. Bedirian et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2005. – V. 53. – № 4. – P. 695–699.
143. Nazarova, M. Multimodal assessment of the motor system in patients with chronic ischemic stroke / M. Nazarova, S. Kulikova, M. Piradov et al. // *Stroke*. – 2021. – V. 52. – № 1. – P. 241–249.
144. Nilsson, M. The role of tissue microstructure and water exchange in biophysical modelling of diffusion in white matter / M. Nilsson, D. van Westen, F. Stahlberg et al. // *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. – 2013. – V. 26. – № 4. – P. 345–370.
145. Ozturk, A. MRI of the corpus callosum in multiple sclerosis: association with disability / A. Ozturk, S.A. Smith, E.M. Gordon-Lipkin et al. // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2010. – V. 16. – № 2. – P. 166–177.
146. Pajevic, S. A continuous tensor field approximation of discrete DT-MRI data from extracting microstructural and architectural features of tissue / S. Pajevic, A. Aldroubi, P.J. Basser // *J Magn Reson*. – 2002. – V. 154. – № 1. – P. 85–100.
147. Pajevic, S. Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain / S. Pajevic, C. Pierpaoli // *Magn Reson Med*. – 1999. – V. 42. – № 3 – P. 526–540.
148. Pantoni, L. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability—the LADIS study: rationale, design and methodology / L. Pantoni, A.M. Basile, G. Pracucci et al. // *Neuroepidemiology*. – 2005. – V. 24. – № 1-2. – P. 51–62.

149. Papma, J.M. Cerebral small vessel disease affects white matter microstructure in mild cognitive impairment / J.M. Papma, M. de Groot, I. de Koning // *Human brain mapping*. – 2014. – V. 35. – № 6. – P. 2836–2851.
150. Parker, G.J.M. Probabilistic anatomical connectivity derived from the microscopic persistent angular structure of cerebral tissue / G.J.M. Parker, D.C. Alexander // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. – 2005. – V. 360. – № 1457. – P. 893–902.
151. Pasi, M. White matter microstructural damage on diffusion tensor imaging in cerebral small vessel disease: clinical consequences / M. Pasi, I.W.M. van Uden, A.M. Tuladhar // *Stroke*. – 2016. – V. 47. – № 6. – P. 1679–1684.
152. Pasquier, F. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts / F. Pasquier, D. Leys, J.G. Weerts et al. // *European neurology*. – 1996. – V. 36. – № 5. – P. 268–272.
153. Pinter, D. Early progressive changes in white matter integrity are associated with stroke recovery / D. Pinter, T. Gattringer, S. Fandler-Hofler et al. // *Translational Stroke Research*. – 2020. – V. 11. – P. 1264–1272.
154. Popescu, B.F.G. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? / B.F.G. Popescu, I. Pirko, C.F. Lucchinetti // *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. – 2013. – V. 19. – № 4. Multiple Sclerosis. – P. 901.
155. Qin, W. Wallerian degeneration in central nervous system: dynamic associations between diffusion indices and their underlying pathology / W. Qin, M. Zhang, Y. Piao et al. // *PLoS One*. – 2012. – V. 7. – № 7. – P. e41441.
156. Radetz, A. Linking Microstructural Integrity and Motor Cortex Excitability in Multiple Sclerosis / A. Radetz, K. Mladenova, D. Ciolac et al. // *Frontiers in immunology*. – 2021. – V. 12. – P. 4232.
157. Rajagopalan, V. Brain white matter diffusion tensor metrics from clinical 1.5 T MRI distinguish between ALS phenotypes / V. Rajagopalan, G.H. Yue, E.P. Pioro // *Journal of neurology*. – 2013. – V. 260. – P. 2532–2540.

158. Reich, D.S. Corticospinal tract abnormalities are associated with weakness in multiple sclerosis / D.S. Reich, K.M. Zackowski, E.M. Gordon-Lipkin et al. // *American journal of neuroradiology*. – 2008. – V. 29. – № 2. – P. 333–339.
159. Rimkus, C.M. Corpus callosum microstructural changes correlate with cognitive dysfunction in early stages of relapsing-remitting multiple sclerosis: axial and radial diffusivities approach / C.M. Rimkus, T.F. Junqueira, K.P. Lyra et al. // *Multiple sclerosis international*. – 2011. – V. 2011. – P. 304875.
160. Sarica, A. Assessment of the corticospinal tract profile in pure lower motor neuron disease: a diffusion tensor imaging study / A. Sarica, P. Valentino, R. Nistico et al. // *Neurodegenerative Diseases*. – 2019. – V. 19. – № 3-4. – P. 128–138.
161. Sbardella, E. DTI measurements in multiple sclerosis: evaluation of brain damage and clinical implications / E. Sbardella, F. Tona, N. Petsas, P. Pantano // *Multiple sclerosis international*. – 2013. – V. 2013. – P. 671730.
162. Schneider, T. Sensitivity of multi-shell NODDI to multiple sclerosis white matter changes: a pilot study / T. Schneider, W. Brownlee, H. Zhang et al. // *Functional neurology*. – 2017. – V. 32. – № 2. – P. 97.
163. Schuster, C. The segmental diffusivity profile of amyotrophic lateral sclerosis associated white matter degeneration / C. Schuster, M. Elamin, O. Hardiman, P. Bede // *European Journal of Neurology*. – 2016. – V. 23. – № 8. – P. 1361–1371.
164. Shi, Y. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease / Y. Shi, J.M. Wardlaw // *Stroke and vascular neurology*. – 2016. – V. 1. – № 3.
165. Song, S.K. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia / S.K. Song, S.W. Sun, W.K. Ju et al. // *Neuroimage*. – 2003. – V. 20. – № 3. – P. 1714–1722.

166. Spanò, B. Disruption of neurite morphology parallels MS progression / B. Spano, G. Giulietti, V. Pisani et al. // *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*. – 2018. – V. 5. – № 6. – P. e502.
167. St-Jean, S. Reducing variability in along-tract analysis with diffusion profile realignment / S. St-Jean, M. Chamberland, M.A. Viergever, A. Leemans // *NeuroImage*. – 2019. – V. 199. – P. 663–679.
168. Stamile, C. A sensitive and automatic white matter fiber tracts model for longitudinal analysis of diffusion tensor images in multiple sclerosis / C. Stamile, G. Kocevar, F. Cotton et al. // *PLoS One*. – 2016. – V. 11. – № 5. – P. e0156405.
169. Standring, S. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice* / Edit. S. Standring. – 41th Edition. – Elsevier Limited: 2016. – P. 391-396.
170. Stanisz, G.J. An analytical model of restricted diffusion in bovine optic nerve / G.J. Stanisz, A. Szafer, G.A. Wright, R.M. Henkelmann // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 1997. – V. 37. – № 1. – P. 103–111.
171. Stejskal, E.O. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient / E.O. Stejskal, J.E. Tanner // *J. Chem. Phys.* 1965. – V. 42. – P. 288–292.
172. Storelli, L. Advanced diffusion-weighted imaging models better characterize white matter neurodegeneration and clinical outcomes in multiple sclerosis / L. Storelli, E. Pagani, A. Meani et al. // *Journal of Neurology*. – 2022. – V. 269. – № 9. – P. 4729–4741.
173. Sui, C. Characterization of white matter microstructural abnormalities associated with cognitive dysfunction in cerebral small vessel disease with cerebral microbleeds / C. Sui, H. Wen, S. Wang et al. // *Journal of Affective Disorders*. – 2023. – V. 324. – P. 259–269.
174. Swash, M. Occasional essay: upper motor neuron syndrome in amyotrophic lateral sclerosis / M. Swash, D. Burke, M.R. Turner et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2020. – V. 91. – № 3. – P. 227–234.

175. Szafer, A. Theoretical model for water diffusion in tissues / A. Szafer, J. Zhong, J.C. Gore // *Magnetic resonance in medicine*. – 1995. – V. 33. – № 5. – P. 697–712.
176. Toosy, A.T. Diffusion tensor imaging detects corticospinal tract involvement at multiple levels in amyotrophic lateral sclerosis / A.T. Toosy, D.J. Werring, R.W. Orwell et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2003. – V. 74. – № 9. – P. 1250–1257.
177. van Walderveen, M.A. Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis / M.A. van Walderveen, W. Kamphorst, P. Scheltens et al. // *Neurology*. – 1998. – V. 50. – № 5. – P. 1282–1288.
178. Veraart, J. Comprehensive framework for accurate diffusion MRI parameter estimation / J. Veraart, J. Rajan, R.R. Peeters et al. // *Magnetic resonance in medicine*. – 2013. – V. 70. – № 4. – P. 972–984.
179. Veraart, J. Diffusion MRI noise mapping using random matrix theory / J. Veraart, E. Fieremans, D.S. Novikov // *Magnetic resonance in medicine*. – 2016. – V. 76. – № 5. – P. 1582–1593.
180. Veraart, J. More accurate estimation of diffusion tensor parameters using diffusion kurtosis imaging / J. Veraart, D.H. Poot, W. van Hecke et al. // *Magnetic resonance in medicine*. – 2011. – V. 65. – № 1. – P. 138–145.
181. Wang Y. Alterations of White Matter Integrity in Cerebral Small Vessel Disease and Their Correlation with Cognitive Performance: A Trace-Based Spatial Statistics Study / Y. Wang, T. Wang, Z. Yu et al. // Preprint. – 2021.
182. Wang, J.J. Parkinson disease: diagnostic utility of diffusion kurtosis imaging / J.J. Wang, W.Y. Ling, C.S. Lu // *Radiology*. – 2011. – V. 261. – № 1. – P. 210–217.
183. Wang, M.L. Subcortical nuclei in Alzheimer's disease: a volumetric and diffusion kurtosis imaging study / M.L. Wang, X.E. Wei, J.L. Fu et al. // *Acta Radiologica*. – 2018. – V. 59. – № 11. – P. 1365–1371.

184. Wardlaw, J.M. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration / J.M. Wardlaw, E.E. Smith, G.J. Biessels // *The Lancet Neurology*. – 2013. – V. 12. – № 8. – P. 822–838.
185. Wassermann, D. The white matter query language: a novel approach for describing human white matter anatomy / D. Wassermann, N. Makris, Y. Rathi et al. // *Brain Structure and Function*. – 2016. – V. 221. – № 9. – P. 4705–4721.
186. Wattjes, M.P. 2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis / M.P. Wattjes, O. Ciccarelli, D.S. Reich et al. // *The Lancet Neurology*. – 2021. – V. 20. – № 8. – P. 653–670.
187. Williams, B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. // *European heart journal*. – 2018. – V. 39. – № 33. – P. 3021–3104.
188. Winklewski, P.J. Understanding the physiopathology behind axial and radial diffusivity changes—what do we know? / P.J. Winklewski, A. Sabisz, P. Naumczyk et al. // *Frontiers in neurology*. – 2018. – V. 9. – P. 92.
189. Wong, J.C. Spatial profiling of the corticospinal tract in amyotrophic lateral sclerosis using diffusion tensor imaging / J.C. Wong, L. Concha, C. Beaulieu et al. // *Journal of Neuroimaging*. – 2007. – V. 17. – № 3. – P. 234–240.
190. Yaghi, S. The association between diffusion MRI-defined infarct volume and NIHSS score in patients with minor acute stroke / S. Yaghi, C. Herber, A.K. Boewe et al. // *Journal of Neuroimaging*. – 2017. – V. 27. – № 4. – P. 388–391.
191. Yasuno, F. Dendrite complexity of the posterior cingulate cortex as a substrate for recovery from post-stroke depression: a pilot study / F. Yasuno, D. Ando, A. Yamamoto et al. // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. – 2019. – V. 287. – P. 49–55.

192. Yeatman, J.D. Tract profiles of white matter properties: automating fiber-tract quantification / J.D. Yeatman, R.F. Dougherty, N.J. Myall et al. // *PLoS one*. – 2012. – V. 7. – № 11. – P. e49790.
193. Yeh, F.C. Population-averaged atlas of the macroscale human structural connectome and its network topology / F.C. Yeh, S. Panesar, D. Fernandes et al. // *Neuroimage*. – 2018. – V. 178. – P. 57–68.
194. Yoon, K. Transcallosal and Corticospinal White Matter Disease and Its Association With Motor Impairment in Multiple Sclerosis / K. Yoon, D.B. Archer, M.A. Clarke // *Frontiers in Neurology*. – 2022. – V. 13. – P. e811315.
195. Yu, C. A longitudinal diffusion tensor imaging study on Wallerian degeneration of corticospinal tract after motor pathway stroke / C. Yu, C. Zhu, Y. Zhang et al. // *Neuroimage*. – 2009. – V. 47. – № 2. – P. 451–458.
196. Yu, X. Increased extracellular fluid is associated with white matter fiber degeneration in CADASIL: in vivo evidence from diffusion magnetic resonance imaging / X. Yu, X. Yin, H. Hong et al. // *Fluids and Barriers of the CNS*. – 2021. – V. 18. – № 1. – P. 1–13.
197. Zhang, H. NODDI: practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain / H. Zhang, T. Schneider, C.A. Wheeler-Kingshott, D.C. Alexander // *Neuroimage*. – 2012. – V. 61. – № 4. – P. 1000–1016.
198. Zhao, P. Gait Disorders and Magnetic Resonance Imaging Characteristics in Older Adults with Cerebral Small Vessel Disease / P. Zhao, Y. Gu, W. Feng et al. // *Journal of Integrative Neuroscience*. – 2022. – V. 21. – № 5. – P. 129.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ АВТОРА, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

199. Добрынина, Л.А. Выживаемость, изменения когнитивных функций и состояния головного мозга у пациентов с церебральной микроангиопатией (болезнью мелких сосудов): 5-летнее наблюдение /

- Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, А.С. Филатов и др. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2022. – Т. 16. – № 4. – С. 18–28.
200. Добрынина, Л.А. Кластеризация диагностических МРТ-признаков церебральной микроангиопатии и ее связь с маркерами воспаления и ангиогенеза / Л.А. Добрынина, Е.В. Гнедовская, А.С. Филатов и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. – 2020. – Т. 120. – № 12-2. – С. 22–31.
201. Добрынина, Л.А. Предикторы и интегративный показатель тяжести когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии / Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, А.С. Филатов и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2022. – Т. 122. – № 4. – С. 52–60.
202. Филатов, А.С. Нормальная анатомия проводящих путей головного мозга: что нужно знать нейрорентгенологу (обзор литературы) / А.С. Филатов, Е.И. Кремнева, М.С. Матросова и др. // *Радиология – практика*. – 2021. – № 4. – С. 95–115.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment) [Nasreddine Z.S. et al., 2005].

Монреальская шкала оценки когнитивных функций		ИМЯ:	Образование:	Дата рождения:			
		Пол:	ДАТА:				
<p>Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки</p> <p>Скопируйте куб</p> <p>Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)</p>					БАЛЛЫ		
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/3	
ПАМЯТЬ	Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.	<input type="checkbox"/> ЛИЦО	<input type="checkbox"/> БАРХАТ	<input type="checkbox"/> ЦЕРКОВЬ	<input type="checkbox"/> ФИАЛКА	<input type="checkbox"/> КРАСНЫЙ	нет баллов
ВНИМАНИЕ	Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке. [] 2 1 8 5 4 Испытуемый должен повторить их в обратном порядке. [] 7 4 2						___/2
Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок.		[] ФБАВМНАА ЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ					___/1
Серийное вычитание по 7 из 100.		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3
4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.							
РЕЧЬ	Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. [] Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. []						___/2
Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л		[] _____ (N ≥ 11 слов)					___/1
АБСТРАКЦИЯ	Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты	[] поезд - велосипед		[] часы - линейка			___/2
ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ	Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ	<input type="checkbox"/> ЛИЦО	<input type="checkbox"/> БАРХАТ	<input type="checkbox"/> ЦЕРКОВЬ	<input type="checkbox"/> ФИАЛКА	<input type="checkbox"/> КРАСНЫЙ	___/5
ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ		Подсказка категории: _____ Множественный выбор: _____					Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ
ОРИЕНТАЦИЯ	<input type="checkbox"/> Дата <input type="checkbox"/> Месяц <input type="checkbox"/> Год <input type="checkbox"/> День недели <input type="checkbox"/> Место <input type="checkbox"/> Город					___/6	
© Z.Nasreddine MD Version 7.1		www.mocatest.org		Норма 26 / 30		КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ___/30	
Проведено: _____				перевод: Посохина О. В. Смирнова А. Ю.		Добавить 1 балл, если образование ≤ 12	

Приложение 2

Пересмотренная шкала функционального состояния ALSFRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised) [Cedarbaum J.M. et al., 1999].

Пациент (ФИО)	
Дата заполнения	

1. РЕЧЬ

4	Нормальная
3	Отчётливо замедлена
2	Внятна при повторении
1	Речь сочетается с невербальным общением
0	Утрата приемлемой функции

2. СЛЮНОТЕЧЕНИЕ

4	Нормальное
3	Небольшой, но ощутимый избыток слюны во рту, ночное слюнотечение
2	Умеренный избыток слюны, минимальное слюнотечение
1	Выраженный избыток слюны, умеренное слюнотечение
0	Выраженное слюнотечение, требует постоянное пользоваться платком

3. ГЛОТАНИЕ

4	Нормальное
3	Ранние нарушения – редкое поперхивание
2	Потребность в изменении консистенции пищи
1	Нуждается в периодическом зондовом питании, гастростомии
0	Питание только через гастростому

4. ПОЧЕРК

4	Нормальный
3	Медленный или сбивчивый, но все слова читаемы
2	Не все слова читаемы
1	Может удерживать ручку, но не может писать
0	Не может держать ручку

Гастростома	Да	Нет
-------------	----	-----

5. СПОСОБНОСТЬ РЕЗАТЬ ПИЦЦУ И ПОЛЬЗОВАТЬСЯ ПОСУДОЙ

4	Нормальная
3	Выполняет медленно и неловко, но самостоятельно
2	Может разрезать большинство видов пиццы медленно и неловко, иногда требуется помощь
1	Пиццу режет постороннее лицо, больной медленно есть сам
0	Больного кормит постороннее лицо

6. ОДЕВАНИЕ И ГИГИЕНА

4	Норма
3	Выполняет самостоятельно, но с усилием или недостаточно качественно
2	Периодически пользуется посторонней помощью или изменяет вид одежды
1	Нуждается в посторонней помощи
0	Полная зависимость

7. ПОВОРОТЫ В ПОСТЕЛИ

4	Норма
3	Выполняет медленно и неловко, но самостоятельно
2	Может поворачиваться самостоятельно, но с большим усилием
1	Начинает действие, но не может завершить
0	Полностью зависим

8. ХОДЬБА

4	Норма
3	Замедленная
2	Ходит с поддержкой
1	Движения в ногах есть, но ходьба невозможна
0	Отсутствуют целенаправленные движения ног

9. ПОДЪЕМ ПО ЛЕСТНИЦЕ

4	Норма
3	Замедленное
2	Легкие шаткость или утомление
1	Нуждается в посторонней помощи
0	Не может подниматься

10. ДЫХАНИЕ

4	Нормальное
3	Одышка при ходьбе
2	Одышка при еде, одевании, гигиенических процедурах
1	Одышка в покое, в положении лежа или сидя
0	Постоянная одышка, требующая механической вентиляции

11. ОРТОПНОЭ

4	Нет
3	Есть из-за одышки во время сна, но регулярно не подкладывает две подушки
2	Подкладывает более двух подушек во время сна
1	Может спать только сидя

0	Не может спать
---	----------------

12. ДЫХАТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

4	Нет
3	Время от времени пользуется ВІРАР
2	Постоянно пользуется ВІРАР во время сна
1	Постоянно пользуется ВІРАР во время сна и днем
0	Инвазивная искусственная вентиляция (интубация или трахеостома)

Сумма _____

Интерпретация:

Вероятность 9-месячной выживаемости с последующей оценкой необходимости осуществления дыхательной или нутритивной поддержки, планирования окончания жизни:

Баллы	Вероятность 9-месячной выживаемости
≤ менее 15 баллов	≤25%
16-20 баллов	~25-40%
21-25	~40-60%
26-30	~60-70%
31-35	~70-80%
36-40	~80-90%
≥41	>90%

Приложение 3

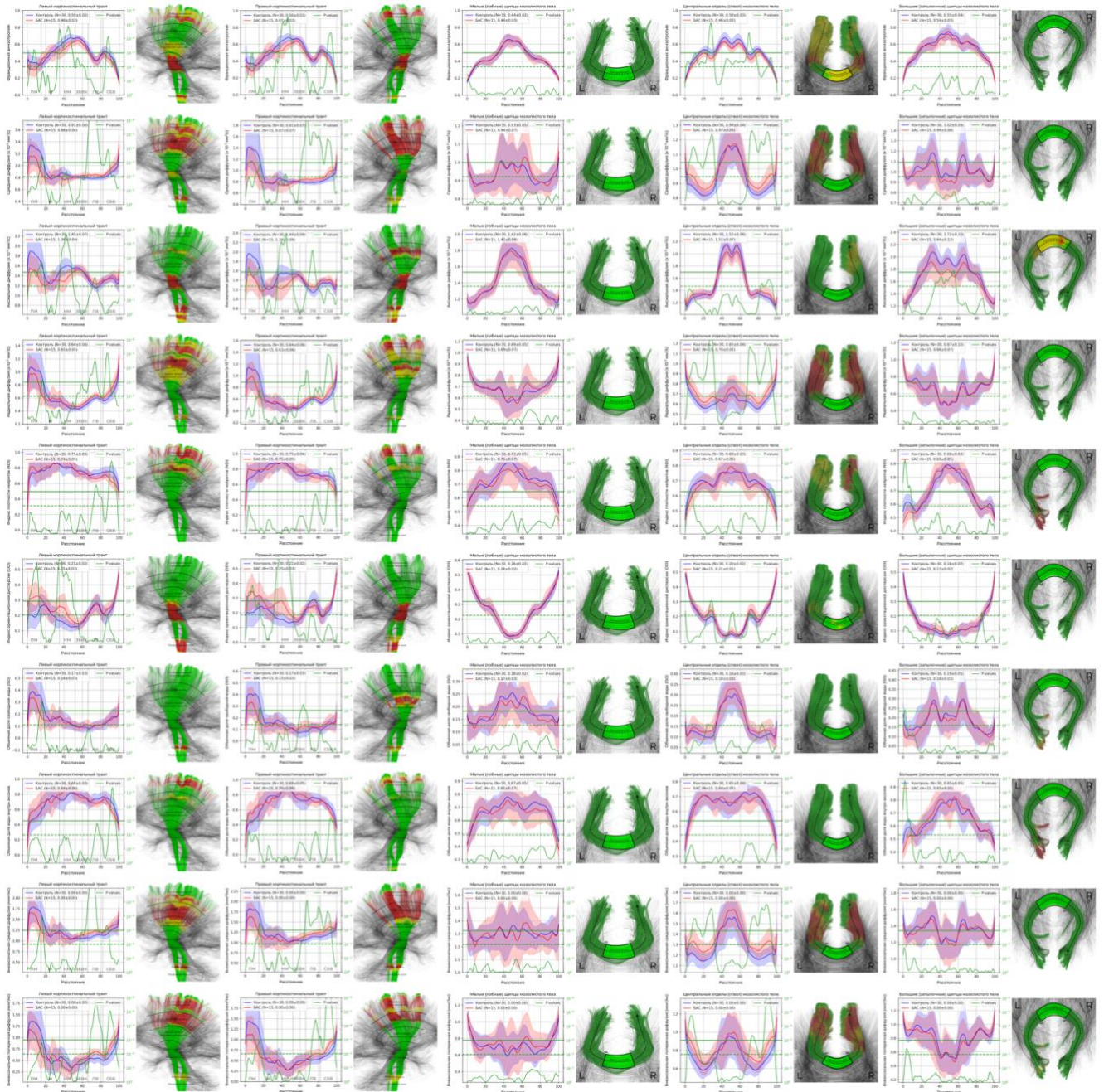
Расширенная шкала оценки инвалидизации (Expanded Disability Status Scale – EDSS) [Kurtzke J.F., 1983].

EDSS	Связь с шкалами ФС
по всем шкалам ФС=0	
1.0 - только микросимптомы (пирамидные знаки или снижение вибрационной чувствительности)	одна из шкал ФС=1
1.5 - только микросимптомы	более чем одна шкала по ФС=1
2.0 - небольшая слабость, слабо выраженные нарушения походки, сенсорные или глазодвигательные нарушения, амбулаторный пациент	одна шкала ФС=2, по другим 0 или 1
2.5 - небольшая слабость, слабо выраженные нарушения походки, сенсорные или глазодвигательные нарушения, амбулаторный пациент	две шкалы ФС=2, по другим 0 или 1
3.0 - умеренно выраженная слабость или монопарез, атаксия, либо их комбинация, пациент амбулаторный	одна шкала ФС=3 или по 3-4 шкалам ФС=2
3.5 - умеренно выраженная слабость или монопарез, атаксия, либо их комбинация, пациент остается амбулаторным	одна ФС=3 и одна-две ФС=2, или две шкалы ФС=3, или пять ФС=2
4.0 - относительно выраженная слабость, до 12 часов в день может находиться в вертикальном положении, остается амбулаторным, пациент себя обслуживает, может пройти без помощи и отдыха 500 м	одна ФС=4 остальные 0 или 1, или менее тяжелые комбинации
4.5 - требуется минимальная помощь, может работать полный день, пройти без помощи и отдыха 300м	одна ФС=4, в остальных – более тяжелые комбинации, чем в EDSS=4.0

5.0 - может пройти без помощи и отдыха 200 м, работать полный день трудно	одна ФС=5 остальные 0 или 1, или другие комбинации тяжелее чем в EDSS=4.5
5.5 - может пройти без помощи и отдыха 100 м, не может работать полный день	далее учитывается только вид поддержки и дистанция ходьбы
6.0 - непостоянная или односторонняя поддержка при ходьбе для ходьбы на расстояние 100 м	
6.5 - постоянная поддержка с 2-х сторон для ходьбы на 20 м без отдыха	
7.0 - не может пройти 5 м с помощью, только в кресле-коляске, но сам передвигается в ней весь день	
7.5 - не может ходить, нужна помощь при передвижении в кресле-коляске, не может быть в ней весь день	
8.0 - ограничен кроватью или креслом, себя обслуживает с помощью рук	
8.5 - ограничен кроватью или креслом, самообслуживание возможно частично за счет относительно сохранной функции рук	
9.0 – пациент прикован к постели, требует постороннего ухода, может глотать и говорить	
9.5 – полностью беспомощен, нарушены речь и глотание	
10.0 – смерть от РС	

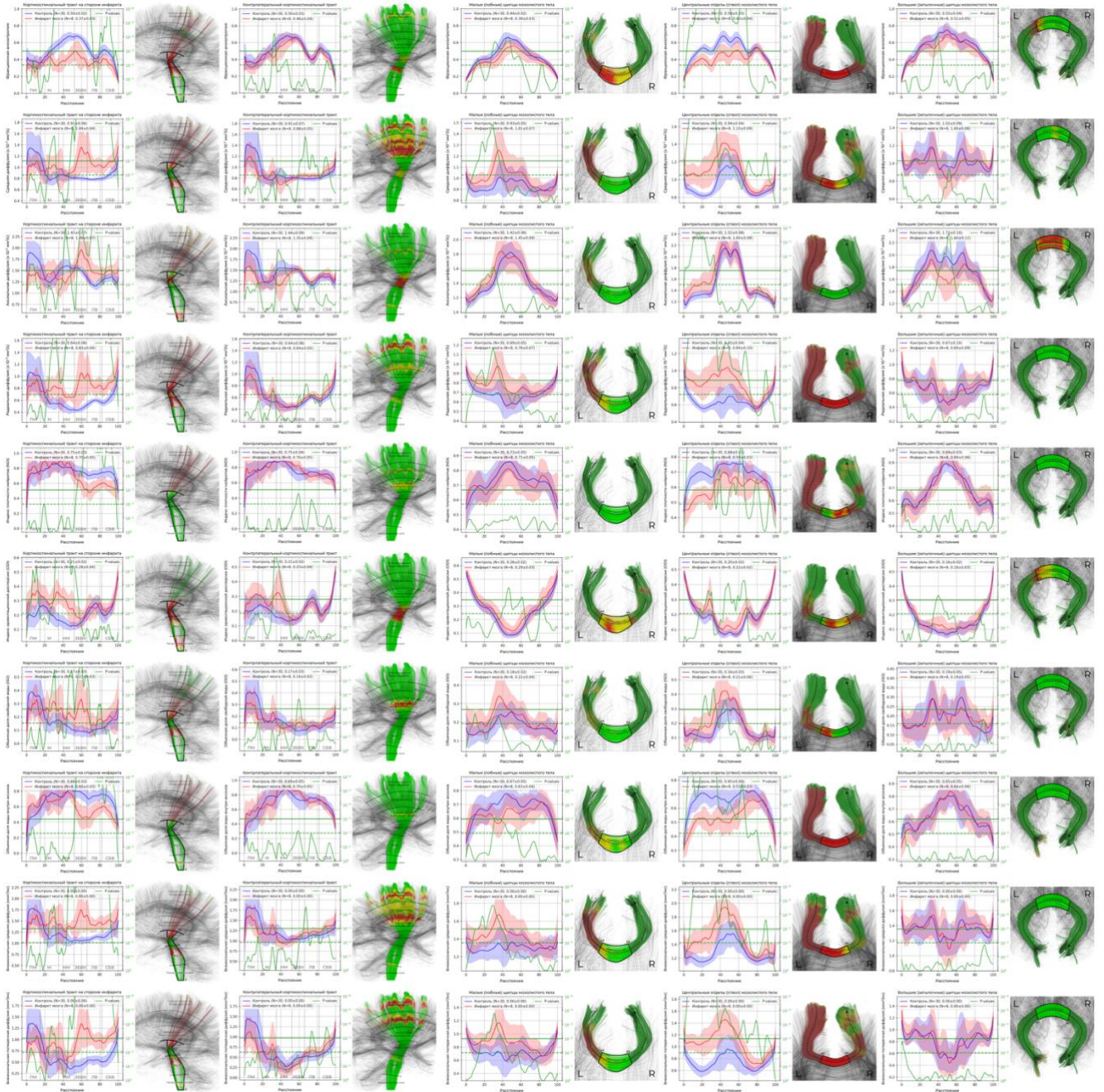
Приложение 4

Профили диффузионных метрик КСТ и мозолистого тела у обследуемых с БАС и лиц из группы контроля. Значимость различий определялась с помощью графика p-value (зеленая линия на профилях). Цветовые обозначения на трактах: зеленый – $p > 0,05$, желтый – $p < 0,05$, красный – $p < 0,001$.



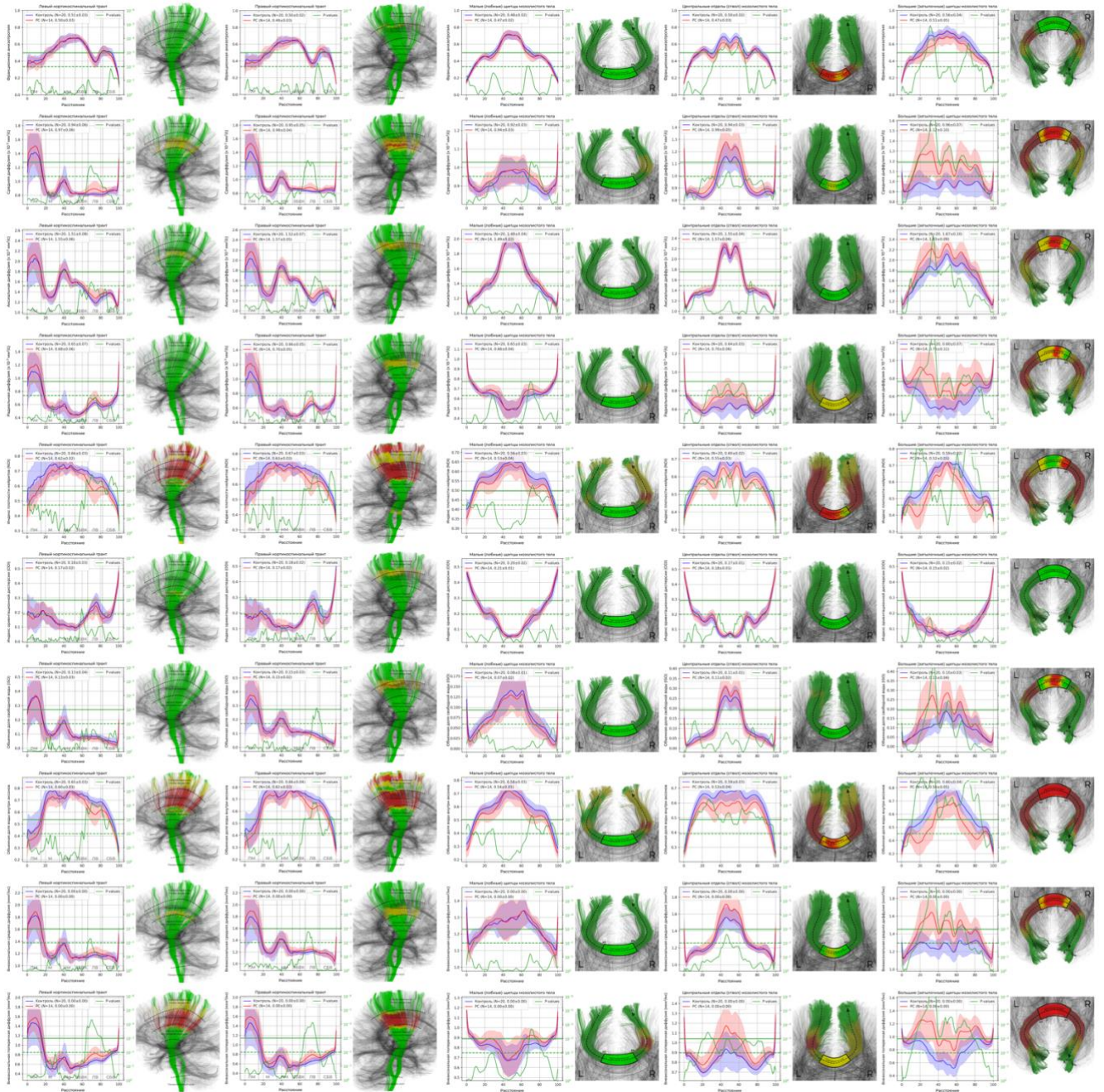
Приложение 5

Профили диффузионных метрик КСТ и мозолистого тела у обследуемых с хроническим инфарктом мозга и лиц из группы контроля. Значимость различий определялась с помощью графика p-value (зеленая линия на профилях). Цветовые обозначения на трактах: зеленый – $p > 0,05$, желтый – $p < 0,05$, красный – $p < 0,001$.



Приложение 6

Профили диффузионных метрик КСТ и мозолистого тела у обследуемых с РС и лиц из группы контроля. Значимость различий определялась с помощью графика p-value (зеленая линия на профилях). Цветовые обозначения на трактах: зеленый – $p > 0,05$, желтый – $p < 0,05$, красный – $p < 0,001$.



Приложение 7

Профили диффузионных метрик КСТ и мозолистого тела у обследуемых с ЦМА и лиц из группы контроля. Значимость различий определялась с помощью графика p-value (зеленая линия на профилях). Цветовые обозначения на трактах: зеленый – $p > 0,05$, желтый – $p < 0,05$, красный – $p < 0,001$.

