

<https://doi.org/10.17116/neiro2019830315>

Изменения параметров диффузионно-куртозисной МРТ у пациентов с диффузным аксональным повреждением

Д.м.н., проф. РАН Н.Е. ЗАХАРОВА*, акад. РАН, д.м.н., проф. А.А. ПОТАПОВ, акад. РАН, д.м.н., проф. И.Н. ПРОНИН, к.м.н. Г.В. ДАНИЛОВ, к.м.н. Е.В. АЛЕКСАНДРОВА, Л.М. ФАДЕЕВА, Э.Л. ПОГОСБЕКЯН, А.И. БАТАЛОВ, к.м.н. С.А. ГОРЯЙНОВ

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

Диффузное аксональное повреждение (ДАП) — одно из самых тяжелых видов черепно-мозговой травмы (ЧМТ). До настоящего времени является актуальным получение новых биомаркеров, которые бы *in vivo* продемонстрировали распространенность травматического повреждения мозга.

Цель исследования — исследование биомаркеров повреждения белого и серого вещества мозга, полученных с помощью диффузионно-куртозисной МРТ (ДК МРТ) у пациентов тяжелым ДАП.

Материал и методы. ДК МРТ проведена 12 пациентам с тяжелым ДАП (11 в коме, 1 в сопоре) и 8 здоровым добровольцам (контрольная группа). Первые МРТ-исследования пациентам выполнены на 5—19-е сутки после травмы, 7 из 12 пациентов провели МРТ-исследование в динамике. Были выявлены следующие параметры: для белого и серого вещества — средний (МК), аксиальный (АК) и радиальный куртозис, куртозисная анизотропия (КА); для белого вещества — фракционная анизотропия, фракция аксональной воды (AWF), аксиальная и радиальная экстрааксональная диффузия и извитость экстрааксонального пространства (TORT). Зоны интереса были выделены билатерально в проекции семиовальных центров, колена и валике мозолистого тела, переднем и заднем бедре внутренней капсулы, скорлупе, таламусе, на уровне среднего мозга, моста.

Результаты. В работе получено достоверное снижение ($p < 0,05$) КА в большинстве структур белого вещества мозга, достоверное повышение АК ($p < 0,05$) в зонах интереса не только в белом, но и в сером веществе. Достоверное снижение МК в динамике получено при сравнении данных первой и второй ДК МРТ. В исследовании выявлено снижение AWF ($p < 0,05$) в отдельных структурах белого вещества, а также показателя TORT ($p < 0,05$) в большинстве зон интереса в белом веществе, наиболее выраженное в области колена и валика мозолистого тела.

Исследование показало, что ДК МРТ дает новые данные о микроструктурных повреждениях при ДАП, что углубляет наше понимание патофизиологии травмы мозга, а полученные параметры могут стать биомаркерами повреждения мозга, а также возможными предикторами исходов.

Ключевые слова: диффузионно-куртозисная МРТ, диффузное аксональное повреждение, тяжелая черепно-мозговая травма.

Diffusion kurtosis imaging in diffuse axonal injury

N.E. ZAKHAROVA, A.A. POTAPOV, I.N. PRONIN, G.V. DANILOV, E.V. ALEKSANDROVA, L.M. FADEEVA, E.L. POGOSBEKYAN, A.I. BATALOV, S.A. GORYAYNOV

Burdenko Neurosurgical Center, Moscow, Russia

Diffuse axonal injury (DAI) is one of the most severe traumatic brain injuries. The availability of neuroimaging biomarkers for monitoring expansion of traumatic brain injury *in vivo* is a topical issue.

Purpose — to evaluate novel neuroimaging biomarkers for monitoring brain injury using diffusion kurtosis imaging (DKI) in patients with severe diffuse axonal injury.

Material and methods. DKI data of 12 patients with severe DAI (11 patients with a Glasgow Coma Scale (GCS) score of ≤ 8 and 1 patient with a GCS score of 9) and 8 healthy volunteers (control group) were compared. MRI examination was performed 5 to 19 days after injury; 7 of the 12 patients underwent repeated MRI examinations. We assessed the following parameters: mean, axial, and radial kurtosis (MK, AK, RK, respectively) and kurtosis anisotropy (KA) of the white and gray matter; fractional anisotropy (FA), axonal water fraction (AWF), axial and radial extra-axonal diffusion (AxEAD and RadEAD, respectively), and tortuosity (TORT) of the extra-axonal space) of the white matter. Regions of interest (ROIs) were set bilaterally in the centrum semiovale, genu and splenium of the corpus callosum, anterior and posterior limbs of the internal capsule, putamen, thalamus, midbrain, and pons.

Results. A significant reduction in KA ($p < 0,05$) in most of ROIs set on the white matter was revealed. AK was increased ($p < 0,05$) not only in the white matter but also in the putamen and thalamus. A significant reduction in MK with time was observed when the first and second DKI data were compared. AWF was reduced in the centrum semiovale and peduncles. The TORT parameter was decreased ($p < 0,05$) in the majority of ROIs in the white matter, with the most pronounced changes occurring in the genu and splenium of the corpus callosum.

Conclusion. DKI provides novel data about microstructural injury in DAI and improves our knowledge of brain trauma pathophysiology. DKI parameters should be considered as potential biomarkers of brain injury and potential predictors of the outcome.

Keywords: diffusion kurtosis imaging, diffuse axonal injury, severe traumatic brain injury.

Список сокращений

ДАП — диффузное аксональное повреждение
 ДК МРТ — диффузионно-куртозисная магнитно-резонансная томография
 ДТ МРТ — диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография
 ДТИ — диффузионно-тензорные изображения
 ДКИ — диффузионно-куртозисные изображения
 ЦНС — центральная нервная система
 ЧМТ — черепно-мозговая травма
 FA, Fractional Anisotropy — фракционная анизотропия
 МК, Mean Kurtosis — средний куртозис
 АК, Axial Kurtosis — аксиальный куртозис
 РК, Radial Kurtosis — радиальный куртозис
 КА, Kurtosis Anisotropy — куртозисная анизотропия
 AWF, Axonal Water Fraction — фракция аксональной воды
 AxEAD, Axial Extra-Axonal space Diffusivity — аксиальная экстрааксональная диффузия
 RadEAD, Radial Extra-Axonal space diffusivity — радиальная экстрааксональная диффузия
 TORT, TORTuosity of extra-axonal space — извитость экстрааксонального пространства
 ROI, region of interest — зона интереса

Диффузное аксональное повреждение (ДАП) является одним из самых тяжелых видов ЧМТ, для которого характерны растяжение аксонов, их отек, разрывы, формирование ретракционных аксональных шаров с последующим развитием валлеровской дегенерации [1—4]. Большинство повреждений при ДАП не определяется при помощи КТ и рутинных МРТ, поэтому до сих пор сохраняется большой интерес к исследованию различных нейровизуализационных биомаркеров, которые *in vivo* продемонстрировали бы распространенность диффузного аксонального повреждения [5].

Диффузионные изображения с получением коэффициентов диффузии, основанные на оценке броуновского движения молекул воды, применяются в клинической практике уже многие годы. За последние полтора десятилетия широкое развитие получила диффузионно-тензорная МРТ (ДТ МРТ), которая дает информацию, касающуюся степени и направленности (анизотропии) диффузии воды в тканях. В ряде работ было показано, что ДТ МРТ является надежным методом исследования микроструктуры белого вещества мозга [6—11], а параметры фракционной анизотропии (FA) в мозолистом теле и по ходу кортикоспинальных трактов при тяжелом ДАП коррелируют с исходами [11]. ДТ МРТ также является широко применяемым методом трактографии, который позволяет визуализировать степень повреждения основных трактов в остром периоде травмы мозга и последующую их дегенерацию [11]. Однако свободная диффузия воды в гомогенном пространстве отличается от диффузии в гетерогенных внутри- и внеклеточных структурах тканей мозга, где имеются, в частности, пересечения волокон, мембраны и другие препятствия. Свойства диффузии в неоднородных микроструктурах нельзя описать с помощью классической нормальной (гауссовской) модели, используемой при диффузионно-взвешенной и диффузионно-тензорной МРТ. Характеристики диффузии молекул

воды в неоднородной среде могут быть учтены с помощью варианта диффузионно-взвешенных изображений — диффузионно-куртозисной МРТ [12—14].

Диффузионно-куртозисная МРТ (ДК МРТ) предполагает количественную оценку негауссовских процессов диффузии воды и, по мнению некоторых исследователей [14—19], более точно отражает состояние биологической микросреды и гетерогенности структуры тканей мозга человека, особенно в области пересечения волокон белого вещества. ДК МРТ также обладает большей чувствительностью при исследовании серого вещества, что является значимым преимуществом при изучении травмы мозга [20, 21]. Этот метод дает возможность одномоментного расчета диффузионного и куртозисного тензоров, из которых извлекаются гауссовские и негауссовские диффузионные параметры [22, 23]. Среди них *средний куртозис* — величина куртозиса по всем диффузионным направлениям, которая показывает, насколько распределение диффузии отклоняется от гауссовского [18]. *Куртозисная анизотропия* дополняет параметр FA данными о тканевой анизотропии в области пересекающихся волокон [24, 25]. Снижение *радиального куртозиса* — перпендикулярно направлению аксонов отражает возрастание диффузии в радиальном направлении вследствие повреждения клеточных мембран, миелиновых листков, разрыва аксонов [12, 26]. Параметр «*аксиальный куртозис*» (отражает движение молекул вдоль аксиального направления диффузионного эллипсоида, параллельно аксону) относительно низкий в белом веществе, так как диффузия вдоль аксонов свободная и относительно не ограничена, что ведет к наименьшему отклонению от гауссовского распределения [12].

Для исследований белого вещества при помощи ДК МРТ была предложена идеализированная двухкомпонентная модель белого вещества [27], которая допускает существование интрааксонального пространства (аксоны представлены бесконечно длин-

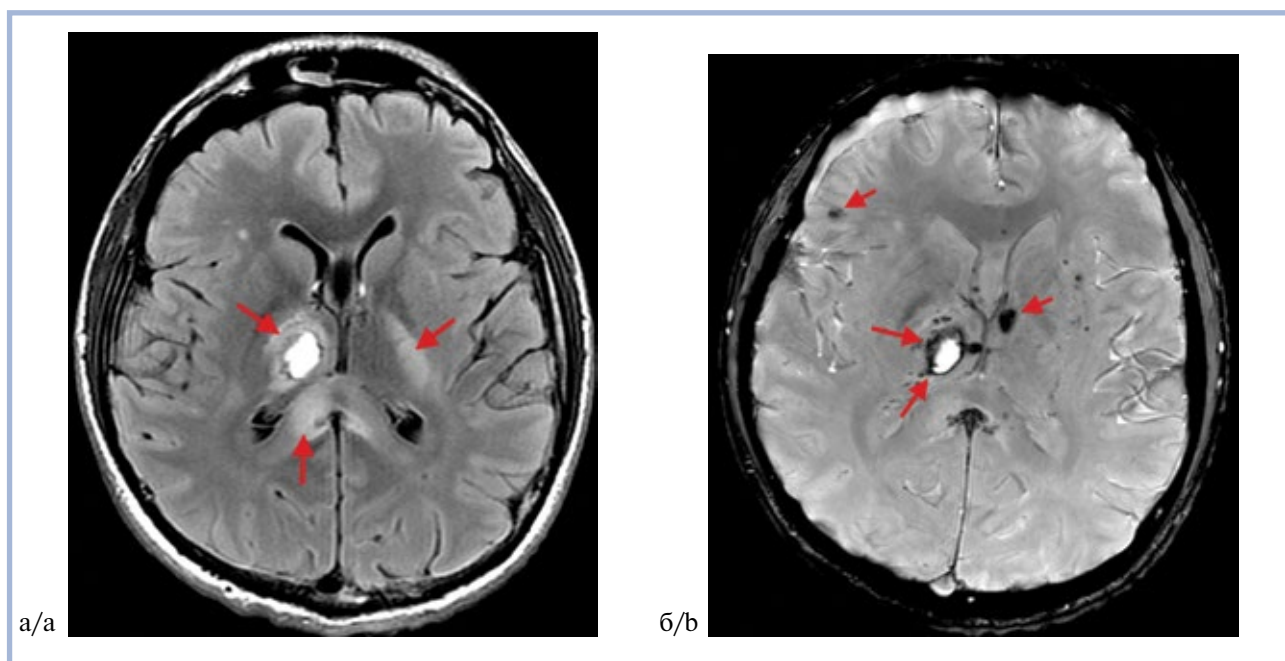


Рис. 1. МРТ-исследование при ДАП.

Больной М., 23 лет, дорожно-транспортное происшествие, 11-е сутки после травмы, 7 баллов по шкале комы Глазго. Режимы T2-FLAIR (а) и SWAN (б), стрелками указаны очаги повреждения в подкорковых образованиях, таламусе, мозолистом теле.

Fig. 1. MRI study in DAI.

М., 23yo, traffic accident, 11 days after trauma, Glasgow coma Scale — 7. T2-FLAIR(a) and SWAN (b) images show multiple damage areas in basal ganglia, thalamus on the right, corpus callosum.

ными цилиндрами), а также экстрааксонального пространства, при этом между ними нет диффузионного обмена, а миелиновая оболочка считается непроницаемой для воды [18, 23]. Таким образом, диффузию воды рассматривают отдельно в экстра- и интрааксональном пространстве. Для описания двухкомпонентной модели используют параметр «фракция аксональной воды», который измеряет относительный объем воды внутри совокупного интра-экстрааксонального пространства и является потенциальным индикатором потери аксонов [23, 27]. Фракция аксональной воды и *извитость экстрааксонального пространства* — параметры, чувствительные к изменениям количества аксонов, а также объема миелина [23, 27].

Работ по применению ДК МРТ в диагностике разных заболеваний ЦНС относительно немного. Так, ранее нами было проведено пилотное исследование у здоровых добровольцев [13]. При исследовании пациентов с болезнью Альцгеймера E. Fieremans и соавт. [28] определили различия параметров у пациентов со слабо выраженной степенью амнезии и здоровых добровольцев. В работах других авторов параметры куртозиса использовались для изучения степени злокачественности глиом головного мозга [29, 30], а также в оценке перитуморального отека при глиобластомах и метастазах в головном мозге [31].

До последнего времени исследования с применением ДК МРТ проводились преимущественно у пациентов с легкой ЧМТ, при травме мозга средней и

тяжелой степеней, но в период отдаленных последствий, а также на моделях травмы мозга у животных [5, 18, 19, 22, 23, 26, 32—36].

При планировании этой работы мы предполагали, что с помощью ДК МРТ будет возможным изучить микроструктурные повреждения не только белого, но и серого вещества подкорковых ядер, таламусов, области ретикулярной формации ствола мозга.

Цель нашего исследования — изучение новых биомаркеров повреждения белого и серого вещества мозга, полученных с помощью ДК МРТ у пациентов с тяжелым ДАП.

Материал и методы

Проведено проспективное когортное исследование 12 пациентов (9 мужчин и 3 женщины) в возрасте 18—57 лет (средний возраст $29,3 \pm 11$ года) с тяжелым ДАП (рис. 1), у 3 — в сочетании с субдуральными гематомами, у 1 — с геморрагическими очагами ушибов, а также 8 здоровых добровольцев (контрольная группа), возраст которых составил 21 год—36 лет ($25,3 \pm 4,9$ года). Статистически значимых различий по возрасту между изучаемой группой и контрольной группой не было ($p=0,353$).

Механизмом травмы у 10 пациентов были дорожно-транспортные происшествия, у 1 — удар по голове тяжелым предметом с большим ускорением, у 1 — обстоятельства травмы точно не известны.

Таблица 1. Демографические и клинические данные пациентов

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Пациент	Пол	Возраст	ШКГ* при поступлении	МРТ (до 21 сут после травмы)	МРТ (60–250 сут после травмы)	МРТ-данные	ШИГ# 6 мес
1	М	18	9	5	—	ДАП	4
2	М	28	7	5	—	ДАП + геморрагические ушибы	4
3	М	30	7	19	80	ДАП	4
4	М	40	6	17	102	ДАП	3
5	М	23	7	11	61	ДАП	4
6	М	57	5	19	—	ДАП + субдуральная гематома	1
7	Ж	18	8	8	—	ДАП	4
8	М	33	6	10	249	ДАП	4
9	Ж	18	6	10	68	ДАП + субдуральная гематома	2
10	М	29	6	17	84	ДАП + субдуральная гематома	4
11	Ж	27	6	8	102	ДАП	4
12	М	30	4	19	—	ДАП	3

Примечание. *ШКГ — шкала комы Глазго; *ШИГ — шкала исходов Глазго: 5 — хорошее восстановление, 4 — умеренная инвалидизация, 3 — глубокая инвалидизация, 4 — вегетативный статус, 5 — смерть;

Note. *GCS — Glasgow coma Scale; #GOS — Glasgow outcome Scale: 5 — good recovery, 4 — moderate disability, 3 — severe disability, 2 — vegetative state, 1 — death; d/t — days after trauma.

Демографические и клинические данные пациентов приведены в табл. 1.

При поступлении 11 пострадавших были в коме (ШКГ ≤ 8), 1 — в сопоре (ШКГ=9). Исходы через 6 мес по ШИГ были следующими: у 8 пациентов умеренная инвалидизация, у 2 — глубокая инвалидизация, у 1 — вегетативный статус, и 1 пациент скончался (см. табл. 1). Таким образом, у 4 из 12 пациентов отмечались неблагоприятные исходы (глубокая инвалидизация, вегетативное состояние, смерть), а у остальных пациентов через 6 мес наблюдалась умеренная инвалидизация.

Первые МРТ-исследования пациентам выполнили на 5–19-е сутки после травмы, а у 7 из них провели повторные исследования в сроки от 61 до 249 сут после травмы.

МРТ-исследования проведены на 3Т МР-томографе с 8-канальной катушкой (Signa HDxt, «GE Healthcare»). Стандартный протокол для обследования пациентов с ЧМТ включал аксиальные срезы толщиной 5 мм: T1-взвешенные изображения (fast spin echo, FSE), T2-взвешенные изображения (FSE), T2-FLAIR; режим SWAN (TE 42,5 мс, TR 91,5 мс, флип-угол 20°, толщина среза 2,8 мм, FOV=22 см). Для получения ДК МРТ применяли следующие параметры: эхопланарную импульсную последовательность, SE-EPI, TR 10 000 мс, TE 102,8 мс, матрицу, равную 80×80, 32 среза, FOV=24 см, размер вокселя 3×3×3 мм³. Каждому пациенту выполняли по два эхопланарных сканирования, отличающихся диффузионными «весами» (b-факторами): b=1000 и b=2500 с/мм².

Использовались набор из 60 изотропных направлений диффузионных градиентов и одно «нулевое» направление, для которого b=0. Общее время сканирования ДК МРТ составило 22 мин. Постобработка полученных изображений [13] включала удаление шумов в программной среде Matlab (MATLAB (MathWorks, USA, <http://www.mathworks.com/>) по алгоритму S. Aja-Fernández [37], коррекцию движений и коррекцию вихревых токов в программе FSL (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>). Для повышения соотношения сигнала и шума выполнялось размытие по Гауссу с ядром 2,5×2,5×2,5 мм. Параметрические карты метрик диффузии и куртозиса были вычислены в программе Explore DTI (<http://exploredti.com/>). Выбор зон измерения на диффузионных картах проведен в ИТК-Snap (США)

<http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php>)

Математическая модель ДК МРТ была описана ранее в серии работ [12, 13, 27, 38].

ДК МРТ включает данные ДТ МРТ, поэтому одновременно получали параметрические карты как диффузионного тензора (отражающие гауссовское распределение), так и диффузионного куртозиса (негауссовское распределение). Для белого и серого вещества получали параметрические карты среднего, аксиального, радиального куртозиса (mean, axial, radial kurtosis — МК, АК, РК), куртозисной анизотропии (kurtosis anisotropy — КА); для белого вещества — фракционной анизотропии (fractional anisotropy — FA), фракции аксональной воды (axonal water fraction — AWF), аксиальной и радиальной экс-

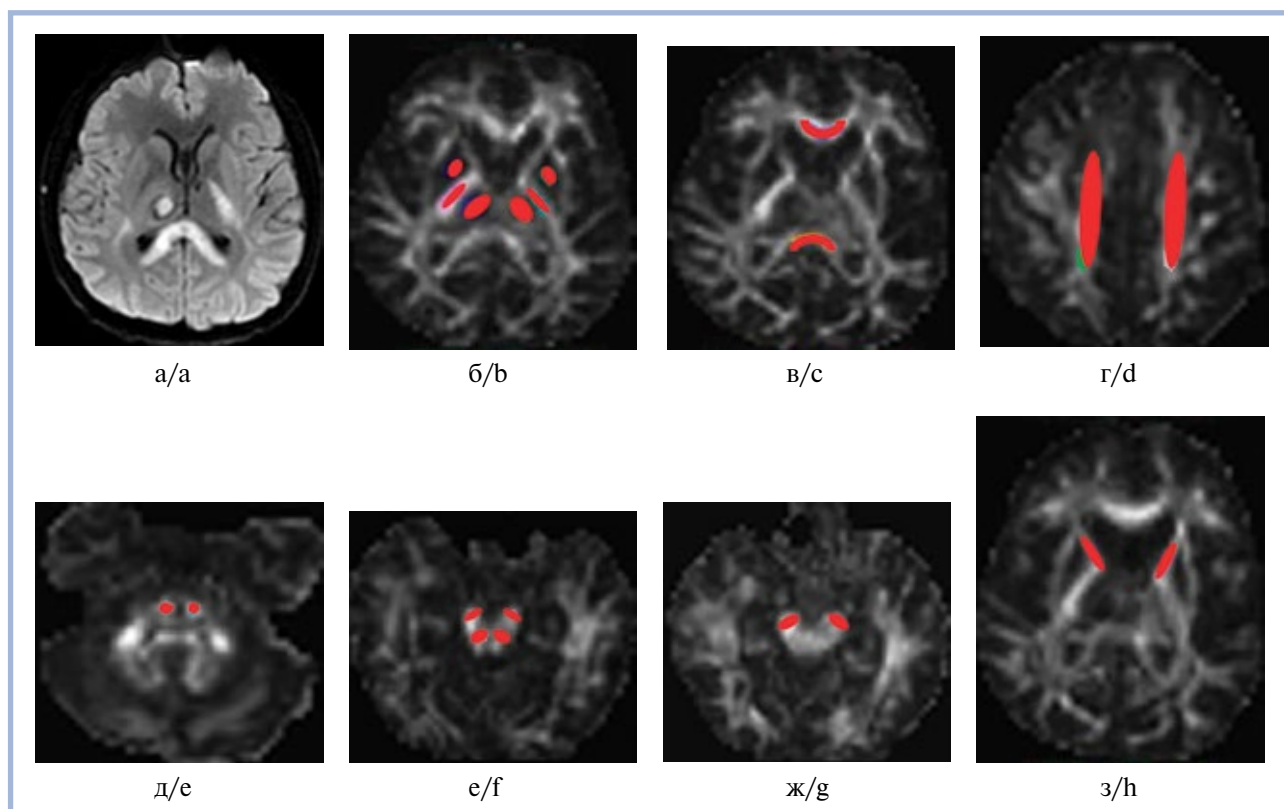


Рис. 2. Зоны интереса.

а — диффузионно-взвешенное изображение ДАП и повреждение в области валика мозолистого тела, таламуса справа и заднего бедра внутренней капсулы слева; б—з — зоны интереса соответственно в колене и валике мозолистого тела, семиовальных центрах, скорлупе, заднем бедре внутренней капсулы, таламусе, переднем бедре внутренней капсулы, ножках мозга, в проекции ретикулярной формации на уровне среднего мозга, проекции кортикоспинальных трактов на уровне моста.

Fig. 2. Regions of interest.

а — diffusion-weighted image in patient with DAI and damage areas in the splenium of corpus callosum, thalamus on the right, posterior limb of internal capsule on the left; б — h — ROIs respectively — in the genu and splenium of corpus callosum, centrum semiovale, putamen, posterior limb of the internal capsule, thalamus, anterior limb of the internal capsule, midbrain (at two levels), in reticular formation area of the midbrain, in the pons (in corticospinal tract projection).

трааксональной диффузии (axial, radial extra-axonal space diffusivity — AxEAD, RadEAD), извитости экстрааксонального пространства (tortuosity of extra-axonal space — TORT) [23, 27]. Анатомические зоны интереса (region of interest— ROI) были выбраны опытным рентгенологом (с опытом работы более 20 лет) на картах FA независимо от наличия или отсутствия в этих зонах очагов повреждения и перенесены автоматически на другие параметрические карты. Размеры ROI варьировали в зависимости от анатомической зоны и были выделены билатерально в проекции семиовальных центров, колене и валике мозолистого тела, переднем бедре внутренней капсулы, скорлупе, таламусе, по ходу кортикоспинальных трактов — в заднем бедре внутренней капсулы, на уровне ножек мозга (зоны интереса выбраны на двух уровнях), моста, а также в проекции ретикулярной формации на уровне моста и среднего мозга (рис. 2).

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с помощью языка программирования R (www.r-project.org, вер-

сия 3.4.4) в среде разработки RStudio (версия 1.1.442). Тестировали гипотезу о различии в распределениях значений количественных переменных в независимых выборках с помощью теста Манна—Уитни. Парные сравнения непрерывных случайных величин проводили с помощью критерия Вилкоксона. Различия признавали достоверными на уровне статистической значимости $p < 0,05$. Для коррекции результатов множественных тестирований с контролем ожидаемой доли ложных отклонений гипотез применяли метод Бенджамини—Хохберга [39].

Результаты

Результаты первого МРТ-исследования, выполненного в сроки от 5 до 19 сут после травмы с использованием стандартных последовательностей (T1, T2, T2-FLAIR, ДВИ), а также 3D-градиентного эха — SWAN, показали, что у всех пациентов имели место в разных сочетаниях признаки повреждения субкортикальных и глубоких отделов белого вещества, мозолистого тела, подкорковых ядер, таламусов, ство-

Таблица 2. Сравнение средних показателей ДТИ и ДКИ в стандартизованных зонах интереса у пациентов с ДАРТ и в контрольной группе

Table 2. Comparison of mean DTI and DKI values in the ROIs in patients and control group

Параметр	ROI	Первое исследование, среднее±СО	Контроль, среднее±СО	p*	p**	
AK	frontal L	0,68±0,11	0,60±0,05	0,047	0,047	
	frontal R	0,69±0,13	0,58±0,05	0,039	0,042	
	genu	0,46±0,08	0,36±0,05	0,007	0,019	
	peduncle 1L	0,52±0,14	0,40±0,05	0,010	0,021	
	peduncle 1R	0,47±0,10	0,39±0,04	0,039	0,042	
	peduncle L	0,50±0,13	0,39±0,05	0,007	0,019	
	putamen L	0,67±0,06	0,57±0,07	0,010	0,021	
	putamen R	0,65±0,08	0,56±0,07	0,020	0,027	
	splenium	0,52±0,16	0,39±0,03	0,017	0,026	
	thalamus L	0,63±0,09	0,55±0,06	0,036	0,041	
	AWF	frontal L	0,38±0,04	0,42±0,03	0,012	0,021
frontal R		0,38±0,04	0,41±0,02	0,047	0,047	
peduncle 1L		0,36±0,05	0,41±0,01	0,002	0,012	
peduncle 1R		0,36±0,04	0,41±0,02	0,012	0,021	
peduncle R		0,37±0,05	0,40±0,03	0,047	0,047	
AxEAD	peduncle L	0,002±0,0004	0,003±0,0003	0,025	0,031	
	PLIC L	0,002±0,0003	0,002±0,0001	0,005	0,016	
	PLIC R	0,002±0,0003	0,002±0,0001	0,012	0,021	
	pons R	0,002±0,0001	0,002±0,00005	0,028	0,034	
	ALIC L	0,50±0,06	0,61±0,07	0,001	0,009	
	ALIC R	0,51±0,07	0,59±0,06	0,020	0,027	
	frontal L	0,44±0,07	0,54±0,05	0,007	0,019	
	frontal R	0,45±0,07	0,56±0,04	0,002	0,012	
FA	genu	0,64±0,15	0,80±0,03	0,007	0,019	
	peduncle 1L	0,56±0,09	0,66±0,03	0,016	0,025	
	peduncle L	0,55±0,12	0,65±0,07	0,039	0,042	
	PLIC R	0,66±0,07	0,72±0,03	0,031	0,037	
	ret form pons	0,38±0,10	0,47±0,04	0,016	0,025	
	splenium	0,55±0,16	0,80±0,02	0,0002	0,004	
	frontal L	0,32±0,07	0,41±0,06	0,020	0,027	
	frontal R	0,32±0,07	0,41±0,04	0,010	0,021	
	genu	0,32±0,09	0,43±0,06	0,016	0,025	
	peduncle 1L	0,30±0,07	0,43±0,04	0,0001	0,004	
	peduncle 1R	0,31±0,09	0,45±0,05	0,003	0,013	
	KA	peduncle L	0,29±0,06	0,39±0,06	0,016	0,025
		peduncle R	0,32±0,07	0,43±0,06	0,010	0,021
PLIC L		0,39±0,05	0,47±0,04	0,001	0,009	
PLIC R		0,39±0,06	0,47±0,04	0,012	0,021	
pons L		0,35±0,08	0,43±0,07	0,028	0,034	
ret form L		0,30±0,06	0,38±0,05	0,012	0,021	
peduncle 1R		0,92±0,08	1,01±0,04	0,004	0,015	
putamen L		0,67±0,06	0,57±0,06	0,003	0,013	
MK	ALIC L	0,001±0,0002	0,001±0,0001	0,020	0,027	
	frontal R	0,001±0,0001	0,001±0,00003	0,001	0,009	
	genu	0,001±0,0002	0,001±0,0001	0,004	0,015	
RadEAD	pons R	0,001±0,0002	0,001±0,0001	0,022	0,029	
	splenium	0,001±0,0002	0,001±0,0001	0,002	0,012	
	peduncle 1L	1,26±0,22	1,51±0,13	0,003	0,013	
	peduncle 1R	1,23±0,21	1,54±0,07	0,003	0,013	
	PLIC R	1,42±0,19	1,56±0,07	0,010	0,021	
RK	pons L	1,34±0,14	1,54±0,17	0,036	0,041	
	putamen L	0,66±0,08	0,59±0,10	0,047	0,047	
	ret form R	1,25±0,12	1,45±0,15	0,010	0,021	

Окончание табл. см. на след. стр.

Таблица 2. Сравнение средних показателей ДТИ и ДКИ в стандартизованных зонах интереса у пациентов с ДАПТ и в контрольной группе (Окончание)

Table 2. Comparison of mean DTI and DKI values in the ROIs in patients and control group

Параметр	ROI	Первое исследование, среднее±СО	Контроль, среднее±СО	p^*	p^{**}
TORT	ALIC L	1,96±0,21	2,53±0,52	0,001	0,009
	ALIC R	2,03±0,20	2,43±0,34	0,012	0,021
	frontal L	1,91±0,23	2,15±0,18	0,047	0,047
	frontal R	1,92±0,24	2,26±0,18	0,005	0,016
	genu	3,02±0,82	4,18±0,38	0,002	0,012
	peduncle 1L	2,33±0,41	2,85±0,18	0,005	0,016
	peduncle L	2,26±0,45	2,86±0,42	0,016	0,025
	peduncle R	2,41±0,54	3,06±0,58	0,025	0,031
	PLIC R	2,81±0,41	3,27±0,28	0,020	0,027
	pons R	1,96±0,37	2,39±0,24	0,022	0,029
	ret form pons	1,65±0,21	1,84±0,15	0,012	0,021
	splenium	2,42±0,74	4,12±0,37	0,0002	0,004

Примечание. *— Приведены уровни статистической значимости $p < 0,05$; **— модифицированные уровни значимости p с учетом поправки метода Бенджамини—Хохберга.

ALIC — anterior limb of internal capsule (переднее бедро внутренней капсулы); PLIC — posterior limb of internal capsule (заднее бедро внутренней капсулы); peduncle, peduncle1 (ножка мозга; зоны интереса выбраны на двух уровнях среднего мозга); pons — мост; genu — колено мозолистого тела; splenium — валик мозолистого тела; ret form — ретикулярная формация; frontal — область семиовальных центров; putamen — скорлупа; thalamus — таламус; R — справа; L — слева; СО — стандартное отклонение.

ALIC — anterior limb of internal capsule; PLIC — posterior limb of internal capsule; genu — genu of corpus callosum; splenium — splenium of corpus callosum; ret form — reticular formation; peduncle and peduncle1 — ROIs at 2 levels of midbrain.

ла мозга, которые свидетельствовали о наличии ДАП. Кроме того, у 1 из них наряду с ДАП выявлены признаки кортико-субкортикальных очаговых ушибов мозга, у 3 — субдуральные гематомы.

Сравнения средних показателей ДТИ и ДКИ ± стандартное отклонение (СО) в зонах интереса у пациентов и здоровых добровольцев представлены в **табл. 2** (указаны только параметры, различия по которым были достоверными; $p < 0,05$).

Табл. 2 демонстрирует, что было получено достоверное снижение фракционной анизотропии (ФА) ($p < 0,05$) в различных структурах белого вещества мозга в острой стадии ДАП (**рис. 3**). Снижение показателя куртозисной анизотропии (КА) у пациентов с ДАП было выявлено при первом исследовании в различных структурах белого вещества мозга (**рис. 4**). Достоверное снижение РК ($p < 0,05$) было выявлено в ножках мозга, мосту, заднем бедре внутренней капсулы, а также в проекции ретикулярной формации на уровне среднего мозга. При этом показатель РК был повышен в проекции скорлупы (в сером веществе). Выявлено достоверное повышение аксиального куртозиса (АК) ($p < 0,05$) в разных зонах интереса не только в белом, но и в сером веществе мозга — в области таламуса и скорлупы (**рис. 5**).

Средний куртозис не показал достоверных изменений у пациентов при первом исследовании по сравнению со здоровыми добровольцами, но при сравнении данных первого и второго исследований было выявлено снижение МК в динамике (**рис. 6, табл. 3**). При этом показатели МК в семиовальных центрах, на уровне среднего мозга и моста при втором исследовании были достоверно ниже по сравнению с таковыми в контрольной группе.

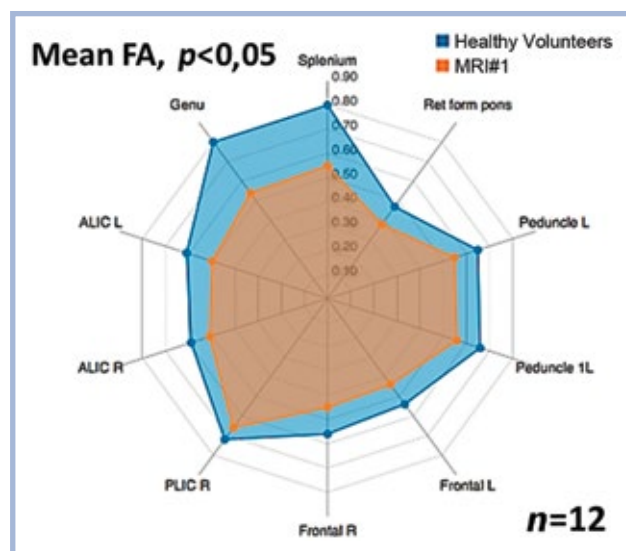


Рис. 3. График показывает достоверное снижение средних значений фракционной анизотропии в большинстве структур белого вещества мозга у пациентов с ДАП ($n=12$).

Fig. 3. The diagram demonstrates significantly decreased mean FA values in most of the white matter ROIs in patients with DAI ($n=12$).

В исследовании было выявлено достоверное снижение фракции аксональной воды в отдельных структурах белого вещества мозга ($p < 0,05$), а также показателя извитости экстрааксонального пространства в большинстве ROI в белом веществе мозга, наиболее выраженное в области колена (3,02 vs 4,18; $p=0,002$)

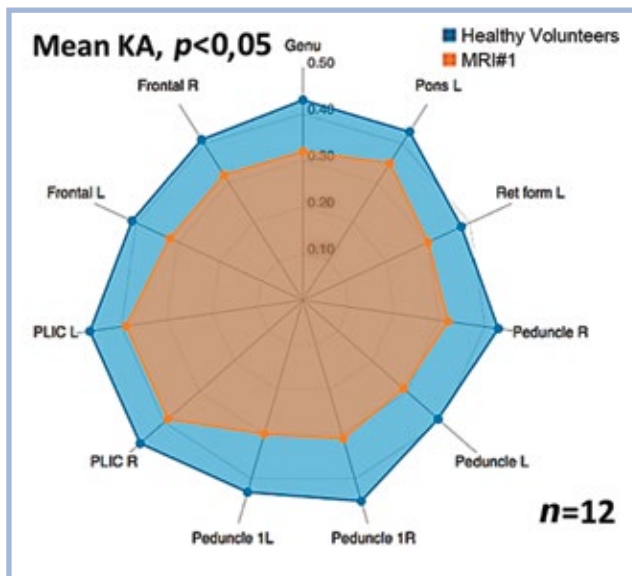


Рис. 4. На графике показаны множественные зоны достоверного снижения куртозисной анизотропии у пациентов с ДАП ($n=12$) по сравнению с аналогичным параметром в контрольной группе.

Fig. 4. The diagram shows multiple ROIs with significantly decreased KA ($n=12$) compared to the control group.

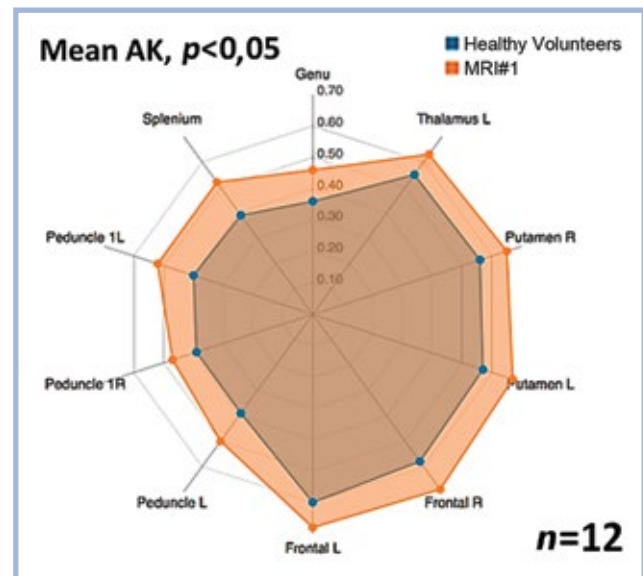


Рис. 5. График показывает достоверное повышение аксиального куртозиса в структурах как белого, так и серого вещества у пациентов с ДАП по сравнению со здоровыми добровольцами.

Fig. 5. The diagram demonstrates significantly increased AK values in the multiple white and gray matter ROIs in patients with DAI compared to healthy volunteers.

и валика (2,42 vs 4,12; $p=0,0002$) мозолистого тела (рис. 7). Достоверное снижение параметров AxEAD при первом МРТ-исследовании было выявлено в заднем бедре внутренней капсулы, ножках мозга и мосту по ходу кортикоспинальных трактов. Повышение RadEAD определили в коленах и валике мозолистого тела, переднем бедре внутренней капсулы, области моста и семиовальных центров.

Обсуждение

В представленном исследовании впервые были изучены параметры диффузионно-куртозисной МРТ у пациентов с тяжелым ДАП. Результаты исследования показали, что имеются обширные изменения как белого, так и серого вещества мозга в остром периоде ЧМТ.

ДК МРТ дает возможность получить параметры негауссовской модели диффузии, более четко отражающие сложную микроструктуру тканей мозга. Представленное исследование, однако, показало также снижение фракционной анизотропии ($p<0,05$), гауссовского параметра, во многих зонах интереса в белом веществе мозга.

КА является параметром определения тканевой анизотропии, позволяющим исследовать зоны мозга со сложной структурой в области пересечения волокон белого вещества мозга, что недооценивает FA [24, 25]. В нашем исследовании показатели КА были снижены ($p<0,05$) в большинстве зон интереса в белом веществе: в проекции семиовальных центров, заднем бедре внутренней капсулы, ножках мозга, мо-

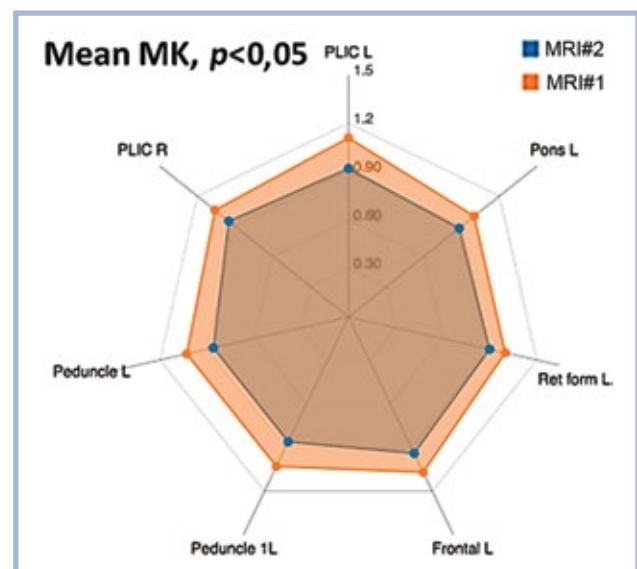


Рис. 6. Сравнение средних показателей среднего куртозиса у пациентов при первом и втором исследованиях.

Указаны только статистически достоверные различия параметров.

Fig. 6. Comparison of mean MK values in patients in the first and second MRI studies.

сту (т.е. по ходу кортикоспинальных трактов), что дополняет информацию о распространенности повреждения, получаемую при помощи показателя FA (гауссовской модели диффузии).

RK — параметр, измеряемый вдоль радиального направления диффузионного эллипсоида, может являться маркером целостности клеточных мембран и миелиновых листков [12]. RK обычно высокий в бе-

Таблица 3. Сравнение средних показателей ДТИ и ДКИ у пациентов ($n=7$) при первом и втором исследованиях
Table 3. Comparison of mean DTI and DKI values in 7 patients in the first and second MRI studies

Параметр	ROI	Первое исследование, среднее \pm CO	Второе исследование, среднее \pm CO	p^*	p^{**}
МК	frontal L	1,07 \pm 0,12	0,94 \pm 0,06*	0,038	0,038
	peduncle 1L	1,03 \pm 0,21	0,86 \pm 0,10*	0,038	0,038
	peduncle L	1,03 \pm 0,13	0,86 \pm 0,09	0,007	0,034
	PLIC L	1,11 \pm 0,23	0,92 \pm 0,05	0,011	0,034
	PLIC R	1,06 \pm 0,14	0,95 \pm 0,04	0,007	0,034
	pons L	1,00 \pm 0,10	0,88 \pm 0,09*	0,026	0,038
	ret form L	1,00 \pm 0,09	0,90 \pm 0,03*	0,017	0,034
	frontal R	1,50 \pm 0,21	1,30 \pm 0,12*	0,038	0,038
RK	pons R	1,43 \pm 0,19	1,23 \pm 0,10	0,026	0,038
	splenium	0,002 \pm 0,0004	0,002 \pm 0,0003	0,017	0,034
AxEAD	splenium	0,002 \pm 0,0004	0,002 \pm 0,0003	0,017	0,034
FA	pons L	0,55 \pm 0,09	0,43 \pm 0,11*	0,017	0,034
KA	PLIC L	0,40 \pm 0,05	0,32 \pm 0,06*	0,038	0,038

Примечание. Указаны только статистически достоверные различия параметров, $p < 0,05$. * — достоверное ($p < 0,05$) различие показателей при втором ДК МРТ и в контрольной группе; ** — модифицированные уровни значимости p с учетом поправки метода Бенджамини—Хохберга.

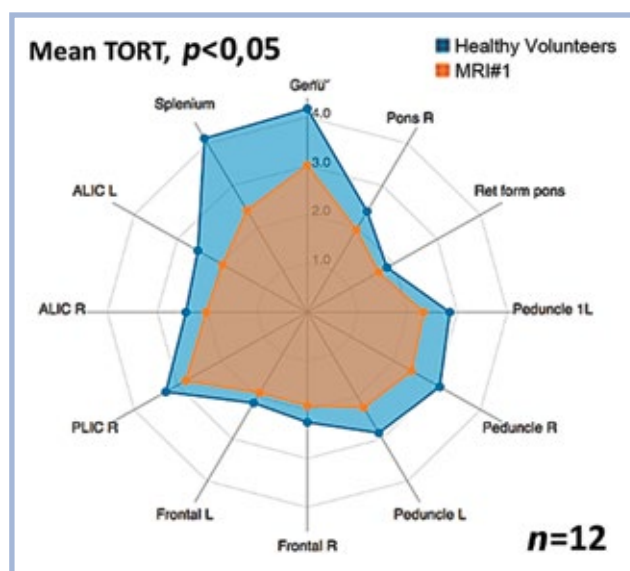


Рис. 7. На графике показано достоверное снижение средних значений показателя извитости экстрааксонального пространства практически во всех зонах интереса в белом веществе у пациентов с ДАП ($n=12$) по сравнению со здоровыми добровольцами.

Fig. 7. The diagram shows significantly decreased mean values of the tortuosity of extra-axonal space almost in all white matter ROIs compared to healthy volunteers.

лом веществе, так как клеточные мембраны и миелиновые оболочки способствуют движению молекул воды по негауссовским законам. Снижение параметров радиального куртозиса по ходу кортико-спинальных трактов в нашем исследовании ($p < 0,05$) могло наблюдаться вследствие повышения диффузии в радиальном направлении разрушенных аксонов. РК, по мнению A. Steven и соавт. [12], — чувствительный маркер повреждения белого вещества, дающий информацию о гетерогенности тканей от аксональных мембран и степени миелинизации.

АК — параметр, измеряемый вдоль аксиального направления диффузионного эллипсоида, т.е. вдоль волокна, — обычно низкий в белом веществе, так как диффузия вдоль аксиального направления аксонов свободная и относительно неограниченная [12]. В нашем исследовании АК повышался ($p < 0,05$), вероятно, вследствие нарушения структуры тканей и оказался чувствительным к повреждению как белого, так и серого вещества. Ранее, в исследованиях пациентов с острыми и подострыми нарушениями мозгового кровообращения, выявлено значимое повышение параметра АК даже в тех зонах, в которых не наблюдалось изменений на диффузионно-взвешенных изображениях [40]. Причиной этих изменений посчитали нарушение структуры поврежденных тканей и осмотический дисбаланс в результате отека аксонов и дендритов во время инфаркта [12, 40]. По мнению авторов этих работ, АК изменяется при повреждении внутриклеточных структур, тогда как РК, вероятно, более подвержен изменениям при нарушении клеточных мембран и миелиновых оболочек. В работе M. Lancaster и соавт. [19] обследовали 26 пациентов с сотрясением мозга и обнаружили повышение параметра АК в разных отделах белого вещества больших полушарий как при исследовании в 1-е сутки после травмы, так и еще большее повышение при исследовании через 8 дней, что авторы гипотетически объясняют ограничением диффузии вдоль аксонов во внеклеточном пространстве после их травматического растяжения и формирования утолщений.

МК — это величина, на которую диффузионное распределение отклоняется от гауссовского. Считается, что МК может отражать степень потери клеточных структур, а снижение его может быть интерпретировано как снижение общей гетерогенности тканей и наблюдается при дегенеративных изменениях и атрофии нейронов и аксонов [14, 18, 38]. В исследовании с помощью экспериментальной модели трав-

мы мозга на крысах [26], однако, выявили повышение МК, которое сочеталось с повышением глиальной активности и реактивным астроглиозом. В нашей работе МК не был значимо изменен при первом ДК МРТ-исследовании, однако при сравнении данных первого и второго исследований было определено достоверное снижение этого параметра преимущественно в структурах белого вещества, что может быть обусловлено нарастанием дегенерации тканей мозга в динамике. Повторные МРТ-исследования, выполненные у 7 из 12 пациентов в сроки от 61 до 249 сут после травмы, показали, что у всех этих пациентов были в той или иной степени диффузные атрофические изменения мозга.

Е. Grossman и соавт. [18, 22] обнаружили снижение МК в таламусе и заднем бедре внутренней капсулы в сочетании со снижением объемного мозгового кровотока при ASL-перфузии в таламусах у пациентов с легкой ЧМТ и посттравматическими когнитивными нарушениями. Авторы работы предположили, что имеется зависимость между структурными изменениями таламусов и когнитивными функциями, а снижение МК, вероятно, можно объяснить снижением общей диффузионной гетерогенности тканей и дегенеративными изменениями, однако в итоге утверждают, что точная интерпретация параметров требует дальнейших исследований. В работе Е. Grossman и соавт. [22] ДК МРТ-исследования были проведены на 5—54-е сутки после ЧМТ, а в работе Е. Grossman и соавт. [18] — в сроки от нескольких недель до 9,5 года после легкой ЧМТ, что не исключает других причин изменений структуры тканей мозга со снижением МК и объемного мозгового кровотока.

Ж. Stokum и соавт. [5] в исследованиях пациентов с легкой ЧМТ в динамике в остром, подостром и отдаленном периодах получили доказательства снижения МК и РК в переднем бедре внутренней капсулы при трех последовательных МРТ, а также снижения МК в заднем бедре внутренней капсулы только при первом исследовании. Они объяснили такие нераспространенные изменения различными механизмами травмы у пациентов, а также тем, что ответ белого вещества на травму может быть различным в разных структурах мозга.

Е. Fieremans и соавт. [27, 41], Е. Grossman и соавт. [23] в своих работах предложили идеализированную двухкомпонентную модель белого вещества мозга *in vivo* и новые тканевые параметры, которые рассчитываются по данным ДК МРТ. Они определили, что *аксиальная и радиальная экстрааксональная диффузия* является потенциальным маркером изменений вне аксонов, включающих внеклеточное воспаление, глиоз, демиелинизацию, а *фракция аксональной воды* — потенциальным маркером потери аксонов и выражает отношение объема воды в интрааксональном пространстве к сумме объемов воды в интра- и экстрааксональном пространстве, исключая миелин.

Извитость экстрааксонального пространства является потенциальным маркером демиелинизации [23, 27, 41]. Эти параметры не являются информативными для серого вещества, так как в нем не выполняются условия двухкомпонентной модели.

В нашей работе все эти ДК-параметры, отражающие целостность белого вещества, значимо изменялись во многих зонах интереса при травме, но наибольшие изменения мы обнаружили при исследовании извитости экстрааксонального пространства. Было выявлено его достоверное снижение в большинстве зон интереса, что согласуется с данными, полученными в работах Е. Fieremans и соавт., Е. Grossman и соавт. [23, 27, 41]. По мнению этих авторов, показатель извитости косвенно оценивает фракцию миелинизированных аксонов.

А. Steven и соавт. [12] в своей работе показали, что данные ДК МРТ могут являться суррогатными маркерами для определения потери нейрональной массы.

Таким образом, наибольшее внимание исследователей уделено изучению ДК МРТ при легкой ЧМТ [5, 18, 19, 22, 23]. Мы исследовали наиболее тяжелую группу пациентов с ДАП, большинство из них (11 из 12) находились в коме в остром периоде ЧМТ, а 1 — в сопоре.

Представленное исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, небольшое количество проанализированных пациентов, а 7 из них повторные МРТ были сделаны в разное время после травмы. В то же время исследование выполнено в достаточно однородной группе больных, идентичных по тяжести и виду травмы, но это не позволило проводить корреляцию основных параметров со степенью тяжести и исходами (для этого необходимо большее количество наблюдений). Во-вторых, ограничением ДК МРТ является относительно длительное время получения данных по сравнению с ДТИ, эта модель более сложная в постобработке данных. И, в-третьих, точный смысл представленных параметров куртозиса еще изучается, значение параметров может быть подтверждено только при гистологическом анализе [23].

Исследование показало, что ДК МРТ дает новую информацию о процессах при ДАП, что углубляет наше понимание патофизиологии травмы мозга. Новые параметры потенциально смогут стать биомаркерами повреждения мозга, а также возможными предикторами исходов.

Достоверные изменения параметров ДК МРТ в различных структурах мозга показали, что при тяжелом травматическом диффузном повреждении наблюдаются не только вероятные признаки дезинтеграции, демиелинизации, потери аксонов, но и изменения серого вещества подкорковых структур и ствола мозга, что можно однозначно верифицировать только морфологически.

Гетерогенность повреждений при диффузном аксональном повреждении обуславливает необходимость дальнейшего накопления данных для более точного исследования клинического и прогностического значения параметров ДК МРТ.

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ №16-04-01

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Касумова С.Ю., и др. Диффузные аксональные повреждения головного мозга. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 1990;2:3-7. Potapov AA, Lichterman LB, Kasumova SYu et al. Diffuse axonal injury of the brain. *Voprosy neurokhirurgii*. 1990;2:3-7. (In Russ.).
2. Gennarelli TA, Thibault LE, Adams JH, Graham DI, Thompson CJ, Marcincin RP. Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. *Ann Neurol*. 1982;12(6):564-574. <https://doi.org/10.1002/ana.410120611>
3. Adams J, Graham D, Murray L, Scott G. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases. *Ann Neurol*. 1982;12(6):129-557. <https://doi.org/10.1002/ana.410120610>
4. Povlishock J, Stone J. Traumatic axonal injury. In: Miller L., Hayes R. eds. *Head trauma: Basic, preclinical and clinical directions*. NY: Wiley-Liss, 2001;281-302.
5. Stokum JA, Sours C, Zhuo J, Kane R, Shanmuganathan K, Gullapalli RP. A longitudinal evaluation of diffusion kurtosis imaging in patients with mild traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2015;29(1):47-57. <https://doi.org/10.3109/02699052.2014.947628>
6. Захарова Н.Е., Потапов А.А., Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Гаврилов А.Г., Ошоров А.В., Горшков К.М., Такуш С.В. Оценка состояния проводящих путей головного мозга при диффузных аксональных повреждениях с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2010;2:3-9. Zakharova NE, Potapov AA, Kornienko VN, Pronin IN, Fadeeva LM, Gavrilov AG, Oshorov AV, Gorshkov KM, Takush SV. Assessment of brain pathways in diffuse axonal injury using diffusion-tensor MRI. *Voprosy neurokhirurgii*. 2010;2:3-9. (In Russ.).
7. Захарова Н.Е., Потапов А.А., Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Зайцев О.С., Гаврилов А.Г., Фадеева Л.М., Ошоров А.В., Сычев А.А., Такуш С.В. Динамические исследования структуры мозолистого тела и кортикоспинальных трактов с помощью диффузионно-тензорной МРТ при диффузных аксональных повреждениях. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2010;3:3-9. Zakharova NE, Potapov AA, Kornienko VN, Pronin IN, Zaitsev OS, Gavrilov AG, Fadeeva LM, Oshorov AV, Sychev AA, Takush SV. Dynamic assessment of corpus callosum and corticospinal tracts structure using diffusion-tensor MRI in diffuse axonal injury. *Voprosy neurokhirurgii*. 2010;3:3-9. (In Russ.).
8. Захарова Н.Е., Корниенко В.Н., Потапов А.А., Пронин И.Н. *Нейровизуализация структурных и гемодинамических нарушений при травме мозга*. М.: Изд-во Т.А. Алексеева, 2013.
9. Arfanakis K, Haughton VM, Carew JD, Rogers BP, Dempsey RJ, Meyerand ME. Diffusion tensor MR imaging in diffuse axonal injury. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23:794-802.
10. Huisman TA, Schwamm LH, Schaefer PW, Koroshetz WJ, Shetty-Alva N, Ozsunar Y, Wu O, Sorensen AG. Diffusion tensor imaging as potential biomarker of white matter injury in diffuse axonal injury. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(3):370-376.
11. Zakharova N, Kornienko V, Potapov A, Pronin I. *Neuroimaging of traumatic brain injury*. Cham Heidelberg New York Dordrecht London: Springer, 2014.
12. Steven AJ, Zhuo J, Melhem ER. Diffusion kurtosis imaging: an emerging technique for evaluating the microstructural environment of the brain. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202(1):W26-W33. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11365>
13. Погобебян Э.Л., Туркин А.М., Баев А.А., Шульц Е.И., Хачанова Н.В., Максимов И.И., Фадеева Л.М., Пронин И.Н., Корниенко В.Н. Диффузионно-куртозисная МРТ в оценке микроструктуры вещества головного мозга. Результаты исследований здоровых добровольцев. *Медицинская визуализация*. 2018;22(4):108-124. Pogobekyan EL, Turkin AM, Baev AA, Shults EI, Khachanova NV, Maximov II, Fadeeva LM, Pronin IN, Kornienko VN. Diffusion-kurtosis imaging in assessment of brain microstructure. healthy volunteers measurement. *Medical Visualization*. 2018;22(4):108-124. (In Russ.). <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2018-4-108-126>
14. Jensen JH, Helpert JA. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. *NMR Biomed*. 2010;23:698-710. <https://doi.org/10.1002/nbm.1518>
15. Lazar M, Jensen JH, Xuan L, Helpert JA. Estimation of the orientation distribution function from diffusional kurtosis imaging. *Magn Reson Med*. 2008; 60(4):774-781. <https://doi.org/10.1002/mrm.21725>
16. Wu EX, Cheung MM. MR diffusion kurtosis imaging for neural tissue characterization. *NMR Biomed*. 2010;23(7):836-848. <https://doi.org/10.1002/nbm.1506>
17. Grinberg F, Farrher E, Kaffanek J. Non-Gaussian diffusion in human brain tissue at high b-factor as examined by a combined diffusion kurtosis and biexponential diffusion tensor analysis. *Neuroimage*. 2011;57:1087-1112. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.04.050>
18. Grossman EJ, Ge Y, Jensen JH, Babb JS, Miles L, Reaume J, Silver JM, Grossman RI, Inglese M. Thalamus and cognitive impairment in mild traumatic brain injury: a diffusional kurtosis imaging study. *J Neurotrauma*. 2012;29:2318-2327. <https://doi.org/10.1089/neu.2011.1763>
19. Lancaster MA, Olson DV, McCrema MA, Nelson LD, LaRoche AA, Muftuler LT. Acute white matter changes following sport-related concussion: A serial diffusion tensor and diffusion kurtosis tensor imaging study. *Hum Brain Mapp*. 2016;37(11):3821-3834. <https://doi.org/10.1002/hbm.23278>
20. Paydar A. Diffusional kurtosis imaging: a promising technique for detecting microstructural changes in neural development and regeneration. *Neural Regen Res*. 2014;9(11):1108-1109. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.135309>
21. Delouche A, Attyé A, Heck O, Grand S, Kastler A, Lamalle L, Renard F, Krainik A. Diffusion MRI: Pitfalls, literature review and future directions of research in mild traumatic brain injury. *Eur J Radiol*. 2016;85:25-30. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.11.004>
22. Grossman EJ, Jensen JH, Babb JS, Chen Q, Tabesh A, Fieremans E, Xia D, Inglese M, Grossman RI. Cognitive impairment in mild traumatic brain injury: a longitudinal diffusional kurtosis and perfusion imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(5):951-957. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3358>
23. Grossman EJ, Kirov II, Gonen O, Novikov DS, Davitz MS, Lui YW, Grossman RI, Inglese M, Fieremans E. N-acetyl-aspartate levels correlate with intra-axonal compartment parameters from diffusion MRI. *Neuroimage*. 2015;118:334-343. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.05.061>
24. Glenn GR, Helpert JA, Tabesh A, Jensen JH. Quantitative Assessment of Diffusional Kurtosis Anisotropy. *NMR Biomed*. 2015;28(4):448-459. <https://doi.org/10.1002/nbm.3271>
25. Hansen B, Jespersen SN. Kurtosis fractional anisotropy, its contrast and estimation by proxy. *Sci Rep*. 2016;6:23999. <https://doi.org/10.1038/srep23999>
26. Zhuo J, Xu S, Proctor JL, Mullins RJ, Simon JZ, Fiskum G, Gullapalli RP. Diffusion kurtosis as an in vivo imaging marker for reactive astrogliosis in traumatic brain injury. *Neuroimage*. 2012;59:467-477. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.050>

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Н.Е., А.А., И.Н.

Сбор и обработка материала — Н.Е., Е.В., А.И., С.А. Статистический анализ данных — Г.В., Л.М., Э.Л. Написание текста — Н.Е.

Редактирование — И.Н., А.А.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

27. Fieremans E, Jensen JH, Helpert JA. White matter characterization with diffusional kurtosis imaging. *Neuroimage*. 2011;58:177-188. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.006>
28. Fieremans E, Benitez A, Jensen JH, Falangola MF, Tabesh A, Deardorff RL, Spampinato MVS, Babb JS, Novikov DS, Ferris SH, Helpert JA. Novel White Matter Tract Integrity Metrics Sensitive to Alzheimer Disease Progression. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(11):2105-2112. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3553>
29. Тоноян А.С., Пронин И.Н., Пичхелаури Д.И., Хачанова Н.В., Фадеева Л.М., Погосбекян Э.Л., Захарова Н.Е., Потопов А.А., Шульц Е.И., Быканов А.Е., Яковленко Ю.Г., Корниенко В.Н. Диффузионно-куртозисная МРТ в диагностике злокачественности глиом головного мозга. *Медицинская визуализация*. 2015;1:7-18. Tonoyan AS, Pronin IN, Pitskhelauri DI, Khachanova NV, Fadeeva LM, Pogobekyan EL, Zakharova NE, Potapov AA, Shulz EI, Bykanov AE, Yakovlenko YuG, Kornienko VN. Diffusion-kurtosis MRI in the diagnosis of brain gliomas malignancy. *Medical Visualization*. 2015;1:7-18. (In Russ.).
30. Van Cauter S, Veraart J, Sijbers J, Peeters RR, Himmelreich U, De Keyser F, Van Gool SW, Van Calenbergh F, De Vleeschouwer S, Van Hecke W, Sunaert S. Gliomas: diffusion kurtosis MR imaging in grading. *Radiology*. 2012;263(2):492-501. <https://doi.org/10.1148/radiol.12110927>
31. Туркин А.М., Погосбекян Э.Л., Тоноян А.С., Шульц Е.И., Максимов И.И., Долгушин М.Б., Хачанова Н.В., Фадеева Л.М., Мельникова-Пичхелаури Т.В., Пичхелаури Д.И., Пронин И.Н., Корниенко В.Н. Диффузионно-куртозисная МРТ в оценке перитуморального отека глиобластом и метастазов в головной мозг. *Медицинская визуализация*. 2017;21(4):97-112. Turkin AM, Pogobekyan EL, Tonoyan AS, Shulz EI, Maximov II, Dolgushin MB, Khachanova NV, Fadeeva LM, Melnikova-Pitskhelauri TV, Pitskhelauri DI, Pronin IN, Kornienko VN. Diffusion kurtosis imaging in the assessment of peritumoural brain edema in glioblastomas and brain metastases. *Medical visualization*. 2017;21(4):97-112. (In Russ.). <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-4-97-112>
32. Naess-Schmidt ET, Blicher JU, Eskildsen SF, Tietze A, Hansen B, Stubbs SW, Jespersen S, Østergaard L, Nielsen JF. Microstructural changes in the thalamus after mild traumatic brain injury: a longitudinal diffusion and mean kurtosis tensor MRI study. *Brain Inj*. 2017;31(2):230-236. <https://doi.org/10.1080/02699052.2016.1229034>
33. Sours C, Raghavan P, Medina AE, Roys S, Jiang L, Zhuo J, Gullapalli RP. Structural and functional integrity of the intraparietal sulcus in moderate and severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2017;34(7):1473-1481. <https://doi.org/10.1089/neu.2016.4570>
34. Chung S, Fieremans E, Wang X, Kucukboyaci NE, Morton CJ, Babb J, Amorapant P, Foo FA, Novikov DS, Flanagan SR, Rath JF, Lui YW. White matter tract integrity: an indicator of axonal pathology after mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2018;35(8):1015-1020. <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5320>
35. Wang ML, Yu MM, Yang DX, Liu YL, Wei XE, Li WB. Diffusion Kurtosis Imaging Characterizes Brain Microstructural Changes Associated with Cognitive Impairment in a Rat Model of Chronic Traumatic Brain Injury. *Neuroscience*. 2018;392:180-189. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.09.030>
36. Karlsen RH, Einarsen C, Moe HK, Häberg AK, Vik A, Skandsen T, Eikenes L. Diffusion kurtosis imaging in mild traumatic brain injury and postconcussional syndrome. *J Neurosci Res*. 2019. <https://doi.org/10.1002/jnr.24383>
37. Aja-Fernandez S, Alberola-Lopez C, Westin CF. Noise and signal estimation in magnitude MRI and Rician distributed images: a LMMSE approach. *IEEE Trans Image Process*. 2008;17(8):1383-1398. <https://doi.org/10.1109/TIP.2008.925382>
38. Jensen JH, Helpert JA, Ramani A, Lu H, Kaczynski K. Diffusional kurtosis imaging: The quantification of non-Gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magnetic resonance in medicine*. 2005;53(6):1432-1440. <https://doi.org/10.1002/mrm.20508>
39. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B*. 1995;57:289-300.
40. Hui ES, Fieremans E, Jensen JH, Tabesh A, Feng W, Bonilha L, Spampinato MV, Adams R, Helpert JA. Stroke assessment with diffusional kurtosis imaging. *Stroke*. 2012;43(11):2968-2973. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.657742>
41. Fieremans E, Novikov DS, Jensen JH, Helpert JA. Monte Carlo study of a two compartment exchange model of diffusion. *NMR Biomed*. 2010;23:711-724. <https://doi.org/10.1002/nbm.1577>

Поступила 11.12.18

Комментарий

Диффузное аксональное повреждение (ДАП) — один из самых тяжелых видов ЧМТ, поэтому изучение новых биомаркеров такого повреждения мозга является актуальной проблемой. В представленной работе рассматриваются изменения, наблюдаемые при тяжелом диффузном повреждении, с использованием различных параметров диффузионной МРТ с акцентом на диффузионный куртозис. Статья посвящена важному клиническому вопросу.

Диффузионно-куртозисная МРТ (ДК МРТ) с определением параметров куртозиса дает количественную оценку негауссовских процессов диффузии воды и, по мнению некоторых исследователей, более достоверно отражает состояние биологической микросреды и гетерогенности структуры тканей мозга человека, особенно в области пересечения волокон белого вещества. При помощи ДК МРТ также возможны исследования серого вещества, что является значимым дополнением при изучении травмы мозга. Ранее ДК МРТ применялась для исследования пациентов с болезнью Альцгеймера, при изучении глиом головного мозга и других заболеваний центральной нервной системы. До последнего времени ДК МРТ-исследования проводились преимущественно у пациентов с легкой ЧМТ. При травме мозга средней и тяжелой степени такие исследования были сделаны в основном в период отдаленных последствий.

При выполнении этой работы авторы выдвинули гипотезу о том, что с помощью ДК МРТ возможно изучить микроструктурные повреждения не только белого, но и серого вещества подкорковых ядер, таламусов, области ретикулярной формации ствола мозга.

Целью представленного авторами исследования явилось изучение новых биомаркеров повреждения белого и серого вещества мозга, полученных с помощью ДК МРТ у пациентов с тяжелым ДАП.

Результаты исследования показали, что в остром периоде ДАП имеются распространенные изменения белого и серого вещества мозга, наблюдаются не только вероятные признаки дезинтеграции, демиелинизации, потери аксонов, но и поражение серого вещества подкорковых структур и ствола мозга, что можно однозначно верифицировать только морфологически.

Исследование показало, что ДК МРТ углубляет наши знания о микроструктурных повреждениях при ДАП и знания патофизиологии травмы мозга в целом. Действительно, полученные параметры, возможно, могут стать не только биомаркерами повреждения мозга, но и предикторами исходов. Несмотря на некоторые ограничения — небольшое количество пациентов в исследовании и невозможность проведения корреляционного анализа основных параметров со степенью тяжести и исходами, для которого было бы необходимо большее количество наблюдений, — исследование проведено на хорошем уровне.

Однако точный смысл представленных параметров куртозиса еще изучается. Вариабельность и различная распространенность повреждений при ДАП обуславливают необходимость дальнейшего накопления данных для исследования клинического и прогностического значения параметров ДК МРТ.

А.И. Холодный (Нью-Йорк)