

УДК 616-073.7

Кагарманова А.Ш., Гизатуллин Р.Р., Байков Д.Э., Ахмадеева Л.Р.

## **ВОЗМОЖНОСТИ ДИФФУЗИОННОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ПАЦИЕНТОВ С МИГРЕНЬЮ**

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Поиск новых диагностических маркеров мигрени

**Ключевые слова:** мигрень, анизотропная диффузия, биофизическое моделирование

Мигрень – нейрогенное, генетически детерминированное заболевание, в патогенезе которого участвуют различные уровни центральной и периферической нервной системы. Сложные закономерности последовательной активации определенных стволовых, таламических, гипоталамических и кортикальных структур обуславливают характерные смены фаз течения мигрени [1]. Основные микроструктурные нарушения могут возникать в сенситизированных нейронах тригеминоваскулярной системы, с распространением ноцицептивных импульсов по тригемино-таламическому тракту, таламокортикальным проводящим путям в передне-лобные отделы коры больших полушарий, соматосенсорную кору, заднюю часть теменной коры, кору островка и передние части поясной извилины. Особую роль в запуске болевых импульсов имеет дисфункция антиноцицептивной системы, состоящей в основном из околосинаптического серого вещества, большого ядра шва, крупноклеточного ядра ретикулярной формации, ретикулярного таламического ядра зрительного бугра. Возможны нарушения гармоничного соотношения тормозных и возбудимых процессов в гиппокампе. Многоуровневые функциональные и микроструктурные нарушения в веществе головного мозга и преходящий характер боли при данном патологическом процессе требуют изучения дополнительных возможностей и путей преодоления физико-технических ограничений существующего программного обеспечения при помощи внедрения новых методик и продвижения биофизического моделирования. Методы анизотропной диффузии, регистрирующие изменения скорости диффузии молекул воды по ходу проводящих путей головного мозга способны повысить специфичность исследований у пациентов с мигренью.

### **Цель исследования**

Визуально оценить волокна тригемино-таламических и таламо-кортикальных проводящих путей в структуре волокон, проходящих через вентральное заднемедиальное ядро таламуса. Определить возможные нарушения в структуре волокон с помощью метрик DTI. Сравнить полученные данные с контрольной группой и с метриками волокон противоположной стороны головного мозга.

### **Материал и методы**

В настоящей работе для исследования была отобрана и проанализирована группа пациентов преимущественно молодого возраста. Был проведен анализ метрик, полученных при построении проводящих путей болевой чувствительности от органов головы у 10 мужчин, не обращавшихся за лечением, с клиникой мигрени без ауры в возрасте от 18 до 37 лет со следующими клиническими данными: не менее пяти приступов головной боли в анамнезе в течение последнего года, продолжительностью каждого из них от 4 часов, средней интенсивностью боли, усиливающейся при обычной физической активности, сопровождаемой умеренно выраженными проявлениями тошноты. Исключались пациенты с выраженными проявлениями лейкоареоза и с выраженными, определяемыми по данным МРТ, структурными нарушениями. Контрольную группу составили 10 мужчин без жалоб на головные боли, без выявленных структурных нарушений по данным МРТ. Исследование данных пациентов проводилось на 1,5 Тл МРТ-томографе General Electric Signa HD (GE Healthcare). Данные диффузионно-тензорного исследования были получены с помощью SE DWI EPI-последовательности. С помощью DTI проведена визуализация волокон вентрального заднемедиального ядра таламуса. При использовании детерминистского подхода учитывались индивидуальные особенности строения и топографии вещества головного мозга. Областью интереса при построении трактов являлись также наиболее воспроизводимые зоны выше уровня моста, после формирования тройничной петли.

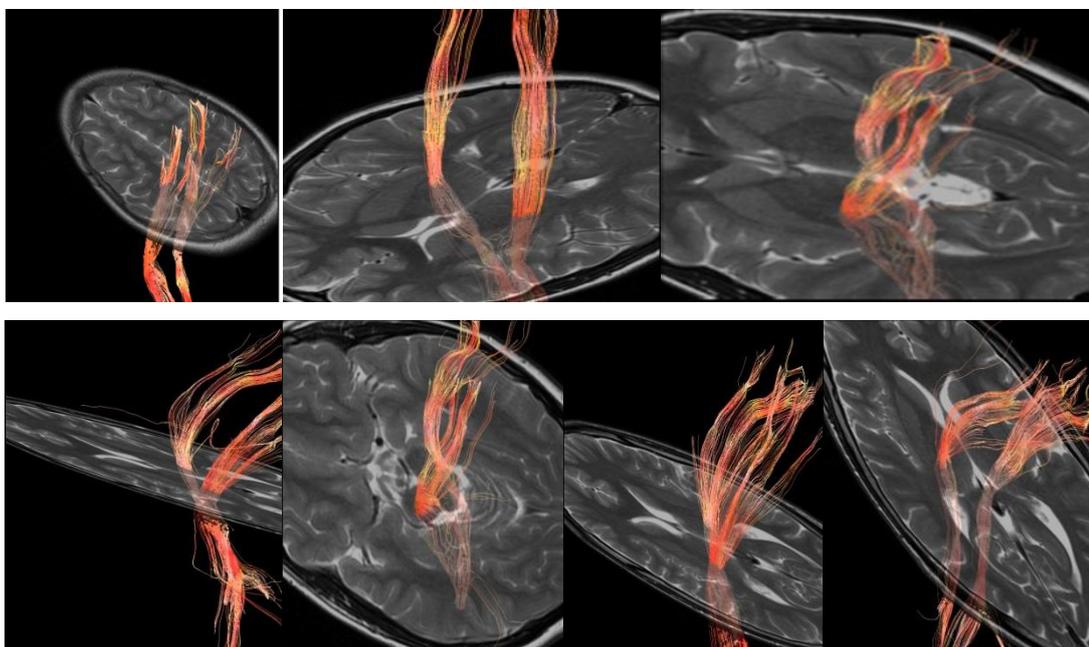


Рис. 1. Трехмерные изображения трактов от области ВЗМЯ в проекции тригемино-таламических и таламокортикальных путей у пациентов с клиникой мигрени.

Таблица 1

**Была произведена оценка диффузионных метрик путем прямого очерчивания зон интереса в зонах вентральных заднемедиальных ядер таламуса у пациентов с клиникой мигрени и у контрольной группы**

метрика	Волокна ВЗМЯ у пациентов с клиникой мигрени		Волокна ВЗМЯ в контрольной группе	
	справа	слева	справа	слева
Фракционная анизотропия – определение общей микроструктурной целостности	0,42-0,48	0,41-0,46	0,49-0,51	0,47-0,49
Измеряемый коэффициент диффузии	8,728-8,988x10 <sup>-4</sup>	8,082-8,266x10 <sup>-4</sup>	266x10 <sup>-4</sup>	266x10 <sup>-4</sup>
Плотность волокон (условные единицы)	198-222	186-212	204-230	201-239
Аксональная диффузия - возможное повреждение волокон	14,8-24,9x10 <sup>10</sup>	16,2-26,1 x10 <sup>-10</sup>	8.25-17.4 x10 <sup>-10</sup>	9.12-19.1 x10 <sup>-10</sup>
Радиальная диффузия – возможное повреждение аксонов	20,35-34,8x10 <sup>-10</sup>	17,3-34,8x10 <sup>-10</sup>	6.99-17.2 x10 <sup>-10</sup>	5.43-19.3 x10 <sup>-10</sup>

Миелинизация проводящих путей существенно не меняется, об этом свидетельствуют полученные метрики фракционной анизотропии и показатели радиальной диффузии.

Показатели ИКД приобретают средние значения. Отмечается разность плотностей трактов справа и слева, но так же данные проявления наблюдаются и в контрольной группе. Показатель фракционной анизотропии выше в контрольной группе. Это свидетельствует более выраженной анизотропии волокон у данной группы. Радиальная диффузия отличима в

сравниваемых группах, возможно это указывает на проявления нарушений структуры волокон у пациентов с мигренью.

### **Обсуждение**

Плюсы детерминистского подхода: способен визуализировать, измерять и исключать выраженные структурные нарушения при объемных образованиях в веществе головного мозга, ишемических очагах; дает количественные характеристики при построении проводящих путей в определенных топографических зонах, в которых визуально структурных нарушений не определяется.

Минусы: построение ложных волокон, операторо-зависимый метод, сложная природа возникновения головной боли при мигрени, предполагает исследования более обширных областей интереса, с детальной оценкой микроструктурных изменений, что невозможно при использовании лишь данного метода.

Пути решения обозначенных задач:

Использование методики повоксельного анализа, при которых оцениваются изменения метрик в каждом вокселе головного мозга, что предполагает использование изображений высокого разрешения (проведения исследования на МР-томографе с величиной вектора магнитной индукции 3 Тл, с применением высоких значений фактора диффузии  $b$  (2500 с/мм<sup>2</sup>), иметь необходимое программное обеспечение) и очень качественно проведенного сканирования (использование предобработки сырых данных - удаления шума, коррекции артефактов Гиббса, коррекция неоднородностей внешнего магнитного поля, выравнивание изображений), с последующим использованием масок, совмещением полученных трактов с анатомическими изображениями.

Исследование околотовопроводного серого вещества (рассеянные энкефалин-содержащие нейроны верхних отделов ствола мозга) путем использования диффузионно-куртозисной МРТ, поскольку диффузия воды в большинстве вокселей на этом уровне будет неодинакова и в структуре каждого вокселя будут различные элементы (как внутриклеточные так и межклеточного пространства) разных клеток как белого, так и серого вещества головного мозга. Эта область является основным центром антиноцицептивной системы, уменьшающим восприятие восходящих болевых импульсов. Именно в эту область вживляют электроды имплантатов устройств глубокой стимуляции мозга при лечении пациентов с хроническими болевыми синдромами. А так же при поступлении в системный кровоток опиоидов, их действие, отчасти, реализуется через опиоидные рецепторы ОВСВ. Куртозисная МРТ делит пространство на условные зоны, в которых диффузия молекул воды происходит с разной степенью ограничения, а коэффициент куртозиса представляет собой показатель

неоднородности структуры вокселя. Следует помнить, что биофизические модели описывают микроструктуру тканей с определёнными допущениями.

В данной работе был использован метод анализа зоны интереса, который является одной из самых простых и хорошо изученных методик количественного анализа в д-МРТ. Но вместе с тем, такая сложная, в большей степени, функциональная природа возникновения головной боли при мигрени, предполагает исследования более обширных областей интереса, с более детальной оценкой микроструктурных изменений. Для этого необходимо использовать методики повоксельного анализа, при которых оцениваются изменения метрик в каждом вокселе головного мозга, что предполагает использование изображений высокого разрешения (проведения исследования на МР-томографе с величиной вектора магнитной индукции 3 Тл, с применением высоких значений фактора диффузии  $b$  (2500 с/мм<sup>2</sup>), иметь необходимое программное обеспечение) и очень качественно проведенного сканирования (использование предобработки сырых данных - удаления шума, коррекции артефактов Гиббса, коррекция неоднородностей внешнего магнитного поля, выравнивание изображений), с последующим использованием масок, совмещением полученных трактов с анатомическими изображениями. Методом выбора при изучении мигрени также является метод получения диффузионного изображения с высоким угловым разрешением с использованием для постобработки данных алгоритма разложения по сферическим функциям (вероятностный метод). Методика независима от фракционной анизотропии. Можно оценить, есть ли более тесные функциональные связи при построении трактов между гипоталамусом и областями головного мозга в межприступный период и в фазу боли при вегетативных симптомах. При фото- и фонофобии, осмофобии и аллодинии зоной интереса будут соматосенсорная, моторная, слуховая, зрительная и обонятельная зоны. Преимуществами данного метода являются:

- хорошая визуализация перекрещивающихся нервных волокон (изучение различных уровней взаимосвязи тригеминоваскулярной системы)
- моделирование более двух нервных волокон в пределах одного вокселя, обозримость конвексительных концов проводящих путей мозга, расположенных субкортикально и на базальной поверхности (анализ аксонов тройничного ганглия, которые иннервируют оболочки головного мозга и внутричерепные кровеносные сосуды на периферии, гипоталамических нейронов, таламо-кортикальные проекции (формирование ранних стадий мигренозного приступа))
- возможность визуализировать мельчайшие проводящие пути, корешки черепных нервов и зоны отека.

- Околородопроводное серое вещество требует отдельного внимания (ОВСВ) – это рассеянные энкефалин-содержащие нейроны верхних отделов ствола мозга. Оно является основным центром антиноцицептивной системы, уменьшающим восприятие восходящих болевых импульсов. Именно в эту область вживляют электроды имплантатов устройств глубокой стимуляции мозга при лечении пациентов с хроническими болевыми синдромами. А так же при поступлении в системный кровоток опиоидов, их действие, отчасти, реализуется через опиоидные рецепторы ОВСВ. Его изучение возможно путем использования ДК-МРТ. Следует помнить, что любая биофизическая модель описывает микроструктуру тканей с рядом допущений.

### **Заключение и выводы**

Патогенез мигрени сложен и тем интересен для исследователя. Необходимо учитывать изменения как в пространстве (структуры тригемино-васкулярной системы, коры, подкорковых структур, ствола мозга), так и во времени (продромальная фаза, аура, головные боли, постдромальный период и межприступное состояние). В данной работе был использован метод анализа зоны интереса, который является одной из самых простых и хорошо изученных методик количественного анализа в д-МРТ.

Сложностью использования д-МРТ при мигрени является вовлечение в процесс как волокон белого вещества, так и серого вещества, множества взаимосвязанных между собой структур, регулирующих систем, с многочисленными разнонаправленными волокнами. Современные методики, в сочетании с биофизическим моделированием могут определить, насколько патологический процесс гетерогенен или он имеет достаточно схожую цепочку изменений в ЦНС при больших выборках. Каких микроструктурных изменений следует ожидать при изучении динамики процесса у пациентов после проведенной терапии, различий в возрастно-половых группах, при сочетании с другими патологиями и их влиянии друг на друга. Способность в последующем создать протоколы сканирования, уметь находить в рассчитанных метриках определенные нарушения и ориентироваться в них, чтобы конечный результат диффузионного исследования имел смысл.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Табеева ГР, Кацарава З. Современная концепция патофизиологии и новые мишени терапии мигрени. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):143–152. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-143-152
2. Никогосова А.К., Ростовцева Т.М., Берегов М.М., Губский И.Л., Лелюк В.Г. Магнитнорезонансная трактография: возможности и ограничения метода, современный подход к обработке данных. Медицинская визуализация. 2022; 26 (3): 132–148. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1064>

3. Китаев, С. В. Принципы визуализации диффузионного тензора и его применение в неврологии / С. В. Китаев, Т. А. Попова. – Текст непосредственный // ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва), 2012. – 48 с.
4. 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.
5. Садоха К.А., Евстигнеев В.В., Кистень О.В. Современные диагностические возможности в изучении патогенеза мигрени / Медицинские новости. – 2020. – №11. – С. 17–24