

Методы МРТ в диагностике заболеваний ГОЛОВНОГО МОЗГА

А. С. Богданова¹, Д. А. Федосеева², А. В. Никитина³, Ю. В. Богачев⁴

Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет

«ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)

¹alicebgdnt@mail.ru, ²fedos6564@mail.ru, ³nasty_nikitina1996@mail.ru, ⁴yu.bogachev@mail.ru

Аннотация. Это обзорная статья о роли магнитно-резонансной томографии в диагностике нейродегенеративных заболеваний. Актуальность проблемы и возможности различных методов сформулированы. Стандартные и нетрадиционные методы магнитно-резонансной томографии представлены.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография (МРТ); нейродегенеративные заболевания; диагностика

I. ВВЕДЕНИЕ

Наиболее часто встречающимися заболеваниями головного мозга, связанными с нейродегенерацией, являются: болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз и рассеянный склероз. Идентификация этих заболеваний особенно сложна на ранних стадиях, поэтому вопросы ранней диагностики нейродегенеративных заболеваний и их дифференциации являются актуальными. За последние годы было внедрено множество мощных методов, которые позволили визуализировать структуру и функции различных органов человека. Одним из таких методов нейровизуализации является магнитно-резонансная томография (МРТ), которая детально визуализирует структуру и измеряет функционирование отдельных областей человеческого мозга и в результате играет решающую роль в клинических и исследовательских приложениях [1].

В рамках данного обзора рассматриваются современные методики МРТ, применяемые в ранней диагностике заболеваний головного мозга.

II. ТРАДИЦИОННАЯ МРТ В ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

При постановке диагноза по изображениям МРТ огромную роль играют четкость и точность различий всех морфологических образований исследуемого объекта. На контраст в МРТ оказывают влияние большое количество факторов, которыми можно манипулировать, добиваясь требуемого качества изображений.

Как следует из физического принципа получения магнитно-резонансного (МР) изображения, интенсивность локального сигнала ЯМР, и, следовательно, яркость пикселя, в первую очередь зависит от концентрации ядер (в медицинских изображениях это почти всегда концентрация воды в ткани). Кроме того, имеется большое число и других параметров, от которых также зависит

интенсивность сигнала ЯМР: времена релаксации, коэффициент самодиффузии, величины, характеризующие макроскопическое движение жидкости, химический сдвиг, интенсивность межмолекулярных взаимодействий, скорость химического обмена и др. [1, 2]. Контраст в традиционной МРТ зависит от трех основных параметров: протонной плотности, времени спин-решеточной релаксации T_1 и времени спин-спиновой релаксации T_2 .

Особенностью магнитно-резонансной томографии по сравнению с другими методами томографии является возможность, меняя условия получения исходных данных для построения изображения, изменять локальную интенсивность принимаемого сигнала в зависимости от различных параметров, характеризующих ядерный магнитный резонанс. Изменение вида ЯМР-изображений при этом называют контрастированием изображения по параметру. Различают так называемые истинные изображения пространственного распределения параметра, и взвешенные по параметру изображения [1]. В первом случае из полученных данных по измеренным локальным значениям ядерной намагниченности вычисляется значение параметра как функция координат, которая и отображается как двумерное распределение.

Во втором случае отображается пространственное распределение самих значений намагниченности. В этом случае яркость изображения определяется не только интересующим параметром, но и всеми другими факторами, влияющими на интенсивность сигнала ЯМР. Тем не менее, во многих приложениях взвешенные по параметру изображения обеспечивают получение необходимой информации об объекте. При этом удается использовать упрощенные методы, что существенно экономит время.

На изображениях, взвешенных по протонной плотности, более яркие пиксели соответствуют более высокой плотности спинов. Параметр T_1 влияет на контраст в белом и сером веществах головного мозга, на T_1 -взвешенном изображении белое вещество с более коротким T_1 кажется более ярким. Из-за длинного T_2 спинномозговая жидкость выглядит яркой на T_2 -взвешенном изображении.

Очаги рассеянного склероза (РС) имеют умеренно увеличенный сигнал по сравнению со спинномозговой жидкостью и белым веществом на изображениях по протонной плотности и более отчетливый гиперинтенсивный сигнал на T_2 -взвешенных

изображениях. Очаги РС, яркие на T_2 -изображениях, имеют свойство смешиваться с гиперинтенсивным сигналом СМЖ от близлежащих желудочков. По этой причине традиционные МР-изображения демонстрируют лучшее обнаружение очагов РС в перивентрикулярной области, тогда как T_2 -взвешенные изображения увеличивают видимость очагов в глубоком белом веществе и в заднечерепной ямке. Появление небольших гиперинтенсивных очагов в мозолистом теле вдоль латеральных границ на T_2 -взвешенных изображениях вызывает подозрение на РС, и такие очаги наиболее отчетливо демонстрируются с помощью импульсной последовательности FLAIR (Fluid Attenuated Inversion-Recovery) в сагиттальной плоскости. Хотя РС является заболеванием, преимущественно затрагивающим белое вещество, 5–10 % очагов могут возникать на границе серого и белого вещества или в сером веществе и наилучшим образом обнаруживаются при использовании FLAIR последовательностей. Согласно последним исследованиям, современные методы МРТ не чувствительны к чисто кортикальным очагам, и клиническая значимость таких очагов может быть продемонстрирована с помощью более чувствительных методик МРТ [3]. Оптические невриты являются единственным проявлением начальной стадии РС и могут быть детектированы с использованием МР-технологии подавления жира совместно с контрастным усилением с использованием последовательности STIR (Short Time Inversion-Recovery).

Области с аномальной интенсивностью МР-сигнала могут представлять собой как острые, так и хронические очаги. При наличии очагов различного возраста T_1 -взвешенные изображения лучше всего дифференцируют острые очаги от хронических. Острые и подострые очаги характеризуются малым количеством демиелинизации и, как правило, показывают меньшее изменение сигнала на T_1 -взвешенных изображениях, где они изоинтенсивны или только минимально гипоинтенсивны. Такие очаги, к тому же, обычно слабо очерчены на T_1 -изображениях и намного лучше выявляются на T_2 -изображениях. Хронические очаги отражают демиелинизацию и глиоз и видны как области более слабого сигнала на T_1 -изображениях по сравнению с острыми очагами, которые более резко очерчены и обычно легко определяются на T_1 -изображениях. Они также видны на T_2 -изображениях, где показывают сильный сигнал [4]. Скопление гипоинтенсивных очагов (так называемые, «черные дыры») коррелирует с прогрессией заболевания и степенью инвалидности.

В последнее время выявлена и активно изучается взаимосвязь между накоплением металлов, в основном комплексов железа, в головном мозге и такими нейродегенеративными заболеваниями как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, деменция и ряд других. Определение содержания комплексов металлов в тканях головного мозга крайне важно для ранней диагностики этих заболеваний. В МРТ существуют различные методики как качественной, так и количественной оценки концентрации металла в ткани [5].

При характеристике релаксационных параметров (T_1 , T_2 , T_2^*) протонов водосодержащих тканей в присутствии комплексов железа можно исследовать различные свойства ткани, что дает множественные степени свободы для дифференциации различных патофизиологических изменений с использованием более сложных инструментов анализа изображений, таких как статистическое распознавание образов, включающее многопараметрическую кластеризацию и определение более высоких пространственных границ [6].

Дисперсия скорости релаксации $1/T_1$, наблюдаемая в слабых магнитных полях (при частотах < 20 МГц), не обусловлена присутствием ферритина. Однако, высокое значение скорости релаксации $1/T_1$ может быть связано с содержанием железа, о чем свидетельствуют данные исследований при 7,0 Тл (коэффициент корреляции $r_2 = 0,6$). Даже если влияние ферритина на продольную релаксацию значительно слабее, чем на поперечную, этот подход заслуживает изучения.

Влияние магнитного поля и межэхового времени на скорость релаксации $1/T_2$, наблюдаемое для каждого образца, является явным признаком того, что поперечная релаксация железосодержащих тканей в основном обусловлена присутствием ферритина, намагниченность которого пропорциональна индукции магнитного поля, даже если может существовать несущественный вклад от неферритинового железа в релаксацию.

Прогнозируемые зависимости $1/T_2$ от поля и времени эха не одинаковы для различных теоретических моделей, которые должны быть выбраны в соответствии с размерами и плотностью ферритинового кластера. Чувствительность поперечной релаксации к другим факторам, а не только к содержанию железа, усложняет сравнение между различными образцами, и неизбежно размывает корреляцию между $1/T_2$ и концентрацией железа при низком его содержании. Тем не менее, МРТ с сильным магнитным полем остается отличным инструментом для обнаружения железа в органах [7].

В целом, T_1 -, T_2 - или T_2^* -взвешенные изображения часто считаются более чувствительными к заболеванию (меньше ложных отрицательных результатов), в то время как карты релаксометрии могут считаться более специфичными (меньше ложноположительных результатов). То есть, если целью является обнаружение болезни, например, связанной с повышенным локальным осаждением железа, поиск локального снижения сигнала в T_2^* -взвешенных изображениях может быть особенно полезным. Тем не менее, многие артефакты могут также появляться в виде отложений железа, что приводит к переоценке масштабов заболевания. С помощью карты значений T_2^* можно более точно определить те области, которые содержат более высокие концентрации железа, и даже оценить локальную концентрацию железа.

При количественной оценке уменьшения сигнала по МР-изображениям, взвешенным по T_2^* , была разработана теория, которая позволяет прогнозировать поведение сигнала в присутствии небольших случайно распределенных локальных источников изменения восприимчивости.

Чтобы учесть неоднородности фонового поля в срезе или вокселе, которые не вызваны этими микроскопическими эффектами, и устранить любую зависимость от формы радиочастотного импульса, был разработан специальный комбинированный метод градиентного и спинового эхо. Серия градиентных эхо-сигналов собирается вокруг спинового эхо-сигнала и используется для удаления эффектов фонового поля. Последний градиентный эхо-сигнал делится на первое градиентное эхо-изображение для создания эквивалента T_2 -взвешенного изображения без дефазировки по вокселю. При известном значении T_2 его влияние на множественные градиентные эхо-сигналы устраняется, так что остаются только изначальные изменения, вызванные T_2' (т.е. изменения сигнала, которые вызваны локальными источниками восприимчивости). Такой подход позволяет извлекать все параметры в одном эксперименте за один сеанс, а также отсутствует зависимость от способности 180-градусного импульса не вносить изменения масштаба.

Данный метод можно использовать для определения объемной восприимчивости случайных источников, а также их объемной доли в вокселе. Точная количественная калибровка этого метода пока не была подтверждена *in vivo* [5].

Для количественной оценки комплексов металлов в тканях головного мозга требуется разработка новых методик МРТ, поскольку невозможно определить корреляцию между количеством железа в пораженных тканях и параметрами стандартных МРТ исследований, т.к. эти параметры зависят не только от концентрации железа, но и от содержания воды в ткани мозга, а при поражениях тканей мозга наблюдается значительное изменение содержания воды.

III. МРТ С ПЕРЕНОСОМ ЯДЕРНОЙ НАМАГНИЧЕННОСТИ

Применение метода переноса намагниченности (MT – magnetization transfer) играет важную роль в диагностике РС и позволяет получить объективные результаты оценки активности и прогрессирования заболевания. Явление переноса ядерной намагниченностью основывается на взаимодействиях между магнитными моментами протонов подвижных молекул «свободной воды» и протонов мало подвижных макромолекул, образующих ткани живых организмов, или протонов воды, входящих в состав гидратной оболочки макромолекул, так называемых «связанных» протонов [8].

МРТ с переносом намагниченности позволяет выявить присутствие микроскопических повреждений белого вещества, которое выглядит нормальным на традиционной МРТ.

Перспективным представляется развитие исследований в направлении получения количественных характеристик нормальных и патологических тканей *in vivo* на основе переноса ядерной намагниченности, так как имеющиеся данные позволяют утверждать, что эффективность переноса намагниченности весьма чувствительна к патологическим изменениям структуры биополимеров, в том числе, образующих клеточные мембраны. Количественная оценка эффекта переноса намагниченности

обычно проводится при помощи коэффициента переноса намагниченности (КПН) или MTR (magnetization transfer ratio) [8]. Параметры, которые определяют значения КПН, могут быть разбиты на две группы: параметры, характеризующие свойства тканей, и параметры, связанные с условиями эксперимента.

Для различных тканей характерна разная степень переноса намагниченности, при этом имеет место достаточно сложная корреляция между биохимическими и гистологическими характеристиками ткани, с одной стороны, и значениями КПН, с другой. Это усложняет стандартизацию диагностических исследований и предсказание проявления переноса намагниченности индивидуальных тканей в различных МР системах. Низкие значения КПН связаны со специфическими физическими свойствами тканей: например, макромолекулы тканей мозга обладают уменьшенной способностью обмениваться намагниченностью с окружающими молекулами воды. В то же время показано, что аномально низкие значения КПН могут отображать демиелинизацию или патологию аксонов [8].

Одно из текущих применений переноса намагниченности – это определение возраста очагов у пациентов с РС. На ранних стадиях острые очаги РС, преимущественно отечные и воспаленные, показывают небольшой уровень демиелинизации. В отличие от стандартных последовательностей, МРТ с переносом намагниченности проявляет большую специфичность к макромолекулам, таким как миелин. С течением времени в очагах РС осуществляется распад больших макромолекул протеинов миелина и происходят глиоз и демиелинизация. Томография на основе переноса намагниченности показывает корреляцию с этими патологическими изменениями, демонстрируя небольшие изменения КПН в ранних очагах РС и значительно уменьшенное КПН в старых, хронических очагах.

IV. ДИФфуЗИОННО ВЗВЕШЕННАЯ МРТ

Диффузионно взвешенная МРТ (DWI – diffusion weighted imaging) используется для дифференциальной диагностики острых и хронических очагов РС посредством измерения коэффициента диффузии (ADC – apparent diffusion coefficient) и фракционной анизотропии (FA – fractional anisotropy). У пациентов с РС большинство очагов показывают увеличенный коэффициент диффузии по сравнению с нормальным белым веществом. Увеличение диффузии отражает увеличенный объем свободной воды, содержащийся в очаге, хотя относительный ли это вклад от отека, демиелинизации или потери аксонов, сказать трудно [9]. Острые очаги имеют существенно больший коэффициент диффузии в отличие от хронических очагов, отражая цитотоксический отек. В редких случаях острые очаги имеют ограниченную диффузию. Это может быть результатом увеличенного клеточного воспаления с внеклеточным отеком. Близлежащее нормальное белое вещество имеет умеренно увеличенный коэффициент диффузии. Это коррелирует с гистологическими результатами, согласно которым РС диффузно воздействует на белое вещество.

В основном очаги РС имеют уменьшенный уровень фракционной анизотропии на изображениях томографии с диффузионным тензором (DTI – diffusion tensor imaging) по сравнению с нормальным белым веществом. Уменьшение уровня FA в очагах показывает разрушение миелиновых и аксональных структур, что ведет к деструкции и увеличенному межклеточному пространству. Некоторые исследователи полагают, что уменьшение FA в накапливающих контрастирующий агент очагах меньше, чем в ненакапливающих, что говорит о возможности DTI показывать активность заболевания. Другой метод исследования диффузионных изображений основывается на 3D реконструкции пучков волокон с использованием трактографии [10]. У пациентов с РС разрыв тракта обнаруживается всегда, но разрушение тканей, лежащее в основе изменения диффузии в очагах, делает визуализацию трактов, проходящих через очаги в белом веществе, затруднительным. Эту проблему можно решить, не выполняя трактографию напрямую у пациентов, а используя шаблоны трактов здоровых людей. Данный метод делает невозможным анализ индивидуальных изменений трактов, вызванных заболеванием, но позволяет оценить значения индексов диффузии в направлении трактов.

V. МЕТОД ВИЗУАЛИЗАЦИИ ИЗОБРАЖЕНИЙ, ВЗВЕШЕННЫХ ПО МАГНИТНОЙ ВОСПРИИМЧИВОСТИ (SWI – SUSCEPTIBILITY WEIGHTED IMAGING)

Данный метод представляет собой высокочувствительный способ визуализации, который способен отображать распределение магнитной восприимчивости вещества в тканях. В методе SWI реализуется последовательность трехмерного градиентного эхо (GRE), использующая зависимость от уровня кислорода в крови (BOLD) и информацию о фазе для увеличения контраста в получаемых изображениях. В более широком смысле, SWI включает в себя объединение данных амплитуды и отфильтрованной фазы для дальнейшей постобработки при построении проекционных изображений с минимальной интенсивностью для отображения более мелких кровоизлияний, не видимых при визуализации T_2^* .

Метод SWI был протестирован в условиях различных магнитных полей: 1,5; 3 и 7 Тл. Более высокие магнитные поля усиливают эффекты магнитной восприимчивости и, следовательно, создают SW-изображения с более высоким отношением сигнал/шум, что позволяет лучше визуализировать мелкие структуры мозга, сосуды и опухоли. Однако, сверхвысокая индукция магнитного поля (более 7 Тл) в методе SWI может исказить размер структур мозга в областях, характеризующихся высокими концентрациями железа. Изображения по фазе можно использовать для различения диамагнетиков (то есть, кальция) и парамагнетиков (дезоксигемоглобин, гемосидерин и ферритин).

Многочисленные исследования показали, что метод SWI более чувствителен, чем обычная МРТ при исследовании сосудистой сети, внутренней архитектуры, выявлении метастазов или кровоизлияний в опухоли.

В ограничения метода SWI входит длительное время сбора данных, необходимое для получения SW-изображения, что делает вероятными артефакты. Использование более сильных магнитных полей, и применение параллельного сбора данных могут уменьшить данные искажения. Метод SWI может иметь артефакты воздушной ткани (костные структуры и т.д.). Кроме того, метод срез-за-срезом, который используется для подсчета количества поражений, может привести к преувеличению числа поражений или неправильной интерпретации поражений, охватывающих множество срезов.

Метод SWI предоставляет обширную информацию о пациентах с опухолями головного мозга, которую невозможно получить с помощью других последовательностей МРТ. Метод SWI не ограничивается обнаружением поражения, он может применяться для демонстрации реакции на лечение, мониторинга восстановления после инсульта и прогнозирования результатов, а также для лучшей анатомической локализации в нейрохирургии при использовании гамма-ножа [11].

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, МРТ играет важнейшую роль в диагностике заболеваний головного мозга. Наряду с большей чувствительностью и разрешающей способностью по сравнению с методами рентгеновской компьютерной томографии (КТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), МРТ позволяет оценивать динамику заболевания и эффективность лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Ринк П.А. Магнитный резонанс в медицине. Основной учебник Европейского форума по магнитному резонансу. М.: «Геотар-мед», 2003. 244 с.
- [2] Богачев Ю.В., Драпкин В.З., Князев М.Н., Попечителей Е.П., Разин И.В., Фролов В.В. Магнитно-резонансная томография в слабом магнитном поле. СПб.: Изд-во СПбГЭТУ «ЛЭТИ», 2012. 260 с.
- [3] Silver N.C., Good C.D., Barker G.J., et al. Sensitivity of contrast enhanced MRI in multiple sclerosis. Effects of gadolinium dose, magnetization transfer contrast and delayed imaging // *Brain*. 1997. V.120. P.1149-1161.
- [4] David D. Stark. Magnetic resonance imaging. Printed in USA by C.V. Mosby Company, 1999. 2064 p.
- [5] Haacke E. M., Norman Y.C., Cheng, et al. Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging // *Magnetic Resonance Imaging*. 2005. V. 23. P. 1–25.
- [6] Hai-Ling Margaret Cheng, Nikola Stikov, et al. Practical Medical Applications of Quantitative MR Relaxometry // *JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING*. 2012. V.36. P.805–824.
- [7] Aline Hocq, Michel Luhmer, et al. Effect of magnetic field and iron content on NMR proton relaxation of liver, spleen and brain tissues // *Contrast medicine and molecular imaging*. 2014. DOI: 10.1002/cmmi.1610.
- [8] Богачев Ю.В., Марченко Я.Ю., Наумова А.Н., Фролов В.В., Черненко Ю.С. Улучшение контраста магнитно-резонансных изображений методом переноса ядерной намагниченности // *Известия СПбГЭТУ «ЛЭТИ»*. 2013. № 6. С.19–33.
- [9] L. Celso Hygino da Cruz Jr., Raquel Riberio Batista, et al. Diffusion magnetic resonance imaging in multiple sclerosis // *Neuroimag. Clin*. 2011. V. 21. P. 71-88.
- [10] Emilia Sbardella, Francesca Tona, et al. DTI Measurements in Multiple Sclerosis: Evaluation of Brain Damage and Clinical Implications. Hindawi Publishing Corporation. 2013. Article ID 671730. 11 p.
- [11] Antonio Di Ieva, Timothy Lam, et al. Magnetic resonance susceptibility weighted imaging in neurosurgery: current applications and future perspectives // *J. Neurosurg*. 2015. V. 123. P.1463–1470.