

Мультимодальные исследования головного мозга человека с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной спектроскопии

М.В. Ублинский, А.В. Манжурцев, П.Е. Меньшиков, Т.А. Ахадов, Н.А. Семенова

ФГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии», Москва, Россия

Исследование структурно-функциональной организации головного мозга в норме и при патологии является одним из приоритетных и интенсивно развивающихся направлений нейронауки в новом столетии. Прижизненные исследования структуры, метаболизма, кровотока, функций головного мозга в настоящее время базируются главным образом на биологически безопасных, не связанных с ионизирующим излучением технологиях визуализации, основанных на магнитно-резонансной томографии (МРТ). В обзоре представлено подробное описание основ таких высокоинформативных методик, занявших прочное место в современном исследовательском арсенале, как функциональная МРТ (фМРТ) и магнитно-резонансная спектроскопия (МРС). Представлены возможности и преимущества этих методик, в том числе при их совместном применении с другими нейровизуализационными технологиями (МР-трактография и др.). Авторы убеждены, что совместное применение всех возможностей МРТ в одном исследовании позволит создать комплексный подход к изучению физико-химических механизмов, лежащих в основе функционирования мозга, что имеет как фундаментальное, так и прикладное значение.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография головного мозга, функциональная МРТ, МР-спектроскопия, мультимодальные исследования.

Для цитирования: Ублинский М.В., Манжурцев А.В., Меньшиков П.Е. и др. Мультимодальные исследования головного мозга человека с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной спектроскопии. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2018; 12(1): 54–60.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.8

Multimodal studies of the human brain using functional magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy

Maksim V. Ublinskiy, Andrey V. Manzhurtsev, Petr E. Men'shchikov, Tolib A. Akhadov, Natalia A. Semenova

Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, Russia

Studying the brain structure and function in health and disease is one of the most important and intensively developing fields of neuroscience in the new century. Nowadays, in vivo studies of brain structure, metabolism, blood flow and function are mostly performed using safe imaging technologies not requiring ionizing radiation and based on magnetic resonance imaging (MRI). In this review, the detailed description of the principles of commonly used techniques that provide high-quality information about the brain, such as functional MRI (fMRI) and magnetic resonance spectroscopy (MRS), is presented. The potential and advantages of these methods including their use in combination with other imaging techniques (MR-tractography etc.) are outlined. The authors believe that combining all MRI options in one study may produce a complex approach for exploring physical-chemical mechanisms underlying brain function which may be of value for basic and applied research.

Keywords: brain magnetic resonance imaging, functional MRI, MR-spectroscopy, multimodal imaging.

For citation: Ublinskiy M.V., Manzhurtsev A.V., Men'shchikov P.E. et al. [Multimodal studies of the human brain using functional magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2018; 12(1): 54–60. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.8

Магнитно-резонансная томография (МРТ) применяется для визуализации анатомического строения органа и базируется на специфичности времен релаксации протонов воды T_1 и T_2 в сером и белом веществе, в крови и цереброспинальной жидкости. Это позволяет по данным, полученным *in vivo*, построить изображения анатомических структур и локусов мозга. Получение и анализ изображений являются также необходимым элементом в проведении исследований микроструктуры, функциональной гемодинамики и метаболизма мозга *in vivo*: по результатам МРТ локализуют зоны интереса и соотносят метаболические сдвиги и данные функциональной гемодинамики с типом вещества мозга.

Функциональная МРТ (фМРТ) позволяет выделить локусы нейроактивации и установить связи между ними; метод использует локальное изменение концентрации парамагнетика дезоксигемоглобина (dHb), обусловленное изменением локального кровотока в связи с меняющейся активностью нейронов. Анализ временных зависимостей изменения контраста, вызванного изменением концентрации dHb относительно концентрации оксигенированного гемоглобина (Hb), дает возможность оценить влияние нейроактивации на локальные скорости потребления кислорода и глюкозы.

Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) позволяет измерить внутриклеточные концентрации низкомолекулярных соединений, присутствующих в цитозоле в свободном состоянии, и получить данные об изменениях концентраций этих веществ в динамике метаболических процессов в норме и патологии. Метод использует информацию о сдвиге резонансной частоты ядра под влиянием экранирующего поля электронов в атомах и молекулах.

Диффузионно-тензорная трактография (ДТТ) использует параметры диффузии воды для характеристики особенностей микроструктуры проводящих путей.

Основным ограничением перечисленных методов является их низкая чувствительность, что особенно существенно для МРС, поскольку в отличие от всех видов томографии, где исследуется поведение МР-сигнала протонов воды (содержание которой в тканях составляет 90%), в МРС наблюдаются сигналы соединений, присутствующих в клетках в концентрациях на порядки ниже. Даже при работе на самых чувствительных ядрах (^1H , гиромагнитное отношение $\gamma=42,57$ МГц/Т) в полях с максимально разрешенной при исследовании человека напряженностью постоянного магнитного поля (3 Тесла) удается наблюдать МР-сигналы от соединений, присутствующих в объеме не менее 8 см^3 в концентрации не ниже 1 мМ. В клетках в таких количествах содержатся конечные продукты метаболических путей (например, многие аминокислоты, лактат, АТФ), источники энергии (жиры, гликоген), некоторые биохимические предшественники (холин, инозитол, нейротрансмиттеры).

Низкая чувствительность искупается возможностью получения в одном исследовании большого объема разнородной информации о структуре, функции и метаболизме.

Основы фМРТ

Выполнение любого задания сопряжено с повышением нейрональной активности, которая, в свою очередь, приводит к увеличению метаболических затрат в головном

мозге [1]. С нейрональной активации в локальных областях головного мозга начинается ряд физиологических и физико-химических изменений нервной ткани. К физиологическим эффектам стимуляции относится вазодилатация, в результате которой увеличивается локальный объем крови (объем крови на единицу мозговой ткани – CBV) и скорость кровотока (CBF). Физико-химическим эффектом нейроактивации является изменение концентраций dHb и (Hb), которое детектируется как BOLD-сигнал (blood oxygen level dependent).

Впервые механизм формирования BOLD-сигнала был описан S. Ogawa и T.M. Lee при исследовании головного мозга крыс на магнитах с напряженностью магнитного поля 7 Тесла. Авторы заметили, что контраст изображения зависит от региональной нейрональной активности [2]. Вскоре этот эффект был безупречно продемонстрирован на мозге кошек в периоде аноксии [3].

dHb является парамагнетиком, ограниченным внутриклеточным пространством эритроцита, который, в свою очередь, ограничен пространством сосуда. dHb создает локальную неоднородность магнитного поля, что приводит к снижению интенсивности BOLD-сигнала. При уменьшении отношения $[\text{dHb}]/[\text{Hb}]$ однородность магнитного поля увеличивается, что приводит к увеличению T_2 и возрастанию интенсивности BOLD- сигнала.

Оценить изменение концентрации dHb/Hb позволяет функция гемодинамического ответа (HRF). Необходимо несколько секунд, чтобы церебральный кровоток отреагировал на потребность мозга в кислороде и глюкозе. Расширение сосудов приводит к возрастанию CBF и CBV. Гемодинамическая реакция сосудистой системы компенсирует повышенное потребление кислорода в первые секунды избыточной доставкой Hb, что уменьшает соотношение dHb/Hb и приводит к росту интенсивности BOLD-сигнала.

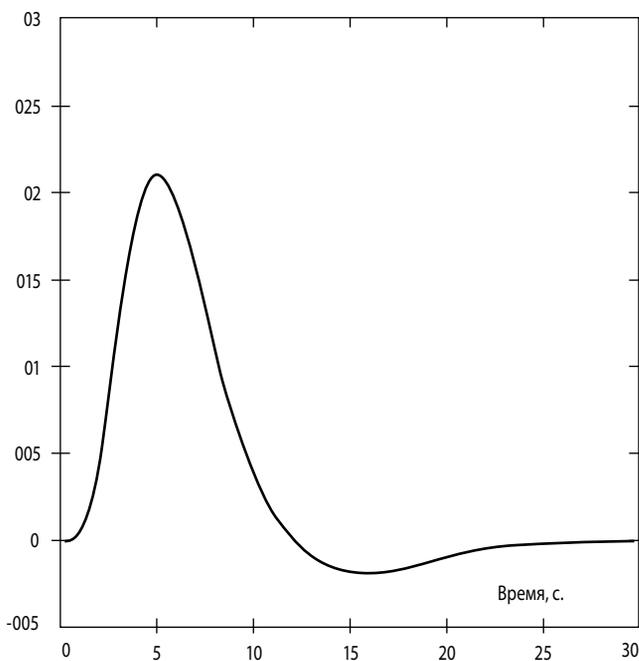


Рис. 1. Вид графика функции гемодинамического ответа
Fig. 1. Appearance of hemodynamic response function curve

Ответ нейронов на возбуждение происходит быстро, спустя несколько сот миллисекунд [4] после совершения действия; BOLD-ответ начинается через 1–2 с (рис. 1) [4]. Следовательно, BOLD прямо не связан с нейрональной активностью и в первую очередь зависит от суммы всей синаптической активности нейронов в заданном объеме ткани – локального потенциала поля [5].

Основанная на регистрации BOLD технология фМРТ широко используется для выявления зон активности в мозге в норме и при различных заболеваниях центральной нервной системы [6]. При этом флуктуации BOLD обычно рассматриваются как показатель изменения активности соответствующих нейронных сетей.

Церебральная скорость метаболизма обычно выражается в скорости потребления кислорода (CMRO₂), т.к. метаболизм глюкозы на 90% аэробный; поэтому CMR совпадает с потреблением кислорода [7]. Энергетические потребности различных типов нейронов оказывают влияние на форму их электроактивности. Большие проекционные нейроны, которые выполняют энергоёмкие процессы на обширной поверхности мембран, имеют относительно большую потребность энергии.

Недавние исследования показали количественную связь между фМРТ-изображением и определенными типами церебральных нейротрансмиттеров [8].

Синаптическая активность тесно связана с потреблением глюкозы [9] через локальное увеличение церебрального кровотока (CBF). Основанные на данных ПЭТ измерения CBF и скорости потребления кислорода (CMRO₂) в головном мозге человека при зрительной и соматосенсорной стимуляции [10], показывают, что увеличение CBF опережает увеличение CMRO₂, это приводит к увеличению уровня капиллярной и венозной оксигенации. BOLD-сигнал определяется несоответствием между увеличением CBF и изменением CMRO₂:

$$\%BOLD = M \frac{\Delta CBF/CBF - \Delta CMRO_2/CMRO_2}{\Delta CBF/CBF + 1} - \frac{1}{\beta} \times \frac{\Delta CBV_v}{CBV_v}$$

M – константа калибровки, β=1,5.

Было показано [11], что в соматосенсорной коре крыс отклик на стимул кровотока происходит на 0,5–1 с раньше, чем BOLD-ответ. Известно, что функциональный ответ CMRO₂ начинается раньше, но достигает своего максимума позже, чем BOLD-ответ [12]. Одной из причин сдвига максимума значения CMRO₂ относительно фМРТ считается временная задержка между скоростью потребления кислорода митохондриями и изменением в уровне оксигенации крови [13].

Локализационная магнитно-резонансная спектроскопия, протонная (¹H) МРС

Современные магнитно-резонансные томографы позволяют получать хорошо разрешенные ¹H МРС-спектры мозга в течение нескольких минут, что делает возможным исследование динамики метаболических процессов. Поскольку разные локусы мозга различаются по клеточному составу и имеют разные метаболические характеристики, для получения адекватных данных необходима локализация чувствительного объема (VOI – Volume of Interest). Локализация достигается с помощью специальных импульсных

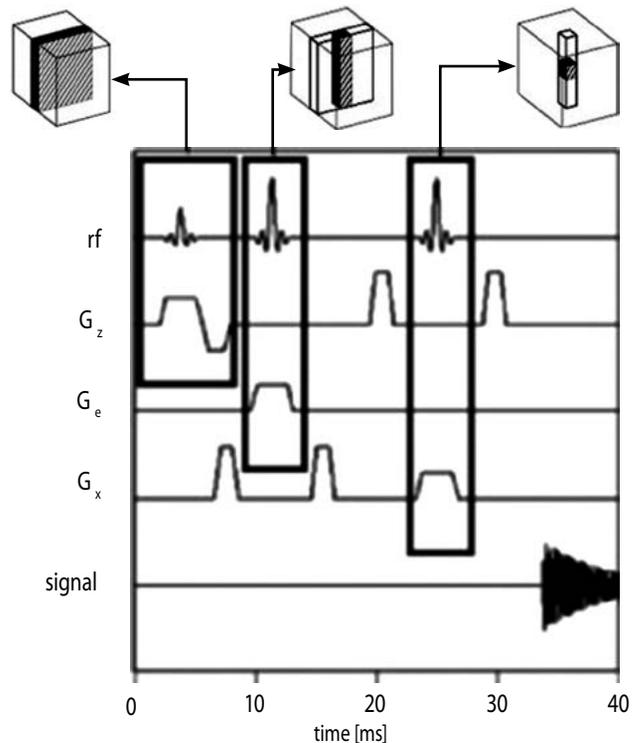


Рис. 2. Выделение VOI на пересечении ортогональных плоскостей, выбираемых срез-селективными и фазовыми градиентами

Fig. 2. VOI selection on the overlap of orthogonal plains taken by the slice-selection and phase gradients

последовательностей [14], которые включают в себя три ортогональных срез-селективных импульса и градиенты, расфазированные ядерные спины и нивелирующие сигнал от окружающих VOI тканей (рис. 2).

В основном используются две импульсные последовательности: PRESS (Point Resolved Spectroscopy) и STEAM (Stimulated Echo Acquisition Mode). Спектр возникает вследствие диамагнитного момента атомов, который обусловлен движением электронов химической связи при наложении внешнего поля. Движение электронов образует эффективные токи и, следовательно, создает вторичное магнитное поле, пропорциональное внешнему магнитному полю и противоположно направленное. Это приводит к появлению константы экранирования σ (для протонов значения σ~10⁻⁵–10⁻⁶). Электронное экранирование вызывает небольшой сдвиг резонансной частоты. Этот сдвиг обусловлен электронами химической связи и поэтому называется химическим сдвигом δ. Величины δ малы по сравнению с резонансной частотой ядра и измеряются в миллионных долях от значения резонансной частоты. Величины δ отсчитывают от выбранного стандарта. В ¹H МРС-спектрах это сигнал протонов воды (δ=4,7 ppm), в ³¹P МРС-спектрах – сигнал фосфатной группы фосфокреатина (δ=0 ppm).

¹H МРС существенно осложняется наличием в клетках и тканях большого количества воды (около 95%), сигнал которой в ¹H МРС спектрах биологических систем является доминирующим и мешает наблюдению сигналов метаболитов. От сигнала протонов воды избавляются с помощью специальных методов, разработанных для МРС. Наиболее часто используется режим преднасыщения селективными импульсами 90° на частоте протонов воды.

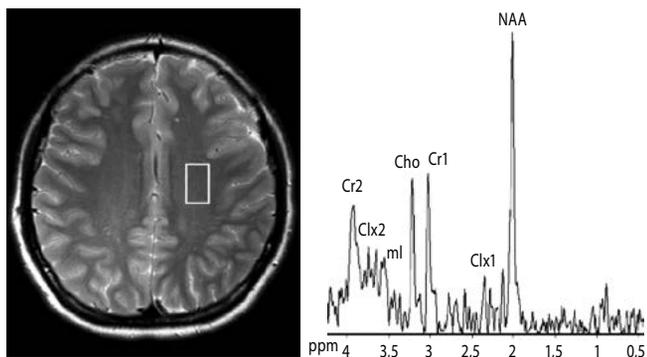


Рис. 3. Протонный спектр белого вещества головного мозга (теменная доля), норма

NAA – N-ацетиласпартат; Glx – глутамат и глутамин; Cr – креатин+фосфокреатин; Cho – холинсодержащие соединения; ml – миоинозитол

Fig. 3. Proton magnetic resonance spectrum of the brain white matter (temporal lobe), normal

NAA – N-acetylaspartate; Glx – glutamate and glutamine; Cr – creatine + phosphocreatine; Cho – choline; ml – myoinositol

В ^1H МР спектрах мозга в норме (рис. 3) детектируются сигналы N-ацетильной группы N-ацетиласпартата (NAA, $\delta=2,0$ ppm), протонов группы $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ в составе холинсодержащих соединений (Cho, $\delta=3,2$ ppm), N-метильной группы фосфокреатина и креатина (Cr, $\delta=3,0$ ppm), СН₂-групп глутамата и глутамина (Glx, $\delta=2,2$ и $3,7$ ppm), сигнал 1,3,4,6-протонов шестичленного кольца инозитола (ml, $\delta=3,56$ ppm) [10]. В условиях гипоксии и ишемии в спектрах появляются сигналы метильной группы лактата (Lac, $\delta=1,34$ ppm). Сигнал метильных и метиленовых протонов (Lip, $\delta=0,9$ и $1,3$), возникающий при некоторых патологических состояниях, сопровождающихся гибелью клеток с последующим разрушением клеточной мембраны, обычно относят к жирнокислотным фрагментам липидов [15].

В спектрах мозга *in vivo* каждый из сигналов исполняет роль маркера. Два сигнала – NAA и ml – используются как клеточные маркеры. NAA – нейрональный маркер, поскольку в измеряемых методом МРС концентрациях присутствует только в нейронах; интенсивность этого сигнала пропорциональна уровню функционально полноценных нейронов в исследуемом объеме. Сигнал ml – маркер астроцитов; рост интенсивности этого сигнала указывает на активацию глии или активацию пролиферации астроцитов [30]. Остальные сигналы относятся к соединениям, распространенным во всех типах клеток нервной ткани. Их используют как метаболические маркеры [16]. Сигналы Cr и Cho являются показателями энергетического и липидного обмена соответственно. В нормальном мозге человека концентрация глутамата значительно превышает концентрацию глутамин, поэтому интенсивность сигнала Glx характеризует уровень возбуждающего нейромедиатора глутамата.

N-ацетиласпартат (NAA). NAA – аминокислота, обнаруженная в мозге в высоких концентрациях [17]. Содержание NAA в различных отделах мозга может достигать 10 мМ. Поэтому NAA хорошо детектируется в протонных спектрах мозга [15]. NAA синтезируется в митохондриях нейронов из аспартата и ацетил-коэнзима А под действием L-аспартат-N-ацетилтрансферазы и в незначительных количествах образуется как продукт катаболизма нейротрансмиттера N-ацетил-аспартил-глутамата [18]. Разлагается NAA путем гидролиза в олигодендрocyтах.

Несмотря на то, что изучение NAA продолжается более 50 лет, роль NAA в головном мозге до сих пор полностью не выяснена. Ряд данных свидетельствуют, что NAA участвует в транспорте воды, образующейся в нейронах при окислении глюкозы, против градиента концентрации из нейронов в олигодендрocyты [19]. Кроме того, NAA служит источником аспартата и ацетильных групп в синтезе миелина, а также участвует в биосинтезе липидов мозга. Предполагается, что NAA выполняет функцию сигнальной молекулы в системе нейроны–глия [20]. NAA обнаруживается в ЦНС и лишь в незначительных количествах присутствует в периферических тканях [15]. Серое вещество мозга содержит больше NAA, чем белое вещество [21]. Исследования экстрактов клеточных культур нейронов и астроцитов и данные иммуногистохимических анализов [22] показали, что NAA локализуется в нейронах. Эти данные и послужили основанием для использования NAA в качестве клеточного маркера нейронов.

Оценку интенсивности сигнала NAA в спектрах мозга *in vivo* применяют в медицинской диагностике для выявления и мониторинга различных патологических состояний мозга. Снижение уровня NAA интерпретируется как индикатор гибели или дисфункции нейронов, тогда как высокое содержание NAA связывают с высоким уровнем неповрежденных нейронов [23, 24].

Восстановление NAA при лечении заболеваний, причиной которых является не гибель нейронов, а их дисфункция, свидетельствует о том, что NAA отражает уровень функционально полноценных нейронов [21].

Креатин+фосфокреатин. Креатин (Cr) образуется в две стадии с участием аргинин-глицин-амидинотрансферазы и гуанидиноацетат-метилтрансферазы. Показано, что в нейронах и глиальных клетках в большом количестве экспрессируются гены обоих ферментов [25]. Предполагают, что основное количество церебрального Cr имеет эндогенное происхождение [25].

Фосфокреатин (PCr) образуется путем фосфорилирования Cr с помощью АТФ. Реакция обратима и при необходимости восполнения АТФ сдвигается в сторону его образования: например, в условиях ишемии под действием креатинкиназы фосфатная группа PCr переносится на АДФ, образуется АТФ и Cr. При этом в ^1H МР-спектрах интенсивность сигнала Cr+PCr остается постоянной. Поэтому интенсивность резонанса Cr часто используют при анализе спектров мозга как концентрационный стандарт, хотя показано, что во множестве патологических состояний интенсивность сигнала Cr в спектрах мозга меняется.

Холинсодержащие соединения (Cho). Сигнал Cho представляет собой сумму сигналов холинсодержащих соединений – фосфохолина, глицерофосфохолина и холина. Основной вклад в сигнал Cho в мозге вносит глицерофосфохолин. Глицерофосфохолин и фосфохолин являются продуктами синтеза и гидролиза мембранных фосфолипидов [26]. Для выяснения источников изменения интенсивности сигнала Cho необходимо использование ^{31}P МРС, где сигналы этих соединений имеют различные значения δ и могут быть исследованы каждый в отдельности. В протонных спектрах мозга увеличение интенсивности сигнала Cho является признаком демиелинизации, деградации клеточных мембран или активации пролиферации клеток (опухолообразование) [27].

Лактат (Lac). Сигнал Lac не обнаруживается в спектрах нормального мозга. Lac возникает при гипоксии и ишемии или при митохондриальных дисфункциях, как конечный продукт анаэробного гликолиза. Увеличение интенсивности сигнала Lac также обнаруживается в зоне накопления макрофагов (например, при остром воспалении) [28].

Липиды. Сигналы липидов не детектируются в нормальной ткани мозга и возникают вследствие разрушения клеточной мембраны в зонах некроза [29].

Миоинозитол (mI). Глиальный маркер mI является осмолитом в астроцитах. Этот метаболит – участник липидного метаболизма и метаболизма вторичных полифосфатных мессенджеров [30].

Глутамат-глутамин (Glx). Glx – это суперпозиция сигналов глутамата (Glu) и глутамина (Gln). Глутамат – это основной возбуждающий нейромедиатор, а глутамин является продуктом гидролиза и предшественником синтеза глутамата.

Магнитно-резонансная спектроскопия на ядрах ^{31}P (^{31}P -MPC)

Атом фосфора является идеальным элементом для MPC. Сигналы ^{31}P -содержащих соединений, обычно наблюдаемые в спектрах биологических тканей, лежат в значительно более широком диапазоне химических сдвигов (от $\delta=250$ ppm до $\delta=-250$ ppm), чем сигналы у ядра ^1H . Это существенно ограничивает возможности одновоксельной ^{31}P -MPC: для получения удовлетворительного соотношения сигнал/шум при одном и том же времени сканирования необходимо увеличивать объем вокселя. Другим способом увеличить качество полученных спектральных данных является использование двумерной MPC. Таким образом, спектральная информация может быть представлена как функция двух переменных. Это позволяет достигнуть достаточно хорошего разрешения в сложных спектрах, которые в одномерном случае представляют собой наложение перекрывающихся линий.

Локализация и возбуждение объема интереса при ^{31}P -MPC наиболее часто осуществляется с использованием последовательности ISIS (*Image Selected In-vivo Spectroscopy*). В ^{31}P -спектрах мозга (рис. 4) регистрируются сигналы от фосфатных групп участников энергетического метаболизма фосфокреатина (PCr, $\delta_{\text{PCr}}=0$ ppm), АТФ и АДФ (β -АТФ, $\delta=-16,4$ ppm; α -АТФ+ α -АДФ, $\delta=-7,6$ ppm; γ -АТФ+ β -АДФ, $\delta=-2,6$ ppm), неорганического фосфата (Pi, $\delta_{\text{Pi}}=4,7$ ppm), участников липидного обмена, фосфомоноэфиров фосфохолина и фосфоэтаноламина (PME, $\delta=6,5$ ppm) и фосфодиэфиров глицерофосфохолина и глицерофосфоэтаноламина (PDE, $\delta=2,5$ ppm). По величине δ_{Pi} можно вычислить значение pH [15]. Регистрируемый в спектрах сигнал Pi относится к цитоплазматическому неорганическому фосфату, поэтому δ_{Pi} является индикатором кислотности внутриклеточной среды.

Фосфомоноэфиры, так же как и фосфодиэфиры, – это промежуточные продукты синтеза и деградации мембранных фосфолипидов, относительные концентрации этих метаболитов служат показателями активации синтеза (если возрастает PME) или распада (если возрастает PDE) мембранных фосфолипидов. Процессами, ведущими к

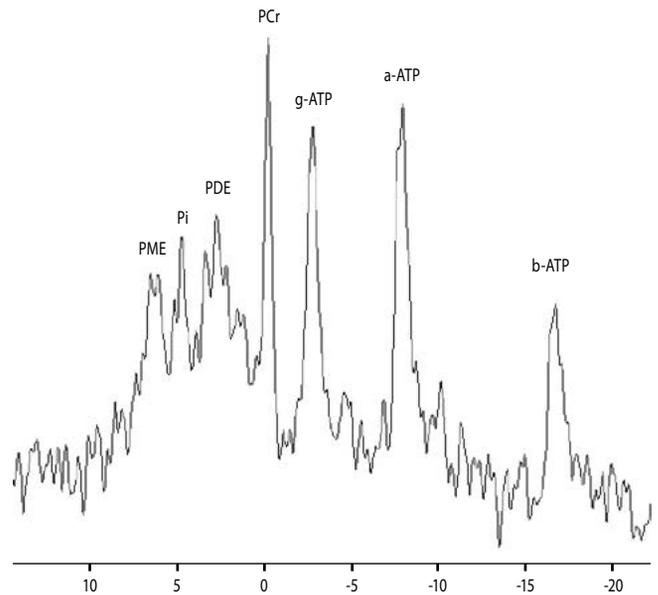


Рис. 4. ^{31}P -MPC белого вещества
PCr – фосфокреатин; α -АТФ, β -АТФ, γ -АТФ – АТФ; Pi – неорганический фосфат; PME – фосфомоноэфиры (фосфохолин+фосфоэтаноламин); PDE – фосфодиэфиры (глицерофосфохолин+глицерофосфоэтаноламин)

Fig. 4. White matter ^{31}P -MR-spectroscopy
PCr – phosphocreatin; Pi – inorganic phosphate; PME – phosphomonoethers (phosphocholine+phosphoethanolamine); PDE – phosphodiethers (glycerophosphocholine+glycerophosphoethanolamine)

образованию фосфомоноэфиров, являются: а) фосфорилирование соответствующих оснований (в основном, холина и этаноламина) киназами; б) расщепление под действием фосфолипазы С соответствующих фосфолипидов; в) расщепление под действием фосфодиэстеразы соответствующих фосфодиэфиров, например, глицерилфосфатидилхолина (GPC) и глицерилфосфатидилэтаноламина (GPE). Фосфомоноэфиры разрушаются фосфолипазой D с образованием неорганического фосфата (Pi) и соответствующего амина. Фосфодиэфиры (PDE), такие как GPE и GPC, – это основные продукты разрушения мембранных фосфолипидов. Данный процесс происходит под действием фосфолипаз A1 и A2. Затем фосфодиэстеразы гидролизуют PDE до соответствующих PME. Из схемы метаболизма PME и PDE следует, что параметр PME/PDE может служить оценкой оборота мембранных фосфолипидов.

^{31}P -MPC позволяет обнаружить макроэргические соединения PCr и АТФ. Ядра фосфора, принадлежащие атомам в разных структурных фрагментах молекулы АТФ, имеют разные показатели δ , вследствие чего в спектре наблюдаются три сигнала АТФ, соответственно от α , β и γ -фосфатных групп. АТФ в качестве источника энергии постоянно расходуется и синтезируется. Самым быстрым процессом синтеза АТФ является креатинкиназная реакция. В ней участвуют PCr и молекула АДФ. Фосфатная группа PCr в присутствии фермента креатинкиназы фосфорилирует АДФ с образованием АТФ, реакция обратима. Вследствие гидролиза высокоэнергетических фосфатов (в нашем случае, АТФ и фосфокреатина) образуется неорганический фосфат (Pi). Энергия, выделяющаяся при гидролизе, затрачивается клеткой на синтез, ионный транспорт и механическую работу.

Диффузионно-тензорная трактография

ДТТ – еще одна технология МРТ, весьма информативная в изучении головного мозга. Измерение коэффициента диффузии тканевой воды в трех ортогональных плоскостях позволяет построить матрицу векторов диффузии. Изменения фазы вследствие диффузии приводят к снижению интенсивности МРТ-сигнала. Диффузия тканевой воды в белом веществе ограничена миелином. Если аксоны миелинизированы, вода диффундирует преимущественно вдоль направления нервных волокон. Следовательно, диффузия воды в белом веществе пространственно анизотропна. Комбинация ДТТ с методами фМРТ и МРС обеспечи-

вает уникальную возможность исследовать анатомическую структуру, микроструктуру, зоны нейроактивации и обменные процессы в выбранных локусах мозга *in vivo*. Современные высокопольные магнитные МР-томографы позволяют получать эту информацию в одном исследовании.

Реализация такого мультимодального исследования – путь к созданию полной картины физико-химических механизмов, лежащих в основе функционирования мозга в норме и при различных патологических состояниях.

Авторы указывают на отсутствие конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.

Список литературы

- Graham G.D., Kalvach P., Blamire A.M. et al. Clinical correlates of proton magnetic resonance spectroscopy findings after acute cerebral infarction. *Stroke* 1995; 26: 225–229. PMID: 7831692 DOI:10.1161/01.STR.26.2.225.
- Pellerin L., Magistretti P.J. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91: 10625–10629. PMID: 7938003 DOI:10.1073/pnas.91.22.10625.
- Vázquez A.L., Fukuda M., Kim S.G. Evolution of the dynamic changes in functional cerebral oxidative metabolism from tissue mitochondria to blood oxygen. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; PMID: 22293987 PMID: PMC3318152 DOI: 10.1038/jcbfm.2011.198.
- Kim H., Jin S.T., Kim Y.W. et al. Risk Factors for Early Hemorrhagic Progression After Traumatic Brain Injury: A Focus on Lipid Profile. *Journal of neurotrauma* 2015. PMID: 25557755 DOI: 10.1089/neu.2014.3697.
- Magistretti P.J., Pellerin L., Rothman D.L., Shulman R.G. Energy on demand. *Science* 1999; 283: 496–497. PMID: 9988650.
- Erin L., Habecker F., Melissa A. et al. FMRI in Psychiatric Disorders. *Neuro-methods* 2009; 41: 615–656.
- Ames A. CNS energy metabolism as related to function. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 34: 42–68. PMID: 11086186.
- Merboldt K., Hanicke W., Frahm J. Self-diffusion NMR imaging using stimulated echoes. *Journal of Magnetic Resonance* 1969; 64 (3): 479–486. PMID: 1881309 DOI: 10.1016/0022-2364(85)90111-8.
- Rink P.A. Introduction into Magnetic Resonance in Medicine. Stuttgart – New York: Theme Medical Publishers Inc 1990; 228 p.
- Fox P.T., Raichle M.E. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:1140–1144. PMID: 3485282 PMID: PMC323027 DOI: 10.1073/pnas.83.4.1140.
- Skipuletz T., Manzel A., Gropengießer et al. Pivotal role of choline metabolites in remyelination. *Brain*. 2015; 138: 398–413. PMID: 25524711 DOI: 10.1093/brain/awu358.
- Ogawa S., Lee T.M., Kay A.R., Tank D.W. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9868–9872.
- Westin C.F., Maier S.E., Mamata H. et al. Processing and visualization of diffusion tensor MRI. *Medical Image Analysis* 2002; 6(2): 93–108. PMID: 12044998.
- Hollian A., Owen C.S., Wilson D.F. Control of Respiration in Isolated Mitochondria: Quantitative Evaluation of the Dependence of Respiratory Rates on [ATP], [ADP], and [Pi]. *Arch. Biochem. Biophys.* 1977; 181: 164.
- Diehl P., Fluck E., Gunther H. et al. NMR. Basic principles and progress. In *in vivo* Magnetic resonance spectroscopy III: potential and limitations. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 1992; 190: 35.
- Silva A.C., Lee S.P., Iadecola C., Kim S.G. Early temporal characteristics of CBF and deoxyhemoglobin changes during somatosensory stimulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20:201–206. PMID: 10616809 DOI: 10.1097/00004647-200001000-00025.
- Turner R., Le Bihan D., Moonen C.T. et al. Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Magn Reson Med* 1991; 22(1): 159–166. PMID: 1798390 DOI: 10.1002/mrm.1910220117.
- Ross B., Bluml S. Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *The Anatomical Record* 2001; 265: 54–84.
- Baslow M.H. Brain N-acetylaspartate as a molecular water pump and its role in the etiology of Ganavan disease; a mechanistic explanation. *J. Mol. Neurosci.* 2003; 21: 185–190. PMID: 14645985.
- Baslow M.H. In: Moffet J., Tieman S. (eds.) N-acetylaspartate: a unique neuronal molecule in the central nervous system. New York: Springer Science. 2006: 95–113.

References

- Graham G.D., Kalvach P., Blamire A.M. et al. Clinical correlates of proton magnetic resonance spectroscopy findings after acute cerebral infarction. *Stroke* 1995; 26: 225–229. PMID: 7831692 DOI:10.1161/01.STR.26.2.225.
- Pellerin L., Magistretti P.J. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91: 10625–10629. PMID: 7938003 DOI:10.1073/pnas.91.22.10625.
- Vázquez A.L., Fukuda M., Kim S.G. Evolution of the dynamic changes in functional cerebral oxidative metabolism from tissue mitochondria to blood oxygen. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; PMID: 22293987 PMID: PMC3318152 DOI: 10.1038/jcbfm.2011.198.
- Kim H., Jin S.T., Kim Y.W. et al. Risk Factors for Early Hemorrhagic Progression After Traumatic Brain Injury: A Focus on Lipid Profile. *Journal of neurotrauma* 2015. PMID: 25557755 DOI: 10.1089/neu.2014.3697.
- Magistretti P.J., Pellerin L., Rothman D.L., Shulman R.G. Energy on demand. *Science* 1999; 283: 496–497. PMID: 9988650.
- Erin L., Habecker F., Melissa A. et al. FMRI in Psychiatric Disorders. *Neuro-methods* 2009; 41: 615–656.
- Ames A. CNS energy metabolism as related to function. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 34: 42–68. PMID: 11086186.
- Merboldt K., Hanicke W., Frahm J. Self-diffusion NMR imaging using stimulated echoes. *Journal of Magnetic Resonance* 1969; 64 (3): 479–486. PMID: 1881309 DOI: 10.1016/0022-2364(85)90111-8.
- Rink P.A. Introduction into Magnetic Resonance in Medicine. Stuttgart – New York: Theme Medical Publishers Inc 1990; 228 p.
- Fox P.T., Raichle M.E. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:1140–1144. PMID: 3485282 PMID: PMC323027 DOI: 10.1073/pnas.83.4.1140.
- Skipuletz T., Manzel A., Gropengießer et al. Pivotal role of choline metabolites in remyelination. *Brain*. 2015; 138: 398–413. PMID: 25524711 DOI: 10.1093/brain/awu358.
- Ogawa S., Lee T.M., Kay A.R., Tank D.W. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9868–9872.
- Westin C.F., Maier S.E., Mamata H. et al. Processing and visualization of diffusion tensor MRI. *Medical Image Analysis* 2002; 6(2): 93–108. PMID: 12044998.
- Hollian A., Owen C.S., Wilson D.F. Control of Respiration in Isolated Mitochondria: Quantitative Evaluation of the Dependence of Respiratory Rates on [ATP], [ADP], and [Pi]. *Arch. Biochem. Biophys.* 1977; 181: 164.
- Diehl P., Fluck E., Gunther H. et al. NMR. Basic principles and progress. In *in vivo* Magnetic resonance spectroscopy III: potential and limitations. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 1992; 190: 35.
- Silva A.C., Lee S.P., Iadecola C., Kim S.G. Early temporal characteristics of CBF and deoxyhemoglobin changes during somatosensory stimulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 201–206. PMID: 10616809 DOI: 10.1097/00004647-200001000-00025.
- Turner R., Le Bihan D., Moonen C.T. et al. Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Magn Reson Med* 1991; 22(1): 159–166. PMID: 1798390 DOI: 10.1002/mrm.1910220117.
- Ross B., Bluml S. Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *The Anatomical Record* 2001; 265: 54–84.
- Baslow M.H. Brain N-acetylaspartate as a molecular water pump and its role in the etiology of Ganavan disease; a mechanistic explanation. *J. Mol. Neurosci.* 2003; 21: 185–190. PMID: 14645985.
- Baslow M.H. In: Moffet J., Tieman S. (eds.) N-acetylaspartate: a unique neuronal molecule in the central nervous system. New York: Springer Science. 2006: 95 – 113.

21. De Stephano N., Matthews P.M., Arnold D.L. Reversible decrease in N-acetylaspartate after acute brain injury. *Magn. Reson. Med* 1995; 34: 721–727. PMID: 8544693.
22. Nagaoka T., Zhao F., Wang P. et al. Increases in oxygen consumption without cerebral blood volume change during visual stimulation under hypotension condition. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26: 1043–1051. PMID: 16395284 DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600251.
23. Federico F., Simone I.L., Lucivero V., et al. Prognostic value of proton magnetic resonance spectroscopy in ischemic stroke. *Arch. Neurol* 1998; 55: 489–494. PMID: 9561976 DOI: 10.1001/archneur.55.4.489.
24. Hahn E.L. Spin echoes. *Phys. Rev* 1950; 80: 580–594.
25. Delamillieure P., Constans J.M., Fernandez J. et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy (1 H MRS) in Schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 2002; 28: 329–339.
26. Baslow M.H. Evidence supporting a role for N-acetyl-L-aspartate as a molecular water pump in myelinated neurons in the central nervous system. An analytical review. *Neurochem. Int* 2002; 28: 941–953. PMID: 11792458 DOI: 10.1016/S0197-0186(01)00095-X.
27. Stein P., Vitavska O., Kind P. et al. The biological basis for poly-l-lactic acid-induced augmentation. *J Dermatol Sci* 2015; 7: S0923-1811(15)00037-7. PMID: 25703057 DOI: 10.1016/j.jdermsci.2015.01.012.
28. Tallan H.H., Moore S., Stein W.H. N-Acetyl-L-Aspartic acid in brain. *J. Biol. Chem* 1956; 219: 257.
29. Ljunggren S. A simple graphical presentation of Fourier-based imaging method. *Journal of Magnetic Resonance* 1983; 54: 338.
30. Hu X., Yacoub, E. The story of the initial dip in fMRI. *Neuroimage* 2012; 62(2): 1103–1108. PMID: 22426348 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.005.
21. De Stephano N., Matthews P.M., Arnold D.L. Reversible decrease in N-acetylaspartate after acute brain injury. *Magn. Reson. Med* 1995; 34: 721–727. PMID: 8544693.
22. Nagaoka T., Zhao F., Wang P. et al. Increases in oxygen consumption without cerebral blood volume change during visual stimulation under hypotension condition. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26: 1043–1051. PMID: 16395284 DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600251.
23. Federico F., Simone I.L., Lucivero V. et al. Prognostic value of proton magnetic resonance spectroscopy in ischemic stroke. *Arch. Neurol* 1998; 55: 489–494. PMID: 9561976 DOI: 10.1001/archneur.55.4.489.
24. Hahn E.L. Spin echoes. *Phys. Rev* 1950; 80: 580–594.
25. Delamillieure P., Constans J.M., Fernandez J. et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy (1 H MRS) in Schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 2002; 28: 329–339.
26. Baslow M.H. Evidence supporting a role for N-acetyl-L-aspartate as a molecular water pump in myelinated neurons in the central nervous system. An analytical review. *Neurochem. Int* 2002; 28: 941–953. PMID: 11792458 DOI: 10.1016/S0197-0186(01)00095-X.
27. Stein P., Vitavska O., Kind P. et al. The biological basis for poly-l-lactic acid-induced augmentation. *J Dermatol Sci* 2015; 7: S0923-1811(15)00037-7. PMID: 25703057 DOI: 10.1016/j.jdermsci.2015.01.012.
28. Tallan H.H., Moore S., Stein W.H. N-Acetyl-L-Aspartic acid in brain. *J. Biol. Chem* 1956; 219: 257.
29. Ljunggren S. A simple graphical presentation of Fourier-based imaging method. *Journal of Magnetic Resonance* 1983; 54: 338.
30. Hu X., Yacoub E. The story of the initial dip in fMRI. *Neuroimage* 2012; 62(2): 1103–1108. PMID: 22426348 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.005.

Информация об авторах: Ублинский Максим Вадимович – науч. сотр. отд. лучевых методов диагностики НИИ НДХиТ. 119180, Россия, Москва, ул. Большая Полянка, 22, E-mail: maxublinsk@mail.ru;

Манжурцев А.В. – науч. сотр. отд. лучевых методов диагностики НИИ НДХиТ, Москва, Россия;

Меньшиков П.Е. – науч. сотр. отд. лучевых методов диагностики НИИ НДХиТ, Москва, Россия;

Ахадов Т.А. – д.м.н., проф., рук. отд. лучевых методов диагностики НИИ НДХиТ, Москва, Россия;

Семенова Н.А. – гл. науч. сотр. отд. лучевых методов диагностики НИИ НДХиТ, Москва, Россия

Information about the authors: Maksim V. Ublinskiy, Researcher, Department of Radiology, Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology. 119180, Russia, Moscow, ul. Bol'shaya Polyanka, 22, E-mail: maxublinsk@mail.ru;

Andrey V. Manzhurtsev, Researcher, Department of Radiology, Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, Russia;

Petr E. Men'shchikov, Researcher, Department of Radiology, Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, Russia;

Tolib A. Akhadov, D.Sci (Med.), Head of the Department of Radiology, Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, Russia;

Natalia A. Semenova, Senior Researcher, Researcher, Department of Radiology, Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, Russia