

# Анализ данных диффузионно-тензорной МРТ для выявления влияния церебральной микроангиопатии на целостность белого вещества головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера

В.Н. Грдин<sup>1</sup>, В.А. Перепелов<sup>1,2</sup>, В.И. Солодовников<sup>1</sup>, Н.Н. Яхно<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Центр информационных технологий в проектировании РАН, Маршала Бирюзова 7а, Одинцово, Россия, 143000

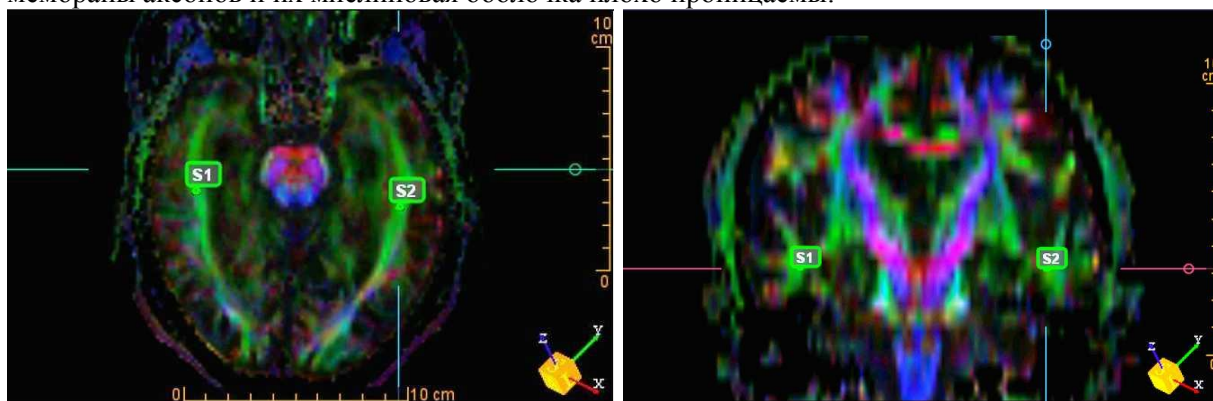
<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Трубецкая 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991

**Аннотация.** Осуществляется анализ данных диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии для оценки вклада цереброваскулярной патологии в нарушение микроструктурной целостности белого вещества головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера. Изучаются значения показателей DTI (Diffusion Tensor Imaging), полученные для 19 областей головного мозга. Рассматриваются вопросы предобработки данных, их статистический и нейросетевой анализ, включающий визуализацию с использованием самоорганизующихся карт Кохонена. Выделяется ряд анатомических структур головного мозга, обладающих наибольшей специфичностью при болезни Альцгеймера совмещенной с церебральной микроангиопатией в отличие от изолированной болезни Альцгеймера. Данный подход позволяет получить важную диагностическую информацию о вовлеченности в патологический процесс различных областей головного мозга.

## 1. Введение

Увеличение продолжительности жизни населения планеты привело к увеличению в популяции числа лиц с нарушением высших мозговых функций различной этиологии. Среди прочих причин, обуславливающих нарушение когнитивных функций у пациентов пожилого и старческого возраста, наиболее часто выявляется поражение головного мозга сосудистой (микроангиопатия), а также нейродегенеративной (болезнь Альцгеймера) этиологии. Довольно часто у таких пациентов отмечается совместное течение рассматриваемых заболеваний [1,2]. На сегодняшний день считается, что различные сердечно-сосудистые заболевания не только приводят к вторичному поражению головного мозга, но и повышают возможность возникновения и ускорения прогрессии нейродегенерации. В ряде патологоанатомических и нейровизуализационных исследований [3,4,5] было показано, что данные патологические процессы приводят к поражению паренхимы головного мозга, в частности, проводящих путей, составляющих его белое вещество. Как сосудистые, так и нейродегенеративные патологические процессы вызывают выраженное и необратимое поражение структур головного мозга, что делает процесс их диагностики, в т. ч. с использованием новейших нейровизуализационных методик, исключительно важным и значимым.

В настоящее время широкое распространение для визуализации различных анатомических структур получила магнитно-резонансная томография (МРТ). Можно отметить большое количество работ, связанных с этой методикой и направленных на исследование вопросов автоматизированного анализа массивов МР-данных, в том числе, полученных при обследовании головного мозга, и способных выявить морфологические признаки характерные для болезни Альцгеймера [6,7,8]. Одной из современных и перспективных МР-методик является диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография (ДТ-МРТ), которая позволяет визуализировать направленность диффузии молекул воды (рисунок 1) и неинвазивно оценить микроструктурную целостность тканей (в частности, белого вещества головного мозга). [9,10,11]. Ее физический принцип основан на том, что в белом веществе головного мозга движение молекул воды намного легче протекает вдоль нервных волокон, поскольку мембраны аксонов и их миелиновая оболочка плохо проницаемы.



**Рисунок 1.** Визуализация микроструктурной структуры проводящих путей белого вещества по результатам диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (слева аксиальная проекция, справа коронарная).

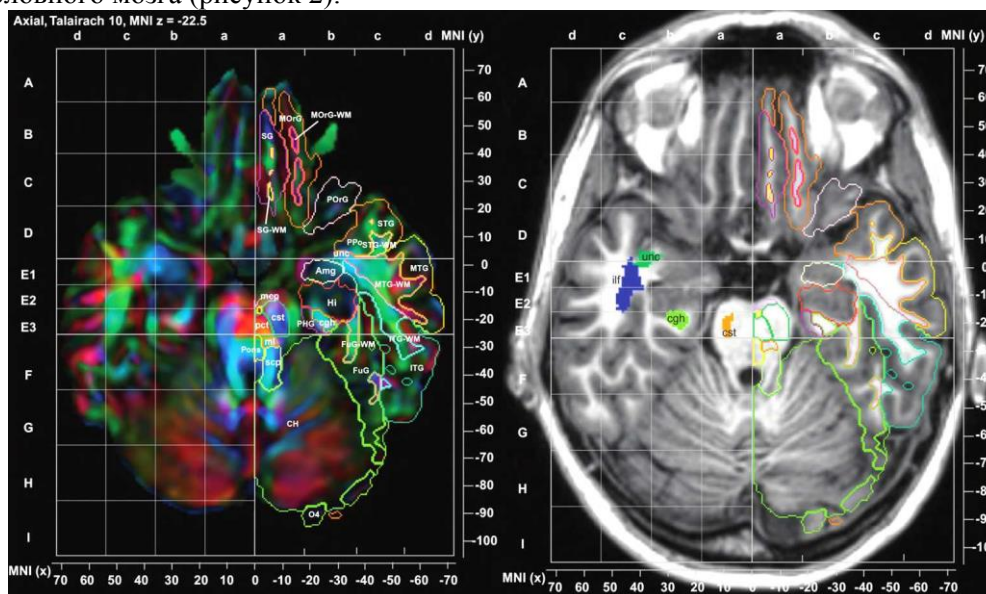
Важной задачей для построения перспективных автоматизированных средств поддержки принятия решений и диагностики является всесторонний анализ данных ДТ-МРТ для выявления областей мозга наиболее подверженные патологическим изменениям структуры белого вещества в случае наличия сосудистой этиологии у лиц с деменцией альцгеймеровского типа.

## 2. Исходные данные и их постпроцессорная обработка

Исходными данными являются результаты обследования 20 пациентов в возрасте от 45 до 85 лет. У 9 пациентов в возрасте  $76,3 \pm 5,3$  лет (по данным МРТ) было диагностировано поражение головного мозга смешанной этиологии (церебральная микроангиопатия и болезнь Альцгеймера), а у 11 индивидов в возрасте  $66,3 \pm 10,2$  лет (при оценке результатов МРТ) выявлено изолированное поражение вещества головного мозга, связанное с воздействием на него нейродегенеративного процесса (болезнь Альцгеймера). Обследование проводилось на магнитно-резонансном томографе «Siemens Magnetom Skyra» с индукцией магнитного поля 3 Тл. Помимо стандартных импульсных последовательностей, использующихся для оценки архитектоники головного мозга, МР-протокол включал проведение диффузионно-тензорной визуализации DTI (Diffusion Tensor Imaging).

При помощи программного продукта Olea Medical Sphere 3.0 для постпроцессорной обработки исходных данных, в 19 областях головного мозга (таблица 1) измерялись значения четырех параметров: FA (фракционная анизотропия), MD (средняя диффузионная способность), AxD и RxD (аксиальный и радиальный коэффициенты диффузии). Области интереса были выделены вручную в соответствии с атласом головного мозга человека Kenichi Oishi и соавт. В данном атласе были использованы совместно зарегистрированные T1-взвешенные изображения, дающие представление об анатомическом строении головного мозга, и цветные карты

фракционной анизотропии, позволяющие оценить локализацию и направленность проводящих путей головного мозга (рисунок 2).



**Рисунок 2.** Совместно зарегистрированные цветные карты фракционной анизотропии и T1-взвешенные изображения.

**Таблица 1.** Список исследованных областей мозга.

1	Передняя таламическая лучистость	11	Свод (ножки)
2	Центральная таламическая лучистость	12	Переднее бедро внутренней капсулы
3	Задняя таламическая лучистость	13	Заднее бедро внутренней капсулы
4	Верхний продольный пучок	14	Парагиппокампальная извилина
5	Нижний продольный пучок	15	Предклинье
6	Верхний фронто-окципитальный пучок	16	Гиппокамп
7	Нижний фронто-окципитальный пучок	17	Колено мозолистого тела
8	Крючковидный пучок	18	Тело мозолистого тела
9	Пояс (передняя часть)	19	Валик мозолистого тела
10	Пояс (задняя часть)		

Первые 16 структур представлены, как в правом, так и в левом полушариях мозга, поэтому им соответствуют 8 измеренных параметров (4 для левого, 4 для правого). Суммарное число измеренных значений для каждого пациента равняется 140.

### 3. Анализ данных и выявление областей мозга, подверженных наибольшему патологическим изменениям

Обычно при анализе медицинских данных и поиске закономерностей применяются статистические методы, основанные на проверке нормальности распределения полученных значений, поиске основных характеристик выборки, таких как: среднее, стандартное отклонение и т.д., проверке нулевой гипотезы о совпадении распределений и расчете уровня значимости [12]. Недостатком данного подхода является рассмотрение каждого показателя по отдельности и вне зависимости от остальных.

Совокупность показателей используется при построении множественных линейных регрессионных моделей, где значение зависимой переменной вычисляется путем подстановки значений независимых переменных в уравнение регрессии с учетом заранее рассчитанных

параметров (коэффициентов) регрессии [12]. Данный подход позволяет осуществлять построение простейших классификаторов, но ограничен линейностью воспроизводимых зависимостей.

В случае необходимости отображения сложных зависимостей с учетом нелинейностей применимы нейросетевые методы анализа данных, особенно в случае, если нет никакой априорной информации о структуре выборке и виде распределения анализируемых показателей [13,14].

Для анализа данных и выявления наиболее подверженных патологическим изменениям анатомических структур мозга были применены все три перечисленных выше подхода. Дополнительно использованы самоорганизующиеся карты Кохонена (SOM - Self-Organizing Maps) [15] для визуализации значений многомерного пространства признаков DTI каждой из исследованных областей на двумерной карте.

Предварительно проведена линейная нормировка исходных данных, заключающаяся в приведении наборов значений каждого измеренного параметра для всех областей мозга к единичному интервалу. Для обозначения типа доминирующей патологии были приняты следующие значения: наличие у пациента изолированной болезни Альцгеймера – 0; церебральная микроангиопатия совместно с болезнью Альцгеймера – 1. Результаты представлены в таблице 2.

**Таблица 2.** Результаты применения трех разных подходов анализа данных.

	Область головного мозга	P-value	Козф. R <sup>2</sup>	НС
1	Передняя таламическая лучистость	-	0,74	8-3-2
2	Центральная таламическая лучистость	< 0,05	0,83	8-2-2
3	Задняя таламическая лучистость	< 0,05	0,71	8-4-2
4	Верхний продольный пучок	< 0,05	0,93	8-2-2
5	Нижний продольный пучок	< 0,05	0,83	8-4-2
6	Верхний фронто-окципитальный пучок	-	0,57	8-6-2
7	Нижний фронто-окципитальный пучок	-	0,79	8-4-2
8	Крючковидный пучок	-	-	8-6-2
9	Пояс (передняя часть)	-	-	-
10	Пояс (задняя часть)	-	0,87	8-4-2
11	Свод (ножки)	-	-	-
12	Переднее бедро внутренней капсулы	-	-	-
13	Заднее бедро внутренней капсулы	-	-	-
14	Парагиппокампальная извилина	-	0,70	-
15	Предклинье	-	0,71	-
16	Гиппокамп	-	0,71	-
17	Колено мозолистого тела	< 0,05	0,93	4-2-2
18	Тело мозолистого тела	-	-	-
19	Валик мозолистого тела	-	0,62	4-2-2

Столбец «P-value» соответствует методу статистического анализа, где осуществлялась проверка нулевой гипотезы о совпадении распределений для показателей DTI с учетом патологии (БА или БА+ЦМА). Были выделены только те анатомические структуры, где уровень значимости  $P < 0,05$  одновременно для всех показателей (FA, MD, AxD, RxD).

Столбец «Козф. R<sup>2</sup>» определяет множественный коэффициент детерминации или качество полученной регрессионной модели. Близость к 1 означает высокую степень соответствия

между исходными данными и регрессионной моделью. В качестве условия принятия модели было взято значение  $R2 \geq 0,8$ , чему удовлетворяют 5 областей: центральная таламическая лучистость, верхний продольный пучок, нижний продольный пучок, пояс (задняя часть) и колено мозолистого тела. Значения  $R2$  находились в диапазоне (0,5;0,8) для таких областей как: передняя таламическая лучистость; задняя таламическая лучистость; нижний фронто-окципитальный пучок; парагиппокампальная извилина; предклинье; гиппокамп; мозолистое тело (валик). Для остальных областей  $R2 < 0,5$ .

В свою очередь столбец «НС» характеризует размер сети типа многослойный перцептрон, для которого успешно завершился процесс обучения. Для областей мозга с 1 по 16 на вход подавался вектор из 8 измеренных параметров, по 4 для каждого полушария (FA, MD, AxD, RxD), для областей 17-19 входной вектор содержал 4 признака. Выходом сети служил вектор из двух чисел (0,1) или (1,0), кодирующий один из двух классов. Нейросеть включала 1 скрытый слой и нейроны с сигмоидной функцией активации. Начальное число нейронов скрытого слоя выбиралось равным 4. В случае успеха обучения число нейронов уменьшалось, и процесс настройки весов повторялся. В противном случае число нейронов увеличивалось, однако, более 8 нейронов в скрытом слое уже не рассматривалось, что связано с малым числом примеров обучающей выборки. Обучение с учителем осуществлялось алгоритмом обратного распространения ошибки (*backpropagation*) [13,14]. Критерием остановки процесса обучения служило превышение числа итераций значения 10000, либо достижения ошибки классификации для каждого примера обучающей выборки значения меньшего 0,1. Малое число примеров определило дополнительное использование белого шума с дисперсией 0,01 для тех областей мозга, где процесс обучения завершился успешно.

Из таблицы видно, что все три метода выделили такие области мозга как: центральная таламическая лучистость, верхний продольный пучок, нижний продольный пучок, колено мозолистого тела. Таким образом, можно сделать вывод, что эти области являются характерными и наиболее подвержены патологическим изменениям в случае наличия сосудистой этиологии у лиц с деменцией альцгеймеровского типа. Однако стоит отметить ряд областей, которые не были выделены первым статистическим методом в связи с тем, что по одному из показателей DTI не было выполнено условие по уровню значимости  $P < 0,05$ . К таковым относятся передняя таламическая лучистость ( $PMD = 0,11$ ) и задняя часть пояса ( $PRxD = 0,07$ ). Интересный результат получен для нижнего фронто-окципитальный пучка, для которого уровень значимости удовлетворял условию  $P < 0,05$  только для показателя MD, но для метода множественной линейной регрессии значение  $R2$  оказалось очень близким к границе принятия модели, а также был успешно построен нейросетевой классификатор.

#### 4. Визуализации пространства анализируемых показателей

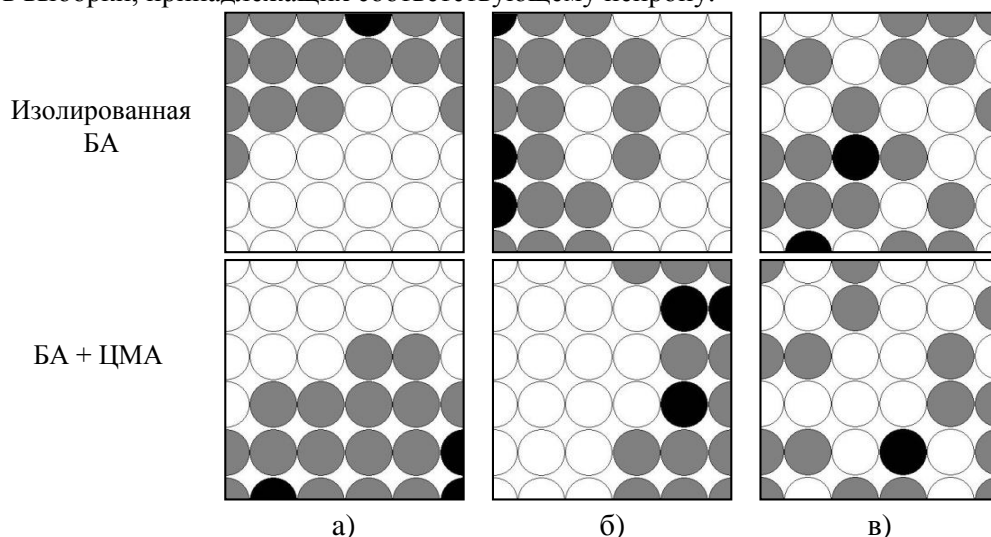
Визуализация и представление исходных данных в доступной для восприятия форме способно упростить их анализ и улучшить понимание изучаемого явления. Использование самоорганизующихся карт Кохонена (SOM - Self-Organizing Maps) [14,15] позволило для каждой из исследованных анатомических структур мозга осуществить отображение значений многомерного пространства признаков DTI на двумерную карту.

Сеть Кохонена состоит из входного и одного конкурирующего кластерного слоя, нейроны которого упорядочены в некоторую структуру. Обычно используются двумерные сетки (карты). Данная методика позволяет ввести меру взаимодействия между нейронами кластерного слоя не в пространстве входных признаков, а на используемой карте. Величина этого взаимодействия определяется расстоянием между нейронами на карте и в ходе обучения модифицируется не только нейрон-победитель, но и его соседи, но в меньшей степени. Таким образом, схожие в исходном пространстве вектора оказываются рядом и на полученной карте, что позволяет выделить области (кластеры) и их взаимное расположение.

Раскраска обученной SOM позволяет визуализировать многомерное пространство на двумерной карте. В процессе выявления областей мозга наиболее подверженные патологическим изменениям структуры белого вещества раскраска осуществлялась в соответствии с известными классами, где первому принадлежали вектора характерные для

изолированной болезни Альцгеймера, второму смешанной этиологии (церебральная микроангиопатия и болезнь Альцгеймера).

На рисунке 3 представлены результаты обучения и раскраски SOM-сетей, как для всей совокупности измеренных ДТ-МРТ показателей всех областей мозга (А), так и для отдельных анатомических структур на примере наиболее характерных случаев, когда классы разделимы (В) и не разделимы (С). Белый цвет нейрона говорит о том, что он не был активирован ни одним из примеров выборки указанного класса. Градации серого характеризуют число примеров выборки, принадлежащих соответствующему нейрону.



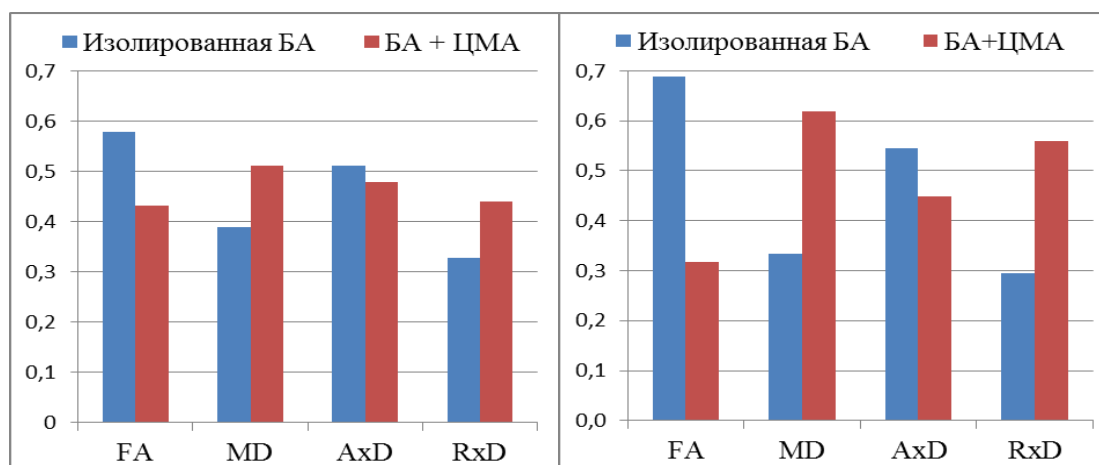
**Рисунок 3.** Примеры раскрасок карт Кохонена: (А) - Вся совокупность признаков из всех областей; (В) - Центральная таламическая лучистость; (С) - Переднее бедро внутренней капсулы.

Стоит отметить, что при обучении SOM сети для всей совокупности признаков ДТІ всех областей мозга вектора обучающей выборки имели размерность 140, тогда как для отдельных анатомических структур с 1 по 16 размерность была 8 (левое и правое полушария), а для областей 17-19 равнялась 4. Из рисунка 3 (А, В) можно сделать вывод, что классы разделимы, т.е. они локализованы в разных частях карты SOM и не пересекаются. В свою очередь на рисунке 3 (С) активированные нейроны хаотично заполняют карту, ряд нейронов активируется при предъявлении примеров из разных классов, что делает невозможным построение разделяющей поверхности.

Результаты построения карт SOM для отдельных анатомических структур головного мозга выделил следующие области: передняя таламическая лучистость, центральная таламическая лучистость, задняя таламическая лучистость, верхний продольный пучок, пояс (задняя часть), колено мозолистого тела, валик мозолистого тела. В ряде случаев области имели довольно сложную форму и пересекались единичными нейронами. К таким можно отнести: Нижний продольный пучок, Верхний фронто-окципитальный пучок, Нижний фронто-окципитальный пучок и Крючковидный пучок. Для оставшихся областей было невозможно построить разделяющую поверхность.

### 5. Динамика изменения показателей ДТІ

Анализ динамики изменения показателей ДТІ выявил общую тенденцию к снижению FA и AxD и повышению MD и RxD (рисунок 4), что свидетельствует о более выраженном нарушении микроструктурной целостности белого вещества у лиц с сочетанным поражением паренхимы головного мозга (БА+ЦМА) в сравнении с индивидами с его изолированным поражением при БА.



**Рисунок 4.** Изменения усредненных значений показателей FA, MD, AxD, RxD в зависимости от доминирующей патологии. Слева для всех 19 областей, справа только для наиболее подверженных патологическим изменениям.

### 6. Заключение

Осуществлен анализ данных диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии для оценки вклада цереброваскулярной патологии в нарушение микроструктурной целостности белого вещества головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера. С помощью программного обеспечения для постпроцессорной обработки Olea Medical Sphere 3,0 были измерены величины DTI показателей FA, MD, AxD, RxD в 19 областях головного мозга. Проведен статистический анализ полученных значений, осуществлено построение уравнений множественной линейной регрессии, применен нейросетевой подход, заключающийся в построении нейросетевых классификаторов для определения наличия сосудистой патологии. Дополнительно использована SOM-сеть для визуализации значений многомерного пространства показателей DTI для каждой из исследованных областей. Определен ряд анатомических структур головного мозга, наиболее подверженных патологическим изменениям в случае наличия сосудистой этиологии у лиц с деменцией альцгеймеровского типа. Анализ динамики изменения показателей DTI выявил общую тенденцию к снижению показателей FA и AxD и повышению MD и RxD у лиц с сочетанным поражением паренхимы головного мозга.

### 7. Литература

- [1] Schneider, J.A. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons / J.A. Schneider, Z. Arvanitakis, W. Bang, D.A. Bennett // *Neurology*. – 2007. – Vol. 69(24). – P. 2197-204.
- [2] Jellinger, K.A. Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study / K.A. Jellinger, J. Attems // *Acta Neuropathol.* – 2010. – Vol. 119. – P. 421-433.
- [3] Canu, E. White matter microstructural damage in Alzheimer’s disease at different ages of onset / E. Canu, F. Agosta, E.G. Spinelli // *Neurobiol Aging*. – 2013. – Vol. 34. – P. 2331-2340.
- [4] Coleman, M. Axon degeneration mechanisms: commonality amid diversity // *Nat Rev Neurosci.* – 2005. – Vol. 6. – P. 889-898.
- [5] Grinberg, L.T. Vascular pathology in the aged human brain / L.T. Grinberg, D.R. Thal // *Acta Neuropathol.* – 2010. – Vol. 119. – P. 277-290.
- [6] Магонов, Е.П. Современные методы автоматического вычисления объема внутричерепного пространства при МРТ-морфометрии головного мозга / Е.П. Магонов, Г.В. Катаева, Т.Н. Трофимова // *Журнал Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого.* – 2015. – Т. 2, № 85. – С. 98-104.
- [7] Тишкина, А.О. Метод автоматического количественного анализа микрофотографий срезов мозга // *Нейрохимия.* – 2009. – Т. 26, № 4. – С. 341-346.

- [8] Kodama, N. Application of Texture Analysis to Differentiation of Dementia with Lewy Bodies from Alzheimer's Disease on Magnetic Resonance Images / N. Kodama, Y. Kawase, K. Okamoto // IFMBE Proceedings. – 2016. – Vol. 14/3. – P. 1444-1446.
- [9] Китаев, С.В. Принципы визуализации диффузионного тензора и его применение в неврологии / С.В. Китаев, Т.А. Попова // Анналы неврологии. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 48-54.
- [10] Bozzali, M. White matter damage in Alzheimer's disease assessed in vivo using diffusion tensor magnetic resonance imaging / M. Bozzali, A. Falini, M. Franceschi, M. Cercignani, M. Zuffi, G. Scotti, G. Comi, M. Filippi // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2002. – Vol. 72(6). – P. 742-746.
- [11] Пронин, И.Н. Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография и трактография / И.Н. Пронин, Л.М. Фадеева, Н.Е. Захарова, М.Б. Долгушин, А.Е. Подопривога, В.Н. Корниенко // Анналы неврологии. – 2008. – Vol. 2(1). – P. 36-40.
- [12] Тюрин, Ю.Н. Анализ данных на компьютере / Ю.Н. Тюрин, А.А. Макаров. – М.: ИНФРА-М, 2002. – 528 с.
- [13] Осовский, С. Нейронные сети для обработки информации. – М.: Финансы и статистика, 2002. – 344 с.
- [14] Хайкин, С. Нейронные сети: полный курс. – М.: Вильямс, 2006. – 1104 с.
- [15] Сайт компании BaseGroupLabs, Самоорганизующиеся карты Кохонена – математический аппарат [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://basegroup.ru/community/articles/som> (10.10.2018).

### **Благодарности**

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект 17-11-01288).



# The diffusion-tensor MRI data analysis for cerebral microangiopathy influence detection on the integrity of the brain white matter in Alzheimer's disease patients

V. Gridin<sup>1</sup>, V. Perepelov<sup>1,2</sup>, V. Solodovnikov<sup>1</sup>, N. Yakhno<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Center for Information Technologies in Designing RAS, Marshal Biryuzov 7a, Odintsovo, Russia, 143000

<sup>2</sup>The First Moscow State Medical University Sechenov (Sechenov University), Trubetskaya 8, bldg. 2, Moscow, Russia, 119991

**Abstract.** The analysis of diffusion-tensor magnetic resonance tomography data is carried out to assess the contribution of cerebrovascular disease to the violation of the microstructural integrity of the brain white matter in Alzheimer's patients. The values of DTI (Diffusion Tensor Imaging) indicators are studied for 19 regions of the brain. The issues of data pre-processing, their analysis by statistical and neural network methods, including visualization using Kohonen self-organizing maps, are considered. It provided a number of anatomical structures of the brain that have the greatest specificity in Alzheimer's disease combined with cerebral microangiopathy in contrast to isolated Alzheimer's disease. This approach provides important diagnostic information about the involvement of various brain areas in the pathological process.