

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н. Н. БУРДЕНКО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Смирнов Александр Сергеевич

МРТ в «состоянии покоя» в предоперационном картировании коры головного
мозга у пациентов с глиальными опухолями головного мозга, расположенными
в функционально значимых зонах

3.1.10. Нейрохирургия

3.1.25. Лучевая диагностика

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
академик РАН, д.м.н., профессор Усачев Дмитрий Юрьевич
академик РАН, д.м.н., профессор Пронин Игорь Николаевич

Москва – 2024

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1 Литературный обзор.....	11
1.1 Предпосылки развития методик фМРТ	11
1.2 История применения фМРТ в «состоянии покоя»	13
1.3 Общие положения предобработки данных.....	15
1.4 Основные методы обработки данных фМРТ в «состоянии покоя».....	15
1.5 Применение фМРТ для предоперационного картирования нейрональных сетей у пациентов с внутримозговыми опухолями функционально значимых зон.....	20
1.6 Интеграция фМРТ со стереотаксической навигационной системой.....	23
1.7 Искусственный интеллект - оптимизация процессов.....	23
1.8 Сетевая архитектура головного мозга в норме	24
1.9 Резюме	33
Глава 2 Характеристика материала и методов исследования	35
2.1 Анализ группы пациентов с глиальными опухолями	35
2.2 Методы исследования.....	39
2.3 Методика обработки данных	41
2.4 Нейропсихологические исследования	46
2.5 Статистика.....	47
Глава 3 Интраоперационное картирование	48
Глава 4 Клиническое применение фМРТ в «состоянии покоя» (результаты).....	52
4.1 Результаты обработки группы здоровых добровольцев	52
4.2 Оценка двигательной активации по данным стимул-зависимой фМРТ и фМРТ в «состоянии покоя» у пациентов с опухолями вблизи центральных извилин	55
4.3 Оценка речевой активации по стимул-зависимой фМРТ и фМРТ в «состоянии покоя»	59
4.4 Сравнение соответствия двигательных и речевых активаций	69
4.5 Сравнение интраоперационного картирования и предсказательной системы фМРТ в «состоянии покоя».....	79
Заключение	85

Выводы	98
Практические рекомендации.....	100
Список сокращений	101
Список литературы	102
Приложения А Клинические данные пациентов	116

Введение

Актуальность темы исследования

В настоящее время функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) позволяет планировать оперативное вмешательство с учетом топографии функционально значимых зон коры головного мозга и опухоли. Этот метод может дополнить стратегию хирургического лечения значимой клинической информацией. Как правило, для предоперационного планирования используется стимул-зависимая фМРТ (фМРТс) с двигательными и речевыми парадигмами. Результат исследования во многом зависит от способности пациента выполнять задание парадигм, выполнение которых нарушается при опухолях головного мозга.

В попытке преодоления этой проблемы используется метод фМРТ в «состоянии покоя» (фМРТп), который в опубликованных зарубежных исследованиях называется *resting-state fMRI*, позволяющий также картировать функционально значимые зоны коры. ФМРТп основана на измерении спонтанных колебаний BOLD сигнала (*blood oxygen level-dependent*), отражающих функциональное строение мозга.

В отличие от стимул-зависимой фМРТ, фМРТ в «состоянии покоя» предоставляет более комплексную информацию о функциональной архитектуре мозга и применяется в условиях, когда результаты стимул-зависимой фМРТ могут быть ложно положительными или при отсутствии возможности ее выполнения из-за состояния пациента. В совокупности оба метода существенно расширяют эффективность и специфичность предоперационного планирования в хирургии внутримозговых опухолей головного мозга.

Степень изученности и разработанности темы

Основанием для диссертации послужила невозможность проведения предоперационного картирования у пациентов с опухолями головного мозга,

неспособных выполнять задания парадигм фМРТс, а также недостаточное количество опубликованных исследований, в которых изучаются возможности применения метода фМРТ в «состоянии покоя» для предоперационного картирования коры головного мозга с выявлением функционально значимых зон, расположенных в непосредственной близости от опухолевого процесса.

Известно, что в «состоянии покоя» мозг вовлечен в непрерывную спонтанную активность, которая не связана с какими-либо стимулами или генерацией ответов на них. Эта внутренняя активность мозга, обусловленная синхронной работой нейрональных сетей, и определяющая функциональную связность между различными участками мозга, является основополагающим аспектом в изучении его работы в норме и при патологии.

Впервые о МРТ в «состоянии покоя» заявили Biswal и соавт. В настоящее время самой хорошо изученной, с точки зрения применения МРТ, является сеть «холостого хода» DMN (default mode network). Показано, что эта сеть более активная во время отдыха, нежели при выполнении заданий, требующих повышенного внимания [1]. Пока что остается неясным, чем являются спонтанные флуктуации, значение и функции низкочастотных импульсов, которые определяют работу DMN. Можно предположить, что они отражают спонтанные когнитивные процессы. На самом деле, спонтанная активность наблюдается в разных поведенческих ситуациях, включая состояние покоя [2], выполнения задач [3] и сохраняется при разных состояниях сознания, например, во сне [4], при анестезии [5] и нарушении сознания [6], на фоне черепно-мозговой травмы. На сегодняшний день выделено 8 стабильно наблюдаемых нейрональных сетей (в зависимости от авторов их число варьирует в среднем от 8 до 20). Исследования проводятся, в основном, у пациентов с рассеянным склерозом, шизофренией и болезнью Альцгеймера.

Учитывая отсутствие единого алгоритма математической обработки и интерпретации полученных данных, в данной работе будет рассмотрена оригинальная методика исследований с участием здоровых добровольцев и пациентов с глиальными опухолями головного мозга, расположенными в

функционально значимых зонах.

Цель исследования

Исследование информативности функциональной магнитно-резонансной томографии в «состоянии покоя» при визуализации нейрональных сетей головного мозга у пациентов с глиальными опухолями с использованием оригинального разработанного алгоритма математической обработки.

Задачи исследования

1. Разработать методику проведения функциональной МРТ в «состоянии покоя» и провести исследования на здоровых добровольцах для визуализации усредненных нейрональных сетей неизмененного головного мозга.

2. Разработать алгоритм математической обработки данных функциональной магнитно-резонансной томографии в «состоянии покоя», совмещения данных фМРТ в «состоянии покоя», стимул-зависимой фМРТ, без и с использованием персонализированных масок; результатов интраоперационного картирования.

3. Исследовать группы пациентов с глиальными опухолями вблизи функционально значимых зон с применением методов стимул-зависимой фМРТ и фМРТ в «состоянии покоя» с определением степени соответствия полученных данных на основе сравнения методов.

4. Оценить информативность фМРТ в «состоянии покоя» в предоперационном картировании пациентов с глиальными опухолями головного мозга, расположенными в функционально значимых зонах.

5. Сопоставить полученные на основе сравнения методов фМРТ в «состоянии покоя» и стимул-зависимой фМРТ результаты с данными интраоперационного картирования коры мозга.

6. Определить необходимый объем исследования для пациентов с опухолями вблизи речевых и двигательных функционально значимых зон по результатам сопоставления интраоперационного картирования и карт активаций фМРТ.

Научная новизна

Исследованы возможности применения метода фМРТ в «состоянии покоя» в предоперационном картировании коры головного мозга с применением оригинально разработанной методики обработки.

Изучено влияние глиальных опухолей на функциональное состояние мозга с точки зрения нейрональных сетей.

Проведено сопоставление результатов фМРТ головного мозга с данными интраоперационной кортикальной стимуляции.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты данной работы позволяют повысить эффективность предоперационного планирования пациентов с глиальными опухолями головного мозга на основе состояния нейрональных сетей.

Применение метода фМРТ в «состоянии покоя» позволяет значительно расширить возможности предоперационного неинвазивного картирования коры головного мозга у пациентов, не способных выполнять традиционную стимул-зависимой фМРТ.

Выбор тактики хирургического лечения с использованием данных предоперационного неинвазивного фМРТ картирования позволяет оптимизировать тактику оперативного вмешательства и удаления опухоли с учетом максимально возможной сохранности неврологических функций.

Положения, выносимые на защиту

1. фМРТ в «состоянии покоя» отражает состояние нейрональной активности мозга, на основе которой возможно оценить сетевую архитектуру, необходимую для неинвазивного предоперационного картирования пациентов с глиальными опухолями головного мозга.

2. фМРТ в «состоянии покоя» не уступает в точности традиционной фМРТс по данным интраоперационного прямого картирования коры мозга пациентов с

глиальными опухолями головного мозга.

3. фМРТ в «состоянии покоя» может применяться у пациентов с глиальными опухолями головного мозга, которым недоступно выполнение парадигм традиционной стимул-зависимой фМРТ.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнялось в несколько этапов. На первом этапе изучалась отечественная и зарубежная литература, посвященная исследованиям нейрональных сетей головного мозга и возможности их анализа с применением в нейрохирургической практике. На втором этапе работы были проведены фМРТ исследования в группе из 60 здоровых добровольцев. На основе оригинального разработанного математического алгоритма были реконструированы основные нейрональные сети состояния покоя головного мозга. На третьем этапе исследования проводились в группе 55 пациентов с супратенториальными первично выявленными глиальными опухолями головного мозга разной степени злокачественности (WHO Grade I-IV, ВОЗ 2016), направленных на нейрохирургическое лечение в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. МР-исследование на дооперационном этапе, наряду со стандартным протоколом, включало получение структурных томограмм в режиме T1 FSPGR; функциональных томограмм - фМРТ с речевыми и/или двигательными парадигмами, фМРТ в «состоянии покоя». На четвертом этапе проводился анализ полученных результатов: сопоставление и анализ данных двух методик фМРТ друг с другом, данных фМРТп с гистологическими особенностями глиальных опухолей, с результатами интраоперационной прямой стимуляции коры.

Объект исследования – условно здоровые добровольцы и пациенты с глиомами головного мозга различной степени злокачественности супратенториальной локализации, проходившие дооперационную МР-томографию, а затем оперативное лечение в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко за период с 2011 год по 2020 год.

Предмет исследования – сетевая нейрональная архитектура коры головного

мозга.

Протокол диссертационного исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в рентгенологическом обследовании пациентов, проводил анализ и постобработку МР-данных. Автору принадлежит ведущая роль в сборе материала, анализе, обобщении и научном обосновании полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от определения цели и задач исследования, до анализа полученных данных и формулировки выводов.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Репрезентативная группа пациентов, выбранная в соответствии с целью и задачами исследования, использование современных статистических методов обработки данных делают результаты и выводы диссертационной работы достоверными и обоснованными в соответствии с принципами доказательной медицины.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в работу отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Результаты исследования также используются в учебном процессе на кафедре Нейрохирургии с курсами нейронаук ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Апробация результатов работы

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и

обсуждены на: конгрессе Российской Ассоциации Радиологов (Москва, Россия, 5-7.11.2015); Юбилейном конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 8-11.11.2016); КОНГРЕССЕ Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 8-10.11.2018); 3rd International Symposium on «Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine» (Moscow, Россия, 14-17.11.2018); 3-rd Annual Skoltech - MIT Conference «Collaborative Solutions For Next Generation Education, Science and Technology» (Москва, 15-16.10.2018); Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 8-10.11.2018); IEEE International Conference on Data Mining (ICDM 2018), Convention Center at Resort World Sentosa (RWS) at Sentosa Island Singapore (Сингапур, 17-20.11.2018); European congress of radiology 2019 (Вена, Австрия, 27.02-3.03.2019); XVIII Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Россия, 15-17.04.2019); на совместном заседании проблемных комиссий «Биология и комплексное лечение внутримозговых опухолей» и «Нейрорадиология и ядерная медицина» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России 22 сентября 2023 г.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ, в которых полностью отражены основные результаты диссертационного исследования. Из них 8 статей опубликовано в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки, 1- патент, 3 статьи – в сборниках, индексируемых Web of Scince, 5 работ – в виде тезисов докладов на конференциях и симпозиумах.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена в виде рукописи, на 117 страницах машинописного текста, иллюстрирована 13 таблицами и 32 рисунками. Работа состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, приложения. Библиографический указатель содержит 146 источников.

Глава 1 Литературный обзор

1.1 Предпосылки развития методик фМРТ

В нейрохирургической практике регулярно приходится соблюдать баланс между радикальностью резекции и сохранением функционально значимых корковых зон. Это особенно важно в тех случаях, когда опухоль находится в непосредственной близости от коры и ассоциативных проводящих путей, например, отвечающих за речь и движение. Хорошо известно, что максимальный объем резекции опухоли обычно улучшает показатели общей выживаемости пациентов [7–11]. Однако, преимущества расширенной резекции должны быть сопоставлены с вероятностью неврологического дефицита, за счет возможного повреждения функционально значимых зон коры, особенно моторных и речевых [11]. Поскольку существует высокая степень индивидуальной анатомической variability этих областей, для достижения наилучшего клинического результата часто требуется комплексная информация в определении их предварительной локализации методами предоперационной фМРТ и интраоперационного инвазивного картирования функционально значимых зон. В подобных клинических случаях функциональная магнитно-резонансная томография имеет важное значение.

ФМРТ основана на измерении нейрональной активности коры мозга по соотношению уровня окси- и дезоксигемоглобина (BOLD-эффект). В обычной стимул-зависимой фМРТ чередуются периоды покоя и выполнения задач. Клиническое применение стимул-зависимой фМРТ для предоперационного планирования обычно направлено на выявление речевых и двигательных зон активации [12]. В различных исследованиях картирование функциональных анатомических зон проводится с помощью стимул-зависимой фМРТ [13], Wada теста [14], исследуется прогнозирование постоперационного неврологического дефицита [15]. Несмотря на преимущества, в виде неинвазивной методики, с

высоким пространственным разрешением, метод стимул-зависимой фМРТ имеет ряд недостатков, которые ограничивают его применение для предоперационного планирования. Во-первых, результаты напрямую зависят от способности пациента выполнять задание. При опухоли головного мозга, клаустрофобии или когнитивных расстройствах эффективность выполнения может быть недостаточна, вследствие неврологического дефицита, чувства страха или повышенной возбудимости [16]. Во-вторых, поскольку пациент не должен спать во время сканирования, нельзя использовать седативные препараты. Это является одним из ограничивающих факторов в исследовании детей, у которых часто применяется местная или общая анестезия. Наконец, в тех случаях, когда необходимо визуализировать несколько функционально значимых зон, требуется проведение дополнительных серий фМРТ, что увеличивает время сканирования и его сложность, в т.ч. для пациента.

Альтернативой стимул-зависимой фМРТ является фМРТ в «состоянии покоя» (фМРТп) – метод функциональной оценки состояния мозга, который может быть использован для оценки региональных нейрональных взаимодействий в «состоянии покоя». Активность мозга в «состоянии покоя» регистрируется посредством изменения кровотока головного мозга, также известного как BOLD эффект, который можно оценить с помощью функциональной МРТ. Любой участок мозга может показывать спонтанные колебания BOLD сигнала, т.к. в головном мозге наблюдается активность даже при отсутствии внешних раздражителей. Метод фМРТп может быть полезен при оценке функционального состояния мозга и выявления связи его с неврологическими или психическими заболеваниями. Изучение функциональных взаимодействий в «состоянии покоя» позволило выявить ряд нейрональных сетей, постоянно визуализируемых в норме и представляющих особые формы синхронной активности.

Функционально связанные зоны головного мозга известны, как сети покоя (СП, нейрональные сети, функциональные сети[17]). Исследование нейрональных сетей (НС) представляет собой новый подход в оценке нейрональной активности функционально связанных между собой зон, даже если они анатомически

отдалены друг от друга. Функциональная связность (ФС) – представляет собой синхронную нейрональную активность определенных областей головного мозга. Зоны мозга, в которых наблюдаются коррелирующие во времени изменения сигнала, считаются функционально связанными. Колебания BOLD сигнала определяются по всему мозгу на низких частотах (<0.1 Hz). НС могут исследоваться при выполнении активных заданий, таких как пальцевая (таппинг) или визуальная проба, или же в «состоянии покоя», когда испытуемый не выполняет активные задания, а лежит неподвижно с закрытыми или с открытыми глазами, фиксированными в одной точке. Известно, что в «состоянии покоя» мозг вовлечен в непрерывную спонтанную нейро-электрическую, метаболическую и нейрональную активность, которая не связана с какими-либо стимулами или генерацией ответов на них.

1.2 История применения фМРТ в «состоянии покоя»

Изучение нейрональных сетей началось в 80-е годы прошлого века, вместе с развитием ЭЭГ [18]. Значимость НС проявляется при исследовании связи длинных пиков ЭЭГ в коре и межполушарной области [19]. Связи, прослеживаемые по всей коре, возникают между сравнительно небольшим числом областей [20]. ЭЭГ и фМРТ коренным образом различаются тем, что, временное разрешение ЭЭГ значительно выше и сопоставимо со шкалой времени нейронных событий, тогда как фМРТ ограничено гемодинамическим запаздыванием реакции на несколько секунд. Как следствие, фМРТ позволяет всего лишь описать когерентные активности в очень низком диапазоне частот ($<0,1$ Гц), которые непосредственно не связаны с ЭЭГ-показателями в этом диапазоне. Однако, регистрируется соответствие между ЭЭГ и фМРТ - низкочастотные колебания BOLD сигнала сопоставляются со спонтанными изменениями основных ритмов ЭЭГ. Это соответствие весьма ожидаемо, т.к. BOLD и ЭЭГ сигналы имеют общие нейрофизиологические соотношения, называемые локальными потенциалами поля.

В основном НС визуализируются в состоянии бодрствования пациента [21].

Важность их заключается в том, что их локализация тесно связана с широким спектром сенсорных, моторных и когнитивных процессов [22]. Функциональные сети сохраняются во время сна [23][24], при анестезии и общем наркозе [25]. Поддержание спонтанных флуктуаций в состоянии сниженного уровня сознания и его фармакологического снижения позволяет предполагать, что внутренняя нейронная активность является фундаментальной для поддержания базовой функциональной связанности мозга [26]. Спонтанная активность BOLD сигнала была обнаружена у всех видов млекопитающих [27–29], что еще более подтверждает важность этого физиологического феномена. Несмотря на постоянную активность НС, точная их функция до сих пор остается неясной.

Возможно, наиболее значимая - сеть «холостого хода» (default mode network, DMN), которая была выявлена на основе стимул зависимой позитронно-эмиссионной томографии [1,30]. Основным определяющим свойством DMN является то, что она более активна в покое, чем при выполнении задач. DMN была описана Greicius и соавт. [31], и далее неоднократно подтверждалась в других исследованиях - с использованием различных методов анализа [22,32–37]. Некоторые исследователи предполагают, что в головном мозге есть две основные взаимно противоположные системы [38,39]. Одна из них связана с DMN, а другая включает механизмы контроля исполнения и внимания. Эта дихотомия описывается, как противопоставление «стимул-позитивной» и «стимул-негативной» [35,38,40–42], «внутренней» против «внешней» [39,43]. Хотя значение DMN все еще мало изучено [44,45], ее топография достаточно хорошо совпадает при использовании самых разнообразных аналитических подходов.

Базовые сенсорные и моторные НС включают сенсомоторную сеть (СМС), выявленную Biswal и соавт. [46], в которую вовлечены высшие двигательные и сенсорные зоны. Визуальная сеть (ВС) охватывает большую часть затылочной коры [47–49]. Аудиторная сеть состоит из извилины Гешля, верхней височной извилины и задней части островка [22]. Языковая сеть включает зоны Брока и Вернике, а также префронтальную, височную, теменную и субкортикальные зоны коры [47–49].

В состав сетей покоя, отвечающих за внимание и контроль исполнения, входят сеть дорзального внимания (СДВ) и вентрального внимания (СВВ) [17,37,41,50,51]. СДВ отвечает за контролирование пространственного внимания. СВВ отвечает за выявление значимых окружающих событий [50–52]. Фронтотемпоральную сеть связывают с функционированием рабочей памяти и контролем целенаправленного поведения [53,54]. Цингуло-оперкулярная сеть, также известная как салиентная [17] или основная сеть управления [55], позволяет выполнять задачи, требующие контроля исполнения [41,55].

1.3 Общие положения предобработки данных

В качестве предобработки данных для построения карт активации при помощи стандартных программ, проводится автоматическая сегментация анатомических данных, коррекция движений функциональных данных, сглаживание Гаусовским пространственным фильтром по всем направлениям и применение основной линейной модели множественной регрессии. Для оценки эффективности числа степеней свободы может быть использован метод Worsley и Friston, который преобразует t-тестовые карты в z-карты активации и производит согласование анатомических и функциональных изображений AIR методом Woods et al.

1.4 Основные методы обработки данных фМРТ в «состоянии покоя»

Для обработки полученных данных чаще всего используются два неконтролируемых (unsupervised) метода: анализ пространственных независимых компонентов (ICA) и кластерный анализ; а также два требующих контроля (supervised) метода: выбор точки интереса (seed-based) и использование нейронных сетей машинного обучения (machine learning). Важно отметить, что неконтролируемые методы наиболее востребованы при оценке сетей покоя в больших выборках, тогда как в случае оценки одного пациента более информативным методом считается машинное обучение [43,47]. Поэтому некоторые авторы считают, что машинное обучение является ведущим подходом

для клинического применения, с позиции аналитики.

Ниже представлены два неконтролируемых метода: анализ пространственных независимых компонентов (ICA) и кластеризация; а также два требующих контроля метода: выбор точки интереса и использование нейронных сетей машинного обучения.

Корреляционное картирование по точке интереса

Этот метод является одним из наиболее широко применяемых в изучении флуктуаций активности нейронов или функциональной связности [56]. Частое применение метода объясняется простотой его реализации и интерпретации результатов. Biswal и соавт. [46] использовали этот метод, чтобы продемонстрировать возможности использования фМРТ для первичного выявления пространственно разделенных функциональных сетей.

Пирсоновская корреляция – самый широко применяемый метод измерения функциональной связности [31,38,46,56–58]. Для анализа необходимо предварительно представлять локализацию зон интереса. Для этого может быть использована фМРТс. Например, для визуализации моторной сети используется простая моторная парадигма. Координаты вокселя с достаточной активацией могут использоваться, как точка интереса (ТИ) для дальнейшего анализа сетей состояния покоя. Несмотря на явные перспективы, этот метод еще не вошел в клиническую практику, из-за трудоемкой технической поддержки (постобработки), необходимой для создания функциональных карт сетей. Использование точек интереса может быть необъективным, за счет персонального выбора зон интереса и технически трудоемким. Как правило, несколько зон исследуются до тех пор, пока не будет выбран оптимальный вариант. Хотя этот метод часто показывает положительные результаты в неизменном головном мозге при использовании стандартных атласных координат, изменение структуры мозга из-за болезни (то есть опухолей головного мозга) усложняет его воспроизводимость.

Анализ независимых компонент

Методы получения данных, без вмешательства в процесс и каких-либо начальных теорий, представляют отдельную значимость. Анализ независимых компонент является наиболее широко используемым для оценки данных фМРТ «состояния покоя» [59,60]. Метод позволяет разбивать данные фМРТп на максимально независимое число пространственных частей - компонент. Каждый такой компонент связан с определенным временным интервалом. Компоненты могут быть использованы для отделения артефактов от физиологических данных, а также для идентификации статистически независимых систем. При сравнении корреляционных ТИ карт и пространственных структур независимых компонент, были выявлены совпадающие пространственные паттерны [10,61]. Хотя метод независимых компонент и избавляет от выбора конкретной точки (как при ТИ), исследователю необходимо выбирать ограничивающее число компонент, а также отфильтровывать артефакты от физиологических сетей. Несмотря на то, что множество исследований направлены на автоматизацию этого процесса [62–64], до сих пор остается потребность в экспертной оценке и интерпретации автоматически определенных сетей для клинического использования.

Кластерный анализ

Другой вариант обработки данных - использование специализированных математических алгоритмов. Суть заключается в группировке элементов, на основании набора соответствующих схожих параметров. Воксели могут быть сгруппированы на основе их BOLD-сигнала и пространственной корреляции, например, Пирсоновской корреляции. Одним из примеров алгоритма кластеризации является иерархическая дендрограмма [65,66]. Другими примерами могут служить алгоритмы k-средних [39] и метод нечетких c-средних [35] кластерных алгоритмов. В этом методе кластерам присваивается значение 1 или более, в зависимости от их пространственного расположения или кластерного центра, которые вычисляются из общих средних показателей. Алгоритмы

кластеризации несколько раз обновляют состав и центры кластеров до достижения конвергенции [35]. Другие варианты кластеризации включают спектральную [67] и кластеризацию на основе графов [36]. Алгоритм автоматизированной кластеризации имеет те же недостатки, что и анализ независимых компонент в силу того, что созданные кластеры должны быть идентифицированы специалистом [35].

Машинное обучение

Искусственный интеллект (ИИ) — это отрасль компьютерных наук, которая активно используется для анализа сложных медицинских данных и извлечения значимых взаимосвязей в наборах материала для нескольких клинических целей. В частности, в исследовании головного мозга несколько инновационных подходов достигли значимых результатов и открывают новые перспективы с точки зрения диагностики, планирования и прогнозирования результатов. Нейрорентгенологические данные - один из наиболее часто используемых типов данных. ИИ может помогать врачам с анализом результатов исследований. Однако для более эффективного практического использования ИИ в оценке головного мозга необходимо улучшать основные направления, такие как получение первичных высококачественных данных и разработка алгоритмов работы ИИ.

Машинное обучение (machine learning) — это тип ИИ, который основан на обучении алгоритма использования обработанных массивов данных с известными результатами, с последующим применением к необработанным данным. Обучаясь по имеющимся данным, алгоритм может впоследствии предсказать результат или найти необходимые таргетные точки в необработанном материале [68]. Поскольку результат обработки является прогнозом, то, чем больше набор данных, на котором проводится обучение, тем более точными и надежными будет и результат обработки «сырых» данных. Хотя существует множество стратегий машинного обучения для различных форм непрерывных и категориальных данных, методика т.н. глубокого обучения (DL, deep learning), особого

подмножества машинного обучения, привлекло особое внимание из-за своего клинического потенциала. В отличие от типичных алгоритмов машинного обучения, которые требуют от пользователей разделения данных, алгоритмы глубокого обучения могут применяться к необработанным наборам данных без предварительной разбивки пользователем на группы.

Можно подготовить ИИ для выявления нейрональных сетей с помощью точек интереса и корреляционных карт. При этом все воксели мозга помечаются в соответствии с участием в той или иной нейрональной сети. Таким образом, использование машинного обучения для визуализации НС иллюстрирует контролируемый подход. При обработке данных фМРТ в «состоянии покоя», метод машинного обучения опирается на корреляционные карты. Это важное отличие от методов, в которых полученные компоненты или кластеры должны быть идентифицированы экспертом.

Важно отметить, что неконтролируемые методы наиболее востребованы при оценке сетей покоя в больших выборках, тогда как в случае оценки нейрональных сетей конкретного пациента более информативным методом считается машинное обучение. Эффективность машинного обучения сравнивалась с такими методами, как регрессивный и линейный дискриминантный анализ. Было показано, что машинное обучение способно обрабатывать большие размеры зон интереса, с независимой оценкой сетей покоя.

По мнению большинства исследователей, машинное обучение является перспективным подходом для клинического применения. Метод в точности визуализирует сети покоя, сопоставимые у пациентов с проведенным исследованием стимул-зависимой фМРТ. Таким образом, он может быть использован для индивидуального картирования сетей покоя у пациентов с интракраниальными изменениями. Перечисленные выше особенности метода машинного обучения искусственного интеллекта важны для дальнейшего применения, поскольку они демонстрируют надежность и эффективность картирования сетей покоя.

1.5 Применение фМРТ для предоперационного картирования нейрональных сетей у пациентов с внутримозговыми опухолями функционально значимых зон

зон

В настоящее время фМРТ позволяет определить топографию расположения значимых корковых областей мозга и их взаимоотношение с опухолью. Это дает нейрохирургу полезную информацию, которая может содействовать хирургической стратегии в удалении внутримозговых опухолей. Наиболее часто предоперационное картирование используют для идентификации областей коры, отвечающих за двигательные и речевые функции. Применяемый ранее метод фМРТс требовал от пациента непосредственного участия, согласно используемой в протоколе парадигме. Для ее выполнения пациент должен оставаться в сознании и быть способным воспринимать информацию и выполнять необходимые задания парадигмы. При наличии опухоли мозга, эффективное участие пациента может быть ограничено из-за неврологического дефицита или снижения уровня сознания. Также воспроизводимость и эффективность фМРТс ограничивает использование анестезии у детей и пациентов, страдающих клаустрофобией, т.к. исследуемый должен оставаться в сознании. Метод фМРТ в «состоянии покоя» не зависит от выполнения задач парадигм и проводится вне зависимости от уровня сознания (сон или анестезия). Поэтому присущие для фМРТс ограничения не существенны для фМРТп, что определяет ее вероятную высокую клиническую значимость в ближайшем будущем.

Визуализация функциональных сетей покоя, в частности сенсомоторной и речевой, и использование их в предоперационном картировании для хирургического планирования является актуальной задачей современного подхода в хирургии глиальных опухолей. Однако, эта методика все еще не адаптирована для широкого использования в нейрохирургической практике и требует проведения дополнительных исследований с использованием современных программных разработок, включая обработку данных [69].

В 2009 году Zhang и соавт. описали свой первый опыт применения фМРТп в картировании головного мозга для предоперационного планирования пациентов с

опухолями головного мозга [70,71]. Во всех случаях опухоли располагались вблизи от моторной и сенсорной коры, что потребовало точной локализации функционально значимых зон, чтобы уменьшить риск их повреждения в ходе операции. Каждому из пациентов было проведено фМРТп и фМРТс с пальцевой таппинг-пробой. Для сопоставления были использованы данные фМРТп ранее обследованных здоровых добровольцев. Также применялась интраоперационная электро-кортикальная стимуляция. Полученные данные, в совокупности с результатами стимул-зависимой фМРТ, использовались для сравнения с данными фМРТп. Результаты работы продемонстрировали совпадение локализации двигательной функциональной зоны коры, полученной на основе фМРТс и фМРТп, с интраоперационной кортикальной стимуляцией.

Quigley и соавт. [72] выявили совпадение данных стимул-зависимой и фМРТ в «состоянии покоя» только у 40% пациентов с опухолями, кистами и пороками развития мозга. Liu и соавт. [69] отмечают, что при фМРТп картировании двигательных зон руки и языка выявляется та же селективность, что и при стимул-зависимой фМРТ и интраоперационной кортикальной стимуляции.

Рассмотренные выше исследования подтверждают значимость метода фМРТп для картирования функционально значимых сетей у пациентов с опухолями головного мозга.

Неврологический дефицит у пациентов с опухолями головного мозга коррелирует с целостностью моторных сетей покоя. Otten и соавт. [73] измеряли связности моторных сетей у пациентов с внутримозговыми опухолями и отметили ее снижение при неврологическом дефиците. Они также выявили, что степень послеоперационного дефицита связана с активностью сетей на дооперационном этапе. Кроме того, клиническое восстановление двигательной функции сопровождалось восстановлением активности соответствующей сети.

Mitchell и соавт. [74] сообщили о применении картирования НС, методом машинного обучения, у пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии и опухолями головного мозга. У пациентов с эпилепсией для локализации эпилептогенной зоны начала приступа проводился электрокортикографический

мониторинг и картирование коры с помощью интраоперационной кортикальной стимуляции (ИКС). У пациентов с опухолями проводилось ИКС перед резекцией опухоли. Машинное обучение применяли у каждого пациента с опухолями, исключая воксели в структуре образования. Интраоперационно двигательные зоны выявлялись посредством произвольных вызванных движений, языковые участки определялись с помощью дефицита речи во время стимуляции. Применение метода машинного обучения позволило идентифицировать все сети покоя у пациентов, в т.ч. с измененной за счет масс-эффекта анатомией. Авторы работы отметили устойчивую связь результатов фМРТп с интраоперационной стимуляцией.

Машинное обучение стабильно демонстрировало все 7 стандартных СП у всех пациентов, как для структурно неизмененного (при эпилепсии), так и для измененного опухолью мозга. Карты полученных сетей, которые не входили в зону интереса, совпадали с ранее опубликованными результатами. К ним относились визуальная [10,33], СДВ и СВВ [17,51], фронтопариетальная сеть контроля [41,54,75] и DMN [31,76]. Для идентификации двигательных и речевых сетей использовали ИКС – отмечалась высокая степень сопоставления с данными фМРТп.

Участки активации при ИКС, не визуализируемые при машинном обучении, были определены как ложноотрицательные. Встречаемость ложноотрицательных результатов при машинном обучении должна быть сведена к минимуму, т.к. расширенная резекция опухоли может привести к развитию неврологического постоперационного дефицита. Оценка анатомических границ ложноотрицательных результатов при машинном обучении показала, что вероятность их встречаемости может быть уменьшена до 2% при помощи расширения зоны «невмешательства» на 15 мм вокруг контура функционально значимой зоны.

Таким образом, применение метода машинного обучения позволило идентифицировать все сети покоя у пациентов, в т.ч. с измененной анатомией за счет масс-эффекта. Отмечается высокая степень совпадения результатов фМРТп с

ИКС. Эти данные показывают, что метод машинного обучения возможно применять для картирования функционально значимых зон коры головного мозга.

Данные исследования с применением машинного обучения подтверждают значимость метода фМРТп для картирования функционально значимых сетей у пациентов с опухолями головного мозга.

1.6 Интеграция фМРТ со стереотаксической навигационной системой

Известно, что стереотаксическая навигация, обеспечивающая хирургу анатомическую картину в режиме реального времени, улучшает степень резекции опухоли [77] и улучшает статистику выживаемости [9]. К сожалению, данный вариант «real time» визуализации функциональной активности мозга пока не доступен для рутинной практики. Следовательно, у нейрохирурга подчас нет необходимой информации о функционально значимых зонах, которые могут быть повреждены в результате вмешательства. Стимул-зависимая фМРТ, используемая для предоперационного планирования [78], не всегда может быть интегрирована в стандартную систему навигации. Поскольку фМРТп обеспечивает более полную картину функционально значимых зон коры, она может стать существенным дополнением к предоперационной стереотаксической визуализации. Тогда для каждого пациента можно будет получать индивидуальные карты нейрональных сетей и определять тактику наилучшего оперативного лечения. Комбинированный подход, сочетающий применение обоих методов, может предоставить дополнительные данные для решения вопроса о рекомендациях по поводу влияния оперативного лечения на нейрональные сети.

1.7 Искусственный интеллект - оптимизация процессов

Картирование двигательных и языковых зон с помощью фМРТп может расширить возможности применения предоперационного планирования с идентификацией множества корковых сетей и определением различных по расположению функционально значимых областей мозга. Корреляция между двигательными и речевыми сетями при интраоперационной стимуляции и фМРТп

позволяет предполагать, что и другие выявленные нейрональные сети могут быть потенциально значимыми. Другие когнитивные процессы, направленные на внимание, контроль исполнения и сенсорное восприятие, сложны для комплексной оценки на до- и послеоперационном этапах. Несмотря на то, что хирург пытается сделать все возможное, чтобы уменьшить неврологический дефицит после операции, эти когнитивные процессы и связанные с ними нейрональные сети, также могут иметь значение в долгосрочных перспективах клинических исходов, которые не так просто оценить. Использование автоматизированных методов обработки фМРТп, таких как машинное обучение, позволяет быстро визуализировать все функционально значимые сети за одно сканирование. Это может стать важным инструментом для оценки не только простых двигательных и речевых, но и более сложных когнитивных процессов. Например, идентификация сетей управления вниманием может помочь сохранить фронтопариетальную сеть и, тем самым, избежать у пациента последующего затруднения принятия решений, что представляет особую клиническую значимость.

1.8 Сетевая архитектура головного мозга в норме

На рисунке 1 представлены основные сети (компоненты), о которых сообщается чаще всего: DMN, сенсомоторный компонент, компонент контроля исполнения, до трех визуальных компонентов, два латеральных лобно-теменных компонента, аудиторный и речевой компоненты. Эти области структурно разобщены, но функционально связаны и показывают высокий уровень корреляции активности BOLD сигнала. Большинство функциональных компонент известны как поддерживающие когнитивные функции [61].

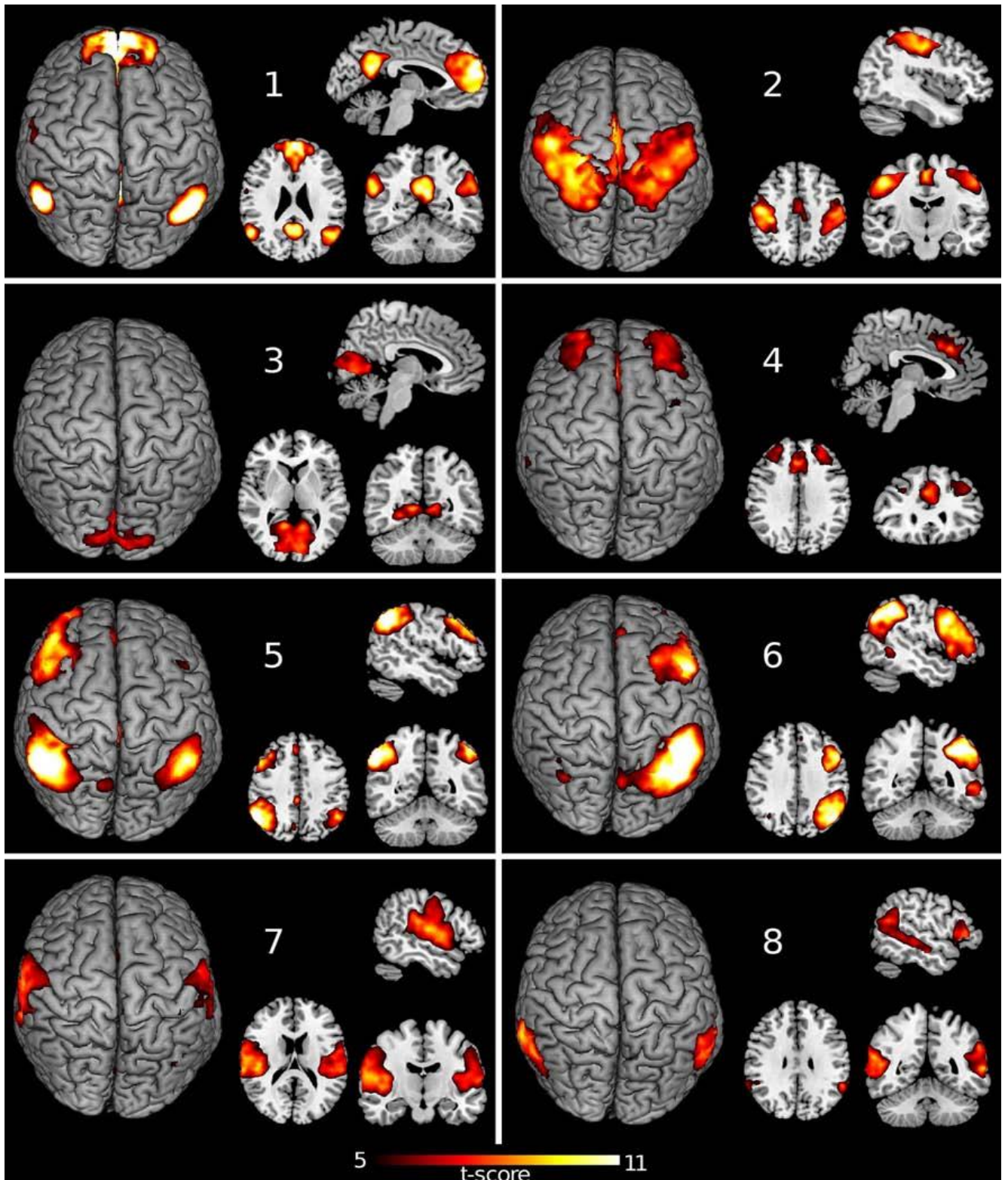


Рисунок 1- Карты активации, полученные методом независимых компонент (ICA) здоровых добровольцев. 1-DMN, 2-сенсомоторный компонент, 3-медиаальный визуальный компонент, 4- компонент контроля исполнения, 5 и 6-латеральные фронто-париетальные компоненты, 7-аудиторный компонент, 8-речевой компонент [79]

Сеть «холостого хода» (default mode network, DMN)

Сеть «холостого хода», по данным фМРТп, определяется в следующих анатомических областях: (1) предклинье/задней части поясной извилины; (2) латеральной части теменной коры; (3) медиальной префронтальной коре.

Компоненту DMN на сегодняшний день уделяется наибольшее внимание в клиническом и научном сообществе [31,76,80,81]. Этот комплекс областей коры обычно более интенсивно активируется в «состоянии покоя» и относительно деактивируется во время выполнения сложных задач, требующих акцентирования внимания, таких как задания на кратковременную память и зрительно-пространственные задачи [31,50]. Активация областей DMN, как правило, отрицательно коррелирует с зонами, активирующимися во время решения сложных задач [38].

Некоторые исследования показывают, что предклинье/задняя часть поясной извилины при активации значительно коррелируют с другими частями DMN (медиальная префронтальная кора и латеральная теменная область), и эти три зоны вместе образуют ядро DMN [80,82]. Предклинье/задняя часть поясной извилины имеют особую значимость, так как, по-видимому, они непосредственно связаны с другими узлами сети и предположительно играют роль посредника связности этих областях. Вероятно, это одна из наиболее интенсивно взаимодействующих зон в головном мозге [83,84]. Это соотносится с представлением, что предклинье играет большую роль в интроспективных процессах, а также в процессах восприятия [80].

DMN участвует в множестве когнитивных процессов, поскольку она более активна в пассивном состоянии сознания, чем при выполнении активных задач. Ее активность связывают с интроспективными особенностями мышления, со стремлением переосмысливать события прошлого или представлять будущее [80]. Другие исследования показывают, что DMN также активна при отвлечении от внешних раздражителей и в расслабленном состоянии. Например, изучение временного отвлечения внимания когнитивными задачами показало, что активность DMN в области предклинья увеличивается при снижении темпа

выполнения или при ошибках [85,86].

Однако DMN может активироваться и при выполнении активных задач. Так, например, Hampson et al. [3] показали, что две зоны DMN, предклинье и медиальная лобная извилина, оставались функционально связанными как в покое, так и при заданиях на активацию кратковременной памяти. Важно отметить, что активность кратковременной памяти положительно коррелирует со степенью функциональной связанности в DMN. Это позволяет предположить, что DMN облегчает или контролирует деятельность, а не просто деактивируется во время активных задач. Дальнейшие исследования подтвердили, что активность DMN у здоровых добровольцев связана с кратковременной памятью и меняется во время выполнения разных заданий на кратковременную память [87], а также коррелирует с эффективностью выполнения индивидуальных задач [88]. В целом, значительная корреляция между функциональными связями и поведением показывает, что исследование в «состоянии покоя» может быть эффективно для изучения индивидуальных особенностей и их связи с анатомией головного мозга.

Клиническое значение: если взаимодействия между зонами коры DMN в «состоянии покоя» являются маркером когнитивных способностей, то сила связи между ними может иметь диагностическую ценность для различных клинических состояний и болезней.

Согласно некоторым исследованиям, DMN включает в себя также гиппокамп, который участвует в консолидации эпизодической памяти [60]. В поддержку этой точки зрения, при исследованиях пациентов с болезнью Альцгеймера было обнаружено снижение функциональной связности внутри сети и атрофии зон DMN [60,80]. Кроме того, у пациентов с нарушениями когнитивных функций, было выявлено снижением сетевых связей в DMN, по сравнению с группой контроля [89].

Исследования Nasson соавт. [90] показали, что межнейрональные связи DMN изменяются при когнитивных задачах, предоставленных непосредственно перед сбором данных. Интенсивность функциональных связей во всей сети достоверно коррелирует с активностью выполнения задания. Это означает, что не

только текущая задача, но и предшествующая деятельность, определяют степень активности DMN.

Спонтанные корреляции также наблюдались во всей DMN в разных вариантах измененного сознания, в том числе во сне [4,91] и при анестезии [5,92]. По данным ЭЭГ, когерентные колебания сохранились в зонах DMN и при таком уровне снижения сознания, как легкий сон [4,91]. Следует отметить, что в глубоком сне связанность автономной активности DMN была в целом сохранна, но значительно снижалась межнейронная связь между медиальной префронтальной корой и теменными областями.

Итак, конкретизируя вышесказанное, когерентные активности DMN:

(1) возникают главным образом в условиях покоя, но также возникают и при выполнении активных задач, (2) наблюдаются в различных состояниях сознания, (3) зависят от свойств заданий, выполняемых непосредственно перед регистрацией данных.

Сенсомоторный компонент

В этот компонент входят: (1) прецентральная извилина; (2) постцентральная извилина; (3) дополнительная моторная зона.

Для этой сети характерно вовлечение структур, анатомически соответствующих как моторным, так и сенсорным областям. Однако соответствие между этой сетью и сенсомоторными функциями основывается не только на анатомии, но и на функциональных данных. Отмечается, что активность сенсомоторной коры в «состоянии покоя» и во время пальцевой пробы при фМРТс коррелирует с латерализацией активности в тех же областях [93]. Это свидетельствует о том, что сенсомоторная сеть связана с функционально соответствующей нейронной активностью. Другими словами, спонтанные флуктуации, наблюдаемые в этой сети, могут отражать нейронную активность, содействующую выполнению активных двигательных проб.

Визуальные компоненты

В литературе указывается на наличие трех компонентов.

Для компонента 1 характерна активность в медиальной зрительной области, первичной зрительной коре, и преимущественно в медиальной экстрастриарной области (язычной извилине).

Компонент 2 связан с зрительными областями, такими как затылочный полюс и затылочно-височная область.

Компонент 3 связан с активностью в стриарной (первичной зрительной) коре и в затылочных полюсах.

Увеличение задач в парадигме вызывает разобщение синхронной активности компонентов визуальной сети [94].

Визуальный компонент 2 был недавно исследован при функциональной МРТ в «состоянии покоя» [95]. Результаты показали, что интенсивность флуктуаций BOLD сигнала снижается, если предварительно провести визуальные тесты. Даже единичные визуальные стимулы могут снижать функциональные связи в областях, отвечающих за визуальные задачи. Эти данные подтверждают мнение, что BOLD флуктуации в «состоянии покоя» имеют зависимые от восприятия динамические компоненты, которые могут играть роль в консолидации памяти.

Компонент контроля исполнения

Этот компонент определяется в: (1) средней лобной извилине; (2) верхней лобной извилине; (3) передней части поясной извилины.

Эти области коры, как правило, участвуют в управлении процессами и кратковременной памяти. Для этой сети, как и для остальных, исследовалась связь с определенной когнитивной функцией. Исследование Seeley et al. [17] показало, что активность этой сети коррелирует с тестом выполнения маршрута (trailmaking test) - выявления контроля исполнения функций. Результаты демонстрируют связь между индивидуальными различиями внутренних связей и вариабельностью выполнения когнитивных задач.

Латеральные фронто-париетальные компоненты

В литературе описываются два четко расположенных компонента, один – в правом полушарии, а другой – в левом; чаще всего симметричны. Они объединяют:

(1) нижнюю лобную извилину, (2) среднюю лобную извилину, (3) предклинье, (4) нижнюю теменную область, (5) угловые извилины.

Фронто-париетальный компонент связан со многими функциями, такими как память [33], речевая активность [22], внимание [38,75] и визуальные процессы [34]. Исследование функциональных связей речевых зон в «состоянии покоя» позволило построить карту зоны Брока, включающую медиальную лобную и, в меньшей степени, угловую извилины. Выраженность функциональной связи между зоной Брока и угловой извилиной во время чтения и в периоды отдыха достоверно коррелирует с эффективностью чтения [96].

Недавнее исследование фМРТп показало, что активность в лобно-теменной сети особым образом зависит от предварительной сенсомоторной подготовки [97]. Авторы измерили спонтанные флуктуации в «состоянии покоя» до и после выполнения сенсомоторного задания и показали, что с помощью моторного обучения можно модулировать эту сеть. В этом исследовании временная связность усилилась после обучения, что, по мнению авторов, было обусловлено усилением функциональной связи. Результаты особенно важны, так как предполагают, что недавно усвоенное движение оставляет «след памяти», который может быть расценен, как изменение функциональной связи в «состоянии покоя» после обучения. Эти выводы сопоставимы с тем, что синхронные флуктуации BOLD-сигнала могут изменяться недавним опытом, и могут быть вовлечены в процесс консолидации памяти.

Слуховой компонент

Этот компонент состоит из: (1) верхней височной извилины; (2) извилины Гешля, (3) островка; (4) постцентральной извилины.

Cordes et al. [56], исследуя функциональную связь в «состоянии покоя»,

сравнили получившиеся карты с данными, полученными при прослушивании текста. Стимул-зависимая фМРТ показала обширную активацию в области верхней височной извилины, которая в значительной степени перекрывается с зонами, активируемыми при фМРТ в «состоянии покоя». Тем не менее, соответствие было лишь анатомическое, так как не была найдена какая-либо связь между нейрональной активностью в «состоянии покоя» и речевыми парадигмами фМРТс.

Карта этого компонента хорошо перекрывается с речевыми зонами, включающими верхнюю височную извилину, отвечающую за распознавание речи. Но отличается от участка, описанного Turken и Dronkers [98] в задней верхней височной борозде, в структуру которого не вовлечены извилины Гешля, островок и постцентральная извилина.

Речевой (языковой) компонент

В этот компонент входят: (1) нижняя лобная извилина; (2) средняя височная извилина; (3) верхняя височная извилина; (4) угловая извилина.

Этот компонент связывают с зонами, отвечающими за обработку лингвистической информации (language processing). Карта межнейронных связей этой сети сходна с зонами, вовлеченными в процесс чтения при исследовании с задачами - задней височной извилиной и нижней лобной извилиной, важными локусами речевой активности [99]. Задняя часть средней височной извилины, отвечающая за понимание речи [100], при исследовании в «состоянии покоя», показывает паттерн межнейронной связи, в значительной степени соответствующий височно-теменному компоненту речевой сети покоя [98].

Отмечается связь языковой активности с другими нейрональными сетями, например DMN, которую связывают со смысловой обработкой информации [101,102]. Также сообщается о связности языковой активации и сети дорсального внимания [103,104]. Однако, это может быть обусловлено тем, что эта сеть участвует в широком круге когнитивных задач. Эти результаты подтверждают

теорию, что функциональные связи в «состоянии покоя» отражают более глубокую функциональную организацию когнитивных функций, в том числе и речевых. Для более детального анализа межсетевого взаимодействия, необходимо дальнейшее изучение.

Визуализация речевой сети может быть использована в хирургической практике опухолей лобно-височной локализации для определения степени резекции, с максимальным сохранением функционально значимых зон коры [105–108]. Поскольку не все пациенты способны выполнять задачи фМРТс, результат исследования может быть недостаточно полным [109]. Кроме того, различные клинически адаптированные протоколы задач могут задействовать разные области мозга, и это может привести к неоднозначной трактовке результатов картирования [110–112].

В настоящее время не полностью изучено, за какие процессы отвечает речевая сеть: слуховое декодирование, фонологический поиск, синтаксические и лексико-семантические процессы. Результаты исследований показывают, что отдельные компоненты сети – дорсальная (височная доля) и вентральная (лобная доля), координируются для выполнения сложных языковых задач, таких как синтаксис, семантика и фонация [113,114]. Зоны коры мозга, не учитываемые в классической модели речевой сети, также играют важную роль [115,116]: дополнительная моторная область [117,118], передняя височная доля [119,120], средняя лобная извилина, нижняя височная извилина. извилины, а также гомологичные области мозга в правом полушарии [121]. Также предполагается, что языковую функцию лучше всего отражает сетевая модель, а не представление об изолированных узкоспециализированных зонах мозга [122], что подтверждается структурной и функциональной связанностью участков речевой сети [98,114].

Вышеперечисленное свидетельствует о важности применения фМРТп для оценки нейрональной активности речевой сети. Однако вопрос о том, может ли фМРТп применяться в клинических условиях для выявления конкретных функционально значимых зон коры, таких как выделение и определение

латерализации зон Брока и Вернике, остается предметом дискуссий. Большинство исследований, сравнивающих фМРТп с традиционной фМРТс, показывают только частичное и умеренное пространственное перекрытие карт активаций [123–125].

Функционально значимые участки коры, визуализируемые при фМРТс с речевыми задачами, переменны и индивидуальны. Встречается как левосторонняя активация зоны Брока, так и активация гомолога в правом полушарии или билатеральный вариант. Зона Вернике также может активироваться в одном или обоих полушариях. На конечный результат влияет и способность пациента выполнять задания парадигмы и уровень внимания к процессу.

Вероятно, методика фМРТп может предоставить дополнительную, отличающуюся от привычной нам, информацию о функционировании языковой сети и эти данные необходимо учитывать для предоперационного планирования, во избежание грубого неврологического дефицита.

1.9 Резюме

Визуализация нейрональных сетей посредством фМРТп представляет собой новый метод предоперационного планирования. Этот метод позволяет не только визуализировать классические функционально значимые двигательные и речевые зоны, но также при необходимости может идентифицировать другие важные нейрональные сети. Поскольку данный метод не зависит от предъявления задач, он выявляет все необходимые сети одновременно, что может фундаментально изменить представление о предоперационном планировании, существенно расширив возможности обследования пациентов и улучшив визуализацию всех областей головного мозга.

Прежде чем рассматривать возможность применения фМРТп в повседневной клинической практике в качестве дополнительного, а в некоторых случаях и основного инструмента в хирургическом планировании, необходима оценка точности визуализации функционально значимых зон коры. Также

необходимо доработать постобработку данных, автоматизируя рутинные процессы и минимизировать субъективность оценки полученных результатов. Немаловажным остается разработка пользовательского интерфейса, который позволит применять методику в рутинной практике.

Глава 2 Характеристика материала и методов исследования

2.1 Анализ группы пациентов с глиальными опухолями

Обследовано 55 пациентов с внутримозговыми опухолями глиального ряда в возрасте от 19 до 74 лет (среднем $41,2 \pm 11,5$), находившихся на лечении в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко за период с 2018 по 2021 гг. В исследуемую выборку было включено 24 мужчины (44%) и 31 женщина (56%).

Распределение опухолей по гистологическому типу показано на рисунке 2.

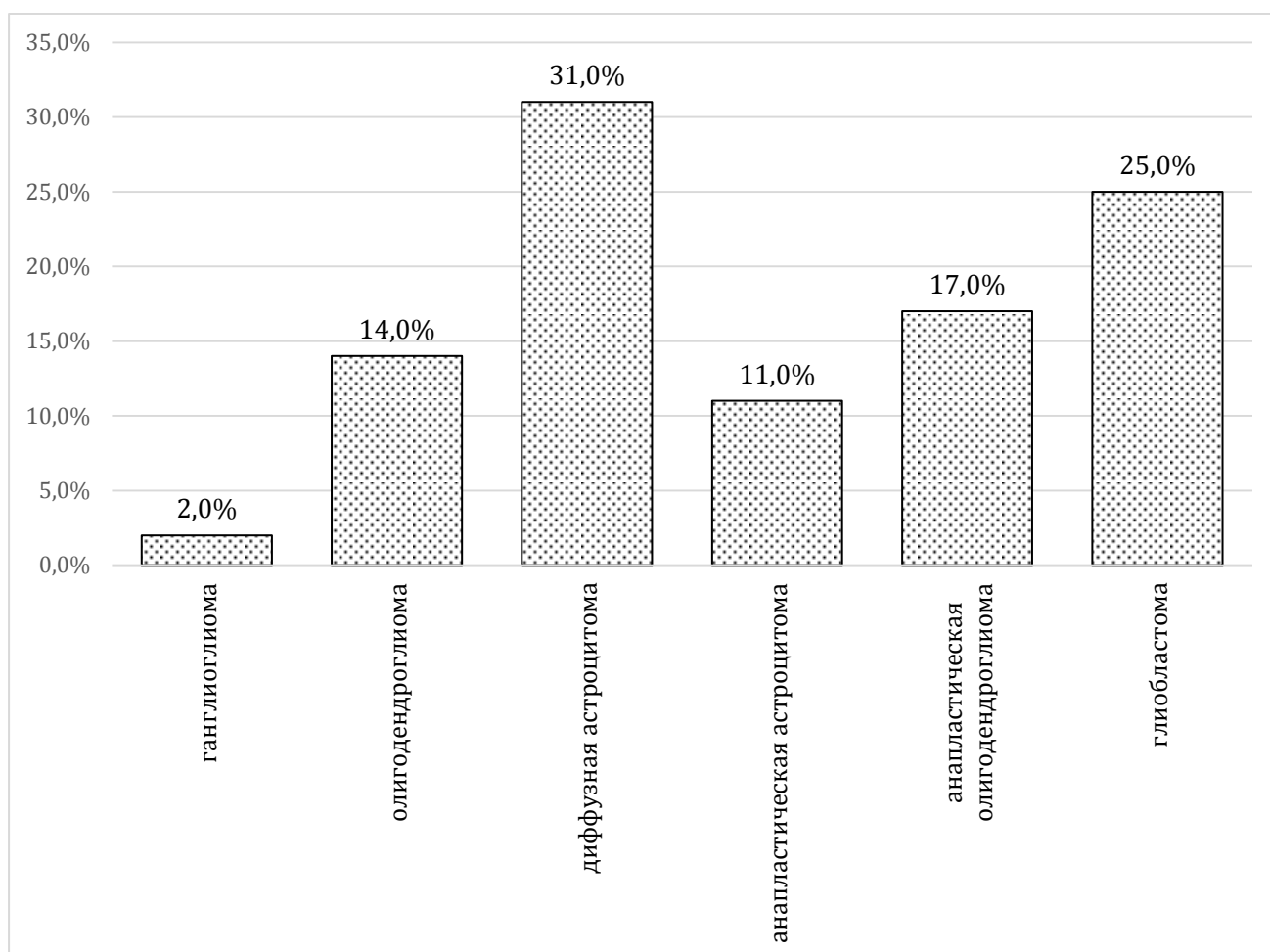


Рисунок 2 - Распределение опухолей по гистологическому типу опухоли

В 45 случаях опухоли находились в правом полушарии (82%) и 10 случаев – слева (18%), преимущественно в лобной (22 случая, 40%) и височной (8 случаев, 15%) областях. Распределение распространенности опухолей по анатомическим областям представлено на рисунке 3.

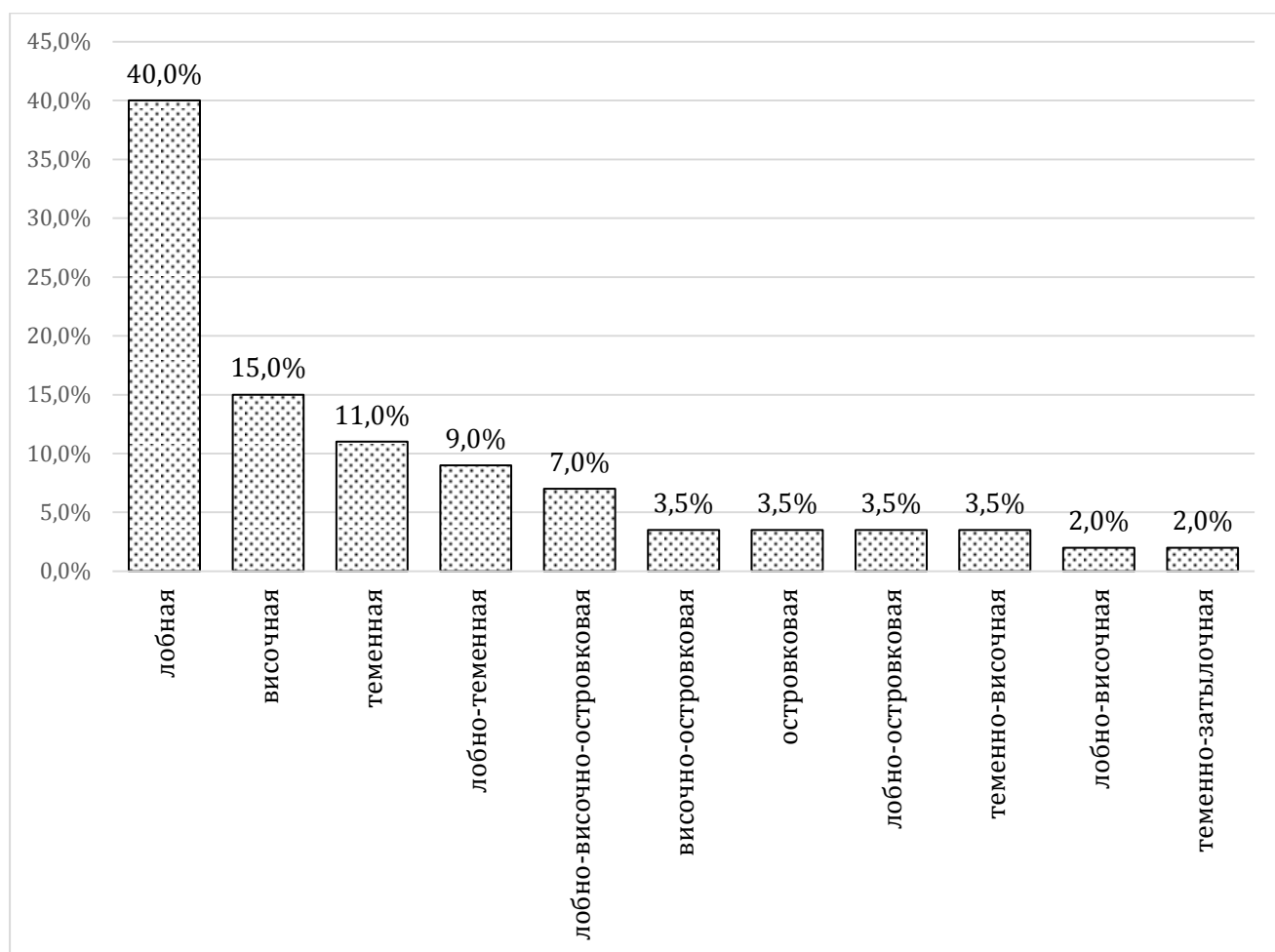


Рисунок 3 - Распространенность опухолей по анатомическим зонам головного мозга

При проведении анализа данных оценивалась «распространенность» опухоли по числу вовлеченных долей головного мозга: 1- одна доля; 2 – опухоль охватывает 2 доли мозга. В 36 (65%) случаях распространенность опухоли составила - «1» по шкале распространенности (лобную, височную, островковую или теменную долю мозга); в 19 (35%) случаях – «2» (лобно-височная, лобно-островковая, лобно-теменная, теменно- затылочная и лобно-височно-островковая). Распределение вовлечения опухолью долей мозга представлено на рисунке 4.

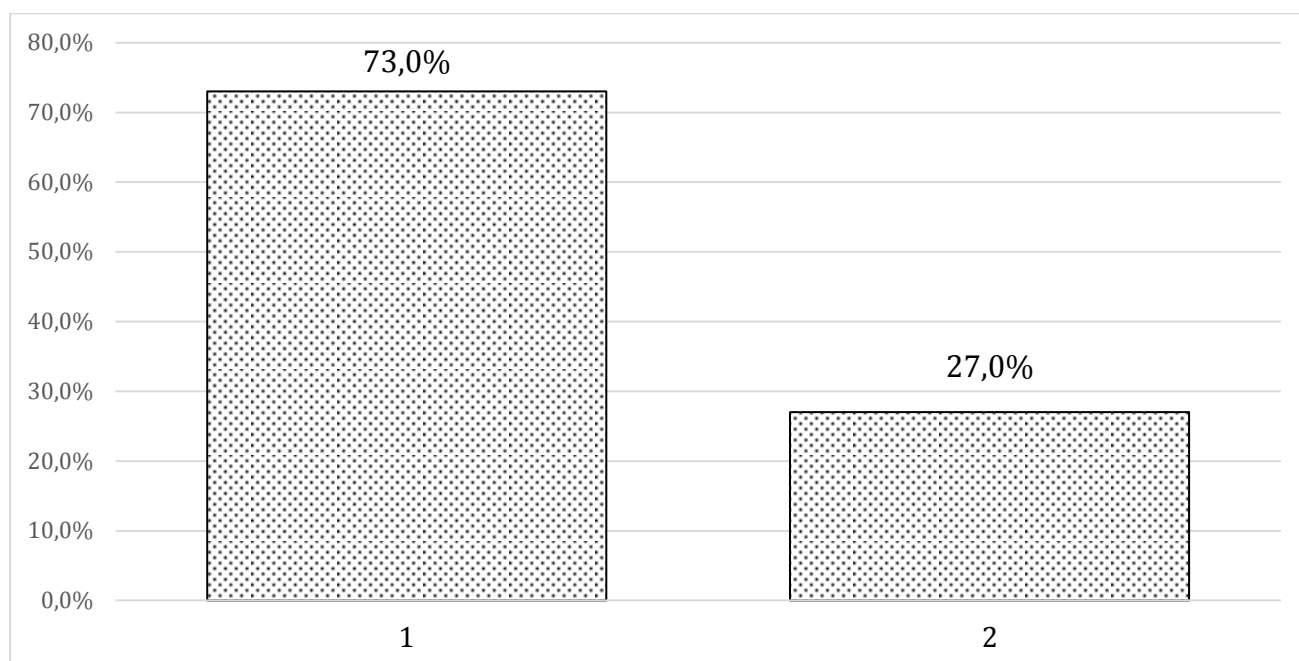


Рисунок 4 - Распределение опухолей по вовлечению долей мозга

Во всех случаях проводилась гистологическая верификация типа опухоли и определялась степень ее злокачественности опухоли по классификации ВОЗ 2016 года. Результаты представлены на рисунке 5.

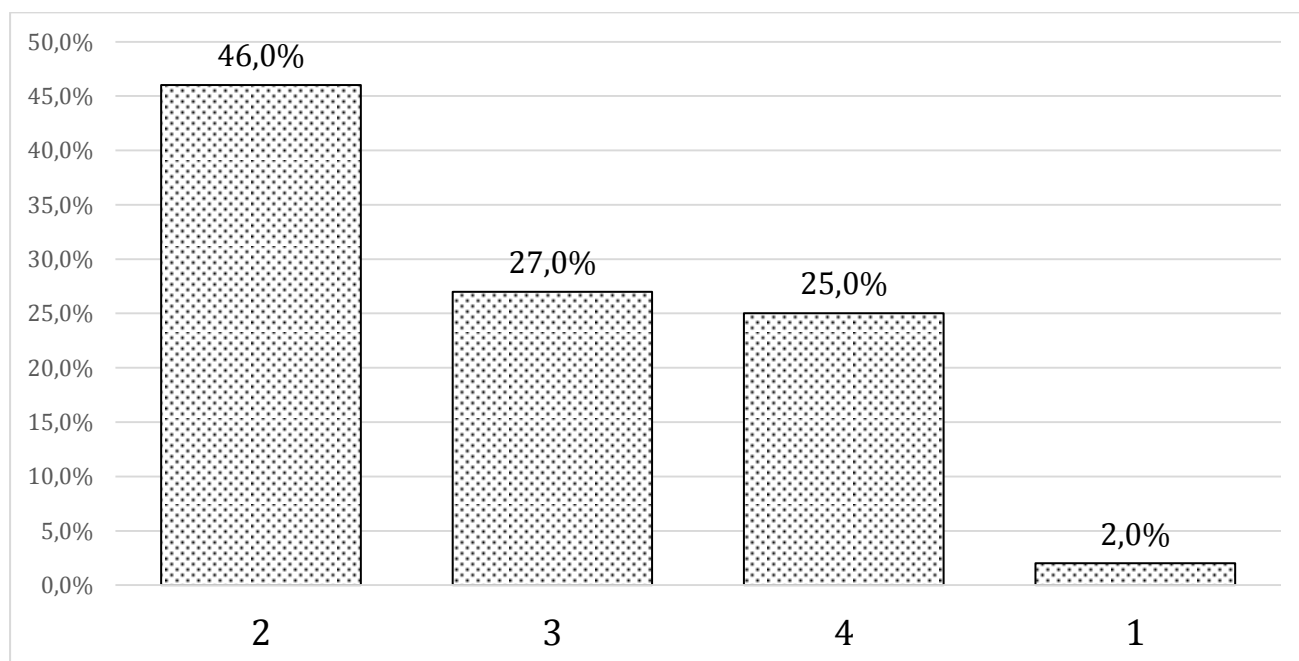


Рисунок 5 - Распределение опухолей по степени злокачественности (WHO Grade) согласно классификации ВОЗ (2016 год)

В большинстве случаев степень злокачественности опухоли по классификации ВОЗ была определена как Grade II (25 случаев), 15-ти случаев были определены как Grade III, 14 – Grade IV и один случай как Grade I.

В нашей выборке преобладали случаи с объемом опухоли менее 100мл (76%). Опухоли объемом более 150 мл составили 9% (Рисунок 6).

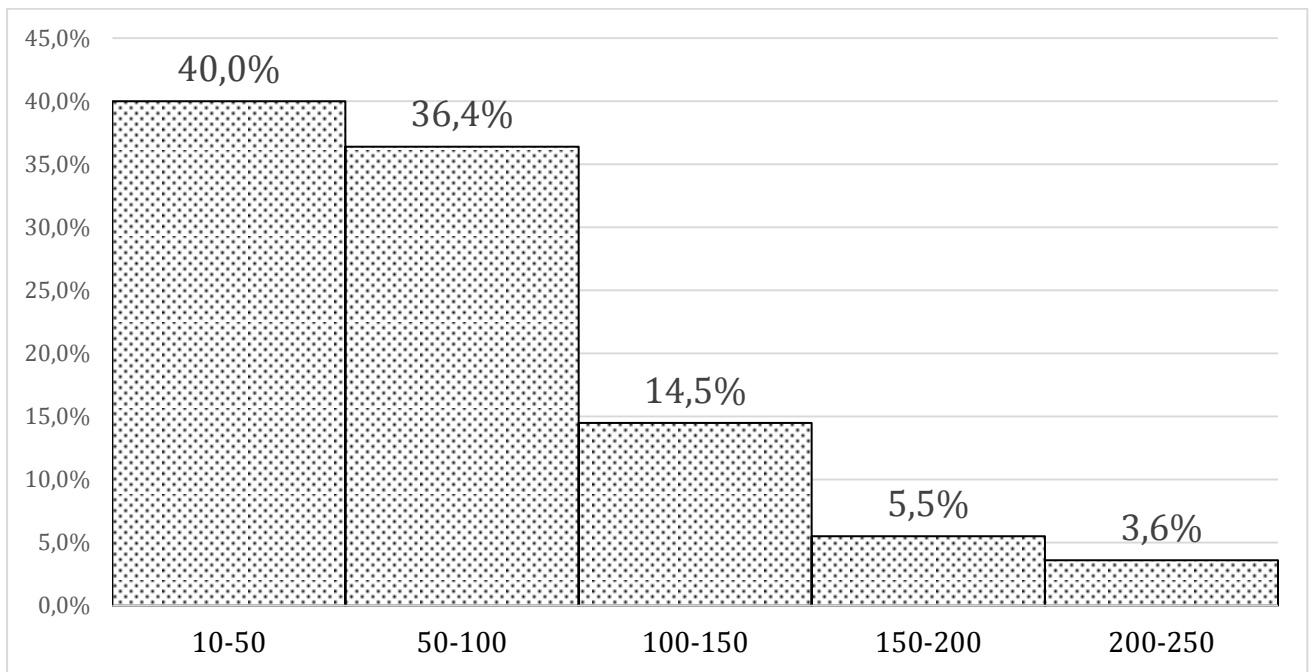


Рисунок 6 - Распределение объемов опухолей в исследуемой группе (мл)

Всем пациентам проводилась комплексная динамическая клиничко-неврологическая оценка состояния до и после операции. Нейропсихологический осмотр пациентов с опухолью, локализующейся в речевых зонах, осуществлялся с целью выявления нарушений речи до и после операции. Для этого использовали разработанную в центре батарею нейропсихологических тестов.

Подробные клинические данные пациентов представлены в приложении А.

2.2 Методы исследования

МРТ исследования проводились на магнитно-резонансном томографе SignaHDxt (фирма GE) с напряженностью магнитного поля 3,0 Тесла.

Визуализация анатомических срезов осуществлялась в T1-режиме, реализованном на основе модифицированной импульсной последовательности (ИП) градиентного эха FSPGR BRAVO (TR/TE/FA - 8,9/3,5/13), gap-0, FOV-240, 256x256, с толщиной среза Th-1мм (размер воксела 0,97x0,97x1,0мм³). Объем опухоли вычисляли на рабочей станции ADVANTAGE WINDOWS (GE, Дженерал Электрик), стандартная программа для клинического использования ReadyView.

Для проведения фМРТс использовали специальную приставку NordicNeuroLabActiva. фМРТ-исследование с применением одного тест-задания составляло 5 минут 12 секунд. Проводилась автоматическая синхронизация запуска последовательности.

фМРТс включала 5 блоков "стимул-отдых" по 30с каждый и была реализована на основе T2*ИП BOLD EPI (TR/TE/FA - 3000/30/90), FOV-240, 64x64, Th-3мм, рхl - 2,9x2,9; с покрытием всего мозга (n=50).

Для активации различных зон коры головного мозга при проведении фМРТ-исследования пациентам предлагалось выполнять специальные задания-парадигмы. Временная диаграмма стандартного задания – блоковой парадигмы, используемой при проведении стимул-зависимой фМРТ показана на рисунке 7.

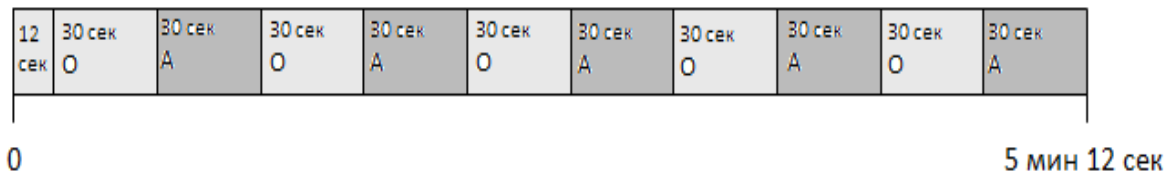


Рисунок 7 - Дизайн стандартной блоковой парадигмы для проведения стимул-зависимой фМРТ. А – активность, О – отдых

При проведении исследования использовалась стандартная речевая блоковая парадигма, включавшая в себя: 12-секундный подготовительный

период, необходимый для определения среднего уровня колебаний BOLD-сигнала. Чередующиеся 5 периодов отдыха (О) и 5 периодов активации (А) каждый длительностью 30 секунд.

Во время периодов отдыха пациент не совершал никаких действий, неподвижно лежал с открытыми глазами. Во время периодов активации исследуемый должен выполнять задание, зависящее от предъявляемых задач. Все задания (кроме прослушивания текста) пациент должен выполнять «про себя», при этом стараться не шевелить языком и губами, так как подобные движения приводят к активации отделов моторной коры в прецентральной извилине, которые находятся по соседству с зоной Брока, что может в дальнейшем затруднить обработку данных. Текст пациент просто должен был прослушать, стараясь понять содержание.

О начале периода активации пациенту сообщалось либо при помощи звукового сигнала, подающегося в наушники, либо при помощи специальных очков, на экран которых подаются команды.

33 пациенту проводилась оценка двигательной активации и 43 – речевой.

При выполнении исследований фМРТс с двигательной парадигмой использовался двигательный "tapping-test" - сжатие обеих рук в кулаки, для выявления зон активации в области центральных извилин при парамоторной локализации опухоли или речевой тест, состоящий из генерации глаголов и прослушивания текстов с просмотром иллюстраций (при локализации опухоли вблизи зон Брока, Вернике).

Сканирование с применением метода функциональной МРТ покоя (фМРТп) реализовывалось на основе T2*ИП GrE BOLD EPI (TR/TE/FA - 2500/30/90), FOV-240мм, 64x64, Th-3мм, interleaved mode, gap-0, pxl - 2,9x2.9, количество срезов – 50, что позволило охватить весь мозг. В каждой временной серии было получено 300 наборов функциональных объемов. Время сканирования фМРТп составило 12,5 минут. Общее время сбора данных по разработанному протоколу составило около 25 минут.

2.3 Методика обработки данных

Обработку данных фМРТс проводили с использованием стандартной программы BrainWavePA (GE, Дженерал Электрик) для обработки клинических данных. При построении карт активации с помощью стандартной программы автоматически проводились сегментация анатомических данных, коррекция движений функциональных данных, сглаживание Гаусовским пространственным фильтром с параметрами 8 мм по всем направлениям и применение основной линейной модели множественной регрессии. Для оценки эффективности числа степеней свободы программа использует метод Worsley и Friston, который преобразует t-тестовые карты в z-карты активации и производит согласование анатомических и функциональных изображений AIR методом (Woods et al., 1992) Мы использовали Z критерий в диапазоне от 4,5 до 9. Во всех исследованиях $p < 0,001$.

Анализ сопоставления сетевых архитектур (по данным фМРТп) с ответами прямой кортикальной стимуляции и зонами стимул-зависимых активаций (фМРТс) проводился на основе вычислений бинарных перекрытий двух карт активации – коэффициента Дайса (Dice coeff.):

$$D = \frac{2|X \cap Y|}{|X| + |Y|}$$

где X-активированные воксели на первой карте, Y-активированные воксели на второй карте.

Для выполнения расчетов карты анализа независимых компонент (ICA) были приведены к бинарной системе координат. Для всех этапов сравнения карт активации порогу бинаризации (z-score IC) были заданы значения 1,2,3, чтобы оценить степень его влияния на сопоставление результатов.

Для обработки паттернов активации фМРТп с выделением индивидуальных сетевых архитектур использовался аналитический подход независимых компонент (ICA) с ограничениями по исследуемым сетям.

С целью очистки «сырого» сигнала фМРТ от артефактов движения головы,

а также физиологических шумов, на основе существующих методик (например, FSL AROMA), был использован разработанный совместно с сотрудниками «Инновационного центра Сколково» оригинальный метод очистки сигнала на основании разложения на независимые компоненты и поиска шумовых компонент. Шумовые компоненты, в отличие от доступных методик (FSL AROMA [126]), детектируются не только путем выявления заданных признаков, например, усиление МР-сигнала на границе белое вещество-спинномозговая жидкость, но и при помощи нейронных сетей, предобученных на размеченных данных ICA компонент.

Применение индивидуальных масок

На основе данных здоровых испытуемых и персонализации этих «универсальных» масок для индивидуального анализа, были разработаны бинарные маски, на основании которых оценивались индивидуальные локализации функциональных зон фМРТп.

Так как для планирования операции важна локализация функциональных областей вблизи области предполагаемой резекции (и менее важна локализация в отдаленных отделах мозга), то для лучшей оценки качества обработки большее значение имеют близкие к опухоли структуры. По этой причине нами были созданы бинарные маски для более репрезентативного индивидуального расчета коэффициента Дайса. На рисунке 8 представлены эксклюзивная маска, в которой выделены структуры ствола мозга и мозжечка. На рисунке 9 представлены примеры инклюзивных масок для правого и левого полушарий.

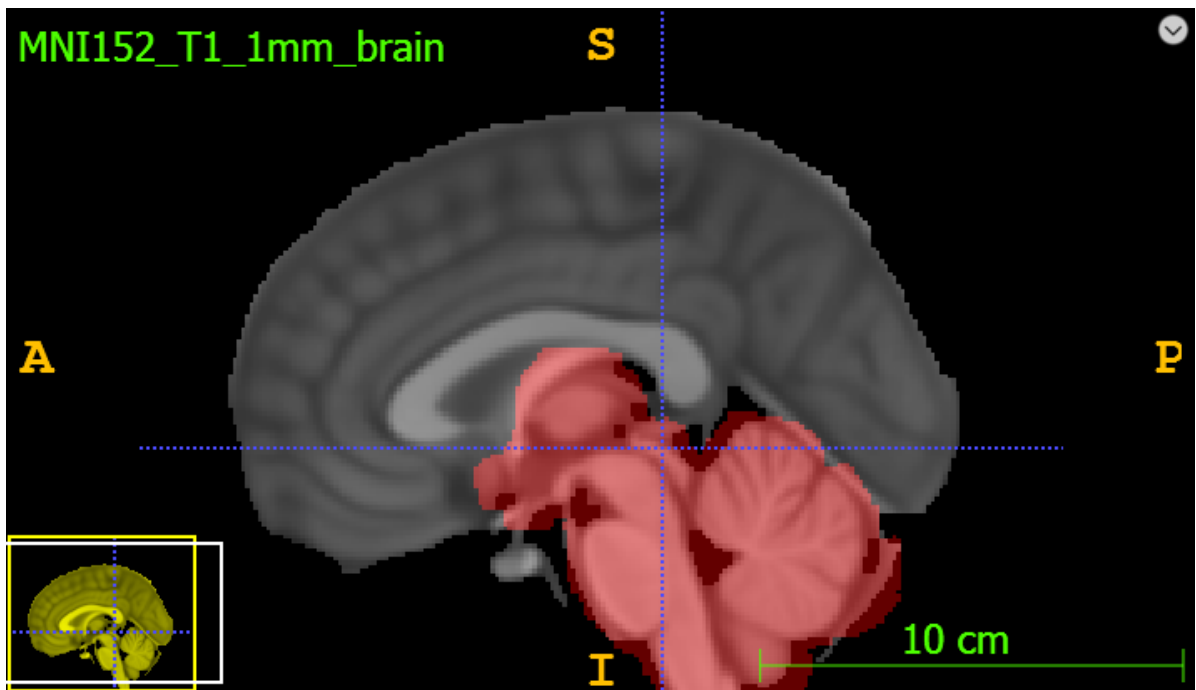


Рисунок 8 - Эксклюзивная (исключающая) маска. Воксели красного цвета исключены из расчета коэффициента Дайса

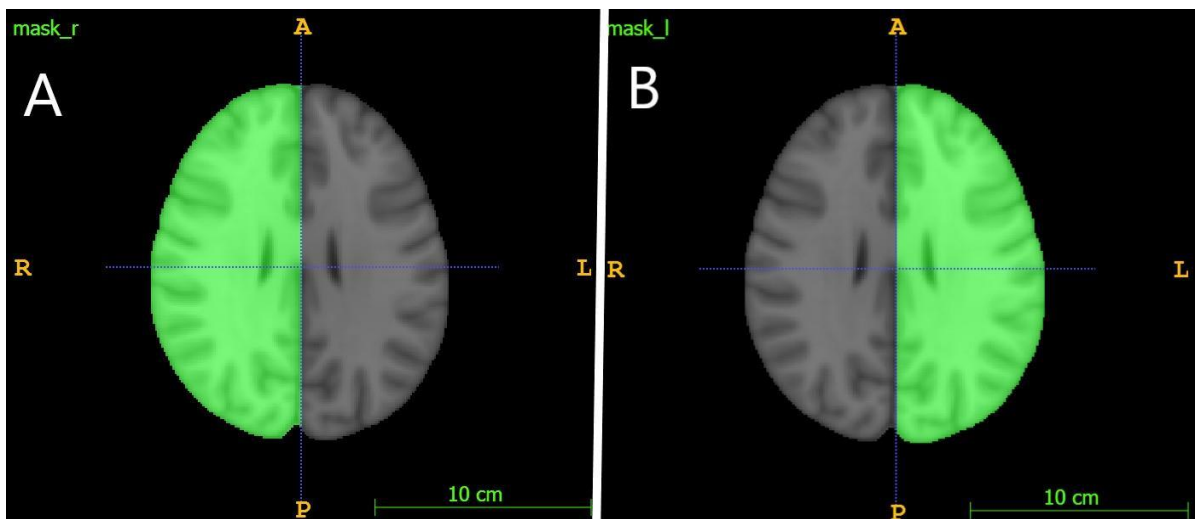


Рисунок 9 - Инклюзивные маски. Только воксели внутри маски (воксели зеленого цвета) используются для расчета коэф. Дайса. А) Маска правого полушария, В) Маска левого полушария

Применение ИИ для оптимизации процессов

Для скорости и эффективности процесса предобработки фМРТ-данных состояния покоя в клиническом применении необходимо автоматизированное программное обеспечение, позволяющее анализировать и визуализировать сети.

Для этой цели сотрудниками центра «Сколково» была разработана алгоритмическая цепочка, использующая машинное обучение.

На основе полученных результатов фМРТп, фМРТс и интраоперационного картирования разработан и обучен прототип интеллектуальной системы предсказаний индивидуальной активации крупномасштабных нейронных сетей мозга при выполнении когнитивных задач. Для построения системы, были использованы данные открытых источников (проект Human Connectome Project, HCP, <https://www.humanconnectome.org/>) для предобучения модели на данных здоровых испытуемых в моторных, зрительных и речевых задачах. С этой целью был получен доступ к 200 наборам МРТ, фМРТп и фМРТс из указанной базы данных. Такой подход позволил повысить точность предсказательной модели без необходимости набора группы нормы при фМРТс.

Данные базы HCP включают структурные и функциональные МР-данные здоровых взрослых испытуемых в возрасте от 22 до 35 лет. Все участники HCP были просканированы с помощью одного и того же оборудования по одному протоколу, включая стимул-зависимую методику (фМРТс) и методику в «состоянии покоя» (фМРТп). Данные фМРТп были получены за четыре сеанса примерно по 15 минут каждый, два цикла в одном сеансе и два в другом сеансе, с открытыми глазами и расслабленной фиксацией на проецируемом ярком перекрестии на темном фоне (и представленных в затемненной комнате). После завершения сбора фМРТп в каждом из двух сеансов сканирования фМРТ, испытуемых просили выполнить задания (составление предложений, прослушивание текста), которые были разработаны для активации различных корковых и подкорковых сетей. Задачи позволяли исследовать 7 основных областей: 1) зрительная, соматосенсорная и двигательная системы; 2) категориальные представления; 3) рабочая память / системы когнитивного контроля; 4) языковая обработка (семантическая и фонологическая обработка); 5) социальное познание; и др.

Далее применялся стандартный GLM-анализ для получения различных активаций в зависимости от задания. Нас в первую очередь интересовали три

задачи: движения правой и левой рукой, а также восприятие речи. Задачи движения левой и правой руки заключались в осуществлении известной парадигмы tapping test.

Далее была добавлена возможность визуализации на поверхности головного мозга.

Результаты сопоставления фМРТс и фМРТп активации для движения рук и восприятия речи двух пациентов, на базе которых проводился подсчет коэффициента Дайса для моторной активации (Рисунок 10) и для речевой (Рисунок 11).

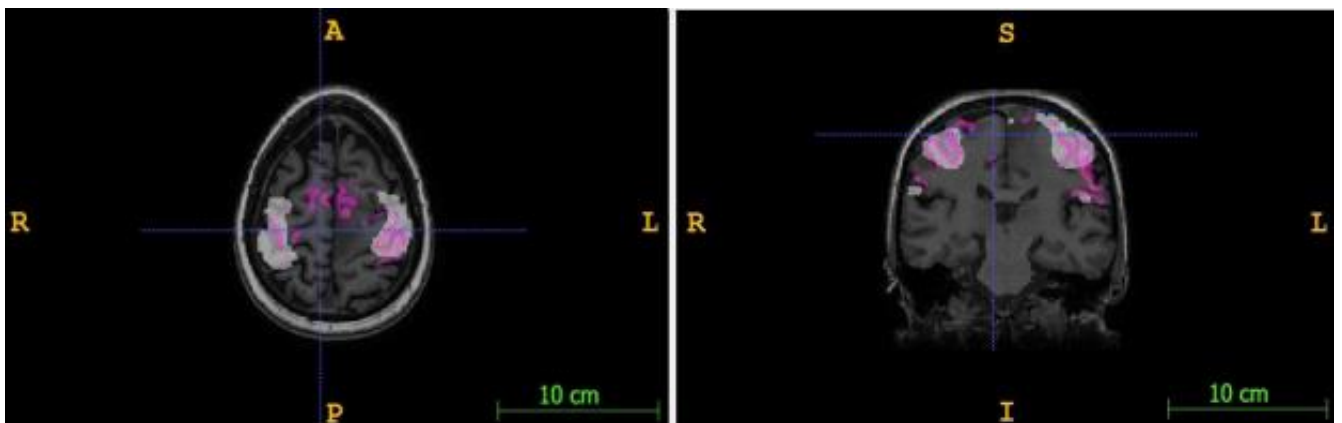


Рисунок 10 - Сравнение активации в режиме T1 – моторной задачи. фМРТп активации выделены розовым цветом. фМРТс активации показаны белым цветом

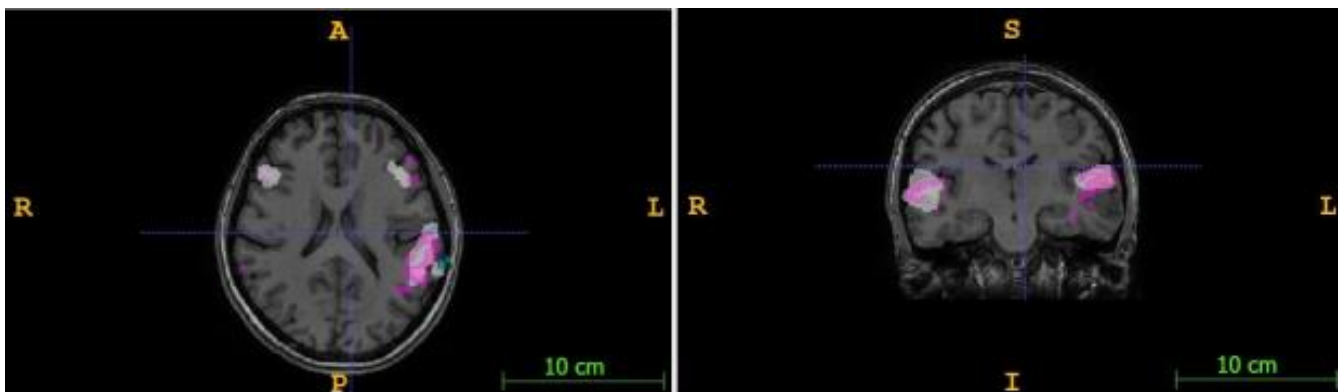


Рисунок 11 - Сравнение активации в пространстве T1 – в задаче восприятия речи. фМРТп активации выделены розовым цветом. фМРТс активации показаны белым цветом

2.4 Нейропсихологические исследования

Для определения возможности выполнения парадигм при фМРТс, все пациенты были осмотрены и исследованы нейропсихологом с помощью одних и тех же методик до операции; также нейропсихологом проводился интраоперационный мониторинг речи.

Всем пациентам до операции проводилось комплексное нейропсихологическое исследование по методу А.Р. Лурия (1962). Данный метод позволяет проводить детальный качественный анализ выявляемых расстройств, их механизмы, а также устанавливать топическую принадлежность выявленных симптомов. Исследовались разные виды праксиса, качественные особенности речевых функций (в том числе, письма и счета), пространственных функций, слуховой и зрительный гнозис, а также мышление.

Особый акцент делался на исследовании речевой функции. При этом оценивались: спонтанная речь, называние, понимание, повторение, письмо под диктовку. Для оценки словарного запаса и инертности речевых функций проводился тест на беглость речи с называнием в течение минуты слов с заданным признаком («красные» или «зеленые» предметы, «существительные на букву «К» или «С»). Кроме этого, всем больным до и после операции проводился компьютеризированный naming-тест, который использовался также для интраоперационного тестирования [127].

Ведущая рука определялась по опроснику М. Annett (1972). Большинство пациентов были правшами, у одной пациентки имелись левши в семье. Трое пациентов имели средне-специальное образование, двое – среднее, остальные – высшее образование.

2.5 Статистика

Параметры, содержащиеся в истории болезни каждого пациента (пол, возраст), и результаты полученные после обработки данных МР-исследований (объем, локализация опухоли и набор коэффициентов Дайса для всех вариантов картирования зон нейрональной активности), результаты гистологии (диагноз, степень злокачественности) заносились в базу данных, созданную в Microsoft Excel (Office 2007).

Эти данные обрабатывали с помощью программы статистической обработки STATISTICA v.10 for Windows. Для анализа результатов, полученных при обработке исследований, применяли методы описательной статистики (среднее, ст.отклонение, медиана, квартили (25% и 75% процентиля, график распределения-«боксплот»), минимальные и максимальные значения). Сравнительный и корреляционный анализ проводили с помощью непараметрических методов (нет зависимости от вида распределения переменных). Для анализа качественных (дискретных, текстовых) признаков использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Сравнительный анализ независимых групп проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни, связанных групп- с помощью критерия Вилкоксона [128].

Глава 3 Интраоперационное картирование

Хирургическое лечение с проведением интраоперационной кортикальной стимуляции было проведено у 41 из 55 просканированных пациентов. Из них 19 с картированием моторной коры и 14 пациентов с картированием речевой коры. В 4-х случаях картирование было приостановлено из-за возникших у пациентов эпилептических приступов, в 4-х – из-за нарушения поведения пациентов или элементов афазии при речевом контакте.

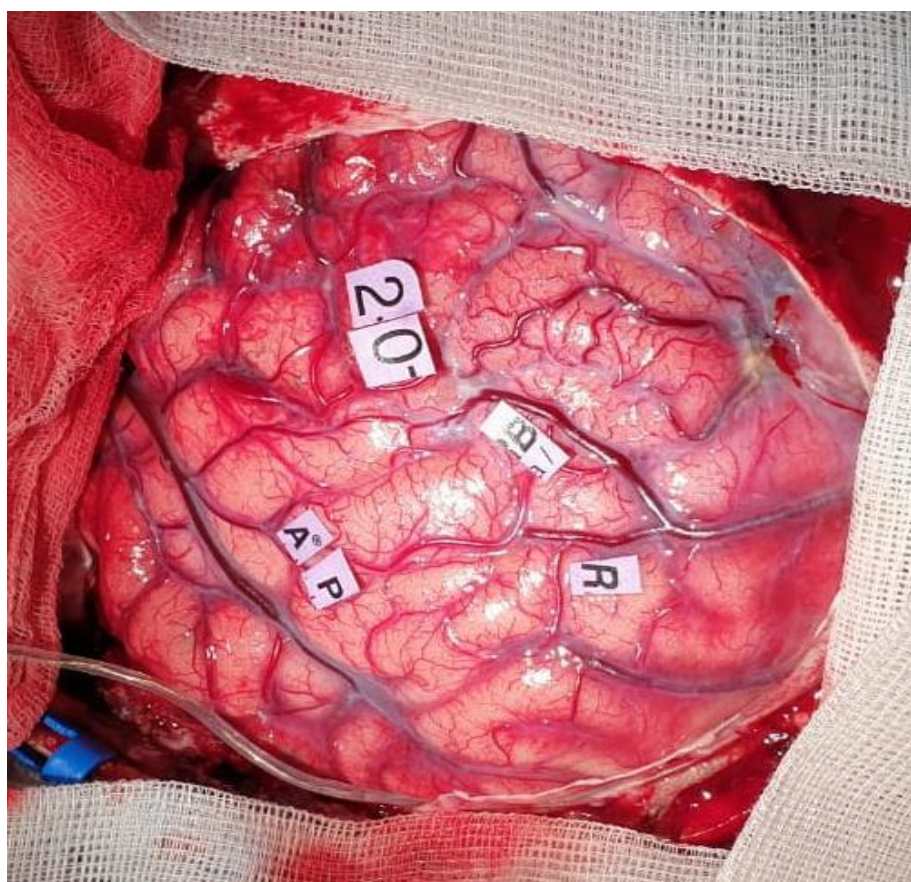


Рисунок 12 - Интраоперационная фотография. Во время операции проведена электростимуляция коры левой лобной области. В результате была выявлена как зона Брока, так и дополнительные зоны речи (моторные). Белыми карточками на фотографии отмечены: AP – зона Брока; 20, B, R – дополнительные моторные зоны речи. Отмечается совпадение данных предоперационного картирования с применением двух методик функциональной МРТ (фМРТп и фМРТс) с данными интраоперационного картирования

Интраоперационное нейрофизиологическое картирование осуществлялось методом прямой кортикальной электростимуляции зон, локализующихся по границе опухоли. Для интраоперационного нейрофизиологического контроля использовался аппарат «Vicing Select» (Nikolet). С учетом расположения опухоли относительно функциональных зон коры и проводящих путей использовались транскраниальные моторные вызванные потенциалы, а также прямая стимуляция коры и проводящих путей, осуществляемая до хирургического удаления опухоли. Стимуляция коры в области прецентральной извилины осуществлялась биполярным током от 10 мА. Полученные моторные ответы от мышц руки (ноги) вносились в нейронавигационную систему. При этом каждая найденная функциональная зона отмечалась в навигационной системе несколькими точками (в среднем: 4 точки по периферии – где есть зона и 4 точки – где нет зоны). При последующей интерполяции точек, учитывались также те из них, которые находились в непосредственной близости от зон активации (до 10 мм).

При стимуляции областей речевой коры при интраоперационном мониторинге речи использовался компьютеризированный naming-тест с названием существительных или глаголов, по представленным простым нецветным картинкам (всего по 50 картинок, изображающих действия или предметы), а также оценивались автоматизированные ряды (счет от 1 до 10, перечисление месяцев, дней недели). Стимуляция коры в области нижней лобной или верхней височной извилин осуществлялась биполярным током 4-5 мА. На протяжении всего пробуждения при отсутствии электростимуляции во время удаления опухоли осуществлялся свободный диалог с больным (пациенту задавались вопросы об основных этапах его жизни). Методики тестирования речи выбирались в зависимости от состояния больного при пробуждении.

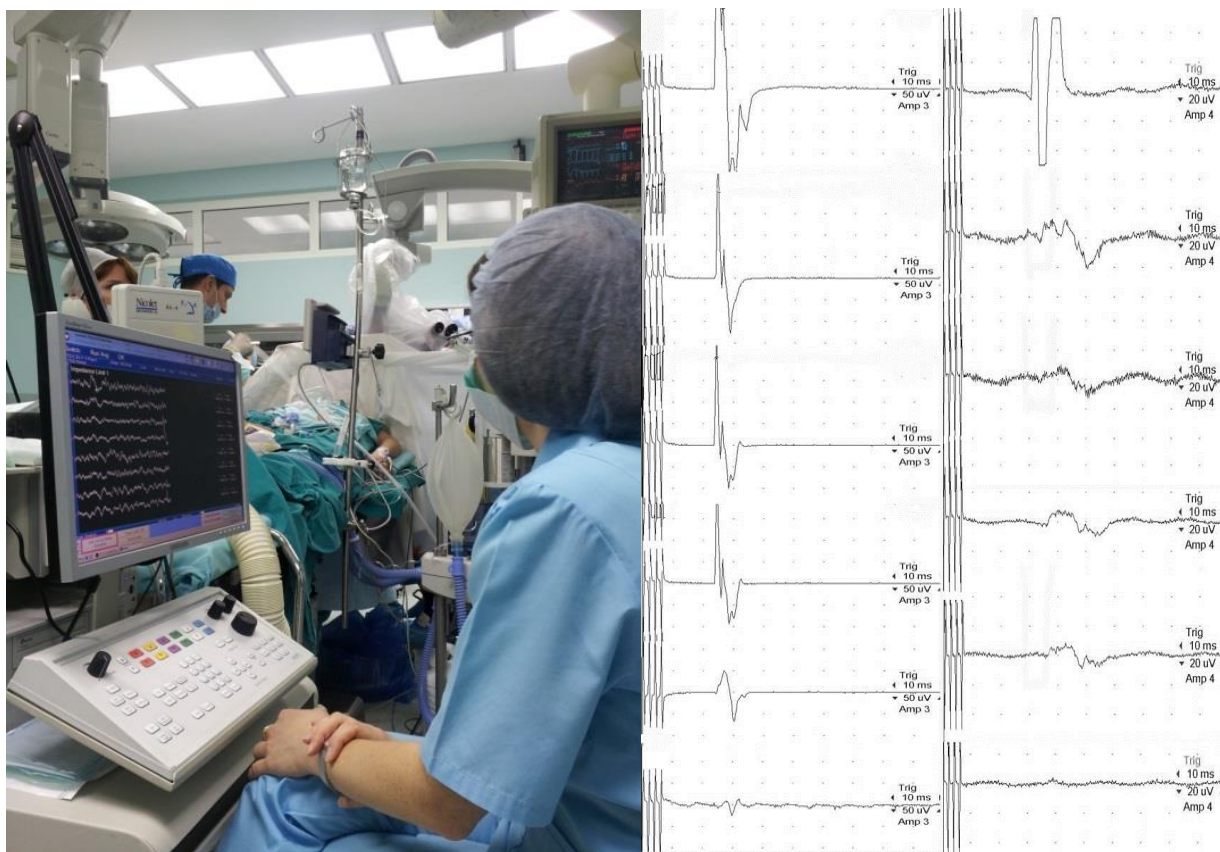


Рисунок 13 - Нейрофизиологический мониторинг для картирования речедвигательной зоны доминантного полушария

Хирургия с пробуждением (awake краниотомия)

Для проведения краниотомии в сознании был использован анестезиологический подход с применением ксеноновой анестезии. В основу данной методики заложена замена базового анестетика пропофола на ингаляционный анестетик ксенон. Такого рода замена по нашим предположениям должна была обеспечить быстрое и качественное пробуждения пациента перед проведением картирования головного мозга. Для проведения ИВЛ использовался наркозный аппарат Felix Dual (ALMS, Франция), специализированный для проведения анестезии ксеноном по закрытому контуру. Во время проведения 10-минутной денитрогенизации, выполнялась регионарная анестезия нервов скальпа и инфильтрация места разреза. Анестезия в этот период поддерживалась инфузией пропофола 4-5 мг/кг/ч. После выполнения всех подготовительных манипуляций наркозный аппарат переводился в режим ксеноновой анестезии по

закрытому контуру с целевым FiO_2 - 30% и концентрацией ксенона 55-65%. После снижения BIS до 40 инфузия пропофола прекращалась, а оперативное вмешательство начиналось. От начала операции и до интраоперационного пробуждения анестезия поддерживалась только ингаляцией ксенона, регулируемой для поддержания BIS на уровне 35-50. Когда хирург и нейрофизиолог были готовы к началу картирования коры, подача ксенона прекращалась, а смесь в контуре удалялась за счет подачи свежего кислорода.



Рисунок 14 - Интраоперационное пробуждение пациента, беседа анестезиолога с пациентом

Глава 4 Клиническое применение фМРТ в «состоянии покоя» (результаты)

4.1 Результаты обработки группы здоровых добровольцев

По разработанной методике было проведено обследование группы из 60 здоровых добровольцев.

У каждого здорового добровольца, по результатам фМРТс, визуализированы активации зоны Брока и Вернике с применением речевых парадигм, активации моторных зон обеих рук с применением двигательной парадигмы. Для активации конкретных функциональных зон коры головного мозга использовались задания-парадигмы.

Для визуализации моторной активации обеих рук применяли "tapping-test" - сжимание обеих рук в кулаки. Отмечалась билатеральная активация пре- и постцентральных извилин, премоторной коры медиально (дополнительной моторной области), гемисфер мозжечка. На рисунке 15 представлено усредненное обозначение зон двигательной активации обеих рук.

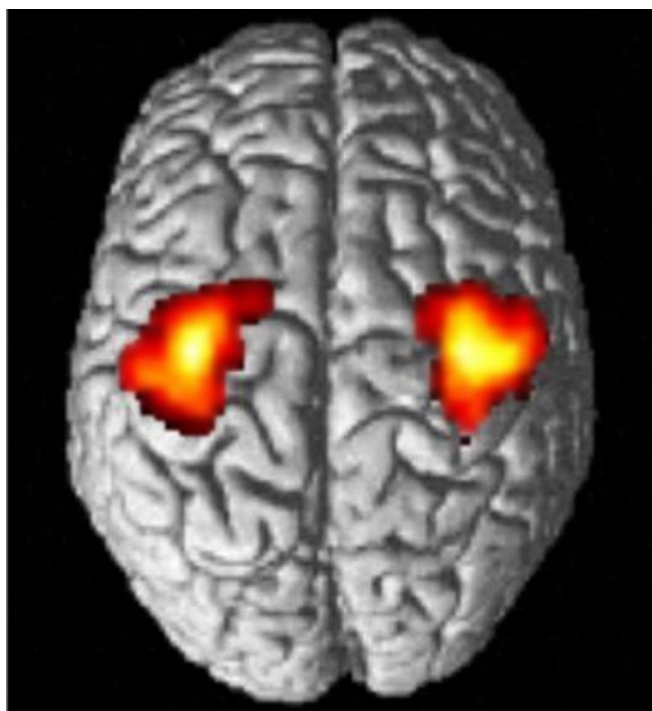


Рисунок 15 - Схематичная усредненная локализация моторных активаций обеих рук по данным фМРТс с двигательными парадигмами

Для выявления речевой активации - тест, состоящий из генерации глаголов и прослушивания текста с просмотром иллюстраций. Активация, соответствующая зоне Брока, выявлялась в триангулярной и оперкулярной частях нижней лобной извилины левого полушария. В нижней части прецентральной извилины выявлялась моторная (мимическая) активация речи. Слуховая кора активировалась билатерально в височных долях. Активация, соответствующая зоне Вернике, располагалась в дорзальной части верхней височной извилины левого полушария. На рисунке 16 представлено схематичное усредненное обозначение зон Брока и Вернике.

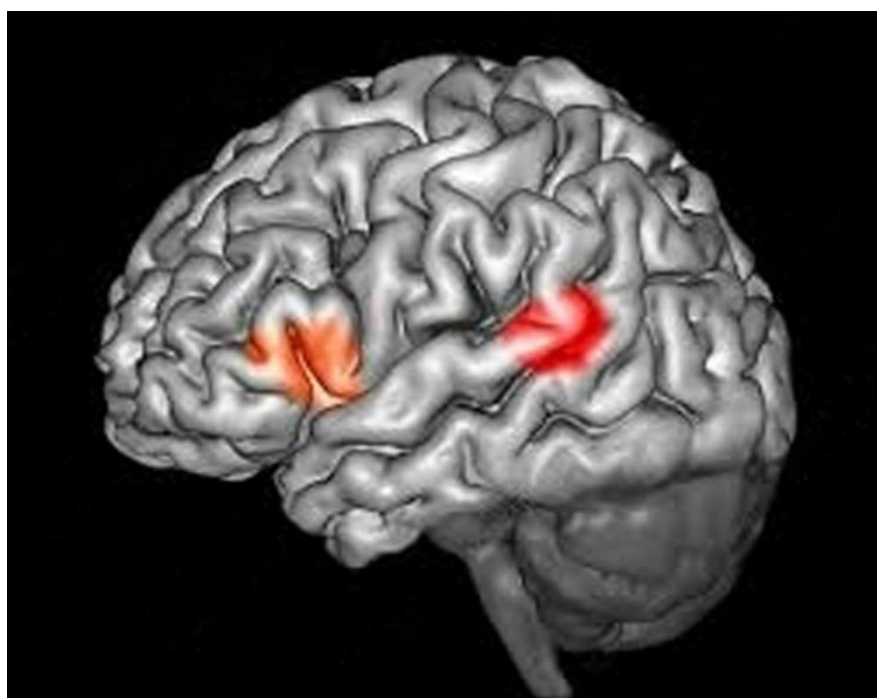


Рисунок 16 - Схематичная усредненная локализация зон Брока и Вернике по данным фМРТс с речевыми парадигмами

При использовании оригинально разработанных методов обработки данных, выделены основные компоненты сетей покоя по данным фМРТп, из которых особое внимание представляли сенсомоторная и речевая сети. Результаты представлены на рисунке 17. Все полученные результаты соответствовали данным мировой литературы.

На усредненных данных группы здоровых добровольцев разработаны индивидуальные маски (эксклюзивная и инклюзивные). В последствие маски были применены, индивидуально интерполированы, на пациентах с внутримозговыми опухолями для оценки активации в конкретном полушарии или доле головного мозга, а также для исключения артефактной активации субтенториальных структур.

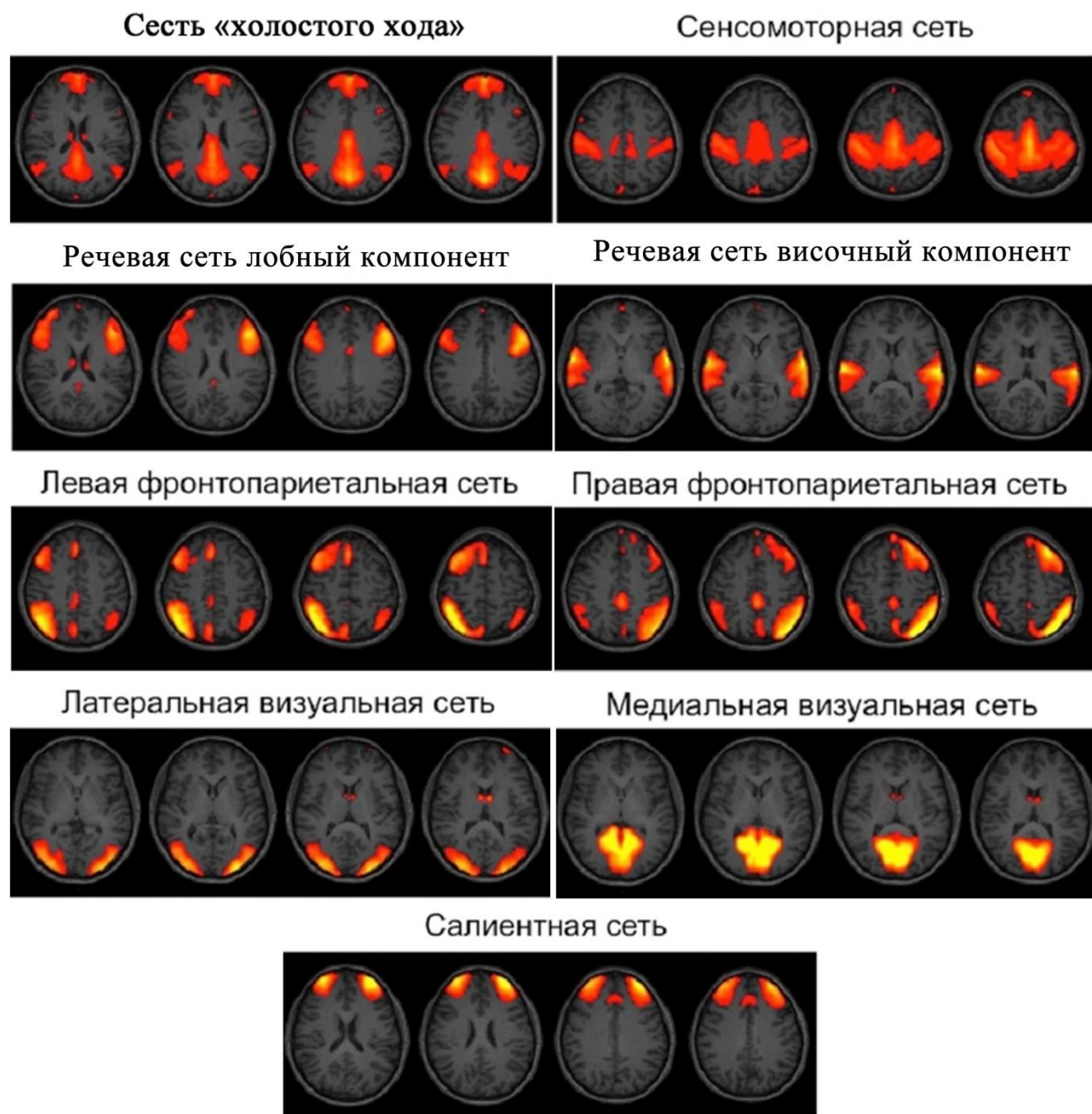


Рисунок 17 - Компоненты сетей покоя, полученные по результатам анализа группы здоровых добровольцев

4.2 Оценка двигательной активации по данным стимул-зависимой фМРТ и фМРТ в «состоянии покоя» у пациентов с опухолями вблизи центральных извилин

При проведении анализе моторных зон обеих рук фМРТс, активация регистрировалась в пре- и постцентральных извилинах обоих полушарий. Также при моторных пробах активировались участки мозжечка и дополнительной моторной коры по медиальной конвекситальной поверхности полушарий.

При оценке моторных ответов при фМРТс получены следующие данные (анализа 29 из 33 пациентов):

- сжимание обеих рук в кулаки (tapping test) вызвало активацию пре- и постцентральных извилин у 29 пациентов билатерально: преобладание левосторонней активации наблюдалось у 6 (21%), правосторонней – у 5 (17%), симметричная активация - у 18 (62%);

- дополнительная моторная зона активировалась в типичном месте, по обе стороны от центральной борозды по медиальной поверхности премоторной коры, у 22 пациентов из 29 (76%);

- активация в мозжечке регистрировалась билатерально 26 из 29 пациентов (90%): преобладание активации в левой гемисфере наблюдалось у 6 (21%), в правой – у 6 (21%), симметрично - у 14 (48%), у 3 (10%) пациентов активации в мозжечке не отмечалось;

- у 4 пациентов результаты фМРТс не были получены, в связи с их неспособностью выполнять инструкции.

В моторной сети фМРТп паттерны активации выявлялись в области центральных извилин и дополнительной моторной зоны, в нескольких случаях – в гемисферах мозжечка.

При оценке сенсомоторной сети фМРТп были получены следующие данные (анализ 33 пациентов):

- у всех пациентов паттерны активации в «состоянии покоя» были выделены в пре- и постцентральных извилинах обоих полушарий (33 из 33): в левом полушарии преобладала активность у 1 пациента (3 %), в правом – у 5 (15%),

симметрично – у 27 (82%);

- дополнительная моторная область в составе сети активировалась у всех пациентов в типичной области коры (у 33 из 33 пациентов);

- участки активации в мозжечке выявлялись у 4 (12%) пациентов в левой гемисфере и у 1 (3%) пациента билатерально.

Клиническое наблюдение N1

Картирование зоны двигательной активации левой руки

Пациентка Б., 36 лет. Из анамнеза: после дорожно-транспортного происшествия, вследствие фокального судорожного приступа, была доставлена в местную ГКБ. На выполненном КТ и МРТ головного мозга была выявлена опухоль в области левой заднелобной области с перитуморальным отеком.

При поступлении в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко (через месяц после ДТП) пациентка жаловалась на головную боль, тошноту. При первичном осмотре: пациентка в сознании, полностью и правильно ориентирована. Неврологически - без очаговой симптоматики. Имелись только общемозговые симптомы. Перед госпитализацией были выполнены МР-исследования: МРТ головного мозга с контрастным усилением, стимул-зависимая функциональная МРТ по разработанному в центре протоколу с получением функциональных данных двигательной активации обеих рук и фМРТ в «состоянии покоя» с оценкой сенсомоторной сети (Рисунок 18).

Через месяц проведена операция - удаление опухоли левой заднелобной области с интраоперационным электрофизиологическим мониторингом. Под интубационным наркозом в положении пациентки лежа произведена костно-пластическая трепанация в левой заднелобно-теменной области. После вскрытия твердой мозговой оболочки произведено электрофизиологическое картирование коры мозга: использовался биполярный электрод, с силой тока от 10 мА. Выявлена двигательная зона правой руки, которая располагалась непосредственно дорзально от опухоли. Это соответствовало результатам предоперационной стимул-зависимой функциональной МРТ. Полученные данные картирования

внесены в нейронавигационную систему. При этом двигательная зона руки отмечена в навигационной системе несколькими точками (5 точек по периферии – где выявлялась активация и 4 точки на отдалении – где ее нет).

Опухоль удалена полностью. По результатам биопсии – глиобластома без выявленной мутации IDH1 R132H, WHO Grade IV. Неврологический статус после операции: без нарастания симптоматики.

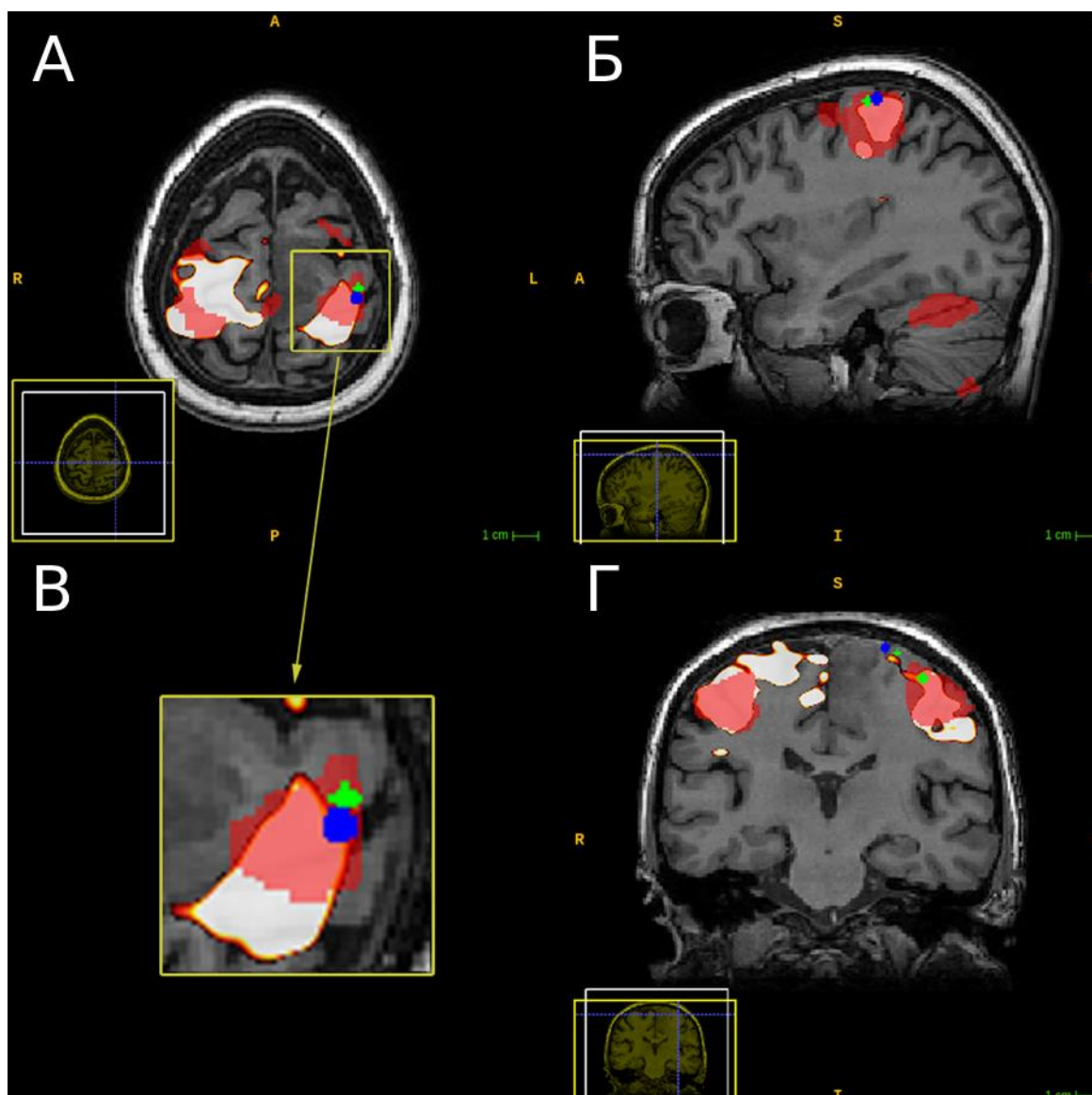


Рисунок 18 - Пациент №1 с глиобластомой (WHO Grade IV) левой заднелобной области. МРТ в аксиальной (А), сагиттальной (Б) и фронтальной (Г) проекциях. Совмещение активации стимул-зависимой фМРТ, фМРТ в «состоянии покоя» и интраоперационных ответов. Увеличенный фрагмент области интереса (В).

Красным обозначается активация фМРТс, белым – фМРТп, зеленым – «положительные» точки, синим – «отрицательные» точки

При сопоставлении данных активации при фМРТс и прямой стимуляции, 3

из 5 интраоперационных «положительных» точек располагались в пределах и 2 на границе двигательной зоны, из них одна точка располагалась на малой отдаленности от активации (5 мм), что является допустимой погрешностью совмещения данных. Таким образом, все 5 «положительных точек» располагались в достоверных пределах зоны активации.

Две из 4 «отрицательных» точек располагались в зоне двигательной активации и 2 на границе; 3 из 4 «отрицательных» точек находились в достоверных пределах зоны активации.

При сопоставлении данных фМРТп и прямой стимуляции, 3 из 5 «положительных» интраоперационных точек располагались в пределах сенсомоторной коры, 2 – на границе, из них одна – на допустимом расстоянии (6 мм). Таким образом, все 5 «положительных точек» располагались в достоверных пределах зоны активации фМРТп.

При анализе «отрицательных» точек, на границе зоны активации располагались 2 из 4 точек, другие 2 – на отдалении от нее и ни одной «отрицательной» точки не было получено в зоне активации.

В таблице 1 приведены соотношения «положительных» и «отрицательных» точек (ответов), полученных при интраоперационном картировании, с двигательной активацией рук по двум функциональным методам у пациента с глиобластомой левой заднелобной области. В зоне активации фМРТс отмечается больше «отрицательных» точек, чем в активации фМРТп.

Таблица 1 - Соотношение данных интраоперационного картирования с активацией сенсомоторной коры при фМРТс и фМРТп

	в зоне активации		на границе (до 10 мм)		на отдалении	
	+	-	+	-	+	-
фМРТс	3	2	2	1	0	1
фМРТп	3	0	2	2	0	2

4.3 Оценка речевой активации по стимул-зависимой фМРТ и фМРТ в «состоянии покоя»

При проведении картирования речевых зон фМРТс, зона Брока была идентифицирована как область активации в *pars triangularis* и/или *pars opercularis* в задних отделах нижней лобной извилины, а в нескольких наблюдениях – на границе со средней лобной извилиной. Слуховую кору и зону Вернике идентифицировали как область активации в ответ на речевые нагрузки в средних и задних отделах верхней височной извилины, на границе височной и теменной долей. Слуховая кора активировалась билатерально во всех случаях при предъявлении звуковой информации. Кроме вышеописанных зон Брока и Вернике, при предъявлении речевых нагрузок в ряде случаев активировались и некоторые другие зоны мозга: задние отделы средних лобных извилин, дополнительная моторная кора. Практически у всех пациентов активизировались участки прецентральной извилины в проекции аперкулярной части. Активация иной локализации нами не учитывалась.

При оценке эффективности речевых тестов фМРТс получены следующие данные (анализ 41 из 43 пациентов):

- речевая парадигма по ранее описанной методике вызвала активацию зоны Брока у 35 пациентов из 41 (85%): левосторонняя активация наблюдалась у 28 (80%), двусторонняя - у 7 (20%); правосторонней активации не отмечалось.

- при выполнении данного задания моторная зона речи активировалась у 33 пациентов из 41 (80%): левосторонняя активация наблюдалась у 23 (70%), двусторонняя – у 9 (27%), правосторонняя активация наблюдалась у 1 пациента (3%);

- прослушивание текста для картирования слуховой коры и зоны Вернике проводилась 41 пациентам и активировалась у всех билатерально: преобладание правосторонней активации наблюдалось у 5 пациентов (12%), левосторонней - у 8 (20%), равнозначная двусторонняя - у 28 пациентов (68%). Вычленение зоны Вернике из общей слуховой активации не производилось;

- у двух пациентов результаты фМРТс получены не были, в связи с их

неспособностью выполнять инструкции.

В речевой сети фМРТп участки спонтанной активации покоя выделялись в нижних лобных извилинах, соответствующие зонам Брока, билатеральная активация отмечена в средних и задних отделах височных долей и ангулярных извилинах, соответствующих слуховой коре и зонам Вернике. Также регистрировались паттерны активации нижних отделов прецентральных извилин, в проекции моторных зон речи и задних отделов средних лобных извилин.

При оценке речевой сети фМРТп были получены следующие данные (анализ 43 пациентов):

- паттерны активации покоя регистрировались в лобных извилинах, в проекции зоны Брока и в средних лобных извилинах у 41 пациентов из 43 (98%): левосторонняя активация отмечалась у 9 (22%), двусторонняя – у 32 (78%). Двусторонняя активация наблюдалась с преобладанием в левом полушарии у 25 (61%), с преобладанием в правом – у 5 (12%), равнозначно с обеих сторон у 11 (27%);

- сетевые паттерны моторной зоны речи выделены у 34 пациентов из 43 (79%): левосторонняя активация - у 13 (38%), правосторонняя – 1 (3%), двусторонняя – у 20 (59%). При двусторонней активации преобладала левосторонняя у 14 пациентов (41%), правосторонняя – у 2 (6%), симметричная – у 18 (53%);

- слуховая кора активировалась у всех 43 пациентов билатерально: с преобладанием левополушарной активации – у 12 (28%), правосторонней – у 3 (7%), симметрично – у 28 (65%).

Клиническое наблюдение N2

Картирование зоны двигательной активации мимической мускулатуры

Пациент О., 48 лет поступил в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко с жалобами на мнестические расстройства. Со слов пациента, настоящее заболевание началось около 1,5 месяцев назад в виде появления головной боли и нарушений памяти, транзиторной диплопии. Консультирован неврологом,

направлен на МРТ головного мозга, при которой выявлена внутримозговая опухоль левой лобно-островковой области. Неврологический статус: умеренные мнестические расстройства, в остальном без явного неврологического дефицита.

Для определения тактики лечения на совместном врачебном консилиуме были принято решение о проведении ряда дополнительных диагностических исследований: стандартное МРТ головного мозга до и после контрастного усиления, стимул-зависимая фМРТ головного мозга, с определением речевых зон, фМРТ в «состоянии покоя» с оценкой речевой сети (Рисунок 19). После проведения всех предоперационного обследования было принято решение о хирургическом вмешательстве с электрофизиологическим мониторингом и “пробуждением”. Перед оперативным вмешательством пациенту также было проведено нейропсихологическое обследование.

Было проведено удаление опухоли левой лобно-островковой области с электрофизиологическим мониторингом и "пробуждением". Под локо-регионарной анестезией в положении больного лежа произведена костно-пластическая трепанация в левой лобно-височной области. Твердая мозговая оболочка вскрыта Х-образно и больной пробужден. Обнаружен участок коры с измененным рисунком и патологическими сосудами. Произведено электрофизиологическое картирование коры мозга биполярным электродом (сила тока 4 мА). Над опухолью (на 1,5см) выявлена зона, при стимуляции которой отмечались нарушения речи по типу моторной афазии - нижние отделы прецентральной извилины, соответствующая зоне активации мимической мускулатуры. Данная область располагалась в непосредственной близости от операционного доступа, в связи с чем было принято решение о ее картировании интраоперационно. Выявленная зона соответствовала данным предоперационной фМРТс. Результаты картирования были внесены в нейронавигационную систему. Найденная зона двигательной активации мимической мускулатуры отмечена в навигационной системе несколькими точками (4 точки по периферии – где есть активация и 3 точки на отдалении – где нет).

По результатам биопсии: диффузная астроцитома, WHO Grade II, с

повышенным пролиферативным потенциалом.

Пациент был выписан на 7-е сутки. Учитывая природу опухоли и клинко-рентгенологические данные, на консилиуме в отделении радиологии НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко было рекомендовано проведение лучевой терапии через 1-3 месяца после удаления опухоли.

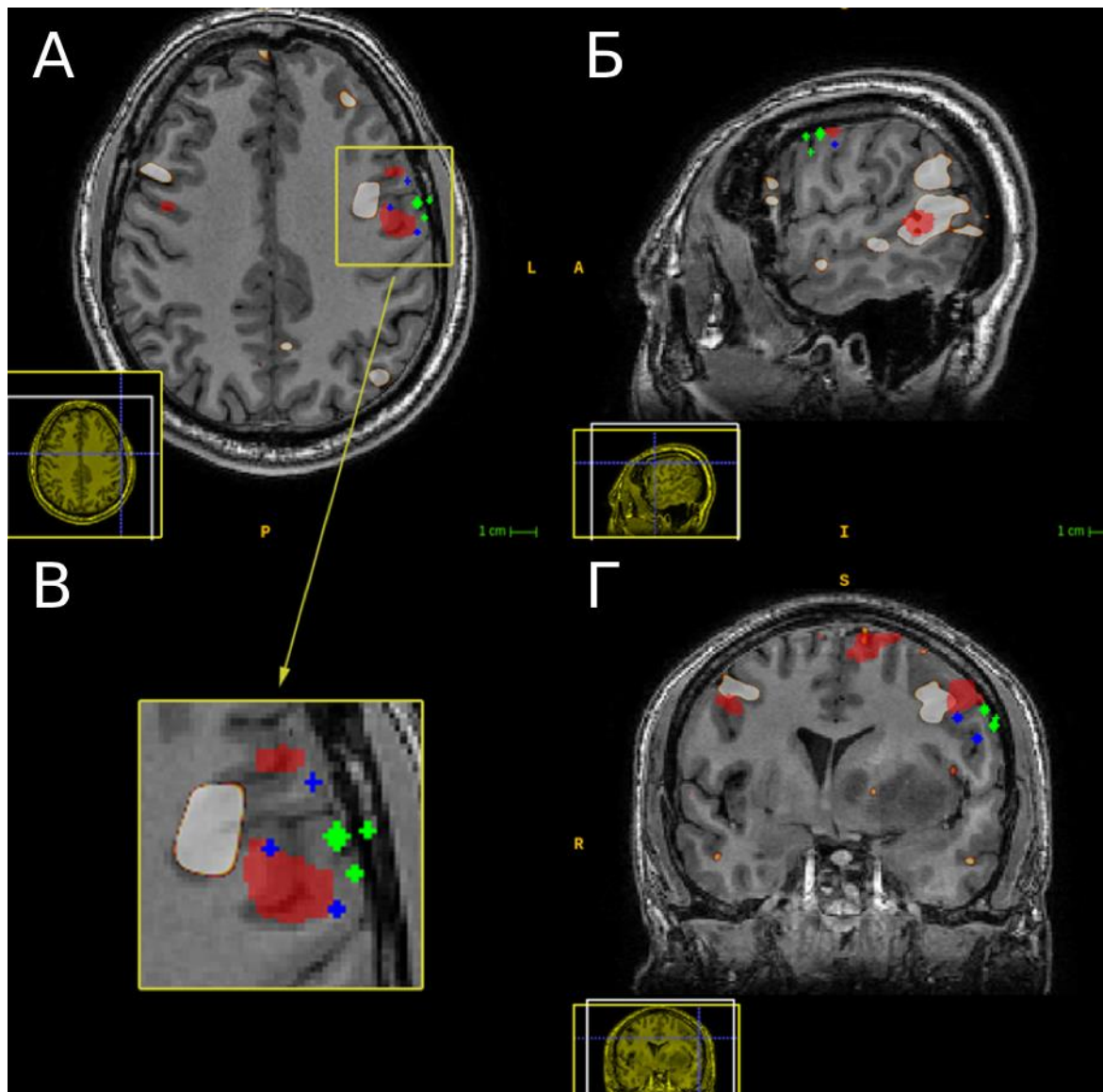


Рисунок 19 - Пациент №2 с диффузной астроцитомой (WHO Grade II) левой лобно-островковой области. МРТ в аксиальной (А), сагиттальной (Б) и фронтальной (Г) проекциях. Совмещение активации стимул-зависимой фМРТ, фМРТ в «состоянии покоя» и интраоперационных ответов. Увеличенный фрагмент области интереса (В). Красным обозначается активация фМРТс, белым – фМРТп, зеленым – «положительные» точки, синим – «отрицательные» точки

При сопоставлении данных активации при фМРТс и прямой стимуляции, была получена одна «положительная» точка из 4 в зоне активации и 3 – на допустимом отдалении (7 мм).

Две из 4 «отрицательных» точек располагались в зоне активации фМРТс, одна – на границе и одна – на отдалении от нее.

При сопоставлении данных фМРТп и прямой стимуляции, 3 из 4 «положительных» точек располагались на границе зоны активации (8-9 мм) и одна – на отдалении (12 мм).

Одна из 4 «отрицательных» точек была получена на границе зоны активации фМРТп и 3 точки – на отдалении.

В таблице 2 соотношения «положительных» и «отрицательных» точек, полученных при интраоперационном картировании, с артикуляционной моторной активацией речевой зоны двух функциональных методов у пациента с астроцитомой левой лобно-островковой области. В зоне активации фМРТс больше положительных и отрицательных точек, при сравнении с фМРТп.

Таблица 2 - Соотношение данных интраоперационного картирования с артикуляционной моторной активацией при фМРТс и фМРТп

	в зоне активации		на границе (до 10 мм)		на отдалении	
	+	-	+	-	+	-
фМРТс	1	2	3	1	0	1
фМРТп	0	0	3	1	1	3

Клиническое наблюдение №3

Картирование зоны Брока

Пациентка С, 34 г. Из анамнеза: в 2005 г. была выявлена диффузная опухоль лобно-височно-островковой области левого полушария, провоцирующая развитие эпилептических приступов с потерей сознания и снижением чувствительности в правых конечностях. В 2006 г. была проведена стереотаксическая биопсия опухоли с установлением гистологического диагноза - олигоастроцитомы. Пациентка прошла несколько курсов химиотерапии, постоянно получала противосудорожную терапию. После лечения неоднократно проводились исследования МРТ и ПЭТ-КТ головного мозга, с подтверждением стабилизации процесса. В НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко пациентка обратилась в 2019 г. в связи с участвовавшими эпилептическими приступами.

На этапе предоперационного планирования проведены: МРТ головного мозга с контрастным усилением, выявившая продолженный рост опухоли, функциональная стимул-зависимая МРТ по разработанному в центре протоколу с получением функциональных данных речевой активации и фМРТ в состоянии покоя с оценкой речевой сети. При фМРТс пробе с генерацией предложений по словам, оценивалась активность левой нижней лобной извилины в треугольной части, соответствующая зоне Брока. В речевой сети фМРТп были выделены участки активации в соответствующих отделах нижней лобной извилины левого полушария (рис.20, а - г).

Проведено оперативное вмешательство с «пробуждением» пациента во время операции и применением прямой кортикальной стимуляции близлежащих к опухоли функциональных зон. Использовался моно-электрод с силой тока 10 мА. Обнаружена зона Брока типичной локализации - в левой нижней лобной извилине. При прямой кортикальной стимуляции в этой зоне регистрировалось нарушение речевой продукции в виде задержки речи и персеверации слов и литеральных парафазий. В процессе прямой кортикальной стимуляции фиксировались точки, полученные на поверхности коры головного мозга. Выявленные точки локализовались по верхнему контуру треугольной части

левой нижней лобной извилины, по границе зон активаций, полученных на основе обеих методик фМРТ.

После прямого картирования коры выполнена субтотальная резекция опухоли с остатками части глиомы в области подкорковых ядер. По результатам биопсии – олигодендроглиома без выявленной мутации гена IDH1 R132, с мутацией гена IDH2 R172K, WHO Grade III. Клинически после операции отмечались элементы эфферентной афазии, изменение почерка по подкорковому типу, которые регрессировали без дополнительного лечения, что говорило об их функциональной этиологии.

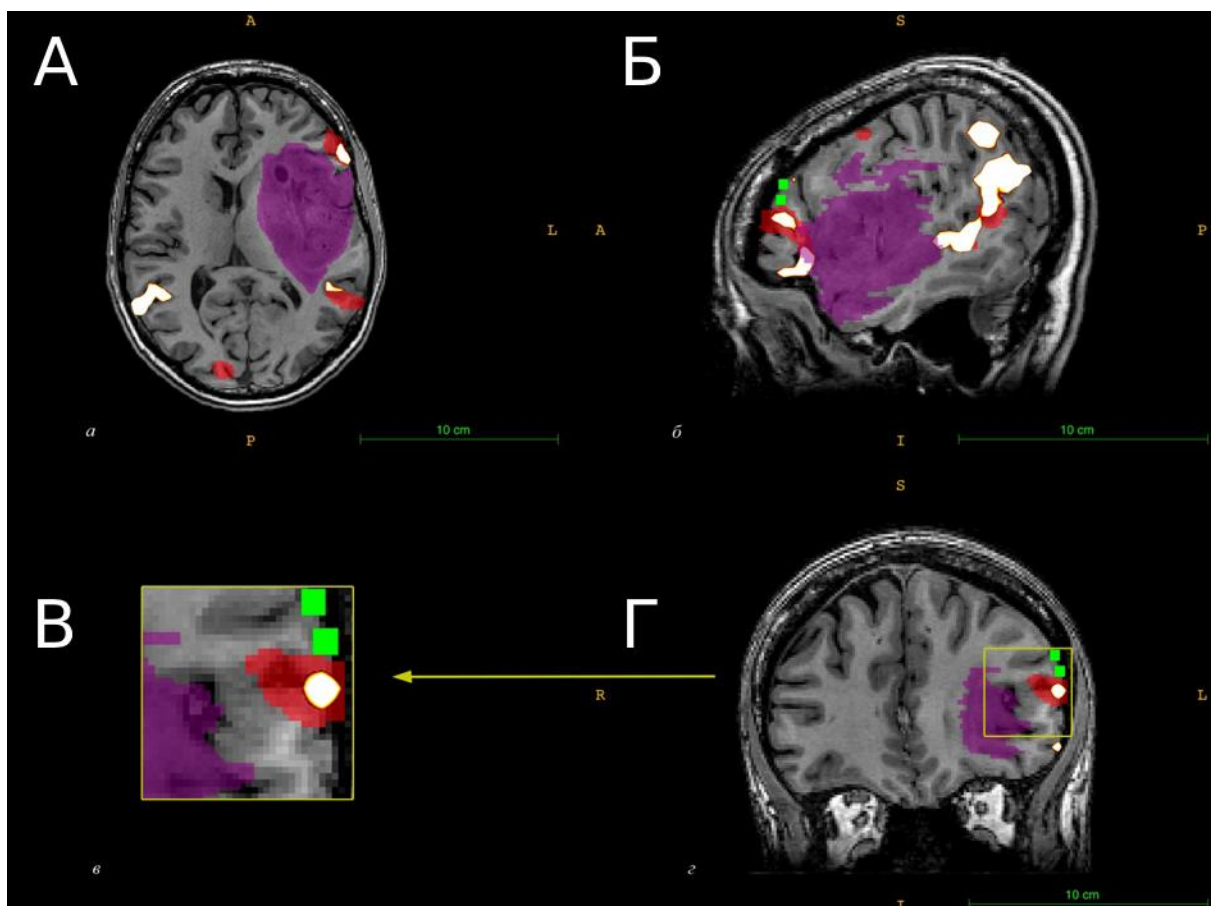


Рисунок 20 - Пациентка №3. Анапластическая олигодендроглиома (WHO Grade III) левой лобно-височно-островковой области. МРТ в аксиальной (А), сагиттальной (Б) и фронтальной (Г) проекциях. Совмещение активации стимул-зависимой фМРТ, фМРТ в «состоянии покоя» и интраоперационных ответов. Увеличенный фрагмент области интереса (В). Красным обозначается активация фМРТс, белым – фМРТп, зеленым – «положительные» точки интраоперационного картирования. Фиолетовым выделена опухоль

При сопоставлении данных активации при фМРТс и прямой стимуляции, 3 из 3 интраоперационные «положительные» точки располагались на малой отдаленности (до 5 мм) от активации зоны Брока, что является допустимой погрешностью интерполяции.

При сопоставлении данных фМРТп и прямой стимуляции, 1 из 3 «положительных» интраоперационных точек располагалась на границе зоны Брока, 2 – на допустимом расстоянии (до 5 мм).

Таким образом, все «положительные» точки располагались в достоверных пределах зоны активации как при фМРТс, так и при фМРТп.

«Отрицательные» точки не анализировали в связи с физиологическими особенностями картирования зоны Брока.

В таблице 4 приведены соотношения «положительных» точек (ответов), полученных при интраоперационном картировании, с речевой активацией по двум функциональным методам у пациента с олигодендроглиомой (WHO Grade III) левой лобно-височно-островковой области. Отмечается большее совпадение интраоперационных положительных точек и зон фМРТп, при сравнении с зонами активации фМРТс.

Таблица 3 - Соотношение данных интраоперационного картирования с активацией речевой коры (лобный фрагмент, зона Брока) при фМРТс и фМРТп

	в зоне активации	на границе	на отдалении (до 10 мм)
	+	+	+
фМРТс	0	0	3
фМРТп	0	1	2

Клиническое наблюдение №4

Картирование зоны Вернике

Пациентка А, 32 г. Из анамнеза: в 2019 г. госпитализирована в областную городскую больницу в связи с головными болями и единичным генерализованным судорожным припадком. С подозрением на ишемический инсульт была проведена МРТ головного мозга, выявившая внутримозговую опухоль левой височной доли, в связи с чем обратилась в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко.

Перед оперативным вмешательством, как и в предыдущем случае, проведено комплексное МРТ обследование головного мозга, включающая фМРТс речевых зон коры. При проведении пробы фМРТс с прослушиванием текста, оценивалась активация в дорзальной части левой верхней височной извилины и левой ангулярной области – слуховая кора и зона Вернике. При фМРТп речевой сети выделялись зоны активации в левой височной и теменной долях (рис. 21, а - г).

Проведено оперативное вмешательство с «пробуждением» и интраоперационным картированием коры. В ходе электростимуляции моно- и биполярными электродами, с силой тока 4-5 мА, были зарегистрированы нарушения речевой продукции в дорзальной части верхней височной извилины, соответствующие зоне Вернике. Точки, полученные при проведении прямой кортикальной стимуляции, фиксировались: они были расположены в проекции задне-верхней части левой верхней височной извилины, по контуру пересекающихся на данном участке зон активации фМРТс и фМРТп.

После картирования коры выполнено радикальное удаление опухоли в пределах неизмененных тканей. При гистологическом исследовании выявлена олигодендроглиома с мутацией IDH1 R132H, неметилированной промоторной областью гена MGMT, WHO Grade III. В раннем послеоперационном периоде: дефицит понимания обращенной речи, номинативной речи и слухоречевой памяти, нарушение кинетического и пространственного праксиса, соответственно зоне операционных изменений.

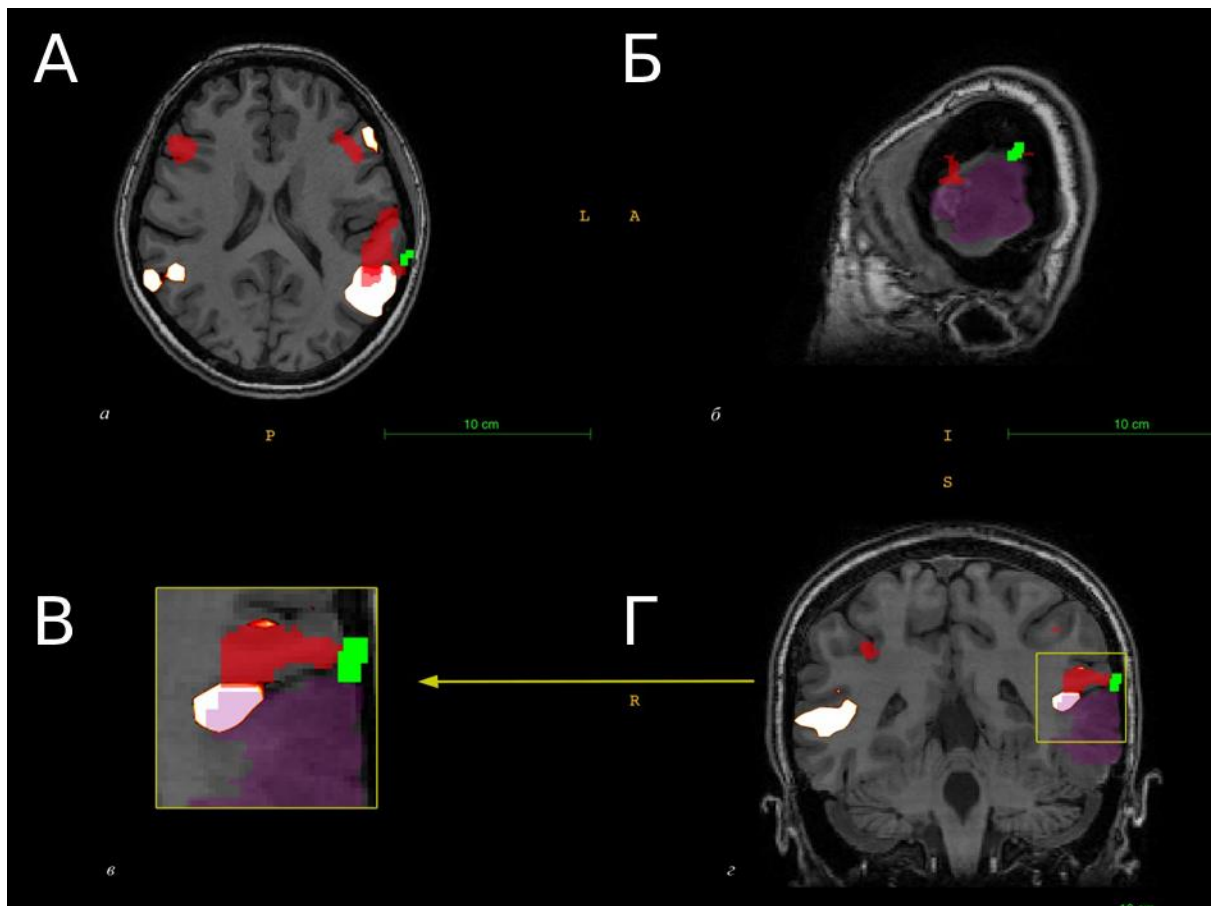


Рисунок 21 - Пациентка №4. Анапластическая олигодендроглиома (WHO Grade III) левой височной области. МРТ в аксиальной (А), сагиттальной (Б) и фронтальной (Г) проекциях. Совмещение активации стимул-зависимой фМРТ, фМРТ в состоянии покоя и интраоперационных ответов. Увеличенный фрагмент области интереса (В). Красным обозначается активация фМРТс, белым – фМРТп, зеленым – «положительные» точки интраоперационного картирования. Фиолетовым выделена опухоль

При сопоставлении данных активации при фМРТс и прямой стимуляции, 3 из 3 интраоперационные «положительные» точки располагалась на малой отдаленности (до 8 мм) от активации зоны Вернике, что является допустимой погрешностью интерполяции.

При сопоставлении данных фМРТп и прямой стимуляции, 3 из 3 «положительных» интраоперационных точек располагалась в пределах предполагаемой зоны Вернике.

Таким образом, все «положительные» точки располагались в достоверных пределах зоны активации как при фМРТс, так и при фМРТп.

«Отрицательные» точки не анализировали в связи с физиологическими особенностями картирования зоны Вернике.

В таблице 5 приведены соотношения «положительных» точек (ответов), полученных при интраоперационном картировании, с речевой активацией по двум функциональным методам у пациента с олигодендроглиомой (WHO Grade III) левой височной области. При сопоставлении с фМРТп выявляется больше положительных точек в зоне активации, чем в активации фМРТс.

Таблица 4 - Соотношение данных интраоперационного картирования с активацией речевой коры (височный фрагмент, зона Вернике) при фМРТс и фМРТп

	в зоне активации	на границе	на отдалении (до 10 мм)
	+	+	+
фМРТс	0	0	3
фМРТп	3	0	0

4.4 Сравнение соответствия двигательных и речевых активаций

Перекрытие карт активации оценивались на основе коэффициентов Дайса (coeff. Dice) с использованием масок речевой и двигательной коры. Маски были созданы для повышения точности оценки перекрытия зон активации.

Процент перекрытия активаций фМРТс и фМРТп (коэффициент Дайса) был рассчитан для каждого пациента с и без применения масок.

В таблице 5 показаны значения коэффициентов Дайса для моторных и речевых зон: активации по всему мозгу (без ограничений) и при использовании исключаящих масок, в структуру которых входили ствол мозга, мозжечок, подкорковые ядра. Оценивались моторная кора (правая/левая, обе); речевая кора (правая/левая, обе), лобные доли (правая/левая, обе).

Таблица 5 - Средние значения, стандартные отклонения, минимальные и максимальные значения для коэффициентов Дайса при сравнении зон активации фМРТс и фМРТп с применением различных масок

Зоны активации	Название маски	N	Среднее (μ)	Ст. откл. (σ)	Min	Max
Исключение ствола, подкорковых ядер и мозжечка	MOTOR_exclusive_mask	26	0,328	0,100	0,145	0,496
Левое полушарие	MOTOR_mask_l	26	0,347	0,122	0,002	0,496
Правое полушарие	MOTOR_mask_r	26	0,323	0,191	0,000	0,609
Левая лобная доля	MOTOR_frontal_lobe_l	26	0,366	0,122	0,000	0,532
Правая лобная доля	MOTOR_frontal_lobe_r	26	0,338	0,186	0,000	0,607
Две лобные доли	MOTOR_frontal_lobe_all	26	0,354	0,098	0,158	0,505
Без ограничений	MOTOR_NoMask	26	0,272	0,106	0,109	0,496
Исключение ствола, подкорковых ядер и мозжечка	LANGUAGE_exclusive_mask	39	0,090	0,057	0,004	0,205
Две лобные доли	LANGUAGE_frontal_lobe_all	39	0,085	0,064	0,000	0,275
Левая лобная доля	LANGUAGE_frontal_lobe_r	39	0,036	0,039	0,000	0,134
Правая лобная доля	LANGUAGE_frontal_lobe_l	39	0,108	0,084	0,000	0,335
Левое полушарие	LANGUAGE_mask_r	39	0,074	0,056	0,002	0,194
Правое полушарие	LANGUAGE_mask_l	39	0,109	0,072	0,006	0,247
Без ограничений	LANGUAGE_NoMask	39	0,087	0,054	0,004	0,189

Значения коэффициента Дайса, отражающие степень перекрытия сопоставляемых областей активаций составили: по всему мозгу моторная кора $0,27 \pm 0,11$ (min – 0,11, max – 0,50); речевая кора $0,087 \pm 0,054$ (min – 0,004, max – 0,189). При интеграции исключаяющих масок, в структуру которых входили ствол мозга, мозжечок, подкорковые ядра: моторная кора $0,33 \pm 0,10$ (min – 0,15, max – 0,50); речевая кора $0,090 \pm 0,057$ (min – 0,004, max – 0,205). Наибольшие значения коэффициента Дайса моторной коры получено для маски MOTOR_frontal_lobe_1: $0,37 \pm 0,12$. Для речевой коры – для левой лобной доли «LANGUAGE_frontal_lobe_1» и левого полушария «LANGUAGE_mask_1», которые составили $0,108 \pm 0,84$ и $0,109 \pm 0,072$ соответственно.

В процессе исследования выполнен анализ распределения значений коэффициента Дайса для моторной и речевой коры. Результаты значений без применения пространственных ограничений (масок) представлены на рисунке 22.

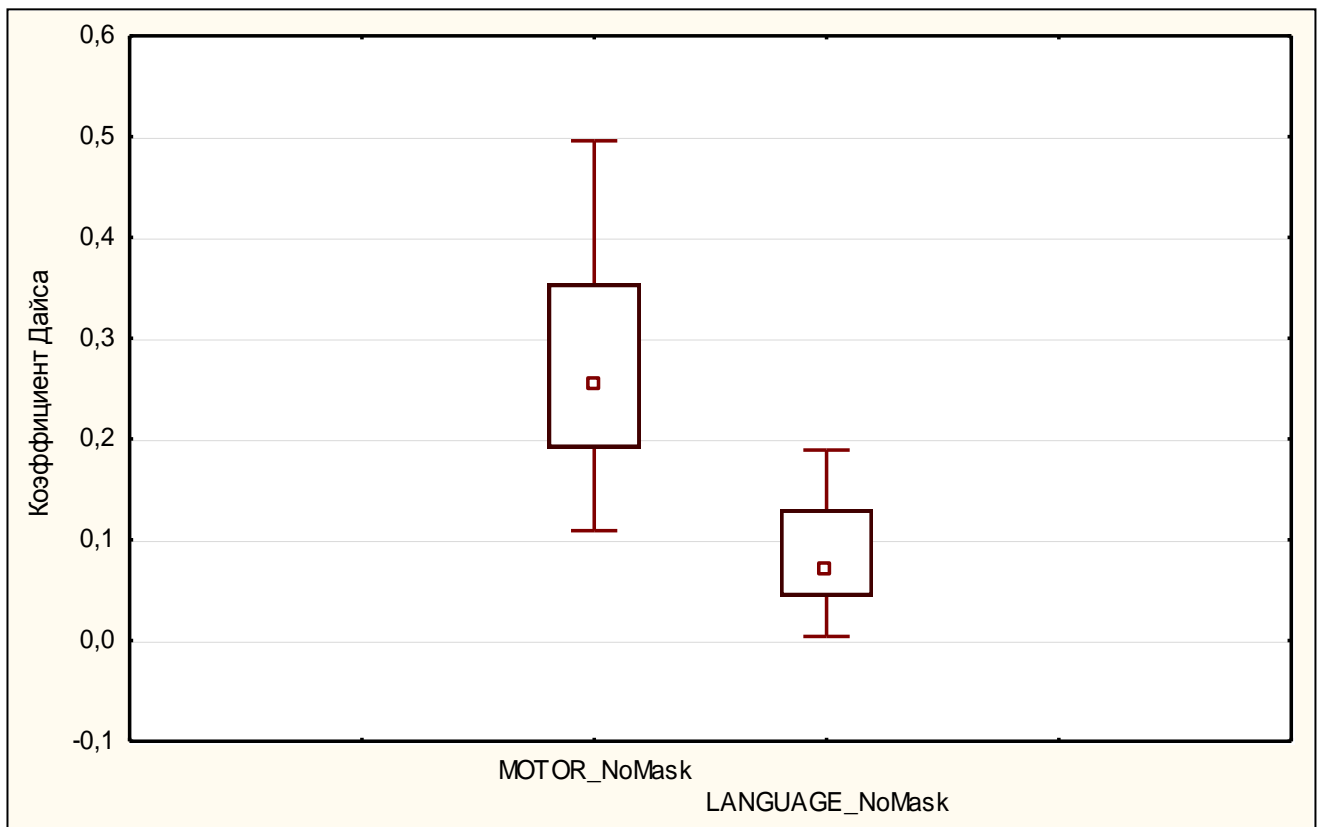


Рисунок 22 - Распределение значений индексов Дайса для зон моторных и речевых активаций по всему мозгу без ограничений. Значения коэффициента Дайса для моторных активаций выше, чем для речевых - отличия значимые, $p = 0,0033$

Корреляционный анализ значений коэффициентов Дайса моторных зон активации для фМРТс и фМРТп выявил:

статистически значимую линейную связь между активациями, полученными по всему мозгу (без ограничений), и полученными при использовании исключаящих масок: R (ствол мозга, мозжечок, подкорковые ядра) = 0,91, R (правое полушария) = 0,77, R (правая лобная доля) = 0,76, R (две лобные доли) = 0,89;

и функциональную линейную связь для остальных масок: R (левое полушарие) = 0,49, R (левая лобная доля) = 0,44 (Таблица 6).

Таблица 6 –Значения коэффициентов Дайса полученные без и с применения масок по моторной коре

Коэффициенты корреляции по Спирмену. Значимые результаты - при $p < 0,05$			
	Valid -N	Spearman - R	p-value
MOTOR_NoMask & MOTOR_exclusive_mask	26	0,91	0,00
MOTOR_NoMask & MOTOR_mask_l	26	0,49	0,01
MOTOR_NoMask & MOTOR_mask_r	26	0,77	0,00
MOTOR_NoMask & MOTOR_frontal_lobe_l	26	0,44	0,03
MOTOR_NoMask & MOTOR_frontal_lobe_r	26	0,76	0,00
MOTOR_NoMask & MOTOR_frontal_lobe_all	26	0,89	0,00

Корреляционный анализ результатов коэффициентов Дайса речевых зон активации для фМРТс и фМРТп выявил:

статистически значимую линейную связь между активациями, полученными по всему мозгу (без ограничений), и полученными при использовании исключаящих масок: R (ствол мозга, мозжечок, подкорковые ядра) = 0,98, R (левого полушария) = 0,90, R (правое полушарие) = 0,69;

и функциональную линейную связь для остальных масок: R (левая лобная доля) = 0,55, R (правая лобная доля) = 0,45 и R (обе лобные доли) = 0,57 (Таблица 7).

Таблица 7 - Значения коэффициентов Дайса полученные без и с применения масок по речевой коре

Коэффициенты корреляции по Спирмену. Значимые результаты - при $p < 0,05$			
	Valid - N	Spearman - R	p-value
LANGUAGE_NoMask & LANGUAGE_exclusive_mask	39	0,98	0,000
LANGUAGE_NoMask & LANGUAGE_mask_l	39	0,90	0,000
LANGUAGE_NoMask & LANGUAGE_mask_r	39	0,69	0,000
LANGUAGE_NoMask & LANGUAGE_frontal_lobe_l	39	0,55	0,000
LANGUAGE_NoMask & LANGUAGE_frontal_lobe_r	39	0,45	0,004
LANGUAGE_NoMask & LANGUAGE_frontal_lobe_all	39	0,57	0,000

Проведено сравнение значений коэффициентов Дайса моторных активаций по всему мозгу и полученных при использовании исключаящих масок (ствол мозга, мозжечок, подкорковые ядра). Оценивались моторная кора (правая/левая, обе), лобные доли (правая/левая, обе). Выявлено повышение средних значений коэффициентов Дайса при использовании исключаящих масок, причем для маски правого полушария статистически значимых отличий не было выявлено (Рисунок 23). Числовые значения полученных результатов представлены в таблице 8.

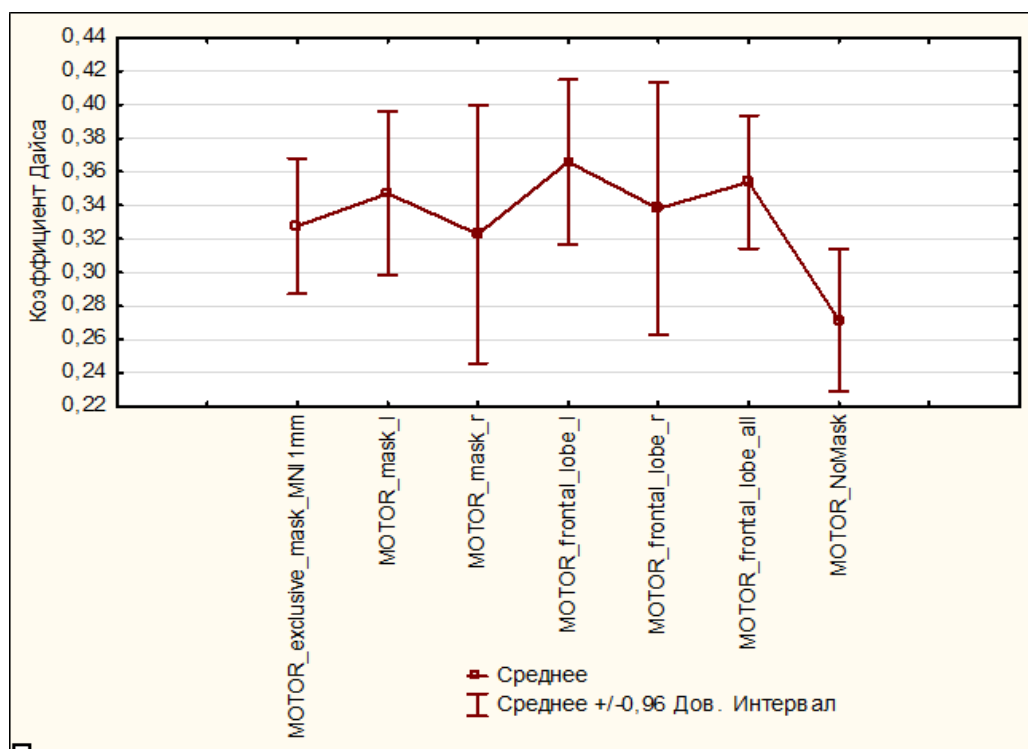


Рисунок 23 - Сравнение средних значений коэффициентов Дайса, полученных без и с применения масок по моторной коре
Отличия статистически значимы при $p < 0,05$

Таблица 8 – Средние значения коэффициентов Дайса полученные без и с применения масок по моторной коре

	Среднее (μ)	Ст. откл. (σ)	N	p-value
MOTOR_NoMask	0,271538	0,105688		
MOTOR_exclusive_mask	0,327654	0,09978	26	0,000
MOTOR_NoMask	0,271538	0,105688		
MOTOR_mask_l	0,347154	0,121502	26	0,003
MOTOR_NoMask	0,271538	0,105688		
MOTOR_mask_r	0,322769	0,19082	26	0,074
MOTOR_NoMask	0,271538	0,105688		
MOTOR_frontal_lobe_l	0,365962	0,121752	26	0,001
MOTOR_NoMask	0,271538	0,105688		
MOTOR_frontal_lobe_r	0,338077	0,186452	26	0,025
MOTOR_NoMask	0,271538	0,105688		
MOTOR_frontal_lobe_all	0,353923	0,098168	26	0,000

Проведено сравнение значений коэффициентов Дайса речевых активаций по всему мозгу и полученных при использовании исключаящих масок (ствол мозга, мозжечок, подкорковые ядра). Оценивались речевая кора (правая/левая, обе), лобные доли (правая/левая, обе). Выявлено значимое повышение среднего значения коэффициентов Дайса для маски левого полушария (Рисунок 24). Числовые значения полученных результатов представлены в таблице 9.

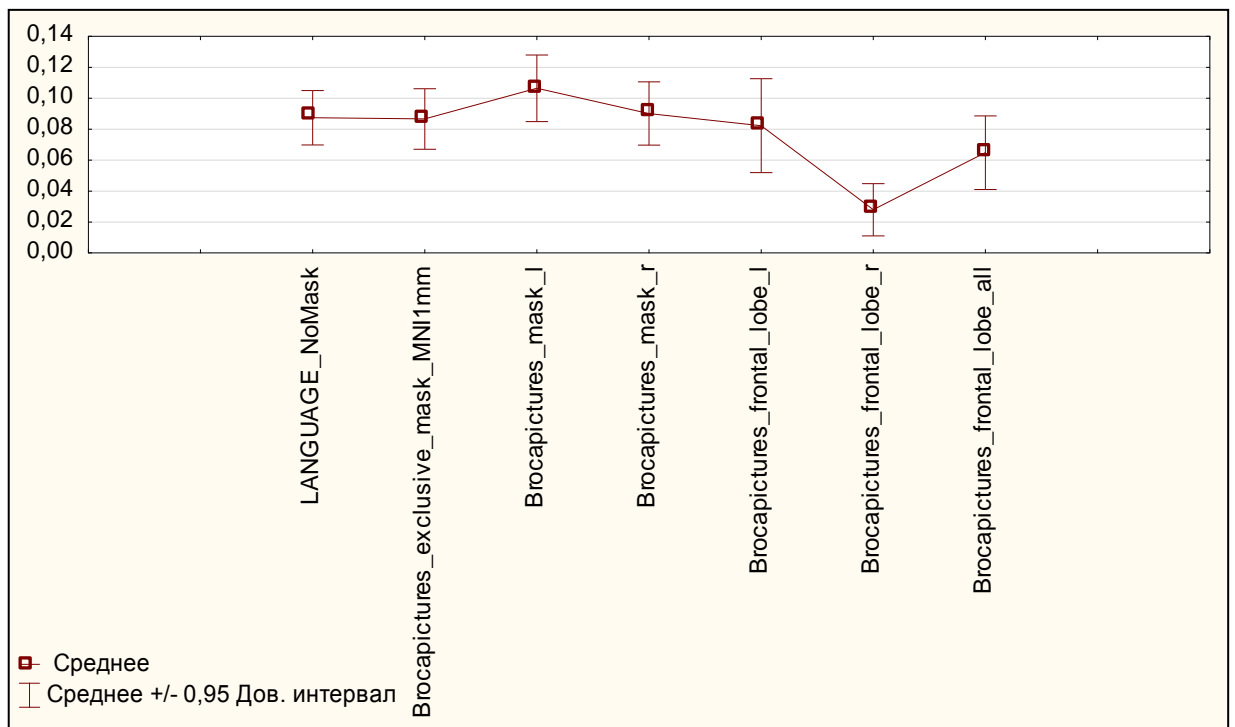


Рисунок 24 - Сравнение средних значений коэффициентов Дайса, полученных без и с применения масок по речевой коре
Отличия статистически значимы при $p < 0,05$

Таблица 9 –Средние значения коэффициентов Дайса полученные без и с применения масок по моторной коре

	Среднее (μ)	Ст. откл. (σ)	N	p-value
LANGUAGE_NoMask	0,087	0,054		
LANGUAGE_exclusive_mask	0,090	0,057	39	0,083
LANGUAGE_NoMask	0,087	0,054		
LANGUAGE_mask_l	0,109	0,071	39	0,000
LANGUAGE_NoMask	0,087	0,054		
LANGUAGE_mask_r	0,074	0,056	39	0,045
LANGUAGE_NoMask	0,087	0,054		
LANGUAGE_frontal_lobe_l	0,108	0,084	39	0,073
LANGUAGE_NoMask	0,087	0,054		
LANGUAGE_frontal_lobe_r	0,036	0,039	39	0,000
LANGUAGE_NoMask	0,087	0,054		
LANGUAGE_frontal_lobe_all	0,086	0,064	39	0,835

Статистически значимых линейных связей между моторными и речевыми активациями (коэффициент Дайса) и объемом опухоли, а также ее локализацией, не было выявлено ($p > 0,05$). Выявлено отсутствие линейной связи между переменными (Рисунок 25).

Значения коэффициентов Дайса выше для моторных зон, при меньших объемах опухоли. При немногочисленных случаях опухолей большего размера значения коэффициентов Дайса моторных и речевых зон не отличаются.

Проведен групповой анализ опухолей разной степени злокачественности, разной локализации. В группах пациентов с опухолями разной степени злокачественности были выявлены значимые отличия результатов моторных активаций для групп с разной степенью злокачественности (критерий Фишера, $p = 0,0169$). Для речевых активаций значимых отличий не выявлено (критерий Фишера, $p = 0,566$). Распределение значений Дайса для моторных и речевых активаций в зависимости от злокачественности опухолей представлено на рисунке 26.

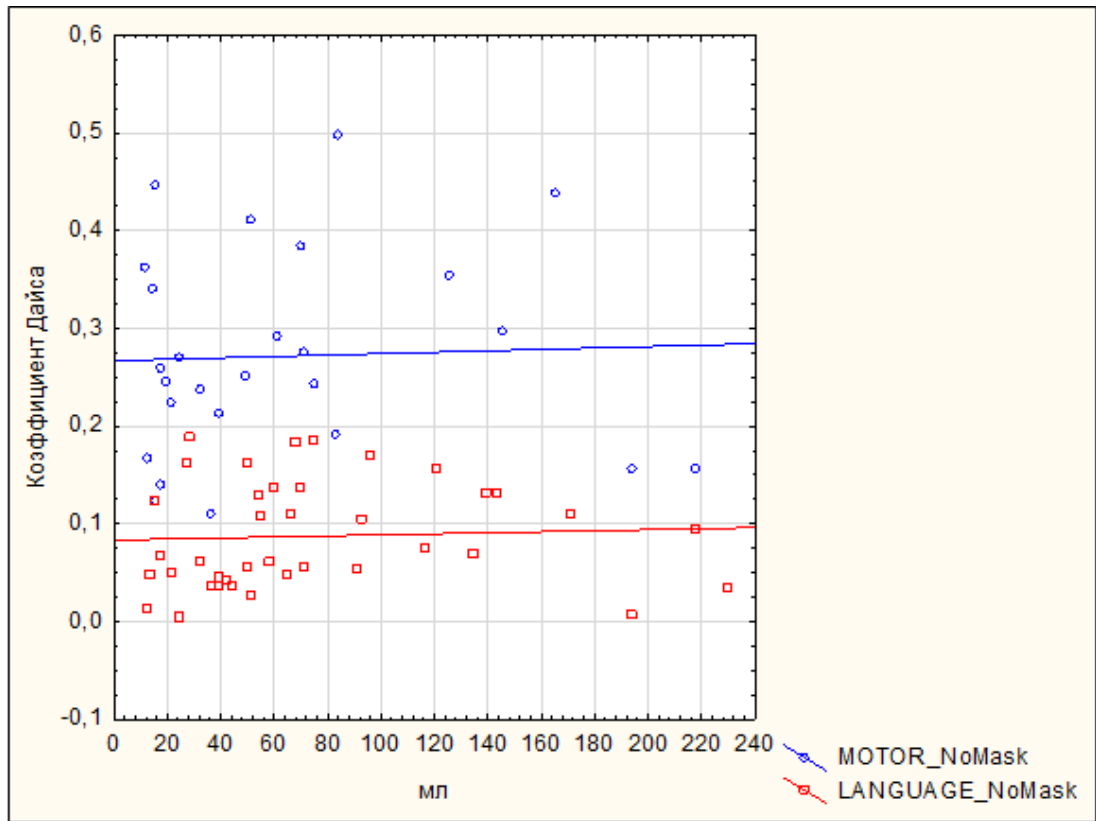


Рисунок 25 - Диаграмма рассеяния значений коэффициентов Дайса моторных и речевых активаций в зависимости от объема опухолей.

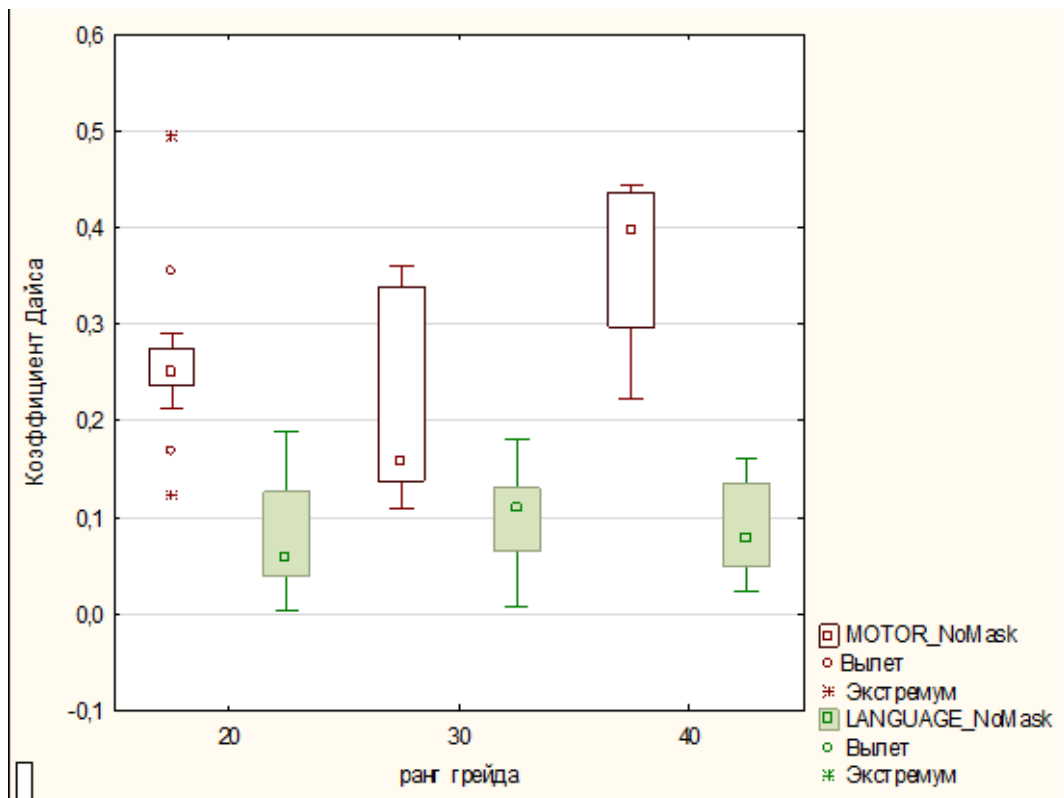


Рисунок 26 - Распределение значений Дайса для моторных и речевых активаций в зависимости от злокачественности опухолей

При анализе латерализации опухолей значимых отличий значений коэффициента Дайса для моторных и речевых активаций в зависимости от стороны опухоли не выявлено (критерий Фишера, $p > 0,05$). Результаты представлены на рисунках 27 и 28.

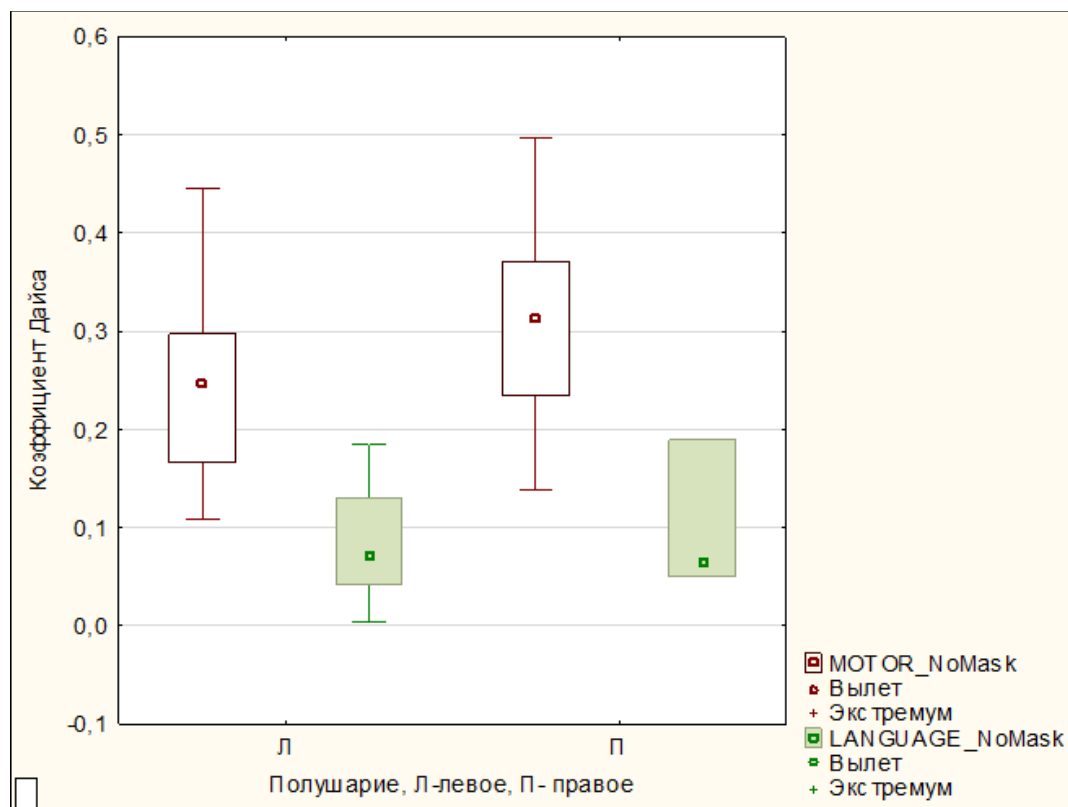


Рисунок 27 - Распределение значений коэффициента Дайса для моторных и речевых активаций в зависимости от расположения (полушария) опухоли

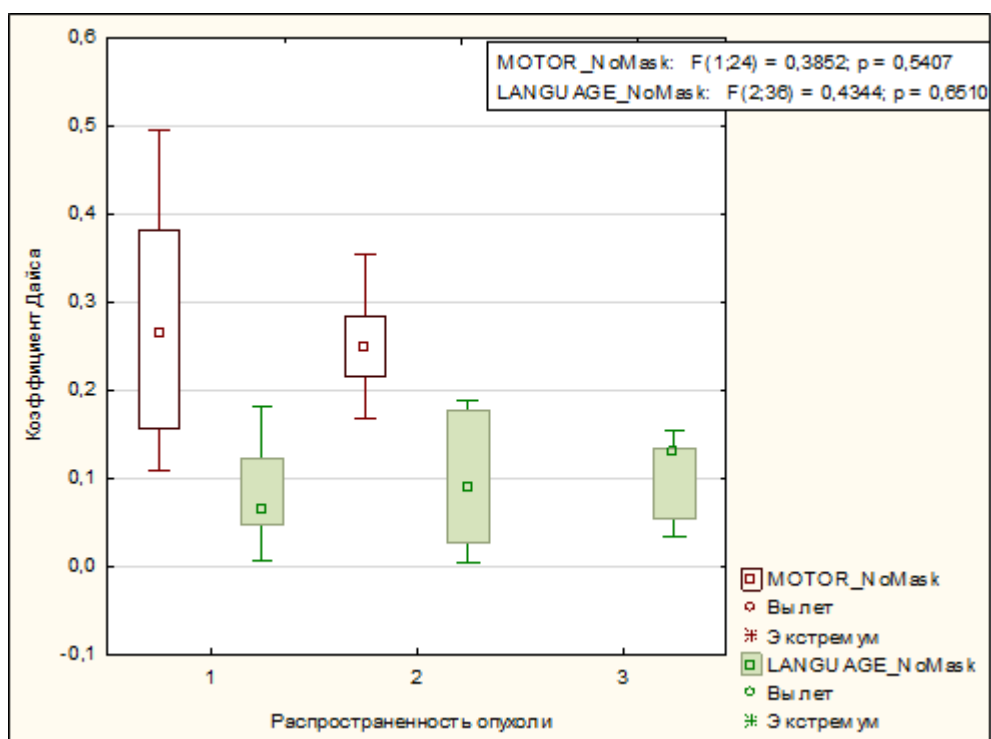


Рисунок 28 - Распределение значений коэффициента Дайса для моторных и речевых активаций в зависимости от распространенности опухоли (вовлеченных долей)

Зависимость степени перекрытия активаций фМРТс и фМРТп от злокачественности и латерализации опухолей представлена наглядно на рисунке 29. Моторные активации пересекаются лучше (коэффициент Дайса – выше), чем речевые и с меньшей погрешностью, особенно, для левосторонних опухолей высокой степени злокачественности. При опухолях правого полушария вариабельность значений коэффициент Дайса больше, чем слева. При опухолях высокой степени злокачественности отличия между значениями коэффициент Дайса более выражены.

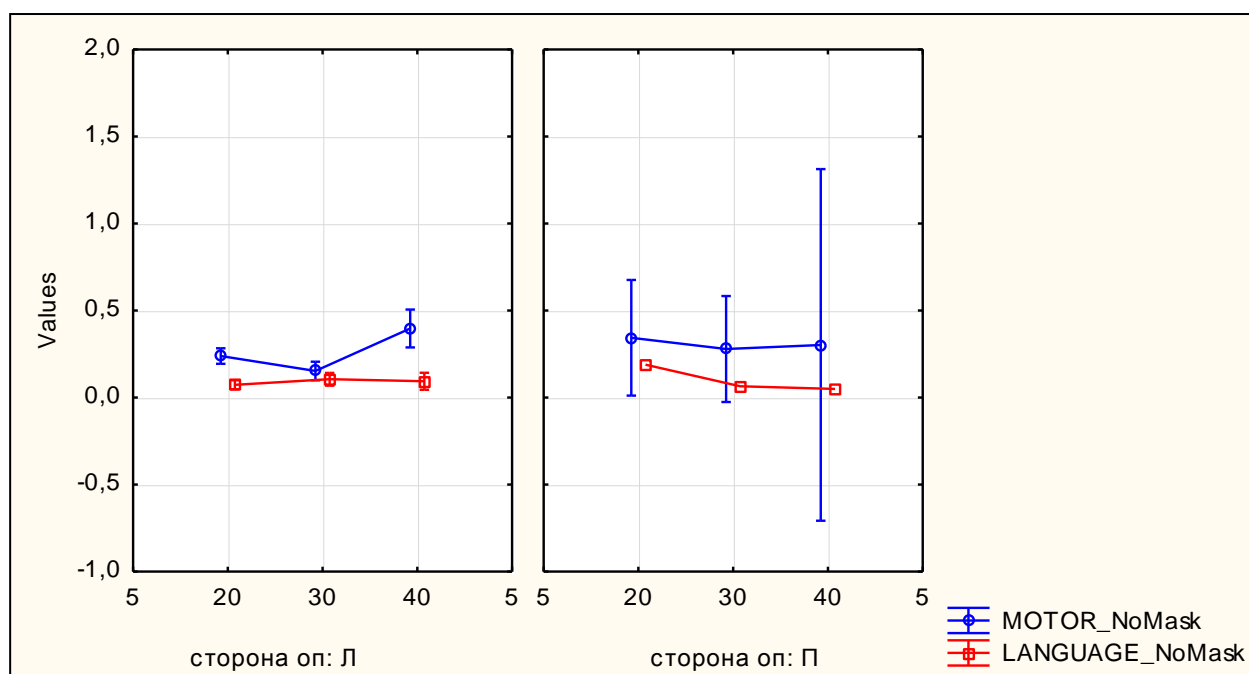


Рисунок 29 - Среднее значение коэффициента Дайса для моторных и речевых опухолей разной степени злокачественности в зависимости от расположения (полушария) опухоли

4.5 Сравнение интраоперационного картирования и предсказательной системы фМРТ в «состоянии покоя»

Проведен анализ МР-данных с учетом данных интраоперационного картирования, при котором учитывались как положительные, так и отрицательные точки, в которых ответа не было, но которые находились в непосредственной близости от зон активации (10 мм).

По результатам исследования выявлено большее соответствие между сетевой активацией фМРТп и прямой интракраниальной стимуляцией в локализации положительных ответов.

Результаты совмещения предоперационного картирования функционально значимых зон (двигательная и речевая активация) и электрической стимуляции коры на примере отдельных пациентов представлены на рисунках 30 и 31. На срезах структурного МРТ (Т1 ИП) визуализируется активация фМРТп, фМРТс и точки ИКС.

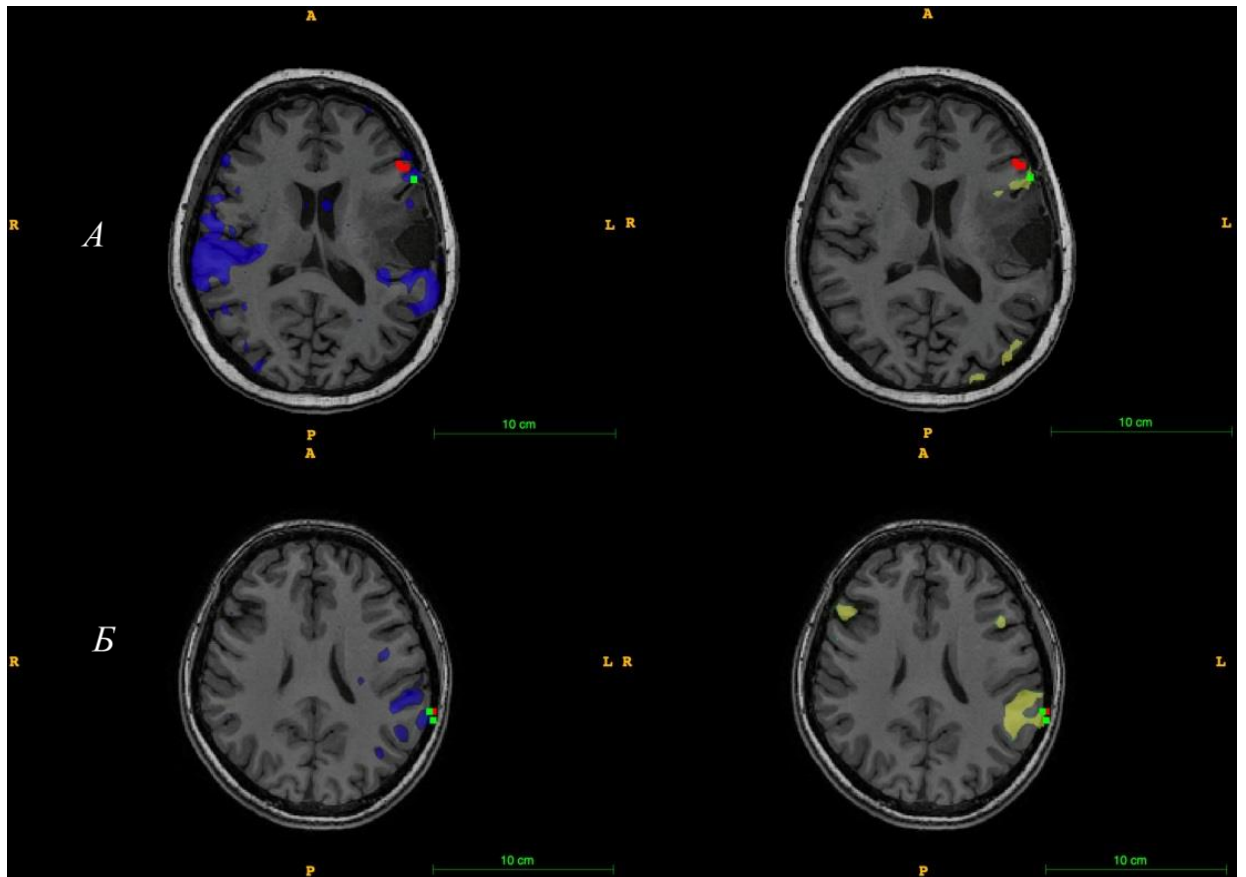


Рисунок 30 - Картирование зон Брока (А), Вернике (Б). Зона Брока верифицирована в левой нижней лобной извилине. Зона Вернике верифицирована в задней части левой верхней височной извилины. Активация речевой сети по фМРТп обозначена синим, по фМРТс – желтым цветами. «Положительные» точки ИКС – зеленым цветом, «отрицательные» – красным

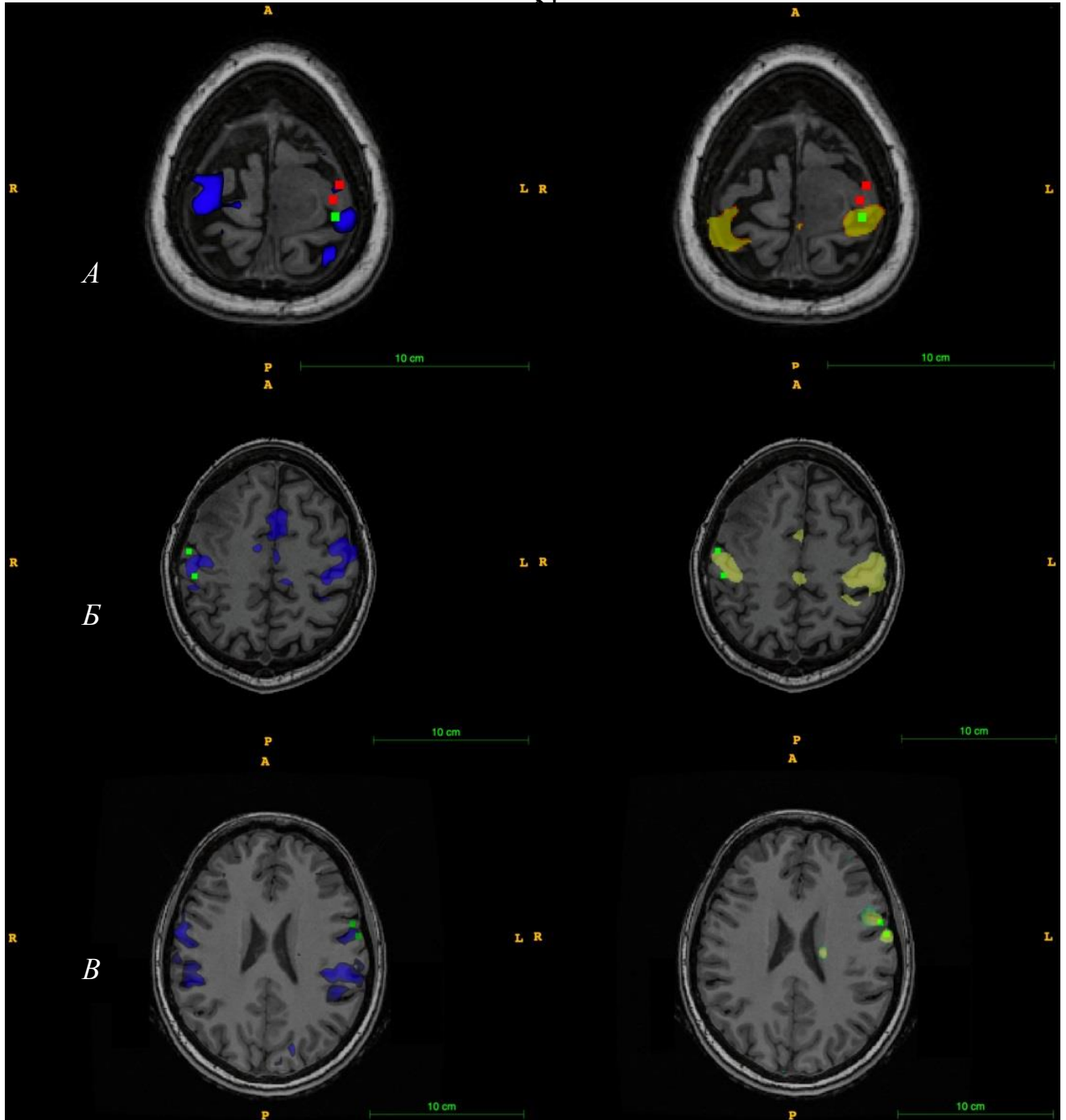


Рисунок 31 - Картирование двигательной зоны правой руки (А), левой руки (Б), моторной зоны речи (В). Зоны правой и левой рук верифицированы в верхне-латеральных частях левой и правой прецентральных извилин соответственно. Зона моторной зоны речи – в нижне-латеральной части левой прецентральной извилины. Активация речевой сети по фМРТп обозначена синим, по фМРТс – желтым цветами. «Положительные» точки ИКС – зеленым цветом, «отрицательные» – красным

Во всех случаях интраоперационного картирования у 33 пациентов было получено 332 стимуляционные точки, из них 173 с положительным ответом. По результатам сопоставлений функциональных активаций фМРТп и фМРТс, положительных ответов ИКС оказалось больше в зонах предсказанных активаций

фМРТп (132 по сравнению 112). Точки стимуляции без ответа («отрицательные» точки) преобладали в зонах активаций фМРТс (69 и 44).

Результаты картирования на основе предсказательной системы фМРТп, а также фМРТс и прямой ИКС приведены в таблицах 10, 11. Отражены средние значения вероятностей совпадений активаций двух методов фМРТ с данными интраоперационного картирования. Вероятности совпадения «положительных» точек характеризуют чувствительность методов фМРТ: 0,65 и 0,76 для фМРТс и фМРТп, соответственно.

Таблица 10 - Сравнение результатов картирования зон нейрональной активности ИКС и предсказательной системы фМРТп: «положительные» точки

Число проб ИКС	Число совпадений		Кол-во случаев	Вероятность совпадений с ИКС (чувствительность) *		
	и/о	фМРТс +		фМРТп +	фМРТс +	фМРТп +
173		112	132	33	0,65	0,76

Таблица 11 - Сравнение результатов картирования зон нейрональной активности ИКС и предсказательной системы фМРТп: «отрицательные» точки

Число проб ИКС	Число совпадений		Кол-во случаев	Вероятности совпадений с ИКС (1- специфичность)*		
	и/о	фМРТс -		фМРТп -	фМРТс -	фМРТп -
159		69	44	33	0,43	0,28

Вероятности совпадения «отрицательных» точек характеризуют специфичность метода фМРТ: $0,52=1-0,43$ и $0,72=1-0,28$ для фМРТс и фМРТп, соответственно. В таблицах 12 и 13 показаны результаты статистической обработки данных фМРТ и интраоперационных данных для речевых и моторных зон.

Таблица 12 - Вероятности совпадения результатов фМРТ и интраоперационных данных для речевых зон (средние значения, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное значения)

Речевые зоны (LANG)						
	N	Среднее	Ст.откл	Медиана	Минимум	Максимум
фМРТс+	14	0,66	0,19	0,73	0,22	1
фМРТс-	14	0,36	0,24	0,35	0	0,75
фМРТп+	14	0,72	0,27	0,75	0,25	1
фМРТп-	14	0,16	0,16	0,18	0	0,50

Таблица 13 - Вероятности совпадения результатов фМРТ и интраоперационных данных для моторных зон (средние значения, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное значения)

Моторные зоны (MOTOR)						
	N	Среднее	Ст.откл	Медиана	Минимум	Максимум
фМРТс+	19	0,62	0,23	0,6	0,25	1
фМРТс-	19	0,49	0,28	0,5	0	1
фМРТп+	19	0,79	0,15	0,75	0,5	1
фМРТп-	19	0,35	0,28	0,25	0	1

При сопоставлении фМРТп с данными интраоперационного прямого картирования максимальная вероятность совпадения результатов при оценке моторной коры, проанализированная на индивидуальном уровне, достигала 100% (все точки располагались в пределах активаций до 10 мм), минимальная составила 50%; при оценке речевой коры: максимальная – 100%, минимальная – 25%.

При сопоставлении фМРТс с данными интраоперационного прямого картирования максимальная вероятность совпадения при оценке моторной коры,

проанализированная на индивидуальном уровне, достигала 100% (все точки располагались в пределах активаций до 10 мм), минимальная составила 25%; при оценке речевой коры: максимальная – 100%, минимальная – 22%.

Средние значения вероятностей совпадений активаций двух методов фМРТ с данными интраоперационного картирования речевых и моторных зон представлены на рисунке 32.

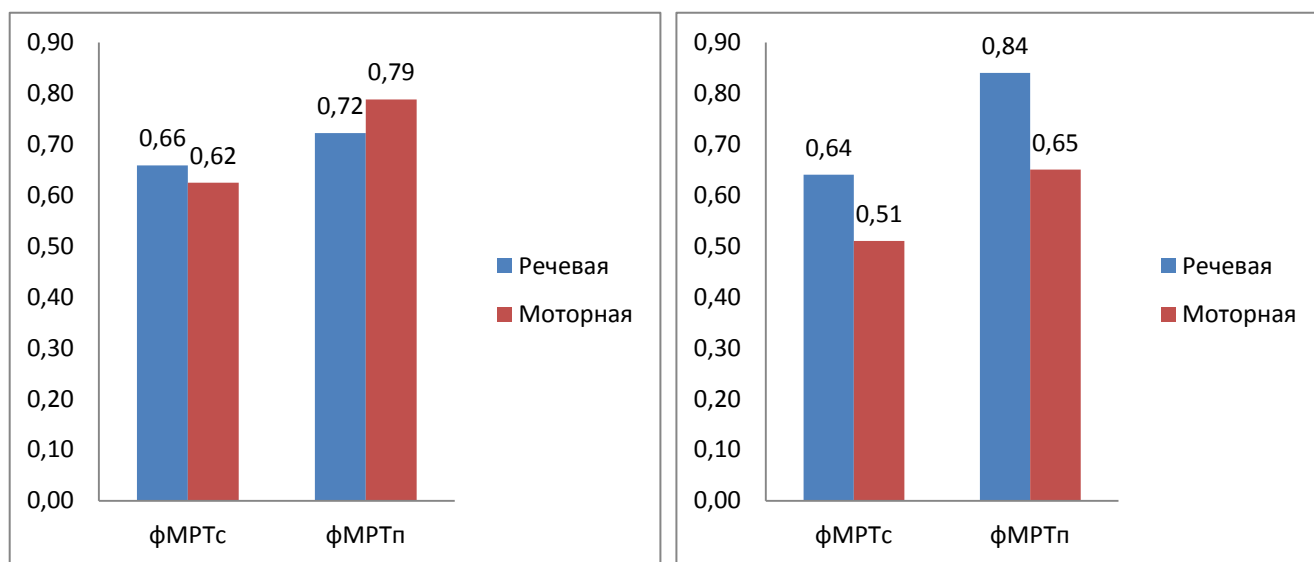


Рисунок 32 - Чувствительность и специфичность совпадения результатов фМРТ и интраоперационных данных

Как видно, предсказательная система фМРТп имеет более высокие значения чувствительности по сравнению с классической стимул-зависимой фМРТ – 0,79 и 0,62 ($p < 0,05$) в идентификации моторных зон и 0,72 и 0,66 ($p < 0,05$) – речевых. Обращают внимание низкие значения специфичности обоих методов, особенно в моторных зонах: (0,65 для фМРТп и 0,51 для фМРТс ($p < 0,05$)) по сравнению с более высокими значениями в речевых зонах 0,84 и 0,64 ($p < 0,05$). По нашему мнению, это связано с тем фактом, что в моторных зонах, имеющих более обширные участки функциональных активаций, большее количество произведенных стимуляций остались без ответа.

Заключение

Точная предоперационная оценка индивидуальной функциональной анатомии имеет решающее значение для безопасной и эффективной нейрохирургии. Степень резекции, хирургический доступ и риск послеоперационного функционального дефицита являются важными факторами при планировании нейрохирургических вмешательств. Функциональная анатомия может иметь атипичную организацию или реорганизацию, вызванную патологическими изменениями, поэтому картирование мозга должно выполняться индивидуально для каждого пациента [129,130].

Вследствие индивидуальной анатомической вариабельности функционально значимых зон, для достижения наилучшего клинического результата часто требуется комплексная информация в определении предварительной локализации методом фМРТ и интраоперационного инвазивного картирования этих областей.

В подобных клинических случаях функциональная магнитно-резонансная томография оказывает вспомогательную роль. Клиническое применение стимул-зависимой фМРТ для предоперационного планирования обычно направлено на выявление речевых и двигательных зон активации. Несмотря на преимущества, метод стимул-зависимой фМРТ имеет ряд недостатков: результаты напрямую зависят от способности пациента выполнять задание; нельзя использовать седативные препараты; увеличение времени сканирования, для определения нескольких функционально значимых зон.

Альтернативой стимул-зависимой фМРТ является фМРТп – метод функциональной оценки состояния мозга, который может быть использован для оценки региональных взаимодействий в состоянии покоя. Изучение функциональных взаимодействий в «состоянии покоя» позволило выявить ряд нейрональных сетей, постоянно визуализируемых в норме и представляющих особые формы синхронной активности. Благодаря развитию нейровизуализации стали доступны такие новые методы исследования мозга, как сети

взаимодействующих областей.

Исследование нейрональных сетей представляет собой новый подход в оценке активности функционально связанных между собой зон, даже если они анатомически отдалены друг от друга. Нейрональные сети могут исследоваться при выполнении активных заданий или же в состоянии покоя. Известно, что в состоянии покоя мозг вовлечен в непрерывную спонтанную активность, которая не связана с какими-либо стимулами или генерацией ответов на них.

В применении сравнительно нового метода фМРТп в нейрохирургическом планировании, как возможной альтернативы фМРТс, важным остается вопрос соответствия результатов этих методов в контексте топографической принадлежности и точности локализации функциональных зон (нейронных сетей состояния покоя). Несмотря на явные преимущества метода фМРТп для пациентов не способных выполнять задачи при фМРТс (особенно пациентов с неврологическим дефицитом, афазией, пациентов детского возраста и т.д.), отсутствие стандартизации является критическим моментом любого исследования и может приводить к отличающимся результатам при использовании разных методов анализа.

В нашем исследовании участвовали 55 пациентов с внутримозговыми опухолями глиального ряда в возрасте от 19 до 74 лет (среднем $41,2 \pm 11,5$), из них 24 мужчины (44%) и 31 женщина (56%). В большинстве случаев опухоли лежали в правом полушарии (82%), преимущественно в лобной (40%) области. Распространенность опухолей в 65% оценивалась в пределах одной доли. При гистологической верификации (ВОЗ 2016) 46% опухолей – WHO Grade II. Большая часть опухолей (76%) имели объем менее 100 мл.

Для верификации локализации функционально значимых зон (сетей) на основе фМРТп мы применили уже используемый ранее метод классической фМРТс, и как некий «золотой стандарт» картирования мозга – метод прямой интраоперационной кортикальной стимуляции. Определение соответствия двух диагностических МР-методов с результатами интраоперационного картирования позволило выявить особенности обеих функциональных методик и исследовать

возможность применения фМРТп на практике.

МРТ исследования проводились на магнитно-резонансном томографе SignaHDxt (фирма GE) с напряженностью магнитного поля 3,0 Тесла. Визуализация анатомических срезов осуществлялась в T1-режиме.

Стимул-зависимое фМРТ-исследование с применением одного тест-задания составляло 5 минут 12 секунд. При визуализации речевых зон коры использовались стандартные речевые блоковые парадигмы с прослушиванием текста, просмотром иллюстрацией и составлением с ними предложений, слов. При визуализации моторных зон коры использовался двигательный «tapping-test» - сжатие обеих рук в кулаки, для выявления зон активации в области центральных извилин. 33 пациенту проводилась оценка двигательной активации и 43 – речевой.

Сканирование с применением метода функциональной МРТ в «состоянии покоя» реализовывалось на основе импульсной последовательности T2* во всем объеме мозга. Время сканирования фМРТп составило 12,5 минут. Общее время сбора данных по разработанному протоколу составило около 25 минут.

Обработку данных фМРТс проводили с использованием стандартной программы BrainWavePA (GE, Дженерал Электрик)

Для обработки паттернов активации фМРТп с выделением индивидуальных сетевых архитектур использовался аналитический подход независимых компонент (ICA) с ограничениями по исследуемым сетям, с применением машинного обучения.

Так как для планирования операции важна локализация функциональных областей вблизи области предполагаемой резекции (и менее важна локализация в отдаленных отделах мозга), то для лучшей оценки качества предсказательной модели желательно учитывать именно близкие к опухоли структуры. По этой причине нами были созданы бинарные маски для более репрезентативного индивидуального расчета коэффициента Дайса. Маски позволяют оценивать изолированные области коры (инклюзивные) или не исключать из расчета активации в определенных областях (эксклюзивные)

Хирургическое лечение с проведением интраоперационной кортикальной стимуляции было проведено у 41 пациента из 55 просканированных. Из них 19 с картированием моторной коры и 14 пациентов с картированием речевой коры. Стимуляция коры в области прецентральной извилины осуществлялась биполярным током от 10 мА. У 14 пациентов картирование не проводилось, в связи с техническими сбоями и реакцией пациентов. Стимуляция коры в области нижней лобной или верхней височной извилин осуществлялась биполярным током 4-5 мА. Полученные данные вносились в навигационную систему.

Анализ сопоставления сетевых архитектур (по данным фМРТп) с ответами прямой кортикальной стимуляции и зонами стимул-зависимых активаций (фМРТс) проводился на основе вычислений бинарных перекрытий двух карт активации – коэффициента Дайса (Dice coeff.).

Для скорости и эффективности процесса предобработки фМРТ-данных состояния покоя в клиническом применении необходимо автоматизированное программное обеспечение, позволяющее анализировать и визуализировать сети. Для этой цели нами была разработана алгоритмическая цепочка, использующая машинное обучение. На основе полученных результатов фМРТп, фМРТс и интраоперационного картирования разработан и обучен прототип интеллектуальной системы предсказаний индивидуальной активации крупномасштабных нейронных сетей мозга при выполнении когнитивных задач. Для построения системы, были использованы данные открытых источников (проект Human Connectome Project <https://www.humanconnectome.org/>) для предобучения предсказательной модели на данных здоровых испытуемых в моторных, зрительных и речевых задачах.

При проведении картирования моторных зон обеих рук при фМРТс, активация регистрировалась в пре- и постцентральных извилинах обоих полушарий. Также при моторных пробах активировались участки мозжечка и дополнительной моторной коры по медиальной конвекситальной поверхности полушарий. Сжимание обеих рук в кулаки (tapping test) вызвало активацию пре- и постцентральных извилин билатерально: преобладание левосторонней активации

наблюдалось 21%, правосторонней – у 17%, симметричная активация - у 62%; дополнительная моторная зона активировалась у 76%; активация в мозжечке регистрировалась билатерально у 90% пациентов.

При оценке сенсомоторной сети фМРТп паттерны активации в состоянии покоя были выделены в пре- и постцентральных извилинах обоих полушарий: в левом полушарии преобладала активность у 3 %, в правом – у 15%, симметрично – 82%; дополнительная моторная область в составе сети активировалась у всех пациентов в типичной области коры; участки активации в мозжечке выявлялись у 12% пациентов в левой гемисфере и у 3% пациента билатерально.

При проведении картирования речевых зон фМРТс, зона Брока активировалась у 85%: левосторонняя активация наблюдалась у 80%, двусторонняя - у 7 20%; правосторонней активации не отмечалось; моторная зона речи активировалась у 80%; при прослушивании текста слуховая активировалась у всех билатерально, с преобладанием правосторонней активации у 5 пациентов 12%, левосторонней – у 20%, равнозначная двусторонняя - 68%. Вычленение зоны Вернике из общей слуховой активации не производилось.

В речевой сети фМРТп паттерны активации регистрировались в лобных извилинах, в проекции зоны Брока и в средних лобных извилинах у 98%: слева у 22%, билатерально – у 78% (с преобладанием в левом полушарии у 61%, с преобладанием в правом – у 12%, равнозначно с обеих сторон у 27%); сетевые паттерны моторной зоны речи выделены у 79%: левосторонняя активация - у 38%, правосторонняя – 3%, двусторонняя – у 59% (слева у 41%, справа – у 6%, симметрично – у 53%); слуховая кора активировалась у всех пациентов билатерально, с преобладанием левополушарной активации – у 28%, правосторонней – у 7%, симметричной – у 65%.

В процессе исследования выполнен анализ распределения значений коэффициента Дайса для моторной и речевой коры.

Значения коэффициента Дайса, отражающие степень перекрытия сопоставляемых областей активаций фМРТс и фМРТп составили:

- по всему мозгу моторная кора: $0,27 \pm 0,11$ (min – 0,11, max – 0,50);

речевая кора: $0,087 \pm 0,054$ (min – 0,004, max – 0,189).

- при интеграции данных, полученных с применением исключаяющих масок, в структуру которых входили ствол мозга, мозжечок, подкорковые ядра: моторная кора $0,33 \pm 0,10$ (min – 0,15, max – 0,50); речевая кора $0,090 \pm 0,057$ (min – 0,004, max – 0,205).

Наибольшее значение коэффициента Дайса моторной коры получено для маски MOTOR_frontal_lobe_1: $0,37 \pm 0,12$. Для речевой коры – для левой лобной доли «LANGUAGE_frontal_lobe_1» и левого полушария «LANGUAGE_mask_1», которые составили $0,108 \pm 0,84$ и $0,109 \pm 0,072$ соответственно.

Корреляционный анализ значений коэффициентов Дайса моторных зон активации для фМРТс и фМРТп выявил статистически значимую линейную связь между активациями, полученными по всему мозгу (без ограничений), и полученными при использовании исключаяющих масок: R (ствол мозга, мозжечок, подкорковые ядра) = 0,91, R (правое полушария) = 0,77, R (правая лобная доля) = 0,76, R (две лобные доли) = 0,89; и функциональную линейную связь для остальных масок: R (левое полушарие) = 0,49, R (левая лобная доля) = 0,44.

Корреляционный анализ результатов коэффициентов Дайса речевых зон активации для фМРТс и фМРТп выявил статистически значимую линейную связь между активациями, полученными по всему мозгу (без ограничений), и полученными при использовании исключаяющих масок: R (ствол мозга, мозжечок, подкорковые ядра) = 0,98; R (левого полушария) = 0,90; R (правое полушарие) = 0,69; и функциональную линейную связь для остальных масок: R (левая лобная доля) = 0,55; R (правая лобная доля) = 0,45 и R (обе лобные доли) = 0,57.

Проведено сравнение значений коэффициентов Дайса моторных и речевых активаций по всему мозгу и полученных при использовании исключаяющих масок (ствол мозга, мозжечок, подкорковые ядра). Для моторной активации выявлено повышение средних значений коэффициентов Дайса при использовании исключаяющих масок, причем для маски правого полушария статистически значимых отличий не было выявлено. Для речевой активации выявлено значимое повышение среднего значения коэффициентов Дайса для маски левого

полушария.

Статистически значимых линейных связей между моторными и речевыми активациями (коэффициент Дайса) и объемом опухоли, а также ее локализацией, не было выявлено ($p > 0,05$).

По результатам группового анализа, в группах пациентов с опухолями разной степени злокачественности были выявлены значимые отличия результатов моторных активаций (критерий Фишера, $p = 0,0169$) Для речевых активаций значимых отличий не выявлено (критерий Фишера, $p = 0,566$).

При сопоставлении фМРТс, фМРТп с данными интраоперационного прямого картирования, предсказательная система фМРТп имеет более высокие значения чувствительности определения функциональных зон по сравнению с классической стимул-зависимой фМРТ – 0,79 и 0,62 ($p < 0,05$) в идентификации моторных зон и 0,72 и 0,66 ($p < 0,05$) – речевых. Обращают внимание низкие значения специфичности обоих методов, особенно в моторных зонах: 0,65 для фМРТп и 0,51 для фМРТс ($p < 0,05$) по сравнению с более высокими значениями в речевых зонах 0,84 и 0,64 ($p < 0,05$). По нашему мнению, это связано с тем фактом, что в моторных зонах, имеющих более обширные участки активаций, большее количество произведенных стимуляций остались без ответа

Выделение индивидуальных сетевых архитектур моторной и речевой областей пациентов с глиомами с помощью специализированного программного обеспечения, и их использование при удалении опухоли является уникальным подходом не только в клинической нейрохирургии, но и в фундаментальных исследованиях по организации функций мозга, включая высшие когнитивные уровни.

Результаты мировой практики свидетельствуют, что сетевое картирование не менее эффективно, чем картирование со стимулами фМРТс, в качестве потенциального инструмента для преоперационного планирования. Особенно это убедительно в отношении сенсомоторной области. Последние работы по валидации фМРТп с картированием сенсомоторных областей для хирургии демонстрируют хорошие результаты и перспективы [131–133], также как и в

детской нейрохирургии [134]. Эти результаты полностью согласуются с полученными данными в нашей серии пациентов с глиомами парамоторной локализации. Стоит отметить, что метод фМРТ в «состоянии покоя» предлагает универсальные преимущества для пациентов с опухолями головного мозга, включая глиальный ряд, и должен рассматриваться, как основной метод у пациентов с неврологическим дефицитом двигательных функций, которые не могут выполнить требуемые парадигмой задачи фМРТс. Данные фМРТп, полученные нами и используемые при хирургическом удалении глиомы парамоторной локализации, позволили быстро определить функциональные зоны руки при прямой электростимуляции, сократить время пребывания пациента под наркозом.

При локализации глиом в речевых и близлежащих областях, предварительное картирование с получением речевых областей по схожести зон активаций, остается неоднозначной задачей в контексте хирургического планирования. Несмотря на полученные результаты картирования речевых зон, говорить о самостоятельном применении сетевого картирования речевых областей для хирургического планирования все же еще преждевременно.

Соответствия функциональных МР-методов с прямой кортикальной стимуляцией в выявлении моторной зоны были проведены и в работах зарубежных авторов, получивших сопоставимые, но не однозначные результаты. Так, T.Qiu et al [135] для локализации двигательной зоны руки по данным фМРТп и интраоперационной кортикальной стимуляции в группе пациентов с глиомами показали чувствительность и специфичность метода фМРТп – 90,91% и 89,41%; по данным фМРТс чувствительность и специфичность составили – 78,57% и 84,76%. Несмотря на то, что эти показатели эффективности методики фМРТп для картирования показали более высокие значения, чем стандартный подход фМРТс с задачей, статистический анализ не выявил разницы в группе при использовании обеих методик. Метод фМРТп показал хорошие возможности для локализации функционально значимых зон в тех случаях, когда пациенты не могли выполнять задачи фМРТс. Полученные результаты и отмеченные преимущества фМРТп

продемонстрировали, по заключению авторов, перспективу использования и фМРТп в предоперационном картировании локализации руки.

Хорошее сопоставление активации сенсомоторной сети и двигательной активации по данным фМРТс было отмечено и в других исследованиях [136,137].

Используемый для анализа данных фМРТп в нашей работе метод независимых компонент (НК, ICA), был применен наряду с методом анализа по точкам интереса (ТИ, seed based) и в исследованиях Sair, Rosazza, Cochereau [124,138,139]. Результаты применения фМРТп в работе Rosazza et al. показали неполное согласование карт фМРТ; карты активации фМРТп имели тенденцию к слиянию более обширных областей, чем при прямой стимуляции. В работе Cochereau et al. 96+-11% точек прямой кортикальной стимуляции располагались в 10 мм от сенсомоторных карт при анализе независимых компонент, что по мнению авторов дает потенциал использования метода в качестве дополнительного инструмента к интраоперационному картированию.

Функция движения руки является одной из наиболее важных во всем арсенале моторных функций, что в значительной степени влияет на качество жизни пациента после операции. Большинство предшествующих исследований на основе использования классического подхода фМРТ с задачами были сфокусированы на активациях области движения руки [70,140]. Применяемый метод интраоперационной стимуляции, являющийся в настоящее время клиническим «золотым стандартом» для картирования моторных функций [141,142], требует большого опыта хирурга и дополнительного времени. Инвазивный интраоперационный метод, за счет применения электродов, может иметь осложнения, в виде судорог и эпилептических припадков во время операции [143].

Картирование речевых зон всегда являлось ключевым звеном в нейрохирургическом планировании. Картирование на основе фМРТ обычно проводится с акцентом на области Брока и Вернике, хотя сегодня известны и другие критически важные речевые зоны, которые можно локализовать с помощью четко прописанных парадигм, но вопрос их идентификации является не

простым даже для опытных клинических рентгенологов. Выделить же речевые сетевые архитектуры представляется еще более непростой задачей. Более того, использование сетевых данных фМРТп в клинической практике ограничивается и тем фактом, что топология речевых областей не является надежной на индивидуальном уровне [144], особенно в контексте опухолевых процессов, индуцирующих корковую пластичность [145]. Также методологические и теоретические ограничения, применяемые в исследованиях, препятствуют достижению даже просто непротиворечащих друг другу результатов. Так, по мнению Cochereau J. et al. [139], даже при самых оптимистичных прогнозах, выявляется высокая индивидуальная вариабельность точности картирования, и точности 80% при обнаружении речевых корковых зон явно недостаточно для использования фМРТп самостоятельно для предоперационного картирования коры. ФМРТс, по мнению этих авторов, пока остается методом выбора для предоперационного картирования речевой коры. По результатам одного из последних исследований другого коллектива авторов Lemée J.-M. et al. [146] требуются дальнейшие исследования для сравнения чувствительности и специфичности двух методов фМРТ и оценки клинической ценности фМРТп, как альтернативного инструмента для предоперационного картирования речевых областей мозга.

В полученных нами результатах, при картировании речевых областей с фМРТп, выявилась индивидуальная изменчивость пространственных карт в идентификации сетевых речевых зон активаций. Усредненная топология речевых сетей показала коррелированные активации в лобных извилинах, в проекции зоны Брока, и в средних лобных извилинах с двусторонней активацией в большинстве наблюдений. На основе этих результатов, мы считаем, что предоперационный анализ речевых сетей недостаточно проводить в изолированных зонах Брока и Вернике, а необходимо рассматривать сетевые архитектуры в обоих полушариях мозга, включая участки моторных зон коры и премоторные зоны.

Таким образом, предоперационное картирование с помощью МРТ показывает клиническое преимущество перед ИКС при подготовке к

хирургическому удалению опухоли. И так как традиционная фМРТс с задачей имеет ряд ограничений, отмеченных ранее, а фМРТп преодолевает эти ограничения, то этот новый подход может существенно помочь хирургу на этапе планирования и в целом повысить эффективность хирургического вмешательства.

При использованной нами модели обработки данных применение коэффициента Дайса в анализе моторных активаций оказалось более специфичной, чем речевых. По нашему мнению, для возможности применения в оценке речевых активаций требуется дальнейшая доработка методики, несмотря на то что полученные нами значения сопоставимы с результатами других авторов. Например, в исследовании Branco P. et al. [123] соответствие между речевыми картами с вычислением коэффициента Дайса, показало умеренное соответствие между картами фМРТс и фМРТп, особенно в локализованных речевых областях: среднее значение коэффициента Дайса = 0,248 по всему мозгу. Подобные результаты получены и в нашем исследовании: среднее значение коэффициента Дайса = 0,1. По проведенной количественной оценке, результаты сопоставимы.

Стоит отметить, что коэффициент Дайса был вычислен нами двумя способами: с использованием исключаящей маски и без нее (часто зоны активации располагались в областях мозга, которые не представляли интереса при изучении двигательной или речевой функции; скорее всего, такие участки зон активации могли привести к ложноположительным результатам фМРТ, которые мы и пытались исключить с помощью масок). Исключаящая маска выбиралась с большой осторожностью: со стопроцентной уверенностью мы смогли исключить из области поиска зон активации только ствол мозга и мозжечок. Для этого мы использовали вероятностные маски этих структур, которые были построены в пространстве MNI152 путем ручной разметки 30 МР изображений 25 условно здоровых добровольцев.

Использование таких исключаящих масок не позволило, с нашей точки зрения, полностью убрать ложноположительные участки зон активации. Это объясняет относительно невысокие полученные значения коэффициентов Дайса, хотя и сравнимые с результатами исследований зарубежных коллег.

Продолженный сбор материала на основе результатов фМРТ и данных интраоперационного картирования с применением прямой кортикальной стимуляции сформировал уникальную базу данных для создания интеллектуальной системы прогнозирования индивидуальных паттернов активации мозга с использованием машинного обучения. Прогнозы предсказательной модели (функциональные зоны по фМРТп) получены в пространстве т.н. грейординат (grayordinates, координат на поверхности коры мозга).

Сходство между прогнозируемой и нативной картами активаций, принятой по результатам фМРТс за «истинную», было оценено количественно при помощи вычисления коэффициента Дайса, при этом учитывались только воксели, соответствующие «грейординатам». В настоящем исследовании впервые рассчитан коэффициент Дайса для различных порогов активации на предсказанной карте для каждого пациента с целью нахождения его оптимального значения конкретно для этого пациента.

Проведенный мультимодальный сравнительный анализ предоперационного и интраоперационного картирования показал лучшие совпадения прогнозов активации по фМРТп, полученного при помощи предобученной предсказательной модели машинного обучения, по сравнению с разработанным нами ранее «базовым» методом нахождения функциональных областей по фМРТп на основе ИСА-анализа с пространственными ограничениями.

Общая значимость

Исследование функциональных связей в состоянии покоя имеет значение по двум причинам. Первая – теоретическая: спонтанная активность является весьма метаболически затратным процессом нервной деятельности, потребляющим более 80% энергии мозга. Базовая нейрональная активность позволяет поддерживать процессы передачи нервных импульсов, отвечающих за интеграцию данных, как от внутренних органов, так и от внешней среды. По результатам подсчетов дополнительное потребление энергии на выполняемые задания очень мало, как

правило, меньше 5%, и что когнитивные функции составляют относительно малую долю энергетического баланса головного мозга. Поэтому, при комплексной оценке функций мозга, анализ спонтанной активности не менее важен, чем стимул-зависимой.

Вторая причина – практическая: исследования состояния покоя не требуют участия пациентов, поэтому они могут быть единственным возможным способом функциональной визуализации для неконтактных пациентов, у которых бывает трудно достичь адекватного уровня исполнения заданий. Неподвижность пациента имеет большое значение, так как артефакты движения и сигнальные компоненты могут сильно ухудшить визуализацию спонтанных компонентов деятельности. Однако, фМРТ в состоянии покоя может применяться даже для пациентов, которым, с целью иммобилизации, выполнена анестезия. Более того, фМРТп не зависит от степени выполнения заданий.

В то время как изучение функциональных связей применялось на здоровых добровольцах для исследования головного мозга, довольно быстро появилось множество потенциальных клинических применений. Исследования продолжаются и в настоящее время. Этот метод имеет большое клиническое значение и особенно полезен для выявления различий между пациентами и группой контроля, а также для сопоставления изменений в состоянии покоя с клиническими проявлениями. Самые достоверные результаты были показаны для таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз и боковой амиотрофический склероз, в то время как для других болезней, например, шизофрения, результаты оказались более противоречивыми.

Выводы

1. На основе оригинально разработанной методики обработки данных фМРТ в «состоянии покоя» были выделены сенсомоторная и речевая нейрональные сети покоя головного мозга в группе условно здоровых добровольцев.

2. Обработка фМРТ в «состоянии покоя» с применением инклюзивных и эксклюзивных масок позволяет прицельно оценить активации фМРТс и фМРТп вблизи функционально значимых зон. Полученные результаты могут быть применены в нейрохирургической практике. Перекрытия (коэффициент Дайса) моторных и речевых активаций стимул-зависимой фМРТ и фМРТ в «состоянии покоя», полученные без и с применением масок, коррелируют между собой ($p < 0,05$).

3. Исследование показало индивидуальную изменчивость пространственных карт активации, обусловленную большей пространственной разобщенностью речевых функционально значимых зон ($p < 0,05$). Пересечения зон моторных активаций, полученных методами стимул-зависимой фМРТ и фМРТ в «состоянии покоя», выше, чем речевых зон ($p < 0,05$).

4. Проведенное исследование доказало высокую информативность при применении обоих методов фМРТ в предоперационном картировании функционально значимых зон коры головного мозга у пациентов с глиальными опухолями головного мозга.

5. Стимул-зависимая фМРТ позволила выявить у пациентов с глиальными опухолями головного мозга двигательные функционально значимые зоны в 93,5% случаев, а речевые зоны - в 95,3% случаев. По данным фМРТ в «состоянии покоя» сенсомоторную и речевую сети выявили у всех исследуемых пациентов. Для оценки моторной активации фМРТ в «состоянии покоя» может быть применена, как альтернатива, широко используемая стимул-зависимая фМРТ.

6. По результатам интраоперационного картирования, фМРТ в «состоянии покоя» в сравнении со стимул-зависимой фМРТ показывает большую чувствительность (0,79 для фМРТп и 0,62 для фМРТс ($p < 0,05$) в идентификации моторных зон и 0,72 для фМРТп и 0,66 для фМРТс ($p < 0,05$) – речевых зон) и специфичность (0,65 для фМРТп и 0,51 для фМРТс ($p < 0,05$) в идентификации моторных и 0,84 для фМРТп и 0,64 ($p < 0,05$) для фМРТс – речевых зон) в идентификации функционально значимых моторных и речевых зон. Универсальность метода фМРТп позволяет применять его даже у пациентов с гемипарезом и афазией и оценивать локализацию функционально значимых зон всей коры за одно сканирование.

7. Применение обоих методов фМРТ в рамках одного исследования снижает область поиска функционально значимых зон при хирургическом лечении пациентов с глиальными опухолями головного мозга, уменьшает зону доступа и корректирует необходимый объем резекции. При подготовке пациентов с опухолями вблизи моторной коры достаточно использование одного из методов фМРТ.

Практические рекомендации

1. При проведении предоперационного картирования коры головного мозга у пациентов с глиальными опухолями головного мозга вблизи функционально значимых зон рекомендуется:

- при картировании моторной зоны руки и ноги – использовать фМРТс с двигательной парадигмой или фМРТп с оценкой сенсомоторной сети;
- при картировании речевых функционально значимых зон – использовать фМРТс и фМРТп в рамках одного исследования для повышения точности картирования и латерализации зоны Брока;
- для картирования первичной слуховой коры можно ограничиться фМРТс с парадигмой прослушивания текста или оценкой аудиторного компонента по фМРТп;
- для картирования зоны Вернике и определения ее латерализации необходимо использовать оба метода, приоритет среди которых будет иметь фМРТс.

2. При неспособности пациента выполнять условия парадигм фМРТс – проводить оценку функционально значимых зон по фМРТп.

3. К проведенным фМРТ рекомендуется проводить структурную импульсную последовательность, в зависимости от характеристик опухоли: T2 FLAIR CUBE, T1 FSPGR до и после контрастного усиления.

Список сокращений

ИИ – искусственный интеллект

ИКС – интраоперационная кортикальная (электро)стимуляция

НС – нейрональные сети

ICA - анализ независимых компонент

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

фМРТп – функциональная магнитно-резонансная томография в состоянии покоя

фМРТс – стимул-зависимая функциональная магнитно-резонансная томография

DMN – default mode network, сеть «холостого хода»

Список литературы

1. Shulman G.L. et al. Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. // J. Cogn. Neurosci. United States, 1997. Vol. 9, № 5. P. 648–663.
2. Van Dijk K.R.A. et al. Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization. // J. Neurophysiol. 2010. Vol. 103, № 1. P. 297–321.
3. Hampson M. et al. Brain connectivity related to working memory performance. // J. Neurosci. 2006. Vol. 26, № 51. P. 13338–13343.
4. Horowitz S.G. et al. Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep. // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2009. Vol. 106, № 27. P. 11376–11381.
5. Greicius M.D. et al. Persistent default-mode network connectivity during light sedation. // Hum. Brain Mapp. 2008. Vol. 29, № 7. P. 839–847.
6. Vanhaudenhuyse A. et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. // Brain. 2010. Vol. 133, № Pt 1. P. 161–171.
7. Keles G.E. et al. Volumetric extent of resection and residual contrast enhancement on initial surgery as predictors of outcome in adult patients with hemispheric anaplastic astrocytoma. // J. Neurosurg. United States, 2006. Vol. 105, № 1. P. 34–40.
8. Keles G.E., Lamborn K.R., Berger M.S. Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. // J. Neurosurg. United States, 2001. Vol. 95, № 5. P. 735–745.
9. Lacroix M. et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. // J. Neurosurg. United States, 2001. Vol. 95, № 2. P. 190–198.
10. McGirt M.J. et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. // J. Neurosurg. United States, 2009.

Vol. 110, № 1. P. 156–162.

11. Sanai N., Mirzadeh Z., Berger M.S. Functional outcome after language mapping for glioma resection. // *N. Engl. J. Med. United States*, 2008. Vol. 358, № 1. P. 18–27.
12. Matthews P.M., Honey G.D., Bullmore E.T. Applications of fMRI in translational medicine and clinical practice. // *Nat. Rev. Neurosci. England*, 2006. Vol. 7, № 9. P. 732–744.
13. Vlieger E.-J. et al. Functional magnetic resonance imaging for neurosurgical planning in neurooncology. // *Eur. Radiol. Germany*, 2004. Vol. 14, № 7. P. 1143–1153.
14. Adcock J.E. et al. Quantitative fMRI assessment of the differences in lateralization of language-related brain activation in patients with temporal lobe epilepsy. // *Neuroimage. United States*, 2003. Vol. 18, № 2. P. 423–438.
15. Håberg A. et al. Preoperative blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging in patients with primary brain tumors: clinical application and outcome. // *Neurosurgery. United States*, 2004. Vol. 54, № 4. P. 902–905.
16. Pujol J. et al. Clinical application of functional magnetic resonance imaging in presurgical identification of the central sulcus. // *J. Neurosurg. United States*, 1998. Vol. 88, № 5. P. 863–869.
17. Seeley W.W. et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. // *J. Neurosci.* 2007. Vol. 27, № 9. P. 2349–2356.
18. French C.C., Beaumont J.G. A critical review of EEG coherence studies of hemisphere function. // *Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol. Netherlands*, 1984. Vol. 1, № 3. P. 241–254.
19. Locatelli T. et al. EEG coherence in Alzheimer's disease. // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Ireland*, 1998. Vol. 106, № 3. P. 229–237.
20. Kiviniemi V. et al. Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources. // *Neuroimage. United States*, 2003. Vol. 19, № 2 Pt 1. P. 253–260.
21. Fox M.D., Raichle M.E. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with

- functional magnetic resonance imaging. // *Nat. Rev. Neurosci.* England, 2007. Vol. 8, № 9. P. 700–711.
22. Smith S.M. et al. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2009. Vol. 106, № 31. P. 13040–13045.
 23. Larson-Prior L.J. et al. Cortical network functional connectivity in the descent to sleep. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2009. Vol. 106, № 11. P. 4489–4494.
 24. Sämann P.G. et al. Increased sleep pressure reduces resting state functional connectivity // *MAGMA*. 2010. Vol. 23, № 5–6. P. 375—389.
 25. Mhuirheartaigh R.N. et al. Cortical and subcortical connectivity changes during decreasing levels of consciousness in humans: a functional magnetic resonance imaging study using propofol. // *J. Neurosci.* 2010. Vol. 30, № 27. P. 9095–9102.
 26. Pizoli C.E. et al. Resting-state activity in development and maintenance of normal brain function. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2011. Vol. 108, № 28. P. 11638–11643.
 27. Hutchison R.M. et al. Functional connectivity of the frontal eye fields in humans and macaque monkeys investigated with resting-state fMRI. // *J. Neurophysiol.* United States, 2012. Vol. 107, № 9. P. 2463–2474.
 28. Nasrallah F.A., Tay H.-C., Chuang K.-H. Detection of functional connectivity in the resting mouse brain. // *Neuroimage.* United States, 2014. Vol. 86. P. 417–424.
 29. Schwarz A.J. et al. Anti-correlated cortical networks of intrinsic connectivity in the rat brain. // *Brain Connect.* 2013. Vol. 3, № 5. P. 503–511.
 30. Gusnard D.A., Raichle M.E., Raichle M.E. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. // *Nat. Rev. Neurosci.* England, 2001. Vol. 2, № 10. P. 685–694.
 31. Greicius M.D. et al. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003. Vol. 100, № 1. P. 253–258.
 32. Beckmann C.F. et al. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. // *Philos. Trans. R. Soc. London. Ser. B, Biol.*

- Sci. 2005. Vol. 360, № 1457. P. 1001–1013.
33. Damoiseaux J.S. et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects // Proc. Natl. Acad. Sci. National Academy of Sciences, 2006. Vol. 103, № 37. P. 13848–13853.
 34. De Luca M. et al. fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. // Neuroimage. United States, 2006. Vol. 29, № 4. P. 1359–1367.
 35. Lee M.H. et al. Clustering of resting state networks. // PLoS One. 2012. Vol. 7, № 7. P. e40370.
 36. van den Heuvel M., Mandl R., Hulshoff Pol H. Normalized cut group clustering of resting-state FMRI data. // PLoS One. 2008. Vol. 3, № 4. P. e2001.
 37. Yeo B.T.T. et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. // J. Neurophysiol. 2011. Vol. 106, № 3. P. 1125–1165.
 38. Fox M.D. et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks // Proc. Natl. Acad. Sci. National Academy of Sciences, 2005. Vol. 102, № 27. P. 9673–9678.
 39. Golland Y. et al. Data-driven clustering reveals a fundamental subdivision of the human cortex into two global systems. // Neuropsychologia. 2008. Vol. 46, № 2. P. 540–553.
 40. Chai X.J. et al. Anticorrelations in resting state networks without global signal regression. // Neuroimage. 2012. Vol. 59, № 2. P. 1420–1428.
 41. Power J.D. et al. Functional network organization of the human brain. // Neuron. 2011. Vol. 72, № 4. P. 665–678.
 42. Zhang Z. et al. Resting-state brain organization revealed by functional covariance networks. // PLoS One. 2011. Vol. 6, № 12. P. e28817.
 43. Doucet G. et al. Brain activity at rest: a multiscale hierarchical functional organization. // J. Neurophysiol. United States, 2011. Vol. 105, № 6. P. 2753–2763.
 44. Jack A.I. et al. fMRI reveals reciprocal inhibition between social and physical

- cognitive domains. // *Neuroimage*. 2013. Vol. 66. P. 385–401.
45. Spreng R.N. The fallacy of a ‘task-negative’ network. // *Front. Psychol.* 2012. Vol. 3. P. 145.
 46. Biswal B. et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. // *Magn. Reson. Med. United States*, 1995. Vol. 34, № 4. P. 537–541.
 47. Hacker C.D. et al. Resting state network estimation in individual subjects. // *Neuroimage*. 2013. Vol. 82. P. 616–633.
 48. Lee M.H., Smyser C.D., Shimony J.S. Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications. // *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 2013. Vol. 34, № 10. P. 1866–1872.
 49. Tomasi D., Volkow N.D. Resting functional connectivity of language networks: characterization and reproducibility. // *Mol. Psychiatry*. 2012. Vol. 17, № 8. P. 841–854.
 50. Corbetta M., Shulman G.L. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. // *Nat. Rev. Neurosci. England*, 2002. Vol. 3, № 3. P. 201–215.
 51. Fox M.D. et al. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006. Vol. 103, № 26. P. 10046–10051.
 52. Astafiev S. V, Shulman G.L., Corbetta M. Visuospatial reorienting signals in the human temporo-parietal junction are independent of response selection. // *Eur. J. Neurosci. France*, 2006. Vol. 23, № 2. P. 591–596.
 53. Power J.D., Petersen S.E. Control-related systems in the human brain. // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2013. Vol. 23, № 2. P. 223–228.
 54. Vincent J.L. et al. Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. // *J. Neurophysiol.* 2008. Vol. 100, № 6. P. 3328–3342.
 55. Dosenbach N.U.F. et al. A core system for the implementation of task sets. // *Neuron*. 2006. Vol. 50, № 5. P. 799–812.
 56. Cordes D. et al. Mapping functionally related regions of brain with functional

- connectivity MR imaging. // *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* United States, 2000. Vol. 21, № 9. P. 1636–1644.
57. Lowe M.J., Mock B.J., Sorenson J.A. Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations. // *Neuroimage.* United States, 1998. Vol. 7, № 2. P. 119–132.
 58. Xiong J. et al. Interregional connectivity to primary motor cortex revealed using MRI resting state images. // *Hum. Brain Mapp.* 1999. Vol. 8, № 2–3. P. 151–156.
 59. Beckmann C.F., Smith S.M. Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging. // *IEEE Trans. Med. Imaging.* United States, 2004. Vol. 23, № 2. P. 137–152.
 60. Greicius M.D. et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004. Vol. 101, № 13. P. 4637–4642.
 61. Rosazza C. et al. Functional connectivity during resting-state functional MR imaging: study of the correspondence between independent component analysis and region-of-interest-based methods. // *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 2012. Vol. 33, № 1. P. 180–187.
 62. Starck T. et al. Correction of low-frequency physiological noise from the resting state BOLD fMRI--Effect on ICA default mode analysis at 1.5 T. // *J. Neurosci. Methods.* Netherlands, 2010. Vol. 186, № 2. P. 179–185.
 63. Thomas C.G., Harshman R.A., Menon R.S. Noise reduction in BOLD-based fMRI using component analysis. // *Neuroimage.* United States, 2002. Vol. 17, № 3. P. 1521–1537.
 64. Tohka J. et al. Automatic independent component labeling for artifact removal in fMRI. // *Neuroimage.* 2008. Vol. 39, № 3. P. 1227–1245.
 65. Cordes D. et al. Hierarchical clustering to measure connectivity in fMRI resting-state data. // *Magn. Reson. Imaging.* Netherlands, 2002. Vol. 20, № 4. P. 305–317.
 66. Salvador R. et al. Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. // *Cereb. Cortex.* United States, 2005. Vol. 15, № 9. P. 1332–1342.

67. Bellec P. et al. Multi-level bootstrap analysis of stable clusters in resting-state fMRI. // *Neuroimage*. United States, 2010. Vol. 51, № 3. P. 1126–1139.
68. Senders J.T. et al. Natural and Artificial Intelligence in Neurosurgery: A Systematic Review. // *Neurosurgery*. United States, 2018. Vol. 83, № 2. P. 181–192.
69. Liu H. et al. Task-free presurgical mapping using functional magnetic resonance imaging intrinsic activity. // *J. Neurosurg. NIH Public Access*, 2009. Vol. 111, № 4. P. 746–754.
70. Zhang D. et al. Preoperative sensorimotor mapping in brain tumor patients using spontaneous fluctuations in neuronal activity imaged with functional magnetic resonance imaging: initial experience. // *Neurosurgery*. 2009. Vol. 65, № 6 Suppl. P. 226–236.
71. Zhang D. et al. Intrinsic functional relations between human cerebral cortex and thalamus. // *J. Neurophysiol.* 2008. Vol. 100, № 4. P. 1740–1748.
72. Quigley M. et al. Effect of focal and nonfocal cerebral lesions on functional connectivity studied with MR imaging. // *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* United States, 2001. Vol. 22, № 2. P. 294–300.
73. Otten M.L. et al. Motor deficits correlate with resting state motor network connectivity in patients with brain tumours. // *Brain*. 2012. Vol. 135, № Pt 4. P. 1017–1026.
74. Mitchell T.J. et al. A novel data-driven approach to preoperative mapping of functional cortex using resting-state functional magnetic resonance imaging. // *Neurosurgery*. 2013. Vol. 73, № 6. P. 963–969.
75. Dosenbach N.U.F. et al. Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2007. Vol. 104, № 26. P. 11073–11078.
76. Raichle M.E., Snyder A.Z. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. // *Neuroimage*. United States, 2007. Vol. 37, № 4. P. 1083–1089.
77. Slavin K. V. Neuronavigation in neurosurgery: current state of affairs. // *Expert review of medical devices*. England, 2008. Vol. 5, № 1. P. 1–3.

78. McGirt M.J. et al. Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme. // *Neurosurgery*. United States, 2009. Vol. 65, № 3. P. 463–470.
79. Rosazza C., Minati L. Resting-state brain networks: literature review and clinical applications // *Neurol. Sci.* 2011. Vol. 32, № 5. P. 773–785.
80. Buckner R.L., Andrews-Hanna J.R., Schacter D.L. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* United States, 2008. Vol. 1124. P. 1–38.
81. Raichle M.E. et al. A default mode of brain function. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2001. Vol. 98, № 2. P. 676–682.
82. Fransson P., Marrelec G. The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. // *Neuroimage*. United States, 2008. Vol. 42, № 3. P. 1178–1184.
83. Cavanna A.E., Trimble M.R. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. // *Brain*. England, 2006. Vol. 129, № Pt 3. P. 564–583.
84. Hagmann P. et al. Mapping the structural core of human cerebral cortex. // *PLoS Biol.* 2008. Vol. 6, № 7. P. e159.
85. Li C.-S.R. et al. Greater activation of the 'default' brain regions predicts stop signal errors. // *Neuroimage*. 2007. Vol. 38, № 3. P. 640–648.
86. Weissman D.H. et al. The neural bases of momentary lapses in attention. // *Nat. Neurosci.* United States, 2006. Vol. 9, № 7. P. 971–978.
87. Esposito F. et al. Independent component model of the default-mode brain function: Assessing the impact of active thinking. // *Brain Res. Bull.* United States, 2006. Vol. 70, № 4–6. P. 263–269.
88. Esposito F. et al. Does the default-mode functional connectivity of the brain correlate with working-memory performances? // *Arch. Ital. Biol.* Italy, 2009. Vol. 147, № 1–2. P. 11–20.
89. Sorg C. et al. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2007. Vol. 104, № 47. P. 18760–18765.

90. Hasson U., Nusbaum H.C., Small S.L. Task-dependent organization of brain regions active during rest. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2009. Vol. 106, № 26. P. 10841–10846.
91. Horovitz S.G. et al. Low frequency BOLD fluctuations during resting wakefulness and light sleep: a simultaneous EEG-fMRI study. // *Hum. Brain Mapp.* 2008. Vol. 29, № 6. P. 671–682.
92. Boveroux P. et al. Breakdown of within- and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during propofol-induced loss of consciousness. // *Anesthesiology. United States*, 2010. Vol. 113, № 5. P. 1038–1053.
93. De Luca M. et al. Blood oxygenation level dependent contrast resting state networks are relevant to functional activity in the neocortical sensorimotor system. // *Exp. brain Res. Germany*, 2005. Vol. 167, № 4. P. 587–594.
94. Abou-Elseoud A. et al. The effect of model order selection in group PICA. // *Hum. Brain Mapp.* 2010. Vol. 31, № 8. P. 1207–1216.
95. Stevens W.D., Buckner R.L., Schacter D.L. Correlated low-frequency BOLD fluctuations in the resting human brain are modulated by recent experience in category-preferential visual regions. // *Cereb. Cortex.* 2010. Vol. 20, № 8. P. 1997–2006.
96. Hampson M. et al. Connectivity-behavior analysis reveals that functional connectivity between left BA39 and Broca's area varies with reading ability. // *Neuroimage. United States*, 2006. Vol. 31, № 2. P. 513–519.
97. Albert N.B., Robertson E.M., Miall R.C. The resting human brain and motor learning. // *Curr. Biol.* 2009. Vol. 19, № 12. P. 1023–1027.
98. Turken A.U., Dronkers N.F. The neural architecture of the language comprehension network: converging evidence from lesion and connectivity analyses. // *Front. Syst. Neurosci.* 2011. Vol. 5. P. 1.
99. Koyama M.S. et al. Reading networks at rest. // *Cereb. Cortex.* 2010. Vol. 20, № 11. P. 2549–2559.
100. Dronkers N.F. et al. Lesion analysis of the brain areas involved in language

- comprehension. // *Cognition*. Netherlands, 2004. Vol. 92, № 1–2. P. 145–177.
101. Binder J.R. et al. Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. // *Cereb. Cortex*. 2009. Vol. 19, № 12. P. 2767–2796.
 102. Seghier M.L., Price C.J. Functional Heterogeneity within the Default Network during Semantic Processing and Speech Production. // *Front. Psychol.* 2012. Vol. 3. P. 281.
 103. Fedorenko E., Duncan J., Kanwisher N. Broad domain generality in focal regions of frontal and parietal cortex. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2013. Vol. 110, № 41. P. 16616–16621.
 104. Geranmayeh F. et al. Domain-general subregions of the medial prefrontal cortex contribute to recovery of language after stroke. // *Brain*. 2017. Vol. 140, № 7. P. 1947–1958.
 105. Binder J.R. et al. Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. // *J. Neurosci.* 1997. Vol. 17, № 1. P. 353–362.
 106. Bookheimer S. Pre-surgical language mapping with functional magnetic resonance imaging. // *Neuropsychol. Rev. United States*, 2007. Vol. 17, № 2. P. 145–155.
 107. Stippich C. et al. Localizing and lateralizing language in patients with brain tumors: feasibility of routine preoperative functional MR imaging in 81 consecutive patients. // *Radiology*. United States, 2007. Vol. 243, № 3. P. 828–836.
 108. Sunaert S. Presurgical planning for tumor resectioning. // *J. Magn. Reson. Imaging*. United States, 2006. Vol. 23, № 6. P. 887–905.
 109. Price C.J., Crinion J., Friston K.J. Design and analysis of fMRI studies with neurologically impaired patients. // *J. Magn. Reson. Imaging*. United States, 2006. Vol. 23, № 6. P. 816–826.
 110. Binder J.R. et al. A comparison of five fMRI protocols for mapping speech comprehension systems. // *Epilepsia*. 2008. Vol. 49, № 12. P. 1980–1997.
 111. Pillai J.J., Zaca D. Relative utility for hemispheric lateralization of different

- clinical fMRI activation tasks within a comprehensive language paradigm battery in brain tumor patients as assessed by both threshold-dependent and threshold-independent analysis methods. // *Neuroimage*. United States, 2011. Vol. 54 Suppl 1. P. S136-45.
112. Wilson S.M. et al. Validity and reliability of four language mapping paradigms. // *NeuroImage. Clin.* 2017. Vol. 16. P. 399–408.
113. Hickok G., Poeppel D. The cortical organization of speech processing. // *Nat. Rev. Neurosci.* England, 2007. Vol. 8, № 5. P. 393–402.
114. Saur D. et al. Ventral and dorsal pathways for language. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008. Vol. 105, № 46. P. 18035–18040.
115. Hagoort P. Nodes and networks in the neural architecture for language: Broca's region and beyond. // *Curr. Opin. Neurobiol.* England, 2014. Vol. 28. P. 136–141.
116. Tremblay P., Dick A.S. Broca and Wernicke are dead, or moving past the classic model of language neurobiology. // *Brain Lang.* Netherlands, 2016. Vol. 162. P. 60–71.
117. Hertrich I., Dietrich S., Ackermann H. The role of the supplementary motor area for speech and language processing. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* United States, 2016. Vol. 68. P. 602–610.
118. Lima C.F., Krishnan S., Scott S.K. Roles of Supplementary Motor Areas in Auditory Processing and Auditory Imagery. // *Trends Neurosci.* 2016. Vol. 39, № 8. P. 527–542.
119. Jackson R.L., Cloutman L.L., Lambon Ralph M.A. Exploring distinct default mode and semantic networks using a systematic ICA approach. // *Cortex.* 2019. Vol. 113. P. 279–297.
120. Ralph M.A.L. et al. The neural and computational bases of semantic cognition. // *Nat. Rev. Neurosci.* England, 2017. Vol. 18, № 1. P. 42–55.
121. Price C.J. A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. // *Neuroimage.* 2012. Vol. 62, № 2. P. 816–847.
122. Fedorenko E., Thompson-Schill S.L. Reworking the language network. // *Trends*

- Cogn. Sci. 2014. Vol. 18, № 3. P. 120–126.
123. Branco P. et al. Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging for Language Preoperative Planning // *Front. Hum. Neurosci.* 2016. Vol. 10.
 124. Sair H.I. et al. Presurgical brain mapping of the language network in patients with brain tumors using resting-state fMRI: Comparison with task fMRI. // *Hum. Brain Mapp.* 2016. Vol. 37, № 3. P. 913–923.
 125. Tie Y. et al. Defining language networks from resting-state fMRI for surgical planning--a feasibility study. // *Hum. Brain Mapp.* 2014. Vol. 35, № 3. P. 1018–1030.
 126. Pruim R.H.R. et al. Evaluation of ICA-AROMA and alternative strategies for motion artifact removal in resting state fMRI. // *Neuroimage.* United States, 2015. Vol. 112. P. 278–287.
 127. Dragoy O. et al. Russian Intraoperative Naming Test: a Standardized Tool to Map Noun and Verb Production during Awake Neurosurgeries // *Russ. J. Cogn. Sci.* 2016. Vol. 3. P. 4–26.
 128. РЕБРОВА О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / ed. Реброва О.Ю. Москва: МедиаСфера, 2002. С. 1–312.
 129. Bates E. et al. Voxel-based lesion-symptom mapping. // *Nat. Neurosci.* United States, 2003. Vol. 6, № 5. P. 448–450.
 130. Duffau H. Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity. // *Lancet. Neurol.* England, 2005. Vol. 4, № 8. P. 476–486.
 131. Dierker D. et al. Resting-state Functional Magnetic Resonance Imaging in Presurgical Functional Mapping: Sensorimotor Localization. // *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2017. Vol. 27, № 4. P. 621–633.
 132. Yahyavi-Firouz-Abadi N. et al. Presurgical Brain Mapping of the Ventral Somatomotor Network in Patients with Brain Tumors Using Resting-State fMRI. // *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 2017. Vol. 38, № 5. P. 1006–1012.
 133. Vassal M. et al. Recovery of functional connectivity of the sensorimotor network

- after surgery for diffuse low-grade gliomas involving the supplementary motor area. // *J. Neurosurg. United States, United States*, 2017. Vol. 126, № 4. P. 1181–1190.
134. Roland J.L. et al. A comparison of resting state functional magnetic resonance imaging to invasive electrocortical stimulation for sensorimotor mapping in pediatric patients. // *NeuroImage. Clin.* 2019. Vol. 23. P. 101850.
135. Qiu T. ming et al. Localizing hand motor area using resting-state fMRI: validated with direct cortical stimulation // *Acta Neurochir. (Wien)*. Springer-Verlag Wien, 2014. Vol. 156, № 12. P. 2295–2302.
136. Roder C. et al. Resting-state functional MRI in an intraoperative MRI setting: proof of feasibility and correlation to clinical outcome of patients. // *J. Neurosurg. United States*, 2016. Vol. 125, № 2. P. 401–409.
137. Schneider E.J. et al. Increasing the amount of usual rehabilitation improves activity after stroke: a systematic review. // *J. Physiother. Netherlands*, 2016. Vol. 62, № 4. P. 182–187.
138. Rosazza C. et al. Preoperative mapping of the sensorimotor cortex: comparative assessment of task-based and resting-state FMRI. // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, № 6. P. e98860.
139. Cochereau J. et al. Comparison between resting state fMRI networks and responsive cortical stimulations in glioma patients. // *Hum. Brain Mapp.* 2016. Vol. 37, № 11. P. 3721–3732.
140. Forster M.-T. et al. Navigated Transcranial Magnetic Stimulation and Functional Magnetic Resonance Imaging: Advanced Adjuncts in Preoperative Planning for Central Region Tumors // *Neurosurgery*. 2011. Vol. 68, № 5. P. 1317–1325.
141. de Benedictis A., Moritz-Gasser S., Duffau H. Awake Mapping Optimizes the Extent of Resection for Low-Grade Gliomas in Eloquent Areas // *Neurosurgery*. 2010. Vol. 66, № 6. P. 1074–1084.
142. Lubrano V., Draper L., Roux F.-E. What Makes Surgical Tumor Resection Feasible in Broca's Area? Insights Into Intraoperative Brain Mapping // *Neurosurgery*. 2010. Vol. 66, № 5. P. 868–875.

143. Gil-Robles S., Duffau H. Surgical management of World Health Organization Grade II gliomas in eloquent areas: the necessity of preserving a margin around functional structures. // *Neurosurg. Focus*. United States, 2010. Vol. 28, № 2. P. E8.
144. Vigneau M. et al. Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing. // *Neuroimage*. United States, 2006. Vol. 30, № 4. P. 1414–1432.
145. Duffau H. Stimulation mapping of white matter tracts to study brain functional connectivity. // *Nat. Rev. Neurol.* England, 2015. Vol. 11, № 5. P. 255–265.
146. Lemée J.-M.M. et al. Resting-state functional magnetic resonance imaging versus task-based activity for language mapping and correlation with perioperative cortical mapping. // *Brain Behav.* John Wiley and Sons Ltd, 2019. Vol. 9, № 10. P. e01362.

Приложения А Клинические данные пациентов

ID	Пол	Возраст	Локализация	Латерализация	Гистология	WHO	Объемы опухолей (ml)
1.	м	35	островковая область	Л	олигодендроглиома	Gr - II	39,4
2.	ж	24	лобная доля	Л	олигодендроглиома	Gr - II	54,1
3.	м	47	лобно-височно-островковая область	Л	анапластическая астроцитомы	Gr - III	217,8
4.	ж	56	теменная доля	Л	диффузная астроцитомы	Gr - II	16
5.	ж	43	височной доля	Л	олигодендроглиома	Gr - II	12,1
6.	м	26	лобная доля	Л	диффузная астроцитомы	Gr - II	33,1
7.	м	34	островковая область	Л	диффузная астроцитомы	Gr - II	68,9
8.	ж	57	лобно-височно-островковая область	Л	глиобластома	Gr - IV	117,2
9.	ж	26	височно-островковая область	Л	анапластическая олигодендроглиома	Gr - III	145,6
10.	ж	57	лобная доля	Л	анапластическая астроцитомы	Gr - III	144,1
11.	ж	52	теменная доля	П	глиобластома	Gr - IV	50,4
12.	ж	41	лобная доля	П	анапластическая олигодендроглиома	Gr - III	39,8
13.	ж	35	теменная доля	Л	диффузная астроцитомы	Gr - II	51,6
14.	м	46	лобная доля	П	глиобластома	Gr - IV	66,5
15.	ж	31	височной доля	Л	глиобластома	Gr - IV	171,5
16.	м	27	лобно-теменная область	Л	диффузная астроцитомы	Gr - II	58,7
17.	ж	34	лобно-теменная область	П	диффузная астроцитомы	Gr - II	83,9
18.	м	39	теменно-височная область	Л	диффузная астроцитомы	Gr - II	15,3
19.	ж	19	лобно-теменная область	Л	диффузная астроцитомы	Gr - II	134,9
20.	ж	31	лобно-теменная область	Л	глиобластома	Gr - IV	12,5
21.	ж	45	лобная доля	Л	глиобластома	Gr - IV	194,5
22.	ж	37	лобная доля	Л	диффузная астроцитомы	Gr - II	42,6
23.	ж	35	лобно-височно-островковая область	Л	анапластическая олигодендроглиома	Gr - III	166
24.	ж	46	височной доля	Л	олигодендроглиома	Gr - II	44,3
25.	м	74	теменная доля	Л	глиобластома	Gr - IV	13,6
26.	м	50	лобная доля	Л	глиобластома	Gr - IV	27,5
27.	ж	38	лобная доля	Л	диффузная астроцитомы	Gr - II	61,3
28.	ж	48	височно-островковая область	Л	анапластическая олигодендроглиома	Gr - III	70,3

29.	ж	46	лобная доля	Л	глиобластома	Gr - IV	17,8
30.	м	35	лобно-височная область	Л	гемистоцитарная астроцитома	Gr - II	125,5
31.	ж	67	височной доля	Л	глиобластома	Gr - IV	16,3
32.	м	27	височной доля	Л	ганглиоглиома	Gr - I	70,7
33.	м	46	лобная доля	Л	анапластическая астроцитома	Gr - III	21,9
34.	ж	47	лобная доля	Л	анапластическая олигодендроглиома	Gr - III	75,1
35.	м	45	теменно-затылочная область	П	диффузная астроцитома	Gr - II	96,6
36.	м	39	лобная доля	П	анапластическая астроцитома	Gr - III	65,6
37.	ж	38	лобная доля	Л	олигодендроглиома	Gr - II	36,9
38.	м	31	лобная доля	П	диффузная астроцитома	Gr - II	17,4
39.	ж	49	лобная доля	Л	глиобластома	Gr - IV	39,7
40.	м	49	лобно-височно-островковая область	Л	диффузная астроцитома	Gr - II	49,8
41.	м	41	лобно-островковая область	Л	диффузная астроцитома	Gr - II	90,9
42.	м	34	височной доля	Л	глиобластома	Gr - IV	120,7
43.	ж	32	височной доля	Л	анапластическая олигодендроглиома	Gr - III	28,8
44.	ж	44	лобная доля	Л	олигодендроглиома	Gr - II	24,5
45.	ж	37	лобная доля	Л	анапластическая олигодендроглиома	Gr - III	60,5
46.	м	39	теменно-височная область	П	олигодендроглиома	Gr - II	83,6
47.	м	54	теменная доля	Л	диффузная астроцитома	Gr - II	19,8
48.	ж	31	лобно-островковая область	Л	диффузная астроцитома	Gr - II	55,9
49.	м	51	лобная доля	П	глиобластома	Gr - IV	229,7
50.	м	38	лобная доля	Л	анапластическая олигодендроглиома	Gr - III	139,5
51.	м	25	лобно-теменная область	Л	анапластическая олигодендроглиома	Gr - III	93,1
52.	ж	60	височной доля	Л	анапластическая астроцитома	Gr-III	50,7
53.	м	28	лобная доля	П	анапластическая астроцитома	Gr-III	16,1
54.	ж	37	лобная доля	Л	олигодендроглиома	Gr- II	71,7
55.	ж	63	теменная доля	Л	глиобластома	Gr - IV	107,5