

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL RESEARCH

УДК 616-073.8:616.006.484

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-3-25-37>

© Баталов А.И., Захарова Н.Е., Пронин И.Н., Погосбекян Э.Л., Фадеева Л.М., Горяйнов С.А., Косырькова А.В., Потанов А.А., 2020 г.

BOLD фМРТ КАРТИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗОН КОРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ПРИМЕНЕНИЕМ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ

А. И. Баталов*, Н. Е. Захарова, И. Н. Пронин, Э. Л. Погосбекян, Л. М. Фадеева, С. А. Горяйнов,
А. В. Косырькова, А. А. Потанов

Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко, Москва, Россия

Введение. Предоперационные BOLD фМРТ часто показывают понижение BOLD-ответа, вызванное патологической вазореактивностью вследствие нейроваскулярного разобщения в перифокальных опухолях зонах головного мозга.

Цель исследования: разработать алгоритм получения карт BOLD-активации, учитывающий измененную гемодинамику у пациентов с внутримозговыми и внемозговыми опухолями, при сопоставлении карт BOLD-ответа на моторные и речевые задания с/без включения задачи задержки дыхания.

Материалы и методы. В исследование включено 23 пациента с опухолями головного мозга, расположенными вблизи функционально значимых зон коры. Всем пациентам осуществлялось фМРТ-картирование речевых и/или двигательных зон коры головного мозга в зависимости от локализации опухоли, а также проводился тест с задержкой дыхания, дизайн которого совпадал с моторными и речевыми блоковыми парадигмами.

Результаты. Полученная зависимость между моторными или речевыми заданиями и ответом на задержку дыхания была включена в постобработку данных фМРТ с использованием когерентного анализа. Карты, построенные этим методом, показали клинически значимые области активации, прилегающие к опухолям головного мозга, не выявлявшиеся с помощью стандартного метода анализа.

Заключение. Результаты фМРТ-картирования можно частично улучшить включением данных измерения вазореактивности в стандартный анализ.

Ключевые слова: BOLD фМРТ, опухоли мозга, сосудистая реактивность, задержка дыхания, нейрохирургия

Контакт: Баталов Артем Игоревич, abatalov@nsi.ru

© Batalov A.I., Zakharova N.E., Pronin I.N., Pogosbekyan E.L., Fadeeva L.M., Goryaynov S.A., Kosyrkova A.V., Potapov A.A., 2020

BOLD fMRI MAPPING OF ELOQUENT CORTICAL AREAS IN PATIENTS WITH BRAIN TUMOR USING INDEPENDENT PHYSIOLOGICAL PARAMETERS

Artyom I. Batalov*, Natalia E. Zakharova, Igor N. Pronin, Eduard L. Pogosbekyan, Liudmila M. Fadeeva,
Sergey A. Goryaynov, Alexandra V. Kosyrkova, Alexander A. Potapov
Burdenko Neurosurgery Center, Moscow, Russia

Introduction. Preoperative fMRI often shows a reduced BOLD response in the areas located perifocal to brain tumors caused by pathological vasoreactivity as a result of neurovascular uncoupling.

The aim of this study was an accurate identification of the eloquent cortical areas near brain tumors by measuring vasoreactivity using the breath holding test.

Material and methods. 23 patients with brain tumors located near eloquent cortical areas underwent fMRI mapping of the language and / or motor cortical areas depending on the location of the tumor. Breath hold test was also included, the design of which coincided with motor and language block paradigms.

Results. A statistical dependency between motor, speech tasks and breath-hold BOLD-response was included into the BOLD analysis using coherence. fMRI activation maps generated by this method showed activation in the eloquent areas adjacent to brain tumors which were not detected by the standard analysis. This study shows that neurovascular uncoupling affects the accuracy of BOLD fMRI in brain tumors.

Conclusion. The results of fMRI mapping can be partially improved by the incorporating vasoreactivity measurements into a standard analysis.

Key words: fMRI, brain tumors, vascular reactivity, breath holding, neurosurgery

Contact: Batalov Artem Igorevich, abatalov@nsi.ru

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Баталов А.И., Захарова Н.Е., Пронин И.Н., Погосбекян Э.Л., Фадеева Л.М., Горайнов С.А., Косырькова А.В., Потопов А.А. BOLD фМРТ картирование функционально значимых зон коры у пациентов с опухолями головного мозга с применением дополнительных физиологических параметров // *Лучевая диагностика и терапия*. 2020. Т. 11, № 3. С. 25–37, <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-3-25-37>.

Conflict of interests: the author stated that there is no potential conflict of interests.

For citation: Batalov A.I., Zakharova N.E., Pronin I.N., Pogosbekyan E.L., Fadeeva L.M., Goryaynov S.A., Kosyrkova A.V., Potapov A.A. BOLD fMRI mapping of eloquent cortical areas in patients with brain tumor using independent physiological parameters // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2020. Vol. 11, No. 3. P. 25–37, <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-3-25-37>.

Введение. Предоперационное исследование индивидуальной функциональной анатомии головного мозга имеет решающее значение для безопасного и эффективного нейрохирургического вмешательства у пациентов с опухолями головного мозга, локализованными в области функционально значимых зон (ФЗЗ) коры [1–6].

Функциональная анатомия мозга каждого человека уникальна и может значимо меняться при патологических процессах различного генеза, поэтому картирование коры должно быть обязательным на до- и интраоперационном этапах [7–10]. В настоящее время интраоперационная кортикальная стимуляция (ИКС) является «золотым стандартом» определения локализации корковых функций. В последнее время были разработаны различные неинвазивные методы предоперационного функционального картирования мозга. Это функциональная МРТ, позитронно-эмиссионная томография, магнитоэнцефалография и транскраниальная магнитная стимуляция. Каждый из этих методов имеет преимущества и недостатки [10, 11].

В настоящее время фМРТ является наиболее часто используемым методом картирования ФЗЗ при планировании нейрохирургических операций [10, 12–19]. При фМРТ исследуются изменения BOLD-сигнала (blood oxygen level dependent) во время выполнения задач для картирования моторной или речевой функции, эти изменения сравниваются с базовым сигналом во время периода отдыха. Нейроваскулярная связь является основой BOLD-эффекта — изменение содержания кислорода в крови является ответом микрососудистого русла (локальное повышение кровотока) на активацию нейронов при выполнении тестов. Снижение концентрации дезоксигемоглобина в результате большего поступления кислорода в микрососудистое русло приводит к повышению T2* МР-сигнала [20].

У пациентов с опухолями, инфарктами головного мозга и другими заболеваниями нейроваскулярные связи могут нарушиться на любом уровне от проксимального конца — нейрона, до дистального — уровня микрососудистого ответа. Это явление называется нейроваскулярным разобщением (НВР) [20]. При этом нарушается и фундаментальная основа BOLD фМРТ — способность метода выявлять зону активации нейронов посредством определения участков повышенного объемного кровотока [10, 21–23].

У пациентов с опухолями головного мозга перифокальная зона паренхимы головного мозга может быть анатомически изменена, инфильтрирована опухолью, деформирована перитуморальным отеком. В таких случаях предоперационная фМРТ из-за изменения BOLD-сигнала может давать ложноотрицательные результаты [10]. Цереброваскулярная реактивность (ЦВР) сосудов головного мозга является мерой реакции кровеносных сосудов на вазоактивный стимул, например, на изменение рСО₂ или рО₂ в артериальной крови. В ряде исследований была показана эффективность применения фМРТ для измерения ЦВР и ее ответа на сосудорасширяющие раздражители [24–30].

Измерение ЦВР является методом оценки нейроваскулярного разобщения (НВР). НВР проявляется в виде ложноотрицательной или ложноположительной активации на задачи при BOLD фМРТ, что может привести к ошибочной интерпретации и резекции ФЗЗ коры во время операции [20].

Известно, что при глиомах высокой степени злокачественности опухолевый неангиогенез сочетается с патологической вазореактивностью, повышенной проницаемостью новообразованных опухолевых сосудов [20, 23], пониженной их реакцией на изменение рСО₂ и рО₂ в артериальной крови [31, 32], а также снижением амплитуды BOLD-ответа [6, 33]. Следовательно, для обнаружения активации ФЗЗ коры, измененной опухолью, функции идеального гемодинамического ответа для получения фМРТ данных может быть недостаточно.

Возможный способ преодоления ложноотрицательных результатов, вызванных наличием новой патологической сосудистой сети опухоли и нейроваскулярным разобщением, — измерение вазореактивности и включение этих данных в анализ BOLD фМРТ.

Для того, чтобы выявить ЦВР и картировать нейроваскулярный ответ нужно использовать дополнительные методы, например, управляемую ингаляцию СО₂, что приводит к изменениям содержания этого сильного вазодилататора в артериальной крови [32, 34–36]. Однако этот метод требует дополнительного оборудования, которое в клинических условиях может быть недоступно. Кроме того, у пациентов с опухолями и наличием внутричерепной гипертензии, ингаляция СО₂ может привести к резкому повышению объемного мозгового кровотока, внутричерепного объема крови и внутричереп-

ного давления с развитием судорожного приступа, нарушения дыхания, гипоксии и вклинения [31].

Одним из способов измерения вазореактивности является задержка дыхания (ЗД), которая приводит к легкой гипоксии и гиперкапнии [6, 20, 36, 37]. Функциональная МРТ с задержкой дыхания — это альтернативный подход, который может дать достаточный сосудорасширяющий эффект для измерения цереброваскулярной реактивности [20, 27, 28, 30, 32].

Изменения вазодилатации могут быть измерены с помощью МРТ таким же образом, как BOLD фМРТ ответы на рутинные задачи. Предполагается, что функция гемодинамического ответа в области патологических сосудов опухоли всегда отличается от нормы, независимо от стимула (задержки дыхания или рутинной задачи фМРТ). Если это предположение верно, то будет возможным обнаружить BOLD-активацию даже в зонах патологической сосудистой сети путем поиска связи между функцией гемодинамического ответа при парадигмах фМРТ с задержкой дыхания и рутинными заданиями [6].

Цель: разработать специфический алгоритм получения карт BOLD-активации, учитывающий измененную гемодинамику у пациентов с внутримозговыми и внемозговыми опухолями, при сопоставлении карт BOLD-ответа на моторные и речевые задания с/без включения задачи задержки дыхания. Мы предположили, что BOLD-ответы на задержку дыхания и стандартные задачи имеют статистическую зависимость, что карты BOLD-ответов моторных и речевых задач, рассчитанные с помощью этой зависимости, будут аналогичны картам активации, полученным на моделях идеального гемодинамического ответа, но в то же время позволят выявить новые области активации, которые более точно отражают активность нейронов в зоне измененной гемодинамики, обусловленной воздействием опухоли.

Материалы и методы. В исследование было включено 23 пациента с опухолями головного мозга, расположенными вблизи функционально значимых зон коры головного мозга, в возрасте от 36 до 77 лет (медиана 59 лет), 12 женщин, 11 мужчин. Из них у 6 пациентов была глиобластома (WHO grade IV), у 2 — анапластическая астроцитома (WHO grade III), у 4 — анапластическая олигодендроглиома (WHO grade III), у 1 — диффузная астроцитома (WHO grade II), у 8 пациентов были менингиомы, из них: 2 — менингиома смешанного типа (WHO grade I), 1 — ангиоматозная менингиома (WHO grade I), 1 — атипическая ангиоматозная менингиома (WHO grade II), 4 — атипическая менингиома (WHO grade II). У двух пациентов было метастатическое поражение (метастаз рака молочной железы, метастаз меланомы). У 16 пациентов опухоль была расположена в левом полушарии, у 7 — в правом полушарии. Картирование двигательных зон проводилось 15 пациентам, речевых зон — 7 пациентам,

одному пациенту проводилось картирование двигательных и речевых зон.

МРТ-исследования выполняли на томографе 3,0 Тл с использованием 8-канальной головной катушки. Во всех случаях выполняли рутинные МРТ в T1, T2, T2-FLAIR, DWI режимах, а также 3D SPGR (1 мм толщина среза) до и после внутривенного введения контрастного препарата для построения анатомической модели. фМРТ с задержкой дыхания и с применением речевых и двигательных тестов выполняли с применением эхопланарных изображений со следующими настройками: TR=3 с, TE=30 с, flip angle=60, матрица 128×128, FOV=240 мм, толщина слоя 5 мм, размер вокселя 1,88×1,88×5 мм³.

Всем пациентам осуществлялось фМРТ-картирование речевых и/или двигательных зон коры головного мозга в зависимости от локализации опухоли. Также дополнительно мы проводили тест с задержкой дыхания, дизайн которого совпадал с моторными и речевыми блоковыми парадигмами. Для определения комплаентности пациента каждому пациенту перед удалением опухоли проводилось контрольное тестирование с дизайном, аналогичным фМРТ-пробам (чередующиеся периоды спокойного дыхания и задержки дыхания). При этом измерялась сатурация с помощью пульсоксиметра, а также парциального давления углекислого газа альвеолярного воздуха с помощью капнографа. Во всех случаях сатурация снижалась от 0 до 6% (в среднем 3%) в сочетании с повышением рСО₂ от 5 до 9 мм рт.ст. (в среднем 6 мм рт.ст.). Кратковременной задержки дыхания во время выполнения фМРТ-пробы было достаточно для повышения уровня углекислого газа в крови, вазодилатации, а, следовательно, и последующей калибровки вазореактивности.

Дизайн исследования, обработки фМРТ-данных подробно описан в статьях И.Н. Пронина и соавт. (2018) [3], Voss H.U. et al., 2019 [6] (в свободном доступе on-line).

Мы использовали несколько алгоритмов для вычисления зон активации.

Алгоритм № 1, подробно описанный в статье И. Н. Пронина и соавт. (2018), включает в себя несколько основных этапов обработки данных.

1-й этап — вычисление зоны активации методом прямой корреляции Пирсона.

2-й этап — вычисление порога когерентности, определение зон активации модифицированным анализом на основе когерентности.

3-й этап — вычисление зоны активации с учетом задержки дыхания.

При анализе результатов исследований пациентов, обработанных при помощи алгоритма № 1, были выявлены его недостатки (в некоторых случаях визуализировались недостоверно большие по площади зоны активации, в отдельных случаях локализация зон активации не соответствовала классической функциональной нейроанатомии), поэтому его

было решено модифицировать. Таким образом, было разработано еще семь методов вычисления зон активации с учетом задержки дыхания.

Алгоритм № 2 отличается от алгоритма № 1 только первым этапом. В ряде исследований мы обнаружили, что локализация или объем зоны активации, полученной методом прямой корреляции Пирсона, сильно отличается от данных классической функциональной нейроанатомии. Поэтому в алгоритме № 2 на первом этапе зона активации была получена на рабочей станции General Electric AW VolumeShare 5 при помощи программы BrainWavePA 2.0.00 (одобрена для клинического применения). Пороговое значение p -value для каждого испытуемого было выбрано индивидуально опытным врачом-рентгенологом (во всех случаях $p < 0,001$). Критерий выбора порогового значения: расположение полученной зоны активации и ее объем должны соответствовать классическим представлениям о вовлеченности функциональной зоны мозга при выполнении конкретной фМРТ пробы. Затем изображения с зонами активации с рабочей станции GE анализировались в программе Matlab: вычислялось количество активированных вокселей, по которому определялся порог когерентности coh_thr и карта активации с учетом задержки дыхания. Для карты активации выполнялось условие: $coh(y(t), x(t)) > coh_thr$.

В некоторых случаях зона активации с учетом задержки дыхания, вычисленная алгоритмами № 1 или № 2, была слишком большой и захватывала

области, которые явно не могли быть задействованы при заданной фМРТ пробе или вообще активации не отмечалось (рис. 1).

В связи с этим для каждой фМРТ пробы врачом-рентгенологом были определены зоны, ограничивающие области поиска зон активации (маски). Эти маски были очерчены на T1 взвешенном шаблоне мозга MNI 152 (Montreal Neurosciences Institute) с размером вокселя $1 \times 1 \times 1$ мм. При создании масок делалась поправка на то, что функциональная зона может быть смещена на несколько сантиметров (до 5 см) из-за объемного воздействия опухоли. Поэтому очерченные зоны были значительно больше реальных, классических локализаций зон активации по фМРТ-данным. Для каждого испытуемого выполнялась аффинная корегистрация шаблона MNI 152 и масок поиска зон активации на фМРТ изображении с помощью утилиты FLIRT из программы FSL.

Алгоритм № 3 отличается от алгоритма № 1 тем, что на каждом из трех этапов для каждой пробы используется своя маска поиска зон активации. При подсчете активированных вокселей по корреляции Пирсона на первом этапе выбираются только те области, которые находятся внутри масок поиска зон активации.

Алгоритм № 4 представляет собой модифицированный алгоритм № 2 — в нем на каждом этапе для каждой пробы используется своя маска поиска зон активации. В вычислениях активированных объемов

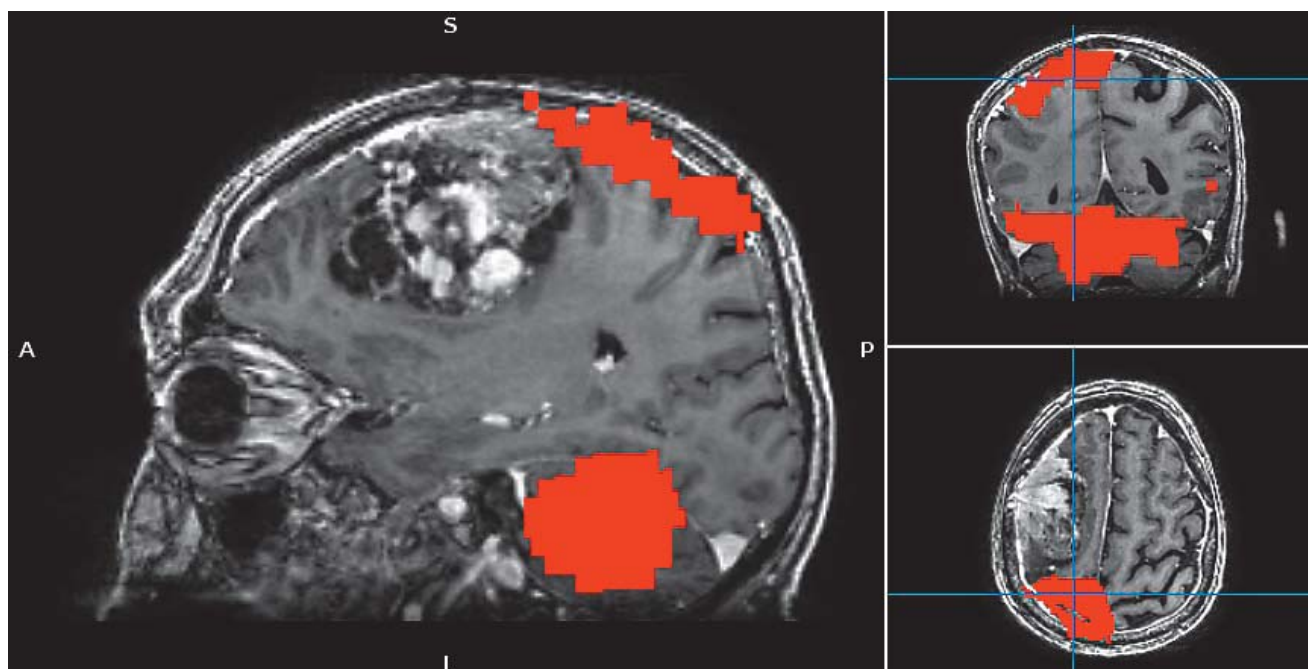


Рис. 1. фМРТ пациентки с метастазом рака молочной железы в правой заднелобно-теменной области. Зона активации с учетом задержки дыхания для фМРТ пробы «движение ноги», вычисленная алгоритмом № 1. Визуализируются больших размеров очаги активации, не соответствующие современным представлениям о функциональной нейроанатомии

Fig. 1. Breast cancer metastasis in the right frontal-parietal region. Fusion of postcontrast T1 image and BOLD-response map including vasoreactivity information (coherence of the motor task response and breath-hold), algorithm No. 1. Large activation areas are visualized. They do not correspond to modern concepts of functional neuroanatomy

учитываются только те воксели, которые находятся внутри масок поиска зон активации.

Несмотря на применение модифицированных алгоритмов в некоторых случаях получалась нулевая зона активации с учетом задержки дыхания. С целью улучшения результатов были разработаны еще 4 алгоритма с исключенным 2-м этапом обработки. На последнем этапе выбирался такой порог когерентности coh_thr , чтобы объем зоны активации $\text{coh}(y(t), x(t)) > \text{coh_thr}$ был равен объему зоны активации на этапе 1. Таким образом, были получены еще 4 метода вычисления зон активации с учетом задержки дыхания: алгоритм № 5 (модифицированный алгоритм № 1), алгоритм № 6 (модифицированный алгоритм № 2), алгоритм № 7 (модифицированный алгоритм № 3), алгоритм № 8 (модифицированный алгоритм № 4).

Всем пациентам исследованной группы было проведено 64 пробы, для каждой из которых было построено 9 карт активации — одна карта при стандартной обработке на рабочей станции General Electric AW VolumeShare 5 в программе BrainWavePA 2.0.00 и 8 карт активации с использованием алгоритмов, использующих калибровку вазореактивности. Всего было сгенерировано 576 карт активации, каждая из которых в дальнейшем была проанализирована двумя опытными врачами-нейрорентгенологами.

Для оценки информативности карт активации была разработана следующая шкала:

0 — нет зон активации;

1 — активируется функционально значимая зона (для двигательных проб);

1 b — активируется только зона Брока (для речевых проб);

1 w — активируется только зона Вернике (для речевых проб);

1 bw — активируются зоны Брока и Вернике (для речевых проб);

2 — определяются дополнительные зоны активации;

3 — зоны активации не соответствуют понятиям современной функциональной нейроанатомии;

4 — активируется только двигательная зона со здоровой стороны для проб с движением двух рук или двух ног.

В качестве дополнительных зон активации при двигательных пробах рассматривали активацию дополнительной моторной области и очаги активации в гемисферах мозжечка; для речевых проб — активацию дополнительной моторной области (для проб «буквы» и «глаголы»), очаги активации в прецентральной извилине (артикуляционная кора), средней височной извилине, затылочной области (для пробы «глаголы»), верхней височной извилине (для пробы «аудирование»), а также очаги активации в контрлатеральной речевой зоне гемисфере мозжечка.

Далее результаты, полученные при использовании каждого алгоритма, использующего калибровку

по вазореактивности, сопоставлялись с данными, полученными на рабочей станции в программе BrainWavePA 2.0.00.

Для сопоставления результатов использовали следующую шкалу:

1) результаты исследования хуже по сравнению с полученными на рабочей станции;

2) результаты исследования совпадают с полученными на рабочей станции;

3) использование алгоритма с калибровкой по вазореактивности дает преимущество по сравнению с результатами, полученными на рабочей станции (появление функционально значимой зоны активации, увеличение зоны в размерах и/или ее более физиологичное расположение).

Из 23 пациентов 6 не выполняли задание с задержкой дыхания, еще 5 пациентов выполняли его не полностью (пропускали единичные блоки задержки дыхания). Связано это, прежде всего, с тяжестью их состояния. Поэтому для последующего анализа мы отобрали данные 17 пациентов — 12 пациентов, правильно выполнявших пробу с задержкой дыхания и 5 пациентов, которые пропустили единичные блоки при выполнении задания. Из 17 у 5 пациентов была глиобластома (WHO grade IV), у 4 — анапластическая олигодендроглиома (WHO grade III), у 1 — диффузная астроцитома (WHO grade II), у 2 — метастатическое поражение (метастаз рака молочной железы, метастаз меланомы), у 2 — менингиома смешанного типа (WHO grade I), у 1 — ангиоматозная менингиома (WHO grade I), у 2 — атипичная менингиома (WHO grade II). Таким образом, исследовали 10 пациентов с диффузно растущими опухолями и 7 — метастазами и менингиомами.

Этой группой из 17 пациентов было выполнено 47 проб:

1) картирование двигательных зон двух рук — 13;

2) картирование двигательной зоны руки со стороны патологии — 2;

3) картирование двигательных зон двух ног — 12;

4) картирование двигательной зоны ноги со стороны патологии — 9;

5) «буквы» (генерация существительных по предъявляемым буквам) — 3;

6) «глаголы» (генерация глаголов по предъявляемым картинкам) — 4;

7) «аудирование» (прослушивание текста) — 4.

Для каждой из проб было сгенерировано 9 карт активации с использованием стандартного и разработанных алгоритмов. Для 17 пациентов было построено и детально проанализировано 423 карты активации.

Результаты и их обсуждение. Результаты каждого из 8 алгоритмов, использующих калибровку по вазореактивности, мы проанализировали и сравнили с результатами, полученными на рабочей станции при помощи программы BrainWavePA 2.0.00.

Далее мы суммировали результаты по каждому виду проб и отдельно суммировали все двигательные и речевые пробы (табл.). Пробу фМРТ с картированием моторной зоны одной руки из анализа исключили из-за малого количества наблюдений (n=2).

Мы полагали, что разработанный алгоритм постобработки данных является информативным, если он демонстрирует результаты, аналогичные

в 28% случаев давал новую и более правильную информацию с точки зрения функциональной нейроанатомии о локализации двигательных зон. Алгоритмы № 2, № 4 и № 6 также продемонстрировали хорошие результаты, а алгоритмы № 1, № 5 и № 7 — наихудшие результаты (рис. 2, рис. 3).

Стоит отметить, что использование калибровки по вазореактивности в пробе с одновременным кар-

Таблица

Оценка эффективности алгоритмов, использующих калибровку по вазореактивности, по сравнению со стандартным методом постобработки фМРТ-данных на рабочей станции

Table

Evaluation of the efficacy of algorithms using vasoreactivity information compared to a standard method of BOLD analysis

фМРТ проба	Информативность алгоритма по сравнению со стандартной обработкой	Алгоритмы							
		№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8
Моторная проба две ноги	1 (%)	66,67	33,33	66,67	33,33	75,00	33,33	83,33	41,67
	2 (%)	33,33	58,33	25,00	50,00	25,00	58,33	16,67	41,67
	3 (%)	0,00	8,33	8,33	16,67	0,00	8,33	0,00	16,67
	2+3 (%)	33,33	66,67	33,33	66,67	25,00	66,67	16,67	58,33
Моторная проба две руки	1 (%)	69,23	46,15	46,15	53,85	69,23	30,77	61,54	23,08
	2 (%)	23,08	38,46	30,77	30,77	23,08	46,15	23,08	46,15
	3 (%)	7,69	15,38	23,08	15,38	7,69	23,08	15,38	30,77
	2+3 (%)	30,77	53,85	53,85	46,15	30,77	69,23	38,46	76,92
Моторная проба одна нога	1 (%)	77,78	44,44	55,56	33,33	88,89	44,44	66,67	22,22
	2 (%)	0,00	22,22	22,22	33,33	0,00	33,33	11,11	33,33
	3 (%)	22,22	33,33	22,22	33,33	11,11	22,22	22,22	44,44
	2+3 (%)	22,22	55,56	44,44	66,67	11,11	55,56	33,33	77,78
Речевая проба «аудирование»	1 (%)	50,00	50,00	100,0	100,0	50,00	50,00	50,00	0,00
	2 (%)	50,00	50,00	0,00	0,00	50,00	50,00	50,00	100,00
	3 (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	2+3 (%)	50,00	50,00	0,00	0,00	50,00	50,00	50,00	100,00
Речевая проба «буквы»	1 (%)	75,00	50,00	25,00	50,00	50,00	25,00	50,00	25,00
	2 (%)	25,00	50,00	75,00	50,00	50,00	50,00	50,00	75,00
	3 (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	25,00	0,00	0,00
	2+3 (%)	25,00	50,00	75,00	50,00	50,00	75,00	50,00	75,00
Речевая проба «глаголы»	1 (%)	66,67	66,67	66,67	33,33	100,00	100,00	66,67	33,33
	2 (%)	33,33	33,33	33,33	33,33	0,00	0,00	33,33	33,33
	3 (%)	0,00	0,00	0,00	33,33	0,00	0,00	0,00	33,33
	2+3 (%)	33,33	33,33	33,33	66,67	0,00	0,00	33,33	66,67
Моторные пробы, обобщенные данные	1 (%)	69,44	41,67	58,33	44,44	75,00	36,11	69,44	27,78
	2 (%)	22,22	41,67	25,00	36,11	19,44	47,22	19,44	44,44
	3 (%)	8,33	16,67	16,67	19,44	5,56	16,67	11,11	27,78
	2+3 (%)	30,56	58,33	41,67	55,56	25,00	63,89	30,56	72,22
Речевые пробы, обобщенные данные	1 (%)	63,64	45,45	36,36	45,45	63,64	45,45	45,45	36,36
	2 (%)	27,27	45,45	54,55	36,36	27,27	36,36	45,45	45,45
	3 (%)	9,09	9,09	9,09	18,18	9,09	18,18	9,09	18,18
	2+3 (%)	36,36	54,55	63,64	54,55	36,36	54,55	54,55	63,64

Примечание: 1 — результаты хуже по сравнению с полученными на рабочей станции; 2 — результаты совпадают с полученными на рабочей станции; 3 — использование алгоритма с калибровкой вазореактивности дает преимущество по сравнению с результатами, полученными на рабочей станции (появление функционально значимой зоны активации, увеличение зоны в размерах и/или ее более физиологичное расположение).

Note: 1 — the results are worse compared to those obtained with a standard BOLD analysis; 2 — the results match the standard BOLD analysis; 3 — using of vasoreactivity information gives an advantage compared with a standard BOLD analysis (activation of eloquent cortical areas which were not visible using standard analysis, increasing in size of eloquent areas and/or their more accurate location).

стандартной методике постобработки или превосходит ее (строка «2+3 (%)» в таблице). Из таблицы видно, что самым информативным в визуализации двигательных зон оказался алгоритм № 8, который

тированием двигательных зон обеих стоп продемонстрировало слабые результаты — алгоритмы № 4 и № 8 только в 16,7% случаев показали преимущество по сравнению со стандартной методикой

постобработки. Возможно, это связано с близким взаиморасположением данных зон. При этом в пробах с картированием двигательной зоны одной стопы при использовании алгоритма № 8 в 44% случаев были получены более правильные с анатомической точки зрения очаги активации, при использовании алгоритмов № 2 и № 4 — в 33,3% случаев. При картировании двигательных зон обеих рук наиболее эффективным оказался алгоритм

№ 8 — в 30,77% случаев результаты были более информативными по сравнению с рабочей станцией.

При картировании речевых зон наиболее информативными оказались алгоритмы № 3 и № 8, которые продемонстрировали результаты сопоставимые или лучше по сравнению со стандартной обработкой в 63,64% случаев («2+3» в таблице, на рис. 4). Алгоритмы № 4, № 6 и № 8 показали самый высокий процент случаев, дающих преимущество

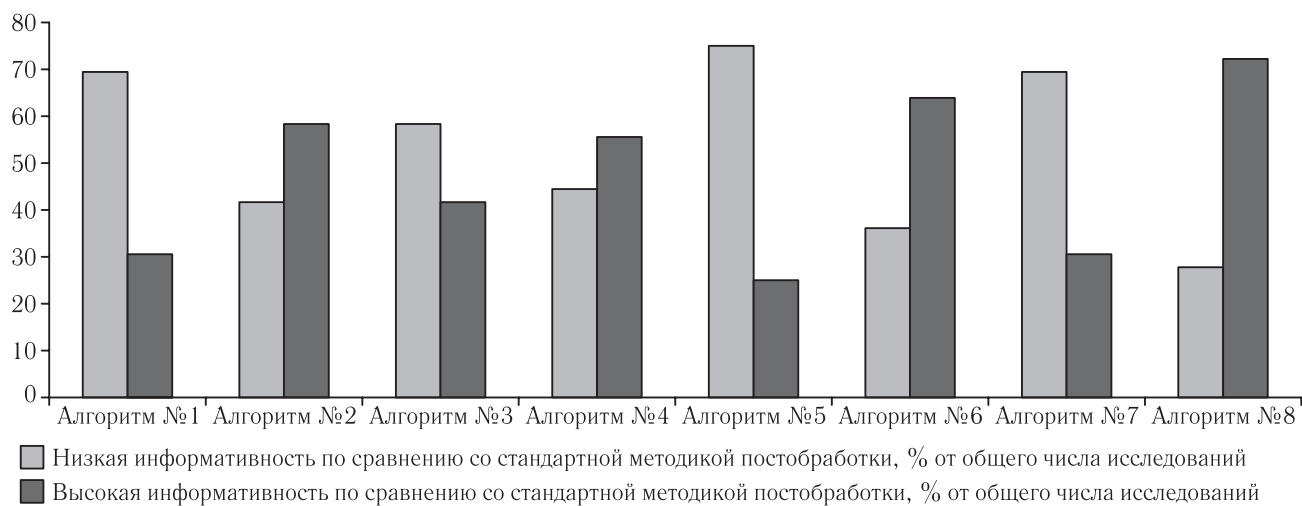


Рис. 2. Столбчатые диаграммы, иллюстрирующие информативность разработанных алгоритмов по сравнению со стандартной методикой постобработки данных при фМРТ-визуализации моторных зон

Fig. 2. Information content of the proposed algorithms using vasoreactivity information in comparison with the standard method of motor task BOLD analysis

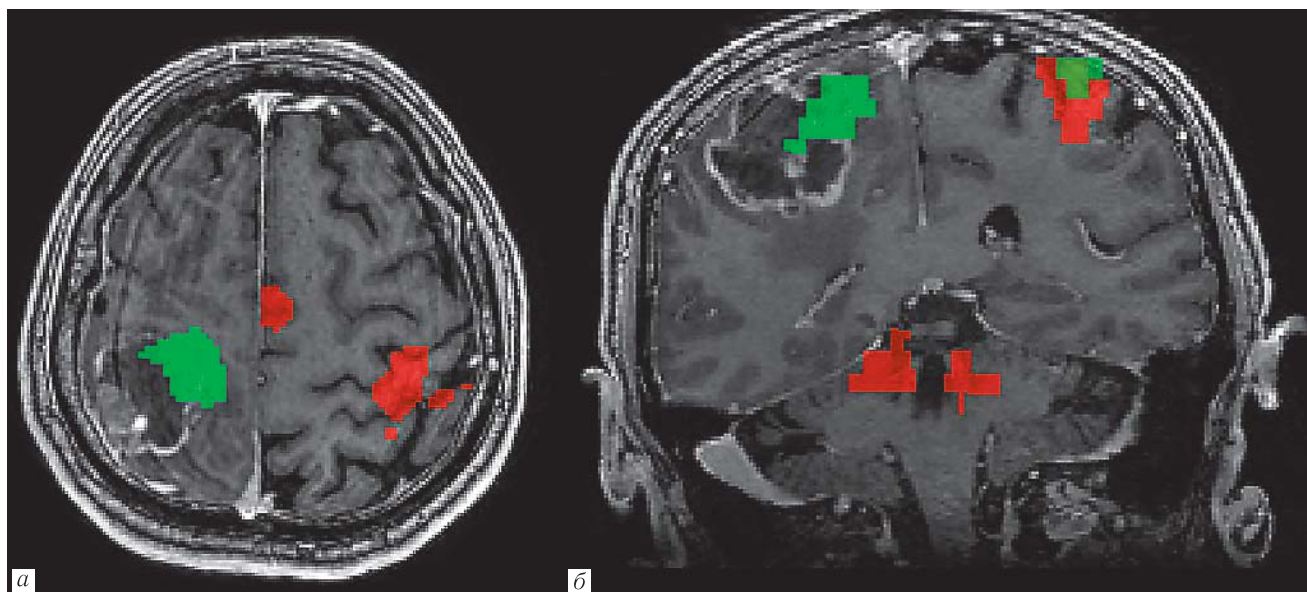


Рис. 3. фМРТ-картирование двигательных зон обеих рук (кистей) у пациента 59 лет с глиобластомой в правой заднелобно-теменной области (*a* — аксиальная проекция; *б* — коронарная проекция). Красным цветом обозначены очаги активации, полученные при использовании стандартной обработки данных в программе BrainWavePA 2.0.00, зеленым — при использовании алгоритма № 8. Калибровка по вазореактивности позволила визуализировать двигательную зону, которая не определялась при стандартной обработке данных. Интраоперационное картирование подтвердило локализацию двигательной зоны левой кисти по переднему контуру опухоли

Fig. 3. Glioblastoma in the right frontal-parietal region, BOLD-response to a motor task (bilateral finger tapping) (*a* — axial projection; *b* — coronal projection). Activation areas obtained using standard BOLD-analysis are marked in red, activation areas obtained using algorithm No 8 are marked in green. Activation of motor area was evident with algorithm using vasoreactivity information; it was not visible using standard data analysis. Intra-operative cortical mapping confirmed the location of the motor cortical area adjacent to the tumor

по сравнению с обработкой на рабочей станции — по 18,18% («2» в таблице, на рис. 5). При этом наименее эффективными в картировании речевых зон оказались алгоритмы № 1 и № 5.

Использование алгоритмов, использующих калибровку по вазореактивности, у пациентов с внутримозговыми опухолями оказалось эффективнее по сравнению с пациентами с внечерепными

образованиями (менингиомами и метастазами). При визуализации двигательных зон у пациентов с глиомами использование данных алгоритмов позволило получить расширенную информацию о локализации ФЗЗ в среднем в 18% проведенных фМРТ-проб, а в группе пациентов с метастазами и менингиомами — в 13% случаев.

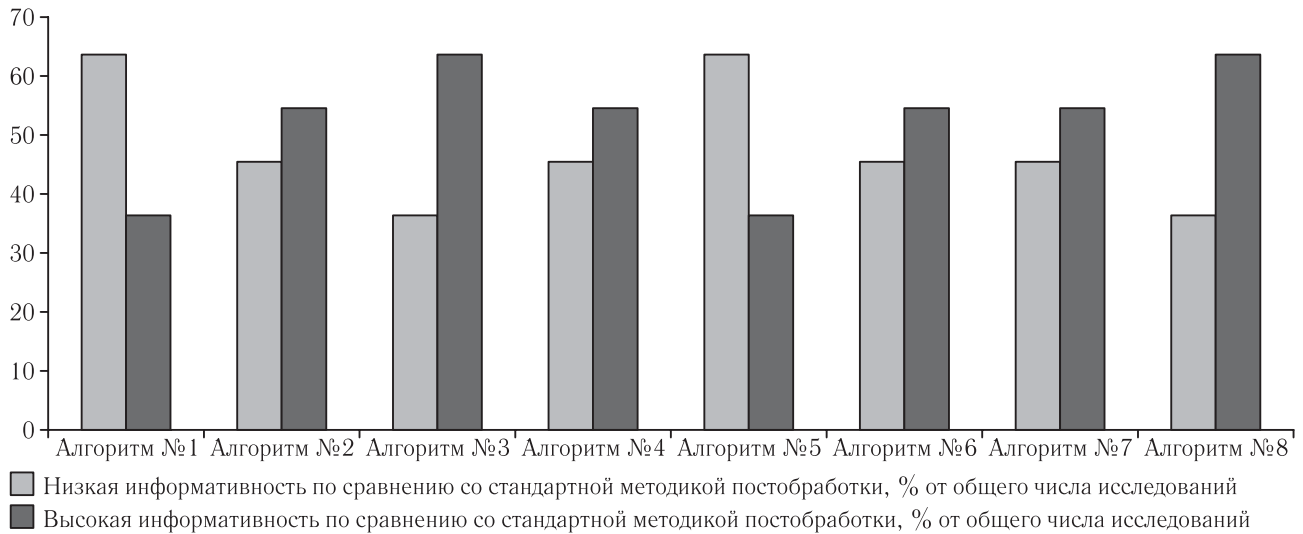


Рис. 4. Столбчатые диаграммы, иллюстрирующие информативность разработанных алгоритмов по сравнению со стандартной методикой постобработки данных при фМРТ-картировании речевых зон

Fig. 4. Information content of the proposed algorithms using vasoreactivity information in comparison with the standard method of language task fMRI-mapping

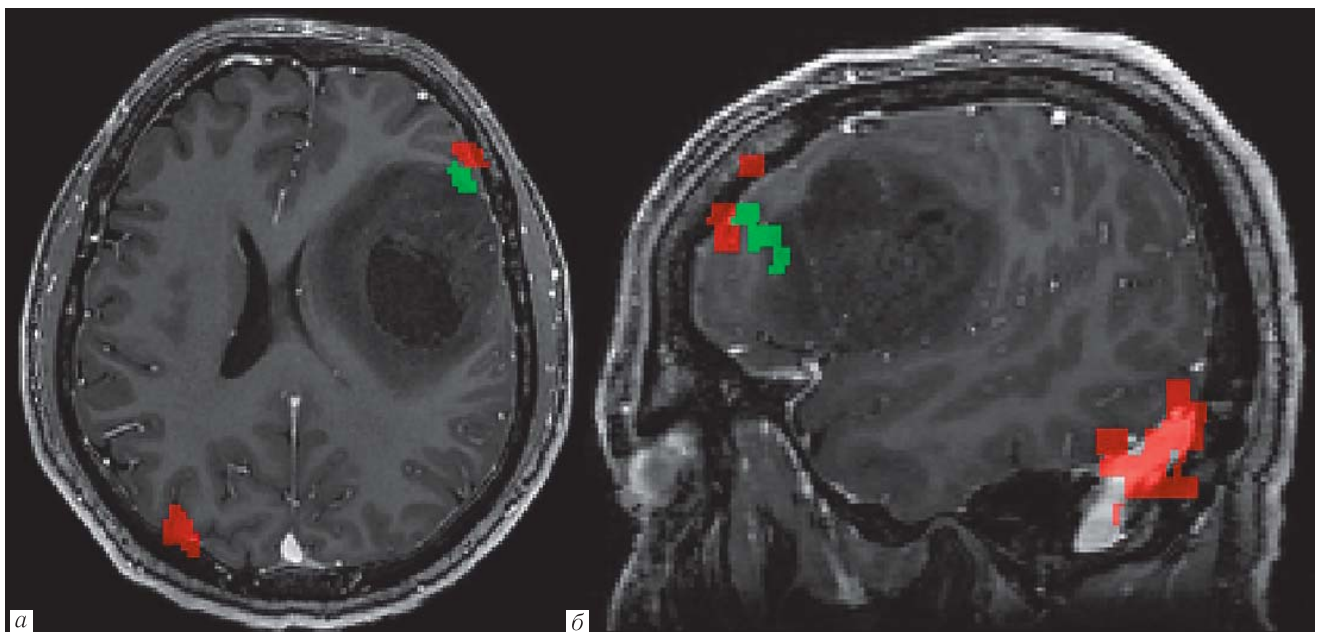


Рис. 5. фМРТ-картирование речевых зон (проба «глаголы» — генерация глаголов по картинкам) у пациента 36 лет с анапластической астроцитомой в левой лобной области (*a* — аксиальная проекция; *б* — сагиттальная проекция). Красным цветом обозначены очаги активации, полученные при использовании стандартной обработки данных в программе BrainWavePA 2.0.00, зеленым — при использовании алгоритма № 8. Калибровка по вазореактивности позволила визуализировать зону Брока по переднему контуру опухоли, частично в опухолевом объеме. Интраоперационное картирование подтвердило локализацию зоны Брока по переднему контуру опухоли

Fig. 5. Anaplastic astrocytoma in the left frontal lobe, BOLD-response to a language task («verbs») (*a* — axial projection; *б* — sagittal projection). Standard BOLD-response (red) and BOLD-response including vascular reactivity information, algorithm No 8 (green). Activation of Broca's area adjacent to tumor was evident using proposed algorithm No. 8. Intra-operative cortical mapping confirmed the location of Broca's area at the anterior border of the tumor

В представленной работе использование всех алгоритмов калибровки по вазореактивности не продемонстрировало преимуществ по сравнению со стандартной обработкой при анализе пробы «аудирование». При обработке пробы «буквы» (генерация существительных по предъявляемым буквам) только в одном случае из четырех алгоритм № 6 позволил получить дополнительную информацию по сравнению с рабочей станцией. При анализе проб «глаголы» (генерация глаголов по предъявляемым картинкам) алгоритмы № 4 и № 8 в одном случае из трех позволили получить дополнительную информацию.

Функциональная МРТ является широко используемым методом предоперационного планирования, который имеет доказанную эффективность при картировании функций мозга у нейрохирургических пациентов с поражениями в области ФЗЗ коры [6, 12, 38].

Краниотомия с пробуждением, интраоперационной корковой стимуляцией (ИКС) и стимуляцией субкортикальных проводящих путей является «золотым стандартом» для интраоперационной локализации ФЗЗ [1, 2, 7, 39, 40]. ИКС обычно выполняется немедленно после вскрытия твердой мозговой оболочки при минимальном смещении мозга. Функциональная МРТ, в свою очередь, повышает эффективность ИКС, заранее определяя область, которую нужно протестировать интраоперационно [10].

Цереброваскулярная реактивность — это реакция сосудов головного мозга на вазоактивные раздражители, например, некоторые лекарственные средства (амитал натрия, ацетазоламид) или уровень CO_2 в артериальной крови [31, 41]. Сосудорасширяющий эффект артериального CO_2 , описанный Kety and Schmidt (1948) [42], может быть получен при вдыхании воздуха с повышенным содержанием CO_2 для получения состояния гиперкапнии. Респираторные пробы (например, задержка дыхания) также могут вызывать кратковременную гиперкапнию и легкую гипоксию, а глубокое дыхание — легкую гипоканию и гипероксию [31, 41, 43].

Ранее в исследованиях было показано, что BOLD карты в зонах, прилежащих к опухолям головного мозга имеют ограниченную точность [6, 21, 23, 44–46]. Это происходит вследствие формирования патологической сосудистой сети (неоангиогенеза). Как известно, новые сосуды злокачественной опухоли патологически изменены как структурно, так и функционально [6, 45], включая изменение их реактивности [6, 37, 47–49]. Такие сосуды могут не реагировать или парадоксально реагировать на функциональный стимул, то есть происходит нейрососудистое разобщение (НСР). В этих случаях оценка цереброваскулярной реактивности (ЦВР) может помочь в определении распространенности НСР. Сочетание BOLD фМРТ с вазоактивными стимулами, меняющими газовый состав артериальной крови, является способом оценки ЦВР во всем мозге [50].

Для повышения чувствительности фМРТ были предложены разные подходы, в частности, ингаляция CO_2 (гиперкапническая нагрузка) [51, 52]. Однако этот метод опасен в силу того, что гиперкапния расширяет сосуды не только в области опухоли, но всего мозга, может повысить внутричерепное давление и вызвать серьезные осложнения в виде эпилептических приступов и вклинения мозга [31].

Для более точного картирования ФЗЗ у пациентов с опухолями головного мозга, с целью повышения чувствительности фМРТ и уменьшения количества ложноотрицательных BOLD фМРТ результатов в представленной работе мы сделали коррекцию патологически измененного гемодинамического ответа с помощью простой задачи задержки дыхания и включили эту информацию в алгоритм BOLD фМРТ ответа. Тест кратковременной задержки дыхания способствует незначительному снижению rO_2 и повышению rCO_2 и, тем самым, вызывает вазодилатационный эффект, улучшая чувствительность BOLD [6]. Относительная простота метода имеет преимущества при клинических исследованиях: нет необходимости применения маски для лица внутри аппарата МРТ, пациент может прервать выполнение задачи в любой момент [28].

Задержка дыхания (ЗД) — это простая альтернатива ингаляции CO_2 , которая дает необходимое повышение уровня CO_2 в артериальной крови, а карты BOLD цереброваскулярной реактивности аналогичны полученным с помощью метода газовой ингаляции [20, 25]. Magon и соавт. (2009) [53] исследовали фМРТ данные здоровых добровольцев с применением теста ЗД на 9, 15 и 21-ю секунду и нашли более высокую амплитуду сигнала и лучшую повторяемость при 21-секундной задержки, но отметили, что и 15 секунд ЗД также приемлемы. Некоторые исследователи использовали 16-секундные блоки ЗД, которые производят стабильно устойчивый МР-сигнал с минимальным дискомфортом для пациента [20, 30].

Мы также использовали 16-секундную задержку дыхания, которая предварялась 4-секундным глубоким вдохом, а затем следовал 20-секундный период нормального дыхания [3, 6, 32].

В нашей работе тест ЗД исследовался у 5 здоровых добровольцев [3] и у 23 пациентов с опухолями головного мозга. Исследования показали, что для добровольцев кратковременное апноэ не является дискомфортным [3]. В представленной работе тест ЗД проводился у 23 пациентов по аналогичной схеме. Однако его смогли выполнить только 17 пациентов, несмотря на предварительную тренировку.

Анализ данных мы основывали на известном сосудорасширяющем эффекте CO_2 на сосудистую сеть головного мозга, которые можно зарегистрировать с помощью BOLD фМРТ. Эффективность предложенного метода во многом зависит от комплаентности пациентов, исполнения ими задач задержки

дыхания, моторных или речевых заданий. Некоторые пациенты не могут в полной мере задерживать дыхание, поэтому применить этот тест иногда не представляется возможным [6, 12].

Наш анализ был основан на предположении, что имеется локальная линейная зависимость между вазореактивностью при задержке дыхания и BOLD-ответом или хотя бы возможна аппроксимация к неизвестной истинной зависимости реакции сосудов на задания. В этой работе выявились как положительные, так и отрицательные зависимости вазореактивности от поставленных задач в областях мозга, прилежащих к опухолям. Мы разработали 8 алгоритмов обработки измененного BOLD-ответа с коррекцией по вазореактивности, из которых алгоритм № 8 показал себя наиболее эффективным. При этом алгоритме для обработки первичных данных использовалась рабочая станция, одобренная для клинического применения, определялись зоны активации на основе когерентностей (связей) и на каждом этапе использовались маски для приближения участков поиска ФЗЗ к физиологическим (с учетом возможных смещений ФЗЗ опухолью). Таким образом, при помощи этого алгоритма стала возможной более четкая визуализация корковых зон активации в перифокальной опухоли области. Этот алгоритм в 28% случаев давал более точные данные при выполнении моторных проб, а в 18% случаев превосходил стандартные и некоторые другие модифицированные алгоритмы при обработке данных, полученных при речевых пробах.

Сосудорасширяющие эффекты при различном уровне rCO_2 могут быть использованы для калибровки и улучшения визуализации функционального BOLD-ответа [6, 21, 44, 47]. Основанные на гиперкапнии методы нормализации фМРТ данных [5, 6, 54, 55] обычно используют пересчет BOLD-ответа, определяемого при выполнении задачи с учетом амплитуды гиперкапнического ответа или параметров, извлекаемых из него [6, 26, 56–58].

Методы обработки данных, использованные в нашей работе, отличаются от таких подходов. Мы предположили, что вазореактивность и ответ на задачи имеют статистическую зависимость, что имеется локальная линейная связь между гиперкапническим ответом и амплитудой ответа на задание. Это и есть ожидаемая когерентность (связь).

Применение алгоритмов обработки данных фМРТ, использующих калибровку по вазореактивности, у пациентов с внутримозговыми опухолями оказалось эффективнее по сравнению с пациентами с внемозговыми образованиями (менингиомами и метастазами). При визуализации двигательных зон у пациентов с глиомами использование модифицированных алгоритмов позволило получить расширенную информацию о локализации ФЗЗ в среднем в 18% проведенных фМРТ-проб при картировании двигательных зон, а в группе пациентов с метастаза-

ми и менингиомами — в 13% случаев. Вероятно, это связано с тем, что при глиомах головного мозга, особенно злокачественных, неангиогенез обуславливает распространение патологических новообразованных сосудов за пределы опухоли, в то время как внемозговые менингиомы и метастазы имеют собственную сеть сосудов, не выходящую за пределы образования (за исключением менингиом, grade III), при этом сосуды в перифокальной области находятся в зоне перитуморального отека и в большей степени компримированы, чем структурно изменены. В связи с этим именно в случае глиальных опухолей калибровка по вазореактивности оказалась наиболее эффективной.

Исследования Voss и соавт. (2019) с использованием калибровки по вазореактивности (10 глиом высокой степени злокачественности, 5 глиом низкой степени злокачественности и 1 метастаз) показали значимое улучшение визуализации зон активации рядом с опухолями почти у половины исследуемых, преимущественно при выявлении речевых зон [6].

В своих исследованиях Hsu и соавт. (2004) [59] использовали функциональную МРТ с задержкой дыхания в серии шести глиом низкой степени злокачественности и одной глиоме высокой степени злокачественности, а Pillai и соавт. (2011) [60] — в серии шести глиом низкой степени злокачественности. Они обнаружили снижение BOLD-сигнала в опухолях по сравнению с нормальным мозгом у всех пациентов и пришли к выводу, что ЗД может раскрыть различия в цереброваскулярном ответе между нормальной тканью и глиомой. Однако они не сравнивали карты сосудистой реактивности, получаемые с использованием ЗД, со стандартной обработкой [32].

В нашей работе был только один пациент с диффузной астроцитомой (grade II), улучшения BOLD-ответа при его исследовании мы не выявили, что может быть связано со слабо выраженной перифокальной патологической сетью новообразованных сосудов.

Таким образом, повышение чувствительности фМРТ с тестом задержки дыхания, по нашему мнению, зависит от гистологического типа опухоли, степени злокачественности и выраженности отека и отека-инфильтрации.

Согласно разным сериям исследований распространенность нейроваскулярного разобщения при опухолях головного мозга довольно высока [20, 35, 36, 60], хотя может присутствовать в разной степени, приводя снижению BOLD-активации на ипсилатеральной стороне в ФЗЗ коры и полному отсутствию активации только в некоторых случаях. Ложноотрицательная активация также может наблюдаться при использовании неверного статистического порога [20].

Одно из основных ограничений метода картирования цереброваскулярной реактивности при помощи

ЗД является плохая повторяемость выполнения задач при неврологических нарушениях у пациентов. В отличие от экзогенного введения CO₂, где есть точная количественная оценка парциального давления углекислого газа и парциального давления кислорода, когда контролируемое введение вдыхаемого CO₂ можно гарантировать, при ЗД пациент может существенно повлиять на эти параметры [20, 28].

Другое ограничение состоит в том, что наш анализ был проведен ретроспективно, мы не могли сопоставить полученные результаты с прямой интраоперационной электростимуляцией и картированием ФЗЗ исследованных пациентов. Однако наши результаты, включающие информацию о вазореактивности, при проспективном исследовании могут улучшить функциональное картирование у пациентов с патологической гемодинамикой при опухолях мозга.

Заключение. Предоперационные BOLD фМРТ часто дают понижение BOLD-ответа, вызванное патологической вазореактивностью вследствие нейроваскулярного разобщения в перифокальных опу-

холям зонах головного мозга. В представленной работе были предложены способы преодоления этой проблемы с целью более точного выявления ФЗЗ коры путем измерения вазореактивности с применением теста задержки дыхания.

Полученная зависимость между моторными или речевыми заданиями и ответом на задержку дыхания была включена в стандартный BOLD-анализ с использованием когерентности. В 28% случаев моторных проб и 18% речевых проб карты, построенные этим методом, показали клинически значимые области активации, прилегающие к опухолям головного мозга, не выявлявшиеся помощью стандартного метода анализа. Исследование показало, что нейроваскулярное разобщение влияет на точность BOLD МРТ при опухолях головного мозга. Результаты фМРТ-картирования можно частично улучшить включением данных измерения вазореактивности в стандартный анализ.

Исследования поддержаны грантом РФФИ № 17-54-33018.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Буклина С.Б., Баталов А.И., Фадеева В.Д., Смирнов А.С., Горяинов С.А., Жуков В.Ю., Поддубская А.А., Огурцова А.А., Куликов А.С., Чумакова А.П., Пронин И.Н., Корниенко В.Н., Потапов А.А. Структура активации речевых зон у больных с внутримозговыми опухолями по данным функциональной магнитно-резонансной томографии в сопоставлении с локализацией опухоли и профилем функциональной асимметрии // *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко*. 2015. Т. 79, № 1. С. 60–68 [Buklina S.B., Batalov A.I., Fadeeva L.M., Smirnov A.S., Goryaynov S.A., Zhukov V.Yu., Poddubskaya A.A., Ogurtsova A.A., Kulikov A.S., Chumakova A.P., Pronin I.N., Kornienko V.N., Potapov A.A. The structure of activation of the language zone in patients with intracerebral tumors according to fMRI with respect to tumor location and the functional asymmetry profile. *Burdenko Journal of Neurosurgery*. 2015. Vol. 79, No. 3. P. 60–68 (In Russ.)]. doi: 10.17116/neiro201579360-68.
2. Буклина С.Б., Баталов А.И., Смирнов А.С., Поддубская А.А., Пичхелаури Д.И., Кобяков Г.Л., Жуков В.Ю., Горяинов С.А., Куликов А.С., Огурцова А.А., Голанов А.В., Варюхина М.Д., Пронин И.Н. Динамика функциональной МРТ и речевой функции у больных после удаления внутримозговых опухолей лобной и височной долей мозга // *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2017. Т. 81, № 3. С. 17–29. [Buklina S.B., Batalov A.I., Smirnov A.S., Poddubskaya A.A., Pitskhelauri D.I., Kobayakov G.L., Zhukov V.Yu., Goryaynov S.A., Kulikov A.S., Ogurtsova A.A., Golanov A.V., Varyukhina M.D., Pronin I.N. Dynamics of functional MRI and speech function in patients after resection of frontal and temporal lobe tumors. *Burdenko Journal of Neurosurgery*. 2017. Vol. 81, No. 3. P. 17–29 (In Russ.)]. doi: 10.17116/neiro201781317-29.
3. Пронин И.Н., Баталов А.И., Захарова Н.Е., Фадеева Л.М., Погосбекян Э.Л., Горяинов С.А., Буклина С.Б., Огурцова А.А., Куликов А.С., Родионов П.В., Voss H.U., Peck K.K., Holodny A.I., Потапов А.А. Оценка вазореактивности для преодоления ограничений нейроваскулярного разобщения BOLD фМРТ при злокачественных опухолях головного мозга // *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2018. Т. 82, № 5. С. 21–29. [Pronin I.N., Batalov A.I., Zakharova N.E., Fadeeva L.M., Pogosbekyan E.L., Goryaynov S.A., Buklina S.B., Ogurtsova A.A., Kulikov A.S., Rodionov P.V., Voss H.U., Peck K.K., Holodny A.I., Potapov A.A. // Evaluation of vascular reactivity to overcome limitations of neurovascular uncoupling in BOLD fMRI of malignant brain tumors. *Burdenko Journal of Neurosurgery*, 2018, Vol. 82, No. 5, pp. 21–29 (In Russ.)]. doi: 10.17116/neiro20188205121.
4. Ammirati M., Vick N., Liao Y.L., Ciric I., Mikhael M. Effect of the extent of surgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastomas and anaplastic astrocytomas // *Neurosurgery*. 1987. Vol. 21, No. 2. P. 201–206. doi: 10.1227/00006123-198708000-00012.
5. Bandettini P.A., Wong E.C. A hypercapnia-based normalization method for improved spatial localization of human brain activation with fMRI // *NMR Biomed*. 1997. Vol. 10, No. 4–5. P. 197–203. doi: 10.1002/(sici)1099-1492(199706/08)10:4/5<197::aid-nbm466>3.0.co;2-s
6. Voss H.U., Peck K.K., Petrovich Brennan N.M., Pogosbekyan E.L., Zakharova N.E., Batalov A.I., Pronin I.N., Potapov A.A., Holodny A.I. A vascular-task response dependency and its application in functional imaging of brain tumors // *Journal of Neuroscience Methods*. 2019. Vol. 322. P. 10–22. doi: 10.1016/j.jneumeth.2019.04.004.
7. Жуков В.Ю., Горяинов С.А., Буклина С.Б., Вологодина Я.О., Баталов А.И., Огурцова А.А., Куликов А.С., Кобяков Г.Л., Ситников А.Р., Чернышов К.А., Челушкин Д.М., Захарова Н.Е., Потапов А.А. Интраоперационное картирование длинных ассоциативных трактов в хирургии глиом доминантной по речи лобной доли // *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2018. Т. 82, № 5. С. 5–20. [Zhukov V.Yu., Goryaynov S.A., Buklina S.B., Vologodina Ya.O., Batalov A.I., Ogurtsova A.A., Kulikov A.S., Kobayakov G.L., Sitnikov A.R., Chernyshov K.A., Chelushkin D.M., Zakharova N.E., Potapov A.A. Intraoperative mapping of long association fibers in surgery of gliomas of the speech-dominant frontal lobe. *Burdenko Journal of Neurosurgery*. 2018. Vol. 82, No. 5. P. 5–20 (In Russ.)]. doi: 10.17116/neiro2018820515.
8. Bates E., Wilson S.M., Saygin A.P., Dick F., Sereno M.I., Knight R.T., Dronkers N. Voxel-based lesion-symptom mapping // *Nat. Neurosci*. 2003. Vol. 6, No. 5. P. 448–450. doi: 10.1038/nn1050.
9. Duffau H. Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity // *Lancet Neurol*. 2005. Vol. 4, No. 8. P. 476–486. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70140-X.
10. Silva M.A., See A.P., Essayed W.I., Golby A.J., Tie Y. Challenges and techniques for presurgical brain mapping with functional MRI // *NeuroImage: Clinical*. 2018. Vol. 17, No. 1. P. 794–803. doi: 10.1016/j.nicl.2017.12.008.
11. Tharin S., Golby A. Functional brain mapping and its applications to neurosurgery // *Neurosurgery*. 2007. Vol. 60, No 4 Suppl 2. P. 185–201. doi: 10.1227/01.NEU.0000255386.95464.52.
12. Hirsch J., Ruge M.I., Kim K.H., Correa D.D., Victor J.D., Relkin N.R., Labar D.R., Krol G., Bilsky M.H., Souweidane M.M., DeAngelis L.M., Gutin P.H. An integrated functional magnetic resonance imaging procedure for preoperative mapping of cortical areas associated with tactile, motor, language, and visual functions // *Neurosurgery*. 2000. Vol. 47, No. 3. P. 711–722. doi: 10.1097/00006123-200009000-00037.
13. Petrella J.R., Shah L.M., Harris K.M., Friedman A.H., George T.M., Sampson J.H., Pekala J., Voyvodic J.T. Preoperative functional MR imaging localization of language and motor areas: effect on therapeutic decision making in patients with potentially resectable brain tumors // *Radiology*. 2006. Vol. 240, No. 3. P. 793–802. doi: 10.1148/radiol.2403051153.
14. Sunaert S. Presurgical planning for tumor resection // *J. Magn. Reson. Imaging*. 2006. Vol. 23, No. 6. P. 887–905. doi: 10.1002/jmri.20582.
15. Bookheimer S. Pre-surgical language mapping with functional magnetic resonance imaging // *Neuropsychol. Rev*. 2007. Vol. 17, No 2. P. 145–155. doi: 10.1007/s11065-007-9026-x.
16. Pillai J.J. The evolution of clinical functional imaging during the past 2 decades and its current impact on neurosurgical planning // *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2010. Vol. 31, No. 2. P. 219–225. doi: 10.3174/ajnr.A1845.

17. Orringer D.A., Vago D.R., Golby A.J. Clinical applications and future directions of functional MRI // *Semin. Neurol.* 2012. Vol. 32, No 4. P. 466–475. doi: 10.1055/s-0032-1331816.
18. Rosen B.R., Savoy R.L. fMRI at 20: has it changed the world? // *NeuroImage.* 2012. Vol. 62, No. 2. P. 1316–1324. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.004.
19. Genetti M., Grouiller F., Vuillermoz S., Spinelli L., Seeck M., Michel C.M., Schaller K. Noninvasive language mapping in patients with epilepsy or brain tumors // *Neurosurgery.* 2013. Vol. 72, No. 4. P. 555–565. doi: 10.1227/NEU.0b013e318282cdad.
20. Pillai J.J., Mikulis D.J. Cerebrovascular reactivity mapping: an evolving standard for clinical functional imaging // *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 2015. Vol. 36, No. 1. P. 7–13. doi: 10.3174/ajnr.A3941.
21. Holodny A.I., Schulder M., Liu W.C., Wolko J., Maldjian J.A., Kalnin A.J. The effect of brain tumors on BOLD functional MR imaging activation in the adjacent motor cortex: implications for image-guided neurosurgery // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2000. Vol. 21, No. 8. P. 1415–1422.
22. Ulmer J.L., Krouwer H.G., Mueller W.M., Ugurel M.S., Kocak M., Mark L.P. Pseudo-reorganization of language cortical function at fMRI imaging: a consequence of tumor-induced neurovascular uncoupling // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2003. Vol. 24, No 2. P. 213–217.
23. Hou B.L., Bradbury M., Peck K.K., Petrovich N.M., Gutin P.H., Holodny A.I. Effect of brain tumor neovasculature defined by rCBV on BOLD fMRI activation volume in the primary motor cortex // *NeuroImage.* 2006. Vol. 32, No. 2. P. 489–497. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.04.188.
24. Lythgoe D.J., Williams S.C., Cullinane M., Markus H.S. Mapping of cerebrovascular reactivity using BOLD magnetic resonance imaging // *Magn. Reson. Imaging.* 1999. Vol. 17. P. 495–502. doi: 10.1016/s0730-725x(98)00211-2.
25. Kastrup A., Kruger G., Neumann-Haefelin T., Moseley M.E. Assessment of cerebrovascular reactivity with functional magnetic resonance imaging: comparison of CO(2) and breath holding // *Magn. Reson. Imaging.* 2001. Vol. 19. P. 13–20. doi: 10.1016/s0730-725x(01)00227-2.
26. Thomason M.E., Foland L.C., Glover G.H. Calibration of BOLD fMRI using breath holding reduces group variance during a cognitive task // *Hum. Brain Mapp.* 2007. Vol. 28, No 1. P. 59–68. doi: 10.1002/hbm.20241
27. Murphy K., Harris A. D., Wise R. G. Robustly measuring vascular reactivity differences with breath-hold: normalising stimulus evoked and resting state BOLD fMRI data // *NeuroImage.* 2011. Vol. 54. P. 369–379. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.07.059.
28. Bright M.G., Murphy K. Reliable quantification of BOLD fMRI cerebrovascular reactivity despite poor breath-hold performance // *NeuroImage.* 2013. Vol. 83. pp. 559–568. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.07.007.
29. van Niftrik C. H. Piccirelli M., Bozinov O., Pangalu A., Valavanis A., Regli L., Fierstra J. Fine tuning breath-hold-based cerebrovascular reactivity analysis models // *Brain and behavior.* 2016. Vol. 6, No. 2. P. e00426. doi: 10.1002/brb3.426.
30. Cohen A. D., Wang Y. Improving the Assessment of Breath-Holding Induced Cerebral Vascular Reactivity Using a Multiband Multi-echo ASL/BOLD Sequence // www.nature.com/scientificreports. 2019. No. 9. 5079. doi: 10.1038/s41598-019-41199-w.
31. Корниенко В.Н. *Функциональная церебральная ангиография*. Л.: Медицина, 1981. 216 с. [Kornienko V.N. *Functional cerebral angiography*. Leningrad: Publishing house Meditsina, 1981. 216 pp. (In Russ.).]
32. Holodny A. I., Iranmahboob A., Peck K.K., Brennan N. P., Karimi S., Fisicaro R., Hou B. Vascular Reactivity Maps in Patients with Gliomas Using Breath-Holding BOLD fMRI // *Journal of neuroimaging.* 2016. Vol. 26, No. 2. P. 232–239. doi: 10.1111/jon.12278.
33. Chang C.Y., Peck K.K., Brennan N.M., Hou B.L., Gutin P.H., Holodny A.I. Functional MRI in the presurgical evaluation of patients with brain tumors: characterization of the statistical threshold // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2010. Vol. 88, No. 1. P. 35–41. doi: 10.1159/000268740.
34. Birn R.M., Smith M.A., Jones T.B., Bandettini P.A. The respiration response function: the temporal dynamics of fMRI signal fluctuations related to changes in respiration // *Neuroimage.* 2008. Vol. 40. P. 644–654. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.11.059.
35. Pillai J.J., Zaca D. Comparison of BOLD cerebrovascular reactivity mapping and DSC MR perfusion imaging for prediction of neurovascular uncoupling potential in brain tumors // *Technol. Cancer Res. Treat.* 2012. Vol. 11, No 4. P. 361–374. doi: 10.7785/tert.2012.500284.
36. Zaca D., Jovicich J., Nadar S.R., Voyvodic J.T., Pillai J.J. Cerebrovascular reactivity mapping in patients with low grade gliomas undergoing presurgical sensorimotor mapping with BOLD fMRI // *J. Magn. Reson. Imaging.* 2014. Vol. 40, No. 2. P. 383–390. doi: 10.1002/jmri.24406.
37. Mandell D.M., Han J.S., Poublanc J., Crawley A.P., Stainsby J.A., Fisher J.A., Mikulis D.J. Mapping cerebrovascular reactivity using blood oxygen level-dependent MRI in Patients with arterial steno-occlusive disease: comparison with arterial spin labeling MRI // *Stroke.* 2008. Vol. 39 (7). P. 2021–2028. doi: 10.1161/strokeaha.107.506709.
38. Maldjian J.A., Schulder M., Liu W.C., Mun I.K., Hirschorn D., Murthy R., Carmel P., Kalnin A. Intraoperative functional MRI using a real-time neuro-surgical navigation system // *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1997. Vol. 21 (6), P. 910–912. doi: 10.1097/00004728-199711000-00013.
39. Ojemann G.A. Functional mapping of cortical language areas in adults. Intraoperative approaches // *Adv. Neurol.* 1993. Vol. 63. P. 155–163.
40. Sanai N., Mirzadeh Z., Berger M.S. Functional outcome after language mapping for glioma resection // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358, No. 1. P. 18–27. doi: 10.1056/NEJMoa067819.
41. Wada J., Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance // *J. Neurosurg.* 1960. Vol. 17. P. 266–282. doi: 10.3171/jns.1960.17.2.0266.
42. Kety S.S., Schmidt C.F. The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men // *J. Clin. Invest.* 1948. Vol. 27. P. 484–492. doi: 10.1172/JCI101995.
43. Bright M.G., Donahue M.J., Duyn J.H., Jezzard P., Bulte D.P. The effect of basal vasodilation on hypercapnic and hypocapnic reactivity measured using magnetic resonance imaging // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010. Vol. 31. P. 426–438. doi: 10.1038/jcbfm.2010.187.
44. Holodny A.I., Schulder M., Liu W.C., Maldjian J.A., Kalnin A.J. Decreased BOLD functional MR activation of the motor and sensory cortices adjacent to a glioblastoma multiforme: implications for image-guided neurosurgery // *Am. J. Neuroradiol.* 1999. Vol. 20, No. 4. P. 609–612.
45. Bizzi A., Blasi V., Falini A., Feroli P., Cadioli M., Danesi U., Aquino D., Marras C., Caldiroli D., Broggi G. Presurgical functional MR imaging of language and motor functions: validation with intraoperative electrocortical mapping // *Radiology.* 2008. Vol. 248, No. 2. P. 579–589. doi: 10.1148/radiol.2483071214.
46. Chen C.M., Hou B.L., Holodny A.I. Effect of age and tumor grade on BOLD functional MR imaging in preoperative assessment of patients with glioma // *Radiology.* 2008. Vol. 248, No. 3. P. 971–978. doi: 10.1148/radiol.2483071280.
47. Griffiths J.R., Taylor N.J., Howe F.A., Saunders M.I., Robinson S.P., Hoskin P.J., Powell M.E., Thoumine M., Caine L.A., Baddeley H. The response of human tumors to carbogen breathing, monitored by Gradient-Recalled Echo Magnetic Resonance Imaging // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997. Vol. 39, No. 3. P. 697–701. doi: 10.1016/s0360-3016(97)00326-x.
48. Robinson S.P., Howe F.A., Rodrigues L.M., Stubbs M., Griffiths J.R. Magnetic resonance imaging techniques for monitoring changes in tumor oxygenation and blood flow // *Semin. Radiat. Oncol.* 1998. Vol. 8, No. 3. P. 197–207. doi: 10.1016/s1053-4296(98)80045-3.
49. Taylor N.J., Baddeley H., Goodchild K.A., Powell M.E., Thoumine M., Culver L.A., Stirling J.J., Saunders M.I., Hoskin P.J., Phillips H., Padhani A.R., Griffiths J.R. BOLD MRI of human tumor oxygenation during carbogen breathing // *J. Magn. Reson. Imaging.* 2001. Vol. 14, No 2. P. 156–163. doi: 10.1002/jmri.1166.
50. Shiino A., Morita Y., Tsuji A., Maeda K., Ito R., Furukawa A., Matsuda M., Inubushi T. Estimation of cerebral perfusion reserve by blood oxygenation level-dependent imaging: comparison with single-photon emission computed tomography // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2003. Vol. 23, No. 1. P. 121–135. doi: 10.1097/01.WCB.0000037546.46809.
51. Poublanc J., Crawley A. P., Sobczyk O., Montandon G., Sam K., Mandell D.M., Dufort P., Venkatraghavan L., Duffin J., Mikulis D.J., Fisher J.A. Measuring cerebrovascular reactivity: the dynamic response to a step hypercapnic stimulus // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2015. Vol. 35, No. 11. P. 1746–1756. doi: 10.1038/jcbfm.2015.114.
52. Fisher J.A. Sobczyk O., Crawley A., Poublanc J., Dufort P., Venkatraghavan L., Sam K., Mikulis D., Duffin J. Assessing cerebrovascular reactivity by the pattern of response to progressive hypercapnia // *Hum Brain Mapp.* 2017. Vol. 38, No 7. P. 3415–3427. doi: 10.1002/hbm.23598.
53. Magon S., Basso G., Farace P., Ricciardi G.K., Beltramello A., Sbarbati A.. Reproducibility of BOLD signal change induced by breath holding // *Neuroimage.* 2009. Vol. 45. P. 702–712. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.12.059.
54. Davis T.L., Kwong K.K., Weisskoff R.M., Rosen B.R. Calibrated functional MRI: mapping the dynamics of oxidative metabolism // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998. Vol. 95, No. 4. P. 1834–1839. doi: 10.1073/pnas.95.4.1834.
55. Liu T.T., Glover G.H., Mueller B.A., Greve D.N., Brown G.G. An introduction to normalization and calibration methods in functional MRI // *Psychometrika.* 2013. Vol. 78, No. 2. P. 308–321. doi: 10.1007/s11336-012-9309-x.
56. Cohen E.R., Rostrup E., Sidaros K., Lund T.E., Paulson O.B., Ugurbil K., Kim S.G. Hypercapnic normalization of BOLD fMRI: comparison across field strengths and pulse sequences // *NeuroImage.* 2004. Vol. 23, No 2. P. 613–624. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.06.021.
57. Biswal B.B., Kannurpatti S.S., Rypma B. Hemodynamic scaling of fMRI-BOLD signal: validation of low-frequency spectral amplitude as a scalability factor // *Magn. Reson. Imaging.* 2007. Vol. 25, No 10. P. 1358–1369. doi: 10.1016/j.mri.2007.03.022.
58. Liu J., Liu T.T. Inter-subject variability in hypercapnic normalization of the BOLD fMRI response // *NeuroImage.* 2009. Vol. 45, No 2. P. 420–430. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.11.032.

59. Hsu Y.Y., Chang C.N., Jung S.M., Lim K.E., Huang J.C., Fang S.Y., Liu H.L. Blood oxygenation level-dependent MRI of cerebral gliomas during breath holding // *J. Magn. Reson. Imaging*. 2004. Vol. 19, No. 2. P. 160–167. doi: 10.1002/jmri.10447.
60. Pillai J.J., Zaca D. Clinical utility of cerebrovascular reactivity mapping in patients with low grade gliomas // *World J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 2. P. 397–403. doi: 10.5306/wjco.v2.i12.397.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 12.06.2020 г.

Авторский вклад в подготовку статьи:

Вклад в концепцию и план исследования: *А.И.Баталов, И.Н.Пронин, А.А.Потапов*. Вклад в сбор данных: *А.И.Баталов, Н.Е.Захарова, Э.Л.Погосбекян, С.А.Горайнов, А.В.Косырькова*. Вклад в анализ данных и выводы: *А.И.Баталов, Н.Е. Захарова, Э.Л. Погосбекян, Л.М.Фадеева*. Вклад в подготовку рукописи: *А.И.Баталов, Н.Е.Захарова, И.Н.Пронин*.

Сведения об авторах:

Баталов Артем Игоревич — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16; e-mail: abatalov@nsi.ru; ORCID: 0000–0002–8924–7346; *Захарова Наталья Евгеньевна* — доктор медицинских наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16; e-mail: nzakharova@nsi.ru; ORCID: 0000–0002–0516–3613;

Пронин Игорь Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по науке, заведующий отделением рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16; e-mail: pronin@nsi.ru; ORCID: 0000–0002–4480–0275;

Погосбекян Эдуард Леонидович — медицинский физик отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16; e-mail: epogosbekyan@nsi.ru; ORCID: 0000–0002–4803–6948;

Фадеева Людмила Михайловна — ведущий инженер отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16; e-mail: lmf@nsi.ru; ORCID: 0000–0002–3240–5585;

Горайнов Сергей Алексеевич — нейрохирург, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16; e-mail: Sgoraynov@nsi.ru; ORCID: 0000–0002–6480–3270;

Косырькова Александра Владимировна — врач-нейрохирург, аспирант федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16; e-mail: Akosyrkova@nsi.ru; ORCID: 0000–0002–3019–5203;

Потапов Александр Александрович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16; e-mail: apotapov@nsi.ru; ORCID: 0000–0001–8343–3511.

Открыта подписка на 1-е полугодие 2021 года.

Подписные индексы:

Агентство «Роспечать» **57991**

ООО «Агентство „Книга-Сервис“» **42177**