

Воксел-ориентированная морфометрия: новый метод оценки локальных вторичных атрофических изменений головного мозга

Ю.А. Колесниченко^{1,3}, В.В. Машин¹, С.Н. Иллариошкин², Р.Дж. Зайц³

¹Ульяновский государственный университет, Ульяновск

²Научный центр неврологии РАМН, Москва

³Отделение неврологии Университета Г. Гейне, Дюссельдорф

Методы прижизненной компьютерной визуализации, такие как рентгеновская и магнитно-резонансная компьютерная томография (КТ, МРТ), сегодня прочно вошли в повседневную практику клинической медицины. Появление высокопольных МР-томографов и спиральной КТ, а также ряда новейших режимов МРТ- и КТ-исследования, позволяющих оценивать церебральный метаболизм, кровоток и функциональное состояние тех или иных отделов головного мозга, дало мощный импульс для изучения церебрального атрофического процесса. Об этом свидетельствует большое число работ, посвященных КТ/МРТ-характеристике церебральной атрофии [2, 6, 7, 10–13, 17, 18, 42, 60].

У лиц пожилого и старческого возраста церебральная атрофия является облигатным физиологическим состоянием, отражающим инволютивные процессы, происходящие в мозге [9, 14, 17, 23, 48, 57, 69]. Выраженность инволютивных изменений больше у мужчин, причем, у них в процесс преимущественно вовлекается левое полушарие головного мозга, в то время как у женщин церебральная атрофия носит симметричный характер [8, 32, 58]. Считается, что у мужчин при старении в большей степени увеличивается вентрикулярный объем, в то время как у женщин возрастает объем субарахноидальных пространств.

Патологическая церебральная атрофия является морфологическим субстратом различных неврологических заболеваний и клинических синдромов. Наряду с существованием церебральной атрофии при первично-дегенеративных заболеваниях головного мозга (болезнях Альцгеймера, Пика, Паркинсона, Гентингтона и др.) [8, 15, 22, 61] в настоящее время не вызывает сомнений развитие атрофического процесса как исхода ряда других заболеваний центральной нервной системы (рассеянного склероза, некоторых форм эпилепсии и др.) [5], а также при воздействии ря-

да экзо- и эндогенных этиологических факторов – гипоксии, интоксикаций, инфекционных поражений и т.д. [3, 44, 45, 67]. Не меньший интерес вызывает и проблема вторичных атрофических изменений головного мозга в ангионеврологии, тем более что цереброваскулярные заболевания, и в первую очередь ишемический инсульт, всегда были и остаются важнейшей областью применения современных нейровизуализационных технологий [12].

Последние МРТ-исследования церебральной перфузии и метаболизма, основанные на анализе диффузионно- и перфузионно-взвешенных изображений мозга, сфокусированы в основном на изучении острейшей стадии инсульта: от момента возникновения ишемии до дифференцировки вещества мозга на необратимо поврежденное и способное к восстановлению [18, 42, 49, 70]. Хронические же, долговременные морфологические изменения мозговой ткани после инсульта изучены в значительно меньшей степени. Между тем уже на 2–3-й неделях ишемического инсульта развившийся в острейшей стадии отек мозга регрессирует, через 1,5–2 месяца формируется киста, а через 3–12 месяцев можно выявить признаки вторичных атрофических изменений вещества головного мозга. Более того, показано, что локальная церебральная ишемия может впоследствии привести к тяжелым изменениям вещества мозга за пределами очага поражения, даже несмотря на отсутствие (по данным нейровизуализации) выраженных структурных изменений в острейшей стадии инсульта [62].

Таким образом, проблема вторичных атрофических изменений головного мозга, которые развиваются через 3–12 месяцев после ишемического инсульта в отдаленных от первичного очага поражения областях, вызывает в настоящее время большой интерес.

В наиболее общем виде атрофия головного мозга после ишемического инсульта может быть классифицирована

следующим образом:

- 1) первичная — непосредственно область очага поражения;
- 2) околоочаговая (перифокальная, перилезиональная) — условно, зона так называемой *пенумбры*, определяемая как разница объемов поражения на перфузионно-взвешенных и диффузионно-взвешенных изображениях, полученных в острейшей стадии инсульта;
- 3) вторичная — появляется через 3–12 месяцев после инсульта в областях, отдаленных от первичного очага поражения.

Развитие вторичной атрофии не зависит от размера (объема) первичного очага и клинического исхода болезни; иными словами, вторичная атрофия головного мозга развивается у каждого больного, перенесшего ишемический нелакунарный инсульт [43]. В настоящее время ставится вопрос только о вариантах ее локализации и объеме.

Атрофические изменения развиваются в поверхностных и глубоких слоях, белом и сером веществе головного мозга. Например, корковые инфаркты приводят к редукции вещества мозга в подкорковых структурах (переключающих узлах — в таламусе, мозолистом теле). Субкортикальные инфаркты вызывают атрофию в отдаленных корковых и подкорковых структурах, контралатеральном полушарии головного мозга (так называемые "зеркальные" очаги), мозжечке. В хронической стадии инсульта на МР-томограммах у каждого пациента можно обнаружить расширение бокового желудочка на стороне очага, что тоже является показателем вторичной атрофии головного мозга [19, 52].

Большинство полученных к настоящему времени результатов исследований церебральной атрофии основывались на визуальной либо линейной оценке КТ/МРТ-данных. Однако такая оценка характеризуется субъективизмом и во многом зависит от опыта врача, проводящего диагностику, а результаты исследования трудно сопоставимы при проведении динамических наблюдений. В связи с этим предложен ряд объемных (абсолютных и относительных) показателей, позволяющих объективизировать диагностический процесс. На высокую информативность объемных показателей указывает ряд исследователей [16, 23, 24, 48, 64].

В настоящее время разработаны математические модели, с помощью которых тонкие морфологические изменения, в том числе вторичные атрофические изменения после инсульта, могут быть обчислены и продемонстрированы топографически. Один из новых и весьма перспективных методов, использующихся для количественной оценки объема поражения — **воксел-ориентированная морфометрия (ВОМ) (Voxel-Guided Morphometry, VGM)** [20, 33, 53, 55].

В основе данной модели лежит 3-ступенчатая процедура выравнивания, т.е. наложения (грубого и точного, линейного и нелинейного) каждого МРТ-среза, сделанного, например, через 6 месяцев после инсульта, на соответствующее сканированное изображение в острейшем периоде. Далее проводится анализ степени насыщенности серым цветом (*gray-value*) каждого вокселя: измеряется динамика изменения степени насыщенности "серостью" (*gray-value-*

guided) каждой единицы изображения от второго изображения к исходному. Данную разницу можно оценить количественно и визуализировать. Таким образом, становится возможным получить морфологическую разницу мозговых объемом в целом в виде математической модели на каждый срез головного мозга, *voxel-by-voxel*, без точного предварительного выделения регионов интереса. Неизменная ткань представлена константой степени "серости" 128 в соответствии с условной шкалой насыщенности вокселя серым цветом, редукция объема представлена степенью "серости" менее 128 (темнее), а увеличение объема — более 128 (светлее) (используется шкала "серости" в 256 единиц). Полученная модель закодирована таким образом, что серые воксели показывают сжатие (*shrinkage*) мозговой ткани, в то время как белые — расширение (распространение, *enlargement*). Результирующее изображение показывает нам участки гипотрофии, а также возможной гипертрофии вещества головного мозга (рис. 1).

T1-взвешенные МРТ-изображения форматируются до трехмерных. Далее для каждой трехмерной МРТ производится сегментирование, т.е. достигается отделение вещества от черепа, твердой и лептоменингеальной оболочек и создается маска исключительно мозговой ткани (рис. 2, 3).

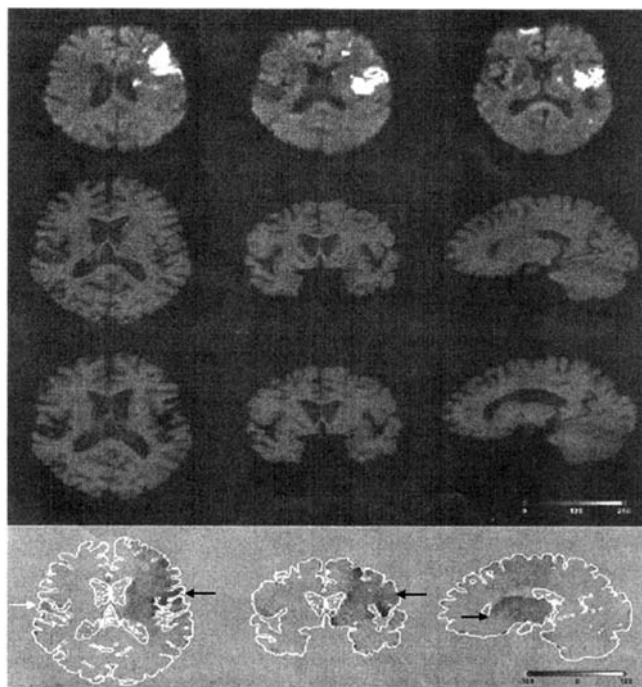


рис. 1: Результаты обследования 55-летнего пациента с неполным инфарктом в области кровоснабжения левой средней мозговой артерии

В верхнем ряду располагаются диффузионно-взвешенные МР-изображения, полученные через 7 часов после начала инсульта. Второй ряд представляет горизонтальную, фронтальную и сагиттальную проекции стандартного МРТ-обследования в острейшем периоде. Третий ряд — аналогичные проекции после линейного наложения МР-томограмм, полученных через 6 мес. Последний ряд представляет собой результирующую математическую модель (полученную в результате процедуры 3-ступенчатого наложения МРТ-изображений пациента, произведенных в разное время) соответствующих срезов представленных проекций. Атрофические изменения в гомолатеральном инфаркту полушария большого мозга (черные стрелки) представлены степенью «серости» менее 128 (темнее) и составляют участки мозга вокруг первичного очага поражения и в отдаленных областях, таких как таламус и стриатум (последние хорошо определяются на сагиттальном срезе). На фронтальной и горизонтальной секциях хорошо различимы участки вторичной атрофии в аналогичной первичному очагу инфаркта зоне контралатерального полушария (белая стрелка) [43].

Для технологии VOM наиболее предпочтительным является исследование с оценкой срезов в сагитальной проекции (рис. 4). Деформация между первой и последующей МРТ, связанная с возможной вариабельностью процессов сегментации, может быть аннулирована при линейной трансформации МР-данных обоих исследований в определенной координатной плоскости с получением идентичных сегментированных изображений для обеих последовательностей МРТ [43, 63].

Выравнивание (наложение), используемое для МРТ, КТ и функциональных МРТ-изображений, можно подразделить по техническим характеристикам на линейное и нелинейное [53]. *Линейное выравнивание* используется для оценки пространственной ориентации, масштабирования или аффинных перемещений объемных данных с целью их последующего использования для сравнительного анализа. *Нелинейное выравнивание*, прилагаемое к объемным изображениям, позволяет за счет используемых сложных методов трансформации получить полное совмещение всех вокселей без выбора единичных специфических структур мозга (желудочки, борозды и т.д.). То есть, грубое выравнивание второго изображения мозга к первому достигается путем "прямого" (линейного) наложения их друг на друга, а затем происходит трансформация второго объема относительно первого с учетом нелинейных искажений (локальных изменений объема и сопутствующих им изменений в трехмерной конфигурации ткани) с помощью использования показателей плотности цвета ("серости") вокселей от данных участков, с корреляцией, по меньшей мере, 150 ориентиров на поверхности мозга каждого изображения [43].

Данный метод, основанный на цифровых технологиях, не требует работы в интерактивном режиме, имеет низкую вероятностную ошибку и позволяет оценить морфологические

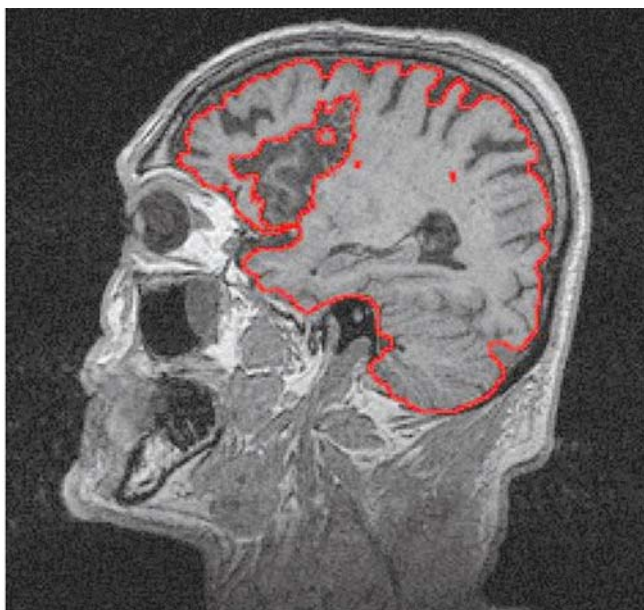


рис. 2: Срез сагитальной проекции МРТ-изображения пациента 63 лет через 12 мес. после инфаркта в области кровоснабжения правой средней мозговой артерии, проведенный через процедуры «приблизительного» и «точного» сегментирования с «отделением» вещества мозга от черепа, твердой и лептоменингеальной оболочек

Создается маска только вещества мозга (красный контур, см. также рис. 3) и первичного очага атрофии.

кие альтерации у отдельных пациентов, не требуя для оценки выявляемой картины в каждом конкретном случае сравнительного анализа анатомических изменений в общей популяции или в ее разных возрастных группах. Неотъемлемыми же трудностями данной работы являются небольшие анатомические различия даже идентичных срезов любого индивидуума, которые разрешимы с помощью схемы многоступенчатого выравнивания (рис. 5).

Представленная технология VOM была успешно апробирована в серии исследований. В 2002 году Т. Schormann с соавт. [53] было проведено пилотное исследование с использованием VOM: 34-летней женщине с правосторонней гемиплегией в результате инфаркта в левой внутренней капсуле провели Т2-взвешенную МРТ в остром периоде и через 21 месяц после инсульта. Изображения были форматированы до трехмерных, проведены через 4-ступенчатую процедуру выравнивания до точного наложения, что позволило обсчитать и визуализировать морфологическую разницу мозговых объемов в целом, воксел за вокселем, без точного предварительного выделения регионов интереса. В результате объем первичного поражения в левой внутренней капсуле, определенный планиметрически на Т2-изображениях, составил 5 мл. Несмотря на то, что неврологический статус пациента (оцененный по Европейской шкале инсульта – ESS) полностью нормализовался к исходу 21-го месяца, VOM-анализ показал, что вторичная атрофия занимает 89,5 мм³ объема мозга. Она захватывала кору пораженной гемисферы, мост и контралатеральное полушарие мозжечка. Данное исследование подтвердило, что вторичные морфологические изменения после инсульта могут быть обсчитаны и продемонстрированы топографически с помощью VOM.

М. Крамер с соавт. [43] на основе технологии VOM проанализировали особенности индивидуальных объемных



рис. 3: Созданная маска на каждый срез сагитальной проекции МРТ-изображений, проведенных в начале и через 6 мес. после развития инсульта, подлежит дальнейшей обработке с использованием процедур линейного и нелинейного выравнивания для возможности применения воксел-ориентированной морфометрии (VOM)

изменений мозга у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Были использованы реконструированные 3D (трехмерные модели) T1-взвешенных МРТ-изображений головного мозга 10 пациентов, перенесших первичный нелакунарный инсульт в области кровоснабжения средней мозговой артерии. МРТ-обследование проводилось в острой (1–180-й день) и хронической (11–54 месяца) стадиях инсульта. В исследование не включались больные с хроническим

алкоголизмом, прогрессирующей деменцией и наличием повторных инфарктов в анамнезе. В результате проведенной работы у каждого обследованного пациента определялось объемное изменение вещества мозга. Были выявлены участки вторичной атрофии в ипсилатеральном полушарии, затрагивающие в большинстве случаев белое вещество и субкортикальные структуры, такие как стриатум и таламус. Помимо этого у каждого больного определя-

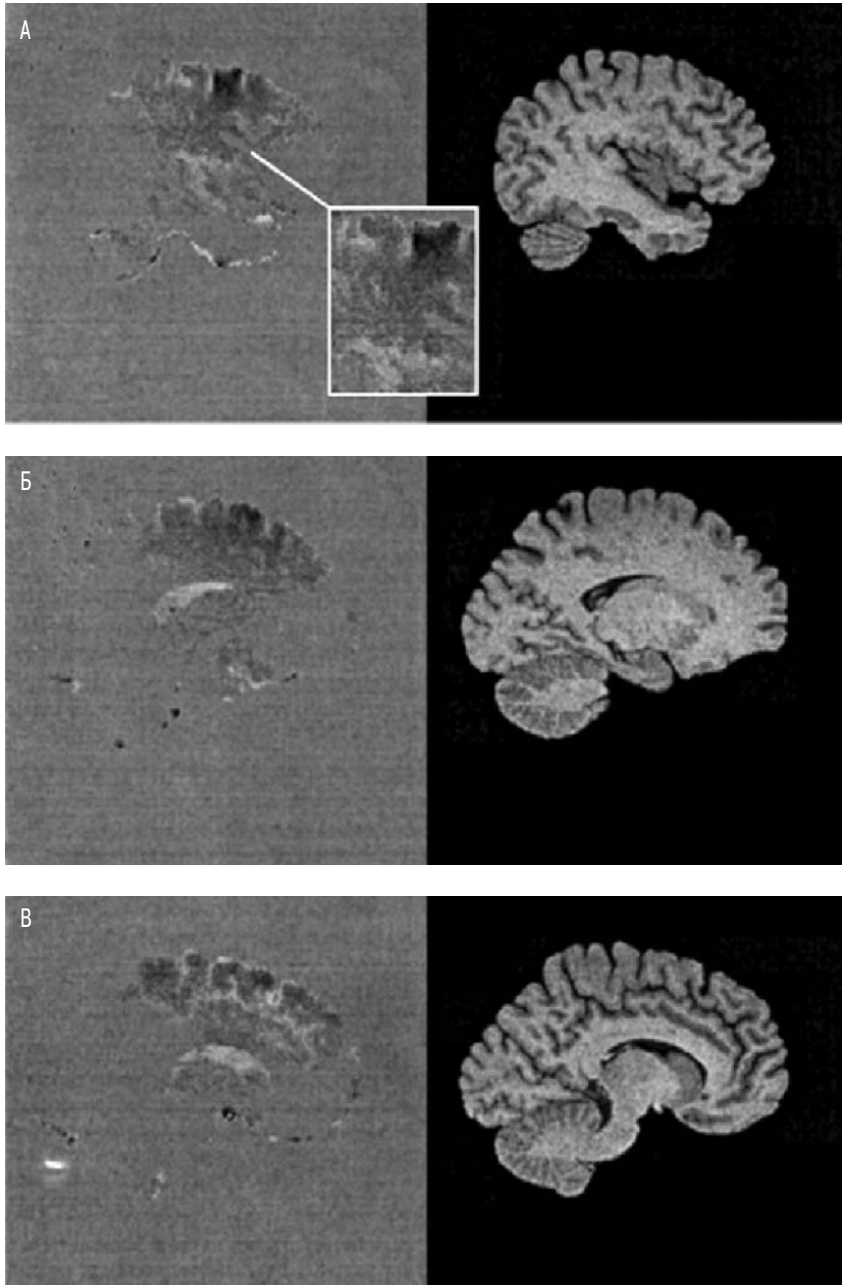


рис. 4: Изменения объема вещества мозга на сагиттальных видах результирующей математической модели (слева) и соответствующие им МРТ-срезы (справа) у пациента с малым инсультом в области кровоснабжения левой средней мозговой артерии

А – срез проходит через левую височную долю с визуализацией (темные воксели) первичного очага поражения; Б – представлена медиальная часть височной доли, пересекающая гиппокамп и таламус, с отдаленным атрофическим процессом в треугольной части нижней лобной извилины; В – срез, проходящий между задним таламусом и срединной линией, подтверждает наличие корковой атрофии в околоочаговой области (представленной на срезе А). У представленного больного не выявлены достоверные данные в пользу атрофического процесса в мозжечке или затылочной области (Б, В), что еще раз подтверждает избирательный характер локализации атрофического процесса в зависимости от локализации первичного очага поражения [53].

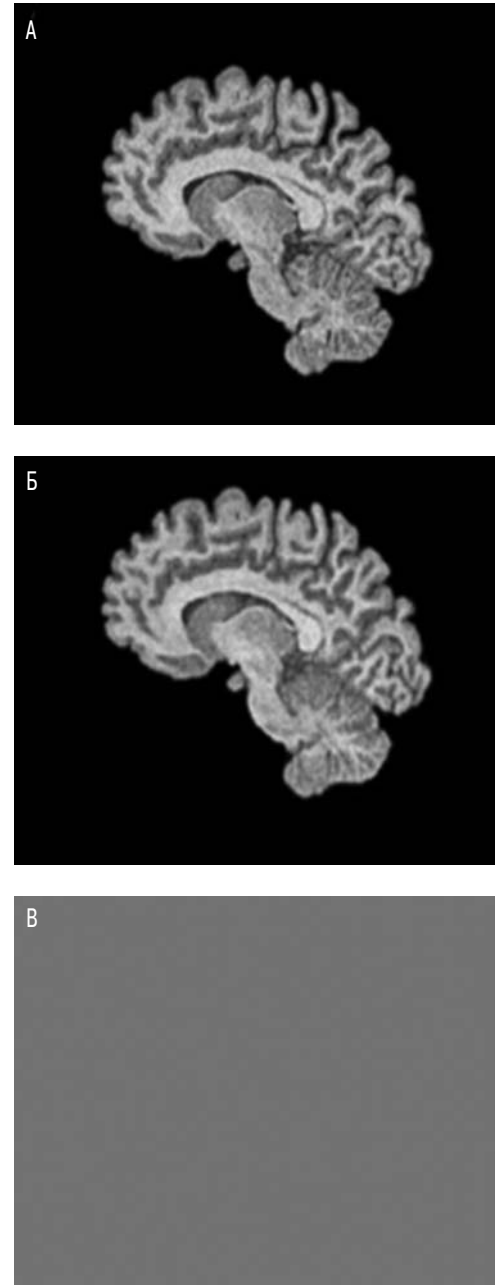


рис. 5: Получение результирующей математической модели сагиттального среза головного мозга здорового человека

А и Б – МРТ-исследования, проведенные последовательно в течение 6 мес. Изображения прошли 3-шаговую процедуру линейного и нелинейного выравнивания с последующим наложением и получением результирующей модели данного среза (В). Так как обследованию подвергался здоровый индивидум и математическая обработка была проведена в соответствии со всеми техническими требованиями, на результирующей модели (В) какие-либо объемные изменения вещества мозга отсутствуют [53].

лось расширение бокового желудочка на стороне очага поражения. Были выявлены участки атрофии в контралатеральном полушарии, сопровождающиеся локальной атрофией мозолистого тела. У одного пациента с инфарктом в задней части внутренней капсулы наблюдалась атрофия контралатерального полушария мозжечка. Объем атрофических изменений (от 3 до 294 мл) не зависел от возраста пациентов, неврологических исходов инсульта (оценка проводилась по шкале ESS) и временного интервала между первой и второй МРТ-последовательностями.

Результаты данного исследования на относительно небольшой группе пациентов демонстрируют, что инфаркты в бассейне средней мозговой артерии приводят к развитию вторичного атрофического процесса, выходящего за пределы области очага поражения. Используя технологию ВОМ, стало возможным обнаружение атрофических изменений в поверхностных и глубоких слоях, белом и сером веществе, мозговых бороздах в непосредственной близости к очагу поражения и таламусе пораженной гемисферы, а также в аналогичных зонах контралатерального большого полушария, мозолистом теле и контралатеральном полушарии мозжечка. Еще раз следует подчеркнуть, что согласно данным ВОМ, у пациента может быть выявлено улучшение неврологического статуса на фоне прогрессирующего развития вторичной атрофии головного мозга. По-видимому, значительный и даже полный регресс неврологической симптоматики становится возможным благодаря пластическим процессам, реализуемым на отдалении от первично и вторично пораженных структур мозга.

Нами в 2004–2006 гг. разрабатывался проект по исследованию отдаленных очагов вторичной атрофии мозга в период постинсультного восстановления, осуществлявшийся на базе лаборатории функциональной нейровизуализации Университета им. Генриха Гейне (Дюссельдорф, Германия) под руководством проф. R.J. Zeitz. В данном проекте проводился детальный анализ следующих положений:

- околоочаговая атрофия в значительной степени определяется расхождением величин поражения в режимах диффузионно- и перфузионно-взвешенной МРТ (DWI/PWI-mismatch);
- корковые инфаркты приводят к редукции вещества мозга в "переключающих узлах" подкорковых структур (например, таламусе);
- субкортикальные лакунарные инфаркты вызывают атрофию в отдаленных корковых и подкорковых структурах;
- редукция вещества мозга в контралатеральной гемисфере является зеркальным отражением инфаркта;
- восстановление моторных функций приводит к гипертрофии премоторной области коры.

В исследование были включены 10 пациентов в возрасте 25–80 лет с первым ишемическим инсультом в бассейне кровоснабжения средней мозговой артерии. Неврологический статус оценивался по следующим шкалам: NIH Stroke Scale (NIHSS), Barthel Index, шкала оценки функций руки [25]. Исходный ишемический очаг определялся в момент поступления в приемном отделении при помощи диффу-

зионно- и перфузионно-взвешенной МРТ. Необходимый неврологический балльный анализ и МРТ-исследование, использующее 3D-морфометрические данные, проводилось на 4-й день и через 6 месяцев после инсульта. Для каждой 3D-МРТ достигалось отделение вещества мозга от черепа, твердой и лептоменингеальной оболочек и создавалась маска мозговой ткани, которая в последующем и подвергалась обработке по технологии ВОМ. Данные анализировались с помощью собственного программного обеспечения в сотрудничестве с Центром нейровизуализации (Brain Imaging Center West) в Институте медицины Научно-исследовательского центра в г. Юлих (Германия).

Полученные предварительные данные показали, что у всех обследованных больных с полушарным инфарктом в бассейне средней мозговой артерии имеются участки трансформации вещества головного мозга, не связанные с первичным очагом ишемического поражения. При дальнейшей обработке предполагается провести тонкий анализ взаимоотношений между наблюдаемыми процессами постинфарктной атрофии и гипертрофии вещества головного мозга. Изучение многообразных эффектов церебральной ишемии ставит новые цели для терапевтического вмешательства в первые же ее часы, направленного на предотвращение вторичных постишемических изменений головного мозга. В связи с этим в настоящее время в Ульяновском государственном университете разрабатывается программа ВОМ для рентгеновского компьютерного томографа. По нашему мнению, она позволит получить более воспроизводимые результаты, поскольку физические основы рентгеновского изображения (в отличие от МРТ) дают возможность количественного анализа.

Клинические и функциональные последствия локальной церебральной ишемии были описаны в 1914 году Монаковым и определены как "диализ" (феномен Монакова) [46]. Этот термин по сей день используется для определения большинства топически отдаленных функциональных эффектов инфаркта вещества мозга [28, 30, 68]. При использовании позитронной эмиссионной томографии было выявлено, что после инфаркта в области кровоснабжения средней мозговой артерии у человека наблюдаются зоны гипометаболизма в ипсилатеральном таламусе и контралатеральном полушарии мозжечка [28, 38, 54]. До этого перекрестный гипометаболизм мозжечка был продемонстрирован в ранней стадии экспериментального инфаркта большого мозга у обезьян [29], а также в клинике при малом очаге поражения в большом полушарии и хорошем клиническом исходе [56]. М. Краемер с соавт. (2004) предполагают, что наиболее вероятным объяснением вторичных атрофических изменений (или "отдаленного" по времени и локализации гипометаболизма) является дегенерация нервных волокон (Валлеровское перерождение), берущих начало или проходящих через ишемизированный участок мозга. Валлеровская дегенерация при церебральной ишемии была продемонстрирована во многих исследованиях [41, 51, 65] и гистологически подтверждена в экспериментах на животных [39, 40]. Предполагается, что ишемический инсульт запускает механизмы "отдаленной" нейрональной дегенерации, следствием которой и является вторичная атрофия головного мозга [43].

Гипотеза Валлеровского перерождения, подразумевающего непосредственную аксонопатию как результат инфаркта мозга, не может, однако, объяснить развитие очагов вторичной атрофии в контралатеральном полушарии головного мозга или мозжечка [22, 27, 63]. В связи с этим была

предложена и в настоящее время активно разрабатывается *нейромедиаторная концепция* развития вторичной постинсультной церебральной атрофии [1, 31]. Выяснение функциональной роли и механизмов взаимодействия нейротрансмиттерных систем в процессе развития вторичной постишемической церебральной атрофии является важнейшим этапом разработки эффективных патогенетических методов лечения.

Изучение процессов развития, формирования и локализации очагов вторичной атрофии расширяет знания о многообразных эффектах, возникающем при ишемическом поражении головного мозга. Необходимо отметить, что еще одной интереснейшей областью применения технологии ВОМ может стать оценка тонких *гипертрофических* изменений вещества головного мозга, развивающихся с течением времени в соответствующих церебральных структурах (полях) на фоне целенаправленных реабилитационных мероприятий. Такие работы, начатые в самые последние годы, как и работы по функциональной МРТ, могут помочь провести сравнительную оценку эффективности различных методов нейрореабилитации [4, 25]. Возможности ВОМ в оценке гипертрофических изменений серого вещества головного мозга прекрасно иллюстрируются недавней работой V. Sluming с соавторами [59], установивших повышение плотности серого вещества в зоне Брока у музыкантов симфонического оркестра.

Более широкое внедрение технологии ВОМ в исследовательскую и клиническую практику способствует значительному углублению современных представлений о механизмах постишемической пластичности мозга и прогностических факторах восстановления нарушенных функций после перенесенного инсульта. Не вызывает сомнений чрезвычайно высокий потенциал данной технологии и при анализе тонких изменений вещества мозга, возникающих при целом ряде других острых и хронических патологических состояний. К настоящему времени наиболее ярко технология ВОМ проявила себя при анализе тонких атрофических изменений головного мозга при болезни Паркинсона [21], Альцгеймера [26, 36] и других

нейродегенеративных заболеваний [55], эпилепсии [20], синдроме умеренных когнитивных нарушений и возрастной инволюции мозга [33].

Возможности ВОМ при нейродегенеративных заболеваниях, заслуживающие отдельной публикации, мы лишь очень кратко проиллюстрируем на примере болезни Гентингтона – по материалам прошедшего недавно 3-го Всемирного конгресса по болезни Гентингтона (Дрезден, 2007). Так, было показано, что данные ВОМ позволяют рассматривать выявляемые тонкие морфометрические изменения объема структур серого вещества в качестве биомаркеров прогрессирования нейродегенеративного процесса [34, 35, 37]. Показаны патогенетически значимые корреляции ВОМ-характеристик отдельных ядер (хвостатое ядро, субъядра скорлупы, таламус, островок) и полушарной коры с различными эмоционально-поведенческими (гнев, раздражительность, страх и т.п.) и двигательными симптомами болезни Гентингтона [34, 66]. ВОМ-анализ позволил установить асимметрию поражения стриатума и первичной моторной коры в зависимости от доминантности того или иного полушария [47, 66], а также получить новые данные о наличии тонких атрофических изменений в гипоталамусе и иных областях мозга, роль которых при данном заболевании ранее недооценивалась [35, 50]. Технология ВОМ позволяет "улавливать" минимальную потерю объема отдельных корковых и подкорковых образований у клинически здоровых лиц на стадии "предболезни", являющихся носителями мутантного гена [35, 37, 66]. Предполагается, что ВОМ может оказаться чрезвычайно полезным биомаркером для объективизации влияния различных нейропротекторов на течение болезни Гентингтона.

Таким образом, можно с уверенностью прогнозировать дальнейшее развитие технологии ВОМ (причем как для магнитно-резонансной, так и для рентгеновской компьютерной томографии) – нового и чрезвычайно перспективного метода нейровизуализации, весь спектр возможных приложений которого в клинических и фундаментальных нейронауках нам еще только предстоит оценить в ближайшие годы.

Список литературы

1. Бархатова В.П., Завалишин И.А. Нейротрансмиттерная организация двигательных систем головного и спинного мозга в норме и патологии. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004; 8: 77–80.
2. Беличенко О.И., Дадвани С.А., Абрамова Н.Н., Терновой С.К. Магнитно-резонансная томография в диагностике cerebrovasкулярных заболеваний. М.: Видар, 1998.
3. Бушев И.И., Карпова М.Н. Диагностика токсических поражений головного мозга методом КТ. Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1990; 2: 107–109.
4. Бушнев С.Н., Кадыков А.С., Черникова Л.А. Влияние восстановительной терапии на функциональную организацию двигательных систем после инсульта. Анн. клин. эксперим. неврол. 2007; 2: 4–8.
5. Верещагин Н.В., Брагина Л.К., Вавилов С.Б., Левина Г.Я. Компьютерная томография мозга. М.: Медицина, 1986.

6. Верещагин Н.В., Калайникова Л.А., Гулевская Т.С., Миловидов Ю.К. Болезнь Бинсвангера и проблема сосудистой деменции. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1995; 1: 98–103.
7. Верещагин Н.В., Кугоев А.И., Пестряков А.В. и др. Способ совмещения трехмерных изображений, полученных с помощью компьютерных томографов, работающих на основе различных физических принципов. Патент РФ №2171630. М., 2001.
8. Дамулин И.В., Левин О.С., Яхно Н.Н. Болезнь Альцгеймера: клинико-МРТ-исследование. Неврол. журн. 1999; 4: 20–25.
9. Елизарова С.В. Клинические и патоморфологические особенности церебрального атрофического процесса в пожилом и старческом возрасте. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2002.
10. Калайникова Л.А. Инфаркты мозга. Клинико-компьютернотомографическое исследование: Дис. ...канд. мед. наук. М., 1981.
11. Климов Л.В., Кошман А.Н., Парфенов В.А. и др. Прогноз полушарного ишемического инфаркта на основе данных перфузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии. Неврол. журн. 2004; 1: 32–35.

12. Кротенкова М.В., Коновалов Р.Н., Калашикова Л.А. Современные методы нейровизуализации в ангионеврологии. В кн.: Суслина З.А. (ред.). Очерки ангионеврологии. М.: Атмосфера, 2005: 142–161.
13. Мулис М., Фишер М. Визуализация в остром периоде инсульта. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова: Приложение "Инсульт" 2001; 2: 4–11.
14. Повереннова И.Е., Скупченко В.В., Елизарова С.В. Церебральная атрофия и старение (Патогенетические аспекты и нейродинамические механизмы). Самара, 2002.
15. Садикова О.Н., Глазман Ж.М. Компьютерно-томографические корреляты когнитивных расстройств при болезни Паркинсона. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1997; 10: 40–44.
16. Терновой С.К., Дамулин И.В. Количественная оценка КТ-характеристик головного мозга при нейрогерiatricеских заболеваниях. Мед. радиология 1991; 7: 21–26.
17. Яхно Н.Н., Дамулин И.В. Неврологическая характеристика церебральной атрофии у пациентов старших возрастных групп. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1999; 9: 30–35.
18. Barber P.A., Parsons M.W., Desmond P.M. et al. The use of PWI and DWI measures in the design of "proof-of-concept" stroke trials. J. Neuroimaging. 2004; 14: 123–132.
19. Beaulieu C., de Crespigny A., Tong D.C. et al. Longitudinal magnetic resonance imaging study of perfusion and diffusion in stroke: evolution of lesion volume and correlation with clinical outcome. Ann. Neurol. 1999; 46: 568–578.
20. Betting L.E., Mory S.B., Li L.M. et al. Voxel-based morphometry in patients with idiopathic generalized epilepsies. Neuroimage 2006; 32: 498–502.
21. Beyer M.K., Larsen J.P., Aarland D. Gray matter atrophy in Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies. Neurology 2007; 69: 747–754.
22. Bierowski B., Adalbert R., Wagner D. et al. The progressive nature of Wallerian degeneration in wild-type and slow Wallerian degeneration (Wlds) nerves. BMC Neurosci. 2005; 6: 6.
23. Bigler E.D., Anderson C.V., Blatter D.D. Temporal lobe morphology in normal aging and traumatic brain injury. Am. J. Neuroradiol. 2002; 23: 255–266.
24. Bigler E.D., Johnson S.C., Blatter D.D. Head trauma and intellectual status: relation to quantitative magnetic resonance imaging findings. Appl. Neuropsychol. 1999; 6: 217–225.
25. Binkofski F., Seitz R.J., Hasklender T. et al. Recovery of motor functions following hemiparetic stroke: a clinical and magnetic resonance-morphometric study. Cerebrovasc. Dis. 2001; 11: 273–281.
26. Chan D., Janssen J.C., Whitwell J.L. et al. Change in rates of cerebral atrophy over time in early-onset Alzheimer's disease: longitudinal MRI study. Lancet 2003; 362: 1121–1122.
27. Coleman M.P. Axon degeneration mechanisms: commonality amid diversity. Nat. Rev. Neurosci. 2005; 6: 889–898.
28. De Reuck J., Stevens H., Jansen H. et al. Cobalt-55 positron emission tomography of ipsilateral thalamic and crossed cerebellar hypometabolism after supratentorial ischaemic stroke. Cerebrovasc. Dis. 1999; 9: 40–44.
29. Dettmers C., Hartmann A., Rommel T. et al. Contralateral cerebellar diaschisis 7 hours after MCA-occlusion in primates. Neurol. Res. 1995; 17: 109–112.
30. Feeney D.M., Baron J.C. Diaschisis. Stroke 1986; 17: 817–830.
31. Globus M., Busto R., Dietrich D. et al. Intra-ischemic extracellular release of dopamine and glutamate is associated with striatal vulnerability to ischemia. Neurosci. Lett. 1988; 9: 36–40.
32. Gur R.C., Mozley P.D., Resnick S.M. et al. Gender differences in age effect on brain atrophy measured by MRI. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991; 88: 2845–2849.
33. Hamalainen A., Tervo S., Grau-Olivares M. et al. Voxel-based morphometry to detect brain atrophy in progressive mild cognitive impairment. Neuroimage 2007; 37: 1122–1131.
34. Henley S.M.D., Wild E.J., Hobbs N.Z. et al. Emotion recognition and its MRI correlates: selective impairment of anger recognition in Huntington's disease. In: World Congress on Huntington's disease. Dresden, 2007: 29.
35. Henley S.M.D., Wild E.J., Hobbs N.Z. et al. Disease burden in pre-manifest and early Huntington's disease is associated with cortical atrophy. In: World Congress on Huntington's disease. Dresden, 2007: 120–121.
36. Hirata Y., Matsuda H., Nemoto K. et al. Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. Neurosci. Lett. 2005; 382: 269–274.
37. Hobbs N.Z., Henley S.M.D., Barnes J. et al. Increased caudate atrophy rates in Huntington's disease and premanifest subjects: a novel semiautomated technique. In: World Congress on Huntington's disease. Dresden, 2007: 34.
38. Iglesias S., Marchal G., Viader F. et al. Delayed intrahemispheric remote hypometabolism: correlations with early recovery after stroke. Cerebrovasc. Dis. 2000; 10: 391–402.
39. Iizuka H., Sakatani K., Young W. Corticofugal axonal degeneration in rats after middle cerebral artery occlusion. Stroke 1989; 20: 1396–1402.
40. Iizuka H., Sakatani K., Young W. Neural damage in the rat thalamus after cortical infarcts. Stroke 1990; 21: 790–794.
41. Kang D.W., Chu K., Yoon B.W. et al. Diffusion-weighted imaging in Wallerian degeneration. J. Neurol. Sci. 2000; 178: 167–169.
42. Kidwell C.S., Alger J.F., Saver J.L. Beyond mismatch. Evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. Stroke 2003; 34: 2729–2735.
43. Kraemer M., Schormann T., Hagemann G. et al. Delayed shrinkage of the brain after ischemic stroke: preliminary observations with voxel-guided morphometry. Neuroimaging 2004; 14: 265–272.
44. Kril J.J., Halliday G.M. Brain shrinkage in alcoholics: a decade on and what have we learned? Prog. Neurobiol. 1999; 58: 381–387.
45. Kubota M., Nakazaki S., Hirai S. et al. Alcohol consumption and frontal lobe shrinkage: study of 1432 nonalcoholic subjects. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2001; 71: 104–106.
46. Monakow C. Die Lokalisation im Grosshirn und der Abbau der Funktion durch kortikale Herde. In: Pribram K.H. (ed.). Mood, States and Mind. London: Penguin, 1914.
47. Muhlau M., Gaser C., Wohlschager A. et al. Striatal atrophy in Huntington's disease is leftward biased. In: World Congress on Huntington's disease. Dresden, 2007: 120.
48. Murphy D.G., De Carli C., Schapiro M.B. et al. Age-related differences in volumes of subcortical nuclei, brain matter, and cerebrospinal fluid in healthy men as measured with magnetic resonance imaging. Arch. Neurol. 1992; 49: 839–845.
49. Neumann-Haefelin T., Wittsack H.J., Wenserski F. et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI: the DWI/PWI mismatch region in acute stroke. Stroke 1999; 30: 1591–1597.
50. Petersen A. Hypothalamic pathology in Huntington's disease – what is the evidence? In: World Congress on Huntington's disease. Dresden, 2007: 38–39.
51. Pierpaoli C., Barnett A., Pajevic S. et al. Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. Neuroimage 2001; 13: 1174–1185.
52. Ritzl A., Meisel S., Wittsack H.J. et al. Development of brain infarct volume as assessed by magnetic resonance imaging: followup of DWI-lesions. J. Magn. Reson. 2004; 20: 201–207.
53. Schormann T., Kraemer M., Seitz R.J. Voxel-guided morphometry ("VGM") and application to stroke. IEEE Trans. Med. Imaging 2003; 22: 62–74.
54. Seitz R.J., Schlaug G., Kleinschmidt A. et al. Remote depressions of cerebral metabolism in hemiparetic stroke: topography and relation to motor and somatosensory functions. Hum. Brain Mapp. 1994; 1: 81–100.
55. Senjem M.L., Gunter J.L., Shiung M.M. et al. Comparison of different methodological implementations of voxel-based morphometry in neurodegenerative disease. Neuroimage 2005; 26: 600–608.
56. Serrati C., Marschal G., Rioux P. et al. Contralateral cerebellar hypometabolism: a predictor for stroke outcome? J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1994; 57: 174–179.

57. Shimada A. Agedependent cerebral atrophy and cognitive disfunctions in SAMP 10 mice. *Neurology of Aging* 1999; 20: 125–136.
58. Sijens P.E., Heijer T., Origgi D. et al. Brain changes with aging: MR spectroscopy at supraventricular plane shows differences between women and men. *Radiology* 2003; 2263: 011937.
59. Sluming V., Barrick T., Howard M. et al. Voxelbased morphometry reveals increased gray matter density in Broca's area in male symphony orchestra musicians. *Neuroimage* 2002; 17: 1613–1622.
60. Subsol G., Roberts N., Doran M., Thirion J.P., Whitehouse G.H. Automatic analysis of cerebral atrophy. *Magn. Res. Imag.* 1997; 15: 917–927.
61. Thacker N.A., Varma A.R., Bathgate D., Stivaros S. et al. Dementing disorders: volumetric measurement of cerebrospinal fluid to distinguish normal from pathologic findings – feasibility study. *J. Radiol.* 2002; 224: 278–285.
62. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1581–1587.
63. Thomalla G., Glauche V. Time course of wallerian degeneration after ischaemic stroke revealed by diffusion tensor imaging. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76: 266–268.
64. Tsunoda A., Mitsuoka H., Bandai H. et al. Intracranial cerebrospinal fluid measurement studies in suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus, secondary normal pressure hydrocephalus and brain atrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 73: 552–555.
65. Werring D.J., Toosy A.T., Clark C.A. et al. Diffusion tensor imaging can detect and quantify corticospinal tract degeneration after stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000; 69: 269–272.
66. Wild E.J., Henley S.M.D., Hobbs N.Z. et al. VBM analysis of motor and behavioural features of premanifest and early Huntington's disease. In: *World Congress on Huntington's disease*. Dresden, 2007: 119.
67. Wilde E.A., Bigler E.D., Gandhi P.V., Lowry C.M. et al. Alcohol abuse and traumatic brain injury: quantitative magnetic resonance imaging and neuropsychological outcome. *J. Neurotrauma* 2004; 21: 137–147.
68. Witte O.W., Bidmon H.J., Schiene K. et al. Functional differentiation of multiple perilesional zones after focal cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2000; 20: 1149–1165.
69. Yamada S., Mizutani T., Takubo M., Sabawe M. Measurement of the cranial cavity volume for evaluation of cerebral atrophy. *Pathology Clinical Med.* 1996; 4: 669–672.
70. Yoneda Y., Tokui K., Hanihara T. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: detection of ischemic injury 39 minutes after onset in a stroke patient. *Ann. Neurol.* 1999; 45: 794–797.

Voxel-guided morphometry:

a new method for assessment of local secondary atrophic changes of the brain

Yu.A. Kolesnichenko^{1,3}, V.V. Mashin¹, S.N. Illarionov², R.J. Zeitz³

¹*Ulyanovsk State University, Ulyanovsk*

²*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

³*Department of Neurology, Heinrich Heine University, Dusseldorf*