

А.А. Пашкова, В.А. Фокин, А.Ю. Ефимцев,  
Г.В. Гаврилов, А.Г. Труфанов

## Возможности многовоксельной морфометрии в оценке серого вещества у больных гидроцефалией

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** При гидроцефалии длительная компрессия вещества головного мозга расширенными желудочками приводит к его структурным изменениям. Применение тонких срезов с изотропным разрешением и метода воксельных преобразований трехмерных данных позволяет провести тщательный операторонезависимый морфометрический анализ структур мозга. Обследованы 60 пациентов, из них: 30 – с окклюзионной гидроцефалией, 30 – с открытой гидроцефалией. Исследования проводились на магнитно-резонансном томографе «Magnetom Symphony», фирмы Siemens с индукцией магнитного поля 1,5 Тл, с постпроцессорной обработкой данных, с использованием приложения Software Library – voxel-based morphometry. Анализ полученных данных показал статистически достоверное снижение объема серого вещества у больных с умеренно выраженной окклюзионной гидроцефалией в области затылочных долей, полушарий мозжечка, у больных с открытой гидроцефалией – обширные зоны снижения объема серого вещества преимущественно по латеральным конвекситальным поверхностям лобных долей, теменно-затылочных областей и в полушариях мозжечка. Показано, что постпроцессорная обработка данных является объективным методом в оценке серого вещества головного мозга, исключающим «субъективизм» исследователя.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография, гидроцефалия, многовоксельная морфометрия, ликвородинамика, групповой анализ, гидроцефалия нормального давления, сосудистая деменция, когнитивные нарушения.

**Введение.** Между основными компонентами цереброспинальной системы – мозговой тканью, кровью, ликвором – имеется сложное динамическое равновесие, которое способствует сохранению относительного постоянства этих различных объемов. При увеличении объема одного из них объем остальных составляющих должен компенсаторно уменьшаться. Если этого не происходит, то внутричерепное давление повышается [6, 8]. Состояние мозговой ткани и сосудов подчиняется закономерностям вязкоупругих структур. Отсутствие единого регуляторного механизма между двумя основными звеньями ликвородинамики (ликворопродукцией и ликворорезорбцией) делает ее недостаточно устойчивой [4].

Нарушение пассажа или резорбции ликвора приводит к его избыточному скоплению, растяжению стенок желудочков, компрессии перивентрикулярной области, повышению давления ликвора [4, 6].

Интерстициальный отек и длительная ишемия вещества перивентрикулярной области вызывают глиоз поврежденной нервной ткани. Изменение вязкоупругих свойств мозга, которые наиболее выражены у больных старшей возрастной группы, приводит к уменьшению или нормализации давления ликвора [8, 17].

Таким образом, многогранная неврологическая симптоматика при гидроцефалии является следствием повышения внутричерепного давления с развитием атрофических и дегенеративных процессов в мозге и черепно-мозговых нервах [5, 7, 9, 14, 15].

В связи с тем, что основным механизмом в патогенезе гидроцефалии является нарушение циркуляции ликвора, многие клинические и экспериментальные исследования гидроцефалии проводились с точки зрения нарушения ликвородинамики. До сих пор не выявлена корреляция между степенью расширения желудочков мозга и морфологическими изменениями в веществе мозга, а также клиническими проявлениями [16, 13].

Известно, что при умеренно выраженной гидроцефалии нейроморфологические изменения на светооптическом уровне носят функциональный характер и проявляются расстройством кровообращения, увеличением размеров тела нервной клетки, признаками хроматолиза и базофилией ядра. Выраженная гидроцефалия проявляется более грубыми структурными изменениями в коре большого мозга. На светооптическом уровне выявляются очаги клеточного выпадения во втором слое, а также нервные клетки с выраженными изменениями вплоть до их ишемического поражения и появлением «клеток теней» [3].

В настоящее время основным методом диагностики гидроцефалии является магнитно-резонансная томография (МРТ) [1, 2, 12]. Режимы тонких срезов и появление метода воксельных преобразований трехмерных данных (VBM-voxel-based morphometry) получили распространение в клинической практике для морфометрии структур головного мозга [11].

Существует несколько разновидностей программных приложений для постпроцессорной обработки данных (такие как Statistical Parametric Mapping (SPM) [9, 20], FMRIB Software Library (FSL), специализированная программа для реконструкции поверхности коры головного мозга FreeSurfer (FS) [18]), которые являются общепринятыми во всем мире. С помощью таких программ производится более точный анализ структур головного мозга [19].

**Цель исследования.** На основе применения MPT продемонстрировать возможности FSL-VBM по данным литературного обзора и собственного исследования в оценке серого вещества головного мозга при гидроцефалии. Определить зоны достоверных различий в структуре серого вещества головного мозга у больных с окклюзионной и открытой гидроцефалией по сравнению с группой «контроля».

**Материалы и методы.** Работа построена на результатах лучевого обследования 60 больных гидроцефалией, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в клинике нейрохирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, а также 15 условно здоровых добровольцев.

Обследованы 30 пациентов в возрасте от 5 до 72 лет (средний возраст  $28,3 \pm 10,5$  лет) с окклюзионной гидроцефалией, из них 15 – с умеренно выраженным расширением желудочков (индекс передних рогов – до 0,37), 15 больных – с длительным анамнезом заболевания и выраженным расширением желудочкового комплекса (индекс передних рогов более 0,37). Из исследования были исключены больные с опухолями мозга, крупными аневризмами интракраниальных сосудов и арахноидальными кистами.

Средний возраст 30 больных с открытой формой гидроцефалии составил  $47,9 \pm 20,8$  лет. У 15 из них отмечалось умеренно выраженное расширение желудочков. Желудочки мозга остальных пациентов данной группы (15 человек) были расширены значительно (индекс передних рогов более 0,4).

Исследования проведены на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла. Были получены T1- и T2- взвешенные изображения (ВИ) в стандартных плоскостях для определения вида и степени выраженности гидроцефалии. Далее использовался протокол Gradient Echo MPRage (TR – 2000 мс; TE – 4,38 мс; FoV – 250 мм; матрица – 256 256 пкс; количество срезов – 160), с последующей постпроцессорной обработкой данных (VBM) с помощью программного пакета FSL-VBM (Functional MRI Software Library). Данное приложение позволяет провести групповой анализ изменения объема серого вещества головного мозга в исследуемых группах и по сравнению с контрольной. Количество пациентов в исследуемых и контрольной группах должно быть одинаковым.

Морфометрия с использованием программы FSL-VBM включает в себя 3 этапа:

1 этап – сегментация вещества головного мозга на всех T1-ВИ.

2 этап – сегментация серого вещества головного мозга и создание специального шаблона.

3 этап – обработка изображений серого вещества головного мозга, корректировка и сглаживание структур и последующий предварительный анализ для качественной оценки.

На первом этапе происходит выделение изображений головного мозга из всех T1-ВИ, то есть поэтапно убираются все структуры, такие как мягкие ткани, костная ткань, оболочки головного мозга и т.д.

На втором этапе происходит сегментирование головного мозга на серое, белое вещество и спинномозговую жидкость. Это исключает «субъективизм» оператора во время «ручного» способа разделения структур головного мозга. Затем происходит создание специального шаблона из всех изображений серого вещества головного мозга и объединение их в специальный четырехмерный шаблон в едином стандартизированном пространстве.

На третьем этапе происходит обработка изображений серого вещества головного мозга (каждый воксель каждого изображения серого вещества головного мозга делится на Якобиан деформации поля), корректировка (все модулированные изображения серого вещества головного мозга объединяются в 4D изображение), сглаживание структур (все структуры сглаживаются в соответствии с диапазонами Гауссовых ядер), и предварительный статистический анализ (происходит повоксельная подстановка). На завершающем этапе проводится статистическая обработка подготовленных изображений с использованием программы Randomise [17], результатом которой является выявление зон достоверных различий для качественной оценки.

При просмотре полученных данных все участки достоверных различий отображаются в оттенках серого цвета – «по умолчанию». Для более наглядной визуализации достоверных различий задается определенный цвет, например синий.

**Результаты и их обсуждение.** Немногочисленные исследования с применением многовоксельной морфометрии с применением FSL-VBM у больных с нарушением ликвородинамики были, как правило, направлены на дифференциальную диагностику гидроцефалии нормального давления и дегенеративных заболеваний головного мозга. В них, в основном, оценивались объемы ликворных пространств. Так, ученые из Японии в своих исследованиях в 2004 г. с помощью многовоксельной морфометрии провели групповой анализ изменения содержащих ликвор пространств у больных с гидроцефалией нормального давления, болезнью Альцгеймера (БА) и контрольной группой [18]. В результате у больных с гидроцефалией получено значительное расширение боковых и третьего желудочков, умеренное расширение Сильвиевых щелей и сужение субарахноидальных конвексительных пространств по сравнению с больными с БА и контрольной группой.

Научно-исследовательская группа из Китая в 2011 г. проводила анализ серого вещества головного мозга у больных с сосудистой деменцией и группой контроля с помощью FSL-VBM. В результате исследований было выявлено, что, по сравнению с контрольной группой, в группе больных были выявлены статистически значимые различия в области таламуса, теменной, лобной и височной долей [13].

При проведении межгруппового анализа у больных с умеренно выраженной окклюзионной гидроцефалией отмечались наибольшие изменения в сером веществе затылочных долей, в коре мозжечка, менее выраженные в лобных, височных долях и медиальных отделах таламусов по сравнению с контрольной группой. Пациенты с выраженным расширением желудочков и длительным течением окклюзионной гидроцефалии имели статистически достоверные различия снижения объема серого вещества по сравнению с больными первой группы в теменных долях и на границе теменных и височных долей. В меньшей степени эти отличия имелись в коре мозжечка (рис. 1).

При групповом анализе здоровых лиц и пациентов с открытой гидроцефалией (умеренно и значительно

выраженной) определялись обширные зоны статистически достоверного снижения объема серого вещества преимущественно по латеральным конвекситальным поверхностям лобных долей, теменно-затылочных областей и в полушариях мозжечка. Также данные изменения определялись в области таламусов (рис. 2).

Такие обширные зоны уменьшения объема серого вещества можно объяснить снижением эластичности мозговой ткани, так как подавляющее большинство пациентов этих групп составляли люди преклонного возраста. Длительная компрессия вещества мозга приводит к обширным изменениям в областях, подвергающихся наибольшему ее воздействию.

Клиническая картина у пациентов с умеренной открытой гидроцефалией была не ярко выраженной. Как правило, это были проявления астении, небольшие когнитивные нарушения и, редко, умеренные проявления нарушения походки. У больных с выраженной формой гидроцефалии отмечалась значительные клинические проявления в виде выраженных когнитивных нарушений, таких как быстрая истощаемость, дезориентированность во времени, развитие грубых



Рис. 1. Изображение срезов головного мозга с отмеченными участками статистически значимым снижением объема серого вещества у больных с выраженной окклюзионной гидроцефалией в коре теменных долей (а) и на границе теменных и височных долей (б),  $p < 0,05$



Рис. 2. Изображение срезов головного мозга в группе больных с открытой формой гидроцефалии по сравнению с нормой. Отмечены участками статистически значимым снижением объема серого вещества по конвекситальным поверхностям лобных долей (а), теменно-затылочных областей (б),  $p < 0,01$

мнестико-интеллектуальных расстройств, снижение критики, медленно прогрессирующей деменции. У них отмечалось нарушения походки по типу лобной апраксии (неуверенность при ходьбе, ходьба на «широкой базе»), недержание мочи [14].

При проведении «tap-test» с эвакуацией примерно 40 мл ликвора у больных с умеренной открытой гидроцефалией клинические проявления, как правило, регрессировали, что говорит о преимущественно функциональном характере изменений. У пациентов с длительным анамнезом и значительным расширением желудочкового комплекса после эвакуации 40 мл ликвора клинические проявления уменьшались, но не купировались полностью. Это, вероятно, указывает на преимущественно структурные изменения вещества мозга у данных больных.

В клинической картине больных с окклюзионной гидроцефалией преобладали проявления внутричерепной гипертензии разной степени выраженности.

При сравнении пациентов с умеренно выраженной окклюзионной и открытой гидроцефалии определялись небольшие участки статистически достоверные изменения в медиальных отделах лобных долей (рис. 3).

**Заключение.** Постпроцессорная обработка данных, полученных при МРТ с помощью программного пакета FSL-VBM, позволяет провести более тщательный морфометрический анализ структур мозга, наглядно продемонстрировать зоны достоверных различий в сером веществе головного мозга у больных с разными формами и степенью выраженности гидроцефалии. Выявлена закономерность развития атрофических и дегенеративных процессов в веществе головного мозга у пациентов с гидроцефалией в зависимости от характера нарушения ликвородинамики и её длительности. Расширение зоны снижения объёма серого вещества у пациентов старшей возрастной группы подтверждает уменьшение у них эластических слоев мозговой ткани, коррелируя с результатами оперативного лечения.

## Литература

1. Арутюнов, Н.В. Изучение ликворотока на основе магнитно-резонансной томографии / Н.В. Арутюнов, А.В. Петрайкин, В.Н. Корниенко // *Вопр. нейрохирургии.* – 2000. – № 3. – С. 29–33.
2. Арутюнов, Н.В. Современные методы исследования патологии ликворной системы / Н.В. Арутюнов [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2010. – Т.4, № 1. – С. 34–40.
3. Воробьев, А.М. Клинико-морфологическая оценка врожденной гидроцефалии у детей / А.М. Воробьев // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* – 2005. – № 3. – С. 288.
4. Коновалов, А.Н. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии / А.Н. Коновалов, В.Н. Корниенко, И.Н. Трошин. – М.: Видар, 1997. – 471 с.
5. Коновалов, А.Н. Нейрорентгенология детского возраста / А.Н. Коновалов [и др.]. – М.: Антидор, 2001. – 456 с.
6. Корниенко, В.Н. Диагностическая нейрорадиология / В.Н. Корниенко, Н.И. Пронин. – М., 2006. – 1327 с.
7. Хачатрян, В.А. Гидроцефалия (патогенез, диагностика и хирург. лечение) / В.А. Хачатрян [и др.] – СПб.: Изд. РНХИ им. проф. А.А. Поленова, 1998. – 234 с.
8. Шахнович, К.Б. Клинические проявления посттравматических ликвородинамических нарушений и методы их терапевтической коррекции; дис. ... канд. мед. наук / К.Б. Шахнович. – СПб, 2006. – 156 с.
9. Ashburner, J. Voxel-Based Morphometry – the methods / J. Ashburner, K. J. Friston // *Neurobiology of aging.* – 2004. – Vol. 25. – P. 455–463.
10. Barkhof, F. Phase-contrast cine MR imaging of normal aqueductal CSF flow / F. Barkhof [et al.] // *Acta radiol.* – 1994. – Vol. 35. – P.123–130.
11. Han, X. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer / X. Han, J. Jovicich // *NeuroImage.* – 2006. – Vol. 32, № 1. – P. 180–194.
12. Kitagaki, C.L. CSF Space in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. / C.L. Kitagaki [et al.] // *AJNR Am j. neuroradiol.* – 1998. – Vol. 19. – P. 1277–1284.
13. Li, C. A voxel-based morphometric analysis of cerebral gray matter in subcortical ischemic vascular dementia patients and normal aged controls / C. Li [et al.] // *Int. j. med. sci.* – 2011. – Vol. 8, № 6. – P. 482–486.
14. Linninger, A. Normal and hydrocephalic brain dynamics: the role of reduced cerebrospinal fluid reabsorption and ventricular enlargement / A. Linninger, B. Sweetman // *Ann. biomed. eng.* – 2009. – Vol. 73. – P. 1434–1447.

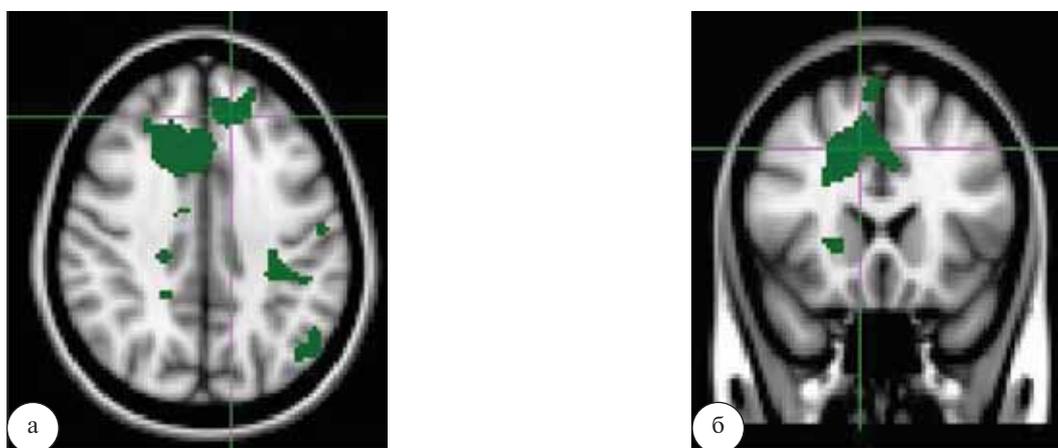


Рис. 3. Результаты группового анализа больных с умеренно выраженной окклюзионной и открытой формами гидроцефалии. Участками статистически значимых ( $p < 0,05$ ) отличий объема серого вещества в медиальных отделах лобных долей (а, б) отмечены зеленым цветом

15. Luetmer, P. Measurement of cerebrospinal fluid flow at the cerebral aqueduct by use of phase-contrast magnetic resonance imaging: technique validation and utility in diagnosing idiopathic normal pressure hydrocephalus. / P. Luetmer, J. Huston // *Neurosurgery*. – 2002. – Vol. 50. – P. 534–543.
16. Moore, D.W. A pilot study of quantitative MRI measurements of ventricular volume and cortical atrophy for the differential diagnosis of normal pressure hydrocephalus / D.W. Moore [et al.] // *Neurology research international* – 2012 – Vol. 6. – P. 58–63.
17. Nichols, T.E. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples / T.E. Nichols, A.P. Holmes // *Human brain mapping*. – 2002. – Vol. 15. – P. 1–2.
18. Salat, D.H. Thinning of the cerebral cortex in aging / D.H. Salat, R.L. Buckner // *Cerebral cortex*. – 2004. – Vol. 14, № 7. – P. 721–730.
19. Salat, H. Detection of cortical thickness correlates of cognitive performance: reliability across MRI scan sessions, scanners, and field strengths / H. Salat [et al.] // *NeuroImage*. – 2008. – Vol. 39, № 1. – P. 10–18.
20. Whitwell, J.L. Voxel-based morphometry: an automated technique for assessing structural changes in the brain / J.L. Whitwell // *Journal of neuroscience*. – 2009. – Vol. 29, № 31. – P. 9661–9664.

---

A.A. Pashkova, V.A. Fokin, A. Yu. Efimtsev, G.V. Gavrilov, A.G. Trufanov

### **Magnetic resonance multivoxel morphometry in gray matter assessment in patients with hydrocephaly**

**Abstract.** Prolonged ventricular compression of brain matter in patients with hydrocephaly follows with its structural changes. Thin-slice scanning with isotropic resolution and voxel three-dimension data recount method allows thorough operator-independent morphometric analysis of brain structure. 60 patients were examined with 1,5 T magnetic resonance scanner «Magnetom Symphony», «Siemens» production, with postprocessing using Software Library – voxel-based morphometry application. 30 of them were with occlusive hydrocephaly, 30 – with open hydrocephaly. Data analysis showed significant gray matter volume decreasing in occipital lobes and cerebellar hemispheres in patients with moderate occlusive hydrocephaly and in lateral convexital surfaces of frontal lobes, parietotemporal zones and cerebellar hemispheres in patients with open hydrocephaly. It was shown that data postprocessing is the objective method in gray matter assessment which allows to exclude operator subjectiveness.

**Key words:** magnetic resonance tomography, hydrocephaly, multivoxel morphometry, liquorodynamics, group analysis, normal pressure hydrocephalus, vascular dementia, cognitive impairment.

Контактный телефон: 8 (812) 292-33-47; e-mail: rentgenvma@mail.ru