ВОКСЕЛЬ-ОРИЕНТИРОВАННАЯ МОРФОМЕТРИЯ ПРИ БОКОВОМ АМИОТРОФИЧЕСКОМ СКЛЕРОЗЕ

И.С. Бакулин, мл. науч. сотр.

Р.Н. Коновалов, к. м. н., ст. науч. сотр.

М.В. Кротенкова, д. м. н., руководитель отделения лучевой диагностики

Н.А. Супонева, д. м. н., руководитель отделения нейрореабилитации и физиотерапии

М.Н. Захарова, д. м. н., профессор, руководитель VI неврологического отделения

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Волоколамское ш., 80, Москва, 125367, Российская Федерация

VOXEL-BASED MORPHOMETRY IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

I.S. Bakulin, Junior Researcher; orcid.org/0000-0003-0716-3737
 R.N. Konovalov, Cand. Med. Sc., Senior Researcher; orcid.org/0000-0001-5539-245X
 M.V. Krotenkova, Dr. Med. Sc., Head of Radiology Department; orcid.org/0000-0003-3820-4554
 N.A. Suponeva, Dr. Med. Sc., Head of Neurorehabilitation and Physiotherapy Department; orcid.org/0000-0003-3956-6362

M.N. Zakharova, Dr. Med. Sc., Professor, Head of 6th Neurology Department; orcid.org/0000-0002-1072-9968

Research Center of Neurology, Volokolamskoe shosse, 80, Moscow, 125367, Russian Federation

Цель исследования – изучить изменения объема серого вещества (СВ) головного мозга с помощью воксель-ориентированной морфометрии (ВОМ) у пациентов с классическим боковым амиотрофическим склерозом (БАС) и пациентов с синдромом изолированного поражения нижнего мотонейрона (СИПНМ).

Материал и методы. В исследование были включены 30 пациентов с классическим БАС, 22 пациента с СИПНМ и 23 сопоставимых по полу и возрасту здоровых добровольца. Всем участникам исследования проводилась МРТ головного мозга в режиме T1-MPR (multiplanar reconstruction) с последующей обработкой (пространственная нормализация, сегментация и сглаживание). ВОМ использовалась для выявления различий в объеме СВ между группами.

Результаты. У пациентов с классическим БАС при сравнении с группой контроля выявлено статистически значимое уменьшение объема СВ в средней части левых пре- и постцентральных извилин, средней части правой прецентральной извилины, правой и левой затылочной долях. У пациентов с СИПНМ при сравнении с группой контроля статистически значимых изменений объема серого вещества выявлено не было. При сравнении с пациентами с СИПНМ у пациентов с классическим БАС обнаружено статистически значимое уменьшение объема СВ в средней части левых пре- и постцентральных извилин, верхней части левой прецентральной извилины, средней и верхней частях правой прецентральной извилины, правой и левой затылочной долях. Статистически значимой корреляционной связи между объемом СВ и клиническими данными у пациентов с классическим БАС и СИПНМ отмечено не было.

Заключение. Воксель-ориентированная морфометрия позволяет выявить уменьшение объема СВ в моторных и немоторных регионах головного мозга у пациентов с классическим БАС, но не у пациентов с СИПНМ. *Objective:* to investigate changes in grey matter volume in patients with classical amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and lower motor neuron syndrome (LMNS) with voxel-based morphometry (VBM).

Material and methods. 30 patients with classical ALS, 22 patients with LMNS and 23 age and gender matched healthy controls were enrolled in this study. All participants underwent a T1-MPR (multiplanar reconstruction) magnetic resonance imaging with post-processing included spatial normalization, segmentation and smoothing. VBM was used to investigate changes in grey matter volume across the groups.

Results. There was a significant decrease in grey matter volume of middle part of left pre- and postcentral gyri, middle part of right precentral gyrus, right and left occipital lobes in patients with classical ALS compared to healthy subjects. There was no difference in grey matter volume between patients with LMNS and healthy controls. Patients with classical ALS showed a significant decrease in grey matter volume of middle part of left pre- and postcentral gyri, upper part of left precentral gyrus, middle and upper parts of right precentral gyrus, right and left occipital lobes compared to patients with LMNS. There was no significant correlation between grey matter volume and clinical findings in patients with ALS and LMNS.

Conclusion. VBM reveals a decrease in grey matter volume of motor and nonmotor brain regions in patients with classical ALS, but not in patients with LMNS.

Index terms: amyotrophic lateral sclerosis; motor neuron disease; magnetic resonance imaging; neuroimaging; voxel-based morphometry; biomarkers.

For citation: Bakulin I.S., Konovalov R.N., Krotenkova M.V., Suponeva N.A., Zakharova M.N. Voxel-based morphometry in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2018; 99 (6): 287–94 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2018-99-6-287-294 Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз; болезнь двигательного нейрона; магнитно-резонансная томография; нейровизуализация; воксель-ориентированная морфометрия; биомаркеры.

Для цитирования: Бакулин И.С., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Супонева Н.А., Захарова М.Н. Воксель-ориентированная морфометрия при боковом амиотрофическом склерозе. Вестник рентгенологии и радиологии. 2018; 99 (6): 287–94. DOI: 10.20862/0042-4676-2018-99-6-287-294

Для корреспонденции: Бакулин Илья Сергеевич; E-mail: bakulin@neurology.ru

Поступила 02.02.2018 Принята к печати 12.03.2018

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) является фатальным нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся поражением верхнего (моторная кора, кортикоспинальные тракты) и нижнего (двигательные ядра ствола и передних рогов спинного мозга) мотонейронов. В классических случаях заболевание сопровождается развитием смешанных (спастико-атрофических) парезов, бульбарных и дыхательных нарушений и приводит к смерти пациента, с медианой выживаемости 2-4 года [1].

Диагностика БАС основана на выявлении поражения верхнего (клинически) и нижнего (клинически и с использованием электромиографии) мотонейронов на разных уровнях цереброспинальной оси и исключении других заболеваний [2]. Методы нейровизуализации при БАС используются только для исключения структурной патологии головного или спинного мозга, способной вызвать сходную симптоматику. При проведении МРТ в стандартных режимах при БАС может выявляться гиперинтенсивность кортикоспинальных трактов, однако этот признак обладает низкой чувствительностью и специфичностью и не может использоваться как диагностический маркер заболевания [3, 4].

До настоящего времени ранняя диагностика БАС вызывает большие трудности, что в первую очередь связано с выраженной патогенетической и клинической гетерогенностью заболевания [5–7]. Так, у 20% пациентов с БАС в дебюте заболевания клиническая картина представлена синдромом изолированного поражения нижнего мотонейрона (СИПНМ) [5]. У большинства пациентов с СИПНМ по мере прогрессирования заболевания появляются признаки поражения верхнего мотонейрона, однако постановка диагноза на ранней стадии крайне сложна и требует тщательного исключения БАС-подобных синдромов [3, 6, 7]. Кроме того, убедительно показано, что нейродегенеративный процесс при БАС не ограничивается моторной системой, а имеет мультисистемный характер с вариабельным вовлечением немоторных регионов головного мозга [8]. Выраженная гетерогенность БАС требует разработки новых диагностических и прогностических биомаркеров заболевания, в том числе для диагностики субклинического поражения головного мозга у пациентов с атипичным течением заболевания.

Применение современных методов нейровизуализации является сегодня ведущим подходом при оценке структурных и функциональных изменений нервной системы при БАС [4, 9, 10]. Воксель-ориентированная морфометрия (ВОМ) используется для повоксельного сравнения объемов серого и белого вещества как всего мозга в целом, так и отдельных его регионов между группами или отдельными индивидуумами [11, 12]. В исследованиях с применением ВОМ при БАС получены противоречивые результаты относительно уменьшения объема серого вещества (СВ)

For correspondence: Il'ya S. Bakulin; E-mail: bakulin@ neurology.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received February 2, 2018 Accepted March 12, 2018

в моторных и немоторных регионах мозга [13–15]. Оценка структурных изменений CB с помощью ВОМ у пациентов с СИПНМ проводилась лишь в нескольких небольших исследованиях [16–18]. До настоящего времени диагностическая значимость изменений объема CB при различных формах БАС, а также их связь с клиническими особенностями течения заболевания остаются плохо изученными.

Целью нашего исследования является оценка изменений объема СВ головного мозга у пациентов с классическим БАС и СИПНМ.

Материал и методы

Исследование проводилось в период с 2012 по 2017 г., было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии». Перед включением в исследование все участники подписали добровольное информированное согласие.

В исследование вошли 30 пациентов с классическим БАС (сочетанное поражение верхнего и нижнего мотонейронов), 22 пациента с СИПНМ и 23 здоровых добровольца. У пациентов с БАС диагноз устанавливался в соответствии с пересмотренными критериями El Escorial (2000 г.) [2]. В группу пациентов с СИПНМ включались пациенты с изолированным поражением нижнего мотонейрона по данным клинического осмотра и электромиографии после исключения БАС-подобных синдромов. У пациентов с БАС и СИПНМ определялись форма (бульбарная/спинальная)

Таблица 1

	Группы			р			
Показатель	БАС (<i>n</i> =30)	СИПНМ (<i>n</i> =22)	Контрольная (<i>n</i> =23)	БАС vs. контроль	СИПНМ vs. контроль	БАС vs. СИПНМ	
Возраст, лет	54 [49; 62]	60 [52; 64]	52 [43; 60]	0,33	0,15	0,51	
Пол (м/ж)	20/10	12/10	12/11	0,40	1,00	0,40	
Продолжительность заболевания, мес	12 [9; 19]	22 [10; 62]	_	_	_	0,15	
ALS FRS-R	40 [34; 42]	41 [38; 43]	_	_	_	0,33	
Прогрессирование заболевания	0,73 [0,39; 1,27]	0,34 [0,16; 0,59]	-	-	-	0,003	
Форма (бульбарная/ спинальная)	11/19	5/17	_	_	_	0,37	

Демографическая и клиническая характеристика участников исследования

и продолжительность заболевания от момента появления первых симптомов до включения в исследование. Тяжесть заболевания оценивалась с использованием пересмотренной шкалы нарушения функций при БАС (ALS Functional Rating Scale Revised, ALS FRS-R) [19]. Скорость прогрессирования определялась по формуле: (48 – суммарный балл по ALS FRS-R)/ продолжительность заболевания [20].

Для проведения ВОМ выполнялась МРТ головного мозга в режиме T1-MPR (multiplanar reconstruction) на томографах Magnetom Verio и Magnetom Avanto (Siemens, Германия), с величиной магнитной индукции 3 и 1,5 Т соответственно. Параметры сканирования: TR 1940 мс, ТЕ 308 мс, межсрезовый интервал 0.5 мм. поле обзора 250 мм. матрица 256×256 мм, толщина среза 1 мм. Постобработка полученных МР-изображений осуществлялась с помощью пакета SPM8 (Statistical Parametric Mapping; http://www.fil.ion.ucl. ac.uk/spm) в программе Matlab 17 (Matworks, Natick, MA, USA). Постобработка включала следующие этапы: 1) пространственная нормализация полученных изображений к одному стереотаксическому МNI (от англ. Montreal Neurological Institute) пространству (размер воксела 1 мм³; матрица 156×189×157 мм); 2) сегментация изображений на CB, белое вещество и ликвор при помощи алгоритма DARTEL; 3) сглаживание полученных изображений с изотропией Гауссерова кернеля 8 мм полной ширины на полувысоте, позволяющее нивелировать индивидуальные особенности анатомии.

Для статистической обработки результатов использовалась программа SPSS Statistics, v. 20.0. Данные в таблицах и тексте представлены в виде: медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]. Сравнение двух групп по количественному признаку проводилось с использованием критерия Манна–Уитни, по качественному признаку – с использованием точного критерия Фишера. Различия между группами считались статистически значимыми при p < 0,05.

Для оценки результатов ВОМ осуществлялся групповой анализ с помощью two-samplet-теста. Для выявления корреляционной связи между объемом СВ и клиническими признаками выполнялся регрессионный анализ. Порог статистической значимости – $p_{\text{FDRcorr}} < 0,05$ (False Discovery Rate Correction). Визуализация результатов ВОМ, вывод данных статистического анализа и определение локализации координат осуществлялись с помо

щью программы xjView (http:// www.alivelearn.net/xjview8).

Результаты

Клиническая характеристика. Статистически значимых различий между группами по полу и возрасту выявлено не было (табл. 1). Группы пациентов с БАС и СИПНМ статистически значимо не различались по продолжительности заболевания и суммарному баллу по шкале ALSFRS-R, однако в группе больных с СИПНМ прогрессирование заболевания было статистически значимо более медленным. В обеих группах преобладали пациенты со спинальной формой заболевания, без статистически значимых различий по частоте между группами.

Результаты ВОМ. У пациентов с БАС при сравнении с контролем выявлено статистически значимое уменьшение объема СВ в средней части пре- и постцентральных извилин слева, средней части прецентральной извилины справа, затылочных долях справа и слева (клин, язычная извилина) (p_{FDRcorr}<0,05) (табл. 2, рис. 1). У пациентов с СИПНМ по сравнению с контролем статистически значимых изменений объема СВ не обнаружено. У пациентов с БАС при сравнении с пациентами с СИПНМ отмечено статистически значимое

Таблица 2

Область исследования	Объем зоны, воксели	$p_{ m FDRcorr}$	Т	Z	MNI координаты [<i>x</i> ; <i>y</i> ; <i>z</i>]					
БАС < контроль										
Пре- и постцентральные извилины, средняя часть, Л	957	0,001	6,64	5,61	[-44; -21; 62]					
Затылочная доля (клин), П	727	0,003	5,18	4,62	[17; -99; 5]					
Прецентральная извилина, средняя часть, П	279	0,010	4,61	4,20	[39; -17; 56]					
Затылочная доля (клин, язычная извилина), Л	364	0,014	4,41	4,04	[-12; -99; 3]					
БАС < СИПНМ										
Затылочная доля (клин), П	957	< 0,001	7,67	6,21	[20; -98; 0]					
Пре- и постцентральные извилины, средняя часть, Л	562	<0,001	5,87	5,09	[-41; -23; 63]					
Прецентральная извилина, верхняя часть, Л	104	0,002	5,26	4,67	[-11; -27; 71]					
Затылочная доля (клин), Л	241	0,005	4,71	4,26	[-15; -101; 3]					
Прецентральная извилина, средняя часть, П	35	0,009	4,46	4,08	[23; -21; 63]					
Прецентральная извилина, верхняя часть, П	15	0,018	4,14	3,82	[11; -27; 71]					

Зоны уменьшения объема СВ по данным two-samplet-теста у пациентов с БАС по сравнению с контрольной группой и пациентами с СИПНМ

Примечание. П – правое полушарие; Л – левое полушарие; MNI – координаты нормализованного пространства Montreal Neurological Institute; Т – пороговое значение; Z – критерий Манна–Уитни.



290 *Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2018; 99 (6)* DOI: 10.20862/0042-4676-2018-99-6-287-294

Рис. 1. Локализация зон статистически значимого ($p_{\rm FDRcorr}$ <0,05) уменьшения объема СВ у пациентов с БАС при сравнении с контролем:

а – ЗD-модель; б – зоны с максимальным уменьшением объема CB (см. табл. 2), наложенные на T1взвешенные изображения (верхний ряд – пре-/постцентральная извилины слева, нижний ряд – правая затылочная доля). Слева направо: сагиттальный, коронарный и поперечный срезы. Цветовая шкала отражает значение Т



уменьшение объема CB в средней части пре- и постцентральных извилин слева, верхней части прецентральной извилины слева, средней и верхней частях прецентральной извилины справа, затылочных долях (клин) справа и слева ($p_{\rm FDRcorr} < 0.05$) (табл. 2, рис. 2).

Корреляция клинических данных с результатами ВОМ. При проведении регрессионного анализа у пациентов с БАС и СИПНМ статистически значимой связи между объемом СВ и клиническими признаками заболевания (продолжительность, суммарный балл по ALSFRS-R, скорость прогрессирования) выявлено не было.

Обсуждение

С помощью ВОМ у пациентов с классическим БАС выявлено уменьшение объема СВ в моторных (пре- и постцентральные извилины) и немоторных (затылочная доля – клин и язычная извилина) регионах головного мозга по сравнению с контрольной группой и пациентами с СИПНМ. В то же время у пациентов с СИПНМ статистически значимых изменений объема СВ при сравнении с контрольной группой не найдено.

Как и в ранее проведенных исследованиях [13-15], в нашей работе у пациентов с БАС было отмечено статистически значимое уменьшение объема СВ в прецентральных извилинах. Это изменение является наиболее частой и ожидаемой находкой в исследованиях с применением ВОМ при БАС и, вероятно, обусловлено дегенерацией гигантских пирамидных клеток Беца и других нейронов первичной моторной коры, в частности ГАМК-ергических интернейронов [14].

Рис. 2. Локализация зон статистически значимого ($p_{\text{FDRcorr}} < 0,05$) уменьшения объема СВ у пациентов с БАС при сравнении с пациентами с СИПНМ:

а – ЗD-модель; б – зоны с максимальным уменьшением объема CB (см. табл. 2), наложенные на T1взвешенные изображения (верхний ряд – правая затылочная доля, нижний ряд – пре-/постцентральная извилины слева). Слева направо: сагиттальный, коронарный и поперечный срезы. Цветовая шкала отражает значение Т

У пациентов с БАС нами также обнаружено статистически значимое уменьшение объема СВ в постцентральных извилинах. Ранее сходные данные были получены и другими авторами [14, 21-23]. Атрофия при БАС постцентральных извилин, являющихся местом локализации первичной соматосенсорной коры, может быть связана с несколькими факторами. Соматосенсорная кора имеет богатые связи с первичной моторной корой [24]. Прогрессирующее уменьшение количества мотонейронов приводит к нарушению связей между моторной и соматосенсорной корой и вторичному поражению соматосенсорной коры вследствие деафферентации. В исследованиях с применением функциональной МРТ у пациентов с БАС наблюдается уменьшение активации соматосенсорной коры в покое и при выполнении двигательной парадигмы [21, 25]. Кроме того, постцентральные извилины содержат мотонейроны и являются одним из источников нисходящих кортикоспинальных проекций [26]. Таким образом, уменьшение объема СВ в постцентральных извилинах может быть также связано с дегенерацией расположенных в них мотонейронов.

Уменьшение объема СВ в прецентральных извилинах у пациентов с БАС, по нашим данным, является билатеральным, но более выражено в левом полушарии (см. рис. 1). В ранее проведенных исследованиях были получены противоречивые данные относительно асимметрии поражения моторной коры при БАС по результатам ВОМ [13-15]. В нашей работе наиболее крупный кластер уменьшения объема СВ в первичной моторной коре был локализован в средней части прецентральной извилины, соответствующей локализации коркового представительства мышц рук. Функциональная межполушарная асимметрия этой области может быть одним из факторов, предрасполагающих к более выраженному поражению моторной коры левого (доминантного) полушария. В частности, Р. Меnon et al. (2017 г.) показали, что гипервозбудимость, которая рассматривается как важный фактор нейродегенерации, более выражена в моторной коре левого полушария [27]. Это может быть одной из причин более частого дебюта БАС с поражения правой руки [28] и соответствует полученным нами данным о более выраженном поражении моторной коры левого полушария.

В отличие от пациентов с БАС у пациентов с СИПНМ мы не выявили статистически значимых изменений объема СВ при сравнении с контролем. В трех небольших ранее проведенных исследованиях также не было обнаружено изменений объема СВ и кортикальной толщины у данной группы пациентов [16–18]. Это может быть связано с относительно поздним развитием при СИПНМ изменений объема СВ вследствие патогенетических особенностей течения заболевания, которые определяют менее выраженное и более позднее поражение верхнего мотонейрона, а также более медленное прогрессирование, чем при классическом БАС. Хотя у большинства пациентов с СИПНМ на поздних стадиях заболевания выявляются патоморфологические признаки поражения верхнего мотонейрона, степень их выраженности меньше, чем при классическом БАС, а в части случаев они ограничены наличием внутриклеточных включений без сопутствующей дегенерации [29]. В связи с этим более информативной при СИПНМ может быть диагностика функциональных изменений, в частности гипервозбудимости моторной коры, которая предшествует нейродегенеративному поражению [30]. Кроме того, для пациентов с СИПНМ характерна гетерогенность в отношении поражения верхнего мотонейрона [29], которая может сильно влиять на результаты исследования при выполнении группового анализа. Представляется перспективным проведение исследований с анализом связи между изменениями объема СВ и появлением при динамическом наблюдении признаков поражения верхнего мотонейрона. Это позволит уточнить диагностическую и прогностическую значимость ВОМ при СИПНМ.

У пациентов с БАС, помимо уменьшения объема СВ в преи постцентральных извилинах, нами также отмечено статистически значимое билатеральное уменьшение объема СВ в зрительной коре, что согласуется с результатами нескольких других исследований [31, 32]. Ранее у пациентов с БАС были выявлены также и функциональные изменения в зрительной коре – гипометаболизм глюкозы по данным ПЭТ [33], уменьшение активации при зрительной стимуляции [34] и уменьшение амплитуды корковых пиков зрительных вызванных потенциалов [35]. Вовлечение зрительной коры при БАС может быть следствием нарушения ее связей, в частности, с моторной корой [36]. Это подтверждается выявлением при БАС астроглиоза в субкортикальном белом веществе затылочных долей, что может указывать на вторичность поражения собственно коры [37]. Функциональная значимость этих изменений не ясна, с учетом отсутствия при БАС зрительных нарушений [36]. Однако в целом результаты этих исследований и наши данные подтверждают, что нейродегенеративный процесс при БАС имеет мультисистемный характер и не ограничивается моторной системой.

Заключение

Воксель-ориентированная морфометрия позволяет выявить уменьшение объема СВ в моторных зонах коры только у пациентов с классическим БАС, но не у пациентов с СИПНМ, то есть отражает клинически выявляемое поражение верхнего мотонейрона. Для уточнения диагностической значимости ВОМ при СИПНМ целесообразно проведение проспективных исследований, а также применение комбинации методов для оценки не только структурного, но и функционального состояния моторной коры. У пациентов с классическим БАС также выявлено уменьшение объема СВ в немоторных зонах коры, что подтверждает наличие при БАС мультисистемного нейродегенеративного процесса.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература [References]

 Van Es M.A., Hardiman O., Chio A., Al-Chalabi A., Pasterkamp R.J., Veldink J.H. et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2017; 390 (10107): 2084–98. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31287-4

- Brooks B.R., Miller R.G., Swash M., Munsat T.L. World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral. Scler. Other. Motor. Neuron. Disord.* 2000; 1 (5); 293–9.
- Huynh W., Simon N.G., Grosskreutz J., Turner M.R., Vucic S., Kiernan M.C. Assessment of the upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin. Neurophysiol.* 2016; 127 (7): 2643–60. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.04.025
- Бакулин И.С., Червяков А.В., Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н., Захарова М.Н. Структурная и функциональная нейровизуализация при боковом амиотрофическом склерозе. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2017; 11 (2): 72–82. DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.11

[Bakulin I.S., Chervyakov A.V., Kremneva E.I., Konovalov R.N., Zakharova M.N. Structural and functional neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii (Annals of Clinical and Experimental Neurology)*. 2017; 11 (2): 72–82 (in Russ.). DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.11]

- Chiò A., Calvo A., Moglia C., Mazzini L., Mora G., PARALS study group. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2011; 82 (7): 740–6. DOI: 10.1136/ jnnp.2010.235952
- Swinnen B., Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2014; 10 (11): 661–70. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.184
- Бакулин И.С., Закройщикова И.В., Супонева Н.А., Захарова М.Н. Боковой амиотрофический склероз: клиническая гетерогенность и подходы к классификации. *Нервно-мышечные болезни.* 2017; 7 (3): 10–20. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-10-20

[Bakulin I.S., Zakroyshchikova I.V., Suponeva N.A., Zakharova M.N. Amyotrophic lateral sclerosis: clinical heterogeneity and approaches to classification. *Nervno-Myshechnye Bolezni (Neuromuscular Diseases)*. 2017; 7 (3): 10–20 (in Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-10-20]

- Turner M.R., Swash M. The expanding syndrome of amyotrophic lateral sclerosis: a clinical and molecular odyssey. *J. Neurol. Neuro*surg. Psychiatry. 2015; 86 (6): 667–73. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308946
- Chiò A., Pagani M., Agosta F., Calvo A., Cistaro A., Filippi M. Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis: insights into structural and functional changes. *Lancet Neurol.* 2014; 13 (12): 1228–40. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70167-X
- 10. Pradat P.F., El Mendili M.M. Neuroimaging to investigate multisystem involvement and provide biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 467560. DOI: 10.1155/2014/ 467560
- Пирадов М.А., Танашян М.М., Кротенкова М.В., Брюхов В.В., Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н. Передовые технологии нейровизуализации. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015; 9 (4): 11–8. [Piradov M.A., Tanashyan M.M.,

[Piradov M.A., Ianashyan M.M., Krotenkova M.V., Bryukhov V.V., Kremneva E.I., Konovalov R.N. State-of-the-art neuroimaging techniques. Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii (Annals of Clinical and Experimental Neurology). 2015; 9 (4): 11–8 (in Russ.).]

- Whitwell J.L. Voxel-based morphometry: an automated technique for assessing structural changes in the brain. J. Neurosci. 2009; 29 (31): 9661–4. DOI: 10.1523/ JNEUROSCI.2160-09.2009
- Chen Z., Ma L. Grey matter volume changes over the whole brain in amyotrophic lateral sclerosis: a voxel-wise meta-analysis of voxel based morphometry studies. *Amyotroph. Lateral. Scler.* 2010; 11 (6): 549–54. DOI: 10.3109/ 17482968.2010.516265
- Sheng L., Ma H., Zhong J., Shang H., Shi H., Pan P. Motor and extramotor gray matter atrophy in amyotrophic lateral sclerosis: quantitative meta-analyses of voxel-based morphometry studies. *Neurobiol. Aging.* 2015; 36 (12): 3288–99.

DOI: 10.1016/j.neurobiolaging. 2015.08.018

- Shen D., Cui L., Fang J., Cui B., Li D., Tai H. Voxel-Wise Meta-Analysis of Gray Matter Changes in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front. Aging. Neurosci.* 2016; 8: 64. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00064
- 16. Schuster C., Kasper E., Machts J., Bittner D., Kaufmann J., Benecke R. et al. Focal thinning of the motor cortex mirrors clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and their phenotypes: a neuroimaging study. J. Neurol. 2013; 260 (11): 2856–64. DOI: 10.1007/ s00415-013-7083-z
- 17. Walhout R., Westeneng H.J., Verstraete E., Hendrikse J., Veldink J.H., van den Heuvel M.P. et al. Cortical thickness in ALS: towards a marker for upper motor neuron involvement. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2015; 86 (3): 288–94. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306839
- Spinelli E.G., Agosta F., Ferraro P.M., Riva N., Lunetta C., Falzone Y.M. et al. Brain MR imaging in patients with lower motor neuron-predominant disease. *Radiology*. 2016; 280 (2): 545–56. DOI: 10.1148/ radiol.2016151846
- Cedarbaum J.M., Stambler N., Malta E., Fuller C., Hilt D., Thurmond B., Nakanishi A. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). J. Neurol. Sci. 1999; 169 (1–2): 13–21.
- Filippini N., Douaud G., Mackay C.E., Knight S., Talbot K., Turner M.R. Corpus callosum involvement is a consistent feature of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2010; 75 (18): 1645–52. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181fb84d1
- 21. Cosottini M., Pesaresi I., Piazza S., Diciotti S., Cecchi P., Fabbri S. et al. Structural and functional evaluation of cortical motor areas in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Exp. Neurol.* 2012; 234 (1): 169–80. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011
- 22. Kwan J.Y., Meoded A., Danielian L.E., Wu T., Floeter M.K. Structural imaging differences and longitudinal changes in primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2012; 2: 151–60. DOI: 10.1016/j.nicl. 2012. 12.003

- Grosskreutz J., Kaufmann J., Frädrich J., Dengler R., Heinze H.J., Peschel T. Widespread sensorimotor and frontal cortical atrophy in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurol.* 2006; 25: 6–17. DOI: 10.1186/1471-2377-6-17
- 24. Xiong J., Parsons L.M., Gao J.H., Fox P.T. Interregional connectivity to primary motor cortex revealed using MRI resting states images. *Hum. Brain. Mapp.* 1999; 8 (2–3): 151–6.
- 25. Zhou F., Xu R., Dowd E., Zang Y., Gong H., Wang Z. Alterations in regional functional coherence within the sensory-motor network in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett.* 2014; 558: 192–6. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.11.022
- Schieber M.H. Comparative anatomy and physiology of the corticospinal system. *Handb. Clin. Neurol.* 2007; 82: 15–37. DOI: 10.1016/S0072-9752(07)80005-4
- Menon P., Geevasinga N., van den Bos M., Yiannikas C., Kiernan M.C., Vucic S. Cortical hyperexcitability and disease spread in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2017; 24 (6): 816–24. DOI: 10.1111/ene.13295
- 28. Ravits J., Paul P., Jorg C. Focality of upper and lower motor neuron

degeneration at the clinical onset of ALS. *Neurology*. 2007; 68 (19): 1571–5.

- 29. Riku Y., Atsuta N., Yoshida M., Tatsumi S., Iwasaki Y., Mimuro M. et al. Differential motor neuron involvement in progressive muscular atrophy: a comparative study with amyotrophic lateral sclerosis. *BMJ Open.* 2014; 4 (5): e005213. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005213
- Menon P., Kiernan M.C., Vucic S. Cortical hyperexcitability precedes lower motor neuron dysfunction in ALS. *Clin. Neurophysiol.* 2015; 126 (4): 803–9. DOI: 10.1016/ j.clinph.2014.04.023
- Bede P., Bokde A., Elamin M., Byrne S., McLaughlin R.L., Jordan N. et al. Grey matter correlates of clinical variables in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a neuroimaging study of ALS motor phenotype heterogeneity and cortical focality. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2013; 84 (7): 766–73. DOI: 10.1136/jnnp-2012-302674
- 32. Agosta F., ValsasinaP., Riva N., Copetti M.,Messina M.J., Prelle A. et al. The cortical signature of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One*. 2012; 7 (8): e42816. DOI: 10.1371/journal.pone.0042816

- Pagani M., Chio A., Valentini M.C., Oberg J., Nobili F., Calvo A. et al. Functional pattern of brain FDG-PET in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2014; 83 (12): 1067–74. DOI: 10.1212/WNL. 000000000000792
- 34. Lule D., Diekmann V., Muller H.P., Kassubek J., Ludolph A.C., Birbaumer N. Neuroimaging of multimodal sensory stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2010; 81 (8): 899–906. DOI: 10.1136/jnnp.2009. 192260
- 35. Münte T.F., Tröger M.C., Nusser I., Wieringa B.M., Johannes S., Matzke M. et al. Alteration of early components of the visual evoked potential in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* 1998; 245 (4): 206–10.
- 36. Loewe K., Machts J., Kaufmann J., Petri S., Heinze H.J., Borgelt C. et al. Widespread temporo-occipital lobe dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Rep.* 2017; 7: 40252. DOI: 10.1038/srep40252
- 37. Kushner P.D., Stephenson D.T., Wright S. Reactive astrogliosis is widespread in the subcortical white matter of amyotrophic lateral sclerosis brain. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1991; 50 (3): 263–77.