

УДК: 616.831-07:612.67

Визуализация возрастных изменений головного мозга

Корсунская Л.Л., Кузнецов В.В.

Мозг — результат длительной эволюции. Он обладает высокой пластичностью, колоссальными потенциальными возможностями, совершенствуется и тренируется в ходе жизни. Однако, когда возрастные изменения неизбежно и неумолимо развиваются в центральной нервной системе, это становится ведущим фактором старения организма. Вот почему в изучении механизма старения важным является исследование различных уровней формирования возрастных изменений мозга, что неоднократно подчеркивал в своих трудах один из основоположников отечественной геронтологии В.В.Фролькис. Продолжающееся увеличение доли пожилой части населения и растущее внимание к возрастзависимым заболеваниям, таким как деменция, дисциркуляторные энцефалопатии, инсульт, обуславливают интерес к изучению возрастных изменений мозга. Основные усилия в этих исследованиях были направлены на то, чтобы охарактеризовать спектр и распространенность морфологических изменений мозга, которые происходят при «нормальном старении». Такие нормативные дан-

ные являются основой для понимания «патологического» старения мозга у пожилых людей (Cutler R. G., 1979; Rowe J. W., Katzman R., 1992). Уникальной методикой для исследования изменений морфологии мозга с возрастом является магнитно-резонансная и компьютерная томография.

Одной из наиболее типичных черт, постоянно выявляемых при изучении КТ и МРТ исследований мозга, является возрастное расширение желудочковой системы. Возрастные изменения головного мозга характеризуются уменьшением его массы и объема, что сопровождается увеличением внутривентрикулярного пространства, заполненного цереброспинальной жидкостью.

Так, по данным целого ряда исследований с использованием КТ, выявлено статистически значимое увеличение индекса передних и центральных отделов боковых и третьего желудочков с возрастом. От первого до девятого десятилетия жизни вентрикулярно/церебральный коэффициент увеличивается с 2 до 17% (Pearlson G. D., Kim W. S., Kubos K. L. et al., 1989); отношение объема вентрикулярной жидкости

к мозговому объему повышается с 2-4 до 4-8% (Stafford J. L., Albert M. S., Naeser M. A. et al., 1988). Оказывается, эти возрастные изменения в одинаковой степени характерны как для боковых, так и для третьего желудочка (Schwartz M., Creasey H., Grady C. L. et al., 1985; Murphy D. G. M., DeCarli C., Schapiro M.B. et al., 1992). Shah S. A., Doraiswamy P. M., Husain M. M. et al. (1991) при обследовании 76 взрослых здоровых волонтеров отметили, что старение связано со значительным увеличением объемов боковых и третьего желудочков. С учетом поправки на пол и интракраниальный размер было показано, что объемы боковых и третьего желудочков повышаются приблизительно на 3% еже-год-но. У пожилых пациентов (n=330) в возрасте от 65 до 95 лет Coffey C. E., Wilkinson W. E., Parashos I. A. et al. (1992) определяли объем боковых и третьего желудочков; обнаружено увеличение их объема приблизительно на 0,95 мл/год. С возрастом повышается частота умеренного расширения боковых желудочков. В возрасте 50 лет расширение боковых желудочков составляет 0,1 мл, каждый год по-

вышается приблизительно на 7,7%, и в возрасте 80 лет составляет 2,22 мл/год. Эта вентрикуломегалия была оценена как умеренная, однако, более чем у половины пожилых пациентов не установлено подобного расширения (De Carli C., Kaye J. A., Horwitz B., et al., 1990).

Имеется небольшое количество продольных наблюдений за возрастной динамикой размеров желудочков мозга. При КТ-обследовании 12 пожилых пациентов было установлено увеличение объема желудочков на 3,7% в течение 1 года (Gado M., Hughes C. P., Danziger W. et al., 1983). В результате КТ-наблюдений за группой лиц пожилого возраста в течение 2,6 лет было отмечено увеличение объема желудочков приблизительно на 0,61 мл/год (Shear P. K., Sullivan E. V., Mathalon D. H. et al., 1995). В то же время, при длительном наблюдении за пожилыми пациентами в течение 3-9 лет указывается на более выраженное увеличение объема боковых желудочков (на 1,4 мл/год), а в результате 5-летних наблюдений за выборкой из 28 здоровых лиц в возрасте от 21 до 68 лет отмечено повышение объема обоих боковых и третьего желудочков на 5 мл, или на 20% (Mueller E. A., Moore M. M., Kerr D. C. R. et al., 1998; Pfefferbaum A., Sullivan E. V., Rosenbloom M. J. et al., 1998). В большинстве работ отмечается, что четвертый желудочек «отделен» от общей вентрикулярной системы. Связи между возрастом и размерами четвертого желудочка не найдено.

Данные о возрастной полушарной асимметрии противоречивы: в исследованиях начала 90-х годов указывается на более значительное возрастзависимое повышение отношения вентрикулярного объема к краниальному в левом полушарии по сравнению с правым (Gur R. C., Mozley P. D., Resnick S. M. et al., 1991); в более поздних работах отмечается отсутствие различий в старении право-

го и левого полушарий.

Половые различия в размерах, симметрии и функции отдельных мозговых структур отмечены рядом исследователей. Так, по данным Haug. H (1984), размеры желудочковой системы у мужчин больше, чем у женщин во всех возрастных группах старше 15 лет. Половые особенности старения мозга обнаружены в работе DeCarli C. et al., (1984). Другие исследователи не обнаружили влияния пола на возрастзависимое увеличение объемов боковых или третьего желудочков. Поскольку возрастзависимое расширение желудочков, как предполагают, является результатом уменьшения объема перивентрикулярного мозгового вещества, эти данные совместимы с другими исследованиями, в которых не установлено влияния пола на возрастзависимое уменьшение объема структур, формирующих границы боковых желудочков (то есть, хвостатых ядер) или третьего желудочка (то есть, таламуса) (Murphy D. G. M., DeCarli C., McIntosh A. R. et al., 1996). Grant R., Condon B., Lawrence A. et al. (1987), напротив, сообщают, что у мужчин, в отличие от женщин, выявляется существенное возрастзависимое увеличение объема боковых желудочков. Увеличение объема боковых желудочков у мужчин наступает на десятилетие раньше, чем у женщин (Kaye J. A., DeCarli C., Luxenberg J. S. et al., 1992). Наконец, по данным ряда авторов, у женщин в большей степени, чем у мужчин, повышалось возрастзависимое отношение объемов третьего и четвертого желудочков.

В количественных исследованиях субарахноидального пространства показано увеличение его с возрастом у большинства людей. Объем ликвора увеличивается с 40 лет на 1 мл ежегодно до 40 мл в девятом десятилетии (Zatz L.M., Jernigan T. L., Ahumada A.J., 1982). В течение этого же возрастного периода (40 – 90 лет) соотношение объема ликвора к

интракраниальному объему повышается приблизительно от 3% до 10%, т. е. на 1% в десятилетие (Jernigan T. L., Press G. A., Hesselink J. R., 1990; Murphy D. G. M., DeCarli C., Schapiro M.V. et al., 1992). Возрастзависимое повышение объема СМЖ не может быть линейным, наиболее значительное его увеличение наступает после 60 лет, вариабельность в измерениях также увеличивается с возрастом.

Влияние возраста на размеры мозга оценивается по визуальным (качественным) данным: расширению борозд, субарахноидального пространства, общего и регионального размеров мозга. Установлено, что возраст значительно коррелирует с визуальными показателями расширения борозд. При МРТ-обследовании 76 лиц в возрасте от 40 до 74 лет установлено, что частота встречаемости начальной корковой атрофии увеличивается приблизительно на 8,9% в год, так, что к возрасту 68 лет определенная степень корковой атрофии наблюдается у 50% обследуемых. Несмотря на высокую частоту встречаемости корковой атрофии, степень ее оценивалась как начальная. Умеренно выраженная атрофия встречается редко – у 9% (у 4 человек из 46 пожилых лиц) (Coffey C. E., Wilkinson W. E., Parashos I. A. et al., 1992). Таким образом, большинство исследователей сходятся в следующем: несмотря на то, что общий объем мозга с возрастом уменьшается, корковая атрофия, во-первых, не коррелирует с возрастом, во-вторых, возрастная атрофия преимущественно имеет начальную стадию, и поэтому вряд ли имеет смысл рассматривать ее клинические проявления (Tanna N. K., Khon M. I., Horwich D. N. et al. 1991; Wahlund L. O., Agartz I., Almqvist O. et al., 1990, и др.).

В течение девяти десятилетий жизни отношение общего объема мозга к интракраниальному объему, по данным различных исследований, уменьшается прибли-

тельно с 93% до 82%; объем мозга может уменьшаться в среднем приблизительно с 1200-1400 мл до 1000-1200 мл. Обследование 76 здоровых взрослых добровольцев показало, что увеличение возраста сопровождается уменьшением объема полушария мозга приблизительно на 0,23% в год (Coffey C. E., Wilkinson W. E., Parashos I. A. et al., 1992).

Было проведено несколько исследований по изучению влияния возраста на объем левого и правого полушарий, результаты которых свидетельствуют об отсутствии межполушарных различий. Имеются отдельные сообщения о том, что пол также влияет на возрастное уменьшение объема полушарий. Обследование 330 пожилых добровольцев в возрасте от 65 до 95 лет Coffey C. E. с соавт. (1998) показало, что с возрастом у мужчин наблюдается увеличение объема периферической СМЖ приблизительно на 32%, у женщин – на 1%. Ранее обнаружили, что отношение объема СМЖ к интракраниальному больше у пожилых лиц (55 лет и старше) (Gur R. C., Mozley P. D., Resnick S. M. et al., 1991). Была установлена более высокая корреляция между возрастом и объемом субарахноидальной СМЖ у мужчин ($r=0.653$), чем у женщин ($r=0.545$), хотя эти корреляции не были статистически сравнены (Blatter D. D., Bigler E. D., Gale S. D. et al., 1995). Другие длительные исследования объема периферической СМЖ не выявили влияния пола на возрастзависимое увеличение данного показателя (Sullivan E. V., Shear P. K., Mathalon D. et al., 1993; Yue N. C., Arnold A. M., Longstreth W. T. et al., 1997). В то же время, в длительном исследовании, Mueller E. A., Moore M. M., Kerr D. C. R. et al. (1997) обнаружили, что у женщин с возрастом наблюдается более выраженное увеличение общего объема цереброспинальной жидкости, чем у мужчин.

В отличие от половых разли-

чий, наблюдаемых в отношении возрастзависимого увеличения объема СМЖ, рядом исследователей не найдено никаких половых различий в возрастзависимом уменьшении объема полушарий. Другие исследователи установили, что у мужчин возраст коррелирует с соотношением общего мозгового объема к интракраниальному (Condon B., Grant R., Hadley D. et al., 1988). Точно так же, отмечаются более высокие корреляции между возрастом и отношением общего мозгового объема к интракраниальному у мужчин, чем у женщин ($r=-0.675$ против $r=-0.539$, соответственно), но эти корреляции также не были статистически сравнены (Blatter D. D., Bigler E. D., Gale S. D. et al., 1995). Сообщалось, что мужчины имели значительно большее возрастное уменьшение объема полушария, чем женщины, и авторы показали существенное влияние пола на возрастное увеличение объема периферической СМЖ при отсутствии влияния пола на возрастное изменение объема вещества полушария (Gur R. C., Mozley P. D., Resnick S. M. et al., 1991).

По сути дела, исследований, изучающих влияние пола на возрастное уменьшение объема корковой ткани, чрезвычайно мало. Существенное возрастное снижение характерно для общего объема серого вещества, серого вещества коры, промежуточного мозга, хвостатых ядер, скорлупы и чечевицеобразных ядер. Противоречивые результаты сообщены в отношении таламуса. Уменьшение объема серого вещества, вероятно, частично связано с возрастной потерей нейронов.

Ряд исследователей полагает, что общий объем белого вещества с возрастом значительно не изменяется. Имеются отдельные исследования о влиянии возраста на общий объем белого вещества и на его объем в отдельных областях головного мозга (префронтальная, височная кора). Отмечено

возрастное уменьшение размеров мозолистого тела, возрастные изменения наиболее выражены в его ростральных отделах (Davatzikos C., Resnick S. M., 1998; Parashos I. A., Wilkinson W. E., Coffey C. E., 1995; Salat D., Ward A., Kaye J. A. et al., 1997). С возрастом не обнаружено различий влияния старения на общий объем серого вещества правого и левого полушарий и общий объем белое + серое вещество в полушариях.

Возрастное уменьшение размеров характерно и для лобной доли, что описано в большом количестве работ. Относительно мало исследований возрастных изменений структур задней черепной ямки. Описывается возрастзависимое уменьшение объема мозжечка (как общего, так и отдельных его структур), среднего мозга, но не обнаружены возрастные изменения объема моста. Предполагается, что для мужчин характерно большее возрастзависимое уменьшение размеров покрышки среднего мозга и червя мозжечка.

При обследовании 76 взрослых волонтеров Coffey C. E. с соавт. (1992) было установлено, что относительная частота возрастных изменений объемов различна для отдельных регионов мозга. Например, объем полушария снижается на 0,23% в год (Miller A. K. H., Alston R. L., Corsellis J. A., 1980). В отличие от полушарий в целом, коэффициент снижения объема лобной доли - 0,55% в год - вдвое выше и свидетельствует о том, что этот регион мозга особенно подвержен возрастзависимому уменьшению объема. Эти наблюдения соответствуют небольшому количеству визуализационных и неврологических исследований, показывающих диспропорциональное влияние на лобную долю таких возрастзависимых изменений, как потеря объема, истончение кортикальной пластинки, расширение борозд, изменений в популяциях нейронов. Представленные изменения могут в определенной степени быть нейро-ана-то-ми-чес-

ким субстратом для возрастных изменений функций лобной доли, представленных в результатах нейропсихологических исследований (Mittenberg V. V., Seidenberg M., O'Leary D. S. et al., 1989) и в данных о мета-близме мозга (Alavi A., 1989; Warren L. R., Butler R. W., Katholi C. R. et al., 1985). Коэффициенты объемной потери для височной доли (0,28% в год) и амиг-да-ляр-но-гиппокампального комплекса (0,30% в год) фактически равны таковым для полушарий мозга. Kaye J. A., DeCarli C., Luxenberg J. S. et al. (1992) проводили МРТ-исследование 30 здоровых пожилых лиц в течение 42 месяцев. По их мнению, объемная потеря в височных долях (1,27% в год) отражает риск развития деменции; степень потери объема гиппокампа (около 2% в год) или парагиппокампа (около 2,5% в год) не имеет прогностического значения.

Данные о половых и возрастных особенностях асимметрии отдельных структур мозга в определенной мере противоречивы. Так, указывается, что у женщин старше 40 лет объем правой лобной доли больше, чем левой, в сравнении с молодыми женщинами; у мужчин этих различий не обнаружено (Cowell P. E., Turetsky V. I., Gur R. C. et al., 1994). Установлены также половые особенности возрастного уменьшения объема лобных долей, характеризующиеся большим уменьшением объема у мужчин правой, а у женщин левой лобных долей. Не установлено половых различий во влиянии возраста на изменение объема височной доли, гиппокампа, или миндалевидного ядра. Отмечается асимметрия в возрастзависимом уменьшении объема парагиппокампальной извилины, при этом левая страдает больше, чем правая (Jack C. R., Petersen C. R., Xu Y. et al. 1997). Существуют половые различия во влиянии возраста на гибель тканей отдельных областей головного мозга. В исследованиях, проведенных у 330 пожилых во-

лонтеров Coffey C. E., Lucke J. F., Saxton J. A. et al. (1998), обнаружено, что возрастзависимое увеличение объема латеральной борозды - маркера лобно-височной атрофии - больше выражено у мужчин, чем у женщин (например, в выборке пожилых лиц 65-95 лет объем латеральной борозды у мужчин повышался приблизительно на 80%, в то время как у женщин - приблизительно на 37%). Установлено, что мужчины имеют большее возрастзависимое повышение коэффициента потери объема височной доли, чем женщины. По данным Golomb J., de Leon M. I., Kluger A. et al. (1993) возрастзависимая атрофия гиппокампа была более характерна для мужчин, чем для женщин. Выявлено большее возрастзависимое уменьшение объема нижнего полюса височной доли у мужчин, чем у женщин. Эти результаты, возможно, указывают на нейроанатомический субстрат половых различий возрастзависимых нарушений вербальной памяти. Литературные данные в отношении влияния пола на возрастные изменения размеров лобной доли противоречивы. Наблюдались большие возрастные потери объема лобной доли у мужчин, чем у женщин, другие авторы не нашли взаимосвязи между старением и полом. Эти противоречивые результаты обусловлены различиями в выборках и методиках измерения (например, количественные или качественные измерения; измерения одиночного среза или объемные измерения по нескольким срезам).

В последние годы в отношении возрастных изменений задних областей мозга было установлено, что возрастзависимое уменьшение объема теменно-затылочной области больше выражено у мужчин, чем у женщин (например, в выборке пожилых лиц в возрасте от 65 до 95 лет у мужчин объем потери теменно-затылочной области составил приблизительно 15%, в то время как у женщин - только 4% (Coffey C. E., Lucke J. F.,

Saxton J. A. et al. (1998)). Наряду с этим у женщин была обнаружена более выраженная атрофия теменной доли. Сообщалось, что женщины имеют большую возрастную потерю в объеме зрительной коры, чем мужчины (Raz N., Torres I. J., Acker J. D., 1993). Эти противоречивые результаты указывают на необходимость новых исследований в этом направлении.

Имеются данные, указывающие на то, что возрастные изменения объемов отдельных структур мозга в перивентрикулярной области (около 3% в год) значительнее, чем в паренхиматозных областях, описанных выше (0,23 - 0,55% в год). Эти данные указывают на то, что расширение желудочков мозга является более чувствительным индексом старения мозга, чем корковая атрофия. Предполагают, что возрастное расширение желудочков является результатом уменьшения объема перивентрикулярных структур. Изучается связь возрастных изменений размеров этих структур (например, хвостатых ядер или таламуса) с увеличением объема желудочков, которое сопровождает старение.

Анализируя влияния возраста на форму структур мозга, было показано, что возраст связан с более резко и круто изогнутыми извилинами коры, также как с увеличенными и менее искривленными бороздами (Magnotta VA, Andreasen NC, Schultz SK, et al., 1999).

Итак, при старении возникают глобальные изменения в структурах мозга, включая уменьшение объема мозга и увеличение объема субарахноидального пространства.

Однако, степень и выраженность возрастных изменений различных структур мозга имеет особенности. Так, в отдельных структурах мозга, таких как префронтальная ассоциативная кора, возрастное уменьшение объема значительно, в других структурах уменьшение объема весьма уме-

ренное, к таким структурам относятся затылочная кора, мост.

Принимая во внимание эту гетерогенность возрастных изменений, было сформулировано положение о модели дифференцированной возрастной уязвимости структур мозга, обусловленной филогенетическими или онтогенетическими различиями (Raz N., Gunning F. M., Head D. et al., 1997). Иными словами, структуры филогенетически более молодые сильнее подвержены процессам старения, чем филогенетически более старые структуры.

Неизвестна патофизиологическая основа изменений объема структур мозга, связанных с возрастом, хотя были предложены разнообразные механизмы, включающие возрастные изменения в нейротрансмиттерной концентрации, субклинические воспаления, экзотоксичность, стресс-индуцированная глюкокортикоидная нейротоксичность, кумулятивные влияния системных болезней, таких как гипертоническая болезнь и др. Исследования показывают различную межиндивидуальную изменчивость в показателях анатомии мозга при старении. Некоторые лица имеют заметные атрофические изменения, у других этих изменений не очень много. Факторы, которые могут объяснять, по крайней мере, часть этих вариаций, включают общее медицинское здоровье, прием алкоголя и наркотических средств и др. Уровень образования, может также объяснять часть индивидуальной вариации в старении мозга (Coffey C. E., Saxton J. A., Ratcliff G. et al., 1999). В выборке из 320 пожилых людей (более ранние работы тех же авторов) длительность официального образования коррелировала с объемом периферической СМЖ и степенью корковой атрофии. Эти последние исследования предполагают, что образование приводит в действие «защитные» механизмы, не уменьшая морфологические изменения мозга, связанные с болезнью или старением,

но более образованные индивидуумы лучше противостоят отрицательному влиянию на структуры мозга, сохраняя более высокую когнитивную и поведенческую активность.

Многочисленные МРТ-исследования продемонстрировали, что при старении увеличивается распространенность субкортикальной гиперинтенсивности (гиперинтенсивный сигнал на Т-взвешенном изображении). В исследованиях здоровых взрослых лиц субкортикальная гиперинтенсивность была представлена глубоко в белом веществе у 64,0%, в перивентрикулярном белом веществе — у 12,0%, в базальных ганглиях — у 12,0%, в таламусе у — 5%, и в мосту у — 21,3%. Выраженность гиперинтенсивности повышается от 5% до 9% за год и зависит от вовлекаемого региона (Coffey C. E., Wilkinson W. E., Parashos I. A. et al., 1992).

Многочисленные исследования последних лет определили патофизиологическую значимость субкортикальной гиперинтенсивности при старении. Перивентрикулярная гиперинтенсивность в виде колпака или ободка не является конституциональной патологией. Гистологические исследования предполагают, что эти перивентрикулярные образования, вероятно, отображают повышенное содержание воды и являются результатом влияния различных факторов, включающих неплотную связь аксонов с низким содержанием миелина, гибель эпендимы с астроцитарным глиозом, нормальное схождение потока интерстициальной жидкости в пределах вентрикулярных областей (Sze G., DeArmond S. J., Brant-Zawadzki M. et al., 1986). Для более серьезных изменений субкортикальной гиперинтенсивности спектр гистологических изменений может быть представлен областью расширения сосудов и периваскулярных пространств, вплоть до отека, демиелинизации и явного лакунарного инфаркта.

Предполагается, что эти более серьезные изменения являются результатом хронической гипоперфузии ствола мозга, обусловленной хронической гипотензией, церебральной амилоидной ангиопатией, сенильными артериолярно-гИАлиновыми повреждениями, утолщением менингеального слоя и нарушениями ауторегуляции церебральной гемодинамики, связанными с возрастом. Сообщается о наличии церебральных «микрорывотечений» у приблизительно 6% нормальных волонтеров по данным МРТ и выражающихся субкортикальной гиперинтенсивностью (Roob G., Schmidt R., Kapeller P. et al., 1999). Распространенность и выраженность субкортикальной гиперинтенсивности является, поэтому, проявлением повышенного риска сосудистых заболеваний (Liao D., Cooper L., Cai J. et al., 1997). В представлении этих авторов подкорковая гиперинтенсивность у здоровых пожилых лиц может отражать «износ и разрыв» мозговой паренхимы, которая сопровождает старение и хронические цереброваскулярные заболевания. Данные, полученные на близнецовых исследованиях, говорят, что генетические факторы также могут определять объем подкорковой гиперинтенсивности (Carmelli D., Swan G. E., Reed X. et al., 1999).

Результаты большого количества исследований свидетельствуют о связи между познавательными функциями и изменениями в подкорковом белом веществе при нормальном старении. В то же время имеются работы, в которых не установлена связь между субкортикальной гиперинтенсивностью и величинами шкал, оценивающими деменцию (Boone K. B., Miller B. L., Lesser I. M. et al., 1992). Позитивные результаты проявлялись в исследованиях, использующих более тонкие нейропсихологические тесты, характеризующие функции лобных долей (DeCarli C., Murphy D. G., Tranh M. et al., 1995; Ylikoski R., Ylikoski

A., Erkinjuntti T. et al., 1993).

Таким образом, современные компьютерные технологии дают уникальную возможность неинвазивного изучения спектра и степени изменений в структурах головного мозга, которые происходят как при нормальном старении, так и при возрастзависимых заболеваниях. В настоящее время общее согласие достигнуто в отношении связи возраста и старения с нелинейным увеличением объемов бокового и третьего желудочков, увеличением объема ликвора, уменьшением объема мозга, особенно лобных долей, коры и подкорковых ядер, увеличением выраженности подкорковой гиперинтенсивности.

Влияние возраста на оба полушария симметричны, равно как и для большинства отдельных структур. Половые различия во влиянии возраста на морфологию мозга могут существовать для некоторых областей или структур, в большинстве случаев такие изменения больше выражены у мужчин, чем у женщин.

Литература

1. Фролькис В. В. Старение мозга. / Ленинград, «Наука», 1991. – 277 с.
2. De Carli C., Kaye J. A., Horwitz B., et al. Critical analysis of the use of computer-assisted transverse axial-tomography to study human brain in aging and dementia of the Alzheimer type. // *Neurology*. - 1990. – 40. P. 872-883.
3. Katzman R., Terry R. Normal aging of the nervous system, in *Principles of Geriatric Neurology*. /Eds. Katzman R., Rowe J.W. // Philadelphia, PA, FA Davis. – 1992. – P. 18-58.
4. Zatz L.M., Jernigan T. L., Ahumada A.J. Changes in computed cranial tomography with aging: intracranial fluid volume. // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* - 1982a. – 3. – P. 1-11.
5. Gado M., Hughes C. P., Danziger W. et al. Aging, dementia, and brain atrophy: a longitudinal computed tomography study. // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 1983. – 4. – P. 699-702.

6. Jack C. R. Brain and cerebrospinal fluid volume: measurement with MR imaging. // *Radiology*. – 1991. – 178. – P. 22-24.
7. Pearlson G. D., Kim W. S., Kubos K. L. et al. Ventricle-brain ratio, computed tomographic density, and brain area in 50 schizophrenics. // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1989. – 46. – P. 690-697.
8. Schwartz M., Creasey H., Grady C. L. et al. Computed tomographic analysis of brain morphometrics in 30 healthy men, aged 21 to 81 years. // *Ann. Neurol.* – 1985. – 17. – P. 146-157.
9. Stafford J. L., Albert M. S., Naeser M. A. et al. Age-related differences in computed tomographic scan measurements. // *Arch. Neurol.* – 1988. – 45. – P. 409-415.
10. Gur R. C., Mozley P. D., Resnick S. M. et al. Gender differences in age effect on brain atrophy measured by magnetic resonance imaging. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1991. – 88. – P. 845-849.
11. Jernigan T. L., Press G. A., Hesselink J. R. Methods of measuring brain morphologic features on magnetic resonance images: validation and normal aging. // *Arch. Neurol.* – 1990. – 47. – P. 27-32.
12. Murphy D. G. M., DeCarli 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. – P. 839-845.
13. Coffey C. E., Wilkinson W. E., Parashos I. A. et al. Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: a cross-sectional study using magnetic resonance imaging. // *Neurology*. – 1992. – 42. – P. 527-536.
14. Shah S. A., Doraiswamy P. M., Husain M. M. et al. Assessment of posterior fossa structures with midsagittal MRI: the effects of age. // *Neurobiol. Aging*. – 1991. – 12. – P. 371-374.
15. Blatter D. D., Bigler E. D., Gale S. D. et al. Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life. // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 1995. – 16. – P. 241-251.
16. Shear P. K., Sullivan E. V., Mathalon D. H. et al. Longitudinal volumetric computed tomographic analysis of regional brain changes in normal aging and Alzheimer's disease. // *Arch. Neurol.* – 1995. – 52. – P. 392-402.
17. Mueller E. A., Moore M. M., Kerr D. C. R. et al. Brain volume preserved in healthy elderly through the eleventh decade. // *Neurology*. – 1998. – 51. – P. 1555-1562.
18. Pfefferbaum A., Sullivan E. V.,

- Rosenbloom M. J. et al. A controlled study of cortical gray matter and ventricular changes in alcoholic men over a 5-year interval. // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1998. – 55. – P. 905-912.
19. Coffey C. E., Lucke J. F., Saxton J. A. et al. Sex differences in brain aging: a quantitative magnetic resonance imaging study. // *Arch. Neurol.* – 1998. – 55. – P. 169-179.
20. DeCarli C., Murphy D. G. M., Gillette J. A. et al. Lack of age-related differences in temporal lobe volume of very healthy adults. // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 1994. – 15. – P. 689-696.
21. Haug H. Macroscopic and microscopic morphometry of the human brain and cortex: a survey in the light of new results. // *Brain Pathol.* – 1984. – 1. – P. 123-149.
22. Murphy D. G. M., DeCarli C., McIntosh A. R. et al. Sex differences in human brain morphometry and metabolism: an in vivo quantitative magnetic resonance imaging and positron emission tomography study on the effect of aging. // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1996. – 53. – P. 585-594.
23. Grant R., Condon B., Lawrence A. et al. Human cranial CSF volumes measured by MRI: sex and age influences. // *Magn. Reson. Imaging*. – 1987. – 5. – P. 465-468.
24. Kaye J. A., DeCarli C., Luxenberg J. S. et al. The significance of age-related enlargement of the cerebral ventricles in healthy men and women measured by quantitative computed x-ray tomography. // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 1992. – 40. – P. 225-231.
25. Tanna N. K., Khon M. I., Horwich D. N. et al. Analysis of brain and cerebral fluid volumes with MR imaging: impact on PET data correction for atrophy. // *Radiology*. – 1991. – 178. – P. 123-130.
26. Wahlund L. O., Agartz I., Almqvist O. et al. The brain in healthy aged individuals: MR imaging. // *Radiology*. – 1990. – 174. – P. 675-679.
27. Fox N. C., Freeborough P. A., Rossor M. N. Visualisation and quantification of rates of atrophy in Alzheimer's disease. // *Lancet*. – 1996. – 348. – P. 94-97.
28. Carmelli D., Swan G. E., Reed X. et al. Midlife cardiovascular risk factors and brain morphology in identical older male twins. // *Neurology*. – 1999. – 52. – P. 1119-1124.
29. Sullivan E. V., Shear P. K., Mathalon D. et al. Greater abnormalities of brain cerebrospinal fluid volumes in younger than in older patients with Alzheimer's disease. // *Arch. Neurol.* – 1993. – 50. – P. 359-373.
30. Yue N. C., Arnold A. M., Longstreth W. T. et al. Sulcal, ventricular, and white

- matter changes at MR imaging in the aging brain: data from the cardiovascular health study.* // *Radiology.* — 1997. — 2. — P. 33-39.
31. Condon B., Grant R., Hadley D. et al.: *Brain and intracranial cavity volumes: in vivo determination by MRI.* // *Acta. Neurol. Scand.* — 1988. — 78. — P. 387-393.
32. Coffey C. E., Saxton J. A., Ratcliff G. et al. *Relation of education to brain size in normal aging: implications for the reserve hypothesis.* // *Neurology.* — 1999. — 53. — P. 189-196.
33. Raz N., Torres I. J., Spencer W. D. et al. *Neuroanatomical correlates of age-sensitive and age-invariant cognitive abilities: an in vivo MRI investigation.* // *Intelligence.* — 1993b. — 17. — P. 407-422.
34. Davatzikos C., Resnick S. M. *Sex differences in anatomic measures of interhemispheric connectivity: correlations with cognition in women but not men.* // *Cereb. Cortex.* — 1998. — 8. — P. 635-640.
35. Parashos I. A., Wilkinson W. E., Coffey C. E. *Magnetic resonance imaging of the corpus callosum: predictors of size in normal adults.* // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* — 1995. — 7. — P. 35-41.
36. Salat D., Ward A., Kaye J. A. et al. *Sex differences in the corpus callosum with aging.* // *Neurobiol. Aging.* — 1997. — 18. — P. 191-197.
37. Cowell P. E., Turetsky B. I., Gur R. C. et al. *Sex differences in aging of the human frontal and temporal lobes.* // *J. Neurosci.* — 1994. — 14. — P. 4748-4755.
38. Raz N., Dupuis J. H., Briggs S. D. et al. *Differential effects of age and sex on the cerebellar hemispheres and the vermis: a prospective MR study.* // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* — 1998. — 19. — P. 65-71.
39. Jack C. R., Petersen R. C., Xu Y. et al. *Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease.* // *Neurology.* — 1998. — 54. — P. 993-999.
40. Miller A. K. H., Alston R. L., Corsellis J. A. *Variation with age in the volumes of grey and white matter in the cerebral hemispheres of man: measurements with an image analyzer.* // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* — 1980. — 6. — P. 119-132.
41. Miltenberg V. V., Seidenberg M., O'Leary D. S. et al. *Changes in cerebral functioning associated with normal aging.* // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* — 1989. — 11. — P. 918-932.
42. Alavi A. *The aging brain.* // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* — 1989. — 120 (suppl). — S. 51-560.
43. Gur R. E., Cowell P., Turetsky B. I. et al. *A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia.* // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 1998. — 55. — P. 145-152.
44. Kaye J. A., Swihart T., Howieson D. et al. *Volume loss of the hippocampus and temporal lobes in healthy elderly persons destined to develop dementia.* // *Neurology.* — 1997. — 48. — P. 1297-1304.
45. Golomb J., de Leon M. I., Kluger A. et al. *Hippocampal atrophy in normal aging: an association with recent memory impairment.* // *Arch. Neurol.* — 1993. — 50. — P. 967-973.
46. Magnotta VA, Andreasen NC, Schultz SK, et al. *Quantitative in vivo measurement of gyrification in the human brain changes associated with aging.* // *Cerebral Cortex.* — 1999. — 9. — P. 151-160.
47. Liao D., Cooper L., Cai J. et al. *The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender, and cardiovascular risk factors: the ARIC study.* // *Neuroepidemiology.* — 1997. — 16. — P. 149-162.
48. Sze G., DeArmond S. J., Brant-Zawadzki M. et al. *Foci of MRI signal (pseudolesions) anterior to the frontal horns: histologic correlations of a normal finding.* // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 1986. — 147. — P. 331-337.
49. Roob G., Schmidt R., Kapeller P. et al. *MRI evidence of past cerebral microbleeds in a healthy elderly population.* // *Neurology.* — 1999. — 52. — P. 991-994.
50. Harrell L. E., Duvall E., Folks D. G. et al. *The relationship of high-intensity signals on magnetic resonance images to cognitive and psychiatric state in Alzheimer's disease.* // *Arch. Neurol.* — 1991. — 48. — P. 1136-1140.
51. DeCarli C., Murphy D. G., Tranh M. et al. *The effect of white matter hyperintensity on brain structure, cognitive performance, and cerebral metabolism of glucose in 51 healthy adults.* // *Neurology.* — 1995. — 45. — P. 2077-2084.
52. Ylikoski R., Ylikoski A., Erkinjuntti T. et al. *White matter changes in healthy elderly persons correlate with attention and speed of mental processing.* // *Arch. Neurol.* — 1993. — 50. — P. 818-824.