

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»

На правах рукописи

СЕЛИВЁРСТОВ ЮРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА
ПРИ БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА

14.01.11 – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор медицинских наук,
профессор
С.Н. Иллариошкин

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:

кандидат медицинских наук
Р.Н. Коновалов

Москва – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление	2
Введение	4
Актуальность проблемы	4
Задачи работы	9
Научная новизна	10
Теоретическая и практическая значимость.....	11
Основные положения, выносимые на защиту	11
Апробация работы	12
Внедрение результатов исследования	13
Глава 1 Обзор литературы	15
1.1. Болезнь Гентингтона.....	15
1.2. Биомаркеры болезни Гентингтона	25
1.3. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя при болезни Гентингтона	32
Глава 2 Общая характеристика субъектов и методов исследования	40
2.1. Характеристика методов клинического обследования	40
2.2. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: получение данных и их предобработка.....	45
2.3. Статистический анализ.....	53
2.4. Молекулярно-генетические методы исследования.....	55
Глава 3 результаты исследования	58
3.1. Клинико-нейропсихологический анализ асимптомных и симптомных носителей мутации болезни Гентингтона	58
3.2. Клинико-нейровизуализационный анализ асимптомных и симптомных носителей мутации болезни Гентингтона	66
Глава 4 Обсуждение результатов	99
Выводы.....	111
Практические рекомендации	113

Список сокращений	114
Список литературы	115
Приложения	131

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Болезнь Гентингтона (БГ) – наследственное аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся прогрессирующим снижением уровня контроля произвольных движений, нарушениями в когнитивной и психической сферах. Нередко двигательным проявлениям БГ предшествует ряд характерных поведенческих и (или) психических нарушений [104, 116, 142].

По данным мета-анализа от 2012 г., распространённость БГ варьирует от 5,7 человек на 100 000 населения в Европе, Северной Америке и Австралии до примерно 0,4 человека на 100 000 населения в Азии [108]. Исходя из этих данных, БГ является орфанным заболеванием [1]. Вместе с тем, указанные показатели являются средними; распространённость этого заболевания может значительно варьировать даже в пределах одной страны [111], а в ряде государств, в том числе и в Российской Федерации, крупные эпидемиологические исследования по БГ не проводились. Это даёт основания полагать, что имеющиеся показатели распространённости БГ могут быть недооценёнными.

Развитие болезни связано с экспансией тринуклеотидных повторов CAG (цитозин-аденин-гуанин) в первом экзоне гена *HTT*, кодирующего белок гентингтин. Примечательно, что существует корреляция между количеством CAG-повторов и возрастом дебюта БГ – чем больше величина этой тринуклеотидной экспансии, тем раньше манифестирует заболевание [33]. Таким образом, БГ характеризуется наличием в клинической картине периода асимптомного носительства мутации и следующего за ним периода клинических проявлений заболевания. Этот факт, а также внедрённые в рутинную клиническую практику методы генетического тестирования обеспечили возможность формирования уникальной группы пациентов, находящихся в латентной стадии нейродегенеративного процесса –

асимптомных носителей мутантного гена (АНМ) [3, 5], что создаёт возможность для более глубокого изучения естественного течения нейродегенеративного процесса. Тем не менее, несмотря на доступность генетического тестирования в настоящее время, частота его проведения среди лиц из группы риска по носительству мутации БГ остаётся крайне низкой [139].

На сегодняшний день БГ является неизлечимым заболеванием – терапия таких пациентов носит лишь симптоматический характер. Вместе с тем, в последние годы достигнут значительный прогресс в разработке принципиально новых подходов к лечению БГ, имеющих своей целью замедлить или остановить прогрессирование патологического процесса; некоторые из методик прошли успешные испытания на животных моделях БГ [122, 156]. Поэтому с разработкой болезнь-модифицирующих терапевтических подходов приходит необходимость поиска надёжных и чувствительных биомаркеров наличия и прогрессирования нейродегенерации при БГ, которые могут использоваться как потенциальные конечные точки эффективности проводимого патогенетического лечения. Рабочая группа по определению понятия биомаркеров (*The Biomarkers Definitions Working Group*) трактует термин «биомаркер» как показатель, который может быть объективно измерен и оценён с целью характеристики нормальных биологических процессов, патологических процессов или ответа на проводимые терапевтические вмешательства [16]. К критериям идеального биомаркера среди прочих относится возможность количественной оценки, которая является надёжной, воспроизводимой, минимально инвазивной и широко доступной, однако эта характеристика не всегда в полной мере применима к потенциальным кандидатам на роль показателей наличия патологического процесса. Биомаркер также должен обладать низкой вариабельностью в нормальной популяции и линейно изменяться при появлении и прогрессировании патологического процесса.

В настоящее время для оценки степени тяжести различных проявлений БГ применяется ряд стандартных клинических шкал и тестов. К ним относятся Унифицированная шкала оценки болезни Гентингтона (*Unified Huntington's Disease Rating Scale – UHDRS*), разнообразные шкалы (не входящие в UHDRS) для оценки когнитивных нарушений (тесты на построение альтернирующего пути А и Б (*Trail making test A and B*), тест на узнавание эмоций (*Emotion Recognition*), тест Хопкинса на заучивание слов (*Hopkins Verbal Learning Test*), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (*Montreal Cognitive Assessment – MOCA*) и пр.), инструментальная количественная оценка двигательных нарушений Q-Motor (не является рутинным методом обследования и используется в рамках клинических исследований) [128]. Безусловно, перспективной является высокочувствительная методика определения концентрации мутантного гентингина в цереброспинальной жидкости, позволяющая выявить содержание белкового продукта гена на фемтомолярном уровне (10^{-15}), однако она является экспериментальной, проходит валидацию и пока не доступна для широкого использования [154, 157]. Когнитивное тестирование является чувствительным при оценке нарушений у симптомных носителей мутации БГ (СНМ) [33], но не у АНМ [57]. Также при использовании большинства клинических методик оценки тяжести нарушений при БГ продолжает наблюдаться высокая вариабельность результатов при обследовании разными исследователями, низкая чувствительность к долгосрочным изменениям и невозможность чётко разграничить изменения вследствие симптоматической и болезнь-модифицирующей терапии. Учитывая эти особенности, возникает необходимость поиска дополнительных биомаркеров БГ. К потенциальным кандидатам на эту роль относятся нейровизуализационные параметры. Это связано с их возможностью напрямую отражать текущий патологический процесс в головном мозге при БГ [112]. Разработка нейровизуализационных

биомаркеров также требует доказательства их корреляции с клиническими проявлениями заболевания.

Применение широкого спектра нейровизуализационных исследований уже позволило выделить целый ряд структурно-функциональных различий головного мозга АНМ и СНМ в сравнении со здоровыми субъектами [21, 62, 141, 142]. По данным уже проведённых исследований в ФГБНУ НЦН, воксель-ориентированная морфометрия (одна из методик обработки данных структурной магнитно-резонансной томографии (МРТ)) выявляет уменьшение объёма серого вещества головного мозга (преимущественно, в хвостатом ядре, скорлупе и островке) как у АНМ, так и у СНМ, которое прогрессирует по мере развития заболевания [10]. Эти данные согласуются с результатами зарубежных исследований [143, 144]. Другая нейровизуализационная методика – диффузионно-тензорная МРТ (ДТМРТ) – также позволяет определить признаки нейродегенерации, но уже на микроструктурном уровне. Это возможно благодаря оценке характеристик свободной диффузии молекул воды и её диффузии через биологические мембраны, что позволяет судить о структурной целостности проводящих путей головного мозга. В числовом виде эти явления характеризуются показателями фракционной анизотропии (ФА), средней диффузионной способности (СДС), аксиальной диффузионной способности (АДС) и радиальной диффузионной способности (РДС) [112]. Согласно результатам ряда исследований, у СНМ при ДТМРТ отмечалось снижение значений ФА и АДС в области подкорковых проводящих путей, а также трактов мозолистого тела и путей, соединяющих лобные доли и базальные ядра [150].

Другой методикой МРТ, позволяющей уже оценить функциональные аспекты деятельности головного мозга, является функциональная МРТ (фМРТ). Эта методика основана на регистрации BOLD-контраста (*blood oxygen level-dependent contrast* – сигнал, зависимый от степени насыщения крови кислородом). Необходимо отметить, что фМРТ не измеряет нейрональную активность напрямую, а оценивает метаболические

потребности (потребление кислорода) активных нейронов. При применении фМРТ как у АНМ, так и СНМ выявляются обширные зоны функциональных изменений при предъявлении когнитивных и эмоциональных парадигм [15, 41, 70, 100, 161, 162]. Это свидетельствует о том, что фМРТ является информативным и перспективным методом для выявления нейрональной дисфункции при БГ, в том числе ещё до появления определяемого при МРТ в стандартных режимах атрофического процесса. Помимо «традиционной» фМРТ существует такая методика, как фМРТ покоя (фМРТп), при которой субъект обследуется без предъявления каких-либо парадигм. Считается, что спонтанные колебания BOLD-ответа в состоянии покоя отражают базальную активность в различных нейрональных сетях. Метод фМРТп позволяет регистрировать карты так называемых *сетей покоя* (*resting-state networks*; СП) – областей головного мозга, обладающих схожими временными характеристиками паттерна нейрональной активности, которые нередко могут быть удалены друг от друга анатомически. В последнем случае принято говорить о *функциональной коннективности* (взаимосвязанности) этих областей (существуют также понятия структурной коннективности, при которой структуры связаны анатомически при помощи проводящих путей, и эффективной коннективности, характеризующей, какое именно влияние – возбуждающее или тормозящее – оказывает одна нейронная система на другую [56]). В настоящее время интерес к изучению СП при БГ непрерывно растёт [95, 106, 109, 133], однако большинство исследователей сосредотачивается на оценке функциональной коннективности заранее выбранных зон интереса в головном мозге (на основании какой-либо исходной гипотезы), уделяя меньше внимания анализу спонтанной нейрональной активности в пределах головного мозга в целом и его СП. Сеть пассивного режима работы головного мозга (*default mode network*, СПРРГМ) является одной из наиболее стабильно регистрирующихся СП, что косвенно характеризует её функциональную значимость. Считается, что её деятельность связана с интеграцией когнитивных и эмоциональных процессов, а также со

спонтанной мыслительной активностью – функций, в значительной мере страдающих при БГ.

Таким образом, в контексте функциональной нейровизуализации при БГ на сегодняшний день в литературе представлены результаты оценки паттерна активации различных областей головного мозга при фМРТ с применением разнообразных парадигм, меньше работ посвящено фМРТп. В последних активно изучалась функциональная коннективность заранее выбранных зон интереса, но меньше внимания уделялось анализу функциональной коннективности в пределах целостных СП на различных стадиях БГ. В Российской Федерации работы по фМРТп при БГ отсутствуют [171], что подчёркивает актуальность настоящего исследования.

Целью работы является клинико-нейровизуализационный анализ функциональных изменений головного мозга при БГ на различных её стадиях (от латентной до развёрнутой) и с учётом выраженности САГ-экспансии мутантного гена на основе использования функциональной МРТ покоя.

Задачи работы

1. Выявить клинико-функциональные взаимосвязи у носителей мутантного гена БГ на латентной и развернутой стадиях нейродегенеративного процесса с использованием рейтинговых шкал оценки двигательных и психоэмоциональных нарушений.
2. Оценить характер спонтанной активности сети пассивного режима работы головного мозга и особенности функциональных церебральных перестроек при выполнении фМРТп в группах АНМ и СНМ в сравнении с группой здоровых добровольцев.
3. Оценить взаимосвязь между выявленными при фМРТп изменениями головного мозга и клиническими особенностями манифестации и течения БГ.

4. Оценить влияние тяжести мутации (величины CAG-экспансии в гене *HTT*) на клинические особенности БГ и характер выявляемых паттернов спонтанной активности при фМРТп.

Научная новизна

В настоящей работе развивается современная концепция функциональной перестройки головного мозга при БГ. Впервые в российской популяции пациентов с БГ использован метод фМРТп, выделены основные сети покоя и проведена оценка значимости полученных показателей при характеристике текущего нейродегенеративного процесса [168, 172, 173, 175, 177-183]. Показаны особенности сложной функциональной церебральной реорганизации на различных стадиях БГ и взаимосвязи выявленных изменений с клиническими особенностями заболевания. Показано, что изменения спонтанной нейрональной активности в пределах сети пассивного режима работы головного мозга при БГ взаимосвязаны с клиническими характеристиками заболевания и могут служить нейровизуализационными коррелятами нарушений зрительно-пространственных функций, аффективной сферы, памяти, планирования и контроля двигательных актов как на стадии «асимптомного» носительства мутации, так и лиц с клиническими проявлениями БГ. Выявлены корреляционные связи между значениями клинических шкал, характеризующих тяжесть двигательных нарушений и ограничения функциональной активности. Подтверждены данные о том, что даже при так называемом «асимптомном» носительстве мутации БГ у таких лиц могут отмечаться неспецифические двигательные нарушения (нарушение плавности движений глазных яблок, изменение характеристик саккад глаз и пр.) и изменения в психоэмоциональной сфере (в частности, субдепрессивное расстройство). Указанные изменения уже в этой стадии сопровождаются при фМРТп-исследовании повышением спонтанной нейрональной активности в

области правого предклинья и покрышечной части правой нижней лобной извилины.

Теоретическая и практическая значимость

Сопоставление клинических характеристик заболевания с особенностями функциональной перестройки головного мозга расширяет представления о преимущественной локализации патологического процесса в головном мозге при БГ и возможных функциональных компенсаторных процессах в головном мозге у асимптомных носителей мутации в гене *HTT*. Полученные в работе данные позволяют рассматривать фМРТп как ценную нейровизуализационную методику, позволяющую объективизировать течение нейродегенеративного процесса при динамическом наблюдении за пациентами с БГ, что создаёт предпосылки для использования соответствующих показателей в качестве биомаркеров заболевания. Показано, что метод фМРТп имеет высокий потенциал в ранней прижизненной диагностике доклинической стадии нейродегенеративного процесса у носителей мутантного гена *HTT*. Это может помочь в формировании групп «высокого риска» с целью реализации специальных программ наблюдения и осуществления в будущем стратегии превентивной терапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Носительство мутации БГ на этапе до появления двигательных проявлений заболевания может считаться асимптомным лишь условно: у этой категории лиц имеют место неспецифические изменения в двигательной и психоэмоциональной сферах, которые имеют свои нейровизуализационные корреляты, выявляемые при фМРТп-исследовании.
2. Характер активности в пределах сети пассивного режима работы головного мозга различается в группах асимптомных и симптомных носителей мутации БГ как в сравнении со здоровыми добровольцами, так и

между собой, что отражает различную степень выраженности нейродегенеративного процесса у указанных категорий лиц, а также различные способности к функциональной компенсации и нейропластичности.

3. У пациентов-правшей с БГ наиболее типичным фМРТп-признаком является снижение спонтанной нейрональной активности в области предклинья и поясной извилины доминантного (левого) полушария большого мозга; функционально скомпрометированными также являются ряд других областей головного мозга (средние отделы левой и правой парацентральной дольки, островок правого полушария).

4. Выявляемые изменения нейрональной активности в различных отделах сети пассивного режима работы головного мозга, определяемые при фМРТп у носителей мутации БГ, имеют свои клинические корреляты в виде нарушений в двигательной и психоэмоциональной сферах, а также в процессах интеграции получаемой головным мозгом информации.

Апробация работы

Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании сотрудников I, III, V, VI неврологических отделений, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии и уродинамики, отделения лучевой диагностики, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения реанимации и интенсивной терапии, лаборатории ультразвуковых исследований ФГБНУ «Научный центр неврологии» от 3 июля 2015 г. Материалы диссертации были представлены и обсуждены на Первой Всероссийской научной конференции молодых учёных-медиков «Инновационные технологии в медицине XXI века» (Москва, 2012), VII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2013» (Москва, 2013), Невском радиологическом форуме (Санкт-Петербург, 2013), II республиканской научно-практической конференции неврологов Республики Таджикистан «Актуальные вопросы

неврологии» (Душанбе, 2014), VIII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2014» (Москва, 2014), III Национальном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием) (Москва, 2014), Всероссийской научной конференции с международным участием «Фундаментальные проблемы нейронаук. Функциональная асимметрия. Нейропластичность. Нейродегенерация» (Москва, 2014), IX Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2015» (Москва, 2015), XXth Symposium Neuroradiologicum (Istanbul, 2014), 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Stockholm, 2014), 8th EHDN Plenary Meeting (Barcelona, 2014), European Congress of Radiology (Vienna, 2015).

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты внедрены в практику работы 5-го неврологического отделения и отделения лучевой диагностики ФГБНУ НЦН.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке задач, обосновании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно были проведены полный клинический осмотр каждого участника исследования, предобработка и обработка данных фМРТп, а также статистический анализ данных.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, содержит 26 таблиц и иллюстрирована 20 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц и методов исследования, главы собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Библиографический указатель содержит 183 источника литературы, из которых 24 отечественных, 159 иностранных и 18 собственных публикаций автора.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Болезнь Гентингтона

Болезнь Гентингтона (БГ) (в литературе она может также обозначаться как «хорея Гентингтона», «болезнь Хантингтона» или «хорея Хантингтона») является наследственным нейродегенеративным заболеванием, сопровождающимся двигательными, когнитивными и психическими нарушениями [94]. В 1872 г. Джордж Гентингтон (*George Huntington*, 1850–1916 гг.) спустя год после получения диплома врача описал наследственный вариант хорей с дебютом во взрослом возрасте, сопровождающийся когнитивными и психическими нарушениями. Впоследствии это заболевание получило его имя. Мутация, приводящая к развитию БГ, была выявлена в 1993 г. благодаря усилиям международной исследовательской группы [61]. БГ развивается вследствие экспансии тринуклеотидных CAG-повторов в первом экзоне гена *HTT*, расположенного на коротком плече четвёртой хромосомы и кодирующего белок гентингтин [2, 4, 9, 61], что приводит к патологическому удлинению полиглутаминового остатка с N-конца этого белка. Изменение структуры гентингтина ведёт к нарушению его функции, процессов его утилизации и к накоплению мутантного белка [52, 63, 132]. Нормальный гентингтин представляет собой довольно крупный белок массой 350 кДа, который участвует в процессах взаимодействий по типу белок-белок и, в частности, вовлечён в перенос стресс-индуцированных сигнальных белков из эндоплазматической сети в ядро и из него [17]; гентингтин играет также важную роль в осуществлении аксонального везикулярного транспорта вдоль микротрубочек и митохондриального транспорта, тем самым способствуя процессам нейротрансмиссии [29, 32, 35, 45, 96, 147]. Как потеря возможности осуществлять свои нормальные функции вследствие изменённой структуры, так и собственно накопление патологического гентингтина приводят к нарушению функционирования нейрона в целом

посредством повреждения сигнальной системы клетки, аксонального транспорта, метаболизма митохондрий и нейротрансмиссии. С гистологической точки зрения, при БГ это находит отражение в повреждении ГАМК-ергических средних шипиковых нейронов полосатого тела, проецирующих свои связи на бледный шар и чёрную субстанцию. Это приводит к постепенной прогрессирующей атрофии полосатого тела (хвостатое ядро и скорлупа) у пациентов с БГ и последующему нарушению функционирования длинной петли обратной связи в этой анатомической области. Относительно недавно было также показано, что уже на ранних стадиях БГ имеет место также менее выраженное, но довольно обширное, повреждение коры больших полушарий, которое нарастает по мере прогрессирования патологического процесса [120]. Немалую роль в повреждении полосатого тела и коры больших полушарий играют реактивная микроглия вместе с активированными астроцитами и олигодендроцитами [91, 130, 132, 149]. Тем не менее, точные механизмы гибели нейронов при БГ остаются невыясненными. В недавних нейровизуализационных исследованиях было показано, что патологические изменения в головном мозге начинают появляться за десять лет до момента установления клинического диагноза этого заболевания, и выраженность атрофии полосатого тела нарастает по мере приближения к этому моменту, делая возможным предсказать дебют БГ за два года до появления явных симптомов болезни [18, 30].

Примечательно, что выявленное при БГ нарушение процессов образования и потребления энергии в митохондриях нейронов полосатого тела отмечается и в периферических тканях, например, в мышцах [97, 114, 147].

Диагностика БГ основывается на проведении ДНК-тестирования, что подтверждает или опровергает носительство соответствующей мутации. В норме число CAG-повторов варьирует от 10 до 29 копий, в то время как при БГ их количество составляет 36 и более. При экспансии в 36–39 повторов

заболевание имеет неполную пенетрантность [126]. Размер CAG-экспансии имеет тенденцию к увеличению из поколения в поколение, особенно при передаче мутации по отцовской линии [72]. Это явление лежит в основе антиципации – усиления выраженности проявлений заболевания в последующих поколениях. Интересно, что в популяции может наблюдаться также явление, обратное антиципации, с уменьшением величины CAG-экспансии в последующем поколении. Как было указано выше, количество CAG-повторов в мутации БГ коррелирует с возрастом дебюта заболевания. Вместе с тем, величина CAG-экспансии определяет возраст дебюта БГ лишь на 60 % и не позволяет судить о возможных фенотипических особенностях и темпах прогрессирования заболевания [78].

БГ характеризуется большим фенотипическим разнообразием (см. табл. 1).

Таблица 1. Наиболее частые клинические проявления болезни Гентингтона (по Novak и Tabrizi, 2010, с изменениями [94])

<p>Двигательные нарушения</p> <p>Хорея, дистония, постуральные нарушения, миоклонии, брадикинезия, мышечная ригидность.</p>
<p>Психические нарушения</p> <p>Депрессия, обсессивно-компульсивные расстройства, тревога, раздражительность, апатия, гиперсексуальность и психотические нарушения.</p>
<p>Когнитивные нарушения</p> <p>Трудности в организации собственной деятельности, инициации и упорядочивании своих мыслей, коммуникации с людьми, а также нарушения восприятия, персеверации, трудности в усвоении новой информации, высокая отвлекаемость, деменция.</p>
<p>Метаболические нарушения (в т.ч. потеря массы тела вплоть до кахексии).</p>
<p>Прочие нарушения</p> <p>Расстройства сна, дисфагия.</p>

Глазодвигательные нарушения являются обязательным и, нередко, самым ранним двигательным симптомом (например, увеличение латентности и замедление скорости саккадических движений глазных яблок и пр.). По мере прогрессирования заболевания грубо нарушаются следящие движения глазных яблок, пациентам становится практически невозможно зафиксировать взгляд на чём-либо, а к хорео различной степени выраженности присоединяются иные экстрапирамидные нарушения, такие как дистония и паркинсонизм [7]. Одним из ключевых двигательных нарушений является невозможность полностью произвольно контролировать двигательную активность, удерживать какую-либо позу вследствие грубых насильственных движений. На развёрнутых стадиях БГ пациентам сложно выполнять движения, требующие тонкой координации; общий темп двигательной активности становится медленнее; значительно нарушается ходьба; развиваются постуральные нарушения, приводящие к падениям; характерны также дизартрия и дисфагия [155].

Когнитивные нарушения появляются уже на ранних этапах заболевания и являются практически универсальным проявлением БГ, варьируя по своей выраженности. В наибольшей степени страдают исполнительные функции, способность планировать и оценивать действия, а также импульсивное поведение. У многих пациентов отмечается замедление психомоторных процессов, сопровождающееся апатией, снижением инициативности и внимания [46]. Страдают также функции зрительно-пространственного восприятия, распознавания эмоций, выражаемых другими людьми, заучивание и извлечение из памяти новой информации, критичность к оценке своего состояния [121].

Психические нарушения при БГ характеризуются, в первую очередь, депрессией и тревогой. Также у таких пациентов нередко наблюдается раздражительность, являясь порой причиной агрессивного поведения. Развитие обсессивно-компульсивных расстройств может значительно ухудшать качество жизни лиц, живущих вместе с такими пациентами. Реже у

больных с БГ могут наблюдаться психозы. Реализованные суициды и суицидальные попытки встречаются при БГ в четыре раза чаще, чем в общей популяции, что в 5 % случаев является причиной смерти при этом заболевании [54]. Коррекцию психических нарушений следует проводить соответствующими лекарственными препаратами, применяемыми в психиатрии [31].

Особой формой заболевания является ювенильная БГ: она протекает значительно тяжелее и характеризуется меньшей продолжительностью жизни больных. Наиболее частым вариантом ювенильной БГ является акинетико-ригидный (форма Вестфаля), при котором проявления хорей минимальны, а на первый план выходят паркинсонический и дистонический синдромы. У пациентов с ювенильной формой БГ выше вероятность развития эпилептических приступов, чем у больных с дебютом заболевания во взрослом возрасте [73].

Проявления БГ могут изменяться по мере развития патологического процесса. Так, прогрессирование этого заболевания может сопровождаться постепенным уменьшением выраженности хорей и усилением иных симптомов [73]. Нередко бывает сложно чётко определить дебют БГ: у многих пациентов психические и когнитивные нарушения могут предварять двигательные. До сих пор остаётся обсуждаемым вопрос разграничения симптомного (*manifest*) и асимптомного (*premanifest*) носительства мутации БГ. Согласно принятым в настоящее время критериям (их же мы использовали для разделения носителей мутации БГ на асимптомных и симптомных) [113], симптомная БГ диагностируется при наличии:

- а) СAG-экспансии в 36 повторов и более в первом экзоне гена *HTT* или отягощённого семейного анамнеза по БГ;
- б) двигательных нарушений, несомненно являющихся проявлениями БГ (четвёртый уровень диагностической уверенности шкалы UHDRS, т.е. ≥ 90 %; общий двигательный балл по шкале UHDRS – 5 и менее) [142].

Таким образом, формально, за дебют БГ принимается манифестация двигательных проявлений заболевания. Тем не менее, необходимо отметить, что было проведено несколько многоцентровых наблюдательных исследований, посвящённых анализу естественного течения БГ, в частности, исследования PREDICT-HD (около 800 асимптомных носителей мутации БГ и 200 здоровых добровольцев, наблюдавшихся в течение десяти лет) и TRACK-HD (240 носителей мутации БГ, половина из которых были асимптомными, и 120 сопоставимых по возрасту и полу здоровых добровольцев, обследовавшихся на протяжении трёх лет при помощи разнообразных клинических и нейровизуализационных методик). В обоих указанных исследованиях было показано, что когнитивные и поведенческие нарушения при носительстве мутации БГ иногда предшествовали двигательным расстройствам, которые можно было бы классифицировать, согласно нынешним критериям, как двигательный дебют БГ. При этом было также продемонстрировано, что уже за 12–15 лет до установления клинического диагноза БГ отмечается селективная атрофия ряда областей головного мозга, степень которой нарастает со временем. Эти изменения в объёме вещества головного мозга дополняются изменениями в физиологии движений, которые могут быть оценены количественно при помощи чувствительной системы Q-Motor.

В этой связи научным сообществом было решено разделить асимптомный период носительства мутации БГ на собственно асимптомный (*presymptomatic*) и следующий за ним продромальный (*prodromal*) периоды. Последний характеризуется постепенным появлением неспецифических изменений в двигательной, когнитивной и поведенческой сферах, которые, однако, не подпадают под формальные критерии дебюта БГ [113]. Такая эволюция понимания естественного течения БГ иногда сравнивается с эволюцией самого названия заболевания – от «хореи Гентингтона» к «болезни Гентингтона» – новый термин подчёркивает комплексность патологического процесса, при котором хорея не является единственным

проявлением заболевания (а в ряде случаев может и вовсе отсутствовать, например, при форме Вестфалья).

Обсуждённые выше особенности (моногенность, зависимость возраста дебюта болезни от величины САГ-экспансии, а также наличие периода, свободного от видимых клинических проявлений заболевания) делает БГ «модельным» нейродегенеративным заболеванием, т.е. позволяющим наиболее полно и глубоко изучить особенности течения и прогрессирования патологического процесса, что создаёт предпосылки для активного поиска методов патогенетического лечения болезни.

В настоящее время не существует методов излечения этого заболевания, поэтому проводимое лечение является симптоматическим и поддерживающим. Несмотря на это, применение известных терапевтических подходов позволяет повысить качество жизни пациентов [116]. Следует, однако, учитывать, что одно только наличие тех или иных клинических проявлений БГ еще не является показанием к назначению лекарственных препаратов; решающим в принятии решения о необходимости лекарственной терапии является степень нарушения адаптации пациента и затруднений при осуществлении повседневной активности [116]. Доказательная база применения лекарственных препаратов при БГ крайне мала, в связи с чем их назначение, чаще всего, основывается на клиническом опыте и имеет уровень экспертного мнения [11, 31, 88, 107].

Необходимо отметить, что лечение БГ всегда подразумевает не только применение лекарственных препаратов, но также и немедикаментозную терапию. Хирургическая коррекция хореи (имплантация электродов с целью электрической стимуляции глубоких структур полушарий большого мозга) в рутинной клинической практике не применяется, ограничена лишь рядом клинических наблюдений [58, 83] и является предметом планирующегося зарубежного клинического исследования [68]. Немедикаментозное лечение включает в себя лечебную физкультуру и иные реабилитационные

мероприятия, психотерапевтическое воздействие, трудотерапию, логопедические занятия.

Недавно изданные рекомендации Американской академии неврологии (ААН) являются хорошим обобщением клинических исследований по коррекции хореи при БГ [14]. В этих рекомендациях обращается внимание на пагубную роль хореи в потере массы тела, появлении падений, снижении качества жизни и функциональных возможностей, на основании чего заключается, что «лечение хореи является важной частью ведения пациентов с БГ». Вместе с тем, необходимо помнить, что влияние собственно хореи на перечисленные аспекты заболевания остаётся до конца не ясным [69].

С целью коррекции хореического гиперкинеза при БГ в настоящее время применяются тетрабеназин (селективный ингибитор везикулярного переносчика моноаминов 2-го типа), представители группы нейролептиков (некоторые из них перечислены выше), а также ряд других лекарственных препаратов, назначаемых в качестве дополнительной терапии, например, бензодиазепины и противосудорожные препараты [170].

Нынешняя доказательная база по применению нейролептиков ограничивается, преимущественно, данными небольших открытых клинических исследований (в некоторых из них использовались невалидированные оценочные шкалы, ряд исследований проводился без «ослепления» или контрольной группы, а также без описания методов рандомизации), описаний клинических случаев и ретроспективного анализа информации из амбулаторной документации [69]. Несмотря на недостаточное количество эмпирических данных рандомизированных клинических исследований, коррекция хореи при БГ нейролептиками является предпочтительной при наличии у пациента депрессии, агрессии, психотической симптоматики либо при предполагаемой низкой приверженности пациента лечению [34]. Применение нейролептиков при БГ основывается, прежде всего, на многолетнем клиническом опыте практических врачей. Эта группа лекарственных препаратов помимо лечения

хореи и психиатрической симптоматики полезна также при коррекции снижения массы тела и нарушений сна. Это особенно применимо к атипичным нейролептикам, в частности, к оланзапину, кветиапину, арипипразолу, рисперидону, сульпириду, клозапину, тиаприду и пр. [85, 99, 140]. Нежелательные реакции, потенциально ограничивающие применение нейролептиков, включают в себя дискинезии, паркинсонизм и метаболический синдром. Атипичные нейролептики (второго поколения) в связи с их лучшим профилем безопасности назначаются чаще, чем нейролептики первого поколения (например, галоперидол) [11].

С целью коррекции психических нарушений помимо нейролептиков применяются также антидепрессанты и транквилизаторы – очевидно, что выбор лекарственного препарата основывается на превалирующих у конкретного пациента симптомах заболевания. Необходимо отметить, что из всех психических расстройств при БГ хуже всего медикаментозной коррекции поддаётся апатия. Наиболее продуктивным может быть сочетание лекарственной терапии с психотерапевтическими методами.

Лечение когнитивных нарушений при БГ так же представляет значительные трудности. В ряде клинических исследований проводилась оценка влияния традиционно применяемых при когнитивных расстройствах лекарственных препаратов, а также некоторых антидепрессантов (атомоксетин) и психостимуляторов (модафинил), однако их эффективность не подтвердилась [24, 28, 47, 50, 55, 98, 124]. Так, например, применение селективного ингибитора ацетилхолинэстеразы донепезила ассоциировалось с усилением хореи, учащением падений, увеличением выраженности раздражительности и тревоги у пациентов с БГ и когнитивными нарушениями [47]. По мнению ряда исследователей, применение ингибитора ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы ривастигмина, возможно, является более предпочтительным. В небольшом исследовании с участием четырёх пациентов с БГ применение ривастигмина привело к улучшению показателей в когнитивной и поведенческой сферах [124]. В последующем

клиническом исследовании применение ривастигмина у 11 пациентов с БГ ассоциировалось с улучшением показателей по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) [50]. В то же время, шкала MMSE является нечувствительной для оценки нарушений исполнительных функций [125], характерных для БГ. Ряд возможных преимуществ от применения ривастигмина мог быть просто не выявлен, что требует проведения дальнейших исследований этого лекарственного препарата.

Исходя из вышеописанных терапевтических подходов, доступных на сегодняшний день, очевидно, что лечение БГ носит симптоматический характер. Этот факт обуславливает необходимость разработки качественно новых методов терапии рассматриваемого заболевания. В доклинических исследованиях была показана перспективность дальнейшей разработки таких терапевтических подходов, как применение РНК-интерференции (например, интрастриарное введение малых интерферирующих РНК при помощи вирусного вектора), антисмысловых олигонуклеотидов (интратекальное введение) и белков, подобных цинк-пальцевым (интрастриарное введение кодирующих последовательностей в составе вирусного вектора), с целью подавления синтеза мутантного гентингина, применение ингибиторов киназ и внутрижелудочковое введение ганглиозида GM1 с целью посттрансляционной модификации гентингина, а также применение шаперонов (например, рекомбинантной молекулы ArpCCT1), стимуляторов аутофагии (например, селизистат), субстанций, препятствующих агрегации мутантного гентингина (например, ингибиторов деацетилазы гистонов HDAC4), воздействие на воспалительный компонент в патогенезе БГ (например, посредством применения лахинимода), стимулирование нейротрофических факторов (например, применение цистеамин) и пр. [156]. Такое разнообразие потенциальных подходов к лечению БГ обуславливает потребность в поиске и разработке биомаркеров заболевания, способных отражать эффективность проводимой терапии или отсутствие таковой.

1.2. Биомаркеры болезни Гентингтона

Биомаркер – это измеряемая характеристика биологического или патологического процесса. В контексте заболевания биомаркер отражает наличие или тяжесть заболевания или его ответ на проводимую терапию.

Биомаркеры играют важную роль в трёх направлениях: определение наличия признака, определение выраженности состояния и определение фармакологической активности [13]. В случае БГ единственным представителем первой группы биомаркеров является выявление факта носительства мутации заболевания.

Биомаркеры фармакологической активности, или фармакодинамические маркеры, необходимы для подтверждения того, что исследуемый лекарственный препарат действительно воздействует на свою мишень, что приводит к реализации желаемого биологического эффекта. Такие маркеры специфичны по отношению к конкретному механизму действия препарата или иного способа терапевтического воздействия. Например, маркеры содержания мутантного гентингина в головном мозге необходимы для оценки эффективности терапевтических подходов, направленных на снижение экспрессии мутантного аллеля гена *HTT*. В то же время, фармакодинамические маркеры не всегда являются надёжными показателями прогрессирования заболевания или эффективности проводимого лечения.

Биомаркеры выраженности состояния характеризуют тяжесть заболевания – предполагается, что они должны изменять свои параметры по мере прогрессирования патологического процесса либо на фоне проводимой терапии. Использование таких биомаркеров помогает принять решение о том, приводит ли терапевтическое вмешательство к клинически значимому улучшению состояния пациента или нет.

Разрабатываемые при БГ биомаркеры могут быть разделены на нейровизуализационные и биохимические. Отдельную группу составляют клинические параметры оценки БГ.

Одним из наиболее широко используемых клинических параметров является общий счёт по шкале UHDRS и по её отдельным блокам, в частности, блоку оценки двигательной функции (*UHDRS Motor*), блоку оценки общей функциональной способности (*TFC – total functional capacity*), функциональному блоку (*UHDRS Function*), а также результаты теста на сопоставление символов и цифр (*SDMT – Symbol Digit Modalities Test*) и теста на беглость речи в рамках одной категории (животные) (*Verbal Fluency Test – animals*). Балл TFC показал свою чувствительность при оценке изменений функционального статуса у пациентов на ранних стадиях БГ, однако он не применим к АНМ. Балл оценки двигательной функции так же чувствителен при исследовании двигательных нарушений на ранних стадиях БГ, однако при его анализе в динамике до момента формального установления диагноза может наблюдаться непостоянство в получаемых значениях, что может быть связано с высокой меж- и внутриэкспертной вариабельностью при использовании этой шкалы [13]. Применение системы Q-Motor для количественной оценки двигательных нарушений в многоцентровом исследовании TRACK-HD обеспечило новый высокий уровень стандартизации получаемых показателей наряду с высокой чувствительностью при исследовании в динамике как у АНМ, так и СНМ на ранних стадиях БГ. Вместе с тем, применение этого метода у АНМ требует довольно длительного периода наблюдения и, соответственно, может быть ограничено у этой категории субъектов.

Известно также, что изменения в когнитивной сфере, такие как нарушение распознавания негативных эмоций и расстройство процессов зрительно-двигательной интеграции, а также ряд нейропсихических изменений (апатия и раздражительность), позволяют косвенно оценивать прогрессирование патологического процесса у носителей мутации БГ,

начиная с периода асимптомного носительства. Большинство когнитивных показателей могут изменяться в течение относительно коротких промежутков времени на ранних стадиях БГ (например, результаты теста на сопоставление символов и цифр). Однако даже несмотря на чувствительность оценки когнитивных параметров к изменениям в течение небольших промежутков времени у АНМ (в частности, одного года), правомочность их долгосрочного применения требует проведения крупных исследований в этой когорте субъектов.

Биохимический анализ биологических жидкостей представляет интерес, прежде всего, потому, что потенциально может выявлять изменения, напрямую связанные с лежащим в основе БГ текущим патологическим процессом и, соответственно, может также способствовать отслеживанию действия возможного патогенетического лечения. Безусловно, большое количество молекул предлагалось на роль биомаркеров патологического процесса при БГ, что отражает разнообразие биологических путей, в реализацию которых вовлечён гентингтин: функция эндокринной системы и обмен веществ, иммунный ответ, окислительный стресс, нейромедиаторные взаимодействия и пр. Большинство из этих соединений было выделено из компонентов крови, таких как сыворотка, плазма и лейкоцитарно-тромбоцитарная плёнка. Несмотря на то, что слюна и моча являются более доступными для сбора и анализа биологическими жидкостями, содержание в них потенциальных молекул-биомаркеров БГ крайне скудно. Однако, в отличие от функциональных и нейровизуализационных характеристик, несмотря на обилие молекул-кандидатов, выявленных в поперечных исследованиях, лишь небольшое количество соединений стало предметом глубокого изучения или оценки в долгосрочных исследованиях. Например, в первоначальных исследованиях было показано повышение содержания 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина, основного продукта окисления молекулы ДНК, в крови носителей мутации БГ, однако последующий долгосрочный анализ не выявил значимых изменений в содержании этого метаболита ни на

одной из стадий заболевания. Есть также ряд работ, показавших, что содержание мутантного гентингина в моноцитах, Т- и В-клетках крови значительно отличается между здоровыми субъектами, АНМ и СНМ [151]. Отражают ли эти изменения стадию патологического процесса, остаётся неясным. Перспективной является высокоточная методика определения мутантного гентингина в цереброспинальной жидкости на фемтомолярном уровне, проходящая в настоящее время валидацию.

Отдельную большую группу представляют нейровизуализационные биомаркеры. Учитывая то, что БГ является аутомно-доминантным заболеванием, развивающимся вследствие мутации в известном гене, генетическое тестирование является наиболее надёжным методом постановки диагноза. Поэтому различные методики МРТ редко играют значительную роль в диагностическом процессе. Вместе с тем, неинвазивность МРТ и возможность регистрировать процессы, непосредственно связанные с патогенезом БГ (структурные изменения головного мозга, гибель нейронов, глиозные изменения, нарушение образования и потребления энергии), делают этот диагностический инструмент крайне привлекательным и многообещающим для использования в клинических и фундаментальных исследованиях. Как в случае и с многими другими нейродегенеративными заболеваниями, при БГ существует потребность в выявлении точных биомаркеров прогрессирования патологического процесса, которые бы отражали патогенетические механизмы. Эта проблема является одной из актуальных в современном исследовательском мире [67]. Несмотря на то, что в настоящее время не существует метода излечения БГ, ведётся активная разработка различных терапевтических подходов, успешность которой определяется доступностью надёжных, чувствительных биомаркеров, которые позволяли бы оценить эффективность проводимой терапии на минимально возможном количестве пациентов. В этой связи ряд МРТ-методик представляются довольно перспективными для выявления упомянутых биомаркеров.

Различные методики МРТ позволяют оценивать как структурные, так и функциональные характеристики головного мозга человека. К наиболее часто используемым структурным методикам МРТ относятся проведение исследования в стандартных режимах (T1, T2, T2 FLAIR, T2*), диффузионно-тензорная МРТ, воксель-ориентированная морфометрия (ВОМ) [8]. Проведение наблюдательных и клинических исследований с оценкой структурных изменений головного мозга при редких заболеваниях, в частности при БГ, на базе одного исследовательского центра затруднительно по причине малого числа пациентов, которые смогут принять участие в исследовании в пределах одной географической зоны. Многоцентровые исследования обеспечивают гораздо больший набор участников. С целью выявления потенциальных биомаркеров БГ, основанных на оценке в том числе структурных изменений головного мозга, было проведено два крупных международных исследования: PREDICT-HD (его целью было изучение нейробиологических показателей, оценка которых может дать сведения о возможном возрасте начала БГ) и TRACK-HD (многоцентровое международное проспективное наблюдательное исследование биомаркеров у доклинических носителей мутации БГ и пациентов на ранних стадиях этого заболевания). Исследование PREDICT-HD началось в 2001 году. Оно имеет продольный дизайн, предусматривающий наблюдение за лицами, прошедшими предиктивное тестирование на наличие CAG-экспансии в гене *HTT* [101]. Целью этого исследования является выявить изменения, которые можно измерить и которые наблюдаются за годы до клинической манифестации БГ. TRACK-HD является похожим исследованием (с продольным дизайном, предполагающим наблюдение за лицами, которым известен их генетический статус, до момента клинической манифестации БГ), однако его дизайн имеет черты потенциального клинического исследования: добровольцы обследуются ежегодно в течение трёх лет с целью выявления измеряемых изменений различных нейробиологических параметров. Вместе эти исследования частично пролили свет на патогенез БГ

[103, 142-144]. В указанных исследованиях, а также рядом других авторов, были выявлены определённые изменения при оценке объёмных показателей структур головного мозга, а также при оценке параметров, регистрируемых при диффузионно-тензорной МРТ. Оценка структурных изображений головного мозга пациентов на ранних стадиях БГ с использованием томографов с напряжённостью магнитного поля 3 Т показала уменьшение объёма как полосатого тела, так и общего объёма головного мозга по сравнению со здоровыми добровольцами, что и ожидалось в соответствии с патоморфологическими изменениями, выявляемыми при БГ [60]. Для выявления особенностей изменения объёма головного мозга и его конкретных областей применяется три подхода: измерения (или сегментация) объёма всего головного мозга и его отдельных структур (например, хвостатое ядро и скорлупа), измерение толщины коры головного мозга [142, 144] и ВОМ [67]. Благодаря этим подходам у пациентов с БГ была выявлена атрофия полосатого тела, выраженность которой коррелировала с числом САГ-повторов, тяжестью заболевания, выраженностью двигательных проявлений и счётом по шкале общей функциональной активности [19-23, 65, 127]. Примечательно, что объём хвостатого ядра и скорлупы уменьшался ещё за 15 лет до установления клинического диагноза [102]. Было также показано, что истончение коры больших полушарий происходит быстрее у пациентов с более ранним клиническим началом БГ [118, 120]. Анализ данных, полученных при ВОМ у доклинических пациентов и пациентов на ранних стадиях БГ, показал, что атрофия серого и белого вещества полосатого тела начинается с хвостатого ядра за 8-10 лет до предполагаемого клинического начала заболевания, распространяясь затем на скорлупу, а после – и на слои коры больших полушарий, что отмечается за 1-2 года до предполагаемого появления клинических проявлений БГ [65, 143]. В доклиническом периоде описывалась также атрофия таламусов [102]. У пациентов на ранних стадиях БГ выявляется атрофия и других участков головного мозга, таких как бледный шар, гиппокамп, миндалины и

мозжечок; при это темпы атрофии выше у пациентов с большим числом САG-повторов [127].

Ещё одна МРТ-методика – диффузионно-тензорная МРТ (ДТМРТ) позволяет выявлять нарушения в ориентации волокон проводящих путей и целостности белого вещества и подкоркового серого вещества как у АНМ, так и у СНМ. Белое вещество наиболее сильно страдает в области мозолистого тела, что, в частности, приводит к нарушению межполушарного взаимодействия вследствие повреждения кортико-кортикальных волокон. В нескольких исследованиях было также показано повышение значений фракционной анизотропии (или снижение диффузионной способности) у АНМ и СНМ в области базальных ядер, особенно, в скорлупе, но также и в бледном шаре и хвостатом ядре [121]. Эти показатели свидетельствуют о нарушении микроструктурной целостности указанных областей.

Другой перспективной методикой, так же основанной на МРТ, является магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) [6]. Она позволяет выявлять биохимические изменения в веществе головного мозга с участием N-ацетиласпартата, глутамата и глутамина. В ряде исследований было также показано повышение содержания миоинозитола в области скорлупы у пациентов на ранних стадиях БГ [121]. Это соединение является маркером астроцитов, и степень его повышения при БГ коррелировала с выраженностью двигательных нарушений. МРТ позволяет оценивать содержание в веществе головного мозга железа и иных металлов – в исследовании Rosas с соавт. было показано, что уровень железа в головном мозге при БГ изменяется [117].

Функциональную активность различных тканей *in vivo* довольно информативно можно оценивать с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Возможность применения ПЭТ-исследований для изучения особенностей течения патологического процесса, безусловно, рассматривалась и в отношении БГ. Исследования с применением ^{18}F -фтордезоксиглюкозы показали, что у пациентов с БГ имеет место снижение

метаболизма глюкозы в области полосатого тела, что позволяет предположить возможный предшествовавший ему гиперметаболизм. Недавно проведённое долгосрочное исследование показало схожие результаты [121]. Не исключено, что впоследствии можно будет определить характерный рисунок распределения областей со снижением метаболизма глюкозы при БГ и использовать это с целью выявления пациентов, переходящих в продромальную стадию заболевания.

Одной из интересных МРТ-методик, также позволяющих косвенно оценивать функциональную активность головного мозга при различных состояниях, является функциональная МРТ (фМРТ).

1.3. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя при болезни Гентингтона

Функциональная МРТ (фМРТ) представляет собой МРТ-методику, позволяющую косвенно оценить функциональную активность различных участков головного мозга. В основе методики лежит регистрация от вокселей головного мозга BOLD-контраста (*blood oxygen level-dependent contrast* – сигнал, зависимый от уровня насыщения крови кислородом), который характеризует соотношение оксигемоглобина (диамагнетик – повышает МР-сигнал) к дезоксигемоглобину (парамагнетик – подавляет МР-сигнал) в крови [134]. То есть, регистрация BOLD-контраста, характеризуя метаболические потребности головного мозга, косвенно даёт представление о нейрональной активности [64, 76, 81, 82]. Эта процедура может проводиться в ответ на выполнение того или иного задания (парадигмы) – «традиционная» фМРТ – или без предъявления каких-либо парадигм, то есть в состоянии относительного покоя – фМРТ покоя (фМРТп) [167]. В обоих случаях в ответ на повышение активности (индуцированную или спонтанную) той или иной области головного мозга в последней изменяются параметры гемодинамики с целью обеспечения необходимых для изменения активности энергетических потребностей нервной ткани, что приводит к

снижению уровня дезоксигемоглобина и повышению уровня оксигемоглобина. При нейровизуализации это явление характеризуется усилением интенсивности сигнала на серии T2*-изображений, количественная оценка которых позволяет косвенно определить степень нейрональной активности [64, 76, 81, 82].

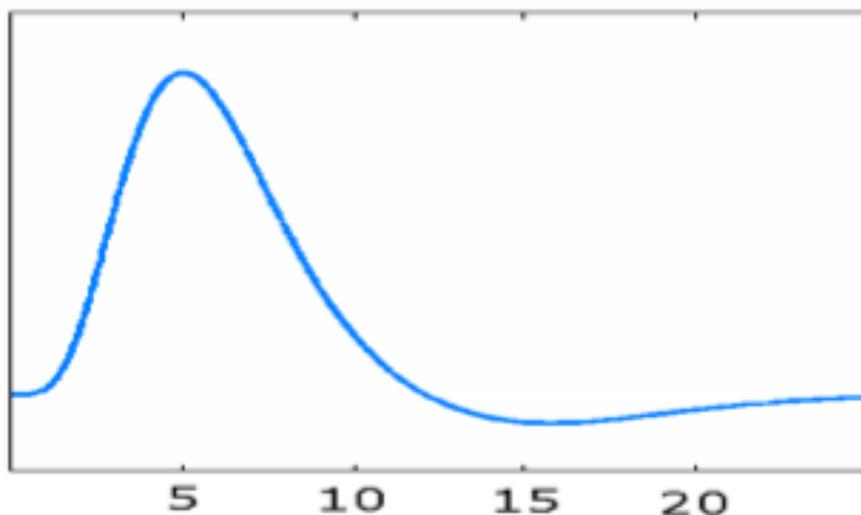


Рисунок 1. Компенсаторное увеличение кровотока на время уменьшает концентрацию дезоксигемоглобина, что отражается в пике BOLD-сигнала через 4-6 с после повышения нейрональной активности.

Интерес к изучению спонтанной активности головного мозга в состоянии покоя появился с внедрением в 1930 г. электроэнцефалографии [86]. С появлением ряда нейровизуализационных подходов (однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография, МРТ) исследование спонтанной активности головного мозга получило новую жизнь, дав возможность изучать особенности метаболизма и функционирования головного мозга в норме и при патологии. Эта концепция была впервые применена на практике Kwong с соавт. в 1992 г. [74]. При процедуре проведения фМРТп исследуемый субъект находится в магнитно-резонансном томографе в состоянии покоя, ему даются инструкции максимально расслабиться и не думать о чём-либо конкретном. В различных работах встречаются разные взгляды относительно того, следует ли

обследуемому субъекту закрывать глаза/надевать специальные светонепроницаемые очки или нет [53, 152]. Сторонники последней методики аргументируют свою позицию тем, что оставление глаз открытыми предотвращает засыпание субъекта [53].

Применение фМРТп подразумевает анализ спонтанных низкочастотных колебаний (менее 0,1 Гц) BOLD-сигнала в получаемых при обследовании временных последовательностях [77]. Функциональная значимость этих колебаний впервые была показана Biswal с соавт. в 1995 г. [26]. На сегодняшний день имеются доказательства, свидетельствующие о том, что эти низкочастотные колебания в состоянии покоя отражают своего рода базальную нейрональную активность и по ряду признаков не являются артефактами (например, вследствие дыхательных движений, биения сердца или тока ликвора) [43, 44]. Как известно, нейроны обладают спонтанной активностью даже при отсутствии участия в выполнении той или иной задачи [146]. В этом контексте можно предполагать, что сходная их активность может служить инструментом поддержания имеющихся функциональных систем в состоянии готовности к немедленному выполнению определенных задач. Так, недавние исследования показали, что, например, длительная двигательная тренировка может значительно повысить активность в пределах первичной двигательной сети покоя [163]. В пользу нейронального происхождения выявляемых при фМРТп сигналов говорит также факт активности в покое тех участков головного мозга, между которыми известна как анатомическая, так и функциональная взаимосвязь [146]. Более того, ряд авторов продемонстрировали наличие корреляции между спонтанными колебаниями BOLD-сигнала и нейрональной залповой активностью, регистрируемой электрофизиологически [93, 136, 137]. Схожесть частотных характеристик выявляемой при фМРТп активности в анатомически удалённых друг от друга участках головного мозга называется функциональной коннективностью (ФК) [146]. Считается, что этот феномен коактивации удалённых друг от друга областей головного мозга в состоянии

покоя характеризует функциональные взаимосвязи в рамках центральной нервной системы, играющие ключевую роль в обеспечении и поддержании сложных когнитивных процессов и своеобразной «дежурной готовности» головного мозга к реакции на поступающую эфферентацию. Различные паттерны (характер распределения и уникальные частотные параметры) спонтанной нейрональной активности, выявляемой при фМРТп, формируют так называемые сети покоя (СП).

При рассмотрении и применении всякой методики следует принимать во внимание показатели воспроизводимости (*reproducibility*) и межиндивидуальной вариабельности (*intersubject variability*) получаемых с её помощью результатов. В отношении фМРТп в целом ряде работ было показано, что описанные СП достоверно выявляются при повторных обследованиях у одного и того же субъекта [25, 135] и при обследовании различных субъектов [49, 135], хотя в последнем случае, безусловно, могут отмечаться некоторые межиндивидуальные различия в характере наблюдаемой спонтанной активности [25]. В частности, Chou с соавт. изучали воспроизводимость результатов фМРТп при исходном обследовании и через год, определив коэффициент корреляции $> 0,60$ для более чем 70 % выявленных СП [40].

В настоящее время применяют несколько методов обработки данных фМРТп, позволяющих оценивать ФК и выявлять СП: кластерный анализ, анализ первичных компонент, анализ на основе выбора зоны интереса, анализ независимых компонент [146]. Анализ на основе выбора зон интереса и анализ независимых компонент являются одними из широко используемых, особенно на первых этапах обработки «сырых» данных. Принципиальная разница между ними заключается в том, что если в первом случае на основании сформированной заранее гипотезы выбирается некая зона интереса, параметры спонтанной активности в которой сравниваются со всем остальным массивом вокселей, то в случае анализа независимых компонент необходимости в выдвижении гипотезы заранее нет. Этот метод

относится к модель-независимым, и его применение позволяет оценить ФК в пределах всего головного мозга. Это позволяет выявить широкий спектр СП, которые затем можно подвергнуть вторичному анализу и групповому сравнению.

Существует восемь относительно постоянно выявляемых при фМРТп СП [146, 176] (см. рис. 2). К ним относятся первичная моторная СП, первичная зрительная СП, экстрастриарная зрительная СП, островково-височная СП, лево- и правополушарные теменно-лобные СП, лобная СП и сеть пассивного режима работы головного мозга (СПРРГМ). Последняя СП является наиболее стабильно выявляемой. К СПРРГМ относят такие функционально связанные между собой участки головного мозга, как поясные извилины и задние отделы предклинья (поля Бродмана (ПБ) 29/30, 23/31), средние (ПБ 39) и нижние (ПБ 21) височные извилины, надкраевые (ПБ 40) и угловые (ПБ 39) извилины и участки лобных долей, включая верхние (ПБ 8) и средние (ПБ 11) лобные извилины, медиальную префронтальную и фронтальную кору (ПБ 24/10, 32) [146, 153]. Нередко к СПРРГМ относят также гиппокампальную формацию [87], включающую собственно гиппокамп, зубчатую извилину, основание, предоснование, парасубикулум и энториальную кору [110]. При выполнении парадигм активность в пределах СПРРГМ снижается и восстанавливается при возвращении к состоянию относительного покоя. Функциональная роль этой СП, по мнению многих исследователей, заключается в обеспечении, в первую очередь, когнитивных процессов путём перераспределения нагрузки на имеющиеся «нейрональные ресурсы» в пользу наиболее значимых для осуществления предстоящей или текущей задачи [92]. Также активность СПРРГМ связана с интеграцией когнитивных и эмоциональных процессов со спонтанной мыслительной активностью.

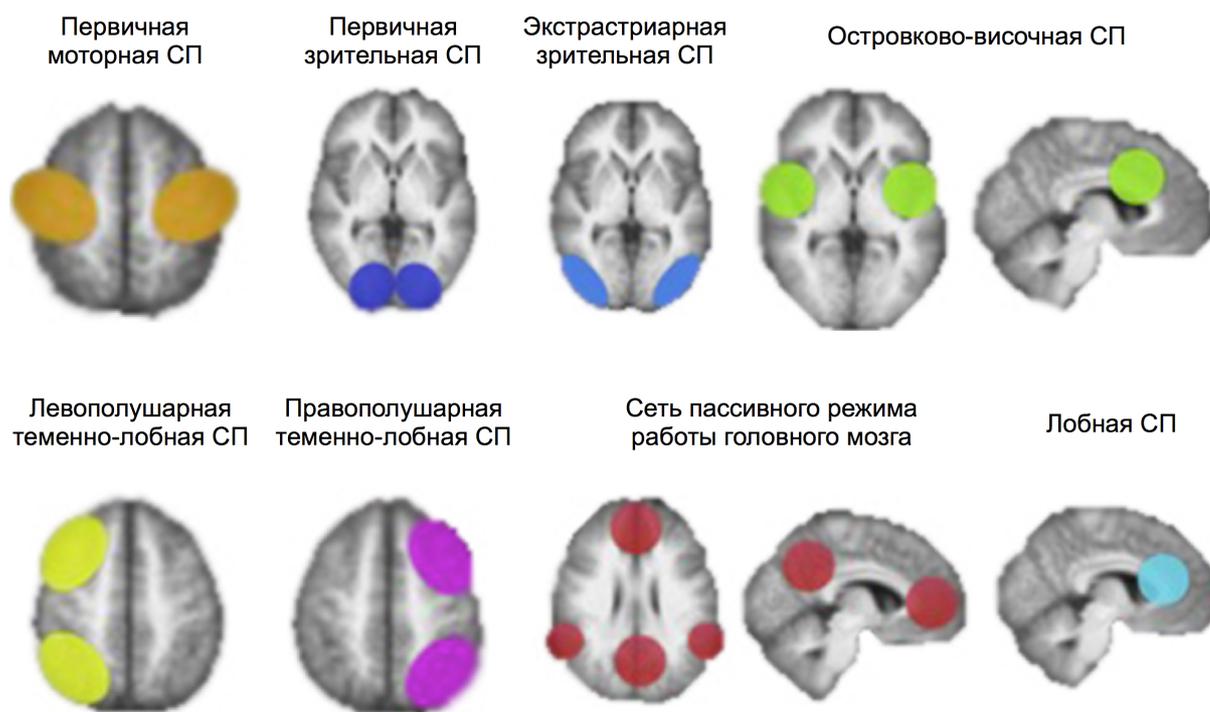


Рисунок 2. Наиболее стабильно определяющиеся при фМРТп сети покоя (по [146] с изменениями).

В настоящее время имеется относительно небольшое количество работ по изучению СП при БГ, причём большинство из них посвящено оценке активности в заранее выбранных зонах интереса, а не в пределах целостных СП.

Интересно исследование по фМРТп при БГ, проведённое Seibert с соавт., особенностью которого является наличие как данных, полученных при поперечном срезе обследованной выборки, так и данных на основе долгосрочного наблюдения [133]. В исследование было включено 34 АНМ и 22 здоровых добровольца. Примечательно, что различия между группами в спонтанной активности головного мозга в состоянии покоя не было выявлено ни кросс-секционно, ни при обследовании в динамике.

Dumas с соавт. показали снижение ФК левой средней лобной извилины, левой прецентральной извилины и правой постцентральной извилины с медиальной (первичной зрительной) СП у АНМ и СНМ по сравнению со здоровыми добровольцами; также они показали снижение ФК

большого количества иных участков головного мозга с СПРРГМ у носителей мутации БГ с клиническими проявлениями заболевания [53].

PoudeI с соавт. выявили как у СНМ, так и у АНМ значительное снижение ФК в покое в так называемой задней сети внимания (*dorsal attention network*), включающей в себя область межтеменных борозд, область стыка прецентральной и верхней лобной борозд, передние отделы прецентральной извилины и среднюю лобную извилину. Эта же исследовательская группа показала также компенсаторное повышение ФК в лобно-теменной области у СНМ [106].

Odish с соавт. провели трёхлетнее долгосрочное исследование по применению фМРТп у 22 АНМ в сравнении с 17 здоровыми добровольцами. Авторы проанализировали ФК в пределах восьми наиболее стабильных СП и выявили, что в течение трёх лет статистически значимых изменений в их спонтанной активности не произошло по сравнению со здоровыми добровольцами [95].

Werner с соавт. в своей работе с участием 17 СНМ и 19 здоровых добровольцев выявили в группе пациентов повышение ФК в области таламуса, полосатого тела, префронтальной и премоторной коры [152]. Выраженность двигательных нарушений коррелировала с повышением ФК, преимущественно в двигательной и теменной коре. Снижение счёта по субшкале TFC ассоциировалось с повышением ФК в области полосатого тела, таламуса, островка и лобной коры.

Koenig с соавт. анализировали ФК первичной двигательной коры у 48 носителей мутации БГ в продромальном периоде заболевания в сравнении со здоровыми добровольцами [71]. Они показали, что выраженность ФК этой области снижается со зрительными центрами (клин) и увеличивается – с задними отделами поясной извилины, что ассоциировалось с когнитивными изменениями.

Wolf с соавт. анализировали функционирование СП у 20 СНМ на ранних стадиях БГ в сравнении с 20 здоровыми добровольцами [159]. По

данным этого исследования, изменение спонтанной активности в области добавочной двигательной области и поясной извилины было ассоциировано с изменениями в показателях двигательной функции, а изменение ФК в латеральной префронтальной области ассоциировалось с когнитивными изменениями. В другой работе Wolf с соавт. показали снижение спонтанной активности в области веретеновидной извилины, что коррелировало со снижением результативности выполнения теста на сопоставление символов и цифр [160]. Этот факт был расценён как отражение возможных нарушений в системе зрительно-моторной интеграции.

В Российской Федерации интерес к применению фМРТп появился сравнительно недавно. В 2013 г. Впервые в России нами были получены первые изображения СПРРГМ, характеристики которой совпадали с данным зарубежных работ [174]. В 2014 г. мы также обследовали группу здоровых добровольцев из 16 человек (включая 9 женщин, средний возраст 41,4 года, правши, без патологии со стороны центральной нервной системы). Было выделено 25 независимых компонент и выявлено пять из восьми наиболее часто выявляемых СП: первичная зрительная СП, экстрастриарная зрительная СП, островково-височная СП, первичная правополушарная теменно-лобная СП и СПРРГМ [176]. Нами же впервые в России была применена методика фМРТп у пациентов с БГ.

ГЛАВА 2

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СУБЪЕКТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика методов клинического обследования

Настоящая работа была выполнена в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН): клиническая часть – в 5-м неврологическом отделении, нейровизуализационная часть – в отделении лучевой диагностики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 6/13 от 13.06.2013 г.), все пациенты перед выполнением исследовательских процедур прошли процедуру подписания информированного согласия. Процедуры исследования проводились амбулаторно.

Всего в исследование были включены 45 человек, в том числе 17 СНМ, 13 АНМ, а также 15 здоровых добровольцев, сформировавших группу контроля. Все потенциальные АНМ и СНМ первоначально проходили процедуру медико-генетического консультирования, при проведении которой нами учитывались следующие принципы [169]:

- субъекту с хореей и (или) отягощённым семейным анамнезом по БГ предлагалось пройти ДНК-тестирование после предоставления надлежащей информации об этом исследовании и самом заболевании – это способствовало подготовке обследуемого к возможному положительному результату анализа;
- пациенту предлагалось выбрать для себя сопровождающее лицо – человека, который будет сопровождать обследуемого на всех этапах тестирования;
- пациент и члены его семьи были проинформированы о том, как положительный результат ДНК-тестирования может отразиться на существовании потенциального риска носительства мутации другими членами семьи;

- с пациентом был согласован план дальнейшего наблюдения за ним;
- от обследуемого было получено письменное информированное согласие на проведение ДНК-тестирования, подписанное самим обследуемым и врачом, при этом соблюдалась конфиденциальность – участие в процессе медико-генетического консультирования членов семьи обследуемого допускалось только с его согласия;
- обследуемому сообщалось, что он имеет право отказаться от сообщения ему результатов ДНК-тестирования или от проведения последнего вовсе;
- в случае положительного результата ДНК-тестирования обследуемому предоставлялась более подробная информация относительно клинических проявлений БГ, возможных социальных и психологических последствий выставляемого диагноза, подходов к планированию семьи, доступных на текущий момент методов лечения заболевания.

В исследование включались все носители мутации БГ (вне зависимости от наличия/отсутствия клинических проявлений заболевания) при условии отсутствия у них органических повреждений головного мозга другой этиологии, отличной от БГ (например, травматического или сосудистого генеза).

Носитель мутации расценивался как симптомный при счёте по двигательной шкале UHDRS более 5 баллов (свидетельство наличия явных двигательных нарушений – см. подробнее «Обзор литературы»).

Субъекты из группы АНМ и группы контроля не получали каких-либо лекарственных препаратов. В группе СНМ 15 пациентов получали лечение нейролептиками, а 11 – антидепрессантами. Режим дозирования лекарственных препаратов при этом оставался стабильным и не менялся во время исследования.

Всем участникам исследования проводился неврологический осмотр и сбор общего и семейного анамнеза, определение доминантности правой или

левой руки (при помощи опроса о предпочтительном использовании той или иной руки при приёме пищи, чистке зубов, причёсывании и т.д., а также с помощью заданий на написание текста и пр.).

Набор субъектов в группу контроля проводился из клинически здоровых лиц без указания на наличие хорей в семейном анамнезе. Тесты на сопоставление символов и цифр и беглость речи рамках одной категории (животные), а также обследование по шкале HADS-SIS не проводились в связи с ретроспективным получением данных по группе контроля и невозможностью предъявления этих тестов здоровым добровольцам *post hoc*.

Субъектам из групп АНМ и СНМ дополнительно проводились следующие процедуры исследования.

1. Для всех носителей мутации рассчитывался балл отягощённости заболеванием (*disease-burden score*) (БОЛ) – показатель, предложенный для характеристики степени развития патологического процесса и оценки взаимосвязи между отягощённостью заболеванием и исследуемыми переменными [142]. По данным проведённых аутопсий, Penney с соавт. показали, что выраженность патологических изменений в полосатом теле связана с возрастом смерти и величиной CAG-экспансии [105]. На основании этих наблюдений изучавшие изменения полосатого тела при БГ при помощи MPT *in vivo* Sanchez-Pernaute с соавт. выявили схожую взаимосвязь между возрастом носителя мутации и величиной CAG-экспансии [129]. Расчёт БОЛ был предложен по формуле $(\text{ВОЗРАСТ} \times [CAG - 35,5])$ [105]. Считается что этот показатель характеризует экспозицию конкретного пациента по отношению к воздействию мутантного гентингина [142], что косвенно свидетельствует о выраженности патологического процесса.
2. Для АНМ нами также был рассчитан ориентировочный возраст начала двигательных проявлений заболевания (формально – дебют болезни) по формуле, описанной Langbehn с соавт. [75]: $[21,54 + \text{Exp}(9,556 - 0,1460 \times CAG)]$ что, в свою очередь, позволило нам вычислить

примерное количество лет до манифестации БГ. Необходимо отметить, что для вычисления ориентировочного возраста дебюта двигательных проявлений БГ было предложено порядка девяти различных формул, основанных на эмпирических данных. Нами была выбрана именно формула Langbehn с соавт., т.к. её разработка была основана на данных выборки из 2 913 пациентов, в то время как в основе иных формул лежали наблюдения на выборках от 72 до 845 носителей мутации БГ, что повышает статистическую значимость результатов, получаемых при использовании выбранной нами формулы.

Таблица 2. Стадии БГ (по Shoulson и Fahn, 1979)

Стадия	Счёт по шкале TFC (UHDRS)
I	11-13
II	7-10
III	3-6
IV	1-2
V	0

Необходимо отметить, что нередко при анализе группы АНМ субъектов принято делить на подгруппы лиц, близких к дебюту заболевания и относительно далеких от этого события на основании медианы количества лет до манифестации заболевания применительно к каждой конкретной выборке. В нашем исследовании в связи с относительно малым числом субъектов в группе АНМ (13 человек) подобное деление не применялось, поскольку статистическая мощность такого заключения является низкой.

3. Для СНМ нами рассчитывалось количество лет, прошедших с момента манифестации БГ.
4. АНМ и СНМ проводилось обследование по ряду разделов шкалы UHDRS с расчётом общего двигательного балла (UHDRS-Motor), балла общей функциональной способности (TFC), функционального балла (UHDRS-Function), а также подсчётом результатов выполнения теста

на сопоставление символов и цифр и теста на беглость речи в рамках одной категории (животные) (образцы шкал и тестов представлены в приложении). Субшкала UHDRS-Motor оценивает в балльной системе различные двигательные нарушения, которые могут наблюдаться при БГ, включая нарушения движения глазных яблок, дизартрию, двигательное беспокойство языка, изменение мышечного тонуса, брадикинезию, выраженность апраксических нарушений, нарушения походки и координации движений, тяжесть и распространённость хореи и дистонии, а также постуральные нарушения. Чем выше общий двигательный балл, тем более выраженные двигательные нарушения (максимальное его значение – 128, минимальное – 0). Расчёт балла TFC производится на основании короткого опроса самого пациента и близкого члена семьи или друга обследуемого, который подробно осведомлён о функциональном статусе пациента. Обследование включает в себя характеристику пяти основных параметров: возможность заниматься трудовой деятельностью, возможность вести свои финансовые дела, возможность справляться с работой по дому, возможность справляться с повседневными делами и необходимый уровень осуществляемого за пациентом ухода. Оценка по субшкале TFC имела под собой также практическое значение с целью разделения СНМ на подгруппы согласно стадийной классификации этого заболевания по Shoulson и Fahn, 1979 (см. табл. 2) [138]. Счёт по субшкале TFC варьирует от 0 до 13, где большее значение отражает большую функциональную независимость. Подсчёт функционального балла включает в себя опрос пациента по 25 пунктам; каждый ответ «да» оценивается в 1 балл, каждый ответ «нет» - в 0 баллов. Большее количество баллов соответствует большим функциональным возможностям. Тест на сопоставление символов и цифр позволяет оценить зрительное внимание и скорость психомоторной реакции, а

тест на беглость речи в рамках одной категории оценивает функцию семантической памяти, а также исполнительные функции.

5. АНМ и СНМ проводилось обследование по шкале HADS-SIS (госпитальная шкала тревоги и депрессии в комбинации со шкалой Снейта по оценке раздражительности). Это самоопросник из семи пунктов, посвящённых оценке симптомов депрессии, семи пунктов по оценке выраженности тревоги и восьми пунктов по оценке выраженности раздражительности. Каждый пункт оценивает от 0 до 3 баллов. Максимальный счёт по депрессии и тревоге может составлять 21 балл, по раздражительности – 24 балла, что соответствует наибольшей выраженности этих явлений. Пороговым значением для констатации депрессии по шкале HADS-SIS являлся балл по блоку оценки депрессии, равный 7 и более [27].

Тексты всех использованных в нашей работе шкал и опросников приведены в Приложении.

2.2. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: получение данных и их предобработка

Всем субъектам проводилось также фМРТп-исследование на аппарате Magnetom Avanto (Siemens, Германия) с величиной магнитной индукции 1,5 Тесла. МРТ-сканирование включало в себя получение T2*-взвешенных изображений (последовательность в 100 измерений – по 36 срезов в каждом массиве), TR = 3750 мс, TE = 47 мс, FOV = 192 мм, толщина среза 3 мм, матрица 64 x 64, угол наклона 90°, продолжительность исследования – 6,3 мин.

Пациентам давалась инструкция максимально расслабиться, лежать спокойно в наушниках (для уменьшения стимуляции слухового анализатора) с закрытыми глазами (для исключения стимуляции зрительного анализатора) и не думать ни о чём конкретном.

На рис. 3 представлен пример фМРТп-исследования для одного из пациентов.

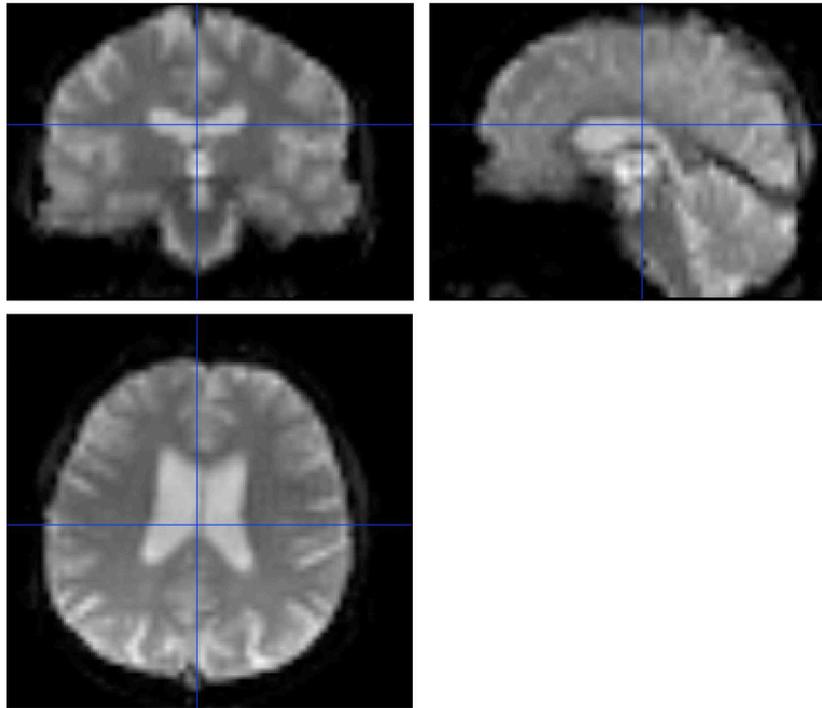


Рисунок 3. фМРТп-исследование до применения процедур предобработки.

Для предобработки данных фМРТп мы использовали программный набор инструментов SPM8 на платформе программного продукта MatLab R2012b (8.0.0.783). После получения массива фМРТп-данных мы удаляли первые 8 томов измерений с целью исключения возможных артефактов. После этого нами проводилась первичная визуальная проверка фМРТп-данных на наличие грубых артефактов, после чего был осуществлён ряд преобразований с целью подготовки полученных данных к дальнейшему анализу при помощи программного продукта SPM8 (Statistical Parametric Mapping software package version 8; <http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) на базе Matlab R2012b (8.0.0.783).

Эти преобразования включали в себя несколько этапов:

1. Поправка временных последовательностей для вокселей различных срезов. При осуществлении непосредственно фМРТп-исследования BOLD-сигнал регистрируется от вокселей головного мозга

последовательно от среза к срезу, проходя один и тот же срез несколько раз в течение всего исследования. Этот этап представляет собой искусственное преобразование полученных данных, симулирующее процесс регистрации BOLD-сигнала таким образом, будто это процесс осуществляется синхронно от всех срезов головного мозга сразу.

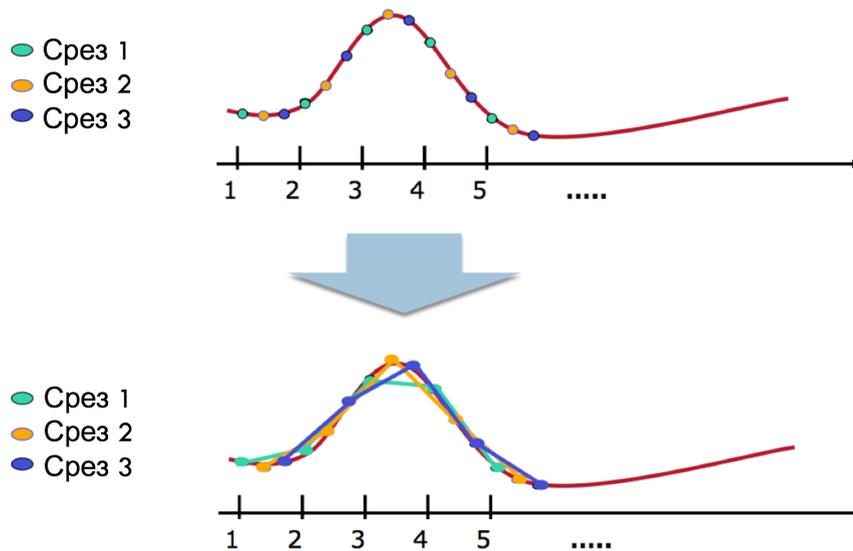


Рисунок 4. Принцип процедуры поправки временных последовательностей для вокселей различных срезов.

2. Выравнивание – необходимо для коррекции подготавливаемого для дальнейшего анализа массива данных на движение субъекта – даже небольшое смещение субъекта в аппарате может привести к значимым искажениям результатов. На рис. 5 графически представлен смысл этого этапа, а также приведён график, отображающий пример того, на сколько миллиметров и градусов было проведено смещение и разворот изображения для одного из субъектов исследования.

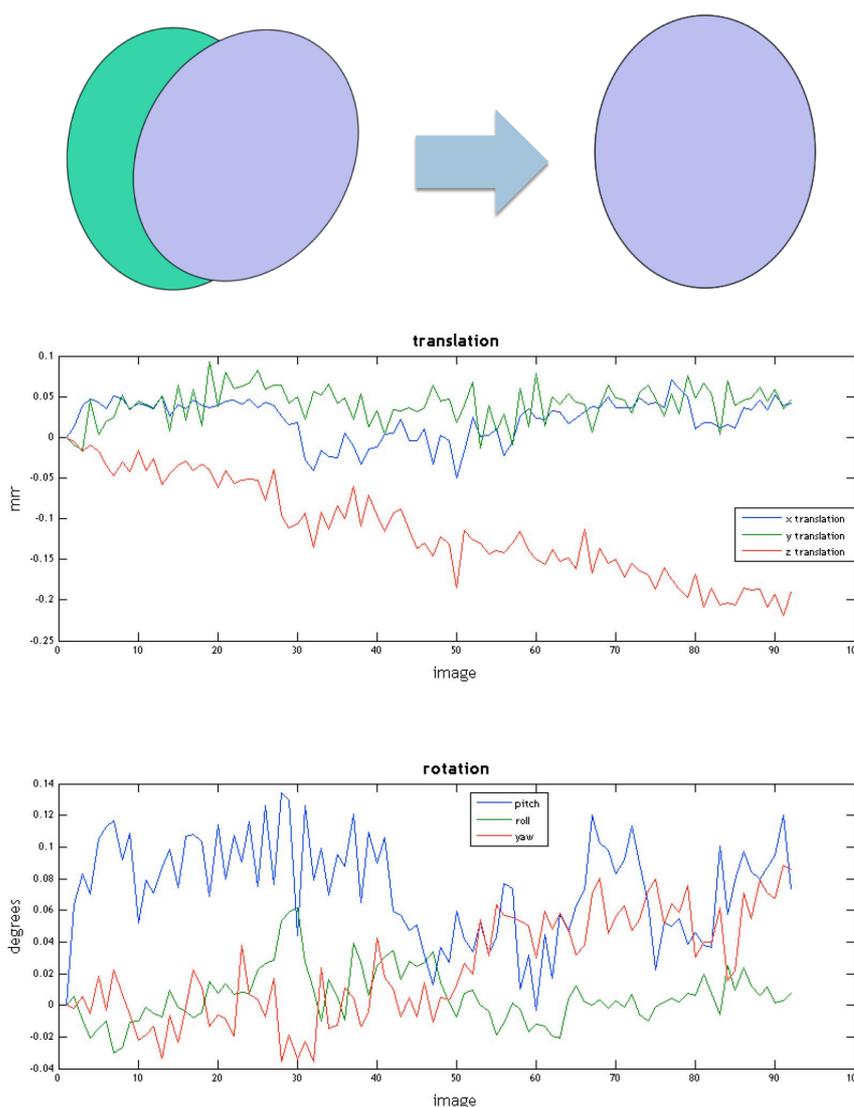


Рисунок 5. Вверху: принцип проведения этапа выравнивания. Внизу: график, отображающий величину смещения (в миллиметрах) и разворота (в градусах) изображения после процедуры выравнивания, применённого к данным одного из обследуемых.

3. Нормализация – представляет собой крайне важный этап подготовки фМРТп для дальнейшего анализа, т.к. обеспечивает пространственную стандартизацию полученного от отличающихся по своим анатомическим характеристикам головных мозгов обследованных субъектов массива информации. Суть этого этапа заключается во «вписывании» полученных от каждого субъекта сканов в стандартное пространство (шаблон) при помощи сложных математических алгоритмов. В настоящее

время научным сообществом используется стандартное пространство MNI (Montreal Neurological Institute), представляющее собой комбинацию многих (на момент проведения нашего исследования 152) МРТ-исследований здоровых праворуких субъектов. Первоначально, до создания системы координат MNI, исследователями применялось пространство Талайрака (Talairach & Tournoux, 1988), смоделированное на основе одного полушария головного мозга трупа 60-летней женщины. На рис. 6 представлен пример исследования фМРТп одного из субъектов исследования после нормализации (слева) и до неё (справа).

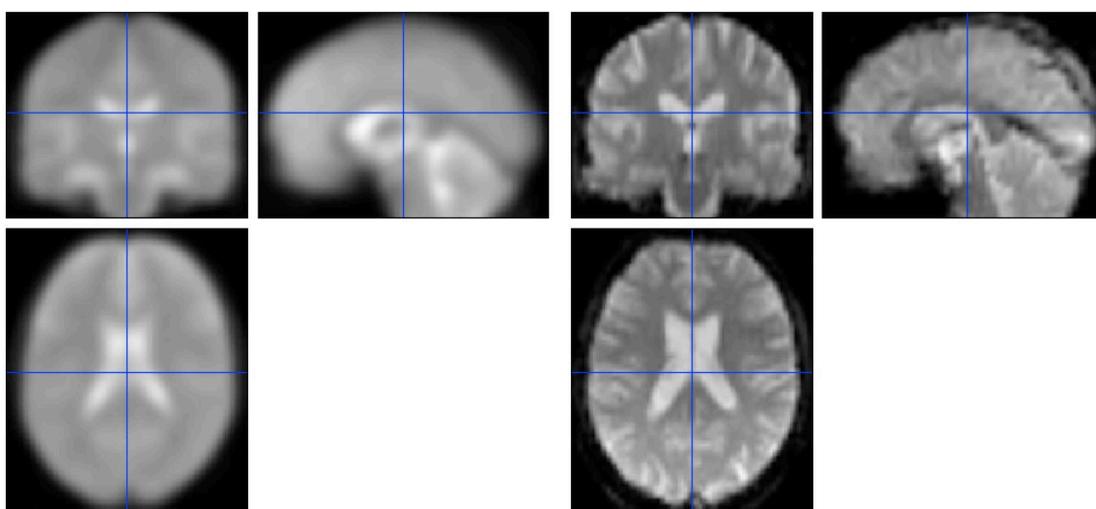


Рисунок 6. Пример исследования фМРТп после нормализации (слева) и до неё (справа).

4. Сглаживание (рис. 7) являлось заключительным этапом предобработки фМРТп-данных. Оно позволяет ещё больше нивелировать потенциальные искажения от сравнения вписанных в единое стандартное пространство данных от различных субъектов.

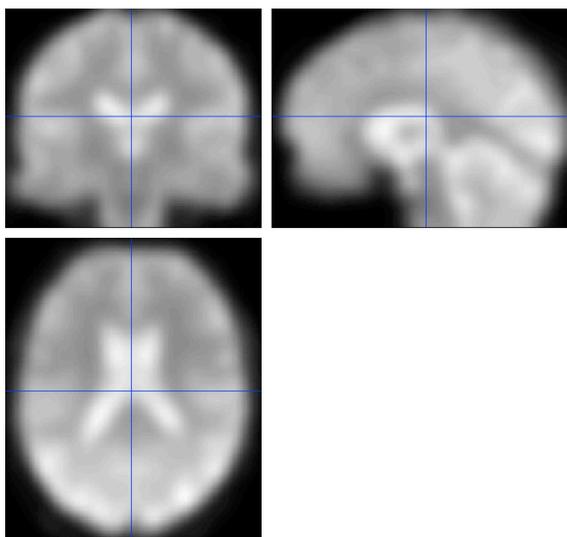


Рисунок 7. Пример изображения данных фМРТ-исследования после применения финального этапа предобработки – сглаживания.

Следующим этапом было выделение независимых компонент и отбор среди них компонент, соответствующих СП, в частности СПРРГМ. Выделение и анализ независимых компонент осуществлялся с использованием программного набора инструментов GIFT v1.3i (Group ICA for fMRI Toolbox). Количество выделяемых независимых компонент определялось автоматически алгоритмом программы на основании размера анализируемой выборки. Пример выделенных независимых компонент приведены на рис. 8. Для отделения паттерна СП от компонент-артефактов нами использовался многоступенчатый подход с первичной визуальной оценкой полученных данных, а затем анализом непосредственно временных кривых для каждой из компонент интереса [12]:

- 1) Визуальная оценка компонент при помощи опции Component Viewer приложения GIFT. При отборе компонент-кандидатов мы руководствовались принципом, что наибольшая активность СП должна отмечаться в сером веществе головного мозга с минимальным пространственным наложением на области Виллизиева круга, желудочков головного мозга и ликворных цистерн, а также по субарахноидальному пространству и контуру черепа, что могло бы являться артефактом от движения.

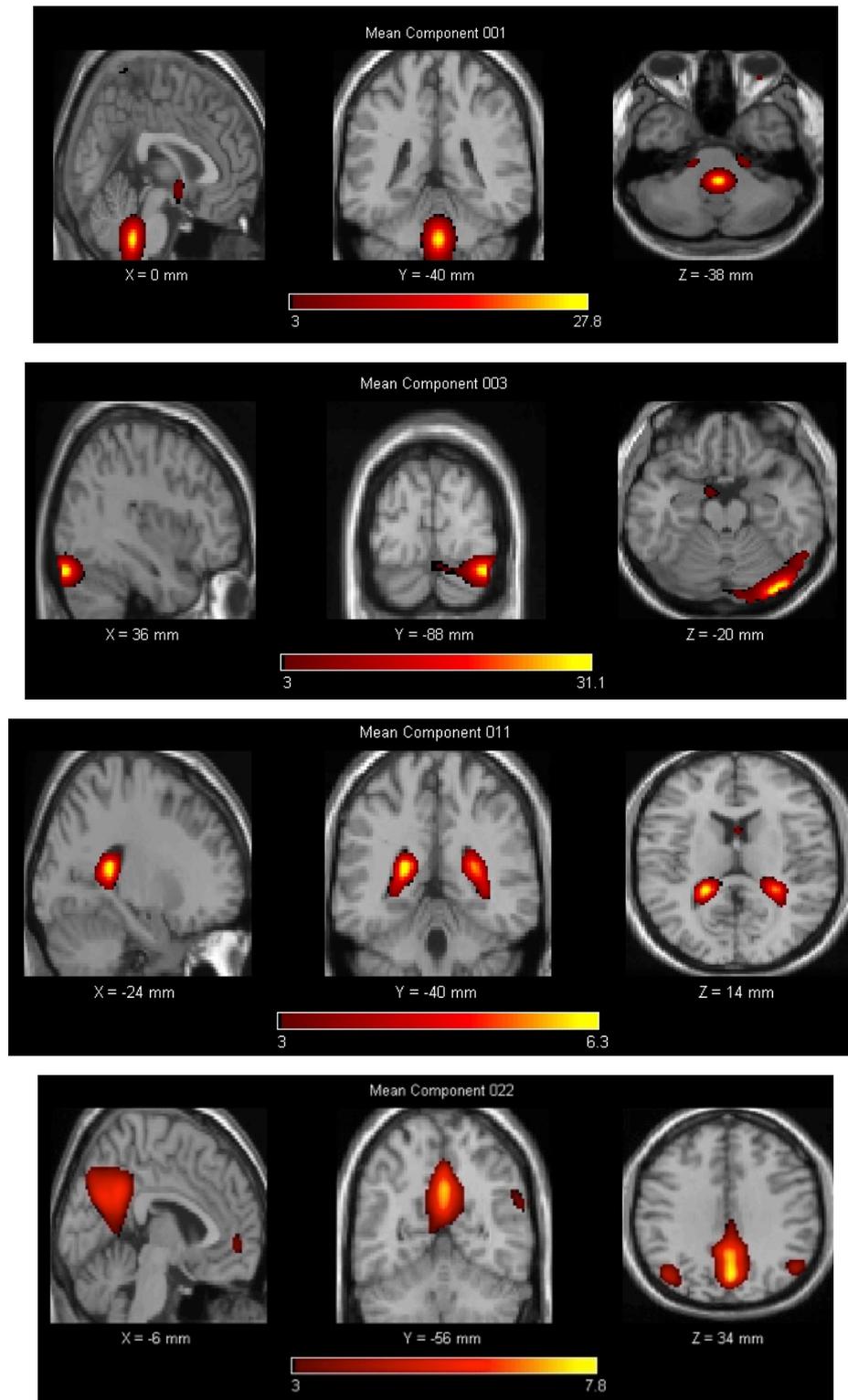


Рисунок 8. Примеры получаемых независимых компонент. Как видно из характера распределения спонтанной активности, ряд из этих компонент можно изъять из анализа уже на этапе визуальной оценки, т.к. они представляют собой артефакты от ликвора, пульсации сердца, дыхательных движений и пр.

2) Оценка временных кривых для каждой компоненты. На этом этапе отбора компонент мы руководствовались принципом, что в СП должны преобладать низкочастотные (0,01–0,1 Гц) колебания [44]. Для облегчения этой задачи мы оценивали отобранные спектры по двум характеристикам:

- динамический диапазон (*dynamic range*) – разница между наибольшим значением спектральной мощности (*peak power*) и минимальным её значением (*minimum power*), представленным на частотах выше, чем для максимального значения спектральной мощности – эти частоты располагаются на графике справа от пика (так, например, показано, что СПРРГМ характеризуется высоким динамическим диапазоном) [115];
- отношение мощности сигнала на низких частотах (0 – 0,1 Гц) к мощности сигнала на высоких частотах (1,5 – 2 Гц) (*low frequency to high frequency power ratio*) [12]; при этом необходимо отметить, что наибольшая частота колебаний сигнала, доступная для оценки при данном конкретном исследовании (частота Найквиста), зависит от значения TR и рассчитывается по формуле $(1/TR)/2$; таким образом, в нашей работе при $TR = 3,750$ с, максимальная частота колебаний BOLD-сигнала, доступная для оценки, будет составлять 0,1(3) Гц; это значение не достигает нижней границы высоких частот (1,5 Гц), поэтому указанное выше отношение невозможно рассчитать корректно; в таких случаях ориентируются на общую тенденцию в величине динамического диапазона среди всего массива выделенных компонент.

На рис. 9 представлен образец частотного спектра одной из независимых компонент: на оси абсцисс указан частотный диапазон, на оси ординат – мощность сигнала.

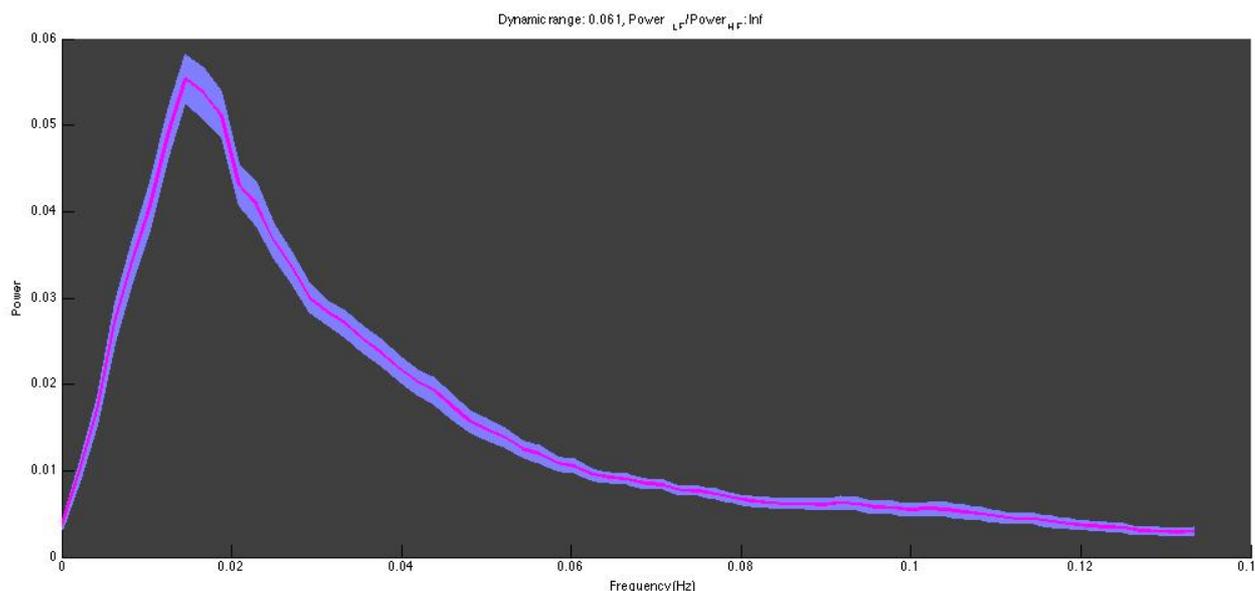


Рисунок 9. Пример частотного спектра НК 002 (на группе из всех обследованных субъектов); границы фиолетового контура обозначают одно стандартное отклонение от среднего значения.

2.3. Статистический анализ

Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Для проверки нормальности распределения значений в выборке нами использовался критерий Шапиро-Уилка.

С целью поиска различий по тем или иным клиническим признакам между группами АНМ и СНМ нами использовался двухвыборочный t-тест при сравнении параметрических данных и двухвыборочный U-тест при сравнении непараметрических данных.

Нами также были рассчитаны коэффициенты корреляции (КК): для параметрических данных нами применялся КК Пирсона, а для непараметрических данных – КК Спирмена и Кендалла. Расчёты проводились с использованием программной надстройки XLSTAT для Microsoft Excel.

Сравнение паттерна спонтанной нейрональной активности в пределах СПРРГМ между обследуемыми группами субъектов проводилось с

использованием двухвыборочного t-теста. Методом множественной регрессии мы определяли возможную зависимость между характером спонтанной активности различных отделов СПРРГМ и полученными нами клиническими данными. Две последние процедуры мы проводили с использованием указанного выше программного продукта SPM8. При проведении двухвыборочного t-теста с участием группы контроля и группы АНМ или СНМ, а также при сравнении между собой характера спонтанной активности в пределах СПРРГМ между группами АНМ и СНМ, пол и возраст обследованных субъектов мы вводили в качестве ковариат с целью исключения случайного влияния этих признаков на результаты сравнения. При этом программой рассчитывалось как нескорректированное значение p , так и скорректированное на ошибку первого рода с учётом поправки на множественные сравнения – $pFWE$, что значительно повышает статистическую значимость получаемых результатов. Пример отображения результатов двухвыборочного t-теста при сравнении паттерна спонтанной активности в пределах СПРРГМ приведён на рис. 10.

Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level					peak-level					mm mm mm	
p	c	$P_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	P_{uncorr}	$P_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	(Z_{\perp})	P_{uncorr}			
0.858	25	0.895	0.234	51	0.037	0.303	0.014	5.50	4.38	0.000	12	-70	19
		0.998	0.345	30	0.098	1.000	0.789	2.80	2.58	0.005	0	-64	7
		1.000	0.345	25	0.128	0.307	0.014	5.50	4.38	0.000	-33	2	52
		0.999	0.345	26	0.121	0.590	0.047	5.04	4.12	0.000	-21	-19	7
		0.631	0.234	71	0.016	0.631	0.047	4.99	4.09	0.000	15	44	31
						0.889	0.047	4.58	3.84	0.000	39	32	-8
						0.993	0.119	4.15	3.57	0.000	51	29	-5
		0.991	0.345	35	0.077	0.911	0.052	4.53	3.81	0.000	0	-61	37
		0.999	0.345	26	0.121	0.989	0.119	4.20	3.60	0.000	45	23	13
		0.996	0.345	32	0.089	0.993	0.119	4.14	3.56	0.000	-36	-46	19
		0.348	0.234	94	0.007	0.999	0.223	3.98	3.45	0.000	-12	-34	-32
						1.000	0.223	3.87	3.37	0.000	-15	-43	-20
		0.975	0.234	40	0.060	1.000	0.223	3.80	3.33	0.000	30	-25	40
		1.000	0.663	6	0.452	1.000	0.324	3.53	3.14	0.001	42	-22	43
		0.975	0.234	40	0.060	1.000	0.252	3.65	3.22	0.001	-24	-1	-20
						1.000	0.252	3.59	3.18	0.001	-6	-64	-44
						1.000	0.789	2.85	2.62	0.004	6	-58	-44
		1.000	0.424	14	0.248	1.000	0.599	3.33	2.99	0.001	-27	17	-17
		1.000	0.422	15	0.232	1.000	0.599	3.31	2.97	0.001	15	-31	-23
		1.000	0.433	12	0.284	1.000	0.599	3.30	2.97	0.001	39	-67	-11
		0.999	0.345	28	0.109	1.000	0.599	3.28	2.95	0.002	-48	14	28
						1.000	0.599	3.04	2.77	0.003	-57	14	25
		1.000	0.663	7	0.415	1.000	0.599	3.13	2.84	0.002	-21	-73	61
		1.000	0.663	7	0.415	1.000	0.599	3.05	2.78	0.003	24	17	34
		1.000	0.433	11	0.305	1.000	0.599	3.04	2.77	0.003	12	-7	61
		1.000	0.663	6	0.452	1.000	0.789	2.88	2.64	0.004	12	-34	61
		1.000	0.663	5	0.495	1.000	0.789	2.80	2.58	0.005	51	-25	-23
		1.000	0.424	13	0.265	1.000	0.789	2.79	2.57	0.005	60	-37	22
						1.000	0.994	2.72	2.51	0.006	69	-37	25
		1.000	0.663	7	0.415	1.000	0.789	2.79	2.55	0.005	-24	-55	-14
		1.000	0.663	7	0.415	1.000	0.994	2.74	2.53	0.006	-12	-79	-20
		1.000	0.663	6	0.452	1.000	0.994	2.71	2.51	0.006	9	47	22

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: $T = 2.52$, $p = 0.009$ (1.000)
 Extent threshold: $k = 5$ voxels, $p = 0.495$ (1.000)
 Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 11.290$
 Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 30.36$
 $FWEp: 4.707$, $FDRp: 4.294$, $FWEc: 338$, $FDRc: 338$

Degrees of freedom = [10, 24.0]
 $FWHM = 11.0$ 10.9 10.9 mm mm mm; 3.7 3.6 3.6 (voxels)
 Volume: 1691820 = 62660 voxels = 1175.8 resels
 Voxel size: 3.0 3.0 3.0 mm mm mm; (resel = 48.03 voxels)

Рисунок 10. Пример отображения результатов двухвыборочного t-теста с участием группы контроля и группы АНМ при сравнении паттерна спонтанной активности в пределах СПРРГМ.

Для визуализации полученных результатов сравнения, вывода данных статистического анализа и локализации координат в пространстве MNI использовалась программа-надстройка для SPM8 – xjView (<http://www.alivelearn.net/xjview8/>).

2.4. Молекулярно-генетические методы исследования

Образцы геномной ДНК выделялись из цельной крови с помощью набора для выделения Wizard® GenomicDNA Purification Kit (Promega), на основе протокола, состоящего из следующих основных этапов:

1. Осаждение лейкоцитов из периферической крови.
2. Разрушение плазматической и ядерной мембран лизирующими буферами.
3. Освобождение от клеточных белков высаливанием.
4. Экстракция геномной ДНК из водного раствора изопропанолом.
5. Отмывка полученной ДНК этанолом.

Микросателлитное генотипирование области tandemных CAG-повторов, локализованной в гене *HTT* (локус 4p.16.3), проводили методом фрагментного анализа. Амплификацию фрагментов двухцепочечной ДНК, содержащих tandemные CAG-повторы, проводили в 10 мкл реакционной среды, содержащей: 50 mM KCl, 50 mM Трис-HCl (pH 8.8), 2.5 mM MgCl₂, 250 мкМ dNTP, 2 % формамида, 10 % глицерола, 0,5 ед. Taq ДНК-полимеразы с ингибирующей активностью фермента антителами («Синтол», Москва), по 2,5 пкмоль каждого праймера: прямого, меченного флуоресцентной меткой FAM, 5'-(Fam) GCGACCCTGGAAAAGCTGAT -3' и обратного 5'-GGTGGCGGCTGTTGCTGCTGC -3'; по следующему протоколу реакции: начальная денатурация при 95⁰С – 5 мин и далее 35 циклов с температурно-временным режимом: плавление при 95⁰С – 10 сек, отжиг праймеров 65⁰С – 10 сек и элонгация цепи при 72⁰С - 25сек;

заключительная элонгация при 72⁰С – 5 минут на программируемом термоциклере “ Verity” (Applied Biosystems).

Праймеры, фланкирующие область tandemных СAG-повторов, выбрали с помощью компьютерной программы «Primer3» и проверили в программе «Primer-BLAST». Синтез осуществлен в компании «Синтол» (Москва). Полученные ампликоны разводили в 10 раз и аликвоту (0,5 мкл) денатурировали в 9,5 мкл Hi-Di формамида (прогрев при 95⁰С - 4мин и далее охлаждение до 4⁰С). Анализ количества тринуклеотидных повторов в полученных образцах проводили на капиллярном генетическом анализаторе ABI Prism 3130 (Applied Biosystems), используя размерный стандарт Liz 500, с помощью программного обеспечения Data Collection software версии v3.0. Полученные результаты обрабатывались при помощи программного обеспечения GeneMapper v. 4.0 (Applied Biosystems).

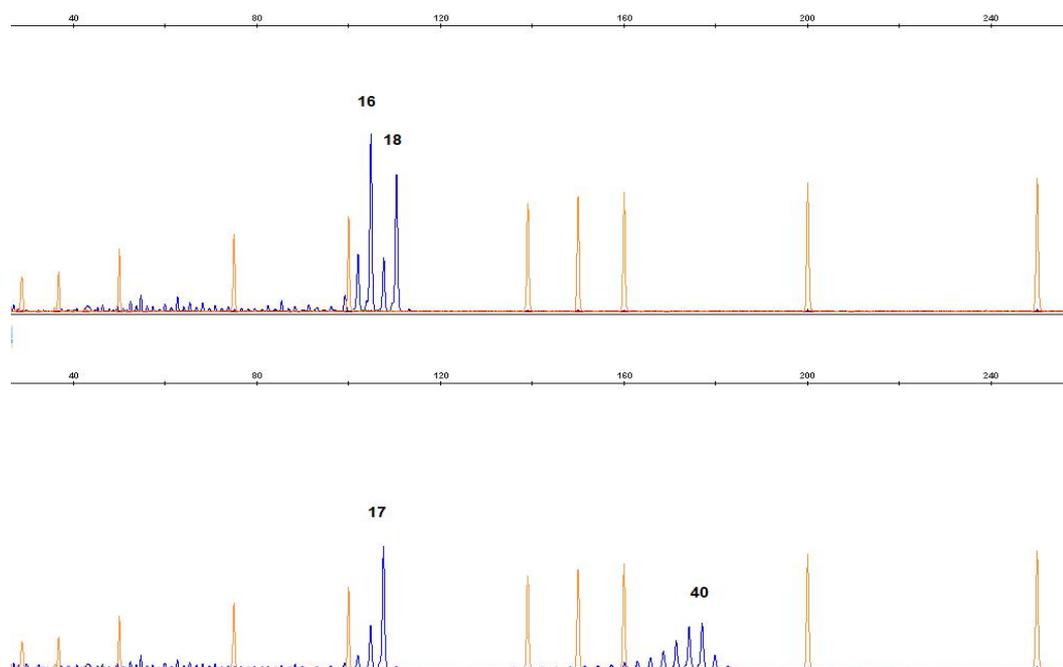


Рисунок 11. Результат анализа гена *HTT* методом фрагментного анализа. Программное обеспечение GeneMapper.

На рис.11 приведено изображение, полученное в ходе анализа образцов ДНК методом фрагментного анализа. На верхнем изображении приведен вариант гетерозиготного состояния - носительства двух нормальных аллелей (16 и 18 повторов СAG). На нижнем графике приведен

вариант гетерозиготного состояния – носительства одного нормального аллеля (17 повторов) и одного мутантного аллеля (40 повторов).

Область САG-повторов богата CG-участками и, следовательно, требует внесения поправки при установлении точного количества повторов. Для расчета поправки 10 образцов ампликонов с различным содержанием САG-повторов амплифицировали с помощью немеченых праймеров. После ферментативной очистки проводили сиквенсовую реакцию на программируемом термоциклере Veriti («Applied Biosystems») с использованием набора: BigDye™ Terminator v1.1 Cycle Sequencing Kit («Applied Biosystems»), по протоколу: начальная денатурация при 96°С – 1 мин и далее 25 циклов с температурно-временным режимом: 96°С – 10 сек; 50°С – 5 сек; 60°С – 4 мин. Сиквенсовый продукт чистили изопропиловым спиртом. Анализ последовательности нуклеотидов в полученных образцах проводили на капиллярном генетическом анализаторе ABI Prism 3130 (Applied Biosystems), с помощью программного обеспечения Data Collection software версии v3.0. Полученные результаты обрабатывались при помощи программного обеспечения Sequencing Analysis™ v. 5.2. Пример результата анализа области САG-повторов методом прямого секвенирования представлен на рис. 12.

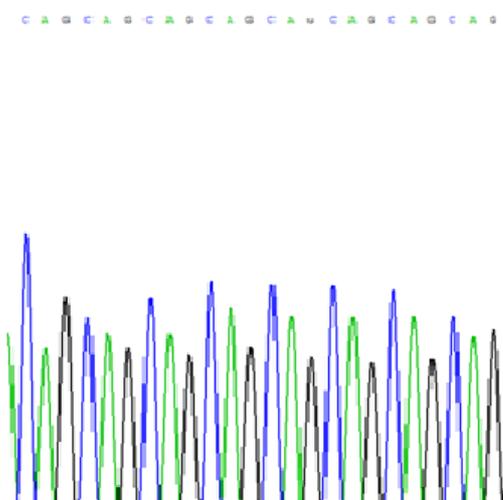


Рисунок 12. Результат анализа области САG-повторов методом прямого секвенирования. Программное обеспечение Sequencing Analysis.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клинико-нейропсихологический анализ асимптомных и симптомных носителей мутации болезни Гентингтона

Демографические данные участников исследования приведены в таблице 3. В связи с малым количеством пациентов в подгруппах СНМ по стадиям заболевания (I стадия – 7 человек; II стадия – 6 человек, III стадия – 4 человека) методы описательной статистики к ним не применялись. Исходя из задач работы и необходимости формирования однородной анализируемой группы, все включённые субъекты были правшами.

Как видно из таблицы 3, половой состав во всех обследованных группах был относительно однородным. Лишь в группе СНМ отмечалось преобладание лиц женского пола (10 женщин, 7 мужчин). Возраст обследованных пациентов также был достаточно однороден: средний возраст субъектов в контрольной группе составил $39,73 \pm 15,3$ лет, в группе АНМ — $31,92 \pm 11,79$ лет, а в группе СНМ — $47,65 \pm 11,61$ лет. Таким образом, обследованные группы были сопоставимы по поло-возрастным характеристикам.

Таблица 3. Общая характеристика полового и возрастного состава групп исследования

	Контрольная группа	Асимптомные носители мутации БГ	Симптомные носители мутации БГ
Количество	15	13	17
М/Ж	8/7	6/7	7/10
Возраст	39,73 (15,30)	31,92 (11,79)	47,65 (11,61)
Примечание: М (SD) – среднее значение (стандартное отклонение).			

Для всех носителей мутаций нами был рассчитан БОЛ (см. табл. 4), который оказался меньше в группе АНМ, что логично и свидетельствует о меньшей продолжительности экспозиции этих субъектов воздействию

мутантного гентингина. В группе СНМ среднее значение БОЛ составило $357,47 \pm 71,57$ против $230,50 \pm 68,18$ в группе АНМ. Разница в значениях БОЛ в указанных группах имела статистически значимый характер ($p < 0,0001$).

Таблица 4. Характеристика результатов клинического обследования по группам субъектов

	Асимптомные носители мутации БГ	Симптомные носители мутации БГ
HADS-SIS, депрессия	M (SD) = 2,62 (2,26)	Me (25;75) = 7 (2;10)
HADS-SIS, тревога	Me (25;75) = 2 (1;4)	Me (25;75) = 6 (5;10)
HADS-SIS, раздражительность	Me (25;75) = 1 (1;5)	M (SD) = 7,06 (5,04)
UHDRS, двигательный балл	Mo [min;max] = 1 [0;2]	M (SD) = 27,29 (8,79)
UHDRS Function	M (SD) = 25,00 (0)	M (SD) = 20,06 (4,29)
SDMT	M (SD) = 46,15 (11,24)	Mo [min;max] = 17 [9;45]
Беглость речи (категория)	M (SD) = 25,62 (5,19)	M (SD) = 12,82 (4,05)
САГ-повторы	M (SD) = 43,69 (3,43)	M (SD) = 43,71 (3,33)
БОЛ	M (SD) = 230,50 (68,18)	M (SD) = 357,47 (71,57)
Лет до начала заболевания	Me (25;75) = 14,58 (12,46;18,33)	н/п
TFC	M (SD) = 13,00 (0)	Me (25;75) = 10 (8;11)
Лет после начала заболевания	н/п	M (SD) = 7,12 (4,27)
Примечание: M (SD) – среднее значение (стандартное отклонение); Me (25;75) – медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль; Mo [min;max] – мода [минимальное значение;максимальное значение]; н/п – не применимо.		

Распределение значений времени до манифестации двигательных проявлений БГ в группе АНМ было отличным от нормального. Медиана этих значений составила 14,58 лет (см. табл. 4).

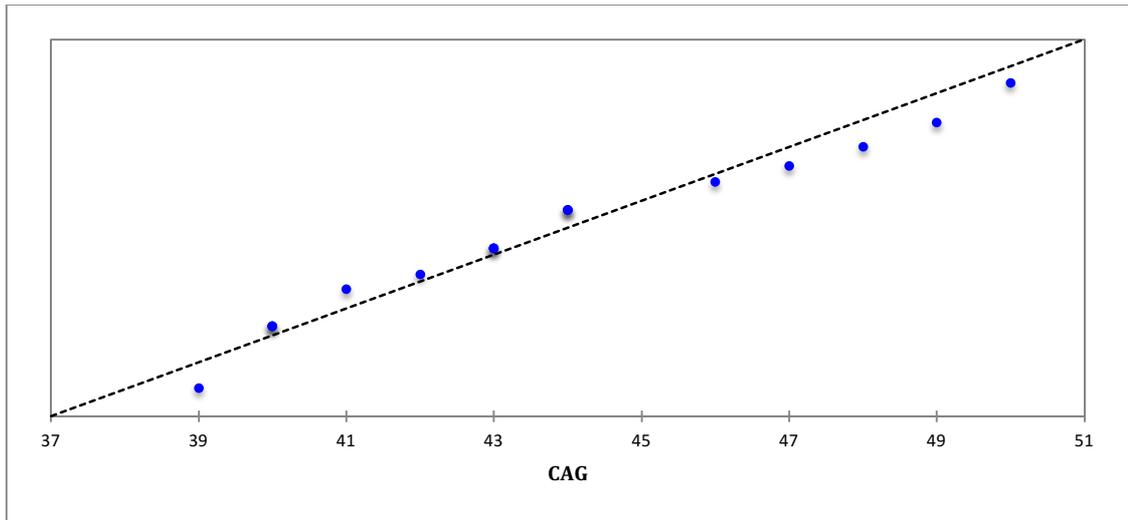


Рисунок 13. Распределение величин CAG-экспансии в группе симптомных носителей мутации БГ.

Примечательно, что средняя величина CAG-экспансии как в группе АНМ, так и в группе СНМ была примерно равной и составляла $43,69 \pm 3,43$ и $43,71 \pm 3,33$ соответственно (см. табл. 4). Распределение значений представлено на рисунках 13 и 14. Этот факт свидетельствует о генетически однородной с точки зрения тяжести мутации БГ популяции, проанализированной в нашей работе.

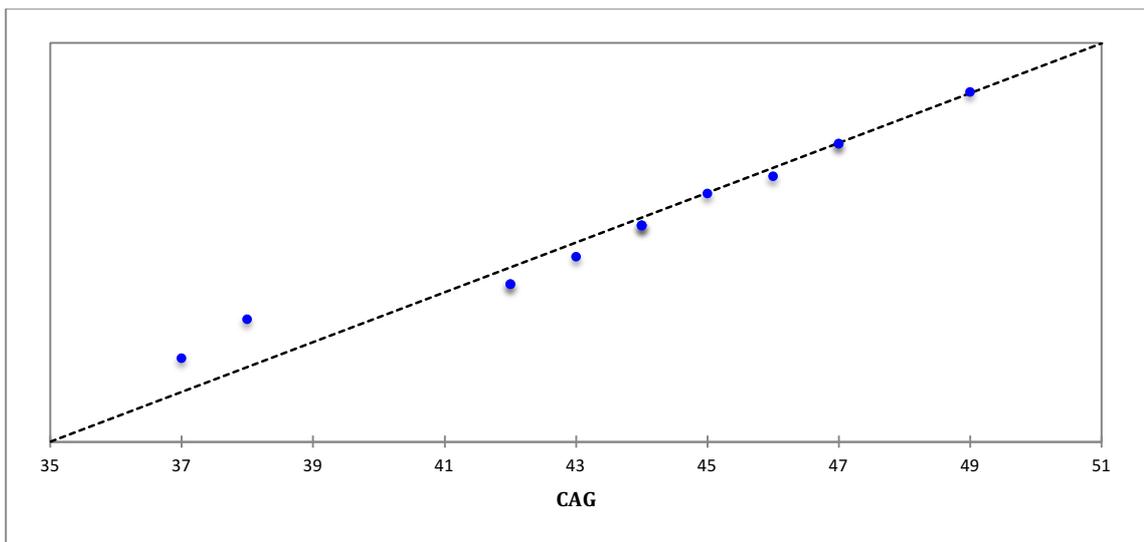


Рисунок 14. Распределение величин CAG-экспансии в группе асимптомных носителей мутации БГ.

Среднее время, прошедшее с момента дебюта заболевания в группе СНМ, составило $7,12 \pm 4,27$ лет, что вкупе с данными по шкале TFC (Me = 10 (8; 11)) характеризует эту группу как пациентов с легкими–умеренными проявлениями БГ. Это соответствует стадиям I–II по классификации Shoulson-Fahn.

В группе СНМ среднее значение общего двигательного балла по субшкале UHDRS-Motor составило $27,29 \pm 8,79$. Такое значение соответствует умеренным клиническим проявлениям БГ в отношении двигательных нарушений и вполне соотносится с выраженностью функциональных нарушений по данным шкалы TFC и длительности заболевания. В группе АНМ мода общего двигательного балла составила 1 (min = 0, max = 2). Это подтверждает, что даже при так называемом «асимптомном» носительстве мутации БГ при исследовании двигательной сферы могут выявляться неспецифические нарушения, такие как: нарушение плавности следящих движений глазных яблок, увеличение латентности и замедление скорости саккад глаз, двигательное беспокойство языка, повышение мышечного тонуса по пластическому типу при контралатеральной активации руки, невозможность воспроизвести четыре цикла движений «кулак–ребро–ладонь» в тесте Лурия и пр.

Средний балл по субшкале UHDRS-Function в группе СНМ составил $20,06 \pm 4,29$ (из 25 возможных). Этот факт характеризует обследованную нами выборку пациентов с манифестировавшей БГ как относительно сохранную с функциональной точки зрения. В группе АНМ этот же показатель составил 25 баллов, что согласуется с фактом функциональной и двигательной сохранности таких субъектов.

Отдельный интерес представляют показатели когнитивной и психологической оценки как АНМ, так и СНМ, поскольку, по данным ряда исследований (в частности, PREDICT-HD), известно, что изменения в указанных сферах могут предшествовать двигательному дебюту БГ за 10–15 лет. По нашим данным, в группе АНМ средний балл оценки депрессии по

шкале HADS-SIS составил $2,62 \pm 2,26$. Это свидетельствует об отсутствии у этих пациентов явных симптомов депрессии, однако может говорить о субдепрессивном расстройстве (состоянии, при котором симптомы пациента не удовлетворяют по тяжести и (или) набору всем диагностическим критериям большой депрессии).

В группе СНМ медиана балла депрессии составила 7 (2; 10) — это значение является пороговым для констатации наличия симптомов депрессии по шкале HADS-SIS. Различия в оценке депрессии по этой шкале между группами АНМ и СНМ носили статистически значимый характер (по результатам U-теста, $p < 0,05$).

Медиана балла оценки тревоги по шкале HADS-SIS в группе АНМ составила 2 (1; 4) против 6 (5; 10) в группе СНМ. Разница в этих значениях носила статистически значимый характер (по результатам U-теста, $p = 0,01$).

Наконец, медиана балла оценки раздражительности по рассматриваемой нами шкале составила 1 (1; 5). Распределение значений носило отличный от нормального характер. В группе же СНМ значения указанного параметра имели нормально распределение: средний балл раздражительности составил $7,06 \pm 5,04$. По результатам U-теста, разница в выраженности раздражительности между группами АНМ и СНМ носила статистически незначимый характер ($p = 0,053$). Однако отмечается тенденция к нарастанию раздражительности в группе СНМ. Статистически незначимый характер выявленных изменений по данной шкале может быть обусловлен как малым размером выборки, так и фактом применения большинством субъектов из группы СНМ нейролептических лекарственных препаратов, которые могут сглаживать симптомы раздражительности.

Таким образом, можно предполагать, что по мере прогрессирования патологического процесса при БГ и появления двигательных симптомов заболевания выраженность изменений в психоэмоциональной сфере также увеличивается. Выявленная нами закономерность согласуется со сложившимся в настоящее время представлением о течении БГ.

Для оценки когнитивных функций нами использовались тест на сопоставление символов и цифр и тест на беглость речи в рамках одной категории (животные). В тесте на сопоставление символов и цифр среднее число правильных ответов в группе АНМ составило $46,15 \pm 11,24$. В то же время в группе СНМ распределение значений числа правильных значений было отличным от нормального: мода составила 17 (min = 9; max = 45). Как видно из указанных результатов, разброс оцениваемого параметра в группе СНМ является довольно большим, что может быть связано с тем, что в группу СНМ были включены как субъекты с относительно давним течением БГ, так и субъекты, у которых болезнь модифицировала относительно недавно. По результатам U-теста, различия в результативности выполнения теста на сопоставление символов и цифр носили статистически значимый характер ($p < 0,0001$).

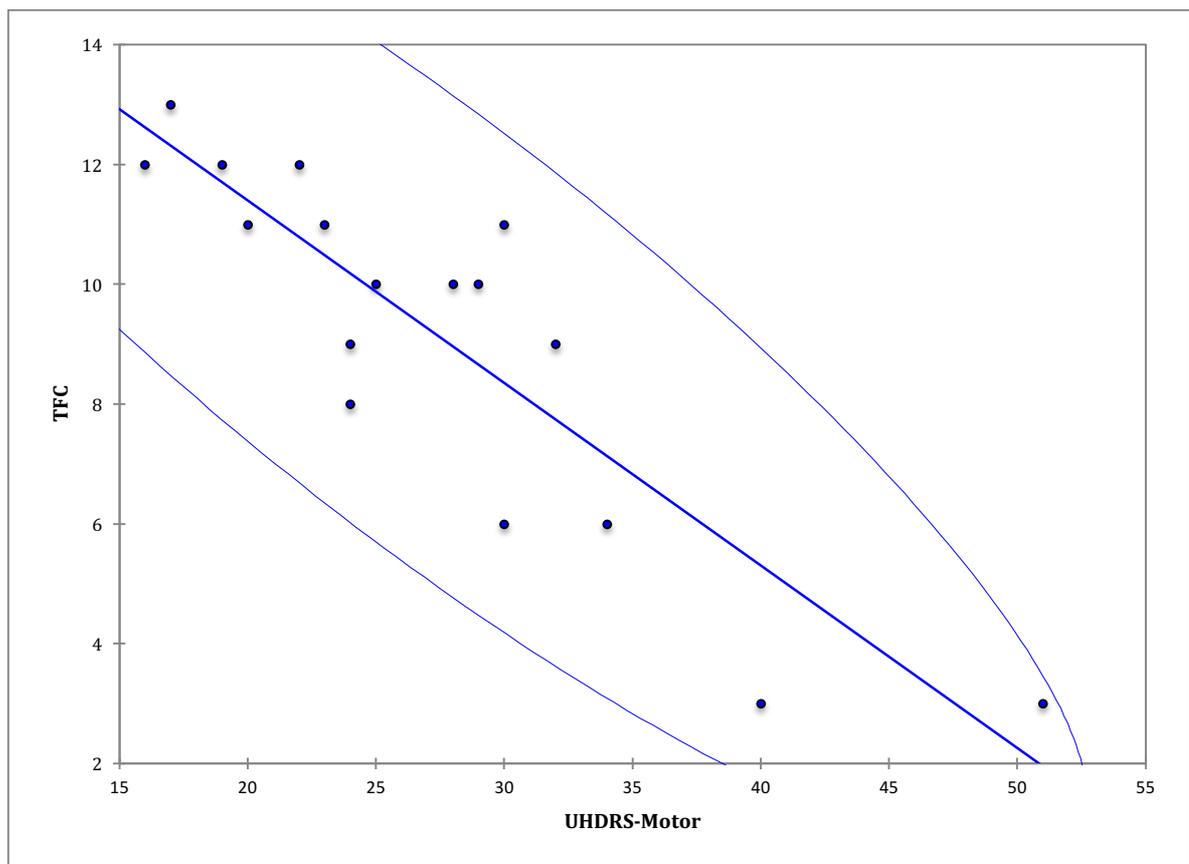


Рисунок 15. Отрицательная корреляция между баллом оценки двигательных нарушений по шкале UHDRS и оценкой TFC.

Не меньший интерес представляют результаты выполнения теста на беглость речи в рамках одной категории (животные). В группе АНМ среднее число правильных ответов составило $25,62 \pm 5,19$. В группе СНМ этот же показатель был уже $12,82 \pm 4,05$. Выявленная разница в выполнении указанного теста носила статистически значимый характер ($p < 0,0001$). Этот результат также свидетельствует о значимом нарастании изменений в когнитивной сфере при переходе из стадии асимптомного в стадию симптомного носительства мутации.

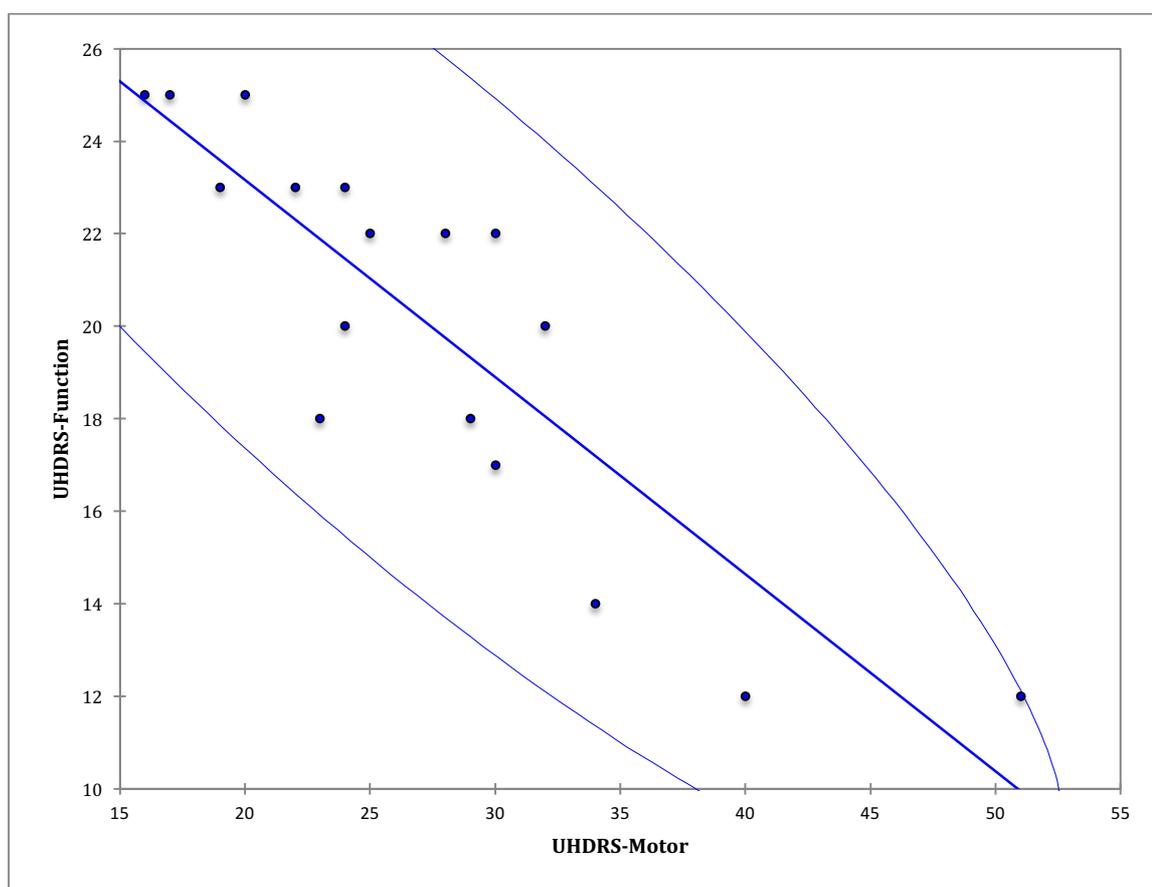


Рисунок 16. Отрицательная корреляция между баллом оценки двигательных нарушений и баллом функциональных нарушений шкалы UHDRS.

По данным проведённых корреляционных тестов, в группе СНМ нам удалось выявить сильную отрицательную корреляцию ($p < 0,0001$) между баллом оценки двигательных нарушений и баллом функциональных нарушений шкалы UHDRS ($r = -0,873$) (рисунок 16). Также нами была выявлена сильная отрицательная корреляция между баллом оценки

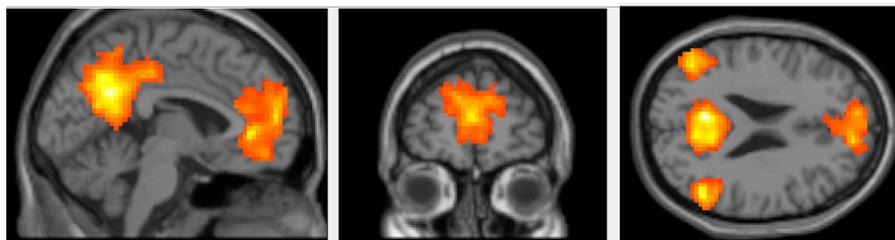
двигательных нарушений по шкале UHDRS и оценкой TFC: коэффициент ρ в тесте Спирмена составил -0,855, а коэффициент τ в тесте Кендалла составил -0,714 ($p < 0,0001$).

В этой же группе статистически незначимая ($p > 0,05$) средняя положительная корреляционная связь ($r = 0,317$) была выявлена между величиной САГ-экспансии и баллом раздражительности по шкале HADS-SIS. Также статистически незначимая ($p > 0,05$) средняя отрицательная корреляционная связь была отмечена между показателем БОЗ и баллом TFC ($r = -0,340$), а также между показателем БОЗ и результатами выполнения теста на беглость речи в рамках одной категории (животные) ($r = -0,333$).

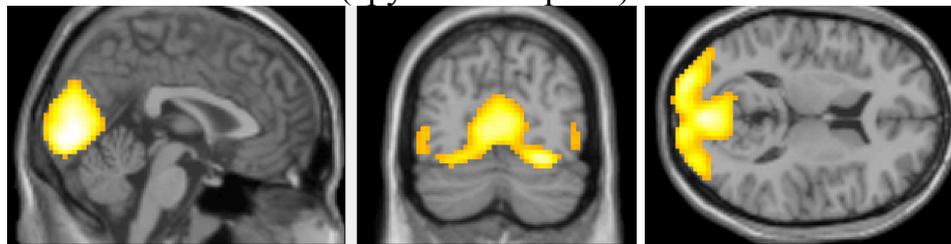
При сравнении результатов других тестов в группах АНМ и СНМ средних/сильных статистически значимых корреляционных связей выявлено не было.

3.2. Клинико-нейровизуализационный анализ асимптомных и симптомных носителей мутации болезни Гентингтона

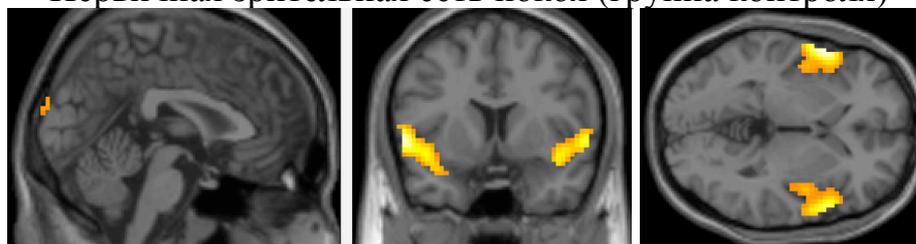
При обработке данных фМРТп методом анализа независимых компонент расчётное количество последних (на основании размеры выборки) составило пятнадцать. После исключения из анализа компонент, представлявших собой те или иные артефакты, нами были выделены следующие три СП: СПРРГМ, островково-височная СП и первичная зрительная СП (см. рис. 17). Для дальнейшего анализа, согласно задачам нашего исследования, была отобрана компонента, соответствовавшая СПРРГМ.



Сеть пассивного режима работы головного мозга – СПРРГМ
(группа контроля)



Первичная зрительная сеть покоя (группа контроля)



Островково-височная сеть покоя (группа контроля)

Рисунок 17. Выделенные сети покоя.

По результатам двухвыборочного t-теста, в группе АНМ по сравнению с группой контроля отмечалось повышение спонтанной активности в области

правого предклинья ($p=0,037$; $p_{FWE}=0,895$) и покрышечной части правой нижней лобной извилины ($p=0,016$; $p_{FWE}=0,895$) (рис. 18).

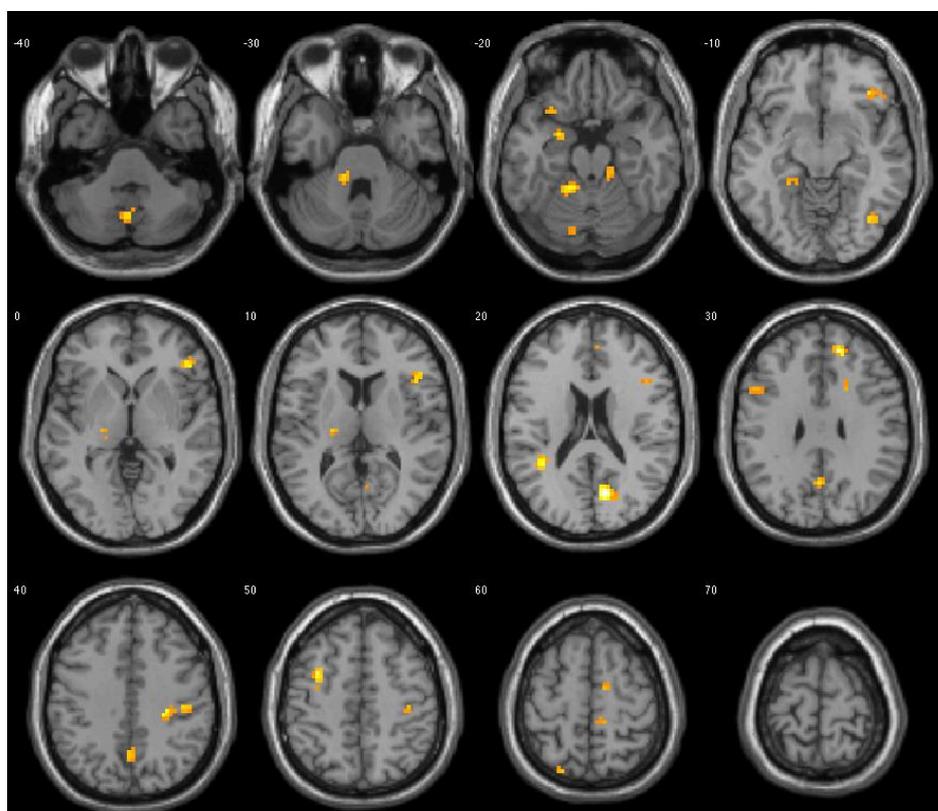


Рисунок 18. Карта распределения зон повышения спонтанной нейрональной активности в группе АНМ по сравнению с группой контроля.

Таблица 5. Зоны значимого повышения спонтанной нейрональной активности в группе асимптомных носителей мутации БГ по сравнению с группой здоровых добровольцев.

Локализация	Координаты MNI, мм			T	p_{FWE}	p	Размер кластера (количество вокселей)
	x	y	z				
Правое предклинье	12	-70	19	2,52	0,895	0,037	51
Покрышечная часть правой нижней лобной извилины	51	29	-5		0,631	0,016	71

При сравнении группы контроля с группой СНМ нами было выявлено снижение спонтанной нейрональной активности в группе пациентов в области левого предклинья, средних отделов левой поясной извилины и правой парацентральной дольки ($p < 0,001$; $p_{FWE} = 0,002$) (см. рис. 19 и табл. 6). Также в группе пациентов с БГ по сравнению с контролем отмечалось повышение спонтанной активности в области островка правого полушария большого мозга ($p = 0,021$; $p_{FWE} = 0,691$).

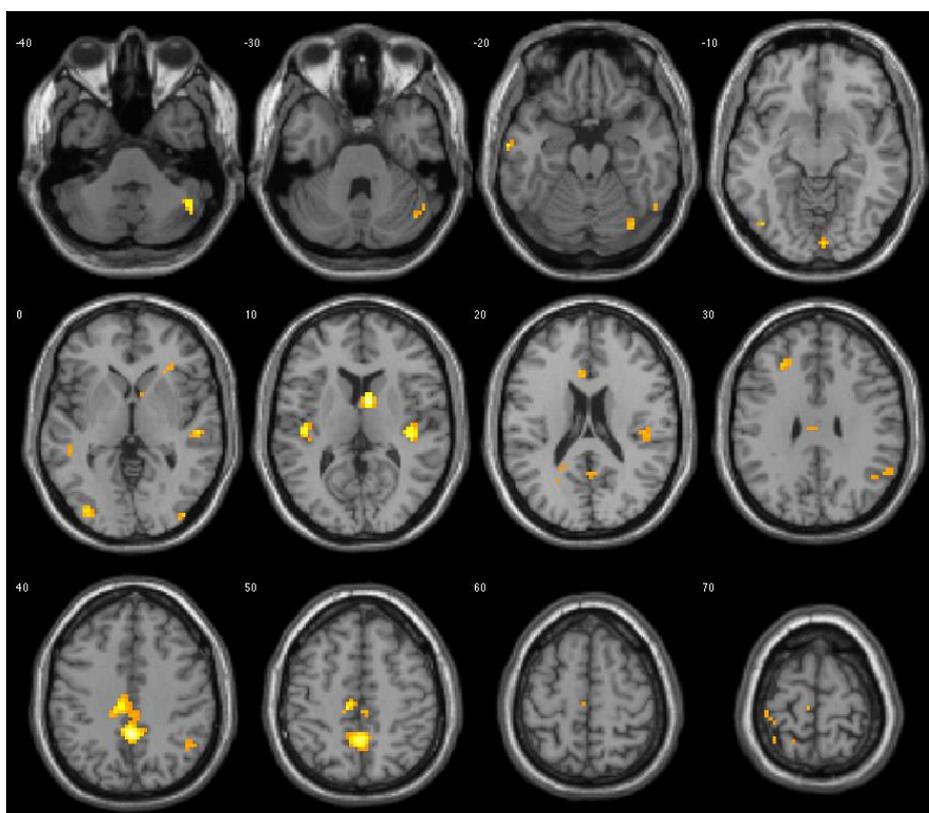


Рисунок 19. Карта распределения зон снижения спонтанной нейрональной активности в группе СНМ по сравнению с группой контроля.

Таблица 6. Зоны значимого снижения спонтанной нейрональной активности в группе симптомных носителей мутации БГ по сравнению с группой здоровых добровольцев.

Локализация	Координаты MNI, мм			T	p_{FWE}	p	Размер кластера (количество вокселей)
	x	y	z				
Левое предклинье	0	-46	43	2,52	0,002	< 0,001	267
Средние отделы левой поясной извилины	-9	-25	43				
Правая парацентральная доля	6	-28	49		0,691	0,021	63
Островок правого полушария большого мозга	42	-25	13				

Анализ группы СНМ по сравнению с АНМ показал весьма переменные различия между ними.

Так, в группе пациентов с клиническими проявлениями БГ по сравнению с АНМ отмечалось снижение спонтанной активности в правом предклинье и средних отделах левой поясной извилины ($p < 0,001$; $p_{FWE} = 0,028$), медиальных отделах левой верхней лобной извилины и передних отделах левой поясной извилины ($p < 0,001$; $p_{FWE} = 0,017$), а также в области тела правого и головки левого хвостатого ядра ($p = 0,034$; $p_{FWE} = 0,859$). Вместе с тем, в группе СНМ по сравнению с группой АНМ отмечалось повышение спонтанной активности в области левой средней височной извилины (ПБ 21) ($p = 0,016$; $p_{FWE} = 0,602$), а также в области треугольной и глазничной частей левой нижней лобной извилины ($p = 0,012$; $p_{FWE} = 0,503$).

Указанные результаты представлены в таблицах 7 и 8, а также на рисунке 20.

Таблица 7. Зоны значимого снижения спонтанной нейрональной активности в группе симптомных носителей мутации БГ по сравнению с группой асимптомных носителей мутации БГ.

Локализация	Координаты MNI, мм			T	p _{FWE}	p	Размер кластера (количество вокселей)
	x	y	z				
Правое предклинье	9	-49	43	2,52	0,028	< 0,001	173
Средние отделы левой поясной извилины	0	-40	40				
Медиальные отделы верхней лобной извилины левого полушария большого мозга	0	50	28		0,017	< 0,001	189
Передние отделы левой поясной извилины	-9	29	28				
Тело правого хвостатого ядра	6	8	7				
Головка левого хвостатого ядра	-6	5	4				

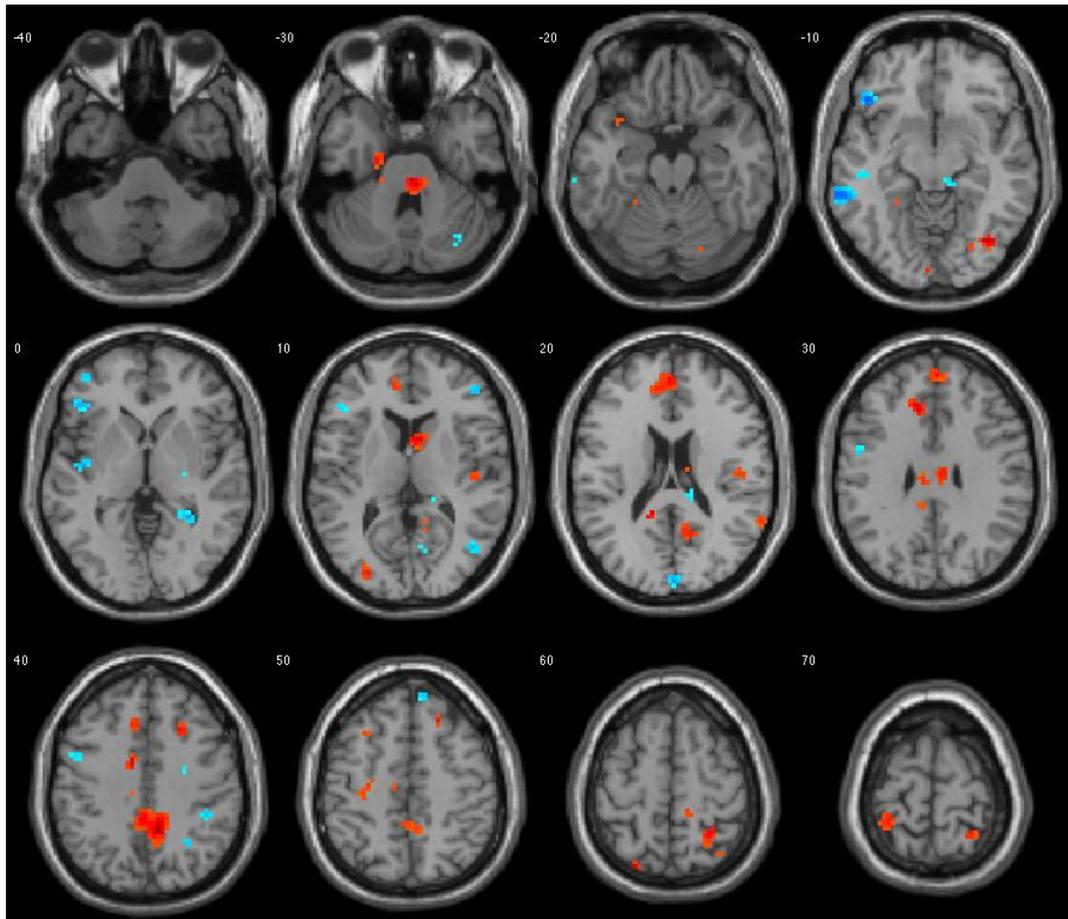


Рисунок 20. Карта результатов сравнения групп АНМ и СНМ: красным указаны области снижения спонтанной нейрональной активности у СНМ по сравнению с АНМ, синим – зоны повышения спонтанной нейрональной активности у СНМ по сравнению с АНМ.

Таблица 8. Зоны значимого повышения спонтанной нейрональной активности в группе симптомных носителей мутации БГ по сравнению с группой асимптомных носителей мутации БГ

Локализация	Координаты MNI, мм			T	p _{FWE}	p	Размер кластера (количество вокселей)
	x	y	z				
Средняя височная извилина левого полушария большого мозга (ПБ 21)	-66	-40	-5	2,52	0,602	0,016	69
Треугольная часть нижней лобной извилины левого полушария большого мозга	-42	29	10		0,503	0,012	76
Глазничная часть нижней лобной извилины левого полушария большого мозга	-45	32	-17				

При проведении анализа методом множественной регрессии в группах АНМ и СНМ нами был выявлен ряд зависимостей между исследованными признаками и выраженностью спонтанной активности в различных участках головного мозга. Полученные результаты представлены в таблицах 9–24.

Таблица 9. Зоны, спонтанная активность в которых у симптомных носителей мутации БГ имеет зависимость от величины САГ-экспансии.

Локализация	Координаты MNI, мм			T	p_{FWE}	p	Размер кластера (количество вокселей)
	x	y	z				
Прямая зависимость							
Средняя височная извилина левого полушария большого мозга (ПБ 21)	-63	-19	-8	2,52	0,657	0,015	76
Верхняя височная извилина левого полушария большого мозга	-51	-19	-2				
Правая клинообразная извилина (ПБ 19)	9	-85	25		0,684	0,017	74
Правая нижняя теменная долька	45	-28	28		0,910	0,035	55
Обратная зависимость							
Левый островок (ПБ 13)	-42	10	4	2,52	0,737	0,019	70

Таблица 10. Зоны, спонтанная активность в которых у симптомных носителей мутации БГ имеет зависимость от степени тяжести двигательных нарушений заболевания, выражаемой в счёте по субшкале UHDRS-Motor.

Локализация	Координаты MNI, мм			T	p_{FWE}	p	Размер кластера (количество вокселей)
	x	y	z				
Прямая зависимость							
Левая скорлупа	-24	-7	7	2,52	0,097	0,001	149
Латеральный сегмент левого бледного шара	-24	-13	1				
Левая средняя лобная извилина (ПБ 8 и 9)	-48	23	43	2,52	0,383	0,007	99
	-45	32	37				
Обратная зависимость							
Правая средняя лобная извилина (ПБ 11)	30	47	-11	2,52	0,919	0,036	54
Левая верхняя височная извилина (ПБ 42)	-66	-31	13		0,902	0,034	56
Правая верхняя лобная извилина (ПБ 6)	21	11	61		0,935	0,039	52

Таблица 11. Зоны, спонтанная активность в которых у симптомных носителей мутации БГ имеет зависимость от выраженности нарушений в функциональном статусе пациентов (в т.ч. повседневной активности), оцениваемых по субшкале UHDRS-Function.

Локализация	Координаты MNI, мм			T	p_{FWE}	p	Размер кластера (количество вокселей)
	x	y	z				
Прямая зависимость							
Правая затылочная доля, ПБ 18	48	-79	-14	2,52	0,860	0,028	60
Правая средняя лобная извилина (ПБ 6)	36	2	55		0,401	0,007	97
Средние отделы правой поясной извилины	15	-10	34		0,948	0,043	50
Обратная зависимость							
Левая скорлупа	-24	-7	7	2,52	0,081	0,001	155
Латеральный сегмент левого бледного шара	-24	-13	1		0,163	0,003	130
Левая нижняя лобная извилина	-45	32	10		0,644	0,015	77
Правая средняя лобная извилина (ПБ 9)	51	14	31		0,954	0,044	49
Правая угловая извилина (ПБ 39)	48	-82	19				

Таблица 12. Зоны, спонтанная активность в которых у симптомных носителей мутации БГ имеет зависимость от выраженности нарушений семантической памяти, оцениваемых в тесте на беглость речи в рамках одной категории (животные).

Локализация	Координаты MNI, мм			T	p_{FWE}	p	Размер кластера (количество вокселей)
	x	y	z				
Прямая зависимость							
Медиальные отделы левой верхней лобной извилины	-9	53	10	2,52	0,954	0,044	49
Левая веретеновидная извилина (ПБ 19)	-21	-61	-14		0,881	0,031	58
Левая язычная извилина (ПБ 18)	-21	-73	-14				
Левая парагиппокампальная извилина (ПБ 30)	-15	-40	-5		0,926	0,037	53
Правая язычная извилина (ПБ 18)	21	-76	-11		0,697	0,017	73
Обратная зависимость							
Треугольная часть левой нижней лобной извилины	-45	44	10	2,52	0,489	0,010	89

Таблица 13. Зоны, спонтанная активность в которых у симптомных носителей мутации БГ имеет зависимость от степени нарушения скорости психомоторных реакций и процессов пространственно-зрительной интеграции, оцениваемых в тесте на сопоставление символов и цифр.

Локализация	Координаты MNI, мм			T	p _{FWE}	p	Размер кластера (количество вокселей)
	x	y	z				
Прямая зависимость							
Медиальные отделы верхней лобной извилины в обоих полушариях большого мозга	15	11	61	2,52	0,056	0,001	168
	-9	20	58				
	-6	11	61				
Медиальные отделы правой средней лобной извилины (ПБ 10)	3	56	25		0,890	0,032	57

Таблица 14. Зоны, спонтанная активность в которых у симптомных носителей мутации БГ имеет зависимость от выраженности тревоги, оцениваемой по соответствующему разделу шкалы HADS-SIS.

Локализация	Координаты MNI, мм			T	p_{FWE}	p	Размер кластера (количество вокселей)
	x	y	z				
Обратная зависимость							
Правая поясная извилина (ПБ 24)	15	5	49	2,52	0,488	0,010	89
Левая верхняя лобная извилина (ПБ 9)	-9	59	34		0,934	0,039	52
Медиальные отделы левой средней лобной извилины (ПБ 10)	-3	59	22				

Таблица 15. Зоны, спонтанная активность в которых у симптомных носителей мутации БГ имеет зависимость выраженности депрессии, оцениваемой по соответствующему разделу шкалы HADS-SIS.

Локализация	Координаты MNI, мм			T	p _{FWE}	p	Размер кластера (количество вокселей)
	x	y	z				
Обратная зависимость							
Средние отделы правой поясной извилины	18	-4	34	2,52	0,383	0,007	99

Таблица 16. Зоны, спонтанная активность в которых у симптомных носителей мутации БГ имеет зависимость от выраженности раздражительности, оцениваемой по соответствующему разделу шкалы HADS-SIS.

Локализация	Координаты MNI, мм			T	p _{FWE}	p	Размер кластера (количество вокселей)
	x	y	z				
Обратная зависимость							
Левый островок	-33	8	7	2,52	0,335	0,006	104

Таблица 17. Зоны, спонтанная активность в которых у симптомных носителей мутации БГ имеет зависимость от величины показателя БОЗ.

Локализация	Координаты MNI, мм			T	p_{FWE}	p	Размер кластера (количество вокселей)
	x	y	z				
Прямая зависимость							
Правая нижняя теменная доля	45	-28	28	2,52	0,592	0,013	81
Левая парагиппокампальная извилина	-27	-10	-20		0,871	0,030	69
Правая клиновидная извилина	6	-73	7		0,434	0,008	94
Левая средняя височная извилина (ПБ 21)	-63	-19	-8		0,658	0,015	76
Левая верхняя височная извилина	-51	-19	-2				
Левая нижняя лобная извилина (ПБ 47)	-30	17	-23		0,752	0,020	69
Правая парагиппокампальная извилина	36	-19	-23		0,738	0,019	70
Обратная зависимость							
Левая прецентральная извилина (ПБ 6)	-39	-7	58	2,52	0,960	0,046	48

Таблица 18. Зоны, спонтанная активность в которых у симптомных носителей мутации БГ имеет зависимость от длительности заболевания.

Локализация	Координаты MNI, мм			T	p_{FWE}	p	Размер кластера (количество вокселей)
	x	y	z				
Обратная зависимость							
Средние отделы правой поясной извилины	12	-34	43	2,52	0,824	0,025	63
Правая постцентральная извилина (ПБ 3)	27	-34	49				
Медиальные отделы правой верхней лобной извилины	3	56	16		0,965	0,048	47

Таблица 19. Зоны, спонтанная активность в которых у асимптомных носителей мутации БГ имеет зависимость от величины САГ-экспансии.

Локализация	Координаты MNI, мм			T	p_{FWE}	p	Размер кластера (количество вокселей)
	x	y	z				
Прямая зависимость							
Правый островок (ПБ 13)	27	20	-8	2,52	0,792	0,019	76
Обратная зависимость							
Правая надкраевая извилина (ПБ 40)	66	-52	25	2,52	0,709	0,015	83

Таблица 20. Зоны, спонтанная активность в которых у асимптомных носителей мутации БГ имеет зависимость выраженности тревоги, оцениваемой по соответствующему разделу шкалы HADS-SIS.

Локализация	Координаты MNI, мм			T	p_{FWE}	p	Размер кластера (количество вокселей)
	x	y	z				
Обратная зависимость							
Правая скорлупа	24	-1	10	2,52	0,941	0,034	60
Правая прецентральная извилина (ПБ 6)	36	-10	52		0,216	0,003	136
Правая парацентральная долька (ПБ 7)	18	-46	52		0,087	0,001	172
Латеральный сегмент левого бледного шара	-15	-1	4		0,869	0,024	69
Левая скорлупа	-21	5	-2				

Таблица 21. Зоны, спонтанная активность в которых у асимптомных носителей мутации БГ имеет зависимость от выраженности депрессии, оцениваемой по соответствующему разделу шкалы HADS-SIS.

Локализация	Координаты MNI, мм			T	p_{FWE}	p	Размер кластера (количество вокселей)
	x	y	z				
Обратная зависимость							
Средние отделы правой поясной извилины (ПБ 24)	6	-7	43	2,52	0,652	0,013	88
Правая угловая извилина (ПБ 39)	36	-76	25		0,215	0,003	136
Левая парагиппокампальная извилина	-33	-31	-23		0,664	0,013	87

Таблица 22. Зоны, спонтанная активность в которых у асимптомных носителей мутации БГ имеет зависимость от выраженности раздражительности, оцениваемой по соответствующему разделу шкалы HADS-SIS.

Локализация	Координаты MNI, мм			T	p_{FWE}	p	Размер кластера (количество вокселей)
	x	y	z				
Прямая зависимость							
Правая прямая извилина (ПБ 11)	12	38	-20	2,52	0,138	0,002	154
Обратная зависимость							
Правое предклинье	12	-58	58	2,52	0,384	0,006	113
Медиальные отделы правой верхней лобной извилины	3	62	13		0,851	0,023	71
Медиальные отделы левой верхней лобной извилины (ПБ 10)	-3	59	4		0,935	0,033	61
Средние отделы правой поясной извилины (ПБ 24)	6	-7	43				

Таблица 23. Зоны, спонтанная активность в которых у асимптомных носителей мутации БГ имеет зависимость от показателя БОЗ.

Локализация	Координаты MNI, мм			T	p _{FWE}	p	Размер кластера (количество вокселей)
	x	y	z				
Прямая зависимость							
Левая прецентральная извилина (ПБ 6)	-63	-4	31	2,52	0,979	0,046	52
Правый островок (ПБ 13)	42	-19	1		0,975	0,045	53

Таблица 24. Зоны, спонтанная активность в которых у асимптомных носителей мутации БГ имеет зависимость от количества лет до предполагаемой манифестации заболевания.

Локализация	Координаты MNI, мм			T	p _{FWE}	p	Размер кластера (количество вокселей)
	x	y	z				
Прямая зависимость							
Левая верхняя лобная извилина (ПБ 6)	-15	20	61	2,52	0,677	0,014	86
Обратная зависимость							
Правый островок	42	-19	1	2,52	0,953	0,037	58

Метод множественной регрессии был применён нами по отношению ко всем анализируемым в исследовании клиническим данным с целью поиска возможных клинико-нейровизуализационных зависимостей. Как видно из представленных выше таблиц, в которых отображены только статистически значимые данные ($p < 0,05$), нами был выявлен довольно обширный ряд закономерностей.

В группе СНМ отмечалось прямая зависимость спонтанной активности в области средней височной извилины и верхней височной извилины левого полушария, а также клинообразной извилины и нижней теменной долики правого полушария большого мозга от величины САГ-экспансии. Спонтанная активность в области островка имела обратную зависимость от тяжести мутации.

Спонтанная активность в области скорлупы, латерального сегмента бледного шара и средней лобной извилины левого полушария большого мозга в группе СНМ, по нашим данным, имела прямую зависимость от выраженности двигательных нарушений, оцениваемых по субшкале UHDRS-Motor. Вместе с тем, выраженность спонтанной активности в области верхней и средней лобных извилин правого полушария большого мозга и левой верхней височной извилины имела обратную зависимость от счёта по субшкале UHDRS-Motor в указанной группе пациентов.

В группе СНМ нами также была выявлена прямая зависимость спонтанной активности в области ПБ18 (затылочная доля), средней лобной извилины и средних отделах поясной извилины правого полушария большого мозга от тяжести функциональных расстройств, оцениваемых по субшкале UHDRS-Function. При этом выраженность спонтанной активности в области скорлупы, латерального сегмента бледного шара и нижней лобной извилины левого полушария большого мозга, а также в области средней лобной и угловой извилин правого полушария большого мозга имела обратную зависимость от счёта по субшкале UHDRS-Function.

Интересны данные, полученные нами, при применении множественной регрессии к результатам к теста на беглость речи в рамках одной категории (животные) в группе СНМ. Так, нами была выявлена прямая зависимость степени спонтанной активности в левых верхней лобной, веретеновидной, язычной и парагиппокампальной извилинах, а также в области правой язычной извилины от счёта по рассматриваемому тесту. Спонтанная активность в области треугольной части левой нижней лобной извилины имела обратную зависимость от результативности по тесту на беглость речи в рамках одной категории у СНМ. Нами также был выявлен ряд закономерностей между спонтанной активностью головного мозга в покое и степенью нарушения психомоторных реакций, оцениваемых в тесте на сопоставление символов и цифр. Спонтанная активность в области медиальных отделов верхней лобной извилины в обоих полушариях большого мозга, а также медиальных отделах правой средней лобной извилины имела прямую зависимость от счёта по тесту на сопоставление символов и цифр. Обратных статистически значимых зависимостей выявлено не было.

Вместе с тем, только обратные корреляции были выявлены между выраженностью спонтанной активности в различных областях головного мозга и тяжестью психоэмоциональных расстройств в группе СНМ. Так, спонтанная активность в области правой поясной извилины, левой верхней лобной извилины и медиальных отделах левой средней лобной извилины имела обратную зависимость от счёта по разделу оценки тревоги шкалы HADS-SIS. Спонтанная активность в области средних отделов правой поясной извилины имела обратную зависимость от выраженности депрессии, оцениваемой по соответствующему разделу шкалы HADS-SIS. Выраженность спонтанной активности в области левого островка у пациентов с БГ имела статистически значимую обратную зависимость от счёта по разделу оценки раздражительности шкалы HADS-SIS.

Таблица 25. Общая характеристика выявленных статистически значимых клинико-нейровизуализационных связей ($p < 0,05$) в группе симптомных носителей мутации болезни Гентингтона.

	САГ	ДН	ФН	П	ПЗИ	ТР	ДР	Р	БОЗ	ДЗ
<i>Правое полушарие большого мозга</i>										
Верхняя лобная извилина, в т.ч. её медиальные отделы		■								■
Средняя лобная извилина, в т.ч. её медиальные отделы		■	■							
Постцентральная извилина (ПБ 3)										■
Парагиппокампальная извилина										
Поясная извилина, в т.ч. её средние отделы						■	■			■
Нижняя теменная долька										
Клиновидная извилина										
Затылочная доля, ПБ 18										
Угловая извилина (ПБ 39)			■							
Язычная извилина (ПБ 18)										
<i>Левое полушарие большого мозга</i>										
Верхняя лобная извилина (ПБ 9), в т.ч. медиальные её отделы						■				
Средняя лобная извилина (ПБ 8 и 9), в т.ч. медиальные её отделы						■				
Нижняя лобная извилина, в т.ч. её треугольная часть			■	■						
Верхняя височная извилина		■								
Средняя височная извилина (ПБ 21)										
Прецентральная извилина (ПБ 6)									■	
Парагиппокампальная извилина										
Язычная извилина (ПБ 18)										
Веретеновидная извилина (ПБ 19)										
Островок	■									
Скорлупа			■					■		
Латеральный сегмент бледного шара			■							
Примечание: ДН – двигательные нарушения; ФН – функциональные нарушения; П – память; ПЗИ – пространственно-зрительная интеграция; ТР – тревога; ДР – депрессия; Р – раздражительность; БОЗ – балл отягощённости заболеванием; ДЗ – длительность заболевания. Незаштрихованные ячейки – прямая связь; заштрихованные ячейки – обратная связь.										

Таблица 26. Общая характеристика выявленных статистически значимых клинико-нейровизуализационных связей ($p < 0,05$) в группе «асимптомных» носителей мутации болезни Гентингтона.

	САГ	ТР	ДР	Р	БОЗ	ЛДМ
<i>Правое полушарие большого мозга</i>						
Медиальные отделы правой верхней лобной извилины						
Правая постцентральная извилина (ПБ 3)						
Правая прецентральная извилина (ПБ 6)						
Правое предклинье						
Правый островок						
Правая прямая извилина (ПБ 11)						
Средние отделы правой поясной извилины						
Правая парацентральная доля (ПБ 7)						
Правая надкраевая извилина (ПБ 40)						
Правая угловая извилина (ПБ 39)						
Правая скорлупа						
<i>Левое полушарие большого мозга</i>						
Левая верхняя лобная извилина, в т.ч. её медиальные отделы						
Левая прецентральная извилина (ПБ 6)						
Левая парагиппокампальная извилина						
Левая скорлупа						
Латеральный сегмент левого бледного шара						
Примечание: ТР – тревога; ДР – депрессия; Р – раздражительность; БОЗ – балл отягощённости заболеванием; ЛДМ – количество лет до манифестации заболевания.						

Наконец, нами был выявлен ряд закономерностей между степенью спонтанной активности головного мозга в состоянии покоя и БОЗ, а также длительностью БГ. Спонтанная активность в области правых нижней теменной доли, клиновидной и парагипокампальной извилин, а также левых парагипокампальной, средней височной, верхней височной и нижней лобной извилин имела статистически значимую прямую зависимость от величины БОЗ, в то время как спонтанная активность в области левой прецентральной извилины имела обратную зависимость от рассматриваемого параметра в группе СНМ.

Спонтанная активность в средних отделах поясной извилины, постцентральной извилины и медиальных отделах верхней лобной извилины правого полушария большого мозга имела статистически значимую обратную зависимость от длительности заболевания в группе СНМ, при этом прямых зависимостей нами не было выявлено.

Гораздо меньший спектр зависимостей был нами выявлен при применении метода множественной регрессии к группе АНМ.

Спонтанная активность в области правого островка имела прямую зависимость, а области правой надкраевой извилины — от величины САГ-экспансии.

Связь спонтанной активности головного мозга со степенью выраженности тревоги и депрессии, как и в случае с группой СНМ, в группе АНМ имела лишь обратный характер. Так, спонтанная активность в области правых скорлупы, прецентральной извилины и парацентральной доли, а также в области латерального сегмента бледного шара и скорлупы левого полушария большого мозга имела обратную зависимость от выраженности тревоги, оцениваемой по шкале HADS-SIS. Также в группе АНМ выраженность спонтанной активности в средних отделах правой поясной извилины, правой угловой извилины и левой парагипокампальной извилины имела статистически значимую зависимость от счета по разделу оценки депрессии указанной шкалы. Вместе с тем, выраженность раздражительности

у пациентов в группе АНМ имела как прямые, так и обратные взаимосвязи со спонтанной активностью головного мозга в состоянии покоя. Выраженность спонтанной активности в области правой прямой извилины имела прямую зависимость от счёта по разделу оценки раздражительности шкалы HADS-SIS. Спонтанная активность в области правого предклинья, медиальных отделов верхних лобных извилин обоих полушарий большого мозга, а также средних отделов правой поясной извилины имела статистически значимую обратную зависимость от выраженности раздражительности в группе АНМ.

Спонтанная активность головного мозга в состоянии покоя в области левой прецентральной извилины и правого островка, по нашим данным, имела прямую статистически значимую зависимость от БОЗ у «асимптомных» носителей мутации БГ.

Представляется также интересным, что спонтанная активность в ряде зон головного мозга в группе АНМ была связана с количеством лет до предполагаемой манифестации БГ. Так, спонтанная активность в левой верхней лобной извилине имела с этим показателем прямую зависимость, в то время как спонтанная активность в области правого островка — обратную.

Описанные нами данные обобщены в таблицах 25 и 26, где заштрихованные ячейки обозначают обратную зависимость, а незаштрихованные — прямую. Из таблиц видно, что наибольшее количество клинико-нейровизуализационных зависимостей наблюдается в группе СНМ, что является нейровизуализационным отображением развёрнутой клинической картины заболевания.

Наличие клинико-нейровизуализационных коррелятов в группе АНМ подтверждает, что наблюдаемые неспецифические изменения в двигательной и психоэмоциональной сферах являются следствием функциональной перестройки в головном мозге, что может являться отражением как начинающегося нейродегенеративного процесса, так и развивающихся в ответ на него компенсаторных явлений, обусловленных нейропластичностью.

Приведём несколько клинических примеров, демонстрирующих описанные нами клинико-нейровизуализационные особенности как у АНМ, так и СНМ.

Клинический случай 1. Пациентка Х., 32 лет, асимптомная носительница мутации БГ, длина экспансии – 44 CAG-повтора. Пациентка обратилась с жалобами на высокую раздражительность, неустойчивый эмоциональный фон. Унаследовала заболевание от своей матери. Согласно расчётам по формуле Langbehn с соавт., до ожидаемой манифестации заболевания у пациентки остаётся 12,5 лет. Показатель БОЗ составляет 272. В неврологическом статусе отмечаются лёгкие замедление (в пределах 11–14 за 5 с) и снижение амплитуды при тэппинг-тесте в левой руке и неритмичность при выполнении теста на пронацию–супинацию в правой кисти. Таким образом, двигательный балл по субшкале UHDRS-Motor составляет 2, что отражает неспецифичность выявленных двигательных изменений. Вместе с тем, при обследовании по шкале HADS-SIS у пациентки отмечаются субдепрессивное расстройство (счёт по субшкале депрессии HADS-SIS — 5 баллов) и выраженная раздражительность (счёт по субшкале раздражительности — 15 баллов). Показатели когнитивных функций (счёт по тесту на сопоставление символов и цифр, а также по тесту на беглость речи в рамках категории «животные») сопоставимы с таковыми в группе здоровых добровольцев – 44 и 27 соответственно.

Клинический случай 2. Пациент А., 36 лет, обратился с целью медико-генетического консультирования в связи с тем, что отец страдает БГ. При ДНК-тестировании выявлена CAG-экспансия в гене HTT, длина экспансии – 42 повтора. Основной жалобой пациента является повышенная тревожность и периодически сниженный эмоциональный фон. Согласно расчётам, показатель БОЗ составляет 234, до предполагаемой манифестации остаётся 16,2 года. При исследовании неврологического статуса отмечается лишь изменение в выполнении теста Лурия — воспроизведение менее четырёх последовательностей «кулак–ребро–ладонь»

за 10 с без подсказок, что оценивается в 1 балл; таким образом, общий счёт по субшкале двигательных нарушений — 1 балл, что так же, как и в случае с пациенткой X., является неспецифичным симптомом. Как и в случае с пациенткой X., показатели когнитивных функций остаются сохранными (счёт на сопоставление символов и цифр — 42, счёт в тесте на беглость речи в рамках категории «животные» — 37). Вместе с тем, у пациента отмечается пограничное значение счёта по разделу депрессии шкалы HADS-SIS (7 баллов), а также в одинаковой степени выраженные симптомы тревоги и раздражительности (счёт по соответствующим разделам шкалы — 8 баллов). Пациент отмечает, что ему удаётся контролировать перепады настроения приёмом глицина, в связи с чем от иной терапии отказался.

Таким образом, из представленных выше двух случаев обследования «асимптомных» носителей мутации БГ видно, что на первый план в клинической картине выходят изменения в психоэмоциональной сфере, в то время как двигательные изменения носят неспецифический характер. Указанные результаты согласуются с данными крупных международных исследований (в частности, TRACK-HD, REGISTRY и пр.) о том, что «асимптомное» носительство мутации является относительно условным понятием, так как при отсутствии двигательных проявлений по мере приближения пациента к возрасту дебюта заболевания в клинической картине нарастает выраженность недвигательных симптомов, что находит отражение в результатах обследования по когнитивным и психологическим шкалам. Явление относительной компенсации изменений в когнитивной и психоэмоциональной сферах находит своё отражение в повышении спонтанной активности головного мозга в ряде областей при проведении фМРТп-исследования.

Клинический случай 3. Пациентка Ч., 30 лет, обратилась в клинику с жалобами на небольшие насильственные движения в теле, замедленность движений, чувство неловкости при ходьбе, нестабильный эмоциональный

фон, снижение памяти и снижение массы тела. Согласно данным семейного анамнеза, был болен отец, у которого двигательные симптомы заболевания появились в возрасте 42 лет. Со слов пациентки, описанные жалобы беспокоят в течение последних 6 лет. Мать отмечает, что первыми появились снижение памяти, отсутствие инициативности в поведении, резкие перемены настроения, а затем, спустя примерно год, присоединилась неловкость при движениях, которая со временем стала сопровождаться насильственными движениями в теле. По данным ДНК-тестирования, у пациентки выявлена CAG-экспансия в гене HTT, длина экспансии – 49 повторов. Показатель БОЗ составляет 405. В неврологическом статусе отмечается лёгкое замедление скорости саккад глаз, невозможность удерживать язык полностью выведенным из полости рта в течение 10 с. При проведении тэппинг-теста имеет место лёгкое замедление постукивания пальцами в правой кисти и умеренное (7–10 за 5 с) – в левой кисти. Тест на пронацию–супинацию кисти выявил неритмичность с обеих его сторон. В тесте Лурия отмечается выполнение менее 4 повторов последовательности «кулак-ребро-ладонь» за 10 с без подсказок. Также при осмотре отмечается лёгкое изменение мышечного тонуса по пластическому типу в руках при контралатеральной активации. При осмотре отмечается лёгкая непостоянная дистоническая установка правой кисти и левой руки при ходьбе. Обращает на себя внимание лёгкий непостоянный хореический гиперкинез в мимических мышцах, букко-оро-лингвальной мускулатуре, туловище и ногах, умеренно выраженная хорея — в руках. Походка несколько замедлена. Таким образом, общий счёт по субшкале двигательных нарушений UHDRS-Motor составляет 24 балла. Оценка по шкале UHDRS-Function составляет 20 баллов, что соответствует лёгким ограничениям функциональной активности пациентки. В тесте на сопоставление символов и цифр пациентка набрала 9 баллов, что характеризует выраженное снижение скорости психомоторных реакций. Тест на беглость речи в рамках категории «животные» показал умеренные нарушения

функций семантической памяти — пациентка дала 14 правильных ответов за 1 мин. При обследовании по шкале HADS-SIS отмечаются клинически выраженная депрессия (11 баллов), а также явления умеренных тревоги и раздражительности (18 и 12 баллов соответственно). На момент осмотра пациентка не получала какой-либо медикаментозной терапии.

Таким образом, из описанного случая видно, что пациентка является «симптомным» носителем мутации с наличием как двигательных, так и недвигательных проявлений БГ. Вместе с тем, обращает на себя внимание, что, по данным собранного анамнеза, первыми появились изменения в психоэмоциональной сфере. В представленном клиническом примере отмечается также характерное для БГ явление антиципации при передаче заболевания по отцовской линии — у пациентки заболевание дебютировало раньше, чем у её больного отца.

Клинический случай 4. Пациент Я., 40 лет, обратился с жалобами на насильственные движения в теле, неустойчивую походку, снижение памяти. По анамнезу, болеет в течение 11 лет. Со слов родственников, первыми появились двигательные нарушения в виде неловкости при мелких движениях в руках. Спустя год появились изменения в психоэмоциональной сфере в виде отсутствия инициативности. По мере прогрессирования заболевания стали присоединяться сниженный эмоциональный фон, раздражительность, элементы персеверативного и агрессивного поведения. По данным ДНК-тестирования, выявлено 45 тандемных СAG-повторов в гене HTT. В семье страдала заболеванием мать, у которой первые симптомы болезни появились в возрасте 30 лет. На момент осмотра пациент принимает тиаприд в дозе 300 мг/сут с целью коррекции двигательных нарушений и мемантин с целью коррекции снижения памяти. При осмотре отмечаются толчкообразные движения глазных яблок при слежении за молоточком, неподдаваемые движения головой при инициации саккад, умеренное замедление саккад глаз, лёгкая дизартрия, невозможность удерживать язык полностью выведенным из полости рта в течение 10 с. Отмечаются

выраженные нарушения в выполнении тэппинг-теста (3-6 постукиваний за 5 с), значительное замедление в выполнении теста на пронацию-супинацию кисти с обеих сторон, умеренное повышение мышечного тонуса по пластическому типу в руках, лёгкое замедление общей двигательной активности. В тесте Лурия пациент демонстрирует выполнение менее 4 повторов последовательности «кулак-ребро-ладонь» с подсказками. При осмотре обращают на себя внимание умеренные дистонические проявления в туловище, руках, правой ноге, лёгкая непостоянная распространённая хорей, походка с широко расставленными ногами. В тесте на тандемную ходьбу — три отклонения от прямой линии. В тесте на ретропульсию самостоятельно принимает исходное положение. Таким образом, общий счёт по двигательной субшкале UHDRS-Motor составил 51 балл. Оценка по субшкале UHDRS-Function составила 20 баллов, что согласуется с выраженностью двигательных нарушений. По данным обследования по шкале HADS-SIS, выявляются лёгкие симптомы депрессии и тревоги (7 баллов). Явления раздражительности носят незначимый характер (3 балла). Обращает на себя внимание снижение функций семантической памяти — счёт в тесте на беглость речи в рамках категории «животные» составил 8 слов. Вместе с тем, скорость психомоторных реакций в тесте на сопоставление символов снижена не так сильно, как в предыдущем клиническом примере, и составила 12 баллов. В представленном примере описан пациент с более выраженными клиническими проявлениями БГ. Так, счёт по субшкале UHDRS-Motor составил 51 балл. Вместе с тем, несмотря на гораздо более высокий балл двигательных нарушений по сравнению с пациенткой Ч., уровень функциональной активности у них одинаков, что свидетельствует о том, что на протяжении определённого времени при наличии явных двигательных расстройств функциональные нарушения могут быть относительно скомпенсированными. Факт того, что даже на стадии явных клинических проявлений заболевания компенсаторные явления нейропластичности продолжают действовать, находит своё отражение в

описанных нами выше как снижении, так и повышении спонтанной активности в целом ряде областей головного мозга у симптомных носителей мутации БГ при проведении фМРТ-исследования.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Болезнь Гентингтона является модельным заболеванием для изучения развития нейродегенеративного процесса в головном мозге. В связи с достигнутым в последнее десятилетие прогрессом в разработке потенциальных подходов к патогенетическому лечению БГ особенно важным является поиск биомаркеров заболевания, оценка которых позволит судить об эффективности проводимого лечения.

В нашей работе нами впервые в российской популяции пациентов с БГ был применён метод фМРТп с выделением основных сетей покоя. Мы оценили значимость полученных показателей при характеристике текущего нейродегенеративного процесса; выявлено, что на различных стадиях БГ отмечается сложная функциональная перестройка головного мозга, что отражается в соответствующих клинических особенностях заболевания. Этот факт свидетельствует о возможности использования выявленных нами клиничко-нейровизуализационных коррелятов в качестве биомаркеров БГ.

Среднее значение БОЗ, как и ожидалось, было ниже в группе АНМ, что объясняется меньшей продолжительностью экспозиции таких субъектов по отношению к воздействию мутантного гентингина. В группе СНМ отмечалось худшее выполнение теста на беглость в рамках категории «животные» (оценивает функцию семантической памяти, а также исполнительные функции, в осуществлении которых участвуют нижняя височная и веретенообразная извилины [164]) по сравнению с АНМ. Также, согласно полученным нами результатам, среди СНМ отмечались худшие показатели выполнения теста на сопоставление символов и цифр, характеризующего скорость психомоторных реакций, сохранность внимания, процессов обработки и интеграции пространственно-зрительной информации и кратковременной памяти. У пациентов с клиническими проявлениями БГ отмечались также статистически значимые изменения в эмоциональной

сфере: по данным обследования с использованием шкалы HADS-SIS, депрессия и тревога были выражены у таких больных значительно больше, в то время как различия в выраженности раздражительности носили статистически незначимый характер. Выявленные нами изменения подтверждают сложившиеся представления о клинической картине БГ, включающей в себя, помимо двигательных расстройств, нарушения в психоэмоциональной сфере.

Примечательны обнаруженные нами корреляционные связи. Так, в группе СНМ нами была продемонстрирована сильная отрицательная корреляция между баллом двигательных нарушений по шкале UHDRS и баллом функциональных нарушений по одноимённому разделу этой же шкалы, а также оценкой по шкале TFC. Этот факт, во-первых, может подтверждать ведущую роль двигательных расстройств в инвалидизации пациентов с БГ, а во-вторых, косвенно может свидетельствовать о достаточной чувствительности шкалы TFC (несмотря на свою простоту и краткость) в характеристике функционального статуса пациентов с БГ.

Выявленные нами в группе СНМ отрицательные корреляционные связи между показателем БОЗ и баллом TFC, а также между БОЗ и результатами выполнения теста на беглость речи в рамках категории «животные» имели статистически незначимый характер; это же применимо и к обнаруженной положительной корреляционной связи между величиной САГ-экспансии и баллом раздражительности по шкале HADS-SIS. Наличие подобных закономерностей вполне объяснимо с точки зрения клинической картины БГ – отсутствие их статистической значимости может объясняться недостаточным размером выборки.

При сравнении различий паттерна спонтанной активности СПРРГМ, выявленных между здоровыми субъектами и группой АНМ, нами было обнаружено повышение спонтанной активности в области правого предклинья и покрывочной части правой нижней лобной извилины. Можно предположить, что это явление отражает процессы нейропластичности,

активировавшиеся с целью компенсации начинающих нейропсихических расстройств. Считается, что предклинье отвечает за процессы, связанные с обработкой зрительно-пространственных образов (в частности, представление двигательного акта, координация движений в пространстве), эпизодическую память (система памяти, содержащая событийную информацию, полученную человеком на основе его предыдущего опыта; согласно Энделю Тульвингу, эпизодической памяти свойственна автобиографичность), а также участвует в процессах субъективной самоидентификации и самосознания (*self-awareness*) [37]. Очевидно, на доклинической стадии имеет место повышение функциональной нагрузки на недоминантное полушарие большого мозга (все обследованные субъекты были правшами) с компенсаторной целью. Интересно также, что правому полушарию большого мозга (недоминантному у правшей) приписывается главенство в корковом контроле внешних проявлений эмоций [158]. Считается, что это полушарие участвует в придании интонации эмоционального оттенка как устной, так и письменной речи, а его поражение (в особенности, лобно-височной области) приводит к эмоциональному безразличию [51]. Поражение покрышечной части правой нижней лобной извилины может значительно уменьшать спонтанную жестикуляцию [123]. Именно перечисленные функции и начинают страдать по мере прогрессирования нейродегенеративного процесса при БГ, но могут быть скомпенсированы на доклинической стадии заболевания. Более того, нижняя лобная извилина традиционно не причисляется к структурам СПРРГМ. Таким образом, согласно полученным нами данным, СПРРГМ рекрутирует дополнительные участки коры, предположительно, с целью поддержания функциональной компенсации страдающих функций. Это явление прослеживается и при дальнейшем анализе наших данных.

При сравнении группы контроля с группой СНМ, напротив, у пациентов отмечалось снижение спонтанной активности в области предклинья доминантного полушария, а также в средних отделах левой

поясной извилины и в правой парацентральной дольке. Поясная извилина располагается на медиальной поверхности полушарий большого мозга и является важной составляющей лимбической системы. Макроскопически выделяют три отдела поясной извилины: её передний отдел (ППИ) локализуется тотчас под верхней лобной извилиной (их разделяет поясная борозда), средний отдел (СПИ) находится книзу от парацентральной дольки (их также разделяет поясная борозда), а задний отдел (ЗПИ) располагается книзу от предклинья (отграничивается от него подтеменной бороздой). С точки зрения цитоархитектоники, к ППИ (напрямую вовлечён в формирование вегетативной составляющей эмоциональных переживаний) относятся поля Бродмана (ПБ) 32, 24 и 25, к СПИ (участвует в процессах формирования двигательного ответа с учётом эмоциональной составляющей, мотивации; связана с формированием реакции избегания на основе наказания/подкрепления) – ПБ 32 и 33, а к ЗПИ – ПБ 23 и 31. Выделяют также ретроспленальный отдела ПИ, формирующийся ПБ 26, 29 и 30 (ЗПИ и ретроспленальный отдел ПИ участвуют в формировании топографической и топокинетической памяти, анализе пространственно-зрительной информации) [148].

Парацентральная долька (ПД) образуется заднемедиальными отделами лобной доли и переднемедиальными отделами теменной доли. Передние отделы парацентральной дольки входят в состав добавочной двигательной зоны, которой приписываются функции заучивания, планирования и координации сложных двигательных актов.

Как видно, и СПИ, и парацентральная долька вовлечены в процессы тонкого планирования и пространственной координации двигательного акта, которые значительно страдают у пациентов с БГ. Снижение спонтанной активности в соответствующих участках головного мозга может быть отражением срыва компенсации и нарастания текущего нейродегенеративного процесса, сопровождающегося гибелью клеток и, следовательно, меньшими метаболическими потребностями. В то же время,

нами было отмечено повышение спонтанной активности в области островка недоминантного полушария большого мозга. Островок, расположенный в глубине Сильвиевой щели, участвует в реализации целого ряда функций. Так, его передние отделы, имея преимущественно связи с лимбической системой, являются интегративным центром последней в осуществлении вегетативных и чувствительных реакций. Также известно, что кровоток в передних областях островка усиливается при осуществлении акта произвольного глотания, а инфаркты в этой зоне приводят к дисфагии. Задние отделы островка имеют, в основном, связи с неокортексом и ответственны за обработку звуковой информации [51]. Из перечисленного может следовать, что, несмотря на снижение функциональной активности ряда областей головного мозга, у симптомных пациентов с БГ сохраняются проявления действия феномена нейропластичности, что и находит своё отражение в повышении спонтанной активности в функционально значимых при БГ регионах коры.

При сравнении АНМ и СНМ у последних отмечалось снижение спонтанной активности в правом предклинье (напомним, что повышение спонтанной активности в этой же области отмечалось у АНМ по сравнению со здоровыми субъектами). Как и при сравнении СНМ с группой контроля, при сравнении первых с субъектами из группы АНМ наблюдалось снижение спонтанной активности в средних отделах левой поясной извилины, что ещё раз может обосновывать имеющиеся у больных с БГ нарушения в эмоционально-мотивационной составляющей двигательных актов. Более того, были выявлены дополнительные зоны снижения спонтанной активности в группе СНМ: медиальные отделы верхней лобной извилины (по данным ряда исследователей, связана с обеспечением высших когнитивных функций, в особенности кратковременной памяти, а также участвует в образовании добавочной двигательной зоны [79]) и передние отделы поясной извилины (контроль вегетативного компонента эмоций) доминантного полушария большого мозга.

По сравнению с АНМ в группе СНМ отмечалось также снижение спонтанной активности в области хвостатых ядер (ХЯ) с обеих сторон, что может отражать прогрессирующую гибель нейронов этого базального ядра при наличии двигательных клинических проявлений заболевания. ХЯ и скорлупа являются основными среди базальных ядер приёмниками афферентных импульсов практически от всех отделов коры полушарий большого мозга, за исключением первичной зрительной, слуховой и обонятельной коры. ХЯ и скорлупа реципрокно взаимосвязаны с чёрной субстанцией (посредством нигростриарного пути) так, что основная эфферентная импульсация осуществляется через последнее образование и бледный шар. Однако необходимо также помнить, что помимо непосредственного участия в регуляции движений, ХЯ играет важную роль в осуществлении исполнительных функций (совместно с лобной долей), в частности, в процессах выделения промежуточных целей на основе полученных результатов для достижения конечной цели (наиболее активно в этом задействована головка ХЯ) [59].

Повышение спонтанной активности в области левой средней височной извилины (ПБ 21), а также треугольной и глазничной частей левой нижней лобной извилины в группе СНМ по сравнению с группой АНМ, по нашему мнению, также может служить отражением развивающихся во времени компенсаторных реакций в отношении функций, осуществление которых связано с этими зонами. Так, известно, что верхняя и средняя височные извилины участвуют в процессах запоминания и узнавания объектов [51], а треугольная и глазничная части нижней лобной извилины, согласно результатам некоторых исследований, помимо участия в двигательном компоненте речи играют роль и в семантической обработке получаемой мозгом информации [80]. Известно, что при БГ эти функции страдают по мере прогрессирования патологического процесса, что может выявляться различными тестами, в частности, в тесте на беглость речи в рамках одной категории, который проводился в рамках нашей работы.

Как видно из представленных нами данных, выявленные в обследованных группах носителей мутации БГ изменения в активности различных участков головного мозга в состоянии покоя не являются симметричными по отношению к полушариям большого мозга, а также неравномерно распределены в пределах каждого отдельно взятого полушария. На первый взгляд, может показаться, что это идёт вразрез с представлением о том, что мутантный гентингин синтезируется в относительно одинаковых пропорциях во всех областях головного мозга и что процесс нейродегенерации должен протекать довольно диффузно. Однако это не совсем так. Несмотря на то, что развитие заболевания связано с мутацией в одном гене, генетика БГ чрезвычайно сложна. Предполагается, что участок гена *HTT* с CAG-экспансией взаимодействует с большим количеством иных генов, что подтверждается результатами исследований с использованием микрочипов на материалах аутопсии [66] и мышинных моделях БГ [84] по анализу экспрессии большого количества генов. Эти взаимодействия приводят к целому ряду последствий, затрагивающих нарушение регуляции транскрипции, эксайтотоксичность, окислительный стресс, изменения в нейромедиаторной системе, нарушение выработки мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в коре головного мозга и расстройство клеточных и везикулярных механизмов транспорта в нейронах полосатого тела, коре и прочих областях головного мозга [36, 39, 90, 119, 145, 165]. В полосатом теле наиболее уязвимыми в этом плане являются средние шипиковые нейроны, в особенности подтип энкефалин-содержащих стриопаллидарных нейронов, которые обнаруживаются во всех отделах стриатума. В то же время, гибель этих нейронов может значительно различаться даже в зависимости от принадлежности к стриосомному или матриксному компартменту, что уже свидетельствует о неоднородности распределения процесса нейродегенерации в центральной нервной системе. Недавние исследования на трансгенных животных показали, что нарушение функции коры головного мозга является одной из основных фенотипических

особенностей. Это может развиваться вследствие нарушения корковой синаптической передачи ещё до гибели нейронов [38, 48]; дисфункция кортикостриарных нейронов может приводить к антероградной нейродегенерации стриарных нейронов. Более того, уже давно известно, что кора полушарий большого мозга имеет неоднородную структуру, что подтверждается существованием различных полей Бродмана, отличающихся по своей цитоархитектонике, а генетические исследования показали, что различные области коры головного мозга характеризуются своим уникальным профилем экспрессируемых генов [89]. Это даёт основания полагать, что различные пулы клеток могут по-разному взаимодействовать с мутантным аллелем гена *HTT* и, соответственно, отличаться по выраженности дегенерации пирамидных нейронов, корковых вставочных нейронов и стриарных нейронов. Это и может лежать в основе большей восприимчивости структур переднего мозга к патологическому процессу при БГ, а также различающейся интенсивности патологического процесса в различных областях головного мозга, что и является причиной неоднородности выявленных нами изменений спонтанной нейрональной активности у носителей мутации БГ.

Как видно из представленных нами данных, выявленные в обследованных группах носителей мутации БГ изменения в активности различных участков головного мозга в состоянии покоя не являются симметричными в полушариях большого мозга, а также неравномерно распределены в пределах каждого отдельно взятого полушария. Этот интересный феномен отражает, по-видимому, сложные межмолекулярные взаимодействия белковых субстратов по мере развития нейродегенеративного процесса. Предполагается, что участок гена *HTT* с CAG-экспансией взаимодействует с большим количеством иных генов, что подтверждается результатами исследований с использованием микрочипов на материалах аутопсии [66] и мышинных моделях БГ [84]. Эти взаимодействия приводят к целому ряду последствий, включая нарушение

регуляции транскрипции, нейромедиаторный дисбаланс, нарушение выработки мозгового нейротрофического фактора (BDNF), расстройство клеточных и везикулярных механизмов транспорта в нейронах полосатого тела, коре и других областях мозга [36, 39, 90, 119, 145, 165]. В полосатом теле наиболее уязвимыми являются средние шипиковые нейроны, гибель которых может значительно различаться в зависимости от принадлежности к стриосомному или матриксному компартменту, что свидетельствует о неоднородности распределения процесса нейродегенерации в ЦНС. Кора больших полушарий также имеет неоднородную структуру, ее различные области коры характеризуются своим уникальным профилем экспрессируемых генов [89]. Это даёт основания полагать, что различные пулы клеток могут по-разному взаимодействовать с мутантным аллелем гена *HTT* и, соответственно, различаться по выраженности дегенерации пирамидных, корковых вставочных и стриарных нейронов. Это и может лежать в основе большей восприимчивости структур переднего мозга к патологическому процессу при БГ, а также различающейся интенсивности нейродегенерации в различных областях мозга, что приводит к неоднородности выявленных нами изменений спонтанной нейрональной активности у носителей мутации БГ.

Особый интерес представляют результаты анализа методом множественных регрессий, позволяющие предположить зависимость между исследованными клиническими признаками в группах АНМ и СНМ и выраженностью спонтанной активности в тех или иных участках головного мозга. Обращает на себя внимание тот факт, что количество возможных зависимостей между характером спонтанной активности различных отделов СПРРГМ и клиническими признаками в группе СНМ превышает таковое для АНМ (девять против пяти). Это, во-первых, согласуется с очевидным фактом различий функционального статуса представителей исследованных нами групп, а во-вторых, подтверждает то, что фМРТп является методом,

позволяющим характеризовать изменение функциональной активности головного мозга на различных этапах нейродегенеративного процесса.

В группе АНМ нами было выявлено, что величина САГ-экспансии (а стало быть, тяжесть мутации) имеет прямую связь со спонтанной активностью в области правого островка (что может характеризовать попытку головного мозга скомпенсировать начинающиеся нарушения в психоэмоциональной сфере) и обратную – со спонтанной активностью в правой надкраевой извилине (что может являться признаком начинающихся расстройств в интеграции разнообразной сенсорной информации – считается, что эта область коры участвует в обеспечении разнообразных функций, в частности, в восприятии пространства и практике [42]).

Уровень тревоги у АНМ имел обратную корреляцию со спонтанной активностью в зонах, напрямую не связанных с контролем эмоций. Вместе с тем, известно, что, например, бледный шар вовлечён не только в контроль двигательных функций – его поражение может приводить к нарушению организации памяти, апатии, депрессии, ангедонии, обсессивно-компульсивным расстройствам [51]. Это может объяснять выявленную нами обратную зависимость между уровнем тревоги и спонтанной активностью в области левого бледного шара.

Выраженность депрессивных явлений и раздражительности в группе АНМ, напротив, имела обратную зависимость от спонтанной активности в области структур, входящих в состав лимбической системы (правая поясная извилина, левая парагиппокампальная извилина) и иных структур, участвующих в регуляции эмоционально-психического фона (правое предклинье, медиальные отделы верхних лобных извилин). Интересно также, что в группе АНМ имела место прямая зависимость между расчётным количеством лет до предполагаемого дебюта заболевания и спонтанной активностью в области левой верхней лобной извилины (ПБ 6), относящейся к лобной коре и включающей в себя премоторную кору и добавочную двигательную кору, ответственные за планирование сложных

координированных двигательных актов [131]. То есть, по мере приближения дебюта болезни спонтанная активность этих отделов мозга снижается (и, соответственно, ухудшается функция моторного планирования).

В группе СНМ обращает на себя внимание наличие возможной прямой зависимости между счётом по двигательному разделу шкалы UHDRS и спонтанной активностью в области скорлупы и бледного шара, участвующих, как известно, в контроле двигательного рисунка. Примечательно, что в группе СНМ отмечалась обратная зависимость между спонтанной активностью в области среднего отдела правой поясной извилины и счётом по субшкалам тревоги и депрессии шкалы HADS-SIS, что напрямую характеризует дисфункцию структур головного мозга, участвующих в регуляции психоэмоциональной сферы.

Интересно и наличие возможной обратной зависимости длительности заболевания у СНМ от выраженности спонтанной активности в области средних отделов правой поясной извилины. Этот факт может отражать прогрессирующую дисфункцию лимбической системы по мере течения БГ.

Безусловно, к выявленным взаимосвязям необходимо подходить критически, принимая во внимание небольшой размер проанализированных нами выборок (что связано с орфанностью БГ), а также тот факт, что локализация функций в головном мозге имеет достаточно относительный характер. Это нередко создаёт почву для предвзятого восприятия результатов, получаемых при анализе данных, относительно зависимости выраженности того или иного клинического признака от спонтанной активности какого-либо участка головного мозга. Тем не менее, нельзя не обратить внимание на ряд выявленных интересных закономерностей, с одной стороны, подтверждающих имеющиеся знания относительно фенотипических характеристик БГ, а с другой, позволяющих рассматривать фМРТп в качестве инструмента оценки прогрессирования патологического процесса и эффективности применяемых нами терапевтических подходов, потенциально направленных на изменение течения нейродегенерации. Так,

например, отчётливо видна зависимость между спонтанной активностью в области поясной извилины, входящей в состав СПРРГМ, и счётом по субшкалам HADS-SIS. Анализ именно этого региона может проводиться при оценке эффективности коррекции эмоционально-психически нарушений как у АНМ, так и у СНМ.

Несмотря на обилие зон в пределах СПРРГМ с отличающейся спонтанной активностью в исследованных нами группах, можно чётко выделить области, где различия имели статистически значимый характер не только на основании нескорректированного значения p , но и подтверждались соответствующим значением p_{FWE} ($<0,05$):

- снижение спонтанной нейрональной активности в группе СНМ в области *левого предклинья, средних отделов левой поясной извилины и правой парацентральной доли* по сравнению с группой контроля;
- снижение спонтанной нейрональной активности в группе СНМ в *правом предклинье и средних отделах левой поясной извилины, медиальных отделах левой верхней лобной извилины и передних отделах левой поясной извилины* по сравнению с АНМ.

Оценка спонтанной активности в этих областях может представлять особый интерес с целью характеристики действия того или иного терапевтического метода [166]. Тем не менее необходимо помнить, что, для того, чтобы нейровизуализационные изменения могли выступать в роли суррогатных конечных точек в клинических исследованиях, они в идеале должны не только коррелировать с клиническими данными, но и обеспечивать возможность прогнозировать характеристики последних. Это условие особенно актуально для результатов клинико-нейровизуализационного сопоставления, полученных нами при применении метода множественной регрессии. Безусловно, необходимо валидировать выявленные нами закономерности на более крупных выборках с оценкой прогностической значимости анализа изменений спонтанной активности в тех или иных участках головного мозга.

ВЫВОДЫ

1. У лиц с «асимптомным» носительством мутантного гена *HTT* выявляются неспецифические двигательные нарушения (нарушение плавности следящих движений глазных яблок, увеличение латентности и замедление скорости саккад глаз, двигательное беспокойство языка и др.), а также субдепрессивные и другие минимальные аффективные расстройства. Указанные изменения уже в этой стадии сопровождаются при фМРТ-исследовании повышением спонтанной нейрональной активности в области правого предклинья и покрышечной части правой нижней лобной извилины.
2. У симптомных носителей мутации болезни Гентингтона определяется статистически значимая отрицательная корреляция между выраженностью двигательных (субшкала UHDRS-Motor) и функциональных (субшкалы TFC и UHDRS-Function) нарушений. Выявленные корреляционные связи между значениями клинических шкал подтверждают большую роль двигательных нарушений в ограничении функциональной активности пациентов с болезнью Гентингтона.
3. По данным фМРТп, спонтанная нейрональная активность в пределах сети пассивного режима работы головного мозга при болезни Гентингтона у пациентов-правшей статистически значимо отличается по сравнению с группой здоровых добровольцев:
 - в клинической стадии болезни по сравнению с контролем имеет место снижение спонтанной нейрональной активности в области левого предклинья, средних отделов левой поясной извилины и правой парацентральной дольки, а также повышение спонтанной активности в области островка правого полушария большого мозга;
 - в клинической стадии по сравнению с «асимптомным» носительством мутации отмечается снижение спонтанной нейрональной активности в

правом предклинье, средних и передних отделах левой поясной извилины, медиальных отделах левой верхней лобной извилины.

4. Выявленные изменения спонтанной активности в сети пассивного режима работы головного мозга при болезни Гентингтона свидетельствуют о сложных функциональных перестройках головного мозга (таких как начальное повышение нагрузки на недоминантное полушарие, рекрутирование дополнительных участков коры большого мозга и др.) по мере перехода нейродегенеративного процесса из латентного периода в клинически определяемую симптомную стадию.
5. Изменения в спонтанной активности сети пассивного режима работы головного мозга при болезни Гентингтона имеют взаимосвязь с клиническими характеристиками заболевания и могут служить нейровизуализационными коррелятами нарушений зрительно-пространственных функций, эмоционального поведения, памяти, планирования и контроля двигательных актов, обработки и интеграции получаемой головным мозгом комплексной информации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. фМРТп может применяться в качестве ценного нейровизуализационного метода, позволяющего объективизировать течение нейродегенеративного процесса и характер функциональных нейропластических перестроек при динамическом наблюдении за пациентами с болезнью Гентингтона.
2. Метод фМРТп может быть рекомендован для включения в алгоритм ранней прижизненной диагностики доклинической стадии нейродегенеративного процесса у носителей мутантного гена *HTT*. Это может помочь в формировании групп «высокого риска» с целью реализации специальных программ наблюдения и осуществления в будущем стратегии превентивной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АНМ – асимптомный носитель мутации БГ

БГ – болезнь Гентингтона

БОЗ – балл отягощённости по заболеванию

ДТМРТ – диффузионно-тензорная МРТ

МРТ – магнитно-резонансная томография

СНМ – симптомный носитель мутации БГ

СП – сеть покоя

СПРРГМ – сеть пассивного режима работы головного мозга

фМРТ – функциональная МРТ

фМРТп – функциональная МРТ покоя

СAG – цитозин-аденин-гуанин

EHDN – European Huntington's Disease Network (Европейская сеть по изучению БГ)

FWE – Family Wise Error (ошибка первого рода с учётом поправки на множественные сравнения)

MNI – Montreal Neurological Institute template (стандартизированное стереотаксическое пространство Монреальского Неврологического Института)

SPM – Statistical Parametric Mapping (программа статистического параметрического картирования МРТ-изображений)

UHDRS – Unified Huntington's Disease Rating Scale (Унифицированная шкала оценки болезни Гентингтона)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бунятян Н. Д., Васильев А. Н., Гавришина Е. В., Ниязов Р. Р., Губенко А. И. Орфанные лекарственные препараты: США, Европейский союз и Россия // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2013.–№ 11.–С. 47-52.
2. Вельтищев Ю.Е., Темин П.А. Наследственные болезни нервной системы: Руководство для врачей.–М.: Медицина, 1998.
3. Иллариошкин С.Н. Наследственные моногенные заболевания нервной системы: молекулярный анализ и клинико-генетические сопоставления: дисс. ... д-ра мед. наук.– М.: 1997.
4. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. Анализ экспансии тринуклеотидных повторов как нового механизма мутации при хорее Гентингтона: теоретические и прикладные аспекты // Генетика.– 1996.– Т. 32. №1–С. 103-109.
5. Ключников С.А. Диагностика хорей Гентингтона на доклинической стадии и при атипичных вариантах заболевания (клинические и молекулярно-генетические сопоставления): дисс. ... канд. мед. наук.– М.: 1998.
6. Литвиненко И.В. Паркинсонизм: болезнь и синдромы (современные методы диагностики, дифференцированная терапия, профилактика и коррекция поздних осложнений): дисс. ... д-ра мед. наук.– СПб.: 2004.
7. Петелин Л.С. Экстрапирамидные гиперкинезы.– М.: Медицина, 1970.– 260 с.
8. Труфанов А.Г. Нейровизуализация в оценке прогрессирования и прогнозирования осложнений при болезни Паркинсона: дисс. ... д-ра мед. наук.–СПб.: 2015.
9. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению / В.Н. Шток, И.А. Иванова-Смоленская, О.С. Левин.–М.: МЕДпресс-информ, 2002.–608 с.
10. Юдина Е.Н. Морфофункциональные изменения головного мозга при болезни Гентингтона: дисс. ... канд. мед. наук.–М.: 2014.
11. Adam, Octavian R and Joseph Jankovic, Symptomatic treatment of Huntington disease. Neurotherapeutics, 2008. 5(2): p. 181-197.
12. Allen, Elena A, Erik B Erhardt, Eswar Damaraju, William Gruner, Judith M Segall, Rogers F Silva, Martin Havlicek, Srinivas Rachakonda, Jill Fries, and Ravi Kalyanam, A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks. Frontiers in systems neuroscience, 2011. 5.
13. Andre, Ralph, Rachael I Scahill, Salman Haider, and Sarah J Tabrizi, Biomarker development for Huntington's disease. Drug discovery today, 2014. 19(7): p. 972-979.
14. Armstrong, Melissa J and Janis M Miyasaki, Evidence-based guideline: Pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease Report of the

- Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2012. 79(6): p. 597-603.
15. Aron, AR, Friederike Schlaghecken, PC Fletcher, Edward T Bullmore, Martin Eimer, R Barker, BJ Sahakian, and TW Robbins, Inhibition of subliminally primed responses is mediated by the caudate and thalamus: evidence from functional MRI and Huntington's disease. *Brain*, 2003. 126(3): p. 713-723.
 16. Atkinsons, AJ, WA Colburn, VG DeGruttola, DL DeMets, GJ Downing, and DF Hoth, Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Biomarker definition working group. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2001. 69: p. 89-95.
 17. Atwal, Randy Singh, Jianrun Xia, Deborah Pinchev, Jillian Taylor, Richard M Epanand, and Ray Truant, Huntingtin has a membrane association signal that can modulate huntingtin aggregation, nuclear entry and toxicity. *Human molecular genetics*, 2007. 16(21): p. 2600-2615.
 18. Aylward, EH, BF Sparks, KM Field, V Yallapragada, BD Shpritz, A Rosenblatt, J Brandt, LM Gourley, K Liang, and H Zhou, Onset and rate of striatal atrophy in preclinical Huntington disease. *Neurology*, 2004. 63(1): p. 66-72.
 19. Aylward, Elizabeth H, Ann Marie Codori, Adam Rosenblatt, Meeia Sherr, Jason Brandt, Oscar C Stine, Patrick E Barta, Godfrey D Pearlson, and Christopher A Ross, Rate of caudate atrophy in presymptomatic and symptomatic stages of Huntington's disease. *Movement Disorders*, 2000. 15(3): p. 552-560.
 20. Aylward, Elizabeth H, Q Li, OC Stine, N Ranen, M Sherr, PE Barta, FW Bylsma, GD Pearlson, and CA Ross, Longitudinal change in basal ganglia volume in patients with Huntington's disease. *Neurology*, 1997. 48(2): p. 394-399.
 21. Aylward, Elizabeth H, Dawei Liu, Peggy C Nopoulos, Christopher A Ross, Ronald K Pierson, James A Mills, Jeffrey D Long, and Jane S Paulsen, Striatal volume contributes to the prediction of onset of Huntington disease in incident cases. *Biological psychiatry*, 2012. 71(9): p. 822-828.
 22. Aylward, Elizabeth H, Peggy C Nopoulos, Christopher A Ross, Douglas R Langbehn, Ronald K Pierson, James A Mills, Hans J Johnson, Vincent A Magnotta, Andrew R Juhl, and Jane S Paulsen, Longitudinal change in regional brain volumes in prodromal Huntington disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2010: p. jnnp. 2010.208264.
 23. Aylward, Elizabeth, James Mills, Dawei Liu, Peggy Nopoulos, Christopher A Ross, Ronald Pierson, and Jane S Paulsen, Association between age and striatal volume stratified by CAG repeat length in prodromal huntington disease. *PLoS currents*, 2011. 3.
 24. Beglinger, Leigh J, Williams H Adams, Henry Paulson, Jess G Fiedorowicz, Douglas R Langbehn, Kevin Duff, Anne Leserman, and Jane S Paulsen, Randomized controlled trial of atomoxetine for cognitive dysfunction in

- early Huntington disease. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2009. 29(5): p. 484.
25. Biswal, Bharat B, Maarten Mennes, Xi-Nian Zuo, Suril Gohel, Clare Kelly, Steve M Smith, Christian F Beckmann, Jonathan S Adelstein, Randy L Buckner, and Stan Colcombe, Toward discovery science of human brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010. 107(10): p. 4734-4739.
 26. Biswal, Bharat, F Zerrin Yetkin, Victor M Houghton, and James S Hyde, Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo - planar mri. *Magnetic resonance in medicine*, 1995. 34(4): p. 537-541.
 27. Bjelland, Ingvar, Alv A Dahl, Tone Tangen Haug, and Dag Neckelmann, The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: an updated literature review. *Journal of psychosomatic research*, 2002. 52(2): p. 69-77.
 28. Blackwell, Andrew D, Nicole S Paterson, Roger A Barker, Trevor W Robbins, and Barbara J Sahakian, The effects of modafinil on mood and cognition in Huntington's disease. *Psychopharmacology*, 2008. 199(1): p. 29-36.
 29. Block-Galarza, Jessie, Kathryn O Chase, Ellen Sapp, Kevin T Vaughn, Richard B Vallee, Marian DiFiglia, and Neil Aronin, Fast transport and retrograde movement of huntingtin and HAP 1 in axons. *Neuroreport*, 1997. 8(9): p. 2247-2250.
 30. Bohanna, India, Nellie Georgiou-Karistianis, Anthony J Hannan, and Gary F Egan, Magnetic resonance imaging as an approach towards identifying neuropathological biomarkers for Huntington's disease. *Brain research reviews*, 2008. 58(1): p. 209-225.
 31. Bonelli, Raphael M and Peter Hofmann, A systematic review of the treatment studies in Huntington's disease since 1990. 2007.
 32. Bossy-Wetzell, Ella, Alejandra Petrilli, and Andrew B Knott, Mutant huntingtin and mitochondrial dysfunction. *Trends in neurosciences*, 2008. 31(12): p. 609-616.
 33. Brandt, J, FW Bylisma, R Gross, OC Stine, N Ranen, and CA Ross, Trinucleotide repeat length and clinical progression in Huntington's disease. *Neurology*, 1996. 46(2): p. 527-531.
 34. Burgunder, Jean-Marc, Mark Guttman, Susan Perlman, Nathan Goodman, Daniel P van Kammen, and LaVonne Goodman, An international survey-based algorithm for the pharmacologic treatment of chorea in Huntington's disease. *PLoS currents*, 2011. 3.
 35. C Stefani, Ioanna, Daniel Wright, Karen M Polizzi, and Cleo Kontoravdi, The role of ER stress-induced apoptosis in neurodegeneration. *Current Alzheimer Research*, 2012. 9(3): p. 373-387.
 36. Cattaneo, Elena, Dorotea Rigamonti, Donato Goffredo, Chiara Zuccato, Ferdinando Squitieri, and Simonetta Sipione, Loss of normal huntingtin function: new developments in Huntington's disease research. *Trends in neurosciences*, 2001. 24(3): p. 182-188.

37. Cavanna, Andrea E and Michael R Trimble, The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 2006. 129(3): p. 564-583.
38. Cepeda, Carlos, Nanping Wu, Véronique M André, Damian M Cummings, and Michael S Levine, The corticostriatal pathway in Huntington's disease. *Progress in neurobiology*, 2007. 81(5): p. 253-271.
39. Cha, Jang-Ho J, Transcriptional dysregulation in Huntington's disease. *Trends in neurosciences*, 2000. 23(9): p. 387-392.
40. Chou, Y-h, Lawrence P Panych, Chandlee C Dickey, Jeffrey R Petrella, and N-k Chen, Investigation of long-term reproducibility of intrinsic connectivity network mapping: a resting-state fMRI study. *American Journal of Neuroradiology*, 2012. 33(5): p. 833-838.
41. Clark, Vincent P, Song Lai, and A Wallace Deckel, Altered functional MRI responses in Huntington's disease. *Neuroreport*, 2002. 13(5): p. 703-706.
42. Clower, Dottie M, Robert A West, James C Lynch, and Peter L Strick, The inferior parietal lobule is the target of output from the superior colliculus, hippocampus, and cerebellum. *The Journal of Neuroscience*, 2001. 21(16): p. 6283-6291.
43. Cordes, Dietmar, Victor M Haughton, Konstantinos Arfanakis, John D Carew, Patrick A Turski, Chad H Moritz, Michelle A Quigley, and M Elizabeth Meyerand, Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data. *American Journal of Neuroradiology*, 2001. 22(7): p. 1326-1333.
44. Cordes, Dietmar, Victor M Haughton, Konstantinos Arfanakis, Gary J Wendt, Patrick A Turski, Chad H Moritz, Michelle A Quigley, and M Elizabeth Meyerand, Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*, 2000. 21(9): p. 1636-1644.
45. Correia, Sónia C, Renato X Santos, George Perry, Xiongwei Zhu, Paula I Moreira, and Mark A Smith, Mitochondrial importance in Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's diseases, in *Neurodegenerative Diseases*. 2012, Springer. p. 205-221.
46. Craufurd, David and Julie Snowden, Neuropsychological and neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *Oxford Monographs on Medical Genetics*, 2002. 45: p. 62-94.
47. Cubo, E, KM Shannon, D Tracy, JA Jaglin, BA Bernard, J Wu, and SE Leurgans, Effect of donepezil on motor and cognitive function in Huntington disease. *Neurology*, 2006. 67(7): p. 1268-1271.
48. Cummings, Damian M, Véronique M André, Besim O Uzgil, Steven M Gee, Yvette E Fisher, Carlos Cepeda, and Michael S Levine, Alterations in cortical excitation and inhibition in genetic mouse models of Huntington's disease. *The Journal of Neuroscience*, 2009. 29(33): p. 10371-10386.
49. Damoiseaux, JS, SARB Rombouts, F Barkhof, P Scheltens, CJ Stam, Stephen M Smith, and CF Beckmann, Consistent resting-state networks

- across healthy subjects. *Proceedings of the national academy of sciences*, 2006. 103(37): p. 13848-13853.
50. de Tommaso, Marina, Olimpia Difruscolo, Vittorio Sciruicchio, Nicola Specchio, and Paolo Livrea, Two years' follow-up of rivastigmine treatment in Huntington disease. *Clinical neuropharmacology*, 2007. 30(1): p. 43-46.
 51. Devinsky, Orrin and Mark D'Esposito, *Neurology of Cognitive and Behavioral Disorders*. 2004, AAN Enterprises.
 52. DiFiglia, Marian, Ellen Sapp, Kathryn O Chase, Stephen W Davies, Gillian P Bates, JP Vonsattel, and Neil Aronin, Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. *Science*, 1997. 277(5334): p. 1990-1993.
 53. Dumas, Eve M, Simon JA van den Bogaard, Ellen P Hart, Roelof P Soeter, Mark A van Buchem, Jeroen van der Grond, Serge ARB Rombouts, and Raymund AC Roos, Reduced functional brain connectivity prior to and after disease onset in Huntington's disease. *NeuroImage: clinical*, 2013. 2: p. 377-384.
 54. Farrer, Lindsay A, John M Opitz, and James F Reynolds, Suicide and attempted suicide in Huntington disease: implications for preclinical testing of persons at risk. *American journal of medical genetics*, 1986. 24(2): p. 305-311.
 55. Fernandez, Hubert H, Joseph H Friedman, Janet Grace, and Suzanne Beason - Hazen, Donepezil for Huntington's disease. *Movement disorders*, 2000. 15(1): p. 173-176.
 56. Friston, Karl J, Functional and effective connectivity: a review. *Brain connectivity*, 2011. 1(1): p. 13-36.
 57. Giordani, Bruno, Stanley Berent, Michael J Boivin, John B Penney, Shirley Lehtinen, Dorene S Markel, Zane Hollingsworth, Grant Butterbaugh, Richard D Hichwa, and James F Gusella, Longitudinal neuropsychological and genetic linkage analysis of persons at risk for Huntington's disease. *Archives of neurology*, 1995. 52(1): p. 59-64.
 58. Gonzalez, Victoria, Laura Cif, Brigitte Biolsi, Sara Garcia-Ptacek, Anne Seychelles, Emily Sanrey, Irene Descours, Christine Coubes, Ana-Maria Ribeiro de Moura, and Astrid Corlobe, Deep brain stimulation for Huntington's disease: long-term results of a prospective open-label study: Clinical article. *Journal of neurosurgery*, 2014: p. 1-9.
 59. Grahn, Jessica A, John A Parkinson, and Adrian M Owen, The cognitive functions of the caudate nucleus. *Progress in neurobiology*, 2008. 86(3): p. 141-155.
 60. Graveland, GA, RS Williams, and M DiFiglia, Evidence for degenerative and regenerative changes in neostriatal spiny neurons in Huntington's disease. *Science*, 1985. 227(4688): p. 770-773.
 61. Group, The Huntington's Disease Collaborative Research, A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*, 1993. 72(6): p. 971-983.

62. Hadzi, Tiffany C, Audrey E Hendricks, Jeanne C Latourelle, Kathryn L Lunetta, L Adrienne Cupples, Tammy Gillis, Jayalakshmi Srinidhi Mysore, James F Gusella, Marcy E MacDonald, and Richard H Myers, Assessment of cortical and striatal involvement in 523 Huntington disease brains. *Neurology*, 2012. 79(16): p. 1708-1715.
63. Hatters, Danny M, Protein misfolding inside cells: the case of huntingtin and Huntington's disease. *IUBMB life*, 2008. 60(11): p. 724-728.
64. Heeger, David J and David Ress, What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nature Reviews Neuroscience*, 2002. 3(2): p. 142-151.
65. Henley, SMD, Edward J Wild, Nicola Z Hobbs, Rachael I Scahill, Gerard R Ridgway, David G MacManus, Roger A Barker, Nick C Fox, and Sarah J Tabrizi, Relationship between CAG repeat length and brain volume in premanifest and early Huntington's disease. *Journal of neurology*, 2009. 256(2): p. 203-212.
66. Hodges, Angela, Andrew D Strand, Aaron K Aragaki, Alexandre Kuhn, Thierry Sengstag, Gareth Hughes, Lyn A Elliston, Cathy Hartog, Darlene R Goldstein, and Doris Thu, Regional and cellular gene expression changes in human Huntington's disease brain. *Human molecular genetics*, 2006. 15(6): p. 965-977.
67. Iltis, Isabelle and Janet Dubinsky, Magnetic resonance imaging and spectroscopy in Huntington's disease, in *Magnetic Resonance Imaging in Movement Disorders: A Guide for Clinicians and Scientists*, P. Tuite and A. Dagher, Editors. 2013, Cambridge University Press. p. 106-120.
68. J, Vesper. A Prospective Pilot Trial for Pallidal Deep Brain Stimulation in Huntington's Disease. 2014; Available from: <http://chdifoundation.org/2014-conference/ - vesper>.
69. Killoran, Annie and Kevin M Biglan, Current therapeutic options for Huntington's disease: Good clinical practice versus evidence - based approaches? *Movement Disorders*, 2014. 29(11): p. 1404-1413.
70. Kim, Jin-Suh, Sarah AJ Reading, Thomas Brashers-Krug, Vince D Calhoun, Christopher A Ross, and Godfrey D Pearlson, Functional MRI study of a serial reaction time task in Huntington's disease. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2004. 131(1): p. 23-30.
71. Koenig, Katherine A, Mark J Lowe, Deborah L Harrington, Jian Lin, Sally Durgerian, Lyla Mourany, Jane S Paulsen, and Stephen M Rao, Functional Connectivity of Primary Motor Cortex Is Dependent on Genetic Burden in Prodromal Huntington Disease. *Brain connectivity*, 2014. 4(7): p. 535-546.
72. Kremer, B, E Almqvist, J Theilmann, N Spence, H Telenius, YP Goldberg, and MR Hayden, Sex-dependent mechanisms for expansions and contractions of the CAG repeat on affected Huntington disease chromosomes. *American journal of human genetics*, 1995. 57(2): p. 343.
73. Kremer, Berry, Clinical neurology of Huntington's disease, in *Huntington's Disease*, H. PS, Editor. 2002, Oxford Medical Publications: Oxford.

74. Kwong, Kenneth K, John W Belliveau, David A Chesler, Inna E Goldberg, Robert M Weisskoff, Brigitte P Poncelet, David N Kennedy, Bernice E Hoppel, Mark S Cohen, and Robert Turner, Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1992. 89(12): p. 5675-5679.
75. Langbehn, Douglas R, Ryan R Brinkman, Daniel Falush, Jane S Paulsen, and MR Hayden, A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length. *Clinical genetics*, 2004. 65(4): p. 267-277.
76. Lauritzen, Martin, Reading vascular changes in brain imaging: is dendritic calcium the key? *Nature Reviews Neuroscience*, 2005. 6(1): p. 77-85.
77. Lee, MH, CD Smyser, and JS Shimony, Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications. *American Journal of Neuroradiology*, 2013. 34(10): p. 1866-1872.
78. Li, Jian-Liang, Michael R Hayden, Elisabeth W Almqvist, Ryan R Brinkman, Alexandra Durr, Catherine Dodé, Patrick J Morrison, Oksana Suchowersky, Christopher A Ross, and Russell L Margolis, A genome scan for modifiers of age at onset in Huntington disease: The HD MAPS study. *The American Journal of Human Genetics*, 2003. 73(3): p. 682-687.
79. Li, Wei, Wen Qin, Huaigui Liu, Lingzhong Fan, Jiaojian Wang, Tianzi Jiang, and Chunshui Yu, Subregions of the human superior frontal gyrus and their connections. *Neuroimage*, 2013. 78: p. 46-58.
80. Li, Yanyan, Danling Peng, Li Liu, James R Booth, and Guosheng Ding, Brain activation during phonological and semantic processing of Chinese characters in deaf signers. *Frontiers in human neuroscience*, 2014. 8.
81. Logothetis, Nikos K, The neural basis of the blood–oxygen–level–dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 2002. 357(1424): p. 1003-1037.
82. Logothetis, Nikos K and Brian A Wandell, Interpreting the BOLD signal. *Annu. Rev. Physiol.*, 2004. 66: p. 735-769.
83. López-Sendón, Moreno JL, Juan García-Caldentey, Ignacio Regidor, Marta del Álamo, and de Yébenes J García, A 5-year follow-up of deep brain stimulation in Huntington's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 2014. 20(2): p. 260-261.
84. Luthi-Carter, Ruth, Andrew Strand, Nikki L Peters, Steven M Solano, Zane R Hollingsworth, Anil S Menon, Ariel S Frey, Boris S Spektor, Ellen B Penney, and Gabriele Schilling, Decreased expression of striatal signaling genes in a mouse model of Huntington's disease. *Human molecular genetics*, 2000. 9(9): p. 1259-1271.
85. Maglione, Margaret, Alicia Ruelaz Maher, Jianhui Hu, Zhen Wang, Roberta Shanman, Paul G Shekelle, Beth Roth, Lara Hilton, Marika J Suttorp, and Brett A Ewing, Off-label use of atypical antipsychotics: an update. 2011.

86. Maria de la Iglesia-Vaya, Jose Molina-Mateo, Ma Jose Escarti-Fabra, Ahmad S. Kanaan and Luis Martí-Bonmatí, Brain Connections - Resting State fMRI Functional Connectivity, in *Novel Frontiers of Advanced Neuroimaging*, K.N. Fountas, Editor. 2013, InTech: Rijeka, Croatia. p. 51.
87. Mars, Rogier B, Franz-Xaver Neubert, MaryAnn P Noonan, Jerome Sallet, Ivan Toni, and Matthew FS Rushworth, On the relationship between the “default mode network” and the “social brain”. *Frontiers in human neuroscience*, 2012. 6.
88. Mason, Sarah L and Roger A Barker, *Emerging drug therapies in Huntington's disease*. 2009.
89. Molyneaux, Bradley J, Paola Arlotta, Joao RL Menezes, and Jeffrey D Macklis, Neuronal subtype specification in the cerebral cortex. *Nature reviews neuroscience*, 2007. 8(6): p. 427-437.
90. Morton, AJ, RLM Faull, and JM Edwardson, Abnormalities in the synaptic vesicle fusion machinery in Huntington’s disease. *Brain research bulletin*, 2001. 56(2): p. 111-117.
91. Myers, RH, JP Vonsattel, PA Paskevich, DK Kiely, TJ Stevens, LA Cupples, EP Richardson Jr, and ED Bird, Decreased neuronal and increased oligodendroglial densities in Huntington's disease caudate nucleus. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 1991. 50(6): p. 729-742.
92. Nahab, Fatta B and Noriaki Hattori, *Neuroimaging of Movement Disorders*. 2013: Springer.
93. Nir, Yuval, Roy Mukamel, Ilan Dinstein, Eran Privman, Michal Harel, Lior Fisch, Hagar Gelbard-Sagiv, Svetlana Kipervasser, Fani Andelman, and Miri Y Neufeld, Interhemispheric correlations of slow spontaneous neuronal fluctuations revealed in human sensory cortex. *Nature neuroscience*, 2008. 11(9): p. 1100-1108.
94. Novak, MJ and Sarah J Tabrizi, Huntington’s disease. *Bmj*, 2010. 340(4): p. c3109.
95. Odish, Omar FF, Annette A van den Berg - Huysmans, Simon JA van den Bogaard, Eve M Dumas, Ellen P Hart, Serge ARB Rombouts, Jeroen van der Grond, and Raymund AC Roos, Longitudinal resting state fMRI analysis in healthy controls and premanifest Huntington's disease gene carriers: A three - year follow - up study. *Human brain mapping*, 2015. 36(1): p. 110-119.
96. Oliveira, Jorge, Nature and cause of mitochondrial dysfunction in Huntington’s disease: focusing on huntingtin and the striatum. *Journal of neurochemistry*, 2010. 114(1): p. 1-12.
97. Oliveira, Jorge MA, Mitochondrial bioenergetics and dynamics in Huntington’s disease: tripartite synapses and selective striatal degeneration. *Journal of bioenergetics and biomembranes*, 2010. 42(3): p. 227-234.
98. Ondo, William G, Nichte I Mejia, and Christine B Hunter, A pilot study of the clinical efficacy and safety of memantine for Huntington's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 2007. 13(7): p. 453-454.

99. Park, Susie H, Off-label use of atypical antipsychotics: Lack of evidence for their use in primary insomnia. 2013.
100. Paulsen, Jane S, Functional imaging in Huntington's disease. *Experimental neurology*, 2009. 216(2): p. 272-277.
101. Paulsen, Jane S, Michael Hayden, Julie C Stout, Douglas R Langbehn, Elizabeth Aylward, Christopher A Ross, Mark Guttman, Martha Nance, Karl Kieburtz, and David Oakes, Preparing for preventive clinical trials: the Predict-HD study. *Archives of neurology*, 2006. 63(6): p. 883-890.
102. Paulsen, Jane S, Vince A Magnotta, Ania E Mikos, Henry L Paulson, Elizabeth Penziner, Nancy C Andreasen, and Peg C Nopoulos, Brain structure in preclinical Huntington's disease. *Biological psychiatry*, 2006. 59(1): p. 57-63.
103. Paulsen, Jane S, Peggy C Nopoulos, Elizabeth Aylward, Christopher A Ross, Hans Johnson, Vincent A Magnotta, Andrew Juhl, Ronald K Pierson, James Mills, and Douglas Langbehn, Striatal and white matter predictors of estimated diagnosis for Huntington disease. *Brain research bulletin*, 2010. 82(3): p. 201-207.
104. Paulsen, JS, DR Langbehn, JC Stout, Elizabeth Aylward, CA Ross, Martha Nance, Mark Guttman, Shannon Johnson, M MacDonald, and LJ Beglinger, Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2008. 79(8): p. 874-880.
105. Penney, John B, Jean - Paul Vonsattel, Marcy E Macdonald, James F Gusella, and Richard H Myers, CAG repeat number governs the development rate of pathology in Huntington's disease. *Annals of neurology*, 1997. 41(5): p. 689-692.
106. Poudel, Govinda R, Gary F Egan, Andrew Churchyard, Phyllis Chua, Julie C Stout, and Nellie Georgiou-Karistianis, Abnormal synchrony of resting state networks in premanifest and symptomatic Huntington disease: the IMAGE-HD study. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 2014. 39(2): p. 87.
107. Priller, Josef, Daniel Ecker, Bernhard Landwehrmeyer, and David Craufurd, A Europe - wide assessment of current medication choices in Huntington's disease. *Movement Disorders*, 2008. 23(12): p. 1788-1788.
108. Pringsheim, Tamara, Katie Wiltshire, Lundy Day, Jonathan Dykeman, Thomas Steeves, and Nathalie Jette, The incidence and prevalence of Huntington's disease: A systematic review and meta - analysis. *Movement Disorders*, 2012. 27(9): p. 1083-1091.
109. Quarantelli, Mario, Elena Salvatore, Sara Maria Delle Acque Giorgio, Alessandro Filla, Amedeo Cervo, Cinzia Valeria Russo, Sirio Coccozza, Marco Massarelli, Arturo Brunetti, and Giuseppe De Michele, Default-mode network changes in Huntington's disease: an integrated MRI study of functional connectivity and morphometry. *PloS one*, 2013. 8(8): p. e72159.

110. Ramachandran, Vilayanur S, Encyclopedia of human behavior. Vol. 2. 2012: Academic Press.
111. Rawlins, Michael, Huntington's disease out of the closet? *The Lancet*, 2010. 376(9750): p. 1372-1373.
112. Rees, Elin M, Rachael I Scahill, and Nicola Z Hobbs, Longitudinal Neuroimaging Biomarkers in Huntington's Disease. *Journal of Huntington's Disease*, 2013. 2(1): p. 21-39.
113. Reilmann, Ralf, Blair R Leavitt, and Christopher A Ross, Diagnostic criteria for Huntington's disease based on natural history. *Movement Disorders*, 2014. 29(11): p. 1335-1341.
114. Reis, Surya A, Morgan N Thompson, Jong-Min Lee, Elisa Fossale, Hyung-Hwan Kim, James K Liao, Michael A Moskowitz, Stanley Y Shaw, Linda Dong, and Stephen J Haggarty, Striatal neurons expressing full-length mutant huntingtin exhibit decreased N-cadherin and altered neuritogenesis. *Human molecular genetics*, 2011. 20(12): p. 2344-2355.
115. Robinson, Simon, Gianpaolo Basso, Nicola Soldati, Uta Sailer, Jorge Jovicich, Lorenzo Bruzzone, Ilse Kryspin-Exner, Herbert Bauer, and Ewald Moser, A resting state network in the motor control circuit of the basal ganglia. *BMC neuroscience*, 2009. 10(1): p. 137.
116. Roos, Raymund AC, Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis*, 2010. 5: p. 40.
117. Rosas, H Diana, Y Iris Chen, Gheorghe Doros, David H Salat, Nan-kuei Chen, Ken K Kwong, Ashley Bush, Jonathan Fox, and Steven M Hersch, Alterations in brain transition metals in Huntington disease: an evolving and intricate story. *Archives of neurology*, 2012. 69(7): p. 887-893.
118. Rosas, H Diana, Martin Reuter, Gheorghe Doros, Stephanie Y Lee, Tyler Triggs, Keith Malarick, Bruce Fischl, David H Salat, and Steven M Hersch, A tale of two factors: what determines the rate of progression in Huntington's disease? A longitudinal MRI study. *Movement Disorders*, 2011. 26(9): p. 1691-1697.
119. Rosas, H Diana, David H Salat, Stephanie Y Lee, Alexandra K Zaleta, Vasanth Pappu, Bruce Fischl, Doug Greve, Nathanael Hevelone, and Steven M Hersch, Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity. *Brain*, 2008. 131(4): p. 1057-1068.
120. Rosas, HD, AK Liu, S Hersch, M Glessner, RJ Ferrante, DH Salat, A van Der Kouwe, BG Jenkins, AM Dale, and B Fischl, Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology*, 2002. 58(5): p. 695-701.
121. Ross, Christopher A, Elizabeth H Aylward, Edward J Wild, Douglas R Langbehn, Jeffrey D Long, John H Warner, Rachael I Scahill, Blair R Leavitt, Julie C Stout, and Jane S Paulsen, Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nature Reviews Neurology*, 2014. 10(4): p. 204-216.

122. Ross, Christopher A and Sarah J Tabrizi, Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *The Lancet Neurology*, 2011. 10(1): p. 83-98.
123. Ross, Elliott D and Marek-Marsel Mesulam, Dominant language functions of the right hemisphere?: Prosody and emotional gesturing. *Archives of neurology*, 1979. 36(3): p. 144-148.
124. Rot, Uroš, Jan Kobal, Alenka Sever, Zvezdan Pirtošek, and Anton Mesec, Rivastigmine in the treatment of Huntington's disease. *European Journal of Neurology*, 2002. 9(6): p. 689-690.
125. Royall DR, Mahurin RK., EXIT25, QED, and DSM-IV: very early Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1994. 6: p. 62-64.
126. Rubinsztein, David C, Jayne Leggo, Rhian Coles, Elisabeth Almqvist, Valerie Biancalana, Jean-Jacques Cassiman, Kokila Chotai, Margaret Connarty, David Craufurd, and Anne Curtis, Phenotypic characterization of individuals with 30–40 CAG repeats in the Huntington disease (HD) gene reveals HD cases with 36 repeats and apparently normal elderly individuals with 36–39 repeats. *American journal of human genetics*, 1996. 59(1): p. 16.
127. Ruocco, Heloisa H, Leonardo Bonilha, Li M Li, Iscia Lopes-Cendes, and Fernando Cendes, Longitudinal analysis of regional grey matter loss in Huntington disease: effects of the length of the expanded CAG repeat. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2008. 79(2): p. 130-135.
128. Sampaio, Cristina, Beth Borowsky, and Ralf Reilmann, Clinical trials in Huntington's disease: Interventions in early clinical development and newer methodological approaches. *Movement Disorders*, 2014. 29(11): p. 1419-1428.
129. Sánchez-Pernaute, R, JM García-Segura, A del Barrio Alba, J Viano, and J García de Yébenes, Clinical correlation of striatal 1H MRS changes in Huntington's disease. *Neurology*, 1999. 53(4): p. 806-806.
130. Sapp, E, KB Kegel, N Aronin, T Hashikawa, Y Uchiyama, K Tohyama, PG Bhide, JP Vonsattel, and M DiFiglia, Early and progressive accumulation of reactive microglia in the Huntington disease brain. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 2001. 60(2): p. 161-172.
131. Schubotz, Ricarda I and D Yves Von Cramon, Functional–anatomical concepts of human premotor cortex: evidence from fMRI and PET studies. *Neuroimage*, 2003. 20: p. S120-S131.
132. Schulte, Joost and J Troy Littleton, The biological function of the Huntingtin protein and its relevance to Huntington's Disease pathology. *Current trends in neurology*, 2011. 5: p. 65.
133. Seibert, Tyler M, DS Majid, Adam R Aron, Jody Corey-Bloom, and James B Brewer, Stability of resting fMRI interregional correlations analyzed in subject-native space: a one-year longitudinal study in healthy adults and premanifest Huntington's disease. *Neuroimage*, 2012. 59(3): p. 2452-2463.

134. Seong-Gi Kim, Tao Jin, and Mitsuhiro Fukuda, Spatial Resolution of fMRI Techniques, in *fMRI - Basic and Clinical Applications*, S. Ulmer and O. Jansen, Editors. 2010, Springer: Heidelberg. p. 15-22.
135. Shehzad, Zarrar, AM Clare Kelly, Philip T Reiss, Dylan G Gee, Kristin Gotimer, Lucina Q Uddin, Sang Han Lee, Daniel S Margulies, Amy Krain Roy, and Bharat B Biswal, The resting brain: unconstrained yet reliable. *Cerebral cortex*, 2009. 19(10): p. 2209-2229.
136. Shmuel, Amir and David A Leopold, Neuronal correlates of spontaneous fluctuations in fMRI signals in monkey visual cortex: implications for functional connectivity at rest. *Human brain mapping*, 2008. 29(7): p. 751-761.
137. Shmuel, Amir, Essa Yacoub, Josef Pfeuffer, Pierre-Francois Van de Moortele, Gregor Adriany, Xiaoping Hu, and Kamil Ugurbil, Sustained negative BOLD, blood flow and oxygen consumption response and its coupling to the positive response in the human brain. *Neuron*, 2002. 36(6): p. 1195-1210.
138. Shoulson, Ira and Stanley Fahn, Huntington disease clinical care and evaluation. *Neurology*, 1979. 29(1): p. 1-1.
139. Shoulson, Ira and Anne B Young, Milestones in huntington disease. *Movement Disorders*, 2011. 26(6): p. 1127-1133.
140. Simpson, Merrill M, Raymond R Goetz, Michael J Devlin, Steven A Goetz, and B Timothy Walsh, Weight gain and antipsychotic medication: Differences between antipsychotic-free and treatment periods. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2001.
141. Stoffers, D, S Sheldon, JM Kuperman, J Goldstein, J Corey-Bloom, and AR Aron, Contrasting gray and white matter changes in preclinical Huntington disease An MRI study. *Neurology*, 2010. 74(15): p. 1208-1216.
142. Tabrizi, Sarah J, Douglas R Langbehn, Blair R Leavitt, Raymund AC Roos, Alexandra Durr, David Craufurd, Christopher Kennard, Stephen L Hicks, Nick C Fox, and Rachael I Scahill, Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *The Lancet Neurology*, 2009. 8(9): p. 791-801.
143. Tabrizi, Sarah J, Ralf Reilmann, Raymund AC Roos, Alexandra Durr, Blair Leavitt, Gail Owen, Rebecca Jones, Hans Johnson, David Craufurd, and Stephen L Hicks, Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 24 month observational data. *The Lancet Neurology*, 2012. 11(1): p. 42-53.
144. Tabrizi, Sarah J, Rachael I Scahill, Alexandra Durr, Raymund AC Roos, Blair R Leavitt, Rebecca Jones, G Bernhard Landwehrmeyer, Nick C Fox, Hans Johnson, and Stephen L Hicks, Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis. *The Lancet Neurology*, 2011. 10(1): p. 31-42.

145. Thu, Doris CV, Dorothy E Oorschot, Lynette J Tippett, Alissa L Nana, Virginia M Hogg, Beth J Synek, Ruth Luthi-Carter, Henry J Waldvogel, and Richard LM Faull, Cell loss in the motor and cingulate cortex correlates with symptomatology in Huntington's disease. *Brain*, 2010. 133(4): p. 1094-1110.
146. Van Den Heuvel, Martijn P and Hilleke E Hulshoff Pol, Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, 2010. 20(8): p. 519-534.
147. Vidal, R, B Caballero, A Couve, and C Hetz, Converging pathways in the occurrence of endoplasmic reticulum (ER) stress in Huntington's disease. *Current molecular medicine*, 2011. 11(1): p. 1-12.
148. Vogt, Brent, *Cingulate neurobiology and disease*. 2009: Oxford University Press.
149. Vonsattel, Jean-Paul, Richard H Myers, Thomas J Stevens, Robert J Ferrante, Edward D Bird, and Edward P Richardson Jr, Neuropathological classification of Huntington's disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 1985. 44(6): p. 559-577.
150. Weaver, Kurt E, Todd L Richards, Olivia Liang, Mercy Y Laurino, Ali Samii, and Elizabeth H Aylward, Longitudinal diffusion tensor imaging in Huntington's Disease. *Experimental neurology*, 2009. 216(2): p. 525-529.
151. Weiss, Andreas, Ulrike Träger, Edward J Wild, Stephan Grueninger, Ruth Farmer, Christian Landles, Rachael I Scahill, Nayana Lahiri, Salman Haider, and Douglas Macdonald, Mutant huntingtin fragmentation in immune cells tracks Huntington's disease progression. *The Journal of clinical investigation*, 2012. 122(10): p. 3731.
152. Werner, Cornelius J, Imis Dogan, Christian Saß, Shahram Mirzazade, Johannes Schiefer, N Jon Shah, Jörg B Schulz, and Kathrin Reetz, Altered resting - state connectivity in Huntington's Disease. *Human brain mapping*, 2014. 35(6): p. 2582-2593.
153. Whitfield-Gabrieli, Susan and Judith M Ford, Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annual review of clinical psychology*, 2012. 8: p. 49-76.
154. Wild, Edward J, Roberto Boggio, Douglas Langbehn, Nicola Robertson, Salman Haider, James RC Miller, Henrik Zetterberg, Blair R Leavitt, Rainer Kuhn, and Sarah J Tabrizi, Quantification of mutant huntingtin protein in cerebrospinal fluid from Huntington's disease patients. *The Journal of clinical investigation*, 2015. 125(125 (5)): p. 0-0.
155. Wild, Edward J and Sarah J Tabrizi, The differential diagnosis of chorea. *Practical neurology*, 2007. 7(6): p. 360-373.
156. Wild, Edward J and Sarah J Tabrizi, Targets for future clinical trials in Huntington's disease: What's in the pipeline? *Movement Disorders*, 2014. 29(11): p. 1434-1445.
157. Wild, Edward, Nicola Robertson, James Miller, Ulrike Traeger, Salman Haider, Douglas Macdonald, Douglas Langbehn, Rainer Kuhn, Andreas

- Weiss, and Sarah Tabrizi, QUANTIFYING MUTANT HUNTINGTIN IN HUNTINGTON'S DISEASE CSF. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2014. 85(10): p. e4-e4.
158. Wittling, W, The right hemisphere and the human stress response. *Acta physiologica scandinavica. Supplementum*, 1996. 640: p. 55-59.
 159. Wolf, RC, F Sambataro, N Vasic, MS Depping, PA Thomann, GB Landwehrmeyer, SD Süßmuth, and M Orth, Abnormal resting-state connectivity of motor and cognitive networks in early manifest Huntington's disease. *Psychological medicine*, 2014. 44(15): p. 3341-3356.
 160. Wolf, Robert C, Fabio Sambataro, Nenad Vasic, Eva - Maria Baldas, Iris Ratheiser, Georg Bernhard Landwehrmeyer, Malte S Depping, Philipp A Thomann, Reiner Sprengelmeyer, and Sigurd D Süßmuth, Visual system integrity and cognition in early Huntington's disease. *European Journal of Neuroscience*, 2014. 40(2): p. 2417-2426.
 161. Wolf, Robert Christian, Fabio Sambataro, Nenad Vasic, Nadine Donata Wolf, Philipp Arthur Thomann, G Bernhard Landwehrmeyer, and Michael Orth, Longitudinal functional magnetic resonance imaging of cognition in preclinical Huntington's disease. *Experimental neurology*, 2011. 231(2): p. 214-222.
 162. Wolf, Robert Christian, Nenad Vasic, Carlos Schönfeldt-Lecuona, G Bernhard Landwehrmeyer, and Daniel Ecker, Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in presymptomatic Huntington's disease: evidence from event-related fMRI. *Brain*, 2007. 130(11): p. 2845-2857.
 163. Xiong, Jinhu, Liangsuo Ma, Binqun Wang, Shalini Narayana, Eugene P Duff, Gary F Egan, and Peter T Fox, Long-term motor training induced changes in regional cerebral blood flow in both task and resting states. *Neuroimage*, 2009. 45(1): p. 75-82.
 164. Zarino, Barbara, Marta Crespi, Michela Launi, and Alessandra Casarotti, A new standardization of semantic verbal fluency test. *Neurological Sciences*, 2014. 35(9): p. 1405-1411.
 165. Zuccato, Chiara and Elena Cattaneo, Role of brain-derived neurotrophic factor in Huntington's disease. *Progress in neurobiology*, 2007. 81(5): p. 294-330.

Работы, опубликованные автором

166. Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Коновалов Р.Н., Ключников С.А., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Клинико-нейровизуализационный анализ болезни Гентингтона с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии покоя // *Неврологический журнал*. – 2015.–№ 3.–С.11-21.
167. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: новые

- возможности изучения физиологии и патологии мозга // *Анналы клин. и эксперим. неврологии.* – 2013.–№ 4.–С.39-44.
168. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Опыт применения функциональной магнитно-резонансной томографии покоя в России // *Здравоохранение Таджикистана.* 2014.–№ 1.–С.146-150.
169. Селивёрстов Ю.А., Ключников С.А. Дифференциальная диагностика хорей // *Нервные болезни.*–2015.–№ 1.–С.6–15.
170. Селивёрстов Ю.А., Ключников С.А. Современные подходы к медикаментозной коррекции хорей при болезни Гентингтона // *Нервные болезни.*– 2014.–№ 3.–С.24–28.
171. Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Мультимодальный анализ структурно-функциональных изменений головного мозга у больных и клинически здоровых носителей гена болезни Гентингтона. Сборник статей и тезисов Первой Всероссийской научной конференции молодых учёных-медиков «Инновационные технологии в медицине XXI века». – Москва, 2012.– С.108-109.
172. Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Ключников С.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н., Ландвермайер Г.Б. Функциональная МРТ покоя при болезни Гентингтона: паттерн активации сети пассивного режима работы головного мозга в сравнении со здоровыми субъектами // *REJR (Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики)* – 2014.–№ 2.–Т3.–С.290-291.
173. Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Ключников С.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Функциональная МРТ покоя при болезни Гентингтона: паттерн активации сети пассивного режима работы головного мозга // *REJR (Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики)* – 2015.–№ 2.–Т5.–С.170-171.
174. Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Первый опыт применения функциональной МРТ покоя в России // *Труды международного VI неевского радиологического форума.*–Санкт-Петербург, 2013.–С.217.
175. Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Коновалов Р.Н., Ключников С.А., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя и её роль в изучении экстрапирамидных заболеваний // *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием).*–Москва, 2014.– С. 138-142.
176. Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: возможности и будущее метода // *Бюллетень*

- Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2014. – № 1. – С.16-19.
177. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н. и др. Роль функциональной МРТ покоя в изучении физиологии и патологии головного мозга при болезни Паркинсона // REJR (Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики) – 2014. – № 2. – Т3. – С.291-292.
 178. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Роль функциональной МРТ покоя в анализе структурно-функциональных изменений головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона // REJR (Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики) – 2013. – №2. – Т3. – С.418-419.
 179. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н., Кротенкова М.В. Паттерн активности сети пассивного режима работы головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона и болезнью Гентингтона // Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием «Фундаментальные проблемы нейронаук. Функциональная асимметрия. Нейропластичность. Нейродегенерация». – Москва, 2014. – С.321-323.
 180. Evgeniia Seliverstova, Yury Seliverstov, Rodion Konovalov, Marina Krotenkova, Sergey Illarioshkin Resting State fMRI in Assessing Changes of DMN Activation Pattern in Neurodegenerative Diseases. Abstract book of the XXth Symposium Neuroradiologicum, 2014: EP242.
 181. Seliverstov Y.A., Seliverstova E.V., Klyushnikov S.A., Konovalov R.N., Illarioshkin S.N. First experience of performing resting-state functional MRI in Russia: Studying controls versus early manifest Huntington's disease patients. *Mov. Disord.* 2014; 29 (Suppl. 1): S94.
 182. Seliverstov, Y., Seliverstova, E., Prikhodko, D., Klyushnikov, S., Konovalov, R., Krotenkova, M., & Illarioshkin, S. (2014). E21 Resting-state Functional Mri: Studying Default Mode Network In Healthy Controls Versus Early Manifest Patients With Huntington's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(Suppl 1), A43-A44.
 183. Seliverstova E., Seliverstov Y., Konovalov R., Krotenkova M., Illarioshkin S. Pattern of spontaneous neuronal activity within default mode network in patients with Parkinson's disease. *Insights Imaging*. 2015 Mar; 6 (Suppl 1): S178.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ШКАЛА HADS-SIS
(ГОСПИТАЛЬНАЯ ШКАЛА ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ В КОМБИНАЦИИ СО
ШКАЛОЙ СНЕЙТА ПО ОЦЕНКЕ РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТИ)

	большую часть времени	часто	время от времени, иногда	совсем не испытываю
	▼	▼	▼	▼
1. Я испытываю напряжённость, мне не по себе:	□	□	□	□

	определённо, это так	иногда это так	это так лишь в малой степени	это совсем не так
	▼	▼	▼	▼
2. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство:	□	□	□	□

	определённо, это так, и страх очень сильный	да, это так, но страх не очень сильный	иногда, но это меня не беспокоит	совсем не испытываю
	▼	▼	▼	▼
3. Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное вот-вот может случиться:	□	□	□	□

	определённо, это так	иногда это так	это так лишь в малой степени	это совсем не так
	▼	▼	▼	▼
4. Я выхожу из себя и кричу или огрызаюсь на других:	□	□	□	□

	определённо, это так	иногда это так	это так лишь в малой степени	совсем не способен
	▼	▼	▼	▼
5. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии что-то забавное:	□	□	□	□

	постоянно	большую часть времени	иногда	крайне редко
	▼	▼	▼	▼
6. Я терпелив с другими людьми:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	никогда	нечасто	иногда	практически всё время
	▼	▼	▼	▼
7. Я испытываю бодрость:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	определённо, это так	иногда это так	лишь изредка это так	совсем не так
	▼	▼	▼	▼
8. Я сержусь на себя и ругаюсь сам на себя:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	определённо, это так	иногда это так	лишь изредка это так	совсем не могу
	▼	▼	▼	▼
9. Я легко могу сесть и расслабиться:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	практически всё время	очень часто	иногда	никогда
	▼	▼	▼	▼
10. Мне кажется, что я стал всё делать очень медленно:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	определённо, это так	иногда это так	лишь изредка это так	совсем не так
	▼	▼	▼	▼
11. Я чувствую, будто я причиняю вред самому себе:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	постоянно	большую часть времени	время от времени и не так часто	крайне редко
	▼	▼	▼	▼

12. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	определённо, это так	я не уделяю этому столько времени, сколько нужно	может быть, я стал меньше уделять этому внимания	я слежу за собой так же, как и раньше
13. Я не слежу за своей внешностью:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	иногда	не так часто	крайне редко	совсем нет
14. Меня посещают мысли о нанесении вреда самому себе:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	определённо, это так	наверное, это так	лишь в некоторой степени это так	совсем не испытываю
15. Я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	точно так же, как и обычно	да, но не в такой степени, как раньше	значительно меньше, чем обычно	совсем так не считаю
16. Мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	иногда	время от времени, не часто	редко	никогда
17. Я чувствую, что могу потерять контроль и ударить или причинить вред кому-либо:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	совсем нет	время от времени	довольно часто	очень часто
18. Я чувствую какой-то страх и внутреннюю дрожь, словно у меня "что-то обрывается внутри":	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	да, часто	да, иногда	только в некоторых случаях	совсем нет
	▼ <input type="checkbox"/>	▼ <input type="checkbox"/>	▼ <input type="checkbox"/>	▼ <input type="checkbox"/>
19. Люди меня так раздражают, что мне хочется громко хлопнуть дверью или ударить что-нибудь:				

	очень часто	довольно часто	не так уж часто	совсем не бывает
	▼ <input type="checkbox"/>	▼ <input type="checkbox"/>	▼ <input type="checkbox"/>	▼ <input type="checkbox"/>
20. У меня случаются приступы паники:				

	часто	иногда	редко	очень редко
	▼ <input type="checkbox"/>	▼ <input type="checkbox"/>	▼ <input type="checkbox"/>	▼ <input type="checkbox"/>
21. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы:				

	очень часто это так	довольно часто	не так уж часто	совсем нет
	▼ <input type="checkbox"/>	▼ <input type="checkbox"/>	▼ <input type="checkbox"/>	▼ <input type="checkbox"/>
22. В последнее время я злюсь сам на себя:				

Тест на беглость речи в рамках одной категории (животные)

В этом задании участника просят назвать как можно больше животных за одну минуту.

Инструкции

Скажите: *“Я хотел бы вас попросить, чтобы вы назвали мне столько разных животных, сколько приходит Вам в голову с максимальной скоростью. Продолжайте до тех пор, пока я вас не остановлю. Есть ли у Вас вопросы?”*

Не давайте самопроизвольно никаких подсказок или примеров. Ответьте на все вопросы участника и когда вы поймёте, что он готов, скажите:

“Готовы? Начали!”

Начните отсчёт времени. Запишите все слова названные испытуемым, даже если они неверные или повторяются. Если участник завершает прежде, чем минута закончена, поощрите его/ее к продолжению. Если он молчит 15 секунд и более, подскажите ему, сказав: *“Помните, что Вы называли мне животных”*

Остановите участника по окончанию минуты.

Подсчёт баллов

- Так как быстрая запись слов очень часто беспорядочна и их бывает сложно прочитать, подсчёт баллов должен производиться незамедлительно, пока ответы участника свежи в памяти.
- Счет - общее количество допустимых ответов, начинающихся с правильной буквы по исходу подхода. Общий счёт, разделённый на 15-секундные интервалы, также протоколируется в форму подсчёта баллов.
- Если участник повторяет слово, которое он уже говорил, подсчитывайте только первое упоминание как правильное, остальные считаются как ошибки повторения.
- Если испытуемый называет слова, которые не относятся к категории животных, они должны быть засчитаны как ошибки искажения.
- Допустимы все представители царства животных (а именно, насекомые, птицы, рыбы, рептилии и т.д.).
- Если был назван обобщающий термин (напр., «птица»), засчитайте ответ как правильный. Однако если были названы обобщающий и уточняющий термины (напр., птица, дрозд, воробей), то не засчитывайте обобщающий термин вообще (но не считайте его как ошибку), а уточняющие термины посчитайте как правильные ответы, вне зависимости от порядка названных терминов (напр., птица, дрозд, воробей = 2 балла; дрозд, воробей, птица = 2 балла).
- Не засчитывайте породы одного вида (напр., разные породы собак), но не считайте их ошибками. Другие виды разрешены (напр., виды птиц, рыб, медведей и т.д.).

Если названы альтернативные формы мужского/женского рода, засчитайте первый вариант как правильный ответ, а остальные слова – не считайте, но не засчитывайте их как ошибки.

Тест на сопоставление символов и цифр

В этом письменном задании участнику выдаётся лист бумаги с символами, которые соответствуют определённой цифре. Требуется, чтобы участник совместил символы и цифры, написав соответствующую цифру под приведённым символом. Имеется четыре параллельные версии, которые должны применяться последовательно для ежегодного тестирования, чтобы избежать эффекта тренировки.

Инструкции

Поместите лист с ответами перед испытуемым и произнесите:

“Пожалуйста, посмотрите на графы вверху страницы. Как Вы видите, каждая графа в верхнем ряду содержит символ, а каждая графа снизу содержит номер. Теперь посмотрите на следующую строку граф.” (укажите на первый ряд граф без номеров). *“Вы должны заполнить каждую пустую графу цифрой, которая соответствует каждому символу, как это показано сверху страницы.”* (укажите на ключ к тесту) *“Например, если вы посмотрите на первый символ...”* (укажите на первый символ в первом ряду граф без цифр) *“...и затем на ключ к тесту, вы увидите, что этот символ идёт в паре с цифрой ‘1’* (отметьте данную пару в ответах). *“Таким образом, вы запишите ‘1’ в данной графе”* (напишите ‘1’ в графе). *“Следующий символ”* (укажите) *“идёт в паре с цифрой ‘5’, следовательно, Вы должны поместить ‘5’ в графу.”* (напишите ‘5’ во второй графе) *“Теперь скажите, какая цифра должна быть в этой графе?”* (укажите на третью графу). Участник должен сказать “2”. Если он называет неправильную цифру, объясните ему его ошибку и, если это будет необходимо, повторите инструкции ещё раз.

* NB: вышеуказанные инструкции относятся к Параллельной Форме 1 и должны соответствующим образом применяться к другим формам.

Когда вы убедитесь, что участник понял задание, скажите: *“Теперь для тренировки заполните графы до двойной линии...”* (укажите на двойную линию) *“... когда дойдёте до неё, остановитесь..”*

Сразу же поправляйте любые ошибки, сделанные во время этой тренировки, объясните их участнику. Инструкции при необходимости могут быть повторены, до тех пор, пока испытуемый не поймёт задание. Если испытуемый не может закончить тренировочное задание или чётко не понимает задание, не проводите оставшуюся часть теста.

После тренировочного задания, продолжайте тестирование, сказав:

“Когда я скажу ‘Начали!’, вы начнёте писать цифры – точно так же, как это делали сейчас, пока я вас не остановил. Помните, что Вам надо работать настолько быстро, насколько это возможно, переходя от одной строки к другой без пропусков граф. Если Вы допустите ошибку, не стирайте её, просто напишите правильный ответ поверх ошибки. Готовы? Начали.”

Начните отсчёт времени и остановитесь, когда пройдёт 90 секунд, сказав *“Стоп!”*. Удостоверьтесь, что участник не продолжает работать. Если испытуемый пропустил графу, обратите его внимание на это только при первом пропуске.

Подсчёт баллов

Необходимо подсчитать следующее: а) общее количество правильных ответов за 90 секунд проведения теста (т.е. не включая период тренировки), и б) общее количество ошибок (т.е. когда участник написал неправильную цифру).

Ошибки, исправленные самим участником, должны быть засчитаны как правильные ответы.

Пропуски граф не считаются ошибками, но и не включаются в общий счёт правильных ответов.

- Чтобы не занижать количество правильных ответов участника из-за его плохого моторного контроля, нечётко прописанные ответы должны быть засчитаны как правильные, если при совместной проверке с участником, он называет правильную цифру

Унифицированная шкала оценки болезни Гентингтона

ДВИГАТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА

Движения глазных яблок (горизонтально/вертикально):

- 0 = полные (нормальные)
- 1 = толчкообразные движения
- 2 = прерывистые движения/полный объем
- 3 = ограничение движений
- 4 = движения отсутствуют

Инициация саккад (горизонтально/вертикально):

- 0 = нормальная
- 1 = увеличение только латентности
- 2 = начинаются подавляемое моргание или движения головой
- 3 = неподдаваемые движения головой
- 4 = невозможно инициировать саккады

Скорость саккад (горизонтально/вертикально):

- 0 = нормальная
- 1 = легкое замедление
- 2 = умеренное замедление
- 3 = значительное замедление, полный объем
- 4 = неполный объем

Дизартрия:

- 0 = норма
- 1 = нечеткость, нет необходимости повторять
- 2 = должен повторять, чтобы быть понятым
- 3 = большая часть речи невнятна
- 4 = анартрия

Выведение языка из полости рта:

- 0 = может удерживать язык полностью выведенным 10 сек
- 1 = не может удерживать язык полностью выведенным 10 сек
- 2 = не может удерживать язык полностью выведенным 5 сек

3 = не может полностью вывести язык

4 = не может вывести язык за губы (из полости рта)

Постукивание пальцами (слева/справа):

0 = норма ($\geq 15/5$ сек.)

1 = слегка замедлено, снижение амплитуды (11-14/5 сек.)

2 = умеренно нарушено (7-10/5 сек.)

3 = выраженные нарушения (3-6/5 сек.)

4 = с трудом выполняет задание (0-2/5 сек.)

Пронация/супинация кисти (слева/справа):

0 = норма

1 = слегка замедлено и/или неритмично

2 = умеренно замедленно и неритмично

3 = значительно замедлено и неритмично

4 = не может выполнить

Тест Лурия:

0 = ≥ 4 за 10 сек, без подсказок

1 = < 4 за 10 сек, без подсказок

2 = ≥ 4 за 10 сек с подсказками

3 = < 4 за 10 сек с подсказками

4 = не может выполнить

Ригидность - руки:

0 = отсутствует

1 = выражена слегка или появляется только при активизации

2 = от мягкой до умеренной

3 = выраженная, полный объем движений

4 = выраженная с ограничением движений

Брадикинезия - тело:

0 = норма

1 = минимальное замедление (норма)

2 = немного, но очевидно замедлено

3 = умеренное замедление, некоторая задержка при инициации движения

4 = заметное замедление, длительная задержка при инициации движения

Максимальная дистония:

0 = отсутствует

1 = выражена слегка/непостоянно

2 = мягкая/распространенная или умеренная/непостоянная

3 = умеренная/распространенная

4 = выраженная/длительная

Максимальная хорей:

0 = отсутствует

1 = выражена слегка/непостоянно

2 = мягкая/распространенная или умеренная/непостоянная

3 = умеренная/распространенная

4 = выраженная/длительная

Походка:

0 = нормальная походка, нормальная постановка ног

1 = широко расставляет ноги и/или походка замедлена

2 = широко расставляет ноги, походка затруднена

3 = ходит только с поддержкой

4 = не может ходить

Тандемная ходьба:

0 = норма на протяжении 10 шагов

1 = от 1 до 3 отклонений от прямой линии

2 = >3 отклонений

3 = не может завершить тест

4 = не может выполнять тест

Тест на ретропульсию:

0 = норма

1 = самостоятельно принимает исходное положение

2 = упадет, если никто не подхватит

3 = тенденция к спонтанным падениям

4 = не может стоять

Диагностическая уверенность

0 = норма (нет нарушений)

1 = неспецифические моторные нарушения (уверенность менее 50%)

2 = моторные нарушения, которые могут быть признаками БГ (50 – 89% уверенности)

3 = моторные нарушения, которые, скорее всего, являются признаками БГ (90 - 98 % уверенности)

4 = моторные нарушения, которые однозначно являются признаками БГ (≥ 99 % уверенности)

Шкала общей функциональной способности (UHDRS)	
Занятость	0 = невозможна 1 = только минимальная занятость 2 = снижение толерантности к обычным нагрузкам 3 = норма
Финансовые дела	0 = невозможны 1 = значительная помощь 2 = небольшая помощь 3 = норма
Обязанности по домашнему хозяйству	0 = невозможны 1 = нарушены 2 = норма
Повседневная активность	0 = полная зависимость 1 = только элементарные вещи 2 = минимальные нарушения 3 = норма
Уровень оказания помощи	0 = постоянный уход опытного персонала 1 = дом или постоянное наблюдение 2 = дом
Всего баллов	От 0 до 13.

Унифицированная шкала оценки болезни Гентингтона

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА

Для следующих 25 вопросов, пожалуйста, используйте:

1 = да

0 = нет

Мог бы субъект наняться на оплачиваемую работу по своей специальности?

Мог бы субъект наняться на любую оплачиваемую работу?

Мог бы субъект устроиться волонтером или на любую неоплачиваемую работу?

Мог бы субъект управляться со своими финансовыми (ежемесячными) делами без чьей-либо помощи?

Мог бы субъект покупать продукты без чьей-либо помощи?

Мог бы субъект обращаться с наличными деньгами в магазине как покупатель?

Мог бы субъект следить за детьми без чьей-либо помощи?

Мог бы субъект безопасно и независимо управлять автомобилем?

Мог бы субъект выполнять работу по дому без чьей-либо помощи?

Мог бы субъект управляться со своей грязной одеждой (стирка/чистка) без чьей-либо помощи?

Мог бы участник приготовить себе еду без чьей-либо помощи?

Мог бы субъект пользоваться телефоном без чьей-либо помощи?

Мог бы субъект принимать лекарства без чьей-либо помощи?

Мог бы субъект самостоятельно принимать еду?

Мог бы субъект одеться без чьей-либо помощи?

Мог бы субъект мыться без чьей-либо помощи?

Мог бы субъект пользоваться общественным транспортом без чьей-либо помощи?

Мог бы субъект прогуливаться в окрестностях без чьей-либо помощи?

Мог бы субъект ходить без падений?

Мог бы субъект ходить без чьей-либо помощи?

Мог бы субъект причесать волосы без чьей-либо помощи?

Мог бы субъект передвигаться между креслами (пересаживаться из одного кресла в другое) без чьей-либо помощи?

Мог бы субъект ложиться и вставать с кровати без чьей-либо помощи?

Мог бы субъект пользоваться туалетом/стульчаком/уткой без чьей-либо помощи?

Возможно ли дома обеспечивать уход за субъектом?