

На правах рукописи

Юдина Елизавета Николаевна

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО
МОЗГА ПРИ БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА**

14.01.11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2014

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Иллариошкин Сергей Николаевич**

Научный консультант:

кандидат медицинских наук **Коновалов Родион Николаевич**

Официальные оппоненты:

Фёдорова Наталия Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Голубев Валерий Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии факультета последипломного повышения образования Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Ведущее учреждение: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Защита состоится: «29» апреля 2014 г., в 13.00 на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80.

Автореферат разослан «__»_____ 2014 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 001.006.01
кандидат медицинских наук

Елена Владимировна Гнедовская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Болезнь Гентингтона (БГ) – тяжелое аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся нарастающей атрофией базальных ганглиев и других отделов центральной нервной системы (ЦНС). Заболевание обусловлено экспансией полиглутамин-кодирующих tandemных тринуклеотидных CAG-повторов в гене *HTT* на хромосоме 4p16.3 и характеризуется полной пенетрантностью мутантного гена [Walker, 2011]. Отсутствие этиопатогенетического лечения, многолетнее прогрессирующее течение БГ, нередко с выраженными психиатрическими проявлениями (агрессивность, суицидальность), а также наличие группы риска среди родственников накладывают огромный груз на всю семью пациента, обуславливая социальную значимость заболевания [Клюшников, 2000]. БГ находится в центре внимания исследователей также в связи с возможностью идентификации латентной стадии нейродегенерации у «асимптомных» носителей мутантного аллеля, что особенно важно в контексте задач превентивной нейропротекции [Shapira, 2010]. Созданные в последние годы уникальные международные платформы для взаимодействия врачей, биологов и фармакологов с семьями, отягощенными БГ, позволяют проводить многоцентровые прикладные и фундаментальные исследования с участием сотен пациентов и специалистов различного профиля. Результатом подобного опыта стала разработка принципиально новых экспериментальных подходов к лечению БГ, в том числе различных методов инактивации мутантного гена или его продукта [Southwell et al, 2011].

Анализ закономерностей течения БГ и контроль эффективности проводимой терапии требуют внедрения тонких количественных методов мониторинга заболевания. В настоящее время, несмотря на значительное внимание к проблеме биомаркеров при БГ и множество предложенных для этой цели методик, разнообразные новейшие методы нейровизуализации остаются ведущими с точки

зрения объективизации нейродегенеративного процесса [Aylward, 2007, Paulsen et al, 2010]. В ряду таких методик к числу наиболее перспективных относится *воксель-ориентированная морфометрия (ВОМ)*.

ВОМ – это технология специальной математической обработки МРТ-изображений с целью выявления изменений объёмов серого и/или белого вещества головного мозга, а также корреляционного анализа между объёмом головного мозга (его отдельных субрегионов) и определёнными клиническими признаками [Ashburner et al, 2000]. Метод воспроизводим, имеет достаточную специфичность и чувствительность, а также хороший потенциал для дальнейшего совершенствования за счёт новых программ обработки данных. ВОМ хорошо зарекомендовала себя как в срезовых, так и в продольных исследованиях при ряде наиболее распространённых нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера, Паркинсона и др.). Применительно к БГ было показано, что тонкие признаки атрофического процесса головного мозга могут выявляться за много лет до явного начала заболевания [Vandenberghe et al, 2009]; однако по-прежнему не вполне ясны детальные характеристики микроструктурных изменений ЦНС при БГ, которые позволили бы разработать соответствующие диагностические и прогностические алгоритмы на основе ВОМ. Представляет значительный интерес использование ВОМ в комплексе с другими технологиями нейровизуализации и нейрофизиологическими методами для более широких анатомо-функциональных сопоставлений. Все вышесказанное определяет необходимость дальнейших исследований в области разработки и валидации нейровизуализационных и нейрофизиологических биомаркёров нейродегенеративного процесса при БГ.

Цель исследования: оценка изменений головного мозга у носителей гена БГ на разных этапах нейродегенеративного процесса методами когнитивных вызванных потенциалов Р300 и ВОМ, а также оценка взаимосвязи между выявленными изменениями и клиническими характеристиками заболевания.

Задачи работы:

1. Представить клиничко-нейрофизиологические корреляты у носителей

мутантного гена *HTT* на разных стадиях нейродегенеративного процесса (от латентной до развернутой клинической стадии БГ) с использованием метода когнитивных вызванных потенциалов Р300.

2. Оценить микроструктурные изменения объема серого вещества головного мозга у носителей мутантного гена *HTT* на разных стадиях нейродегенеративного процесса (от латентной до развернутой клинической стадии БГ) с использованием МРТ-технологии ВОМ.

3. Определить наличие связи между клиническими характеристиками, выявленными изменениями параметров когнитивных вызванных потенциалов Р300 и объема серого вещества головного мозга по данным ВОМ у носителей гена БГ на разных этапах нейродегенеративного процесса.

4. Оценить прогрессирование выявленных клинических, нейрофизиологических и нейровизуализационных изменений при динамическом наблюдении, оценить роль когнитивных вызванных потенциалов и ВОМ в качестве биомаркеров БГ.

Научная новизна

С использованием метода ВОМ показано, что у носителей мутантного гена *HTT* уже на доклинической стадии нейродегенеративного процесса имеет место уменьшение общего объема серого вещества головного мозга, объема базальных ядер и церебральной коры. В клинической стадии БГ атрофия распространяется на большее число корковых регионов, входящих в подкорково-таламо-кортикальные пути. Дегенеративные изменения больше выражены в доминантном полушарии. Установлена обратная связь между числом копий САG-повторов и выраженностью атрофии хвостатого ядра и скорлупы. Показано, что увеличение латентности когнитивных вызванных потенциалов, свидетельствующее о нарушении восприятия и обработки информации, характерно как для доклинических носителей мутантного гена *HTT*, так и для пациентов с БГ. Совместное применение ВОМ и когнитивных вызванных потенциалов выявило связь между анатомическими (объем участков лобной, височной и двигательной

коры) и функциональными (латентность P300) изменениями.

Практическая значимость

Метод ВОМ позволяет объективно и количественно зафиксировать прогрессирование атрофических изменений головного мозга при динамическом наблюдении пациентов с БГ, что создаёт предпосылки для его использования в качестве биомаркёра при данном заболевании. Совместное использование методов ВОМ и когнитивных вызванных потенциалов P300 позволяет идентифицировать латентную стадию нейродегенеративного процесса при БГ и осуществлять мониторинг болезни на всех этапах ее течения, в том числе на фоне проводимой терапии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Микроструктурные изменения головного мозга при БГ, от латентной до клинической стадии заболевания, могут быть объективизированы с использованием метода ВОМ, позволяющего последовательно зарегистрировать атрофию базальных ганглиев и далее – нарастающие атрофические изменения подкорково-таламо-кортикального контура, больше с доминантной стороны.
2. Клинические характеристики заболевания у носителей мутантного гена *HTT* связаны с объёмом определённых регионов серого вещества головного мозга (лобных и теменно-височных областей, лимбической системы и др.); тяжесть мутации в гене *HTT* напрямую определяет выраженность атрофии хвостатого ядра и скорлупы с двух сторон.
3. Функциональные нарушения, выявляемые у носителей мутантного гена *HTT* при исследовании когнитивных вызванных потенциалов P300 и свидетельствующее о нарушении восприятия и обработки информации, тесно связаны с выявляемыми ВОМ-изменениями коры головного мозга. Комбинация воксель-ориентированной морфометрии и когнитивных вызванных потенциалов P300 имеет высокий потенциал в ранней

прижизненной диагностике нейродегенеративного процесса у носителей мутантного гена *HTT*.

Диссертационное исследование «Морфофункциональные изменения головного мозга при болезни Гентингтона» одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НЦН» РАМН. Протокол №3/11 от 09.03.2011 г.

Апробация работы

Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании I, III, V, VI неврологических отделений, отделения нейрохирургии, отделения реанимации и интенсивной терапии, научно-консультативного отделения, лаборатории нейроурологии и уродинамики, лаборатории клинической нейрофизиологии, отделения лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН от 15 января 2014 года. Материалы диссертации были представлены и обсуждены на научно-практической конференции ФГБУ «НЦН» РАМН (Москва, 2013), II Национальном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движений (Москва, 2011).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 3 печатных работы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста, содержит 22 таблицы и иллюстрирована 32 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц и методов исследования, 2 глав собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Библиографический указатель содержит 151 источник литературы, из которых 19 отечественных и 132 иностранных авторов.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе обследованы 24 пациента с развернутой клинической стадией БГ, 11 доклинических носителей мутантного гена *HTT* и 35 клинически здоровых добровольцев. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НЦН» РАМН, все участники перед выполнением исследовательских процедур прошли процедуру подписания информированного согласия.

Критериями включения в целевые исследуемые группы было наличие экспансии CAG-повторов в гене *HTT* (вне зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений заболевания).

Критериями исключения из целевой группы были:

- наличие хореического и хореiformного гиперкинеза другой этиологии;
- наличие иных (отличных от БГ) органических повреждений головного мозга (инсульт, посттравматические повреждения и т.д.).

Процедуры выполнялись перед назначением или изменением существующей схемы лечения для максимального нивелирования эффектов фармакотерапии.

Всем участникам проводился неврологический осмотр со сбором семейного анамнеза. Участникам из целевых групп – дополнительно следующие специальные обследования:

- осмотр по двигательной шкале UHDRS (максим. балл по шкале – 128, больший балл соответствует большему неврологическому дефициту);
- когнитивный тест MoCa (максим. балл: 30 – норма);
- опрос по шкале функциональной активности (максим. балл: 24 – норма);
- генетическое тестирование (метод фрагментного анализа);
- нейрофизиологическое обследование (см. далее);
- магнитно-резонансная томография головного мозга и ВОМ (см. далее).

По итогам клинического обследования и после подтверждения носительства экспансии CAG-повторов в гене *HTT* участник относился либо к доклиническим носителям гена БГ, либо к манифестным пациентам. Для доклинических носителей гена БГ рассчитывался *балл отягощённости по заболеванию* (БОЗ) по

формуле БОЗ = возраст × (число копий СAG-повторов в мутантном аллеле – 35,5) [Tabrizi S., 2009]. С увеличением балла по этой формуле можно с большей вероятностью ожидать манифестации клинической стадии БГ.

С целью динамического наблюдения пациенты проходили повторные вышеуказанные исследования в среднем через 19±4 месяцев.

У лиц из группы контроля (здоровые лица без указаний на хорею в семейном анамнезе) проводился неврологический осмотр, нейрофизиологическое исследование и МРТ-исследование аналогично лицам из целевых групп.

Методы нейрофизиологического исследования. Выделение слуховых когнитивных ВП (P300) проводилось на системе Нейро-МВП («Нейрософт», Иваново). Регистрация когнитивных ВП проводилось по двум отведениям: активный электрод на вертексе Cz, в качестве референтов использовались сосцевидные отростки – левый M1 и правый M2. Парадигма заключается в выделении ответов в условиях опознания исследуемыми значимого редкого стимула – тонового щелчка (с частотой наполнения 2000 Гц) среди частых незначимых слуховых стимулов (1000 Гц). Выделение проводилось в условиях простого счета значимых стимулов и запоминания ответа, а также в условиях нажатия кнопки контакта на значимый стимул с определением времени простой двигательной реакции – время реакции на слуховой стимул. Для анализа данных измерялись в ответе на значимый стимул параметры комплекса N2–P3(P300)–N3: латентность пика P300 в мс и амплитуда N2/P3 в мкВ.

МРТ-исследование и препроцессинг данных. На первом этапе проводилась МРТ-исследование в стандартных режимах (T2, T1, T2d-f последовательности). Дальнейшая обработка последовательности T1-MPR проводилась в программе SPM8 (Statistical Parametric Mapping). Она заключалась, во-первых, в нормализации полученных результатов в стереотаксическом MNI-пространстве (Montreal Neurological Institute template) [Maldjian et al, 2003]. Во-вторых, проводилась сегментация (разделение) изображений на серое, белое вещество и цереброспинальную жидкость при помощи итерационного нелинейного алгоритма регистрации DARTEL [Ashburner, 2007]. Чтобы нивелировать

индивидуальные особенности строения и провести групповой анализ, перед статистической обработкой изображения серого вещества каждого обследуемого были подвергнуты сглаживанию («smoothing») с изотропией Гауссова ядра 8 мм полной ширины на полувысоте (рис. 1). Расчёт общего объёма серого вещества производился при помощи утилиты Easy Volumes (http://www.sbirc.ed.ac.uk/LCL/LCL_M1.html).

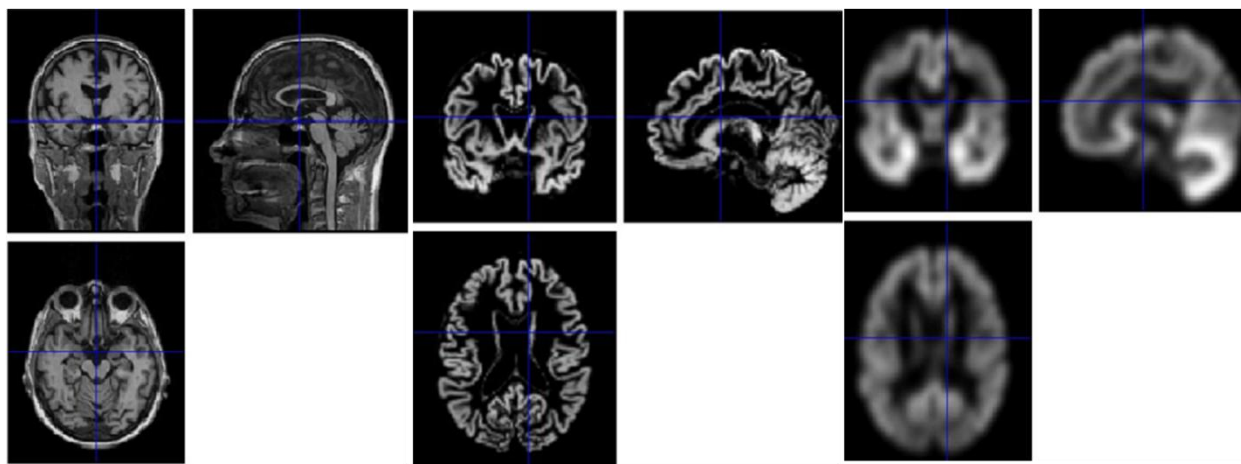


Рисунок 1. Препроцессинг данных: слева оригинальное МРТ-изображение, в середине – после нормализации и сегментации, справа – после «сглаживания».

Статистический анализ. Для анализа результатов использовались различные уровни статистической значимости – как скорректированные по ложноположительным результатам значения p , так и нескорректированные значения p , (последнее допустимо, например, при регрессионном анализе). В первую очередь анализировался пиковый уровень значимости воксельных изменений как в большей степени отражающий локализацию результатов ВОМ, затем – кластерный [Ridgway et al, 2008, Silver et al, 2011].

Морфометрия регионов интереса. Для решения вопроса о наличии асимметрии нейродегенеративного процесса необходимо было подсчитать объём структур в правом и левом полушарии. Исходя из данных группового анализа, мы задали для расчета объёма так называемые «маски» – зоны интереса с помощью утилиты WFU_PickAtlas (рис. 2). Таким образом, мы получили по 9 зон интереса в каждом полушарии: хвостатое ядро, скорлупа, бледное ядро, таламус, нижняя лобная извилина, средняя лобная извилина, островок, прецентральная извилина,

постцентральная извилина. После этого для каждой структуры был рассчитан объём отдельно справа и слева, значения использовались для выполнения Т-теста между объёмом справа и слева в программе IBM SPSS 20.

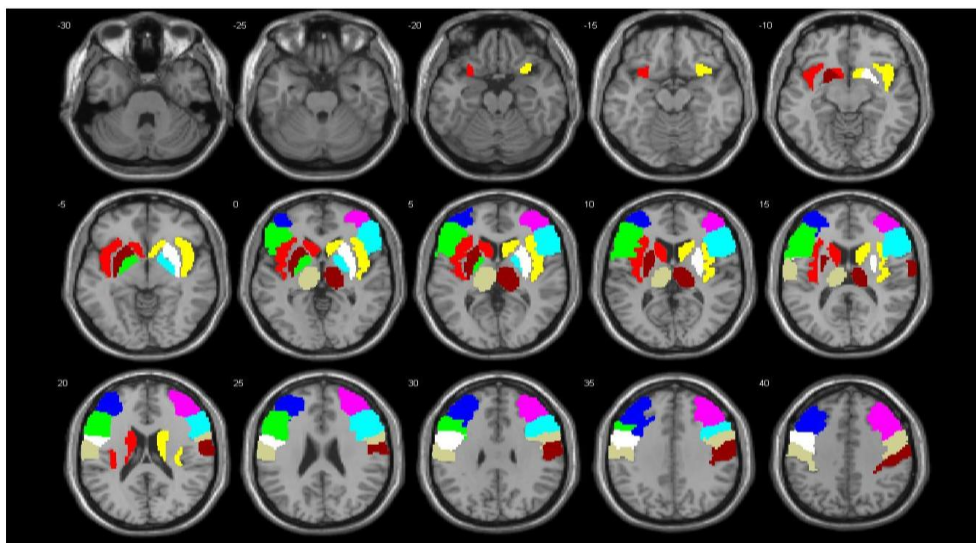


Рисунок 2. Выбор «масок». Цветом указаны регионы интереса: хвостатое ядро, скорлупа, бледное ядро, таламус, нижняя лобная извилина, средняя лобная извилина, островок, прецентральная и постцентральная извилины.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка клинических проявлений нейродегенеративного процесса у пациентов с БГ и доклинических носителей мутантного гена *HTT*

Пациенты с развернутой клинической стадией БГ. Клинические характеристики и данные генетического обследования 24 пациентов с развернутой клинической стадией БГ приведены в сводной таблице 1.

Все обследованные пациенты с БГ имели положительный семейный анамнез по данному заболеванию. Практически у всех пациентов наблюдалась классическая гиперкинетическая форма БГ и только у одной пациентки была диагностирована тяжелая акинетико-ригидная форма заболевания.

Таблица 1. Данные клинического и генетического обследования больных БГ.

Параметр	Данные
Возраст, лет*	48±11 (27–69)
Мужчин/женщин	11/13
Правши/левши	22/2
Возраст начала заболевания, лет*	43±11 (21–59)
Длительность заболевания, лет*	5,5±3,3 (1–15)
Число копий CAG-повторов*	43±3 (39–50)
Балл по шкале UHDRS*	42±14 (19–73)
Балл по функциональной шкале*	21±3 (12–24)
Балл по когнитивной шкале MoCa*	19±4 (11–26)

Примечание: *данные приведены как среднее значение ± стандартное отклонение, в скобках – диапазон значений.

Доклинические носители мутантного гена HTT. Хотя клинической манифестацией БГ принято считать появление двигательных симптомов, на практике определение того, является ли уже носитель мутации «манифестным» больным или ещё нет, может представлять большие трудности. В нашей работе мы, с учетом результатов комплексного обследования, решающим фактором для отнесения носителя мутации к группе заболевших считали функциональную адаптацию пациента. Сводные данные об обследованных доклинических носителях мутантного гена *HTT* приведены в таблице 2.

Таблица 2. Данные клинического и генетического обследования доклинических носителей мутантного гена *HTT*.

Параметр	Данные	Пациенты vs. носители, p
Возраст, лет*	33±10 (24–59)	p=0,013
Мужчин/женщин	2/9	-
Правши/левши	11/0	-
Число копий CAG-повторов*	42±3 (39–51)	-
Балл отягощённости по заболеванию*	221±93 (91–465)	-
Балл по UHDRS*	5±5 (0–17)	p=0,000
Балл по функциональной шкале	24	p=0,000
Балл по когнитивной шкале MoCa*	27±3 (23–30)	p=0,000

Примечание: * среднее значение ± стандартное отклонение, в скобках – диапазон значений. Жирным шрифтом выделены значения, для которых $p < 0,05$ при выполнении t-теста.

Поскольку показатель БОЗ косвенно отражает «близость» индивидуума к ожидаемому началу клинической стадии БГ и он в нашей выборке имеет широкий диапазон значений, в отобранной подгруппе оказались как лица с мутантным геном без каких-либо определяемых нарушений, так и носители мутации «на пороге» заболевания с тонкими изменениями в неврологической/нейропсихологической сфере. При математическом анализе группа доклинических носителей мутантного гена *HTT* была статистически значимо моложе, имела значимо менее выраженные двигательные, функциональные и когнитивные нарушения по сравнению с группой больных БГ.

Взаимосвязь клинических данных в обследованных группах пациентов. У пациентов с БГ была выявлена отрицательная корреляция показателей двигательной шкалы UHDRS с баллами по шкалам функциональной активности ($p = 0,035$; $r = -0,442$, по Спирману) и когнитивной шкалой MoCa ($p = 0,001$; $r = -0,629$, по Спирману). Таким образом, более тяжёлые нарушения неврологических функций были связаны с худшей функциональной активностью и более выраженным когнитивным дефицитом.

Для доклинических носителей мутантного гена *HTT* значимых корреляций между клиническими данными найдено не было.

Исследование когнитивных вызванных потенциалов Р300 у пациентов с БГ и доклинических носителей мутантного гена *HTT*

Поскольку группа доклинических носителей мутантного гена *HTT* была статистически значимо моложе группы обследованных пациентов с БГ, в нашей работе были сформирована самостоятельная контрольная группа, сопоставимая с доклиническими носителями мутации по возрасту и отличная от основной группы контроля. Таким образом, результаты оценки показателей когнитивных ВП Р300 у пациентов с БГ сравнивались с соответствующей по возрасту группой «контроль 1», а у доклинических носителей мутантного гена *HTT* – с группой «контроль 2». В таблице 3 приведены результаты сравнения показателей Р300.

Таблица 3. Показатели когнитивных ВП в исследуемых группах.

Показатели	Пациенты	Контроль 1	Пациенты vs. контроль 1	Доклинич. носители	Контроль 2	Доклинич. носители vs. контроль 2
Возраст, лет	48±11 (27–69)	43±14 (22±70)	p=0,097	33±10 (24–59)	34±8 (22–47)	p=0,158
Мужчин/женщин	11/13	7/16	–	2/9	4/8	–
Латентность P300, мс	469±71	342±38	p=0,000	350±32	319±31	p=0,014
Амплитуда N2/P3, мкВ	6,61±3,9	9,05±4,2	p=0,044	9,36±4,6	10,11±3,9	p=0,288
Латентность P300 (с двигат. реакцией), мс	468±81	342±46	p=0,000	323±38	314±27	p=0,504
Амплитуда N2/P3 (с двигат. реакцией), мкВ	5,95±3,4	9,79±6,12	p=0,044	12,4±6,1	13,7±4,9	p=0,762

В таблице 4 сопоставлены нейрофизиологические показатели между группами пациентов с БГ и доклинических носителей мутантного гена *HTT*.

Таблица 4. Сравнение показателей когнитивных ВП между группами пациентов с БГ и доклинических носителей мутантного гена *HTT*.

Показатели	Пациенты	Доклинич. носители	Пациенты vs. носители, p
Возраст, лет	37±6 (27–43)	33±10 (24–59)	p=0,133
Мужчин/женщин	3/6	2/9	–
Латентность P300, мс	489±82	350±32	p=0,002
Амплитуда N2/P3, мкВ	6,52±2,22	9,36±4,6	p=0,102
Латентность P300 (с двигат. реакцией), мс	483±79	323±38	p=0,000
Амплитуда N2/P3 (с двигат. реакцией), мкВ	6,74±4,32	12,4±6,12	p=0,051

При сопоставлении клинических признаков с нейрофизиологическими данными были получены значимые отрицательные корреляции: а) амплитуды интервала N2/P3 при определении времени двигательной реакции с данными когнитивного теста у пациентов с БГ; б) амплитуды интервала N2/P3 с числом копий CAG-повторов у доклинических носителей мутантного гена *HTT*.

Таким образом, у доклинических носителей мутантного гена *HTT* выявлялось

значимое увеличение латентности P300, что свидетельствует в пользу нарушения усвоения информации уже на стадии «предболезни». Интересно, что в индивидуальных протоколах выделения ВП латентность P300 у всех доклинических носителей мутации не выходила за рамки возрастной нормы, но показатели по группе выявили четкую тенденцию к ухудшению нейрофизиологических показателей когнитивных функций (принятия решений и запоминания). У пациентов эти тенденции усиливались – латентность P300 была значимо больше относительно не только контроля, но и доклинических носителей. Кроме того, у пациентов с БГ относительно контроля снижалась и амплитуда пика когнитивного комплекса, чего у доклинических носителей не наблюдалось и что вместе с увеличением латентности P300 свидетельствовало в пользу ухудшения обработки информации, нарушения процессов внимания.

Через 19±4 месяцев после первого обследования 7 пациентов обследовались повторно: наблюдалось статистически значимое ухудшение по двигательной шкале UHDRS, остальные показатели существенно не изменились (таб. 5).

Таблица 5. Нейрофизиологические показатели у пациентов с БГ в динамике.

Признак	Обследование 1	Обследование 2	Обследование 1 vs. обследование 2, p
UHDRS, баллы	36±11	42±10	p=0,042
MoCa, баллы	20±3	21±2	p=1,000
Функциональная шкала, баллы	23±2	21±2	p=0,197
Латентность P300, мс	449±79	447±69	p=0,686
Латентность P300 (с двигат. реакцией), мс	435±57	439±101	p=0,893

Общая оценка нейродегенеративного процесса у пациентов с БГ и доклинических носителей мутантного гена *HTT* с помощью метода ВОМ

Первоначально нами был вычислен общий объем серого вещества для каждой из обследованных групп. Сформированные при оценке ВП группы возрастных контролей были использованы и при анализе данных ВОМ (таблица б).

Таблица 6. Сравнение общих объёмов серого вещества в обследованных группах.

Показатели	Пациенты	Контроль 1	Пациенты vs. контроль 1	Доклинич. носители	Контроль 2	Доклинич. носители vs. контроль 2
Возраст, лет	48±11 (27–69)	43±19 (26–78)	p=0,097	33±10 (24–59)	29±6 (25–47)	p=0,158
Мужчин/ женщин	11/13	11/20	–	2/9	7/13	–
Общий объём серого вещества, мл	652,4±65,9	695,4±61,6	p=0,019	662,2±49,8	716,8±54,0	p=0,009

Как видно из таблицы 6, уже у доклинических носителей мутантного гена *HTT* наблюдается снижение общего объёма серого вещества.

Таблица 7. Зоны локальной атрофии серого вещества у обследованных.

Зона головного мозга	Правое/ левое полушарие	Т- критерий	Координаты MNI пространства			pFWE*
			x	y	z	
Пациенты vs. контроль						
Хвостатое ядро	П	14,7	21	16	6	0,000**
Хвостатое ядро	Л	14,7	-9	13	10	0,000**
Скорлупа	П	14,5	25	15	-3	0,000**
Скорлупа	Л	14,2	-23	10	5	0,000**
Постцентральная извилина	Л	6,9	-47	-15	36	0,008×10 ⁻¹
Прецентральная извилина	Л	6,0	-47	8	35	0,007
Островок	Л	6,2	-41	-14	5	0,007
Область шпорной борозды	П	6,1	11	-71	12	0,009
Средняя лобная извилина	Л	6,1	-27	33	39	0,013
Нижняя теменная долька	Л	5,8	-38	-47	50	0,027
Доклинические носители мутации vs. контроль						
Скорлупа	П	7,6	33	2	3	0,005
Островок	Л	6,5	-35	-2	6	0,046
Пациенты vs. доклинические носители мутации						
Хвостатое ядро	Л	8,4	-9	11	13	0,004×10 ⁻¹
Хвостатое ядро	П	8,2	9	14	11	0,006×10 ⁻¹
Скорлупа	Л	7,5	-23	17	-3	0,003
Скорлупа	П	6,9	26	17	-3	0,011

Примечание: * p – скорректированное на пиковом уровне; ** нули до 10⁻²⁰.

В таблице 7 и на рисунках 4–6 представлены различия между группами по выраженности локального атрофического процесса. Для всех зон значение p

скорректировано по семейной ошибке FWE. Также приведены значения T-критерия, которые в условиях значения p , схожего до 3-го знака после запятой, позволяют дополнительно судить об уровне значимости.

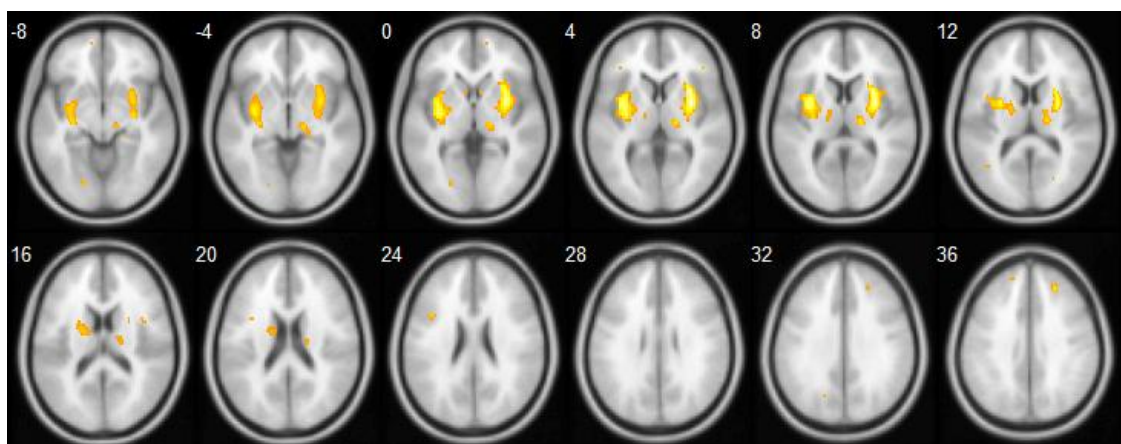


Рисунок 4. Зоны атрофии у доклинических носителей мутации vs. контроль.

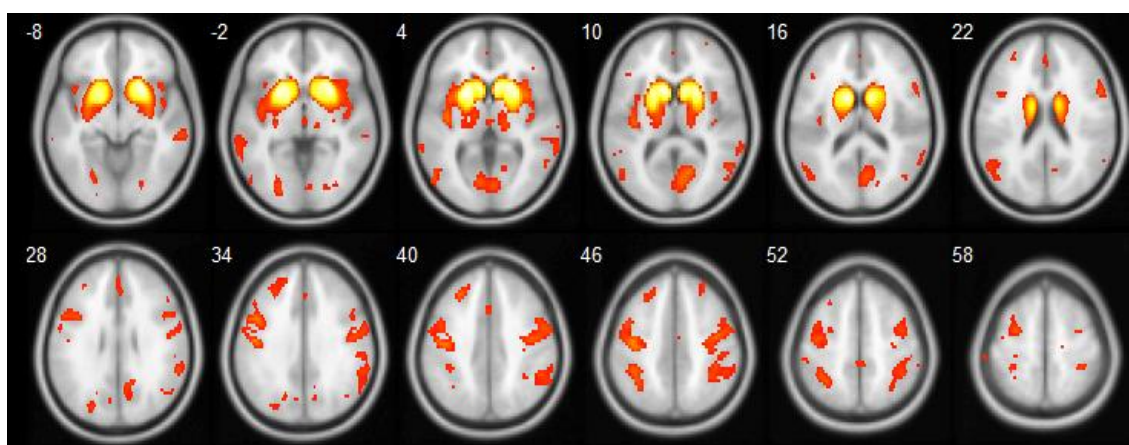


Рисунок 5. Зоны атрофии у пациентов с БГ vs. контроль.

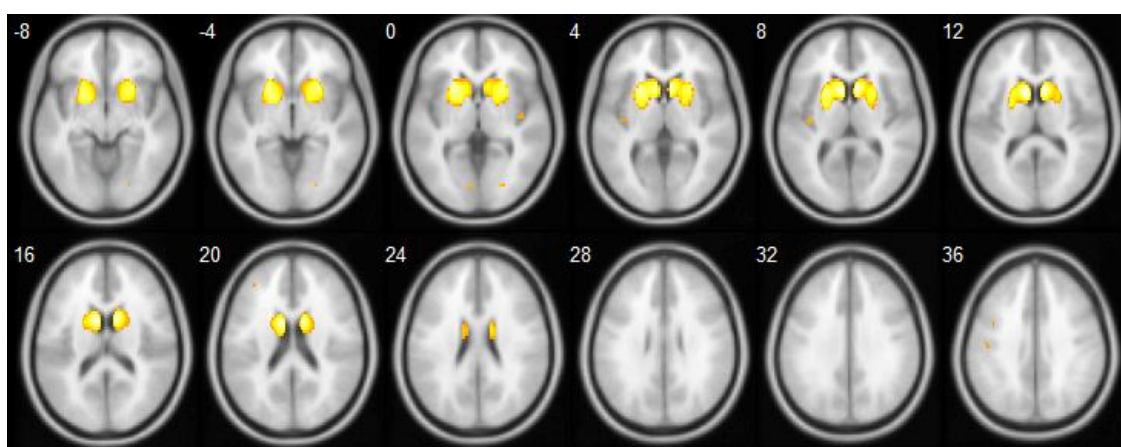


Рисунок 6. Зоны атрофии у пациентов с БГ vs. доклинические носители мутации.

Таким образом, автоматизированный анализ показал четкие локальные изменения: атрофия серого вещества в обследованных группах выражена в стриатуме с двух сторон, а у пациентов с БГ широко распространена и в корковых регионах, входящих в ассоциативную лобно-подкорково-таламическую петлю.

Группа доклинических носителей мутантного гена *HTT* в нашей выборке была неоднородна по ряду признаков, но ВОМ выявила уменьшение общего объема серого вещества уже на этой стадии процесса, а также локальную атрофию в скорлупе и островке, что соотносится с топикой атрофии у больных БГ. Можно заключить, что при БГ объективизация наиболее ранних изменений мозга возможна уже на клинически «латентной» стадии нейродегенерции.

Между собой пациенты и доклинические носители мутации отличались объемом хвостатого ядра и скорлупы с двух сторон, что даёт предпосылки к разработке градации стадийности процесса и прогнозированию его течения.

Оценка взаимосвязи клинических и нейрофизиологических данных с изменениями серого вещества головного мозга у пациентов с БГ и у доклинических носителей мутантного гена *HTT*

При поиске зон головного мозга, объем которых коррелирует с теми или иными клиническими показателями, практически во всех случаях были получены зоны, значимые только на статистическом уровне нескорректированного $p < 0,001$.

В таблице 8 приведены зоны головного мозга, для которых у пациентов с БГ выявлена статистически значимая отрицательная связь объема серого вещества с длительностью заболевания (иллюстрации – на рис. 7).

Таблица 8. Данные регрессионного анализа связи длительности заболевания у больных БГ с объемом серого вещества головного мозга.

Зона головного мозга	Правое/ левое полушарие	Т- критерий	Координаты MNI пространства			p
			x	y	z	
Средняя лобная изв., орбитальная часть	Л	5,2	-20	50	-18	$0,002 \times 10^{-2}$
Верхняя лобная изв., орбитальная часть	Л	3,8	-18	33	-8	$0,005 \times 10^{-1}$

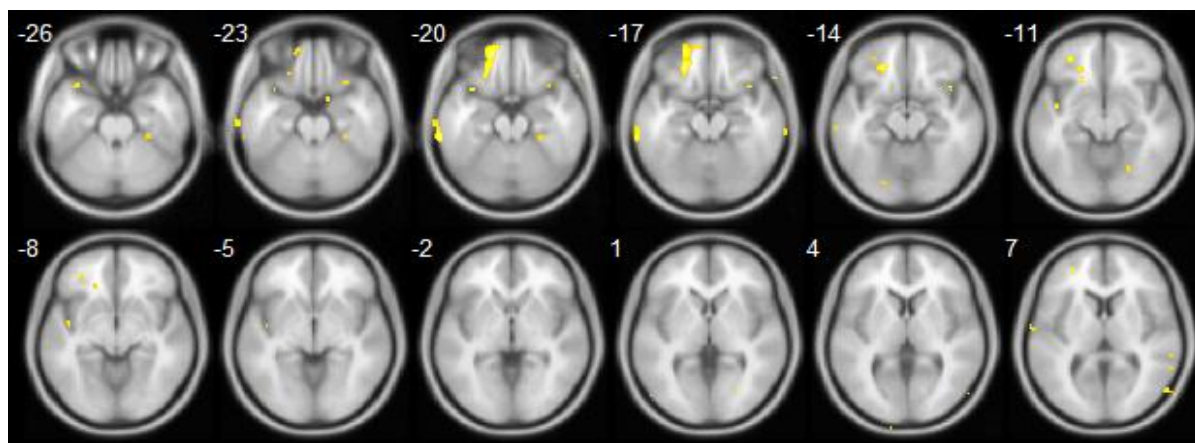


Рисунок 7. Структуры головного мозга у пациентов с БГ, для которых выявлена связь объема серого вещества с длительностью заболевания.

В табл. 9 приведены зоны головного мозга, для которых у пациентов с БГ была продемонстрирована связь объема серого вещества с числом баллов по двигательной шкале UHDRS (иллюстрации – на рис. 8). С уменьшением объема этих структур неврологические показатели ухудшались.

Таблица 9. Данные регрессионного анализа связи показателей по шкале UHDRS у больных БГ с объемом серого вещества головного мозга.

Зона головного мозга	Правое/ левое полушарие	Т- критерий	Координаты MNI пространства			p
			x	y	z	
Нижняя лобная изв.	Л	4,69	-50	45	10	$0,007 \times 10^{-2}$
Прецентральная изв.	Л	4,41	-30	-11	60	$0,001 \times 10^{-1}$
Супрамаргинальная изв.	Л	3,74	-50	-32	35	$0,006 \times 10^{-1}$
Постцентральная изв.	П	4,02	29	-41	56	$0,003 \times 10^{-1}$
Постцентральная изв.	Л	3,77	-48	-8	48	$0,006 \times 10^{-1}$

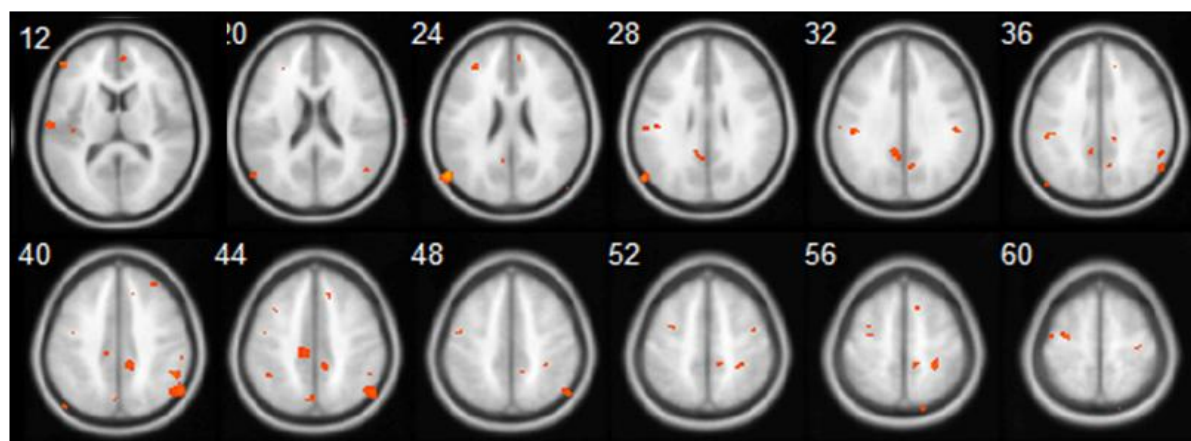


Рисунок 8. Структуры головного мозга у пациентов с БГ, для которых выявлена взаимосвязь объема серого вещества с двигательным дефицитом.

В табл. 10 и на рис. 9 приведены зоны головного мозга, для которых у пациентов с БГ была показана статистически значимая взаимосвязь объема серого вещества и показателей шкалы функциональной активности (худший балл по этой шкале соответствовал большей атрофии в указанных областях).

Таблица 10. Данные регрессионного анализа связи показателей шкалы функциональной активности у больных БГ с объемом серого вещества структур головного мозга.

Зона головного мозга	Правое/ левое полушарие	Т- критерий	Координаты MNI пространства			p
			x	y	z	
Поясная изв., передн. часть	Л	4,4	2	47	5	$0,001 \times 10^{-2}$
Поясная изв., передн. часть	П	3,9	2	35	18	$0,004 \times 10^{-1}$
Верхняя лобная изв.	П	3,9	11	57	20	$0,004 \times 10^{-1}$
Островок	Л	5,0	-47	-11	5	$0,003 \times 10^{-2}$
Оперкулум	Л	4,8	-57	-8	8	$0,005 \times 10^{-2}$
Верхняя височная извил.	Л	4,4	-45	-13	-3	$0,001 \times 10^{-1}$
Средняя лобная изв.	Л	5,7	-33	2	54	$0,006 \times 10^{-3}$
Средняя лобная изв.	П	5,7	29	51	23	$0,006 \times 10^{-3}$
Островок	П	4,7	35	30	-2	$0,006 \times 10^{-2}$
Скорлупа	П	4,3	26	20	-5	$0,001 \times 10^{-1}$

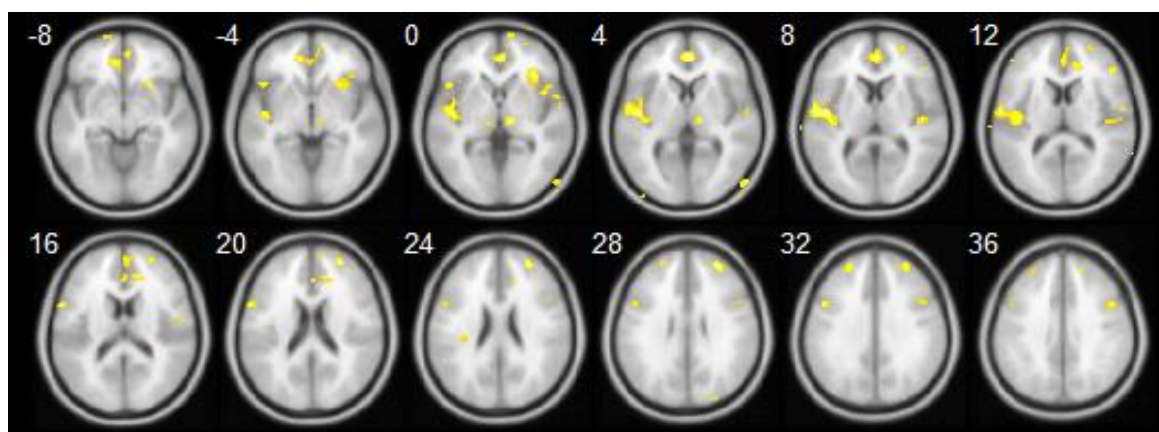


Рисунок 9. Структуры головного мозга у пациентов с БГ, для которых выявлена связь объема серого вещества с функциональной активностью.

В таблице 11 представлены зоны головного мозга, для которых у пациентов с БГ выявлена статистически значимая связь объема серого вещества с показателями когнитивной шкалы MoCa (соответствующие иллюстрации – см. рисунок 10).

Таблица 11. Данные регрессионного анализа связи показателей шкалы МоСа у больных БГ с объемом серого вещества головного мозга.

Зона головного мозга	Правое/ левое полушарие	Т- крите- рий	Координаты MNI пространства			p
			x	y	z	
Поясная извилина	Л	5,2	2	47	5	$0,001 \times 10^{-2}$
Поясная извилина	П	3,9	2	35	18	$0,004 \times 10^{-1}$
Островок	Л	5,0	-47	-11	5	$0,003 \times 10^{-2}$
Оперкулум	Л	4,8	-57	-8	8	$0,005 \times 10^{-2}$
Верхняя височная изв.	Л	4,4	-45	-14	-3	$0,001 \times 10^{-1}$
Средняя лобная извилина	Л	5,7	-33	2	54	$0,006 \times 10^{-3}$
Средняя лобная извилина	П	5,7	29	51	23	$0,006 \times 10^{-3}$
Верхняя лобная извилина	П	3,9	26	56	9	$0,009 \times 10^{-3}$
Островок	П	4,7	34	30	-2	$0,006 \times 10^{-2}$
Скорлупа	П	4,3	26	20	-5	$0,001 \times 10^{-1}$

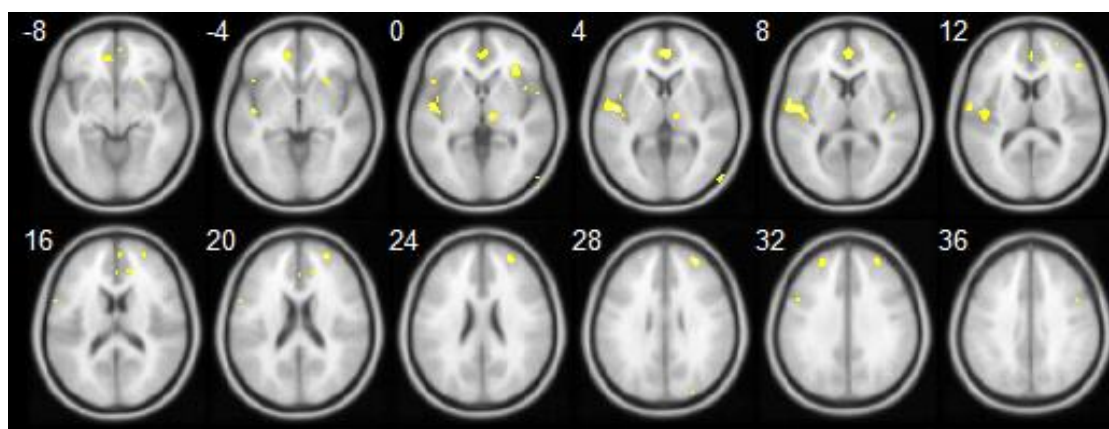


Рисунок 10. Структуры головного мозга у пациентов с БГ, для которых выявлена связь объема серого вещества с когнитивным дефицитом.

Таким образом, у пациентов с БГ данные регрессионного анализа представляют структурированную картину атрофических изменений головного мозга. Постепенное вовлечение верхней и средней лобной извилин отражает распространение нейродегенерации по подкорково-кортикальным путям с течением времени. Двигательный дефицит был связан преимущественно с моторными зонами. Зоны атрофических изменений коры, коррелирующие с когнитивными и функциональными нарушениями, практически совпали (лобные, теменно-височные области и некоторые части лимбической системы).

Ввиду однотипности молекулярного дефекта пациенты с развернутой клиникой БГ и доклинические носители мутантного гена *HTT* были объединены в

одну группу при проведении регрессионного анализа связи числа CAG-повторов с атрофией серого вещества. Для этого признака результаты регрессии прошли коррекцию на множественное сравнение, и их значимость составила $p_{FWE} < 0,05$ на пиковом уровне. В табл. 12 приведены структуры, для которых в общей группе носителей мутантного гена *HTT* была найдена отрицательная связь объема серого вещества с числом копий CAG-повторов мутантного гена (т.е. с тяжестью мутации), а рис. 11 их иллюстрирует.

Таблица 12. Данные регрессионного анализа связи тяжести мутации у носителей мутации с объемом серого вещества головного мозга.

Зона головного мозга	Правое/ левое полушарие	Т-критерий	Координаты MNI пространства			pFWE
			x	y	z	
Скорлупа	П	6,8	21	17	5	0,016
Хвостатое ядро	П	6,4	12	17	9	0,046
Скорлупа	Л	6,8	-19	14	2	0,016
Хвостатое ядро	Л	6,5	-12	11	15	0,03

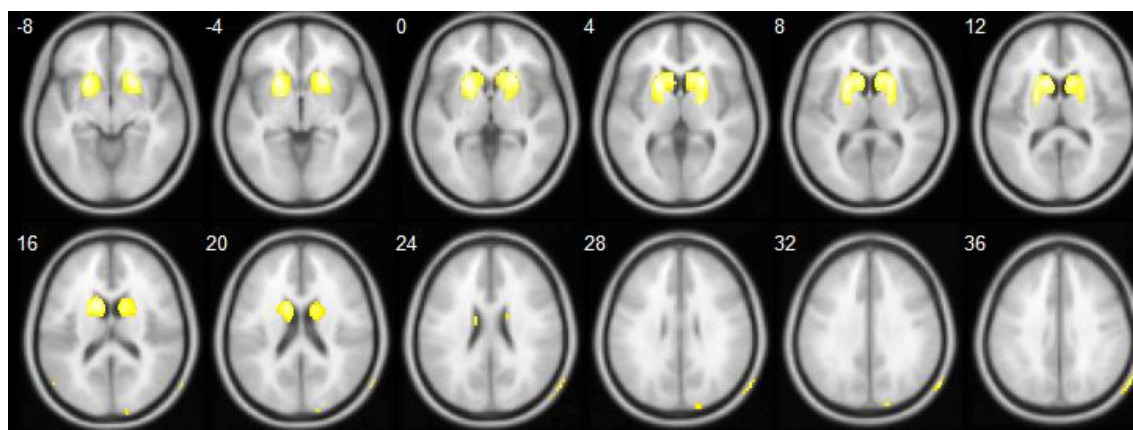


Рисунок 11. Структуры мозга, для которых в общей группе носителей мутантного гена *HTT* выявлена связь объема серого вещества с тяжестью мутации.

Тесную связь тяжести мутации с атрофией базальных ядер подтверждают и данные морфометрии регионов интереса: так, нами была установлена значимая корреляция тяжести мутации с объемом хвостатого ядра: коэффициент корреляции для левого хвостатого ядра (по Спирману) составил $r = -0,454$, $p = 0,007$, для правого – $r = -0,436$, $p = 0,010$. Копийность CAG-повторов, в отличие от клинических и нейрофизиологических характеристик БГ, не зависит от большого числа существенных для течения болезни факторов (функционального

состояния больного, приёма лекарств и т.д.). Таким образом, высокая значимость статистической регрессии указанного признака с данными ВОМ даёт основания рассматривать морфометрию в качестве удобного и ценного биомаркёра БГ.

В работе проводился регрессионный анализ по сопоставлению объема серого вещества с результатами нейрофизиологического обследования – параметрами когнитивных ВП Р300. Результаты приведены в табл.13 и рис.12.

Таблица 13. Данные регрессионного анализа связи латентностей пика Р300 у больных БГ с объемом серого вещества структур головного мозга.

Зона головного мозга	Правое/ левое полушарие	Т- критерий	Координаты MNI пространства			p
			x	y	z	
<i>Зоны, объём которых коррелирует с латентностью Р300 (распознавание сигнала)</i>						
Дополнит. двигательная обл.	Л	4,63	-2	17	67	$0,001 \times 10^{-1}$
<i>Зоны, объём которых коррелирует с латентностью Р300 (распознавание сигнала с определением времени двигательной реакции)</i>						
Прецентральная изв.	Л	3,98	-47	3	33	$0,004 \times 10^{-1}$
Прецентральная изв.	П	3,93	44	-4	39	$0,004 \times 10^{-1}$
Верхняя лобная изв.	П	3,91	14	63	23	$0,005 \times 10^{-1}$
Верхняя височная изв.	Л	3,71	-63	0	-2	$0,007 \times 10^{-1}$

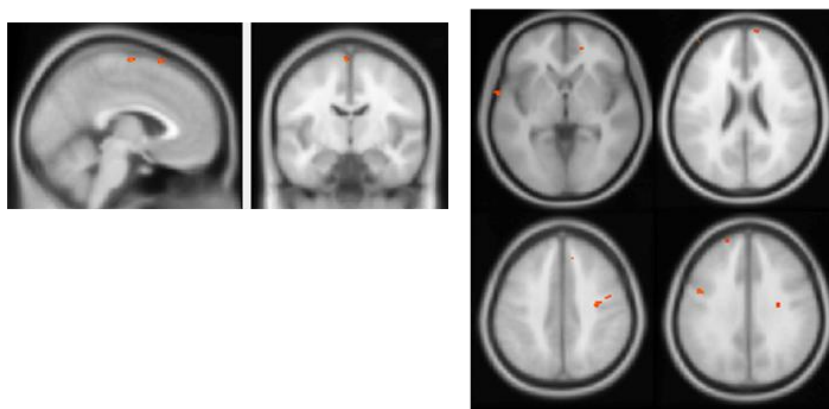


Рисунок 12. Структуры головного мозга у пациентов с БГ, для которых найдена связь объема серого вещества с латентностью Р300 в парадигме на распознавание сигналов (слева) и в парадигме с определением времени двигательной реакции (справа).

У доклинических носителей мутантного гена НТТ корреляций объёма серого вещества с показателями отягощённости по заболеванию и когнитивной шкалы МоСа не выявлено. Регрессионный анализ с данными шкалы функциональной

активности не проводился ввиду её нечувствительности у данной группы лиц. Для этих лиц в табл.14, 15 и на рис.13, 14 показана связь показателей по двигательной шкале UHDRS и латентности пика P300 с объемом серого вещества.

Таблица 14. Данные регрессионного анализа связи показателей шкалы UHDRS у доклинических носителей мутации с объемом серого вещества структур головного мозга.

Зона головного мозга	Правое/ левое полушарие	Т- критерий	Координаты MNI пространства			p
			x	y	z	
Бледный шар	П	7,81	17	0	-6	$0,005 \times 10^{-2}$
Верхнее височное поле	Л	7,67	-56	11	-2	$0,005 \times 10^{-2}$
Среднее височное поле	Л	5,84	-34	14	-42	$0,003 \times 10^{-1}$
Область шпорной борозды	Л	5,80	-12	-75	17	$0,003 \times 10^{-1}$

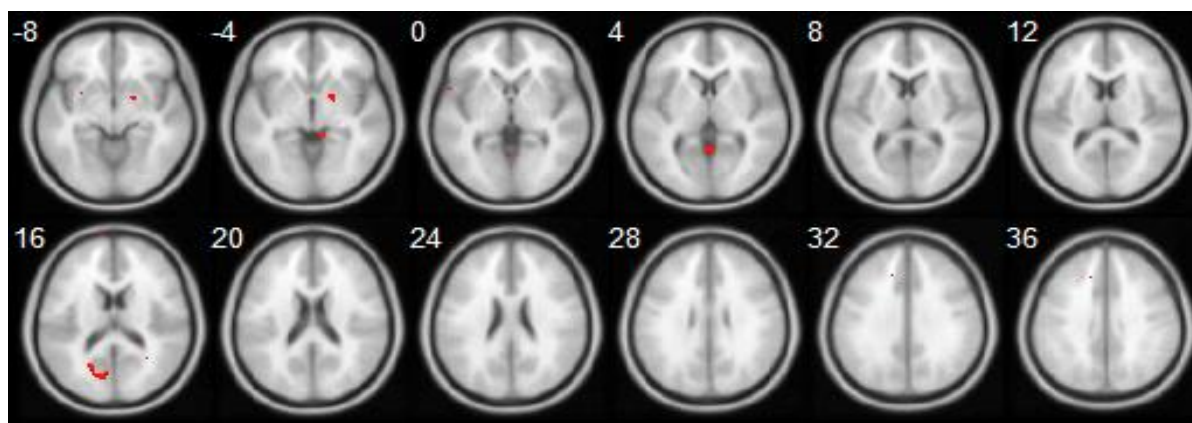


Рисунок 13. Структуры головного мозга у доклинических носителей, для которых выявлена связь объема серого вещества с данными шкалы UHDRS.

Таким образом, у доклинических носителей мутации данные регрессионного анализа выглядят несколько неоднородно ввиду малой выборки и её вариабельности, а использованные клинические шкалы малочувствительны к негрубым проявлениям заболевания. Тем не менее, в работе удалось выявить ряд регионов, атрофия которых связана с ухудшением по двигательной шкале.

В обеих группах удлинение латентности P300 в целом соответствовало уменьшению объема серого вещества в лобных и височных отделах. Заинтересованность при БГ прецентральной извилины, скорее всего, обусловлена нарушением двигательного контроля (проба с определением времени двигательной реакции), вовлечение постцентральной и супрамаргинальной

извилилин – нарушением обработки сенсорной информации.

Таблица 15. Данные регрессионного анализа связи латентности пика P300 у доклинических носителей мутации с объемом серого вещества.

Зона головного мозга	Правое/ левое полушарие	Т- критерий	Координаты MNI пространства			p
			x	y	z	
<i>Зоны, объём которых коррелирует с латентностью P 300 (распознавание сигнала).</i>						
Верхняя височная извилина	П	7,77	52	-33	15	$0,005 \times 10^{-2}$
Супрамаргинальная извилина	П	7,09	66	-32	35	$0,009 \times 10^{-2}$
Постцентральная извилина	П	6,36	32	-30	69	$0,002 \times 10^{-1}$
Постцентральная извилина	Л	5,89	-39	-24	53	$0,003 \times 10^{-1}$
<i>Зоны, объём которых коррелирует с латентностью P 300 (распознавание сигнала с определением времени двигательной реакции).</i>						
Верхняя лобная извилина	Л	9,95	-18	26	63	$0,002 \times 10^{-1}$

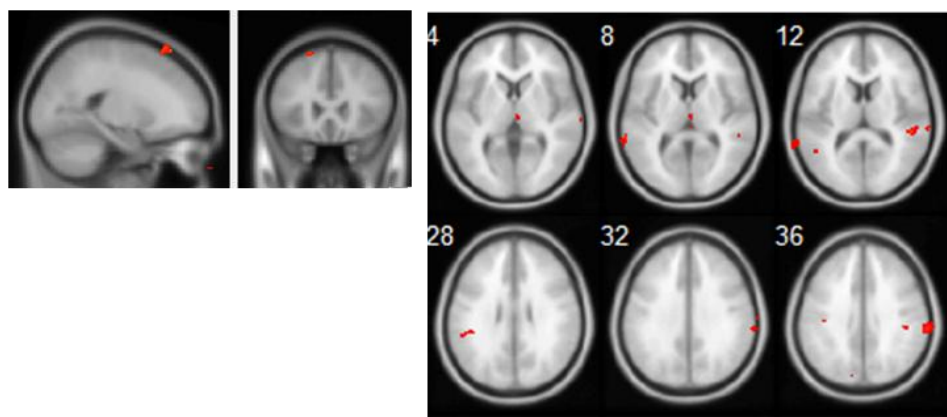


Рисунок 14. Структуры головного мозга у доклинических носителей мутации, для которых выявлена связь объема серого вещества с латентностью P300 в парадигме на распознавание сигналов (слева) и в парадигме с определением времени двигательной реакции (справа).

Совместное применение нейрофизиологических и визуализационных методик позволяет качественно улучшить интерпретацию результатов и охарактеризовать данные как со структурной, так и с функциональной стороны. В перспективе такой комбинированный подход может облегчить градацию изменений при оценке состояния больного и прогрессирования патологического процесса. Таким образом, при БГ нами показана значимая связь функциональных параметров с морфологическими характеристиками головного мозга по данным ВМ.

Сравнение объёмов регионов интереса в правом и левом полушарии

Для оценки асимметрии нейродегенеративного процесса были подсчитаны объёмы 9 регионов – хвостатого ядра, нижней и средней лобной извилин, островка, бледного шара, скорлупы, таламуса, постцентральной и прецентральной извилин – в обоих полушариях с помощью морфометрии регионов интереса.

При оценке объема выбранных структур в контрольной группе значимых различий между правым и левым полушарием получено не было.

Таблица 16. Сравнение объёмов структур правого и левого полушарий у пациентов с БГ.

Структура	Общий объём слева, мл	Общий объём справа, мл	р
Хвостатое ядро	2,73±0,51	2,72±0,41	0,665
Нижняя лобная извилина	10,13±1,71	9,2±1,83	0,187
Средняя лобная извилина	14,16±2,96	15,74±3,3	0,043
Островок	8,01±0,99	7,56±0,97	0,187
Бледный шар	0,04±0,01	0,07±0,03	0,006
Постцентральная изв.	9,34±1,47	8,67±1,54	0,322
Прецентральная извилина	7,77±1,1	7,65±0,97	0,043
Скорлупа	1,71±0,43	2,03±0,3	0,001
Таламус	2,46±0,36	2,42±0,24	0,650

Таблица 17. Сравнение объёмов структур правого и левого полушарий у доклинических носителей мутантного гена *HTT*.

Структура	Общий объём слева, мл	Общий объём справа, мл	р
Хвостатое ядро	3,25±0,6	3,39±0,62	0,496
Нижняя лобная изв.	9,91±0,61	9,39±0,84	0,174
Средняя лобная изв.	14,69±1,48	15,62±1,51	0,151
Островок	7,75±0,52	7,51±0,55	0,112
Бледный шар	0,08±0,02	0,10±0,02	0,028
Постцентральная изв.	9,89±1,08	8,99±0,88	0,082
Прецентральная изв.	8,6±1,22	7,9±1,03	0,226
Скорлупа	2,31±0,39	2,42±0,36	0,450
Таламус	2,13±0,24	2,13±0,22	1,000

В табл. 16 приведены результаты сравнения объёмов структур правого и левого полушарий в группе пациентов с БГ, жирным шрифтом выделены структуры со статистически значимыми межполушарными различиями.

Практически для всех структур со значимыми межполушарными различиями

объемов серого вещества левые регионы были меньше правых.

Аналогичные данные были получены и для доклинических носителей мутации (таб. 17). Таким образом, в обеих целевых группах атрофия больше затрагивала структуры в левом, доминантном для нашей выборки, полушарии.

Динамика морфометрических показателей у пациентов с БГ

В табл.18 и на рис.15 представлены зоны серого вещества с прогрессирующим атрофии через 19 ± 4 месяцев после первого исследования.

Таблица 18. Зоны нарастания атрофических изменений мозга у пациентов с БГ.

Зона головного мозга	Правое/ левое полушарие	Т- критерий	Координаты MNI простран.			p
			x	y	z	
Ср. лобная изв., орбитальн. часть	П	11,04	5	51	-2	$0,001 \times 10^{-3}$
Верх. лобная изв., медиал. часть	П	9,47	3	55	8	$0,004 \times 10^{-2}$
Верхняя лобная извилина	Л	7,80	-21	-6	60	$0,001 \times 10^{-1}$
Поясная изв., передняя часть	П	9,08	6	52	11	$0,005 \times 10^{-2}$
Прецентральная извилина	Л	6,56	-27	-10	54	$0,003 \times 10^{-1}$
Средняя височная извилина	П	16,58	63	-39	6	$0,002 \times 10^{-3}$

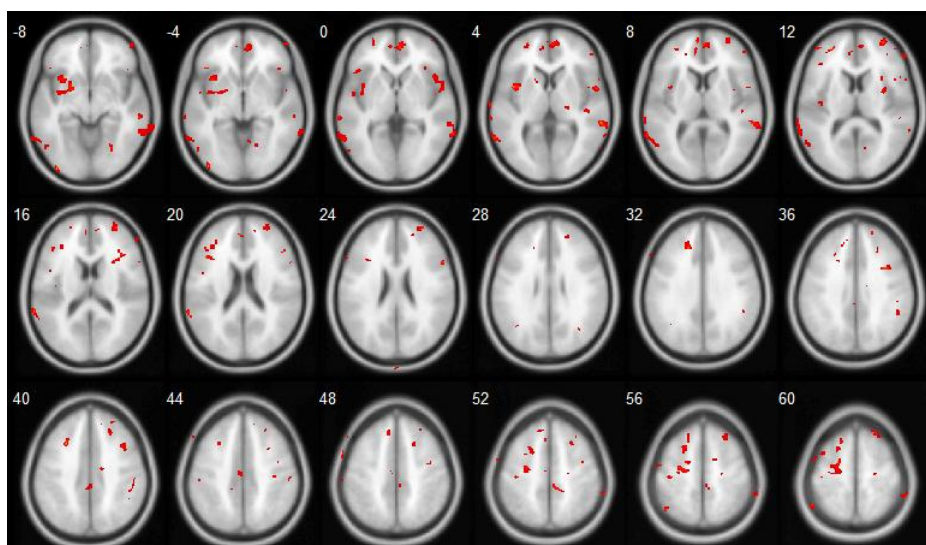


Рисунок 15. Структуры головного мозга у пациентов с БГ, для которых было выявлено нарастание атрофических изменений при динамическом наблюдении.

ВЫВОДЫ

1. Воксель-ориентированная морфометрия позволяет с высокой степенью воспроизводимости регистрировать уменьшение объема серого вещества головного мозга у носителей мутантного гена *HTT* на различных этапах нейродегенеративного процесса – от доклинической стадии до стадии развернутой клинической картины болезни Гентингтона.
2. Наиболее ранним морфометрическим изменением головного мозга, выявляемым у доклинических носителей мутации, является уменьшение объема серого вещества в скорлупе и островке. По мере прогрессирования процесса у пациентов с клинической стадией болезни Гентингтона церебральная атрофия усиливается в базальных ганглиях и распространяется на ряд корковых регионов, в основном, входящих в подкорково-таламо-кортикальные пути. Нейродегенеративные изменения, как правило, больше выражены в доминантном полушарии.
3. У всех носителей мутантного гена *HTT* – как на доклинической стадии, так и при развернутых клинических проявлениях болезни Гентингтона – имеет место статистически значимая прямая корреляция между тяжестью мутации (числом копий тандемных CAG-повторов) и выраженностью атрофических изменений хвостатого ядра и скорлупы с двух сторон.
4. У пациентов с болезнью Гентингтона определяется четкая взаимосвязь двигательных, когнитивных и функциональных нарушений с уменьшением объема серого вещества в определенных регионах головного мозга – лобных (включая моторные зоны коры), теменно-височных областях, лимбической системе и др. Это позволяет уточнить генез и структурные основы отдельных симптомов заболевания, а также временные закономерности их появления и особенности общей динамики нейродегенеративного процесса.
5. Увеличение латентности когнитивных вызванных потенциалов P300, свидетельствующее о нарушении восприятия и обработки информации,

характерно как для доклинических носителей мутантного гена *HTT*, так и для пациентов в развернутой клинической стадии болезни Гентингтона. В обеих группах пациентов совместное применение воксель-ориентированной морфометрии и вызванных потенциалов выявляет тесную взаимосвязь между анатомическими и функциональными изменениями головного мозга.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метод воксель-ориентированной морфометрии позволяет объективизировать прогрессирование нейродегенеративного процесса при динамическом наблюдении за пациентами с болезнью Гентингтона, что создаёт предпосылки для использования количественных морфометрических показателей в качестве биомаркёров заболевания.
2. Комбинация воксель-ориентированной морфометрии и когнитивных вызванных потенциалов Р300 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.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Ключников С.А., Юдина Е.Н., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Психические нарушения при болезни Гентингтона // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2012.– №2. – С. 46–50.
2. Юдина Е.Н., Коновалов Р.Н., Абрамычева Н.Ю., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Опыт применения МРТ-морфометрии при болезни Гентингтона // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – № 4. – 2013. – С. 16–19.
3. Юдина Е.Н., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Оценка распространения и течения нейродегенеративного процесса при болезни

Гентингтона методом воксель-ориентированной МРТ-морфометрии // Клиническая неврология. – № 4. – 2013. – С. 20–23.

4. Ключников С.А., Юдина Е.Н., Абрамычева Н.Ю., Пономарева Н.В., Фокин В.Ф., Федин П.А., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Комплексный анализ полиглутаминовых болезней в России // Тезисы – X Всероссийский съезд неврологов 2012, Нижний Новгород.
5. Юдина Е.Н., Коновалов Р.Н., Федин П.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Дифференциальная диагностика хорей: случай из практики // Атмосфера. Нервные болезни. – 2011. – №3. – С. 36–39.
6. Баранова Т.С., Коновалов Р.Н., Юдина Е.Н., Иллариошкин С.Н. Воксель-ориентированная морфометрия: новый метод прижизненного мониторинга нейродегенеративного процесса // Современные направления исследования функции межполушарной асимметрии и пластичности мозга. Экспериментальные и теоретические аспекты нейропластичности: Мат–лы всероссийской конференции с международным участием. – М.: Научный мир, 2010. – С. 540–543.
7. Коновалов Р.Н., Баранова Т.С., Юдина Е.Н., Иллариошкин С.Н. Воксель-ориентированная морфометрия при болезнях Паркинсона и Гентингтона // Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса (под. ред. С.Н. Иллариошкина, О.С.Левина). – М., 2011. – С.135–138.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БГ	–	болезнь Гентингтона
БОЗ	–	балл отягощённости по заболеванию
ВОМ	–	воксель-ориентированная морфометрия
ВП	–	вызванные потенциалы
мкВ	–	микровольт
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
мс	–	миллисекунд
FWE	–	Family Wise Error (семейная ошибка)
MNI	–	Montreal Neurological Institute template (стандартизированное стереотаксическое пространство Монреальского Неврологического Института)
MoCa	–	Монреальская шкала оценки когнитивных функций
SPM	–	Statistical Parametric Mapping (программа статистического параметрического картирования МРТ-изображений)
UHDRS	–	Unified Huntington's Disease Rating Scale (Унифицированная Шкала Оценки Болезни Гентингтона)