

Опыт применения МРТ-морфометрии при болезни Гентингтона

Е.Н. Юдина, Р.Н. Коновалов, Н.Ю. Абрамычева, С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Для одного из наиболее значимых наследственных нейродегенеративных заболеваний – болезни Гентингтона (БГ) – характерна церебральная атрофия, характер которой нуждается в уточнении. Технология МРТ-морфометрии позволяет количественно оценить атрофию различных областей головного мозга, что позволяет рассматривать его как потенциальный биомаркер нейродегенерации. Мы применили у 24 пациентов с БГ, 10 доклинических носителей мутации и 9 здоровых лиц две разновидности метода МРТ-морфометрии – сравнение мозговых объемов в целом и подсчет объемов заранее заданных областей интереса. При сравнении мозговых объемов в целом у пациентов с БГ хвостатое ядро и скорлупа с двух сторон, пре- и постцентральной извилины были достоверно меньше, чем у лиц из группы контроля, в то время как при сравнении заданных регионов интереса уменьшение объема у больных затронуло хвостатое ядро, бледный шар и скорлупу с двух сторон. У клинически здоровых носителей мутантного гена бледный шар, скорлупа, пре- и постцентральная извилины билатерально оказались достоверно больше, чем у пациентов, а бледный шар слева – меньше, чем в контроле. Выявлены большее поражение доминантной стороны у пациентов и у носителей гена БГ, а также отрицательные корреляции объемов подкорковых и корковых структур с тяжестью мутации, двигательными и когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: МРТ-морфометрия, болезнь Гентингтона, нейродегенерация.

МРТ-морфометрия – это метод автоматизированного подсчета объема структур головного мозга, который может использоваться для поиска зон атрофии, количественной оценки атрофического процесса, анализа прогрессирования дегенерации и оценки воздействия терапевтических средств [1, 7].

Предполагается, что МРТ-морфометрия может служить надежным биомаркером нейродегенерации [15, 16]. Возможности метода активно изучаются при многих нейродегенеративных заболеваниях – болезни Гентингтона, болезни Паркинсона, прогрессирующем надъядерном параличе и др. Однако данные, полученные при исследовании БГ, ввиду ряда биологических особенностей заболевания (аутосомно-доминантного типа наследования, 100% пенетрантности мутантного гена, выявления носителей гена на доклиническом этапе), могут считаться модельными и служить основой для изучений всей нейродегенеративной патологии [3, 17].

Воксел-ориентированная МРТ-морфометрия (ВОМ) используется как для сравнения мозговых объемов в целом («voxel-by-voxel»), так и для сравнения заранее заданных областей головного мозга – морфометрия регионов интереса (ROI – region-of-interest). Каждый из методов обладает рядом достоинств: ВОМ не требует формирования гипотезы об изменениях головного мозга априори, как морфометрия регионов интереса, зато последняя способна дать более точные количественные значения объемов структур для каждого обследованного пациента, а не групповые значения [9].

Пациенты и методы исследования

Мы провели обследование 24 пациентов с БГ (11 мужчин и 13 женщин, средний возраст 48 ± 11 лет), 10 асимптомных носителей мутантного гена БГ (2 мужчин и 8 женщин, средний возраст 33 ± 8 лет) и 9 неврологически здоровых

лиц без указаний на наличие БГ в семейном анамнезе (4 мужчин и 5 женщин, средний возраст 33 ± 8 лет). Всем участникам был проведен неврологический осмотр с применением шкалы UHDRS (Unified Huntington's Disease Rating Scale) и Монреальской шкалы оценки когнитивного дефицита (MoCa). МРТ головного мозга выполнялось на томографе Magnetom Avanto с величиной магнитной индукции 1,5Т в стандартных режимах (T1, T2 FLAIR) и в последовательности T1 MPRAGE для получения структурных данных для последующей морфометрической оценки. Групповая обработка данных проводилась с помощью программы SPM8. Корреляционный анализ для данных морфометрии заданных регионов интереса и клиническими данными выполнен в программе IBM SPSS 20.

Результаты и обсуждение

Для группового анализа мы использовали автоматическое вычисление объема серого вещества в каждой из групп с предварительной обработкой изображений (сегментация, нормализация). По результатам анализа нами не было выявлено статистически значимых различий между группами носителей гена БГ и контролем. При сравнении группы пациентов с преобразованной группой контроля мы получили статистически значимые различия в сторону уменьшения объемов серого вещества хвостатого ядра и скорлупы справа и слева ($p=0,000$), а также тенденцию к уменьшению постцентральной и прецентральной извилин левого полушария головного мозга у пациентов с БГ ($p=0,054$) (рис. 1, табл. 1).

Таким образом, групповой анализ продемонстрировал наличие атрофии у пациентов в стратегических для БГ зонах – стриатуме с двух сторон, а также в ключевых областях двигательного и чувствительного контроля в доминантном полушарии (поскольку из всех обследованных только один пациент был левшой).

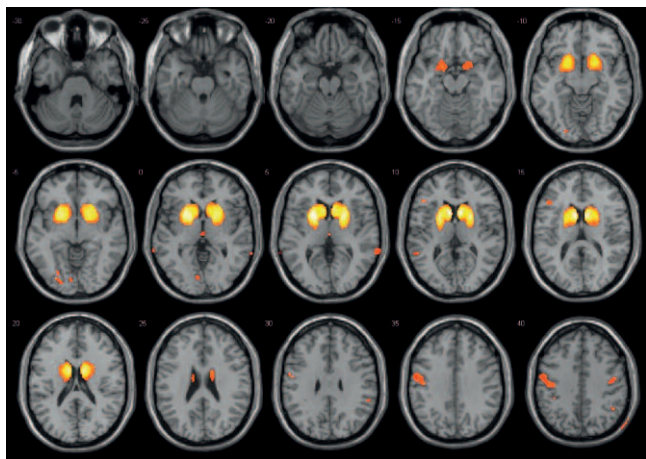


рис. 1: Групповое сравнение пациентов с БГ и лиц контрольной группы. Зоны, подвергшиеся атрофии у пациентов, выделены цветом.

таблица 1: Групповое сравнение пациентов с БГ и лиц контрольной группы: получение координат структур головного мозга.

Структура	MNI координаты в мм			P-level uncorrected	Peak T value
	x	y	z		
Хвостатое ядро слева	-6	12	12	0.000	10.44
Скорлупа слева	-23	11	6	0.000	10.09
Хвостатое ядро справа	9	11	13	0.000	10.02
Скорлупа справа	23	8	7	0.000	9.62
Постцентральная извилина слева	-41	-16	46	0.000	5.07
Прецентральная извилина слева	-53	-4	36	0.000	4.25

Примечание: для каждой структуры указаны x, y, z координаты по атласу MNI – Montreal Neurological Institute brain atlas; P-level uncorrected – нескорректированные значения p для пикового уровня; Peak T value – пороговое значение T-критерия.

Данные группового анализа были сопоставлены с данными, полученными по результатам ROI-морфометрии заданных областей интереса для абсолютного определения объемов выбранных анатомических структур. Мы задали для обьема так называемые «маски» (зоны интереса), исходя из данных группового анализа и наших гипотез, основанных на характере поражения мозга при БГ (рис. 2). Таким образом, были получены по 9 зон интереса в каждом полушарии: хвостатое ядро, скорлупа, бледное ядро, таламус, нижняя лобная извилина, средняя лобная извилина, островок, прецентральная извилина, постцентральная извилина (рис. 3). Кроме того, мы получили значения объема серого вещества всего головного мозга для каждого из обследованных.

Обработка данных показала отсутствие статистической разницы между общими объемами серого вещества в обследованных группах (пациенты, асимптотные носители гена, контроль). Можно предположить, что изменения объемов конкретных структур происходят не за счет общей атрофии, а достаточно избирательно.

Сравнение объемов базальных ядер в группах показало следующее. Как и ожидалось, статистически значимой была атрофия хвостатого ядра с двух сторон при сравнении пациентов и лиц из группы контроля ($p=0,000$). Кроме того, значения объемов бледного шара и скорлупы с обеих

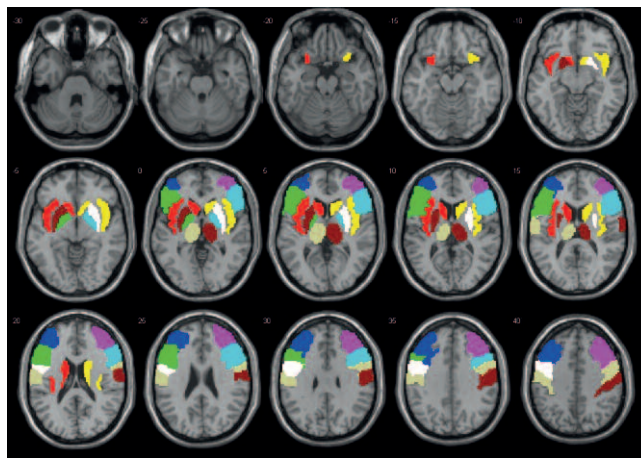


рис. 2: МРТ-морфометрия: выбор «масок».

Цветом указаны регионы интереса: хвостатое ядро, скорлупа, бледное ядро, таламус, нижняя лобная извилина, средняя лобная извилина, островок, прецентральная извилина, постцентральная извилина в каждом полушарии.

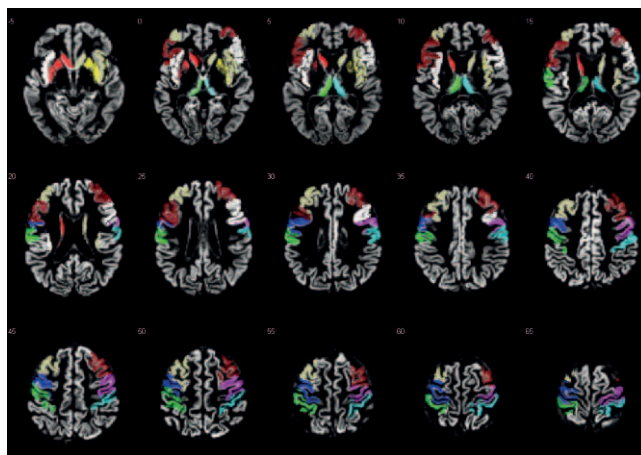


рис. 3: Морфометрия заданных регионов интереса – результат наложения «масок» у пациентки Б.

сторон также были статистически значимо ниже в группе пациентов по сравнению с контролем ($p=0,000$ для всех указанных структур).

В группе асимптотных носителей мутантного гена БГ значения объемов хвостатого ядра, бледного шара и скорлупы с обеих сторон были статистически значимо выше, чем у пациентов ($p=0,000$ для всех структур), а объем бледного шара слева – ниже, чем в контроле ($p=0,043$). Кроме того, судя по медианам, в группе носителей существует устойчивая тенденция к уменьшению объемов хвостатого ядра, бледного шара и скорлупы с обеих сторон по сравнению с нормой. Примечательно также, что объемы таламусов во всех трех группах не различались.

При сравнении объемов из всех заданных извилин различия были найдены только для постцентральной извилины слева ($p=0,034$) и прецентральной извилины с двух сторон ($p=0,020$ для левой и $p=0,028$ для правой стороны) между группами пациенты/носители гена – у пациентов значения объемов были значимо ниже. Несмотря на отсутствие статистической разницы между объемами пациентов и конт-

роля, наблюдалась тенденция к атрофии левой прецентральной извилины у больных БГ ($p=0,057$). Анализ медиан значений у носителей гена также выявил интересную тенденцию – объемы постцентральной и прецентральной извилин с обеих сторон были выше не только по сравнению с объемами пациентов, но и с нормой.

Таким образом, из 9 заданных зон интереса по 5 зонам мы получили статистически значимые изменения в некоторых группах пациентов. Интактность таламусов при изменениях со стороны хвостатого ядра, скорлупы и бледного шара демонстрирует избирательность атрофии базальных ядер при БГ, а тенденция к снижению объемов у носителей гена по сравнению с нормой и значимая атрофия у пациентов – динамику процесса. Неожиданное увеличение значений медиан объема для постцентральной и прецентральной извилин у носителей гена относительно контроля заставляет задуматься о наличии соответствующих «гиперпластических» компенсаторных механизмов. Эти данные в совокупности с тем, что асимптомные носители мутации отличались от пациентов с БГ объемами бледного шара и левой постцентральной извилины, демонстрируют возможность нейровизуализационного мониторинга течения процесса.

Из данных как группового анализа, так и анализа заданных областей интереса можно предположить, что нейродегенеративный процесс при БГ несимметричен – выражен больше в доминантном полушарии. Чтобы проверить эту гипотезу, мы первоначально сравнили объемы всех 9 выбранных зон интереса у лиц контрольной группы и не получили статистически значимых различий объемов структур правого и левого полушарий. Напротив, у пациентов с БГ объемы скорлупы ($p=0,001$), бледного шара ($p=0,006$) и средней лобной извилины ($p=0,043$) левого полушария оказались значимо меньше соответствующих структур в правом полушарии, а прецентральная извилина слева – больше, чем справа ($p=0,043$). У носителей гена БГ объем левого бледного шара был значимо меньше правого ($p=0,029$). Таким образом, очевидна асимметрия нейродегенеративного процесса, затрагивающего, прежде всего, бледный шар доминантного полушария.

Суммируя вышесказанное, можно картировать распространение нейродегенерации следующим образом: начинаясь с базальных ядер доминантного полушария и вначале поражая в большей степени бледный шар, процесс распространяется на главные сенситивные и моторные зоны и с течением времени процесс ведет к выраженной атрофии всех указанных зон, хотя и сохраняет свою асимметрию.

Мы также провели корреляцию изменений объемов серого вещества с клиническими данными – числом копий CAG - повторов мутантного гена, показателями двигательной шкалы UHDRS и когнитивной шкалы MoCa. Количество CAG-повторов, отражающих тяжесть мутации, имело отрицательную корреляцию с объемами хвостатого ядра справа и слева у пациентов с БГ ($p=0,025$ и $r=-0,476$ для правой и левой стороны). Хотя двигательная шкала UHDRS и не дала статистически значимых корреляций со структурными данными у пациентов, имелись устойчивые тенденции к обратной связи с объемами левых пре- и постцентральной извилин ($p=0,062$, $r=-0,396$ и $p=0,063$, $r=-0,393$ соответственно) и скорлупой справа ($p=0,055$, $r=-0,405$). Худший балл по когнитивной шкале MoCa у пациентов был связан с уменьшением объемов постцентральных извилин с двух сторон ($p=0,021$, $r=0,478$ слева и $p=0,039$, $r=0,434$ справа) и прецентральной извилины

слева ($p=0,040$, $r=0,431$). Несмотря на то, что ни количество CAG повторов, ни данные когнитивной шкалы не дали устойчивых корреляций со структурными изменениями головного мозга у носителей гена, худший балл по двигательной шкале UHDRS соответствовал большей атрофии бледного шара доминантной стороны с высокой степенью достоверности ($p=0,024$, $r=-0,669$), что подтверждает первичную вовлеченность данной структуры в развитие патологического процесса на доклинической стадии БГ.

В целом, наши данные сопоставимы с результатами зарубежных авторов, что говорит о хорошей воспроизводимости метода МРТ-морфометрии. Так, по данным литературы, топография изменений серого вещества у носителей гена БГ затрагивает, прежде всего, базальные ганглии слева и дорсолатеральную префронтальную кору. У пациентов, по сравнению с контролем, наибольшей атрофии также подлежит левый стриатум, но процесс начинает распространяться и на правые отделы стриатума, островковые зоны билатерально, лобные извилины [6, 8, 12–14]. По данным метаанализа, у пациентов относительно контроля более атрофированными были зоны базальных ядер слева, островок с двух сторон и орбитофронтальная кора [10]. Так же, как и в нашем исследовании, показана асимметрия нейродегенеративного процесса с первостепенным вовлечением базальных ядер доминантной стороны [11]. Большинство авторов описывает уменьшение и общей массы серого вещества уже на стадии асимптомного носительства мутации. Хотя мы не получили различий по общим объемам серого вещества между группами носителей и контроля, необходимо учесть ограниченность и неоднородность обследованных нами лиц по возрасту и ожидаемому сроку до начала заболевания. Кроме того, следует учитывать то, что разными авторами могли быть применены разные параметры препроцессинга МРТ-данных для проведения морфометрии [4]. Мы применили два метода обработки данных и увидели сопоставимость полученных результатов, но, как и по опыту зарубежных коллег, результаты морфометрии заданных регионов интереса были более тонкими, чем при сравнении мозговых объемов в целом [4, 5, 13].

Что касается клинических данных, то наиболее интересна связь числа копий CAG-повторов мутантного гена с изменениями серого вещества. Большинство авторов описывает наличие прямой связи между числом копий CAG-повторов и выраженностью атрофии в хвостатом ядре, скорлупе, парацентральной дольке, островке [3, 5].

Таким образом, наше исследование продемонстрировало возможности МРТ-морфометрии в прижизненной морфологической характеристике патологического процесса при БГ, позволяя не только определить вовлеченность тех или иных структур, но и дать количественную оценку изменениям серого вещества, увидеть тонкие особенности процесса (такие как его асимметрию), судить о возможном топическом распространении дегенерации с течением времени, проследить связи тяжести мутации и клинических данных с региональной атрофией. Особенно важно подчеркнуть не только исследовательскую направленность метода, но и многообещающие практические возможности по мониторингу нейродегенерации, использованию МРТ-морфометрии в качестве количественного неинвазивного биомаркера для оценки различных терапевтических подходов и поиска эффективных методов нейропротекции.

Список литературы

1. Колесниченко Ю.А., Машин В.В., Иллариошкин С.Н., Зайц Р.Дж. Воксел-ориентированная морфометрия: новый метод оценки локальных вторичных атрофических изменений головного мозга. Анн. клин. эксперимент. неврол. 2007; 4: 35–42.
2. Aylward E., Mills J., Liu D. et al. Association between age and striatal volume stratified by CAG repeat length in prodromal Huntington disease. PLOS Currents Huntington Dis. 2011; 11.
3. Draganski B., Bhatia K.P. Brain structure in movement disorders: a neuroimaging perspective. Cur. Opin. Neurol. 2010; 23: 413–419.
4. Henley S., Ridgway G.R., Scathill R.I. et al. Pitfalls in the use of voxel-based morphometry as a biomarker: examples from Huntington disease. Am. J. Neuroradiol. 2010; 31: 711–719.
5. Henley S., Wild E., Hobbs N. et al. Relationship between CAG repeat length and brain volume in premanifest and early Huntington's disease. J. Neurol. 2009; 256: 203–212.
6. Ille R., Schäfer A., Scharmüller W. et al. Emotion recognition and experience in Huntington disease: a voxel-based morphometry study. J. Psychiatry Neurosci. 2011; 36: 6–10.
7. Kassubek J., Pinkhardt E.H., Dietmaier A. et al. Fully automated atlas-based MR imaging volumetry in Huntington disease, compared with manual volumetry. Am. J. Neuroradiol. 2011; 32: 1328–1332.
8. Kassubek J., Juengling F.D., Kioschies T. et al. Topography of cerebral atrophy in early Huntington's disease: a voxel based morphometric MRI study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2004; 75: 213–220.
9. Klöppel S., Chu C., Tan G.C. et al. Automatic detection of preclinical neurodegeneration. Neurology 2009; 72: 426–431.
10. Lambrecqva V., Langboursa N., Guehla D. et al. Evolution of brain gray matter loss in Huntington's disease: a meta-analysis. Eur. J. Neurol. 2013; 20: 315–321.
11. Muhlau M., Gaser C., Wohlschager A. et al. Striatal atrophy in Huntington's disease is leftward biased. In: World Congress on Huntington's disease. Dresden, 2007: 120.
12. Rosas H.D., Salat D.H., Lee S. et al. Complexity and heterogeneity: what drives the ever changing brain in Huntington's disease? Ann. NY Acad. Sci. 2008; 1147: 196.
13. Stoffers D., Sheldon S., Kuperman J.M. et al. Contrasting gray and white matter changes in preclinical Huntington disease. Neurology 2010; 74: 1208–1216.
14. Tabrizi S.J., Langbehn D.R., Leavitt B.R. et al. TRACK-HD investigators. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. Lancet Neurol. 2009; 8: 791–801.
15. Tabrizi S.J., Reilmann R., Roos R.A. et al. Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 24 month observational data. Lancet Neurol. 2012; 11: 42–53.
16. Tabrizi S.J., Scathill R.I., Durr A. et al. Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis. Lancet Neurol. 2011; 10: 31–42.
17. Whitwell J.L., Josephs K.A. Voxel-based morphometry and its application to movement disorders. Parkinsonism Relat. Disord. 2007; 13: 406–416.

Experience of using MRI morphometry in Huntington's disease

E.N. Yudina, R.N. Konovalov, N.Yu. Abramycheva, S.A. Klyushnikov, S.N. Illarioshkin

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Key words: MRI morphometry, Huntington's disease, neurodegeneration.

One of the most important inherited neurodegenerative disorders, Huntington's disease (HD), is characterized by cerebral atrophy, the features of which need to be clarified. MRI morphometry allows assessing quantitatively the atrophy of different brain regions, and this method may be regarded as a potential biomarker of neurodegeneration. We used whole-brain voxel-based morphometry (VBM) and region-of-interest (ROI) morphometry in 24 patients with HD, 10 preclinical HD gene carriers and 9 controls. On whole-brain VBM patients had significantly lower grey matter in the caudate, the putamen, and the pre- and postcentral

gyri bilaterally compared to controls, while on ROI morphometry the grey matter volume decrease in patients was seen in the caudate, the putamen and the pallidum bilaterally. In clinically unaffected gene carriers the pallidum, the putamen, and the pre- and postcentral gyri bilaterally were larger and the left pallidum was smaller compared to controls. We found more pronounced atrophy of a dominant hemisphere in patients and gene carriers, as well as negative correlation between basal ganglia and cortical structures volumes and the mutation severity, motor and cognitive impairment.

Контактный адрес: Иллариошкин Сергей Николаевич – докт. мед. наук, проф., зам. дир. по науч. работе, зав. отд. исследования мозга ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., 80. Тел.: +7 (495) 490-20-43.

Юдина Е.Н. – асп. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Коновалов Р.Н. – ст. науч. сотр. отд. лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН;

Абрамычева Н.Ю. – науч. сотр. 5 отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Клюшников С.А. – вед. науч. сотр. 5 отд. ФГБУ «НЦН» РАМН.