

# Новые МРТ-методики в диагностике болезни Паркинсона: оценка нигральной дегенерации

С.Н. Иллариошкин, Р.Н. Коновалов, Е.Ю. Федотова, А.Н. Москаленко

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

*Болезнь Паркинсона (БП) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, основным патоморфологическим субстратом которого является потеря дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции среднего мозга. Несмотря на значительный прогресс в изучении данного заболевания, его ранняя диагностика представляет собой непростую клиническую проблему. В настоящее время большое количество исследований посвящено поиску и внедрению информативных маркеров для ранней верификации диагноза. Одним из наиболее перспективных направлений диагностики БП является изучение специфических паттернов изменения черной субстанции, выявляемых при визуализации нигросом (специфических кластеров дофаминергических нейронов) и нейромеланина с помощью высокопольной магнитно-резонансной томографии (МРТ).*

*В статье рассмотрены современные представления о структурно-функциональной организации черной субстанции и новые информативные МРТ-маркеры нейродегенерации при БП: потеря дорсолатеральной нигральной гиперинтенсивности (исчезновение нигросомы-1) и уменьшение интенсивности/площади магнитно-резонансного сигнала от черной субстанции при визуализации нейромеланина. Приводится собственный опыт использования указанных технологий с целью диагностики БП, полученный при анализе изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости, и изображений в режиме нейромеланин-чувствительной МРТ.*

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, диагностика, нейровизуализация, МРТ, черная субстанция, нигросома, нейромеланин.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: ekfedotova@gmail.com. Федотова Е.Ю.

**Для цитирования:** Иллариошкин С.Н., Коновалов Р.Н., Федотова Е.Ю., Москаленко А.Н. Новые МРТ-методики в диагностике болезни Паркинсона: оценка нигральной дегенерации. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(4): 77–84.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.10

## New MRI diagnostic methods in Parkinson's disease: evaluating nigral degeneration

Sergey N. Illarionov, Rodion N. Kononov, Ekaterina Yu. Fedotova, Anna N. Moskalenko

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

*Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder with a characteristic pathological hallmark of loss of the dopaminergic neurons in the compact part of the substantia nigra in the midbrain. Despite the significant progress made in learning about this disease, early diagnosis continues to be a complex clinical issue. Currently, many studies are focused on finding and implementing meaningful markers which are valid for the early PD diagnosis. One of the most promising areas in that field is investigation of specific changes in the substantia nigra, found when examining the nigrosomes (specific clusters of the dopaminergic neurons) and neuromelanin, using high-field magnetic resonance imaging (MRI).*

*This article presents the current understanding of the structural and functional organization of the substantia nigra, and examines in detail the new informative MRI-markers of neurodegeneration in PD: the loss of dorsolateral nigral hyperintensity (disappearance of the nigrosome-1) and a reduction in the intensity/area of the magnetic resonance signal from the substantia nigra when imaging the neuromelanin. We present our own experience of using the abovementioned technologies to diagnose PD, by analysing susceptibility-weighted images and images taken in neuromelanin-sensitive MRI mode.*

**Keywords:** Parkinson's disease, diagnosis, neuroimaging, MRI, substantia nigra, nigrosome, neuromelanin.

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: ekfedotova@gmail.com. Fedotova E.Yu.

**For citation:** Illarionov S.N., Kononov R.N., Fedotova E.Yu., Moskalenko A.N. [New MRI diagnostic methods in Parkinson's disease: evaluating nigral degeneration]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(4): 77–84. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.10

## Ранняя диагностика и проблема нейровизуализационных биомаркеров болезни Паркинсона

Диагностика болезни Паркинсона (БП) остается сложной проблемой современной неврологии. Распространенность заболевания весьма высока и составляет в среднем от 120 до 150 случаев на 100 000 населения [1]. Тем не менее, несмотря на хорошее знание врачами данной патологии, в ранней стадии БП частота диагностических ошибок даже в условиях профильных специализированных центров двигательных расстройств достигает 10–30% [2, 3]. Это диктует необходимость разработки и внедрения в практику новых информативных биомаркеров БП. «Идеальный» биомаркер должен способствовать идентификации нейродегенеративного процесса в самой начальной клинической стадии и даже в его латентной фазе, длительность которой при БП может составлять до 20 лет [4, 5], поскольку максимально ранняя постановка диагноза является ключевым условием успешности нейропротекторных стратегий.

На сегодняшний день диагностика БП основывается на клинических критериях, включающих как моторные, так и немоторные симптомы [6]. Основные моторные проявления БП (гипокинезия, мышечная ригидность, тремор покоя) связаны с прогрессирующей утратой дофаминпродуцирующих нейронов компактной части черной субстанции (ЧС) среднего мозга [7]. Поэтому значительный интерес для неврологов представляют биомаркеры, оценивающие состояние ЧС и nigrostriatного пути. «Золотым стандартом» считается выявление функциональной недостаточности дофаминергической nigrostriatной системы по данным радиоизотопной визуализации с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) [8, 9]. Показан высокий потенциал ПЭТ/ОФЭКТ в ранней диагностике БП и дифференциальной диагностике с клинически сходными синдромами (дистонией, атипичным и лекарственным паркинсонизмом, эссенциальным тремором), а также в мониторинге патологического процесса и оценке результатов различных терапевтических вмешательств [8, 10, 11]. Несмотря на указанные возможности, значительная стоимость ПЭТ/ОФЭКТ с дофаминергическими лигандами, их малая доступность и необходимость введения в организм радиоизотопов существенно осложняют использование данных технологий на практике.

Еще один перспективный биомаркер БП — гиперэхогенность ЧС, визуализируемая при проведении транскраниальной сонографии и связанная с повышенным уровнем нигрального железа. Наличие гиперэхогенного сигнала в области ЧС обладает при БП почти 90% специфичностью и столь же высокой чувствительностью, поэтому ультразвуковое транскраниальное исследование включено сегодня в ведущие экспертные рекомендации по диагностике БП [2, 12–14]. Однако данная методика также сопряжена с рядом недостатков, таких как отсутствие ультразвукового окна примерно у 8% пациентов, наличие разнообразных артефактов, высокая зависимость получаемых результатов от технических характеристик прибора, квалификации врача, проводящего сканирование, и др. [15].

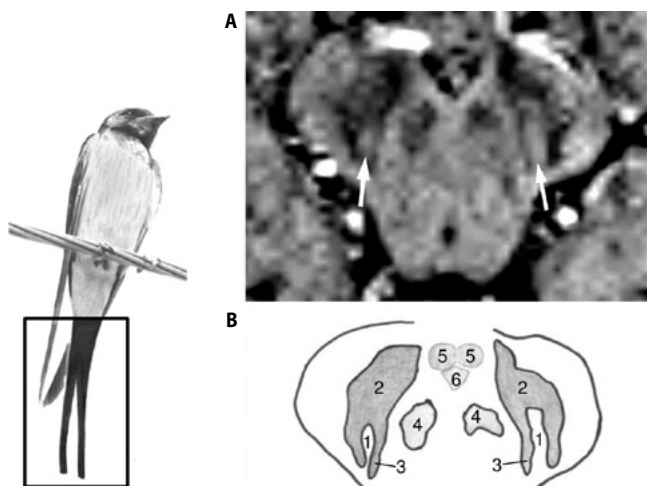
Таким образом, радиоизотопные и ультразвуковые методы нейровизуализации заняли прочное место в алгоритмах обследования пациентов с двигательными расстройствами, но они характеризуются большим числом объективных ограничений. В этой связи МРТ-технологии имеют оче-

видные преимущества. И если до последнего времени для БП не существовало специфических МРТ-паттернов изменения ЧС и данный метод применялся в основном для исключения возможных причин вторичного паркинсонизма (нормотензивная гидроцефалия, объемные образования, нейродегенерации с накоплением железа и т.д.), то ситуация стала быстро меняться по мере распространения высокопольных МР-томографов и совершенствования постпроцессинговой обработки изображений [16]. Помимо ряда исследовательских технологий, направленных на мультимодальное картирование и изучение структурно-функциональных перестроек головного мозга при БП [17, 18], были предложены новые высокоинформативные МРТ-маркеры для оценки состояния ЧС. Наиболее перспективными при БП представляются два из них — визуализация нигросом и визуализация нейромеланина в ЧС.

### Визуализация нигросом

Структура компактной части ЧС имеет неоднородный характер, напоминающий в определенном смысле «пористую» структуру сыра. Дофаминергические нейроны в компактной части ЧС расположены не диффузно, а организованы в особые клеточные кластеры — нигросомы. Нигросома представляет собой небольшое скопление дофаминергических нейронов размером до нескольких миллиметров; каждый такой дофаминовый клеточный кластер в норме характеризуется пониженным уровнем железа по сравнению с окружающими отделами ЧС и негативно окрашивается на кальциевый белок кальбиндин [19]. При развитии БП имеет место определенная стадийность вовлечения нигросом в нейродегенеративный процесс [20, 21]. Наибольшая из 5 описанных нигросом обозначается как нигросома-1. Она располагается в дорсолатеральной части ЧС (рис. 1) [22]. Результаты патологоанатомических исследований показывают, что в нигросоме-1 наблюдаются самые выраженные изменения при БП: даже в начальной стадии заболевания гибель дофаминергических нейронов в ней составляет до 98% [23]. В связи с этим именно нигросома-1 является основным объектом МРТ-исследования у пациентов с БП.

Визуализация нигросомы-1 обычно проводится с использованием стандартных режимов T2\*/SWI [24, 25]. Такой подход очень удобен, поскольку методика не требует постпроцессинговой обработки и позволяет оценивать изменения ЧС при визуальном изучении МРТ-изображений. Визуализация, взвешенная по магнитной восприимчивости (SWI), представляет собой МР-последовательность, учитывающую различия магнитной восприимчивости тканей. Это трехмерная последовательность градиентного эха с высоким пространственным разрешением и с полной компенсацией потока и времени, которая содержит как амплитудные данные, так и фазовую информацию. Накопления кальция и железосодержащих субстратов в тканях способны влиять на МР-сигнал в режиме SWI благодаря их большому магнитному моменту. Указанные парамагнитные вещества усиливают локальное магнитное поле и, следовательно, создают положительный фазовый сдвиг по сравнению с окружающими тканями. Прямая корреляция между концентрацией железа в мозге и фазовыми сдвигами на SWI отражается повышением контрастности тканей, содержащих данные вещества. По сравнению с T2-взвешенной последовательностью SWI обладает большей магнитной чувствительностью, использует более тонкие срезы и непрерывное сканирование, что позволяет визуализировать компактную и ретикулярную части ЧС так же



**Рис. 1. Нормальная МРТ-анатомия среднего мозга и ЧС в режиме SWI («симптом хвоста ласточки»).**

А — МРТ-срез на уровне среднего мозга (нигросома-1 указана стрелками); В — схема структур, показанных на МРТ-срезе. 1 — нигросома-1 («выемка» хвоста ласточки); 2 — черная субстанция; 3 — медиальная петля; 4 — красное ядро; 5 — сосцевидные тела; 6 — межножковая ямка

**Fig. 1. Normal MRI anatomy of the midbrain and substantia nigra in SWI mode (swallow tail sign).**

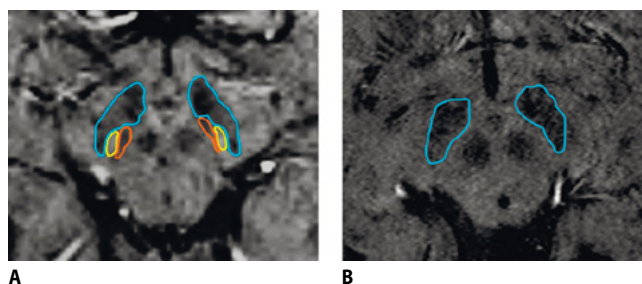
А — MRI slice at the level of the midbrain (nigrosome-1 is indicated with arrows); В — a diagram of the structures shown on the MRI slice. 1 — nigrosome-1 (the 'cut out' in the swallow tail); 2 — substantia nigra; 3 — medial lemniscus; 4 — red nucleus; 5 — mammillary bodies; 6 — interpeduncular fossa

ясно, как форму и структуру красного ядра. Таким образом может быть достигнута большая точность в измерении данных [26].

Для достоверной визуализации нигросомы-1 рекомендуется проведение исследования на ультравысокопольных МР-томографах (3 или 7 Т) с использованием 32-канальной головной катушки. Протокол должен включать SWI-последовательность со следующими параметрами: TR=27 мс, TE=15 мс, FoV=172×230 мм<sup>2</sup>. Сбор данных в режиме 3D позволяет реконструировать изображения в косо-коронарной проекции, наклон которой перпендикулярен продольной оси среднего мозга [27].

На нормальных SWI-изображениях нигросома-1 представляет собой гиперинтенсивный кластер в форме «запятой», окруженный по краям сходящимися вверх гипоинтенсивными структурами: продольной антеро-медиальной и овальной постеролатеральной (рис. 1; 2, А). Данный МРТ-признак получил название «симптом хвоста ласточки» [20, 28, 29]. При нормальном старении, несмотря на определенные возрастные изменения ЧС (например, относительное повышение уровня железа), визуализация нигросомы-1 не ухудшается [29]. При использовании высокоразрешающей МРТ с величиной магнитной индукции 7 Т можно в норме визуализировать и остальные 4 нигросомы (более мелкие), хотя и с несколько меньшей воспроизводимостью [21].

У пациентов с БП нигросома-1 и «симптом хвоста ласточки» не выявляются, т.е. гиперинтенсивный сигнал в соответствующей области компактной части ЧС отсутствует (рис. 2, В; рис. 3). Предполагается, что отсутствие визуализации нигросомы-1 при БП может быть связано не только с утратой дофаминергических нейронов, но и с параллельно



**Рис. 2. МРТ-изображение среднего мозга в режиме SWI.**

А — здоровый доброволец, схема контуров «хвоста ласточки»: синим цветом обозначены границы ЧС, красным — медиальная петля, желтым — нигросома-1.

В — пациент с БП: синим цветом обозначены границы ЧС, нигросома-1 с обеих сторон не визуализируется.

**Fig. 2. MRI image of the midbrain in SWI mode.**

А — healthy volunteer, outline of the swallow tail: substantia nigra is outlined in blue, medial lemniscus is outlined in red and nigrosome-1 is outlined in yellow.

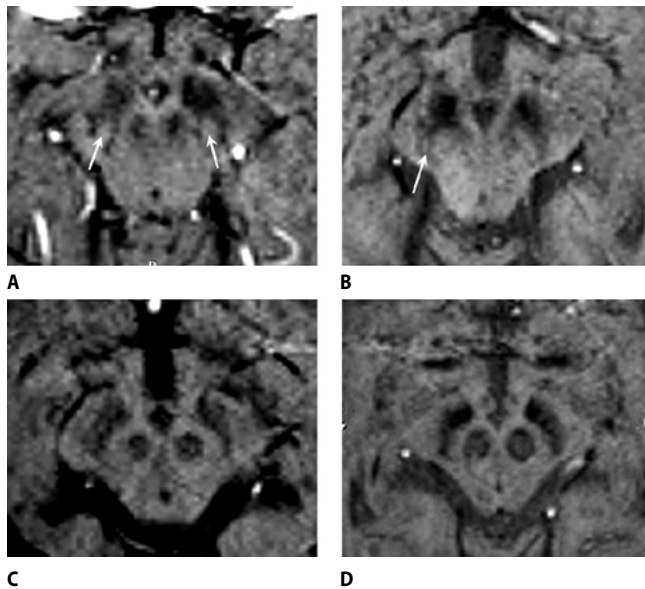
В — patient with PD: substantia nigra is outlined in blue, nigrosome-1 cannot be seen on either side.

протекающим процессом значительного накопления железа [28, 30]. При тонком анализе наиболее ранних стадий БП на ультравысокопольном томографе с величиной индукции 7 Т показана обратная корреляция нарастающей потери сигнала в области нигросомы-1 с суммой баллов по Универсальной рейтинговой шкале оценки БП (UPDRS) [21].

По данным ряда проведенных исследований, чувствительность данной методики в дифференцировании БП от нормы и недегенеративного паркинсонизма приближается к 100%, а ее специфичность в этих случаях составляет 87–100% [24, 31–35]. Недавний метаанализ для исследований, проведенных на томографах с величиной магнитной индукции 3 Т, показал, что в диагностике БП по отношению к норме чувствительность и специфичность такого признака, как потеря дорсолатеральной нигральной гиперинтенсивности, составляют 94,6% и 94,4% соответственно [36]. Очевидно, что на томографах 7 Т эти величины могут быть еще более высокими. Показана определенная корреляция между утратой дорсолатеральной нигральной гиперинтенсивности и снижением нигростриатной функции по данным ОФЭКТ-сканирования с лигандом — переносчиком дофамина [37].

Таким образом, новая методика МРТ-визуализации нигросомы-1 практически безошибочно позволяет дифференцировать БП от нормы даже в дебюте заболевания. Однако некоторые случаи атипичного паркинсонизма (прогрессирующий надъядерный паралич, мультисистемная атрофия, кортикобазальный синдром), характеризующиеся комбинацией стриатной и нигральной дегенерации, могут иметь сходную с БП картину исчезновения нигросомы [20, 34, 35, 38]. Поэтому дифференциально-диагностическая ценность методики при сопоставлении различных вариантов паркинсонизма нейродегенеративной природы нуждается в уточнении. В последних работах показан хороший потенциал определения нигросомы-1 в дифференцировании БП и эссенциального тремора [23].

Другие нигросомы в силу сложностей их визуализации в диагностических целях обычно не оцениваются даже на ультравысокопольных томографах с величиной магнитной индукции 7 Т [21].



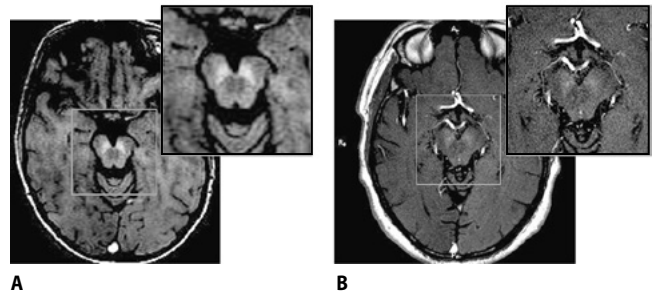
**Рис. 3.** МРТ-визуализация ЧС в режиме SWI у различных пациентов с БП.

А — контроль (здоровый доброволец, стрелками указаны нигросомы-1 с двух сторон); В — пациент с БП и правосторонним гемипаркинсонизмом, у которого утрата нигросомы-1 слева наблюдается контралатерально двигательным симптомам, тогда как в правой ножке мозга контралатерально непораженным конечностям нигросома-1 сохранна (стрелка); С, D — пациенты с БП (нигросомы не визуализируются с обеих сторон).

**Fig. 3.** MRI view of substantia nigra in SWI mode in various patients with PD. A — control (healthy volunteer, nigrosomes-1 are indicated by arrows on both sides); B — a patient with PD and right-sided hemiparkinsonism, in whom a loss of nigrosome-1 on the left is accompanied by contralateral motor symptoms, while the right cerebral peduncle contains a preserved nigrosome-1 (arrow) with preserved contralateral motor function; C, D — patients with PD (nigrosomes cannot be seen on either side).

Для улучшения визуализации нигросомы-1 и других неомогенных церебральных структур, содержащих железо, предложена современная программная модификация методики — количественное картирование магнитной восприимчивости, или Quantitative Susceptibility Mapping (QSM). Применение программы QSM позволяет удалять эффект магнитной восприимчивости окружающих структур и тем самым обеспечивать лучшую количественную оценку локальной (в зоне интереса) магнитной восприимчивости и содержания железа [34, 39].

Нами с использованием методики визуализации нигросомы-1 в режиме SWI на томографе с величиной магнитной индукции 3 Т («MAGNETOM Verio», «Siemens») обследованы 25 пациентов с БП (стадии I–III по Хен–Яру) в возрасте 56–74 лет. Диагноз был установлен на основании обновленных критериев Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений (MDS) [40]. В качестве групп контроля и сравнения обследованы 84 человека сопоставимого возраста, в том числе 45 неврологически здоровых лиц и 39 пациентов с другими («непаркинсоническими») заболеваниями центральной нервной системы. В контрольной группе и в группе сравнения у всех обследованных лиц, независимо от возраста, была четко визуализирована нигросома-1 с двух сторон (рис. 3, А). Напротив, в 24 из 25 случаев БП было выявлено исчезновение нигросомы-1 (рис. 3, В–D), т.е. отсутствие зоны понижения сигнала в режиме SWI в области компактной части ЧС, соответствующей нигросоме-1. При этом у 23 пациентов



**Рис. 4.** Нейромеланин-чувствительная МРТ в норме (А) и при БП (В). Оба исследования выполнены с использованием T1 TSE-последовательности с эффектом переноса намагниченности. У пациента с БП (В) наблюдается снижение интенсивности сигнала в области ЧС на 25% по сравнению с добровольцем из контрольной группы (А).

**Fig. 4.** Neuromelanin-sensitive MRI in healthy individuals (A) and in patients with PD (B).

Both studies were performed using T1 TSE sequences with the magnetization transfer effect. The patient with PD (B) has a 25% reduction in signal intensity in the substantia nigra compared with the volunteers in the control group (A).

с БП исчезновение нигросомы было двусторонним (рис. 4, С–D), а в одном случае оно наблюдалось лишь с одной стороны (рис. 4, В). Последнее наблюдение представляет собой большую редкость: у женщины 63 лет на протяжении года постепенно нарастал правосторонний синдром гемипаркинсонизма с гипокинезией, тремором покоя и мышечной ригидностью, чувствительный к леводопе (диагноз: БП, стадия I по Хен–Яру), тогда как исчезновение нигросомы-1 наблюдалось контралатерально — в левой ножке мозга, а справа нигросома-1 оставалась сохранной. Можно предположить, что исчезновение дорсолатеральной нигральной гиперинтенсивности при БП коррелирует не только с тяжестью клинических проявлений (см. выше), но и с топикой неврологического синдрома.

В нашей выборке у одного пациента с диагнозом БП (женщина 71 года) и нигросомами, визуализируемыми с обеих сторон, заболевание носило особый характер: асимметричный паркинсонический синдром с выраженным тремором покоя, постурально-кинестическим тремором, тремором головы и минимальной гипокинезией/ригидностью развился спустя 20 лет после манифестации эссенциального тремора. По-видимому, сохранение нигросомы у этой больной не случайна: как показано нами и другими авторами [41, 42], случаи трансформации эссенциального тремора в БП могут представлять собой особую форму первичного паркинсонизма, существенно отличающуюся по патофизиологии от классических форм БП.

В 2 случаях у пациентов в дебюте заболевания сохранность нигросомы-1 на МРТ позволила нам отвергнуть диагноз БП (что соответствовало клиническим предположениям) и диагностировать эссенциальный тремор, назначив при этом соответствующее лечение с положительным эффектом. Напротив, у одного наблюдавшегося пациента отсутствие нигросомы-1 с двух сторон стало дополнительным подтверждением диагноза БП, что позволило вместе с нейрохирургом обосновать показания для имплантации электродов в субталамические ядра и проведения глубинной стимуляции мозга.

Интересно, что у большинства обследованных нами пациентов исчезновение нигросомы-1 на МРТ коррелировало

с наличием гиперэхогенности ЧС при транскраниальной сонографии. Это подтверждает, что отсутствие нигросомы-1 в режиме SWI может служить новым надежным радиологическим маркером БП.

### Визуализация нейромеланина в ЧС (нейромеланин-чувствительная МРТ)

Нейромеланин (НМ) представляет собой сложный темный пигмент, содержащийся в нескольких типах нейронов и сконцентрированный в большей степени в дофаминергических нейронах компактной части ЧС и в норадренергических нейронах голубого пятна. Внутри клеток НМ накапливается в цитоплазматических органеллах, окруженных двойной мембраной. Нейромеланиновый пигмент состоит из различных компонентов: меланина, белков, липидов и ионов металлов, в основном железа. НМ связывает железо с двух разных сайтов — с высокой и низкой аффинностью. Большая часть железа связана с сайтами с высокой аффинностью, но в условиях избытка железа эти сайты оказываются перенасыщенными, и ионы связываются с сайтами с низким сродством, стимулируя окислительно-восстановительные реакции и вызывая токсический эффект [43]. С возрастом происходит нормальное накопление этого пигмента в ЧС, но у пациентов с БП в результате избирательной потери нигральных нейронов, содержащих НМ, наблюдается истощение его запасов [44].

НМ-чувствительная МРТ (НМ-МРТ) — относительно новый диагностический метод, основанный обычно на T1-взвешенной TSE импульсной последовательности с переносом намагниченности, обеспечивающей видимый контраст между компактной частью ЧС/голубым пятном и окружающими тканями [44]. Высокая контрастность объясняется парамагнитными свойствами НМ, а также высоким содержанием железа в форме ферритина в ЧС, что вызывает эффект T1-укорочения. Парамагнитные вещества уменьшают время релаксации как свободных протонов, так и протонов, связанных с макромолекулами, что ведет к уменьшению эффекта переноса намагниченности в субстанциях, содержащих парамагнитные ионы.

Контрастность от переноса намагниченности является результатом взаимодействия между протонами воды и протонами, связанными с макромолекулами. Эффект переноса намагниченности принято характеризовать отношением переноса намагниченности, а в последнее время чаще используется показатель количественного переноса намагниченности (quantitative magnetization transfer, QMT). QMT позволяет получать изображения с несколькими радиочастотными смещениями для создания спектра переноса намагниченности. В итоге получается модель, способная оценивать показатели отношения размера макромолекулы к ее свободному пулу, уровень изменения переноса намагниченности, продольное и поперечное время релаксации для каждой совокупности макромолекул [44–46].

На низких частотах смещения радиочастотный импульс будет частично насыщать свободный пул макромолекул за счет так называемого прямого насыщения и ослаблять наблюдаемый сигнал. Таким образом, выявляемое ослабление сигнала является комбинацией эффектов переноса намагниченности и прямого насыщения. Железо также влияет на спектр переноса намагниченности. Несмотря на то что основным железосодержащим белком в ЧС является ферритин, обладающий низким парамагнетизмом, главным

депо железа в пигментированных нейронах ЧС являются комплексы НМ–железо, которые обладают сильными парамагнитными свойствами [47].

Структуры, содержащие НМ, могут быть идентифицированы на НМ-чувствительных изображениях как области гиперинтенсивности. Компактная часть ЧС на снимках НМ-МРТ в норме выглядит как зона с повышенной интенсивностью сигнала по сравнению с ретикулярной частью, в которой содержится меньше дофаминергических нейронов и выше содержание железа, однако это железо — не в составе комплексов с НМ. Остальные железосодержащие структуры, такие как скорлупа, бледный шар или хвостатое ядро, содержат меньшее количество НМ и не показывают усиление сигнальных характеристик. Прямое сравнение между посмертными снимками НМ-МРТ и нейропатологическими данными показало зависимость интенсивности сигнала при НМ-МРТ от количества НМ-содержащих нейронов, что доказывает связь между усилением сигнала на НМ-МРТ и наличием пигмента НМ в клетке [48].

При БП высвобождение НМ из клеток происходит вследствие фагоцитирования погибших нейронов активированной микроглией, которая также выделяет медиаторы воспаления и провоцирует адаптивный аутоиммунный ответ, запускающий порочный круг нейродегенерации и нейровоспаления. Несмотря на значительное содержание в ткани железа, оно не входит в комплекс с НМ, что обуславливает относительное снижение сигнала на T1 TSE-взвешенной последовательности с переносом намагниченности по сравнению со здоровыми субъектами. В итоге при БП уменьшается характерная для нормы сигнальная гиперинтенсивность ЧС [46, 48, 49]. С помощью соответствующих программ можно оценить площадь (объем) определяемой области сигнала и, следовательно, судить о характере и степени пространственной дезинтеграции компактной части ЧС и других изучаемых структур.

Для МРТ-оценки оценки НМ исследование рекомендуется проводить на ультравысокопольных томографах 3 или 7 Т с использованием T1 TSE-взвешенной последовательности с переносом намагниченности; параметры: TR=600 мс, TE=10 мс, толщина среза до 2,5 мм с шагом между срезами 1 мм, размер матрицы 512×320, FOV=220 мм (размер пикселей 0,43×0,69 мм). Разметка аксиальных срезов должна быть выставлена параллельно орбитомеатальной линии. Дополнительно рекомендуется использование последовательностей T2, FLAIR и DWI для исключения сопутствующей патологии центральной нервной системы [50].

В наших предварительных исследованиях у 15 пациентов с БП, у которых проводилось сканирование головного мозга в режиме НМ-МРТ на томографе 3 Т («MAGNETOM Verio», «Siemens»), обнаружено снижение интенсивности сигнала в области ЧС по сравнению со здоровыми обследуемыми сопоставимого возраста (рис. 4). Средняя величина снижения интенсивности нигрального сигнала у больных БП составила 25%, при этом изменения, как правило, были достаточно симметричными. Полученные данные соответствуют результатам других авторов: показано, что снижение интенсивности сигнала от ЧС (в первую очередь в латеральной части ЧС) может наблюдаться уже в начальной стадии БП [49, 51, 52]. При этом те или иные нарушения сигнала/объема ЧС выявляются у 90% пациентов с БП *de novo* (в контроле — 10%) и вскоре становятся явными практически у всех больных [23]. Показана корреляция

между НМ-сигналом от компактной части ЧС и тяжестью симптоматики БП по шкале UPDRS [48].

Диагностическую ценность НМ-МРТ можно повысить с помощью специальных программных автоматических методов обработки изображений. Так, применение полностью автоматической мультиимиджевой сегментации для волюметрической оценки ЧС и голубого пятна в режиме НМ-МРТ показало значимые различия объема контра- и ипсилатеральной (по отношению к стороне преобладания паркинсонизма) компактной части ЧС, при этом чувствительность и специфичность метода в дискриминации БП и контрольной группы составили 92% и 89% соответственно [53]. Поскольку потеря НМ-сигнала ЧС при БП коррелирует со степенью дофаминергического стриатного дефицита по данным радиоизотопного ДАТ-сканирования [54], предложено использовать методику НМ-МРТ для количественной оценки патологии ЧС. Некоторые исследователи полагают, что у пациентов с БП могут быть определены долговременные изменения сигнала НМ по мере течения болезни, что позволяет рассчитывать на использование НМ-МРТ в качестве маркера прогрессирования нейродегенеративного процесса [35].

НМ-МРТ может быть перспективной для дифференциальной диагностики БП и эссенциального тремора. В работе S. Reimão с соавт. [51] установлено, что такой признак, как уменьшение площади/ширины ЧС в ее вентролатеральном отделе, позволяет различить начальную стадию дрожательной формы БП и эссенциальный тремор с чувствительностью 66,7% и специфичностью 93,3%. Комбинация НМ-

МРТ с определением нигросомы-1 (по количественной методике QSM) повышает предиктивную вероятность дифференцирования начальной стадии БП от эссенциального тремора до 0,935 (чувствительность 85,3%, специфичность 92,0%), что превосходит диагностические возможности каждого из этих методов в отдельности [23].

Таким образом, НМ-МРТ — это перспективная, относительно простая и неинвазивная методика нейровизуализации, позволяющая регистрировать характерное для БП снижение интенсивности сигнала и уменьшение размеров ЧС. Однако некоторые авторы отмечают существенную гетерогенность в результатах получаемых изображений [35], поэтому для решения вопроса о надежности НМ-МРТ в качестве диагностического маркера БП требуются дальнейшие исследования и технологическое совершенствование методики, включая внедрение специальных программ обработки получаемых данных.

Очевидно, что дальнейшее развитие этих МРТ-технологий и внедрение их в практику открывают новую страницу в диагностике БП и всей обширной группы заболеваний, сопровождающихся расстройствами движений.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare that there is no conflict of interest.*

*Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 19-15-00320.  
This work was supported by a grant from the Russian Science Foundation No. 19-15-00320.*

## Список литературы

1. Pringsheim T., Jette N., Frolkis A., Steeves T.D. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014; 29: 1583–1590. DOI: 10.1002/mds.25945. PMID: 24976103.
2. Иллариошкин С.Н., Левин О.С. (ред.) Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона. М., 2017. 336 с.
3. Tolosa E., Wenning G., Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 75–86. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70285-4. PMID: 16361025.
4. Иллариошкин С.Н., Власенко А.Г., Федотова Е.Ю. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2013; 2: 39–50.
5. Poewe W., Seppi K., Tanner C.M. et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17013. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13. PMID: 28332488.
6. Postuma R.B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424. PMID: 26474316.
7. Noyce A., Bandopadhyay R. Parkinson's disease: basic pathomechanisms and a clinical overview. *Adv Neurobiol* 2017; 15: 55–92. DOI: 10.1007/978-3-319-57193-5\_3. PMID: 28674978.
8. Селихова М.В., Катунина Е.А., Воун А. Позитронная эмиссионная и однофотонная эмиссионная компьютерная томография в оценке состояния моноаминергических систем мозга при экстрапирамидных расстройствах. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(2): 69–78. DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.8.
9. Brooks D.J. Molecular imaging of dopamine transporters. *Ageing Res Rev* 2016; 30: 114–121. DOI: 10.1016/j.arr.2015.12.009. PMID: 26802555.
10. Piccini P., Whone A. Functional brain imaging in the differential diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3: 284–290. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00736-7. PMID: 15099543.
11. Loane C., Politis M. Positron emission tomography neuroimaging in Parkinson's disease. *Am J Transl Res* 2011; 3: 323–341. PMID: 21904653.
12. Berg D., Behnke S., Walter U. Application of transcranial sonography in extrapyramidal disorder: updated recommendation. *Ultraschall Med* 2006; 27: 12–19. DOI: 10.1055/s-2005-858962. PMID: 16470475.
13. Berardelli A., Wenning G.K., Antonini A. et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 16–34. DOI: 10.1111/ene.12022 PMID: 23279440.
14. Shafieesabet A., Fereshtehnejad S.M., Shafieesabet A. et al. Hyperechogenicity of substantia nigra for differential diagnosis of Parkinson's disease: A me-

## References

1. Pringsheim T., Jette N., Frolkis A., Steeves T.D. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014; 29: 1583–1590. DOI: 10.1002/mds.25945. PMID: 24976103.
2. Illarionovskiy S.N., Levin O.S. (eds.) [Guidelines for the diagnosis and treatment of Parkinson's disease]. Moscow, 2017. 336 p. (In Russ.)
3. Tolosa E., Wenning G., Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 75–86. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70285-4. PMID: 16361025.
4. Illarionovskiy S.N., Vlasenko A.G., Fedotova E.Yu. [Modern possibilities of identifying the latent stage of the neurodegenerative process]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2013; 2: 39–50. (In Russ.)
5. Poewe W., Seppi K., Tanner C.M. et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17013. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13. PMID: 28332488.
6. Postuma R.B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424. PMID: 26474316.
7. Noyce A., Bandopadhyay R. Parkinson's disease: basic pathomechanisms and a clinical overview. *Adv Neurobiol* 2017; 15: 55–92. DOI: 10.1007/978-3-319-57193-5\_3. PMID: 28674978.
8. Selikhova M.V., Katunina E.A., Whone A. [PET and SPECT in the assessment of monoaminergic brain systems in extrapyramidal disorders]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(2): 69–78. DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.8.
9. Brooks D.J. Molecular imaging of dopamine transporters. *Ageing Res Rev* 2016; 30: 114–121. DOI: 10.1016/j.arr.2015.12.009. PMID: 26802555.
10. Piccini P., Whone A. Functional brain imaging in the differential diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3: 284–290. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00736-7. PMID: 15099543.
11. Loane C., Politis M. Positron emission tomography neuroimaging in Parkinson's disease. *Am J Transl Res* 2011; 3: 323–341. PMID: 21904653.
12. Berg D., Behnke S., Walter U. Application of transcranial sonography in extrapyramidal disorder: updated recommendation. *Ultraschall Med* 2006; 27: 12–19. DOI: 10.1055/s-2005-858962. PMID: 16470475.
13. Berardelli A., Wenning G.K., Antonini A. et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 16–34. DOI: 10.1111/ene.12022 PMID: 23279440.
14. Shafieesabet A., Fereshtehnejad S.M., Shafieesabet A. et al. Hyperechogenicity of substantia nigra for differential diagnosis of Parkinson's disease: A me-

- ta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 42: 1–11. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.06.006. PMID: 28647434.
15. Иллариошкин С.Н., Чететкин А.О., Федотова Е.Ю. Транскраниальная сонография при экстрапирамидных заболеваниях. М.: АТМО, 2014. 176 с.
  16. Heim B., Krismer F., De Marzi R., Seppi K. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2017; 124: 915–964. DOI: 10.1007/s00702-017-1717-8 PMID: 28378231.
  17. Alonso B.C., Hidalgo-Tobón C.C., Menéndez-González M. et al. Magnetic resonance techniques applied to the diagnosis and treatment of Parkinson's disease. *Front Neurol* 2015; 6: 146. DOI: 10.3389/fneur.2015.00146. PMID: 26191037.
  18. Müller H.-P., Kassubek J. Computerized magnetic resonance imaging-based neuroimaging of neurodegenerative diseases. *Front Neurol* 2019; 10: 237. DOI: 10.3389/fneur.2019.00237. PMID: 30930844.
  19. Damier P., Hirsch E.C., Agid Y., Graybiel A.M. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain* 1999; 122: 1437–1448. DOI: 10.1093/brain/122.8.1437. PMID: 10430830.
  20. Reiter E., Mueller C., Pinter B. et al. Dorsolateral nigral hyperintensity on 3.0T susceptibility-weighted imaging in neurodegenerative Parkinsonism. *Mov Disord* 2015; 30: 1068–1076. DOI: 10.1002/mds.26171. PMID: 25773707.
  21. Schwarz S.T., Mougin O., Xinga Y. et al. Parkinson's disease related signal change in the nigrosomes 1–5 and the substantia nigra using T2\* weighted 7T MRI. *Neuroimage Clin* 2018; 19: 683–689. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.05.027. PMID: 29872633.
  22. Blazejewska A.I., Schwarz S.T. Visualization of nigrosome 1 and its loss in PD. Pathoanatomical correlation and in vivo 7T MRI. *Neurology* 2013; 81: 534–540. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829e6fd2. PMID: 23843466.
  23. Jin L., Wang J., Wang C. et al. Combined visualization of nigrosome-1 and neuromelanin in the substantia nigra using 3T MRI for the differential diagnosis of essential tremor and de novo Parkinson's disease. *Front Neurol* 2019; 10: 100. DOI: 10.3389/fneur.2019.00100. PMID: 30809189.
  24. Noh Y., Sung Y.H., Lee J. Nigrosome 1 detection at 3T MRI for the diagnosis of early-stage idiopathic Parkinson disease: Assessment of diagnostic accuracy and agreement on imaging asymmetry and clinical laterality. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36: 2010–2016. DOI: 10.3174/ajnr.A4412. PMID: 26294646.
  25. Schwarz S.T., Xing Y., Naidu S. et al. Protocol of a single group prospective observational study on the diagnostic value of 3T susceptibility weighted MRI of nigrosome-1 in patients with parkinsonian symptoms: the N3iPD study (nigrosomal iron imaging in Parkinson's disease). *BMJ Open* 2017; 7: e016904. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016904. PMID: 29247084.
  26. Meijer F.J.A., Goraj B., Bloem B.R., Esselink R.A.J. Clinical application of brain MRI in the diagnostic work-up of parkinsonism. *J Parkinsons Dis* 2017; 7: 211–217. DOI: 10.3233/JPD-150733. PMID: 28282809.
  27. Schmidt M.A., Engelhorn T., Marxreiter F. et al. Ultra high-field SWI of the substantia nigra at 7T: reliability and consistency of the swallow-tail sign. *BMC Neurol* 2017; 17: 194. DOI: 10.1186/s12883-017-0975-2. PMID: 29073886.
  28. Schwarz S.T., Afzal M., Morgan P.S. et al. The 'Swallow tail' appearance of the healthy nigrosome – a new accurate test of Parkinson's disease: A case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T. *PlosOne* 2014; 9: e93814. DOI: 10.1371/journal.pone.0093814. PMID: 24710392.
  29. Gramsch C., Reuter I., Kraff O., Nigrosome 1 visibility at susceptibility weighted 7T MRI – a dependable diagnostic marker for Parkinson's disease or merely an inconsistent age-dependent imaging finding? *Plos One* 2017; 12: e0185489. DOI: 10.1371/journal.pone.0185489. PMID: 29016618.
  30. Lehericy S., Bardinet E., Poupon C. et al. 7 Tesla magnetic resonance imaging: a closer look at substantia nigra anatomy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29: 1574–1581. DOI: 10.1002/mds.26043. PMID: 25308960.
  31. Cosottini M., Frosini D., Pesaresi I. et al. MR imaging of the substantia nigra at 7 T enables diagnosis of Parkinson disease. *Radiology*. 2014; 271: 831–838. DOI: 10.1148/radiol.14131448. PMID: 24601752.
  32. Gao P., Zhou P.Y., Wang P.Q. et al. Universality analysis of the existence of substantia nigra 'swallow tail' appearance of non-Parkinson patients in 3T SWI. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 1307–1314. PMID: 27097951.
  33. Sung Y.H., Noh Y., Lee J., Kim E.Y. Drug-induced Parkinsonism versus idiopathic Parkinson disease: utility of nigrosome 1 with 3-T imaging. *Radiology* 2016; 279: 849–858. DOI: 10.1148/radiol.2015151466. PMID: 26690908.
  34. Frosini D., Cosottini M., Volterrani D., Ceravolo R. Neuroimaging in Parkinson's disease: focus on substantia nigra and nigro-striatal projection. *Curr Opin Neurol* 2017; 30: 416–426. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000463. PMID: 28537985.
  35. Pavese N., Tai Y.E. Nigrosome imaging and neuromelanin sensitive MRI in diagnostic evaluation of parkinsonism. *Mov Disord Clin Pract* 2018; 5: 131–140. DOI: 10.1002/mdc3.12590. PMID: 30363419.
  36. Mahlknecht P., Krismer F., Poewe W., Seppi K. Meta-analysis of dorsolateral nigral hyperintensity on magnetic resonance imaging as a marker for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2017; 32: 619–623. DOI: 10.1002/mds.26932. PMID: 28151553.
  37. Bae Y.J., Kim J.M., Kim E. et al. Loss of nigral hyperintensity on 3 Tesla MRI of parkinsonism: comparison with (123)I-FP-CIT SPECT. *Mov Disord* 2016; 31: 684–692. DOI: 10.1002/mds.26584. PMID: 26990970.
  38. Kim J.M., Jeong H.J., Bae Y.J. et al. Loss of substantia nigra hyperintensity on 7 Tesla MRI of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive

- supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 26: 47–54. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.01.023. PMID: 26951846.
39. Haacke E.M., Liu S., Buch S. et al. Quantitative susceptibility mapping: current status and future directions. *Magn Reson Imaging* 2015; 33: 1–25. DOI: 10.1016/j.mri.2014.09.004. PMID: 25267705.
40. Postuma R.B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424. PMID: 26474316.
41. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. Руководство для врачей. М.: Атмосфера, 2011. 360 с.
42. Speelman P.B., de Haan R.J., CARPA-study group. Clinical heterogeneity in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol* 2008; 255: 716–722. DOI: 10.1007/s00415-008-0782-1. PMID: 18344057.
43. Zecca L., Tampellini D., Gerlach M. et al. Substantia nigra neuromelanin: structure, synthesis, and behavior. *Mol Pathol* 2001; 54: 414–418. PMID: 11724917.
44. Sasaki M., Shibata E., Tohyama K. et al. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroreport* 2006; 17: 1215–1218. DOI: 10.1097/01.wnr.0000227984.84927.a7. PMID: 16837857.
45. Kashiwara K., Shinya T., Higaki F. Reduction of neuromelanin-positive nigral volume in patients with MSA, PSP and CBD. *Intern Med* 2011; 50: 1683–1687. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.5101. PMID: 21841326.
46. Ohtsuka C., Sasaki M., Konno K. et al. Changes in substantia nigra and locus coeruleus in patients with early-stage Parkinson's disease using neuromelanin-sensitive MR imaging. *Neurosci Lett* 2013; 541: 93–98 DOI: 10.1016/j.neulet.2013.02.012. PMID: 23428505.
47. Matsuura K., Maeda M., Tabei K.I. et al. A longitudinal study of neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2016; 633: 112–117. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.09.011. PMID: 27619539.
48. Schwarz S.T., Xing Y., Tomar P. et al. *In vivo* assessment of brainstem depigmentation in Parkinson disease: potential as a severity marker for multicenter studies. *Radiology* 2017; 283: 789–798 DOI: 10.1148/radiol.2016160662. PMID: 27820685.
49. Reimão S., Ferreira S., Nunes R.G. et al. Magnetic resonance correlation of iron content with neuromelanin in the substantia nigra of early-stage Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2016; 23: 368–374. DOI: 10.1111/ene.12838. PMID: 26518135.
50. Kashiwara K., Shinya T., Higaki F. Neuromelanin magnetic resonance imaging of nigral volume loss in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 1093–1096. DOI: 10.1016/j.jocn.2010.08.043. PMID: 21719292.
51. Reimão S., Pita P., Neutel D. et al. Substantia nigra neuromelanin-MR imaging differentiates essential tremor from Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 953–959. DOI: 10.1002/mds.26182. PMID: 25758364.
52. Wang J., Li Y., Huang Z. et al. Neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging features of the substantia nigra and locus coeruleus in *de novo* Parkinson's disease and its phenotypes. *Eur J Neurol* 2018; 25: 949–973. DOI: 10.1111/ene.13628. PMID: 29520900.
53. Castellanos G., Fernández-Seara V.A., Lorenzo-Betancor O. et al. Automated neuromelanin imaging as a diagnostic biomarker for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 945–952. DOI: 10.1002/mds.26201. PMID: 25772492.
54. Isaias I.U., Trujillo P., Summers P. et al. Neuromelanin imaging and dopaminergic loss in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2016; 8: 196. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00196. PMID: 27597825.

Поступила 14.03.2019  
Принята в печать 11.10.2019

- supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 26: 47–54. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.01.023. PMID: 26951846.
39. Haacke E.M., Liu S., Buch S. et al. Quantitative susceptibility mapping: current status and future directions. *Magn Reson Imaging* 2015; 33: 1–25. DOI: 10.1016/j.mri.2014.09.004. PMID: 25267705.
40. Postuma R.B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424. PMID: 26474316.
41. Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A. [Shivering hyperkinesia. A guide for doctors]. Moscow: Atmosphere, 2011. 360 p. (In Russ.)
42. Speelman P.B., de Haan R.J., CARPA-study group. Clinical heterogeneity in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol* 2008; 255: 716–722. DOI: 10.1007/s00415-008-0782-1. PMID: 18344057.
43. Zecca L., Tampellini D., Gerlach M. et al. Substantia nigra neuromelanin: structure, synthesis, and behavior. *Mol Pathol* 2001; 54: 414–418. PMID: 11724917.
44. Sasaki M., Shibata E., Tohyama K. et al. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroreport* 2006; 17: 1215–1218. DOI: 10.1097/01.wnr.0000227984.84927.a7. PMID: 16837857.
45. Kashiwara K., Shinya T., Higaki F. Reduction of neuromelanin-positive nigral volume in patients with MSA, PSP and CBD. *Intern Med* 2011; 50: 1683–1687. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.5101. PMID: 21841326.
46. Ohtsuka C., Sasaki M., Konno K. et al. Changes in substantia nigra and locus coeruleus in patients with early-stage Parkinson's disease using neuromelanin-sensitive MR imaging. *Neurosci Lett* 2013; 541: 93–98 DOI: 10.1016/j.neulet.2013.02.012. PMID: 23428505.
47. Matsuura K., Maeda M., Tabei K.I. et al. A longitudinal study of neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2016; 633: 112–117. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.09.011. PMID: 27619539.
48. Schwarz S.T., Xing Y., Tomar P. et al. *In vivo* assessment of brainstem depigmentation in Parkinson disease: potential as a severity marker for multicenter studies. *Radiology* 2017; 283: 789–798 DOI: 10.1148/radiol.2016160662. PMID: 27820685.
49. Reimão S., Ferreira S., Nunes R.G. et al. Magnetic resonance correlation of iron content with neuromelanin in the substantia nigra of early-stage Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2016; 23: 368–374. DOI: 10.1111/ene.12838. PMID: 26518135.
50. Kashiwara K., Shinya T., Higaki F. Neuromelanin magnetic resonance imaging of nigral volume loss in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 1093–1096. DOI: 10.1016/j.jocn.2010.08.043. PMID: 21719292.
51. Reimão S., Pita P., Neutel D. et al. Substantia nigra neuromelanin-MR imaging differentiates essential tremor from Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 953–959. DOI: 10.1002/mds.26182. PMID: 25758364.
52. Wang J., Li Y., Huang Z. et al. Neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging features of the substantia nigra and locus coeruleus in *de novo* Parkinson's disease and its phenotypes. *Eur J Neurol* 2018; 25: 949–973. DOI: 10.1111/ene.13628. PMID: 29520900.
53. Castellanos G., Fernández-Seara V.A., Lorenzo-Betancor O. et al. Automated neuromelanin imaging as a diagnostic biomarker for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 945–952. DOI: 10.1002/mds.26201. PMID: 25772492.
54. Isaias I.U., Trujillo P., Summers P. et al. Neuromelanin imaging and dopaminergic loss in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2016; 8: 196. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00196. PMID: 27597825.

Received 14.03.2019  
Accepted 11.10.2019

**Информация об авторах:** Иллариошкин Сергей Николаевич – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Коновалов Родион Николаевич – к.м.н., с.н.с. отделения лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Москва, Россия;  
Федотова Екатерина Юрьевна – д.м.н., рук. 5-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Москаленко Анна Николаевна – аспирант 5-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН.

**Information about the authors:** Sergey N. Illarioshkin, D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director, Head of the Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Rodion N. Konovalov, PhD, senior researcher, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Ekaterina Yu. Fedotova, D. Sci. (Med.), Head of the 5<sup>th</sup> Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Anna N. Moskalenko, PhD student, 5<sup>th</sup> Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.