

ПОРАЖЕНИЕ МИЕЛИНИЗИРОВАННЫХ ВОЛОКОН ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: ВОЗМОЖНОСТИ ДИФфуЗИОННОЙ ТЕНЗОРНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТРАКТОГРАФИИ

© Александр Юрьевич Ефимцев¹, Владимир Александрович Фокин¹, Артем Геннадьевич Труфанов², Мирослав Михайлович Одинак², Игорь Вячеславович Литвиненко², Геннадий Евгеньевич Труфанов¹

¹ ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

² ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.

Контактная информация: Труфанов Геннадий Евгеньевич — д. м. н., проф., зав. научно-исследовательским отделом лучевой диагностики ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: trufanovge@mail.ru

Резюме. Применение методики диффузионной тензорной магнитно-резонансной трактографии позволяет визуализировать проводящие пути головного мозга за счет оценки траектории движения молекул воды вдоль миелиновой оболочки аксонов проводящих путей. При этом количественным показателем целостности миелиновой оболочки является фракционная анизотропия. Всего было обследовано 25 пациентов с болезнью Паркинсона. Исследование проводили на высокопольном МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. В результате проведения исследования установлено статистически достоверное снижение показателей фракционной анизотропии в переднем бедре внутренней капсулы, белом веществе лобных долей, мозолистом теле, полуовальном центре, мосту. Определена положительная корреляционная связь изменения показателей с клиническими симптомами и нарушением тех или иных функций.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография; МР-трактография; фракционная анизотропия; болезнь Паркинсона.

MAGNETIC RESONANCE IMAGING: MYELIN FIBER INVOLVEMENT IN PARKINSON DISEASE

© Alexander Yu. Efimtsev¹, Vladimir A. Fokin¹, Artem G. Trufanov², Miroslav M. Odinak², Igor V. Litvinenko², Gennady E. Trufanov¹

¹ «Northwestern Federal Medical Research Center named after V. A. Almazov» Russian Ministry of Health. Akkuratova street, 2, Saint-Petersburg, 197341, Russia.

² Russian Medicomilitary Academy. 6, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russia.

Contact Information: Trufanov Gennady E. – MD, PhD, professor, head of research department of radiology of «Northwestern Federal Medical Research Center n.a. V.A. Almazov», Russian Ministry of Health, e-mail: trufanovge@mail.ru

Abstract. Diffusion tensor imaging (DTI) is a relatively new noninvasive technique, which allows the detection and examination of the composition, integrity, and orientation of discrete white matter fiber bundles. It does so by quantifying the random motion of water molecules driven by Brownian motion. Fractional anisotropy (FA) is one of the most widely used indices of white matter integrity. Recently, DTI and tractography have been applied to the study of Parkinson disease and have demonstrated diffusion changes in gray and white matter tissue. There is general decreased FA in subcortical structures such as the amygdala, hippocampus, and thalamus. Recent work evaluating focal white matter regions and fiber tracts has shown reduced FA in multiple fiber tracts including pons, substantia nigra. Full diffusion tensor MR imaging was performed for this purpose in 25 patients with Parkinson disease. We acquired data on a 1.5T MR system. Regional analysis showed statistically significant decrease of fractional anisotropy in different areas of white matter, such as genu of internal capsule, corpus callosum, white matter of frontal lobes, pons. We correlated these changes with clinical symptoms and disconnection lesions. So we are able to tell that diffusion tensor magnetic resonance imaging may become one of the most important tools in researching Parkinson disease.

Key words: magnetic resonance tomography; diffusion tensor; tractography; fractional anisotropy; dementia; depression, Parkinson disease.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из современных методик высокопольной МРТ является методика диффузионно-тензорной визуализации (ДТВ), применение которой позволяет получить *in vivo* информацию о состоянии белого вещества мозга и связях между его структурами. Полученные при исследовании диффузионно-тензорные изображения (ДТИ) позволяют оценить диффузию молекул воды в биологических тканях. Основываясь на явлении диффузионной анизотропии, данная методика стала основной для изучения микроструктурных свойств белого вещества и геометрии волоконных трактов головного мозга [1, 7, 13].

С момента появления и развития этой методики ее значение в клинических исследованиях непрерывно растет. Проведены исследования, которые позволили выявить как глобальные изменения диффузии молекул воды в белом веществе головного мозга при различных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, эпилепсия), так и локальные, в определенных трактах, например, при рассеянном склерозе [4, 6, 19] и даже психиатрических заболеваниях.

Новую перспективную методику, основанную на ДТВ, представляет собой трехмерная волоконная трактография, применение которой позволяет визуализировать пучки нервных волокон, соединяющие различные структуры головного мозга (рис. 1).

В клинической практике использование ДТ-трактографии позволяет более точно локализовать поражения функционально значимых проводящих

путей и улучшить качество диагностики многих врожденных и приобретенных заболеваний [6, 7, 14, 19, 21].

При обследовании пациентов с болезнью Паркинсона данная методика имеет перспективное значение, поскольку позволяет произвести не только визуальную, но и количественную оценку состояния проводящих путей путем измерения фракционной анизотропии, повышая тем самым степень объективности и достоверности получаемой диагностической информации [9, 15, 22].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение возможностей диффузионной тензорной МРТ и МР-трактографии в оценке изменений проводящих путей головного мозга с измерением фракционной анизотропии у больных с болезнью Паркинсона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего было обследовано 25 пациентов в возрасте от 35 до 73 лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых человек в возрасте от 27 до 74 лет.

ДТ-МРТ и МР-трактографию выполняли на магнитно-резонансном томографе «Siemens Magnetom Symphony» с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл, с использованием протоколов: DTI (diffusion tensor imaging) и Gradient Echo MPRage (табл. 1).

Перед использованием специальных методик всем больным была выполнена традиционная МРТ с получением T1-и T2-ВИ, с последующим прове-

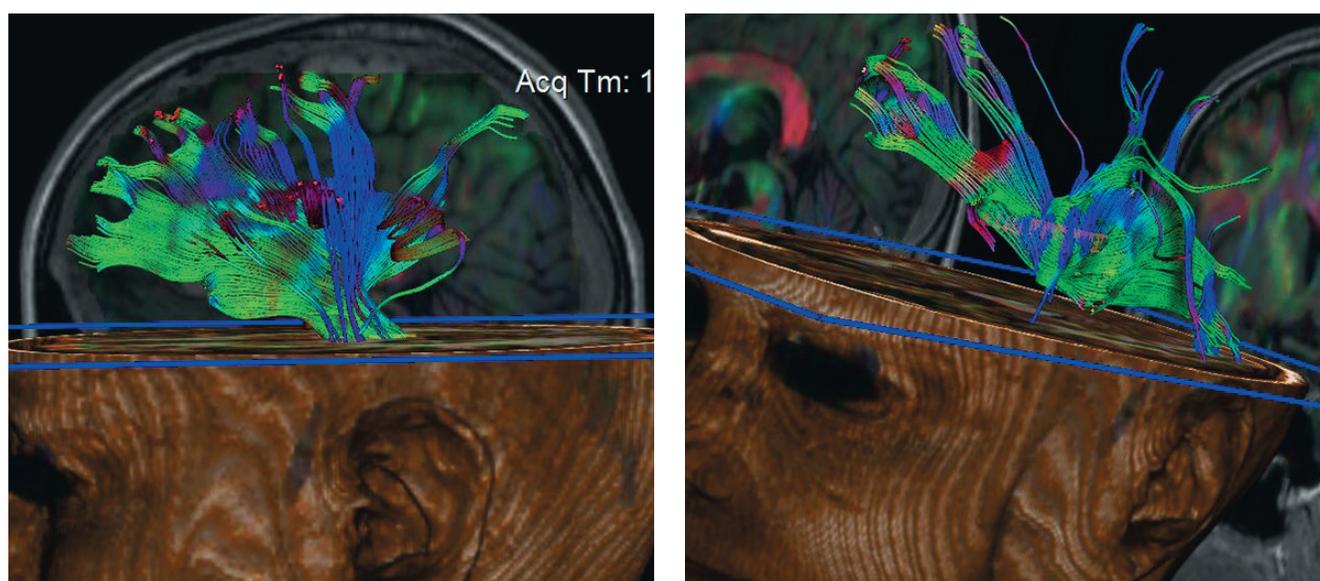


Рис. 1. Проводящие пути головного мозга — МР-трактография

Таблица 1

Параметры протоколов DTI и Grad Echo MPRage

Показатель	Gradient Echo MPRage	DTI
Количество срезов	160	23
FoV (поле обзора), мм	250	314
Толщина среза, мм	1,2	5,0
TR, мс	2000	5000
TE, мс	4,38	119
Разрешение матрицы, пкс	256×256	96×28
Размер вокселя, мм	—	1×1×5

TR — time repetition (время повторения);
TE — (time echo) время эхо.

дением ДТ-МРТ. Для нивелирования получения псевдоочаговых артефактов, на область основания черепа накладывали сатуратор, таким образом получая более качественный сигнал от ткани головного мозга.

Каждому пациенту проводили постпроцессинговую обработку полученных данных с помощью приложений FSL (Functional MRI Software System

Library) и Neuro 3D на стандартной рабочей станции. Постпроцессинговая обработка состояла из построения карт фракционной анизотропии (ФА), измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) диффузионного тензора (ДТ) и волоконной трактографии в режиме трехмерного синтеза (3D).

Статистический анализ данных выполняли в несколько этапов. С применением программы FSL проводили подготовительную постпроцессинговую обработку полученных диффузионно-тензорных изображений каждого пациента отдельно:

- виртуальное устранение артефактов и внемозговых структур,
- нормализация,
- приведение к единому стандартизированному пространству, создание маски (скелета) ФА (рис. 2).

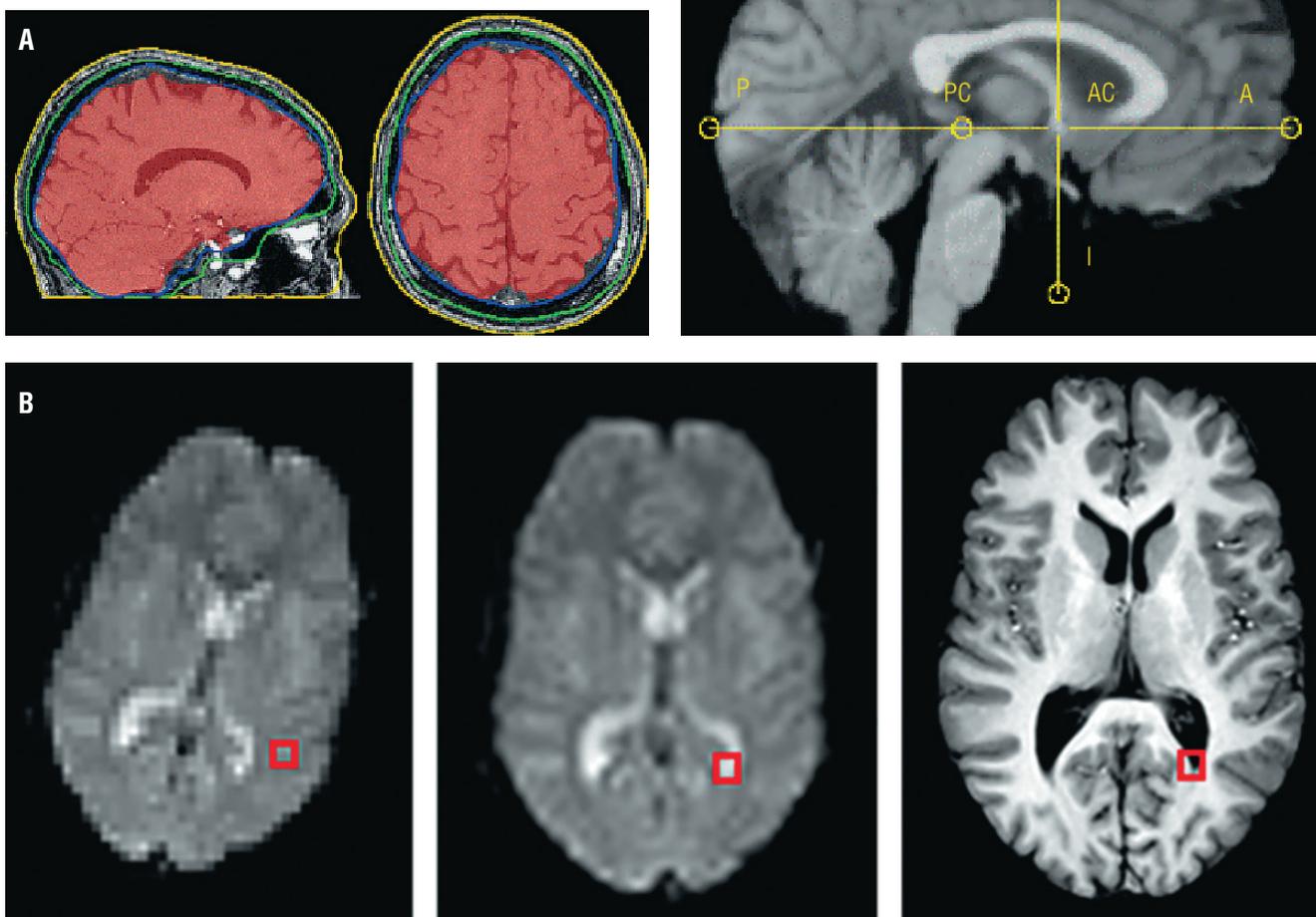


Рис. 2. Иллюстрация этапов подготовительной обработки изображений в программе FSL: Сегментация мозга, удаление внемозговых структур (А), коррекция, выравнивание по координатам (Б), приведение к единому стандартизированному пространству (В)

В последующем усредняли все обработанные изображения с помощью приложения к программе (TBSS — tract based spatial statistic — тензорная пространственная статистика). Конечным этапом стало выполнение повоксельного анализа для сравнения двух групп — группы А (больные) и группы Б (контрольная группа).

У больных разных подгрупп проводили измерение коэффициента ФА (пациенты с выраженными когнитивными расстройствами и без них) в зонах статистически достоверных различий, по данным программы FSL, включая базальные ядра. Все измерения производили поочередно у каждого пациента, после постпроцессинга в приложении Neuro 3D, с выделением и коррекцией зон интереса «вручную». Во всех случаях зоны интереса выбирали симметрично, билатерально [10, 11, 15, 20].

Поскольку исследуемые группы не соответствовали закону нормального распределения, для определения разницы между ними по продолжительности заболевания, количеству и частоте приступов, был использован U-тест с критерием Манна-Уитни. Далее вычисляли усредненное значение со стандартным квадратическим отклонением для значений фракционной анизотропии, полученных при измерении в интересующих зонах. Выполнена статистическая обработка полученных значений и сопоставление их у каждой из подгрупп с группой контроля. При этом зоны интереса для измерения у лиц группы контроля выбирались в соответствии с таковыми у групп пациентов. В каждой группе было отдельно посчитано среднее значение и стандартное отклонение показателей ФА по каждой зоне.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С использованием «полуавтоматического» метода обработки данных FSL при сравнительном анализе основной группы пациентов (25 человек) и группы контроля (30 человек) было выявлено статистически значимое ($p < 0,04$) снижение фракционной анизотропии в следующих зонах:

- переднее бедро внутренней капсулы,
- белое вещество лобных долей,
- мозолистое тело,
- полуовальный центр, мост (рис. 3).

Таким образом, в основной группе пациентов с болезнью Паркинсона снижение фракционной анизотропии имелось в ассоциативных и проекционных трактах, тогда как в чувствительных проводящих путях статистически значимых изменений выявлено не было.

Для выявления различий между подгруппами пациентов с когнитивными нарушениями и без когнитивных нарушений был проведен сравнительный анализ с применением программного пакета статистической обработки данных FSL. Выявлены различия в виде снижения фракционной анизотропии в белом веществе лобных долей, в проекции мозолистого тела, а также базальных ядер (таламус, черная субстанция). При измерении коэффициента фракционной анизотропии в указанных зонах у пациентов с когнитивными нарушениями снижение его выражено больше, чем у таковых без нарушения когнитивных функций (рис. 4). Таким образом, нужно учесть, что снижение коэффициента фракционной анизотропии в основной группе больных с болезнью Паркинсона может быть обусловлено преобладанием пациентов с когнитивными нарушениями.

При сопоставлении этих же подгрупп с группой контроля, более выраженное снижение фракционной анизотропии было выявлено в лобных долях, мозолистом теле, зрительной лучистости, таламусах — билатерально в медиадорзальных отделах у пациентов с когнитивными нарушениями и менее выраженное у больных без когнитивных нарушений с относительно недавним началом заболевания.

Результаты измерения коэффициента фракционной анизотропии в зонах интереса (по данным FSL) представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты измерения коэффициента фракционной анизотропии в зонах интереса у пациентов с болезнью Паркинсона

Отдел мозга	Группа контроля	БП (основная группа)	БП (когн.)	БП (некогн.)
Таламус	0,312±0,021	0,293±0,031	0,266±0,037	0,296±0,043
Мозолистое тело	0,788±0,021	0,658±0,073	0,664±0,032	0,712±0,023
Белое вещество лобных долей	0,456±0,052	0,401±0,047	0,352±0,040	0,429±0,047
Полуовальный центр	0,476±0,050	0,387±0,070	0,360±0,066	0,428±0,061
Переднее бедро внутренней капсулы	0,684±0,025	0,649±0,053	0,628±0,067	0,675±0,057
Варолиев мост	0,451±0,038	0,431±0,029	0,419±0,047	0,432±0,035
Черная субстанция	0,684±0,025	0,647±0,031	0,641±0,036	0,651±0,048

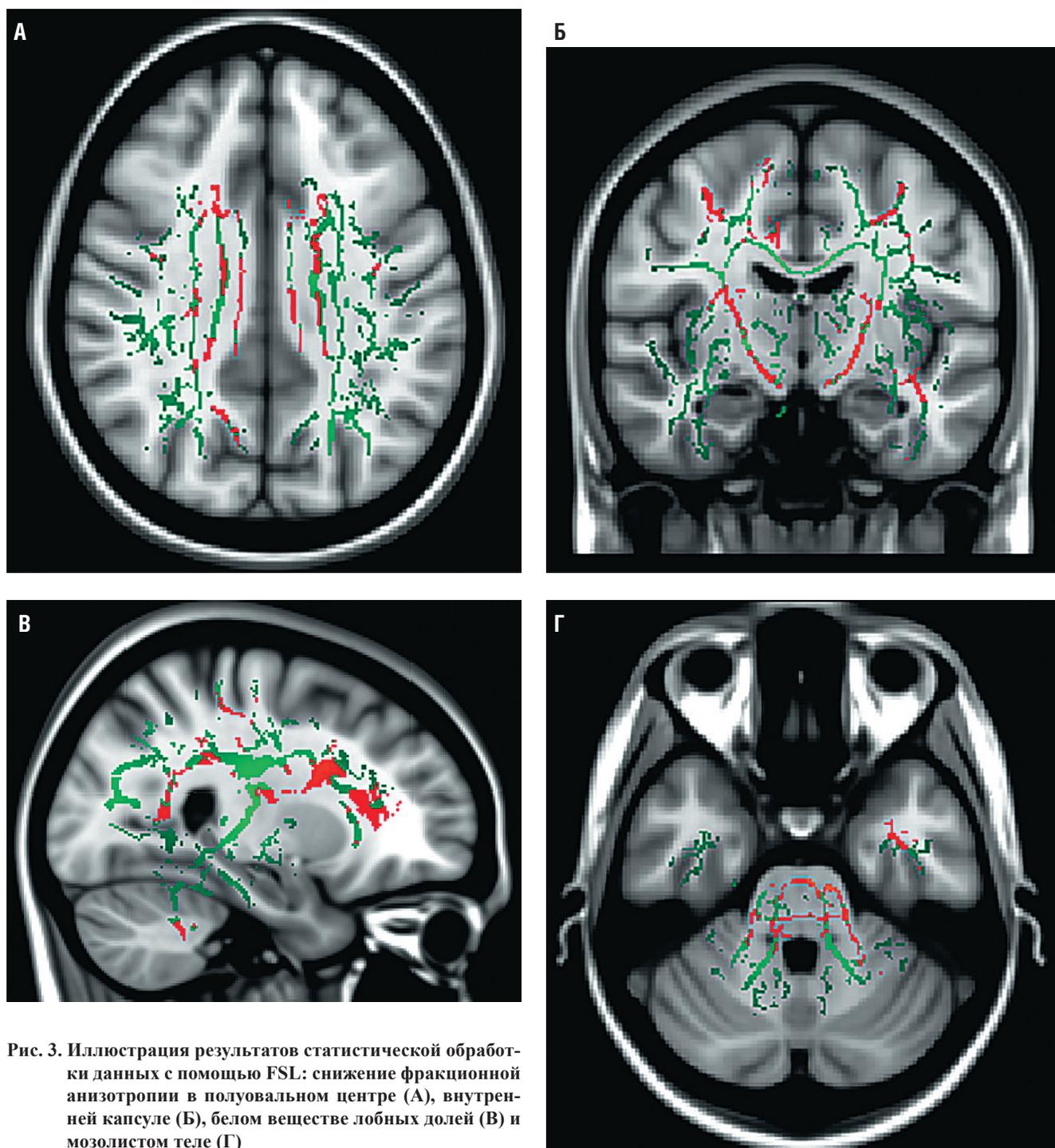


Рис. 3. Иллюстрация результатов статистической обработки данных с помощью FSL: снижение фракционной анизотропии в полуовальном центре (А), внутренней капсуле (Б), белом веществе лобных долей (В) и мозолистом теле (Г)

При рассмотрении клинических особенностей двух подгрупп было установлено, что у пациентов с когнитивными нарушениями отмечались более выраженные немоторные проявления (табл. 3).

Из представленных таблиц следует, что наиболее выраженные изменения белого вещества на микроструктурном уровне имелись у пациентов

с когнитивными расстройствами. При этом они соответствовали более старшему возрасту, большей длительности течения заболевания и большей степени тяжести по шкале Хен и Яра. Также при оценке немоторных нарушений у этих пациентов были выявлены худшие результаты по шкале MMSE ($p < 0,05$) и батарее лобной дисфункции ($p < 0,001$).

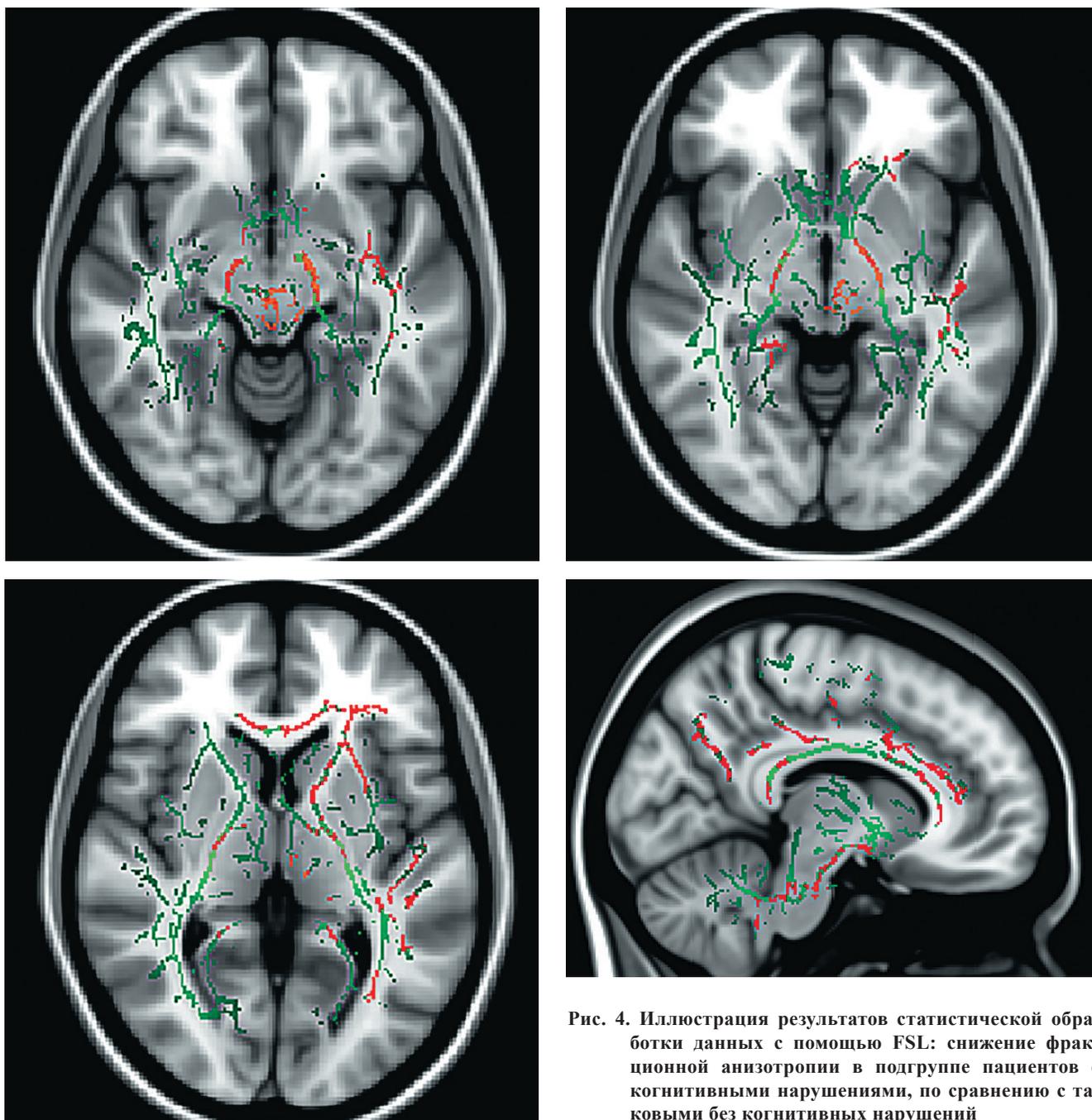


Рис. 4. Иллюстрация результатов статистической обработки данных с помощью FSL: снижение фракционной анизотропии в подгруппе пациентов с когнитивными нарушениями, по сравнению с таковыми без когнитивных нарушений

Отдельно были проанализированы данные пациентов с наличием и отсутствием депрессивных расстройств. Количество исследуемых в первой подгруппе составило 6 человек, во второй — 12 человек. Несмотря на то, что выраженность эмоциональных нарушений по шкале депрессии Бека оказалась статистически незначимой между этими подгруппами, в результате обработки данных с использованием «полуавтоматического метода» FSL, получили снижение коэффициента фракционной анизотропии ($p < 0,005$) в области заднемедиальных

отделов таламуса (до $234 \pm 0,047$, по сравнению с $0,265 \pm 0,049$ у пациентов без депрессии). При этом у 4 пациентов отмечалась «латерализация» показателя фракционной анизотропии со снижением его значения в таламусе (слева снижена больше, чем справа).

При сравнении значений коэффициентов фракционной анизотропии, полученных при измерении в контралатеральных зонах разных полушарий у одних и тех же пациентов, статистически значимых различий между ними выявлено не было.

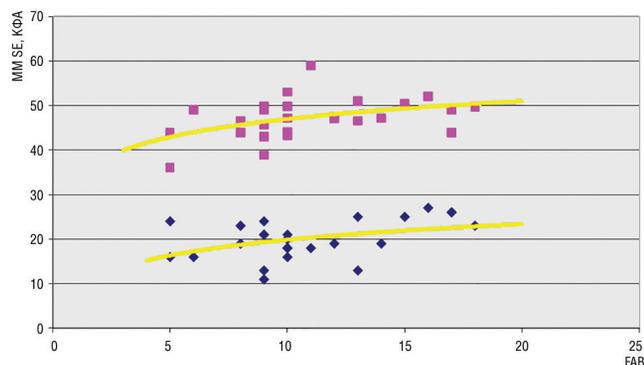


Рис. 5. Иллюстрация корреляционной связи между степенью снижения коэффициента фракционной анизотропии (относительные единицы) и стадией заболевания по Хен и Яру, тяжестью немоторных и эмоциональных нарушений, оцененными с помощью шкал (MMSE, FAB, Маттиса). По оси X степень неврологического дефицита, выраженная в оценке по шкале FAB. По оси Y величины показателей фракционной анизотропии (красным) и оценок по шкале MMSE (синим). Прослеживается прямопропорциональная зависимость между данными оценки степени выраженности клинических проявлений и показателя фракционной анизотропии

Графическое представление корреляционной связи между изменением коэффициента фракционной анизотропии и стадией заболевания по Хен и Яру, тяжестью немоторных и эмоциональных нарушений, оцененными с помощью шкал (MMSE, FAB, Маттиса) показано на рисунке 5.

ВЫВОДЫ

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать вывод о наличии значимой положительной корреляционной связи между выраженностью снижения коэффициента фракционной анизотропии и клиническими проявлениями заболевания — в частности, возрастом и наличием когнитивных расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Невролог. журн.* 2006; 11 (прил. 1): 4–13.
2. Литвиненко И. В. *Болезнь Паркинсона*. М.: Миклош; 2006.
3. Тютин Л. А., Поздняков А. В., Станжевский А. А., Литвиненко И. В. Роль протонной магнитно-резонансной спектроскопии в комплексной диагностике болезни Паркинсона. *Медицинская визуализация*. 2006; 4: 105–111.
4. Артемьев Д. В., Яхно Н. Н. Этиология и патогенез болезни Паркинсона. *Русский медицинский журнал*. 2001; 1: 4–9.

Таблица 3

Сравнение показателей пациентов с болезнью Паркинсона при наличии когнитивных нарушений и без таковых

Оцениваемый показатель	С когнитивными нарушениями	Без когнитивных нарушений
Средний возраст	70,2±4,5	57,6±9,0
Длительность течения заболевания	12±3,0	6±2,0
Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)	24,6±3,0	29,0±1,3
Шкала лобной дисфункции (FAB)	11,5±2,3	17,0±1,1
Стадия по Хен и Яру	2,8±0,5	2,4±0,6

5. Литвиненко И. В. Дифференциальная диагностика болезни Паркинсона и синдромов паркинсонизма. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2003; 9 (1): 47–52.
6. Левин О. С., Федорова Н. В., Шток В. Н. Дифференциальная диагностика паркинсонизма. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2003; 103 (2): 54–60.
7. Одинак М. М., Фокин В. А., Емелин А. Ю., Поздняков А. В. и др. Функциональная нейровизуализация в диагностике деменций. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2006; 15 (1): 101–110.
8. Труфанов Г. Е., Фокин В. А. ред. *Магнитно-резонансная томография: Руководство для врачей*. СПб.: Фолиант; 2007.
9. Шамрей В. К., Труфанов Г. Е., Абриталин Е. Ю., Корзнев А. В., Фокин В. А., Ефимцев А. Ю., Меньшикова С. В. Современные методы нейровизуализации в диагностике депрессивных расстройств. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2010; 29 (1): 37–45.
10. Nusbaum A.O., Tang C.Y., Buchsbaum M.S., Wei T.C., Atlas S.W. Regional and Global Changes in Cerebral Diffusion with Normal Aging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001; 22 (1): 136–142.
11. Catani M. Diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography in cognitive disorders. *Curr Opin Neurol*. 2006; 19 (6): 599–606.
12. Jellinger K.A. The morphological basis of mental dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006; 248 (1–2): 167–172.
13. Mueller H.-P. et al. Diffusion tensor imaging and tractwise fractional anisotropy statistics: quantitative analysis in white matter pathology. *Biomed Eng Online*. 2007; 42 (6).
14. Ge Y. et al. Preferential occult injury of corpus callosum in multiple sclerosis measured by diffusion tensor imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2004; 20 (1): 1–7.
15. Hesselting S.M. et al. Diffusion tensor imaging in multiple sclerosis: assessment of regional differences in the axial plane within normal-appearing cervical spinal cord. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006; 27 (6): 1189–1193.
16. Burn D.J. Parkinson's disease dementia: what's in a Lewy body? *J Neural Transm Suppl*. 2006; 70: 361–365.

17. Jones D.K. Studying connections in the living human brain with diffusion MRI. *Cortex*. 2008; 44 (8): 936–952.
18. Lin F. et al. Diffusion Tensor Tractography based group mapping of the Pyramidal tract in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28 (2): 278–282.
19. Karagulle Kendi A. T., Lehericy S., Luciana M., Ugurbil K., Tuite P. Altered Diffusion in the Frontal Lobe in Parkinson Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 29 (3): 501–505.
20. Oouchia H. et al. Diffusion anisotropy measurement of brain white matter is affected by voxel size: underestimation occurs in areas with crossing fibers. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28 (6): 1102–1106.
21. Giannelli M. et al. Dependence of brain DTI maps of fractional anisotropy and mean diffusivity on the number of diffusion weighting directions. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2010; 11 (1).
22. Sijens P.E. et al. Relationships between brain water content and diffusion tensor imaging parameters (apparent diffusion coefficient and fractional anisotropy) in multiple sclerosis. *Eur. Radiol*. 2006; 16 (4): 898–904.
9. Shamrey V.K., Trufanov G.E., Abritalin E.Yu., Korzenev A.V., Fokin V.A., Efimtsev A.Yu., Men'shikova S.V. *Sovremennye metody neyrovizualizatsii v diagnostike depressivnykh rasstroystv*. [Modern methods of neurovisualization in diagnostics of depressive frustration]. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii*. 2010; 29 (1): 37–45. (in Russian).
10. Nusbaum A.O., Tang C.Y., Buchsbaum M.S., Wei T.C., Atlas S.W. Regional and Global Changes in Cerebral Diffusion with Normal Aging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001; 22 (1): 136–142.
11. Catani M. Diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography in cognitive disorders. *Curr Opin Neurol*. 2006; 19 (6): 599–606.
12. Jellinger K.A. The morphological basis of mental dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006; 248 (1–2): 167–172.
13. Mueller H.-P. et al. Diffusion tensor imaging and tractwise fractional anisotropy statistics: quantitative analysis in white matter pathology. *Biomed Eng Online*. 2007; 42 (6).
14. Ge Y. et al. Preferential occult injury of corpus callosum in multiple sclerosis measured by diffusion tensor imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2004; 20 (1): 1–7.
15. Hesseltine S.M. et al. Diffusion tensor imaging in multiple sclerosis: assessment of regional differences in the axial plane within normal-appearing cervical spinal cord. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006; 27 (6):1189–1193.
16. Burn D.J. Parkinson's disease dementia: what's in a Lewy body? *J Neural Transm Suppl*. 2006; 70: 361–365.
17. Jones D.K. Studying connections in the living human brain with diffusion MRI. *Cortex*. 2008; 44 (8): 936–952.
18. Lin F. et al. Diffusion Tensor Tractography based group mapping of the Pyramidal tract in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28 (2): 278–282.
19. Karagulle Kendi A. T., Lehericy S., Luciana M., Ugurbil K., Tuite P. Altered Diffusion in the Frontal Lobe in Parkinson Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 29 (3): 501–505.
20. Oouchia H. et al. Diffusion anisotropy measurement of brain white matter is affected by voxel size: underestimation occurs in areas with crossing fibers. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28 (6): 1102–1106.
21. Giannelli M. et al. Dependence of brain DTI maps of fractional anisotropy and mean diffusivity on the number of diffusion weighting directions. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2010; 11 (1).
22. Sijens P.E. et al. Relationships between brain water content and diffusion tensor imaging parameters (apparent diffusion coefficient and fractional anisotropy) in multiple sclerosis. *Eur. Radiol*. 2006; 16 (4): 898–904.

REFERENCES

1. Yakhno N.N. Kognitivnye rasstroystva v nevrologicheskoy klinike. [Cognitive frustration in neurologic clinic]. *Nevrolog. zhurn*. 2006; 11 (pril. 1): 4–13. (in Russian).
2. Litvinenko I.V. *Bolezn' Parkinsona*. [Parkinson's disease]. M.: Miklosh; 2006. (in Russian).
3. Tyutin L.A., Pozdnyakov A.V., Stanzhevskiy A.A., Litvinenko I.V. Rol' protonnoy magnitno-rezonansnoy spektroskopii v kompleksnoy diagnostike bolezni Parkinsona. [Role of a proton magnetic and resonant spektroskopiiya in complex diagnosis of a disease of Parkinson]. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2006; 4: 105–111. (in Russian).
4. Artem'ev D.V., Yakhno N.N. Etiologiya i patogenez bolezni Parkinsona. [Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2001; 1: 4–9. (in Russian).
5. Litvinenko I.V. Differentsial'naya diagnostika bolezni Parkinsona i sindromov parkinsonizma. [Differential diagnosis of Parkinson's disease and syndromes of parkinsonism]. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii*. 2003; 9 (1): 47–52. (in Russian).
6. Levin O.S., Fedorova N.V., Shtok V.N. Differentsial'naya diagnostika parkinsonizma. [Differential diagnosis of parkinsonism]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2003; 103 (2): 54–60. (in Russian).
7. Odinak M.M., Fokin V.A., Emelin A.Yu., Pozdnyakov A.V. i dr. Funktsional'naya neyrovizualizatsiya v diagnostike dementsiy. [Functional neurovisualization in diagnosis of dementias]. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii*. 2006; 15 (1): 101–110. (in Russian).
8. Trufanov G.E., Fokin V.A. ed. *Magnitno-rezonansnaya tomografiya: Rukovodstvo dlya vrachey*. [Magnetic and reso-