

ВИЗУАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НИГРОСОМЫ-1 В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И ЭССЕНЦИАЛЬНОГО ТРЕМОРА

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

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Дифференциальная диагностика болезни Паркинсона и фенотипически схожего двигательного расстройства — эссенциального тремора, особенно в дебюте заболевания, остается одной из нерешенных задач современной неврологии. Целью исследования было оценить диагностическую значимость визуализации нигросом — кластеров дофаминергических нейронов в черной субстанции (ЧС) среднего мозга, выявляемых при использовании SWI-режима высокоразрешающей магнитно-резонансной томографии (3 Тесла), у 20 пациентов с болезнью Паркинсона и у 10 пациентов с эссенциальным тремором. Визуальный анализ изображений нигросомы-1 проводили с использованием четырехчленной порядковой шкалы. Различия по гендерному, возрастному составу и продолжительности заболевания рассчитывали с помощью точного критерия Фишера, U-критерия Манна–Уитни. Для расчета диагностической ценности данной методики использовали критерий χ^2 Пирсона. У пациентов с болезнью Паркинсона в 70% случаев наблюдали одно- или двустороннее исчезновение нигросомы-1. Еще у двух пациентов с болезнью Паркинсона (10%) выявили менее специфичные изменения черной субстанции — уменьшение объема нигросомы-1. Напротив, у всех пациентов с эссенциальным тремором (100%) нигросома-1 оставалась сохранной с двух сторон ($p < 0,001$). Полученные предварительные результаты демонстрируют высокий потенциал методики визуального анализа нигросомы-1 в дифференциальной диагностике болезни Паркинсона и эссенциального тремора.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, нигросома-1, магнитно-резонансная томография, SWI-режим

Вклад авторов: А. Н. Москаленко — клиническая оценка, сбор, анализ и интерпретация данных, анализ литературы, подготовка рукописи; А. С. Филатов — анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи; Р. Н. Коновалов — анализ и интерпретация данных, планирование и руководство исследованием; Е. Ю. Федотова, С. Н. Иллариошкин — планирование и руководство исследованием.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 2–5/20 от 18 марта 2020 г.); все участники подписали добровольное согласие на участие в данном исследовании.

 **Для корреспонденции:** Анна Николаевна Москаленко
Волоколамское ш., д. 80, г. Москва, 125367, Россия; anna_nik_kern@rambler.ru

Статья получена: 22.12.2021 **Статья принята к печати:** 18.01.2022 **Опубликована онлайн:** 30.01.2022

DOI: 10.24075/vrgmu.2022.002

VISUAL ANALYSIS OF NIGROSOME-1 IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PARKINSON'S DISEASE AND ESSENTIAL TREMOR

Moskalenko AN , Filatov AS, Fedotova EYu, Konovalov RN, Illarioshkin SN

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Differentiation between Parkinson's disease, especially in its early stages, and essential tremor, which is a phenotypically similar movement disorder, still remains an unsolved challenge for neurology. The aim of this study was to assess the diagnostic significance of nigrosome imaging (nigrosomes are dopaminergic neuron clusters in the substantia nigra of the midbrain) using 3T high-resolution SW-MRI. The study was conducted in 20 patients with Parkinson's disease and 10 patients with essential tremor. Visual analysis of the acquired nigrosome-1 images was performed using a 4-point ordinal rating scale. Differences in sex, age and duration of the disease were calculated using the Fisher exact test and the Mann–Whitney U test. The diagnostic value of the method was assessed using Pearson's chi-squared test. Nigrosome-1 was bilaterally or unilaterally absent in 70% of parkinsonian patients. Less specific changes to the substantia nigra (SN) were observed in two more parkinsonian patients (10%), whose nigrosome-1 appeared reduced in size. By contrast, nigrosome-1 was bilaterally intact in all patients (100%) with essential tremor ($p < 0.001$). Our preliminary findings demonstrate the high potential of noninvasive nigrosome-1 imaging in the differential diagnosis of Parkinson's disease and essential tremor.

Keywords: Parkinson's disease, essential tremor, nigrosome-1, magnetic resonance imaging, SWI

Author contribution: Moskalenko AN — clinical assessment, data acquisition and interpretation, literature analysis, manuscript preparation; Filatov AS — data analysis and interpretation, manuscript preparation; Konovalov RN — data analysis and interpretation, study planning and supervision; Fedotova EYu, Illarioshkin SN — study planning and supervision.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (Protocol № 2–5/20 dated March 18, 2020). Informed consent was obtained from all study participants.

 **Correspondence should be addressed:** Anna N. Moskalenko
Volokolamskoe sh., 80, Moscow, 125367, Russia; anna_nik_kern@rambler.ru

Received: 22.12.2021 **Accepted:** 18.01.2022 **Published online:** 30.01.2022

DOI: 10.24075/brsmu.2022.002

Болезнь Паркинсона (БП) и эссенциальный тремор (ЭТ) — широко распространенные двигательные расстройства, наиболее часто встречающиеся среди лиц старшей возрастной группы [1, 2]. В настоящее время диагноз обоих заболеваний является клиническим и основывается на совокупности их характерных неврологических проявлений. Так, согласно критериям диагностики БП, разработанных советом экспертов Международного общества по изучению расстройств движений в 2015 г., при

наличии у пациента гипокинезии в сочетании с тремором покоя и/или мышечной ригидностью, наряду с наличием поддерживающих критериев и отсутствием абсолютных исключаяющих критериев, можно установить клинически достоверную или возможную БП [3]. Необходимо отметить, что помимо моторных проявлений, клиническая картина БП представлена немоторными симптомами, которые могут проявляться задолго до двигательных расстройств и прогрессировать по мере развития болезни [4].

В свою очередь, ЭТ, согласно новым критериям, разработанных экспертами Международного общества по изучению расстройств движений в 2017 г., определяется как синдром изолированного тремора продолжительностью не менее 3 лет, вовлекающего верхние конечности в момент движения, с тремором в других сегментах тела или без него [5]. Нередко на практике встречаются пациенты, клиническая картина заболевания которых выходит за рамки ЭТ и представлена такими дополнительными неврологическими проявлениями, как тремор покоя, нарушение тандемной ходьбы и т.д. Подобные случаи классифицируют как «ЭТ-плюс». Кроме двигательных нарушений, у многих пациентов с ЭТ описаны различные немоторные симптомы [2], которые обычно не обладают определенной клинической значимостью, но вызывают ряд сложностей при дифференцировании ЭТ и БП.

Полезными инструментами дифференциальной диагностики указанных двигательных расстройств являются методы радиоизотопной визуализации, например позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонно-эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), а также транскраниальная сонография (ТКС). Перечисленные методы позволяют оценить состояние черной субстанции (ЧС), которая является ключевой структурой-мишенью нейродегенеративного процесса при БП и остается сохранной при ЭТ [6, 7]. Однако наличие ряда объективных ограничений данных методов существенно осложняет их использование в неврологической клинической практике.

Применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) для диагностики БП и проведения дифференциальной диагностики с недегенеративными формами паркинсонизма стало возможным по мере распространения высокопольных МР-томографов и дополнения стандартного протокола МР-исследования дополнительными режимами.

Известно, что дофаминергические нейроны ЧС организованы в особые клеточные кластеры — нигросомы [8]. При проведении МРТ высокого разрешения в режиме SWI (изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости) нигросома-1, самая крупная из пяти описанных нигросом, представляет собой зону овальной формы слабо повышенной интенсивности МР-сигнала, расположенную в дорсальной части ЧС. Нигросома-1 разделяет ЧС на две доли, что внешне напоминает «ласточкин хвост», поэтому указанный МРТ-признак получил название «симптом ласточкиного хвоста» [9]. В последнее время показано, что локализация гиперинтенсивного сигнала нигросомы-1 внутри окружающих гипоинтенсивных структур ЧС может быть достаточно вариабельной и не всегда соответствует профилю «ласточкина хвоста» [10]. При БП наблюдается потеря дорсолатеральной нигральной гиперинтенсивности вследствие вовлечения нигросомы-1 в нейродегенеративный патологический процесс [9, 11]. Структурно-функциональные изменения при ЭТ описаны в мозжечке и в стволе головного мозга (преимущественно в голубом пятне) [12]. Несмотря на противоречивые результаты патоморфологических исследований и малоизученный патогенез ЭТ в целом, достоверных данных о наличии выраженных дегенеративных изменений ЧС, сопоставимых с таковыми при БП, не получено. Поэтому целью работ, проведенных отдельными группами зарубежных исследований, являлось определение диагностической значимости визуальной оценки изображений нигросомы-1 в

дифференциальной диагностике БП с ЭТ. Полученные результаты продемонстрировали высокие чувствительность и специфичность данной методики, что наравне с отсутствием необходимости в постпроцессинговой обработке изображений делает этот метод доступным и эффективным для применения в клинической практике [13, 14].

Ранее не проводили исследования, касающиеся анализа описанного нейровизуализационного паттерна изменений ЧС при двигательных расстройствах на российской группе пациентов. Целью работы было оценить дифференциально-диагностическую роль потери дорсолатеральной нигральной гиперинтенсивности в качестве биомаркера при сопоставлении БП с фенотипически схожим двигательным расстройством — ЭТ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники

Набор участников для проведения данного исследования осуществлялся из пациентов, находящихся как на стационарном, так и на амбулаторном лечении в ФГБНУ НЦН в период с января по октябрь 2020 г. В исследование были включены 20 пациентов с дрожательной/смешанной формой БП (1-я группа) и 10 пациентов с ЭТ (2-я группа). Диагноз устанавливали на основании действующих критериев для каждого заболевания. Стадийность БП определяли с помощью функциональной шкалы Hoehn-Yahr: 40% пациентов были с 1-й стадией ($n = 8$), 30% пациентов — со 2-й стадией ($n = 6$), 30% пациентов — с 3-й стадией ($n = 6$). Все участники подписали добровольное информированное согласие на обследование и обработку персональных данных.

Критерии исключения из исследования: другие неврологические/психические заболевания в анамнезе; злоупотребление психоактивными веществами, алкоголем; прием треморогенных препаратов; метаболические нарушения, ассоциированные с тремором; выявление у пациента структурных повреждений головного мозга (опухоль, инфаркт, последствия черепно-мозговой травмы) и наличие артефактов, мешающих дальнейшему анализу МРТ-изображений; возраст менее 18 лет и старше 80 лет.

Протокол МРТ и анализ полученных изображений

Протокол визуализации

Все МРТ-изображения получены на томографе с величиной магнитной индукции 3 Тесла (Siemens MAGNETOM Verio) с использованием 8-канальной головной катушки. Для визуализации нигросомы-1 использовали протокол, включающий в себя режим SWI со следующими параметрами: TR — 27 мс, TE — 20 мс, толщина среза — 1,5 мм, dist. factor — 20%, FoV — 172 × 230 мм², время — 2 мин 59 с. Кроме этого, были получены изображения в режимах T2, T1 MPR, T2 FLAIR и DWI с целью исключения других причин паркинсонизма. Плоскость аксиальных срезов была параллельна линии, соединяющей переднюю и заднюю спайку с захватом всех структур головного мозга.

Качественный анализ полученных изображений

На полученных МР-изображениях нигросома-1 выглядела как зона овальной формы слабо повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме SWI, расположенная в дорсальной

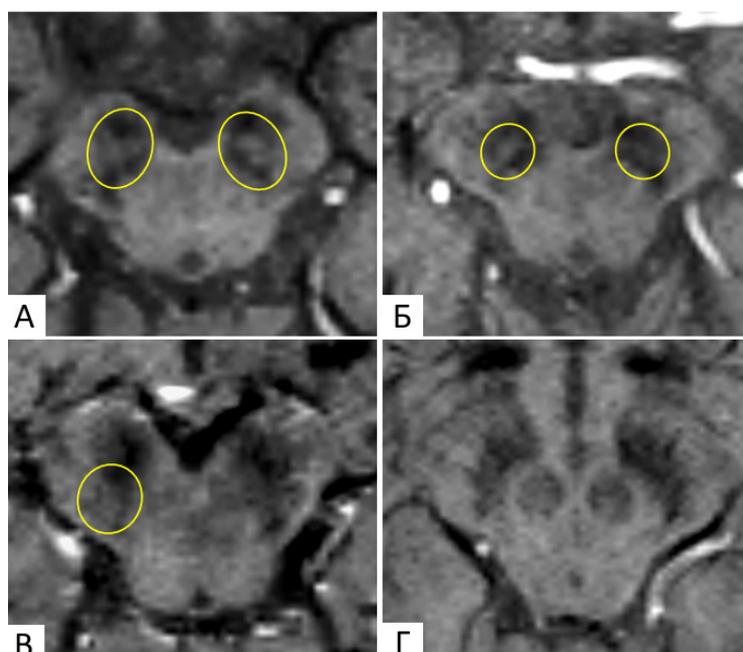


Рис. 1. МРТ, режим SWI, аксиальная плоскость, срезы проходят через ножки мозга. Черная субстанция имеет пониженную интенсивность МР-сигнала в режиме SWI, тогда как нигросомы-1 (обведены желтыми линиями) имеют слабо повышенную интенсивность МР-сигнала. Представлены различные паттерны визуализации нигросомы-1 у пациентов с БП (А — 0 баллов, Б — 1 балл (уменьшение объема нигросомы-1 слева), В — 2 балла, Г — 3 балла)

части гипоинтенсивного участка среднего мозга (ЧС). Визуальный анализ изображений нигросомы-1 проводили с использованием четырехчленной порядковой шкалы по следующим критериям: 0 баллов — норма (нигросома-1 визуализируется с двух сторон), 1 балл — неинформативное в диагностическом отношении изображение (нечеткая одно/двусторонняя визуализация или уменьшение объема (неполное исчезновение) нигросомы-1), 2 балла — патология (отсутствие нигросомы-1 с одной стороны), 3 балла — патология (отсутствие нигросомы-1 с двух сторон). Для наглядности представлены МРТ-изображения четырех пациентов с разным паттерном визуализации нигросомы-1 (рис. 1). Качественный анализ проводили два специалиста в области лучевой диагностики независимо друг от друга, без доступа к персональным данным пациентов. В случае возникновения значимых противоречий в заключениях, полученных двумя экспертами, окончательное решение принимали в пользу заключения специалиста с большим стажем работы.

Статистический анализ

Полученные результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Med, Iq, uq). Для сравнения демографических данных двух групп (пол, возраст, длительность заболевания) использовали точный критерий Фишера и U-критерий Манна-Уитни. Сравнение рейтингового распределения визуализации нигросомы-1

в зависимости от вида нозологии проводили с помощью критерия хи-квадрата Пирсона. Для всех статистических тестов использовали двусторонний критический уровень значимости $p < 0,05$. Анализ данных выполняли с помощью программы StatTech v1.1.0, SPSS Statistics.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Демографические данные

Среди пациентов с БП и ЭТ не выявили существенных различий по гендерному и возрастному составу ($p = 0,246$, $p = 0,082$). Продолжительность болезни была значительно больше среди пациентов с ЭТ по сравнению с пациентами с БП ($p < 0,003$). Анализ зависимости заболевания от пола проводили с помощью точного критерия Фишера, зависимости возраста и длительности заболевания — с помощью U-критерия Манна-Уитни. Демографические данные всех участников исследования представлены в таблице.

Данные нейровизуализации

У всех пациентов с ЭТ нигросома-1 четко визуализировалась с обеих сторон ($n = 10$), соответственно, всем представителям 2-й группы присвоили 0 баллов (100%).

Среди пациентов с БП отсутствие нигросомы-1 зарегистрировали у 70% участников исследования ($n = 14$),

Таблица. Демографические данные участников исследования

Показатель	Категории / Единицы измерения	Заболевание		p
		БП	ЭТ	
Пол, абс. (%)	Женщины	11 (55)	8 (80)	0,246
	Мужчины	9 (45)	2 (20)	
Возраст, Ме [Q ₁ -Q ₃]	Полных лет	60 [52,25-66,5]	73,5 [58,5-77,25]	0,082
Длительность заболевания, Ме [Q ₁ -Q ₃]	Полных лет	3 [2-6,5]	10 [8,5-15,75]	0,003

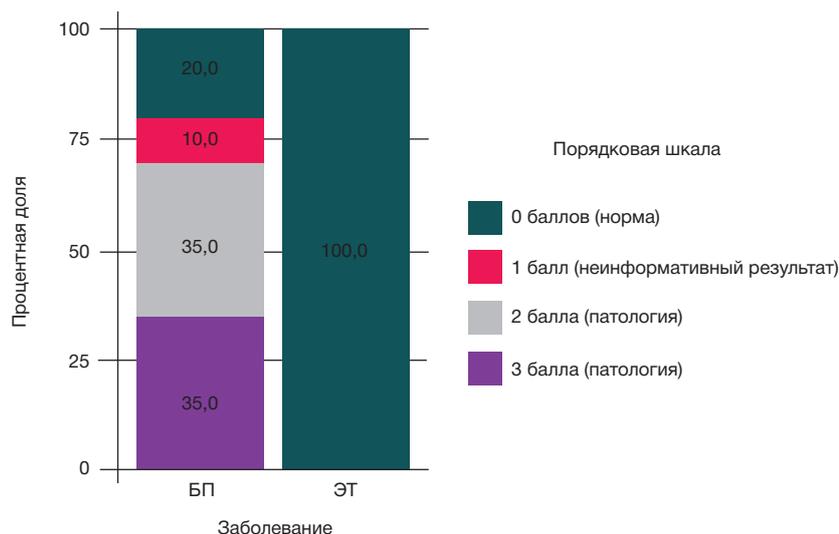


Рис. 2. Анализ зависимости полученных результатов при визуализации нигросомы-1 от заболевания

при этом соотношение одно- и двусторонней потери дорсолатеральной нигральной интенсивности составило 1 : 1. Соответственно, семи пациентам с БП присвоили 2 балла (35%), семи пациентам — 3 балла (35%).

Нигросомы оказались сохранными (0 баллов) у четырех пациентов с БП (20%), а оставшимся двум пациентам (10%) присвоили 1 балл, поскольку в ходе качественного анализа у них отмечали одностороннее уменьшение объема нигросомы-1, что рассматривалось нами как малоинформативный диагностический результат. При сравнении двух групп выявили значительную разницу в процентном соотношении результатов ($p < 0,001$ при использовании критерия χ^2 Пирсона).

Таким образом, показана высокая диагностическая значимость визуализации нигросомы-1 при дифференцировании БП и ЭТ: чувствительность и специфичность данного метода составили 70% и 100% соответственно. Полученные результаты представлены на рис. 2.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В неврологической практике диагностика БП на ранних стадиях, а также дифференцирование данной патологии с клинически схожими заболеваниями нередко вызывает ряд определенных трудностей. Целью данного исследования являлась оценка значимости визуализации нигросомы-1 ЧС в дифференциальной диагностике БП и ЭТ.

С момента открытия неоднородности структуры компактной части ЧС (подразделение на нигросомы и матрикс в соответствии со специфическими свойствами иммуногистохимического окрашивания), а также патоморфологически подтвержденной стадийности вовлечения нигросом в нейродегенеративный процесс при БП прошло более 20 лет [8, 15]. Неинвазивная визуализация нигросомы-1 стала возможна только с распространением высокопольных томографов и дополнением стандартного протокола МР-исследования головного мозга режимом SWI [9, 16]. SWI (Susceptibility Weighted Imaging) — трехмерная импульсная последовательность МРТ, с помощью которой получают изображения, взвешенные по неоднородности магнитного поля. Основным принцип данной методики заключается в том, что такие вещества, как железо, кальций, дезоксигемоглобин, способны усиливать локальное магнитное поле, и, следовательно,

создавать положительный фазовый сдвиг по сравнению с окружающими тканями головного мозга. Ткани, содержащие данные парамагнитные вещества, на SWI-томограммах представлены как участки с гипоинтенсивным МР-сигналом [17, 18].

У здоровых людей ЧС на МРТ-изображениях в режиме SWI представлена как гипоинтенсивный участок среднего мозга, дорсально разделенный на две части зоной овальной формы слабо гиперинтенсивного МР-сигнала. Гистопатологическое исследование подтвердило, что эта дорсолатеральная нигральная гиперинтенсивность соответствует нигросоме-1, а повышение сигнала, вероятно, связано с низким содержанием железа в этой области, по сравнению с окружающей ее ЧС [19].

При БП наблюдается отсутствие визуализации нигросомы-1, что может быть связано не только с утратой дофаминергических нейронов, но и с параллельно протекающим процессом значительного накопления железа [20, 21]. Потеря дорсолатеральной нигральной гиперинтенсивности рассматривается в настоящее время как один из наиболее перспективных биомаркеров БП. Так, согласно результатам недавно проведенного метаанализа, диагностическая точность визуализации нигросомы-1 при дифференцировании пациентов с идиопатической БП от здоровых лиц обладает высокими чувствительностью и специфичностью [22].

Оценка информативности данного нейровизуализационного маркера при дифференцировании БП от ЭТ проводилась в двух исследованиях, опубликованных в 2019 г. Jin L. и соавторы проанализировали МРТ-изображения 68 пациентов с БП, 25 пациентов с ЭТ и 34 пациента из группы контроля и показали высокую чувствительность и специфичность (79,4 и 92,0% соответственно) данного метода [13]. Другая группа ученых под руководством M. S. Perez Akly при исследовании дорсолатеральной нигральной гиперинтенсивности у 16 пациентов с БП и 16 пациентов с ЭТ получила сопоставимые результаты: чувствительность и специфичность методики в дифференцировании БП и ЭТ по заключениям первого специалиста лучевой диагностики составили 93,75 и 87,5% соответственно, по заключениям второго специалиста — 93,75 и 75%, соответственно [14]. Таким образом, авторы независимо друг от друга показали высокую эффективность данного метода в дифференциальной диагностике БП и ЭТ.

В настоящем исследовании мы также показали дифференциально-диагностическую ценность визуализации нигросомы-1. По сравнению с данными, полученными при обследовании пациентов с ЭТ, у преобладающего числа пациентов с БП отмечали исчезновение дорсолатеральной нигральной гиперинтенсивности в ЧС. Чувствительность и специфичность данного метода в настоящем пилотном исследовании, проведенном на сравнительно небольшой выборке пациентов, составили 70 и 100% соответственно.

Необходимо отметить, что значительным ограничением при визуализации нигросомы-1, выявленным в ходе исследования, было наличие артефактов от движения, а также от металлических зубных имплантов. Из первоначально обследованных 39 пациентов (26 пациентов с БП, 13 пациентов с ЭТ) в исследование из-за вышеуказанных ограничений включили только 30 больных, чьи МРТ-изображения были пригодны для дальнейшего

качественного анализа. Для уменьшения количества артефактов от движения описано применение дополнительной фиксации головы пациента внутри катушки (например, мешочками с песком или поролоновыми прокладками), а также использование предварительной легкой медикаментозной седации [16].

Выводы

Результаты настоящей работы в совокупности с данными зарубежной литературы позволяют сделать вывод о том, что представленное неинвазивное нейровизуализационное исследование может стать полезным инструментом дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся тремором и другими двигательными расстройствами, в первую очередь для четкого дифференцирования БП и ЭТ, в том числе на ранней стадии патологического процесса.

Литература

- Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol.* 2020; 27 (1): 27–42. DOI: 10.1111/ene.14108. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31631455.
- Sepúlveda Soto MC, Fasano A. Essential tremor: New advances. *Clin Park Relat Disord.* 2019; 3: 100031. DOI: 10.1016/j.prdoa.2019.100031. PMID: 34316617; PMCID: PMC8298793.
- Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30 (12): 1591–601. DOI: 10.1002/mds.26424. PMID: 26474316.
- Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017; 18 (7): 435–50. DOI: 10.1038/nrn.2017.62. Epub 2017. Erratum in: *Nat Rev Neurosci.* 2017; 18 (8): 509. PMID: 28592904.
- Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord.* 2018; 33 (1): 75–87. DOI: 10.1002/mds.27121. Epub 2017 Nov 30. PMID: 29193359.
- Brooks DJ. Technology insight: imaging neurodegeneration in Parkinson's disease. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008; 4 (5): 267–77. DOI: 10.1038/ncpneuro0773. Epub 2008. PMID: 18382437.
- Tao A, Chen G, Mao Z, Gao H, Deng Y, Xu R. Essential tremor vs idiopathic Parkinson disease: Utility of transcranial sonography. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99 (20): e20028. DOI: 10.1097/MD.00000000000020028. PMID: 32443307.
- Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. I. Nigrosomes and the nigral matrix, a compartmental organization based on calbindin D (28K) immunohistochemistry. *Brain.* 1999; 122 (Pt 8): 1421–36. DOI: 10.1093/brain/122.8.1421. PMID: 10430829.
- Blazejewska AI, Schwarz ST, Pitiot A, Stephenson MC, Lowe J, Bajaj N, et al. Visualization of nigrosome 1 and its loss in PD: pathoanatomical correlation and in vivo 7 T MRI. *Neurology.* 2013; 81 (6): 534–40. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829e6fd2. Epub 2013 Jul 10. PMID: 23843466.
- Cheng Z, He N, Huang P, Li Y, Tang R, Sethi SK, et al. Imaging the Nigrosome 1 in the substantia nigra using susceptibility weighted imaging and quantitative susceptibility mapping: An application to Parkinson's disease. *Neuroimage Clin.* 2020; 25: 102103. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.102103. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31869769.
- Reiter E, Mueller C, Pinter B, Krismer F, Scherfler C, Esterhammer R, et al. Dorsolateral nigral hyperintensity on 3.0T susceptibility-weighted imaging in neurodegenerative Parkinsonism. *Mov Disord.* 2015; 30 (8): 1068–76. DOI: 10.1002/mds.26171. Epub 2015 Mar 15. PMID: 25773707.
- Mavroudis I, Petridis F, Kazis D. Neuroimaging and neuropathological findings in essential tremor. *Acta Neurol Scand.* 2019; 139 (6): 491–6. DOI: 10.1111/ane.13101. Epub 2019. PMID: 30977113.
- Jin L, Wang J, Wang C, Lian D, Zhou Y, Zhang Y, 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 Feb 12; 10: 100. DOI: 10.3389/fneur.2019.00100. PMID: 30809189.
- Perez Akly MS, Stefani CV, Ciancaglini L, Bestoso JS, Funes JA, Bauso DJ et al. Accuracy of nigrosome-1 detection to discriminate patients with Parkinson's disease and essential tremor. *Neuroradiol J.* 2019 Dec; 32 (6): 395–400. DOI: 10.1177/1971400919853787. Epub 2019 May 31. PMID: 31149866.
- Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain.* 1999; 122 (Pt 8): 1437–48. DOI: 10.1093/brain/122.8.1437. PMID: 10430830.
- Schwarz ST, Afzal M, Morgan PS, Bajaj N, Gowland PA, Auer DP. 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. *PLoS One.* 2014; 9 (4): e93814. DOI: 10.1371/journal.pone.0093814. PMID: 24710392.
- Haacke EM, Xu Y, Cheng YC, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Reson Med.* 2004; 52 (3): 612–8. DOI: 10.1002/mrm.20198. PMID: 15334582.
- Gao P, Zhou PY, Li G, Zhang GB, Wang PQ, Liu JZ, et al. Visualization of nigrosomes-1 in 3T MR susceptibility weighted imaging and its absence in diagnosing Parkinson's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19 (23): 4603–9. PMID: 26698258.
- Pavese N, Tai YF. Nigrosome Imaging and Neuromelanin Sensitive MRI in Diagnostic Evaluation of Parkinsonism. *Mov Disord Clin Pract.* 2018; 5 (2): 131–40. DOI: 10.1002/mdc3.12590. PMID: 30363419.
- Lehéricy S, Bardin E, Poupon C, Vidailhet M, François C. 7 Tesla magnetic resonance imaging: a closer look at substantia nigra anatomy in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014; 29 (13): 1574–81. DOI: 10.1002/mds.26043. Epub 2014. PMID: 25308960.
- Trist BG, Hare DJ, Double KL. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. *Aging Cell.* 2019; 18 (6): e13031. DOI: 10.1111/acel.13031. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31432604.
- Chau MT, Todd G, Wilcox R, Agzarian M, Bezak E. Diagnostic accuracy of the appearance of Nigrosome-1 on magnetic

resonance imaging in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020; 78: 12–20.

DOI: 10.1016/j.parkreldis.2020.07.002. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32668370.

References

- Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol.* 2020; 27 (1): 27–42. DOI: 10.1111/ene.14108. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31631455.
- Sepúlveda Soto MC, Fasano A. Essential tremor: New advances. *Clin Park Relat Disord.* 2019; 3: 100031. DOI: 10.1016/j.prdoa.2019.100031. PMID: 34316617; PMCID: PMC8298793.
- Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30 (12): 1591–601. DOI: 10.1002/mds.26424. PMID: 26474316.
- Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017; 18 (7): 435–50. DOI: 10.1038/nrn.2017.62. Epub 2017. Erratum in: *Nat Rev Neurosci.* 2017; 18 (8): 509. PMID: 28592904.
- Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord.* 2018; 33 (1): 75–87. DOI: 10.1002/mds.27121. Epub 2017 Nov 30. PMID: 29193359.
- Brooks DJ. Technology insight: imaging neurodegeneration in Parkinson's disease. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008; 4 (5): 267–77. DOI: 10.1038/ncpneuro0773. Epub 2008. PMID: 18382437.
- Tao A, Chen G, Mao Z, Gao H, Deng Y, Xu R. Essential tremor vs idiopathic Parkinson disease: Utility of transcranial sonography. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99 (20): e20028. DOI: 10.1097/MD.00000000000020028. PMID: 32443307.
- Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. I. Nigrosomes and the nigral matrix, a compartmental organization based on calbindin D (28K) immunohistochemistry. *Brain.* 1999; 122 (Pt 8): 1421–36. DOI: 10.1093/brain/122.8.1421. PMID: 10430829.
- Blazejewska AI, Schwarz ST, Pittiot A, Stephenson MC, Lowe J, Bajaj N, et al. Visualization of nigrosome 1 and its loss in PD: pathoanatomical correlation and in vivo 7 T MRI. *Neurology.* 2013; 81 (6): 534–40. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829e6fd2. Epub 2013 Jul 10. PMID: 23843466.
- Cheng Z, He N, Huang P, Li Y, Tang R, Sethi SK, et al. Imaging the Nigrosome 1 in the substantia nigra using susceptibility weighted imaging and quantitative susceptibility mapping: An application to Parkinson's disease. *Neuroimage Clin.* 2020; 25: 102103. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.102103. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31869769.
- Reiter E, Mueller C, Pinter B, Krismer F, Scherfler C, Esterhammer R, et al. Dorsolateral nigral hyperintensity on 3.0T susceptibility-weighted imaging in neurodegenerative Parkinsonism. *Mov Disord.* 2015; 30 (8): 1068–76. DOI: 10.1002/mds.26171. Epub 2015 Mar 15. PMID: 25773707.
- Mavroudis I, Petridis F, Kazis D. Neuroimaging and neuropathological findings in essential tremor. *Acta Neurol Scand.* 2019; 139 (6): 491–6. DOI: 10.1111/ane.13101. Epub 2019. PMID: 30977113.
- Jin L, Wang J, Wang C, Lian D, Zhou Y, Zhang Y, 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 Feb 12; 10: 100. DOI: 10.3389/fneur.2019.00100. PMID: 30809189.
- Perez Akly MS, Stefani CV, Ciancaglini L, Bestoso JS, Funes JA, Bauso DJ et al. Accuracy of nigrosome-1 detection to discriminate patients with Parkinson's disease and essential tremor. *Neuroradiol J.* 2019 Dec; 32 (6): 395–400. DOI: 10.1177/1971400919853787. Epub 2019 May 31. PMID: 31149866.
- Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain.* 1999; 122 (Pt 8): 1437–48. DOI: 10.1093/brain/122.8.1437. PMID: 10430830.
- Schwarz ST, Afzal M, Morgan PS, Bajaj N, Gowland PA, Auer DP. 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. *PLoS One.* 2014; 9 (4): e93814. DOI: 10.1371/journal.pone.0093814. PMID: 24710392.
- Haacke EM, Xu Y, Cheng YC, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Reson Med.* 2004; 52 (3): 612–8. DOI: 10.1002/mrm.20198. PMID: 15334582.
- Gao P, Zhou PY, Li G, Zhang GB, Wang PQ, Liu JZ, et al. Visualization of nigrosomes-1 in 3T MR susceptibility weighted imaging and its absence in diagnosing Parkinson's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19 (23): 4603–9. PMID: 26698258.
- Pavese N, Tai YF. Nigrosome Imaging and Neuromelanin Sensitive MRI in Diagnostic Evaluation of Parkinsonism. *Mov Disord Clin Pract.* 2018; 5 (2): 131–40. DOI: 10.1002/mdc3.12590. PMID: 30363419.
- Lehéricy S, Bardinet E, Poupon C, Vidailhet M, François C. 7 Tesla magnetic resonance imaging: a closer look at substantia nigra anatomy in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014; 29 (13): 1574–81. DOI: 10.1002/mds.26043. Epub 2014. PMID: 25308960.
- Trist BG, Hare DJ, Double KL. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. *Aging Cell.* 2019; 18 (6): e13031. DOI: 10.1111/ace1.13031. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31432604.
- Chau MT, Todd G, Wilcox R, Agzarian M, Bezak E. Diagnostic accuracy of the appearance of Nigrosome-1 on magnetic resonance imaging in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020; 78: 12–20. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2020.07.002. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32668370.