Клиническая гетерогенность болезни Паркинсона

И.В. МИЛЮХИНА[1]*, М.Н. КАРПЕНКО[1, 2], А.А. ТИМОФЕЕВА[3], А.А. СКОРОМЕЦ[3]

[1]ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» Северо-Западного отделения РАМН, Санкт-Петербург; [2]ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный политехнический университет»; [3]ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова», Санкт-Петербург

The clinical heterogenity of Parkinson's disease

I.V. MILIUKHINA, M.N. KARPENKO, A.A. TIMOFEEVA, A.A. SKOROMETZ

Research Institute of Experimental Medicine, North-West Branch of the Russian Academy of Sciences,St. Petersburg; St. Petersburg State Polytechnical University, St. Petersburg Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg;

Цель исследования — выявление клинических признаков, определяющих фенотипическую гетерогенность идиопатической болезни Паркинсона (БП) посредством кластерного анализа. **Материал и методы.** Кластерный анализ применяли к основным клиническим показателям, характеризующим течение болезни, и результатам исследования 72 пациентов с БП по 5 шкалам. **Результаты.** Выявлены клинические признаки, определяющие фенотипическую гетерогенность БП. Установлено, что наибольшее значение при формировании гетерогенности БП имеют форма заболевания, преобладание акинетико-ригидного или дрожательного синдрома, а также такие показатели, как возраст начала болезни, тяжесть моторного дефицита и выраженность вегетативных симптомов. **Заключение.** Сделан вывод, что понятие «форма БП» имеет более широкое значение по сравнению с устоявшимся. Полученные данные позволяют при определении формы болезни рекомендовать принимать во внимание не только преобладание в клинике определенного моторного симптома, но и учитывать совокупность дополнительных клинических параметров.

Ключевые слова: *болезнь Паркинсона, клиническая гетерогенность, акинетико-ригидная форма, дрожательная форма, кластерный анализ.*

Objective. To identify clinical signs that determine a phenotypic heterogeneity of idiopathic Parkinson's disease (PD) using cluster analysis. **Material and methods.** Cluster analysis was applied to main clinical signs characteristic of disease course and to the results of examination of 72 PD patients based on 5 scales. **Results.** Clinical signs that determine a phenotypic heterogeneity of PD were identified. The most significant variables were a form of disease, predominance of akinetic/rigid syndrome or tremor syndrome as well as the age at disease onset, severity of motor deficit and autonomic symptoms. **Conclusion.** The definition «a form of PD» has a wider meaning compared to established one. To determine a form of disease, we recommend to consider both the predominance of a definite motor symptom and a set of additional clinical parameters.

Key words: *Parkinson's disease, clinical heterogeneity, akinetic/rigid form, tremor form, cluster analysis.*

Известно, что к основным клиническим проявлениям болезни Паркинсона (БП) относятся сочетание гипокинезии с мышечной ригидностью, тремором и постуральными нарушениями, а также разнообразные немоторные симптомы, при этом в рамках проявлений БП существуют различные комбинации симптомов, что обусловливает выраженную фенотипическую гетерогенность заболевания [1]. В связи с клинической неоднородностью БП затруднено выделение звеньев патогенеза, определяющих развитие отдельных клинических вариантов болезни и общих патогенетических механизмов, характерных для заболевания в целом.

Гетерогенность БП в первую очередь проявляется в виде различных сочетаний двигательных симптомов. В клинической неврологии выделяют 3 формы БП: акинетико-ригидная (АРФ), дрожательная (ДФ) и смешанная (СФ). АРФ характеризуется преобладанием в клинической картине гипокинезии и ригидности при отсутствии или минимальной выраженности тремора. Для ДФ характерно наличие в клинической картине выраженного дрожательного гиперкинеза. СФ отличается сочетанием всех трех основных моторных симптомов.

По результатам наиболее крупных отечественных исследований [2, 3], на долю СФ приходится около 60—70% случаев БП, частота встречаемости АРФ составляет около 15—20%, ДФ — 5—10% случаев. Однако с учетом результатов международных исследований [4, 5] частота отдельных форм оказывается следующей: ДФ составляет 8—29%, АРФ — 26—55% и СФ — 16—66%. Наибольший разброс этого показателя характерен для СФ, что связано с отсутствием единства исследователей в подходах к диагностике этой формы. Кроме того, известно, что по мере прогрессирования болезни одна форма заболевания может трансформироваться в другую. Это может происходить, например, за счет уменьшения тремора на фоне нарастающей мышечной ригидности. В этом случае СФ трансформиру-

© Коллектив авторов, 2014

*e-mail: milyukhinaiv@yandex.ru

ется в АРФ. Наибольшие эпидемиологические, патоморфологические и патофизиологические различия имеют АРФ и ДФ. Так, ДФ по сравнению с АРФ характеризуется более ранним появлением симптомов, медленным темпом прогрессирования болезни, более частым семейным анамнезом, менее выраженной атрофией нейронов черной субстанции и меньшей распространенностью телец Леви (по данным морфологических исследований) [6, 7]. При ДФ БП наблюдается преимущественная дегенерация медиальной части черной субстанции и ретрорубральных волокон с низкой степенью глиоза. При АРФ в процесс нейродегенерации в большей степени вовлекается латеральная часть черной субстанции [7—9]. АРФ и ДФ имеют различия и по биохимическим показателям, в том числе по уровню противовоспалительного интерлейкина-10 в крови [10, 11].

Учитывая клинический и патогенетический полиморфизм БП, многие зарубежные исследователи стали выделять только 2 основных формы БП — АРФ и ДФ, относя форму со смешанной клинической симптоматикой к АРФ или ДФ в зависимости от преобладающего синдрома. Существует даже мнение, что БП по своей природе полинозологична, и АРФ и ДФ могут быть самостоятельными вариантами первичного паркинсонизма. Наличие в классификации БП СФ, естественно, размывает границы между формами, затрудняя установление доли в клинической картине того или иного синдрома [12]. Тем не менее если в ходе неврологического осмотра выявляются оба синдрома, т.е. акинетико-ригидный и дрожательный и их вклад в формирование клинической картины равноценен, неизбежно встает вопрос о поиске объективных методологических подходов для определения клинического варианта заболевания.

Гетерогенность БП обусловлена не только моторными симптомами. Некоторые авторы [13, 14] выделяют от 2 до 5 подтипов БП, основываясь на таких показателях, как длительность болезни, возраст больных к периоду ее начала, скорость прогрессирования и тяжесть заболевания, наличие и выраженность когнитивных, аффективных, постуральных и других нарушений, а также реакция на леводопатерапию. Можно полагать, что выявление удельного веса каждого из этих признаков в определении клинического фенотипа болезни позволит, с одной стороны, более четко определить понятие формы БП, с другой — установить, на какие клинические показатели следует опираться при формировании терапевтической стратегии.

Цель исследования — выявление клинических признаков, определяющих фенотипическую гетерогенность идиопатической БП посредством кластерного анализа.

Материал и методы

В исследование были включены 72 пациента, наблюдавшиеся в клинике Научно-исследовательского института экспериментальной медицины (Санкт-Петербург) в 2012—2013 гг. В их числе было 42 (58%) женщины и 30 (42%) мужчин.

Все больные имели диагноз идиопатической БП в стадии заболевания с 1,0 по 4,0 по шкале Хена и Яра. Диагноз ставили в соответствии с критериями Британского банка мозга «Диагностика идиопатической БП».

Возраст больных колебался от 43 до 82 лет (медиана 65 [57; 73] лет). Продолжительность заболевания была от 2 до 16 лет и возраст пациентов к периоду начала заболевания — от 33 до 76 лет (медиана — 58 [51; 67] лет). У 7 (9,7%) пациентов БП началась в возрасте до 45 лет. Темп прогрессирования БП оценивался согласно рекомендациям Центра экстрапирамидных заболеваний Минздрава РФ: преобладал (57,5%) умеренный темп.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Степень тяжести БП оценивалась по шкале Хена и Яра и унифицированной шкале оценки БП (UPDRS); уровень повседневной жизненной активности — по шкале Шваба и Ингланда; выраженность вегетативных и других немоторных проявлений — по шкале немоторных симптомов при БП (NMS PD); для оценки выраженности когнитивных нарушений применяли краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE), тест рисования часов; тяжесть аффективных нарушений оценивали по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS-A, HADS-D).

При статистической обработке данных оцениваемые признаки характеризовались медианой, верхним и нижним квартилями. С целью построения классификации анализировался массив, состоящий из 14 показателей: длительность, возраст начала, темп прогрессирования БП, сумма баллов по шкалам Хена и Яра, UPDRS (части I—IV), MMSE, тест рисования часов, NMS PD, Шваба и Ингланда, HADS-A, HADS-D. Для того чтобы принять решение о числе кластеров, на которое изначально целесообразно разбить исходное множество пациентов, применяли иерархический метод кластерного анализа, после чего кластеризацию данных проводили методом k-средних. Достоверность разделения показателей на кластеры устанавливали на уровне $p<0,05$ при минимальном количестве итераций. Достоверность различий между анализируемыми показателями в выделенных кластерах оценивали с помощью критерия Краскела—Уоллиса, медианного теста и множественного сравнения рангов, уровень значимости принимали при $p<0,05$. Обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 8.0.

Результаты

В соответствии с показателями клинических шкал с помощью кластерного анализа среди когорты пациентов с БП были выделены последовательно от 5 до 2 кластеров.

При разделении исследуемой выборки на 5 кластеров (групп больных) первый составили 16 человек — 9 (56%) пациентов с преобладанием акинетико-ригидного синдрома и 7 (44%) с преобладанием дрожательного синдрома, которые характеризовались максимальной выраженностью немоторных нарушений по NMS PD и наличием осложнений получаемой леводопатерапии (лекарственные дискинезии и моторные флюктуации). Второй кластер составили пациенты с наиболее выраженными проявлениями когнитивной дисфункции, минимальным уровнем повседневной активности и наибольшей скоростью прогрессирования БП (71,4% — пациенты с преобладанием акинетико-ригидного синдрома, 28,6% — дрожательного). В третью группу (третий кластер) вошли 72% пациентов с преобладанием акинетико-ригидного и 28% — дрожательного синдромов, все пациенты отличались поздним началом БП — медиана возраста дебюта БП была 72 [66; 74] года). Четвертый кластер составили 36% больных с акинетико-ригидным и 64% — с дрожательным

синдромами. Они характеризовалась наибольшей сохранностью когнитивных функций, наименьшей выраженностью немоторных проявлений (в том числе тревоги и депрессии) и минимальной длительностью заболевания (медиана 4 [2; 5] года). Пятый кластер составили всего 3 пациента, отличавшиеся ранним началом БП с медленной скоростью прогрессирования. При формировании 4 кластеров эта группа вошла в четвертый кластер (группа с минимальными немоторными проявлениями) **(см. рисунок)**. Состав остальных кластеров не изменился. Характеристика кластеров приведена в **табл. 1**.

Выделенные кластеры (группы больных) можно охарактеризовать следующим образом: 1-я группа: преобладали пациенты с АРФ БП или с выраженным акинетико-ригидным синдромом, с тяжелыми немоторными нарушениями и осложнениями леводопатерапии; 2-я группа: преобладали пациенты с АРФ БП с выраженными когнитивными нарушениями вплоть до деменции, низкой повседневной активностью, быстрым темпом прогрессирования заболевания; 3-я группа: пациенты с выраженным дрожательным синдромом, с поздним возрастом начала и медленным темпом прогрессирования болезни; 4-я группа: преобладали пациенты с ДФ БП, с более ранним возрастом начала, минимальными когнитивными и аффективными нарушениями, медленным темпом прогрессирования заболевания.

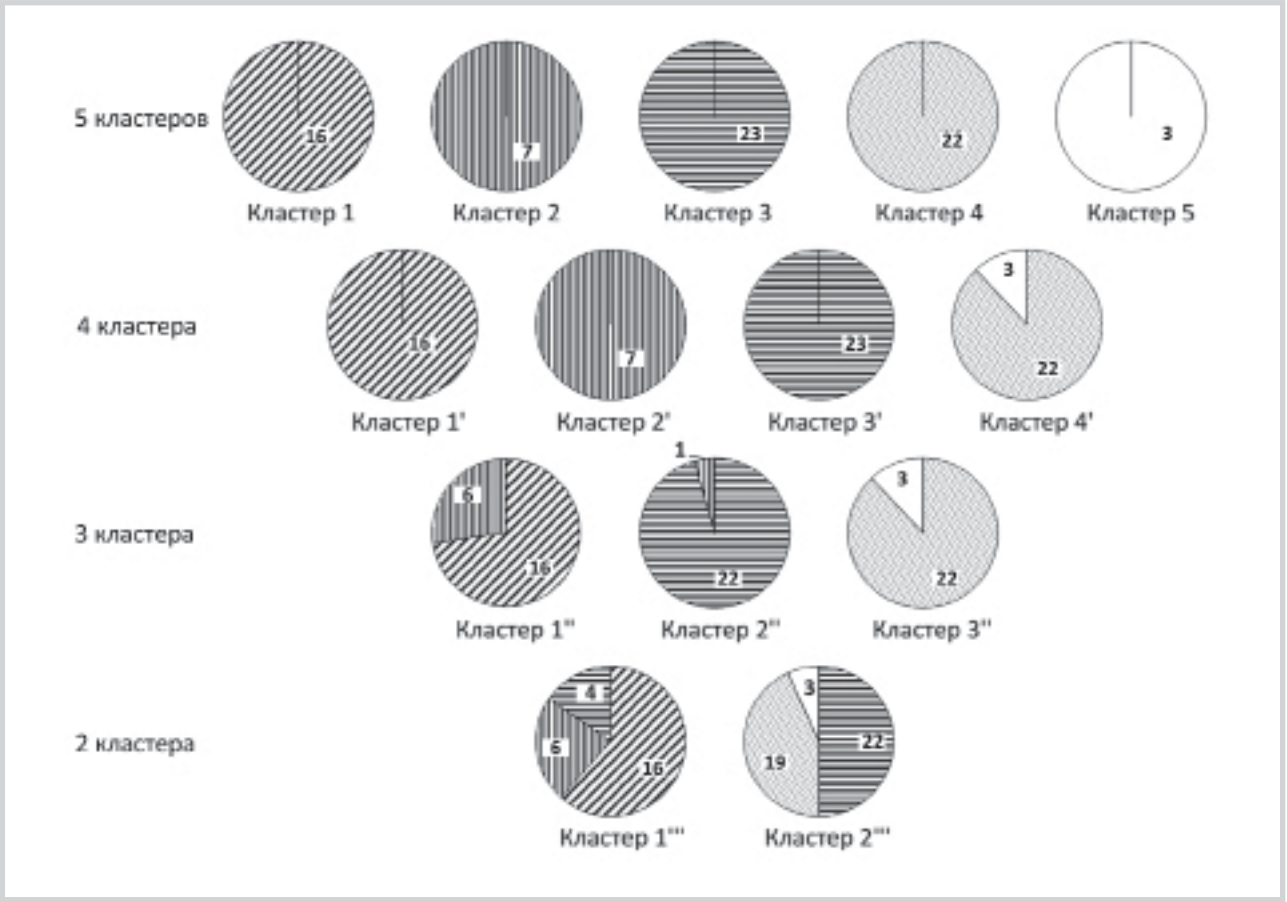
Наибольший интерес представляют результаты анализа на уровне 3 кластеров. В 1-й группе, оставшейся неизменной с предыдущего этапа исследования, попрежнему превалировали пациенты с АРФ (64%). Все больные, вошедшие в данную группу, независимо от преобладающего в клинической картине синдрома, отличались выраженными стадиями БП по шкале Хена и Яра и характеризовались наибольшей выраженностью депрессии и немоторных нарушений. При этом у представителей этой группы болезнь проявилась в более раннем возрасте — 49 [44; 57] лет. Во 2-ю группу в основном вошли пациенты с дрожательным синдромом (64%), у них наблюдалась минимальная выраженность когнитивных, аффективных, вегетативных и других немоторных нарушений, тяжесть БП по UPDRS была значительно меньше, чем в 1-й группе (p=0,0002). Последняя, 3-я группа имела сходство со 2-й, так как ее составили больные, у которых в клинической картине отмечался выраженный тремор и были высокие показатели сохранности когнитивных функций. Данная группа пациентов характеризовалась относительно поздним началом заболевания — 72 [66; 74] года, по сравнению с 1-й и 2-й группами (p=0,0008 и p=0,005 соответственно). Подробная характеристика этих групп приведена в **табл. 2**.

Следующим этапом анализа было формирование двух групп, объекты внутри которых максимально похожи, а сами группы максимально различаются между собой.

Таблица 1. **Характеристика групп при выделении 4 кластеров**

Клинический показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Длительность БП, годы	10 [9; 13] *p=0,03	6 [4; 11]	5 [2; 7]	4 [3; 7]
Возраст начала БП, годы	49 [44; 51] *p=0,006	61 [57; 68]	72 [66; 74] ##p=0,006	55 [51; 59]
Темп прогрессирования БП, баллы	2 [2; 2]	1 [1; 2]	2 [2; 3]	2 [2; 3]
Стадия по шкале Хена и Яра	3 [3; 3] ***p=0,0009	3 [3; 4] #p=0,003	3 [2; 3]	2 [2; 2]
UPDRS I часть, баллы	3 [3; 4]	6 [6; 7] **p=0,02; #p=0,02	2 [0; 3]	1 [0; 2]
UPDRS II часть, баллы	13 [12; 15] ***p=0,02	19 [15; 26] #p=0,005	8 [6; 10]	5 [4; 6]
UPDRS III часть, баллы	46 [40; 48] ***p=0,02	52 [46; 57] #p=0,0008	30 [26; 40]	17 [13; 26]
UPDRS IV часть, баллы	4 [2; 8] ***p=0,04	3 [2; 6]	0 [0; 1]	0 [0; 0]
MMSE, баллы	28 [27; 28]	24 [23; 25] #p=0,04	26 [26; 27]	28 [27; 29]
Тест рисования часов, баллы	9 [9; 10]	7 [6; 7] #p=0,04	9 [8; 9]	10 [10; 10]
NMS PD, баллы	35 [27; 40] ***p=0,004	30 [20; 40]	14 [11; 20]	7 [4; 10]
Шкала Шваба и Ингланда, баллы	75 [70; 75] ***p=0,01	55 [50; 60] #p=0,00008 **p=0,03	80 [70; 85]	90 [85; 95]
HADS-A, баллы	9 [7; 9]	10 [9; 10]	5 [4; 9]	5 [3; 8]
HADS-D, баллы	9 [8; 10]	12 [11; 13]	8 [6; 10]	7 [5; 9]

Примечание. Различия достоверны: * — между 1-й и 3-й группами; ** — между 2-й и 3-й группами; *** — между 1-й и 4-й группами; # — между 2-й и 4-й группами; ## — между 3-й и 4-й группами.



Перераспределение пациентов между группами при последовательном выделении от 5 до 2 кластеров.
Цифры на отдельных секторах круга — число больных.

В 1-ю группу вошли 70% пациентов с преобладанием в клинической картине акинетико-ригидного синдрома, все представители данной группы отличались большей тяжестью заболевания как по двигательным, так и по недвигательным его проявлениям, более ранним началом БП, низкой повседневной активностью. Во 2-ю группу вошли преимущественно пациенты с выраженным дрожательным синдромом (57%), характеризовавшиеся меньшей тяжестью моторных и немоторных проявлений, более доброкачественным течением заболевания, низкой частотой осложнений противопаркинсонической терапии (p=0,00005). По сравнению с предыдущим этапом исследования нивелировалась разница между группами по возрасту начала заболевания, так как все пациенты с поздним началом БП распределились между двумя группами **(см. рисунок)**. При этом 79% таких больных вошли во 2-ю группу, с представителями которой они были схожи по моторному фенотипу, 21% — в 1-ю группу. Таким образом, пациенты 1-го и 2-го кластеров различались между собой в первую очередь по стадии заболевания по шкале Хена и Яра (p=0,000006), выраженности моторных симптомов, результатам оценки III части UPDRS (p=0,0004), сохранности повседневной активности (p=0,000009) и наличию осложнений проводимой терапии (p=0,00005). Кроме того, наблюдались отличия по выраженности немоторных нарушений по шкале NMS PD (p=0,0002) и I части UPDRS (p=0,001).

Обсуждение

Таким образом, нами было выявлено, что наибольшее значение при формировании гетерогенности БП имеет форма заболевания, т.е. преобладание акинетико-ригидного или дрожательного синдрома, а также такие показатели, как возраст больных к периоду начала болезни, тяжесть моторного дефицита и выраженность вегетативных симптомов. Стадия заболевания по шкале Хена и Яра, пол и возраст пациентов имеют второстепенное значение. Интересно, что выраженные различия между кластерами по темпу прогрессирования болезни были «размыты» на этапе формирования 3 кластеров, и, хотя группа пациентов с преобладанием акинетико-ригидного синдрома характеризовалась более высоким темпом прогрессирования БП по сравнению с больными с преобладанием дрожательного синдрома, различий выявлено не было (p=0,8).

В проводимых ранее исследованиях клинической гетерогенности БП наряду с соотношением проявлений дрожания и ригидности учитывали также возраст пациентов к периоду начала заболевания и соотношение двига-

Таблица 2. **Характеристика групп при выделении 3 кластеров**

Клинический показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Длительность БП, годы	10 [6; 13] **p*=0,03 ***p*=0,002	4 [3; 7]	5 [2; 7]
Возраст начала БП, годы	49 [44; 57]	55 [51; 59]	72 [66; 74] #*p*=0,0009
Темп прогрессирования БП, баллы	2 [2; 2]	2 [2; 3]	2 [2; 3]
Стадия по шкале Хена и Яра	3 [3; 3] **p*=0,00001 ***p*=0,003	2 [2; 2]	2 [2; 3]
UPDRS I часть, баллы	4 [3; 6]	1 [0; 2]	2 [1; 3]
UPDRS II часть, баллы	15 [12; 17] **p*=0,0002 ***p*=0,005	5 [4; 6]	8 [7; 10]
UPDRS III часть, баллы	47 [40; 50] **p*=0,00008	17 [13; 26]	31 [27; 40]
UPDRS IV часть, баллы	3 [2; 6] **p*=0,002 ***p*=0,002	0 [0; 0]	0 [0; 1]
MMSE, баллы	27 [25; 28]	28 [27; 29]	26 [26; 27]
Тест рисования часов, баллы	9 [8; 10]	10 [10; 10]	9 [8; 10]
NMS PD, баллы	35 [27; 40] **p*=0,0004 ***p*=0,003	7 [4; 10]	14 [11; 19]
Шкала Шваба и Ингланда, баллы	70 [60; 75] **p*=0,00003	90 [80; 95]	80 [70; 85]
HADS-A, баллы	9 [7; 9]	5 [3; 8]	5 [4; 9]
HADS-D, баллы	10 [8; 11]	7 [5; 9]	8 [6; 10]

Примечание. Различия достоверны: * — между 1-й и 2-й группами; ** — между 1-й и 3-й группами; # — между 2-й и 3-й группами.

тельных и недвигательных симптомов. Так, R. Erro и соавт. [15] с помощью кластерного анализа выделили 4 группы пациентов с БП в зависимости от преобладания в клинической картине двигательных или недвигательных симптомов и их соотношения при дебюте болезни. Несомненной ценностью этого исследования является описание фенотипически различных вариантов дебюта заболевания. Однако в связи с тем, что в него были включены только пациенты на ранних стадиях болезни, полученные данные не вносят ясности в изучение клинической гетерогенности БП в целом, с учетом изменения соотношения дебютных симптомов по мере прогрессирования заболевания. В другой работе M. Selikhova и соавт. [16] выделили 4 подтипа БП, исходя из скорости прогрессирования и выраженности моторных нарушений: тремор-доминантная группа, нетремор-доминантная группа, группа пациентов с ранним началом и группа пациентов с быстрым прогрессированием заболевания. В этом исследовании не учитывалась выраженность аффективных, вегетативных и других немоторных симптомов, что значительно снижает его практическую ценность, так как немоторные симптомы возникают уже на ранних стадиях болезни, а на развернутых стадиях заболевания являются одной из ведущих причин инвалидизации больных. Несомненный интерес представляет исследование S. Van Rooden и соавт. [14], которые выделили 4 подгруппы больных БП в зависимости от возраста пациентов к началу болезни и длительности леводопатерапии, наличия осложнений и выраженности немоторных симптомов. В этом случае не учитывалась форма заболевания, и акцент делался на временны́е параметры развития болезни. По нашему мнению, включение в анализ преобладающего в клинике дрожательного или акинетико-ригидного синдрома и показателей тяжести когнитивных и аффективных расстройств наряду с временны́ми параметрами позволяет наиболее полно охарактеризовать соответствующие группы пациентов.

Таким образом, нами было показано, что понятие «форма БП» имеет более широкое значение по сравнению с устоявшимся. При определении формы болезни необходимо принимать во внимание не только преобладание в клинике определенного моторного симптома, но и учитывать совокупность дополнительных клинических параметров: возраста начала болезни и тяжести немоторной симптоматики, а также ограничения повседневной активности и выраженности осложнений леводопатерапии. Следуя такому подходу, возможно выявление «новых» однородных подтипов БП, что особенно важно для идентификации не известных ранее звеньев патогенеза, определяющих особенности течения болезни в каждой подгруппе пациентов, и создания современных терапевтических стратегий.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А.* Дрожательные гиперкинезы: руководство для врачей. М: Атмосфера 2011; 360.
2. *Левин О.С., Федорова Н.В.* Болезнь Паркинсона. М 2006; 256.
3. *Литвиненко И.В.* Болезнь Паркинсона. М: Миклош 2010; 216.
4. *Jankovic J., McDermott M., Carter J., Gauthier S., Goetz C., Golbe L., Huber S., Koller W., Olanow C., Shoulson I.* Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. Neurology 1990; 40: 10: 1529—1534.
5. *Korchounov A., Schipper H.I., Preobrazhenskaya I.S., Kessler K.R., Yakhno N.N.* Differences in age at onset and familial aggregation between clinical types of idiopathic Parkinson's disease. Mov Disord 2004; 19: 9: 1059—1064.
6. *Lewis S.J., Foltynie T., Blackwell A.D., Robbins T.W., Owen A.M., Barker R.A.* Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 3: 343—348.
7. *Rajput A.H., Voll A., Rajput M.L., Robinson C.A., Rajput A.* Course in Parkinson disease subtypes: A 39-year clinicopathologic study. Neurology 2009; 73: 3: 206—212.
8. *Jellinger K.A.* Synuclein deposition and non-motor symptoms in Parkinson's disease. J Neurol Sci 2011; 15: 310: 107—111.
9. *Jellinger K.A.* The frequency of Lewy bodies in a consecutive autopsy series. Clin Neuropathol 1999; 18: 4: 214—215.
10. *Милюхина И.В., Карпенко М.Н., Тимофеева А.А., Клименко В.М., Скоромец А.А.* Роль воспаления в патогенезе болезни Паркинсона. Неврологический журнал 2013; 3: 51—55.
11. *Милюхина И.В., Карпенко М.Н., Тимофеева А.А., Клименко В.М., Скоромец А.А.* Уровень интерлейкина-10 в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости пациентов с болезнью Паркинсона. Неврологический журнал 2013; 5: 27—30.
12. *Post B., Speelman J.D., de Haan R.J.* CARPA-study group. Clinical heterogeneity in newly diagnosed Parkinson's disease. J Neurol 2008; 255: 5: 716—722.
13. *Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J.* Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1992; 55: 181—184.
14. *Van Rooden S.M., Visser M., Verbaan D.* Patterns of motor and non-motor features in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80: 846—850.
15. *Erro R.* PLoS One 2013; 8: 8: 234—241.
16. *Selikhova M.A., Williams D.R., Kempster P.A.* Clinicopathological study of subtypes in Parkinson's disease. Brain 2009; 132: 2947—2957.