

Эффективность двусторонней электростимуляции внутреннего сегмента бледного шара в лечении сегментарной и генерализованной форм дистонии

А. А. Гамалея, врач-невролог научно-консультативного отделения¹

А. А. Томский, к.м.н., рук. группы функциональной нейрохирургии¹

А. А. Поддубская, нейропсихолог группы психиатрических исследований¹

Е. М. Салова, к.м.н., врач-анестезиолог отделения анестезиологии¹

А. В. Декопов, к.м.н., с.н.с. группы функциональной нейрохирургии¹

Э. Д. Исагулян, к.м.н., с.н.с. группы функциональной нейрохирургии¹

С. Б. Букина, д.м.н., вед. научный сотрудник 3-го клинического отделения¹

Н. В. Федорова, д.м.н., проф. кафедры неврологии, центр экстрапирамидных заболеваний²

В. А. Шабалов, д.м.н., проф., гл. научный сотрудник¹

¹ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Москва

²Кафедра неврологии, центр экстрапирамидных заболеваний ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва

Efficacy of bilateral pallidal deep brain stimulation in treatment of patients with segmental and generalized dystonia

A.A. Gamaleya, A.A. Tomskey, A.A. Poddubskaya, E.M. Salova, A.V. Dekopov, E.D. Isagulyan, N.V. Fyodorova, S.B. Buklina, V.A. Shabalov
National Scientific and Practical Center for Neurosurgery n.a. N.N. Burdenko, Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow, Russia

Резюме

Обследованы пациенты с фармакорезистентной генерализованной и сегментарной первичной дистонией, которым была проведена стереотаксическая имплантация системы для постоянной электростимуляции внутреннего сегмента бледного шара с двух сторон (ЭС GPi). Длительность послеоперационного наблюдения составила от одного года до восьми лет. На фоне непрерывной ЭС GPi у всех пациентов отмечалось постепенное снижение тяжести двигательных нарушений. На момент последнего осмотра улучшение двигательных функций составило $64,0 \pm 17,7\%$ по шкале Burke-Fahn-Marsden. FMDRS, в 88% случаев отмечены отличные и хорошие результаты по Global Outcome Scale. Исследование показало, что ЭС GPi представляет собой высокоэффективный, малоинвазивный и относительно безопасный метод хирургического лечения фармакорезистентной первичной дистонии. Достоверно лучшие результаты ЭС отмечены у пациентов с меньшей продолжительностью заболевания, более старшим возрастом дебюта дистонии и меньшей тяжестью двигательных нарушений.

Ключевые слова: **нейростимуляция, дистония, внутренний сегмент бледного шара.**

Summary

We investigated 49 patients with medically refractory generalized and segmental primary dystonia. All patients underwent bilateral stereotactic electrode implantation for continuous DBS GPi. Mean follow-up ranged from 1 to 8 years. Following constant DBS GPi, all patients experienced gradual alleviation of movement disorders. Mean clinical improvement at the last follow-up was $64.0 \pm 17.7\%$ (BFMDRS, motor subscore). According to GOS, excellent and good results were observed in 88% of patients. In conclusion, DBS GPi appeared to be an effective and a relatively safe treatment for pharmacoresistant primary dystonia. A significantly better outcome was observed in patients with minor disease duration, elder age of dystonia onset, and minor disease severity.

Key words: **deep brain stimulation, dystonia, globus pallidus internus.**

Первичные дистонии представляют собой клинически и этиологически гетерогенную группу двигательных расстройств, которые характеризуются избыточными непроизвольными мышечными сокращениями, вызывающими повторяющиеся, как правило, скручивающие движения и патологические позы [1, 2]. Течение заболевания хроническое, до настоящего времени не существует средства для полного излечения. Классической формой первичной изолированной дистонии является генерализованная дистония с ранним дебютом:

идиопатические и наследственные формы (DYT1, DYT6) [3]. В то же время наиболее частыми формами изолированной первичной дистонии являются спорадические сегментарная и фокальная дистонии. Для них характерно начало во взрослом возрасте, вовлечение в дистонический гиперкинез преимущественно мышц шеи и (или) лица, минимальная тенденция к генерализации.

Для лечения дистонии используются комбинации различных лекарственных препаратов (антихолинэргические, антидофаминергические

средства, миорелаксанты и др.) в сочетании с периферической хемоденервацией препаратами ботулинического токсина. Частой проблемой лекарственной терапии являются побочные эффекты, ограничивающие применение необходимых доз препаратов. В целом тяжелые распространенные формы дистонии трудно поддаются медикаментозной терапии и приводят к значительной инвалидизации пациентов.

Революционным этапом в лечении медикаментозно резистентных дистоний стало появление стереотакси-

Таблица 1
Клиническая характеристика групп пациентов в зависимости от возраста дебюта дистонии

Показатели	Возраст дебюта дистонии		
	Детский (до 12 лет)	Юношеский (12–26 лет)	Взрослый (старше 26 лет)
Количество пациентов	20	14	15
Мужчины / женщины	7 / 13	7 / 7	7 / 8
Генерализованная дистония	17**	7	2
Сегментарная дистония	3	7	13**
Возраст дебюта, годы ($M \pm \sigma$)	$7,8 \pm 1,9^{**}$	$18,9 \pm 3,7$	$42,5 \pm 10,3$
Возраст на момент операции, годы ($M \pm \sigma$)	$28,3 \pm 14,0$	$28,6 \pm 7,6$	$50,1 \pm 9,3^{**}$
Длительность заболевания, годы ($M \pm \sigma$)	$20,6 \pm 13,4^{**}$	$9,9 \pm 6,6$	$7,6 \pm 7,5$
Тяжесть дистонии по BFMDRS, баллы	$56,5 \pm 23,8^{**}$	$37,0 \pm 18,0$	$29,2 \pm 16,0$
Степень инвалидизации по BFMDRS, баллы	$14,5 \pm 5,9^*$	$11,2 \pm 4,5$	$9,7 \pm 3,6$

Примечание: * — различия между группами пациентов статистически достоверны, $p < 0,05$; ** — различия между группами пациентов статистически достоверны, $p < 0,001$.

ческих нейрохирургических вмешательств на подкорковых структурах головного мозга. В настоящее время при дистонии наиболее широко используется двусторонняя электростимуляция (ЭС) внутреннего сегмента бледного шара (GPi) [4, 5]. Группами Vidailhet (2005) и Kupsch (2006) были проведены первые рандомизированные контролируемые исследования ЭС GPi у пациентов с генерализованной и сегментарной дистонией, выявившие достоверную эффективность метода в течение короткого периода наблюдения [6, 7]. В результате последующих открытых проспективных и ретроспективных исследований у пациентов с ЭС GPi было показано снижение тяжести двигательных нарушений на 50–80%, уменьшение ассоциированной с дистонией боли и улучшение общего качества жизни [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

В то же время клинические исходы ЭС GPi у отдельных пациентов разнообразны и не всегда предсказуемы [20]. Не до конца изучено влияние ЭС на части тела, имеющие дистонические проявления, и части тела без дистонических проявлений. Также трудно свести воедино критерии отбора пациентов для нейростимуляции при дистонии. Несмотря на накопленный опыт ведущих клиник, до настоящего времени не сформирована общая стра-

тегия комплексного лечения дистонии. Важной задачей для текущих клинических исследований остается выявление предикторов эффективности хирургического лечения. В условиях возрастающего применения нейростимуляции основными вопросами являются определение соотношения пользы и риска ЭС GPi при дистонии, изучение динамики течения дистонии на фоне нейростимуляции, подтверждение эффективности данного метода не только в раннем, но и в отдаленном периоде наблюдения.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния двусторонней хронической высокочастотной ЭС GPi на основные клинические проявления первичной дистонии, а также выявление возможных прогностических факторов эффективности нейростимуляции.

Материал и методы исследования

Клиническая характеристика пациентов

В исследуемую группу вошли 49 пациентов с тяжелой инвалидизирующей фармакорезистентной сегментарной и генерализованной первичной дистонией. Все пациенты были прооперированы в НИИ нейрохирургии

имени академика Н. Н. Бурденко с 2003 по 2011 год. Предоперационное обследование проводилось на базе группы функциональной нейрохирургии НИИ НХ, Центра экстрапирамидных заболеваний РМАПО и НЦ неврологии.

Диагноз первичной дистонии выставлялся клинически на основании критериев Fahn S. (1998). Дистонический гиперкинез являлся основным симптомом при отсутствии указания на специфические наследственные нейродегенеративные, а также другие заболевания или факторы, способные вызывать нарушение функции базальных ганглиев [1]. В 26 случаях была диагностирована генерализованная форма дистонии, в 23 случаях сегментарная форма.

Средний возраст дебюта дистонии составил $21,6 \pm 15,9$ года (от 5 до 63 лет). Длительность заболевания варьировала от одного года до 57 лет и в среднем составила $13,6 \pm 11,6$ года. Средний возраст пациентов на момент хирургического вмешательства составил в среднем $35,1 \pm 14,8$ года (от 12 до 67 лет). В изучаемой группе были 21 мужчина и 28 женщин. Большая часть пациентов (81,6%) находилась в трудоспособном возрасте от 20 до 60 лет, из них 25 человек (51,0%) в возрасте от 20 до 40 лет. Возраст пациентов с генерализованной первичной дистонией на момент хирургического вмешательства был достоверно меньше, чем у пациентов с сегментарной формой ($29,7 \pm 14,7$ и $41,2 \pm 12,7$ года соответственно; $p < 0,01$). Пациенты с генерализованной формой дистонии также достоверно отличались от пациентов с сегментарной дистонией более ранним возрастом дебюта заболевания (соответственно $13,8 \pm 11,7$ и $30,3 \pm 15,8$ года; $p < 0,001$).

В зависимости от возраста манифестации дистонии пациенты были разделены на группы с дебютом в детском (до 12 лет), юношеском (12–26 лет) и взрослом возрастах (старше 26 лет) [2]. В группе с началом дистонии в детском возрасте достоверно преобладали пациенты с генерализованной формой дистонии, в группе с дебютом во взрослом возрасте — пациенты с сегментар-

Таблица 2

Лекарственная терапия у пациентов с дистонией до и на фоне ЭС GPi

Медикаментозная терапия	До операции, n (%)	На фоне ЭС GPi, n (%)
Бензодиазепины	27 (55,1)	17 (34,7)
Миорелаксанты	15 (30,6)	9 (18,4)*
Холинолитики	11 (22,4)	4 (8,2)*
Антиконвульсанты	5 (10,2)	2 (4,1)*
Бета-блокаторы	1 (2,0)	0
Всего с фармакотерапией	35 (71,4)	20 (40,8)
Без фармакопрепаратов	14 (28,6%)	29 (59,2)

Примечание: * — различия статистически достоверны, $p < 0,001$.

ной дистонией. В группе с началом в юношеском возрасте соотношение форм достоверно не отличалось (табл. 1).

У 23 пациентов (47%) было проведено генетическое исследование на выявление мутации гена DYT1. Мутация DYT1 была выявлена в пяти случаях (21,7%), что оказалось реже в сравнении с данными некоторых зарубежных исследований [9, 11, 12, 18].

Шесть пациентов имели в анамнезе деструктивные операции. Пять пациентов ранее перенесли таламотомию, один — паллидотомию. Двум пациентам ранее была проведена задняя селективная ризотомия (добавочных нервов и корешков C1 и корешков C1–C2 соответственно).

До операции все пациенты получали адекватную медикаментозную терапию. Дистония считалась медикаментозно рефрактерной при неэффективности как минимум трех препаратов разных фармакологических групп в адекватных разовых и суточных дозах (как правило, бензодиазепины, центральные холинолитики, миорелаксанты, леводопа) [21]. У 18 пациентов (36,7%) в комплекс лечения входили локальные инъекции препаратов ботулинического токсина. На момент хирургического вмешательства постоянную пероральную лекарственную терапию получали 35 пациентов (71,4%) (табл. 2). В большинстве случаев терапия была комбинированной (21 из 35 пациентов). К основным лекарственным препаратам относились бензодиазепины (клоназепам, феназепам, лоразепам, нозепам), миорелаксанты (баклофен, тизанидин, толперизон), холинолитики (тригексифенидил, бипериден), противосудорожные препараты (карбамазепин, топирамат, паглюферал), бета-блокаторы (анаприлин). 14 пациентов полностью отказались от приема препаратов вследствие их неэффективности.

Методика нейрохирургического лечения и подбор программы нейростимуляции

Всем пациентам проведена стереотаксическая имплантация системы для ЭС GPi с двух сторон в течение

одной операции по принятой в НИИ НХ методике. У основной части пациентов (с 2007 года) применялся стереотаксический аппарат Leksell G (Elekta). Для стереотаксического планирования использовались данные MPT в режимах T1, T2 и T2 Flair, полученные от сканера 1,5 Тл. Стереотаксические расчеты проводились на планирующей станции Leksell G SurgiPlan (Elekta). При этом использовалось сочетание методов атласоснованного, прямого и косвенного стереотаксического планирования [22]. Пациентам были имплантированы четырехконтактные электроды модели 3387 или 3389 фирмы Medtronic (США) с двух сторон. Методика микроэлектродной регистрации не использовалась. После контрольного MPT-сканирования пациентам были имплантированы двухканальные системы для нейростимуляции Kinetra (Medtronic, США), позволяющие проводить ЭС в постоянном режиме одновременно по двум электродам.

Подбор первичной программы ЭС начинали через неделю после операции [23, 24]. Отсроченное начало программирования нейростимулятора связано с реакцией мозга на операционную травму в первые дни после операции, временно изменяющей электропроводные свойства мозговой ткани. Задачей первой сессии программирования являлось систематическое тестирование каждого электродного контакта для выявления так называемого «терапевтического окна» ЭС, то есть порогов появления

клинического эффекта и побочных реакций. Стандартно использовался монополярный режим ЭС с частотой импульсов 130 Гц и шириной импульса от 90 до 210 мкс. Особенностью подбора программы нейростимуляции при дистонии являлось отсутствие четкого непосредственного клинического эффекта ЭС GPi. Положительный клинический эффект обычно развивался постепенно в течение нескольких недель и месяцев после начала ЭС GPi. Поэтому в большинстве случаев при программировании ориентировались на характер и пороги возникновения побочных эффектов.

Из непосредственных побочных эффектов ЭС чаще всего отмечалось воздействие на прилежащие кортикобульбарные или кортикоспинальные волокна внутренней капсулы, что проявлялось возникновением дизартрии, тонических сокращений мышц лица или конечностей. Появление фотопсий / фосфен по мере увеличения амплитуды стимуляции свидетельствовало о близости расположения зрительного тракта и позволяло верифицировать вентральную границу GPi. После стандартной регистрации порогов возникновения побочных эффектов инициировалась ЭС в постоянном режиме. Тестирование для каждого электрода начинали с вентральных контактов, анатомически расположенных над зрительными трактами. Учитывая наличие определенного интервала времени до проявления клинического эффекта ЭС при дистонии, оцен-

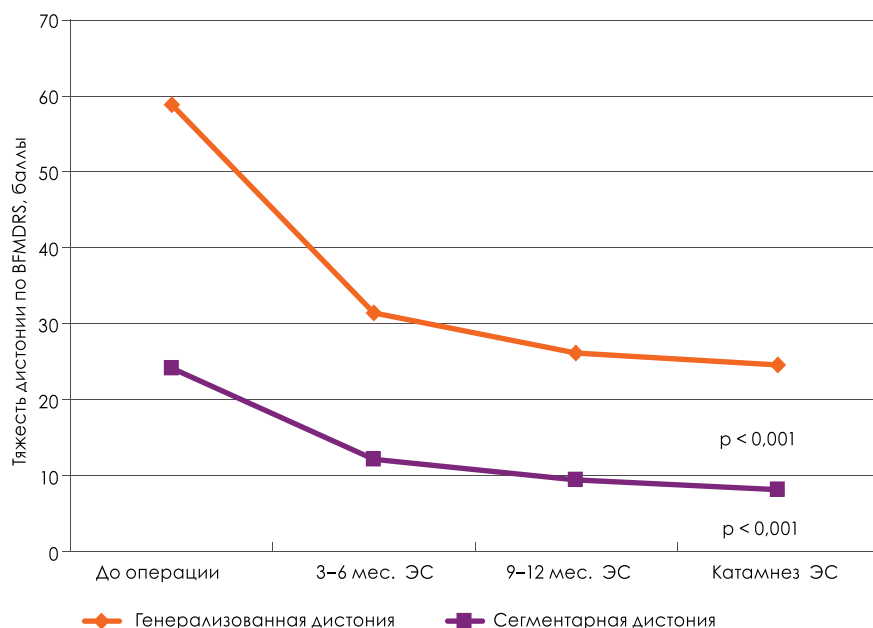


Рисунок 1. Динамика двигательных нарушений на фоне ЭС GPi в группах пациентов с генерализованной и сегментарной дистонией (шкала BFMDRS).

ка работы каждой пары контактов проводилась на протяжении суток и более. Как правило, наибольшее влияние на двигательные симптомы оказывала ЭС по одному или двум смежным контактам, чаще всего расположенным вентрально. Для дальнейшей постоянной ЭС устанавливались значения амплитуды, подпороговые появлению побочных эффектов. Медикаментозная терапия сохранялась на дооперационном уровне в течение как минимум трех месяцев после операции.

В послеоперационном периоде проводились плановые амбулаторные осмотры пациентов для коррекции программы нейростимуляции и медикаментозной терапии. В течение первого года пациенты осматривались с трех-шестимесячным интервалом. Нередко проводилось контрольное тестирование всех электродных контактов с возможным изменением конфигурации электродов. Пациенты также имели возможность самостоятельно регулировать амплитуду нейростимуляции в установленных врачом пределах с помощью программатора пациента. В дальнейшем контроль ЭС проводился ежегодно, также проверялись уровень заряда подкожного генератора импульсов и целостность системы нейростимуляции.

Обследование пациентов в дооперационном и послеоперационном периодах

Всем пациентам проводилось комплексное клиническое обследование, включавшее в себя оценку неврологического статуса в дооперационном и послеоперационном периодах с использованием специализированных количественных шкал. Применялись шкала тяжести дистонии Burke-Fahn-Marsden (BFMDRS), представляющая отдельную и суммарную оценку тяжести дистонического гиперкинеза по девяти регионам тела, а также шкала инвалидизации BFMDRS [25, 26]. Для оценки степени повседневной активности применялся вариант визуальной аналоговой шкалы [27, 28]. Проводилась видеорегистрация по стандартному протоколу для дистонии [29]. Обследование пациентов на фоне постоянной ЭС GPi проводилось через 3–6 и 9–12 месяцев после имплантации системы для нейростимуляции. В дальнейшем обследование проводилось регулярно один раз в год. Средний срок наблюдения пациентов составил от одного года до восьми лет (в среднем $38,8 \pm 23,5$ месяца). В качестве итоговых были взяты показатели степени тяжести двигательных нарушений на момент последнего осмотра. Суммарная оценка

результатов проводилась по шкале исходов хирургического лечения дистонии GOS (Global Outcome Scale) [30].

Статистический анализ результатов исследования

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Excel 2003 (Microsoft, США) и Statistica 6 (StatSoft, США) методами непараметрической статистики. Основной анализ количественных данных осуществлялся методами описательной статистики, вычислялось математическое ожидание (М) и стандартное отклонение (σ). Для сравнения количественных и качественных данных в разных группах пациентов, а также показателей до операции и в послеоперационном периоде применялись непараметрические тесты для независимых и зависимых выборок (критерий Манна-Уитни, точный критерий Фишера, критерий Вилкоксона, критерий Мак-Немара). Взаимосвязь количественных данных исследовали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования

Анализ ближайших и отдаленных результатов показал достоверную эффективность двусторонней ЭС GPi в отношении двигательных нарушений при генерализованной и сегментарной дистонии.

На фоне постоянной ЭС GPi в обеих группах пациентов наблюдалось снижение тяжести дистонического гиперкинеза (рис. 1). Уменьшение выраженности двигательных нарушений развивалось постепенно и оставалось стабильным на протяжении длительного периода наблюдения. В общей группе пациентов средняя степень клинического улучшения по шкале оценки двигательных нарушений BFMDRS через 3–6 месяцев составила $49,4 \pm 17,1$ %, через 9–12 месяцев — $59,6 \pm 17,5$ %. На момент последнего осмотра (в среднем через $38,8 \pm 23,5$ месяца) снижение тяжести дистонии достигло $64,0 \pm 17,7$ % по сравнению с дооперационным уровнем (в среднем на $25,8 \pm 13,9$ балла по шкале BFMDRS).

Наиболее выраженное снижение тяжести дистонии было отмечено в течение первого полугодия ЭС GPi: на 47,4 и 51,6% при генерализованной и сегментарной дистонии соответственно. При дальнейшем наблюдении продолжалось постепенное уменьшение выраженности гиперкинеза, достигавшее к концу первого года нейростимуляции 56,9 и 62,6% для генерализованной и сегментарной дистонии соответственно. В последующем состояние пациентов стабилизировалось. В то же время сохранялась медленная динамика дальнейшего улучшения двигательных функций.

Итоговая степень снижения тяжести дистонии в группе с генерализованной дистонией составила $59,8 \pm 16,1\%$, в группе с сегментарной дистонией — $68,6 \pm 18,5\%$. У пациентов с сегментарной дистонией наблюдалась тенденция к более выраженному снижению тяжести гиперкинеза по сравнению с группой пациентов с генерализованной дистонией ($p = 0,063$).

Эффект ЭС GPi на разные регионы тела был индивидуален. Во всех регионах тела на фоне ЭС GPi происходило достоверное снижение тяжести дистонических гиперкинезов (табл. 3). Наиболее выраженный эффект ЭС GPi отмечался в отношении оромандибулярной дистонии и дистонии туловища (степень клинического улучшения составила 77,0 и 72,1% соответственно). Меньший положительный эффект ЭС GPi наблюдался в ногах, шее и верхней части лица (регресс дистонии составил 66,8, 65,2% и 62,0% соответственно). По отношению к ларингеальной / фарингеальной дистонии и дистонии рук эффект ЭС GPi был наименее выражен и составил 51,4 и 50,1% соответственно.

Оценка результатов по группам с различным возрастным дебютом дистонии выявила закономерные различия. Наиболее значимое снижение тяжести дистонического гиперкинеза отмечалось у пациентов с манифестацией заболевания во взрослом возрасте (на $73,5 \pm 14,3\%$) (рис. 2). У пациентов с дебютом дистонии в детском возрасте (до 12 лет) степень клинического

Таблица 3
Динамика двигательных нарушений у пациентов с дистонией на фоне ЭС GPi в зависимости от локализации

Регион тела	Тяжесть дистонии, баллы BFMDRS		Степень клинического улучшения, % $M \pm \sigma$ (разброс)
	До операции	На фоне ЭС GPi	
Глаза (верхняя половина лица)	$2,2 \pm 1,7$	$0,8 \pm 0,7^*$	$62,0 \pm 31,0$ (0–100)
Рот (нижняя половина лица)	$4,2 \pm 1,9$	$1,1 \pm 1,0^*$	$77,0 \pm 18,4$ (50–100)
Речь и глотание	$7,5 \pm 3,2$	$3,7 \pm 2,2^*$	$51,4 \pm 18,5$ (0–100)
Шея	$6,5 \pm 2,0$	$2,2 \pm 1,4^*$	$65,2 \pm 19,1$ (0–100)
Правая рука	$7,2 \pm 3,9$	$3,5 \pm 2,7^*$	$49,4 \pm 31,6$ (0–100)
Левая рука	$7,3 \pm 3,8$	$3,8 \pm 2,8^*$	$50,8 \pm 27,1$ (0–100)
Руки (общ.)	$7,2 \pm 3,8$	$3,6 \pm 2,8^*$	$50,1 \pm 29,5$ (0–100)
Туловище	$8,4 \pm 3,8$	$2,3 \pm 1,9^*$	$72,1 \pm 21,3$ (0–100)
Правая нога	$7,5 \pm 5,4$	$2,6 \pm 3,3^*$	$72,4 \pm 23,2$ (25–100)
Левая нога	$7,2 \pm 5,3$	$3,3 \pm 4,2^*$	$61,2 \pm 33,9$ (0–100)
Ноги (общ.)	$7,3 \pm 5,3$	$2,9 \pm 3,8^*$	$66,8 \pm 29,3$ (0–100)

Примечание: * — различия статистически достоверны, $p < 0,001$.

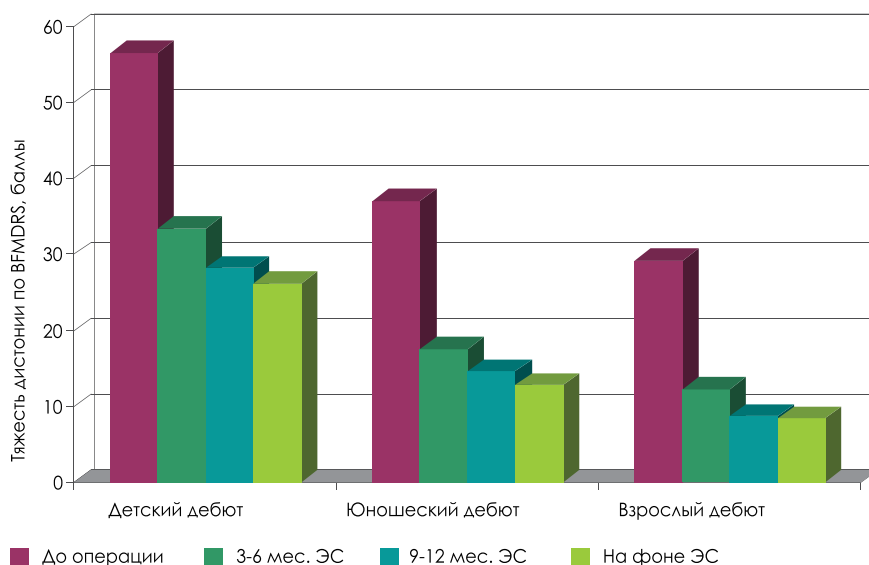


Рисунок 2. Динамика двигательных нарушений (шкала BFMDRS) на фоне ЭС GPi в разных возрастных группах пациентов с дистонией.

улучшения оказалась достоверно ниже, чем в группах с юношеским и взрослым началом, и составила в итоге $53,8 \pm 16,4\%$. Необходимо отметить, что именно в группе с детским дебютом преобладали пациенты с генерализованной дистонией, а также отмечались достоверно более высокая тяжесть исходных двигательных нарушений и большая длительность заболевания ($p < 0,001$).

При анализе факторов, влияющих на степень снижения тяжести дистонии при ЭС GPi, были рассмотре-

ны демографические и клинические данные (рис. 3). Эффективность ЭС GPi оказалась достоверно выше при меньшей длительности заболевания ($r = -0,7$; $p < 0,0000$). Также положительный эффект ЭС GPi прямо коррелировал с возрастом дебюта дистонии ($r = 0,457$; $p = 0,001$). Такие факторы, как возраст пациентов на момент операции и пол, не влияли на эффективность ЭС GPi. Тяжесть дооперационных двигательных нарушений негативно коррелировала со степенью клинического улучше-

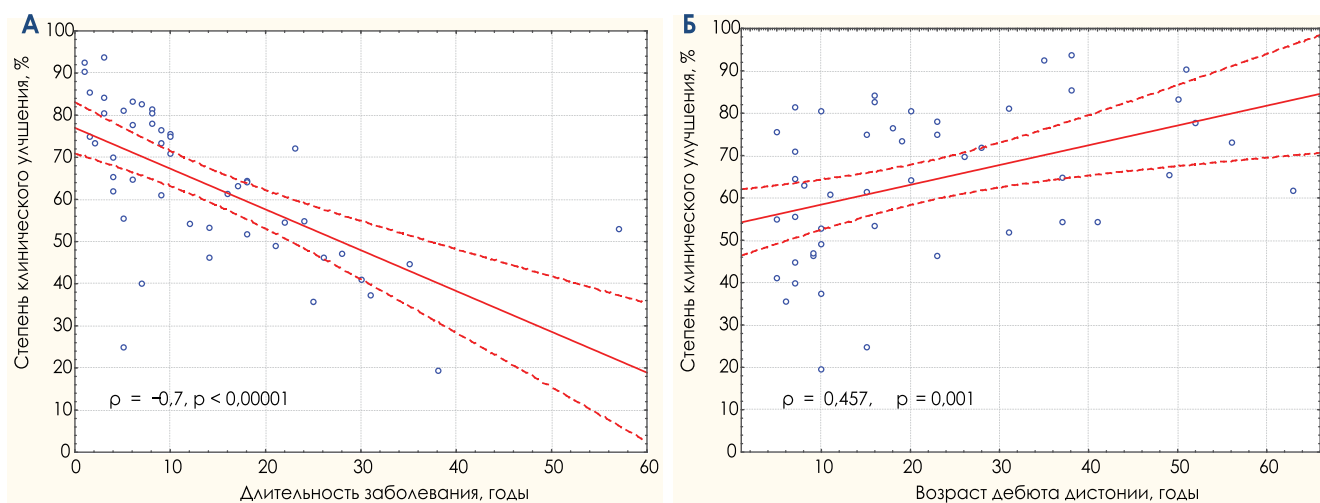


Рисунок 3. Динамика двигательных нарушений на фоне ЭС GPi в зависимости от продолжительности заболевания (А) и от возраста дебюта дистонии (Б).

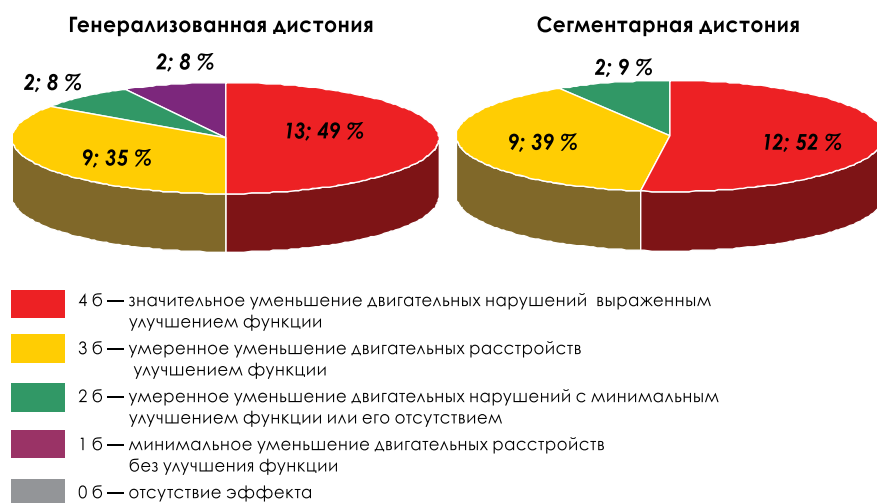


Рисунок 4. Эффективность ЭС Gpi при первичной дистонии по GOS (Global Outcome Scale).

ния ($p = -0,386$; $p = 0,007$). Была отмечена также положительная взаимосвязь выраженности клинического эффекта и срока катamnестического наблюдения ($p = 0,349$; $p = 0,015$).

На фоне нейростимуляции отмечалось достоверное увеличение повседневной активности пациентов, оцененной по ВАШ. В среднем на момент последнего осмотра оно достигло $25,1 \pm 16,7\%$, что составило $55,6\% \pm 66,4\%$ от исходного уровня. В группе пациентов с генерализованной дистонией на фоне исходно более выраженной дезадаптации отмечалась тенденция к большему увеличению повседневной активности.

На фоне ЭС Gpi в общей группе пациентов с дистонией отмечалось достоверное снижение степени инвалидизации, составившее в сред-

нем $7,4 \pm 4,2$ балла или $61,7 \pm 22,3\%$ от дооперационного уровня по шкале BFMDRS. У пациентов с сегментарной дистонией наблюдалось более выраженное снижение степени инвалидизации по сравнению с пациентами с генерализованной формой дистонии ($69,5 \pm 22,6$ и $55,2 \pm 20,3$ соответственно; $p = 0,026$). Степень уменьшения инвалидизации зависела от выраженности снижения тяжести гиперкинеза ($p = 0,868$; $p = 0,000$) и продолжительности катamnеза ($p = 0,399$; $p = 0,006$). В то же время уменьшение инвалидизации было достоверно меньше при большей длительности заболевания ($p = -0,574$; $p = 0,00003$), большей предоперационной тяжести гиперкинеза ($p = -0,411$; $p = 0,005$), раннем дебюте заболевания дистонии ($p = 0,385$; $p = 0,008$).

Нейростимуляция позволила снизить дозы принимаемых лекарственных препаратов в 85,7 % случаев, у 15 из этих пациентов медикаменты были полностью отменены (42,9 %). На момент последнего осмотра в лекарственной терапии нуждались 20 пациентов (табл. 2). Чаще всего в схеме лечения сохраняли низкие дозы бензодиазепинов. У четырех пациентов доза препаратов на фоне ЭС Gpi не изменилась, в одном случае было необходимо некоторое повышение дозы. В случаях, когда пациенты до операции не получали медикаментозную терапию, назначение дополнительных препаратов не потребовалось. У семи пациентов (14,3 %) дополнительно проводились инъекции препаратов ботулинического токсина в наиболее заинтересованные группы мышц для улучшения результата лечения, но не ранее, чем через шесть месяцев после операции.

При итоговой оценке эффективности проведенного лечения в общей группе пациентов с первичной дистонией в половине случаев (51 %, 25 пациентов) отмечался отличный результат со значительным уменьшением двигательных расстройств и улучшением функции (четыре балла по GOS). Хороший результат с умеренным уменьшением двигательных расстройств и улучшением функции (три балла) наблюдался у 18 пациентов (37 %). У четырех пациентов (8 %) на фоне нейростимуляции

отмечалось умеренное уменьшение двигательных расстройств с минимальным улучшением функции (два балла), у двух пациентов (8%) — минимальное уменьшение двигательных расстройств без улучшения функции (один балл). У пациентов с генерализованной и сегментарной дистонией значимых различий эффективности ЭС GPi по GOS не наблюдалось (рис. 4).

ЭС GPi показала себя достаточно безопасным методом хирургического лечения торсионной дистонии. Интраоперационных осложнений в представленной группе наблюдений отмечено не было. Возникавшие осложнения были преимущественно техническими: дислокация электрода ($n = 1$), обрыв электрода ($n = 1$), миграция подкожного генератора импульсов ($n = 1$), нарушение контакта на уровне соединения с генератором ($n = 1$). Они были устранены при сохранении клинического эффекта. Инфекционное осложнение отмечено у одного пациента: образование свища в области фиксатора электродов. В этом случае эксплантации системы ЭС не потребовалось, проведено иссечение свища. Наиболее частым побочным эффектом нейростимуляции была дизартрия ($n = 9$; 18,4%). Также на фоне ЭС GPi отмечались такие нежелательные явления, как ощущение тяжести в ногах ($n = 4$), микрография ($n = 2$), усиление дистонии руки ($n = 1$), общая слабость ($n = 1$). В большинстве случаев эти симптомы удавалось минимизировать изменением параметров нейростимуляции.

У одной пациентки с сегментарной дистонией (сочетание латероколликса и латероторсии) к полутора годам постоянной ЭС GPi удалось достичь стойкой ремиссии, при которой регресс гиперкинеза (на 75%) сохранялся также при выключении нейростимулятора. В связи с этим система для нейростимуляции была удалена.

Обсуждение результатов исследования

В данном исследовании приведен уникальный опыт наблюдения большой группы пациентов с первичной дистонией, оперированных в одном

медицинском учреждении, которым была проведена ЭС GPi. Наши данные подтверждают данные о высокой эффективности ЭС GPi в лечении дистонии [18, 31, 32].

При итоговой оценке проведенного исследования у большинства пациентов с дистонией получены положительные результаты, причем в 88% случаев хорошие и отличные показатели. Снижение функциональной инвалидизации и увеличение повседневной активности пациентов являются основным социально значимым результатом ЭС GPi.

Снижение тяжести двигательных нарушений наблюдалось у пациентов как с генерализованной, так и с сегментарной формой дистонии. В среднем снижение тяжести дистонии на момент последнего осмотра составило 64% по сравнению с дооперационным уровнем. Достоверные положительные изменения клинического статуса наблюдались уже через три месяца. Следует отметить, что у большинства пациентов уменьшение выраженности дистонического гиперкинеза было отставленным и постепенным. При этом клонический компонент дистонии уменьшался раньше тонического. Основное снижение тяжести двигательных нарушений развивалось в течение полугода после операции. Затем состояние пациентов оставалось стабильным с тенденцией к дальнейшему улучшению. Высокая эффективность ЭС GPi сохранялась при длительном сроке наблюдения вплоть до восьми лет у отдельных пациентов. В современной литературе приводятся сходные результаты, хотя исследований репрезентативных групп пациентов с дистонией, охватывающих катамнез более пяти лет, до сих пор недостаточно [12, 14, 19, 33, 34].

По нашим данным, наибольший положительный эффект ЭС GPi отмечался в отношении аксиальной мускулатуры, в первую очередь оромандибулярной дистонии и дистонии туловища. Наименее выраженный ответ на ЭС GPi наблюдался при ларингеальной / фарингеальной дистонии и дистонии рук. В исследованиях Vidailhet и соавт. (2005),

Kupsch и соавт. (2006), Isaias и соавт. (2009), Volkmann и соавт. (2012) также описывается незначительное влияние ЭС GPi на речь и глотание [6, 7, 12, 18].

В целом на фоне ЭС у 85,7% пациентов удалось снизить дозу пероральной медикаментозной терапии. Это позволило улучшить переносимость терапии и минимизировать возможные отрицательные влияния фармпрепаратов на когнитивные функции. В то же время ряд пациентов продолжали получать периодические локальные инъекции ботулотоксина (7 из 49).

Наряду с высокой эффективностью ЭС GPi можно говорить об относительной безопасности метода. В обследованной группе пациентов осложнения имели технический характер (8,2% случаев) и были устранены хирургически. В том числе у одной пациентки с целью улучшения эффективности нейростимуляции потребовалась коррекция положения электродов. Инфекционные осложнения составили 2% (один случай), что существенно ниже, чем упоминается в литературе [35]. Побочные эффекты нейростимуляции непосредственно зависели от амплитуды ЭС. Они включали преимущественно дизартрию (18,4%) и в большинстве случаев были устранены с помощью изменения программы ЭС, что согласуется с опытом зарубежных исследований [18].

В то же время следует отметить, что результаты ЭС GPi показывают вариативность и выраженные индивидуальные различия. Поэтому поиск факторов, влияющих на эффективность ЭС GPi у пациентов с дистонией, является ведущей целью современных исследований. Так, в работе Isaias и соавт. (2008) обсуждается негативная корреляция продолжительности заболевания с результатами лечения [11]. В исследовании Vasques и соавт. (2009) отмечена зависимость клинического эффекта от объема стимулируемой части GPi [36]. Работа Isaias и соавт. (2011) еще раз подтверждает отрицательную прогностическую роль длительности дистонии. При этом авторы отмечают,

что у молодых пациентов с меньшим сроком заболевания клинический эффект ЭС GPi развивается быстрее, нежели у пациентов более старшего возраста [20]. По мнению ряда исследователей, лучшие результаты лечения наблюдаются у пациентов с положительным статусом DYT-1, а также при меньшей тяжести двигательных нарушений [37].

Наше исследование выявило длительность заболевания в качестве основного предиктора клинического исхода ЭС GPi у пациентов с дистонией ($p = -0,7$; $p < 0,0000$). Также на эффективность лечения оказывали влияние возраст дебюта дистонии и степень тяжести двигательных нарушений на момент операции. Именно эти факторы определили менее выраженный клинический эффект ЭС у пациентов с дебютом дистонии в детском возрасте. В этой группе преобладали пациенты с более продолжительным анамнезом заболевания и более тяжелой генерализованной дистонией.

Прогностическое влияние длительности заболевания дистонией заслуживает особого внимания в свете современных теорий, объясняющих связь терапевтического эффекта ЭС с постепенной перестройкой нейрональных связей или нейропластичностью [38]. Некоторые исследователи предполагают, что продолжительность существования дистонии может коррелировать с выраженностью аномальной пластичности, что затрудняет нормализацию двигательных расстройств на фоне ЭС при длительном стаже заболевания [11].

Полученные результаты говорят о необходимости проведения операции пациентам с распространенными формами дистонии в более ранние сроки при появлении первых признаков инвалидизации до формирования необратимых мышечных контрактур и скелетных деформаций. Метод ЭС разрешен к применению с семи лет, поэтому детский возраст не может рассматриваться как ограничение для проведения операции.

При отборе пациентов для нейрохирургического лечения основное значение имеют корректность

этиологической диагностики, определение рефрактерности дистонии к адекватной консервативной терапии, а также выявление основных инвалидирующих симптомов [39]. В каждом случае необходимо оценить степень ограничения повседневной активности, вызываемого двигательными симптомами, и оценить вероятность регресса данных симптомов на фоне ЭС GPi. Следует тщательно взвесить индивидуальный риск возникновения осложнений. Пациенты не должны иметь явных соматических или психиатрических противопоказаний к хирургическому вмешательству. В итоге для конкретного пациента должны быть сформированы реалистичные задачи лечения и реабилитации. Необходимо также соотносить представления и ожидания самого пациента и (или) его родственников с реально достижимыми результатами лечения, скорректировать нереальные ожидания.

Обсуждая эффективность ЭС GPi при дистонии, важно подчеркнуть значение квалифицированности и мультидисциплинарности врачебной бригады, осуществляющей отбор и дальнейшее лечение пациентов. Важным условием для обеспечения точности имплантации электродов является техническая оснащенность клиники, использование современных нейронавигационных систем, а также систем интраоперационного нейрофизиологического мониторинга.

Положительный терапевтический результат ЭС GPi при дистонии напрямую зависит от качества послеоперационного неврологического ведения, грамотности подбора и коррекции программы нейростимуляции. Неадекватно подобранная программа ЭС способна не только свести к минимуму результаты операции, но и ухудшить клинические проявления заболевания [35].

Заключение

В настоящее время электростимуляция внутреннего сегмента бледного шара представляет собой высокоэффективный, малоинвазивный и относительно безопасный метод хирургического лечения медикаментозно-резистентной первичной

дистонии. На фоне постоянной ЭС у большинства пациентов происходит снижение тяжести двигательных нарушений, уменьшение степени инвалидизации и увеличение повседневной активности.

Эффективность нейростимуляции при дистонии зависит от ряда факторов: адекватного отбора пациентов, безупречности проведения хирургического вмешательства (то есть точности попадания в структуру-мишень), оптимальности подобранной программы электростимуляции и адекватности послеоперационной поддержки пациентов в течение всего периода наблюдения.

Основной задачей хирургического лечения при дистонии является предупреждение формирования стойкой инвалидизации пациентов, что особенно важно в детском возрасте. Поскольку ведущим клиническим фактором, влияющим на результат ЭС GPi, служит продолжительность заболевания, нейрохирургическое лечение пациентов с фармакорезистентной генерализованной и сегментарной дистонией необходимо проводить своевременно при появлении начальных признаков инвалидизации.

Список литературы

1. Fahn S., Bressman S., Marsden C.D. Classification of dystonia. // *Adv. Neurol.* — 1998. — Vol. 78. — P. 1–10.
2. Albanese A., Asmus F., Bhatia K.P., Elia A.E., Elibil B., Filippini G., Gasser T., Krauss J.K., Nardocci N., Newton A., Valls-Solé J. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. // *Eur. J. Neurol.* — 2011. — Vol. 18 (1). — P. 5–18.
3. Fung V.S., Jinnah H.A., Bhatia K., Vidailhet M. Assessment of patients with isolated or combined dystonia: an update on dystonia syndromes. // *Mov. Disord.* — 2013. — Vol. 28 (7). — P. 889–98.
4. Vasques X.A., Cif L., Biolsi B., Coubes P. Central procedures for primary dystonia In: *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery* / Lozano A.M., Gildenberg P.L., Tasker R.R., eds. — Berlin: Springer-Verlag, 2009. — P. 1801–1833.
5. Lang A.E. Deep brain stimulation for dystonia. // *Mov. Disord.* — 2011. — Vol. 26, Suppl 1. — P. S3–4.
6. Vidailhet M., Vercueil L., Houeto J.L., Krystkowiak P., Benabid A.L., Cornu P., Lagrange C., Tézenas du Montcel S., Dormont D., Grand S., Blond S., Defante O., Pillon B., Ardouin C., Agid Y., Destée A., Pollak P.; French Stimulation of the Pallidum Interne dans la Dystonie (SPIDY) Study Group. Bilateral deep brain

- stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— Vol. 352 (5).— P. 459–67.
7. Kupsch A., Benecke R., Müller J., Trottenberg T., Schneider G.H., Poewe W., Eisner W., Wolters A., Müller J.U., Deuschl G., Pinsker M.O., Skogseid I.M., Roeste G.K., Vollmer-Haase J., Brentrup A., Krause M., Tronnier V., Schnitzler A., Voges J., Nikkha G., Vesper J., Naumann M., Volkmann J.; Deep-Brain Stimulation for Dystonia Study Group. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— Vol. 355 (19).— P. 1978–90.
 8. Diamond A., Shahed J., Azher S., Dat-Vuong K., Jankovic J. Globus pallidus deep brain stimulation in dystonia. // *Mov. Disord.*— 2006.— Vol. 21.— P. 992–95.
 9. Vidailhet M., Vercueil L., Houeto J.L., Krystkowiak P., Lagrange C., Yelnik J., Bardinet E., Benabid A.L., Navarro S., Dormont D., Grand S., Blond S., Ardouin C., Pillon B., Du Jardin K., Hahn-Barma V., Agid Y., Destée A., Pollak P.; French SPIDY Study Group. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalized dystonia: a prospective 3 year follow-up study. // *Lancet Neurol.*— 2007.— Vol. 6 (3).— P. 223–9.
 10. Egidì M., Franzini A., Marras C., Cavallo M., Mondani M., Lavano A., Romanelli P., Castana L., Lanotte M.; Functional Neurosurgery Study Group of the Italian Society of Neurosurgery. A survey of Italian cases of dystonia treated by deep brain stimulation. // *J. Neurosurg. Sci.*— 2007.— Vol. 51 (4).— P. 153–8.
 11. Isaias I.U., Alterman R.L., Tagliati M. Outcome predictors of pallidal stimulation in patients with primary dystonia: the role of disease duration. // *Brain.*— 2008.— Vol. 131 (Pt 7).— P. 1895–902.
 12. Isaias I.U., Alterman R.L., Tagliati M. Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes. // *Arch. Neurol.*— 2009.— Vol. 66 (4).— P. 465–70.
 13. Sensi M., Cavallo M.A., Quatraro R., Sarubbo S., Biguzzi S., Lettieri C., Capone J.G., Tugnoli V., Tola M.R., Eleopra R. Pallidal stimulation for segmental dystonia: long term follow up of 11 consecutive patients. // *Mov. Disord.*— 2009.— Vol. 24 (12).— P. 1829–35.
 14. Cif L., Vasques X., Gonzalez V., Ravel P., Biolsi B., Colod-Beroud G., Tuffery-Giraud S., Elfert H., Claustres M., Coubes P. Long-term follow-up of DYT1 dystonia patients treated by deep brain stimulation: an open-label study. // *Mov. Disord.*— 2010.— Vol. 25 (3).— P. 289–99.
 15. Valdeoriola F., Regidor I., Mínguez-Castellanos A., Lezcano E., García-Ruiz P., Rojo A., Salvador A., Castro A., Grandas F., Kulisevsky J., Martí M.J., Martínez-Martín P., Relova L., Rumiá J., Cámara A., Burguera J.A., Linazasoro G., de Val J.L., Obeso J., Rodríguez-Oroz M.C., Tolosa E.; Grupo Español para el Estudio de la Estimulación PALidal en la Dystonia. Efficacy and safety of pallidal stimulation in primary dystonia: results of the Spanish multicentric study. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2010.— Vol. 81 (1).— P. 65–9.
 16. Reese R., Gruber D., Schoenecker T., Bärner H., Blahak C., Capelle H.H., Falk D., Herzog J., Pinsker M.O., Schneider G.H., Schrader C., Deuschl G., Mehdorn H.M., Kupsch A., Volkmann J., Krauss J.K. Long-term clinical outcome in meige syndrome treated with internal pallidum deep brain stimulation. // *Mov. Disord.*— 2011.— Vol. 26 (4).— P. 691–8.
 17. Panov F., Tagliati M., Ozelius L.J., Fuchs T., Gologorsky Y., Cheung T., Avshalumov M., Bressman S.B., Saunders-Pullman R., Weisz D., Alterman R.L. Pallidal deep brain stimulation for DYT6 dystonia. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2012.— P. 83 (2).— P. 182–7.
 18. Volkmann J., Wolters A., Kupsch A., Müller J., Kühn A.A., Schneider G.H., Poewe W., Hering S., Eisner W., Müller J.U., Deuschl G., Pinsker M.O., Skogseid I.M., Roeste G.K., Krause M., Tronnier V., Schnitzler A., Voges J., Nikkha G., Vesper J., Classen J., Naumann M., Benecke R.; DBS study group for dystonia. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. // *Lancet Neurol.*— 2012.— Vol. 11 (12).— P. 1029–38.
 19. Brüggemann N., Kühn A., Schneider S.A., Kamm C., Wolters A., Krause P., Moro E., Steigerwald F., Wittstock M., Tronnier V., Lozano A.M., Hamani C., Poon Y.Y., Zittel S., Wächter T., Deuschl G., Krüger R., Kupsch A., Münchau A., Lohmann K., Volkmann J., Klein C. Short- and long-term outcome of chronic pallidal neurostimulation in monogenic isolated dystonia. // *Neurology.*— 2015.— Vol. 84 (9).— P. 895–903.
 20. Isaias I.U., Volkmann J., Kupsch A., Burgunder J.M., Ostrem J.L., Alterman R.L., Mehdorn H.M., Schönecker T., Krauss J.K., Starr P., Reese R., Kühn A.A., Schüpbach W.M., Tagliati M. Factors predicting protracted improvement after pallidal DBS for primary dystonia: the role of age and disease duration. // *J. Neurol.*— 2011.— Vol. 258 (8).— P. 1469–76.
 21. Bronte-Stewart H., Taira T., Valldeoriola F., Merello M., Marks W.J. Jr., Albanese A., Bressman S., Moro E. Inclusion and exclusion criteria for DBS in dystonia. // *Mov. Disord.*— 2011.— Vol. 26, Suppl 1.— P. S5–16.
 22. Alterman R.L., Shils J.L. Pallidal stimulation for dystonia. In: *Neurosurgical Operative Atlas. Functional Neurosurgery* / Starr P.A., Barbaro N.M., Larson P.S., eds.— 2nd ed.— New York: Thieme, 2009.— P. 195–203.
 23. Kupsch A., Tagliati M., Vidailhet M., Aziz T., Krack P., Moro E., Krauss J.K. Early postoperative management of DBS in dystonia: programming, response to stimulation, adverse events, medication changes, evaluations, and troubleshooting. // *Mov. Disord.*— 2011.— Vol. 26, Suppl 1.— P. S37–53.
 24. Гамалая А.А., Томский А.А., Бриль Е.В., Шабалов В.А. Электростимуляция глубоких структур головного мозга при экстрапирамидных заболеваниях. Принципы программирования. // *Нервные болезни.*— 2012.— № 4.— С. 55–62.
 25. Burke R.E., Fahn S., Marsden C.D., Bressman S.B., Moskowitz C., Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. // *Neurology.*— 1985.— Vol. 35 (1).— P. 73–7.
 26. Thobois S., Taira T., Comella C., Moro E., Bressman S., Albanese A. Pre-operative evaluations for DBS in dystonia. // *Mov. Disord.*— 2011.— Vol. 26, Suppl 1.— P. S17–22.
 27. Wewers M.E., Lowe N.K. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. // *Res. Nurs. Health.*— 1990.— Vol. 13 (4).— P. 227–36.
 28. Schwab R.S., England A.C. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In: *Third Symposium in Parkinson's Disease* / Gillingham F.J., Donaldson I.M.L., eds.— Edinburgh: Churchill Livingstone, 1969.— P. 152–157.
 29. Comella C.L., Leurgans S., Wu J., Stebbins G.T., Chmura T.; Dystonia Study Group. Rating scales for dystonia: a multicenter assessment. // *Mov. Disord.*— 2003.— Vol. 18 (3).— P. 303–12.
 30. Yoshor D., Hamilton W.J., Desaloms J.M., Ondo W., Jankovic J., Grossmann R.G. Stereotactic neurosurgery for dystonia. In: *Movement disorder surgery* / Lozano A.M., eds.— Prog Neurol Surg. Basel: Karger, 2000.— P. 279–295.
 31. Ostrem J.L., Starr P.A. Treatment of dystonia with deep brain stimulation. // *Neurotherapeutics.*— 2008.— Vol. 5 (2).— P. 320–30.
 32. Andrews C., Aviles-Olmos I., Hariz M., Foltynie T. Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation? A metaregression of individual patient outcomes. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2010.— Vol. 81 (12).— P. 1383–9.
 33. Lohr T.J., Capelle H.H., Kaelin-Lang A., Weber S., Weigel R., Burgunder J.M., Krauss J.K. Deep brain stimulation for dystonia: outcome at long-term follow-up. // *J. Neurol.*— 2008.— Vol. 255.— P. 881–84.
 34. Cersosimo M.G., Raina G.B., Piedimonte F., Antico J., Graff P., Micheli F.E. Pallidal surgery for the treatment of primary generalized dystonia: long-term follow-up. // *Clin. Neurol. Neurosurg.*— 2008.— Vol. 110 (2).— P. 145–50.
 35. Tagliati M., Krack P., Volkmann J., Aziz T., Krauss J.K., Kupsch A., Vidailhet A.M. Long-Term management of DBS in dystonia: response to stimulation, adverse events, battery changes, and special considerations. // *Mov. Disord.*— 2011.— Vol. 26, Suppl 1.— P. S54–62.
 36. Vasques X., Cif L., Hess O., Gavarini S., Mennessier G., Coubes P. Prognostic value of globus pallidus internus volume in primary dystonia treated by deep brain stimulation. // *J. Neurosurg.*— 2009.— Vol. 110 (2).— P. 220–8.
 37. Borggraefe I., Mehrkens J.H., Telegraf-ciska M., Berweck S., Bötzel K., Heinen F. Bilateral pallidal stimulation in children and adolescents with primary generalized dystonia — report of six patients and literature-based analysis of predictive outcomes variables. // *Brain Dev.*— 2010.— Vol. 32 (3).— P. 223–8.
 38. Tisch S., Rothwell J.C., Limousin P., Hariz M.I., Corcos D.M. The physiological effects of pallidal deep brain stimulation in dystonia. // *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.*— 2007.— Vol. 15 (2).— P. 166–72.
 39. Speelman J.D., Contarino M.F., Schuurman P.R., Tijssen M.A., de Bie R.M. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and outcomes. // *Eur. J. Neurol.*— 2010.— Vol. 17 Suppl. 1.— P. 102–6.

