

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АСРИЯНЦ СВЕТЛАНА ВАЛЕРЬЕВНА

Двусторонняя стимуляция субталамического ядра у пациентов с болезнью
Паркинсона, оперированных в условиях общей анестезии

3.1.10. Нейрохирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук Томский Алексей Алексеевич

Москва – 2025

Оглавление

Введение.....	5
Глава 1 Обзор литературы.....	13
1.1 Краткие сведения о болезни Паркинсона.....	13
1.1.1 Эпидемиология заболевания	13
1.1.2 Этиология и патогенез заболевания.....	13
1.1.3 Клиническая картина	14
1.1.4 Диагностика болезни Паркинсона.....	16
1.1.5 Общие аспекты консервативной терапии болезни Паркинсона и ее осложнений.....	16
1.2. Хирургическое лечение болезни Паркинсона.....	18
1.2.1 История хирургического лечения болезни Паркинсона.....	18
1.2.2. Обзор немедикаментозных вмешательств, используемых для лечения болезни Паркинсона в настоящее время.....	20
1.2.3 Стимуляция глубоких структур мозга	21
1.2.4 Механизм стимуляции глубоких структур мозга.....	25
1.3 Стимуляция субталамического ядра.....	27
1.3.1 Визуализация субталамического ядра для предоперационного планирования.....	29
1.3.2 Микроэлектродная регистрация.....	35
1.3.3 Интраоперационная макростимуляция	37
1.4 Наркоз или сознание.....	39
1.5 Резюме	43
Глава 2 Материалы и методы.....	45
2.1 Дизайн исследования.....	45
2.2 Исходная характеристика пациентов.....	50
2.3 Предоперационная оценка пациентов.....	54
2.4 Методика оперативного вмешательства	56

2.4.1 Визуализация субталамического ядра.....	58
2.4.2 Микроэлектродная регистрация.....	61
2.4.3 Интраоперационная стимуляция.....	62
2.5 Анализ интраоперационных данных.....	63
2.5.1 Стереотаксическая точность.....	63
2.5.2 Выраженность пневмоцефалии	65
2.5.2 Влияние объема пневмоцефалии на стереотаксическую точность.....	66
2.5.4 Сопоставление данных нейровизуализации и микроэлектродной регистрации	66
2.5.5 Длительность операции	67
2.5.6 Интраоперационные осложнения.....	67
2.6 Включение нейростимуляции.....	68
2.7 Катамнестические данные	68
2.7.1 Оценка неврологического статуса пациентов.....	68
2.7.2 Контрольная КТ головного мозга.....	70
2.7.3 Оценка послеоперационных осложнений.....	70
Глава 3 Результаты хирургического лечения.....	71
3.1 Оценка результатов.....	71
3.2 Анализ интраоперационных данных.....	72
3.2.1 Стереотаксическая точность	72
3.2.2 Выраженность пневмоцефалии.....	74
3.2.3 Сопоставление данных микроэлектродной регистрации с данными МРТ.....	76
3.2.4 Длительность операции.....	79
3.2.5 Интраоперационные осложнения.....	80
3.2.6 Координаты РТЦ по результатам прямой визуализации.....	80
3.3 Анализ послеоперационных данных.....	80
3.3.1 Стереотаксическая точность.....	80
3.3.2 Клиническая эффективность.....	84
3.3.3 Послеоперационные осложнения.....	100

Заключение.....	104
Выводы.....	114
Практические рекомендации.....	116
Список сокращений.....	117
Список литературы.....	119
Приложение А.....	133
Приложение Б.....	138
Приложение В	146
Приложение Г	150
Приложение Д.....	151
Приложение Е	155
Приложение Ж.....	158
Приложение З.....	159
Приложение И	160
Приложение К.....	161
Приложение Л.....	162

Введение

Актуальность темы исследования

Болезнь Паркинсона (БП) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, распространенность которого в популяции увеличивается с возрастом [62]. Консервативное лечение болезни Паркинсона основано на заместительной терапии препаратами леводопы. Тем не менее, естественное течение заболевания неизбежно приводит к ухудшению двигательной функции пациентов, а длительный прием леводопы сопровождается возникновением инвалидизирующих побочных эффектов, таких как лекарственные дискинезии и моторные флуктуации. По мере прогрессирования заболевания присоединяются и немоторные проявления БП: вегетативные нарушения, расстройства сна, психиатрическая симптоматика и, наконец, деменция. Хирургическое лечение болезни Паркинсона позволяет улучшить качество жизни пациентов и, в ряде случаев, сохранить трудоспособность. Основным методом хирургического лечения болезни Паркинсона на данный момент служит хроническая двусторонняя стимуляция глубоких структур мозга (Deep brain stimulation, DBS). При этом наиболее часто используемой мишенью хирургического лечения является субталамическое ядро (STN). Долгосрочная эффективность двусторонней стимуляции STN в отношении моторных симптомов составляет по разным данным от 25 до 42% [28, 44, 88, 117].

Одним из компонентов, от которых зависит эффективность нейростимуляции, является точность имплантации электродов в сенсорно-моторную область STN, стимуляция которой приводит к наиболее выраженному улучшению двигательной функции. Для решения этой задачи используются данные нейровизуализации и интраоперационных методик верификации – микроэлектродной регистрации (МЭР) и интраоперационной стимуляции.

Определение координат цели для вмешательства осуществляется с помощью нескольких методов. До появления МРТ для этой цели использовались усредненные координаты относительно линии, соединяющей переднюю (anterior

commissure, AC) и заднюю комиссуры (posterior commissure, PC), определенной при вентрикулографии или КТ. Такой метод определения расчетной точки цели (РТЦ) называется атлас-ориентированным. После введения МРТ в клиническую практику появился непрямой метод локализации STN: по его отношению к соседним структурам, например, к красному ядру. И, наконец, увеличение разрешающей способности томографов за счет увеличения интенсивности магнитного поля (1.5 Тл, а в последствии, и 3Тл), позволило с высокой точностью визуализировать STN прямым методом.

Традиционно DBS проводят у пациентов в сознании с использованием микроэлектродной регистрации (записи активности нейронов с помощью микроэлектрода) и интраоперационной макростимуляции. Обнаружение характерных паттернов активации нейронов при МЭР позволяет убедиться в том, что расчетная структура действительно является субталамическим ядром. Кроме того, микроэлектродная регистрация позволяет определить границы ядра и выбрать для стимуляции его «нейрофизиологический» центр.

Интраоперационная стимуляция дает возможность оценить, насколько эффективна стимуляция выбранной структуры в отношении двигательных симптомов заболевания и фиксировать пороги возникновения побочных эффектов (дизартрии, парестезий, мышечных сокращений).

Тем не менее, перечисленные методики обладают и некоторыми недостатками. Увеличение числа траекторий МЭР, связанных с поиском оптимального места имплантации электрода, по данным некоторых авторов, потенциально приводит к возрастанию риска развития интраоперационных геморрагических осложнений [17, 34, 106, 118]. Интраоперационная стимуляция увеличивает продолжительность оперативного вмешательства и приносит дискомфорт пациенту за счет необходимости проведения операции в сознании и в условиях отмены препаратов леводопы. Кроме того, данные, полученные при интраоперационной стимуляции, не всегда соответствуют клиническому эффекту хронической электростимуляции.

Возможность проведения высокоразрешающей МРТ для прямой

визуализации субталамического ядра ставит вопрос о целесообразности использования интраоперационных методов верификации РТЦ в сознании.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на то, что проведение имплантации электродов в субталамическое ядро на основании данных прямой визуализации в условиях общей анестезии осуществляется многими крупными центрами, исследований, посвященных сравнению эффективности этого метода операции с традиционным, относительно немного. Как известно, наибольшей достоверностью обладают клинические исследования I класса доказательности, т.е. двойные слепые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), включающие большое число пациентов, или мета-анализы, основанные на результатах нескольких рандомизированных контролируемых исследований.

Наиболее крупный мета-анализ был проведен Но и соавт. в 2017 году и включил 145 исследований с суммарным числом пациентов более 8 тысяч [49]. Авторы продемонстрировали отсутствие разницы в снижении тяжести двигательных проявлений и уменьшении суточной эквивалентной дозы леводопы между группами общей (ОА) и местной (МА) анестезии. Однако, число исследований, оценивающих эффективность операции в наркозе, составило всего 16 из 145. Кроме того, почти половина этих исследований проводилась с микроэлектродной регистрацией (7/16).

Наконец, на момент публикации мета-анализа не было опубликовано результатов ни одного проспективного контролируемого исследования. Следовательно, несмотря на большое число пациентов, включенных в анализ, большая вариабельность исследований, лежащих в его основе, и отсутствие проспективных контролируемых исследований не позволяет делать на его основе однозначный вывод об эффективности операции в наркозе. Опубликованный в 2020 году мета-анализ Liu и соавт., наравне с другими исследованиями, включал результаты двух проспективных контролируемых исследований. Так же, как и Но и соавт., авторы обнаружили сопоставимые результаты в отношении эффективности

нейростимуляции STN группах ОА и МА [68].

Всего на данный момент опубликовано 4 проспективных контролируемых исследования, одно из которых является рандомизированным (Engelhardt и соавт.), но включает всего 30 пациентов [42]. Небольшое число исследований не позволяет на данный момент рекомендовать проведение DBS в условиях общей анестезии без нейрофизиологической верификации с высокой степенью доказательности.

Цель исследования

Обосновать возможность и сформулировать требования для проведения имплантации электродов в субталамическое ядро в условиях общей анестезии без микроэлектродной регистрации и интраоперационной стимуляции.

Задачи исследования

1. Сформулировать протокол визуализации субталамического ядра для имплантации системы для стимуляции глубоких структур мозга с помощью высокоразрешающей 3Тл МРТ.
2. Сравнить эффективность хронической двусторонней электростимуляции субталамического ядра в отношении моторных симптомов в группах пациентов, прооперированных в наркозе и в сознании.
3. Сравнить эффективность хронической двусторонней электростимуляции субталамического ядра в отношении качества жизни и повседневной активности пациентов, прооперированных в наркозе и в сознании.
4. Сравнить частоту интра- и послеоперационных осложнений у пациентов, прооперированных в наркозе и в сознании.
5. Оценить погрешность имплантации электродов на основе данных интраоперационной КТ и предоперационной МРТ у пациентов, оперированных в наркозе и в сознании.
6. Сформулировать требования к проведению имплантации электродов в субталамическое ядро в условиях общей анестезии без интраоперационных методик верификации.

Научная новизна

Впервые было проведено рандомизированное клиническое исследование, сравнивающее эффективность и безопасность стимуляции субталамического ядра у пациентов, прооперированных в условиях общей анестезии без микроэлектродной регистрации и тестовой стимуляции, и пациентов, прооперированных по стандартной методике.

Впервые в отечественной литературе описан подробный протокол для прямой визуализации субталамического ядра с применением 3 Тл МРТ и дополнительных импульсных последовательностей.

Проанализирована сопоставимость определения субталамического ядра с помощью использования инвазивной микроэлектродной регистрации и разработанного протокола нейровизуализации.

Изучены факторы, влияющие на стереотаксическую точность имплантации электродов.

Теоретическая и практическая значимость

Предложенный протокол предоперационной нейровизуализации позволяет с высокой точностью осуществлять прямую навигацию субталамического ядра. Разработанный дизайн исследования позволил провести достоверное сравнение результатов в группах общей и местной анестезии.

Полученные результаты стимуляции субталамического ядра у пациентов с болезнью Паркинсона позволяют сделать вывод о том, что проведение операции в условиях общей анестезии без микроэлектродной регистрации и интраоперационной стимуляции, опираясь только на данные прямой визуализации, не менее эффективно и безопасно, чем традиционная методика.

Методология и методы исследования

Данное исследование представляет собой одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование. Основную группу составили 20 пациентов с болезнью Паркинсона, которым проводилась двусторонняя

имплантация электродов в субталамическое ядро по данным 3 Тл МРТ и интраоперационной КТ. Контрольная группа представлена 20 пациентами с болезнью Паркинсона, которым проводилась двусторонняя имплантация электродов в субталамическое ядро по данным 3 Тл МРТ, микроэлектродной регистрации и интраоперационной стимуляции. Период наблюдения составил 12 месяцев после первичного программирования системы для нейростимуляции. Было проведено сравнение эффективности стимуляции в отношении двигательных симптомов, осложнений медикаментозной терапии, качества жизни, дозы принимаемых противопаркинсонических препаратов в основной и контрольной группах пациентов. Также сравнивалась частота возникновения интра- и послеоперационных осложнений и погрешность имплантации электродов у пациентов. Кроме того, в контрольной группе пациентов был проведен анализ сопоставимости данных 3 Тл МРТ и микроэлектродной регистрации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Хроническая двусторонняя стимуляция субталамического ядра у пациентов с болезнью Паркинсона, прооперированных в условиях общей анестезии по данным 3 Тл МРТ и интраоперационной КТ не уступает в эффективности ЭС STN у пациентов, прооперированных в условиях местной анестезии с применением 3 Тл МРТ, МЭР и интраоперационной стимуляции.

2. Хроническая двусторонняя стимуляция субталамического ядра у пациентов с болезнью Паркинсона, прооперированных в условиях общей анестезии по данным 3 Тл МРТ и интраоперационной КТ не уступает в безопасности ЭС STN у пациентов, прооперированных в условиях местной анестезии с применением 3 Тл МРТ, МЭР и интраоперационной стимуляции.

Достоверность и обоснованность научных положений

Достоверность полученных в диссертационной работе результатов обеспечена наличием репрезентативной выборки пациентов, дизайном рандомизированного клинического исследования и подтверждена проведенным

статистическим анализом. Результаты диссертационной работы сопоставимы с результатами, опубликованных по данной теме исследований.

Внедрение результатов работы в практику

На основании результатов исследования оптимизирован алгоритм хирургической техники проведения имплантации электродов для двусторонней электростимуляции субталамического ядра в практику 6 нейрохирургического отделения (краниофациальная нейрохирургия) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Личный вклад в исследование

Автор исследования осуществила анализ литературы по теме исследования, разработала дизайн исследования, участвовала в оперативном лечении пациентов, включенных в исследование. Также автор выполнила анализ данных, провела сравнение полученных результатов с опубликованными в литературе исследованиями, подготовила публикации по теме исследования, текст диссертации и автореферата.

Апробация результатов диссертации

Основные положения и результаты диссертационной работы представлены на: XIX Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (г. Санкт-Петербург, 12.11.2020 г.); IX Всероссийском съезде нейрохирургов (г. Москва, 15-18.06.2021 г.); XXIV Конгрессе Европейского общества стереотаксических и функциональных нейрохирургов (ESSFN) (г. Марсель, 8-11.09.2021 г.), XXI Всероссийской научно-практической конференции "Поленовские чтения" (г. Санкт-Петербург, 26-28.08.2022 г.), XI Научных чтениях, посвященных памяти академика Е.Н. Мешалкина "Коморбидный пациент – трансформация взглядов и новые горизонты в XXI веке" (г. Новосибирск, 16-18.06.2022 г.), Международном конгрессе болезни Паркинсона и расстройств движения (MDS) (г. Мадрид, 15-18.09.2022 г.), Третий конгресс по

функциональной и стереотаксической нейрохирургии (г. Москва, 15-17.03.2023 г.), XXV Конгрессе Европейского общества стереотаксических и функциональных нейрохирургов (ESSFN) (г. Стокгольм, 27-30.09.2023 г.); на расширенном заседании проблемной комиссии «Функциональная нейрохирургия» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России от 30.08.2024.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, из которых 3 статьи - в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования России, и 4 – в виде тезисов в сборниках научных работ конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста, иллюстрирована 30 рисунками и 20 таблицами. Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и 11 приложений. Список литературы содержит 118 источников, из которых 8 – отечественных и 110 – зарубежных.

Глава 1 Обзор литературы

1.1 Краткие сведения о болезни Паркинсона

1.1.1 Эпидемиология заболевания

Болезнь Паркинсона является самым распространенным нейродегенеративным заболеванием в группе двигательных расстройств. По данным разных исследований, в европейской популяции распространенность БП колеблется между 65 и 12500 на 100 тыс. человек, а заболеваемость составляет 5-346 на 100 тыс. человек в год, соответственно [13, 38]. Если среди этих исследований выделить только популяционные исследования «высокого качества», то диапазон распространенности сузится до 108-257 на 100 тыс. человек, а диапазон заболеваемости – до 11-19 на 100 тыс. человек в год [26].

Наиболее весомым фактором риска БП является возраст: распространенность БП увеличивается с 1% в популяции после 60 лет до 3% после 80. Это говорит о том, что с увеличением продолжительности жизни число пациентов с болезнью Паркинсона будет неуклонно увеличиваться, а нагрузка на здравоохранение – возрастать. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2030 году ожидается, что число пациентов с БП увеличится вдвое и составит 8,7-9,3 миллионов пациентов. Помимо возраста среди факторов риска также выделяют мужской пол и наличие болезни Паркинсона у родственников первой линии родства. Ряд исследований демонстрирует обратную корреляцию между курением, употреблением кофеина, приемом блокаторов кальциевых каналов и статинов и риском возникновения болезни Паркинсона [13, 27].

1.1.2 Этиология и патогенез заболевания

Ключевым аспектом патогенеза болезни Паркинсона является гибель дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции. Причина этого явления остается неизвестной. Семейные моногенные формы составляют всего 5-10% от общего числа пациентов с БП и ассоциированы с мутациями в

следующих генах: SNCA, LRKK2, VPS35, EIF4G1, DNAJC13, CHCHD2 (аутосомно-доминантный тип наследования); Parkin, PINK1, DJ-1 (аутосомно-рецессивный тип наследования). Однако, в большинстве случаев, у пациентов развиваются спорадические формы заболевания [52].

Согласно современной концепции патогенеза болезни Паркинсона, важную роль в ее развитии играет накопление синуклеина – растворимого протеина, который участвует в процессах синаптической пластичности. В отличие организма здорового человека, у которого синуклеин находится в виде равноценных форм - мономеров и тетрамеров – у пациента с болезнью Паркинсона происходит увеличение уровня мономеров. Изменение соотношения мономеров и тетрамеров синуклеина приводит к появлению нерастворимых форм протеина с формированием телец Леви, что ведет за собой нарушение процессов нормального функционирования лизосом и митохондрий, аутофагии, везикулярного гемостаза и микротубулярного транспорта. Указанные изменения приводят к гибели нейронов [52].

1.1.3 Клиническая картина

Классическая триада моторных симптомов заболевания включает брадикинезию, являющуюся ведущим симптомом болезни Паркинсона, ригидность и тремор покоя. Заболевание, как правило, имеет односторонний дебют и начинается с неловкости или дрожания в руке или ноге. Пациенты также отмечают изменения почерка (микрографию). Постепенно симптомы генерализуются и становятся двусторонними. По мере прогрессирования заболевания у пациентов с болезнью Паркинсона появляются характерные изменения внешности: «маскообразное лицо» вследствие гипомимии, монотонная, дисфоничная речь, «поза просителя», ахейрокинез при ходьбе (отсутствие участия рук в движениях). На более поздних стадиях присоединяются постуральные нарушения: пропульсии, нарушение устойчивости при ходьбе, частые падения. Кроме того, развиваются застывания – внезапные остановки осуществляемого движения, чаще всего возникающие в момент переключения с одной двигательной программы на другую

[16].

Комплекс немоторных симптомов болезни Паркинсона включает гипосмию, вегетативные нарушения, клинически значимые на поздних стадиях заболевания (запоры, ортостатическую гипотензию, нарушения мочеиспускания, импотенцию, слюнотечение), нарушения сна, психиатрические нарушения (зрительные галлюцинации, провоцируемые приемом противопаркинсонических препаратов, депрессию) и, наконец, деменцию [16].

На основании клинической картины, в зависимости от преобладающих моторных симптомов, выделяют три формы болезни Паркинсона: акинетико-ригидную, дрожательную и смешанную. Степень тяжести БП определяют по шкале Хен и Яра, в которой учтены односторонний или двусторонний характер заболевания, наличие или отсутствие постуральных нарушений и способность к самообслуживанию (Таблица 1) [7].

Таблица 1 – Модифицированная шкала Хен и Яра [7]

Стадия	Характеристика
Стадия 0	Нет признаков болезни Паркинсона
Стадия 1	Односторонние неврологические нарушения
Стадия 1,5	Односторонние нарушения с вовлечением аксиальной мускулатуры
Стадия 2	Двусторонние неврологические нарушения без расстройства равновесия
Стадия 2,5	Легкие двусторонние нарушения при сохранении способности преодолевать ретропульсию
Стадия 3	Легкие или умеренные двусторонние нарушения. Небольшая неустойчивость. Сохранена способность к самообслуживанию
Стадия 4	Выраженные нарушения; но больной еще может стоять и ходить без посторонней помощи
Стадия 5	В отсутствие посторонней помощи прикован к креслу или кровати

1.1.4 Диагностика болезни Паркинсона

Согласно критериям Общества расстройств движения (Movement Disorders Society, MDS) паркинсонизм диагностируется при наличии брадикинезии в сочетании с тремором покоя и/или ригидностью. Для установления клинически достоверного диагноза болезни Паркинсона требуется: 1) отсутствие абсолютных критериев исключения; 2) наличие, как минимум, двух критериев, подтверждающих диагноз; 3) отсутствие "красных флажков" (Приложение А).

При типичной картине заболевания и хорошем ответе на терапию леводопой диагноз болезни Паркинсона ставится на основании клинической картины. Применение дополнительных инструментальных методов обследования показано в тех случаях, когда у пациента имеются черты атипичного паркинсонизма. МРТ головного мозга применяют для исключения вторичных причин возникновения паркинсонического синдрома; однофотонную эмиссионную КТ головного мозга (ОФЭКТ), если невозможно клинически дифференцировать болезнь Паркинсона и эссенциальный тремор. У пациентов моложе 50 лет необходимо также исключить гепалентикулярную дегенерацию (болезнь Вильсона-Коновалова).

1.1.5 Общие аспекты консервативной терапии болезни Паркинсона и ее осложнений

Лечение болезни Паркинсона, как уже было сказано, носит симптоматический характер. Наиболее эффективным препаратом в отношении моторных симптомов заболевания по-прежнему остается леводопа. Сроки начала терапии леводопой остаются спорным моментом, это связано с тем, что ее длительный прием приводит к развитию осложнений, ассоциированных с прогрессирующей гибелью нейронов черной субстанции и потерей «буферной функции» стриатума – способности обеспечивать равномерное поступление дофамина в стриатум на протяжении суток. К осложнениям терапии относятся моторные флуктуации (истощение конца действия леводопы, замедленное начало действия леводопы или отсутствие «включения», феномен «включения-выключения», застывания периода включения) и лекарственные дискинезии

(дискинезии пика дозы, дистония периода выключения, двухфазные дискинезии). Пациентам моложе 70 лет назначение препаратов леводопы стараются отсрочить. Однако, решение о назначении препаратов базируется на состоянии пациента.

Согласно клиническим рекомендациям Национального института здравоохранения и усовершенствования медицинского обслуживания (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE), терапия леводопой рассматривается в качестве первой линии лечения на ранних стадиях болезни Паркинсона, если моторные симптомы ухудшают качество жизни пациента [84]. В случаях, когда двигательные нарушения не влияют на качество жизни, в роли препаратов выбора могут выступать неэрготиновые агонисты дофаминовых рецепторов, леводопа или ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) типа В. Группа неэрготиновых агонистов дофаминовых рецепторов представлена в РФ следующими препаратами: прамипексол, пирибедил, ропинирол и ротиготин. К ингибиторам МАО-В относятся селегелин и ризагалин.

Пациентам, у которых развились осложнения медикаментозного лечения, рекомендовано в дополнение к леводопе назначить агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы МАО-В или ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) (энтакапон, толкапон). Если контроля симптомов достичь не удастся, возможно назначение амантадина. Антихолинергические препараты пациентам с БП, у которых развились моторные флуктуации или лекарственные дискинезии назначать не рекомендуется. Застывания при ходьбе также отвечают на лечение леводопой и ингибиторами МАО-В, при неэффективности может быть рекомендована инфузия апоморфина и дуодопы.

Другой проблемой, возникающей у пациентов на фоне приема противопаркинсонических средств, является развитие зрительных галлюцинаций. В этом случае тактикой ведения пациента служит снижение дозировки препаратов, вызвавших развитие галлюцинаций. Если у пациентов нет выраженных когнитивных нарушений, можно рассмотреть, назначение кветиапина, а при его неэффективности – клозапина [6].

Широкий спектр немоторных симптомов болезни Паркинсона также снижает

качество жизни пациентов и нуждается в медикаментозной коррекции. При наличии тошноты, рвоты, абдоминальных болей пациентам назначают домперидон. Нарушения мочеиспускания корректируют с помощью холинолитиков периферического действия (оксибутинин, тропсия хлорид). При развитии ортостатической гипотензии целесообразно изменить схему противопаркинсонической терапии и модифицировать диету с целью обеспечить адекватный режим потребления воды и соли. При неэффективности этих мер возможно назначение мидодрина или флудрокортизона. Тревога и депрессия, развивающиеся у большого числа пациентов с болезнью Паркинсона, могут потребовать назначения антидепрессантов, препаратами выбора среди которых являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Для лечения деменции применяются ингибиторы холинэстеразы (галантамин, ривастигмин, донепезил).

1.2 Хирургическое лечение болезни Паркинсона

1.2.1 История хирургического лечения болезни Паркинсона

Первая попытка лечить симптомы паркинсонического синдрома хирургическим путем была предпринята французским хирургом Rene Leriche еще в 1912 году, когда он выполнил заднюю шейную ризотомию, ранее описанную в качестве способа лечения спастического синдрома у детей с детским церебральным параличом [110]. Полученные результаты были неубедительными: небольшое улучшение движений в кисти и некоторое подавление дрожания. Впоследствии хирургами применялись различные попытки выполнения трактотомии на уровне шейного отдела спинного мозга, но результаты оставались неудовлетворительными. Интракраниальные вмешательства начались с денатэктомии, но затем фокус интереса сместился в сторону прерывания пирамидного тракта на разных уровнях. В 1939 году американский нейрохирург Russell Meyers впервые провел операцию на базальных ганглиях с хорошим результатом у женщины с односторонним тремором, причиной которого был постэнцефалитический паркинсонизм. Свои операции Meyers проводил с

использованием местной анестезии, что позволяло осуществлять клинический мониторинг. Он обнаружил, что прерывание паллидофугальных эфферентных волокон приводит к уменьшению выраженности тремора на 60%. Однако, смертность после выполнения таких операций достигала 10% [75].

Новый этап в развитии функциональной нейрохирургии начался в 1947 году, когда Spiegel и Wycis опубликовали статью, в которой описали опыт применения стереотаксического аппарата, созданного Horsley и Clarke для экспериментальных операций на животных. Для визуализации внутричерепных анатомических ориентиров они использовали данные пневмоэнцефалографии и контрастной вентрикулографии. Результаты этой работы легли в основу первого стереотаксического атласа, который они написали в 1952 году [101]. Нейрохирурги продолжали поиски оптимальной структуры-мишени для вмешательств в паллидуме и таламусе. Тем не менее, появление в 1969 году леводопы остановило развитие функциональной нейрохирургии болезни Паркинсона на достаточно долгий период времени. Интерес к хирургическому лечению БП вернулся только после того, как врачи столкнулись с осложнениями длительной терапии леводопой. Хирурги вновь начали выполнять деструкцию вентролатерального таламуса для лечения фармакорезистентного тремора. В 1985 году Laitinen опубликовал данные Лекселла и Свениллсона провел паллидотомию в области, описанной Leksell – задневентральном бледном шаре (GPi). А в 1987 году Venabid успешно выполнил стимуляцию вентрального промежуточного ядра таламуса для подавления тремора после выполнения радиочастотной таламотомии с другой стороны [15]. Это ознаменовало начало новой эры в области функциональной нейрохирургии: переход от деструктивных вмешательств к нейростимуляции. После сообщений DeLong об уменьшении выраженности паркинсонического синдрома в результате деструкции в области субталамического ядра на модели БП у приматов, Venabid решил провести первое клиническое исследование, изучавшее эффективность высокочастотной стимуляции субталамического ядра у пациентов с болезнью Паркинсона. На основании положительных результатов лечения в сочетании с низкой частотой развития побочных эффектов, Управление по санитарному

надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Министерства здравоохранения и социальных служб США (Food and Drug Administration, FDA) в 1996 году одобрило стимуляцию вентрального промежуточного ядра таламуса в качестве метода лечения тяжелого тремора при болезни Паркинсона, а в 2001 году разрешила применение стимуляции субталамического ядра и внутреннего сегмента бледного шара в качестве метода лечения развернутых стадий болезни Паркинсона [47].

1.2.2 Обзор немедикаментозных вмешательств, используемых для лечения болезни Паркинсона в настоящее время

В настоящее время золотым стандартом хирургического лечения болезни Паркинсона является стимуляция глубоких структур мозга. DBS снижает выраженность моторных симптомов заболевания (тремора, ригидности, гипокинезии), кроме того она уменьшает продолжительность «off»-медикаментозного состояния в течение дня. Тем не менее, стимуляция не действует на такие моторные симптомы, как постуральные нарушения и нарушения ходьбы. Не работает DBS и в отношении немоторных симптомов БП: прогрессирующих когнитивных нарушений, нарушений сна, глотания, речи, мочеиспускания. Наиболее часто в качестве мишеней для DBS используются субталамическое ядро (Subthalamic Nucleus, STN) и внутренний сегмент бледного шара (Globus Pallidus internus, GPi). Крупные рандомизированные контролируемые исследования показали сопоставимые результаты стимуляции этих двух структур в отношении улучшения моторных симптомов [111].

Нейростимуляция со временем вытеснила деструктивные вмешательства, тем не менее, таламотомия вентрального промежуточного ядра (Vim) сохранила свою актуальность для ограниченного числа пациентов с дрожательной формой болезни Паркинсона и преимущественно односторонними симптомами. Исследования показывают, что при схожих результатах с Vim-DBS, при двусторонней Vim-таламотомии наблюдается большее число побочных эффектов. Частота развития дизартрии после двусторонней таламотомии достигает 41%, в то

время как после одностороннего вмешательства – 15% [111].

Инвазивная стереотаксическая хирургия, как и любое другое хирургическое вмешательство, сопряжена с рядом потенциальных осложнений. Эти осложнения включают хирургические осложнения (риск интракраниального кровоизлияния и инфекционных осложнений), осложнения, связанные с имплантированной системой для нейростимуляции (миграция, поломка, нагноение компонентов системы), а также осложнения самой нейростимуляции. Кроме того, пациентам может быть противопоказано хирургическое лечение из-за тяжелой соматической патологии. В тех случаях, когда невозможно выполнить открытую операцию вследствие высокого хирургического или анестезиологического риска, или отказа пациента от открытого вмешательства, возможно рассмотреть дистанционные методы лечения [111].

На данный момент используется два вида неинвазивных деструктивных вмешательств на структурах головного мозга: стереотаксическая радиохирургия и, появившийся позднее, фокусированный ультразвук (ФУЗ). Оба метода воздействия рассматриваются на сегодняшний день как вариант лечения пациентов с дрожательной формой. И радиохирургическая, и ФУЗ-таламотомия демонстрируют хорошие результаты в отношении лечения дрожательной формы БП. Кроме этого, проводится исследования, оценивающие эффективность ФУЗ-деструкции внутреннего сегмента бледного шара и субталамического ядра для лечения акинетико-ригидной формы болезни Паркинсона [111].

1.2.3 Стимуляция глубоких структур мозга

Стимуляция глубоких структур мозга на данный момент является методом выбора лечения развернутых стадий болезни Паркинсона у пациентов с осложнениями терапии леводопой и фармакорезистентным тремором. К ее несомненным преимуществам относятся возможность осуществления двусторонних вмешательств и обратимость эффекта. Основными структурами-мишенями, используемыми для нейростимуляции у пациентов с акинетико-ригидной и смешанной формами заболевания, являются субталамическое ядро

(STN) и внутренний сегмент бледного шара (GPi), реже используют вентральное промежуточное ядро таламуса (VIM). В таблице 2 отражены основные критерии выбора между STN и GPi для DBS в зависимости от клинических особенностей заболевания, выделенные на основании данных литературы и опыта Центра нейрохирургии. Стимуляцию Vim проводят пациентам с дрожательной формой заболевания, резистентной к терапии леводопой. Кроме того, к альтернативным мишеням стимуляции, не одобренным FDA в настоящее время, относятся педункуло-понтинное ядро (Pedunculopontine Nucleus, PPN) и неопределенная зона (Zona incerta, Zi). Проводятся исследования, оценивающие эффективность стимуляции базального ядра Мейнерта (nucleus basalis of Meynert, nbM) в качестве потенциальной мишени для лечения когнитивных нарушений [96].

Таблица 2 – Алгоритм выбора структуры-мишени для DBS при болезни Паркинсона

DBS STN	DBS GPi
1. Позволяет существенно снизить дозу дофаминергических препаратов	1. Предпочтительнее для пациентов с легкими когнитивными нарушениями
2. Предпочтительнее для пациентов с дофамин-дисрегуляторным синдромом (ДДС)	2. Предпочтительнее для пациентов с умеренными постуральными нарушениями
3. Предпочтительнее для пациентов с тяжелыми моторными флуктуациями при приеме высоких доз дофаминергических препаратов	3. Предпочтительнее для пациентов с выраженными дискинезиями при приеме небольших доз леводопы
4. Предпочтительнее для пациентов с дистонией off-периода	4. Предпочтительнее для пациентов с дистонией on-периода
5. Обычно, меньше расход энергии, а значит – большая экономия заряда батареи	5. Менее вероятно развитие аффективных нарушений после операции

Правильный отбор пациентов для DBS является одним из основополагающих факторов эффективности операции. Кандидаты для DBS отбираются на основании критериев включения и исключения, предложенных программой оценки

хирургического интервенционного лечения болезни Паркинсона (Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease, CAPSIT-PD) в 1999 году [30, 39, 61].

Рекомендованной минимальной продолжительностью заболевания, при которой можно предложить пациенту хирургическое лечение, считается 5 лет. Такой срок выбран для того, чтобы исключить атипичный паркинсонизм, который, как правило проявляет себя ранним прогрессированием и присоединением нехарактерных для БП симптомов. В 2018 году мультицентровой консенсус специалистов в области лечения болезни Паркинсона по методу Дельфи предложил следующие критерии «5-2-1» для диагностики развернутой стадии болезни Паркинсона: 1) «5» – как минимум 5 приемов леводопы в день; 2) «2» – суммарная длительность периода выключения в день составляет не менее 2 часов; 3) «1» – тяжелые дискинезии продолжаются как минимум 1 час в сутки [12]. Применение этих критериев является удобным способом определения кандидатов для хирургического вмешательства. В настоящее время некоторые центры предлагают проводить имплантацию электродов пациентам на более ранних стадиях заболевания, вскоре после появления двигательных осложнений дофаминзаместительной терапии. Первым рандомизированным контролируемым исследованием, изучавшим имплантацию электродов для ЭС на ранних стадиях заболевания, было исследование EARLYSTIM. Продолжительность БП у пациентов, включенных в EARLYSTIM, была более 4 лет, а длительность моторных флуктуаций и/или лекарственных дискинезий – более 3 лет. Опубликованные результаты продемонстрировали значительное улучшение моторных функций по сравнению с группой консервативной терапии. Тем не менее, для того чтобы сделать вывод о возможности проведения DBS пациентам на ранних стадиях БП, нужно проводить тщательное обследование, чтобы не пропустить пациента с атипичным паркинсонизмом [96].

В большинстве исследований, посвященных DBS-терапии при болезни Паркинсона, пациенты, которым проводится DBS моложе 70 лет. При решении вопроса об оперативном лечении пациентов более старшего возраста, необходимо

принимать в расчет факторы, определяющие соотношение риск-польза: коморбидные состояния, когнитивный статус, выраженность симптомов, резистентных к лечению леводопой, и общий риск хирургических осложнений. Несмотря на то, что последние исследования показывают безопасность DBS у пациентов старше 75 лет, данных относительно долгосрочных исходов пока недостаточно. У пациентов старшей возрастной группы стоит рассмотреть альтернативные варианты операций: односторонние вмешательства вместо двусторонних, GPi в качестве мишени вместо STN, а также неинвазивные методы вмешательства [96].

Самым главным предиктивным фактором хорошего исхода DBS в отношении моторных симптомов является высокая чувствительность симптомов к терапии леводопой. Таким образом, перед операцией обязательно проведение оценки неврологического статуса пациента в худшем состоянии после 12-часовой отмены противопаркинсонических препаратов (off-медикаментозный период) и в лучшем состоянии после приема надпороговой дозы леводопы, как правило, в 1,5 раза больше обычного утреннего приема (on-медикаментозный период). Согласно CAPSIT-PD, разница в оценке по UPDRS-III в off-периоде и в on-периоде должна превышать, как минимум, 33%. Но большинство центров, занимающихся хирургией БП, используют критерий — более 50% [96].

Симптомы, резистентные к терапии леводопой, такие как нарушения ходьбы и равновесия, дизартрия и дисфагия, не регрессируют после DBS, а, напротив, могут усугубиться. Хирургическое лечение пациентов, у которых эти симптомы ярко выражены, возможно, если потенциальная польза перевешивает риски операции. Исключением является тяжелый тремор, плохо отвечающий на терапию леводопой, но, тем не менее, хорошо контролируемый с помощью DBS [96].

Немаловажным моментом в процессе отбора пациентов для DBS является оценка когнитивных функций и поведенческих проблем, которые могут повлиять на безопасность хирургического лечения. Деменция является абсолютным противопоказанием к операции. С другой стороны, нет четких рекомендаций относительно легкого когнитивного дефицита. Хирургическое лечение у

пациентов с депрессией откладывают до тех пор, пока не произойдет стабилизация состояния. Тяжелая депрессия с суицидальными мыслями также является противопоказанием к DBS. Считается, что проведение DBS GPi у пациентов с легкими когнитивными нарушениями и нарушениями поведения, безопаснее, чем DBS STN [96].

В некоторых центрах избегают проводить операцию пациентам с выраженной атрофией и церебральной васкулопатией, так как эти состояния повышают риск развития послеоперационной субдуральной гематомы [63].

1.2.4 Механизм стимуляции глубоких структур мозга

Чтобы понимать механизм действия DBS, нужно иметь представление о функциональных связи нейронов базальных ганглиев в норме и при болезни Паркинсона. В конце 1980-х – начале 1990-х годов была предложена классическая модель нейронных связей в базальных ядрах (Рисунок 1). Базальные ядра, опираясь на их функциональную роль, можно разделить на 3 группы: 1) входные, к которым относится стриатум, включающий в себя хвостатое ядро и скорлупу, 2) выходные, представленные внутренним сегментом бледного шара и ретикулярной частью черной субстанции и 3) внутренние, включающие внешний сегмент бледного шара, субталамическое ядро и компактную часть черной субстанции [71].

Согласно классической модели, существует два основных пути в базальных ядрах – прямой и непрямой, оказывающие противоположные эффекты на двигательную активность. Прямой путь отвечает за увеличение двигательной активности, в то время как посредством непрямого пути происходит ее подавление. Модулирующую роль при этом играют нигростриарные связи, проецирующиеся на разные популяции нейронов стриатума. Нейроны, экспрессирующие D1-рецепторы, являются частью прямого пути, в то время как нейроны, экспрессирующие D2-рецепторы, относятся к непрямому пути. При этом связи, идущие из компактной части черной субстанции, активируют прямой путь через D1-рецепторы и подавляют активность непрямого пути через D2-рецепторы [71].

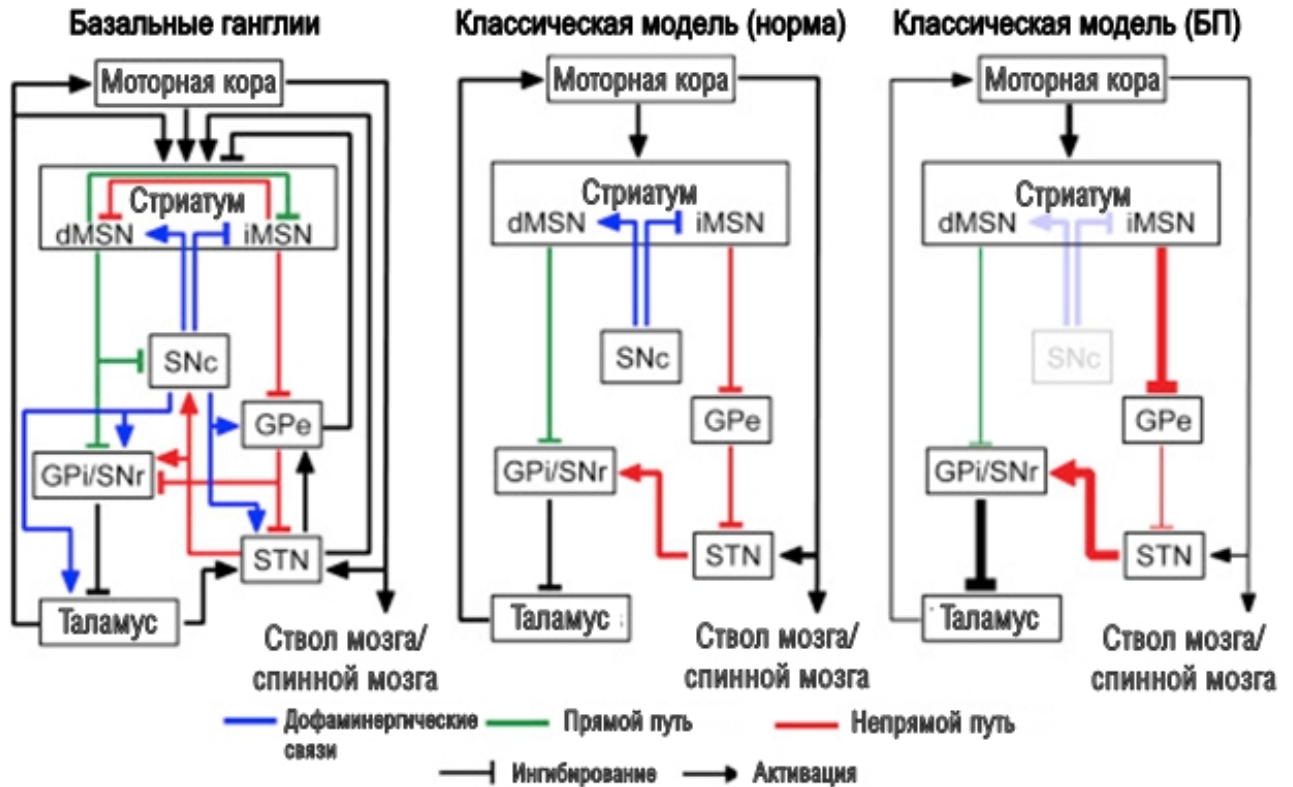


Рисунок 1 – Классическая модель активности базальных ганглиев (McGregor MM, Nelson AB, 2019) [71]

dMSN – средние шипиковые нейроны прямого пути, iMSN – средние шипиковые нейроны непрямого пути, SNc – компактная часть черной субстанции, GPe – внешний сегмент бледного шара, GPi/SNr – внутренний сегмент бледного шара/ретикулярная часть черной субстанции, STN – субталамическое ядро

Кортикостриарные проекции из сенсомоторной коры являются глутаматергическими и активируют обе популяции нейронов стриатума. Нейроны прямого пути (D1) затем проецируются на внутренний сегмент бледного шара (GPi), подавляя его активность за счет выброса ГАМК – основного тормозного нейромедиатора в головном мозге. Нейроны внутреннего сегмента бледного шара также являются тормозными и проецируются на двигательные ядра таламуса (VA и VL). Таким образом, подавление активности внутреннего сегмента бледного шара приводит к дезингибированию таламуса. Нейроны таламуса, в свою очередь, активируют сенсомоторную кору посредством глутаматергических связей. Нейроны непрямого пути (D2) отличаются тем, что проецируются на внешний сегмент бледного шара. Также являясь ГАМК-ергическими, они подавляют

активность GPe, связанного ГАМК-ергическими проекциями с субталамическим ядром (STN). Соответственно, активация непрямого пути приводит к дезингибированию субталамического ядра. Активация последнего вызывает усиление активности внутреннего сегмента бледного шара посредством глутаматергических проекций из STN. Как уже было отмечено выше, GPi ингибирует двигательные ядра таламуса. Результатом этого становится уменьшение активирующего воздействия VA и VL на кору головного мозга. Итоговым результатом этих взаимодействий является инициация движений и выполнение двигательной программы [71].

Происходящая при болезни Паркинсона гибель нейронов в черной субстанции приводит к уменьшению дофаминергического воздействия на стриатум. Таким образом недостаточная активация прямого пути и избыточная активность непрямого пути становится причиной возникновения характерной для пациентов с БП брадикинезии [114, 60].

Согласно основной гипотезе, объясняющей действие высокочастотной стимуляции – гипотезе обратимого ингибирования – стимуляция оказывает эффект, сопоставимый с деструктивной операцией. DBS, в зависимости от точки приложения, уменьшает патологическую активность в STN или GPi, что приводит к снижению степени выраженности моторных симптомов болезни Паркинсона.

Кроме гипотезы ингибирования, авторы также выделяют гипотезу активации локальных нейронов, постулирующая, что DBS-STN повышает активность нейронов GPi, черной субстанции и моторной коры и гипотезу прерывания, объясняющую эффективность DBS блоком патологических импульсов, идущих из STN, возникающим на фоне стимуляции [73].

1.3 Стимуляция субталамического ядра

Высокая эффективность двусторонней стимуляции субталамического ядра в отношении моторных симптомов болезни Паркинсона сделала этот метод золотым стандартом хирургического лечения осложнений длительной дофаминзаместительной терапии у пациентов с БП. По данным разных исследований, на

фоне нейростимуляции STN наблюдается снижение тяжести двигательных проявлений, в среднем, на 25-65% при оценке по шкале UPDRS III [10, 81, 109, 113]. Долгосрочная эффективность DBS STN в отношении моторных симптомов колеблется в диапазоне от 25% до 42% [28, 43, 88, 117]. Уменьшение гипокинезии в конечностях на фоне стимуляции составляет от 19% до 60,4%, тремора – от 53% до 81,1%. Пациенты после операции существенно сокращают прием противопаркинсонических препаратов, что, в свою очередь, приводит к уменьшению степени выраженности лекарственных дискинезий (до 80-83%) [5, 80].

Являясь относительно безопасным методом хирургического лечения болезни Паркинсона, DBS STN, тем не менее, может приводить к ряду характерных осложнений [104]. Осложнения DBS можно разделить на три большие группы.

К первой группе относят послеоперационные хирургические осложнения – т.е. осложнения, развивающиеся непосредственно в результате хирургического вмешательства: 1) геморрагические (интракраниальное кровоизлияние); 2) неврологический дефицит – очаговая симптоматика, судорожный синдром, психотическая симптоматика; 3) выраженная пневмоцефалия. Наиболее опасным в этой группе является симптоматическое внутрочерепное кровоизлияние, частота которого составляет от 0,8% до 5% и зависит от технических особенностей операции (планирования траектории электродов в обход сосудов, количества траекторий микроэлектродной регистрации). Так, авторы сообщают о повышении риска кровоизлияния на 1,57% на каждую дополнительную траекторию МЭР. Транзиторные психотические нарушения развиваются у 4,6-14,6% пациентов после имплантации электродов в субталамическое ядро [32].

Во вторую группу выделяют осложнения, связанные с наличием имплантированной системы: 1) инфекционные – нагноение элементов системы для нейростимуляции; 2) миграция или поломка элементов системы для нейростимуляции. Частота инфекционных осложнений весьма вариабельна и находится в диапазоне от 1,2% до 15% [32].

И, наконец, третья группа осложнений представляет собой

послеоперационные осложнения стимуляции и включает речевые, моторные и немоторные нарушения, возникающие у пациента на фоне стимуляции субталамического ядра [32].

Успешные результаты нейростимуляции базируются на трех ключевых составляющих. Прежде всего, это тщательный отбор пациентов для электростимуляции с учетом описанных ранее критериев. Во-вторых, эффективность DBS зависит от точности имплантации электродов в сенсомоторную область субталамического ядра. Этот фактор обеспечивает максимальное терапевтическое окно при программировании системы. Подбор программы нейростимуляции является третьим компонентом эффективности DBS [3, 5, 8].

1.3.1 Визуализация субталамического ядра для предоперационного планирования

Субталамическое ядро при МРТ представляет собой двояковыпуклую линзу с косой ориентацией, располагающуюся в области среднего мозга [53]. Для него характерны малые размеры (в среднем, 5,9 мм в передне-заднем направлении, 3,7 мм – в медиально-латеральном и 5,0 мм – в дорсо-вентральном) [87].

По мере совершенствования методов визуализации менялся и подход к идентификации STN. Во времена первых вмешательств на базальных ганглиях, когда не существовало ни КТ, ни МРТ, для поиска внутричерепных ориентиров использовали данные вентрикулографии. Тогда были созданы первые стереотаксические атласы с усредненными координатами разных интракраниальных структур в трех плоскостях (x, y, z). Для использования этих координат необходимо было определить межкомиссуральную линию – линию, соединяющую переднюю (AC) и заднюю комиссуры (PC). Такой метод определения точки-мишени называется атлас-ориентированным. Тем не менее, вариабельность размеров и локализации ядра у разных пациентов может обуславливать недостаточную точность определения субталамического ядра.

Согласно литературным данным, средние координаты STN, определенные

прямым методом расположены на 2,1 мм медиальнее, 1,2 мм кпереди и 0,7 мм вентральнее атласной мишени [74]. Еще одной причиной невысокой точности этого метода, кроме анатомической вариабельности, является разница в определении АС и РС в зависимости от хирурга [36, 83].

Появление МРТ головного мозга позволило при предоперационных расчетах ориентироваться на соседние с STN структуры (красное ядро, внутреннюю капсулу и т.д.), что послужило основой непрямого метода определения STN. Внедрение в клиническую практику томографов с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл позволило визуализировать субталамическое ядро, но качество изображений оставалось недостаточно хорошим для того, чтобы имплантировать электроды можно было, основываясь только на данных МРТ. Визуализация субталамического ядра при МРТ основана на содержании в нем железа, за счет которого в режиме T2 STN имеет гипоинтенсивный сигнал. Тем не менее, из-за того, что прилежащая к STN вентрально черная субстанция также содержит железо, достигнуть четкого разграничения этих структур при 1,5 Тл МРТ в режиме T2 было невозможно [29]. Стоит также отметить, что субталамическое ядро включает в себя три функциональных отдела: сенсомоторный, лимбический и ассоциативный, и в качестве области для стимуляции при болезни Паркинсона выступает небольшая сенсомоторная область ядра, располагающаяся дорсолатерально.

Решение проблемы повышения качества прямой визуализации велось в нескольких направлениях. Во-первых, улучшить визуализацию субталамического ядра возможно с помощью использования высокопольных томографов. Сравнению результатов 1,5 Тл и 3 Тл МРТ было посвящено несколько исследований.

Cheng с соавт. Проанализировал ретроспективную группу из 39 пациентов. Для визуализации STN 16 из них была проведена 1,5 Тл МРТ, 23 – 3 Тл МРТ. Микроэлектродная регистрация использовалась для верификации мишени во время операции у всех пациентов. Типичная активность STN при проведении центральной траектории была выявлена у 65% пациентов из группы 3 Тл МРТ и у 44% пациентов из группы 1,5 Тл МРТ. Как следствие, длительность оперативного вмешательства была на 76,2 минуты меньше в группе 3 Тл МРТ. Авторы также

сообщают о более высокой частоте послеоперационных инфекционных осложнений в группе 1,5 Тл МРТ: 12,5% vs 8,7%. Однако, учитывая то, что число пациентов с осложнениями составило по 2 в каждой группе, говорить о статистической достоверности этих различий нельзя [34].

В исследование Longhi и соавт. были включены 20 пациентов: 6 пациентов в группе А (1 Тл МРТ) и 14 пациентов в группе В (3 Тл МРТ). Разница между группами в идентификации STN по результатам центральной траектории микроэлектродной регистрации была еще более показательной, чем в исследовании Cheng и соавт.: 16% в группе А vs 75% в группе В. Помимо предсказуемого сокращения длительности операции, были выявлены и различия в клинической эффективности нейростимуляции STN у пациентов. Кроме этого, группа В демонстрировала некоторое преимущество и в отношении уменьшения тяжести двигательных проявлений при оценке по UPDRS III в off-медикаментозном периоде (снижение на 74% в группе В vs на 69% в группе А), статистически значимое при моновариативном анализе. Также отмечалось и более выраженное снижение суточной эквивалентной дозы леводопы, статистически значимое как при моно-, так и при мультивариативном анализе: на 75% в группе В и на 66% в группе А [69].

Логично предположить, что использование томографов с напряженностью магнитного поля более 3 Тл позволило бы добиться лучших результатов. Несмотря на то, что изображения, полученные при 7 Тл МРТ демонстрируют более высокий показатель отношения сигнал-шум (SNR, signal to noise ratio; отношение усредненного сигнала для ткани к стандартному отклонению шума фона изображения), применение 7 Тл МРТ для стереотаксических расчетов сопряжено с рядом потенциальных проблем, таких как увеличение артефактов магнитной восприимчивости и усиление геометрического искажения [41]. Для оценки геометрического искажения при сверхвысокопольной МРТ были проведены исследования как на фантоме, так и, позднее, на пациентах [37, 41, 112]. При анализе данных 12 пациентов с болезнью Паркинсона установлено, что отклонения, ассоциированные с совмещением 7 Тл изображений с 1,5 Тл находились в пределах 1 мм в области базальных ядер как при T1, так и при T2-

взвешенных изображениях [41].

Нерешенным остается вопрос и об экономической оправданности внедрения в клиническую практику дорогостоящей 7 Тл МРТ. Van Laar с соавт. на маленькой выборке из 3 пациентов продемонстрировали, что несмотря на увеличение SNR при 7 Тл МРТ на 23% по сравнению с 3 Тл, итоговые координаты расчетной точки-цели (РТЦ) не изменились [58].

Похожее исследование провели и Vot с соавт.: 19 пациентам, которым планировалось проведение DBS-STN выполнили МРТ в 1,5 Тл, 3 Тл и 7 Тл режимах. Трое хирургов определяли координаты РТЦ для вмешательства, не зная, МРТ какого пациента оценивают. Итоговые координаты РТЦ были сопоставимы во всех плоскостях. Отличия по осям y и z достигали статистической значимости, однако были недостаточно большими, чтобы считаться клинически значимыми ($<0,5$ мм по оси y и $<0,7$ мм по оси z). Высокая сопоставимость результатов при использовании магнитных томографов с разной напряженностью магнитного поля может объясняться тем, что для идентификации РТЦ использовали сочетание прямого, непрямого и атлас-ориентированного методов [20].

Другим способом получения более четких изображений субталамического ядра является применение дополнительных режимов МРТ. Качество визуализации субталамического ядра и четкость его отграничения от соседних структур при 1,5 Тл МРТ оценивалась в режимах T2, SWI (susceptibility weighted imaging; изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости), T2*, PSIR (phase-sensitive inversion-recovery; фазовочувствительная инверсия-восстановление), IR-FSE (inversion-recovery fast spin echo; инверсия-восстановление быстрое спиновое эхо). Режим T2 демонстрировал свое преимущество при сравнении с режимами PSIR и IR-FSE [79]. Однако, T2-взвешенные изображения уступали изображениям, полученным в режимах SWI и T2*, по отношению контраст-шум (contrast-to-noise ratio, CNR) – показателю четкости дифференциации структур друг от друга. При 3 Тл МРТ разница в CNR между этими последовательностями была еще больше [29, 82].

Изображения, взвешенные по восприимчивости (SWI, Siemens, Munich,

Germany, SWAN, GE Healthcare, Fairfield, Connecticut) представляют собой вариант 3D градиентного эха с высокой чувствительностью к выявлению продуктов распада крови, кальцификатов и депозитов железа [65]. Это свойство SWI/SWAN обеспечивает хорошее контрастирование между субталамическим ядром и прилежащими структурами. Другим преимуществом SWI в качестве предоперационного исследования для DBS, является то, что в этом режиме хорошо видны паренхимальные сосуды, что помогает в планировании траектории электрода. Тем не менее, есть у SWI и ряд недостатков, включая риск геометрического смещения и появление артефактов магнитной восприимчивости. Это может приводить к размытию границ ядра и тому, что STN выглядит больше, чем есть на самом деле [29]. Тем не менее, изображения в режиме SWI/SWAN все чаще используют для предоперационных расчетов наряду с T2 и FLAIR. Polanski и соавт. в своем исследовании сравнивали положительное предиктивное значение – показатель правильного определения STN по данным МРТ, подтвержденного данными МЭР, в режимах SWI, T2 и FLAIR. Максимальное значение этого показателя наблюдалось именно в режиме SWI (3 Тл МРТ): 86.0 % vs. 65.5 % в режиме T2 и 77.6 % в режиме FLAIR [85]. В то же время, Bus и соавт. в своем исследовании не выявили разницы в положительном предиктивном значении SWI по сравнению с T2, однако обнаружили большую чувствительность, специфичность и отрицательное предиктивное значение этого режима [24, 107]. В данном контексте под чувствительностью подразумевается вероятность того, что при МЭР была выявлена активность субталамического ядра на том же уровне, на котором оно было определено по данным МРТ. Специфичность, в свою очередь, означает, что при отсутствии STN на каком-либо уровне по данным МРТ подтверждалось и отсутствием активности STN во время МЭР. Положительное предиктивное значение представляет собой долю истинно-положительных результатов среди всех результатов, а отрицательное предиктивное значение – долю истинно-отрицательных результатов.

Среди других импульсных последовательностей, используемых для визуализации субталамического ядра, стоит также отметить T2* FLASH (Fast Low

Angle Shot). Этот режим, как и SWI/SWAN, является разновидностью градиентного эха. Данную последовательность сравнивали с различными вариантами T1 и T2 изображений, а также с SWI. Коронарные T2* FLASH 2D изображения демонстрировали наиболее четкую дифференциацию субталамического ядра от соседних структур и при 3 Тл, и при 7 Тл МРТ. Однако, клиническая имплементация этих результатов требует изучения данной последовательности непосредственно во время предоперационных расчетов с тестированием геометрической точности [29, 53].

Последней тенденцией в улучшении качества изображений является их компьютерная постобработка. К таким методам относится количественное картирование магнитной восприимчивости (quantitative susceptibility mapping, QSM). QSM позволяет удалять эффект магнитной восприимчивости окружающих структур и обеспечивать лучшую визуализацию зоны интереса [40]. Первый опыт применения QSM для предоперационных расчетов был опубликован Rasouli и соавт. Из 25 пациентов, включенных в исследование, 85% потребовалось проведение только одной траектории при МЭР во время DBS STN [86].

Современные возможности нейровизуализации позволяют не только с высокой точностью определять структуру для хирургического вмешательства, но и анализировать исходы хирургического лечения в зависимости от локализации имплантированных электродов. Получение этих данных позволяет оценить, какие системы в головном мозге отвечают за развитие тех или иных клинических симптомов, и модуляция каких отделов подавляет симптомы заболевания с помощью воздействия на эти системы. Подход к стимуляции глубоких структур мозга, основанный на анализе связей стимулируемой области с другими областями головного мозга, называется коннектомным. Коннектом бывает структурным (анатомические связи, определенные на основании трактографии) и функциональным (функциональные связи, определенные на основании функциональной МРТ). В случае DBS-STN было показано, что со снижением выраженности двигательным симптомов ассоциирована структурная коннективность между областью стимуляции и дополнительной моторной корой

(SMA) и функциональная коннективность с первичной моторной корой (M1) [11].

1.3.2 Микроэлектродная регистрация

Традиционным способом интраоперационной верификации РТЦ является микроэлектродная регистрации (МЭР) – регистрация нейрональной активности структур головного мозга с помощью имплантируемого микроэлектрода. Конструкция микродрайва (устройства для пошагового продвижения микроэлектрода) позволяет проводить одновременную запись активности по 5 траекториям, хотя в настоящее время большинство клиник использует от 1 до 3 траекторий. Целью нейрофизиологического «картирования» субталамического ядра является определение его верхней и нижней границ. В зависимости от угла траектории до входа в STN микроэлектрод проходит таламус, и/или неопределенную зону/поля Фореля. Опускаясь в вентральном направлении после выхода из STN, микроэлектрод попадает в черную субстанцию через полосу белого вещества [66]. Кроме того, при МЭР можно дифференцировать сенсомоторную и ассоциативную области от лимбической: у последней выше амплитуда спайков и меньше β -осцилляций [9].

Главным принципом, который лежит в основе использования микроэлектродной регистрации во время STN-DBS, является тот факт, что паттерн спайковой активности нейронов субталамического ядра отличается от паттерна спайковой активности соседних структур. Таламус и неопределенная зона характеризуются низкочастотной спайковой и низкоамплитудной фоновой активностью, в то время как для субталамического ядра характерно наличие высокочастотной спайковой и высокоамплитудной фоновой активности. После выхода из дорсальных отделов STN, микроэлектрод проходит тонкий участок белого вещества, во время чего спайковая активность резко снижается, практически полностью исчезая, прежде чем электрод войдет в черную субстанцию, активность нейронов которой представлена менее плотными пачками [57, 66].

Несмотря на то, что микроэлектродная регистрация считается надежным методом верификации внутримозговых структур, исследований, оценивающих

сопоставимость клинических результатов DBS в ее отсутствии мало [23]. К недостаткам микроэлектродной регистрации относится потенциальное увеличение риска интраоперационных геморрагических осложнений: до 1,57% на каждую траекторию [54]. Кроме этого, МЭР увеличивает длительность операции, что служит причиной существенного дискомфорта пациента в тех случаях, когда операция проводится в сознании.

Довольно сложно оценить итоговый вклад микроэлектродной регистрации в коррекцию расчетной точки-цели. Во-первых, как уже было сказано, в некоторых центрах проводят одномоментно несколько траекторий у всех пациентов, выбирая лучшую по результатам МЭР, что, однако, сопряжено с увеличенным риском кровоизлияний. Во-вторых, сравнительных исследований, посвященных анализу исходов операций, проведенных с применением и без применения МЭР очень мало. Кроме того, потеря ликвора и выраженная пневмоцефалия могут приводить к интраоперационному смещению структур головного мозга [55].

Несколько групп авторов в своих работах оценивали вклад микроэлектродной регистрации в изменение расчетной точки цели. В исследовании Starr и соавт. было выявлено, что в 25% случаев электроды были интраоперационно перемещены более чем на 2 мм от РТЦ в передне-заднем или латеральном направлении по результатам МЭР [102]. У Vejjani и соавт. доля электродов, локализованных на расстоянии более 2 мм от расчетной цели, составила 21% [14]. По данным Kochanski и соавт. результаты микроэлектродной регистрации приводили к изменению РТЦ на расстояние около 2 мм в 50% случаев [56]. Центральная траектория была выбрана для имплантации электродов в субталамическое ядро в 50% случаев по результатам Bourc с соавт. [21]. В более поздней работе Lozano и соавт. локализация STN, определенная при МРТ, подтверждалась данными микроэлектродной регистрации в 80% случаев [70].

Роль результатов микроэлектродной регистрации в дальнейшей эффективности нейростимуляции у пациентов после DBS можно косвенно оценить, анализируя причины ревизий и удалений систем для электростимуляции. Самый крупный анализ баз данных включил 28 тысяч операций по поводу

имплантации, ревизии или удаления системы для ЭС. Данные CMS (Центр услуг Medicare и Medicaid, США) показали, что в 15,2% случаев операцию проводили с целью ревизии или удаления системы.

Похожий анализ базы данных Национальной программы улучшения качества хирургии (NSQIP, США) продемонстрировал долю ревизий и удалений равную 34,0%. Опираясь на данные NSQIP, авторы пришли к выводу, что 47% ревизий у пациентов с имплантированной системой для стимуляции глубоких структур мозга были проведены по поводу неисправности компонентов системы или инфекционных осложнений, в то время как 48,5% - по поводу неправильного положения электрода или недостаточного терапевтического эффекта. Примечательно, что 87,3% имплантаций электродов, включенных в базу CMS, и 90,4% имплантация электродов, включенных в базу NSQIP были выполнены с применением МЭР [89]. Таким образом, подавляющее большинство ревизий было проведено у пациентов, которым проводили микроэлектродную регистрацию, однако, этих результатов недостаточно для того, чтобы сделать вывод о том, что использование МЭР не является настолько точным предиктором хорошего клинического исхода, как считалось ранее.

Важно упомянуть еще раз, что результаты МЭР зависят от качества нейровизуализации, так как чем хуже качество МРТ, тем больше вероятность имплантации микроэлектродов мимо субталамического ядра.

1.3.3 Интраоперационная макростимуляция

Суммируя вышесказанное, можно сделать предварительный вывод, о том, что существует два подхода к верификации структур-мишеней для нейростимуляции: с использованием и без использования микроэлектродной регистрации. Но кроме наличия упомянутых вариаций в методике DBS, идут споры и по поводу обоснованности проведения операции в сознании. Сторонники DBS в сознании аргументируют свою позицию тем, что помимо дополнительной верификации мишени, интраоперационная стимуляция позволяет проводить тестирование побочных эффектов и определять терапевтическое окно стимуляции. Это, в свою

очередь, ведет к уменьшению частоты стимуляционных осложнений. Однако, с одной стороны, параметры интраоперационной стимуляции отличаются от режима хронической стимуляции. С другой стороны, в пользу имплантации электродов в наркозе говорит возможность проведения операции у пациентов, не готовых оперироваться в сознании (например, пациентов с выраженной тревогой, клаустрофобией, тяжелыми симптомами периода выключения) [18, 31].

Учитывая то, что интраоперационная стимуляция занимает большую часть операционного времени, перед нами стоит вопрос: так ли важно проведение интраоперационного тестирования и является ли этот метод надежным способом предсказания развития побочных эффектов стимуляции? Влияние на результаты интраоперационного тестирования могут оказывать факторы, связанные с пациентом (его комплаентность во время операции, продолжительность периода отмены леводопы, уровень тревожности), связанные с операцией (седация, положение во время операции) и, наконец, с командой врачей, которые оценивают результаты [91].

В базе данных PubMed опубликовано только 2 исследования, оценивающих сопоставимость эффекта интраоперационной тестовой стимуляции и хронической нейростимуляции субталамического ядра у пациентов с болезнью Паркинсона. Результаты исследования Vlume с соавт. показали, что терапевтическое окно при тестовой стимуляции было шире, чем при послеоперационной хронической. Клинический эффект у пациентов во время операции развивался на более низких амплитудах, а побочные эффекты – на более высоких. Порог развития побочных эффектов при хронической стимуляции был статистически значимо ниже, чем при тестовой (3,51 V vs 3,89 mA). Возникновение клинического эффекта при стимуляции на более низких амплитудах интраоперационно можно объяснить деструктивным действием, развивающимся вследствие пенетрации мишени микроэлектродом. В свою очередь, разница в пороге развития побочных эффектов может быть обусловлена разницей в объеме активируемой ткани при интраоперационной макростимуляции и стимуляции постоянным электродом вследствие разницы размеров стимулирующих поверхностей. Смещение структур

головного мозга, сопровождающее интраоперационную потерю ликвора и пневмоцефалию и его регресс после операции, также вносит свой вклад в результаты хронической нейростимуляции за счет послеоперационного возможного отклонения электрода от мишени [19].

Несколько другие результаты получил Sammartino с соавт. в своем исследовании. Данные, полученные им во время интраоперационной стимуляции, были надежным предиктивным фактором положительной динамики таких симптомов, как ригидность и тремор, а также возникновения побочных эффектов в виде мышечных сокращений и парестезий на фоне хронической нейростимуляции. Пороги интраоперационной стимуляции не коррелировали только с регрессом брадикинезии. В среднем, интраоперационные пороги были в 1,45 раз ниже, чем послеоперационные, как для терапевтического, так и для побочных эффектов (1,5 мА vs 2,1 мА). Кроме того, авторы оценивали зависимость порогов возникновения мышечных сокращений и парестезий от расстояния между стимулируемой областью и пирамидным трактом и медиальной петлей и обнаружили выраженную корреляцию: чем дальше, располагался стимулируемый контакт от упомянутых трактов, тем выше был порог развития побочных эффектов [91]. В обеих работах была отмечена сопоставимая частота интраоперационной коррекции точки-цели по результатам МЭР и стимуляции: около 50% у Blume и соавт. и 60% у Sammartino и соавт. Интересно, что такая высокая частота имплантации электродов не по центральной траекторий наблюдалась даже при предоперационной 3 Тл МРТ, которая проводилась всем пациентам, включенным в анализ Sammartino. В целом, оценить реальную сопоставимость интраоперационных и послеоперационных данных на основании двух исследований, невозможно.

1.4 Наркоз или сознание

Достижения последних лет в области нейровизуализации позволяют осуществлять прямую визуализацию мишеней для стимуляции глубоких структур мозга, в том числе субталамического ядра, что ставит вопрос о целесообразности проведения имплантации электродов для DBS в сознании с применением

микроэлектродной регистрации и интраоперационной стимуляции. Однако, количество исследований, соответствующих стандартам доказательной медицины, посвященных сравнению эффективности стимуляции субталамического ядра в сознании и в наркозе, довольно ограничено.

Но с соавт. провели самый крупный мета-анализ, посвященный сравнению исходов операций, проведенный с использованием местной (МА) и общей анестезии (ОА). Авторы проанализировали 145 исследований с суммарным числом пациентов 8382 (7711 пациентов в группе МА и 671 пациент в группе ОА). По результатам анализа не было выявлено разницы в снижении тяжести двигательных нарушений и улучшении качества жизни при оценке по II и III частям UPDRS. В обеих группах наблюдалось сопоставимое сокращение суточной эквивалентной дозы леводопы. Не отличалась в группах и стереотаксическая точность. В то же время в группе МА отмечалось более выраженное уменьшение осложнений медикаментозного лечения по UPDRS IV в сравнении с группой в наркозе (78.4% vs 59.7%). Также была выявлена разница в частоте осложнений между группами. В группе ОА наблюдалось меньше интракраниальных кровоизлияний (1.1 - МА vs 0.3 - ОА) и инфекционных осложнений (1.4 – МА vs 0.7 - ОА). В то же время у пациентов, которым проводили имплантацию электродов в наркозе, чаще отмечались стимуляционные побочные эффекты [49]. Несмотря на большое число пациентов, включенных в данный мета-анализ, количество исследований, посвященных эффективности DBS у пациентов, операцию которым проводили в наркозе, составило всего 16 из 145. Кроме того, у этих исследований велика вариабельность операционной техники: почти в половине случаев DBS в условиях общей анестезии проводилась с микроэлектродной регистрацией (7/16). Похожий мета-анализ провел Yin и соавт.: группы также были по сопоставимы по моторным исходам и качеству жизни. Результаты DBS-хирургии в наркозе с нейровизуализационным контролем продемонстрировали наименьший процент интракраниальных кровоизлияний, а также и минимальную длительность операции. Кроме того, в группе DBS с МЭР-контролем отклонение электрода было статистически значимо выше, чем в группе без МЭР-контроля [116].

В мета-анализе Sheshadri с соавт. разница в частоте осложнений между группами выявлена не была [99]. Наиболее поздний мета-анализ был опубликован Liu и соавт. и включил результаты опубликованных на тот момент проспективных исследований. Помимо этого, авторы попытались решить проблему с высокой вариабельностью техники DBS в опубликованных исследованиях. Они провели сравнение подгрупп пациентов в группе общей анестезии, оперированных с использованием и без использования МЭР. Снижение тяжести моторных проявлений болезни Паркинсона по-прежнему оставалось одинаковым в группах ОА и МА. Объем пневмоцефалии и операционное время были существенно выше в группе местной анестезии [68].

На данный момент в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus представлены данные всего пяти проспективных контролируемых исследований, сравнивающих результаты имплантации электродов в субталамическое ядро в наркозе и в сознании: Chen и соавт. (n=55) [32], Tsai и соавт. (n=36) [108], Timmermann и соавт. (VANTAGE) (n=40) [105], Engelhardt и соавт. [42] и Holeyijn и соавт. (GALAXY) (n=110) [50]. Во всех исследованиях не наблюдалось разницы в снижении выраженности двигательных симптомов, улучшении качества жизни и частоте хирургических осложнений между группами общей и местной анестезии. Engelhardt и соавт. обнаружили, что в группе общей анестезии частота стимуляционных побочных эффектов была несколько выше, чем в группе МА (40% vs 33%) [50].

Большую часть исследований, описывающих результаты имплантации электродов в условиях общей анестезии, составляют ретроспективные исследования. Поиск в базах данных выявил 13 ретроспективных контролируемых исследований. В зависимости от техники проведения DBS, их можно разделить на две группы. К первой группе относятся исследования, сравнивающие результаты нейростимуляции пациентов, операция которым была проведена с применением микроэлектродной регистрации и интраоперационной стимуляцией в условиях общей или местной анестезии. К таким работам относятся публикации Senemmar и соавт. [93], Lefranc и соавт. [65], Sutcliffe и соавт. [103], Lefaucheur и соавт. [64],

Yamada и соавт. [115], Maltete и соавт. [71], Blasberg и соавт. [18]. Второй тип исследований представлен сравнением результатов нейростимуляции у пациентов, операция которым была проведена в наркозе без микроэлектродной регистрации и интраоперационной стимуляцией или в сознании с МЭР и интраоперационной стимуляцией. Такой дизайн исследования был описан в работах Ко и соавт. [55], Nakajima и соавт. [79], Saleh и соавт. [90], Mirzadeh и соавт. [76], Brodsky и соавт. [22], Chen и соавт. [32].

Различия в динамике моторных симптомов при оценке по UPDRS III наблюдались только в двух исследованиях. Maltete и соавт. (n=30) продемонстрировали, что улучшение двигательного статуса по шкале UPDRS III в off-периоде в группе местной анестезии составило 72,7%, а в группе общей анестезии – 63,7% [71]. Yamada и соавт. (n=25) описали, что в группе местной анестезии брадикинезия в «off»-периоде уменьшилась больше, чем в группе общей анестезии [115]. Однако, при наличии статистически значимой разницы в результатах между группами, вряд ли можно говорить о клинической значимости при разнице в улучшении менее 10%. Стоит также отметить, что приведенные исследования датированы 2005 и 2007 годами, когда качество визуализации субталамического ядра было гораздо хуже, чем сейчас.

Brodsky с соавт. (n=69) в своем исследовании выявили, что у пациентов в группе общей анестезии наблюдалось более выраженное улучшение качества жизни по шкале PDQ-39 (18.8 vs 8.9). Интересно, что в послеоперационном периоде у пациентов, прооперированных в наркозе, наблюдалось и улучшение речевой функции [22]. Blasberg и соавт. (n=96) обнаружили более выраженный регресс застываний в группе местной анестезии. Это наблюдение сложно интерпретировать, так как этот симптом относится к тем, динамику которых невозможно оценить во время интраоперационной стимуляции. Кроме этого, авторы выявили, что у пациентов, оперированных в наркозе, через 1 год после операции речевые нарушения были более выражены, чем в группе МА при оценке по UPDRS (1.91 vs 1.21). Учитывая то, что интенсивность стимуляция была одинаковой в обеих группах, авторы предположили, что дизартрия была

обусловлена субоптимальным положением электрода [18].

Сравнение стереотаксической точности в зависимости от техники проведения DBS провел Mirzadeh с соавт. (n=312) анализировали влияние различий в методике проведения DBS на стереотаксическую точность имплантации электрода. В группе местной анестезии погрешность имплантации электродов была выше, чем в группе имплантации электродов в наркозе. Учитывая то, как часто результаты микроэлектродной регистрации изменяют РТЦ, авторы отдельно проанализировали подгруппу пациентов, в которой имплантация электродов выполнялась по центральной траектории. Тем не менее, отклонение электродов оставалось выше в группе имплантации в сознании: 1,2 мм vs 0,9 мм. На стереотаксическую точность не оказывали влияния: выраженность пневмоцефалии, имплантация электродов с одной или с двух сторон, число траекторий МЭР [77].

Остальные исследования, анализирующие результаты DBS в наркозе, ограничены выборками пациентов без групп контроля (Burchiel и соавт., Sharma и соавт., Mirzadeh и соавт., Chircop и соавт., Matias и соавт., Moran и соавт., Jakobs и соавт., Sidiropoulos и соавт., Harries и соавт.) [23, 98, 76, 35, 72, 78, 51, 100, 45], что позволяет сравнивать эффективность и безопасность этого метода только с данными литературы (Приложение Б).

1.5 Резюме

Стимуляция субталамического ядра в сочетании с медикаментозной терапией является признанным стандартом лечения развернутых стадий болезни Паркинсона. Возможность осуществления прямой визуализации субталамического ядра за счет внедрения в клиническую практику высокопольных томографов и дополнительных режимов МРТ, ставит вопрос о необходимости использования дополнительных методов интраоперационной верификации.

Данные литературы свидетельствуют о том, что имплантация электродов в условиях общей анестезии не менее эффективна, чем DBS, проводимая в условиях местной анестезии. Ключевую роль при этом играет хорошая визуализация

субталамического ядра. Однако, четких рекомендаций по технике имплантации электродов в условиях общей анестезии, основанных на данных клинических исследований, в настоящее время нет. Это обусловлено как малым числом исследований, так и их недостатками, к которым относится ретроспективный характер, отсутствие групп сравнения, небольшое число включенных пациентов, отсутствие рандомизации и т.д.

Анализ ошибок и недочетов опубликованных исследований позволил нам разработать дизайн исследования, который соответствовал бы необходимым критериям для достоверной оценки эффективности и безопасности проведения имплантации электродов в субталамическое ядро без микроэлектродной регистрации и интраоперационной стимуляции в условиях четкой визуализации STN.

Глава 2 Материалы и методы

2.1 Дизайн исследования

Данная работа представляет собой проспективное рандомизированное контролируемое исследование эффективности и безопасности электростимуляции субталамического ядра при болезни Паркинсона с применением высокоразрешающей МРТ и интраоперационной КТ-навигации у пациентов, прооперированных в наркозе в сравнении с пациентами, прооперированными в сознании. Всем включенным в исследование пациентам операция выполнялась в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко с 2019 по 2021 гг.

Исследование проводилось в шести временных точках от включения пациентов в исследование до оценки состояния пациентов по окончании запланованного катамнестического периода, равного двенадцати месяцам.

Было получено одобрение на проведение исследования локальным этическим комитетом (протокол №04/2019 от 25.04.2019). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие.

Временная точка «0»

Из регистра пациентов, которым показана имплантация системы для хронической двусторонней стимуляции субталамического ядра (ЭС STN) были отобраны пациенты, соответствующие критериям включения и невключения в исследование. После этого проводилась рандомизация включенных в исследование пациентов (n=40) в две группы: основную группу (А) – группу пациентов, которым в дальнейшем проводилась имплантация электродов для ЭС STN в наркозе с интраоперационным КТ-контролем, и контрольную группу (В) – группу пациентов, которым планировалось проведение имплантации электродов для ЭС STN в сознании с микроэлектродной регистрацией и интраоперационной стимуляцией (Рисунок 2). В дальнейшем тексте группа А также обозначается как группа операции «в наркозе», а группа В – как группа операции «в сознании».

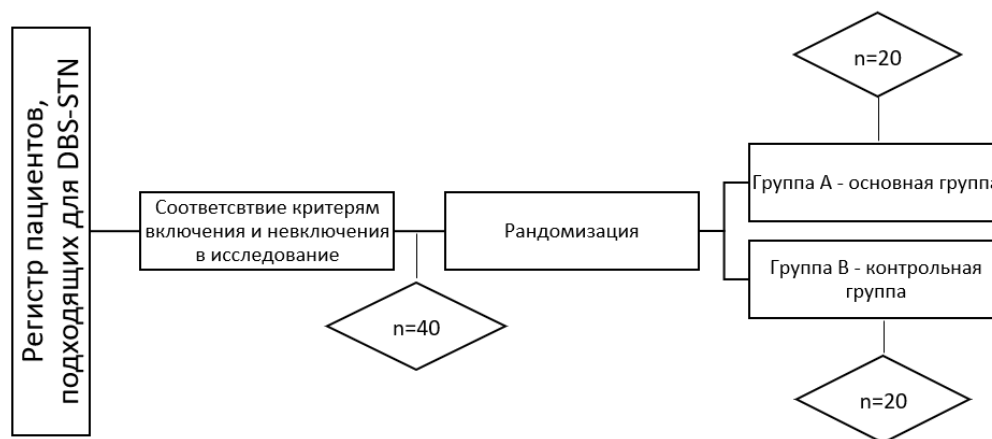


Рисунок 2 – Временная точка «0». Отбор пациентов в исследование и рандомизация

Временная точка «1»

В течение 48 часов до оперативного лечения каждому включенному в исследование пациенту проводилась: 1) оценка неврологического статуса, когнитивных и речевых функций, показателей качества жизни с использованием стандартных шкал, подробно описанных далее; 2) предоперационная 3 Тл МРТ. Невозможность выполнения предоперационной 3 Тл МРТ являлась критерием исключения пациента из исследования.

Временная точка «2»

Операция проводилась по описанной далее методике в условиях общей анестезии в основной группе и в условиях местной анестезии в контрольной группе. В день операции у пациентов обеих групп оценивали: 1) стереотаксическую точность (т.е. величину отклонения электрода от расчетной точки цели) по данным интраоперационной контрольной КТ; 2) длительность операции; 3) наличие интраоперационных осложнений. У пациентов контрольной группы, кроме того, анализировали сопоставимость данных 3 Тл МРТ и микроэлектродной регистрации.

Временная точка «3»

Подбор первичной программы нейростимуляции осуществлялся в промежутке от 5 дней до 1 месяца после операции, в зависимости от состояния пациента.

Временные точки «4 и 5»

Контрольные осмотры пациентов осуществлялись через 6 и 12 месяцев после включения нейростимуляции. Во время осмотра пациентам проводилась оценка: 1) неврологического статуса, когнитивных и речевых функций, показателей качества жизни с использованием стандартных шкал в on- и off-медикаментозном состояниях; 2) стереотаксической точности по данным послеоперационной контрольной КТ; 3) послеоперационных осложнений. Подробный протокол исследования представлен на рисунке 3.

За нулевую гипотезу исследования было принято утверждение, что электростимуляция субталамического ядра у пациентов, прооперированных в условиях общей анестезии с применением 3 Тл МРТ и интраоперационной КТ не уступает в эффективности и безопасности электростимуляции субталамического ядра у пациентов, прооперированных в условиях местной анестезии с применением 3 Тл МРТ, микроэлектродной регистрации и интраоперационной тестовой стимуляции.

В качестве первичных конечных точек исследования были использованы основные показатели эффективности и безопасности DBS-STN:

1. Эффективность хронической двусторонней стимуляции субталамического ядра: различия между группами в снижении тяжести двигательных нарушений через 6 месяцев после операции при оценке по шкале UPDRS III не превышают 5 баллов (гипотеза «не меньшей эффективности»);

2. Безопасность хронической двусторонней стимуляции субталамического ядра: статистически значимые различия между группами в частоте тяжелых интра- и послеоперационных хирургических осложнений отсутствуют. Под тяжелыми хирургическими осложнениями подразумеваются

осложнения, приводящие к развитию персистирующего неврологического дефицита или летальному исходу.

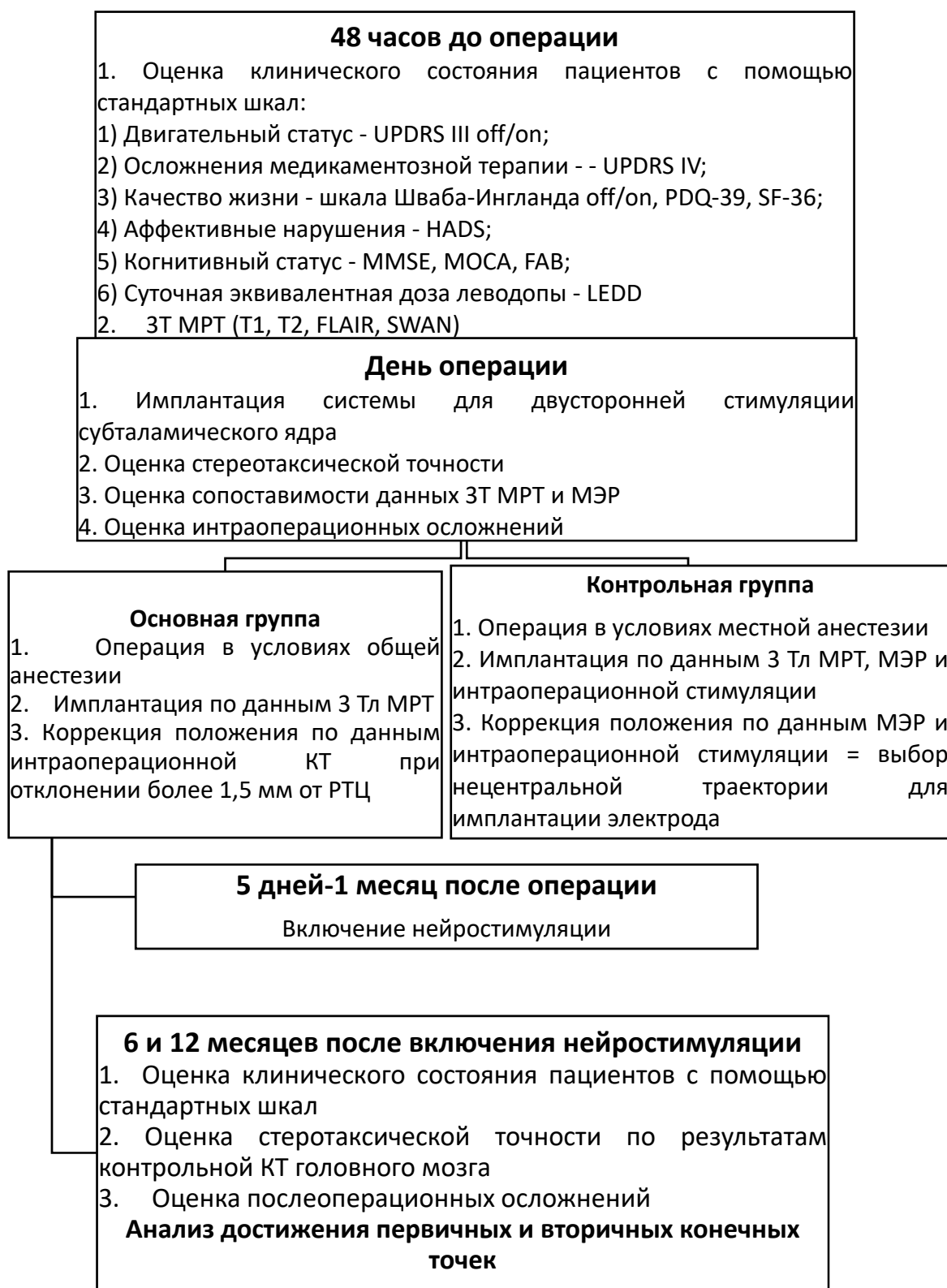


Рисунок 3 - Протокол исследования

Вторичными конечными точками исследования являлись дополнительные показатели, определяющие эффективность и безопасность стимуляции, а также показатели стереотаксической точности имплантации:

1. Эффективность хронической двусторонней стимуляции субталамического ядра:

1) увеличение повседневной активности в контрольной группе не превышает увеличение повседневной активности пациентов основной группы более, чем на 10% по шкале Шваба и Ингланда;

2) улучшение качества жизни пациентов контрольной группы не превышает улучшение качества жизни пациентов основной группы более, чем на 5 баллов по опроснику PDQ-39;

2. Безопасность хронической двусторонней стимуляции субталамического ядра: частота стимуляционных осложнений в основной группе не превышает частоту стимуляционных осложнений в контрольной группе более, чем на 10%.

Анализ результатов исследования с целью сделать вывод о достижении или недостижении первичных и вторичных конечных точек исследования, в первую очередь, проводится с помощью статистических методов, описанных далее. Однако, вопрос наличия или отсутствия статистически значимых отличий между группами не является единственным. Следующий шаг – определение, насколько имеющиеся статистические отличия, в том случае, если они будут получены, являются клинически значимыми. Первую попытку определения минимальной клинически значимой разницы (Minimal clinical important difference, MCID) при оценке динамики двигательных нарушений и качества жизни у пациентов с болезнью Паркинсона по шкале UPDRS предприняли Schrag с коллегами [95]. В своей статье они определили следующие показатели: изменение 5 баллов и более по UPDRS III и изменение 2 балла и более по UPDRS II. Позднее Shulman с соавт. предложили дифференцированный подход к этому вопросу [97]. По данным своего исследования они установили: 1) минимальную клинически значимую разницу, равную 2.3-2.7 баллам по моторной части UPDRS или 4.1-4.5 баллам по

суммарному значению UPDRS; 2) умеренную клинически значимую разницу, равную 4.5-6.7 баллам по UPDRS III или 8.5-10.3 баллам суммарно и 3) большую клинически значимую разницу, равную 10.7-10.8 баллам по моторной части UPDRS и 16.4-17.8 баллам суммарно. Hauser с соавт. при анализе MCID на ранних стадиях БП, сделал вывод, что таковой является разница в 3.5 балла по сумме UPDRS I – UPDRS III [48]. Наконец, Sánchez-Ferro и соавт. считают минимально клинически значимой разницей 4.5 балла по шкале UPDRS III [92]. Существует одно исследование, посвященное определению значений MCID по опроснику PDQ-39. Его авторы установили, что клинически значимым улучшением качества жизни считается увеличение на 4.72 балла, а клинически значимым ухудшением качества жизни – уменьшение на 4.22 балла [44].

В нашем исследовании мы решили считать порогом значимой клинической разницы между группами аналогичные значения: 5 баллов по шкале UPDRS III и 5 баллов по шкале PDQ-39. Что касается повседневной активности, то опросник Шваба и Ингланда составлен таким образом, что изменение на каждые 10% определяет новый класс повседневной активности, что определило наш выбор значения 10% для клинически значимой разницы между группами. К сожалению, в литературе не определены клинически значимые различия между группами вмешательства, по показателю послеоперационных осложнений. Значение 10% в разнице стимуляционных осложнений было выбрано на основании экспертного мнения.

2.2 Исходная характеристика пациентов

На первом этапе исследования из регистра пациентов, которым показано проведение двусторонней стимуляции субталамического ядра были отобраны 40 пациентов, соответствующих критериям включения и невключения в исследование.

Критерии включения в исследование:

1. Верифицированный диагноз болезни Паркинсона;
2. Наличие моторных флуктуации и/или лекарственных дискинезий;

3. Возраст пациентов от 45 до 65 лет включительно;
4. Стадия заболевания: 2,5-4 по Хен-Яр;
5. Длительность заболевания 5 и более лет;
6. Высокая чувствительность к препаратам леводопы – т.е. разница не менее 50% между результатами III части шкалы UPDRS в off- и on-медикаментозном состояниях.

Критерии невключения в исследование:

1. Выраженные когнитивные нарушения (<25 баллов по MMSE);
2. Выраженные постуральные нарушения в on-периоде;
3. Выраженные речевые нарушения;
4. Выраженная церебральная микроангиопатия (3 стадия по шкале Fazekas).

Критерия исключения из исследования:

1. Невозможность выполнить 3 Тл МРТ головного мозга до операции;
2. Низкое качество визуализации границ STN на 3 Тл МРТ.

Выбранные пациенты были рандомизированы в 2 группы: группа А (основная группа) – 20 пациентов, которым в дальнейшем была произведена имплантация электродов в наркозе с интраоперационным КТ-контролем; группа В (контрольная группа) – 20 пациентов, которым в дальнейшем была произведена имплантация электродов в сознании с микроэлектродной регистрацией и интраоперационной стимуляцией.

Основная и контрольная группы пациентов были сопоставимы (Mann-Whitney U Test, $p > 0,05$) по возрасту, степени тяжести (Рисунок 4) и продолжительности заболевания. В обеих группах операция производилась с использованием одной и той же стереотаксической системы и программы для операционного планирования. Всем пациентам была имплантирована идентичная система для нейростимуляции с сегментированными электродами. И, наконец, оперативное вмешательство во всех случаях выполнялось одним хирургом для исключения вариабельности в хирургической технике. Схожесть эпидемиологических и клинических характеристик пациентов, а также

одинаковые условия проведения операции, включая используемое оборудование и систему для стимуляции, позволили создать максимально идентичные условия всем включенным в исследование пациентам и повысить валидность полученных результатов.

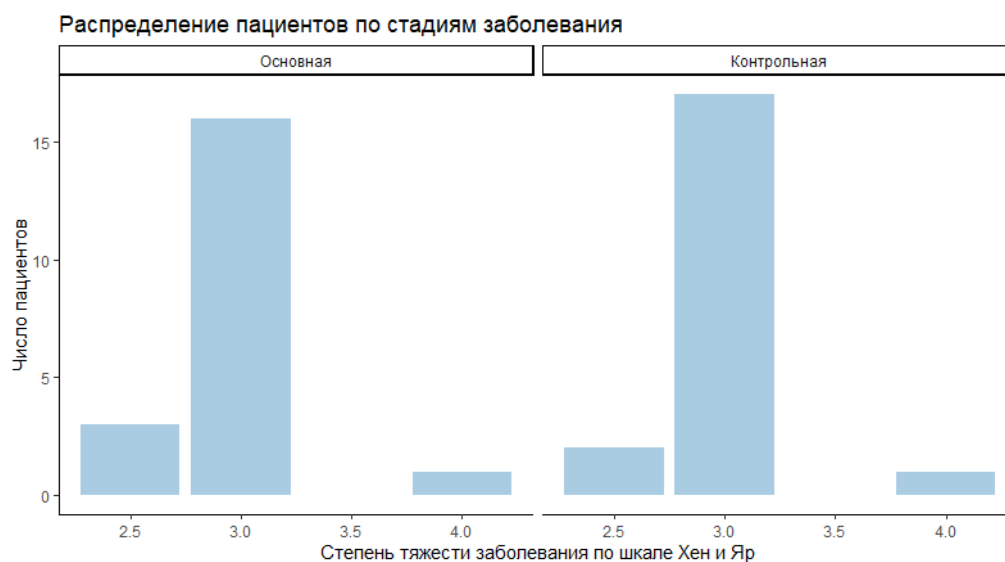


Рисунок 4 – Распределение пациентов по стадиям заболевания в основной и контрольной группах

Средний возраст пациентов обеих групп составил $57,8 \pm 5,7$ лет; распределение по полу: женщины – 57,5% (23/40), мужчины – 42,5% (17/40); возраст дебюта заболевания – $45,1 \pm 6,1$ лет, средняя продолжительность заболевания – $12,6 \pm 3,5$ лет; распределение по формам заболевания: акинетико-ригидная – 22,5% (9/40), смешанная – 77,5% (31/40) (Таблица 3).

Средний возраст пациентов основной группы составил $57,8 \pm 5,9$ лет. 55% пациентов (11/20) были женщинами, 45% - мужчинами (9/20). Средний возраст дебюта заболевания составил $45,4 \pm 6,1$ лет, средняя продолжительность заболевания – $12,4 \pm 3,3$ лет. У большинства пациентов наблюдалась смешанная форма болезни Паркинсона – 75% (15/20), акинетико-ригидная форма заболевания имела место у 25% пациентов (5/20).

В контрольной группе распределение по полу, возрасту, продолжительности и форме заболевания сопоставимо с основной. Средний возраст пациентов составил $57,7 \pm 5,5$ лет, средний возраст дебюта заболевания –

44,8 ± 6,2 лет, средняя продолжительность заболевания – 12,9 ± 3,8 лет. 60% контрольной группы были представлены женщинами (12/20), 40% - мужчинами (8/20). В контрольной группе также доминировала смешанная форма заболевания – 80% (16/20). Акинетико-ригидная форма болезни Паркинсона отмечалась у 20% пациентов (4/20).

Таблица 3 – Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Обе группы	Основная группа	Контрольная группа	Mann-Whitney U Test, p-value
Возраст, лет	57,8 ± 5,7	57,8 ± 5,9	57,7 ± 5,5	0,967
Распределение по полу, %				
• Женщины	57,5	55	60	1,000
• Мужчины	42,5	45	40	1,000
Распределение по формам заболевания, %				
• Акинетико-ригидная	22,5	25	20	1,000
• Смешанная	77,5	75	80	1,000
Распределение по степени тяжести заболевания по шкале Хен и Яр, %				
• 2,5	12,5	15	10	1,000
• 3	82,5	80	85	1,000
• 4	5	8	5	1,000
Продолжительность заболевания, лет	12,6 ± 3,5	12,4 ± 3,3	12,9 ± 3,7	0,892
Дебют заболевания, лет	45,1 ± 6,1	45,4 ± 6,1	44,8 ± 6,2	0,664

Признаки с нормальным распределением представлены средним значением и стандартным отклонением, признаки с распределением, отличным от нормального – медианой и межквартильным размахом

2.3 Предоперационная оценка пациентов

В течение 48 часов до операции каждому включенному в исследование пациенту проводилась оценка состояния, согласно единому протоколу с использованием стандартных шкал и опросников:

1 Оценка двигательного статуса пациентов:

- 1) Стадии паркинсонизма по Хен и Яр (Hoehn-Yahr Scale);
- 2) III часть Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) в on- и off-медикаментозном состояниях.

2 Оценка выраженности моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий – IV часть Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS).

3 Оценка качества жизни и повседневной активности пациентов:

- 1) II часть Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) в on- и off-медикаментозном состояниях;
- 2) Шкала повседневной активности Шваба и Ингланда (Schwab-England Scale) в on- и off-медикаментозном состояниях;
- 3) Опросник по качеству жизни при болезни Паркинсона (The Parkinson's Disease Questionnaire, PDQ-39);
- 4) Короткая форма Анкеты оценки качества жизни (The Short Form-36, SF-36).

4 Оценка когнитивного статуса:

- 1) Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE);
- 2) Монреальская шкала когнитивной оценки (The Montreal Cognitive Assessment, MOCA).
- 3) Батарея лобной дисфункции (The Frontal Assessment Battery, FAB).

5 Оценка аффективных нарушений: Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (The hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

6 Расчет суточной эквивалентной дозы леводопы (Levodopa Equivalent Daily Dose, LEDD).

Под off-медикаментозным состоянием подразумевалась 12-часовая отмена

всех противопаркинсонических препаратов. Средние значения шкал для всех пациентов и для каждой группы отдельно приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Клиническая характеристика пациентов (значения признаков представлены медианой и межквартильным размахом)

Шкала	Обе группы	Основная группа	Контрольная группа	Mann-Whitney U Test, p-value
Hoehn-Yahr Scale	3.00 [3.00, 3.00]	3.00 [3.00, 3.00]	3.00 [3.00, 3.00]	0,795
UPDRS I	3,00 [1.00, 4.00]	3,00 [2.00, 4.00]	2.00 [1.00, 4.00]	0,325
UPDRS II off	24.00 [19.75, 27.00]	24.00 [22.00, 27.00]	23.00 [18.75, 25.50]	0,423
UPDRS II on	5.00 [3.00, 7.00]	4.50 [2.75, 7.00]	5.00 [3.00, 7.25]	0,399
UPDRS III off	52.50 [43.00, 61.25]	53.00 [46.75, 62.75]	51.00 [43.00, 60.25]	0,542
UPDRS III on	16.50 [12.00, 17.25]	16.50 [11.75, 17.25]	16.50 [12.75, 17.50]	0,827
UPDRS IV	10.00 [8.00, 12.00]	9.00 [7.75, 11.25]	10.50 [8.75, 12.00]	0,539
LEDD	1816.00 [1532.50, 2087.25]	1875.00 [1693.00, 2161.00]	1612.50 [1431.75, 1968.50]	0,099
Schwab-England Scale off	50.00 [30.00, 60.00]	50.00 [30.00, 60.00]	40.00 [30.00, 60.00]	0,905
Schwab-England Scale on	80.00 [70.00, 90.00]	80.00 [70.00, 90.00]	80.00 [72.50, 85.00]	0,638
PDQ-39	44.40 [35.70, 50.90]	44.40 [33.80, 52.30]	44,40 [37,00, 48,80]	0,663
SF-36 PH	32.66 [29.72, 37.71]	31.93 [27.20, 37.37]	34.91 [31.20, 38.05]	0,271
SF-36 MH	34.30 [30.19, 41.07]	33.70 [27.05, 38.12]	34.70 [30.80, 45.53]	0,313
MMSE	28.00 [26.75, 29.00]	28.00 [26.75, 29.00]	28.00 [26.75, 29.00]	0,978
MOCA	24.50 [23.00, 27.00]	25.00 [23.00, 27.00]	24.00 [22.50, 26.50]	0,38
FAB	15.00 [13.75, 16.25]	15.00 [13.75, 17.00]	15.00 [13.75, 16.00]	0,451
HADS-D	5.00 [3.00, 9.75]	8.00 [6.00, 9.00]	6.50 [5.00, 9.00]	0,416
HADS-A	7.00 [4.00, 9.00]	9.50 [8.25, 11.00]	8.50 [7.00, 10.75]	0,356
Ответ на леводопу, %	69.10 [46.87, 86.44]	70.45 [53.03, 86.44]	67.76 [46.87, 84.93]	0,358

Помимо заполнения шкал и опросников осуществлялось и видеопотоколирование пациента в on- и off-медикаментозном состояниях.

Обязательным этапом предоперационного обследования пациентов было выполнение 3 Тл МРТ для нейронавигации на аппарате GE Signa HDxt 3.0T, согласно разработанному нами протоколу. МРТ проводилась в режимах: T1 FSPGR BRAVO, T2 с высоким пространственным разрешением (T2 HIGH-RES), T2-FLAIR и SWI/SWAN. Подробные характеристики МРТ указаны в таблице 5. МРТ проводилась с внутривенной седацией пациента с целью обеспечения максимальной неподвижности во время исследования и предотвращения появления артефактов, связанных с движением.

Таблица 5 – Характеристика импульсных последовательностей, используемых для предоперационной визуализации

Параметр	T1 FSPGR BRAVO	T2 HIGH-RES	T2 FLAIR	SWAN
Plane	Аксильный	Аксильный	Аксильный	Аксильный
Matrix	256x256	1024x512	352x224	384x384
FOV	25.0	24.0	24.0	25.0
Slice thickness	1	2	3	1
Slice spacing	0	0	0	0
Bandwidth	25.0	62.50	31.25	62.50
TE		85.0	120.0	38.1
TR		7000.0	9500.0	Min

2.4 Методика оперативного вмешательства

Первым этапом хирургического вмешательства было проведение расчетов для стереотаксического планирования. За расчетную точку цели (РТЦ) принимали середину субталамического ядра (подробно описано в 2.4.1), после чего осуществлялась фиксация головы пациента в стереотаксической раме (CRW, Radionics). Затем проводилась интраоперационная стереотаксическая КТ головного мозга с шагом 1 мм. Полученные изображения совмещались с предоперационной МРТ на станции планирования StealthStation S7 (Medtronic).

Также на станции планирования были определены точки входа и траектории

имплантации электродов с расчетом на то, что электрод должен проходить через извилины, а не через борозды во избежание повреждения проходящих в них сосудов.

Пациентам основной группы операцию проводили в условиях общей анестезии. После выполнения доступа и вскрытия твердой мозговой оболочки, согласно запланированной траектории, осуществлялась имплантация восьмиконтактного направленного электрода серединой нижних сегментированных контактов в РТЦ (Рисунок 5). После имплантации электрода выполнялась контрольная КТ с последующим совмещением с дооперационными изображениями на станции планирования для оценки положения электрода. При отклонении от РТЦ более 1,5 мм проводилась коррекция положения электродов. Имплантация второго электрода осуществлялась по той же схеме.



Рисунок 5 – Восьмиконтактный направленный электрод для стимуляции глубоких структур мозга (Красным обозначена середина нижних сегментированных контактов)

У пациентов контрольной группы основной этап операции проводили в условиях местной анестезии. Выполнение доступа и вскрытия твердой мозговой оболочки, согласно запланированной траектории, сопровождало проведение микроэлектродной регистрации. По результатам записи нейрональной активности была определена середина ядра и проводилась интраоперационная тестовая макростимуляция в середине ядра. Окончательное место имплантации электрода

выбирали по совокупности данных МЭР и интраоперационной стимуляции. Имплантация восьмиконтактного направленного электрода осуществлялась серединой нижних сегментированных контактов в определенную нейрофизиологически середину ядра. Фиксация электрода проводилась под интраоперационным рентгенологическим контролем. Затем процедура повторялась со второй стороны. После имплантации обоих электродов проводилась контрольная КТ головного мозга для определения локализации электродов.

Второй этап хирургического вмешательства – имплантацию удлинителей электродов и подкожного генератора импульсов в правую подключичную область – выполняли в тот же день в условиях общей анестезии у пациентов обеих групп.

2.4.1 Визуализация субталамического ядра

Субталамическое ядро является по своим функциям неоднородной структурой и состоит из трех областей: сенсомоторной, лимбической и ассоциативной. В качестве мишени для имплантации электродов при болезни Паркинсона используется сенсомоторная область – дорсолатеральный участок ядра.

Первым шагом мы определяли STN с помощью стандартных координат атласа относительно середины межкомиссуральной линии - линии, соединяющей переднюю комиссуру (АС) и заднюю комиссуру (РС) в трех взаимно перпендикулярных плоскостях. Усредненные координаты, используемые на основании данных стереотаксических атласов (Schaltenbrand and Wahren atlas, Рисунок 6) соответствуют 12 мм латерально (x), 2 мм кпереди (y) и 4 мм книзу (z) [86].

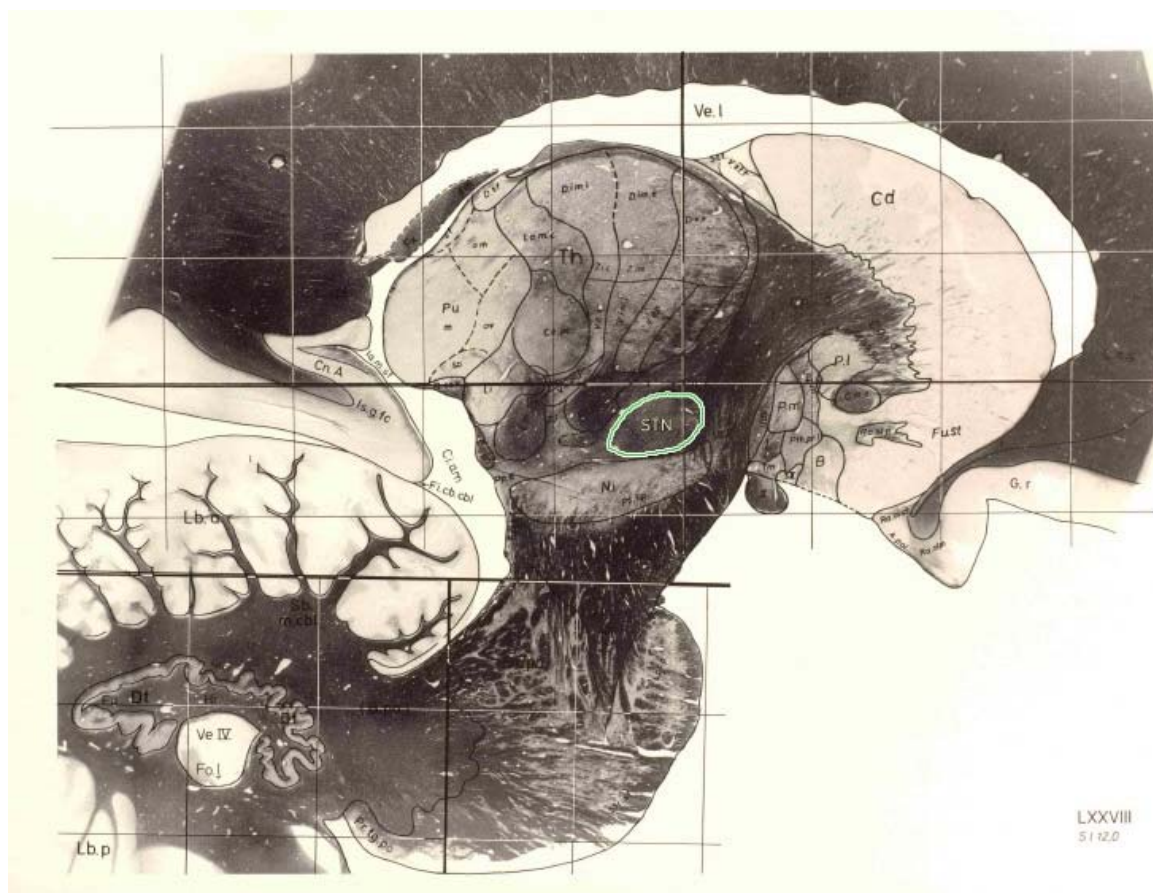


Рисунок 6 – Субталамическое ядро и соседние структуры на расстоянии 12 мм латеральнее межкомиссуральной линии (Atlas for stereotaxy of the human brain, Schaltenbrand, Wahren et al., 1977) [94]

Ve.1 – боковой желудочек, Th – таламус, Cd – хвостатое ядро, STN – субталамическое ядро, Ni – черная субстанция, Fu.St – стриатум, Cn.A – аммонов рог, гиппокамп, Is.g.fc – перешеек поясной извилины, G.r – прямая извилина

Далее передне-заднюю координату корректировали с учетом расположения переднего края красного ядра (непрямой метод). Координата Z располагается на уровне максимального диаметра красного ядра. Линия, соединяющая передние края красных ядер на срезе, где их диаметр максимален – линия Веjжани – служит ориентиром для определения координаты Y – по этой линии. X определяется как точка на 1,5-2 мм латеральнее медиальной границы STN на уровне выбранных Z и Y (Рисунок 7).

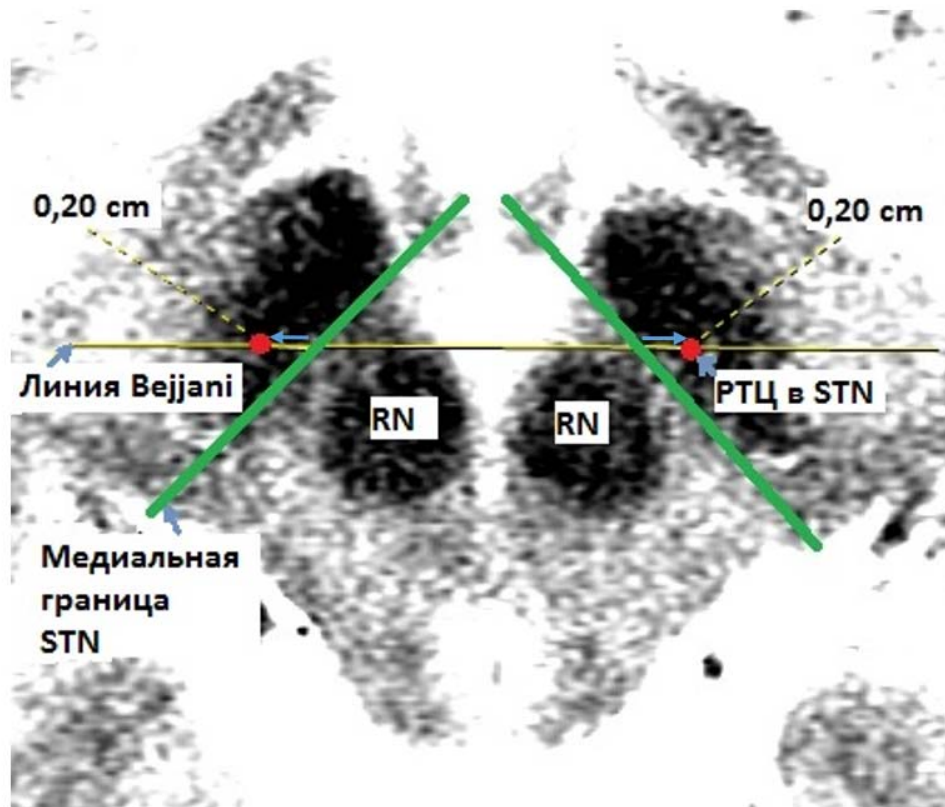


Рисунок 7 – Определение РТЦ в субталамическом ядре непрямым способом
 STN – субталамическое ядро, RN – красное ядро, желтая горизонтальная линия, проходящая через передний край красных ядер – линия Вејјани, зеленые косые линии – линии, проходящие через медиальную границу правого и левого субталамических ядер. Красным обозначена РТЦ в субталамическом ядре (на основе Blomstedt, stereotactic.org)

Для прямой визуализации субталамического ядра мы разработали протокол предоперационной МРТ на основании обзора литературы. Всем пациентам была проведена 3 Тл МРТ в режимах FSPGR BRAVO (T1 с шагом 1 мм для нейронавигации), T2 высокого пространственного разрешения, T2-FLAIR и изображения, взвешенные по восприимчивости (SWI/SWAN). При качественно выполненной МРТ в режиме SWAN можно дифференцировать верхнюю и нижнюю границы ядра и принять за расчетную точку цели середину субталамического ядра (Рисунок 8).

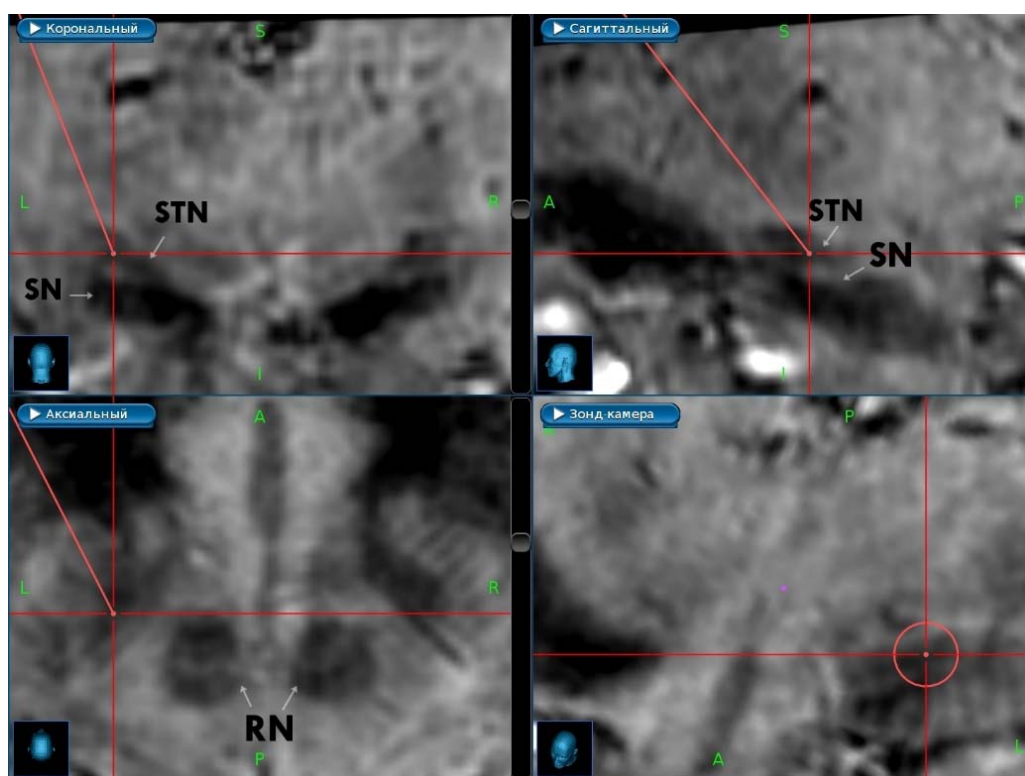


Рисунок 8 – Определение РТЦ в субталамическом ядре прямым способом. Область субталамического ядра в режиме SWAN 3T. STN – субталамическое ядро, SN – черная субстанция, RN – красные ядра. Красная косая линия ведет в РТЦ – середина ядра – по расчетной траектории

2.4.2 Микроэлектродная регистрация

Запись спонтанной активности нейронов проводили с помощью системы погружения электродов NeuroNav (Alpha Omega). Данное устройство позволяет проводить запись нейронной активности по 5 каналам одновременно, однако мы осуществляли микроэлектродную регистрацию по одному каналу – центральному, начиная с 15 мм выше расчетной точки цели с шагом 0.1–0.2 мм. Основными структурами, идентифицируемыми по ходу траектории, являлись вентральная граница таламуса, верхняя и нижняя границы субталамического ядра, дорсальная граница черной субстанции (Рисунок 9). В случае отсутствия типичной активности субталамического ядра или в том случае, если длина STN по центральной траектории составляла менее 4 мм, осуществлялось проведение дополнительной траектории микроэлектродной регистрации. Выбор дополнительной траектории осуществлялся на основании результатов интраоперационной стимуляции.

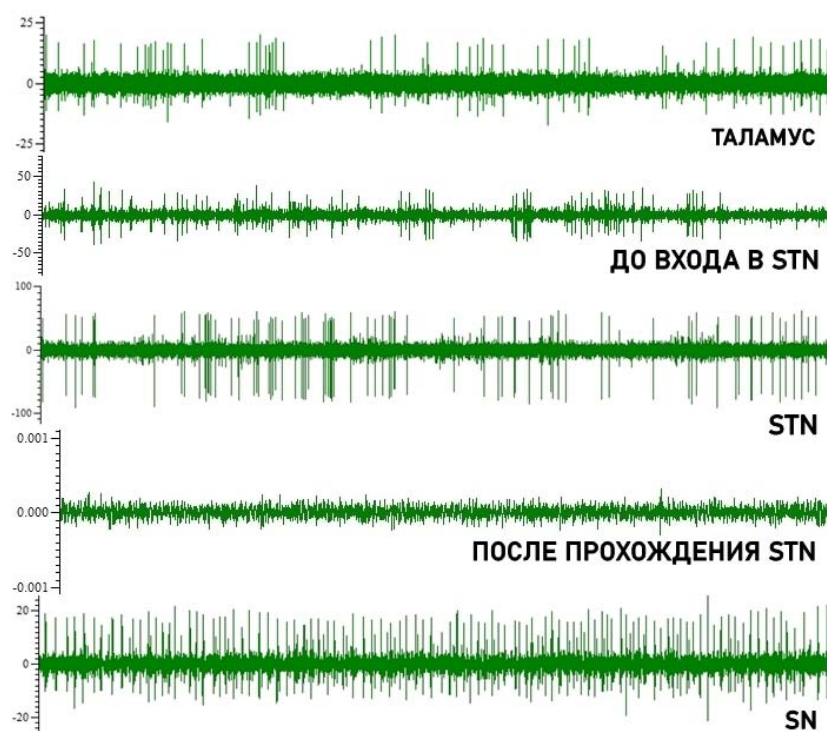


Рисунок 9 – Основные структуры, идентифицируемые во время микроэлектродной регистрации при DBS STN. STN – субталамическое ядро, SN – черная субстанция

2.4.3 Интраоперационная стимуляция

Непосредственно перед проведением интраоперационной стимуляции невролог оценивал выраженность моторных проявлений болезни Паркинсона – тремора, ригидности, гипокинезии, а также речь пациента. Стимуляция осуществлялась с 1,5 до 5,5 мА с шагом в 1 мА и повторной оценкой двигательных функций, дрожания и тонуса, речи пациента, а также фиксацией побочных эффектов – парестезий, мышечных сокращений, дизартрии. Если по центральной траектории не был получен желаемый ответ на стимуляцию – уменьшение тяжести паркинсонического синдрома при отсутствии или минимальном проявлении побочных эффектов на высокой амплитуде стимуляции (от 4,5 мА), проводилась дополнительная траектория МЭР. Выбор траектории осуществлялся, ориентируясь на полученные побочные эффекты стимуляции (Таблица 6).

Таблица 6 – Возможные побочные эффекты при стимуляции субталамического ядра [4]

Побочный эффект	Расположение электрода	Стимулируемая структура
Дизартрия	Слишком латерально Слишком медиально	Внутренняя капсула Церебеллоталамический тракт
Тонические мышечные сокращения	Слишком латерально	Внутренняя капсула
Стойкие дизестезии	Слишком кзади и медиально	Медиальная петля
Диплопия	Слишком медиально и вентрально	Глазодвигательные волокна
Изменение настроения	Слишком медиально или вентрально	Черная субстанция
Дискинезии	В структуре-мишени	Субталамическое ядро

2.5 Анализ интраоперационных данных

2.5.1 Стереотаксическая точность

Стереотаксическая точность – показатель, определяющий насколько точно электрод был имплантирован в расчетную точку цели. Для определения этого показателя проводится оценка величины отклонения электрода. Используются разные способы оценки стереотаксической точности в зависимости от того, отклонение от какой области электрода оценивается. Так, в литературе встречаются такие понятия как: 1) векторное отклонение – разница между координатами РТЦ и активным контактом на интраоперационной КТ (при этом активным контактом авторы данной статьи считали 1-й контакт для STN и Vim и 0-й контакт для GPi); 2) радиальное отклонение – наиболее короткое расстояние между активным контактом и запланированной траекторией имплантации

электрода [76]. Li и соавт. выделяют три способа оценки стереотаксической точности: 1) с помощью Евклидова отклонения в 3D-пространстве – расстояния между РТЦ и определенным электродным контактом (чаще всего, наиболее клинически эффективным); 2) с помощью векторного отклонения по осям x (латерально-медиальное направление), y (передне-заднее направление) и z (верхне-нижнее направление); 3) с помощью радиального отклонения – наименьшего расстояния от РТЦ до электрода [67].

В нашем исследовании мы оценивали стереотаксическую точность с помощью двух показателей (Рисунок 10):

- 1) Векторного отклонения – расстояние между РТЦ и серединой нижних сегментированных контактов в плоскостях X , Y и Z – Δx , Δy и Δz , соответственно.
- 2) Евклидова отклонения – расстояния между РТЦ и серединой нижних сегментированных контактов в 3D-пространстве, определенного по формуле:

$$ED = \sqrt{\Delta x^2 + \Delta y^2 + \Delta z^2}.$$

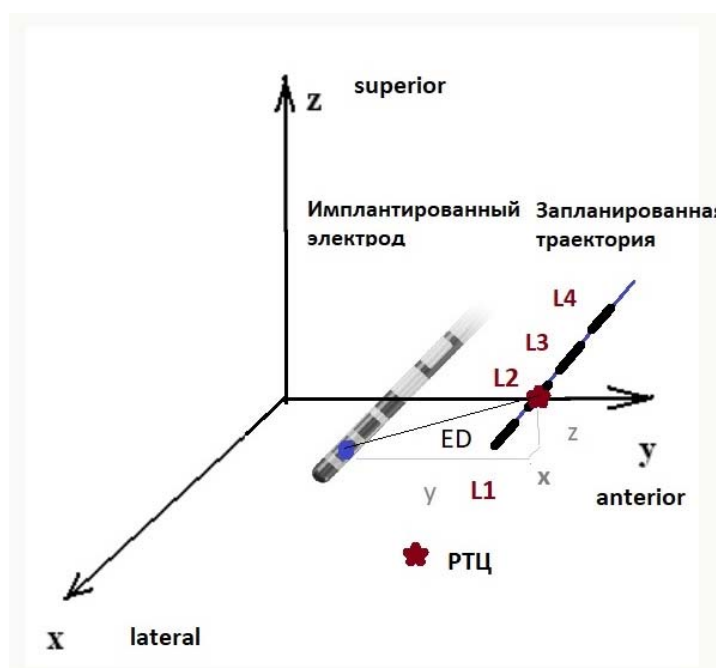


Рисунок 10 – Отклонение имплантированного электрода от РТЦ. ED – Евклидово расстояние, L1, L2, L3, L4 – контактные уровни 1-4, соответственно, РТЦ – расчетная точка цели

В основной группе для оценки отклонения электрода мы определяли разницу между координатами РТЦ (т.е. определенной с помощью 3 Тл МРТ середины ядра) и координатами середины нижних сегментированных электродов, определенными по данным интраоперационной КТ. Знание размеров электрода позволяют нам вычислить необходимое для расчетов расстояние от кончика электрода до середины нижних сегментированных контактов. Длина одного контакта равна 1,5 мм, длина межконтактного расстояния – 0,5 мм. Таким образом, расстояние от кончика электрода до РТЦ составляет: $1,5 + 0,5 + 1,5/2 = 2,75$ мм.

Для определения стереотаксической точности у пациентов контрольной группы мы дополнительно определяли координаты мишени, скорректированной по результатам микроэлектродной регистрации и интраоперационной стимуляции. Соответственно, отклонения измерялись как отношение между координатами скорректированной РТЦ и имплантированного электрода.

Перечисленные выше показатели оценивались для всей когорты пациентов и отдельно для каждой группы. Было проведено сравнение стереотаксической точности имплантации электродов в основной и контрольной группах с помощью непараметрических показателей - критерия Вилкоксона и критерия знаков.

2.5.2 Выраженность пневмоцефалии

Объем пневмоцефалии рассчитывался отдельно для каждого полушария по формуле:

$$V = \frac{A+B+C}{2},$$

где А, В и С – максимальный диаметр воздушного пузыря в аксиальной, сагиттальной и фронтальной плоскостях, соответственно, выраженный в см.

Суммарный объем пневмоцефалии был получен в результате сложения объемов пневмоцефалии левого и правого полушария. Объем пневмоцефалии рассчитывался отдельно для каждой группы пациентов. Было проведено сравнение выраженности пневмоцефалии в основной и контрольной группах с помощью

непараметрических показателей - (Wilcoxon Matched Pairs Test) и критерия знаков (Sign Test).

2.5.3 Влияние объема пневмоцефалии на стереотаксическую точность

Влияние степени выраженности пневмоцефалии на показатели стереотаксической точности анализировалось с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (Spearman Rank Order Correlations).

2.5.4 Сопоставление данных микроэлектродной регистрации с данными МРТ

Проведение микроэлектродной регистрации в контрольной группе пациентов позволило провести сопоставление данных, полученными с помощью МЭР с данными, полученными с помощью 3 Тл МРТ. К таким данным относятся верхняя и нижняя границы и середина субталамического ядра. Кроме этого, проводилось сравнение качества дифференцирования субталамического ядра в режимах T2 и SWI/SWAN. Верхнюю и нижнюю границы субталамического ядра определяли на станции StealthStation S7 (Medtronic) как расстояние выше и ниже расчетной точки цели, соответственно, отдельно в режимах T2 и SWI/SWAN.

Далее проводился анализ данных по следующим параметрам:

1. Верхняя граница в мм по траектории относительно РТЦ по данным МЭР и 3 Тл МРТ в режимах T2 и SWI/SWAN;
2. Нижняя граница в мм относительно РТЦ по данным МЭР и 3 Тл МРТ в режимах T2 и SWI/SWAN;
3. Длина субталамического ядра по данным МЭР и 3 Тл МРТ в режимах T2 и SWI/SWAN;
4. Расхождение между верхними границами STN, определенными по данным МЭР и 3 Тл МРТ в режимах T2 и SWI/SWAN;
5. Расхождение между нижними границами STN, определенными по данным МЭР и 3 Тл МРТ в режимах T2 и SWI/SWAN;
6. Расхождение между серединой STN, определенной по данным МЭР и 3 Тл

МРТ в режимах T2 и SWI/SWAN.

Полученные результаты сравнивали на предмет статистически значимой разницы между режимами T2 и SWI/SWAN с помощью критерия Вилкоксона и критерия знаков.

Наконец, были проанализированы такие важные показатели, как частота проведения дополнительных траекторий микроэлектродной регистрации и частота имплантации электродов по центральной траектории.

2.5.5 Длительность операции

Длительность оперативного вмешательства в нашем исследовании была определена как время от подачи пациента в операционную до времени вывоза пациента из операционной. Таким образом, были включены: этап фиксации головы пациента в стереотаксическом кольце, проведение стереотаксической КТ головного мозга, доступ и имплантация электродов (с или без интраоперационных методик верификации), выполнение контрольной КТ, имплантация удлинителей и генератора импульсов, а также пробуждение пациента в операционной. Время операции в основной и контрольной группах сравнивали с помощью критерия Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test) и критерия знаков (Sign Test).

2.5.6 Интраоперационные осложнения

Наличие или отсутствие интраоперационных осложнений фиксировалось в основной и контрольной группах пациентов. Основным интраоперационным осложнением является внутричерепное кровоизлияние, для выявления которого проводится контрольная КТ в операционной после имплантации электродов и на 1-е сутки после операции. Сравнение групп по частоте развития послеоперационных осложнений проводится с помощью применения критерия согласия Пирсона (Pearson Chi-Square).

2.6 Включение нейростимуляции

Включение нейростимуляции осуществлялось в промежуток от 5 до 30 дней после операции в зависимости от клинического состояния пациента. Отсроченное включение нейростимуляции обусловлено тем, что эффект микроповреждения при имплантации операции приводит к временному улучшению состояния пациента. Для первичного программирования необходимо дождаться регресса этого транзиторного улучшения. Подбор программы стимуляции начинался в off-медикаментозном состоянии.

Параметры первичной программы стимуляции соответствовали стандартным параметрам, используемым для стимуляции субталамического ядра: ширина импульса – 60 мкс, частота – 130 Гц. Проверка эффекта нейростимуляции проводилась с каждого контакта в омниполярном режиме с фиксированием порогов возникновения терапевтического действия и побочных эффектов. На основании результатов тестирования был выбран электродный контакт, стимуляция которого приводит к наилучшему улучшению состояния пациента без возникновения побочных эффектов с минимальной амплитудой стимуляции.

Следующим этапом была оценка состояния пациента в on-медикаментозном периоде на фоне приема дозы леводопы в 1,5–2 раза меньше стандартной для оценки выраженности лекарственных дискинезий. При необходимости производилось изменение параметров нейростимуляции и коррекция дозы противопаркинсонических препаратов.

2.7 Катамнестические данные

2.7.1 Оценка неврологического статуса пациентов

Период наблюдения пациентов составил 12 месяцев после включения нейростимуляции. Послеоперационная оценка состояния пациента осуществлялась через 6 и 12 месяцев после операции по тому же протоколу, по которому проводился и предоперационный осмотр.

Таким образом, осуществлялась:

1. Оценка двигательного статуса пациентов:

- 1) Стадии болезни Паркинсона по Хен и Яру (Hoehn-Yahr Scale);
- 2) III часть Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) в on- и off-медикаментозном состояниях.

2. Оценка выраженности моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий – IV часть Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS).

3. Оценка качества жизни и повседневной активности пациентов:

- 1) II часть Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) в on- и off-медикаментозном состояниях;
- 2) Шкала повседневной активности Шваба и Ингланда (Schwab-England Scale) в on- и off-медикаментозном состояниях;
- 3) Опросник по качеству жизни при болезни Паркинсона (The Parkinson's Disease Questionnaire, PDQ-39);
- 4) Короткая форма Анкеты оценки качества жизни (The Short Form-36, SF-36).

4. Оценка когнитивного статуса:

- 1) Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE);
- 2) Монреальская шкала когнитивной оценки (The Montreal Cognitive Assessment, МОСА).
- 3) Батарея лобной дисфункции (The Frontal Assessment Battery, FAB).

5. Оценка аффективных нарушений: Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (The hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)

6. Расчет суточной эквивалентной дозы леводопы (Levodopa Equivalent Daily Dose, LEDD).

7. Видеопротоколирование пациента в on- и off-медикаментозном состояниях. Под off-медикаментозным состоянием подразумевалась 12-часовая отмена всех противопаркинсонических препаратов. On-медикаментозное состояние оценивается на фоне дозы, в 1.5 раза большей, чем обычная доза принимаемых препаратов.

Полученные данные сравнивались с дооперационными показателями в каждой группе отдельно с получением абсолютной и относительной разницы в баллах. Динамика показателей основной и контрольной групп оценивалась на предмет статистически значимой разницы с помощью непараметрического однофакторного дисперсионного анализа Фридмана (Friedman ANOVA) и непараметрического критерия Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test) для связанных выборок. Разница в изменении между группами оценивалась с помощью U-критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test).

2.7.2 Контрольная КТ головного мозга

Через 3-6 месяцев после операции пациентам выполнялась контрольная КТ головного мозга (шаг 1 мм) с целью повторной оценки отклонений электрода тем же способом после разрешения пневмоцефалии.

2.7.3 Оценка послеоперационных осложнений

Частота послеоперационных осложнений рассчитывалась для всей когорты пациентов и для каждой из групп отдельно.

1. Послеоперационные хирургические осложнения – осложнения, развивающиеся в результате хирургического вмешательства и связанные с 1) оперативным вмешательством (интракраниальное кровоизлияние, пневмоцефалия, неврологический дефицит, психотическая симптоматика); 2) наличием имплантированной системы (нагноение элементов системы для электростимуляции, миграция или поломка компонентов системы для электростимуляции).

2. Осложнения стимуляции – осложнения, развивающиеся в результате действия электростимуляции (неврологические нарушения – речевые, моторные, немоторные).

Сравнение групп по частоте развития послеоперационных осложнений проводится с помощью применения критерия согласия Пирсона (Pearson Chi-Square).

Глава 3 Результаты хирургического лечения

3.1 Оценка результатов

Результаты хирургического лечения оценивали в двух временных точках. В день операции сравнивали стереотаксическую точность имплантации электродов, выраженность пневмоцефалии и, в случае возникновения, частоту интраоперационных осложнений в основной и контрольной группах.

Помимо этого, проводилось сопоставление данных нейровизуализации с данными, полученными при микроэлектродной регистрации. Через 6 и 12 месяцев после включения нейростимуляции проводился анализ эффективности и безопасности хронической двусторонней ЭС STN в основной и контрольной группах пациентов.

Основными методами оценки эффективности оперативного вмешательства была оценка улучшения двигательных функций пациента (по шкале UPDRS III), уменьшения тяжести проявлений длительной дофамин-заместительной терапии (по шкале UPDRS IV), увеличения повседневной активности (по шкале Schwab-England), улучшения качества жизни (по шкалам UPDRS II, PDQ-39, SF-36) и снижения дозы принимаемых противопаркинсонических препаратов (LEDD).

Безопасность стимуляции субталамического ядра оценивалась с помощью выявления осложнений: интраоперационных (с помощью интраоперационной КТ головного мозга) и послеоперационных (хирургических, ассоциированных непосредственно с оперативным вмешательством или с наличием имплантированной системы, и стимуляционных). На основании этих результатов делался вывод о достижении первичных и вторичных конечных точек исследования.

3.2 Анализ интраоперационных данных

3.2.1 Стереотаксическая точность

Пациентам обеих групп проводилась контрольная КТ головного мозга в ходе операции до имплантации генератора импульсов с оценкой отклонений электрода от цели. В основной группе отклонения оценивали как расстояние от середины нижних сегментированных контактов до РТЦ (т.е., расчетной анатомической середины ядра). В контрольной группе для определения координат точки-цели учитывались поправки, сделанные по результатам микроэлектродной регистрации и интраоперационной стимуляции. Отклонение определялось как расстояние от середины нижних сегментированных контактов до скорректированной точки-цели (т.е., физиологической середины ядра).

В обеих группах наблюдались сопоставимые результаты при оценке отклонения электрода по осям x и y. В то же время, отклонение по оси z, а также Евклидово расстояние в 3D пространстве были выше в основной группе (Таблица 7).

Таблица 7 – Отклонения электродов по данным интраоперационной контрольной КТ (Признаки представлены медианой и межквартильным размахом)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	Mann-Whitney U Test, p-value
Отклонение по оси x, мм	0,3 (0,2 – 0,7)	0,2 (0,1 – 0,55)	0,174
Отклонение по оси y, мм	0,65 (0,2 – 0,9)	0,3 (0,2 – 0,6)	0,077
Отклонение по оси z, мм	0,8 (0,5 – 1,0)	0,45 (0,2 – 0,9)	0,030
Евклидово расстояние, мм	1,2 (0,9 – 1,4)	0,8 (0,53 – 1,27)	0,019

Всем пациентам выполнялась контрольная КТ через 3-6 месяцев после операции для оценки итоговой позиции электродов после разрешения таких интраоперационных явлений как пневмоцефалия и истечение ликвора с интраоперационным смещением структур. Стоит также отметить, что на точность совмещения КТ и МРТ, а также на визуализацию самого электрода при КТ, влияет и наличие артефактов от стереотаксической рамы.

У пациентов основной группы чаще всего наблюдалось задне-медиальное направление отклонений в левом полушарии (31,6%) и передне-медиальное (33,3%) и задне-медиальное (33,3%) направление отклонений в правом полушарии. В контрольной группе для левого полушария характерно было отклонение в задне-латеральном направлении (36,8%), для правого – в задне-медиальном направлении (42,1%) (Рисунок 11).

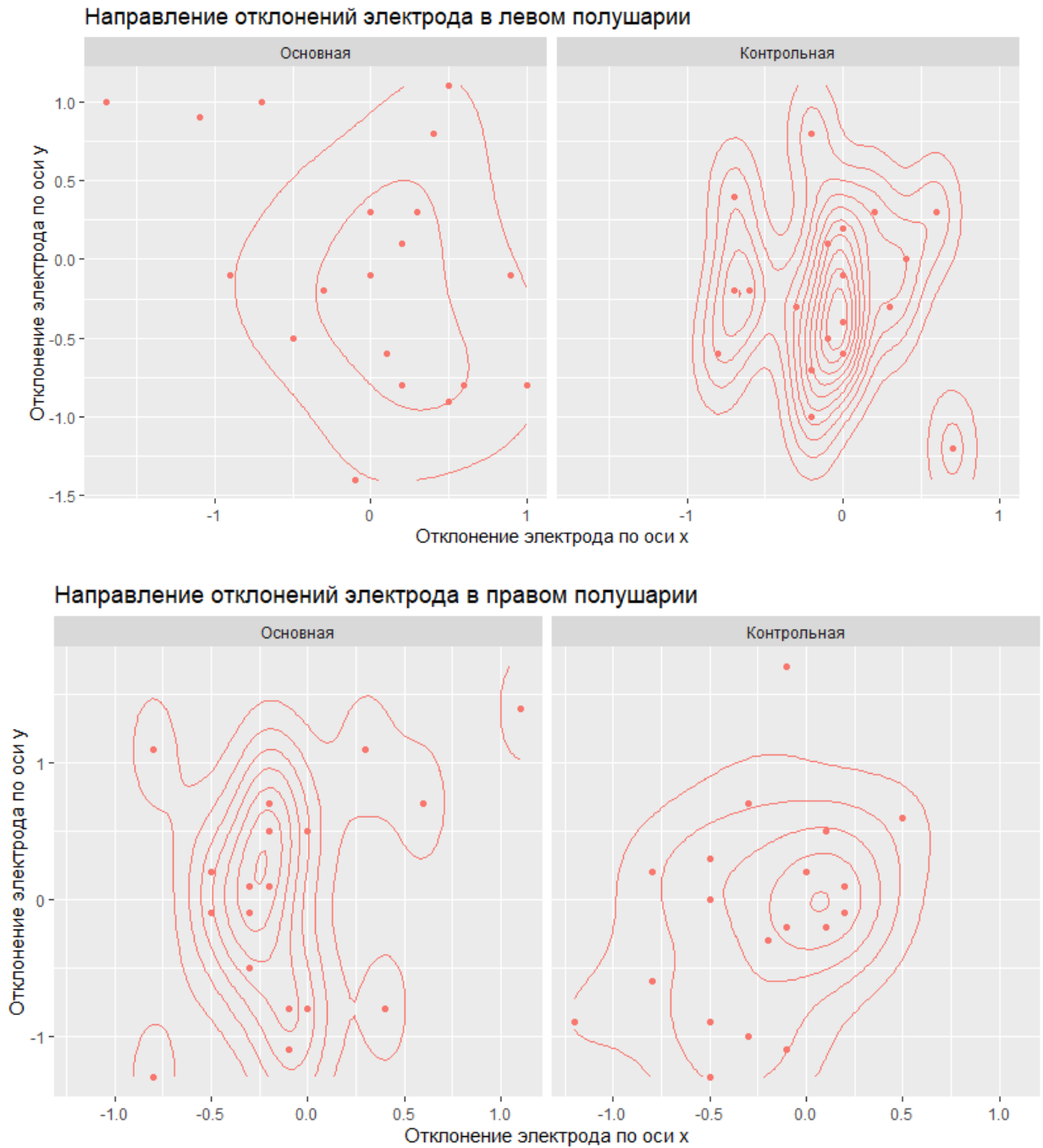


Рисунок 11 - Предпочтительное направление векторного отклонения электродов по осям x и y

На графике выше изображены величина и направления отклонений электродов от точки-цели (точка «0, 0») по результатам интраоперационной контрольной КТ. Отклонения в передне-заднем направлении отображены на оси y в мм, при этом отклонение кпереди от мишени представлены положительными числами, а кзади – отрицательными. Отклонения в медиально-латеральном направлении отображены на оси x в мм, при этом медиальные отклонения представлены положительными числами для левого полушария и отрицательными – для правого. Отклонения в латеральном направлении, напротив, представлены отрицательными числами для левого полушария и положительными – для правого.

3.2.2 Выраженность пневмоцефалии

Пневмоцефалия предсказуемо чаще наблюдалась у пациентов контрольной группы – в 85% случаев (17/20), в отличие от основной группы, в которой это значение составило 30% (6/20) (Mann-Whitney U Test, $p=0,0004$). Выраженность пневмоцефалии в контрольной группе также была выше, чем в основной группе, хотя разница между медианами в группах оказалась не такой большой: 0 мл (0,00, 0,65) в основной группе и 3,8 мл (0,25; 26,15) в контрольной группе (Mann-Whitney U Test, $p=0,003$). Более наглядной выглядит разница между группами, если оценить частоту пациентов с выраженным объемом пневмоцефалии (Таблица 8).

Таблица 8 – Частота пневмоцефалии в основной и контрольной группах

Объем пневмоцефалии	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=20)
> 0 мл	30% (6)	85% (17)
≥ 10 мл	15% (3)	45% (9)
≥ 20 мл	10% (2)	30% (6)
≥ 30 мл	10% (2)	25% (5)
≥ 40 мл	0% (0)	20% (4)
≥ 80 мл	0% (0)	15% (3)
≥ 90 мл	0% (0)	10% (2)
≥ 120 мл	0% (0)	5% (1)

Так, в основной группе пневмоцефалия 10 мл и более наблюдалась у 15%

пациентов (3/20), а в контрольной – 45% (9/20) (Mann-Whitney U Test, $p=0,04$). Более того, у 15% пациентов контрольной группы (3/20) отмечалась выраженная пневмоцефалия, объемом более 80 мл, чего не наблюдалось ни у одного пациента основной группы (Mann-Whitney U Test, $p=0,07$).

При анализе факторов, влияющих на степень выраженность пневмоцефалии была обнаружена слабая прямая корреляция между числом траекторий при микроэлектродной регистрации и объемом пневмоцефалии (Spearman Rank Order Correlations, $R=0,47$ $p=0,002$) и средняя прямая корреляция между продолжительностью операции и объемом пневмоцефалии (Spearman Rank Order Correlations, $R=0,54$, $p=0,030$) (Рисунок 12).

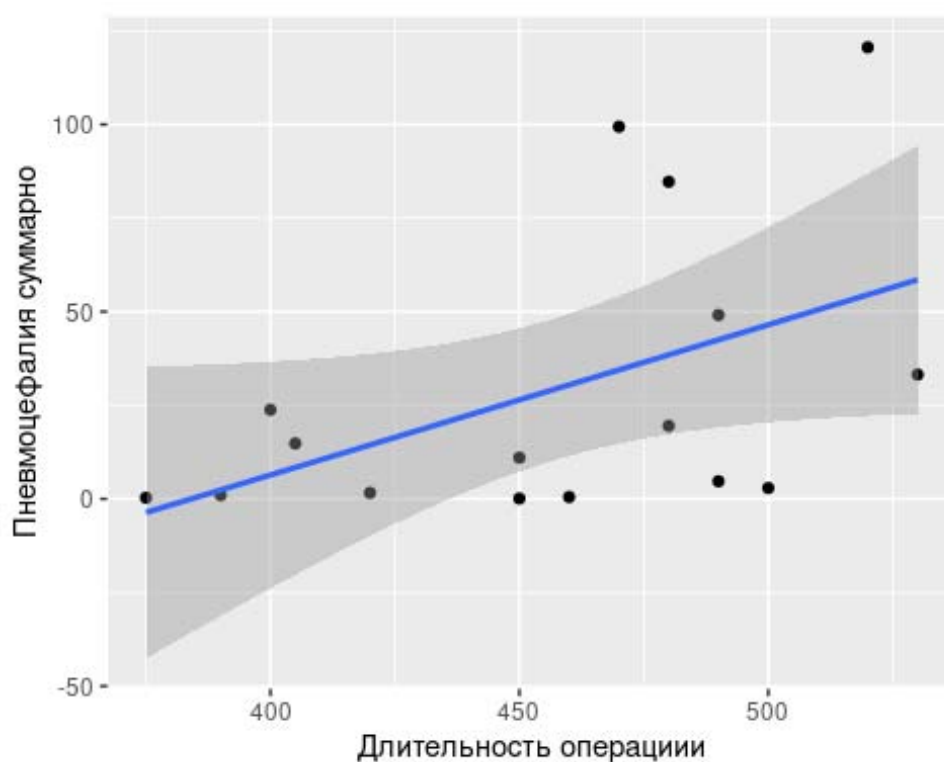


Рисунок 12 - Корреляция между суммарным объемом пневмоцефалии и продолжительностью оперативного вмешательства

Статистический анализ не выявил корреляции между объемом пневмоцефалии и величиной отклонения электрода (Spearman Rank Order Correlations, $p>0,05$), что соответствует литературным данным Mirzadeh и соавт.

3.2.3 Сопоставление данных микроэлектродной регистрации с данными МРТ

Проведение имплантации электродов в контрольной группе пациентов с применением микроэлектродной регистрации и интраоперационной стимуляции обеспечило возможность сравнения полученных нейрофизиологических данных с данными предоперационной 3 Тл МРТ. Мы смогли проанализировать сопоставимость данных 3 Тл МРТ и МЭР и оценить точность двух разных режимов МРТ – T2 с высоким пространственным разрешением и SWI/SWAN в определении границ и середины субталамического ядра. Расчетная точка цели в нашем исследовании представляла собой анатомическую середину ядра, таким образом, при микроэлектродной регистрации мы получали данные, позволяющие нам определить следующее:

1. Верхнюю границу ядра в мм по траектории имплантации электрода по отношению к РТЦ по данным МЭР и 3 Тл МРТ в режимах T2 и SWI/SWAN;
2. Нижнюю границу ядра в мм по траектории имплантации электрода по отношению к РТЦ по данным МЭР и 3 Тл МРТ в режимах T2 и SWI/SWAN;
3. Середину ядра по отношению по траектории имплантации электрода по отношению к РТЦ по данным МЭР и 3 Тл МРТ в режимах T2 и SWI/SWAN;
4. Длину субталамического ядра по данным МЭР и 3 Тл МРТ в режимах T2 и SWI/SWAN;
5. Расхождение верхней границы в мм между данными МЭР и 3 Тл МРТ в режимах T2 и SWI/SWAN;
6. Расхождение нижней границы в мм между данными МЭР и 3 Тл МРТ в режимах T2 и SWI/SWAN;
7. Расхождение середины СТЯ в мм между данными МЭР и 3 Тл МРТ в режимах T2 и SWI/SWAN.

По данным анализа 20 пациентов (40 траекторий окончательной имплантации электродов) наибольшее расхождение было выявлено в определении верхней границы ядра: 1 мм в режиме T2-HIGH-RES шаг МРТ 2 мм и 1,1 мм в

режиме SWAN шаг МРТ 1мм. Расхождение в определении середины STN составило 0,8 в режиме T2-HIGH-RES и 0,7 мм в режиме SWAN. Наиболее четко удалось визуализировать нижнюю границу ядра: расхождение составило 0,8 мм в режиме T2-HIGH-RES и 0,7 мм в режиме SWAN. Обе последовательности 3 Тл МРТ продемонстрировали высокую точность в определении границ ядра и РТЦ, не было обнаружено статистически значимых различий между этими режимами (Wilcoxon sign-rank test, $p > 0,05$) (Таблица 9).

В среднем, при определении границ субталамического ядра в режиме SWI/SWAN, верхняя граница и середина субталамического ядра оказывались выше, чем по данным микроэлектродной регистрации и режима T2-HIGH-RES (Рисунок 13).

Таблица 9 – Сопоставление данных нейровизуализации в режимах T2-HIGH-RES и SWAN (3 Тл МРТ) с данными микроэлектродной регистрации.

Показатель	МЭР	T2-HIGH-RES	SWAN	P-value
Верхняя граница STN, мм относительно РТЦ	+3,6 [2.5, 4.5]	+3,5 [3.0, 4.0]	+4.0 [3.0, 5.0]	0.257
Нижняя граница STN, мм относительно РТЦ	-2,5 [-3.25, -1.5]	-2,5 [-3.0, -1.8]	-2.0 [-2.7, -1.0]	0.045
Середина STN, мм относительно РТЦ	+0,55 [-0.3, +1.42]	+0,5 [0.0, +1.25]	+1.0 [0.0, 1.75]	0.035
Длина STN, мм	5,8 [5.15, 6.15]	6 [5.5, 6.5]	5,5 [5.0, 6.0]	0.175
Расхождение верхней границы между данными МРТ и МЭР, мм		1 [0.5, 1.9]	1.2 [0.6, 1.8]	0.788
Расхождение нижней границы между данными МРТ и МЭР, мм		0.75 [0.4, 1.0]	0.85 [0.4, 2.0]	0.199
Расхождение середины STN между данными МРТ и МЭР, мм		0.85 [0.45, 1.4]	0.95 [0.55, 1.5]	0.544

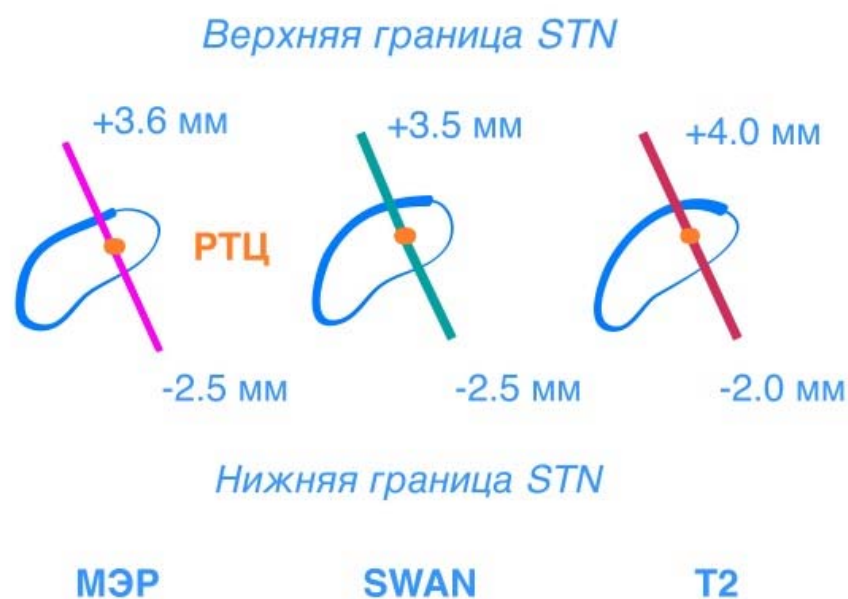


Рисунок 13 – Средние значения верхней и нижней границ субталамического ядра в миллиметрах по траектории относительно РТЦ, определенные тремя способами: по данным МЭР и при анализе 3 Тл МРТ в режимах T2 и SWI/SWAN

Отдельно мы проанализировали наличие активности субталамического ядра на уровне верхней и нижней границы ядра и РТЦ (т.е., середины STN), чтобы оценить значимость расхождений между данными МЭР и МРТ. На уровне расчетной точки цели, определенной как по данным режима T2, так и по данным режима SWI/SWAN, была выявлена типичная активность субталамического ядра в 95% случаев по данным микроэлектродной регистрации. На уровне верхней границы STN микроэлектродная регистрации подтверждала прохождение через ядро в 42,5% случаев при оценке в режиме SWAN и в 55% случаев при оценке в режиме T2 (статистически достоверных различий между группами не выявлено (Pearson Chi-square, $p > 0.05$). Активность ядра на уровне нижней границы была выявлена в 70,4% случаев в режиме SWAN и 52,2% случаев в режиме T2. (Pearson Chi-square, $p = 0,02$).

Необходимость проведения дополнительных траекторий из-за появления побочных эффектов во время интраоперационной стимуляции на низких амплитудах наблюдалась в 20% случаев (6/40 электродов). В результате, центральная траектория микроэлектродной регистрации была выбрана для

имплантации электрода в 90% случаев (36/40 электродов). В 5% случаев была выбрана передняя траектория, еще в 5% - передне-латеральная. Высокая частота имплантации электродов по центральной траектории говорит о том, что 3 Тл МРТ позволяет с высокой точностью определять субталамическое ядро (Рисунок 14).

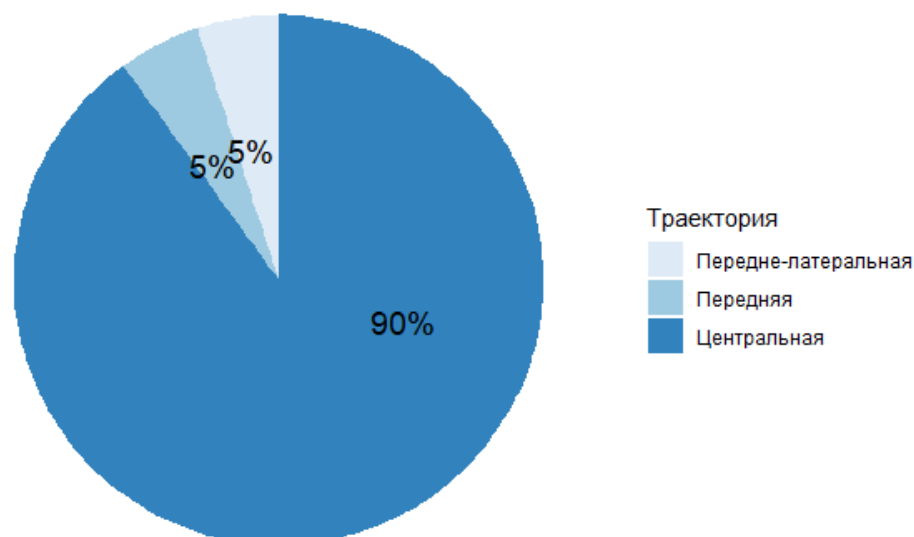


Рисунок 14 – Частота имплантации электродов по центральной траектории в контрольной группе пациентов по результатам МЭР и интраоперационной стимуляции

3.2.4 Длительность операции

Мы оценивали общую длительность оперативного вмешательства как время от подачи пациента в операционную до вывоза пациента из операционной. Время операции включало фиксацию головы пациента в стереотаксическом кольце, проведение КТ головного мозга, имплантацию электродов, удлинителей и стимулятора, а также пробуждение пациента на операционном столе. В основной группе средняя продолжительность операции составила $377,8 \pm 60,3$ мин, в контрольной – $452,2 \pm 57$ мин (Рисунок 15). Таким образом, в основной группе оперативное вмешательство длилось существенно меньше – на 75 минут (*T-test*, $p < 0.001$).

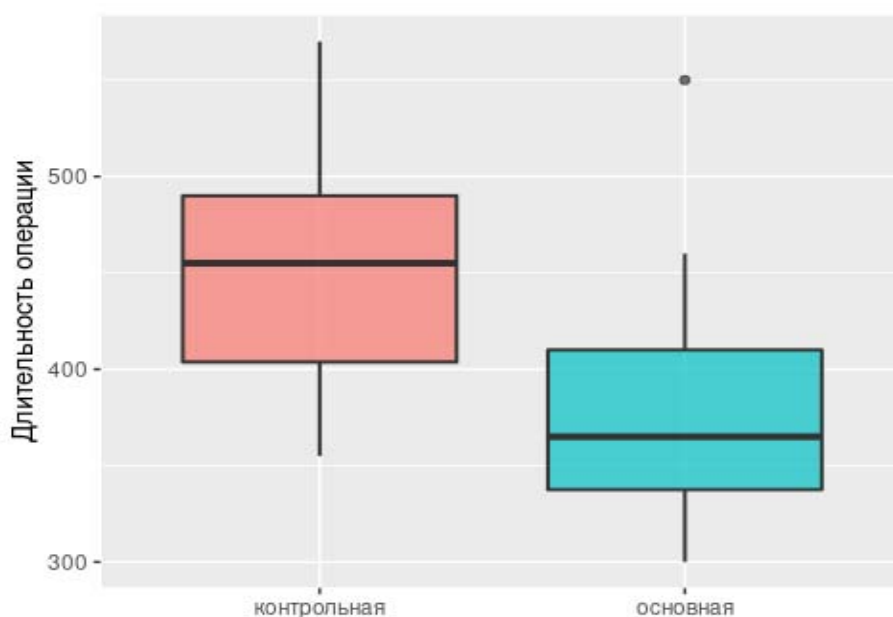


Рисунок 15 – Продолжительность оперативного вмешательства в основной и контрольной группах

3.2.5 Интраоперационные осложнения

Ни в основной, ни в контрольной группах пациентов не было зафиксировано ни одного интраоперационного геморрагического осложнения.

3.2.6 Координаты РТЦ по результатам прямой визуализации

Статистический анализ продемонстрировал, что средние координаты субталамического ядра, используемые нами по результатам прямой визуализации для имплантации электродов в основной группе, незначительно отличались от общепринятых атласных координат, а именно: 12 ± 0.7 мм латеральнее [10.5, 14.0], 1.6 ± 0.8 мм кзади [-2.5, -2.0] и 3.8 ± 0.6 мм [-4.8, -1.4] книзу от середины межкомиссуральной линии. В то же время, расхождения 1,5 мм и более при выборе мишени наблюдались: в 4 (10%) из 40 наблюдений - по оси x (4/40); в 2 (5%) из 40 - по оси y (2/40) и у 2 (5%) - по оси z (2/40).

3.3 Анализ послеоперационных данных

3.3.1 Стереотаксическая точность

Повторная КТ головного мозга выполнялась пациентам через 6 месяцев после операции с целью оценить локализацию электродов после регресса

пневмоцефалии. Отклонения электродов рассчитывались по той же схеме, что и в день операции. Послеоперационная КТ головного мозга демонстрировала более четкую визуализацию электродов за счет отсутствия дополнительных артефактов от стереотаксического кольца и рамы (Рисунок 16).

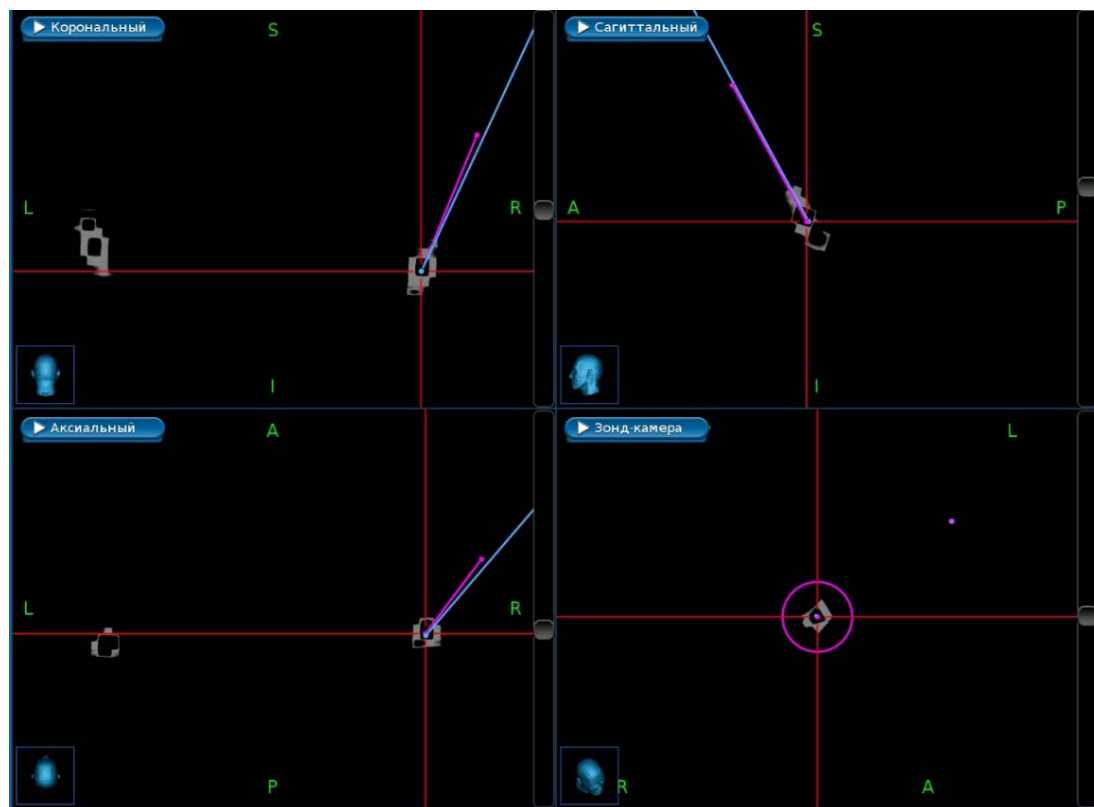


Рисунок 16 – Визуализация артефакта от электрода на контрольной послеоперационной КТ. Изображение со станции планирования. Контрольная КТ загружена на станцию и совмещена с дооперационными и интраоперационными последовательностями. Голубым цветом выделена расчетная траектория, фиолетовым – реальная. Контакты электрода выглядят как гиподенсные участки внутри гиперденсного артефакта

Отклонения электрода, определенные по результатам послеоперационной КТ головного мозга, оказались большими, чем при интраоперационной КТ как по осям x , y , z , так и по Евклидовому расстоянию в 3D-пространстве (Таблица 10). Кроме того, отклонение по оси y и Евклидово расстояние от середины нижних сегментированных контактов до РТЦ были статистически значимо выше в основной группе: 0,95 мм в основной группе vs 0,45 мм в контрольной группе и 1,5 мм в основной группе vs 1,1 мм в контрольной группе, соответственно (Mann-Whitney U Test, $p < 0,05$).

Таблица 10 – Отклонения электродов по данным послеоперационной контрольной КТ (Значения признаков представлены медианой и межквартильным размахом)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	Mann-Whitney U Test, p-value
Отклонение по оси x, мм	0,4 (0,2-0,8)	0,4 (0,2-0,7)	0,531
Отклонение по оси y, мм	0,95 (0,35-1,6)	0,45 (0,2-0,65)	0,004
Отклонение по оси z, мм	0,7 (0,2-1,1)	0,5 (0,2-0,9)	0,572
Евклидово расстояние, мм	1,5 (1,06-1,73)	1,1 (0,75-1,35)	0,009

Несмотря на то, что величина отклонений через 6 месяцев была несколько выше, чем на момент выполнения интраоперационной КТ, стереотаксическая точность по-прежнему оставалась высокой в обеих группах.

Интересно отметить, что в основной группе наблюдалось большее отклонение по оси y, что противоречит предположению о том, что пневмоцефалия вносит вклад в величину передне-заднего отклонения электрода. Из-за способа рентгенологического контроля в основной группе отмечалась меньшая точность имплантации электрода по глубине. Это могло повлечь за собой и увеличение отклонения по оси y, так как координата y меняется в зависимости от координаты z. Тем не менее, странным является то, что отклонение по оси y превышает отклонение по оси z, а отклонения по оси z в основной и контрольной группах статистически не отличаются при оценке по послеоперационной КТ (Mann-Whitney U Test, $p > 0,05$).

При анализе направления отклонений было обнаружено, что в основной группе электроды в левом полушарии чаще отклонялись в передне-латеральном направлении (38,9%), в правом полушарии – передне-латеральном (22,2%) и задне-латеральном направлениях (22,2%). В контрольной группе в левом полушарии наблюдалось преимущественное отклонение электродов в передне-медиальном направлении (35%), в правом полушарии – в передне-латеральном направлении (40%) (Рисунок 17).

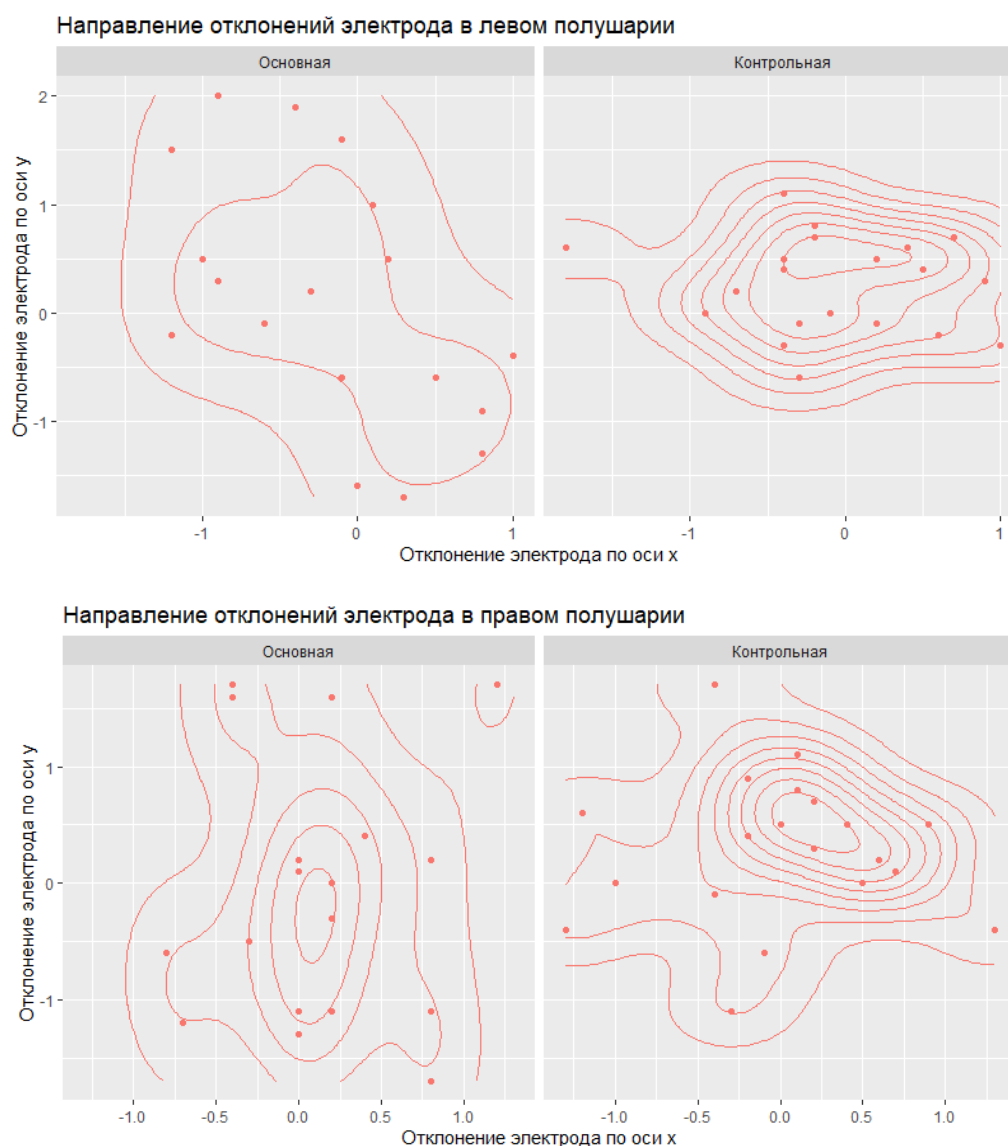


Рисунок 17 - Предпочтительное направление векторного отклонения электродов по осям x и y . На графике изображены величина и направления отклонений электродов от точки-цели (точка «0, 0») по результатам послеоперационной КТ. Отклонения в передне-заднем направлении отображены на оси y в мм, при этом отклонение кпереди от мишени представлены положительными числами, а кзади – отрицательными. Отклонения в медиально-латеральном направлении отображены на оси x в мм, при этом медиальные отклонения представлены положительными числами для левого полушария и отрицательными – для правого. Отклонения в латеральном направлении, напротив, представлены отрицательными числами для левого полушария и положительными – для правого

3D-реконструкция имплантированных электродов в программе LEAD-DBS представлена на рисунке 18.

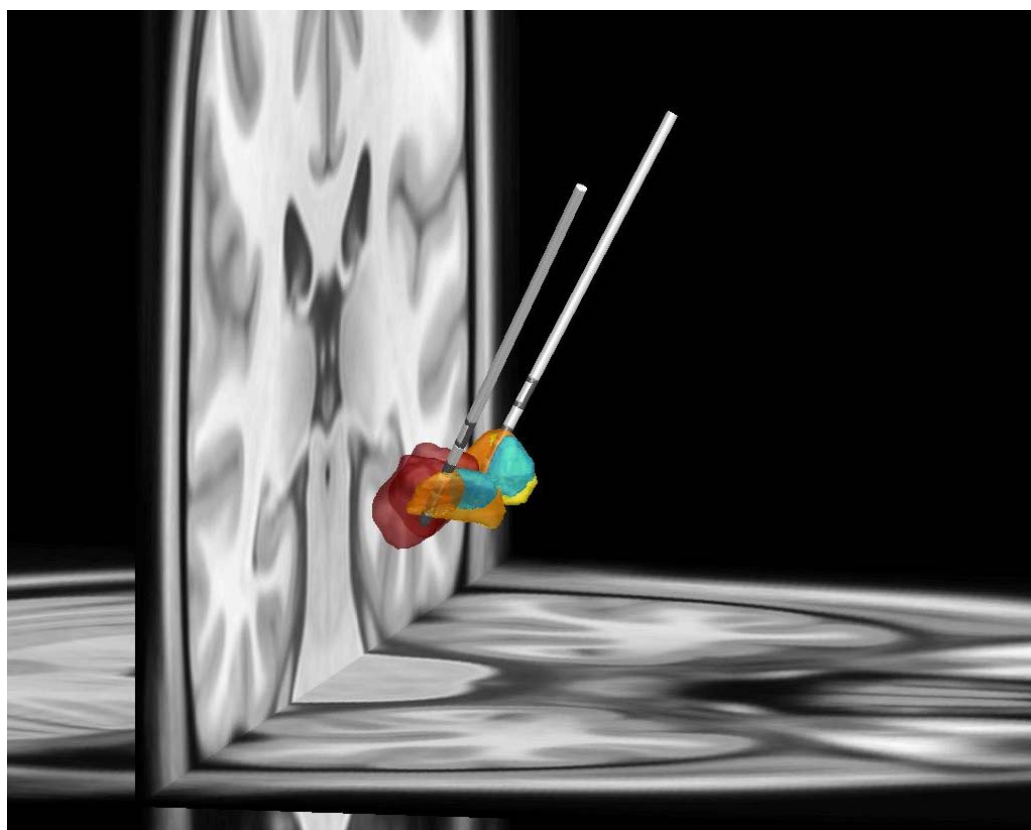


Рисунок 18 – 3D-реконструкция имплантированных электродов в программе LEAD-DBS. На переднем плане: правое субталамическое ядро (оранжевым цветом выделена сенсомоторная область, голубым – ассоциативная), правое красное ядро (выделено красным цветом). Восьмиконтактный сегментированный электрод имплантирован меткой кпереди в сенсомоторную область правого субталамического ядра

3.3.2 Клиническая эффективность

Первичное программирование

Включение нейростимуляции осуществлялось в период от 5 до 30 дней после операции, в зависимости от сроков регресса микродеструктивного эффекта операции. Проводилось тестирование каждого контакта в омниполярном (круговом) режиме с определением порогов возникновения клинического и побочных эффектов. По результатам тестирования выбирался электродный уровень, обладающий наибольшим терапевтическим окном: максимальный клинический эффект при отсутствии или минимальном развитии побочных эффектов стимуляции. После определения предпочтительного электродного уровня проводилось тестирование каждого сегмента на этом уровне, определялось направление стимуляции с максимальным терапевтическим окном. Для

постоянной стимуляции выбирался режим (омниполярная или направленная стимуляция), обеспечивающий оптимальный клинический эффект при возможности минимизировать побочные эффекты стимуляции и расход потребляемой энергии.

Для имплантации нами была выбрана система с восьмиконтактными сегментированными электродами: нижний (L1) и верхний (L4) электродные контакты представляют собой обычные цилиндрические контакты, а средние электродные контакты (L2 и L3) разделены на три сегмента каждый (передний – 2,5; латеральный – 3,6; медиальный – 4,7) (Рисунок 19).

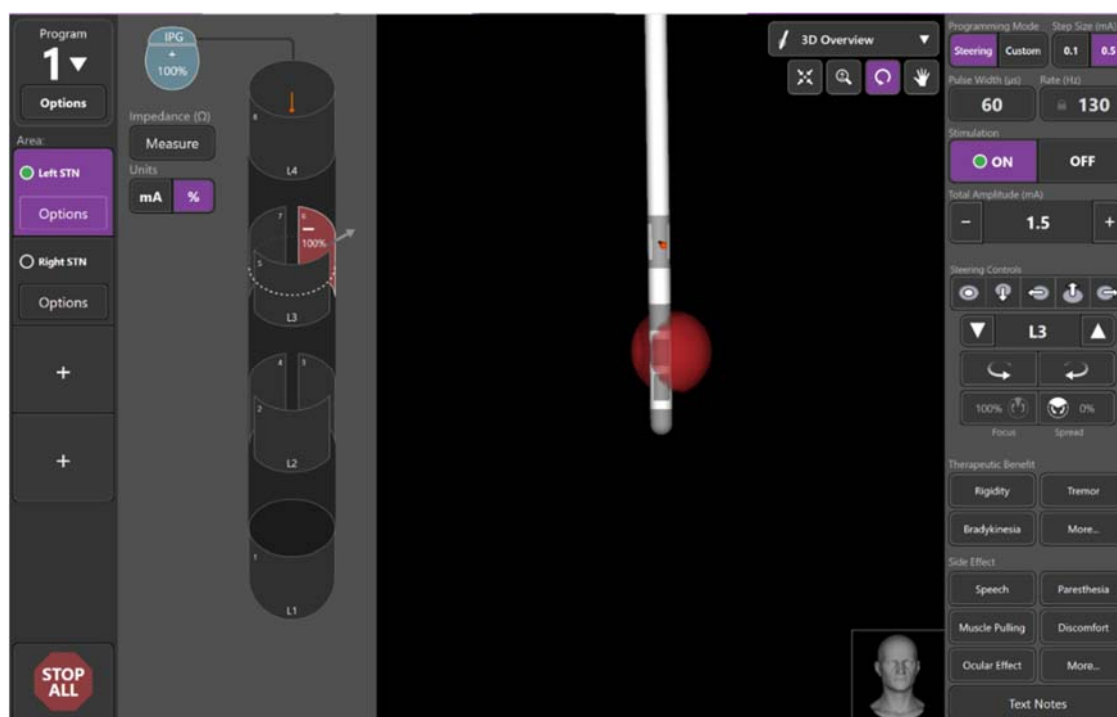


Рисунок 19 – Поле программирования системы с сегментированными электродами. Слева - локализация электрода (Left STN – левое субталамическое ядро). Справа - поле выбора параметров стимуляции (ширина импульса – 60 мкс, частота – 130 Гц, амплитуда стимуляции – 1,5 мА). Во втором столбце слева - схематичное изображение электрода (включен верхний латеральный сегмент). В центре - объем активируемой ткани при монополярной стимуляции с верхним латеральным сегментом. Оранжевым цветом обозначена метка

Включение сегментированного контакта позволяет направлять электромагнитное поле таким образом, что производится стимуляция необходимой цели – сенсомоторной зоны субталамического ядра – без стимуляции соседних

структур, таких как, например, внутренняя капсула. Таким образом, применение сегментированных электродов обеспечивает более широкое терапевтическое окно.

При анализе параметров стимуляции было обнаружено, что в основной группе средняя амплитуда левого электрода выше, чем в контрольной группе: 2,65 мА vs 2,39 мА (Mann-Whitney U Test, $p < 0,05$) (Таблица 11). Справа также наблюдалась большая амплитуда в основной группе, но эти отличия не были статистически достоверны: 2,10 мА vs 2,45 мА (Mann-Whitney U Test, $p > 0,05$). Ширина и частота импульса были сопоставимы в обеих группах (Mann-Whitney U Test, $p > 0,05$).

Таблица 11 – Параметры стимуляции через 6 месяцев после операции (значения признаков представлены медианой и межквартильным размахом)

Параметр стимуляции	Основная группа	Контрольная группа	Mann-Whitney U Test, p-value
Амплитуда, мА			
1. Левое STN	2,65 (1,78; 2,50)	2,39 (2,35; 3,25)	0,019
2. Правое STN	2,10 (1,75; 2,42)	2,45 (2,08; 3,00)	0,140
Ширина импульса, мкс			
1. Левое STN	60,00 (60,00; 60,00)	60,00 (47,50; 60,00)	0,533
2. Правое STN	60,00 (60,00; 60,00)	60,00 (40,00; 60,00)	0,616
Частота импульса, Гц			
1. Левое STN	130,00 (130,00; 130,00)	130,00 (130,00; 130,00)	0,311
2. Правое STN	130,00 (130,00; 130,00)	130,00 (130,00; 130,00)	0,187

Сегментированные контакты использовались для стимуляции у 35% (7/20) пациентов основной группы и 40% (8/20) пациентов контрольной группы (рисунок 18). У пациентов основной группы в левом полушарии чаще всего использовался третий уровень снизу: в виде омниполярной стимуляции (6/20), стимуляции медиального сегмента (2/20) или переднего сегмента (1/20). При выборе направленной стимуляции чаще всего включали медиальный сегмент (5/20), реже передний сегмент (2/20). В правом полушарии также преобладал третий снизу уровень стимуляции: в виде омниполярной стимуляции (5/20), стимуляции

переднего сегмента (3/20), латерального сегмента (2/20) или медиального сегмента (1/20). Передний, медиальный и латеральный сегменты использовали примерно с одинаковой частотой (3/20, 2/20 и 2/20, соответственно).

Если сопоставить эти данные с описанными ранее данными по преимущественным направлениям отклонения электрода по осям x и y в основной группе, то будет прослеживаться закономерность: преимущественное отклонение левых электродов в передне-латеральном направлении было скомпенсировано включением задне-медиальных сегментов, в то время как равномерно отклоняющиеся в передне- и задне-латеральном направлениях электроды правого полушария требовали включения как переднего, так и медиального и латерального сегментов (Рисунок 20).

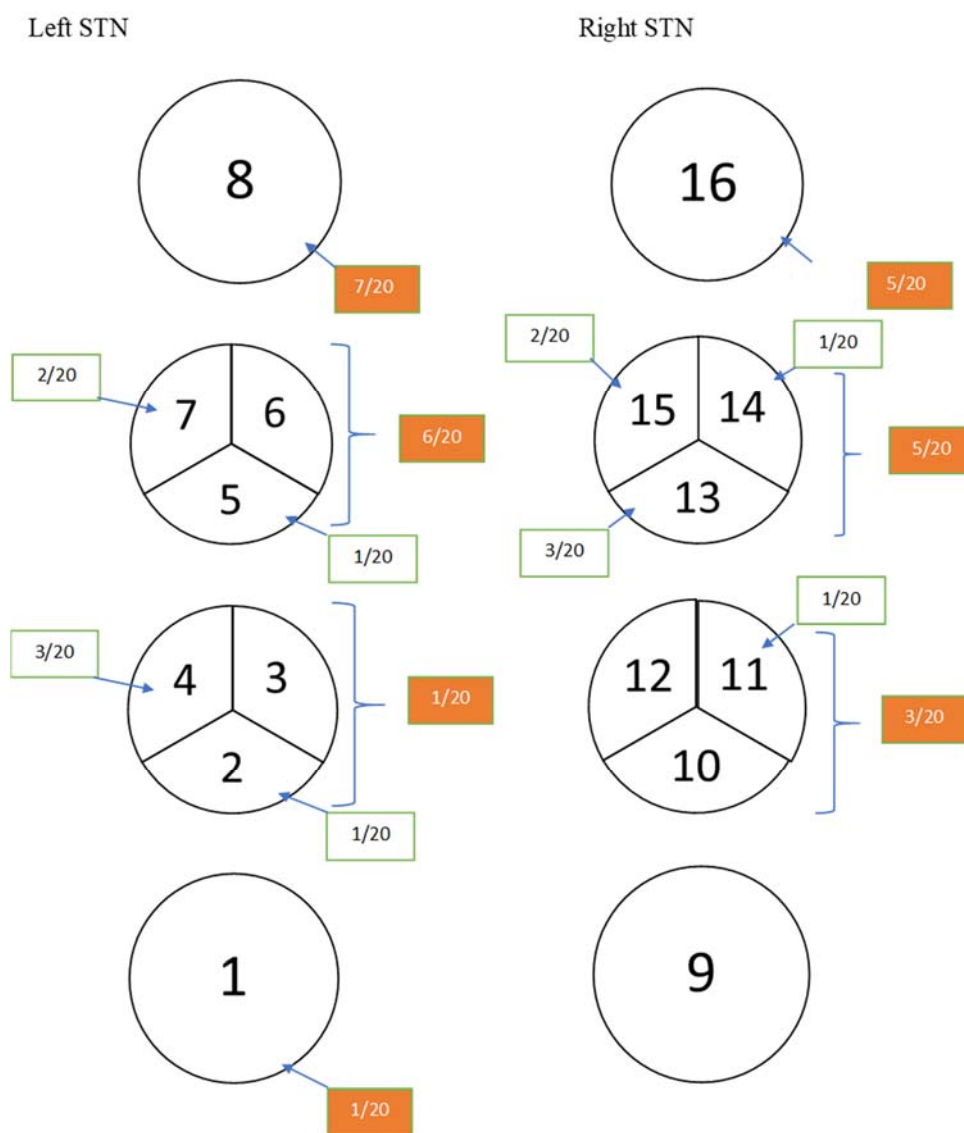


Рисунок 20 – Выбор электродных контактов для стимуляции в основной группе

В контрольной группе уровнем выбора в обоих полушариях также был третий уровень снизу (Рисунок 21). При включении сегментов на левом электроде несколько чаще использовались медиальные (4/20) и передний (3/20). В правом полушарии также были задействованы медиальные (2/20) и передние (2/20) сегменты. Четкая связь между направлением отклонения и выбором сегмента не прослеживалась.

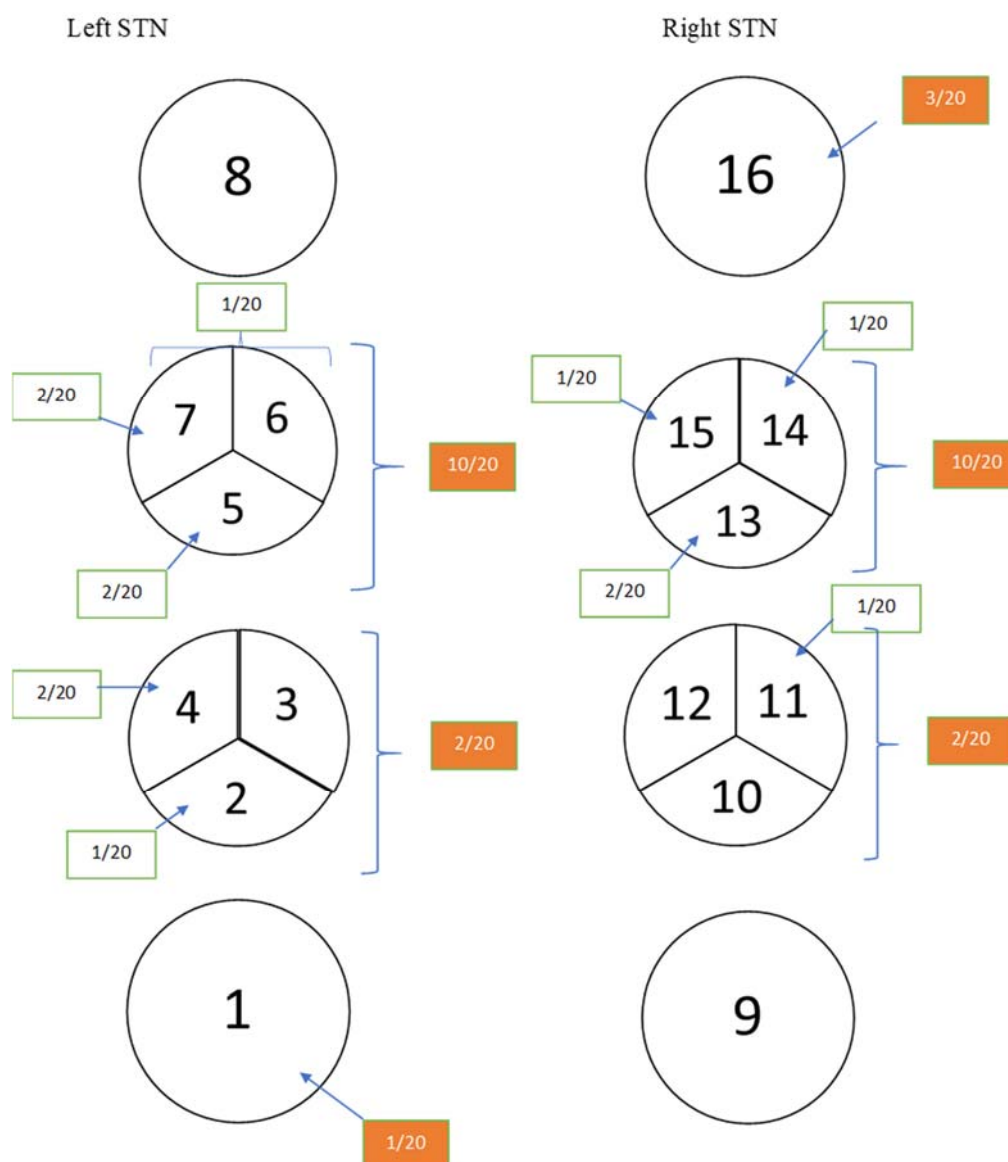


Рисунок 21 – Выбор электродных контактов для стимуляции в контрольной группе

Двигательные нарушения

Степень двигательных нарушений оценивали с помощью III части шкалы UPDRS в on- и off-двигательных состояниях (Таблица 12).

Таблица 12 – Динамика моторных симптомов через 6 и 12 месяцев после операции (признаки представлены медианой и межквартильным размахом)

Шкала оценки	Основная группа				Контрольная группа			
	До операции	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Friedman ANOVA, p-value	До операции	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Friedman ANOVA, p-value
UPDRS III off	53.00 [46.75, 62.75]	14.50 [10.75, 21.25]	15.50 [11.00, 23.00]	0.00000	51.00 [43.00, 60.25]	13.00 [8.75, 18.00]	15.00 [11.00, 20.00]	0.00000
UPDRS III on	16.50 [11.75, 17.25]	8.50 [5.00, 13.25]	10.50 [8.00, 15.00]	0.00013	16.50 [12.75, 17.50]	8.50 [5.00, 11.25]	10.00 [7.00, 12.00]	0.00004

Оценка динамики осуществлялась с помощью непараметрического однофакторного дисперсионного анализа Фридмана (Friedman ANOVA) для связанных выборок (значения до операции, через 6 месяцев после операции и через 12 месяцев после операции) и парных сравнений групп с помощью непараметрического теста Вилкоксона (значения до операции и через 6 месяцев после операции, через 6 месяцев после операции и через 12 месяцев после операции, до операции и через 12 месяцев после операции). Статистически значимое уменьшение выраженности двигательных симптомов БП наблюдалось в обеих группах пациентов как в off-, так и в on-медикаментозном периоде через 6 и 12 месяцев после операции (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,05$), без отличий между катамнестическими точками 6 и 12 месяцев (Wilcoxon matched pairs test, $p > 0,05$). В off-медикаментозном состоянии улучшение составило 68,2% в основной группе и 70,9% в контрольной группе через 6 месяцев. Через 12 месяцев двигательные нарушения уменьшились на 70,7% и 69,2% в основной и контрольной группах, соответственно. В on-медикаментозном состоянии разница между дооперационным и послеоперационным состоянием составила 42,4% в основной группе и 43,1% в контрольной группе через 6 месяцев; 35,3% и 42,1% - через 12 месяцев. Статистически значимых отличий между группами в степени снижения моторных симптомов выявлено не было (Mann-Whitney U Test, $p > 0,05$).

Была выявлена прямая корреляция между степенью регресса двигательных симптомов в off-медикаментозном периоде через 12 месяцев после операции и

чувствительностью пациентов к лечению леводопой, как в основной (Spearman Rank Order Correlations, $R=0,52$), так и в контрольной группе (Spearman Rank Order Correlations, $R=0,56$,) ($p<0,05$).

На графике ниже представлены медианы (в середине ящика), межквартильный размах (границы ящика), максимальное и минимальное значения (границы усов) баллов по шкале UPDRS III до операции, через 6 месяцев после операции и через 12 месяцев после операции (Рисунок 22).

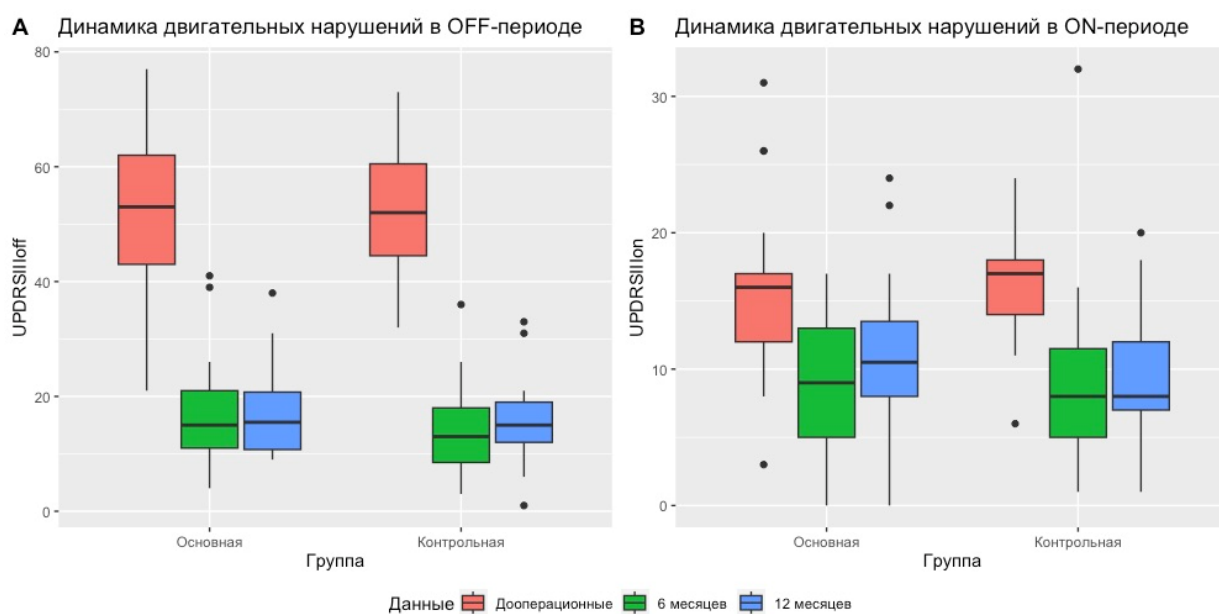


Рисунок 22 – Динамика моторных симптомов болезни Паркинсона после операции: представлены медианы (в середине ящика), межквартильный размах (границы ящика), максимальное и минимальное значения (границы усов) баллов по шкале UPDRS III до операции (красный цвет), через 6 месяцев после операции (зеленый цвет) и через 12 месяцев после операции (синий цвет)

Лекарственные дискинезии и моторные флуктуации

Тяжесть осложнений медикаментозной терапии определяли с помощью IV части шкалы UPDRS (Таблица 13). Оценка динамики осуществлялась с помощью непараметрического однофакторного дисперсионного анализа Фридмана (Friedman ANOVA) для связанных выборок (значения до операции, через 6 месяцев после операции и через 12 месяцев после операции) и парных сравнений групп с помощью непараметрического теста Вилкоксона (значения до операции и через 6 месяцев после операции, через 6 месяцев после операции и через 12 месяцев после операции, до операции и через 12 месяцев после операции). В основной группе

через 6 месяцев наблюдалось уменьшение выраженности лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций на 58,2%, в контрольной – на 64,9% (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,05$). Через 12 месяцев осложнения терапии леводопой уменьшились на 66,7% в основной группе и на 65,1% в контрольной группе по сравнению с дооперационным осмотром (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,05$). Не отмечалось динамики между катamnестическими точками 6 и 12 месяцев (Wilcoxon matched pairs test, $p > 0,05$). Разница между группами оказалась статистически незначимой (Mann-Whitney U Test, $p > 0,05$).

Таблица 13 – Динамика осложнений медикаментозной терапии через 6 и 12 месяцев после операции (признаки представлены медианой и межквартильным размахом)

Шкала оценки	Основная группа				Контрольная группа			
	До операции	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Friedman ANOVA, p-value	До операции	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Friedman ANOVA, p-value
UPDRS IV	9.00 [7.75, 11.25]	3.50 [2.00, 5.00]	3.00 [2.00, 5.00]	0.00000	10.50 [8.75, 12.00]	3.00 [1.75, 5.00]	4.00 [2.00, 6.00]	0.00000

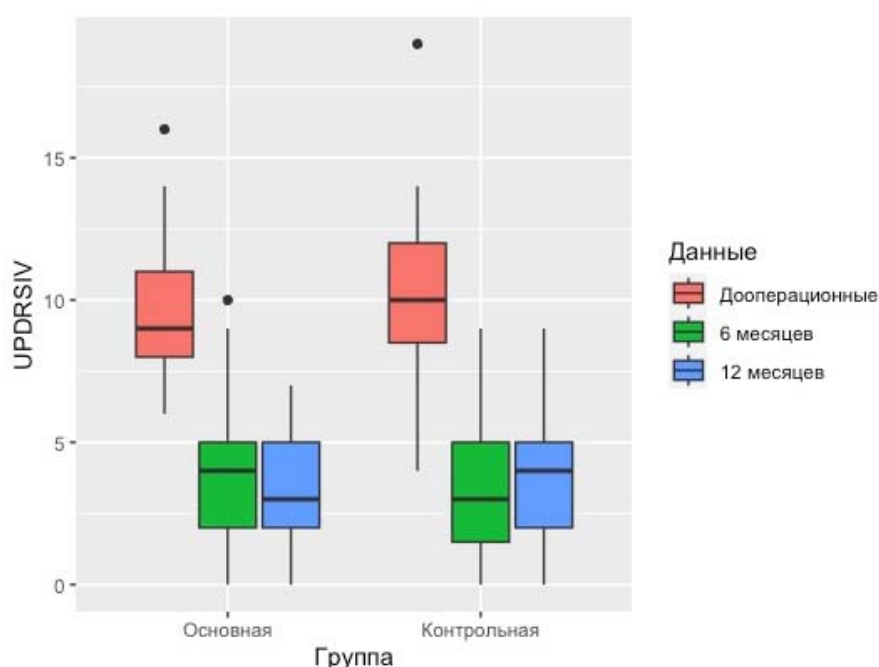


Рисунок 23 – Динамика осложнений медикаментозной терапии после операции: представлены медианы (в середине ящика), межквартильный размах (границы ящика), максимальное и минимальное значения (границы усов) баллов по шкале UPDRS IV до операции (красный цвет), через 6 месяцев после операции (зеленый цвет) и через 12 месяцев после операции (синий цвет)

Суточная эквивалентная доза леводопы

В обеих группах пациентов удалось достичь существенного снижения приема противопаркинсонических препаратов (Таблица 14, Рисунок 24). Схема расчета LEDD отражена в приложении К. Оценка динамики осуществлялась с помощью непараметрического однофакторного дисперсионного анализа Фридмана (Friedman ANOVA) для связанных выборок (значения до операции, через 6 месяцев после операции и через 12 месяцев после операции) и парных сравнений групп с помощью непараметрического теста Вилкоксона (значения до операции и через 6 месяцев после операции, через 6 месяцев после операции и через 12 месяцев после операции, до операции и через 12 месяцев после операции). В основной группе среднее уменьшение суточной эквивалентной дозы леводопы через 6 месяцев составило 55%, в контрольной группе – 57,8% (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,05$). Через 12 месяцев после операции доза сократилась на 54,5% в основной группе и на 56,1% в контрольной (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,05$). Не было обнаружено статистически значимой разницы между катamnестическими точками 6 и 12 месяцев (Wilcoxon matched pairs test, $p > 0,05$). Группы не отличались между собой статистически значимо по величине уменьшения приема препаратов (Mann-Whitney U Test, $p > 0,05$). Одна пациентка основной группы полностью прекратила прием противопаркинсонических средств после операции, хотя ее дооперационная LEDD была равной 1774 мг/сут.

Таблица 14 – Динамика эквивалентной дозы леводопы через 6 и 12 месяцев после операции (признаки представлены медианой и межквартильным размахом)

Шкала оценки	Основная группа				Контрольная группа			
	До операции	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Friedman ANOVA, p-value	До операции	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Friedman ANOVA, p-value
LEDD	1875.00 [1693.00, 2161.00]	759.00 [581.25, 1218.75]	875.00 [705.00, 1050.00]	0,00000	1612.50 [1431.75, 1968.50]	688.00 [573.50, 887.00]	700.00 [500.00, 850.00]	0,00001

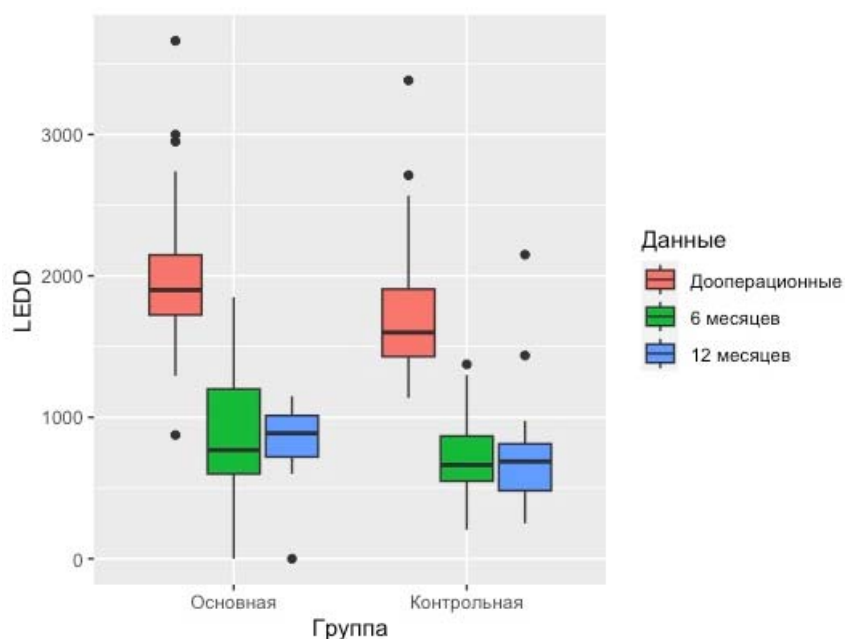


Рисунок 24 – Динамика суточной эквивалентной дозы леводопы после операции - представлены медианы (в середине ящика), межквартильный размах (границы ящика), максимальное и минимальное значения (границы усов) суточной эквивалентной дозы леводопы до операции (красный цвет), через 6 месяцев после операции (зеленый цвет) и через 12 месяцев после операции (синий цвет)

Качество жизни

Качество жизни пациентов оценивали с помощью нескольких показателей (Таблица 15). Оценка динамики осуществлялась с помощью непараметрического однофакторного дисперсионного анализа Фридмана (Friedman ANOVA) для связанных выборок (значения до операции, через 6 месяцев после операции и через 12 месяцев после операции) и парных сравнений групп с помощью непараметрического теста Вилкоксона (значения до операции и через 6 месяцев после операции, через 6 месяцев после операции и через 12 месяцев после операции, до операции и через 12 месяцев после операции).

Таблица 15 – Динамика качества жизни через 6 месяцев после операции (признаки представлены медианой и межквартильным размахом)

Шкала оценки	Основная группа				Контрольная группа			
	До операции	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Friedman ANOVA, p-value	До операции	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Friedman ANOVA, p-value
UPDRS II off	24.00 [22.00, 27.00]	9.00 [6.50, 13.50]	8.50 [7.00, 11.00]	0,00000	23.00 [18.75, 25.50]	6.50 [4.75, 9.00]	8.00 [6.00, 11.00]	0,00000
UPDRS II on	4.50 [2.75, 7.00]	4.00 [3.00, 8.00]	7.00 [5.00, 8.00]	0,47055	5.00 [3.00, 7.25]	3.00 [1.75, 4.25]	5.00 [2.00, 7.00]	0,01135
Schwab-England Scale off	50.00 [30.00, 60.00]	70.00 [52.50, 80.00]	80.00 [70.00, 90.00]	0,00009	40.00 [30.00, 60.00]	80.00 [70.00, 90.00]	70.00 [60.00, 80.00]	0,00000
Schwab-England Scale on	80.00 [70.00, 90.00]	90.00 [80.00, 90.00]	90.00 [80.00, 100.00]	0,02052	80.00 [72.50, 85.00]	90.00 [80.00, 92.50]	80.00 [80.00, 90.00]	0,00495
PDQ-39	44.40 [33.80, 52.30]	34.00 [25.00, 47.70]	31.25 [23.20, 40.92]	0,00248	44,40 [37,00, 48,80]	26.50 [22.00, 31.50]	27.30 [22.39, 41.38]	0,00014
SF-36 PH	31.93 [27.20, 37.37]	38.10 [32.57, 44.88]	38.12 [35.76, 43.61]	0,1354	34.91 [31.20, 38.05]	42.08 [35.64, 48.17]	39.74 [31.96, 42.90]	0,12661
SF-36 MH	33.70 [27.05, 38.12]	40.41 [34.25, 47.80]	44.56 [35.94, 50.38]	0,01561	34.70 [30.80, 45.53]	44.13 [37.38, 52.74]	41.55 [31.32, 50.09]	0,02237

По шкале UPDRS II (Рисунок 25) в off-медикаментозном периоде в основной группе отмечалось улучшение качества жизни на 60,3%, в контрольной – на 65% через 6 месяцев (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,05$; Mann-Whitney U Test, $p > 0,05$). Через 12 месяцев эти значения составили 66,0% и 63,5%, соответственно. Не было отмечено динамики между катамнестическими точками 6 и 12 месяцев ни в одной из групп (Wilcoxon matched pairs test, $p > 0,05$). В on-медикаментозном периоде через 6 месяцев улучшение отмечалось только в контрольной группе – на 38,9%, в то время как в основной группе статистически значимая динамика отсутствовала (Wilcoxon matched pairs test, $p > 0,05$). Через 12 месяцев после операции в обеих

группах отсутствовали статистически значимые изменения по сравнению с дооперационным состоянием (Wilcoxon matched pairs test, $p > 0,05$).

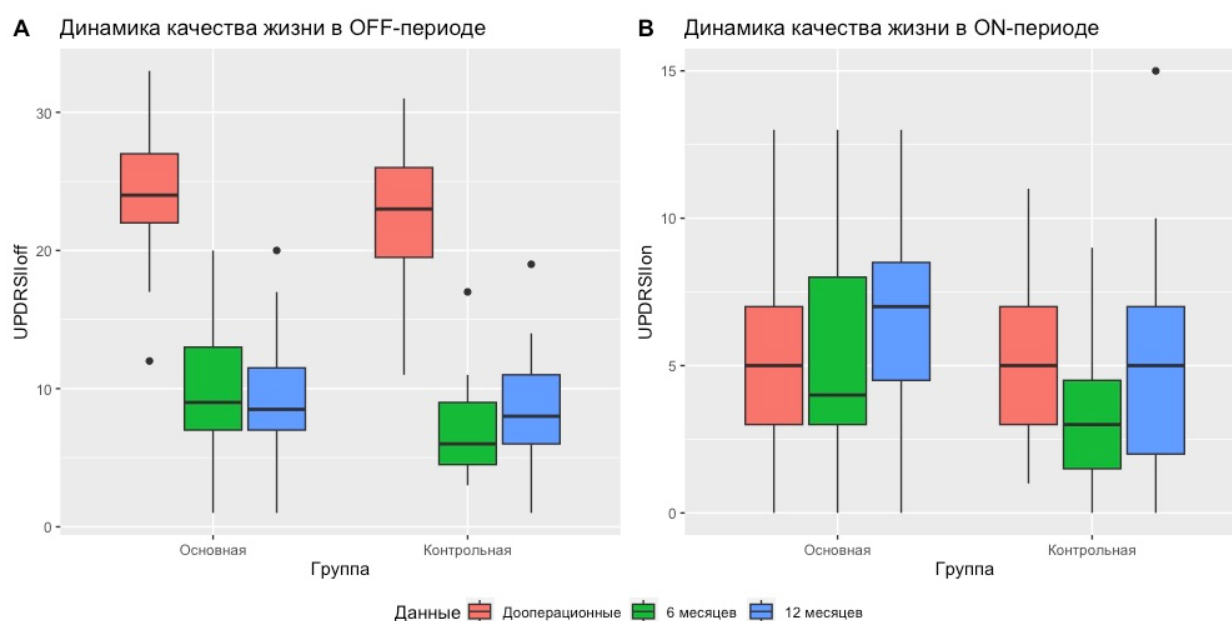


Рисунок 25 - Динамика качества жизни по шкале UPDRS II через 6 и 12 месяцев после операции. На графике 10.А (OFF-период) и 10.В (ON-период) представлены медианы (в середине ящика), межквартильный размах (границы ящика), максимальное и минимальное значения (границы усов) баллов по шкале UPDRS до операции (красный цвет), через 6 месяцев после операции (зеленый цвет) и через 12 месяцев после операции (синий цвет)

При оценке по опроснику PDQ-39 (Рисунок 26) качество жизни улучшилось на 18,5% в основной группе и на 35,1% в контрольной группе (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,05$) через 6 месяцев после включения стимуляции. Через 12 месяцев качество жизни стало выше на 28,9% в основной и на 34,3% в контрольной группах (Рисунок 26). Различия между группами были статистически недостоверны (Mann-Whitney U Test, $p = 0,06$).

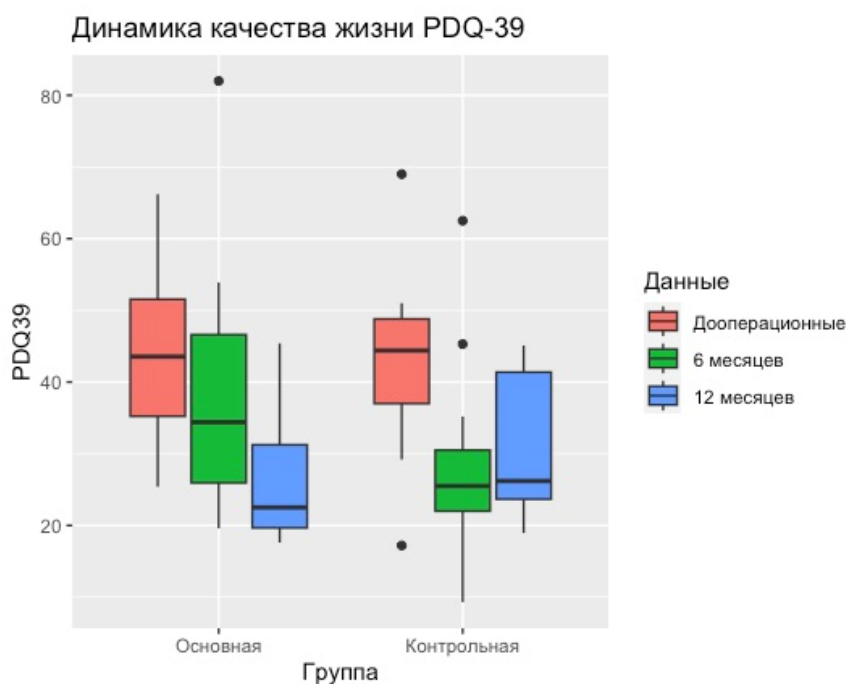


Рисунок 26 – Динамика качества жизни при оценке по опроснику PDQ-39 после операции. На графике представлены медианы (в середине ящика), межквартильный размах (границы ящика), максимальное и минимальное значения (границы усов) по шкале PDQ-39 до операции (красный цвет), через 6 месяцев после операции (зеленый цвет) и через 12 месяцев после операции (синий цвет)

Динамика качества жизни не коррелировала со снижением тяжести двигательных нарушений после операции ни в основной, ни в контрольной группе (Spearman Rank Order Correlations, $p > 0,05$). Однако, была выявлена высокая положительная корреляция между улучшением качества жизни и уменьшением уровня депрессии в основной группе как через 6 месяцев (Spearman Rank Order Correlations, $R=0,87$, $p=0,00001$), так и через 12 месяцев (Spearman Rank Order Correlations, $R=0,79$, $p=0,00001$). В контрольной группе наиболее сильная корреляция была обнаружена между уменьшением уровня тревоги и улучшением качества жизни через 12 месяцев после включения стимуляции (Spearman Rank Order Correlations, $R=0,83$, $p=0,0004$).

Качество жизни также оценивали с помощью опросника SF-36 (Рисунок 27), включающего в себя оценку физического (PH) и психологического компонента здоровья (MH). В обеих группах пациентов отмечалось статистически значимое улучшение физического компонента здоровья: на 18,7% в основной и на 21,3% в

контрольной группе (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,05$) через 6 месяцев. Через 12 месяцев статистически значимое улучшение наблюдалось только в основной группе – на 13,6% (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,05$), в то время как в контрольной группе разница с дооперационным уровнем составляла только 6,4% и была статистически не значима (Wilcoxon matched pairs test, $p > 0,05$) (Рисунок 27).

Что касается психологического компонента здоровья, то статистически значимая разница через 6 месяцев после операции была выявлена только в контрольной группе – 13,4% (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,05$). В то же время через 12 месяцев значимое улучшение отмечалось только в основной группе – на 21,5% (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,05$).

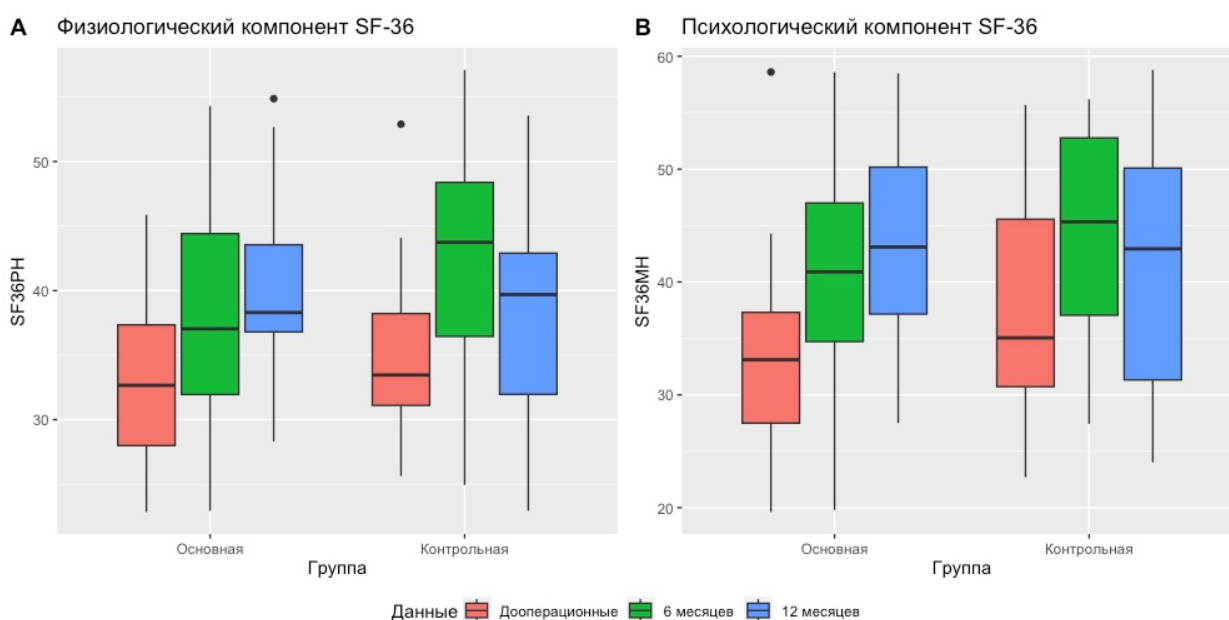


Рисунок 27 – Динамика качества жизни при оценке по опроснику SF-36 после операции. На графике 27.А (физиологический компонент) и 27.В (психологический компонент) представлены медианы (в середине ящика), межквартильный размах (границы ящика), максимальное и минимальное значения (границы усов) баллов по опроснику SF-36 до операции (красный цвет), через 6 месяцев после операции (зеленый цвет) и через 12 месяцев после операции (синий цвет)

В контрольной группе наблюдалось более выраженное нарастание повседневной активности по шкале Шваба-Ингланда в off-медикаментозном состоянии: на 30%, в то время как в основной группе этот показатель увеличился

на 20% (при вычислении медианы динамики каждого пациента). Различия обладали статистической достоверностью (Mann-Whitney U Test, $p < 0,05$). Однако, через 12 месяцев после операции обе группы демонстрировали одинаковый уровень улучшения повседневной активности, равный 30%. В он-медикаментозном состоянии повседневная активность через 12 месяцев после операции существенно не изменялась в обеих группах пациентов (Wilcoxon matched pairs test, $p > 0,05$) (Рисунок 28).

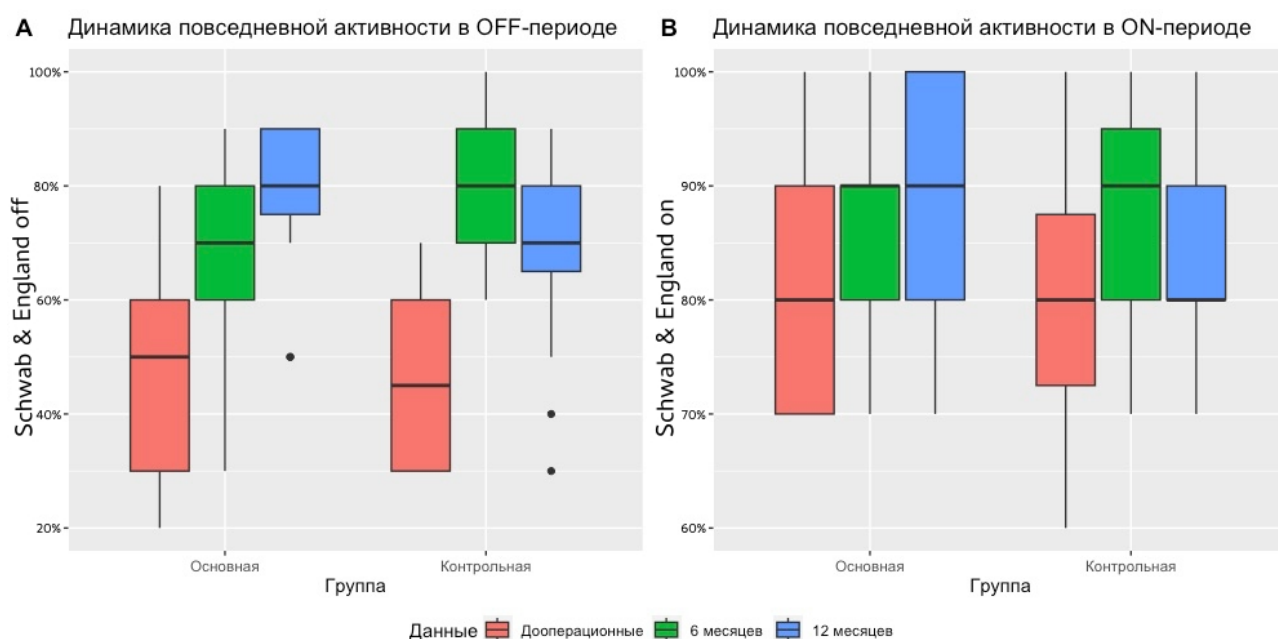


Рисунок 28 - Динамика повседневной активности по шкале Шваба и Ингланда после операции. На графике 28.А (OFF-период) и 28.В (ON-период) представлены медианы (в середине ящика), межквартильный размах (границы ящика), максимальное и минимальное значения (границы усов) процентов по шкале повседневной активности Шваба и Ингланда до операции (красный цвет), через 6 (зеленый цвет) и 12 месяцев после операции (синий цвет)

Аффективные нарушения

Госпитальная шкала оценки депрессии и тревоги использовалась для оценки аффективных нарушений пациента в динамике (таблица 16). Статистически значимое уменьшение тревоги через 6 месяцев после операции наблюдалось только в контрольной группе – на 33% (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,05$). Однако, через 12 месяцев уменьшение тревоги отмечалось в обеих группах пациентов: на 46,1% в основной группе и на 37,5% в контрольной группе (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,05$).

Таблица 16 – Динамика аффективных нарушений через 6 месяцев после операции (признаки представлены медианой и межквартильным размахом)

Шкала оценки	Основная группа				Контрольная группа			
	До операции	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Friedman ANOVA, p-value	До операции	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Friedman ANOVA, p-value
HADS-A	9.50 [8.25, 11.00]	8.00 [4.00, 9.75]	3.00 [1.00, 6.00]	0,00215	8.50 [7.00, 10.75]	5.00 [4.00, 7.00]	5.00 [4.00, 12.00]	0,00264
HADS-D	8.00 [6.00, 9.00]	8.00 [3.50, 10.00]	6.00 [4.00, 8.50]	0,45117	6.50 [5.00, 9.00]	4.00 [2.75, 5.50]	5.00 [3.00, 6.00]	0,05178

Статистически значимое уменьшение уровня депрессии не отмечалось ни в одной из групп (Friedman ANOVA, $p > 0,05$) (Рисунок 29). Тем не менее, результат дисперсионного анализа для всех пациентов, включенных в исследование, показал наличие динамики, что может свидетельствовать о том, что отсутствие динамики обусловлено небольшим числом пациентов в группах.

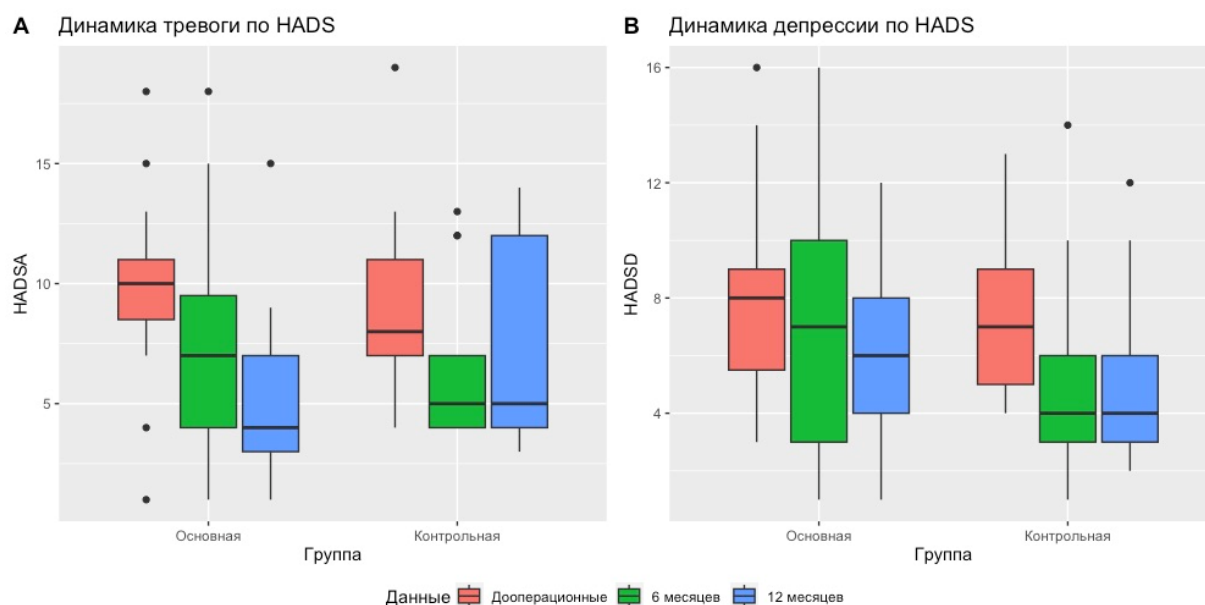


Рисунок 29 - Динамика аффективных нарушений по шкале HADS после операции. На графике 29.А (динамика тревоги) и 29.В (динамика депрессии) представлены медианы (в середине ящика), межквартильный размах (границы ящика), максимальное и минимальное значения (границы усов) баллов по шкале HADS до операции (красный цвет), через 6 (зеленый цвет) и 12 месяцев после операции (синий цвет)

Когнитивный статус

Когнитивный статус пациентов оценивали с помощью шкал MMSE, МОСА и FAB (Таблица 17). В обеих группах пациентов не наблюдалось статистически значимого изменения когнитивных функций пациентов после операции ни по одной из шкал (Friedman ANOVA, $p > 0,05$) через 6 и 12 месяцев.

Таблица 17 – Динамика когнитивного статуса через 6 месяцев (признаки представлены медианой и межквартильным размахом)

Шкала оценки	Основная группа				Контрольная группа			
	До операции	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Friedman ANOVA, p-value	До операции	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Friedman ANOVA, p-value
MMSE	28.00 [26.50, 29.00]	28.00 [26.50, 29.00]	29.00 [28.00, 30.00]	0,34336	28 [26,5; 29,5]	29.00 [28.00, 29.00]	28.00 [28.00, 29.00]	0,44123
МОСА	25.00 [23.00, 27.00]	26.00 [22.25, 28.75]	26.00 [25.00, 27.50]	0,59156	24.00 [22.50, 26.50]	26.00 [25.00, 27.00]	25.00 [23.00, 26.00]	0,54482
FAB	15.00 [13.75, 17.00]	16.00 [14.00, 17.00]	17.00 [15.00, 18.00]	0,19528	15.00 [13.75, 16.00]	16.00 [14.00, 16.00]	14.00 [13.00, 17.00]	0,86230

3.3.3 Послеоперационные осложнения

Хирургические осложнения

Среди осложнений, связанных с выполнением хирургического вмешательства (Таблица 18, 19), наблюдалась транзиторная психотическая симптоматика в раннем послеоперационном периоде (2 случая) и серома в области кармана подкожного генератора импульсов у пациента с выраженной пневмоцефалией ($V=120$ мл) (1 случай) в контрольной группе. В основной группе осложнений, ассоциированных с хирургическим лечением, не отмечалось. Различия между группами в частоте развития осложнений оценивались с помощью критерия согласия Пирсона. Полученное значение $p=0,071$ говорит об отсутствии различий между группами. Однако, вследствие небольшого числа наблюдений, ожидаемая частота признака в таблице сопряженности в 50% случаев была менее 5, что делает результат теста неустойчивым.

Таблица 18 – Частота развития послеоперационных хирургических осложнений

Осложнение	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=20)
Острая психотическая симптоматика	0	2 (10%)
Серома в области подкожного генератора импульсов	0	1 (5%)

Таблица 19 – Характеристика пациентов с послеоперационными хирургическими осложнениями

№, возраст	Осложнение	Сроки развития	Терапия и исход
1 62 года	Усиление когнитивных нарушений, появление аффективной симптоматики в виде несдержанности (в т.ч. сексуальной), раздражительности Аффективная симптоматика	1-е сутки после операции 2 месяца после операции	<i>Кветиапин 25 мг/сут</i> <i>Кветиапин 50 мг/сут;</i> <i>галантамин 8 мг/сут</i> Контрольный осмотр (6 мес): сохраняются умеренные когнитивные и аффективные нарушения <i>Кветиапин 50 мг/сут;</i> <i>галантамин 8 мг/сут</i>
	Серома в области подкожного генератора импульсов	4-е сутки после операции	Пункция, давящая повязка, регресс на 7-е сутки после операции
2 58 лет	Эпизоды спутанности сознания, психомоторного возбуждения, агрессивного поведения, раздражительность, бредовые мысли, идеи ревности, частичная дезориентация во времени	1-е сутки после операции	<i>Кветиапин 100 мг/сут</i> 6-е сутки после операции: относительная нормализация аффективных нарушений, сохраняется бред ревности, сверхценные идеи, дезориентация во времени <i>Кветиапин 25 мг/сут 1 месяц</i> Контрольный осмотр (6 мес): отрицает бредовую симптоматику; сохраняются сверхценные идеи, гиперсексуальность <i>Галантамин 8 мг/сут</i>

Стимуляционные осложнения

Стимуляционные осложнения при контрольном осмотре через 6 месяцев

после включения стимуляции отмечались у 5 пациентов (25%) основной группы и 1 пациента (5%) контрольной группы при контрольном осмотре через 6 месяцев. После коррекции программы нейростимуляции у 2 пациентов (10%) основной группы и 1 пациента (5%) контрольной группы персистировали побочные явления стимуляции (дизартрия) (Таблица 20).

Таблица 20 – Характеристика пациентов с послеоперационными стимуляционными осложнениями

№, возраст	Осложнение	Сроки развития	Лечение и исход
Основная группа			
1 59 лет	Легкая стимуляционная дизартрия	3,5 месяца после операции	Коррекция программы нейростимуляции (5-6-7- (слева), 13-14-15- (справа)) Регресс дизартрии
2 52 года	Дизартрофония смешанного генеза, парестезии, тоническое напряжение в левой руке на фоне самостоятельного увеличения параметров нейростимуляции	2 месяца после операции	Коррекция программы нейростимуляции (включение передних сегментов 5- (слева), 13- (справа)) Регресс симптомов
3 53 года	Низкий порог побочных эффектов (дизартрия, дискинезии) Легкая стимуляционная дизартрия	Первичное программирование 6 месяцев после операции	Включение переднего сегмента справа, низкая амплитуда стимуляции (8- 1.0 мА (слева), 10- 0.5 мА (справа)) Коррекция программы нейростимуляции (верхние контакты) Снижение выраженности дизартрии
4 62 года	Легкая стимуляционная дизартрия	4 месяца после операции	Коррекция программы нейростимуляции – медиальный сегмент (слева), передний сегмент (справа) (4- ; 13-) Сохраняется легкая дизартрия
5 63 года	Повышенная импульсивность, состояние эйфории	3 месяца после операции	Коррекция программы нейростимуляции, включение переднего сегмента справа (4- (слева), 10- (справа)) Регресс симптомов
Контрольная группа			
1 54 года	Легкая стимуляционная дизартрия	3 месяца после операции	Коррекция программы нейростимуляции (уменьшение амплитуды) Сохраняется легкая дизартрия

Статистический анализ различий между группами в частоте развития осложнений проводился аналогично анализу хирургических осложнений, описанному ранее. Полученное значение $p=0,076$ при применении критерия Пирсона указывает на отсутствие различий между группами, однако малое число наблюдений делает результат теста неустойчивым.

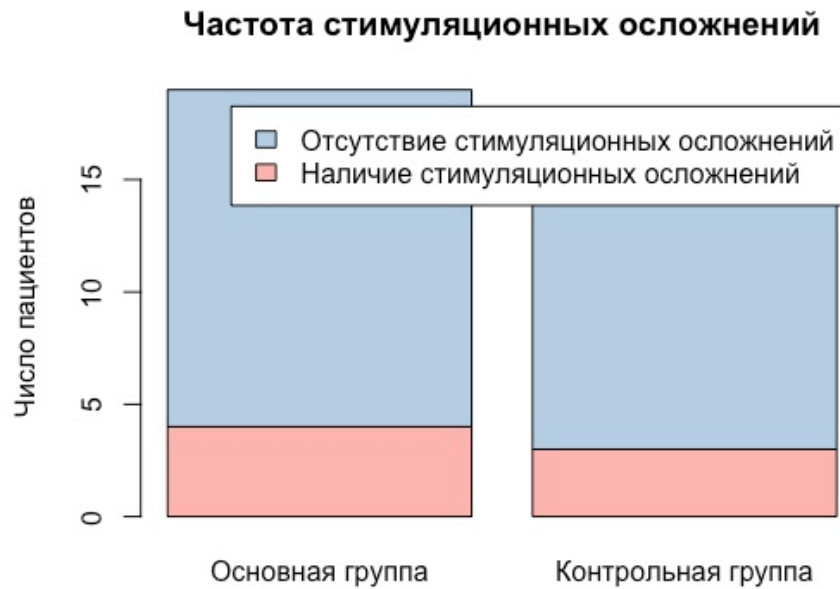


Рисунок 30 - Частота стимуляционных осложнений через 12 месяцев после операции

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Паркинсона занимает второе место по распространенности среди нейродегенеративных заболеваний, уступая только болезни Альцгеймера. Целью нейрохирургического лечения БП, золотым стандартом которого является стимуляция глубоких структур мозга, служит улучшение качества жизни пациентов. Ввиду отсутствия установленной этиологии заболевания, золотым стандартом консервативного лечения болезни Паркинсона по-прежнему остается заместительная терапия препаратами леводопы. По мере прогрессирования заболевания гибнет все большее число нейронов в черной субстанции, и она теряет способность поддерживать одинаковый уровень дофамина в течение суток. Это приводит к развитию моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Хирургическое лечение, так же, как и консервативная терапия, не способно излечить пациента от болезни Паркинсона. Его целью является снижение тяжести двигательных проявлений заболевания (т.е. тремора, брадикинезии, ригидности) и уменьшение степени выраженности осложнений, ассоциированных с длительным приемом леводопы. В настоящее время, наиболее эффективным методом хирургического лечения болезни Паркинсона считается стимуляция глубоких структур мозга (Deep brain stimulation, DBS) [46]. Имплантация электродов для хронической двусторонней стимуляции субталамического ядра включена в рекомендации по лечению болезни Паркинсона в России, США, странах Европы и обладает I уровнем доказательности по результатам многочисленных клинических исследований. Целями дальнейшего научного поиска в области хирургического лечения болезни Паркинсона являются поиск новых мишеней для контроля симптомов, которые не регрессируют на фоне стимуляции «классических» структур и определение наиболее эффективного, безопасного и удобного для пациентов алгоритма предоперационного обследования и оперативного вмешательства. Для достижения второй цели необходимо тщательное сравнение существующих вариаций в методике проведения DBS.

Наиболее часто используемую у пациентов с БП мишень хирургического вмешательства – субталамическое ядро – можно визуализировать с помощью высокоразрешающей МРТ (3 Тл и более). Однако, имплантация электродов в условиях общей анестезии только по данным МРТ не имеет достаточной доказательной базы. Поэтому целесообразность имплантации электродов с помощью исключительно визуализации, без традиционных методик интраоперационной верификации, требует оценки в клинических исследованиях.

До настоящего времени в РФ не было опубликовано сравнительных исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности хронической двусторонней стимуляции субталамического ядра у пациентов, оперированных в условиях общей анестезии по данным 3 Тл МРТ без микроэлектродной регистрации и интраоперационной стимуляции. Среди зарубежных исследований преобладают ретроспективные, интерпретация которых затруднена из-за вариабельности операционной техники среди включенных пациентов.

С целью оптимизации техники выполнения DBS и улучшения результатов хирургического лечения пациентов с болезнью Паркинсона в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко было проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование. Задачами исследования были: 1) разработка протокола визуализации субталамического ядра для стимуляции глубоких структур мозга с помощью высокоразрешающей 3 Тл МРТ; 2) сравнение эффективности STN-DBS в отношении моторных симптомов, качества жизни у пациентов, прооперированных в наркозе и в сознании; 3) сравнение частоты интра- и послеоперационных осложнений в этих группах; 4) сравнение стереотаксической точности и длительности операции.

В исследование было включено 40 пациентов с болезнью Паркинсона, соответствующих стандартным критериям отбора для стимуляции субталамического ядра: верифицированный диагноз болезни Паркинсона; продолжительность заболевания 5 и более лет; наличие осложнений дофаминзаместительной терапии – моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий; высокая чувствительность к препаратам леводопы. Также мы приняли

дополнительные возрастные ограничения: от 45 до 65 лет включительно, так как результат операции у молодых пациентов с болезнью Паркинсона может значительно отличаться от результатов хирургического лечения пожилых пациентов.

В результате рандомизации 20 пациентов были распределены в основную группу (А), 20 – в контрольную (Б). Пациенты обеих групп были сопоставимы по базовым характеристикам: среднему возрасту ($57,8 \pm 5,9$ лет в группе А и $57,7 \pm 5,9$ лет в группе Б), длительности заболевания ($12,4 \pm 3,3$ в группе А и $12,9 \pm 3,7$ в группе Б) и возрасту дебюта заболевания ($45,4 \pm 6,1$ в группе А и $44,8 \pm 6,2$ в группе Б). В исследовании преобладали пациенты со смешанной формой заболевания (75% в основной и 80% в контрольной группе) и 3 степенью тяжести по шкале Хен и Яра (80% в основной и 85% в контрольной группе), т.е. пациенты с двухсторонними проявлениями БП и сохранной способностью к самообслуживанию.

Всем пациентам был проведено дооперационное обследование по единому алгоритму, включающему оценку двигательного статуса, когнитивных функций, качества жизни и проведение 3 Тл МРТ для нейронавигации в режимах FSPGR BRAVO, T2-HIGH-RES, FLAIR и SWAN.

Тяжесть двигательных проявлений оценивали по III части шкалы UPDRS в off- и on-медикаментозных состояниях. Средний балл в основной группе составил 53.00 [46.75, 62.75] в off-периоде и 16.50 [11.75, 17.25] в on-периоде. В контрольной группе эти значения были 51.00 [43.00, 60.25] в off-периоде и 16.50 [12.75, 17.50] в on-периоде. Для оценки выраженности осложнений медикаментозной терапии – моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий – использовали IV часть шкалы UPDRS. В основной группе средний балл по UPDRS IV составил 9.00 [7.75, 11.25], в контрольной – 10.50 [8.75, 12.00].

Шкала повседневной активности Шваба и Ингланда заполнялась пациентами в off- и on-периоде и показывала, насколько пациент способен к самообслуживанию. В off-медикаментозном состоянии в группе А этот показатель, в среднем, равнялся 50% («преимущественно зависим»), в группе Б – 40%

(«находится в сильной зависимости»). В он-периоде пациенты обеих групп демонстрировали показатель, равный 80% («в-целом, независим»).

Качество жизни пациентов оценивали также с помощью опросников PDQ-39 и SF-36. Пациенты демонстрировали сопоставимый средний балл по PDQ-39: 114.00 [95.50, 124.00] в группе А и 109.00 [94.75, 117.25] в группе Б. SF-36 включает в себя два компонента качества жизни: физиологический (PH) и психологический (MH). Средний балл по SF-36 PH составил 31.93 [27.20, 37.37] в основной группе, 34.91 [31.20, 38.05] – в контрольной группе; по SF-36 MH – 33.70 [27.05, 38.12] балла в основной группе, 34.70 [30.80, 45.53] балла – в контрольной группе.

Оценка когнитивного статуса играет важную роль в отборе пациентов для хирургического лечения. Менее 25 баллов (т.е. наличие деменции) по шкале MMSE считалось критерием исключения из исследования. В среднем, пациенты обеих групп набирали 28 баллов по MMSE. Значение по шкале MOCA составило 25.00 [23.00, 27.00] баллов в группе А и 24.00 [22.50, 26.50] баллов в группе Б. Результаты FAB также были сопоставимы в обеих группах (15.00 [13.75, 17.00] в основной и 15.00 [13.75, 16.00] в контрольной группе).

Все пациенты в нашем исследовании были прооперированы с использованием одной и той же стереотаксической системы и программы планирования. Всем пациентам была имплантирована система для нейростимуляции с сегментированными электродами одного и того же производителя. Наконец, сама операция проводилась одним и тем же хирургом во избежание вариабельности в операционной технике. Это позволило обеспечить максимально схожие условия каждому пациенту, включенному в исследование.

Пациентам основной группы (А) имплантация электродов в субталамическое ядро проводилась в условиях общей анестезии по данным 3 Тл МРТ и интраоперационной КТ. Пациентам контрольной группы (Б) имплантация электродов проводилась в условиях местной анестезии по данным 3 Тл МРТ, микроэлектродной регистрации и интраоперационной стимуляции. Включение нейростимуляции осуществлялось через 5-30 дней после операции (в зависимости от сроков разрешения эффекта микродеструкции). Катамнестический период

составил 6 месяцев после включения нейростимуляции.

Нулевой гипотезой нашего исследования было утверждение, что двусторонняя нейростимуляция субталамического ядра у пациентов с болезнью Паркинсона, прооперированных в наркозе по данным 3 Тл МРТ и интраоперационной КТ, не менее эффективна и безопасна, чем нейростимуляция субталамического ядра у пациентов, прооперированных в сознании по традиционной методике. В соответствии с этой нулевой гипотезой первичными конечными точками были следующие: 1) разница в снижении тяжести двигательных нарушений на фоне ЭС STN при оценке по шкале UPDRS III не превышает 5 баллов между группами; 2) отсутствие статистически значимых различий между группами в частоте тяжелых интра- и послеоперационных хирургических осложнений.

Снижение тяжести двигательных проявлений при оценке по UPDRS III в off-медикаментозном периоде через 12 месяцев после включения стимуляции составило 70,7% в основной группе и 69,2% в контрольной группе. В on-медикаментозном состоянии средний балл UPDRS III уменьшился на 35,3% в основной группе и на 42,1% в контрольной группе. Между значениями не было выявлено статистически значимой разницы. Таким образом, полученные результаты свидетельствует о достижении первой первичной конечной точки исследования: не меньшей эффективности хронической двусторонней нейростимуляции у пациентов, прооперированных в наркозе. Величина улучшения двигательной функции в off-периоде заслуживает особого внимания, так как превышает результаты, описанные в своих проспективных исследованиях Chen [32], Tsai [108], Engelhardt [42] и Holeyijn [50]. Такой высокий показатель в нашем исследовании может быть как результатом критериев отбора (относительно молодой возраст пациентов, так и тем, что у пациентов нашего исследования отмечалась высокая чувствительность к леводопе (в среднем, 70%).

Ни у одного пациента, включенного в исследование, не было зафиксировано интраоперационных геморрагических осложнений и тяжелых послеоперационных осложнений. Таким образом, была достигнута вторая первичная конечная точка

исследования.

Вторичными конечными точками исследования были показатели качества жизни и послеоперационных осложнений, не относящихся к группе «тяжелых». Повседневная активность пациентов в off-медикаментозном состоянии через 6 месяцев после включения стимуляции возросла в обеих группах, однако, в контрольной группе более значительно, чем в основной: на 30% против 20%. Однако, при оценке через 12 месяцев динамика улучшения в обеих группах была одинаковой: в основной группе медиана изменилась с 50 до 80%, в контрольной – с 40 до 70%. Качество жизни при оценке по опроснику PDQ-39 возрастало в обеих группах: на 28,9% в основной и на 34,3% в контрольной группе без статистически значимой разницы между группами ($p=0,06$). При оценке связи улучшения качества жизни по PDQ-39 и снижения тяжести моторных симптомов БП по UPDRS III не было выявлено значимых корреляций. Однако, отмечалась высокая корреляция между улучшением качества жизни и уменьшением уровня депрессии в основной группе и уровнем тревоги в контрольной группе при оценке по шкале HADS. Для оценки качества жизни также был использован опросник SF-36. Анализ результатов этого опросника показал, что качество жизни через 12 месяцев после операции улучшалось только в основной группе, как по физическому компоненту (на 13,6%), так и по психологическому компоненту (на 21,5%). Невысокое улучшение качества жизни пациентов после DBS в сравнении с выраженным уменьшением тяжести двигательных нарушений, соответствует опубликованным в литературе данным. Так, по данным мета-анализа, оценивающего динамику качества жизни на фоне стимуляции субталамического ядра, показал, что через 6 месяцев после операции суммарный балл по опроснику PDQ-39 уменьшается, в среднем, на 9 баллов ($n=802$) [25].

Как уже было сказано, послеоперационные осложнения DBS делятся на: 1) хирургические осложнения, связанные непосредственно с оперативным вмешательством (инфекционные осложнения, очаговые неврологические нарушения, психотическая симптоматика); 2) осложнения, связанные с имплантированным устройством (нагноение, миграция, поломка элементов

системы); 3) стимуляционные осложнения (дизартрия, парестезии). Частота послеоперационных хирургических осложнений была выше в контрольной группе (3/20), чем в основной группе (0/20). Частота стимуляционных осложнений при оценке через 6 месяцев после включения стимуляции, напротив, оказалась выше в основной группе (5/20), чем в контрольной (1/20). Часть осложнений стимуляции регрессировали после коррекции программы, таким образом, частота персистирующих осложнений составила 2/20 в основной группе и 1/20 в контрольной группе. Через 12 месяцев после операции стимуляционная дизартрия отмечалась у 4 пациентов основной группы (4/19) и 3 пациентов контрольной группы (3/18). Статистически значимых отличий между группами не наблюдалось. В то же время, небольшое число наблюдений в обеих группах не позволяет с высокой достоверностью делать вывод о статистической значимости полученных результатов. Сравнение профиля осложнений пациентов, прооперированных в условиях общей и местной анестезии, по данным мета-анализов свидетельствует о том, что частота хирургических осложнений выше в группе сознания, в то время как стимуляционных осложнений – больше в группе наркоза. Это объясняется тем, что с увеличением числа траекторий микроэлектродной регистрации, увеличивается и риск внутричерепного кровоизлияния. С другой стороны, части стимуляционных осложнений можно было бы избежать при проведении интраоперационной тестовой стимуляции. В то же время, мета-анализы суммируют результаты разных по количеству пациентов и дизайну исследований. В исследованиях с группой контроля не было выявлено статистически значимых различий в отношении хирургических и стимуляционных осложнений, но, как и в нашем исследовании, число наблюдений в этих публикациях недостаточно велико. Суммируя полученные данные, можно сделать вывод о достижении вторичных конечных точек исследования.

Группы пациентов также сравнивали по таким показателям, как: 1) уменьшение степени выраженности осложнений медикаментозной терапии; 2) сокращений дозы противопаркинсонических препаратов; 3) динамика когнитивных функций; 4) динамика аффективных и когнитивных нарушений.

Выраженное уменьшение моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий по шкале UPDRS IV наблюдалось в обеих группах и составило 66,7% и 65,1% в основной и контрольной группах, соответственно. Существенное снижение суточной эквивалентной дозы леводопы также отмечалось в обеих группах пациентов: 54,5% в основной и 56,1% в контрольной. Разница обоих показателей статистически не достоверна.

Статистически достоверный регресс аффективных нарушений отмечался только в отношении тревоги, в то время как уровень депрессии оставался прежним. Через 12 месяцев после операции тревога уменьшилась на 46,1% в основной группе и на 37,5% в контрольной группе при оценке по опроснику HADS без значимой разницы между группами. Когнитивный статус пациентов не изменился ни по одному из показателей в обеих группах.

Помимо клинического состояния пациентов, мы провели сравнение групп по таким показателям как: 1) стереотаксическая точность; 2) длительность оперативного вмешательства; 3) выраженность пневмоцефалии. Для оценки стереотаксической точности имплантации электродов мы считали отклонения электрода от РТЦ по осям x, y, z и общее отклонение (Евклидово расстояние в 3D-пространстве) в день операции и через 6 месяцев. Повторная КТ головного мозга выполнялась для определения локализации электрода после регресса пневмоцефалии.

Отклонения электрода от запланированной цели, как правило, составляют 1-2 мм по данным литературы и зависят от многих факторов: использования рамы или безрамной навигации, вида стереотаксической рамы, наклона головного конца стола, потери ликвора, выраженности пневмоцефалии и смещения срединных структур мозга, погрешности, связанной с совмещением МРТ и КТ, а также системы фиксации электрода после имплантации. Кроме этого, могут играть роль индивидуальные особенности хирургической техники хирурга, люфты стереотаксического аппарата, кривизна инструментов и многие другие факторы. Mirzadeh с соавт. [77], сравнивая векторное и радиальное отклонение у пациентов, операция которым была выполнена в условиях общей и местной анестезии,

обнаружили, что для пациентов группы общей анестезии характерна более высокая стереотаксическая точность. В нашем исследовании были получены противоположные результаты: более высокая стереотаксическая точность наблюдалась в группе местной анестезии при оценке по таким показателям как векторное отклонение по оси z (т.е., по глубине) и Евклидово отклонение в 3D-пространстве. Принимая во внимание то, что всем пациентам нашего исследования операция выполнялась в одинаковых условиях: с использованием одинаковой стереотаксической рамы, одного способа совмещения КТ и МРТ-изображений, одинаковой системы для нейростимуляции, можно сделать предположение о том, что причиной полученных отличий в величине отклонения был способ рентгенологического контроля во время фиксации электрода. Пациентам основной группы после фиксации электрода выполнялась контрольная КТ для оценки локализации электрода на станции планирования. Допустимым отклонением считали 1,5 мм от РТЦ. У пациентов контрольной группы фиксация электрода выполнялась под рентгенологическим контролем, что обеспечивало более высокую точность имплантации электрода по глубине: даже в случае минимального смещения при фиксации, положение электрода можно было скорректировать, выполняя рентгенологический контроль в режиме реального времени. Рентгеноскопия в режиме реального времени в контрольной группе обеспечивала большую точность имплантации по глубине, чем КТ-контроль в основной группе. Стереотаксическая точность была выше в контрольной группе и при оценке по результатам послеоперационной 6-месячной КТ. Однако, через 6 месяцев группы отличались при измерении отклонений по оси y и по ED. Изменение координаты y в левом полушарии от интраоперационной до послеоперационной находилось в прямой зависимости от суммарного объема пневмоцефалии и объема пневмоцефалии левого полушария, в то время как изменение координаты y в правом полушарии находилось в обратной зависимости от объема пневмоцефалии правого полушария. Тем не менее, в обоих случаях выявленные корреляции слабые (Spearman Rank Order Correlations, $p < 0,05$). Кроме того, если бы на координату y оказывало выраженное влияние пневмоцефалия, то

величина отклонений была бы выше в контрольной группе. Возможным объяснением служит то, что координата у зависит от глубины имплантируемого электрода: чем выше имплантирован электрод, тем больше отклонение в переднем направлении и, напротив, чем ниже – тем больше отклонение в заднем направлении. Тем не менее, это не объясняет увеличение отклонения в передне-заднем направлении в основной группе по данным послеоперационной КТ, выполненной через 3-6 месяцев после операции, по сравнению с отклонениями в день операции. Известно, что на миграцию электрода после DBS влияет направление силы, прикладываемой хирургом при фиксации электрода [67]. Вероятно, свой вклад в разницу между группами внесли факторы, которые невозможно оценить в рамках данного исследования.

Длительность операционного вмешательства была на 75 минут больше в контрольной группе, чем в основной, что было обусловлено проведением микроэлектродной регистрации и интраоперационной стимуляции.

Отдельно был проведен анализ данных в контрольной группе с целью сопоставления данных нейровизуализации и микроэлектродной регистрации. Сравнение режимов T2 и SWI/SWAN показало, что оба режима демонстрируют высокую сопоставимость в визуализации границ и середины субталамического ядра с микроэлектродной регистрацией. Кроме того, высокая частота имплантации электродов по центральной траектории – 90% (36/40 электродов) говорит о том, что 3 Тл МРТ в режимах SWAN и high-resolution T2 позволяет с большой точностью определить РТЦ. Для сравнения, при использовании 1,5 Тл МРТ в нашем центре электрод был имплантирован по центральной траектории в 63,5% случаев.

ВЫВОДЫ

1. МРТ 3 Тл в режимах SWAN/SWI и T2 высокого пространственного разрешения позволяет с высокой точностью определять граница субталамического ядра. Режим T2 и режим SWAN/SWI демонстрируют сопоставимые результаты в визуализации границ субталамического ядра, что подтверждено данным микроэлектродной регистрации (Wilcoxon sign-rank test, $p > 0,05$). Границу между STN и черной субстанцией более четко удастся определять в режиме SWAN/SWI (Pearson Chi-square, $p < 0,05$).

2. Степень регресса двигательных нарушений на фоне двусторонней стимуляции STN у пациентов в исследуемой группе (стереотаксические расчеты с использованием 3 Тл МРТ и интраоперационной КТ, прооперированных в условиях общей анестезии) статистически не отличалась от степени уменьшения тяжести двигательный проявлений у пациентов, прооперированных в условиях местной анестезии (Mann-Whitney U Test, $p > 0,05$). Уменьшение выраженности осложнений медикаментозной терапии у пациентов, прооперированных в условиях общей анестезии, сопоставимо снижению тяжести осложнений медикаментозной терапии у пациентов, операцию которым выполняли «в сознании» (Mann-Whitney U Test, $p > 0,05$).

3. Динамика качества жизни и повседневной активности пациентов достоверно не отличалась между группами (Mann-Whitney U Test, $p > 0,05$). Была выявлена сильная корреляция между улучшением качества жизни и уменьшением аффективных нарушений в послеоперационном периоде (Spearman Rank Order Correlations, $R = 0,79$, $p < 0,05$).

4. Частота развития хирургических и стимуляционных осложнений минимальна как у пациентов, прооперированных «в наркозе», так и у пациентов, прооперированных «в сознании». Различия между группами статистически не значимы (Pearson Chi-square, $p > 0,05$). Когнитивный статус пациентов через 12 месяцев после имплантации системы для двусторонней стимуляции

субталамического ядра не ухудшался в обеих группах (Friedman ANOVA, $p > 0,05$).

5. Стереотаксическая точность была столь же высокой как при выполнении операции «в наркозе», так и «в сознании». Несколько более высокая точность в группе «местной анестезии» (Mann-Whitney U Test, $p < 0.05$) объяснялась методикой рентгенологического контроля при фиксации электрода.

6. Пациентам с четко дифференцируемыми границами субталамического ядра, при условии интраоперационной КТ верификации положения электрода, можно проводить операцию в условиях общей анестезии без микроэлектродной регистрации и интраоперационной стимуляции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. МРТ для предоперационных расчетов необходимо проводить на 3 Тл томографе с использованием последовательностей T1 (в режиме для нейронавигации), T2 высокого пространственного разрешения и SWAN (1мм).

2. Необходимо использовать интраоперационный КТ-контроль для визуализации положения электродов, оценки пневмоцефалии и смещения срединных структур мозга после имплантации обоих электродов. В то же время, фиксацию электрода целесообразнее осуществлять под контролем интраоперационной рентгеноскопии.

3. В условиях хорошей визуализации субталамического ядра, когда четко видны его границы и можно определить середину ядра, имплантация электродов возможна в наркозе без применения микроэлектродной регистрации и интраоперационной стимуляции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- DBS – стимуляция глубоких структур мозга
- ED – Евклидово расстояние
- FAB – батарея лобной дисфункции
- FDA – управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
- GPI – внутренний сегмент бледного шара
- GPe – наружный сегмент бледного шара
- HADS – госпитальная шкала оценки депрессии и тревоги
- LEDD – суточная эквивалентная дозы леводопы
- MMSE – краткая шкала оценки психического статуса
- MOCA – Монреальская шкала когнитивной оценки
- PDQ-39 – опросник по качеству жизни при болезни Паркинсона
- PPN – педункуло-понтинное ядро
- RN – красное ядро
- SF-36 – короткая форма анкеты оценки качества жизни
- SN – черная субстанция
- STN – субталамическое ядро
- SWAN/SWI – изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости
- UPDRS – унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона
- Vim – промежуточное медиальное ядро таламуса
- Zi – неопределенная зона
- БП – болезнь Паркинсона
- ЗК – задняя комиссура
- КТ – компьютерная томография
- МА – местная анестезия
- МРТ – магнитно-резонансная томография

МЭР – микроэлектродная регистрация

ОА – общая анестезия

ПК – передняя комиссура

РТЦ – расчетная точка цели

ЭС – электростимуляция

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма. Клинические рекомендации (одобрены Минздравом России). М.:2022. 301 С.
2. Бриль Е.В., Томский А.А., Гамалея А.А., Поддубская А.А., Федорова Н.В., Губарева Н.Н., Декопов А.В., Левин О.С. Электростимуляция субталамического ядра в лечении развернутых стадий болезни Паркинсона // Уральский медицинский журнал. – 2015. – Т. 125, №2. – С. 14-19.
3. Бриль Е.В., Томский А.А., Гамалея А.А., Поддубская А.А., Федорова Н.В., Губарева Н.Н., Декопов А.В., Шабалов В.А. Медикаментозная терапия на фоне электростимуляции субталамического ядра у пациентов с болезнью Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – № 6. – С. 73-78.
4. Гамалея 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.52-62.
5. Губарева, Н. Н. Динамика моторных и немоторных симптомов болезни Паркинсона на фоне хронической электростимуляции субталамического ядра : специальность 14.01.11 "Нервные болезни" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Губарева Наталья Николаевна. – Москва, 2016. – 22 с.
6. Диагностика и лечение экстрапирамидных расстройств / под ред. проф. О.С.Левина. – М., 2018. – 328 с.: ил.
7. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона/ под ред. Иллариошкина С.Н., Левина О.С. М., ООО "ИПК Парето-Принт", 2017. 336 с.: ил.
8. Томский А.А., Бриль Е.В., Шабалов В.А., Федорова Н.В. Электростимуляция области субталамического ядра при болезни Паркинсона //

Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2006. – № 3. – С. 14-17.

9. Al Awadhi A, Tyrand R, Horn A, Kibleur A, Vincentini J, Zacharia A, Burkhard PR, Momjian S, Boëx C. Electrophysiological confrontation of Lead-DBS-based electrode localizations in patients with Parkinson's disease undergoing deep brain stimulation. // *Neuroimage Clin.* – 2022. – Т.34 – 102971.

10. Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease // *Arch Neurol.* – 2005. – Т.62. – С.554–560

11. Andreas Horn, Bassam Al-Fatly, Wolf-Julian Neumann, Clemens Neudorfer, Chapter 1 - Connectomic DBS: An introduction, Editor(s): Andreas Horn, Connectomic Deep Brain Stimulation, Academic Press, 2022, Pages 3-23, ISBN 9780128218617, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821861-7.00020-8>.

12. Antonini A, Stoessl AJ, Kleinman LS, Skalicky AM, Marshall TS, Sail KR, Onuk K, Odin PLA. Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach // *Curr Med Res Opin.* – 2018. – Dec. – Т.3, №12. – С.2063-2073.

13. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease // *Eur J Neurol.* – 2020. – Jan. – Т.27, №1. – С.27-42.

14. Bejjani BP, Dormont D, Pidoux B, Yelnik J, Damier P, Arnulf I, Bonnet AM, Marsault C, Agid Y, Philippon J, Cornu P. Bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease by using three-dimensional stereotactic magnetic resonance imaging and electrophysiological guidance // *J Neurosurg.* – 2000. – Apr. – Т.92, №4. – С.615-625.

15. Benabid AL, Chabardes S, Torres N, Piallat B, Krack P, Fraix V, Pollak P. Functional neurosurgery for movement disorders: a historical perspective // *Prog Brain Res.* – 2009. – Т.175. – С.379-91.

16. Berg D., Postuma B., Adler CH. MDS Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease // *Movement Disorders.* – 2015. – Т. 30, № 12. – С. 669–671.

17. Bhatia S, Oh M, Whiting T, Quigley M, Whiting D. Surgical complications

of deep brain stimulation. A longitudinal single surgeon, single institution study // *Stereotact Funct Neurosurg.* – 2008. – T.86, №6. – C.367–372.

18. Blasberg F, Wojtecki L, Elben S, Slotty PJ, Vesper J, Schnitzler A, Groiss SJ. Comparison of Awake vs. Asleep Surgery for Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease // *Neuromodulation.* – 2018. – Aug. – T.21, №6. – C.541-547.

19. Blume J, Schlaier J, Rothenfuß E, Anthofer J, Zeman F, Brawanski A, Bogdahn U, Lange M. Intraoperative clinical testing overestimates the therapeutic window of the permanent DBS electrode in the subthalamic nucleus // *Acta Neurochir (Wien).* – 2017. – Sep. – T.159, №9. – C.1721-1726.

20. Bot M, Verhagen O, Caan M, Potters WV, Dilai Y, Odekerken VJJ, Dijk JM, de Bie RMA, Schuurman PR, van den Munckhof P. Defining the Dorsal STN Border Using 7.0-T MRI: A Comparison to Microelectrode Recordings and Lower Field Strength MRI // *Stereotact Funct Neurosurg.* – 2019. – T.97, №3. – C.153-159.

21. Bour LJ, Contarino MF, Foncke EM, de Bie RM, van den Munckhof P, Speelman JD, Schuurman PR. Long-term experience with intraoperative microrecording during DBS neurosurgery in STN and GPi // *Acta Neurochir (Wien).* – 2010. – Dec. – T.152, №12. – C.2069-2077.

22. Brodsky MA, Anderson S, Murchison C, Seier M, Wilhelm J, Vederman A, Burchiel KJ. Clinical outcomes of asleep vs awake deep brain stimulation for Parkinson disease // *Neurology.* – 2017. – Nov. – T.89, №19. – C.1944-1950.

23. Burchiel KJ, McCartney S, Lee A, Raslan AM. Accuracy of deep brain stimulation electrode placement using intraoperative computed tomography without microelectrode recording // *J Neurosurg.* – 2013. – Aug. – T.119, №2. – C.301-306.

24. Bus, S., van den Munckhof, P., Bot, M., Pal, G., Ouyang, B., Sani, S., & Verhagen Metman, L. Borders of STN determined by MRI versus the electrophysiological STN. A comparison using intraoperative CT // *Acta Neurochirurgica.* – 2017. – T.160, №2. – C.373–383.

25. Büttner C, Maack M, Janitzky K, Witt K. The Evolution of Quality of Life After Subthalamic Stimulation for Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. // *Mov Disord Clin Pract.* – 2019. – Aug. – T.16.6, №7. – C.521-530.

26. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Dodel R. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Aug. – T.15, №4. – C.473-490.
27. Castagnoli K., Murugesan T. Tobacco leaf, smoke and smoking, MAO inhibitors, Parkinson's disease and neuroprotection; are there links? // *Neurotoxicology.* – 2004. – T. 25, Suppl. 1–2. – C. 279–291.
28. Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation // *Arch Neurol.* – 2011 – T.68, №12 – C.1550-1556.
29. Chandran AS, Bynevelt M, Lind CR. Magnetic resonance imaging of the subthalamic nucleus for deep brain stimulation // *J Neurosurg.* – 2016. – Jan. – T.124, №1. – C.96-105.
30. Charles PD, Van Blercom N, Krack P, Lee SL, Xie J, Besson G, Benabid AL, Pollak P. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD // *Neurology.* – 2002. – Sep. – T.59, №6. – C.932-934.
31. Chen, T., Mirzadeh, Z., Ponce, F. A. “Asleep” Deep Brain Stimulation Surgery: A Critical Review of the Literature // *World Neurosurg.* – 2017. – T.105. – C.191–198.
32. Chen, T., Mirzadeh, Z., Chapple, K. M., Lambert, M., Shill, H. A., Moguel-Cobos, G., Tröster, A. I., Dhall, R., Ponce, F. A. Clinical outcomes following awake and asleep deep brain stimulation for Parkinson disease // *Journal of Neurosurgery JNS.* – 2018. – T.130, №1. – C.109-120.
33. Chen, T., Mirzadeh, Z., Chapple, K., Lambert, M., & Ponce, F. A. Complication rates, lengths of stay, and readmission rates in “awake” and “asleep” deep brain stimulation // *Journal of Neurosurgery JNS.* – 2017. – T.127, №2. – C.360-369.
34. Cheng, C.-H., Huang, H.-M., Lin, H.-L., & Chiou, S.-M. 1.5T versus 3T MRI for targeting subthalamic nucleus for deep brain stimulation // *British Journal of Neurosurgery.* – 2013. – T.28, №4. – C.467–470.
35. Chircop C, Dingli N, Aquilina A, Zrinzo L, Aquilina J. MRI-verified

"asleep" deep brain stimulation in Malta through cross border collaboration: clinical outcome of the first five years // *Br J Neurosurg.* – 2018. – Aug. – T.32, №4. – C.365-371.

36. Cho ZH, Min HK, Oh SH, Han JY, Park CW, Chi JG, Kim YB, Paek SH, Lozano AM, Lee KH. Direct visualization of deep brain stimulation targets in Parkinson disease with the use of 7-tesla magnetic resonance imaging // *J Neurosurg.* – 2010. – Sep. – T.113, №3. – C.639-47.

37. Dammann P, Kraff O, Wrede KH, Özkan N, Orzada S, Mueller OM, Sandalcioglu IE, Sure U, Gizewski ER, Ladd ME, Gasser T. Evaluation of hardware-related geometrical distortion in structural MRI at 7 Tesla for image-guided applications in neurosurgery // *Acad Radiol.* – 2011. – Jul. – T.18, №7. – C.910-916.

38. De Lau, L, Breteler M. Epidemiology of Parkinson's disease // *Lancet Neurol.* – 2006. – T. 5, Suppl. 6.– C. 525–535.

39. Defer GL, Widner H, Marié RM, Rémy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD) // *Mov Disord.* – 1999. – Jul. – T.14, №4. – C.572-584.

40. Dimov AV, Gupta A, Kopell BH, Wang Y. High-resolution QSM for functional and structural depiction of subthalamic nuclei in DBS presurgical mapping // *J Neurosurg.* – 2018. – Aug. – T.131, №2. – C.360-367.

41. Duchin Y, Abosch A, Yacoub E, Sapiro G, Harel N. Feasibility of using ultra-high field (7 T) MRI for clinical surgical targeting // *PLoS One.* – 2012. – T.7, №5. C.37328.

42. Engelhardt J, Caire F, Damon-Perrière N, Guehl D, Branchard O, Auzou N, Tison F, Meissner WG, Krim E, Bannier S, Bénard A, Sitta R, Fontaine D, Hoarau X, Burbaud P, Cuny E. A Phase 2 Randomized Trial of Asleep versus Awake Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease // *Stereotact Funct Neurosurg.* – 2020. – Nov. – T.30. – C.1-11.

43. Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, Albanese A. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants // *Brain.* – 2010. – Sep. – T.133, №9. – C.2664-2676.

44. Hagell P, Nygren C. The 39 item Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39) revisited: implications for evidence based medicine // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2007. – Nov. – T.78. – C.1191-8.
45. Harries AM, Kausar J, Roberts SA, Mocroft AP, Hodson JA, Pall HS, Mitchell RD. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for advanced Parkinson disease using general anesthesia: long-term results // *J Neurosurg*. – 2012. – Jan. – T.116, №1. – C.107-113.
46. Hariz M, Blomstedt P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. // *J Intern Med*. – 2022. – Nov. – T.292, №5. C.764-778.
47. Hariz MI, Blomstedt P, Zrinzo L. Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story // *Neurosurg Focus*. – 2010. – Aug. – T.29, №2. C. E1.
48. Hauser RA, Auinger P. Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease // *Mov Disord*. – 2011. – May. – T.26. – C.813–818.
49. Ho AL, Ali R, Connolly ID, Henderson JM, Dhall R, Stein SC, Halpern CH. Awake versus asleep deep brain stimulation for Parkinson's disease: a critical comparison and meta-analysis // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2018. – Jul. – T.89, №7. – C.687-691.
50. Holewijn RA, Verbaan D, van den Munckhof PM, Bot M, Geurtsen GJ, Dijk JM, Odekerken VJ, Beudel M, de Bie RMA, Schuurman PR. General Anesthesia vs Local Anesthesia in Microelectrode Recording-Guided Deep-Brain Stimulation for Parkinson Disease: The GALAXY Randomized Clinical Trial// *JAMA Neurol*. – 2021. – Oct. – T78, №1. – C.1212-1219.
51. Jakobs M, Krasniqi E, Kloß M, Neumann JO, Campos B, Unterberg AW, Kiening KL. Intraoperative Stereotactic Magnetic Resonance Imaging for Deep Brain Stimulation Electrode Planning in Patients with Movement Disorders // *World Neurosurg*. – 2018. – Nov. – T.119. – C.e801-e808.
52. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease // *Lancet*. – 2015. – Aug. – T.386, №9996 – C.896-912.
53. Kerl HU, Gerigk L, Pechlivanis I, Al-Zghloul M, Groden C, Nölte I. The

subthalamic nucleus at 3.0 Tesla: choice of optimal sequence and orientation for deep brain stimulation using a standard installation protocol: clinical article // *J Neurosurg.* – 2012. – Dec. – T.117, №6. – C.1155-1165.

54. Kimmelman J, Duckworth K, Ramsay T, Voss T, Ravina B, Emborg ME. Risk of surgical delivery to deep nuclei: a meta-analysis // *Mov Disord.* – 2011. – T.26. – C.1415–1421.

55. Ko AL, Burchiel KJ. Image-Guided, Asleep Deep Brain Stimulation // *Prog Neurol Surg.* – 2018. – T.33. – C.94-106.

56. Kochanski RB, Bus S, Brahimaj B, Borghei A, Kraimer KL, Keppetipola KM, Beehler B, Pal G, Metman LV, Sani S. The Impact of Microelectrode Recording on Lead Location in Deep Brain Stimulation for the Treatment of Movement Disorders // *World Neurosurg.* – 2019. – Dec. – T.132. – C. e487-e495.

57. Koirala, N., Serrano, L., Paschen, S., Falk D., Anwar A., Kuravi P., Deuschl G., Groppa S., Muthuraman M. Mapping of subthalamic nucleus using microelectrode recordings during deep brain stimulation // *Sci Rep* 10. – 2020. – №19241

58. van Laar PJ, Oterdoom DL, Ter Horst GJ, van Hulzen AL, de Graaf EK, Hoogduin H, Meiners LC, van Dijk JM. Surgical Accuracy of 3-Tesla Versus 7-Tesla Magnetic Resonance Imaging in Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease // *World Neurosurg.* – 2016. – Sep. – T.93. – C.410-412.

59. Lagrange E., Krack P. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves health-related quality of life in PD // *Neurology.* – 2002. – T.59, Suppl. 12. – C.1976–1978.

60. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional neuroanatomy of the basal ganglia // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2012. – Dec. – T2, №12:a009621.

61. Lang AE, Houeto JL, Krack P, Kubu C, Lyons KE, Moro E, Ondo W, Pahwa R, Poewe W, Tröster AI, Uitti R, Voon V. Deep brain stimulation: preoperative issues // *Mov Disord.* – 2006. – Jun. – T.21, №14. – C.171-196.

62. Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson Disease // *Neurol Clin.* – 2016. – Nov. – T.34, №4. – C. 955-965.

63. Lee PhS, Crammond DJ, Richardson RM. Deep Brain Stimulation of the

Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus for Parkinson's Disease // *Prog Neurol Surg.* – 2018. – T33. – C.207-221.

64. Lefaucheur JP, Gurruchaga JM, Pollin B, von Raison F, Mohsen N, Shin M, Ménard-Lefaucheur I, Oshino S, Kishima H, Fénelon G, Rémy P, Cesaro P, Gabriel I, Brugières P, Keravel Y, Nguyen JP. Outcome of bilateral subthalamic nucleus stimulation in the treatment of Parkinson's disease: correlation with intra-operative multi-unit recordings but not with the type of anaesthesia // *Eur Neurol.* – 2008. – T.60, №4. – C.186-199.

65. Lefranc M, Zouitina Y, Tir M, Merle P, Ouendo M, Constans JM, Godefroy O, Peltier J, Krystkowiak P. Asleep Robot-Assisted Surgery for the Implantation of Subthalamic Electrodes Provides the Same Clinical Improvement and Therapeutic Window as Awake Surgery // *World Neurosurg.* – 2017. – Oct. – T.106. – C.602-608.

66. Levin KH, Chauvel P. *Handbook of Clinical Neurology.* M: Elsevier, T. 160, 2019, C. 345-355.

67. Li Z, Zhang JG, Ye Y, Li X. Review on Factors Affecting Targeting Accuracy of Deep Brain Stimulation Electrode Implantation between 2001 and 2015 // *Stereotact Funct Neurosurg.* – 2016. – T.94, №6. – C.351-362.

68. Liu Z, He S, Li L. General Anesthesia versus Local Anesthesia for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis // *Stereotact Funct Neurosurg.* – 2019. – T.97, №5-6. – C.381-390.

69. Longhi M, Ricciardi G, Tommasi G, Nicolato A, Foroni R, Bertolasi L, Beltramello A, Moretto G, Tinazzi M, Gerosa M. The Role of 3T Magnetic Resonance Imaging for Targeting the Human Subthalamic Nucleus in Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease // *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* – 2015. – May. – T.76, №3. – C.181-189.

70. Lozano CS, Ranjan M, Boutet A, Xu DS, Kucharczyk W, Fasano A, Lozano AM. Imaging alone versus microelectrode recording-guided targeting of the STN in patients with Parkinson's disease // *J Neurosurg.* – 2019. – T.130 – C.1847–1852.

71. Maltête D, Navarro S, Welter ML, Roche S, Bonnet AM, Houeto JL, Mesnage V, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y. Subthalamic stimulation in

Parkinson disease: with or without anesthesia? // *Arch Neurol.* – 2004ю – Mar. – T.61, №3. – C.390-392.

72. Matias CM, Frizon LA, Nagel SJ, Lobel DA, Machado AG. Deep brain stimulation outcomes in patients implanted under general anesthesia with frame-based stereotaxy and intraoperative MRI // *J Neurosurg.* – 2018. – Dec. – T.129, №6. – C.1572-1578.

73. McGregor MM, Nelson AB. Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease // *Neuron.* – 2019. – Mar. – T.101, №6. – C. 1042-1056.

74. Melo M, Furlanetti L, Hasegawa H, Mundil N, Ashkan K. Comparison of direct MRI guided versus atlas-based targeting for subthalamic nucleus and globus pallidus deep brain stimulation. // *Br J Neurosurg.* – 2023. – Oct. – T.37, №5. – C.1040-1045.

75. Meyers R. The modification of alternating tremors, rigidity and festination by surgery of the basal ganglia // *Proc Assoc Nerv Ment Dis.* – 1940. – T.21. – C.602–665

76. Mirzadeh, Z., Chapple, K., Lambert, M., Evidente, V. G., Mahant, P., Ospina, M. C., Samanta, J., Moguel-Cobos, G., Salins, N., Lieberman, A., Tröster, A. I., Dhall, R., & Ponce, F. A. Parkinson's disease outcomes after intraoperative CT-guided "asleep" deep brain stimulation in the globus pallidus internus // *Journal of Neurosurgery JNS.* – 2016. – T.124, №4. – C.902-907.

77. Mirzadeh Z, Chen T, Chapple KM, Lambert M, Karis JP, Dhall R, Ponce FA. Procedural Variables Influencing Stereotactic Accuracy and Efficiency in Deep Brain Stimulation Surgery // *Oper Neurosurg (Hagerstown).* – 2019. – Jul. – T.17, №1. – C.70-78.

78. Moran C, Sarangmat N, Gerard CS, Barua N, Ashida R, Woolley M, Pietrzyk M, Gill SS. Two Hundred Twenty-Six Consecutive Deep Brain Stimulation Electrodes Placed Using an "Asleep" Technique and the Neuro|Mate™ Robot for the Treatment of Movement Disorders // *Oper Neurosurg (Hagerstown).* – 2020. – Oct. – T.19, №5. – C.530-538.

79. Nakajima T, Zrinzo L, Foltynie T, Olmos IA, Taylor C, Hariz MI, Limousin

P. MRI-guided subthalamic nucleus deep brain stimulation without microelectrode recording: can we dispense with surgery under local anaesthesia? // *Stereotact Funct Neurosurg.* – 2011. – T.89, №5. – C.318-25.

80. Nutt JG, Rufener SL, Carter JH, Anderson VC, Pahwa R, Hammerstad JP, Burchiel KJ. Interactions between deep brain stimulation and levodopa in Parkinson's disease // *Neurology.* – 2001. – T. 57, №10. – C. 1835–1842.

81. Odekerken VJ, Boel JA, Schmand BA, de Haan RJ, Figuee M, van den Munckhof P, Schuurman PR, de Bie RM; NSTAPS study group. GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease: Three-year follow-up. // *Neurology.* – 2016. – Feb. – T.86, №8. – C.755-761.

82. O'Gorman RL, Shmueli K, Ashkan K, Samuel M, Lythgoe DJ, Shahidiani A, Wastling SJ, Footman M, Selway RP, Jarosz J. Optimal MRI methods for direct stereotactic targeting of the subthalamic nucleus and globus pallidus // *Eur Radiol.* – 2011. – Jan. – T.21, №1. – C.130-136.

83. Pallavaram S, Yu H, Spooner J, D'Haese PF, Bodenheimer B, Konrad PE, Dawant BM. Intersurgeon variability in the selection of anterior and posterior commissures and its potential effects on target localization // *Stereotact Funct Neurosurg.* – 2008. – T.86, №2. – C.113-119.

84. Parkinson's disease in adults: diagnosis and management // London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). – 2017. – Jul.

85. Polanski WH, Martin KD, Engelland K, von Kummer R, Klingelhofer L, Fauser M, Storch A, Schackert G, Sobottka SB. Accuracy of subthalamic nucleus targeting by T2, FLAIR and SWI-3-Tesla MRI confirmed by microelectrode recordings // *Acta Neurochir (Wien).* – 2015. – Mar. – T.157, №3. – C.479-486.

86. Rasouli J, Ramdhani R, Panov FE, Dimov A, Zhang Y, Cho C, Wang Y, Kopell BH. Utilization of Quantitative Susceptibility Mapping for Direct Targeting of the Subthalamic Nucleus During Deep Brain Stimulation Surgery // *Oper Neurosurg (Hagerstown).* – 2018. – Apr. – T.14, №4. – C.412-419.

87. Richter, E. O., Hoque, T., Halliday, W., Lozano, A. M., & Saint-Cyr, J. A. Determining the position and size of the subthalamic nucleus based on magnetic

resonance imaging results in patients with advanced Parkinson disease // *Journal of Neurosurgery*. – 2004. – T.100, №3. – C.541–546.

88. Rizzone MG, Fasano A, Daniele A, Zibetti M, Merola A, Rizzi L, Piano C, Piccininni C, Romito LM, Lopiano L, Albanese A. Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease: from the advanced phase towards the late stage of the disease? // *Parkinsonism Relat Disord*. – 2014. – Apr. – T.20, №4. – C.376-381.

89. Rolston JD, Englot DJ, Starr PA, Larson PS. An unexpectedly high rate of revisions and removals in deep brain stimulation surgery: Analysis of multiple databases // *Parkinsonism Relat Disord*. – 2016. – T.33. – C.72–77.

90. Saleh S, Swanson KI, Lake WB, Sillay KA. Awake Neurophysiologically Guided versus Asleep MRI-Guided STN DBS for Parkinson Disease: A Comparison of Outcomes Using Levodopa Equivalents // *Stereotact Funct Neurosurg*. – 2015. – T.93, №6. – C.419-426.

91. Sammartino F, Rege R, Krishna V. Reliability of Intraoperative Testing During Deep Brain Stimulation Surgery // *Neuromodulation*. – 2020. – Jun. – T.23, №4. – C.525-529.

92. Sánchez-Ferro, Á., Matarazzo, M., Martínez-Martín, P., Martínez-Ávila, J. C., Gómez de la Cámara, A., Giancardo, L., Arroyo Gallego, T., Montero, P., Puertas-Martín, V., Obeso, I., Butterworth, I., Mendoza, C. S., Catalán, M. J., Molina, J. A., Bermejo-Pareja, F., Martínez-Castrillo, J. C., López-Manzanares, L., Alonso-Cánovas, A., Herreros Rodríguez, J., & Gray, M. // Minimal Clinically Important Difference for UPDRS-III in Daily Practice. *Movement disorders clinical practice*. – 2018 – April. – T.5. – C.448–450.

93. Senemmar F, Hartmann CJ, Sloty PJ, Vesper J, Schnitzler A, Groiss SJ. Asleep Surgery May Improve the Therapeutic Window for Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus // *Neuromodulation*. – 2021. – Feb. – T.24, №2. – C.279-285.

94. Schaltenbrand G, Wahren W/ Atlas for stereotaxy of the human brain, 2nd Ed. // 1977. Thieme, Stuttgart, 84 c.

95. Schrag A, Sampaio C, Counsell N, Poewe W. Minimal clinically important change on the unified Parkinson's disease rating scale // *Mov Disord*. – 2006. – Aug. –

T.21. – C.1200–1207.

96. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Hälbig TD, Hesekamp H, Navarro SM, Meier N, Falk D, Mehdorn M, Paschen S, Maarouf M, Barbe MT, Fink GR, Kupsch A, Gruber D, Schneider GH, Seigneuret E, Kistner A, Chaynes P, Ory-Magne F, Brefel Courbon C, Vesper J, Schnitzler A, Wojtecki L, Houeto JL, Bataille B, Maltête D, Damier P, Raoul S, Sixel-Doering F, Hellwig D, Gharabaghi A, Krüger R, Pinski MO, Amtage F, Régis JM, Witjas T, Thobois S, Mertens P, Kloss M, Hartmann A, Oertel WH, Post B, Speelman H, Agid Y, Schade-Brittinger C, Deuschl G; EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications // *N Engl J Med.* – 2013. – Feb. – T.368, №7. – C.610-22.

97. Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Fishman PS, Reich SG, Weiner WJ. The clinically important difference on the unified Parkinson's disease rating scale // *Arch Neurol.* – 2010. – Jan. – T.67. – C.64–70.

98. Sharma M, Deogaonkar M. Accuracy and safety of targeting using intraoperative "O-arm" during placement of deep brain stimulation electrodes without electrophysiological recordings. *J Clin Neurosci.* 2016 May;27:80-6. doi: 10.1016/j.jocn.2015.06.036.

99. Sheshadri V, Rowland NC, Mehta J, Englesakis M, Manninen P, Venkatraghavan L. Comparison of General and Local Anesthesia for Deep Brain Stimulator Insertion: A Systematic Review // *Can J Neurol Sci.* – 2017. – Nov. – T.44, №6. – C.697-704.

100. Sidiropoulos C, Rammo R, Merker B, Mahajan A, LeWitt P, Kaminski P, Womble M, Zec A, Taylor D, Wall J, Schwalb JM. Intraoperative MRI for deep brain stimulation lead placement in Parkinson's disease: 1 year motor and neuropsychological outcomes // *J Neurol.* – 2016. – Jun. – T.263, №6. – C.1226-31.

101. Spiegel, E. A., Wycis, H. T., Marks, M., & Lee, A. J. Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. // *Science (New York, N.Y.).* – 1947. – Oct. – T.106(2754). – C. 349–350.

102. Starr, P. A., Christine, C. W., Theodosopoulos, P. V., Lindsey, N., Byrd, D., Mosley, A., Marks, W. J. Implantation of deep brain stimulators into subthalamic nucleus:

technical approach and magnetic imaging—verified electrode locations // *Journal of Neurosurgery*. – 2002. – T.97, №2. – C.370–387.

103. Sutcliffe AJ, Mitchell RD, Gan YC, Mocoft AP, Nightingale P. General anaesthesia for deep brain stimulator electrode insertion in Parkinson's disease // *Acta Neurochir (Wien)*. – 2011. – Mar. – T.153, №3. – C.621-627.

104. Terao T, Takahashi H, Yokochi F, Taniguchi M, Okiyama R, Hamada I. Hemorrhagic complication of stereotactic surgery in patients with movement disorders // *J Neurosurg*. – 2003. – Jun. – T. 98, №6. – C.1241-1246.

105. Timmermann L, Jain R, Chen L, Maarouf M, Barbe MT, Allert N, Brücke T, Kaiser I, Beirer S, Sejio F, Suarez E, Lozano B, Haegelen C, Vérin M, Porta M, Servello D, Gill S, Whone A, Van Dyck N, Alesch F. Multiple-source current steering in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease (the VANTAGE study): a non-randomised, prospective, multicentre, open-label study // *Lancet Neurol*. – 2015. – Jul. – T.14, №7. – C.693-701.

106. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease // *Mov Disord*. – 2010. – Nov. – T. 25, №15. – C.2649-2653.

107. Trevethan R. Sensitivity, Specificity, and Predictive Values: Foundations, Pliabilities, and Pitfalls in Research and Practice // *Front Public Health*. – 2017. – Nov. – T.5. – C.307.

108. Tsai ST, Chen TY, Lin SH, Chen SY. Five-Year Clinical Outcomes of Local versus General Anesthesia Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease // *Parkinsons Dis*. – 2019. – Jan. – e.5676345.

109. Vesper J, Klostermann F, Stockhammer F, Funk T, Brock M. Results of chronic subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a 1-year follow-up study // *Surg Neurol*. – 2002. – May. – T.57, №5. – C.306-311.

110. Walter BL, Abosch A, Vitek JL. Current neurosurgical treatments for Parkinson's disease: Where did they come from? // Waxman S, ed. *From Neuroscience to Neurology*. Cambridge, MA: Academic Press. – 2005. – C.159–173

111. Walters H, Shah BB. Focused Ultrasound and Other Lesioning Therapies in

- Movement Disorders // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2019. – Aug. – T.19, №9. – C.66.
112. Wang D, Doddrell DM. Geometric Distortion in Structural Magnetic Resonance Imaging // *Current Medical Imaging Reviews.* – 2005. – T.1 – C.49–60.
113. Weaver FM, Follett KA, Stern M, Luo P, Harris CL, Hur K, Marks WJ Jr, Rothlind J, Sagher O, Moy C, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein JM, Stoner G, Starr PA, Simpson R, Baltuch G, De Salles A, Huang GD, Reda DJ; CSP 468 Study Group. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes // *Neurology.* – 2012. – Jul. – T.79, №1. – C.55-65.
114. Wichmann T, DeLong MR. Deep Brain Stimulation for Movement Disorders of Basal Ganglia Origin: Restoring Function or Functionality? // *Neurotherapeutics.* – 2016. – Apr. – T.13, №2. – C.264-283.
115. Yamada K, Goto S, Kuratsu J, Matsuzaki K, Tamura T, Nagahiro S, Murase N, Shimazu H, Kaji R. Stereotactic surgery for subthalamic nucleus stimulation under general anesthesia: a retrospective evaluation of Japanese patients with Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2007. – Mar. – T.13, №2. – C.101-107.
116. Yin Z, Luo Y, Jin Y, Yu Y, Zheng S, Duan J, Xu R, Zhou D, Hong T, Lu G. Is awake physiological confirmation necessary for DBS treatment of Parkinson's disease today? A comparison of intraoperative imaging, physiology, and physiology imaging-guided DBS in the past decade // *Brain Stimul.* – 2019. – Jul-Aug. – T.12, №4. – C.893-900.
117. Zibetti M, Merola A, Rizzi L, Ricchi V, Angrisano S, Azzaro C, Artusi CA, Arduino N, Marchisio A, Lanotte M, Rizzone M, Lopiano L. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease // *Mov Disord.* – 2011. – Nov. – T.26, №13. – C. 2327-2334.
118. Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, Hariz MI. Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review // *J Neurosurg.* – 2012. – Jan. – T.116, №1. – C.84-94.

Критерии диагноза болезни Паркинсона MDS [6]

Для установления клинически достоверного диагноза БП требуется:

1. Отсутствие абсолютных критериев исключения;
2. Наличие как минимум, двух критериев, подтверждающих диагноз;
3. Отсутствие "красных флажков".

Для установления клинически вероятного диагноза БП требуется:

1. Отсутствие абсолютных критериев исключения;
2. Нейтрализация выявленных "красных флажков" критериями, подтверждающими диагноз:
 - а. При наличии одного "красного флажка", необходимо соответствие как минимум одному критерию, подтверждающему диагноз;
 - б. При наличии двух "красных флажков", необходимо соответствие как минимум двум критериям подтверждающим диагноз. Наличие более двух "красных флажков" не допускается

Критерии, подтверждающие диагноз БП

2. Отчётливый выраженный положительный эффект дофаминергической терапии. С началом лечения пациент возвращается к нормальному или близкому к нормальному функциональному уровню. В отсутствии однозначного указания на ответ в начале лечения, выраженный ответ определяется следующим образом:
 - а. Выраженное улучшение с повышением дозы или выраженное ухудшение с понижением дозы. Незначительные изменения не учитываются. Объективным выражением этого является >30% улучшение оценки по III части шкалы UPDRS после изменения схемы лечения, субъективное – убедительные анамнестические

данные о заметном улучшении, полученные от пациента или ухаживающего лица.

- b. Отчётливые или выраженные флуктуации "включения-выключения", которые с определённой точки зрения должны включаться в предсказуемый феномен "истощения" действия конца дозы леводопы.
3. Наличие дискинезий, вызванных препаратами леводопы
 4. Тремор покоя конечностей при клиническом осмотре (при предыдущих или текущем осмотре)
 5. Положительный результат как минимум одного вспомогательного диагностического теста, специфичность которого более 80% в дифференциальной диагностике БП от других заболеваний, проявляющихся синдромом паркинсонизма:
 - a. Потеря обоняния (аносмия или гипосмия, с соответствии с возрастом и полом);
 - b. симпатическая денервация по данным сцинтиграфии с Метайодбензилгуанидином.

Абсолютные критерии исключения: наличие какого-либо из этих признаков исключает БП

1. Выраженные симптомы поражения мозжечка, такие как мозжечковая походка, туловищная атаксия или мозжечковые глазодвигательные нарушения (например, стойкий патологический установочный нистагм, крупноразмашистые неловкие движения, гиперметрические саккады);
 2. Надъядерный парез вертикального взора вниз или избирательное замедление саккадических движений, направленных вниз;
 3. Диагноз вероятного поведенческого варианта фронтотемпоральной деменции или первично прогрессирующей афазии, установленный в соответствии с консенсусными критериями в течение первых пяти лет заболевания;
-

-
4. Симптомы паркинсонизма в течение первых трёх лет вовлекают только нижние конечности;
 5. Приём блокаторов дофаминовых рецепторов или средств, приводящих к истощению запасов дофамина достаточной продолжительности и в дозе, достаточной для развития лекарственного паркинсонизма;
 6. Отсутствие отчётливого ответа на приём препаратов леводопы в высокой дозе, несмотря на умеренную или выраженную тяжесть симптомов заболевания;
 7. Отчётливые симптомы корковых нарушений чувствительности (аграфестезия, астереогноз при сохранности первичных чувствительных функций), отчётливая идеомоторная апраксия конечности или прогрессирующая афазия;
 8. Отсутствие нарушений со стороны пресинаптических дофаминергических систем по данным функциональной нейровизуализации;
 9. Установлен альтернативный диагноз, объясняющий развитие у пациента паркинсонизма и других симптомов, лучше чем БП, установленный на основании экспертной оценки врача или имеющий другое документальное подтверждение

"Красные флажки"

1. Быстрое прогрессирование нарушений ходьбы, с развитием потребности в инвалидном кресле в течение пяти лет с момента начала заболевания;
 2. Полное отсутствие прогрессирования моторных и других симптомов в течение пяти и более лет, исключая случаи, когда стабильное состояние поддерживается лечением;
 3. Раннее развитие бульбарных нарушений: выраженной дисфонии или дизартрии (нечёткость речи большую часть времени) или выраженной дисфагии (требуется придание пище мягкой консистенции, кормление
-

-
- через назогастральный зонд или гастростому) в течение пяти лет с начала заболевания;
4. Инспираторные дыхательные нарушения: дневной или ночной инспираторный стридор или частые инспираторные симптомы;
 5. Выраженные вегетативные нарушения в первые пять лет с момента начала заболевания. Они могут включать:
 - а. Ортостатическую гипотензию, которая определяется как снижение артериального давления в течение трёх минут пребывания в положении стоя: систолического не менее чем на 30 мм рт.ст. или диастолического не менее чем на 15 мм рт.ст. в отсутствии дегидратации, приёма гипотензивных препаратов или других заболеваний, которые могут убедительно объяснить вегетативные нарушения, или
 - б. или тяжёлые задержку или недержание мочи в течение первых пяти лет течения заболевания (за исключением стрессового неудержания небольших количеств мочи или неудержания при длительном нахождении в вертикальном положении у женщин), это не просто функциональное недержание. У мужчин, задержка мочи не должна быть связана с заболеванием предстательной железы, и должна сочетаться с эректильной дисфункцией.
 6. Повторные (>1/год) падения по причине нарушения равновесия в течение 3-х лет с начала заболевания;
 7. Чрезмерно выраженный антероколлиз (фиксированное сгибание шеи кпереди) или контрактуры рук или ног в течение первых 10 лет;
 8. Отсутствие каких-либо распространённых немоторных симптомов БП в течение 5 и более лет заболевания. Эти симптомы включают нарушения сна (нарушения поддержания сна, избыточная сонливость в дневное время, симптомы нарушений поведения во сне с БДГ, вегетативные нарушения (запоры, недержание мочи в дневное время,
-

ортостатическая гипотензия, сопровождающаяся характерными жалобами), гипосмия или психиатрические нарушения (депрессия, тревога или галлюцинации);

9. Необъяснимые другими причинами пирамидные знаки, которые определяются как пирамидная слабость или патологическое оживление глубоких рефлексов (за исключением лёгкой асимметрии рефлексов или изолированного симптома Бабинского);
 10. Двусторонний симметричный паркинсонизм – пациент или ухаживающие лица сообщают о двустороннем развитии симптомов без преобладания на одной из сторон; при осмотре также не выявляется асимметрии.
-

Исследования, посвященные сравнению DBS-STN, выполненной с применением общей и местной анестезии

Авторы, год публикации	Тип исследования, число пациентов	Результаты
Мета-анализы		
Sheshadri и соавт., 2017 [99]	n=455 (194 – ОА, 261 –МА)	Отсутствие разницы в моторных исходах и снижении LEDD, а также частоте осложнений между группами
Но и соавторы, 2018 [49]	145 исследований (ОА – 671, МА – 7711)	Отсутствие разницы в моторных исходах по UPDRS II, III, уменьшении LEDD, погрешности имплантации электродов между группами. Уменьшение осложнений медикаментозного лечения по UPDRS IV – МА 78.4% vs ОА 59.7%. Интракраниальные кровоизлияния (МА 1.1% vs ОА 0.3%) Инфекционные осложнения (МА 1.4% vs ОА 0.7%) Стимуляционные осложнения – меньше в группе МА (частота не указана)
Yin и соавт., 2019 [116]	59 когорт IMG-DBS (n = 424, электроды = 819), PHY-DBS (n = 2510, электроды = 4543), COMB-DBS (n = 533, электроды= 1009)	Отсутствие разницы в моторных исходах, уменьшении LEDD, качестве жизни и числе инфекционных осложнений. IMG-DBS – меньшее операционное время, чем в PHY- и COMB-DBS. Отклонение электрода – выше в группе PHY-DBS. Риск интракраниального кровоизлияния – самый низкий в группе IMG-DBS. Отклонения менее 1,55 мм не влияют на моторные исходы

Liu и соавт., 2020 [68]	14 исследований 1523 пациента (ОА – 967, МА – 556)	Отсутствие разницы в моторных исходах, уменьшении LEDD, осложнениях между группами ОА и МА (включая анализ подгрупп ОА с МЭР и без МЭР). Объем пневмоцефалии и операционное время – существенно выше в группе МА.
Систематические обзоры		
Chen и соавт., 2017 [31]	ОА у 220 пациентов с БП (341 электрод в STN, 90 – в GPi)	Среднее радиальное отклонение - 0,6 до 1,3 мм. Послеоперационное улучшение моторного статуса по UPDRS-III составило 40.2-65%. 103 из 115 пациентов демонстрировали существенное уменьшение LEDD через 6-12 месяцев после операции (14-49.3%).
Перспективные контролируемые исследования		
Timmerman и соавт. (VANTAGE), 2015 [105]	Перспективное мультицентровое нерандомизированное контролируемое открытое исследование STN-DBS n=40 (ОА – 19, МА – 21)	Отсутствие отличий в моторных исходах по UPDRS и качестве жизни по PDQ-39
Chen и соавт., 2018 [32]	Перспективное исследование контролируемое 133 пациента STN – 55 ОА (без МЭР и ИС) – 41, МА (с МЭР и ИС) – 14	Отсутствие отличий в моторных исходах по UPDRS-III МА - 21.6 [40.3%] vs. ОА - 26.1 [48.8%]; p = 0.20), а также в улучшении качества жизни по PDQ-39 и снижении LEDD. Среднее радиальное отклонение 0.9 ± 0.3 мм в обеих группах. Среднее число пенетраций мозга идентично в обеих группах. Отсутствие отличий в частоте и виде осложнений между группами (p ≥ 0.44) Время имплантации электродов существенно ниже в группе ОА (127.6 ± 46.1 vs 178.3 ± 44.8 minutes; p = 0.003).

Tsai и соавт., 2019 [108]	<p>Перспективное контролируемое исследование STN-DBS ОА + МЭР – 22 пациента МА + МЭР – 14 пациентов</p>	<p>Отсутствие статистически значимой разницы в моторных исходах между группами по UPDRS III off (ОА - 43.2 ± 14.1%, МА - 46.8 ± 13.8%) через 5 лет Число траекторий/полушарие – ОА – 1.91 ± 1.46 vs. МА – 2.73 ± 1.82, p=0,04). Отсутствие разницы в частоте осложнений между группами.</p>
Engelhardt и соавт., 2020 [42]	<p>Перспективное рандомизированное контролируемое исследование ОА без МЭР и ИС – 20 пациентов МА с МЭР и ИС – 10 пациентов</p>	<p>Соотношение UPDRS III off off-stim/on-stim составило 52,3% в группе ОА и 47% в группе МА через 6 месяцев. Уменьшение LEDD – 22,9% в группе ОА, 22,2% в группе МА. Улучшение качества жизни по PDQ-39 – 18,8 ОА vs 9,6 МА (абсолютная разница). Стимуляционные побочные эффекты 40% ОА vs 33% МА. Отклонение электрода: 1.08 ± 0.52 мм – ОА, 1.38 мм – МА</p>
Holewijn и соавт., 2021 [50]	<p>Перспективное рандомизированное контролируемое исследование ОА с МЭР – 54 пациента МА с МЭР и ИС – 56 пациентов</p>	<p>Среднее уменьшение тяжести двигательных симптомов по MDS-UPDRS III в off-периоде составило 52% в группе ОА и 50% в группе МА через 6 месяцев. Улучшение качества жизни по PDQ-39 – на 28% в группе ОА и на 33% в группе МА Группы статистически значимо не отличались Среднее число траекторий МЭР – 2 в обеих группах, частота симптоматических кровоизлияний – 4,5% (1/55 в группе ОА и 4/54 в группе МА)</p>
<p>Ретроспективные контролируемые исследования ОА + МЭР + ИС vs МА + МЭР + ИС</p>		
Maltete и соавт., 2005 [71]	<p>Ретроспективное исследование STN-DBS 30 пациентов</p>	<p>Улучшение по шкале UPDRS III off было значительнее в группе МА (-72,7% vs. -63,7%). Интенсивность стимуляции выше в</p>

	ОА + МЭР + ИС – 15 МА + МЭР + ИС – 15	группе ОА для правой стороны (2.85 ± 0.42 V vs. 2.52 ± 0.32 V; $p = 0.02$) Имплантация по центральной траектории – ОА - 29/30, МА – 25/30
Yamada и соавт., 2007 [115]	Ретроспективное исследование STN-DBS 25 пациентов ОА + МЭР + ИС – 15 МА + МЭР + ИС – 10	Отсутствие статистически значимых отличий между группами по UPDRS III off через 3 месяца (ОА $-38,1 \pm 17,48$ vs. МА $-38,8 \pm 15,44$). В группе МА брадикинезия в «off»-периоде уменьшилась больше, чем в группе ОА. Значение по UPDRS-IV оставалось выше в группе ОА. В группе МА – 1 смерть в результате интракраниального кровоизлияния.
Lefaucheur и соавт., 2008 [64]	Ретроспективное исследование 54 пациента STN-DBS ОА+ МЭР + ИС – 30 МА + МЭР + ИС – 24	Электрод был имплантирован в РТЦ в 51% случаев. Отсутствие статистически значимых отличий между группами по UPDRS III (ОА - $69.1 \pm 14.9\%$ vs. МА - $74.8 \pm 11.1\%$, $p=0.13$).
Sutcliffe и соавт., 2011 [103]	Ретроспективное исследование 46 пациентов STN-DBS ОА+ МЭР + ИС – 26 МА + МЭР + ИС – 20	Отсутствие статистически значимых отличий в уменьшении LEDD между группами (МА 39.4% от дооперационного уровня vs. ОА 32.3% от дооперационного уровня, $p=0,29$) Среднее операционное время меньше в группе ОА (7,5 ч vs. 8,2 ч, $p=0.003$)
Lefranc и соавт., 2017 [65]	Ретроспективное исследование 23 пациента Робот-ассистированная STN-DBS ОА + МЭР + ИС – 13 МА + МЭР + ИС – 10	Отсутствие статистически значимых отличий в моторных исходах по UPDRS III off (МА $-40,3\%$ vs. ОА - 49% , $p=0,336$). Терапевтическое окно идентично в обеих группах (МА 2.06 ± 0.53 V vs. ОА 2.28 ± 0.99 V, $p=0,32$). Частота осложнений статистически не отличалась в зависимости от группы ($p=0.39$)
Blasberg и соавт., 2018 [18]	Ретроспективное исследование STN-DBS ОА + МЭР + ИС – 48	Отсутствие статистически значимой разницы в моторных исходах через 3 месяца по UPDRS III off в группе ОА, при наличии в группе МА.

	пациентов, МА + МЭР + ИС – 48 пациентов	Через 1 год – статистически значимое улучшение в обеих группах. В группе МА через 3 месяца – существенно лучший результат по части «застываний», через 1 год – по части «речи». Отсутствие различий в частоте осложнений между группами.
Senemmar и соавт., 2020 [93]	Ретроспективное исследование STN-DBS 104 пациента ОА + МЭР + ИС – 80 МА + МЭР + ИС – 24	Терапевтическое окно существенно выше в группе ОА как при стимуляции с использованием сегментированных контактов (ОА: 2.99 ± 1.05 mA vs. МА: 2.36 ± 1.28 mA, $p = 0.004$), так и без нее (ОА: 2.53 ± 1.14 mA, МВ: 2.05 ± 1.2 mA, $p = 0.009$). В группе ОА стимуляция с использованием сегментированных контактов обеспечивало значительно более широкое терапевтическое окно, в сравнении с классической стимуляцией. Моторные исходы по UPDRS III не отличались между группами ОА и МА через 1 год (ОА 15.97 ± 7.96 vs. МА 13.92 ± 7.75 , $p = 0.43$). Степень уменьшения LEDD через 1 год после операции не отличалась между группами (ОА 332 ± 349 vs МА 404 ± 359 , $p = 0.46$).
Ретроспективные контролируемые исследования ОА без МЭР и ИС vs МА + МЭР + ИС		
Nakajima и соавт., 2011 [79]	Ретроспективное исследование STN-DBS МР-навигация ОА без МЭР и ИС – 14 пациентов, МА с МЭР и ИС – 68 пациентов	Отсутствие разницы в моторных исходах по UPDRS-III (-52.8% vs. -50.8% , $p = 0.96$). Транзиторные послеоперационные осложнения – 9,8% (без статистически значимой разницы между группами: МА - $n=1$, ОА – $n=7$)
Saleh и соавт., 2015 [90]	Ретроспективное исследование STN-DBS	Отсутствие разницы в снижении LEDD между группами (МА – 38.27% vs. ОА – 49.27%, $p=0.4447$).

	<p>МР-навигация ОА без МЭР и ИС – 23 пациента, МА с МЭР и ИС – 14 пациентов</p>	<p>Частота осложнений сопоставима в обеих группах. Операционное время – больше в группе ОА на 30%.</p>
<p>Brodsky и соавт., 2017 [22]</p>	<p>Ретроспективное исследование ОА + иКТ без МЭР и ИС – 30 пациентов (7 – STN, 23 – GPi) МА + иМРТ + МЭР + ИС – 39 пациентов (18 – STN, 21 – GPi)</p>	<p>Отсутствие статистически значимых различий в моторных исходах по UPDRS III off через 6 месяцев между группами (ОА -14,8±8,9 vs. МА - 17,6±12). Улучшение качества жизни по PDQ-39 существенно выше в группе ОА, чем МА (18.8 ± 9.4 vs 8.9 ± 11.5, p=0.0040). Речевая функция лучше в группе ОА: 1) категоральная беглость при оценке по тесту названия животных COWAT улучшалась на 2.77 в группе наркоза и ухудшалась на 6.31 в группе сознания; 2) фонемическая беглость по тесту COWAT FAS оставалась неизменной в группе наркоза (увеличение на 1.0) и ухудшалась в группе сознания (уменьшение на 5.5). Тенденция сохранялась и при сравнении с учетом структура-мишени.</p>
<p>Chen и соавт., 2017 [33]</p>	<p>Ретроспективное исследование 490 электродов у 284 пациентов 126 – МА (Vim - 41.3%, GPi - 34.1%, STN - 24.6%) 158 – ОА (GPi - 59.5%, STN - 22.8%, Vim – 17.7%).</p>	<p>Отсутствие отличий в частоте осложнений, а также в длительности госпитализации между группами пациентов</p>
<p>Ко и соавт., 2018 [55]</p>	<p>Ретроспективное исследование 371 пациент STN – ОА без МЭР и ИС – 68, МА с МЭР и ИС – 10</p>	<p>Результаты для всех мишеней. Пневмоцефалия у 66% пациентов в группе МА и 15.6% - в группе ОА Средний объем пневмоцефалии существенно выше в группе МА (8.0 vs. 1.8мл). Смещение срединных структур</p>

		существенно выше в группе МА (5.8 vs. 1.2 мм).
Mirzadeh и соавт., 2019 [77]	Ретроспективное исследование 312 пациентов, 546 электродов для ЭС (284 – в GPi, 123 – в STN, 139 – в Vim). 168 пациентов – ОА без МЭР, 144 – МА с МЭР и ИС	Радиальное отклонение выше в группе МА – 1.3 мм vs. 0.9 мм, $p < 0,01$ Векторное отклонение выше в группе МА – 1.7 мм vs 1.1 мм, $p < 0,01$ Пневмоцефалия больше в группе МА – 4.2 ± 8.2 мл vs 1.2 ± 6.2 мл, $p = .005$ Величина отклонения не зависит от объема пневмоцефалии, одностороннего или двустороннего вмешательства или числа траекторий МЭР Направление отклонений от РТЦ для STN – медиально-задне-верхнее
Ретроспективные неконтролируемые исследования		
Harries и соавт., 2012 [45]	Ретроспективное исследование STN-DBS 82 пациента – ОА + МЭР + ИС	Общее значение UPDRS off уменьшилось с 68.78 до 45.89 через 1 год после операции, моторные исходы оставались стабильными через 7 лет после операции
Sidiropoulos и соавт., 2016 [100]	Ретроспективное исследование МР-навигация ОА – 12 пациентов (6 – STN, 6 – GPi)	Моторные исходы по UPDRS III off улучшились на 43.4 % (46.2 % - STN, 41% - GPi) Отсутствие динамики LEDD в обеих группах Среднее радиальное отклонение от РТЦ - 1.2 ± 0.7 мм в группе STN, 0.8 ± 0.3 мм – в группе GPi.
Jakobs и соавт., 2018 [51]	Ретроспективное исследование МР-навигация ОА + МЭР + ИС 81 пациент (167 электродов) STN, GPi, Vim	Отклонение (Евклидово расстояние) при имплантации в STN - 2.2 ± 0.8 мм Значение не зависит от полушарий, объема пневмоцефалии, числа траекторий МЭР.

Moran и соавт., 2020 [78]	Ретроспективное исследование STN/Zi-DBS роботическая ОА без МЭР и ИС 226 113 пациентов (226 электродов).	Среднее радиальное отклонение от запланированной траектории – 0.6 ± 0.33 мм. Среднее векторное отклонение – 0.78 ± 0.37 мм. Среднее отклонение по глубине – 0.4 ± 0.35 мм.
---------------------------	--	--

ОА – общая анестезия, МА – местная анестезия, МЭР – микроэлектродная регистрация, ИС – интраоперационная стимуляция, IMG-DBS – DBS, проводимая только по данным прямой визуализации, PHY-DBS – DBS, проводимая по данным МЭР, COMB-DBS – DBS, проводимая комбинированным способом, LEDD – суточная эквивалентная доза леводопы.

Унифицированная рейтинговая шкала оценки проявлений БП (UPDRS)

I. Мышление, поведение, настроение [макс 16 баллов].

1. Интеллектуальные нарушения

0 – Отсутствуют.

1 – Легкие. Сочетание забывчивости с частичным воспоминанием событий. Другие нарушения отсутствуют.

2 – Умеренные нарушения памяти с дезориентацией и трудностями при решении сложных проблем. Легкие, но несомненные нарушения действий по дому; больной нуждается в подсказках.

3 – Выраженные нарушения памяти с дезориентацией во времени, а часто и в месте. Серьезные трудности в решении обычных проблем.

4 – Выраженные нарушения памяти. Сохраняется ориентация только в собственной личности.

Неспособность принимать решения и действовать.

Требуется постоянная посторонняя помощь и уход.

2. Нарушение мышления (вызванные деменцией или лекарственной интоксикацией)

0 – Отсутствуют.

1 – Яркие сновидения.

2 – Галлюцинации с сохранением критического отношения к ним.

3 – Редкие или многократные галлюцинации или иллюзии с нарушением критики. Галлюцинации могут нарушать повседневную активность больного.

4 – Постоянные галлюцинации, иллюзии или психоз.

3. Депрессия

0 – Отсутствует.

1 – Затяжные периоды пониженного настроения или чувства вины, длящиеся не более нескольких дней.

2 – Депрессия продолжается неделю или более.

3 – Затяжная депрессия сочетается с другими расстройствами (бессонницей, анорексией, похуданием, сужением круга интересов).

4 – Затяжная депрессия в сочетании с суицидальными мыслями или намерениями.

4. Мотивации /инициативность

0 – Не нарушены.

1 – Активность меньше чем обычно. Большая пассивность.

2 – Потеря инициативы или интереса в отдельных (необычных) сферах деятельности.

3 – Потеря инициативы и интереса в повседневной деятельности.

4 – Полная утрата мотиваций и инициативы.

II. Повседневная активность. (раздельно в OFF и ON состояниях) [макс 52 балла].

5. Речь

0 – Не нарушена.

1 – Легкие. Речь нарушена, но можно понять без труда.

2 – Умеренные. Для понимания иногда приходится переспрашивать.

3 – Тяжелые. Часто приходится переспрашивать.

4 – Речь почти полностью неразборчива.

6. Саливация

0 – Не нарушена.

1 – Слюна скапливается во рту. Может быть ночное слюнотечение.

2 – Умеренная гиперсаливация. Минимальное слюнотечение днем.

3 – Значительная гиперсаливация и слюнотечение.

4 – Выраженное слюнотечение. Больной постоянно пользуется платком.

7. Глотание

0 – Нормальное.

1 – Редкое поперхивание.

2 – Частое поперхивание

3 – Глодает только мягкую пищу.

4 – Требуется назогастральный зонд.

8. Почерк

0 – Нормальный.

1 – Небольшая замедленность или микрография.

2 – Умеренная замедленность или микрография, но все слова понятны.

3 – Выраженные нарушения. Некоторые слова непонятны.

4 – большинство слов непонятны.

9. Нарезание продуктов и обращение с посудой.

0 – Не нарушены.

1 – Медленные и (или) неловкие движения. В помощи не нуждается.

2 – Может резать большинство продуктов, иногда требуется помощь.

3 – Нарезать продукты не может, но ест сам.

4 – Нуждается в кормлении.

10. Одевание

0 – Не нарушено.

1 – Иногда медленное, но помощь не требуется.

2 – Иногда требуется помощь в застегивании пуговиц, продевании рук в рукава.

3 – Помощь требуется почти всегда.

4 – Полностью зависим от посторонней помощи.

11. Гигиенические процедуры

0 – Не нарушены.

1 – выполнение замедлено, но в помощи не нуждается.

2 – Не может принять душ или ванну без посторонней помощи или выполняет процедуры очень медленно.

3 – Не может самостоятельно умыться, почистить зубы, причесаться, дойти до ванны.

4 – Нуждается в катетере Фолея или других

пособиях.

12. Повороты в постели и приведение в порядок постельных принадлежностей.

0 – Не нарушены.

1 – Замедлены, но посторонняя помощь не требуется.

2 – Может самостоятельно поворачиваться в постели или заправлять постель, но с большим трудом.

3 – Начинает поворачиваться в постели или заправлять постель, но с большим трудом.

4 – Нуждается в посторонней помощи

13. Падения (не связанные с застываниями)

0 – Отсутствуют

1 – Редкие

2 – Периодические падения, реже одного раза в день.

3 – Падения в среднем 1 раз в день.

4 – Падения чаще 1 раза в день.

14. Застывание при ходьбе

0 – Отсутствуют

1 – Редкие. Может быть затруднено начало движения.

2 – Периодические застывания во время ходьбы.

3 – Частые застывания с редкими падениями.

4 – Частые падения.

15. Ходьба

0 – Не нарушена.

1 – Легкое замедление, отсутствие содружественных движений, «шарканье при ходьбе».

2 – Умеренные нарушения. Помощь не требуется или минимальна.

3 – Выраженные нарушения. Ходьба без посторонней помощи невозможна.

4 – Ходьба невозможна даже с посторонней помощью.

16. Тремор

0 – Отсутствует.

1 – Небольшой, возникает редко.

2 – Умеренный, мешает больному.

3 – Выраженный, делает невозможными многие действия.

4 – Тяжелый, нарушает большую часть двигательных актов.

17. Расстройства чувствительности

0 – Отсутствуют.

1 – Редкие онемения, парестезии или легкая болезненность.

2 – Частые, но не причиняющие значительного беспокойства онемения, парестезии и боли.

3 – Частые болезненные ощущения.

4 – Мучительные боли.

III. Двигательные нарушения (раздельно в OFF и ON состояниях) [макс 112 баллов].

18. Речь

0 – Нормальная.

1 – Легкое снижение выразительности, нарушение дикции.

2 – Речь понятна, но монотонна, смазана.

3 – Речь значительно нарушена, малопонятна.

4 – Речь непонятна.

19. Мимика

0 – Не нарушена.

1 – Небольшая гипомимия.

2 – Заметное снижение выразительности.

3 – Умеренная гипомимия. Рот полуоткрыт.

4 – «Маскообразное» лицо. Рот полуоткрыт на 5 мм и более.

20. Тремор покоя.

0 – Отсутствует.

1 – Незначительный и непостоянный.

2 – Постоянный тремор небольшой амплитуды или периодический тремор средней амплитуды.

3 – Почти постоянный тремор средней амплитуды.

4 – Почти постоянный тремор большой амплитуды.

--- лицо, губы, подбородок: 0-4

--- правая рука: 0-4

--- левая рука: 0-4

--- правая нога: 0-4

--- левая нога: 0-4

21. Тремор действия или постуральный тремор.

0 – Отсутствует.

1 – Легкий тремор действия.

2 – Тремор действия средней амплитуды.

3 – Сочетание тремора действия и постурального тремора средней амплитуды.

4 – Тремор большой амплитуды. Мешает приему пищи.

--- правая рука: 0-4

--- левая рука: 0-4

22. Ригидность. (оценивается при пассивных движениях в крупных суставах у сидящего в расслабленном состоянии больного. «Зубчатка» не учитывается)

0 – Отсутствует.

1 – Легкая или определяемая лишь при разнонаправленных движениях.

2 – Легкая или умеренная.

3 – Выраженная ригидность, но возможен полный объем движений.

4 – Тяжелая ригидность. Полный объем движений достигается с большим трудом.

--- шея: 0-4

--- правая рука: 0-4

--- левая рука: 0-4

--- правая нога: 0-4

--- левая нога: 0-4

23. Проба с постукиванием пальцев. (Касание кончиков большого и указательного пальцев в быстром темпе с максимальной исходным их разведением.)

0 – Не нарушена.

1 – Легкое замедление и /или уменьшение амплитуды.

2 – Умеренные нарушения: ранняя утомляемость, возможны редкие остановки.

3 – Тяжелые нарушения: затруднено начало движения, остановки во время движения.

4 – Проба с трудом выполняема

--- правая рука: 0-4

--- левая рука: 0-4

24. Движение кистей рук. (Сжимает и разжимает кулак в быстром темпе с максимальной амплитудой, каждой рукой отдельно.)

0 – Не нарушены.

- 1 – Легкое замедление и /или уменьшение амплитуды.
 2 – Умеренные нарушения: ранняя утомляемость, возможны редкие остановки.
 3 – Тяжелые нарушения: затруднено начало движения, остановки во время движения.
 4 – Проба с трудом выполняема
 --- правая рука: 0-4
 --- левая рука: 0-4

25. Быстрые разнонаправленные движения руками. (*Пронация-супинация, движения по вертикали и горизонтали с максимальной амплитудой, каждой рукой отдельно.*)

- 0 – Не нарушены.
 1 – Легкое замедление и /или уменьшение амплитуды.
 2 – Умеренные нарушения: ранняя утомляемость, возможны редкие остановки.
 3 – Тяжелые нарушения: затруднено начало движения, остановки во время движения.
 4 – Проба с трудом выполняема
 --- правая рука: 0-4
 --- левая рука: 0-4

26. Движения в стопе. (*Постукивание пяткой по полу с максимальной скоростью, поднимая всю ногу. Амплитуда движений около 7-8 см.*)

- 0 – Не нарушены.
 1 – Легкое замедление и /или уменьшение амплитуды.
 2 – Умеренные нарушения: ранняя утомляемость, возможны редкие остановки.
 3 – Тяжелые нарушения: затруднено начало движения, остановки во время движения.
 4 – Проба с трудом выполняема
 --- правая нога: 0-4
 --- левая нога: 0-4

27. Вставание со стула. (*Вставание со стула со спинкой, скрестив руки на груди.*)

- 0 – Не нарушено.
 1 – Медленно или не с первой попытки.
 2 – Вставание рывком.
 3 – При вставании падает на стул, после нескольких попыток может встать самостоятельно.
 4 – Вставание без посторонней помощи невозможно.

28. Осанка

- 0 – Нормальная.
 1 – Небольшая сутулость. (для пожилых может

считаться нормальной).

- 2 – Умеренная, но очевидная сутулость. Туловище может быть немного наклонено в сторону.
 3 – Выраженная сутулость, усиление кифоза. Туловище может быть умеренно наклонено в сторону.
 4 – Очень выраженная сутулость, вплоть до сгорбленности.

29. Походка.

- 0 – Не нарушена.
 1 – Ходьба замедленная, шаркающая, мелкими шажками, но не семенящая. Пропульсии нет.
 2 – Ходьба затруднена, мелкими шажками, несколько семенящая, посторонняя помощь не требуется или минимальная.
 3 – Выраженные нарушения походки. Ходьба только с посторонней помощью.
 4 – Ходьба даже с посторонней помощью невозможна.

30. Постуральная устойчивость. (*реакция на внезапный толчок назад. Пациент стоит с открытыми глазами, ноги на небольшом расстоянии друг от друга, предупрежден о проведении пробы.*)

- 0 – Не нарушена.
 1 – Ретропульсия, но самостоятельно восстанавливает равновесие.
 2 – Не может сохранить равновесие самостоятельно. Без поддержки падает.
 3 – Выраженная неустойчивость. Теряет равновесие даже без внешнего воздействия.
 4 – Не может стоять без посторонней помощи.

31. Брадикинезия и гипокинезия. (*сочетание замедленности, неустойчивости, ахейрокинеза, уменьшения амплитуды и скудности движений*).

- 0 – Отсутствуют.
 1 – Минимальная замедленность. Движения неторопливые, могут быть нормальными для некоторых людей. Возможно уменьшение амплитуды движений.
 2 – Небольшое, но очевидное замедление движений или уменьшение их амплитуды.
 3 – Умеренная замедленность, скудность движений или уменьшение их амплитуды.
 4 – Выраженная замедленность, скудность движений или уменьшение их амплитуды.

IV. Осложнения лечения. (в течение последней недели) [макс 30 баллов].

A. Дискинезии.

32. Длительность: какую часть дня наблюдаются дискинезии (по анамнезу).

- 0 – Отсутствуют.
 1 – 1-25%
 2 – 26-50%
 3 – 51-75%
 4 – 76-100%

33. Инвалидизация. Насколько дискинезии инвалидизируют пациента. (по анамнезу, с уточнением во время осмотра.)

- 0 – Не мешает.

- 1 – Слегка мешает.
 2 – Заметно мешает.
 3 – Значительно мешает.
 4 – Полностью препятствует выполнению каких то двигательных актов.

34. Болезненность.

- 0 – Не болезненная.
 1 – Слегка.
 2 – Заметно.
 3 – Сильно.
 4 – Очень сильно.

35. Наличие утренней дистонии. (по анамнезу.)

0 – Нет.

1 – Есть.

В. Волнообразное течение.**36. Наличие предсказуемых периодов****«выключения».** (по окончании действия препарата.)

0 – Нет.

1 – Есть.

37. Наличие непредсказуемых периодов**«выключения».** (не связанные со временем окончания действия дозы препарата.)

0 – Нет.

1 – Есть.

38. Наличие периодов «выключения», наступающих внезапно.

0 – Нет.

1 – Есть.

39. Какую часть дня в среднем занимают периоды «выключения».

0 – Отсутствуют.

1 – 1-25%

2 – 26-50%

3 – 51-75%

4 – 76-100%

С. Другие осложнения.**40. Наличие анорексии, тошноты и рвоты.**

0 – Нет.

1 – Есть.

41. Наличие нарушений сна (инсомния или гиперсомния).

0 – Нет.

1 – Есть.

40. Наличие ортостатических реакций.

0 – Нет.

1 – Есть.

Приложение Г**Schwab-England Scale - Шкала повседневной активности Шваба и Ингланда**
(заполняется отдельно в on- и off-периоды)

100% Полностью независим: справляется со всеми повседневными делами; исключая симптомы заболевания - нарушений нет; не испытывает трудностей

90% Полностью независим: испытывает затруднения при выполнении повседневных дел; для выполнения некоторых из них требуется больше времени, но не более чем в 2 раза от привычного; появляются затруднения

80% В-целом, независим: скорость выполнения повседневных дел снижается примерно в 2 раза, испытывает трудности

70% Незначительно зависим от окружающих: отдельные повседневные дела вызывают существенные затруднения; для выполнения некоторых из них требуется в 3-4 раза больше времени, чем обычно

60% Находится в некоторой зависимости от окружающих: может выполнять повседневные дела, но крайне медленно и с большими усилиями; совершает ошибки и оплошности; не способен к некоторым видам повседневных дел

50% Преимущественно зависим: требуется помощь при выполнении половины повседневных дел; медлителен, испытывает трудности во всём

40% Находится в сильной зависимости: может оказывать помощь во всех повседневных делах, самостоятельно справляется лишь с небольшой частью дел

30% Преимущественно зависим: иногда может выполнять или начинать делать небольшую часть повседневных дел; в большинстве дел требуется помощь

20% Сильно зависим: может оказывать незначительную помощь в отдельных делах, но ничего не может делать самостоятельно

10% Полностью зависим: беспомощен; не способен ни к каким делам

0% Прикован к постели: нарушения глотания, опорожнения кишечника и мочевого пузыря

Приложение Д

Опросник по качеству жизни при болезни Паркинсона PDQ-39

Как часто Вы испытывали нижеописанные трудности в течение примерно 30 последних дней, связанные с Болезнью Паркинсона?

		Никогда	Редко	Временами	Часто	Всегда
1.	Испытывали ли Вы трудности при занятиях делами, привычными для Вашего досуга?	0	1	2	3	4
2.	Испытывали ли Вы трудности при выполнении домашней работы (уборке квартиры, приготовлении пищи и т.п.)?	0	1	2	3	4
3.	Трудно ли Вам было донести сумки из магазина?	0	1	2	3	4
4.	Испытывали ли Вы трудности при преодолении расстояния в 1 км?	0	1	2	3	4
5.	Испытывали ли Вы трудности при преодолении расстояния в 100 м?	0	1	2	3	4
6.	Испытывали ли Вы затруднения при передвижении по дому?	0	1	2	3	4
7.	Возникали ли у Вас трудности при посещении магазина и другого общественного места или поездке в транспорте и т.п., связанные с Вашим заболеванием?	0	1	2	3	4
8.	Нуждались ли Вы в посторонней помощи, чтобы выйти из дома?	0	1	2	3	4

9.	Возникли ли у Вас беспокойство или тревога в общественных местах?	0	1	2	3	4
10.	Были ли у Вас случаи, когда Вы вынуждены были остаться дома против желания?	0	1	2	3	4
11	Испытывали ли Вы трудности при принятии душа или ванны?	0	1	2	3	4
12	Испытывали ли Вы трудности при одевании?	0	1	2	3	4
13	Трудно ли Вам было завязывать шнурки или застегивать пуговицы?	0	1	2	3	4
14	Возникали ли у Вас проблемы в связи с неразборчивым почерком?	0	1	2	3	4
15	Возникали ли у Вас трудности при разрезании пищи ножом?	0	1	2	3	4
16	Случалось ли вам расплескивать чай, кофе и т.п.?	0	1	2	3	4
17	Испытывали ли Вы чувство подавленности или уныния?	0	1	2	3	4
18	Было ли у Вас ощущение, что Вы одиноки и покинуты?	0	1	2	3	4
19	Были ли у Вас беспричинная грусть и слезы?	0	1	2	3	4
20	Чувствовали ли Вы раздражение или горечь?	0	1	2	3	4
21	Испытывали ли Вы чувство тревоги?	0	1	2	3	4
22	Возникал ли у Вас страх перед будущим?	0	1	2	3	4

23	Было ли у Вас ощущение, что Вы должны скрывать свою болезнь от окружающих?	0	1	2	3	4
24	Приходилось ли Вам избегать ситуаций, в которых нужно было принимать пищу при посторонних?	0	1	2	3	4
25	Чувствовали ли Вы стеснение при посторонних?	0	1	2	3	4
26	Беспокоила ли Вас реакция окружающих на Ваше заболевание?	0	1	2	3	4
27	Были ли у Вас проблемы во взаимоотношениях с близкими из-за болезни?	0	1	2	3	4
28	Всегда ли Вы получали поддержку со стороны супруга?	0	1	2	3	4
29	Всегда ли Вы получали поддержку со стороны семьи или близких друзей?	0	1	2	3	4
30	Случалось ли Вам неожиданно засыпать в дневное время?	0	1	2	3	4
31	Трудно ли Вам было сконцентрировать внимание, например, при чтении или просмотре телепередач?	0	1	2	3	4
32	Случалось ли, что Ваша память давала сбой?	0	1	2	3	4
33	Мешали ли Вам навязчивые мысли или галлюцинации?	0	1	2	3	4
34	Трудно ли Вам было произносить слова?	0	1	2	3	4
35	Были ли случаи, когда Вы не могли общаться с окружающими?	0	1	2	3	4

36	Было ли у Вас ощущение, что окружающие Вас игнорируют?	0	1	2	3	4
37	Возникали ли у Вас болезненные мышечные спазмы?	0	1	2	3	4
38	Были ли у Вас боли в суставах или в теле?	0	1	2	3	4
39	Беспокоил ли Вас жар или озноб?	0	1	2	3	4

Опросник качества жизни SF-36

1. В целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья

- Отличное 1
 Очень хорошее 2
 Хорошее 3
 Посредственное 4
 Плохое 5

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье *сейчас* по сравнению с тем, что было *год назад*.

- Значительно лучше, чем год назад 1
 Несколько лучше, чем год назад 2
 Примерно так же, как год назад 3
 Несколько хуже, чем год назад 4
 Гораздо хуже, чем год назад 5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени?

	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятия силовыми видами спорта.	1	2	3
Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды.	1	2	3
В. Поднять или нести сумку с продуктами.	1	2	3
Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов.	1	2	3
Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет.	1	2	3
Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки.	1	2	3
Ж. Пройти расстояние более одного километра.	1	2	3
З. Пройти расстояние в несколько кварталов.	1	2	3
И. Пройти расстояние в один квартал.	1	2	3
К. Самостоятельно вымыться, одеться.	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:

	Да	Нет
А. Пришлось сократить <i>количество времени</i> , затрачиваемое на работу или другие дела.	1	2
Б. <i>Выполнили меньше</i> , чем хотели.	1	2
В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо <i>определенного вида</i> работ или другой деятельности.	1	2
Г. Были <i>трудности</i> при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий).	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызвало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:

	Да	Нет
А. Пришлось сократить <i>количество времени</i> , затрачиваемого на работу или другие дела.	1	2
Б. <i>Выполнили меньше</i> , чем хотели.	1	2
В. Выполняли свою работу или другие дела не так <i>аккуратно</i> , как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение *последних 4 недель* мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?

- Совсем не мешало..... 1
 Немного 2
 Умеренно 3
 Сильно 4
 Очень сильно..... 5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?

- Совсем не испытывал(а)..... 1
 Очень слабую..... 2
 Слабую 3
 Умеренную 4
 Сильную 5
 Очень сильную.....6

8. В какой степени боль в течение *последних 4 недель* мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)?

- Совсем не мешала 1
 Немного 2
 Умеренно 3
 Сильно..... 4
 Очень сильно.....5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям.

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
Б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным (ой) что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6
Д. Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)?

Все время1

Большую часть времени.....2

Иногда.....3

Редко.....4

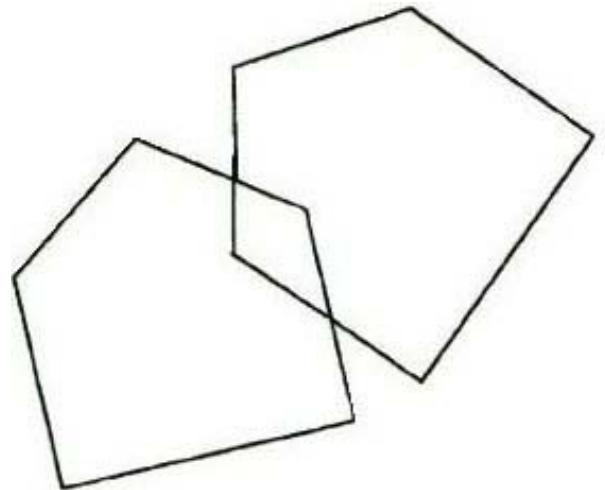
Ни разу5

11. Насколько **ВЕРНЫМ** или **НЕВЕРНЫМ** представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений?

	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно
а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Краткая шкала оценки психического статуса - MMSE

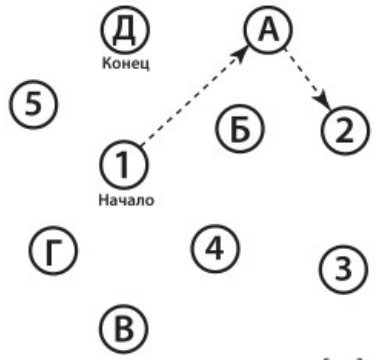
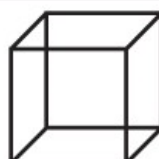
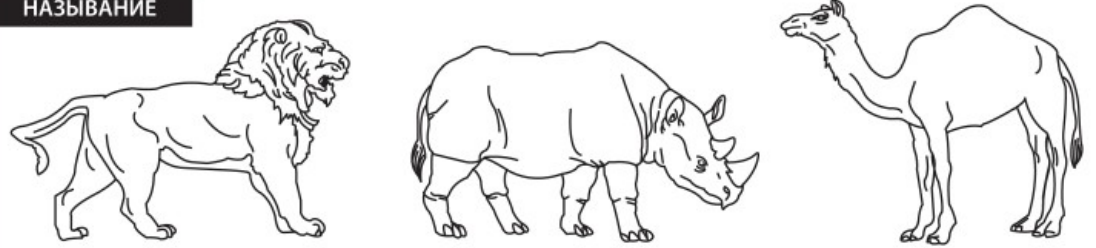
Ориентировка во времени:	
Назовите дату (число, месяц, год, время года, день недели)	0-5
Ориентировка в месте:	
Где мы находимся (страна, область, город, клиника, этаж)	0-5
Восприятие:	
Повторите три слова: карандаш, дом, копейка (лимон, ключ, шар)	0-3
Концентрация внимания:	
Серийный счет ("от 100 отнять 7") пять раз	0-5
Память:	
Припомните 3 слова (см. п. "Восприятие")	0-3
Речь:	
Называние (показать ручку и часы и спросить, как это называется)	0-2
Попросить повторить предложение: "Никаких если, и или но"	0-1
Выполнение 3-этапной команды:	
"Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол"	0-3
Чтение: "Прочитайте и выполните"	
1. Закройте глаза	0-1
2. Напишите предложение	0-1
3. Срисуйте рисунок	0-1
Общий балл	



Монреальская шкала когнитивных функций - MoCA

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

ИМЯ: _____
 Образование: _____ Дата рождения: _____
 Пол: _____ ДАТА: _____

<p>Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки</p>  <p style="text-align: center;">[]</p>	<p>Скопируйте куб</p>  <p style="text-align: center;">[]</p>	<p>Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)</p> <p style="text-align: center;">[] [] []</p> <p style="text-align: center;">Контур Цифры Стрелки</p>	<p>БАЛЛЫ</p> <p>___/5</p>																	
<p>НАЗЫВАНИЕ</p>  <p style="text-align: center;">[] [] []</p>			<p>___/3</p>																	
<p>ПАМЯТЬ</p> <p>Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td>ЛИЦО</td> <td>БАРХАТ</td> <td>ЦЕРКОВЬ</td> <td>ФИАЛКА</td> <td>КРАСНЫЙ</td> </tr> <tr> <td>Попытка 1</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> </tr> <tr> <td>Попытка 2</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> </tr> </table>		ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	Попытка 1	[]	[]	[]	[]	[]	Попытка 2	[]	[]	[]	[]	[]	<p>нет баллов</p>
	ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ															
Попытка 1	[]	[]	[]	[]	[]															
Попытка 2	[]	[]	[]	[]	[]															
<p>ВНИМАНИЕ</p> <p>Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке. [] 2 1 8 5 4 Испытуемый должен повторить их в обратном порядке. [] 7 4 2</p>			<p>___/2</p>																	
<p>Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок.</p> <p style="text-align: center;">[] ФБАВМНАА ЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ</p>			<p>___/1</p>																	
<p>Серийное вычитание по 7 из 100.</p> <p style="text-align: center;">[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65</p> <p style="text-align: center;">4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.</p>			<p>___/3</p>																	
<p>РЕЧЬ</p> <p>Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. [] Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. []</p>			<p>___/2</p>																	
<p>Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л [] _____ (N ≥ 11 слов)</p>			<p>___/1</p>																	
<p>АБСТРАКЦИЯ</p> <p>Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты [] поезд - велосипед [] часы - линейка</p>			<p>___/2</p>																	
<p>ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ</p> <p>Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>ЛИЦО</td> <td>БАРХАТ</td> <td>ЦЕРКОВЬ</td> <td>ФИАЛКА</td> <td>КРАСНЫЙ</td> </tr> <tr> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> </tr> </table> <p>Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ</p>			ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	[]	[]	[]	[]	[]	<p>___/5</p>							
ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ																
[]	[]	[]	[]	[]																
<p>ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ</p> <p>Подсказка категории</p> <p>Множественный выбор</p>																				
<p>ОРИЕНТАЦИЯ</p> <p>[] Дата [] Месяц [] Год [] День недели [] Место [] Город</p>			<p>___/6</p>																	

Батарей тестов лобной дисфункции - FAB

1. **Концептуализация.** Пациента спрашивают: "Что общего между яблоком и грушей?" Правильным считают ответ, который содержит категориальное обобщение ("Это фрукты"). Если больной затрудняется или дает иной ответ, ему говорят правильный ответ. Потом спрашивают: "Что общего между пальто и курткой?" ... "Что общего между столом и стулом?". Каждое категориальное обобщение оценивается в 1 балл. Максимальный балл в данном субтесте - 3, минимальный - 0.
2. **Беглость речи.** Просят закрыть глаза и в течение минуты называть слова на букву "с". При этом имена собственные не засчитываются. Результат: более 9 слов за минуту - 3 балла, от 7 до 9 - 2 балла, от 4 до 6 - 1 балл, менее 4 - 0 баллов.
3. **Динамический праксис.** Больному предлагается повторить за врачом одной рукой серию из трех движений: кулак (ставится горизонтально, параллельно поверхности стола) - ребро (кисть ставится вертикально на медиальный край) - ладонь (кисть ставится горизонтально, ладонью вниз). При первом предъявлении серии больной только следит за врачом, при втором предъявлении - повторяет движения врача, наконец последующие две серии делает самостоятельно. При самостоятельном выполнении подсказки больному недопустимы. Результат: правильное выполнение трех серий движений - 3 балла, двух серий - 2 балла, одной серии (совместно с врачом) - 1 балл.
4. **Простая реакция выбора.** Дается инструкция: "Сейчас я проверю Ваше внимание. Мы будем выстукивать ритм. Если я ударю один раз, Вы должны ударить два раза подряд. Если я ударю два раза подряд, Вы должны ударить только один раз". Выстукивается следующий ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Оценка результата: правильное выполнение - 3 балла, не более 2 ошибок - 2 балла, много ошибок - 1 балл, полное копирование ритма врача - 0 баллов.
5. **Усложненная реакция выбора.** Дается инструкция: "Теперь если я ударю один раз, то Вы ничего не должны делать. Если я ударю два раза подряд, Вы должны ударить только один раз." Выстукивается ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Оценка результата аналогично п.4.
6. **Исследование хватательных рефлексов.** Больной сидит, его просят положить руки на колени ладонями вверх и проверяют хватательный рефлекс. Отсутствие хватательного рефлекса оценивается в 3 балла. Если больной спрашивает, должен ли он схватить, ставится оценка 2. Если больной хватает, ему дается инструкция не делать этого и хватательный рефлекс проверяется повторно. Если при повторном исследовании рефлекс отсутствует ставится 1, в противном случае - 0 баллов.

Общий балл

Схема расчета суточной эквивалентной дозы леводопы – LEDD [90]

Класс лекарственного средства	Лекарственное средство	LEDD в мг/100 мг Леводопы
Леводопа	Леводопа	100
	Леводопа ГСС	133
	Дуодопа	90
Ингибиторы КОМТ	Энтакапон	ЛД x 0,33
	Толкапон	ЛД x 0,5
Неэрготиновые агонисты дофаминовых рецепторов	Прамипексол	1
	Ропинирол	5
	Ротиготин	3,3
	Пирибедил	100
Эрготиновые агонисты дофаминовых рецепторов	Лизурид	1
	Бромокриптин	10
	Перголид	1
	Каберголин	1,5
	Дигидроэргокриптин	20
Ингибиторы MAO B	Селегелин 10 мг (пероральный)	10
	Селегеглин 1,25 мг (сублингвальный)	1,25
	Разагилин	1
Другие	Амантадин	100
	Апоморфин	10

Сравнительная характеристика основных результатов проспективных контролируемых исследований с аналогичным данной диссертации дизайном

Авторы	Chen и соавт., 2018 [32]	Tsai и соавт., 2019 [108]	Engelhardt и соавт., 2020 [42]	Holewijn и соавт., 2021 [50]	Асриянц и соавт.
Дизайн	Нерандомизированное контролируемое исследование	Нерандомизированное контролируемое исследование	Рандомизированное контролируемое исследование	Рандомизированное контролируемое исследование	Рандомизированное контролируемое исследование
Число пациентов	ОА – 14 МА – 41	ОА – 22 МА – 14	ОА – 20 МА – 10	ОА – 54 МА – 56	ОА – 20 МА – 20
Параметры МРТ	Предоперационная 3 Тл МРТ в режимах T1, T2	Предоперационная 1,5 Тл МРТ в режимах T1, T2	Интраоперационная 1,5 Тл МРТ в режимах T1, T2	Предоперационная 3 Тл МРТ	Предоперационная 3 Тл МРТ в режимах T1, T2, SWAN, FLAIR
Период наблюдения	6 месяцев	5 лет	6 месяцев	6 месяцев	6 месяцев
Характеристика пациентов	<ul style="list-style-type: none"> Средний возраст UPDRS III OFF 	<ul style="list-style-type: none"> Средний возраст UPDRS III OFF 	<ul style="list-style-type: none"> Средний возраст UPDRS III OFF 	<ul style="list-style-type: none"> Средний возраст UPDRS III OFF 	<ul style="list-style-type: none"> Средний возраст UPDRS III OFF
Исход операции в отношении двигательных симптомов	<ul style="list-style-type: none"> UPDRS III OFF 	<ul style="list-style-type: none"> UPDRS III OFF 	<ul style="list-style-type: none"> UPDRS III OFF 	<ul style="list-style-type: none"> UPDRS III OFF 	<ul style="list-style-type: none"> UPDRS III OFF
Исход операции в отношении качества жизни	<ul style="list-style-type: none"> UPDRS III OFF 	<ul style="list-style-type: none"> UPDRS III OFF 	<ul style="list-style-type: none"> UPDRS III OFF 	<ul style="list-style-type: none"> UPDRS III OFF 	<ul style="list-style-type: none"> UPDRS III OFF

Исход операции в отношении LEDD	Уменьшение LEDD на: ОА - 423.0 мг (34%), МА - 425.8 мг (39.6%)	Уменьшение LEDD на: ОА - 47.56 ± 18.98%, МА - 51.37 ± 31.73%	Уменьшение LEDD на: ОА - 22.9% (8.9–36.9), МА - 22.2% (-3.4, 47.9)	Уменьшение LEDD на: ОА - 61.6%, МА - 57.9% (p=0.62)	Уменьшение LEDD на: - ОА 1148.00 [-1454.75, -668.75] (55%), МА - -969.00 [-1415.75, -649.75] (57.8%) (p=0.725)
Хирургическое осложнение	<p>Авторы уточняют, что не могут отнести побочные эффект к группе «стимуляционных» или «хирургических».</p> <ul style="list-style-type: none"> • Речевые нарушения: ОА – 11 случаев (26.8%), МА – 5 случаев (37.5%) (p=0.53) • Коррекция положения электрода (на этапе программирования) – ОА -1 случай (2.4%), МА – 0 случаев (p=0.56) • Падения – ОА – 6 случаев (14.6%), МА – 1 случай (7.1%) (p=0.47) • Гипомания – ОА – 0 случаев, МА – 2 случая (14.3%), (p=0.01) 	<p>ОА – 15 случаев, МА – 7 случаев</p> <ul style="list-style-type: none"> • Асимптомное внутричерепное кровоизлияние: ОА – 1 случай (4.5%), МА – 0 случаев (p=0.43) • Симптоматическое внутричерепное кровоизлияние: ОА – 1 случай (4.5%), МА – 0 случаев (p=0.43) • Коррекция положения электрода: ОА – 1 случай (4.5%), МА – 0 случаев (p=0.43) • Нагноение системы для нейростимуляции с последующим удалением: ОА – 1 случай (4.5%), МА – 0 случаев (p=0.43) 	<p>ОА – 1 пациент (подкожная гематома в области стимулятора), МА – 0 пациентов</p>	<p>ОА – 4 случая (7.5%) внутричерепных кровоизлияний, МА – 1 случай (2%) внутричерепного кровоизлияния (МЭР в обеих группах)</p>	<p>ОА – 0 случаев, МА – 3 случая (p=0.071)</p>
Стимуляционные осложнения		<p>ОА – 14 случаев, МА – 8 случаев</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дизартрия: ОА – 3 случая (13.6%), МА – 0 случаев (p=0.08) 	<p>ОА – 8 пациентов, МА – 3 пациента</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дизартрия: ОА – 3 случая, МА – 0 случаев • Апатия: ОА – 0 пациенто 	<p>Не описаны</p>	<p>ОА – 5 случаев, МА – 1 случай (p=0.076)</p>

			<p>в, МА – 1 пациент</p> <ul style="list-style-type: none">• Суицидальные мысли: ОА – 0 пациентов, МА – 1 пациент• Гиперсексуальность: ОА – 1 пациент, МА – 0 пациентов		
--	--	--	--	--	--