

ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Токарев А.С.¹, Рожнова Е.Н.¹, Синкин М.В.^{1,2}, Томский А.А.³, Рак В.А.¹, Степанов В.Н.¹, Викторова О.А.¹

¹ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

³ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко Минздрава России», Москва, Россия

Резюме

Болезнь Паркинсона (БП) — это прогрессирующее неизлечимое дегенеративное заболевание центральной нервной системы, приводящее к существенному ограничению функционального состояния пациентов. Современная медицина располагает различными способами медикаментозного и хирургического лечения этого заболевания.

В обзоре рассмотрены все этапы хирургического лечения БП, начиная с представляющих исторический интерес описаний резекции прецентральной извилины до стереотаксической деструкции разными способами воздействия и электрической стимуляции глубоких структур мозга. Представлены показания к каждому из методов, их преимущества и недостатки, принципы отбора пациентов.

Показания для нейрохирургического лечения определяют с учетом международных критериев CAPSIT-PD. Стереотаксические деструкции приводят к необратимым изменениям мозгового вещества, поэтому их широкое использование ограничено. Стимуляция глубинными электродами имеет преимущества при прогрессировании заболевания за счет возможности изменения параметров стимуляции и возможности двустороннего влияния на двигательные симптомы. Хирургическое лечение БП не означает отмену медикаментозной терапии, однако позволяет уменьшить дозу противопаркинсонических препаратов и их возможные нежелательные явления.

Наилучший результат может быть достигнут при своевременном проведении операции и правильном отборе пациентов мультидисциплинарной врачебной бригадой с учетом особенностей течения болезни, возможности длительного послеоперационного наблюдения больного и коррекции параметров стимуляции.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; глубокая стимуляция мозга; нейростимуляция; имплантация электродов в головной мозг; радиохирургия при болезни Паркинсона; радиочастотная абляция; таламотомия; субталамотомия; паллидотомия.

Для цитирования: Токарев А.С., Рожнова Е.Н., Синкин М.В., Томский А.А., Рак В.А., Степанов В.Н., Викторова О.А. Хирургические методы лечения болезни Паркинсона. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(4):4–14. DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-4-4-14

Для корреспонденции: Рожнова Елизавета Николаевна, e-mail: elizabett-eliz@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Токарев А.С., <https://orcid.org/0000-0002-8415-5602>, e-mail: tokarev@neurosklif.ru

Рожнова Е.Н., <https://orcid.org/0000-0003-0521-4836>, e-mail: elizabett-eliz@yandex.ru

Синкин М.В., <https://orcid.org/0000-0001-5026-0060>, e-mail: mvsinkin@gmail.com

Томский А.А., e-mail: atomski@nsi.ru

Рак В.А., <https://orcid.org/0000-0002-4534-8719>, e-mail: rak@neurosklif.ru

Степанов В.Н., <https://orcid.org/0000-0003-0007-8054>, e-mail: valentin.st534@gmail.com

Викторова О.А., <https://orcid.org/0000-0002-2221-6641>, e-mail: sokolvak-5@ya.ru

SURGICAL TREATMENTS FOR PARKINSON'S DISEASE

Tokarev A.S.¹, Rozhnova E.N.¹, Sinkin M.V.^{1,2}, Tomskiy A.A.³, Rak V.A.¹, Stepanov V.N.¹, Viktorova O.A.¹

¹N.V.Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia

²Clinical Medical Center of Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

³N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a progressive, incurable degenerative disease of the central nervous system, leading to a significant limitation of the functional state of patients. Modern medicine has several methods of medical and surgical treatment for this pathology.

In the review, all stages of the surgical treatment of PD are considered, starting with the descriptions of the resection of the precentral gyrus of historical interest to stereotaxic lesions by various methods of exposure and electrical stimulation of the deep brain structures. The indications for each of the methods, their advantages and disadvantages, the principles of patient selection are presented.

Indications for neurosurgical treatment are determined taking into account the international CAPSIT-PD criteria. Stereotactic lesions lead to irreversible changes in the medulla, therefore their widespread use is limited. Stimulation with deep electrodes has advantages in disease progression due to the possibility of changing the stimulation parameters and the possibility of a bilateral effect on motor symptoms. Surgical treatment of PD does not mean the canceling of drug therapy, but it can reduce the dose of anti-Parkinsonian drugs and reduce their side effects. The best result can be achieved with timely operation and correct selection of patients by a multidisciplinary medical team with considering the characteristics of the course of the disease, the possibility of long-term postoperative observation of the patient and correction of stimulation parameters.

Key words: Parkinson's disease; deep brain stimulation; neurostimulation; electrodes implantation in the brain; radiosurgery for Parkinson's disease; radiofrequency ablation; thalamotomy; subthalamotomy; pallidotomy.

For citation: Tokarev A.S., Rozhnova E.N., Sinkin M.V., Tomskiy A.A., Rak V.A., Stepanov V.N., Viktorova O.A. Surgical treatments for Parkinson's disease. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2021;26(4):4–14. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-4-4-14

For correspondence: Elizaveta N. Rozhnova, e-mail: elizabett-eliz@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Tokarev A.S., <https://orcid.org/0000-0002-8415-5602>, e-mail: tokarev@neurosklif.ru

Rozhnova E.N., <https://orcid.org/0000-0003-0521-4836>, e-mail: elizabett-eliz@yandex.ru

Sinkin M.V., <https://orcid.org/0000-0001-5026-0060>, e-mail: mvsinkin@gmail.com

Tomskiy A.A., e-mail: atomski@nsi.ru

Rak V.A., <https://orcid.org/0000-0002-4534-8719>, e-mail: rak@neurosklif.ru

Stepanov V.N., <https://orcid.org/0000-0003-0007-8054>, e-mail: valentin.st534@gmail.com

Viktorova O.A., <https://orcid.org/0000-0002-2221-6641>, e-mail: sokolvak-5@ya.ru

Received 21.10.2020

Accepted 28.03.2021

Сокращения: БП — болезнь Паркинсона; ГСМ — глубокая стимуляция мозга; КТ — компьютерная томография; ЛДСП — леводопасодержащие препараты; МРТ — магнитно-резонансная томография; РЧА — радиочастотная абляция; СРХ — стереотаксическая радиохирургия; ФУЗ-абляция — фокусированная ультразвуковая абляция; CAPSIT-PD — Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (основная программа оценки для хирургического интервенционного лечения при болезни Паркинсона); DBS — deep brain stimulation; GPi — globus pallidus internus; MoCA — Montreal Cognitive Assessment; STN — subthalamic nucleus; UPDRS — Unified Parkinson's Disease Rating Scale; VIM — ventralis intermedius nucleus.

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) — прогрессирующее заболевание головного мозга, сопровождающееся дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции с накоплением в них белка α -синуклеина и образованием телец Леви [1].

Среди хирургических вмешательств для лечения БП изначально была резекция прецентральной извилины коры головного мозга, затем были разработаны операции и на других частях пирамидного тракта, включая его спинномозговой участок, которые почти всегда сопровождались тяжелыми осложнениями [2, 3].

В 1939 г. R. Meyers выполнил первую деструкцию хвостатого ядра при гемипаркинсонизме, основываясь на теории, что гиперкинезия является следствием нарушения воздействия неокортекса на базальные ганглии [4, 5]. После успешного

лечения одностороннего постэнцефалитического тремора последовала череда попыток разрушения отдельных участков базальных ганглиев с использованием открытых доступов, а начиная с 1947 г. — и с помощью стереотаксиса [6, 7].

Первая таламотомия была выполнена случайно. I. Cooper в 1952 г. вынужденно клипировал переднюю хориоидальную артерию, после чего у пациента прекратился тремор, уменьшилась брадикинезия [8]. Позже этот нейрохирург работал с G. Bravo, выполняя стереотаксические деструкции вентролатерального ядра таламуса для лечения тремора при БП [9].

После изобретения леводопы в 1960-е гг. количество операций резко сократилось [10]. И только после описания выраженных нежелательных эффектов от приема этого препарата взгляд современников снова обратился к хирургии БП.

В современной медицине используют несколько нейрохирургических способов симптоматического лечения БП. Их отличает инвазивность, возможность контроля и прогнозируемость размеров очагов деструкции, скорость наступления клинического эффекта. Существуют два метода хирургического лечения БП — деструкция и нейростимуляция. Среди деструктивных различают криодеструкцию, термо- и ультразвуковую абляцию, стереотаксическую радиохирургию. Для нейростимуляции применяют метод глубокой стимуляции головного мозга (DBS).

При отборе пациентов с БП для проведения глубокой стимуляции мозга (ГСМ) придерживаются международных критериев CAPSIT-PD [11],

аналогичные правила применяют и в Российской Федерации [12]:

- 1) длительность заболевания не менее 5 лет;
- 2) стадии заболевания по Хён и Яру не ниже 3-й;
- 3) высокая эффективность леводопы при проведении фармакологической пробы (оценивают в баллах по унифицированной шкале оценки БП (UPDRS)).

Основным критерием для выполнения таламотомии является наличие у пациента инвалидизирующего тремора, для паллидотомии — инвалидизирующей дискинезии.

Мишени хирургического воздействия при БП

Важная роль в развитии БП принадлежит дегенерации nigrostriарного дофаминергического пути, которая приводит к снижению количества вырабатываемого и высвобождаемого из терминалей аксонов дофамина. Связь между стриатумом и бледным шаром осуществляется прямым и непрямым путями. Прямой путь связывает скорлупу и хвостатое ядро с внутренним сегментом бледного шара и ретикулярной частью черной субстанции. Его функционирование осуществляется посредством D1-дофаминовых рецепторов. Непрямой путь сначала направляется к наружному сегменту бледного шара, затем к субталамическому ядру и только после этого к внутреннему сегменту бледного шара и ретикулярной части черной субстанции, его регуляцию осуществляют D2-рецепторы. Активация прямого пути облегчает формирование движений за счет стимуляции двигательных отделов коры. При активации непрямого пути ослабевают возбуждающие таламокортикальные влияния, что приводит к гипокинезии и ригидности. Дофамин ингибирует не прямой путь и активирует прямой, поэтому его дефицит приводит к нарушению баланса системы, вызывая симптомы, характерные для БП [13]. Методы хирургического воздействия при симптоматическом лечении БП направлены на прерывание патологического функционирования связи между полосатым телом и бледным шаром.

Наиболее изучены вентральное промежуточное ядро таламуса (VIM), субталамическое ядро (STN) и внутренний сегмент бледного шара (GPi).

VIM представляет собой часть дендроталамического тракта, участвующего в формировании тремора. Поэтому данная структура универсальна для любого тремора [14]. Воздействие на STN уменьшает все основные проявления БП [15, 16]. Различают субталамотомию, которая представляет собой деструкцию субталамической области, и субталамическую нуклеотомию — деструкцию субталамического ядра. Чаще всего STN используют для двусторонней стимуляции.

Радиочастотная субталамотомическая нуклеотомия сопоставима по эффективности с GCM STN, в связи с чем может быть альтернативой при наличии противопоказаний к нейростимуляции. Она позволяет уменьшить дозу леводопы, выраженность двигательных флуктуаций в периоде выключения, однако имеет риск развития гемихореи-гемибаллизма [17].

Стимуляция или деструкция GPi существенно уменьшает леводопайндуцированные дискинезии [18], положительно влияет на основные двигательные проявления заболевания — тремор, брадикинезию, ригидность, а также улучшает переносимость состояния выключения у пациентов с двигательными флуктуациями [19, 20].

Для локализации мишени при стереотаксических операциях А.-Ф. Denise в 1963 г. предложила использовать регистрацию активности мозга с помощью микроэлектрода. В настоящее время применение микроэлектрода при выполнении инвазивных способов лечения БП, регистрация нейрональной активности, тестовая стимуляция ядер позволяют определить размеры ядра, оценить эффективность и побочные эффекты от тестовой стимуляции, точно установить координаты для имплантации постоянного электрода или деструкции. Широкое использование рентгеновской компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) способствовало совершенствованию предоперационного стереотаксического планирования траектории и мишени деструкции, позволило повысить безопасность и эффективность такого вида воздействия [21].

Чаще всего мишенью деструктивных операций выступает VIM, что связано с высокой эффективностью, долгосрочным эффектом, низкой частотой осложнений таламотомии [22]. В связи с влиянием на весь спектр двигательных симптомов БП STN является самой частой мишенью для нейростимуляции.

Деструктивные операции при БП

Особенностью большинства деструктивных методов хирургического воздействия является необратимость и одностороннее воздействие на симптомы болезни. Двусторонние разрушения базальных ядер могут приводить к развитию псевдобульбарного синдрома, выраженность которого способна конкурировать с проявлениями самой болезни [13]. Однако данные осложнения неприменимы к деструкции методом фокусированной ультразвуковой (ФУЗ) абляции, которая на сегодняшний день демонстрирует хорошие клинические исходы с минимальными осложнениями, даже при двусторонних вмешательствах [23, 24].

Среди осложнений таламотомии описывают проходящее нарушение ходьбы, гемипарезы, дизартрию, редко — парестезии, атаксию в контрлатеральной операции стороне тела [13, 23]. Одним из факторов отсутствия результата рассматривают вариabельность расположения VIM [23].

Осложнения субталамотомии, как правило, транзиторные, среди них наиболее частым является нарушение ходьбы, а гемихорея-гемибаллизм могут быть стойкими [25].

Унилатеральная деструкция GPi сопоставима по эффекту с односторонней нейростимуляцией GPi [26], поэтому она может быть рекомендована пациентам с односторонними дискинезиями [27]. Наряду с этим существуют публикации о низкой эффективности и высокой частоте радиохирургических

осложнений паллидотомии, поэтому данный вид вмешательства практически не применяют [28]. Так, среди побочных эффектов радиохирургической деструкции GPi описаны когнитивные нарушения, дисфагия, дизартрия, транзиторные гемипарез и гемипарезия, снижение чувствительности к леводопе в отдаленном периоде [22, 27]. Если говорить о радиочастотной паллидотомии, к осложнениям относят нарушение ходьбы, уменьшение эффекта леводопы. Частота побочных эффектов при разных видах односторонних деструкций варьируема. Осложнения после радиохирургической паллидотомии, по разным данным, могут составлять до 50%, при этом стойкие осложнения описаны у 4–5% пациентов; эти результаты сопоставимы с долгосрочными эффектами после радиочастотной деструкции GPi [29].

Существует несколько технических способов разрушения ядер, которые отличаются контролируемостью и объемом формируемого очага некроза и инвазивностью воздействия.

Криодеструкция в нейрохирургии связана с именем Irving Cooper, который в 1953 г. разработал криозонд для подачи жидкого кислорода. Прибор обеспечивал температуру воздействия до -196°C . Главным недостатком метода оказалась невозможность интраоперационного контроля размеров участка некроза. В 1961 г. I. Cooper изобрел современный криохирургический аппарат, при работе с которым размеры очага деструкции планировали, задавая определенную температуру хладагента [30]. Усовершенствованная Э.И. Канделем и А.И. Шальниковым модель отличалась меньшим диаметром иглы и вакуумной термоизоляцией корпуса [31].

К достоинствам метода относят низкий риск геморрагических и инфекционных осложнений, обратимость процедуры при температуре наконечника до -10°C , доступность и простоту метода [21, 30]. Однако объем очага деструкции сложно контролировать даже при односторонних операциях, так как он напрямую зависит от количества жидкого азота, которое на практике рассчитать затруднительно. Другим недостатком метода является его инвазивность, которая служит основой общих рисков осложнений при открытых хирургических вмешательствах. Как и другие деструктивные операции, криохирургию не применяют для двусторонних воздействий. В настоящее время криодеструкция глубоких структур мозга представляет собой исторический факт и заменена на менее травматичную и более контролируемую радиочастотную методику разрушения.

Радиочастотная абляция (РЧА) является эффективным и безопасным методом. Это стереотаксический способ деструкции базальных ядер, реализуемый за счет теплового воздействия, подведенного к «мишени» через термоэлектрод. При прохождении электрического тока через вещество мозга развивается локальное повышение температуры, приводящее к разрушению нервных структур. Размеры очага некроза прямо пропорциональны размерам наконечника электрода, продолжительности и температуре воздействия [32].

К преимуществам РЧА относят возможность прогнозирования и контроль формы и объема очага некроза. Процесс деструкции возможно быстро остановить, что упрощает применение метода и повышает его эффективность.

Недостатком первоначальной методики было «прилипание» коагулированной ткани к активному концу электрода, что при его удалении могло привести к механическому повреждению мозговой ткани и развитию внутримозговой гематомы. Также описано осложнение РЧА в виде формирования аневризмы в месте локального нагревания стенки сосуда с возможным ее разрывом и кровоизлиянием [33].

Еще один метод абляции глубоких структур — **высокоинтенсивное излучение диодного или неодимового лазеров**. Высокоинтенсивное лазерное излучение более эффективно и безопасно при стереотаксических деструкциях, так как уменьшает перифокальный отек тканей головного мозга и не приводит к формированию грубых рубцов [34].

Применяя высокоинтенсивное лазерное излучение и выбирая соответствующий температурный режим, возможно добиться эффекта от коагуляции тканей (60° – 80°) до их абляции (свыше 300°). Недостаток методики — ее инвазивность. Однако лазерную деструкцию проводят под контролем МРТ, что позволяет своевременно определять размеры и форму очага.

Стереотаксическая радиохирurgia (СРХ) — неинвазивный способ деструкции базальных ядер. Метод основан на однократном высокодозном воздействии ионизирующего излучения кобальта-60. Доза, приходящаяся в центр мишени, в среднем составляет 130–140 Гр, предписанная доза 65 Гр, изодоза 30% [35]. На рис. 1 представлено изображение аксиальных срезов пациентки в программе планирования Leksell GammaPlan 10.1, выполненное в Центре радиохирургии НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского. Первые изменения на МРТ головного мозга обычно отмечают через 3–4 мес. после воздействия, максимальная их выраженность развивается к 6-му месяцу, а клиническое улучшение развивается спустя 1–4 мес. после проведения операции [35, 36]. По данным МРТ в зоне облучения возникает участок некроза, по периферии — сосудистые изменения и глиоз [37]. А. Niranjan и соавт. предположили, что именно изменения вокруг очага деструкции обеспечивают длительный положительный эффект СРХ [38].

Радиохирургическая таламотомия эффективна примерно в 90% случаев лечения одностороннего тремора, а публикации о стереотаксической радиохирургической паллидотомии в случаях наличия инвалидизирующих леводопы-индуцированных дискинезий малочисленны [39, 40].

К недостаткам или ограничениям метода относят отсутствие интраоперационного клинического и нейрорadiологического контроля, отсроченный результат и вариативность размеров очага деструкции при использовании стандартных параметров облучения [27].

Причинами отсутствия клинического эффекта после СРХ чаще всего служат недостаточный объем очага некроза, который может наблюдаться даже при высоких дозах облучения, достигающих 120–160 Гр [41].

Фокусированная ультразвуковая абляция (ФУЗ-абляция) под контролем магнитно-резонансной термометрии также является неинвазивным методом, который основан на сфокусированном воздействии ультразвука, что приводит к локальному нагреву ткани до 43–60 °С, формированию коагуляционного некроза. Продолжительность нагрева контролируют изменениями в неврологическом статусе и МР-термометрией в режиме реального времени, которое обычно составляет 10–20 с [42, 43].

Впервые фокусированное ультразвуковое воздействие применили R. Meyers и братья Fry в 1950-х, однако в тот период обязательной для ФУЗ-абляции являлась краниотомия [44, 45]. Возрождение метода произошло с развитием транскраниальных акустических доступов в сочетании с МР-термометрией,

что обеспечивает меньшую инвазивность и точность воздействия до 1 мм [46].

Метод таламотомии с помощью ФУЗ-абляции под контролем МР-термометрии был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения эссенциального тремора и тремора при БП [47]. Данные о проведении субталамотомии и паллидотомии методом ФУЗ-абляции немногочисленны и включают в себя результаты лечения небольшой выборки пациентов с периодом наблюдения 3–6 мес. [15].

Эффективность метода ФУЗ-абляции зависит от таких анатомических особенностей черепа, как наличие или отсутствие акустических окон, объем и коэффициент плотности костей, угол приложения акустических лучей к поверхности [48].

L. Elin и соавт. описали пациента с полиэтиологическим тремором, у которого через 3 года после радиохирургической таламотомии развился радионекроз, сопровождавшийся клиническим ухудшением в виде возобновления тремора. Пациенту была повторно проведена таламотомия, но уже методом ФУЗ-абляции, и через 3 мес. на МРТ головного мозга в режимах T2 и FLAIR постлучевых изменений не выявлено [49].

Учитывая низкий риск геморрагических осложнений во время выполнения ФУЗ-абляции, обратимость процесса на начальных этапах, прогнозируемость размеров очага некроза, возможность интраоперационного клинического контроля, активно изучают двустороннее воздействие этим способом. В литературе описан клинический случай лечения пациента с эссенциальным тремором, деструкция была выполнена в два этапа с интервалом 8 мес. [24]. Побочных эффектов в виде дизартрии, дисфагии и нарушения походки у пациента не возникло. Не меньший интерес данный метод представляет в лечении ранних стадий БП, более предметное обсуждение чего станет возможным только после накопления новых данных [23].

Возможность использования ФУЗ-абляции может быть ограничена анатомо-физическими особенностями черепа, а также редкой встречаемостью оборудования в связи с его высокой стоимостью.

Ниже приведена таблица, содержащая основные характеристики каждого деструктивного метода воздействия при БП (табл. 1).

Основным недостатком деструктивных операций является необратимость очага некроза и его объема, что не позволяет контролировать симптомы при прогрессировании БП. Альтернативой разрушению ядер может быть их стимуляция короткими импульсами электрического тока.

Стимуляция базальных ядер при болезни Паркинсона

Глубокая стимуляция мозга (англ. Deep brain stimulation (DBS)) — это хроническая стимуляция глубоких структур мозга, параметры которой можно регулировать в зависимости от клинических проявлений.

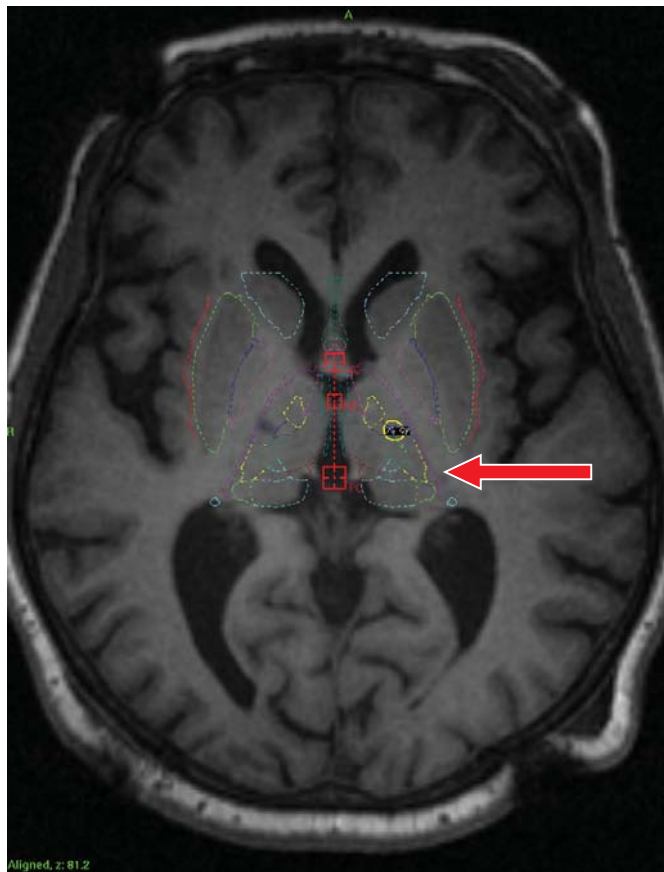


Рис. 1. T1-взвешенные аксиальные изображения пациентки в программе планирования СРХ Leksell GammaPlan 10.1. Включено отображение глубинных структур головного мозга посредством наложения интегрированного атласа. Красной стрелкой показано VIM-ядро. Желтым цветом выделена предписанная изодоза

Fig. 1. T1-weighted axial images of patient in the Leksell GammaPlan 10.1 CPX planning program. The display of the deep brain structures through the overlay of the integrated atlas is included. The red arrow shows the VIM nucleus. The prescribed isodose is highlighted in yellow

Таблица 1

Особенности методов стереотаксической деструкции

Метод стереотаксической деструкции	Интраоперационный клинический контроль	Инвазивность	Прогнозируемые размеры очага деструкции	Зависимость от анатомических особенностей черепа	Риски интраоперационных геморрагических осложнений
Криодеструкция	+	+	+/-	—	+
РЧА	+	+	+	—	+
Лазерная абляция	+	+	+	—	+
СРХ	—	—	—*	—	—
ФУЗ-абляция	+	—	+	+	—

Примечание: * — при стандартных параметрах воздействия размеры некроза могут отличаться; РЧА — радиочастотная абляция; СРХ — стереотаксическая радиохирургия.

Table 1

Peculiar features of stereotaxic destruction (campotomy) methods

Stereotaxic destruction method	Peroperative biofeedback	Invasiveness	Predicted size of the destruction focus	Dependence on the anatomic features of the cranium	Peroperative hemorrhagic complications risks
Cryoablation	+	+	+/-	—	+
Radiofrequency ablation	+	+	+	—	+
Laser Ablation	+	+	+	—	+
Stereotactic radiosurgery	—	—	—*	—	—
FUS ablation	+	—	+	+	—

Note: * — the size of necrosis may differ with standard parameters of the action performed.

Отсутствие необратимого повреждения мозга, возможность двустороннего воздействия на симптомы, программирование параметров стимуляции базальных ядер по мере прогрессирования заболевания делают нейростимуляцию предпочтительным вариантом нейростимуляционного вмешательства [27].

Существует несколько теорий, объясняющих механизм действия DBS. Согласно классической частотной модели, DBS подавляет патологическую активность нейронов STN и медиальной части GPi. Чрезмерное возбуждение указанных структур в связи с уменьшением выработки дофамина приводит к угнетению активности нейронов таламуса и развитию гипокинезии. Теория «заклинивания» гласит о модулировании патологической активности с помощью DBS. Другая гипотеза повествует о возникновении аномально синхронной патологической активности в сенсомоторных кругах. Запись локального потенциала поля из отведений DBS STN в покое демонстрирует повышение мощности потенциала поля на β -частотах (13–35 Гц). При включении стимуляции происходит подавление мощности в β -диапазоне. Таким образом, прерывая патологические осцилляции, DBS способствует уменьшению выраженности двигательных симптомов. Реализацию механизмов DBS на клеточном уровне связывают с активацией астроцитов и тел нейронов после стимуляции, что сопровождается высвобождением различных глиотрансмиттеров. Стимуляция VIM приводит к увеличению содержания аденозина путем превращения из аденозинтрифосфата астроцитов во внеклеточном пространстве. В исследовании L. Bekar и соавт. описано уменьшение выраженности тремора на фоне повышения концентрации аденозина вокруг электрода в коре мозга мышей. Следовательно, аденозин может способствовать увеличению эффективности высокочастотного воздействия путем

стимулирования ингибированных нейронов. Существуют и другие гипотезы, описывающие возможный механизм действия хронической стимуляции мозга, однако полностью этот процесс не изучен [50, 51].

В 1967 г. нейростимуляцию впервые применили для лечения хронической боли. Для лечения БП DBS STN впервые выполнена в 1994 г. в Гренобле А. Benabid и соавт. В 1995 г. в России В.А. Шабалов совместно с В.А. Гуторко разработали и имплантировали в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко первый отечественный нейростимулятор «Нейро-элект» [52]. Для проведения DBS специальные глубинные электроды имплантируют в базальные ядра, а подающую электрические импульсы программируемую систему с аккумуляторной батареей устанавливают подкожно в подключичную область.

Мишенями для глубокой стимуляции мозга служат те же ядра, которые могут быть подвержены деструкции [53]. Выбор ядра основывают на клинических симптомах БП, которые доминируют у пациента (табл. 2).

Оперативное вмешательство не проводят при наличии выраженных когнитивных нарушений, аффективных расстройств, в частности тяжелой депрессии с суицидальными мыслями, поскольку в послеоперационном периоде было неоднократно описано нарастание психических нарушений, развитие которых связывают с локализацией установленного электрода для стимуляции и началом хронической стимуляции базальных ядер, изменениями в терапии препаратами леводопы [54]. При симптоматическом паркинсонизме, возникшем на фоне выраженных когнитивных нарушений, улучшение состояния после DBS маловероятно.

DBS, как и деструктивные методы, представляет собой симптоматическое лечение БП, то есть

Таблица 2

Выбор «мишени» для глубокой стимуляции мозга при БП [12]

Симптом	VIM	STN	GPI
Тремор	++++	+++	++
Ригидность	+++	+++	++
Гипокинезия	—	+++	++
Ходьба	+/-	+++	++
Постуральная неустойчивость	—	++	+
Дискинезии	+	++	++++
Двигательные флуктуации	—	+++	++
Снижение дозы леводопы	+/-	+++	+/-

Примечание: «++++» — наиболее выраженный эффект; «—» — не оказывает влияния; «+/-» — влияние изучается, недостаточно данных.

Table 2

Choosing a “target” for deep brain stimulation in PD [12]

Sign	VIM	STN	GPI
Tremor	++++	+++	++
Rigidity	+++	+++	++
Hypokinesia	—	+++	++
Ambulation	+/-	+++	++
Postural instability	—	++	+
Dyskinesia	+	++	++++
Motor fluctuations	—	+++	++
Levodopa dose decline	+/-	+++	+/-

Note: “++++” — most pronounced effect; “—” — no effect; “+/-” — the effect is being studied, no sufficient data.

Таблица 3

Преимущества и ограничения метода глубокой стимуляции мозга

Преимущества	Ограничения
Обратимость воздействия	Необходимость общей анестезии
Возможность двустороннего воздействия	Наличие реабилитационного периода
Эффективность при прогрессировании заболевания	Необходимость периодической настройки параметров стимуляции
Отсутствие существенных стойких побочных эффектов при двусторонней стимуляции	Необходимость замены подкожного генератора импульсов через несколько лет
Интраоперационный контроль имплантации глубинных электродов	Стоимость системы нейростимуляции

Table 3

Advantages and disadvantages of deep brain stimulation method

Advantages	Disadvantages
Reversibility of effect	The need for general anaesthesia
Reversible effect possibility	Recovery and reflection period
Effectiveness in progression of the disease	The need for periodic adjustment of stimulation parameters
No significant persistent side effects with reversible stimulation	The need to replace the subcutaneous impuler in a few years
Perioperative monitoring of depth electrodes implantation	The cost of neurostimulation circuit

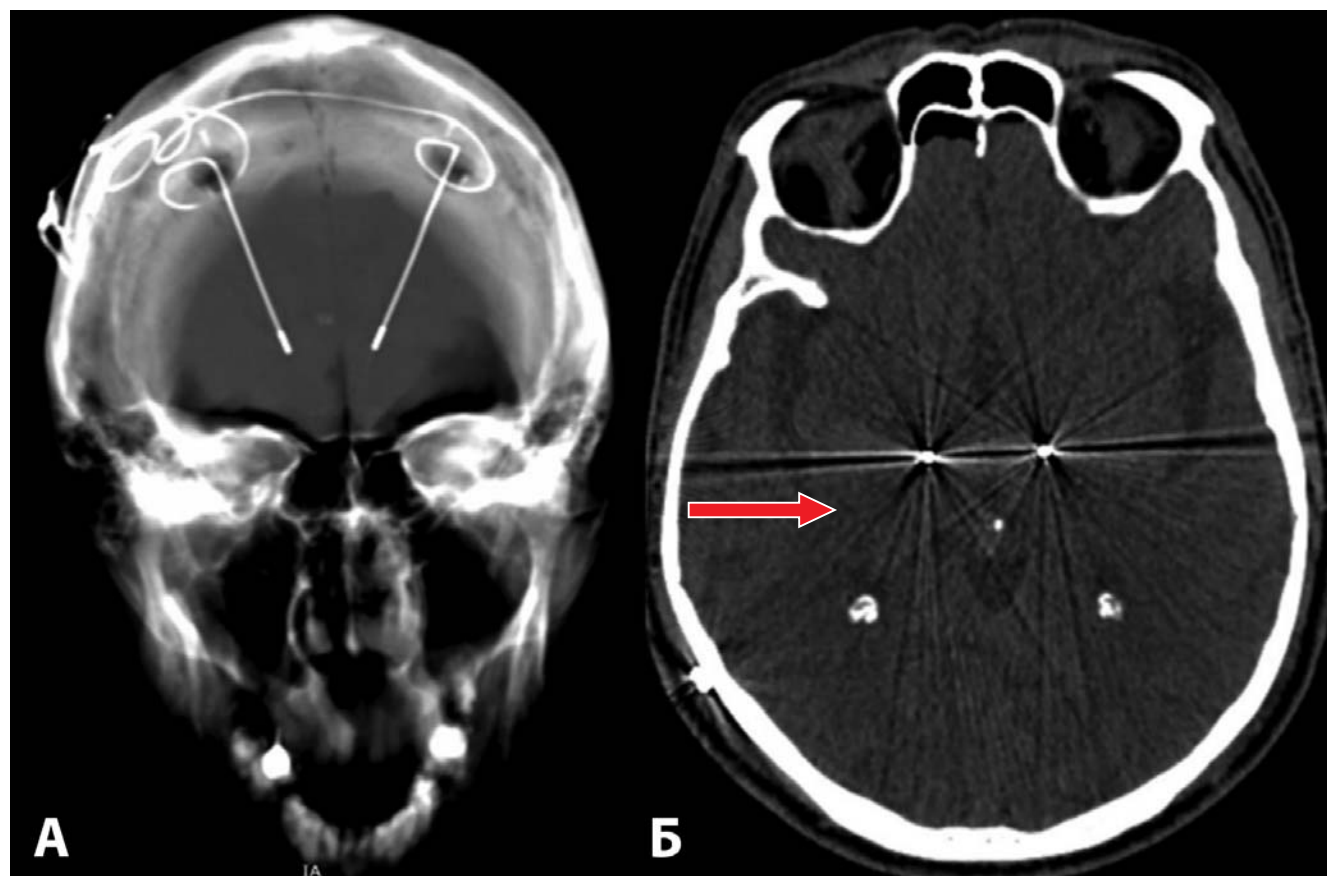


Рис. 2. Рентгенография черепа в прямой проекции (А) и компьютерная томография головного мозга пациента (Б). Красными стрелками показаны глубинные электроды, расположенные в субталамических ядрах с обеих сторон
Fig. 2. X-ray of the cranium in direct projection (A) and computed tomography of the brain of patient (B). Red arrows show depth electrodes located in subthalamic nuclei on both sides

позволяет ослабить тремор и дискинезии, уменьшить выраженность и тяжесть периода «выключения», но не позволяет полностью отказаться от лекарственной терапии.

Выделяют следующие группы осложнений глубокой стимуляции головного мозга.

1. Интраоперационные осложнения (интракраниальные гематомы, пневмоцефалия, смещение электрода). Частота интракраниальных осложнений составляет 2–3%.

2. Послеоперационные осложнения: инфекционные осложнения (инфекции кожи, появление эрозий в месте имплантации подкожного генератора); технические осложнения, связанные с неточным размещением электрода, его разрывом, смещением нейростимулятора или его неисправностью. Частота инфекционных осложнений составляет от 4 до 30%.

Осложнения, связанные с побочными эффектами стимуляции: стимуляционные дискинезии; аксиальные нарушения (дизартрия, постуральная неустойчивость, нарушение ходьбы); сенсорные нарушения в виде парестезий; двигательные нарушения (тоническое сокращение мышц лица или конечностей); автономные расстройства в виде ощущения жара, повышенного потоотделения; глазодвигательные нарушения, головокружение, приступы тревоги, эйфория, гипоманиакальные состояния или апатия. Данные побочные явления обычно исчезают при коррекции параметров стимуляции [55].

В табл. 3 приведены основные преимущества и недостатки метода глубокой стимуляции мозга при БП.

На рис. 2 представлены рентгенограммы черепа и КТ головного мозга с имплантированными глубинными электродами в STN с двух сторон. Интраоперационное фото на рис. 3 отражает процесс погружения микроэлектрода. При обнаружении субталамического ядра регистрируется специфическая нейронная активность (рис. 4).

DBS на ранних стадиях болезни Паркинсона

Интерес к DBS на ранних стадиях БП прослеживается на протяжении многих лет [56–58]. Главные задачи такого вмешательства — предотвращение прогрессирования симптомов и оправданность риска операции на ранней стадии болезни. В 2013 г. и в 2018 г. были опубликованы результаты исследования EARLYSTIM [57, 58], включавшего пациентов с БП моложе 60 лет, средней продолжительностью заболевания 7,5 года и двигательными флуктуациями на протяжении 1,7 года. По всем параметрам результаты операции превосходили таковые в группе пациентов, получавших только консервативное лечение. Данные самого длительного проспективного рандомизированного слепого пилотного исследования демонстрируют положительные отдаленные результаты в виде снижения прогрессирования симптомов болезни [59]. В исследование вошли 29 пациентов без дискинезий и двигательных флуктуаций в возрасте 50–75 лет со 2-й стадией по Хён-Яру, получавших специфическую терапию от 6 мес. до 4 лет. Их рандомизировали на две группы: в одной

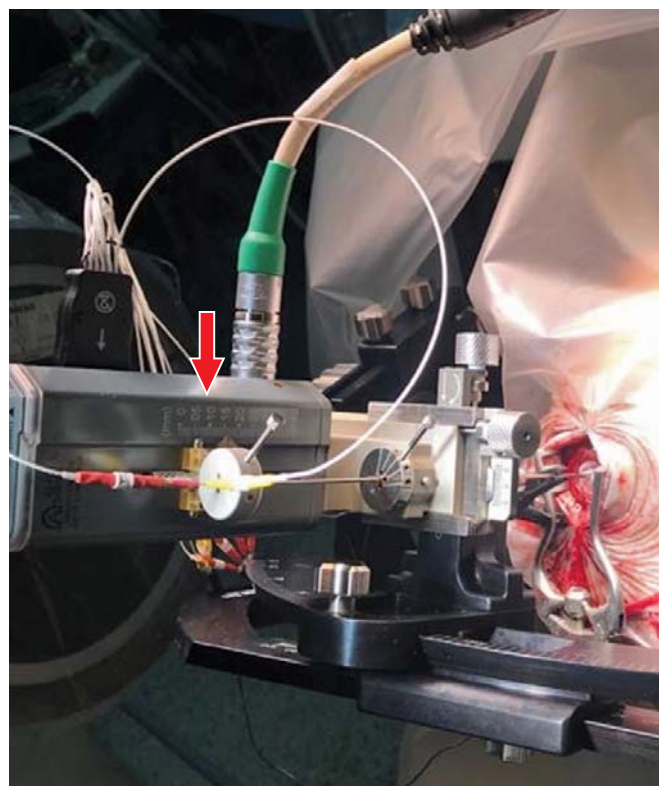


Рис. 3. Интраоперационная фотография. Голова пациента зафиксирована в стереотаксической раме. Через трепанационное отверстие по заданной траектории к субталамическому ядру продвигается микроэлектрод (указан желтой стрелкой). На корпусе погружного модуля указана относительная глубина (красная стрелка)

Fig. 3. Perioperative photography. The patient's head is fixed in a stereotaxic frame. A microelectrode (indicated by a yellow arrow) advances through the trephine opening along a predetermined path to the subthalamic nucleus. The relative depth is indicated on the submerged module package (red arrow)

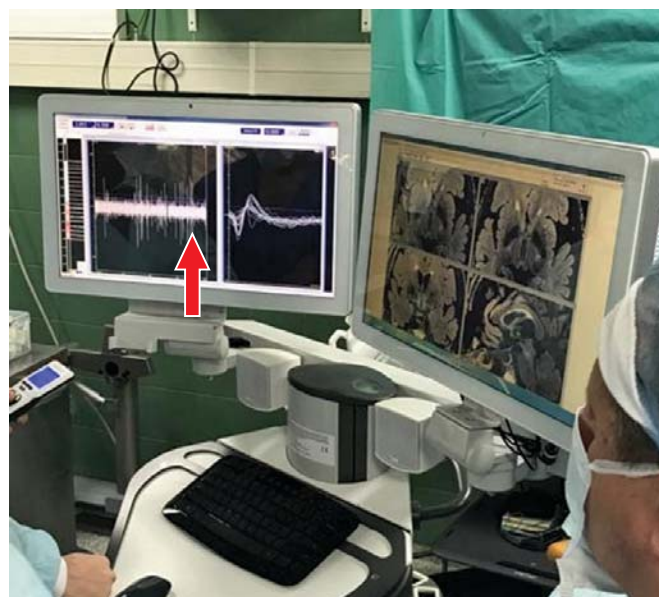


Рис. 4. Данные с микроэлектрода передаются на систему регистрации. На графике видна характерная для субталамического ядра нейронная активность (красная стрелка)

Fig. 4. Data are transmitted from the microelectrode to the monitoring system. The graph shows the neuronal activity characteristic of the subthalamic nucleus (red arrow)

выполнили билатеральную DBS STN и продолжили оптимальную лекарственную терапию, в другой оставили только лекарственную терапию. Сравнивая состояние пациентов на протяжении 5 лет, было выявлено значительное улучшение при совместном использовании специфической терапии с хронической стимуляцией STN. В группе пациентов с DBS выраженность тремора покоя была ниже, потребность в комбинации препаратов выявлена у 43%, в сравнении с группой без DBS — 93%. Выраженность дискинезии при ее отсутствии в начале исследования к 5 годам наблюдения составляла 21 и 50% в группах с DBS и без нее соответственно. При оценке симптомов по UPDRS III и качества жизни по шкале PDQ-39 статистически значимых различий между группами не выявлено. По результатам был присвоен II класс доказательности в отношении снижения риска прогрессирования симптомов заболевания, получено одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США для проведения мультицентрового исследования [59].

Доказательство снижения риска прогрессирования симптомов и безопасность продолжительной хронической стимуляции глубинных структур мозга в сравнении со стандартной лекарственной терапией в корне меняют взгляд на подходы к лечению ранних стадий БП, расширяют показания к DBS, однако в Российской Федерации недостаточно опыта их применения, необходимо накопление результатов длительных наблюдений [60].

Заключение. Ведущим методом нейрохирургического лечения является DBS в связи с возможностью двусторонней коррекции симптомов.

Деструктивные операции рассматривают при существенном превалировании односторонних симптомов. Выбор метода деструкции зависит от технических возможностей и особенностей того или иного метода деструкции. При этом не исключена возможность сочетания различных хирургических технологий во времени.

Среди деструктивных неинвазивных методов в современной функциональной нейрохирургии отдают предпочтение таким методам, как СРХ и ФУЗ-абляции, радиочастотная термокоагуляция — основной метод открытых деструктивных операций, криодеструкцию практически не используют. Выбор разрушающего метода может быть ограничен наличием соответствующего оборудования в регионе проживания пациента. Все большее внимание привлекают результаты хирургического лечения ранних стадий заболевания, свидетельствующие о лучших исходах по сравнению со стандартной медикаментозной терапией. Это позволяет расширить показания к проведению операций, уменьшить прогрессирование симптомов БП, снизить дозу леводопы, уменьшить лекарственные побочные эффекты. При выборе метода и зоны воздействия необходимо учитывать клинические проявления заболевания, возраст пациента и уровень его повседневной активности, когнитивные нарушения, перенесенные ранее нейрохирургические вмешательства, заболевания

центральной нервной системы, анатомические особенности черепа, наличие сопутствующих заболеваний. Отбор пациентов на лечение проводят по результатам мультидисциплинарного консилиума, в состав которого входят нейрохирург, невролог, психиатр и нейропсихолог. Данный подход позволяет правильно определить показания к хирургическому лечению и выбрать наиболее эффективный и безопасный метод лечения для каждого больного.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства. М.: МИА, 2002:235. [Stock V.N., Levin O.S., Fedorova N.V. Extraparidal disorders. M.: MIA, 2002:235. (in Russian)].
2. Bucy P.C. Surgical relief of tremor at rest. *Ann. Surg.* 1945;122:933–941.
3. Putnam T.J. Relief from unilateral paralysis agitans by section of the pyramidal tract. *Arch. Neurol. Psychiatry.* 1938;40:1049–1050.
4. Abel T.J., Walch T., Howard M.A. III, Russell Meyers (1905–1999): pioneer of functional and ultrasonic neurosurgery. *J. Neurosurg.* 2016;125:1589–1595. <https://doi.org/10.3171/2015.9.JNS142811>
5. Speelman J.D., Bosch D.A. Resurgence of functional neurosurgery for Parkinson's disease: A historical perspective. *Movement Disorders.* 1998;13(3):582–588. <https://doi.org/10.1002/mds.870130336>
6. Spiegel E.A., Wycis H.T. Pallidothalamotomy in chorea. *Arch. Neurol. Psychiatry.* 1950;64:295–296.
7. Spiegel E.A., Wycis H.T., Thur C. The stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *J. Neurosurg.* 1951;8:452–453.
8. Cooper I.S. Anterior choroidal artery ligation for involuntary movements. *Science.* 1953;118:193.
9. Bravo G.J., Cooper I.S. A clinical and radiological correlation of the lesions produced by chemopallidectomy and thalamectomy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1959;22:1–10.
10. Connolly B.S., Lang A.E. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA.* 2014;311:1670–1683. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3654>
11. Defer G.L., Widner H., Marié R.M., Rémy P., Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov. Disord.* 1999;14:572–84. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(199907\)14:4<572::aid-mds1005>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/1531-8257(199907)14:4<572::aid-mds1005>3.0.co;2-c)
12. Экстрапирамидные расстройства вчера, сегодня, завтра. [Сб. ст]. Под ред. проф. О.С. Левина. 2-е изд. М., 2015:408. [Extraparidal disorders yesterday, today, tomorrow. [Coll. art]. Ed. prof. O.S. Levin. 2nd ed. M., 2015:408. (in Russian)].
13. Ахметжанов В.К., Шашкин Ч.С., Джамантаева Б.Д. Болезнь Паркинсона. Патопизиология экстрапирамидной системы. Современные представления о причинах возникновения и патогенезе паркинсонизма. *Нейрохирургия и неврология Казахстана.* 2016;2(43):44–51. [Akhmetzhanov V.K., Shashkin Ch.S., Dzhamantaeva B.D. Parkinson's disease. Pathophysiology of the extrapyramidal system. Modern ideas about the causes and pathogenesis of parkinsonism. *Neurosurgery and neurology of Kazakhstan.* 2016;2(43):44–51. (in Russian)].
14. Schuurman P.R., Bosch D.A., Bossuyt P.M.M., Bonsel G.J., Someren E.J.W., Rob Bie M.A., et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N. Engl. J. Med.* 2000;342:461–468. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002173420703>

15. Bergman H., Wichmann T., DeLong M.R. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*. 1990;249:1436–1438.
16. Aziz T.Z., Peggs D., Sambrook M.A., Crossman A.R. Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate. *Mov. Disord.* 1991;6:288–292. <https://doi.org/10.1159/000064599>
17. Alvarez L., Macias R., Pavón N., López G., Rodríguez-Oroz M.C., Rodríguez R. et al. Therapeutic efficacy of unilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: results in 89 patients followed for up to 36 months. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2009;80(9):979–85. <https://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2008.154948>
18. Vitek J.L., Bakay R.A., Freeman A., Evatt M., Green J., McDonald W. et al. Randomized trial of pallidotomy versus medical therapy for Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2003;53:558–569. <https://doi.org/10.1002/ana.10517>
19. Eskandar E.N., Shinobu L.A., Penney J.B., Jr., Cosgrove G.R., Counihan T.J. Stereotactic pallidotomy performed without using microelectrode guidance in patients with Parkinson's disease: surgical technique and 2-year results. *J. Neurosurg.* 2000;92:375–383. <https://doi.org/10.1159/000068960>
20. Shannon K.M., Penn R.D., Kroin J.S., Adler C.H., Janko K.A., York M. et al. Stereotactic pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease. Efficacy and adverse effects at 6 months in 26 patients. *Neurology*. 1998;50:434–438. <https://doi.org/10.1212/wnl.50.2.434>
21. Rand R.W. Role of Cryosurgery and MRI for Parkinson's Disease. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 1995;65(1–4):18–22. <https://doi.org/10.1159/000098891>
22. Koller W.C., Pahwa R., Lyons K.E., Albanese A. Surgical treatment of Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 1999;167(1):1–10. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(99\)00139-2](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(99)00139-2)
23. Moosa S., Martínez-Fernández R., Elias W.J., Alamo M.D., Eisenberg H.M., Fishman P.S. The Role of High-Intensity Focused Ultrasound as a Symptomatic Treatment for Parkinson's Disease. *Mov. Disord.* 2019;34(9):1243–1251. <https://doi.org/10.1002/mds.27779>. Epub 2019 Jul 10.
24. Ito H., Yamamoto K., Fukutake S., Odo T., Yamaguchi T., Taira T. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound bilateral thalamotomy for essential tremor: A case report. *Neurol. Clin. Neurosci.* 2020;8(6):1–3. <https://doi.org/10.1111/ncn3.12438>
25. Alvarez L., Macias R., Pavon N., López G., Rodríguez-Oroz M.C., Rodríguez R. et al. Therapeutic efficacy of unilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: results in 89 patients followed for up to 36 months. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2009;80:979–985. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.154948>
26. Krack P., Martinez-Fernandez R., Del Alamo M., Obeso J.A. Current applications and limitations of surgical treatments for movement disorders. *Mov. Disord.* 2017;32:36–52. <https://doi.org/10.1002/mds.26890>
27. Niranjan A., Lunsford L.D., Kano H. Leksell Radiosurgery for Movement Disorders. Leksell Radiosurgery. *Prog. Neurol. Surg. Basel, Karger*. 2019;34:279–288. <https://doi.org/10.1159/000493075>
28. Duma C.M. Movement disorder radiosurgery — planning, physics and complication avoidance. *Prog. Neurol. Surg.* 2007;20:249–266. <https://doi.org/10.1159/000100168>
29. Young R.F., Li F., Vermeulen S., Clayton D.A., Hesselgesser R.D. Gamma Knife pallidotomy for treatment of Parkinson's disease: long term results, clinical study. *Transl. Cancer Res.* 2014;3:342–350. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-676X.2014.08.04>
30. Cooper I.S. A Cryogenic Method for Physiologic Inhibition and Production of Lesions in the Brain. *J. Neurosurg.* 1962;19:853–8. <https://doi.org/10.3171/jns.1962.19.10.0853>
31. Кандель Э.И. Функциональная и стереотаксическая нейрохирургия. М.: Медицина, 1981:368 с. [Kandel E.I. Functional and stereotactic neurosurgery. M.: Medicine, 1981:368 p. (in Russian)].
32. Charles A., Fager M.D. Use of the Radio-Frequency Electrode in Stereotactic Surgery of Parkinson's Disease. *Surgical Clinics of North America*. 1965;45(3):705–713. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(16\)37593-4](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(16)37593-4)
33. Watkins E.S. Heat Gains in Brain During Electrocoagulative Lesions. *J. Neurosurg.* 1965;23(3):319–28. <https://doi.org/10.3171/jns.1965.23.3.0319>
34. Schreglmann S.R., Krauss J.K., Chang J.W., Bhatia K.P., Kägi G. Functional Lesional Neurosurgery for Tremor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2018;89(7):717–726. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316302>. Epub 2018 Jan 11.
35. Ohye C., Higuchi Y., Shibasaki T., Hashimoto T., Koyama T., Hirai T. et al. Gamma Knife thalamotomy for Parkinson disease and essential tremor: a prospective multicenter study. *Neurosurgery*. 2012;70:526–536. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182350893>
36. Young R.F., Jacques S., Mark R., Kopyov O., Copcutt B., Posewitz A. et al. Gamma Knife thalamotomy for treatment of tremor: long-term results. *J. Neurosurg.* 2000;93(Suppl.3):128–135. <https://doi.org/10.3171/jns.2000.93.supplement>
37. Kooshkabadi A., Lunsford L.D., Tonetti D., Flickinger J.C., Kondziolka D. Gamma Knife thalamotomy for tremor in the magnetic resonance imaging era. *J. Neurosurg.* 2013;118:713–718. <https://doi.org/10.3171/2013.1.JNS12111>
38. Niranjan A., Kondziolka D., Baser S., Heyman R., Lunsford L.D. Functional outcomes after Gamma Knife thalamotomy for essential tremor and MS-related tremor. *Neurology*. 2000;55:443–446. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.3.443>
39. Campbell A.M., Glover J., Chiang V.L., Gerrard J., Yu J.B. Gamma Knife stereotactic radiosurgical thalamotomy for intractable tremor: a systematic review of the literature. *Radiother. Oncol.* 2015;114:296–301. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.01.013>
40. Okun M.S., Stover N.P., Subramanian T., Gearing M., Wainer B.H., Holder C.A. et al. Complications of gamma knife surgery for Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2001;58:1995–2002. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.12.1995>
41. Witjas T., Carron R., Krack P., Eusebio A., Vaugoyeau M., Hariz M. et al. A prospective single-blind study of Gamma Knife thalamotomy for tremor. *Neurology*. 2015;85:1562–1568. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002087>
42. Moser D. MR-guided focused ultrasound technique in functional neurosurgery: targeting accuracy. *J. Ther. Ultrasound*. 2013;1:3. <https://doi.org/10.1186/2050-5736-1-3>
43. Christian E., Yu C., Apuzzo M.L. Focused ultrasound: relevant history and prospects for the addition of mechanical energy to the neurosurgical armamentarium. *World Neurosurg.* 2014;82:354–365. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2014.06.021>
44. Fry W.J., Mosberg Jr.W.H., Barnard J.W., Fry F.J. Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. *J. Neurosurg.* 1954;11:471–478. <https://doi.org/10.3171/jns.1954.11.5.0471>
45. Jagannathan J., Sanghvi N.T., Crum L.A., Yen C.-P., Medel R., Dumont A.S. et al. High-intensity focused ultrasound surgery of the brain: part 1 — a historical perspective with modern applications. *Neurosurgery*. 2009;64:201–210;discussion,210–211. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000336766.18197.8E>
46. Gallay M.N., Moser D., Jeanmonod D. Safety and accuracy of incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound functional neurosurgery: single-center experience with 253 targets in 180 treatments. *J. Neurosurg.* 2018;May 1. <https://doi.org/10.3171/2017.12.JNS172054>
47. Bond A.E., Shah B.B., Huss D.S., Dallapiazza R.F., Warren A., Harrison M.B. et al. Safety and efficacy of focused ultrasound thalamotomy for patients with medication-refractory, tremor-dominant Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA*

- Neurol.* 2017;74:1412–1418. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3098>
48. Jung N.Y., Rachmilevitch I., Sibiger O., Amar T., Zadicario E., Chang J.W. Factors Related to Successful Energy Transmission of Focused Ultrasound through a Skull: A Study in Human Cadavers and Its Comparison with Clinical Experiences. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2019;62(6):712–722. <https://doi.org/10.3340/jkns.2018.0226>
49. Mazerolle E.L., Seasons G.M., Warwaruk-Rogers R., Romo P., Nordal R., Sevick R.J. et al. Focused ultrasound resolves persistent radiosurgery related change in a patient with tremor. *Radiology Case Reports.* 2019;14(10):1233–1236. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2019.07.010>
50. Залялова З.А. Глубокая стимуляция головного мозга. Каким образом она контролирует движения при болезни Паркинсона? *Нейрохирургия.* 2019;21(3):93–99. [Zalyalova Z.A. Deep brain stimulation. How does she control movement in Parkinson's disease? *Neurosurgery.* 2019;21(3):93–99. (in Russian)]. <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2019-21-3-93-99>
51. Benazzouz A., Hallett M. Mechanism of Action of Deep Brain Stimulation. *Neurology.* 2000;55(12Suppl.6):S13–6. PMID: 11188968.
52. Томский А.А., Бриль Е.В., Гамалея А.А., Федорова Н.В., Левин О.С. Функциональная нейрохирургия при болезни Паркинсона в России. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2019;13(4):10–15. [Tomskiy A.A., Bril E.V., Gamaley A.A., Fedorova N.V., Levin O.S. Functional neurosurgery for Parkinson's disease in Russia. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2019;13(4):10–15. (in Russian)]. <https://doi.org/10.25692/ACEN.2019.4.2>
53. Follett K.A., Weaver F.M., Stern M., Kwan Hur, Harris C.L., Luo P. et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J. Med.* 2010;362:2077–2091. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907083>
54. Voon V., Kube C., Krack P., Houeto J.-L., Tröster A.I. Deep brain stimulation: Neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov. Disord.* 2006;21Suppl.14:S305 — 27. <https://doi.org/10.1002/mds.20963>
55. Vendette M., Gagnon J.-F., Decary A., Massicotte-Marquez J., Postuma R.B., Doyon J. et al. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson's disease without dementia. *Neurology.* 2007;69(19):1843–9. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000278114.14096.74>
56. Charles P.D., Dolhun R.M., Gill C.E., Davisa T.L., Blitton M.J., Tramonad M.G. et al. Deep brain stimulation in early Parkinson's disease: Enrollment experience from a pilot trial. *Parkinsonism & Related Disorders.* 2012;18(3):268–273. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.11.001>
57. Schuepbach W.M., Rau J., Knudsen K., Volkmann J., Krack P., Timmermann L. et al. EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *The New England Journal of Medicine.* 2013;368(7):610–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205158>
58. Lhommée E., Wojtecki L., Czernecki V., Witt K., Maier F., Tonder L. et al. EARLYSTIM study group. Behavioural outcomes of subthalamic stimulation and medical therapy versus medical therapy alone for Parkinson's disease with early motor complications (EARLYSTIM trial): secondary analysis of an open-label randomised trial. *The Lancet Neurology.* 2018;17(3):223–31. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30035-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30035-8)
59. Greb E. Can DBS in Early Parkinson's Disease Reduce Disease Progression? *Medscape.* 2020;Jul 09. https://www.medscape.com/viewarticle/933676#vp_1
60. Бриль Е.В. Ранняя нейростимуляция подкорковых структур головного мозга при болезни Паркинсона. Споры продолжаются. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.* 2020;3:13–15. [Bril E.V. Early neurostimulation of the subcortical structures of the brain in Parkinson's disease. The controversy continues. *Bulletin of the National Society for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders.* 2020;3:13–15. (in Russian)]. <https://doi.org/10.24412/2226-079X-2020-12236>