

<https://doi.org/10.17116/jnevro201711711124-30>

Динамика моторных симптомов болезни Паркинсона на фоне хронической двусторонней электростимуляции субталамического ядра с использованием двух методик верификации структуры мишени

Н.Н. ГУБАРЕВА¹, Н.В. ФЕДОРОВА¹, Е.В. БРИЛЬ¹, А.А. ТОМСКИЙ², А.А. ГАМАЛЕЯ², А.А. ПОДДУБСКАЯ², В.А. ШАБАЛОВ², С.М. ОМАРОВА^{1*}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Центр экстрапирамидных заболеваний, Москва, Россия; ²ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

Цель исследования. Установление эффективности электростимуляции субталамического ядра с использованием различных методик верификации структуры мишени у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) на основании оценки динамики моторных симптомов. **Материал и методы.** Наблюдали 60 пациентов с БП с хронической двусторонней электростимуляцией субталамического ядра (ЭС СТЯ). В 30 случаях во время операции по имплантации электродов для нейростимуляции проводили многоканальную микроэлектродную регистрацию (МЭР). 30 пациентам интраоперационно МЭР не проводили. Контрольная группа состояла из 30 пациентов с БП, получавших только консервативную медикаментозную терапию. При обследовании использовали шкалы Хен и Яра, шкалы равновесия и двигательной активности Тинетти (TBMS), унифицированной рейтинговой шкалы БП (UPDRS), самоопросника качества жизни больных БП (шкала PDQ-39), шкалы повседневной активности Шваба и Ингланда. Эквивалентную суточную дозу леводопы (LEDD) рассчитывали отдельно для каждого больного. **Результаты и заключение.** Установлено преимущество эффективности ЭС СТЯ с использованием МЭР на выраженность основных двигательных симптомов, моторных осложнений, ходьбы, а также показатели качества жизни и повседневной деятельности. На фоне ЭС СТЯ у больных обеих оперированных групп удалось значительно снизить LEDD на фоне выраженного улучшения контроля моторных симптомов БП; отмечено существенное уменьшение выраженности моторных флюктуаций (50%) и лекарственных дискинезий пика дозы (51%). Показатели качества жизни и повседневной активности в отсутствие действия леводопы значительно улучшились в обеих группах больных на фоне ЭС СТЯ, независимо от интраоперационной техники выбора мишени (75—100%) по сравнению с контролем.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, хроническая двусторонняя электростимуляция субталамического ядра, микроэлектродная регистрация, двигательные симптомы.

Effects of bilateral deep brain stimulation in the subthalamic nucleus using two methods of target structure verification

N.N. GOUBAREVA, N.V. FEDOROVA, E.V. BRIL', A.A. TOMSKIY, A.A. GAMALEYA, A.A. PODDUBSKAYA, V.A. SHABALOV, S.M. OMAROVA

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Centre for Extrapyrmidal Disorders, Moscow, Russia; Burdenko National Research Neurosurgery Institute, Moscow, Russia

Objective. To evaluate the efficacy of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus (DBS STN) in patients with Parkinson's disease (PD) using different methods of targeting according to the dynamics of motor symptoms of PD. **Material and methods.** The study involved 90 patients treated with DBS STN. In 30 cases intraoperative microelectrode recording (MER) was used. MER was not performed in 30 patients of the comparison group. The control group consisted of 30 patients with PD who received conservative treatment. Hoehn and Yahr scale, Tinetti Balance and Mobility Scale (TBMS), Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Parkinson's Disease Quality of Life-39 Scoring System (PDQ-39), Schwab & England ADL Scale were used. Levodopa equivalent daily dose (LEDD, 2010) was calculated for each patient. **Results and conclusion.** The effect of DBS STN using intraoperative microelectrode recording on the main motor symptoms, motor complications, walking as well as indicators of quality of life and daily activities was shown. In both DBS STN groups, there was a significant reduction in the LEDD and marked improvement of the control of motor symptoms of PD. A significant reduction in the severity of motor fluctuations (50%) and drug-induced dyskinesia (51%) was observed. Quality of life and daily activity in off-medication condition were significantly improved in both DBS STN groups of patients, irrespective of the method of target planning (75—100%), compared with the control group.

Keywords: Parkinson's disease, DBS STN, microelectrode recording, motor symptoms.

Хроническая двусторонняя электростимуляция субталамического ядра (ЭС СТЯ) является эффективным и безопасным методом лечения болезни Паркинсона (БП) [1–6]. Клиническая эффективность ЭС СТЯ во многом связана с точностью имплантации электродов в субталамическое ядро. Стереотаксическая навигация основана на способности современных станций планирования совмещать нейровизуализационные данные и четко визуализировать мишень путем создания трехмерных реконструкций. Другим используемым при имплантации электродов для нейростимуляции методом является технология микроэлектродной регистрации (МЭР). Запись электрической активности субталамического ядра и прилежащих структур одновременно по нескольким каналам в сочетании с интраоперационной мультиканальной стимуляцией позволяет электрофизиологически верифицировать ядро, функционально значимые зоны внутри него и пороги возникновения побочных эффектов электростимуляции для оптимальной имплантации постоянного электрода [7, 8].

Целесообразность использования интраоперационной МЭР с целью повышения точности стимуляции глубоких отделов мозга на данный момент оставляет открытым ряд вопросов. Часть клиник используют для стереотаксического планирования только высокоразрешающую магнитно-резонансную томографию (МРТ). По их мнению, микроэлектродная нейрография увеличивает риск геморрагических осложнений, продолжительность операции, частоту послеоперационных осложнений, а также существенно увеличивает стоимость лечения. В противоположность им сторонники МЭР настаивают на регистрации электрической активности нейронов в качестве безусловного метода верификации структуры мишени.

Цель настоящего исследования — установление клинической эффективности ЭС СТЯ с использованием различных методик верификации структуры мишени у пациентов с БП на основании оценки динамики моторных симптомов.

Материал и методы

В исследовании принимали участие пациенты с БП, удовлетворяющие клинико-диагностическим критериям Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании [9, 10] и последней версии клинических критериев диагностики БП Общества расстройств движения (MDS-PD) [11]. Отбор пациентов для хирургического вмешательства осуществлялся на базе двух неврологических отделений и консультативной поликлиники Городской клинической больницы им. С.П. Боткина, Национального научно-практического центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко в соответствии с существующими критериями отбора для ЭС СТЯ при БП [12].

В ходе исследования была проанализирована когорта пациентов из 90 человек, разделенная на три группы.

Основную группу составили 30 пациентов с БП на развернутой стадии заболевания, которым во время операции по имплантации электродов для ЭС СТЯ проводили многоканальную МЭР и интраоперационную стимуляцию.

Группу сравнения составили 30 пациентов с БП на развернутой стадии заболевания, которым во время операции по имплантации электродов для ЭС СТЯ МЭР не проводили. Все пациенты были прооперированы в Национальном научно-практическом центре нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко с 2011 по 2014 г.

Контрольная группа состояла из 30 пациентов с БП на развернутой стадии заболевания, получавших только медикаментозную терапию. Все три группы больных были сопоставимы по возрасту, клинической форме и продолжительности заболевания (**табл. 1**).

Перед операцией всем участникам исследования проводили клинико-нейропсихологическое обследование: общий клинический и неврологический осмотр и тестирование, специально подобранное для данного исследования. В послеоперационном периоде (сразу после операции, спустя 6, 12 и 24 мес) проводили повторные осмотры с оценкой динамики симптомов заболевания, а также коррекцию фармакотерапевтического лечения и параметров нейростимуляции.

Клинико-неврологическое исследование с количественной оценкой двигательных нарушений проводили при помощи шкалы Хен и Яра (M. Hoehn, M. Yahr) [13] в модификации O. Lindvall и соавт. [14], шкалы равновесия и двигательной активности (*англ.* Tinetti Balance and Mobility Scale — TBMS) [15], унифицированной рейтинговой шкалы БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale — UPDRS) [16]. Тестирование по шкалам осуществляли в состояниях наилучшей (on-медикаментозное состояние) и наихудшей (off-медикаментозное) двигательной активности.

Оценку показателей качества жизни проводили при помощи самоопросника качества жизни больных БП, шкалы PDQ-39 (Parkinson's Disease Quality of Life-39 Scoring System) [17] и шкалы повседневной активности Шваба и Ингланда [18].

Оценку выраженности флюктуаций и дискинезий проводили с использованием IV части унифицированной рейтинговой шкалы БП UPDRS [19].

Эффективность противопаркинсонической терапии оценивали по динамике показателей UPDRS II, III в off- и on-медикаментозных состояниях. Отдельное внимание уделяли уменьшению длительности off-медикаментозного состояния с соответствующим увеличением продолжительности on-периода, а также динамике выраженности моторных флюктуаций и лекарственных дискинезий. Эквивалентную суточную дозу леводопы (LEDD) [20] рас-

Таблица 1. Характеристика групп больных БП (n=90) по возрасту, длительности заболевания, средней суточной дозе леводопы и продолжительности терапии

Группа больных	Средний возраст, годы (M±σ)	Длительность заболевания, годы (M±σ)	Средняя доза леводопы (мг/сут)	Средняя продолжительность терапии (годы)
Основная	54,5±12,5	9,7±3,4	1570±922	8,7±3,2
Сравнения	50,5±11,5	11,8±3,2	1369±451	9,5±3,03
Контрольная	58,2±8,15	14,6±3,5	621±328	11,9±4

считывали отдельно для каждого исследуемого случая по общепринятой схеме.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Анализ данных осуществляли с помощью методов описательной статистики, вычисляли математическое ожидание (среднее) и стандартное отклонение. Связь количественных показателей изучали с помощью корреляционного анализа Пирсона и рангового коэффициента Спирмена. Для сравнения групп количественных данных до и после операции применяли непараметрические тесты сравнения двух выборок: знаковый и парный Вилкоксона. Статистически достоверными считали различия при значении $p < 0,02$.

Результаты

Степень выраженности двигательных нарушений (раздел III шкалы UPDRS) в оп-медикаментозном состоянии у пациентов основной группы уменьшилась через 6 мес после операции на 43%, достигнутые значения сохранялись на 12-м и 24-м месяцах исследования. В группе сравнения также отмечалась отчетливая положительная динамика, однако не столь очевидная. На 6-м месяце электростимуляции выраженность двигательных нарушений уменьшилась на 26% и оставалась на достигнутых значениях на протяжении всего периода наблюдений. В контрольной группе двигательные нарушения в данном состоянии прогрессивно нарастают ($p < 0,02$) (рис. 1).

Степень двигательных нарушений у больных основной группы в off-медикаментозном состоянии снизилась через 6 мес после операции на 49% и сохранялась на достигнутом уровне на протяжении всего периода наблюдения. В группе сравнения двигательные нарушения через 6

мес после операции также уменьшились и оставались стабильными на 12-м и 24-м месяцах послеоперационного мониторинга. В контрольной группе пациентов двигательные нарушения в данном состоянии неуклонно нарастают ($p < 0,02$) (табл. 2).

В основной группе больных БП параметры ходьбы в оп-медикаментозном состоянии на 6-м месяце стимуляции улучшились на 76% и сохранялись на достигнутом уровне с незначительными отклонениями на 12-м и 24-м месяцах наблюдения. В группе сравнения показатель улучшения ходьбы через 6 мес после операции был столь же очевидным. Как и в основной группе, в группе сравнения отмечалась тенденция к улучшению данного показателя на 12-м и 24-м месяцах наблюдения, однако он не достигал статистически значимого уровня. В контрольной группе наблюдалось неуклонное ухудшение показателей ходьбы в оп-медикаментозном состоянии ($p < 0,02$). Параметры ходьбы в off-медикаментозном состоянии в послеоперационном периоде продемонстрировали существенное улучшение в группах основной и сравнения через 6 мес после операции. Постепенное ухудшение показателей ко 2-му году наблюдений в двух группах не достигало статистически значимой величины и, видимо, было связано с естественным прогрессированием заболевания. В контрольной группе отмечалось постепенное ухудшение ходьбы ($p < 0,02$) (табл. 3).

Показатели равновесия пациентов основной группы в оп-медикаментозном состоянии продемонстрировали существенное (21%) улучшение к 6-му месяцу послеоперационного контроля. Однако в последующем отмечалось постепенное ухудшение равновесия. В группе сравнения была выявлена похожая динамика с резким улучшением в первые 6 мес нейростимуляции и постепенным ухудшением к 12-му и 24-му месяцам исследования. В контроль-

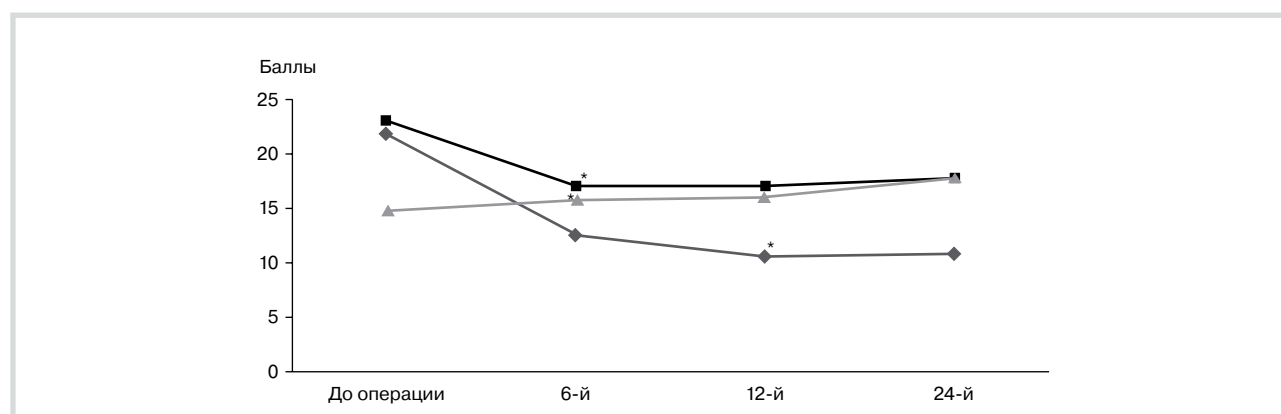


Рис. 1. Динамика двигательных нарушений по шкале UPDRS III (баллы) в оп-медикаментозном состоянии у пациентов исследуемых групп на протяжении 2 лет наблюдений.

Здесь и на рис. 2—5: по оси абсцисс — периоды наблюдения (мес). Обозначения кривых: ромбы — основная группа, квадраты — группа сравнения, треугольники — контрольная группа. * — достоверные различия по сравнению с контролем на уровне $p < 0,02$.

Таблица 2. Динамика двигательных нарушений (раздел III шкалы UPDRS) в off-периоде у пациентов исследуемых групп за весь период наблюдений

Группа	Исходные данные ($M \pm \sigma$)	Через 6 мес ($M \pm \sigma$)	Через 12 мес ($M \pm \sigma$)	Через 24 мес ($M \pm \sigma$)
Основная	57±14,4	29±11,2*	24,2±9,2*	22,8±10
Сравнения	61±12,8	38,3±11*	36±12,1	35,5±11
Контрольная	33,5±7,9	35,6±7,8*	37±8,3*	39,5±12*

Примечание. * — Т-тест — $p < 0,02$, различия по сравнению с исходными данными.

Таблица 3. Динамика показателей ходьбы (ТВМС) в off-периоде у пациентов исследуемых групп за 2-летний период наблюдения

Группа	Исходные данные Me [Q0—Q3]	Через 6 мес Me [Q0—Q3]	Через 12 мес Me [Q0—Q3]	Через 24 мес Me [Q0—Q3]
Основная	6,3 [4—9]	24 [22—26]*	22 [20—24]	21 [18—22]
Сравнения	4,5 [2—6]	19 [17—21]*	17 [15—19]	16 [15—19]
Контрольная	5 [3—6]	4 [3—5]*	4 [2—5]*	3 [1—4]*

Примечание. Здесь и в табл. 4 и 5: * — критерий Вилкоксона — $p < 0,02$, различия по сравнению с исходными данными.

Таблица 4. Динамика лекарственных дискинезий (раздел IV шкалы UPDRS) у пациентов исследуемых групп за 2-летний период наблюдения

Группа	Исходные данные Me [Q0—Q3]	Через 6 мес Me [Q0—Q3]	Через 12 мес Me [Q0—Q3]	Через 24 мес Me [Q0—Q3]
Основная	3,3 [2—4]	2 [1—3]*	1 [0—2]	1 [0—2]
Сравнения	2,9 [1—4]	2 [1—2]*	2 [0—3]	1 [0—2]
Контрольная	0,3 [0—1]	1 [0—2]*	1 [0—2]	2 [1—3]*

Таблица 5. Динамика моторных флюктуаций (раздел IV шкалы UPDRS) у пациентов исследуемых групп за 2-летний период наблюдения

Группа	Исходные данные Me [Q0—Q3]	Через 6 мес Me [Q0—Q3]	Через 12 мес Me [Q0—Q3]	Через 24 мес Me [Q0—Q3]
Основная	5 [3—6]	3 [1—3]*	2 [1—2]	2 [1—2]
Сравнения	4,5 [3—5]	3 [1—3]*	2,2 [1—3]	2 [1—2]
Контрольная	0,5 [0—1]	2 [0—2]*	2 [0—2]	4 [2—4]*

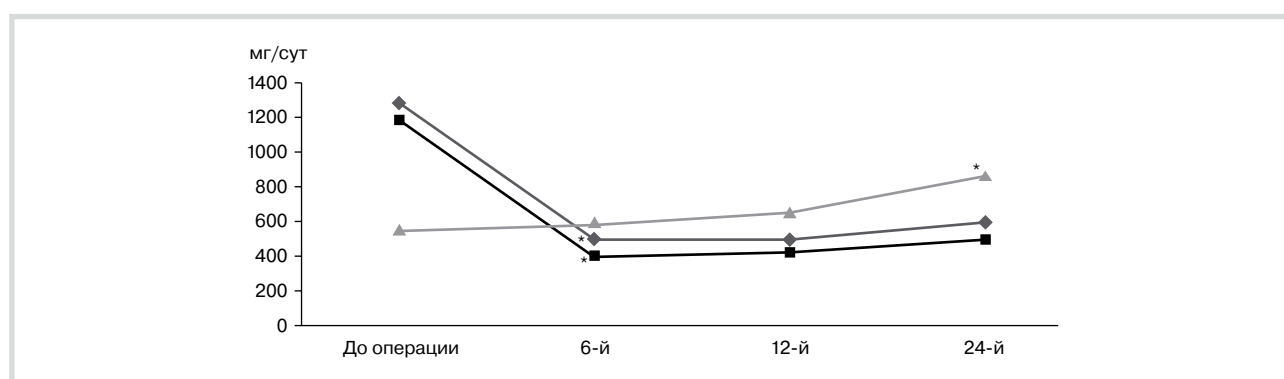


Рис. 2. Динамика показателей LEDD в исследуемых группах за 2-летний период наблюдений.

ной группе расстройства равновесия у пациентов неуклонно нарастали ($p < 0,02$). В off-медикаментозном состоянии улучшение показателей равновесия по шкале ТМБС у пациентов групп основной и сравнения было более очевидным. В контрольной группе выраженность поструральных нарушений в off-медикаментозном состоянии неуклонно прогрессировала.

Моторные флюктуации и лекарственные дискинезии в основной группе уменьшились в 2 раза в первые 6 мес после операции и сохранялись на низком уровне на протяжении 2 лет наблюдения. В группе сравнения общий балл IV раздела шкалы UPDRS также уменьшился почти в 2 раза спустя 6 мес после операции и оставался на данном уровне с незначительной динамикой на 1-м и 2-м годах послеоперационного наблюдения. В группе контроля моторные осложнения существенно нарастали на протяжении 2-летнего наблюдения ($p < 0,02$) (табл. 4 и 5).

LEDD у пациентов групп основной и сравнения существенно снизилась через 6 мес после операции и оставалась неизменной к 1-му и 2-му годам наблюдения. В контрольной группе эта величина неуклонно возрастала ($p < 0,02$) (рис. 2).

Отдельного внимания заслуживает сокращение продолжительности off-периода у пациентов групп основной и сравнения на фоне ЭС СТЯ. У пациентов контрольной группы на фоне прогрессирующей выраженности моторных осложнений суточная доза дофаминергической терапии неуклонно увеличивалась при одновременном нарастании продолжительности off-периода.

В основной группе показатели качества жизни больных БП (шкала PDQ-39) улучшились на 20% в первые 6 мес после операции и сохранялись на этом же уровне с незначительной динамикой к 12-му и 24-му месяцам послеоперационного мониторинга. В группе сравнения индекс качества жизни также увеличился к 6-му месяцу наблюде-

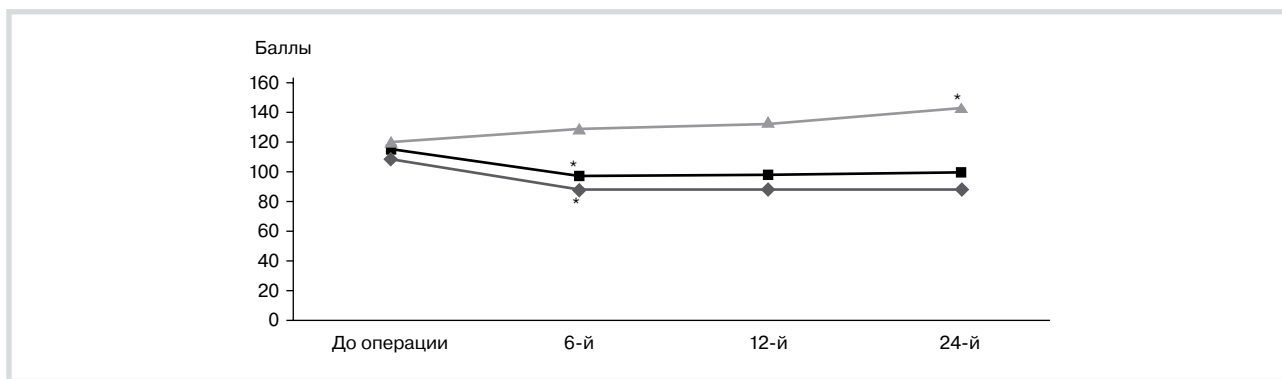


Рис. 3. Динамика показателей качества жизни по PDQ-39 у пациентов исследуемых групп на протяжении 2 лет наблюдений.

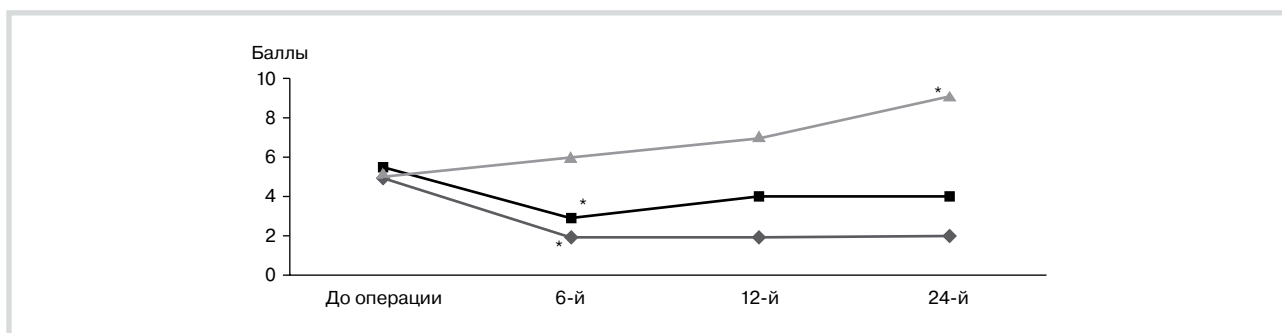


Рис. 4. Динамика показателей повседневной активности пациентов по UPDRS (II) в оп-медикаментозном периоде на протяжении 2 лет наблюдений.

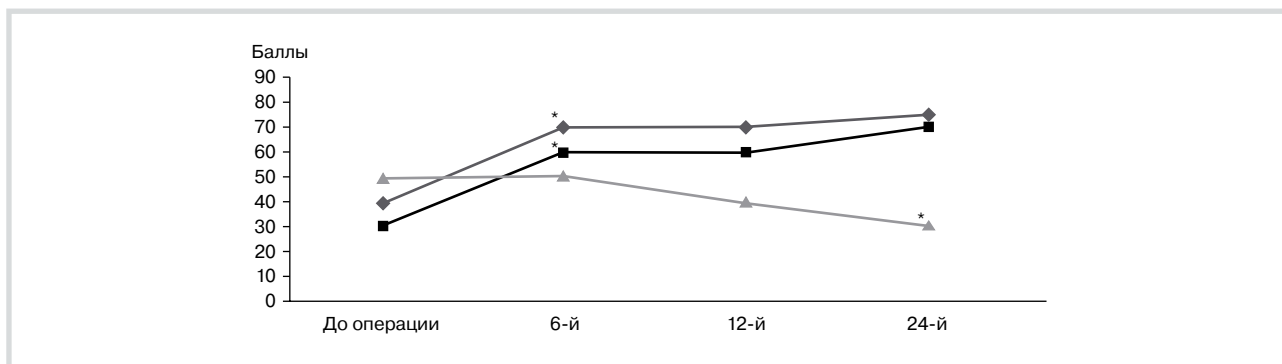


Рис. 5. Динамика повседневной активности пациентов по шкале Шваба и Ингланда в off-медикаментозном периоде в исследуемых группах на протяжении 2 лет наблюдений.

ний на 17% и сохранялся на этом уровне на всем протяжении исследования с незначительной динамикой (рис. 3). Качество жизни пациентов контрольной группы неуклонно ухудшалось ($p < 0,02$).

Показатели повседневной активности пациентов в оп-медикаментозном состоянии в основной группе имели тенденцию к улучшению, начиная с 12-го месяца послеоперационного наблюдения. В группе сравнения повседневная активность также возросла через 6 мес после операции и оставалась на этом уровне на 1-м и 2-м годах послеоперационного наблюдения. В контрольной группе

показатели повседневной активности пациентов неуклонно ухудшались ($p < 0,02$) (рис. 4).

Показатели повседневной активности и способности к самообслуживанию в off-медикаментозном состоянии у пациентов основной группы улучшились на 75% по сравнению с исходными через 6 мес после операции; они оставались стабильно высокими на всем протяжении послеоперационного наблюдения. В группе сравнения эти показатели в первые 6 мес после операции увеличились на 100% и были стабильными на всем протяжении исследования (рис. 5). В контрольной группе данные показатели

имели тенденцию к постепенному ухудшению, начиная с 12-го месяца послеоперационного наблюдения ($p < 0,02$).

Обсуждение

Анализ результатов исследования подтвердил эффективность хронической двусторонней ЭС СТЯ в отношении двигательных нарушений и качества жизни пациентов с БП [21–23]. Итоговые данные демонстрируют преимущество ЭС СТЯ с интраоперационным применением микроэлектродной техники на степень регресса основных моторных симптомов в on- и off-медикаментозном состоянии, моторных осложнений, параметров ходьбы в операционном периоде, а также показатели качества жизни и повседневной активности больных на развернутых стадиях БП. Значительное, однако менее выраженное улучшение двигательной активности отмечалось также у пациентов из группы сравнения, которым МЭР не проводили.

Обнаруженная положительная динамика повседневной активности у пациентов на фоне ЭС СТЯ соответствует имеющимся данным литературы [24]. Отмеченная в обеих группах с ЭС СТЯ тенденция к дальнейшему улучшению повседневной активности, вероятно, связана с более полной адаптацией пациентов к хронической стимуляции и самостоятельным успешным изменением индивидуальных параметров и режимов стимуляции в заданных в клинике пределах. Анализ модификации противопаркинсонической терапии подтвердил возможность значительного снижения LEDD в группах оперированных больных, что соответствует данным современных исследований [25, 26].

На фоне ЭС СТЯ отмечалось существенное уменьшение выраженности моторных осложнений. Дистония «выключения», отмеченная у пациентов групп основной и сравнения перед операцией, полностью регрессировала на фоне нейростимуляции.

За весь период наблюдения у пациентов обеих групп с ЭС СТЯ не было зарегистрировано ни одного случая осложнений, связанного с операцией, включая интраоперационные геморрагические. Возникающие в ходе первичного подбора программы стимуляции побочные эффекты (стимуляционная дизартрия, дискинезии) легко устранялись у всех пациентов путем уменьшения параметров электростимуляции и/или смены полярных электродов. Продолжительность операции в основной группе существенно не удлинялась. Кроме того, использование технологии МЭР исключало необходимость проведения контрольного МРТ/КТ-исследования головного мозга.

Проведенное исследование позволяет сделать следующее заключение: хроническая двусторонняя ЭС СТЯ приводит к значительному регрессу двигательных нарушений и стабильному увеличению повседневной активности и способности к самообслуживанию на развернутых стадиях БП. При интраоперационном применении технологии МЭР для более точного выбора мишени стимуляции отмечается значительное уменьшение выраженности основных двигательных симптомов паркинсонизма и моторных осложнений. Интраоперационное использование микроэлектродной техники для определения структуры-мишени нейростимуляции является безопасным, не увеличивает риск хирургических осложнений и не приводит к нарастанию аксиальных симптомов (речевые, постуральные нарушения). При этом МЭР во время операции может использоваться даже у пациентов старших возрастных групп, так как ее применение не увеличивает риск интраоперационных геморрагических и других послеоперационных осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Deuschl G, Schüpbach M, Knudsen K, Pinski M, Cornu P, Rau J, Agid Y, Schade-Brittinger C. Stimulation of the subthalamic nucleus at an earlier disease stage of Parkinson's disease: Concept and standards of the EARLYSTIM-study. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2013;19(1):56-61. <https://doi.org/10.1016/j.parkrel.2012.07.004>
- Machado A, Deogaonkar M, Cooper S. Deep brain stimulation for movement disorders: Patient selection and technical options. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2012;79(suppl 2):19-24. <https://doi.org/10.3949/ccjm.79.s2a.04>
- deSouza R, Moro E, Lang A, Schapira A. Timing of deep brain stimulation in Parkinson disease: A need for reappraisal? *Annals of Neurology*. 2013;73(5):565-575. <https://doi.org/10.1002/ana.23890>
- Starr P, Ostrem J. Commentary on «Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease». *Annals of Neurology*. 2013;74(3):447-448. <https://doi.org/10.1002/ana.23966>
- Pallidal versus Subthalamic Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. 2011. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(9):886-886. <https://doi.org/10.1056/nejmx110012>
- Paffi A, Camera F, Apollonio F, dâ Inzeo G, Liberti M. Numerical characterization of intraoperative and chronic electrodes in deep brain stimulation. *Frontiers in Computational Neuroscience*. 2015;9. <https://doi.org/10.3389/fncom.2015.00002>
- Шабалов В.А., Томский А.А., Бриль Е.В., Федорова Н.В. Электростимуляция области субталамического ядра при болезни Паркинсона. *Журнал вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2006;3:14-17. [Shabalov VA, Tomskii AA, Bril' EV, Fedorova NV. Electrostimulation of a subthalamic nuclear area in Parkinson's disease. *Zh Vopr Neurokhir im. N.N. Burdenko*. 2006;3:14-17. (In Russ.)].
- Seifried C, Weise L, Hartmann R, Gasser T, Baudrexel S, Szelényi A, van de Loo S, Steinmetz H, Seifert V, Roeper J, Hilker R. Intraoperative microelectrode recording for the delineation of subthalamic nucleus topography in Parkinson's disease. *Brain Stimulation*. 2012;5(3):378-387. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.06.002>
- Gibb W, Lees A. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1988;51(6):745-752. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.6.745>
- Hughes A, Ben-Shlomo Y, Daniel S, Lees A. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: A clinicopathologic study. *Neurology*. 1992;42(6):1142-1142. <https://doi.org/10.1212/wnl.42.6.1142>
- Postuma R, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow C, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang A, Halliday G, Goetz C, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem B, Adler C, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2015;30(12):1591-1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Langston J, Widner H, Goetz C, Brooks D, Fahn S, Freeman T, Watts R. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Movement Disorders*. 1992;7(1):2-13. <https://doi.org/10.1002/mds.870070103>
- Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-427. <https://doi.org/10.1212/wnl.17.5.427>

14. Lindvall O. Human Fetal Dopamine Neurons Grafted Into the Striatum in Two Patients With Severe Parkinson's Disease. *Archives of Neurology*. 1989;46(6):615. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520420033021>
15. Tinetti M. Performance-Oriented Assessment of Mobility Problems in Elderly Patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1986;34(2):119-126. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1986.tb05480.x>
16. Goetz C, Tilley B, Shaftman S, Stebbins G, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern M, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang A, Lees A, Leurgans S, LeWitt P, Nyenhuis D, Olanow C, Rascol O, Schrag A, Teresi J, van Hilten J, LaPelle N. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*. 2008;23(15):2129-2170. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>
17. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Quality of Life Research*. 1995;4(3):241-248. <https://doi.org/10.1007/bf02260863>
18. Schwab R, England A. Parkinson's disease. *Journal of Chronic Diseases*. 1958;8(4):488-509. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(58\)90006-7](https://doi.org/10.1016/0021-9681(58)90006-7)
19. Fahn S, Elton RL, and members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, eds. *Recent developments in Parkinson's disease. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information*. 1987;153-163. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374105-9.00091-5>
20. Tomlinson C, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke C. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2010;25(15):2649-2653. <https://doi.org/10.1002/mds.23429>
21. Blomstedt P, Hariz M. Deep brain stimulation for movement disorders before DBS for movement disorders. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2010;6(7):429-433. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.04.005>
22. Bronte-Stewart H, Barberini C, Koop M, Hill B, Henderson J, Wingeier B. The CTЯ beta-band profile in Parkinson's disease is stationary and shows prolonged attenuation after deep brain stimulation. *Experimental Neurology*. 2009;215(1):20-28. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.09.008>
23. Benabid A, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2009;8(1):67-81. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(08\)70291-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(08)70291-6)
24. Lagrange E, Krack P, Moro E, Ardouin C, Van Blercom N, Chabardes S, Benabid A, Pollak P. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves health-related quality of life in PD. *Neurology*. 2002;59(12):1976-1978. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000037486.82390.1c>
25. Lanotte M. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: anatomical, neurophysiological, and outcome correlations with the effects of stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2002;72(1):53-58. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.1.53>
26. 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. *Surgical Neurology*. 2002;57(5):306-311. [https://doi.org/10.1016/s0090-3019\(02\)00691-2](https://doi.org/10.1016/s0090-3019(02)00691-2)