# (Перевод и адаптация - врач-невролог, к.м.н. Коновалова З.Н.)

# Cистематический обзор диагнозов и лечения первичной дистонии. Рекомендации (EFNS/MDS-ES, 2011).

***Резюме. Цель работы*** *– ревизия рекомендаций опубликованных в 2006 г.*

***Базовая основа*** *Первичная Д явл-ся хр. и часто приводящей к инвалидности заболеванием, широко распространена среди молодых людей.*

***Диагностика.*** *Первичная Дистония классифицируется как чистая Дистония и «Дистония +» или синдром пароксизмальной Дистонии. Генетическое тестирование на наличие DYT-1 и генетическое наблюдение рекомендовано для пациентов с первичной дистонией в возрасте до 30 лет и имеющих родственников, болеющих дистонией с ранним началом. DYT-6 тестирование рекомендовано при раннем развитии или при наследственной форме краниоцервикальной дистонии или после исключения DYT-1. Лица с ранним началом миоклонуса должны тестироваться на мутацию в гене DYT-11. Если прямая последовательность гена DYT-11 негативна, то необходимо дополнительное тестирование.*

*Леводопа-тест рекомендован всем пациентам с ранним началом дистонии при отсутствии альтернативного диагноза. Нейрофизиологические тесты могут помочь в описании патофизиологических механизмов вызывающих нарушения.*

***Лечение.*** *Ботулотоксин типа А является препаратом выбора для начальной краниальной (искл оромандибулярную) или цервикальной Д, также эффективно применение при писчем спазме.* Паллидальная глубокая стимуляция мозга (**DBS**) подразумевается как хороший вариант, особенно, для первичной общей или цервикальной Д после того как медикаментозное лечение и применение Ботулотоксина оказалось неэффективным.***DBS*** *менее эффективна при вторичной Д. Это лечение требует многофункциональной команды и экспертного участия.*

**Базовая основа**

Дистония — синдром, характеризующийся непрерывными мышечными сокращениями, часто обусловленными повторными скручивающими движениями либо патологическими позами (1,2). Т.к. является редким, то возможно, неправильно диагностировать в силу нехватки специфических клин-х критериев (3). Первичная Д начавшаяся у взрослых, обычно представлена тремором, который может быть неправильно диагностирован как Болезнь Паркинсона (4). В таких случаях сканирование допаминергических терминалов с допаминовыми транспортерами (**DАТ**) или **F-DOPA PET** может помочь в диф. диагностике. Первичная Д – это заболевание когда торсионная Д является основным или превалирующим клиническим фактором. Для улучшения ясности определений и обмена клинической информации **EFNS** комитет предлагает внедрить новую терминалогию для этиологической классификации первичных форм, которые определяют чистую Дистонию, «Дистонию+» и синдромы пароксизмальной дистонии (табл 1). Сферы специфического внимания включают: клинические диагнозы, различные диагнозы двигательных нарушений, этиологию, генетическую зависимость, лечение препаратами, хирургические вмешательства и реабилитацию.

**Таблица 1. Классификация дистонии основанная на трех осях**

**А — этиология**

***Первичная дистония***

* ***Первичная чистая дистония****: торсионная дистония явл-ся только клиническим признаком (отделяя тремор), и нет идентифицируемой экзогенной причины или других унаследованный дегенеративных заболеваний. Примерами явл-ся DYT-1 и DYT-6 дистония.*
* ***Дистония-плюс****: торсионная дистония явл-ся ведущим клиническим проявлением, но сочетается с другими двигательными расстройствами, Пример: миоклонус-дистония или Паркинсонизм. Нет доказательств о нейродегенеративном процессе. Например, к этой категории относятся допа-отвечающая* дистония *(DYT-5 ) и миоклонус-дистония (DYT-11).*
* ***Пароксизмальная:*** *торсионная дистония проявляется в виде коротких эпизодов с нормальным состоянием в промежутке. Эти расстройства классифицируют как идиопатические (часто семейные, хотя встречаются также и спорадические случаи) и симптоматические ввиду большого количества причин. Известны три основные формы пароксизмальной дистонии в зависимости от триггерного фактора. Пароксизмальная кинезигенная дискинезия (****PKD****; DYT-9) — атаки вызываются внезапным движением; пароксизмальная дистония, вызванная упражнениями (****PED****) — причиной являются различные упражнения, такие как ходьба или плавание; пароксизмальная некинезигенная форма (****PKND****; DYT-8) — провокаторами являются алкоголь, кофе, чай и др. Сложная семейная форма с* ***PKND*** *и спастичностью (DYT-10) также была описана.*
* ***Наследственно-дегенеративная****: дистония является существенным симптомом среди других неврологических проявлений наследственно-дегенеративного характера. Пример: болезнь Вильсона;*
* ***Вторичная:*** *дистония является симптомом установленного неврологического заболевания, например фокального поражения мозга, воздействия лекарств или химических соединений. Пример: дистония вследствие опухоли мозга, off-дистония при болезни Паркинсона;*

**В — возраст начала**

* *Раннее начало* (по разным источникам меньше или равно 20–30 лет): обычно начинается в ноге или руке и прогрессирует с вовлечением другой руки или ноги;
* *Позднее начало*: обычно начинается с шеи (включая глотку), краниальной мускулатуры и одной руки. Имеет тенденцию к локализации с ограниченным прогрессированием на прилежащие мышцы.

**С — распределение пораженных областей тела**

* *Фокальная:* одна область тела (пример: писчий спазм, блефароспазм);
* *Сегментарная*: смежные области тела (пример: краниальная и цервикальная, цервикальная и верхняя конечность)
* *Мультифокальная:* несмежные области тела (пример: верхняя и нижняя конечность, краниальная и нижняя конечность);
* *Генерализованная:* обе ноги и как минимум одна область тела (обычно одна или обе конечности);
* *Гемидистония*: половина тела (обычно вторично по отношению к структурным поражениям контрлатеральных базальных ганглиев).

**Стратегия исследования**

Компьютеризированные системы поиска MEDLINE и EMBASE (2005 июль-2009) использовали комбинации слов: дистония, блефароспазм, тортиколлис, писчий спазм, «чувствительность и специфичность» или «диагноз» и «клинические испытания» или «случайная аллокация» или «терапевтическое использование». Использовались данные Кокрановской библиотеки и всех известных публикаций. Изучение диагнозов, диагностических тестов, и различных методов лечения пациентов при Д были разделены на несколько уровней, от А до С, рекомендованных EFNS (5).

**Методы**

Мнениями обменивались по электронке и каждый добавлял свои комментарии. Первые результаты были прокомментированы на конференции Флоренция 12 сентября 2009.

**Результаты**

В дополнение к раннее опубликованным обзорам литературы (6) мы нашли 299 публикаций среди которых 191 были посвящены первичному диагностированию и 108 просвещенны эффективности лечения.

**Клинические признаки дистонии.**

Поиск литературы по клиническим признакам дистонии выявил отчет междисциплинарной рабочей группы (7), один рабочий отчет (8), 64 начальных изучений по клинически обоснованным диагнозам и 125 начальных изучений по диагностической точности различных лабораторных тестов. Первичные клинические изучения показывают 4 когортных изучений, 15 изучений контрольных случаев, 12 кроссекционных (перекрестных) случаев и 33 клинические серии.

Клинические признаки дистонии были обобщенны в предыдущей редакции обзора (6). Последние обзоры и новые изучения фокусируются на специфических диагностических признаках; настоящий обзор собрал признаки дистонии в диагностическую карту (9).

Дистония явл-ся динамичным условием, к-рое часто меняется в зависимости от позы и произвольной деятельности. Меняющаяся природа дистонии делает проблематичным создание рейтинговых шкал с удовлетворяющими клиниметрическими характеристиками.

Существуют три клинические шкалы для генерализованной дистонии: Fahn-Marsden рэйтинговая шкала (10), унифицированная рэйтинговая шкала дистонии и глобальная рэйтинговая шкала дистонии (11). Итоговые оценки этих трех шкал хорошо коррелируются. Они постоянны, от хороших до отличных корреляций и от ясных до отличных межрейтинговых согласований (11). Обзор основанный на доказательствах определил более 10 рейтинговых шкал для цервикальной дистонии (12). Тем не менее, наиболее часто используемыми явл-ся: Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (13), Tsui scale (14), Cervical Dystonia Severity Scale (15).

Дистония влияет на различные аспекты качества жизни, особенно на социальные и физические возможности. Изучение IV класса оценивали предикторы качества жизни при дистонии (12,16). Функциональные нарушения, концепция тела,идепрессия были важными предикторами качества жизни при дистонии.

**Классификация.**

Современная классификация дистонии строится на 3 осях: ось А — этиология, ось В — возраст начала, ось С — распределение пораженных областей тела (табл. 1). Этиологические оси определяют первичную (идиопатическую) дистонию с неопределяемыми эхзогенными причинами или подтверждают нейродегенерацию (т.е. непрогрессирующая потеря нервных клеток). В чистой форме дистония является только клиническим признаком (отдельно от дистонического тремора). Мы предлагаем назвать эти формы «первичная чистая дистония» (**PPD**). И, наоборот, в «дистонии+», обычно, существуют дополнительные нарушения движения (миоклонус или Паркинсонизм). В пароксизмальной форме симптомы явл-ся интермитирующими и спровоцированными опознаваемыми триггерами (т.е., кинезигенная, из-за неожиданных движений, вызванных упражнениями или некинезигенная).

**Рекомендации и правила хорошей практики.**

1. Диагностируется дистония клинически, где основой явл-ся неестественные позы (с или без тремора) и опознаванием специфичных признаков: избыточные и зеркальные движения.

2. Диагностика и классификация Д напрямую связана с менеджментом, прогностической информацией, генетическим наблюдением и лечением.

3. Базируясь на нехватке экспертных наблюдений, диагн-х тестов рекомендуется экспертное наблюдение. Использование структурированных карт (9) может увеличить диагностическую точность.

4. Соответствующее расследование необходимо, если первичная презентация показывает хередо-дегенеративную или вторичную (симптоматическую) дистонию.

5. Оценка дистонии должна производиться с использованием соответствующей рейтинговой шкалы.

**Генетическое тестирование**

Два гена были определены для **PPD**: DYT-1 и DYT-6 (17,18). Три других гена являются аутосомнодоминантными **PPD** (DYT-4, DYT-7, DYT-13) и две формы рецессивными **PPD (**DYT-2, DYT-17) были описаны с фенотипами варьирующимися от краниальной до генерализованной дистонии. Тем не менее специфичный ген отвечающий за патологию не был индентифицирован (19).

Все известные DYT-1 мутации находятся в 5 звене гена TorsinA кроме одного находящегося в 3 звене (20). Сканирование на GAG удаление в позиции 302/303 явл-ся достаточным для клинического тестирования (изучение II класса) (21). Только два пациента с **PPD** были описаны с невыясненной мутацией в 3 экзоне (прим. последовательность [нуклеиновой кислоты](http://perevod.yandex.ru/en/?ids=72641&url=http://en.wikipedia.org/wiki/Nucleic_acid)) (p.F2051) и в 5 (p.R288Q) и патогенность этого варианта не была доказана, и известных доказательств не было продемонстрировано (20, 22).

Ранневозрастная дистония DYT-1 обычно появляется в детстве, начинается с конечностей, постепенно и у многих пациентов быстро прогрессируя в генерализованную форму (изучение II класса) (21). Было доложено множество исключений. Особенно в мутации переносчиков из DYT-1 семей с фокальной или сегментарной дистонией с началом у взрослых (IV класс) (23,24). Изучение семей показало, что распространение DYT-1 дистонии составляет примерно 30%.

DYT-1 мутации явл-ся наиболее важной генетической причиной для раннего начала **PPD** во всем мире. Фенотипно-генотипно корреляции были оценены у различных популяций с DYT-1 дистонией ( класс II и III) (21, 25). У евреев Ашкенази DYT-1 тестирование явл-ся позитивным и приближается к 100% у пациентов с дистонией конечностей в возрасте до 26 лет. Рекомендация №1 (см.ниже) базируется на таком доказательстве (21, 26). В западноевропейской популяции пропорции негативно мутирующей DYT-1 дистонии явл-ся более высокой чем в Северной Америке (25). Пациенты с ранневозрастной **PPD** не вызванной DYT-1 геном обычно имеют более поздний возраст начала болезни, не всегда начинается в конечностях, часто имеет место ЦД и имеют более медленное прогрессирование чем случаи DYT-1 **PPD** (IV класс) (27). У пациентов с генерализованной дистонией с краниоцервикальным началом должны подразумеваться DYT-6 мутации (28), **танатос** ассоциированный белок (THAPI) был индентифицирован как вызывающий аутосомно-доминатную DYT-6, дистонию смешанного типа, в Amish-Mennonite семьях с краниальной или начавшихся с конечностей в молодом возрасте (от 5 до 48 лет) (18, 29). DYT-6 мутации были описаны у других популяций с клиническими признаками от фокальной до генерализованной дистонии в нескольких процентах случаев. Особенно, ранеевозрастная генерализованная **PPD** спастическая дисфония явл-ся особенным фенотипом вызванным DYT-6 мутациями (IV класс) (28).

4 синдрома дистонии+ были генетически охарактеризованы: ДОПА чувствительная дистония (**DRD,** DYT-5), миоклонус-дистония (**M-D**, DYT11) быстро начинающаяся дистония-паркинсонизм (**RDP**, DYT-12) и аутосомно-рецессивная (**AR**), дистония-паркинсонизм (DYT-16).

Наиболее распространенной формой явл-ся **DRD** соединенная с GTPcyclohydrolase 1 (GCH1) ген. Т.к. это явл-ся поддающимся лечению и часто неправильно диагностируемым необходимо определенные усилия для правильной диагностики. Классический фенотип включает затруднения при ходьбе до 20 лет, и прогрессирование до сегментарной или генерализованной дистонии, иногда с дополнительным паркинсонизмом и постоянной чувстительностью к Леводопе (30, 31). Три дополнительных **DRD** категорий с различным течений были диагностированы:

1. начало в молодом возрасте (до 20 лет) в случае с эпизодической дистонией, ходьба на носочках или прогрессирующий сколиоз в течение жизни;

2. гетерозиготные GCH1 мутационные переносчики, которые развивают ранневозрастную тяжелую **DRD** с изначальной гипотонией похожей на AR-DRD вызванными мутацией тирозин гидроксилазом (TH);

3. пациенты с поздним началом **DRD** проявляются после 30 лет с мягкой дистонией или тремором покоя или паркинсонизмом без тремора (31, 32).

До сих пор различные GCH1 мутации были обнаружены, но не фенотипно-генотипной корреляции для специфичных гетерозиготных GCH1 мутаций.

Включение сканирования для изменения дозы генов GCH1 (33, 34) в дополнение к прямой последовательности увеличило уровень определения мутации более чем на 80% (35, 36).

Если генетическое тестирование на GCH1 явл-ся негативным, то наблюдается снижение тетрагидробиоптерина, синтеза допамина типа ТН иsepiapterin редуктазы, особенно, если наследственность явл-ся рецессивной или присутствуют не типичные характеристики такие как, ментальные изменения или окулогирные кризы (IV класс) (36, 37). Мутации в гене паркина редко дифференцируют с диагнозом **DRD**, и диагноз может быть поставлен после сканирования допаминовых транспортеров (IV класс) (38).

Терапевтические испытания с Леводопой были предложены для диагностических целей (IV класс) (40). Как альтернатива изучение птерина и допаминового метаболизма цереброспинальной жидкости (CSF) или фенилаланиновый нагрузочный тест были рекомендованы как диагностическое дополнение (41-43), но нет четких доказательств их клинической точности и оба могут производиться только в специализированных центрах. Практические рекомендация до сих пор говорят о том, что каждый пациент с ранневозрастной дистонией без альтернативного диагноза должен пройти тестирование с Леводопой. Изначальные симптомы при возникновении **M-D** проявляется в детстве, обычно состоят из спонтанных резких движений и из дистонии в шее и в верхних конечностях с медленным прогрессированием (44). У подгруппы пациентов **M-D** представлена как нарушение походки с началом заболеваний в н/к и развивается в типичную клиническую форму до юношеского возраста (45, 46). Миоклокус и дистония у многих становятся менее выраженными после приема алкоголя, но не у всех (47). Тем не менее отзывчивость на алкоголь явл-ся не специфичной для DYT-11 (IV класс) (48-50). У пациентов с типичным **M-D** фенотипом, мутации в эпсилон-саркогликанном гене (DYT-11) могут определяться у более чем 50% , обычно, моложе 20 лет (51-54). В **DRD** уровень обнаружения мутаций в эпсилон-саркогликанном гене увеличивается при сканировании **экзона** (прим. последовательность [нуклеиновой кислоты](http://perevod.yandex.ru/en/?ids=72641&url=http://en.wikipedia.org/wiki/Nucleic_acid" \o "" \t "_top)) или дозы генов (прим. число копий [гена](http://perevod.yandex.ru/en/?ids=82728&url=http://en.wikipedia.org/wiki/Gene), существующего в клетке или [ядре](http://perevod.yandex.ru/en/?ids=82728&url=http://en.wikipedia.org/wiki/Cell_nucleus)) (50, 55-57). Комплексные фенотипы с дополнительными параметрами могут относиться к хромосомальным удалениям и повторным участием зоны 7q21 (50, 57-59).

В DYT-12, **RDP**, мутированным геном явл-ся ATP1A3. **RDP** явл-ся исключительно редким заболеванием начинающимся в детстве или при раннем взрослении, при к-ром у пациентом развивается дистония, брадикинезия, нестабильность позы, дизартрия и дисфагия в период от нескольких часов до недель с тригерными факторами (60). В дополнение к быстрому развитию заболевания признаками указывающими на мутацию ATP1A3 явл-ся выраженные бульбарные симптомы и уровень тяжести дистонии более тяжелой в краниальной зоне чем в руках и ногах. Тремор в начале болезни или выраженная боль не может быть определена у пациентов с ATP1A3 позитивной мутацией (61).

Протеинкиназа RNA-зависимые активаторы (PRKRA) были идентифицированы как DYT-16 ген на хромосому 2q31.2. Мутации вызываются раннее незнакомой формой недегенеративной ранневозрастной **AR** дистония-паркинсонизм (62). Фенотипный спектр DYT-16 не был до сих пор четко определен.

4 формы пароксизмальной дистонии в настоящий момент определены. В двух формах очаг был определен: в пароксизмальном дистоническом хореоатетозе с эпизодической атаксией и спастичностью (DYT-9) и в пароксизмальной семейной кинезигенической дискинезии (DYT-10). Пароксизмальная некинезигеническая дистония (**PNKD**, DYT-8) вызывается мутацией в миофибриллогенезисном регуляторе 1 (MR-1) гене во всех семьях с типичным **PNKD** фенотипом (63-65). Это условие охарактеризовано эпизодами хореодистонии с началом в младенчестве или в раннем детстве. Атаки обычно продолжаются от 10 мин до 1 часа и вызываются кофеином или алкоголем (66).

Пароксизмальная вызванная напряжением дискинезия (**PED**) вызывается мутацией в гене транспортера глюкозы 1 (SLC2A1, DYT-18). В дополнение к **PED** пациенты с DYT-18 геном могут демонстрировать эпилепсию, мигрень, когнитивные дефициты, гемолитические анемии или задержки развития. Диагностическим маркером явл-ся сниженный уровень глюкозо CSF/serum ниже 0.5 (III класс) (67, 68).

**Рекомендации и правила хорошей практики**

1. Генетическое тестирование должно проводиться после установки клинического диагноза. Генетическое тестирование недостаточно для установки диагноза дистонии без клинических признаков дистонии (26, 69, 70) (уровень В). Генетическое наблюдение рекомендуется.

2. Диагностическое DYT-1 тестирование и генетическое консультирование рекомендованы для пациентов с нарушениями в конечностях с первичной дистонией с дебютом в возрасте до 30 лет (70) (уровень В), также и тем кто после 30 лет в случае наличия родственников с ранним началом дистонии (уровень В) (26, 70).

3. В семейных случаях дистонии DYT-1 тестирование не рекомендуется в асимптоматических случаях (правила хорошей практики).

4. Диагностическое DYT-6 тестирование рекомендовано у пациентов с ранним началом дистонии или при семейной дистонии с краниоцервикальной формой (28, 29) или после исключения DYT-1.

4. Диагностическое DYT-1 тестирование не рекомендовано у асимптомных пациентов, в том числе в возрасте до 18 лет с наличием родственников с семейной дистонией. Позитивный результат тестирования DYT-1 не дает оснований для установления диагноза «дистония» до тех пор, пока отсутствуют ее клинические проявления (уровень В) (20; 41) (правила хорошей практики);

5. Рекомендован диагностический леводопа-тест у каждого пациента с ранним дебютом дистонии без альтернативного диагноза (40) (правила хорошей практики).

6. Пациенты с ранним началом миоклонуса, поражающим конечности и шею, особенно при аутосомно-доминантном наследовании, должны проходить тестирование на DYT-11-ген (51) (правила хорошей практики).

7. Диагностирование на PNKD ген (DYT-8) рекомендован пациентам с симптоматикой PNKD (правила хорошей практики).

8. Генетическое тестирование на мутацию в GLUT1 рекомендовано пациентам с пароксизмальной дискинезией вызванной упражнениями, особенно если использование GLUT1 необходимо из-за низкого уровня глюкозо CSF/serum, эпилептических приступов или гемолитической анемии (правила хорошей практики).

**Использование нейрофиологии в диагностике дистоний.**

Различные нейрофиологические тесты могут подтвердить функциональные нарушения у пациентов с дистонией. Все нейрофизиологические изучения дистонии явл-ся изучением IV класса и не предоставляют результатов подтвержденных фактами. Необходим стандарт изучения и методов диагностирования специфичности и чувствительности нейрофизиологических тестов в дистонии, что осуществляется в настоящем обзоре (71). Изменения в церебральных функциях говорит о роли церебральных механизмов в патофизиологии дистонии (72, 73). Кортикальная возбудимость показала патологию в симптоматических и несимптоматических DYT-1 переносчиках, в то же время не являясь важным фактором при DYT-11 M-D синдроме (74). **Пластические изменения в моторной коре повторяющимися импульсами при транскраниальной магнитной стимуляции (rTMS) при частоте тета вспышек, были обнаружены как избыточные у пациентов с дистонией (генетической или спорадической) и ненормально сниженными в асимптоматических DYT-1 переносчиках (75). Возможно, что такое снижение в генных переносчиках без симптомов показывает некую форму защиты против типичного поведения пациентов с DYT-1 подвергающимся пластическим изменениям, которые в результате могут привести к клиническим проявлениям дистонии.**

Нарушенный процесс восприятия в последние годы был показан как один из основных патофизиологических агентов дистонии (76, 77). Многие авторы внесли вклад чтобы подтвердить эти находки и увеличить внедрение измененных сенсорных процессов при нарушении моторного контроля у пациентов с дистонией: **патологические сенсорные процессы были объявлены в изучениях ментальных ротаций и неравенство двух точек (78**). **?** Несколько отчетов показали патологическое участие сенсорных потенциалов (**SEP**) у пациентов с дистонией (79). Тем не менее, изучения, в которых исследования проводилось в слепую, показали, что разница в размере **SEP** незначительна между пациентами и контрольной группой, или у пациентов до и после лечения Ботулотоксином (80). Соматосенсорные стимулы вызывают патологическое снижение ингибиторных эффектов на моторные спровоцированные потенциалы **(MEP)** по **TMS,** вне зависимости от того использовался ли стимул на гомотопические или гетеротопические периферические нервы (81). Последнее изучение показывает, что соматосенсорные временные дискриминационные пороговые нарушения явл-ся общим признаком для пациентов с первичной фокальной дистонией, и явл-ся действующим инструментом для определения субклинических сенсорных нарушений (82). Использование парадигмы парной ассоциативной стимуляции (**PAS**), т.е. использование сенсорных стимулов с последующим 15-20 мс одиночным пульсированием **TMS,** Tamura et al. (79) показывает переходное участие кортикальных возбудителей показанное увеличением в **Р27** соматосенсорных вызванных потенциалов, тестированное через 15 мин после **PAS.** Такая же интервенция объявлялась причиной патологического увеличении в **MEP,** к-рая ограничивается только зоной в зависимости от стимулированных нервов, но также включает другие нервы (83).

В большинстве случаев нейрофизиологические патологии не являются специфичными, но подтверждающими тенденцию в сторону функциональных дефектов, к-рые могут относиться или не относиться к клинике. Это явл-ся случаем для здоровых родственников пациентов с дистонией (78) или вне дистонических зонах у пациентов с фокальной дистонией. Изменения в нейрональной возбудимости были обнаружены у пациентов с формами дистонии склонных к психогенетической (84, 85).

**Рекомендации и правила хорошей практики**

1. Нейрофизиологические тесты не рекомендуют для рутинного использования при диагностике и классификации дистонии, однако, множественные одновременные электромиографические записи от различных мышц могут внести вклад в клиническую оценку показывая характерные особенности дистонии (9) (правила хорошей практики).

**Сканирование мозга в диагностике дистонии.**

Обычное или структурное МРТ при первичной дистонии явл-ся нормальным и МРТ изучение обычно подразумевается как пререквезит для определения, что у пациента дистония явл-ся первичной. Последнее изучение III класса (86) и IV класса (87, 89) диффузных МРТ изучений обнаружило сигналы нарушений в различных зонах мозга (включая мозолистое тело, базальные ганглии, ствол мозга и префронтальную кортикальную область) при цервикальной дистонии, писчем спазме и генерализованной дистонии, но не при блефароспазме.

Интересные перспективы понимания патофизиологических механизмов первичной и вторичной дистонии предлагается функциональными МРТ изучениями. Изучения IV класса серийно производились у пациентов с блефароспазмом (90), писчем спазме (91-93) или другими фокальными дистониями рук (94), продемонстрировали, что несколько глубоких структурных и кортикальных зон могут быть активизированы при первичной Д в зависимости от различных модальностей изучения.Изучение II класса на блефароспазме и цервикальной дистонии продемонстрировали увеличение активации базальных ганглиев в упражнении в к-ром изначально не участвует дистоническая мускулатура (95).

Последние морфометрические изучения II класса (96) и IV класса (97-100) продемонстрировали увеличение в плотности серого вещества или объема в различных зонах, включая церебелум, базальные ганглии, и первичную соматосенсорную кору. Другое изучение IV класса обнаружило, что не - DYT-1 пациенты (взрослая дистония) и асимптоматические DYT-1 переносчики имеют значительно большую базальную ганглию по сравнению с симптоматическими DYT-1 мутационными переносчиками, со значительной негативной корреляцией между степенью сложности дистонии и размером базальной ганглии у DYT-1 пациентов (101).

ПЭТ с различными срезами предоставила информацию о зонах патологического метаболизма при различных видах дистонии и при различных условиях (т.е. во время активных непроизвольных движений или во время сна), представляя взгляд изнутри на роль церебральных и субкортикальных структур против кортикальных зон в патофизиологии дистоний (изучение IV класса) (102, 103). Значительное снижение наличия D2 рецепторов в хвосте и в скорлупе и снижение (11С) raclopride связывания в вентролатеральном таламусе были доказаны в DYT-6 и DYT-1 дистонии в изучении III класса (104). Изменения были намного сильнее в DYT-6 чем в DYT-1 переносчиках без различий между заявленными и незаявленными в этих генотипах.

Практический подход к дифференциации пациентов с синдромами «дистонии +» от пациентов с паркинсонизмом и вторичной дистонии заключается в проведении всего лишь фотоновой эмиссионной томография с лигандамидля допаминовых транспортеров; это более широко распространенно и менее дорого, чем ПЭТ. Пациенты с **DRD** подвергались нормальному изучению, в то время как пациенты с ранним Паркинсонизмом показывают снижение стриальной лигандной восприимчивости (класс IV) (105). Было отмечено, что пациенты с паркинсоническим тремором, кто имеет нормальные **DAT** сканы могут быть подвержены дистонии (4).

**Рекомендации и правила хорошей практики**

1. структурные исследования мозга рутинно не рекомендуют при четком диагнозе первичной дистонии у взрослых пациентов, поскольку в этом случае ожидается получение нормальных результатов (106) (правила хорошей практики);

2. структурные исследования головного мозга необходимы в случае скрининга вторичных форм дистонии (107). КТ может понадобиться для дифференциации накоплений кальция и железа.

3. Пресинаптическое допаминергическое сканирование (**DAT)** или **F-DOPA** явл-ся полезным для определения различия между DRD и ювенильной болезнью Паркинсона появляющееся с дистонии (правила хорошей практики). Это может быть полезным для различия дистонического тремора от тремора Паркинсонизма (правила хорошей практики).

**ЛЕЧЕНИЕ**

Лечение ботулотоксином (**BoNT)** продолжает оставаться лечением первого выбора для большинства типов фокальной дистонии. Фармакологические и нейрохирургические лечения также играют свою роль в лечебных алгоритмах.

*Медикаментозное лечение: BoNT* установлено, что BoNT в правильно установленных дозах явл-ся эффективным и безопасным лечением краниальной (искл. оромандибулярную) и цервикальной дистоний (6). В последние годы долгосрочные изучения по эффективности и безопасности Ботулотоксина А стали доступными, новое поколение БТА выпущено на рынок, и новые изучения БТВ были произведены. В дополнение к систематическим обзорам, к-рые уже были показаны в последних статьях, новый системный обзор выпущен Американской Неврологической Академией (108) и рекомендует, что инъекции БТ должны предлагаться как лечебный вариант при цервикальной дистонии (установлен как эффективный), и может быть предложен при блефароспазме, фокальной дистонии верхних конечностей, аддуктор ларингеальной дистонии (вероятно эффективно). Низкий уровень доказательств определен для фокальной дистонии нижних конечностей (вероятно эффективно).

Эффективность и безопасность лечения Ботулотоксином было оценено в долгосрочных наблюдательных (обсервационных) изучениях. У пациентов с различными видами дистонии существующих более 12 лет показали что нет снижения эффективности и основные побочные эффекты заключаются в мышечной слабости в зоне инъекции (109). Также, имунногенетика явл-ся низкой при долгосрочном использовании Ботулотоксина А; также может быть выше для Ботулотоксина В (класс 3) (110). Были найдены новые изучения по Ботулотоксину: 4 изучения 1 класса (111-114), два изучения 2 класса (115, 116), два 3 класса (80, 117) и 29 изучений 4 класса. Эти отчеты подтвердили долгосрочную безопасность продуктов Ботулотоксина для дистонии и др. условий. Метаанализ произведенный на детях с церебральным параличем показал, что тяжелые случаи встречаются чаще среди детей с церебральным параличем, чем у лиц с другими условиями (118). Редкие проявления симптомов похожих на ботулизм обнаруживался у детей и у взрослых получивших лечение продуктами Ботулотоксина; и как результат **USFDA** приказала производителям размещать предупреждение на рецептах для каждого продукта о возможных побочных эффектах в частях тела удаленных от места инъекции (119). Аналогичные инициативы на предпринимались Европейским Медицинским Агентством. Более того, возможное, появление центральных эффектов следующим за инъекцией Ботулотоксина из-за аксональное миграций и нейрональной трансцитозис был рекомендован (120), но не полностью продемонстрировано.

Три недавних изучения сравнивали различные продукты **БТА** и три изучения сравнивали серотипы А и В. Два испытания 2 класса показали, что Ксеомин такой же безопасный и эффективный для лечения **ЦД** (115) и **БФ** (121). Изучение 4 класса показало, что при **ЦД** и **БФ** Ботокс более эффективен чем Диспорт и имеет более продолжительный эффект (122). Изучение 4 класса с более длительным наблюдением показало, что при **БФ** средняя продолжительность улучшения было выше для Диспорта чем для Ботокса (123). Два изучения 1 класса показали, что улучшения **ЦД** было сопоставимо после лечения БТА и БТВ, но сухость во рту и дисфагия чаще наблюдались при использовании БТВ (112, 114). Изучение 2 класса показало, что пациенты пролеченные БТВ вырабатывают меньше слюны и имеют более серьезные проблемы с жкт (запоры), чем те кто лечился БТА (116).

Изучение 4 класса показало, что использование рекомендаций ЭМГ может улучшить результат у пациентов с **ЦД** (124). Изучение 3 класса показало, что комплекс несистемных восстановительных программ с инъекциями БТ у пациентов с **ЦД** (117) дало отмеченное улучшение и более длительный эффект чем инъекции БТ сами по себе.

**Рекомендации и правила хорошей практики.**

1. БТА (или тип В, если есть сопротивляемость к типу А) является препаратом выбора для первичной краниальной (искл оромандибулярную) или ЦД (125, 126) (Уровень А).

2. БТА эффективен при писчем спазме (113) (Уровень А) и возможно эффективен при других типах дистонии верхних конечностей, но необходимо регулирование контролируемых доз из-за часто возникающей мышечной слабости (правила хорошей практики).

3. БТА вероятно эффективен для абдукторного типа ларингеальной дистонии, но не хватает данных для подтверждения эффективности при аддукторном типе ларингеальной дистонии и при мышечной дисфонии (правила хорошей практики).

4. БТ-ы обоих типов явл-ся безопасными и эффективными при лечении повторяющемся на протяжении многих лет (правила хорошей практики), но доктора и пациенты должны знать, что чрезмерные кумулятивные дозы могут быть опасны особенно для детей (правила хорошей практики).

5. Инъекции БТ могут производиться под контролем ЭМГ и УЗИ для обеспечения лучшей эффективности (правила хорошей практики).

6. БТ не должен быть использован у пациентов с нарушениями нейромышечной передачи или в случае локальной инфекции в зоне инъекций. Рекомендованная доза не должна быть превышена (правила хорошей практики).

***Другие методы лечения***

Нет новых данных класса А или В для оральных препаратов. Следовательно, предыдущие рекомендация и правила хорошей практики сохраняются (6).

***Нейрохирургическое лечение и DBS*.**

Длительная электрическая стимуляция внутренней части бледного шара **(GPI**) на данный момент определена как эффективное лечение при различных формах дистонии (127). Использование **DBS** при дистонии в настоящее время конкретно относится к первичной генерализованной или сегментарной формам, комплексной ЦД и к поздней дистонии , у пациентов кто не получил достаточного облегчения от консервативных методов лечения (128). Другие заявления до сих пор изучаются; такие как, дистонический статус, дистония связанная с выполнением определенных упражнений, камптокормии и вторичной дистонии включающей гемидистонию, пантотенат киназоассоциированную нейродегенерацию, Lesch-Nyhan и церебральный паралич дистония-хореоатетоз. DBS при дистонии широко распространен в западных странах и Японии. После подтверждения FDA в США и в СЕ сертификат в Европе это получило активное распространение среди мед. страховых компаний.

В августе 2006 г. NISE, UK опубликовал рекомендации по лечению тремора и дистонии с помощью **DBS** (129), к-рая базировалась на данных систематических обзоров и двух первичных изучений. В соответствии с этими данными **GPI** и **DBS** дают четкую пользу дистонии с улучшением моторных результатов от 34 до 88% и по шкале недееспособности от 40 до 50%. Опубликованный в 2006 г. метаанализ с использованием регрессивного анализа показал, что более длительная продолжительность дистонии негативно коррелируется с оперативным результатом (130). Немецкая рабочая группа **DBS** предоставила практические результаты по нескольким практическим аспектам (131). В одном изучение 1 класса авторы использовали случайный подход от обратного и через три месяца обнаружили, что пациенты с первичной генерализованной и сегментарной дистонией показывают изменения от минимального до среднего результата моторной шкалы дистонии более высокие в нейростимулированных группах (-15.8 + 14.1 пунктов), чем в пласебо стимулированных группах (-1.4 + 3.8 пунктах) (132). В дополнение, пациенты в пласебо стимулированных группах имели одинаковую пользу когда они переводились на активное лечение во время открытой фазы изучения. Всего 22 тяжелых случая возникло у 19 пациентов во время последующего наблюдения в течение 6 мес. (наиболее частым осложнением была дизартрия).

Несколько изучений имели форму слепой оценки включая либо слепую видео оценку или двойную слепую оценку с использованием или без использования **DBS** (133-136), которая предоставляет доказательства 2-3 класса и доказывает эффективность и безопасность **DBS**  GPI у избранных пациентов с первичной генерализованной или сегментарной дистонией (133, 134), с первичной ЦД (135) или тардивной дистонии (136).

Многочисленные изучения 4 класса либо с перспективным либо с ретроспективным дизайном были опубликованы в последние годы. Эффективность **GPI** **DBS** относилась к продолжительности заболевания как показано в одном из изучений (137). Качество жизни улучшилось у пациентов с первичной сегментарной и генерализованной дистонии (138-141). В то время как высокочастотная стимуляция на 130 Гц и выше использовалась в большинстве изучений, стимуляция менее 100 Гц показала что может быть возможной альтернативой у определенных пациентов с дистонией (143, 144).

Ясно, что улучшение дистонии после **DBS** часто следует определенной закономерности, с фазовами, миоклоническими и треморными элементами улучшающимися раннее, чем тонический элемент, где последнее часто задерживается на недели или месяца (145-147). В последнее время также было показано, что при проявление дистонии после выключения **DBS,** фазические элементы проявляются опять в течение минут и тонические элементы в течение часов (148). **GPI** использовалось в большинстве изучений хр. стимуляции в то время как очень мало опыта по работе с другими целями (128) таких как таламус (149), **STN** (150) и кора (151).

Ввообщем, наиболее положительные результаты с палидальным **DBS** были показаны у детей с первичной генерализованной дистонией. DYT-1 дистония показала улучшение в периоде от 40 до 90% (152-154) и также, взрослые пациенты с не DYT-1 первичной генерализованной дистонией могут достичь эквивалентной пользы (145, 146, 155). Французское spidy изучение пациентов с первичной генерализованной дистонией показало среднее моторное улучшение 54% и среднее улучшение дееспособности 44% в однолетнем наблюдении (133).

Долгосрочная эффективность сохранялась более 5 лет в последующих наблюдениях (156-159). Билатеральная палидальная стимуляция не влияла негативно на когнитивную функцию (160).

У пациентов с ЦД **GPI** **DBS** не использовался изначально у тех, кто не считался идеальным кандидатом для периферийной денервации, включая пациентов с тремором головы и миоклонусом или маркированными фазами дистоническими движениями (147, 161, 162). Тем не менее, за последние несколько лет показатели были расширены. В последнем изучении II класса  **TWSTRS** степень тяжестидистонии улучшилось от среднего значения 14.7+4.2 до операции до 8.4+4.4 за 12-месячный послеоперационный период (135). Дееспособность и шкала боли улучшились таким же образом.

Пациенты с первичной краниолицевой дистонией могут достичь такого же результата как и пациенты с другой сегментарной дистонией с точки зрения шкалы тяжести. Изучение 6 пациентов с симдромом Meige показало среднее улучшение шкалы моторной дистонии на 72% в 6-месячном послеоперационном периоде (163). Влияние **GPI** навторичную дистонию в вообщем, намного меньше выражено. Пациенты с дистонией и хореоатетозом из-за церебрального инсульта могут достичь ограниченного результата с улучшением моторной шкалы между 10-40%, но в любом случае достигая приемлемого улучшения у некоторых пациентов (164). Поздняя дистония как противоположность другим дистониям оказалась также хорошим показателем для **GPI** **DBS** с таким же результатом к-рый был достигнут при лечении первичной дистонии (136).

Аспектами безопасности, к-рые должны учитываться включает операционные осложнения, побочные эффекты вызванные стимуляцией и технические проблемы. В последнее время было отмечено что **GPI** **DBS** у пациентов с сегментарной дистонией может вызвать паркинсоническую походку или брадикинезию в конечностях, к-рые не были подвержены дистонии при хр. стимуляциях высоким вольтажем (163, 165). Хр. стимуляция дистонии использует более высокую амплитуду и вольтаж чем в **PD**, что ведет к более быстрой разрядке батарей; замена может понадобиться каждые 2 года или чаще. Неожиданная разрядка батареи может вызвать регресс дистонии, иногда требующим срочного медицинского вмешательства. До сих пор нет изучений, к-рые бы оценивали является ли заряжаемые пульсовые генераторы более удобными, чем не заряжаемые для пациентов с дистонией.

**Рекомендации и правила хорошей практики.**

**1.** Паллидальный **DBS** подразумевается как хорошая опция, особенно для первичной генерализованной и сегментарной дистонии, после того как медикаментозное или применение ботулотоксина было неэффективно (132) (Уровень А).

2. Паллидальный **DBS** может подразумеваться как хорошая опция при лечении ЦД после того как медикаментозное или применение ботулотоксина было неэффективно (135) (Уровень В).

3. Паллидальный **DBS,** вообщем, явл-ся менее эффективным при вторичной дистонии за исключением поздней дистонии (164, 166) (Уровень С).

4. Эта процедура требует специализорованных навыков и имеет побочные эффекты(правила хорошей практики).

***Другие хирургические процедуры.***

За последние 5 лет не было новыз изучений предоставляющих доказательства I или II класса для селективной периферической денервации, миоктомии и миотомии, интертекального введения баклофена или радиочастотной деструкции. Следовательно предыдущие рекомендации и правила хорошей практики остаются (6).

***Физиотерапия и реабилитация.***

В последнее время увеличилось количество публикаций показывающее что физиотерапия и восстановительные процедуры играют важную роль в уходе за пациентами с дистонией (167, 168). Несколько изучений показали двигательное улучшение у пациентов с писчим спазмом и другими формами фокальной дистонии после физиотерапии и сенсорного и двигательного переобучения (169-171).

Изучение II класса показало, что транскутальнаяэлектрическая стимуляция вызвала значительный положительный эффект у пациентов с писчим спазмом (172). Изучение IV класса у пациентов с писчим тремором показало положительный эффект при письме, после тренировки с прибором, к-рый поддерживал руку и держал ручку (173). Это доказательство дополняет раннее объявленные изучения III класса (117) при к-рых физиотерапия комбинировалась с инъекциями БТА у пациентов с ЦД.

Музыканты с дистонией могут получить специфичную пользу от двигательной тренировке. Изучение IV класса показало долгосрочный субъективныйрезультат у большой группы музыкантов с фокальной дистонией после лечения различными медикаментозными и физическими методами: 54% показали снижение болезненности симптомов, 33% улучшились с trihexiphnidyl, 49% с БТ, 50% с педагогической тренировкой, 56% с ненаблюдаемыми техническими упражнениями и 63% с эргономическими изменениями (167).

**Рекомендации и правила хорошей практики.**

1. Транскутальная электрическая стимуляция нервов сгибателей кисти рассматривается как вероятно эффективная у пациентов с писчем спазмом (172) (уровень В).

2. Мы призываем к проведению новых рандомезированных контролируемых изучений этих потенциально полезных интервенций, особенно для пациентов с дистонией верхних конечностей (правила хорошей практики).