



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.4.038>



Куликова С.Л., Гришкевич А.Н.✉, Чернуха Т.Н., Лихачев С.А.  
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,  
Минск, Беларусь

## Синдром миоклонус-дистонии: клинические проявления, эффективность терапии на примере 11 случаев

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Куликова С.Л. – анализ клинических случаев, редактирование статьи; Гришкевич А.Н. – анализ клинических случаев, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; Чернуха Т.Н. – анализ клинических случаев, редактирование статьи; Лихачев С.А. – редактирование статьи.

**Финансирование:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Информированное согласие:** пациенты подписали информированные согласия.

Подана: 14.11.2023

Принята: 11.12.2023

Контакты: annq1991@mail.ru

### Резюме

**Введение.** Синдром миоклонус-дистонии (СМД) – группа генетически гетерогенных недегенеративных клинических состояний, характеризующихся сочетанием миоклонуса и дистонии в качестве единственных или наиболее выраженных симптомов.

**Цель.** Проанализировать клинические проявления и эффективность терапии СМД у 11 пациентов.

**Материалы и методы.** Ретроспективно проанализированы данные 11 пациентов (6 – мужского пола) из 10 семей, которым был выставлен диагноз СМД. Медиана возраста на момент развития первых симптомов заболевания составила 3 года [IQR: 3,0; 12,5], на момент выполнения исследования – 21 год [IQR: 19,0; 38,0]. Эффективность терапии оценивали следующим образом: полное купирование симптомов – высокоэффективен, купировано более 50% симптомов – эффективен, менее 50% – частично эффективен, без влияния на симптомы заболевания – неэффективен.

**Результаты.** Первым симптомом заболевания в 72,7% случаев являлся миоклонус, в 27,3% – дистония. Миоклонус в 87,5% наблюдений первично возникал в верхних конечностях. На момент последнего неврологического осмотра у 100% пациентов имелись как миоклонический, так и дистонический гиперкинезы. У 90,9% пациентов отмечалась фокальная либо сегментарная дистония, у 9,1% – генерализованная. В 54,5% случаев были зафиксированы дополнительные экстрапирамидные нарушения. У 57,1% опрошенных наблюдались сопутствующие психиатрические симптомы. В 18,2% случаев симптомы заболевания полностью купировались приемом алкоголя. В 50,0% наблюдений отмечался отягощенный наследственный анамнез по схожим гиперкинезам. В 100% случаев применялась симптоматическая медикаментозная терапия. Использовались противосудорожные препараты (ПСП) – 90,9%, миорелаксанты – 90,9%, ноотропные препараты – 90,9%, препараты леводопы – 72,7%, бензодиазепины – 63,6%, инъекции ботулотоксина – 27,3%, антихолинэргические средства – 27,3% и ингибиторы везикулярного переносчика моноаминов

2-го типа – 27,3%. Были эффективны: ПСП – 20,0%, бензодиазепины – 14,3%, препараты леводопы – 12,5%. Продемонстрировали частичный эффект: ПСП – 70,0%, миорелаксанты – 30,0%, бензодиазепины – 28,6%. Инъекции ботулотоксина имели высокую эффективность в отношении дистонии в 100% случаев использования. Оперативное лечение по имплантации электродов для DBS выполнялось 3 (27,3%) пациентам и было эффективно в 33,3% случаев, высокоэффективно – в 66,7%.

**Выводы.** Средний возраст дебюта заболевания приходится на первую декаду жизни. Пациенты часто имеютотягощенный наследственный анамнез по схожим двигательным расстройствам. Первым симптомом обычно является миоклонический гиперкинез в верхних конечностях. К третьей декаде жизни все пациенты имеют как миоклонус, так и дистонию. Медикаментозное лечение ограничено достаточно низкой эффективностью. Высокую эффективность демонстрируют инъекции ботулотоксина, DBS.

**Ключевые слова:** синдром миоклонус-дистонии, мутация SGCE, миоклоническая дистония, дистония плюс, DBS

---

Kulikova S., Hryshkevich H.✉, Charnukha T., Likhachev S.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

## Myoclonus-Dystonia Syndrome: Clinical Manifestations, Effectiveness of Therapy Using the Example of 11 Cases

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Kulikova S. – clinical cases analysis, article editing; Hryshkevich H. – clinical cases analysis, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article; Charnukha T. – clinical cases analysis, article editing; Likhachev S. – article editing.

**Funding:** the study was not sponsored.

**Informed consent:** the patients signed an informed consent.

Submitted: 14.11.2023

Accepted: 11.12.2023

Contacts: annq1991@mail.ru

---

### Abstract

**Introduction.** Myoclonus-dystonia syndrome (MDS) is a group of heterogeneous, non-degenerative clinical conditions characterized by a combination of myoclonus and dystonia as the only or most prominent symptoms.

**Purpose.** To analyze the clinical manifestations and effectiveness of therapy for MDS in 11 patients.

**Materials and methods.** Information of 11 patients (6 males) with MDS diagnose from 10 families were retrospectively analyzed. The age of first symptoms of the disease is 3 years [IQR: 3.0; 12.5], age at the time of analysis – 21 years [IQR: 19.0; 38.0]. The effectiveness of therapy was assessed as follows: complete relief of symptoms – highly effective, relief of more than 50% – effective, less than 50% – partially effective, without affecting the symptoms of the disease – not effective.

**Results.** The first symptom of the disease in 72.7% of cases was myoclonus, in 27.3% – dystonia. Myoclonus in 87.5% of cases primarily occurred in the upper extremities.



At the time of the last neurological examination, 100% of patients had both myoclonic and dystonic hyperkinesia. 90.9% of patients had focal or segmental dystonia, and 9.1% had generalized dystonia. In 54.5% of cases, additional extrapyramidal disorders were recorded. 57.1% of respondents had concomitant psychiatric symptoms. In 18.2% of cases, the symptoms of the disease were completely stopped by taking alcohol. In 50.0% of cases, there was a burdened hereditary history of similar hyperkinesia. In 100% of cases, symptomatic drug therapy was used. Anticonvulsants were used – 90.9%, muscle relaxants – 90.9%, nootropic drugs – 90.9%, levodopa drugs – 72.7%, benzodiazepines – 63.6%, botulinum toxin injections – 27.3%, anticholinergic agents – 27.3% and the second type of monoamine vesicular transporter inhibitors – 27.3%. Were effective: anticonvulsants – 20.0%, benzodiazepines – 14.3%, levodopa drugs – 12.5%. Demonstrated a partial effect: anticonvulsants – 70.0%, muscle relaxants – 30.0%, benzodiazepines – 28.6%. Botulinum toxin injections were highly effective against dystonia in 100% of cases of use. Surgical treatment for implantation of electrodes for DBS was performed in 3 (27.3%) patients and was effective in 33.3% of cases, highly effective – in 66.7%.

**Conclusions.** The average age of the onset of the disease falls on the first decade of life. Patients often have a burdened hereditary history of similar motor disorders. Usually the first symptom is myoclonic hyperkinesia in the upper extremities. By the third decade of life, all patients have both myoclonus and dystonia. Medical treatment is limited by a rather low efficiency. High efficiency are demonstrated by botulinum toxin injections, DBS.

**Keywords:** myoclonus-dystonia syndrome, SGCE mutation, myoclonus-dystonia, dystonia plus, DBS

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром миоклонус-дистонии (СМД) – группа генетически гетерогенных недегенеративных клинических состояний, характеризующихся сочетанием миоклонуса и дистонии в качестве единственных или наиболее выраженных симптомов [1].

Для СМД характерна генетическая гетерогенность. Причинными могут быть мутации в генах: SGCE (OMIM 159900), ADCY5, ANO3, GCH1, GNAL, GNB1, KCTD17 (OMIM 616398), NKX2-1, PRKCG, TH, TTPA, TUBB2B, CAMTA1, CACNA1B, RELN, область 17 cM между D18S1132 и D18S843 на хромосоме 18p11 (OMIM 607488), GCH-1, SR, AADC, TITF1 [2–7].

В настоящее время нозология и клиническая классификация СМД являются предметом дискуссии, а критерии диагностики не являются общепринятыми.

Одним из основных генов, отвечающих за развитие СМД, является ген саркогликана SGCE. Пациенты с SGCE-ассоциированным СМД являются типичными представителями клинического фенотипа, нейрофизиологических характеристик и патогенеза синдрома [8].

Клинические проявления SGCE-ассоциированного СМД манифестируют в первой декаде жизни и почти всегда до 20 лет, однако могут выявляться в возрасте от 6 мес. до 80 лет. Первым моторным проявлением обычно является миоклонус, который описывается как быстрые, «молниеносные» подергивания мышц (средняя

продолжительность 100 мс, диапазон от 25 до 256 мс), редко проявляющийся в покое и обычно провоцируемый действиями, требующими сложной моторики (рисование, письмо). В основном гиперкинез захватывает шею, руки и туловище, в редких случаях ноги и гортань. У детей миоклонус ног и туловища может приводить к падениям. Приблизительно у 50% пациентов имеется дополнительная фокальная или сегментарная дистония от легкой до умеренной степени тяжести, которая не имеет склонности к прогрессированию или генерализации со временем. По данным ряда исследователей, для детей с дебютом заболевания до 10 лет более характерна дистония нижних конечностей, старше 10 лет – цервикальная дистония и/или писчий спазм. В 20–30% случаев дистония может опережать миоклонус по сроку появления [9–11].

Существует несколько тесно связанных между собой патогенетических механизмов развития СМД с трудностью выделения ведущего. Основная роль принадлежит дисфункции мозжечково-таламических путей (возможно, через ГАМКергический дефицит клеток Пуркинье), второстепенная – дисфункции стриато-паллидо-таламо-кортикальных путей, нарушению серотонинергического и дофаминергического гомеостаза, влиянию конкретной генетической мутации, приведшей к заболеванию [8, 12–16].

В числе сопутствующих немоторных нарушений у пациентов с СМД могут быть алкогольная зависимость, обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), депрессивные и тревожные расстройства [9].

Дифференциальный диагноз проводится с эпилептическими синдромами, проявляющимися миоклоническими приступами; с дистониями (в частности с дофаминергической дистонией, которая может иметь схожие фенотипические проявления); с нейродегенеративными заболеваниями. Благодаря достаточно узнаваемому фенотипу заболевания диагноз может быть выставлен клинически, при отсутствии противоречащих ему изменений, выявленных при проведении МРТ головного мозга, энцефалографии и электронейромиографии. В дальнейшем может быть рекомендовано проведение генетического тестирования, в частности мультигенной панели «Дистонии».

В настоящее время этиотропная терапия СМД недоступна, лечение носит симптоматический характер и чаще демонстрирует неполный либо преходящий эффект. Препараты выбираются ситуативно, исходя из степени выраженности проявлений и ведущих симптомов, а результаты существенно ограничиваются переносимостью препаратов и генетической гетерогенностью заболевания [2]. Зонисамид является единственным препаратом, продемонстрировавшим высокую эффективность в отношении лечения и миоклонуса, и дистонии в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [17]. Также могут использоваться другие противосудорожные препараты (ПСП), бензодиазепины, антихолинэргические средства, ингибиторы везикулярного переносчика моноаминов 2-го типа, препараты леводопы, производные натриевой соли гамма-оксимасляной кислоты. В отношении фокальной дистонии, свойственной синдрому, средством выбора являются инъекции ботулотоксина в вовлеченную группу мышц.

При недостаточном контроле симптомов заболевания медикаментозными препаратами возможно оперативное лечение – глубокая стимуляция мозга (Deep Brain Stimulation – DBS). DBS демонстрирует улучшение миоклонуса на 50% и выше более чем у 90% пациентов и улучшение дистонии на 50% и выше более чем у 70% пациентов [18].



## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать клинические проявления и эффективность терапии СМД.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были проанализированы 11 медицинских карт стационарных пациентов (6 – муж., 5 – жен. пола) из 10 семей, которым был выставлен диагноз СМД. Медиана возраста на момент развития первых симптомов заболевания составила 3 года [IQR: 3,00; 12,5], на момент анализа – 21 год [IQR: 19,0; 38,0]. Пациенты наблюдались на базе РНПЦ неврологии и нейрохирургии в период с 2014 по 2023 год. Диагностика заболевания базировалась на клинической картине заболевания, дифференциальной диагностике со схожими патологиями и исключении вторичного характера синдрома. МРТ головного мозга выполнялась в 11 (100%) случаях. Данные об электроэнцефалографическом исследовании (ЭЭГ) имелись в 8 (72,7%) случаях. Секвенирование нового поколения было выполнено 3 (27,3%) пациентам. Эффективность терапии оценивали следующим образом: полное купирование симптомов – высокоэффективен, купировано более 50% симптомов – эффективен, менее 50% – частично эффективен, без влияния на симптомы заболевания – неэффективен. Описательная статистика представлена абсолютными и относительными числами. Возраст пациентов характеризовали медианой и интерквартильным интервалом.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные клинические проявления и эффективность терапии СМД представлены в таблице.

Первым симптомом заболевания в 8 (72,7%) случаях являлся миоклонус, который в 7 (87,5%) наблюдениях первично возникал в верхних конечностях. В 3 (27,3%) случаях первым симптомом заболевания была дистония (по 1 случаю на цервикальную дистонию, писчий спазм, аксиальную дистонию). В дальнейшем при развитии клинической картины у 11 (100%) пациентов имелись как миоклонический, так и дистонический гиперкинезы. У 10 (90,9%) пациентов отмечалась фокальная либо сегментарная дистония, у 1 (9,1%) – генерализованная дистония. В 6 (54,5%) случаях отмечались дополнительные экстрапирамидные нарушения (хорея, тики, тремор, нарушения тонуса по экстрапирамидному типу, гиперкинезы языка). Из 7 (63,6%) опрошенных пациентов сопутствующие психиатрические симптомы отмечали в 4 (57,1%) случаях: в 2 – тревожное расстройство, по одному – расстройство адаптации и депрессия. У 2 (18,2%) пациентов симптомы заболевания полностью купировались приемом алкоголя, у того же количества алкоголь не влиял на клинические проявления СМД. Семь (63,6%) пациентов либо не были опрошены, либо отвечали уклончиво. На предмет отягощенности анамнеза по СМД были опрошены 10 (90,9%) пациентов, из них 5 (50,0%) указали на отягощенный наследственный анамнез по схожим гиперкинезам, из них 4 (80,0%) – по отцовской линии, 1 (20,0%) – по материнской линии. Пять (50,0%) отрицали положительную семейную историю. Факторами, усиливающими гиперкинез с одинаковой частотой – 8 (72,7%) случаев, являлись стресс и целенаправленные движения, реже – 3 (27,3%) – физическая активность. В 100% случаев применялась симптоматическая медикаментозная терапия. Чаще всего использовались ПСП. Препараты вальпроевой кислоты назначались 8 (72,7%) пациентам и были эффективны

Характеристика пациентов с установленным диагнозом СМД  
Characteristics of patients with an established diagnosis of MDS

|                                                | П 1                                        | П 2                    | П 3                     | П 4                      | П 5                     |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Пол                                            | м                                          | ж                      | м                       | м                        | ж                       |
| Возраст дебюта                                 | 3 года                                     | 11 лет                 | 2 года                  | 2 года                   | 3 года                  |
| Возраст на момент анализа                      | 19 лет                                     | 19 лет                 | 24 года                 | 21 год                   | 21 год                  |
| Первый симптом                                 | Миоклонус                                  | в/конечности           | в/конечности            | в/конечности             | в/конечности            |
|                                                | Дистония                                   | –                      | –                       | –                        | –                       |
| Симптомы на момент анализа                     | Миоклонус                                  | лицо, в/конечности     | лицо, конечности        | лицо, голова, конечности | голова, в/конечности    |
|                                                | Дистония                                   | в/конечности           | туловище, конечности    | шея, конечности          | в/конечности            |
| Провоцирующие факторы                          | ДЭН                                        | гиперкинез языка       | тики                    | –                        | гиперкинез языка        |
|                                                | Провоцирующие факторы                      | стресс, ЦД             | стресс, ЦД              | стресс, ЦД               | ЦД                      |
| Реакция на алкоголь                            | отрицает употребление                      | ФА, ЦД                 | облегчение              | не помнит                | н/д                     |
|                                                | Схожие гиперкинезы у родственников         | бабушка по отцу        | бабушка по отцу         | –                        | бабушка по отцу, сестра |
| Генетическое тестирование: мутация в гене SGCE | н/д                                        | –                      | + C.887delC             | + Chr7: 94232601C>A      | н/д                     |
|                                                | Инструментальное исследование              | норма                  | норма                   | очаги глиоза             | норма                   |
| Медикаментозное лечение                        | ЭЭГ                                        | норма                  | норма                   | норма                    | н/д                     |
|                                                | Эффективен                                 | ВПК                    | ДЭП                     | –                        | –                       |
|                                                | Частично эффективен                        | ЛЕВ, БАК               | ЛЕВ                     | КЗП                      | ВПК                     |
|                                                | Неэффективен                               | НТР                    | ВПК, МДП, БАК, ГПП, НТР | КБЗ, МДП, БАК, ТБЗ, НТР  | МДП, БАК, НТР           |
| DBS                                            | Ухудшение                                  | –                      | –                       | –                        | –                       |
|                                                | –                                          | –                      | – (отказался)           | GPI                      | –                       |
| Инвалидность по СМД                            | –                                          | –                      | да                      | да                       | н/д                     |
|                                                | Сопутствующие психиатрические расстройства | тревожное расстройство | тревожное расстройство  | –                        | н/д                     |



Окончание таблицы

|                                                | П 6                       | П 7                        | П 8                     | П 9           | П 10                                 | П 11                         |
|------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|---------------|--------------------------------------|------------------------------|
| Пол                                            | ж                         | ж                          | ж                       | м             | м                                    | м                            |
| Возраст дебюта                                 | 3 года                    | 3 года                     | 14 лет                  | 20 лет        | 18 лет                               | 3 года                       |
| Возраст на момент анализа                      | 16 лет                    | 15 лет                     | 44 года                 | 51 год        | 48 лет                               | 32 года                      |
| Первый симптом                                 | Миоклонус                 | в/конечности               | голова                  | –             | –                                    | в/конечности                 |
|                                                | Дистония                  | –                          | –                       | туловище      | шея                                  | –                            |
| Симптомы на момент анализа                     | голова, шея, в/конечности | лицо, голова, в/конечности | голова, в/конечности    | в/конечности  | лицо, голова, туловище, в/конечности | лицо, туловище, в/конечности |
|                                                | в/конечности              | шея, в/конечности          | шея, в/конечности       | шея, туловище | шея, туловище                        | шея, туловище, конечности    |
| Провоцирующие факторы                          | ДЭН                       | –                          | –                       | тремор        | хорея, ЭТ                            | –                            |
|                                                | гиперкинез языка          | –                          | –                       | стресс, ЦД    | ФА, стресс                           | ФА                           |
| Реакция на алкоголь                            | стресс, ЦД                | стресс, ЦД                 | стресс                  | н/д           | облегчение                           | н/д                          |
|                                                | н/д                       | н/д                        | нет эффекта             | н/д           | –                                    | –                            |
| Схожие гиперкинезы у родственников             | бабушка по отцу, сестра   | –                          | бабушка по матери, мать | н/д           | –                                    | –                            |
| Генетическое тестирование: мутация в гене SGCE | н/д                       | н/д                        | н/д                     | н/д           | н/д                                  | н/д                          |
| Инструментальное исследование                  | норма                     | норма                      | расширение САП          | норма         | очаги глиоза                         | норма                        |
|                                                | н/д                       | норма                      | ЭА                      | н/д           | норма                                | ЭА                           |
|                                                | ВПК                       | –                          | БТТ                     | БТТ           | БТТ                                  | БТТ                          |
| Медикаментозное лечение                        | Частично эффективен       | КЗП, ЛЕВ                   | БАК                     | БАК           | ВПК                                  | ПГБ                          |
|                                                | Неэффективен              | МДП, ГПП                   | КЗП, НТР, ДЗП, ВПК      | НКМ, ЦКД, НТР | МДП, ТГФ, МДК, КЗП, НТР              | ВПК, КЗП, БАК, ГПП, НТР, КБЗ |
| Ухудшение                                      | КЗП                       | –                          | –                       | –             | –                                    | ГРП, двусторонняя паллидомия |
| DBS                                            | –                         | –                          | –                       | –             | ГРП                                  | расстройство адаптации       |
| Инвалидность по СМД                            | н/д                       | –                          | –                       | н/д           | да                                   | да                           |
| Сопутствующие психиатрические расстройства     | –                         | –                          | депрессия               | н/д           | н/д                                  | н/д                          |

Примечания: в/конечности – верхние конечности; н/конечности – нижние конечности; ДЭН – другие экстрапирамидные нарушения; ЭТ – тонус изменен по экстрапирамидному типу; ФА – физическая активность; ЦД – целенаправленные движения; н/д – нет данных; САП – субарханоидальное пространство; ЭА – эпиплтиформная активность; ВПК – валпроевая кислота; ЛЕВ – левитирацетам; ПТР – ламотриджин; КБЗ – карбамазепин; ПГБ – прегабалин; КЗП – клоназепам; ДЗП – диазепам; МДП – мадолар; НКМ – наком; ТБЗ – тетрабензин; ТГФ – тригексифенидил; ЦКД – циклол; БАК – баклофен; МДК – мидакалм; ГПП – ботулотоксин; ГРП – галоперидол; НТР – ноотропные препараты; ГКС – глюкокортикостероиды.

в 1 (12,5%) случае, частично эффективны – в 4 (50,0%). В 4 (36,4%) случаях применялся леветирацетам, который продемонстрировал частичную эффективность у 3 (75,0%) пациентов. Прегабалин использовался в 1 случае (12,5%) и был частично эффективен. Другие ПСП (карбамазепин, ламотриджин) назначались редко, и их применение было неэффективно. Бензодиазепины (клоназепам, диазепам) применялись в 7 (63,6%) случаях, демонстрируя эффективность у 1 (14,3%) пациента, частичное улучшение – у 2 (28,6%), отсутствие эффекта – у 3 (42,8%), ухудшение миоклонуса – в 1 (14,3%) случае. Препараты леводопы (мадопар, наком) применялись в 8 (72,7%) наблюдениях, приводили к выраженному облегчению в 1 (12,5%) случае, не оказывали эффекта – в 7 (87,5%). Миорелаксанты (баклофен, мидокалм) назначались 10 (90,9%) пациентам, прием был частично эффективен у 3 (30,0%), неэффективен – у 7 (70,0%). Антихолинергические средства (тригексифенидил, циклодол) и ингибиторы везикулярного переносчика моноаминов 2-го типа (тетрабеназин) применялись у 3 (27,3%) пациентов и были неэффективны. Ноотропные препараты (фенибут, ноофен) применялись в 10 (90,9%) случаях. Лечение данной группой препаратов не влияло на проявления СМД. Положительный эффект в отношении фокальной дистонии продемонстрировали инъекции ботулотоксина, которые применялись у 3 (27,3%) пациентов и были высокоэффективны в 100% случаев. В 3 (27,3%) случаях проводилось оперативное лечение – установка DBS. В 100% случаев данный метод лечения продемонстрировал эффективность – от эффективен у 1 (33,3%) пациента до высокоэффективен у 2 (66,7%) пациентов – как в отношении миоклоний, так и в отношении дистонии. На предмет инвалидности по диагнозу СМД опрошены 8 (72,7%) пациентов, из них у 4 (50,0%) установлена группа инвалидности.

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

СМД является редко встречающейся патологией. Согласно оценкам, распространенность в Европе составляет 1:500 000 [19]. За классическую картину заболевания, ввиду наиболее частой встречаемости, принят фенотип SGCE-ассоциированного СМД. Мутация в гене SGCE обнаруживается в 21–80% случаев [10]. Для нее характерен аутосомно-доминантный тип наследования. Фенотип заболевания реализуется не всегда, что связано с экспрессией гена по отцовской линии и подавлением экспрессии (импринтингом) – по материнской. Вероятным эпигенетическим механизмом, вызывающим импринтинг, является аллель-специфическое метилирование, которое устанавливается во время мужского и женского гаметогенеза. Часть CpG-островок вокруг первого экзона SGCE метилирована по материнскому аллелю лимфобластных клеточных линий, лейкоцитов и, скорее всего, в ткани головного мозга, тогда как отцовский аллель не метилирован. Около 5% детей, унаследовавших патологический вариант гена от матери, будут иметь симптомы заболевания, вероятно, проявляющиеся в более легкой форме. Нерегулярный паттерн импринтинга может быть объяснен метастабильными эпиаллелями, приводящими к фенотипическому мозаицизму между клетками, а также между людьми. Также мутация может возникать *de novo* [20]. В наблюдаемой нами когорте мутация в гене SGCE была выявлена у 2 человек (18,2%). У четверых пациентов у бабушек по отцовской линии отмечались схожие гиперкинетические двигательные расстройства. В 3 из 4 случаев симптомов заболевания у отцов пациентов не было. Описанная ситуация может свидетельствовать об импринтинге гена, вызвавшего дискинезию по материнской линии,





и его экспрессии при передаче пробанду его гетерозиготным отцом – бессимптомным носителем.

Согласно предложенным Emmanuel Roze et al. в 2018 году критериям для установления клинического диагноза SGCE-ассоциированного СМД требуется соблюдение четырех основных либо трех основных и двух второстепенных критериев, при отсутствии исключающих критериев в обоих случаях. Основные критерии:

1. Миоклонус изолирован или преобладает над дистонией.
2. Двигательные нарушения доминируют в верхней части тела.
3. Отсутствие туловищной дистонии.
4. Положительный семейный анамнез.
5. Начало в возрасте до 18 лет.

Второстепенные критерии:

1. Обсессивно-компульсивное расстройство, тревожное расстройство или алкогольная зависимость.
2. Спонтанная ремиссия дистонии конечностей в детском или подростковом возрасте.
3. Реакция на алкоголь.

Исключающие критерии:

1. Другие неврологические проявления в дополнение к миоклонии и/или дистонии (за исключением эпилептических приступов), которые могут присутствовать у некоторых людей с СМД, ассоциированным с SGCE.
2. Наличие изменений по данным МРТ головного мозга.
3. Нейрофизиологические данные, не подтверждающие диагноз (определяются как мышечные сокращения продолжительностью более 300 мс, которые могут возникать в частях тела, не пораженных дистонией) [8].

Невзирая на большое количество публикаций, ссылающихся на данную статью, критерии, представленные в ней, не являются общепринятыми и не упоминаются в клинических рекомендациях.

Частота заболевания примерно одинакова для лиц обоих полов. В нашем наблюдении выявлено незначительное преобладание лиц мужского пола (муж. – 54,5%, жен. – 45,5%). В исследовании, представленном Deborah Raymond et al., подчеркивается, что пол тесно связан с возрастом дебюта заболевания и у девочек средний возраст составляет 5 лет, по сравнению с 8 годами у мальчиков [21]; в нашей когорте у лиц женского пола – 6,9 года, мужского – 8 лет, однако наблюдения ограничены малым размером выборки.

Фенотип СМД в описываемой группе в 100% случаев на момент анализа включал в себя как миоклонус, так и дистонию.

У пациентов с установленной мутацией в гене SGCE (пациенты 3 и 4) клинические проявления дискинезии соответствовали данным других авторов, описывающих классическую клиническую картину заболевания, когда миоклонус в верхней части тела является первым симптомом заболевания, а дистония присоединяется позже. Важность фокальной дистонии как первого признака заболевания была подчеркнута Correa-Vela, Marta et al. в анализе 49 случаев SGCE-ассоциированного СМД у пациентов детского возраста. Писчий спазм, развившийся в детстве, а также дистония ходьбы и бега в виде круговой тряски ногой «circular shaking leg», волочения ноги «dragging leg» и походки лошади-любителя «hobby-horse gait» были выделены

как ранние признаки возможного SGCE-ассоциированного СМД [22]. Схожие данные были представлены ранее. В статье, опубликованной в 2014 году в *Journal of Neurology*, были выделены три основных паттерна двигательных нарушений, характерных для SGCE-СМД. Один из них включал в себя пациентов младше 10 лет с изолированной или выраженной дистонией нижних конечностей, у которых позже развился более выраженный миоклонический компонент с преимущественным поражением верхней части тела. Для второго характерно наличие миоклонуса и дистонии верхней части тела, которые развились в раннем детстве. Третий паттерн включал пациентов с миоклонусом в верхней части тела, дебютировавшим в более позднем детстве, и гораздо более выраженной цервикальной дистонией. Вышесказанное позволило авторам предположить, что даже при отсутствии клинических проявлений миоклонуса следует рассмотреть возможность проведения генетического анализа гена SGCE у детей младше 10 лет с изолированной фокальной дистонией нижних конечностей или писчим спазмом [10]. Из наблюдаемых нами особенностей дистония как первый симптом заболевания отмечалась в 27,3% случаев СМД.

В исследовании одной из крупнейших когорт пациентов с СМД, прошедших систематическую клиническую и генетическую оценку под руководством Kathryn J. Peal et al., о случаях тремора, хореи либо тиков у пациентов с мутацией SGCE не сообщалось. В когорте с отрицательным результатом мутации в SGCE отмечались множественные экстрапирамидные нарушения [10]. В представленных нами данных дополнительные экстрапирамидные нарушения отмечались более чем в половине случаев, в том числе в виде генерализованных комбинированных тиков с их самопроизвольным купированием у одного из пациентов с выявленной мутацией в гене SGCE (пациент 4) и дебютом заболевания в 2 года. Таким образом, наличие дополнительного экстрапирамидного расстройства, в нашем случае тиков, не может рассматриваться как исключающий SGCE-ассоциированный СМД критерий и в каждом случае заболевания должно трактоваться индивидуально.

До настоящего времени ведутся дискуссии о том, является ли причиной психических расстройств у пациентов с СМД носительство, как симптомное, так и бессимптомное, мутации в гене SGCE, либо причина в комплексе двигательных нарушений, свойственных синдрому. Большинство представленных в литературе исследований сравнивали между собой частоту психических расстройств у носителей мутации SGCE, имеющих клинические проявления, с членами семьи, не несущими мутацию, с носителями мутации без клинических проявлений либо с пациентами с другими экстрапирамидными нарушениями (дофа-зависимой дистонией, идиопатической цервикальной дистонией, эссенциальным тремором) [23–25]. Во всех случаях было продемонстрировано повышение частоты специфических психических расстройств среди носителей мутации SGCE с моторными проявлениями. Однако противоположные результаты были получены в исследовании, в котором между собой сравнивались пациенты с СМД, разделенные на две группы по наличию и отсутствию мутации в гене SGCE. Между группами не было выявлено никаких существенных различий с точки зрения их баллов по психиатрическим опросникам и частоте психических расстройств [26]. В нашем исследовании на вопрос о наличии психического расстройства утвердительно ответили 4 человека: 1 пациент, имеющий мутацию в гене SGCE, 1 пациент с отрицательной мутацией в указанном гене и 2 пациента, которым не выполнялось генетическое тестирование. Исследование распространенности



психических расстройств было ограничено действующим в стране законом о психиатрической помощи и недоступностью телефонного интервьюирования для некоторых пациентов.

С учетом отсутствия этиотропной терапии СМД рекомендуется симптоматическая терапия с первоначальным выбором препарата в зависимости от выраженности превалирующих симптомов. Однако медикаментозное лечение может быть ограничено низкой эффективностью и частотой развития побочных эффектов [8].

Наиболее широко используемой группой препаратов являются противосудорожные. Вальпроевая кислота и леветирацетам ввиду своей доступности и хорошей переносимости назначались пациентам из анализируемой группы наиболее часто. Вальпроевая кислота демонстрировала эффективность от высокой до частичной чаще, чем была неэффективна. Эффект от приема данного препарата, вероятно, был связан с его механизмом действия, влияющим на одно из звеньев патогенеза СМД – повышение концентрации гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и восстановление процессов торможения в ЦНС. Леветирацетам – высокоэффективный препарат для лечения миоклонуса коркового происхождения. При СМД его использование имеет ограниченную эффективность, однако он влиял на течение заболевания, частично облегчая его в большинстве случаев использования. Карбамазепин – блокатор натриевых каналов, но может быть эффективен и ввиду своих серотонинергического и дофаминергического эффектов [27], назначался единожды и никак не влиял на дистонию. Зонисамид не использовался ввиду отсутствия регистрации в стране.

Второй группой наиболее часто используемых препаратов являются бензодиазепины. Клоназепам эффективен в отношении миоклоний и тремора за счет влияния на ГАМК-А-рецепторы, увеличивая их чувствительность к ГАМК. В нашей когорте данный препарат с одинаковой частотой демонстрировал частичную эффективность и был неэффективен, при этом в одном из случаев вызвал усиление дистонии.

Эффект от использования антихолинергических средств (тригексифенидил, бензотропин), ингибиторов везикулярного переносчика моноаминов типа 2 (тетрабенназин), препаратов леводопы (мадопар, наком), которые могут облегчать как дистонию, так и миоклонус, чаще был слабый, чем умеренный. Описаны единичные случаи полного купирования как миоклонуса, так и дистонии на фоне приема тригексифенидила в дозе 6 мг/сутки у пациентки с SGCE-СМД [28] и при приеме тетрабенназина в дозе 25 мг 3 р/д, который оказывал выраженный эффект в отношении миоклонуса, облегчая дистонию умеренно [29]. Тригексифенидил и тетрабенназин применялись у наших пациентов в единичных случаях и никак не влияли на течение заболевания. Применение препаратов леводопы оправдано на начальных стадиях заболевания, когда ведется дифференциальная диагностика СМД с дофа-зависимой дистонией, которая может иметь схожий фенотип. При наличии результатов генетического тестирования препарат может быть рекомендован ввиду низкой эффективности медикаментозного лечения в отношении СМД в целом, но не в рамках первой линии терапии. Леводопа широко назначалась описываемым нами пациентам, но была эффективна лишь единожды, демонстрируя полное купирование моторных проявлений СМД. Пациентка была вынуждена прекратить ее прием в связи с возникновением побочных эффектов.

Эффективность от применения препаратов с ноотропным действием в литературе не описана, на примере нашей когорты препараты указанной группы продемонстрировали абсолютную неэффективность в отношении симптомов заболевания.

СМД относится к двигательным расстройствам, высокочувствительным к этанолу. По литературным данным, моторные клинические проявления заболевания значительно улучшаются после его употребления у 76,9% пациентов, что связано с влиянием алкоголя на одно из основных звеньев патогенеза – дисфункцию мозжечково-таламических путей. Облегчение моторных симптомов под действием алкоголя носит дозозависимый характер и ускользает при снижении его концентрации в крови. Существует ряд препаратов с эффектами и механизмами воздействия, схожими с этанолом, – производные натриевой соли гамма-оксимасляной кислоты (оксикбат натрия, натриевая соль). В ряде опубликованных работ применение производных гамма-оксимасляной кислоты с медленной титрацией дозы облегчало проявления гиперкинезов более чем на 50,0%, при этом эффект появлялся на первом часу приема, носил дозозависимый характер и длился порядка 3–4 часов. Главным побочным эффектом был седативный, схожий с седативным эффектом от приема больших доз этанола [30–32]. Среди наблюдаемых нами пациентов на вопрос о влиянии алкоголя на симптомы заболевания большинство отвечали уклончиво либо пациенты не были опрошены. Из ответивших на вопрос 50,0% пациентов отметили улучшение моторных симптомов заболевания вплоть до полного их купирования. Степень облегчения носила дозозависимый эффект. Препараты гамма-оксимасляной кислоты не применялись, однако возможность их использования может рассматриваться у пациентов, отмечающих положительное влияние алкоголя на симптомы заболевания.

Инъекции ботулотоксина являются средством выбора для лечения фокальной дистонии. Введение препарата в дистоничные мышцы ослабляет сокращение инъецируемых мышц, что приводит к уменьшению гиперкинеза. Эффект от введения длится около 3–6 мес. Побочные эффекты ботулинотерапии всегда преходящи и обычно легкие, в связи с чем длительное применение безопасно. Однако при регулярном использовании препаратов ботулотоксина существует риск образования нейтрализующих антител, и пациенты могут перестать реагировать на инъекции. Факторами, которые повышают риск развития устойчивости, являются: высокая белковая нагрузка в некоторых препаратах, большие индивидуальные и кумулятивные дозы, а также короткие интервалы между инъекциями, особенно бустерные введения [33, 34]. Введение ботулотоксина пациентам из описанной когорты продемонстрировало высокую эффективность и не сопровождалось побочными эффектами.

При недостаточном контроле симптомов заболевания медикаментозными препаратами возможно оперативное лечение – DBS. DBS – это метод лечения, при котором используется высокочастотная электрическая стимуляция для подавления патологической активности базальных ядер головного мозга. Основными мишенями DBS могут быть внутренний сегмент бледного шара (GPi) либо вентральное промежуточное ядро таламуса (VIM). Эффект от установки стимулятора наблюдается вне зависимости от генетической этиологии синдрома и зоны воздействия. DBS демонстрирует улучшение миоклонуса на 50% и выше более чем у 90% пациентов и улучшение дистонии на 50% и выше более чем у 70% пациентов. Улучшение показателей миоклонуса примерно одинаково для GPi-DBS и VIM-DBS, однако выраженность дистонии под действием GPi-DBS ослабевает достоверно лучше. Общие осложнения, связанные со стимуляцией при DBS, включают парестезию, дизартрию, дисфагию, апраксию при открытии век, гемибаллизм, головокружение, головную боль, дисбаланс походки, ухудшение дистонии, дискинезию и мимические сокращения, и чаще они



регистрируются при VIM-DBS. Как правило, они легкие и могут быть сведены к минимуму или устранены путем корректировки параметров стимуляции. Одинаковое влияние на миоклонус, лучший эффект в отношении уменьшения дистонии, меньшая частота осложнений, связанных со стимуляцией, делают стимуляцию внутреннего сегмента бледного шара предпочтительным методом оперативного лечения СМД. В случаях рефрактерного заболевания или недостаточно чувствительного к установке GPi-DBS может быть выполнена дополнительная установка VIM-DBS [35, 36]. Несмотря на высокую эффективность, оперативное лечение может быть не показано по причине тяжести сопутствующего психического нарушения, а также при нетяжелых симптомах заболевания. Во всех описанных нами случаях установка DBS производилась пациентам с ограничением повседневной активности и обслуживания себя в быту. Использование DBS-GPi оказывало эффект от умеренного до высокого. Лишь в одном из случаев потребовалось дополнительное воздействие – двусторонняя паллидотомия. Окончание заряда нейростимулятора зафиксировано дважды, во всех случаях симптомы заболевания возвращались, и производилась его замена.

Течение СМД непредсказуемо. Возраст дебюта проявлений оказывает влияние на течение СМД и благополучие пациента в дальнейшем, так как патогенные механизмы заболевания могут влиять на созревание мозга, а двигательные проявления – значительно ухудшать качество жизни, ограничивать жизнедеятельность, снижать самооценку. И если у некоторых пациентов заболевание характеризуется легкими непрогрессирующими симптомами, выходящими на стадию плато в зрелом возрасте, и они не вызывают функциональной инвалидности либо вовсе отмечается спонтанное улучшение симптомов дистонии, то в отдельных случаях болезнь прогрессирует до тяжелой двигательной недостаточности [8]. В наших наблюдениях не отмечалось случаев спонтанного регресса симптомов СМД. Процент пациентов, вышедших на стадию плато либо имеющих неуклонно прогрессирующее течение заболевания, не оценивался. При анализе были получены данные о том, что психологический стресс и целенаправленные движения в большинстве случаев обостряли двигательные симптомы заболевания. Высокая частота инвалидизации в нашей когорте обусловлена тем физическим, душевным и социальным дискомфортом, к которому приводит любая дискинезия, особенно не имеющая этиотропной терапии и так трудно поддающаяся симптоматическому лечению.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ клинических особенностей течения СМД в нашей когорте позволил сделать следующие выводы. Средний возраст дебюта заболевания приходится на первую декаду жизни. Первым симптомом чаще является миоклонический гиперкинез в верхних конечностях. К третьей декаде жизни все пациенты имеют как миоклонус, так и дистонию. Наличие дополнительного экстрапирамидного расстройства (тремора) не может рассматриваться как исключающий SGCE-ассоциированный СМД критерий и в каждом случае должно трактоваться индивидуально. Целенаправленные движения и стресс являются ведущими факторами, усиливающими гиперкинезы. Сопутствующие психиатрические расстройства у пациентов с СМД наблюдаются вне зависимости от присутствия мутации в гене SGCE. Течение заболевания непредсказуемо и достаточно часто приводит к инвалидности. Медикаментозное лечение ограничено низкой эффективностью. Высокую эффективность демонстрируют инъекции ботулотоксина, оперативное лечение по имплантации электродов для DBS.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nardocci N. Myoclonus-dystonia syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2011;100:563–575. doi: 10.1016/B978-0-444-52014-2.00041-0
- Fearon C, Peall K.J., Vidailhet M., Fasano A. Medical management of myoclonus-dystonia and implications for underlying pathophysiology. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;77:48–56. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.06.016
- Domingo A., Erro R., Lohmann K. Novel Dystonia Genes: Clues on Disease Mechanisms and the Complexities of High-Throughput Sequencing. *Mov Disord*. 2016;31(4):471–477. doi: 10.1002/mds.26600
- Dzinovic I., Serranová T., Prouteau C. Myoclonic dystonia phenotype related to a novel calmodulin-binding transcription activator 1 sequence variant [published correction appears in *Neurogenetics*. 2022;23(1):77]. *Neurogenetics*. 2021;22(2):137–141. doi: 10.1007/s10048-021-00637-6
- Grimes D.A., Han F., Lang A.E., St George-Hyslop P., Racacho L., Bulman D.E. A novel locus for inherited myoclonus-dystonia on 18p11. *Neurology*. 2002;59(8):1183–1186. doi: 10.1212/wnl.59.8.1183
- Leuzzi V., Carducci C., Carducci C., Cardona F., Artioli A., Antonozzi I. Autosomal dominant GTP-CH deficiency presenting as a dopa-responsive myoclonus-dystonia syndrome. *Neurology*. 2002;59(8):1241–1243. doi: 10.1212/wnl.59.8.1241
- Sharma P., Holla V.V., Gurram S., Kamble N., Yadav R., Pal P.K. Myoclonus-Dystonic Presentation of Childhood Onset DYT-GCH1: A Report From India. *J Mov Disord*. 2023;16(1):101–103. doi: 10.14802/jmd.22106
- Roze E., Lang A.E., Vidailhet M. Myoclonus-dystonia: classification, phenomenology, pathogenesis, and treatment. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(4):484–490. doi: 10.1097/WCO.0000000000000577
- Raymond D., Saunders-Pullman R., Ozelius L. SGCE Myoclonus-Dystonia. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; May 21, 2003.
- Peall K.J., Kurian M.A., Wardle M. SGCE and myoclonus dystonia: motor characteristics, diagnostic criteria and clinical predictors of genotype. *J Neurol*. 2014;261(12):2296–2304. doi: 10.1007/s00415-014-7488-3
- Roze E., Apatis E., Clot F. Myoclonus-dystonia: clinical and electrophysiologic pattern related to SGCE mutations. *Neurology*. 2008;70(13):1010–1016. doi: 10.1212/01.wnl.0000297516.98574.c0
- Washburn S., Fremont R., Moreno-Escobar M.C., Angueyra C., Khodakhah K. Acute cerebellar knockdown of Sgce reproduces salient features of myoclonus-dystonia (DYT11) in mice. *Elife*. 2019;8:e52101. doi: 10.7554/eLife.52101
- Maltese M., Martella G., Imbriani P. Abnormal striatal plasticity in a DYT11/SGCE myoclonus dystonia mouse model is reversed by adenosine A2A receptor inhibition. *Neurobiol Dis*. 2017;108:128–139. doi: 10.1016/j.nbd.2017.08.007
- Welter M.L., Grabli D., Karachi C. Pallidal activity in myoclonus dystonia correlates with motor signs. *Mov Disord*. 2015;30(7):992–996. doi: 10.1002/mds.26244
- Carbon M., Raymond D., Ozelius L. Metabolic changes in DYT11 myoclonus-dystonia. *Neurology*. 2013;80(4):385–391. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f0798
- Foncke E.M., Bour L.J., Speelman J.D., Koelman J.H., Tijssen M.A. Local field potentials and oscillatory activity of the internal globus pallidus in myoclonus-dystonia. *Mov Disord*. 2007;22(3):369–376. doi: 10.1002/mds.21284
- Hainque E., Vidailhet M., Cozic N. A randomized, controlled, double-blind, crossover trial of zonisamide in myoclonus-dystonia. *Neurology*. 2016;86(18):1729–1735. doi: 10.1212/WNL.0000000000002631
- Wang X., Yu X. Deep brain stimulation for myoclonus dystonia syndrome: a meta-analysis with individual patient data. *Neurosurg Rev*. 2021;44(1):451–462. doi: 10.1007/s10143-019-01233-x
- Myoclonus-dystonia-syndrom. Orpha.net; 2013. Available at: [https://www.orpha.net/data/patho/RU/Myoclonus-dystonia-syndrom-RUrusAbs36899\\_.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/RU/Myoclonus-dystonia-syndrom-RUrusAbs36899_.pdf) (accessed 13 November 2023).
- Grabowski M., Zimprich A., Lorenz-Depiereux B. The epsilon-sarcoglycan gene (SGCE), mutated in myoclonus-dystonia syndrome, is maternally imprinted. *Eur J Hum Genet*. 2003;11(2):138–144. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200938
- Raymond D., Saunders-Pullman R., de Carvalho Aguiar P. Phenotypic spectrum and sex effects in eleven myoclonus-dystonia families with epsilon-sarcoglycan mutations. *Mov Disord*. 2008;23(4):588–592. doi: 10.1002/mds.21785
- Correa-Vela M., Carvalho J., Ferrero-Turron J. Early recognition of SGCE-myoclonus-dystonia in children. *Dev Med Child Neurol*. 2023;65(2):207–214. doi: 10.1111/dmcn.15298
- Peall K.J., Smith D.J., Kurian M.A. SGCE mutations cause psychiatric disorders: clinical and genetic characterization. *Brain*. 2013;136(Pt 1):294–303. doi: 10.1093/brain/aww308
- Peall K.J., Dijk J.M., Saunders-Pullman R. Psychiatric disorders, myoclonus dystonia and SGCE: an international study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015;3(1):4–11. doi: 10.1002/acn3.263
- Timmers E.R., Smit M., Kuiper A. Myoclonus-dystonia: Distinctive motor and non-motor phenotype from other dystonia syndromes. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;69:85–90. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.10.015
- Kim J.Y., Lee W.W., Shin C.W. Psychiatric symptoms in myoclonus-dystonia syndrome are just concomitant features regardless of the SGCE gene mutation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;42:73–77. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.06.014
- Aljabri M.F., Kamal N.M., Alghamdi A., Alghamdi H., Alomairi N. Favorable response to carbamazepine therapy in genetically proven myoclonus-dystonia child. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):33. doi: 10.1186/s13052-021-00986-w
- Lee J.H., Lyoo C.H., Lee M.S. A patient with genetically confirmed myoclonus-dystonia responded to anticholinergic treatment and improved spontaneously. *J Clin Neurol*. 2011;7(4):231–232. doi: 10.3988/jcn.2011.7.4.231
- Luciano A.Y., Jinnah H.A., Pfeiffer R.F., Truong D.D., Nance M.A., LeDoux M.S. Treatment of myoclonus-dystonia syndrome with tetrabenazine. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(12):1423–1426. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.09.029
- Frucht S.J., Riboldi G.M. Alcohol-Responsive Hyperkinetic Movement Disorders—a Mechanistic Hypothesis. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2020;10:47. doi: 10.5334/tohm.560
- Frucht S.J., Bordelon Y., Houghton W.H., Reardan D. A pilot tolerability and efficacy trial of sodium oxybate in ethanol-responsive movement disorders. *Mov Disord*. 2005;20(10):1330–1337. doi: 10.1002/mds.20605
- Wu J., Tang H., Chen S., Cao L. Mechanisms and Pharmacotherapy for Ethanol-Responsive Movement Disorders. *Front Neurol*. 2020;11:892. doi: 10.3389/fneur.2020.00892
- Dressler D., Adib Saberi F., Rosales R.L. Botulinum toxin therapy of dystonia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2021;128(4):531–537. doi: 10.1007/s00702-020-02266-z
- Anandan C., Jankovic J. Botulinum Toxin in Movement Disorders: An Update. *Toxins (Basel)*. 2021;13(1):42. doi: 10.3390/toxins13010042
- Rughani A.I., Lozano A.M. Surgical treatment of myoclonus dystonia syndrome. *Mov Disord*. 2013;28(3):282–287. doi: 10.1002/mds.25326
- Gruber D., Kühn A.A., Schoenacker T. Pallidal and thalamic deep brain stimulation in myoclonus-dystonia. *Mov Disord*. 2010;25(11):1733–1743. doi: 10.1002/mds.23312