

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

На правах рукописи

Иванова Екатерина Олеговна

**КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДРОЖАТЕЛЬНОГО
ГИПЕРКИНЕЗА ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОМ ТРЕМОРЕ И БОЛЕЗНИ
ПАРКИНСОНА**

14.01.11 - нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук И.А. Иванова-Смоленская

Научный консультант:

кандидат медицинских наук П.А. Федин

Москва-2014

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. Обзор литературы	8
1.1. Типы тремора. Механизмы генерации тремора	8
1.2. Эссенциальный и паркинсонический тремор: основные аспекты патофизиологии и феноменологии. Взаимоотношения эссенциального тремора и болезни Паркинсона.....	11
1.3. Электрофизиологические методы регистрации тремора.....	16
1.4. Электрофизиологический анализ эссенциального тремора и тремора при болезни Паркинсона.....	19
1.4.1. Роль акселерометрии и ЭМГ в изучении патогенеза, феноменологии и гетерогенности тремора при ЭТ и БП	19
1.4.2. Исследования кортико-мышечной и кортико-кортикальной когерентности при эссенциальном треморе и болезни Паркинсона	23
1.4.3. Сопоставления электрофизиологических параметров тремора и подходы к дифференциальной диагностике эссенциального и паркинсонического тремора.....	25
ГЛАВА 2. Характеристика пациентов и методов исследования	31
ГЛАВА 3. Клинико-нейрофизиологический анализ тремора при болезни Паркинсона, эссенциальном треморе и смешанном фенотипе вышеуказанных заболеваний.....	37
3.1. Клиническая характеристика исследуемых групп	37
3.2. Клинико-электрофизиологические сопоставления и корреляции в исследуемых группах	43
3.2.1. Сопоставление клинических и треморографических параметров в группе БП ..	43
3.2.2. Сопоставление клинических и треморографических параметров в группе ЭТ-БП	48
3.2.3. Сопоставление клинических и нейрофизиологических параметров в группе ЭТ	50
3.3. Сравнительный анализ электрофизиологических параметров тремора рук в исследуемых группах	55
3.3.1. Исследование тремора покоя	55
3.3.2. Исследование постурального тремора	56
ГЛАВА 4. Дифференциальная диагностика эссенциального тремора и болезни Паркинсона по электрофизиологическим параметрам постурального тремора рук.....	73
ГЛАВА 5. Обсуждение результатов	83
ВЫВОДЫ	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	95

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТР – асимметричность тремора рук

АЦП – аналого-цифровой преобразователь

АМ - акселерометрия

БП – болезнь Паркинсона

ДЗ – длительность заболевания

ДИ – доверительный интервал

ГЧС – гиперэхогенность черной субстанции

ЗПР – зрительно-пространственные расстройства

Коэф. – коэффициент

МРТ – магнитно-резонансная томография

МФТП – 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (нейротоксин)

МЭГ – магнитоэнцефалография

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СА – семейный анамнез

ТКС ЧС – транскраниальная сонография черной субстанции

ЦНС – центральная нервная система

ЭМГ – электромиография

ЭТ – эссенциальный тремор

ЭТ-БП – смешанный фенотип эссенциального тремора и болезни Паркинсона

ЭЭГ – электроэнцефалография

¹⁸F-DOPA – флуородопа (меченый радиоактивным фтором препарат дофамина)

MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

UPDRS – Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Унифицированная Шкала Оценки Болезни Паркинсона)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Тремор относится к наиболее часто встречающимся двигательным расстройствам и представляет собой ритмичные непроизвольные осцилляции какой-либо части тела. В клинической практике врачу наиболее часто приходится сталкиваться с такими видами тремора, как эссенциальный и паркинсонический тремор. Эссенциальный тремор (ЭТ) представляет собой заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся постурально-кинетическим тремором рук и других частей тела, а в ряде случаев также наличием немоторных проявлений. Клинико-морфологические исследования последних лет свидетельствуют о гетерогенности этого заболевания и возможности выделения отдельных подгрупп [36, 100]. ЭТ является самой частой причиной постурального тремора у людей [99], распространенность его в общей популяции составляет 1%, достигая по различным оценкам 4,6%-14% в группе старше 65 лет [7, 49, 105, 130]. Болезнь Паркинсона (БП) также характеризуется высокой распространенностью (100-250 на 100000 населения), возрастающей в старших возрастных группах [12]. Паркинсонический тремор как симптом входит в структуру наиболее часто встречающейся смешанной формы, и более редкой дрожательной формы этого заболевания. Подходы к лечению этих самых распространенных типов патологического тремора различны, что обуславливает необходимость корректной и своевременной диагностики заболевания.

Актуальность поиска дополнительных методов дифференциальной диагностики тремора при ЭТ и БП очень высока. В некоторых случаях дрожательные формы БП на ранних этапах своего развития могут проявляться изолированным асимметричным постуральным тремором рук, сходным по своим проявлениям с ЭТ [35, 69]. Встречаются и обратные ситуации, когда далеко зашедший ЭТ приобретает черты паркинсонического, что может приводить к ошибочной диагностике БП [38]. В ряде случаев тремор при БП может не отвечать на дофаминергическую терапию (особенно его постурально-кинетический компонент и особенно на ранних стадиях заболевания) [111]. С другой стороны около 30% пациентов с ЭТ не отвечают на терапию пропранололом, в то время, как не столь редки случаи положительного эффекта пропранолола при паркинсоническом треморе [88]. Таким образом, ответ на лекарственную терапию не всегда может помочь правильно поставить диагноз. Проблема дифференциальной диагностики осложняется также относительно высокой распространенностью обоих заболеваний в популяции (особенно в старших возрастных категориях), обуславливающей возможность их

случайного сочетания, и более высоким риском развития БП у пациентов с ЭТ по сравнению с общей популяцией [60].

Электрофизиологические методы регистрации тремора могут стать ценным инструментом в клинической дифференциальной диагностике тремора при ЭТ и БП, параллельно способствуя изучению различных аспектов патогенеза дрожательных синдромов. Технологиями, наиболее широко применяемыми для регистрации тремора в настоящее время, являются акселерометрия (АМ) и поверхностная электромиография (ЭМГ). В современных системах для треморографии оба вышеуказанных метода зачастую применяются совместно. Независимо от того, какой метод используется, исходный сигнал преобразуется в цифровой и подлежит дальнейшей математической обработке. В настоящее время все шире используются программы, сочетающие в себе несколько математических моделей и методов. В качестве примера можно привести программный продукт, разработанный M. Lauk et al. [1999], и применяемый в нашей лаборатории на базе нейрофизиологического комплекса Viking Select (фирмы Nicolet Biomedical) [95, 143, 144].

Треморография позволяет выявлять участие периферических и центральных механизмов в генерации тремора [47]. В исследованиях последних лет активно проводится сопоставление клинических параметров с параметрами треморограммы. Так, получены данные о взаимосвязи частоты ЭТ и возраста пациентов [52, 55], паттерна сокращений мышц-антагонистов и степенью инвалидизации у больных с ЭТ [19]. Треморография вносит значительный вклад в изучение и диагностику ЭТ, поскольку ни один из клинических признаков ЭТ не является абсолютно специфичным для этого заболевания [43]. Кроме того, гетерогенность ЭТ обуславливает необходимость более тонкой классификации внутри синдрома, попытки осуществления которой производятся с применением электрофизиологических методик. С помощью треморографии было продемонстрировано, что ЭТ и тремор при БП являются патофизиологически различными [32, 138, 139]. Однако до сих пор отсутствует единое мнение о том, можно ли подобрать параметр или сочетание параметров треморограммы, по которому(-ым) можно было бы надежно классифицировать тип тремора у каждого конкретного пациента. Тем не менее, в работе A. Gironell et al. [2004] была показана высокая чувствительность и специфичность треморографии как метода диагностики ЭТ при использовании определенной комбинации параметров [64]. Данные литературы, касающиеся различий эссенциального и паркинсонического тремора по тем или иным треморографическим параметрам зачастую противоречивы, как и не существует единой точки зрения по оценке роли нейрофизиологических исследований тремора в дифференциальной диагностике ЭТ и БП.

Очевидно, что вопросы диагностической значимости треморографии при таких часто встречающихся типах тремора как паркинсонический и эссенциальный, требуют дальнейшего активного изучения.

Цель работы

Клинико-нейрофизиологический анализ феноменологии и механизмов генерации дрожательного гиперкинеза при эссенциальном треморе и болезни Паркинсона, а также уточнение подходов к их дифференциальной диагностике.

Задачи

1. Анализ взаимосвязи акселерометрических и электромиографических характеристик тремора с возрастом, анамнестическими данными, клиническими особенностями заболевания, наличием гиперэкхогенности черной субстанции при ЭТ, БП, а также в группе смешанного фенотипа ЭТ-БП;
2. Изучение гетерогенности ЭТ на основе анализируемых клинических и треморографических параметров;
3. Изучение и сопоставление акселерометрических и электромиографических характеристик тремора покоя и постурального тремора рук при ЭТ, БП, а также в группе смешанного ЭТ-БП фенотипа;
4. Выявление электрофизиологических параметров тремора либо их комбинации, имеющих дифференциально-диагностическое значение при ЭТ и БП.

Научная новизна

В настоящей работе впервые проведен подробный анализ электрофизиологических параметров тремора рук у пациентов со смешанным ЭТ-БП фенотипом и сравнение полученных данных с группами больных с ЭТ и БП. Выделены треморографические параметры, различающиеся в группе ЭТ-БП и группе ЭТ, т.е. значимые для диагностики БП даже в тех случаях, когда имеет место смешанный фенотип тремора.

Впервые подробно изучена межмышечная (ЭМГ-ЭМГ) когерентность на удвоенной частоте тремора и показаны различия по этому параметру при ЭТ и БП.

Впервые предложен метод дифференциальной диагностики ЭТ и БП (с точностью 80% на исследуемой выборке) на основе комбинации нескольких треморографических параметров: величины спектральной мощности ЭМГ-сигнала локтевого сгибателя кисти в диапазоне 1-30 Гц и степени ее нарастания в пробе с когнитивной нагрузкой, количества гармонических частотных пиков в АМ-спектре,

частоты тремора и соотношения межмышечной когерентности на удвоенной частоте тремора к этому же показателю на частоте тремора.

Практическая значимость

Изучение электрофизиологических параметров тремора у пациентов с клинически подтвержденным диагнозом ЭТ и БП позволяет оценить возможности метода треморографии в диагностике этих заболеваний. Включение в исследование группы смешанного фенотипа ЭТ-БП дополнительно способствует обнаружению треморографических критериев, позволяющих выявлять БП и в тех случаях, когда она сочетается с фенотипом ЭТ. Учитывая повышенный риск развития симптомов паркинсонизма у пациентов с ЭТ, обнаружение треморографических характеристик тремора, ассоциированных с БП, может способствовать выделению среди пациентов с ЭТ групп риска по трансформации в БП.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Существуют взаимосвязи между клиническими проявлениями ЭТ и БП (возраст пациентов, тяжесть двигательных нарушений, в том числе степень выраженности ригидности при БП, наличие когнитивных расстройств и др.) и треморографическими параметрами, выявление которых может лечь в основу более дифференцированного подхода к оценке феноменологии и патогенеза дрожательного гиперкинеза при ЭТ и БП.
2. Возможность выделения подгруппы пациентов с ЭТ, сходной с БП по ряду клинико-треморографических характеристик, свидетельствует о клинико-патогенетической гетерогенности ЭТ.
3. Между ЭТ и тремором при БП существуют различия по параметрам треморограммы, отражающие особенности треморогенеза при вышеуказанных патологиях, в том числе наличие центрального осциллятора удвоенной частоты при БП, не характерное для ЭТ.
4. Данные треморографического исследования позволяют дифференцировать тремор при БП от ЭТ с высокими уровнями чувствительности и специфичности.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Типы тремора. Механизмы генерации тремора

Тремор относится к наиболее часто встречающимся двигательным расстройствам и представляет собой ритмичные произвольные колебательные движения какой-либо части тела. От других гиперкинезов (хореи, атетоза, баллизма) его отличают регулярность и стереотипность движений с относительно постоянной частотой. Существует множество видов тремора с различными механизмами развития и особенностями клинической картины. Тремор классифицируется по топографии (в зависимости от того, в каких частях тела возникает), характеру манифестации (тремор покоя, возникающий при расслабленном состоянии мышц, и тремор действия, появляющийся или усиливающийся при любом произвольном напряжении мышц). Последний в свою очередь подразделяется на подгруппы: постуральный тремор, возникающий при поддержании позы, и кинетический, появляющийся в ходе выполнения произвольного движения. Кинетический тремор делят на простой кинетический тремор, появляющийся при любых произвольных движениях, и интенционный – возникающий при целенаправленных движениях и усиливающийся по мере приближения к цели. Кроме того, выделяют и более редкие подтипы тремора действия – например, изометрический тремор и тремор, возникающий при выполнении определенных движений (*task-specific tremor*). Наконец, в соответствии с синдромальной классификацией тремор подразделяется на физиологический (низкоамплитудный тремор, не видимый глазом, регистрируемый у здоровых лиц и являющийся составляющей нормального механизма моторного контроля), усиленный физиологический тремор, эссенциальный, паркинсонический, мозжечковый, дистонический, невропатический, тремор Холмса, ортостатический, тремор мягкого неба, психогенный и некоторые другие типы тремора. В клинической практике врачу наиболее часто приходится сталкиваться с такими патологическими видами тремора, как эссенциальный и паркинсонический тремор [2, 17].

Патофизиология тремора в своей основе может быть сведена к четырем основным механизмам. Первый – так называемый механический тремор, второй – рефлекторный, т.е. тремор, возникающий в результате осцилляций в рефлекторных дугах, третий – обусловленный активностью так называемого центрального осциллятора (иными словами, группы нейронов, являющейся источником осцилляций в ЦНС), четвертый – дрожание, возникающее в результате дисбаланса прямых или обратных контролирующих связей в ЦНС. Первые два механизма тремора относят к периферическим, два последних – к центральным.

Наиболее простым по своему механизму является механический тремор. Такой тремор был впервые описан M. Lakie et al. [1986]. Исследователями было показано, что конечность (пальцы, запястье) имеет свою собственную резонансную частоту колебаний, возникающих даже в полном покое при отсутствии какой-либо активности при ЭМГ. Эта резонансная частота зависит от жесткости и инертности колеблющейся системы. При повышении жесткости, что происходит в случае тонического сокращения мышц, частота резонансных колебаний конечности повышается. В качестве внешних по отношению к системе факторов, возбуждающих резонансные колебания, могут выступать биения сердца, дыхательные движения и другие. Физиологический тремор, по мнению авторов, во многом обусловлен механической составляющей: при поддержании позы и связанном с этим напряжении мышц повышается нестабильность колебательной системы, роль которой выполняет конечность: резонансные колебания начинают возбуждаться с более высокой частотой, чем в покое, путем активации мышечных волокон, либо рассмотренных выше иных внешних влияний. При электрофизиологическом исследовании и спектральном анализе механического тремора в АМ-спектре наблюдается преобладающая частота, снижающаяся при нагрузке на конечность (за счет увеличения инерции), в то время как ЭМГ-спектр имеет «плоскую» форму без какого-либо выделяющегося частотного пика [93].

Второй механизм опосредуется активацией рефлекторных дуг. Очевидно, что любое движение в каком-либо направлении (например, сгибание), будет сопровождаться растяжением мышц-антагонистов (в данном случае разгибателей), что вызовет поток афферентной импульсации от мышечных веретен мышц-антагонистов и последующее рефлекторное сокращение этих мышц. В свою очередь, напряжение разгибателей вызовет растяжение сгибателей и новый поток афферентной импульсации – на этот раз от мышечных веретен сгибателей. При нарастании интенсивности такой импульсации, что наблюдается при увеличении силы мышечного сокращения, и определенных значениях проводимости афферентной и эфферентной дуг рефлексов может возникать тремор конечности. Рефлекторную составляющую тремора, так же, как и механическую его составляющую можно выявить с помощью спектрального анализа АМ- и ЭМГ-сигнала. В этом случае преобладающий частотный пик, смещающийся в сторону более низких значений частоты при нагрузке весом на конечность, будет выявляться как в АМ-спектрах, так и ЭМГ-спектрах [47, 136].

Центральные механизмы. При поражении центральной нервной системы (ЦНС) ведущую роль приобретают центральные механизмы треморогенеза, которые связаны с формированием в головном мозге генераторов тремора - так называемых центральных

осцилляторов. Существует две гипотезы, объясняющие природу центрального осциллятора. Одна из них предполагает наличие нейронных контуров, по которым циркулирует волна деполяризации, генерируя осцилляции определенной частоты. Подобный контур может включать в себя несколько ядер вместе с их аксональными связями. В соответствии со второй гипотезой центральный осциллятор представляет собой группу нейронов, обладающих спонтанной ритмической активностью и синхронизированных посредством межнейрональных связей. В экспериментах на животных было подтверждено наличие подобных осцилляторных механизмов в клетках нижней оливы и таламуса. Спонтанная активность таких клеток может генерироваться двумя путями. Первый представляет собой суммацию возбуждающих потенциалов на мембране нейрона, приводящей к регулярной генерации потенциала действия по достижении определенного порогового уровня мембранного потенциала [47]. Вторым путем – так называемый «осцилляторный режим», при котором длительная деполяризация мембраны при генерации потенциалов действия, сменяется длительной гиперполяризацией, после которой возвращение мембраны к потенциалу покоя провоцирует «рикошетный» разряд (кальций-зависимый), деполяризующий мембрану и в свою очередь способствующий генерации очередного Na-зависимого потенциала действия [96]. Очевидно, что для создания ритмической активности достаточной силы, чтобы активировать мотонейроны спинного мозга, необходима синхронизация разрядов отдельных осциллирующих нейронов. Такая синхронизация возможна, например, посредством электротонического сопряжения группы нейронов с помощью щелевых контактов. Возможность такого механизма осцилляций была показана на нейронах нижней оливы у кошек [97]. Спектральный анализ тремора, связанного с активностью центрального осциллятора, выявляет доминирующий пик в АМ- и ЭМГ-спектре, не меняющий частоту при нагрузке [47].

Еще один центральный механизм тремора связан с дисфункцией прямых контролируемых связей в ЦНС со стороны мозжечка. Тремор подобного типа, как правило, возникает при целенаправленных движениях и является интенционным. Рассмотрим данный механизм подробнее. В самом простом своем варианте целенаправленное движение конечности происходит в три этапа: сначала активируются мышцы-агонисты, начинающие движение, затем мышцы-антагонисты, прерывающие движение, затем снова агонисты, для более точного и тонкого осуществления движения и т.д., эти этапы могут повторяться несколько раз в зависимости от сложности и точности выполнения движения [70]. Целенаправленные движения являются препрограммированными корой, однако кортико-спинальный тракт сам по себе не может

обеспечить тонкую настройку необходимой последовательности активации мышц. Ключевую роль в такой «настройке» играет мозжечок, повреждение которого у животных вызывает отсрочку в начале активации антагонистов, а затем повторной активации агонистов. Это приводит к избыточному движению сначала в одном направлении, затем в противоположном, т.е. к гиперметрии в обоих направлениях. Таким образом, целенаправленное движение заканчивается колебаниями, формирующими интенционный тремор. Для осуществления описанного выше прямого управляющего контроля мозжечок использует информацию о программе движения из коры и адаптирует параметры движения в соответствии с имеющимся на данный момент состоянием двигательной системы. При нарушении механизма описанного выше прямого контроля возрастает зависимость контроля движения от обратных связей, т.е. информации, поступающей от периферических рецепторов уже во время выполнения двигательного акта. Такая информация поступает всегда с некоторой задержкой, связанной со временем проведения по афферентным путям и обработки в ЦНС, что и обуславливает задержку в активации мышц-антагонистов в нужной последовательности [47].

1.2. Эссенциальный и паркинсонический тремор: основные аспекты патофизиологии и феноменологии. Взаимоотношения эссенциального тремора и болезни Паркинсона

Говоря о патологических видах тремора, необходимо отметить, что наиболее часто встречающимися из них являются эссенциальный (первое место по частоте встречаемости) и паркинсонический виды тремора.

Эссенциальный тремор представляет собой медленно прогрессирующее заболевание, характеризующееся в типичных случаях наличием постурально-кинетического тремора дистальных отделов верхних конечностей частотой 5-10 Гц. Зачастую далеко зашедший ЭТ сопровождается выраженной инвалидизацией пациентов, обусловленной выраженностью тремора, но продолжительность жизни при этом заболевании не уменьшается. Более, чем в половине случаев можно установить положительный семейный анамнез, причем для ЭТ характерен аутосомно-доминантный тип передачи заболевания. С помощью анализа сцепления удалось картировать 3 генетических локуса, связанных с развитием ЭТ, однако патогенетически-значимые мутации в генах-кандидатах, принадлежащих этим локусам, до сих пор установлены не были [83]. Оценка распространенности ЭТ в популяции варьирует по данным различных исследований от 4,1 до 39,2 случаев на 1000 человек в общей популяции, и от 13 до 50 случаев на 1000 человек в возрастной группе старше 60 лет [106]. Возраст дебюта

демонстрирует бимодальное распределение с двумя пиками, приходящимися на возрастной диапазон 15-20 лет и 50-70 лет [29]. Клинически ЭТ характеризуется постурально-кинетическим тремором рук (в 94% случаев), иногда в сочетании с тремором головы (в 33% случаев), тремором голоса (16%), нижней челюсти (но не в покое, 8%), тремором мимической мускулатуры (3%), ног (12%), туловища (3%) [7, 87, 98]. В редких случаях может встречаться изолированный тремор головы, голоса или подбородка [22]. Частота тремора рук при ЭТ, как правило, находится в диапазоне 4-11Гц. Традиционный взгляд на ЭТ как на моносимптомное заболевание в настоящее время пересматривается, поскольку заболевание является более сложным и гетерогенным по своим клиническим проявлениям. В неврологическом статусе по мере прогрессирования заболевания могут присоединяться легкие мозжечковые нарушения, а именно: интенционный тремор, нарушение тандемной ходьбы, нистагм и другие [59, 74, 89, 91, 137]. Также примерно в 20% случаев по мере прогрессирования ЭТ может присоединяться тремор покоя [38]. У ряда больных с ЭТ могут развиваться такие немоторные симптомы заболевания, как когнитивная дисфункция [13, 62], апатия [103] и депрессия [104]. При патоморфологическом исследовании у многих пациентов выявляется увеличение числа аксональных торпед в глубоких отделах белого вещества мозжечка и снижение числа клеток Пуркинью в коре мозжечка, в более редких случаях обнаруживаются тельца Леви в области голубоватого пятна [20, 101]. Патоморфологические, нейровизуализационные изменения, а также наблюдаемая у ряда больных когнитивная дисфункции, депрессия, более высокая вероятность развития БП у самих больных и в их семьях (подробнее см. ниже) легли в основу представлений об ЭТ как о нейродегенеративном заболевании, фигурирующих в мировой литературе последних лет [25, 102, 135]. Впрочем, единого мнения по этой проблеме нет, и взгляд на ЭТ как на нейродегенеративное заболевание многими исследователями продолжает оспариваться [92, 128]. Возможно, эта патология гетерогенна (и по патогенезу, и по клиническим характеристикам) и может носить характер нейродегенеративной лишь в части случаев.

Существует предположение, что патогенез ЭТ связан с функциональными нарушениями оливодеребеллярных (подобно патогенезу тремора мягкого неба) и церебеллокортикальных кругов. В пользу второго предположения выступают описанные в литературе случаи исчезновения симптоматики ЭТ при острых нарушениях мозгового кровообращения в области мозжечка [51], варолиева моста [119, 146] и таламуса [50]. Изучение мозжечковых функций при ЭТ показало нарушение трехфазного паттерна активации мышц-антагонистов, что характерно для мозжечковой патологии. Почти половина пациентов с ЭТ демонстрируют наличие интенционного компонента тремора

при выполнении целенаправленных движений, а также гиперметрию и замедленность выполнения произвольных движений, что свидетельствует о наличии мозжечковой дисфункции, развивающейся, по-видимому, по мере прогрессирования заболевания. Данные спектрального анализа треморограмм свидетельствуют о том, что ЭТ относится к центральным видам тремора, поскольку его основной частотный пик в ЭМГ-спектре не смещается при нагрузке. К сожалению, на ранних этапах развития заболевания эта закономерность не всегда может быть продемонстрирована и дифференциальная диагностика между ЭТ и усиленным физиологическим тремором может быть затруднена.

Болезнь Паркинсона, как и эссенциальный тремор, характеризуется высокой распространенностью (100-250 на 100000 населения), возрастающей в старших возрастных группах [12]. Паркинсонический тремор как симптом входит в структуру наиболее часто встречающейся смешанной формы, и значительно более редкой – дрожательной формы этого заболевания. Классический вариант паркинсонического тремора представляет собой тремор покоя, амплитуда которого увеличивается при умственной нагрузке и уменьшается при выполнении произвольных движений конечностью, вовлеченной в гиперкинез. Обычная частота такого тремора 4-7 Гц. Патологоанатомическим признаком БП является дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции с последующим дефицитом дофамина в стриатуме. Известно, однако, что выраженность тремора не коррелирует со степенью недостатка дофамина в стриатуме или с общей тяжестью заболевания. Напротив, тяжесть других проявлений заболевания – брадикинезии и ригидности – хорошо коррелирует с вышеуказанными параметрами [107, 120]. Высказывается мнение о том, что паркинсонический тремор является своего рода компенсаторной реакцией ЦНС на развивающиеся при паркинсонизме двигательные нарушения (как следствие патологической пластичности), причем развитие такой реакции с наибольшей вероятностью происходит при достаточно медленном прогрессировании последних (как это бывает при классической дрожательной форме БП) [152].

Показано, что рефлекторные механизмы практически не играют роли в генерации и поддержании паркинсонического тремора. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что паркинсонический тремор является центральным по своей природе, а базальные ядра представляются наиболее вероятной локализацией осцилляций. Помимо этого высказывались предположения о том, что центральный осциллятор может локализоваться в мозжечково-таламической петле, поскольку мозжечок при данном виде тремора демонстрирует значительную гиперактивность [41], а разрушение вентрального промежуточного (VIM) ядра таламуса, являющегося проекцией мозжечково-таламических

волокон, приводит к ослаблению тремора [90]. В то же время G. Deuschl et al. [1999] был описан больной, у которого через 17 лет после резекции правой половины мозжечка развилась болезнь Паркинсона, проявляющаяся классическим тремором покоя с частотой 4,3 Гц слева, а также тремором в покое с частотой 3,1 Гц, постуральным и интенционным тремором справа (клиническая картина тремора Холмса). Данный случай демонстрирует, что центральный осциллятор при БП не может локализоваться в мозжечке либо его афферентных/эфферентных путях [48]. Анализ межмышечной когерентности у пациентов с БП и на МФТП-модели БП у обезьян показал, что тремор в различных группах мышц одной конечности высоко когерентен, чего нельзя сказать о различных конечностях, даже если частота тремора одинакова. Данное наблюдение свидетельствует о наличии нескольких центральных осцилляторов при БП.

Взаимоотношения эссенциального тремора и болезни Паркинсона.

Дифференциальная диагностика между ЭТ и тремором при БП может представлять особые сложности в силу того, что БП на ранних этапах может проявляться изолированным постуральным тремором в сочетании с тремором покоя или без одного [149]. Описан целый ряд случаев, когда у больных с изолированным односторонним постуральным тремором, наличием тремора в семейном анамнезе, положительной алкогольной пробой, хорошим ответом на бета-блокаторы (т.е. тремор изначально расценивался как ЭТ) впоследствии все же развивалась БП [35, 69]. В исследовании S. Jain et al. [2006] было показано, что примерно в трети случаев диагноз ЭТ ставится неправильно и в последующем у таких пациентов подтверждается наличие БП [82]. С другой стороны, ЭТ на поздних этапах своего развития может сопровождаться тремором покоя и, таким образом, приобретать сходные черты с паркинсоническим тремором.

Сложность дифференциальной диагностики еще более усугубляется существованием некоей эпидемиологической и патогенетической взаимосвязи между ЭТ и БП, проявляющейся сочетанием ЭТ и БП (в особенности, дрожательной формы БП) как в семьях, так и у отдельных пациентов - сочетанием более частым, чем можно было бы объяснить простой случайностью [18, 60, 84, 134]. В ряде случаев пациенты могут демонстрировать сочетание признаков ЭТ и БП, либо пациенты с первоначально установленным диагнозом ЭТ с течением времени приобретают симптоматику паркинсонизма и начинают подпадать под критерии диагностики БП (фенотип ЭТ-БП) [140]. Таким образом, оба заболевания могут сочетаться у одного и того же больного, и наличие ЭТ увеличивает риск развития БП. Так, например, в популяционном исследовании, проведенном в Испании, было показано, что наличие ЭТ увеличивает риск развития БП в 4-5 раз [24]. По другим данным при ретроспективном анализе 130

пациентов с ЭТ в 19% случаев была выявлена симптоматика, характерная для болезни Паркинсона; таким образом, риск развития БП оказался повышен в 24 раза (по сравнению с общей популяцией) [63]. Эпидемиологическое исследование, проведенное в Папуа-Новой Гвинее, выявило 35-кратное повышение риска развития БП у пациентов с ЭТ [77]. По данным М. Т. Minen и Е. D. Louis [2008] интервал между манифестацией симптоматики ЭТ и БП в 30% случаев составляет более 20 лет (по данным других исследований может достигать 40 лет и более), причем симптоматика болезни Паркинсона появляется на стороне тела с более выраженным эссенциальным тремором [116]. Существуют данные, подтверждающие наличие гипокинезии у пациентов с ЭТ и тремором покоя. Так, в работе Cohen et al. [2003] было обследовано 64 пациента с эссенциальным тремором и у 12 из них был выявлен тремор покоя. Эссенциальный тремор этих больных характеризовался большей длительностью, тяжестью и распространенностью. С помощью теста рисования спирали на цифровом графическом планшете было показано, что у пациентов с ЭТ и тремором покоя имеются легкие признаки брадикинезии (не заметной при обычном неврологическом осмотре). Исходя из этого, авторы предположили, что по мере прогрессирования эссенциального тремора в патологический процесс включаются базальные ядра [38]. Ассоциация ЭТ и БП подтверждается не только эпидемиологическими, но и нейровизуализационными данными. Так, было показано снижение на 13% захвата ^{18}F -DOPA при ПЭТ-исследовании у пациентов с семейной формой ЭТ [31], а также наличие легко выраженного дофаминергического дефицита в стриатуме пациентов с ЭТ при ОФЭКТ-исследовании (DAT-сканирование), причем дебют тремора после 50 лет и асимметричное его распределение явились факторами, ассоциированными с нигростриатной денервацией [39, 80, 81]. В работе M. Verdal et al. [2013], обследовавших методом ОФЭКТ 33 пациента с ЭТ и тремором покоя без признаков ригидности/гипокинезии в 76% случаев было выявлено снижение захвата лиганда стриатумом (преимущественно, скорлупой). У части из этих больных в течение относительно короткого периода последующего наблюдения (до 3-х лет) была выявлена гипокинезия и ригидность. Таким образом, по мнению исследователей, появление тремора покоя у таких больных скорее является проявлением очень легко выраженного паркинсонизма, нежели клиническим вариантом «чистого» эссенциального тремора [148].

Вышеприведенные факты свидетельствуют о наличии сложных взаимоотношений между этими двумя заболеваниями, на изучение которых направлено большое количество современных научных исследований. Учитывая это, поиск дополнительных биомаркеров – электрофизиологических, нейровизуализационных и других – может дать ключ к

усовершенствованию дифференциальной диагностики дрожательных форм БП и ЭТ, а также к лучшему пониманию их патогенеза. Учитывая дороговизну и невысокую доступность радиоизотопных методик функциональной нейровизуализации, большие надежды возлагаются на электрофизиологические методы регистрации и анализа тремора.

1.3. Электрофизиологические методы регистрации тремора

Все лабораторные методы регистрации тремора можно условно разделить на две группы – кинематические и электромиографические. Кинематические методы позволяют непосредственно исследовать колебательные движения конечности с помощью специальных датчиков – акселерометров, гироскопов, силовых сенсоров и других, а также путем анализа видеосигнала с помощью детекторов движения [16]. Наиболее часто используемыми датчиками для фиксации тремора являются акселерометры [3]. Акселерометр представляет собой прибор, измеряющий динамическое ускорение в движущейся части тела. Существует несколько типов акселерометров: пьезоэлектрические, пьезорезистивные, акселерометры переменной емкости. Широкое распространение получили пьезоэлектрические акселерометры, в которых микроскопический кристалл, чувствительный к силам ускорения, создает электрическое напряжение, которое можно измерить. Датчики деформации пьезорезистивных акселерометров изменяют электрическое сопротивление пропорционально приложенному механическому напряжению. Принцип работы акселерометров переменной емкости основан на измерении смещения инерционной массы относительно корпуса и преобразовании его в пропорциональный электрический сигнал. Емкостной акселерометр состоит из различных пластин, одни из которых являются стационарными, а другие свободно перемещаются внутри корпуса. Между пластинами образуется конденсатор, величина емкости которого зависит от расстояния между пластинами. Ускорение заставляет пластины перемещаться, что приводит к изменению емкости конденсатора, а, следовательно, и величины измеряемого напряжения [110]. При исследовании тремора акселерометры фиксируются на движущейся части тела – как правило, на одном из пальцев или тыльной стороне кисти. На практике акселерометры наиболее часто применяются для исследования ведущих характеристик тремора - амплитуды, спектра частот, формы кривой тремора. Недостатком акселерометрии является неспособность отличить тремор конечности от колебательных движений, передающихся от других частей тела. Так, например, при сильном треморе ног или туловища, а также головы, акселерометр, установленный на кисти, будет также фиксировать колебательные движения, неотличимые от истинного тремора руки.

Вторым по частоте применения методом регистрации тремора является поверхностная электромиография. При регистрации тремора рук электроды, как правило, устанавливают на сгибатели и разгибатели предплечья, в более редких случаях электромиографию проводят на других группах мышц. Как правило, ЭМГ-активность записывается в течение 30 сек – 1 мин, после чего ЭМГ-сигнал преобразуется специальным образом и представляется в виде демодулированной ЭМГ. Характеристики, полученные в результате соответствующей математической обработки демодулированной ЭМГ, отражают как мышечную силу в момент статических и динамических мышечных сокращений, так и флуктуации мышечной силы, т.е. собственно треморную активность мышцы [109]. Очевидно, что взаимосвязь между параметрами поверхностной ЭМГ и двигательным эффектом носит нелинейный характер, а амплитудные показатели демодулированной ритмичной ЭМГ-активности служат лишь косвенной мерой амплитуды тремора, отражая число двигательных единиц, продуцирующих тремор. Активное применение ЭМГ для регистрации тремора началось с 1980-х годов, как за рубежом, так и в СССР [1, 6, 40, 85]. В 1980-х гг. И.А. Ивановой-Смоленской совместно с сотрудниками Института проблем управления РАН был предложен метод спектрального анализа огибающей ЭМГ, заключающийся в специальной математической программной обработке массива спектров огибающей ЭМГ (кривой ЭМГ второго порядка), позволяющей получить частотные и амплитудные характеристики эссенциального тремора и других типов тремора [4, 5, 8]. Несомненным преимуществом ЭМГ перед кинематическими методами регистрации тремора является способность четко различать истинный тремор конечности и ее пассивные движения, возможность оценки паттерна сокращений мышц-антагонистов (синхронный/промежуточный/альтернирующий), возможность исследования межмышечной, а также кортико-мышечной (при одновременной записи ЭЭГ/МЭГ) когерентности, что дает важную информацию о свойствах центрального осциллятора.

Помимо описанных выше методик для регистрации кинетического тремора применяются графические цифровые планшеты, чувствительные к нажатию специальной ручкой. Пациент рисует на таком планшете спираль, пытаясь следовать предлагаемой модели (т.е. обводя спираль, изображенную на планшете), прибор же регистрирует отклонения от нужного курса.

Независимо от того, какой метод используется, исходный сигнал преобразуется в цифровой и подлежит дальнейшей математической обработке. Наиболее широко для анализа полученных данных применяется спектральный анализ, основанный на преобразовании Фурье. Кроме того, при одновременной регистрации нескольких

сигналов, например ЭМГ с двух мышечных групп, ЭМГ и ЭЭГ, ЭМГ и МЭГ, применяется кросс-спектральный анализ с вычислением когерентности и разности фаз (фазового сдвига) сигналов на интересующих частотах, позволяющий получить дополнительную информацию о свойствах центрального осциллятора, а также о паттерне сокращений мышц-антагонистов. Когерентный анализ играет огромное значение в изучении патофизиологии тремора, поскольку позволяет выносить суждение о взаимозависимости двух одновременно зафиксированных осцилляторных процессов. Так, если при одновременной записи ЭМГ с двух мышечных групп имеется «высокий» пик когерентности на некоторой частоте, это означает, что на данной частоте мышечные осцилляции взаимосвязаны и имеют общий источник, их порождающий (т.е., центральный осциллятор). При наличии единственного центрального осциллятора все вовлеченные в тремор мышцы должны демонстрировать активность с высокой когерентностью на определенной частоте. Из всех видов тремора таковая была продемонстрирована лишь для первичного ортостатического тремора. Для других видов тремора (в т.ч. эссенциального и паркинсонического) высокая когерентность ЭМГ на частоте тремора в подавляющем большинстве случаев имеет место лишь для мышц одной и той же конечности. При проведении когерентного ЭМГ-ЭМГ анализа с разных конечностей при ЭТ и БП показано, что «управляют» этими мышцами различные центральные осцилляторы, даже если частота тремора в правой и левой руке совпадает – ЭМГ-ЭМГ когерентность на частоте тремора в разных конечностях, как правило, очень низкая [127]. Работы последних лет, анализирующие кортико-мышечную (например, ЭЭГ-ЭМГ) когерентность, свидетельствуют о существовании центральных осцилляторов, функционирующих на частоте, вдвое превышающей основную частоту дрожания (см. ниже).

В настоящее время создаются программы, сочетающие в себе несколько математических моделей и методов, позволяющих производить сложную обработку результатов треморографии специалистами, не обладающими специализированными знаниями в области математики. В качестве примера можно привести программный продукт, разработанный M. Lauk et al. [1999], и применяемый в нашей лаборатории [95]. С помощью данного программного обеспечения возможно одновременно проводить запись ЭМГ с мышц-антагонистов и акселерометрическую запись, на выходе получая треморографические данные в стандартном формате с преобладающими частотами и мощностями спектра. Также возможно проведение кросс-спектрального анализа ЭМГ-сигнала с мышц-антагонистов с оценкой уровня когерентности и разницы фаз на интересующих частотах.

Методы количественной оценки тремора продолжают развиваться и совершенствоваться и в настоящее время. В то же время стандартизированного метода, использующегося повсеместно, не существует до сих пор. Зачастую группы исследователей, изучающие тремор, пользуются собственным специально разработанным оборудованием и программным обеспечением. Тем не менее, мы попытались систематизировать основные сведения, полученные с применением акселерометрии и электромиографии при изучении эссенциального и паркинсонического типов тремора.

1.4. Электрофизиологический анализ эссенциального тремора и тремора при болезни Паркинсона

В последние два десятилетия активно изучаются возможности электрофизиологических методик в изучении эссенциального и паркинсонического тремора. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют говорить о том, что анализ спектральных и кросс-спектральных характеристик тремора может стать не только ценным инструментом в клинической дифференциальной диагностике различных видов тремора, в том числе эссенциального тремора и тремора при болезни Паркинсона, но также и прояснить некоторые аспекты патогенеза дрожательных синдромов. Помимо прочего, треморография помогает объективно оценить эффект терапевтического воздействия на тремор или хирургического вмешательства, например, глубокой стимуляции мозга [165].

В нижеследующих разделах будут приведены накопившиеся в мировой литературе сведения об особенностях ЭТ, тремора при БП, а также подходы к их дифференциальной диагностике на основе электрофизиологических параметров, полученных с помощью методик акселерометрии и поверхностной электромиографии.

1.4.1. Роль акселерометрии и ЭМГ в изучении патогенеза, феноменологии и гетерогенности тремора при ЭТ и БП

Наиболее хорошо изученными (как клинически, так и электрофизиологически) характеристиками тремора являются частота и амплитуда. Количественный анализ тремора с помощью акселерометрии показал, что амплитуда эссенциального тремора является весьма вариабельной характеристикой не только среди различных индивидуумов, но также и у отдельно взятого больного при нескольких измерениях. В 1987г. L. Sleeves et al. при анализе амплитуды ЭТ (без терапии) у части пациентов отметили высокую интраиндивидуальную вариабельность амплитуды в ходе нескольких измерений, не связанную с полом больных, временем измерения, со средней амплитудой, частотой тремора, его длительностью, ответом на однократный прием пропранолола и

наличием семейного анамнеза [37]. По сравнению с амплитудой частота тремора более постоянна во времени. При патологическом треморе центрального генеза (в т.ч. при ЭТ и БП) она не меняется при нагрузке весом на конечность в отличие от усиленного физиологического тремора [57, 76]. Однако частота тремора может постепенно изменяться в зависимости от возраста пациента. Так, в ряде исследований было отмечено уменьшение частоты ЭТ с возрастом, причем независимо от длительности заболевания [53, 56]. R. J. Elble [1996] исследовал и сравнивал характеристики постурального и кинетического компонентов ЭТ (кинетический компонент изучался с помощью графического цифрового планшета). Оказалось, что достоверная корреляция между возрастом и частотой тремора, а также амплитудой и частотой имела место для постурального, но не кинетического тремора. Таким образом, было показано, что частотно-амплитудные характеристики постурального тремора и кинетического тремора могут существенно отличаться [55]. Возвращаясь к вопросу взаимосвязи возраста и частотно-амплитудных характеристик ЭТ, хотелось бы упомянуть о закономерности, полученной R. J. Elble [2000]. По его данным существует линейная зависимость между частотой тремора и возрастом, выражаемая формулой: частота = $-0.061(\text{возраст}) + 9.94$ ($r = 0.459$; $p < 0.002$) [52]. В. Hellwig et al. [2009] провели измерения частоты эссенциального и паркинсонического тремора во времени (средний период наблюдения составил 3-5 лет). Было показано, что частота снижается со временем при обоих видах тремора. Скорость снижения составила 0,09 Гц в год для тремора покоя при БП, 0,08 Гц в год для постурального тремора при БП, 0,12 Гц в год для ЭТ. Авторы предположили, что снижение частоты тремора с возрастом является одной из причин увеличения его амплитуды, поскольку конечность, обладая массой и инерцией, выполняет роль своеобразного «фильтра низких частот» [73]. Обратная корреляция частоты тремора и возраста, а также частоты тремора и его амплитуды была также показана I. Milanov [2002] на большой выборке пациентов с различными видами тремора, причем не только эссенциальным и паркинсоническим, но также рубральным и мозжечковым. Кроме того, в этой работе была выявлена обратная корреляция частоты тремора и длительности заболевания, чего не было показано другими исследователями [114].

Гетерогенность ЭТ обуславливает необходимость более тонкой классификации внутри синдрома, попытки осуществления которой неоднократно производились с помощью электрофизиологического анализа тремора. В 1987г. S. Calzetti при анализе частотно-амплитудных характеристик тремора у 59 больных с билатеральным эссенциальным тремором было выделено 3 группы пациентов в зависимости от электрофизиологических параметров тремора: 1) больные с асимметричным по амплитуде

тремором в руках, при этом тремор большей амплитуды имел более низкую частоту с разницей в 1 Гц и более по сравнению с противоположной рукой; 2) больные с мелкоамплитудным тремором с 2-х сторон одинаковой частоты; 3) больные с крупноамплитудным тремором с 2-х сторон одинаковой частоты. Авторы отметили также уменьшение частоты как мелко-, так и крупноамплитудного тремора с возрастом [33]. Исследуя постуральный тремор с помощью акселерометрии и поверхностной ЭМГ, Golan et al. [2004] выделили две группы больных эссенциальным тремором в зависимости от того, как менялись характеристики тремора в различных положениях конечности: в первой группе пиковая частота тремора не зависела от принятой позы, а во второй – зависела. В первой группе когерентность между акселерометрическим и ЭМГ-сигналом была достоверно выше [65].

В течение последних трех десятилетий неоднократно предпринимались попытки классифицировать ЭТ в зависимости от паттерна сокращений мышц-антагонистов при постуральном треморе, а именно: синхронного или альтернирующего. Целью подобной классификации являлось не только уточнение патофизиологии тремора и определение взаимосвязи различных параметров тремора между собой, но также и попытка понять какой по своим характеристикам тремор лучше отвечает на терапию теми или иными препаратами. Так в 1987г. G. Deuschl et al. разделили всех исследованных пациентов с ЭТ на подгруппы в зависимости от паттерна сокращений мышц-антагонистов при постуральном треморе рук (18 пациентов с синхронным паттерном, 13 пациентов с альтернирующим). При этом было показано, что у пациентов с альтернирующим паттерном в отличие от пациентов с синхронным паттерном обнаруживается повышенная активация длиннолатентных рефлексов и эта подгруппа не поддается лечению бета-блокаторами, но хорошо поддается лечению примидоном [46]. Неудовлетворительные результаты лечения бета-блокаторами тремора с альтернирующим паттерном были показаны и в более ранней работе Н. F. Sabra и M. Hallet [129]. Напротив, группой китайских исследователей в 1990г. было показано, что лечению пропранололом поддается тремор обоих типов – как синхронный, так и альтернирующий [79]. Кроме того, повышение активации длиннолатентных рефлексов не было подтверждено в работе W. S. Koller et al. [1982] (61 пациент с ЭТ), так же как и не было показано корреляции синхронного/альтернирующего паттерна с другими электрофизиологическими/клиническими параметрами тремора [86]. Стоит упомянуть, что классификация ЭТ по паттерну треморной активности мышц-антагонистов неоднократно подвергалась критике в силу нескольких причин. Было показано, что фазовые отношения ЭМГ-активности антагонистов при треморе не могут быть во всех

случаях определены как синхронные или альтернирующие, зачастую приобретая промежуточные значения [19]. Кроме того, синхронный/альтернирующий паттерны при постурально-кинетическом треморе рук могут варьировать у одного и того же пациента с течением времени или в зависимости от позы и выполняемой задачи, а также могут быть различными на правой и левой руке в один и тот же момент времени [26]. Учитывая вышеприведенные факторы М. С. Akbostanci et al. [2000] из всей группы исследованных больных (100 человек) выделили 25 пациентов с устойчивой синхронной активностью и 23 больных с устойчивой альтернирующей активностью. Под устойчивым паттерном подразумевался синхронный или альтернирующий паттерн, сохраняющийся неизменным в трех повторных исследованиях длительностью по 10 мин в обеих руках. При анализе этих подгрупп как крайних вариантов непрерывного спектра удалось показать, что больные эссенциальным тремором с синхронной активностью мышц-антагонистов более «инвалидизированы», нежели больные с попеременной активностью указанных групп мышц [19]. Противоположные результаты были получены I. Milanov [2000], обследовавшего большую группу больных с различными подтипами ЭТ – спорадическим, семейным, сенильным. Пациенты были разделены на 2 группы: с синхронной и попеременной ЭМГ-активностью мышц-антагонистов. Авторы показали, что альтернирующий тремор и семейный ЭТ являются наиболее инвалидизирующими. Кроме того, было выявлено, что попеременный тремор имеет большую амплитуду и большую длительность залпов на ЭМГ, а также чаще вовлекает нижние конечности. В этой группе больных нередко встречался тремор покоя [113]. Те же авторы проверили гипотезу о том, что синхронный тремор лучше поддается лечению бета-блокаторами, а альтернирующий – примидоном, гипотеза подтверждена не была [112].

Немалый вклад электрофизиологические исследования внесли в проблему изучения патофизиологии паркинсонического и эссенциального тремора. А. Bartolic et al. [2010] косвенно продемонстрировали роль синхронизации центральных осцилляторов в генерации тремора при БП. Пациентам вводили дофаминергический препарат апоморфин, до, во время и после действия которого измеряли частотно-амплитудные характеристики тремора. Когда апоморфин начинал действовать, амплитуда тремора снижалась практически до нуля, в то время как вариабельность частот, наоборот, повышалась. Объяснением этому может служить вероятная десинхронизация центральных осцилляторов при воздействии апоморфина, в результате которой каждый из них начинает функционировать со своей частотой, а суммарная амплитуда падает [23].

В 1993 году А. В. Vallbo и J. Wessberg [1993] при изучении медленных произвольных движений показали, что двигательный акт не является непрерывным, а

происходит на фоне ритмических всплесков ЭМГ-активности с частотой примерно 8 Гц [147], что позднее было ассоциировано с активностью мозжечково-таламо-премоторно-моторнокортикальной петли на этой же частоте [67]. По недавно полученным данным A. Schnitzler et al. [2009], синхронизированная активность этой же моторной петли оказалась ассоциирована с треморной ЭМГ-активностью у пациентов с ЭТ [132]. Таким образом, возникла гипотеза о том, что ЭТ является проявлением патологического усиления и трансформации физиологического центрального осцилляторного механизма контроля движений [131]. Из этой гипотезы вытекает, что ритмическая треморная ЭМГ-активность при ЭТ должна быть максимально выражена при медленных целенаправленных движениях. Электрофизиологический анализ с помощью акселерометрии подтверждает большую выраженность кинетического компонента тремора при эссенциальном треморе по сравнению с постуральным компонентом, что согласуется с клиническими данными [28].

M. E. Negrox et al. [2009], обследовав 23 пациента с ЭТ показали, что нагрузка снижает амплитуду тремора, причем этот эффект проявлялся максимально при средней нагрузке. Исследователи объяснили свое наблюдение тем, что нагрузка приводит к разделению пиков центрального и периферического рефлекторного компонентов ЭТ. Кроме того, авторами было показано, что индекс ритмической активности мышц повышается при выполнении движений, что согласуется с вышеприведенными данными [75].

1.4.2. Исследования кортико-мышечной и кортико-кортикальной когерентности при эссенциальном треморе и болезни Паркинсона

При изучении патофизиологии тремора важную роль играет анализ кортико-мышечной когерентности (ЭМГ-ЭЭГ либо ЭМГ-МЭГ), позволяющий изучить нейрофизиологические параметры осцилляторной активности скелетных мышц различной локализации в сопоставлении с биоэлектрической активностью структур головного мозга, вовлеченных в треморогенез. Анализ кортико-мышечной когерентности свидетельствует о патофизиологических различиях паркинсонического и эссенциального тремора. Впервые с помощью когерентного анализа установить, какие участки коры вовлечены в треморогенез при БП, удалось В. Hellwig et al. в 2000 г. Исследователи проводили кросс-спектральный анализ с оценкой когерентности ректифицированного ЭМГ-сигнала (электроды устанавливались на сгибатели и разгибатели кисти) и ЭЭГ-сигнала на различных каналах. Были выявлены пики когерентности на частоте тремора и удвоенной частоте тремора при обработке ЭЭГ-сигнала с электродов, располагавшихся над

моторными областями контралатеральной коры [71]. Годом позже та же группа исследователей опубликовала результаты аналогичной работы по эссенциальному тремору. На этот раз пики когерентности были выявлены только на частоте тремора (но не на удвоенной частоте), причем максимальный уровень когерентности приходился на область контралатеральной сенсомоторной коры [72]. Похожие результаты были получены J. Raethjen et al. [2009], показавшими, что у пациентов с БП выявляется высокая кортико-мышечная когерентность не только на основной частоте тремора, но - более, чем у половины больных - также и на частоте первой высшей гармоники, причем корковая топография этих двух частот различна: основным источником осцилляций в диапазоне 4-6 Гц является медиальная премоторная область, а в диапазоне 8-12 Гц – первичная сенсомоторная кора [126]. Данная находка свидетельствует о наличии при БП центрального осциллятора, функционирующего на «удвоенной» (т.е. 8-12 Гц) частоте по отношению к частоте тремора. Схожие результаты были получены L. Timmerman et al. [2003] при изучении кортико-мышечной и кортико-кортикальной когерентности при треморе покоя у 6 пациентов с дрожательной формой БП с помощью МЭГ. Над некоторыми участками коры (в том числе первичной моторной корой) кортико-кортикальная и кортико-мышечная когерентность на удвоенной частоте тремора (т.е. 8-12 Гц) даже превышала таковую на основной частоте [145]. В. Pollok et al. [2004] с помощью МЭГ и одновременно проводимой поверхностной электромиографии выявили, что патологическая таламо-моторно-кортикальная синхронизация на частоте 8-12 Гц ассоциирована с тремором покоя при БП [122]. В другой работе этой же группы исследователей при изучении кортико-мышечной когерентности (ЭМГ-МЭГ от контралатеральной первичной сенсомоторной коры) наиболее часто обнаруживался пик когерентности именно на удвоенной частоте тремора, причем эта когерентность значительно снижалась после приема пациентами препарата леводопы [123]. Для ЭТ наличие центрального осциллятора «удвоенной» частоты, по-видимому, не характерно. Так, в исследовании кортико-мышечной когерентности у 15 пациентов с ЭТ, слабый, но достоверный пик когерентности на удвоенной частоте тремора был выявлен лишь у одного пациента [125]. В другом исследовании указывалось, что хотя у пациентов с ЭТ и выявляются пики кортико-мышечной когерентности на обеих частотах (основной частоте тремора и «удвоенной» частоте), но они имеют одинаковую корковую топографию, что позволяет говорить о гармоническом, т.е. «артефактном» происхождении «удвоенной» частоты в данном случае [117].

1.4.3. Сопоставления электрофизиологических параметров тремора и подходы к дифференциальной диагностике эссенциального и паркинсонического тремора

К сегодняшнему дню мы располагаем результатами достаточно большого количества исследований, имеющих своей целью определить, по каким треморографическим параметрам ЭТ и БП различаются между собой и возможно ли по какому-либо параметру или их комбинации дифференцировать эти типы тремора с приемлемой точностью (иными словами диагностировать тип тремора у конкретно взятого пациента). Еще в 1990-х годах стало понятно, что наиболее часто определяемые параметры тремора - амплитуда и частота - дифференциально-диагностической значимостью не обладают, хотя и было подтверждено различие эссенциального и паркинсонического тремора по частоте [42, 44], а также вариабельности частотно-амплитудных характеристик [3, 10, 11, 14]. Так, по данным J. Timmer et al. [1996] в частотный диапазон ниже 6 Гц попадает около 80% пациентов с БП и около 60% пациентов с ЭТ. Несмотря на то, что различие статистически значимо, диагностировать тип тремора по частоте невозможно. Похожие данные были получены и в отношении амплитуды тремора [142]. Необходимо заметить, что предметом изучения являлись не только частота и амплитуда тремора как таковые, но и их асимметричность в правых и левых конечностях. Так, с помощью акселерометрической регистрации тремора обеих рук при сопоставлении ЭТ и БП Z. Farkas et al. [2006] было показано, что по амплитуде тремор ассиметричен при обоих заболеваниях, а по частоте – симметричен ЭТ, но ассиметричен при БП [58].

Предлагалось также дифференцировать эссенциальный и паркинсонический тремор по степени асимметричности формы кривой тремора, оцениваемой, в частности, по параметру убывания автокорреляционной функции. Сообщалось о 95% точности диагностики по данному параметру [45, 141], однако в последующем при проведении исследований на выборках большего объема диагностическая значимость параметра убывания автокорреляционной функции подтверждена не была [108].

Говоря о форме кривой тремора, нельзя не упомянуть о гармонических частотных пиках, нередко наблюдающихся как в спектрах акселерометрического сигнала, так и ЭМГ-сигнала при треморе. Как известно, гармоники порождаются искажением синусоидального сигнала, и чем меньше форма кривой тремора похожа на синусоиду, тем больше будет получено гармоник в спектрах, полученных методом преобразования Фурье. В свою очередь гармоническая деформация «волны» тремора может быть связана с интенсивностью и последовательностью активации различных мышечных групп в «треморном» цикле [66]. В целом ряде работ было отмечено, что паркинсонический

тремор отличается от эссенциального по своей гармонической составляющей, и в литературе последних лет все чаще звучит мнение о том, что гармонические частотные пики могут нести в себе значимую дифференциально-диагностическую информацию. Так, по данным А. Hossen et al. [2010] наиболее точно дифференцировать постуральный эссенциальный тремор от постурального паркинсонического удавалось именно по параметрам частотных пиков, находящихся в полосе 7,8-9,3 Гц и 15,6-17,2 Гц, т.е. соответствующих 1-й и 2-й высшим гармоникам по отношению к основной частоте тремора [78]. Той же группе исследователей позднее удалось дифференцировать БП и ЭТ с помощью параметра усредненной спектральной мощности гармонических пиков с 94% точностью (валидация теста проводилась на 12 пациентах с моносимптомным тремором и дифференциальным диагнозом между ЭТ и БП, у которых позднее с помощью радиоизотопных методов нейровизуализации диагноз БП был подтвержден или опровергнут) [118]. Различия в количестве гармонических пиков в спектрах при ЭТ и БП были также получены другими авторами [9]. С одной стороны, наблюдаемые различия можно объяснить большей асимметрией формы кривой паркинсонического тремора, поскольку, как указывалось выше, отклонение формы кривой тремора от идеальной синусоиды и обуславливает появление в спектрах гармоник при математической обработке сигнала. С другой стороны, существуют предположения о наличии при БП центрального осциллятора «удвоенной» частоты (т.е. частоты первой высшей гармоники), о чем уже говорилось выше. В таком случае частота первой высшей гармоники при БП (т.е. удвоенная частота тремора) – это уже не математический артефакт, а частота реальных осцилляций.

Целый ряд работ был посвящен изучению различий и попыткам дифференциальной диагностики ЭТ и БП по паттерну сокращений мышц-антагонистов. Он мог оцениваться как при визуальном анализе одновременно записанных электромиограмм, так, позднее, и с помощью математической обработки с применением когерентного анализа. Первоначально утверждалось, что синхронный паттерн присущ ЭТ, а альтернирующий - БП [61, 133, 151]. Некоторые авторы сообщали о различных вариантах паттерна треморной активности антагонистов при ЭТ в противовес БП с характерным для нее альтернирующим паттерном. Так, в поиске электрофизиологических критериев дифференциальной диагностики различных видов тремора I. Milanov [2001] обследовал 525 больных: 220 больных с ЭТ, 110 – с БП, а также больных с рубральным, мозжечковым, усиленным физиологическим и психогенным тремором. В итоге все больные были распределены на 2 группы – с синхронной и альтернирующей треморной активностью в мышцах-антагонистах. Первая группа включала больных мозжечковым,

усиленным физиологическим тремором и эссенциальным тремором типа А (синхронный эссенциальный тремор). Во вторую группу вошли больные с БП, рубральным, психогенным тремором и ЭТ типа В (альтернирующий эссенциальный тремор) [115]. Другие исследователи обнаруживали оба паттерна при каждой из вышеуказанных патологий [21, 46], и, более того, сообщалось о переключении с одного паттерна на другой у одного и того же пациента [26, 54]. Вместе с тем, в относительно недавно выполненной работе R. Nistico et al. [2011] было показано, что по паттерну треморной активности мышц-антагонистов при треморе покоя возможно различить ЭТ и БП: по данным исследователей у всех 15-ти обследованных пациентов с ЭТ и тремором покоя был выявлен синхронный паттерн, и у всех 15 включенных в исследование пациентов с БП – альтернирующий [121].

Изучение влияния нагрузки весом на тремор при ЭТ и БП (проводилось ЭМГ-исследование) позволило J. A. Burne et al. [2004] выделить два компонента тремора – тремор, зависимый от нагрузки (LDT, load dependent tremor) и тремор, не зависимый от нагрузки (LIT, load independent tremor). Было описано наличие обоих компонентов тремора при ЭТ и БП с выраженным преобладанием LDT при ЭТ и LIT – при БП. Основопологающим свойством LDT является линейная зависимость его выраженности от нагрузки весом. Преобладание LDT при ЭТ обуславливает большую выраженность треморной активности в разгибателях при оценке постурального тремора, поскольку эта группа мышц несет антигравитационную нагрузку. Преобладание же LIT при БП не только выражается тремором покоя (т.е. наличием тремора при «нулевой» нагрузке на мышцы), но и объясняет одинаковую выраженность треморной активности в сгибателях и разгибателях при постуральном треморе. Вышеуказанные различия также могут учитываться при дифференциальной диагностике ЭТ и БП [31].

С помощью треморографии проводилась оценка влияния различных функциональных проб – главным образом, когнитивной нагрузки и двигательных проб в контралатеральной руке – на выраженность тремора. Показано, что когнитивная нагрузка, оказывая влияние на двигательный контроль со стороны премоторной и добавочной моторной коры, ухудшает двигательные симптомы (как тремор, так и гипокинезию) при БП, что позволяет применять ее как метод сенситизации, выявляющий двигательные расстройства на ранних стадиях заболевания [124]. При исследовании межполушарных взаимодействий на треморогенез при БП и ЭТ с помощью акселерометрии (в исследовании оценивались изменения мощности частотного пика при произвольных движениях контралатеральной руки) было показано, что активация контралатеральной моторной коры значительно угнетает выраженность тремора при БП (спектральная

мощность сигнала снижается) и вариабельно влияет на выраженность тремора при ЭТ. Авторы заключают, что вероятно центральный осциллятор при ЭТ может различным образом взаимодействовать с первичной моторной корой, что свидетельствует о патофизиологической гетерогенности этого заболевания. Подавление же паркинсонического тремора является следствием транскаллозального ингибирования гомологичной моторной коры [138, 139].

Из приведенных выше работ видно, что тремор при ЭТ и БП различается по целому ряду параметров, однако величина перекрытия по каждому параметру между группами существенна и не позволяет использовать какой-либо изолированно взятый параметр треморограммы для дифференциальной диагностики. Это обстоятельство обусловило появление работ, имеющих своей целью дифференцировать ЭТ и БП по комбинации нескольких параметров. Результаты таких исследований приведены ниже.

По данным J. A. Burne et al. [2002], проводившим треморографическое исследование с применением акселерометрии и ЭМГ, частота тремора достоверно отличалась в группах ЭТ и БП, но с существенным перекрыванием. В обеих группах был получен разброс фазового сдвига от 0° до 180° , что соответствует полному спектру паттернов сокращений мышц-антагонистов – от синхронного до альтернирующего. Авторы условно обозначили диапазон 135° - 180° как альтернирующий паттерн сокращений антагонистов, а 0° - 45° как синхронный. В результате у 65% пациентов с БП был выявлен альтернирующий паттерн (усредненно по всем позициям), а у пациентов с ЭТ примерно равные доли с синхронным, альтернирующим и промежуточным паттернами (паттерны вычислялись усредненно по всем позициям). При этом у пациентов с ЭТ отмечалась тенденция к сдвигу к «более альтернирующему» паттерну при переходе из положения покоя в постуральное. При наличии у пациентов с ЭТ тремора покоя получены достоверные различия по фазовому сдвигу в покое в группах ЭТ и БП (тенденция к синхронному паттерну при ЭТ и к альтернирующему при БП). Проведя дискриминантный анализ, исследователи пришли к заключению о том, что при наличии различий, свидетельствующих о различном патогенезе данных видов тремора, на уровне отдельно взятого пациента ни один из параметров/их комбинация не обладают достаточной дифференциально-диагностической значимостью. При этом наиболее «дискриминативной» из всех исследованных электрофизиологических характеристик тремора оказалась частота [32].

ЭМГ-исследование тремора S. Breit et al. [2008], включившее 45 пациентов (19 пациентов – ЭТ, 26 пациентов – БП), выявило достоверные отличия по частоте тремора и его асимметрии в группах. Однако, как и в других работах, значения этих параметров в

группах существенно перекрывались. Фазовый сдвиг треморной ЭМГ-активности антагонистов динамично менялся, причем в каждой группе было выявлено как унимодальное, так и бимодальное и неупорядоченное распределение фазового сдвига. Различий по усредненным значениям фазового сдвига выявлено не было, однако в группе БП показана тенденция к кластеризации вокруг 180° (т.е чаще возникал альтернирующий тип сокращений), а также были получены различия по стандартному отклонению фазового сдвига. С применением дискриминантного анализа предложена диагностическая формула, включающая такие параметры как средняя частота тремора, частота возникновения тремора и стандартное отклонение фазового сдвига. С помощью данной формулы корректная классификация была осуществлена в 93% случаев, а последующая валидация на 13 пациентах с тремором дала 100% совпадение с результатами радиоизотопной нейровизуализации [27].

A. Gironell et al. [2004] предложили использовать нейрофизиологический анализ тремора (с применением акселерометрии и поверхностной электромиографии) для рутинной диагностики ЭТ. Это было первое исследование, доказавшее диагностическую и прогностическую значимость треморографии при диагностике ЭТ у пациентов с постуральным тремором рук. Было обследовано 300 пациентов с постуральным тремором рук. В дальнейшем пациенты наблюдались в течение нескольких лет (срок наблюдения 36-70 месяцев), после чего при повторном осмотре устанавливался клинический диагноз (наиболее часто – эссенциальный тремор, за которым по частоте следовали паркинсонический тремор, усиленный физиологический, индуцированный лекарственными препаратами, психогенный, дистонический тремор, мозжечковый, кортикальный и тремор Холмса. На основании исследования нейрофизиологических параметров тремора были выработаны критерии диагностики ЭТ: 1) наличие ритмической ЭМГ-активности; 2) частота тремора не менее 4 Гц; 3) отсутствие тремора покоя либо тремор покоя более низкой частоты, чем постуральный тремор (разница по частоте 1,5 Гц и более); 4) отсутствие латентного периода тремора при переходе из положения покоя в постуральную позицию; 5) смещение доминантного частотного пика не более, чем на 1 Гц в тесте с нагрузкой весом; 6) отсутствие изменений амплитуды тремора при концентрации внимания. Данные критерии показали свою чувствительность в 97,9% случаев, а специфичность в 82,3%. Авторы показали, что различные критерии помогают разграничить различные типы тремора. Так, по параметру частоты тремора удалось дифференцировать мозжечковый и рубральный тремор, имеющие частоту ниже 4 Гц. По параметру смещения частотного пика при нагрузке весом удалось дифференцировать усиленный физиологический тремор и большую часть пациентов с психогенным

тремором, по параметрам изменения амплитуды тремора при когнитивной нагрузке и наличию/отсутствию латентного периода – паркинсонический тремор [64].

Несмотря на возрастающий научный и практический интерес к возможностям электрофизиологического анализа в изучении патофизиологии и феноменологии паркинсонического и эссенциального тремора, данные мировой литературы в целом разрозненны и зачастую противоречивы, что обуславливает необходимость продолжения исследований в данной области. Кроме того, в мировой литературе практически отсутствуют данные по сравнительному анализу межмышечной когерентности при ЭТ и БП, а также нет данных по электрофизиологическим характеристикам тремора при БП с атипичным – напоминающим эссенциальный – фенотипом тремора.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе представлены данные комплексного клинико-инструментального обследования 46 пациентов с болезнью Паркинсона (классический фенотип), 23 пациентов со смешанным фенотипом болезни Паркинсона и эссенциального тремора и 38 пациентов с эссенциальным тремором.

Работа выполнена на базе 5-го неврологического отделения, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории ультразвуковой диагностики ФГБУ НЦН РАМН в период с 2011 по 2014 год.

Порядок проведения клинического обследования

Диссертационное исследование «Клинико-нейрофизиологический анализ дрожательного гиперкинеза при эссенциальном треморе и болезни Паркинсона» одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НЦН» РАМН (протокол №13/11 от 14.12.2011). Все участники перед выполнением исследовательских процедур прошли процедуру подписания информированного согласия.

Терапия, которую получали пациенты на момент исследования, не отменялась по этическим соображениям.

В исследование включено 3 группы пациентов:

- 1) группа БП – пациенты с болезнью Паркинсона с классическим для этого заболевания фенотипом тремора;
- 2) группа ЭТ-БП – пациенты со смешанным фенотипом эссенциального тремора и болезни Паркинсона;
- 3) группа ЭТ – пациенты с эссенциальным тремором

В группу БП вошло 46 пациентов с дрожательной или дрожательно-ригидной формой заболевания при условии наличия постурального компонента тремора одной или обеих рук. Диагноз в данной группе устанавливался в соответствии с критериями клинической диагностики болезни Паркинсона Банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании. 16 пациентов данной группы на момент проведения обследования получали терапию противопаркинсоническими препаратами, остальным пациентам противопаркинсоническая терапия впервые начала проводиться после треморографического исследования.

Отдельно была выделена группа со смешанным фенотипом БП-ЭТ, в которую вошло 23 пациента. Критерии включения в данную группу были следующими: 1)

наличие признаков БП в соответствии с критериями клинической диагностики болезни Паркинсона Банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании; 2) двусторонний постурально-кинетический тремор рук сопоставимый по выраженности с тремором покоя или преобладающий над ним; 3) наличие тремора головы и/или отчетливого интенционного компонента тремора рук. Особенностью данной группы также являлось отсутствие либо малая выраженность ригидности при наличии остальных проявлений синдрома паркинсонизма (гипокинезии, тремора покоя, а у ряда больных также и постуральной неустойчивости). Девять пациентов группы на момент проведения исследования получали терапию препаратами, применяемыми для лечения эссенциального тремора и/или противопаркинсоническими препаратами, остальные пациенты находились без лечения. У 16 пациентов данной подгруппы в течение 5 лет и более отмечалась симптоматика эссенциального тремора без признаков синдрома паркинсонизма и лишь позднее присоединялись тремор покоя и гипокинезия. В остальных случаях проявления синдрома паркинсонизма отмечались уже в дебюте или в первые годы заболевания (дебют заболевания отсчитывался от появления тремора рук/головы). Ни в одном случае синдром паркинсонизма не развивался до появления симптоматики эссенциального тремора.

В группу ЭТ вошло 38 пациентов с достоверным эссенциальным тремором по критериям Tremor Investigation Group (1995г.). 13 пациентов на момент проведения исследования получали лечение пропранололом и/или противосудорожными препаратами (топирамат, клоназепам, гексамидин и т.д.), применяемыми для лечения эссенциального тремора. Остальные 25 пациентов на момент проведения исследования специфической терапии не получали.

Общими для всех трех групп критериями исключения являлись:

- прием треморогенных препаратов в момент осмотра и незадолго до него (амиодарон, антигистаминные ср-ва, бета-адреномиметики, вальпроаты, кофеин, ламотриджин, нейролептики, метоклопрамид, тироксин, циннаризин, трициклические антидепрессанты, флуоксетин);
- гипер- и гипотиреоз, гиперпаратиреозидизм, феохромоцитома, цирроз печени, хроническое злоупотребление алкоголем;
- комбинация тремора с полиневропатией, дистоническими проявлениями;
- внезапное развитие тремора или ступенеобразное его ухудшение.

Прием препаратов для лечения ЭТ и/или БП не считался критерием исключения из исследования, однако при включении в исследование предпочтение отдавалось пациентам, находящимся без лечения.

Всем участникам проводился неврологический осмотр и сбор анамнестических данных, в том числе семейного анамнеза. Далее всем участникам проводились следующие обследования:

- оценка по шкале оценки тяжести тремора Fahn-Tolosa-Marin, 1993г., часть А «Выраженность тремора в различных частях тела» (максимальный балл 84, что соответствует наибольшей выраженности и распространенности тремора, шкала приведена в Приложении 1);
- когнитивный тест МОСА (максимальный балл – 30, что соответствует норме, тест приведён в Приложении 2);
- опрос по шкале повседневной активности для пациентов с тремором Bain, 1993г. (максимальный балл – 75, что соответствует наибольшей степени нарушения повседневной активности, см. Приложение 3).

Участникам групп БП и ЭТ-БП также проводились дополнительные обследования:

- осмотр по шкале UPDRS, III раздел «Оценка двигательных функций» (максимальный балл по данному разделу шкалы – 108, соответствует наибольшей выраженности неврологического дефицита, шкала приведена в Приложении 4);
- оценка стадии заболевания по шкале Хен-Яр (шкала приведена в Приложении 5).

Ультразвуковое исследование

Помимо оценки по клиническим шкалам, участникам групп ЭТ и ЭТ-БП проводилась транскраниальная сонография (ТКС) ножек среднего мозга с оценкой наличия/отсутствия гиперэхогенности черной субстанции (ГЧС). Исследование выполнялось на ультразвуковом сканере «Logiq 9» фирмы «GE» (США) в В-режиме в стандартной аксиальной плоскости сканирования на уровне среднего мозга. В качестве нормативного значения площади черной субстанции принято $0,2 \text{ см}^2$, при достижении или превышении которого изменения расцениваются как характерные для БП.

Треморографическое исследование

Треморографическое исследование проводилось на базе нейрофизиологического комплекса Viking Select (Nicolet Biomedical, США) и включало одновременную регистрацию акселерометрии и поверхностной электромиографии с локтевого сгибателя и разгибателя кисти. Исследовалась рука с визуальной наибольшей амплитудой тремора. Пациент располагался в удобном кресле с подлокотниками. На дорсальную поверхность кисти в III межпальцевом промежутке устанавливался моноосевой пьезорезистивный акселерометр. Также на область локтевого сгибателя и разгибателя кисти устанавливались поверхностные электроды для проведения ЭМГ. Акселерометрическая и

электромиографическая запись проводилась в нескольких положениях: в положении покоя (рука находится на подлокотнике, кисть свободно свисает вниз), в положении вытянутых вперед рук без дополнительной фиксации (оценка постурального тремора). После записи собственно постурального тремора, проводились записи постурального тремора в функциональных пробах: 1) в пробе с когнитивной нагрузкой (пациентов просили производить серийное вычитание при удержании рук в вытянутом положении), 2) в пробе с ритмичными движениями контралатеральной руки (пациент сжимает и разжимает пальцы кисти с частотой примерно 1 Гц), 3) в пробе с нагрузкой весом на конечность (к исследуемой кисти подвешивался груз весом 500 грамм). Длительность одной записи (эпоха анализа) составляла 30 сек. Входной сигнал подвергался аналогово-цифровому преобразованию с частотой дискретизации 1000 Гц и обрабатывался с использованием программы TremorAnalysisTM и построением спектров мощности сигнала по данным акселерометрии и электромиографии (ЭМГ-сигнал перед обработкой подвергался ректификации). Также в указанной программе проводился кросс-спектральный анализ ЭМГ-сигнала мышц-антагонистов (локтевого сгибателя и разгибателя кисти), при котором оценивалась межмышечная когерентность и фазовый сдвиг (разность фаз по модулю) на интересующих частотах.

При анализе треморограмм в рамках настоящего исследования оценивались следующие показатели: 1) частота тремора; 2) амплитуда тремора (рассчитывалась при обработке АМ-сигнала как отношение спектральной мощности, соответствующей частотному пику тремора, к общей спектральной мощности сигнала в частотном диапазоне 1-30 Гц; 3) количество гармонических частотных пиков в АМ- и ЭМГ-спектрах мощности; 4) общая спектральная мощность ЭМГ-сигнала в частотном диапазоне 1-30 Гц (отдельно для локтевого сгибателя и разгибателя кисти); также оценивалось изменение величины данного параметра в пробах с когнитивной нагрузкой и с движением контралатеральной руки; 5) величина ЭМГ-ЭМГ когерентности на частоте тремора и «удвоенной» частоте тремора (частоте первой высшей гармоники); 6) фазовый сдвиг, рассчитываемый при кросс-спектральном анализе треморной ЭМГ-активности мышц-антагонистов. Фазовый сдвиг (разность фаз двух колебаний одинаковой частоты, взятая по модулю) измерялся на частоте тремора при условии достаточно высокой (не менее 0,4) межмышечной ЭМГ-ЭМГ когерентности на данной частоте. Фазовый сдвиг оценивался в радианах: при значении фазового сдвига 0 радиан паттерн треморной активности антагонистов является синхронным (мышцы-антагонисты сокращаются одновременно), при значении фазового сдвига, равном 3 радиан – паттерн является альтернирующим (т.е. мышцы-антагонисты сокращаются в противофазе). При промежуточных значениях

фазового сдвига паттерн также является промежуточным. Также проводился визуальный анализ треморной активности мышц по ректифицированной ЭМГ.

Пример определения значений когерентности, фазового сдвига и соответствующего паттерна сокращений мышц-антагонистов проиллюстрированы рисунками 1 и 2.

Рисунок 1. Запись тремора покоя (интервал 1 сек) пациента Г.

Сверху вниз: акселерограмма, ректифицированные электромиограммы с локтевого сгибателя и разгибателя кисти.

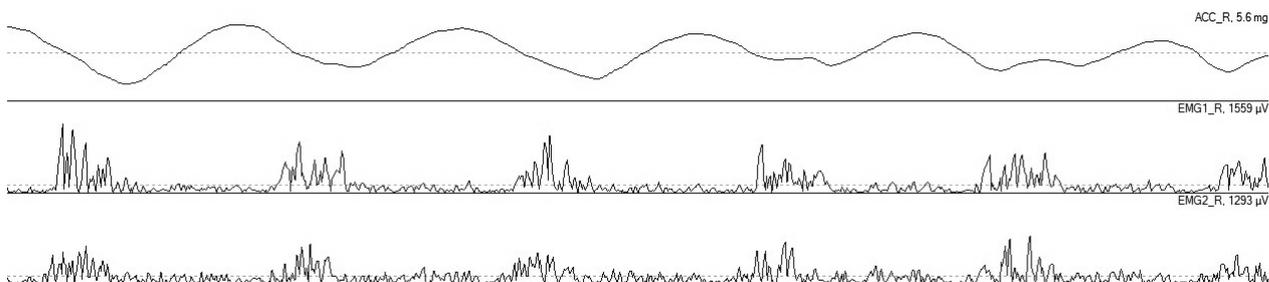
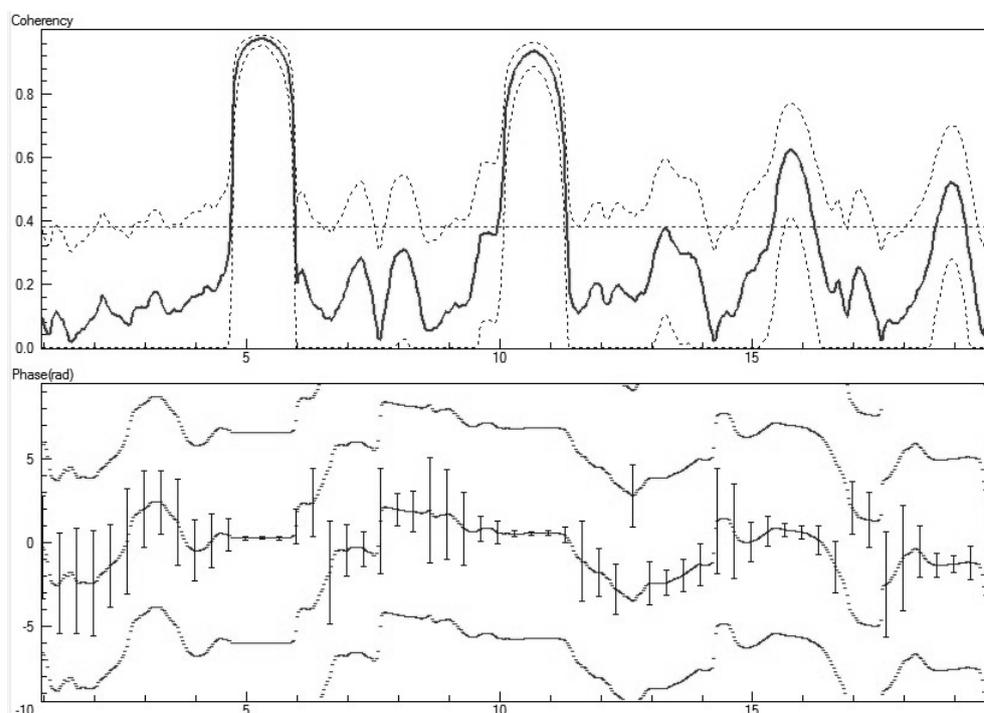


Рисунок 2. Кросс-спектральный анализ ЭМГ-сигнала сгибателя и разгибателя при треморе покоя пациента Г.

Сверху вниз: кривая когерентности (по оси x – частота, Гц, по оси y – когерентность); кривая разности фаз (по оси x – частота, Гц, по оси y – разность фаз, рад)



У данного пациента мышцы-антагонисты сокращаются синхронно, частота тремора составляет 5,5Гц. При кросс-спектральном анализе на частоте тремора выявляется высокий пик ЭМГ-ЭМГ когерентности (более 0,9), а разность фаз приближается к нулю.

Значение фазового сдвига (разность фаз по модулю), близкое к нулю соответствует синхронному паттерну сокращений, который мы и видим на электромиограммах.

Статистическая обработка.

Статистическая обработка данных производилась в программном пакете STATISTICA 8.0. Подавляющая часть анализируемых параметров в выборках не соответствовала нормальному распределению, в связи с чем при статистической обработке данных использовались непараметрические критерии: Манна-Уитни при сравнении двух независимых групп и критерий Краскела-Уоллиса при сравнении трех независимых групп с последующими попарными сравнениями критерием Дана (post hoc анализ), знаковый тест для сравнения двух зависимых переменных, ранговая корреляция по Спирмену (для анализа взаимосвязи двух признаков), а также описательная статистика с представлением медианы, интерквартильного размаха (25%-75%), и максимального/минимального значения.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРЕМОРА ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА, ЭССЕНЦИАЛЬНОМ ТРЕМОРЕ И СМЕШАННОМ ФЕНОТИПЕ ВЫШЕУКАЗАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика исследуемых групп

Характеристика основных клинических параметров в исследуемых группах в удобной для сравнения форме представлена в таблице 1 (жирным выделены параметры, значимо различающиеся между группами, данные попарных *post hoc* сравнений приведены ниже в примечаниях к таблице).

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинических параметров в исследуемых группах.

параметр/группа	группа БП (N=46)	группа ЭТ-БП (N=23)	группа ЭТ (N=38)
Возраст (медиана, интерквартильный размах, годы)	61 (52-65)	71 (51-75)	64,5(55-72)
Длительность заболевания (медиана, интерквартильный размах, годы)	3 (1-6)^a	18 (6-25)^a	25 (13-40)^a
Пол (мужчины/женщины)	44,7/55,3%	30,4/69,6%	42,1/57,9%
Оценка по шкале Fahn (медиана, интерквартильный размах)	6 (4-13)^b	18 (16-21)^b	13 (10-16)^b
Оценка по шкале МОСА (медиана, интерквартильный размах)	24 (23-27)	23 (20-25)^c	25 (24-27)^c
Частота зрительно-пространственных расстройств	47,5%^d	65,2%^d	24,1%^d
Оценка по шкале повседневной активности	6 (3-18)^e	26 (16-21)^e	15 (8-26)^e
ГЧС $\geq 0,2\text{см}^2$ (частота выявления, число обследованных)	Нет данных	38,9%^f, 18	13,8%^f, 29
Отягощенность семейного анамнеза по ЭТ и/или БП	31,8%^g	78,3%^g	73,0%^g
Реакция тремора на алкоголь (положит/отрицат/нет данных)	30,4/34,8/34,8%	52,2/17,4/30,4%	50,0/21,1/28,9%
Терапия (проводилась/не проводилась)	34,8/65,2%	39,1/60,9%	34,2/65,8%

^a группа БП < группа ЭТ-БП, $p=0,000$; группа БП < группа ЭТ, $p=0,000$;

^b группа БП < группа ЭТ, $p=0,000$; группа ЭТ < группа ЭТ-БП, $p=0,019$;

^c группа ЭТ-БП < группа ЭТ, $p=0,004$;

^d группа ЭТ < группа ЭТ-БП, $p=0,003$; группа ЭТ < группа БП, $p=0,047$;

^e группа ЭТ-БП > группа БП, $p=0,000$; группа ЭТ-БП > группа ЭТ, $p=0,041$;

^f группа ЭТ-БП > группа ЭТ, $p=0,024$;

⁸ группа БП < группа ЭТ-БП, $p=0,001$; группа БП < группа ЭТ, $p=0,000$.

Все три группы являлись сопоставимыми по полу и статистически значимо не различались по возрасту. Длительность заболевания, что вполне ожидаемо, минимальна в группе БП и максимальна в группе ЭТ.

У пациентов групп ЭТ-БП и ЭТ проводилась ТКС черной субстанции. Не было получено данных по 5 пациентам группы ЭТ-БП и 9 пациентам группы ЭТ – примерно у половины из них из-за отсутствия УЗ-окна, оставшейся половине исследование по тем или иным причинам проведено не было. В группе ЭТ ГЧС, превышающая нормативное значение, была выявлена у 4-х больных из 29 обследованных, что соответствует 14%. В группе смешанного фенотипа ГЧС, превышающая нормативные значения, выявлена у 7 пациентов из 18 обследованных, что соответствует 39%. При этом получено статистически значимое различие по частоте обнаружения ГЧС, превышающей $0,20\text{см}^2$, в группах ЭТ-БП и ЭТ ($p=0,024$).

Среди прочих оценивался и такой параметр, как реакция тремора на алкоголь (т.н. «положительная алкогольная проба», или уменьшение амплитуды тремора в первые часы после приема алкоголя). Сведения были собраны со слов больных. Принято считать, что положительная алкогольная проба весьма характерна для ЭТ и не характерна для БП. Однако на примере нашей выборки можно увидеть, что прием алкоголя способствует уменьшению тремора у 30% пациентов группы БП, в связи с чем положительную алкогольную пробу нельзя считать достаточно специфичной для ЭТ.

Как видно из приведенной выше таблицы, группа смешанного ЭТ-БП фенотипа характеризуется следующими клиническими особенностями, отличающими ее от группы ЭТ: наличием когнитивной дисфункции (в том числе чаще встречающимися зрительно-пространственными нарушениями), большей выраженностью и распространенностью тремора, большим нарушением активности в повседневной жизни, большей частотой ГЧС, превышающей нормативные значения.

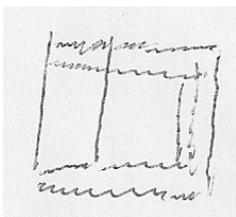
От группы БП группу смешанного фенотипа отличает большая длительность заболевания, большая выраженность и распространенность тремора, большая отягощенность семейного анамнеза по ЭТ и/или БП. При анализе семейной отягощенности мы намеренно не разделяли БП и ЭТ, поскольку анамнез собирался со слов пациента и осмотр родственников не проводился. По полученным от больных описаниям не всегда возможно было определить, чем конкретно болен родственник пациента – ЭТ или дрожательной формой БП.

Учитывая скудное количество данных мировой литературы по феноменологии смешанного ЭТ-БП фенотипа, мы сочли уместным привести подробную клиническую характеристику пациентов, вошедших в данную группу (таблица 2). Подавляющему большинству из них первоначально выставлялся диагноз «Эссенциальный тремор» - обоснованно (в случаях последующей трансформации ЭТ в БП), либо ошибочно (в случаях дебюта БП с атипичными проявлениями).

Случай трансформации эссенциального тремора в болезнь Паркинсона проиллюстрирован клиническим примером 1.

*Клинический случай 1. Пациентка А. 75 лет обратилась с жалобами на дрожание головы, рук (больше правой) при письме и приеме пищи, замедленность походки. Из анамнеза известно, что болеет более 20 лет; заболевание дебютировало с дрожания головы, позднее присоединилось дрожание правой руки, а через несколько лет – и левой. Длительное время наблюдалась с диагнозом «Эссенциальный тремор», получала терапию клоназепамом, трилепталом, с некоторым положительным эффектом. При ТКС черной субстанции выявлена гиперэхогенность черной субстанции с двух сторон: слева площадью 0,24 см², справа площадью 0,22 см². В течение последних двух лет пациентка отметила появление дрожания нижней челюсти в покое, снижение памяти, а в течение последнего года – появление замедленности движений в целом (несколько хуже справа) и замедленности походки, в частности. Примечательно, что у дочери пациентки диагностирована болезнь Паркинсона, также известно, что у родного брата больной отмечалось дрожание рук с 60 лет. В неврологическом статусе больной помимо постурально-кинетического тремора рук с интенционным компонентом (D>S), тремора головы по типу «нет-нет» и тремора голоса (симптоматика, характерная для ЭТ) обращала на себя внимание гипокинезия (D>S), подшаркивание правой ногой при ходьбе, тремор нижней челюсти в покое и признаки умеренно выраженной постуральной неустойчивости в пробах с подталкиванием. При этом тремор покоя рук отсутствовал. Координаторных нарушений, расстройств чувствительности, пирамидной симптоматики не выявлено. Выявлены отчетливые когнитивные нарушения (19 баллов по МОСА-тесту), в т.ч. зрительно-пространственные расстройства (рис. 3). Добавление к схеме терапии препарата леводопы в небольшой дозе (мадопар 250 по 1/4таб*3р/д) не сказалось на амплитуде тремора рук и головы, но привело к уменьшению выраженности гипокинезии, улучшению походки и исчезновению тремора нижней челюсти [153].*

Рисунок 3. Копирование куба пациенткой А.



Случай атипичного дебюта БП проиллюстрирован клиническим примером 2.

Клинический случай 2. Пациент Ж. 60 лет, предъявляет жалобы на дрожание головы и рук. Считает себя больным около 6 лет, когда отметил появление дрожания рук при движениях, а спустя 2 года присоединилось дрожание головы. Был назначен проноран 50 мг 2 раза в день – с некоторым положительным эффектом. Со временем выраженность дрожания увеличивалась. Около 2 лет назад проноран заменен на клоназепам, на фоне чего также отметил уменьшение дрожания. Кроме того, пациент отмечал небольшое уменьшение интенсивности дрожания при приёме алкоголя. Семейный анамнез не отягощен. При выполнении ТКС ЧС гиперэхогенности чёрной субстанции не выявлено. При осмотре помимо асимметричного постурально-кинетического тремора рук ($S>D$) со слабым интенционным компонентом и тремора головы выявлен тремор губ в покое, тремор покоя левой руки, отчетливая гипокинезия ($S>D$), левосторонний ахейрокинез при ходьбе, ретропульсия в пробе с подталкиванием. Координаторных нарушений, расстройств чувствительности, пирамидной симптоматики не выявлено. Также обращали на себя внимание когнитивные нарушения (20 баллов по МОСА-тесту), в том числе зрительно-пространственные расстройства (рис.4, рис.5).

Рисунок 4. Копирование куба.

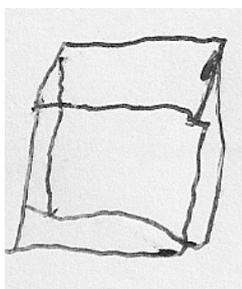
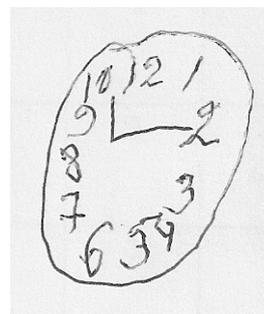


Рисунок 5. Тест рисования часов.



Общим в обоих вышеописанных случаях помимо наличия «эссенциального» фенотипа тремора, является наличие когнитивных (в т.ч. зрительно-пространственных) расстройств, а также асимметричность постурально-кинетического тремора рук. Следует отметить, что асимметрия тремора рук весьма характерна и наблюдалась у подавляющего большинства пациентов группы смешанного фенотипа.

Таблица 2. Детальная клиническая характеристика пациентов группы ЭТ-БП.

Возраст, годы	ДЗ, годы	СА	Топография тремора	АТР	интенция	ригидность	ГЧС	ЗПР	терапия
41	1	+	Руки, голова, туловище, ноги	+	+	+	+	-	-
46	7	-	Руки, голова	+	-	+	-	-	+
47	13	-	Руки, голова, лицо, ноги	+	-	-	-	-	-
48	18	+	Руки, голова, голос	+	+	+	-	-	-
48	30	-	Руки, голова, ноги	+	+	-	+	-	+
51	4	+	Руки, голова	+	-	-	+	-	-
60	6	+	Руки, голова, лицо	+	+	+	-	+	+
62	40	+	Руки, голова	+	+	-	+	-	+
64	7	+	Руки, голова, ноги	-	+	-	-	+	-
66	24	+	Руки, голова, нижняя челюсть, туловище	+	+	-		+	-
70	25	+	Руки, голова, ноги	-	+	+	-	+	-
71	5	+	Руки, голова	-	-	-	+	+	-
71	25	+	Руки, голова, лицо	+	-	+	-	+	+
72	3	+	руки	+	+	-		+	-
72	20	-	Руки, голова, голос, нижняя челюсть, нога	+	+	-	+	+	-
72	65	+	Руки, голова, голос, ноги	+	+	+	-	+	-
73	37	+	Руки, голова, голос, нижняя челюсть	+	+	-	-	+	-
75	25	+	Руки, голова	-	-	+		+	-
75	40	+	Руки, голова, голос, нижняя челюсть	-	+	-		+	+
75	8	-	Руки, голова, губы, нижняя челюсть	+	+	-	-	+	+
77	20	+	Руки, голова	+	+	-		+	+
79	2	-	Руки, нижняя челюсть нога	+	+	-	+	+	-
82	17	-	Руки, голова, голос, нижняя челюсть	+	+	-	-	-	+

ДЗ – длительность заболевания

СА – семейный анамнез (по ЭТ и/или БП)

АТР – асимметричность тремора рук

ЗПР – зрительно-пространственные расстройства (неспособность срисовать куб или нарисовать часы в тесте МОСА)

Сразу отметим, что гипокинезия присутствовала у всех пациентов группы (см. критерии включения в данную группу), в связи с чем в таблице не упомянута. Также у всех пациентов присутствовал тремор покоя какой-либо части(-ей) тела (не обязательно рук). Вместе с тем, ригидность имела место лишь у небольшой части пациентов группы и была слабо выражена.

Двадцати пациентам из 23-х было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) ножек среднего мозга с целью выявления феномена ГЧС. В двух случаях отсутствовало височное окно. В восьми случаях из оставшихся 18-ти была выявлена ГЧС, однако в одном случае она находилась в пределах нормативных значений (менее 0,20 см²). Таким образом, ГЧС, превышающая нормативное значение, была выявлена в 39% случаев, что выше, чем при ЭТ, но существенно ниже, чем при БП «классического» фенотипа.

Оценка по шкале МОСА проводилась у 21 пациента из 23-х, причем у 15 пациентов было обнаружено нарушение зрительно-конструктивных навыков различной степени выраженности (неправильное выполнение теста рисования часов либо неправильное срисовывание куба), что характерно для БП. Эти нарушения, как можно убедиться из таблицы, возраст-зависимы и в данной группе обнаружилось у 14 пациентов из 15-ти в возрастной категории 64 лет и старше, что составляет 93%. Для сравнения в группе ЭТ в аналогичной возрастной категории зрительно-пространственные расстройства были выявлены у 29% обследованных больных, в группе БП – у 73%.

Резюме подглавы 3.1.

При анализе клинических особенностей группы смешанного ЭТ-БП фенотипа в сравнении с группами БП и ЭТ выявлено следующее: 1) длительность заболевания в группе ЭТ-БП значимо больше, чем в группе БП и сопоставима с таковой в группе ЭТ; 2) выраженность тремора (по шкале Fahn) максимальна в группе ЭТ-БП и минимальна в группе БП (различия между всеми тремя группами статистически значимы); 3) группа ЭТ-БП характеризуется более выраженной когнитивной дисфункцией по сравнению с группой ЭТ (в т.ч. чаще встречающимися зрительно-пространственными расстройствами); 4) нарушение повседневной активности более выражено в группе ЭТ-БП по сравнению с группами ЭТ и БП; 5) частота семейной отягощенности по ЭТ и/или

БП сопоставима в группах ЭТ-БП и ЭТ (превышает 70%) и значимо меньше в группе БП (около 30%). Положительная алкогольная проба (уменьшение тремора после приема алкоголя) не является специфичным признаком эссенциального тремора, поскольку с большой частотой отмечается при паркинсоническом треморе. Феномен ГЧС отмечался у 39% обследованных больных в группе ЭТ-БП и у 14% обследованных в группе ЭТ (различие статистически значимо).

3.2. Клинико-электрофизиологические сопоставления и корреляции в исследуемых группах

Анализ корреляций клинических параметров и нейрофизиологических параметров постурального тремора проводился отдельно в каждой исследуемой группе. В связи с отсутствием нормального распределения для большинства изучаемых параметров в выборках применялась ранговая корреляция по Спирмену. Кроме того, для анализа взаимосвязей с показателями, принимающими бинарные значения (например, наличие/отсутствие ЭТ и/или БП в семейном анамнезе, наличие/отсутствие ГЧС) проводились попарные сравнения клинических и треморографических параметров между соответствующими подгруппами (например, между подгруппами с положительным и отрицательным семейным анамнезом и т.д.).

3.2.1. Сопоставление клинических и треморографических параметров в группе БП

Ниже приведены сводные таблицы (таблица 3, таблица 4), представляющие коэффициенты корреляции и соответствующие значения r для каждой пары анализируемых признаков в группе БП.

Выявленные клинико-нейрофизиологические корреляции демонстрируют две интересные тенденции. Первая состоит в том, что обнаруживаются слабой/средней силы положительные корреляции между такой спектральной характеристикой ЭМГ-сигнала, как спектральная мощность в диапазоне 1-30 Гц с одной стороны, и параметрами, с той или иной стороны отражающими степень прогрессирования заболевания с другой стороны, а именно: баллом по UPDRS, баллом по шкале выраженности тремора Fahn, выраженностью ригидности в исследуемой руке, стадией по Хен-Яр и длительностью заболевания. Это объяснимо с позиции того, что спектральная мощность ЭМГ-сигнала в диапазоне 1-30Гц отражает не только выраженность треморной активности мышц, но и степень тонического мышечного напряжения в целом, которое нарастает с нарастанием ригидности. Последнее обстоятельство также вносит свой вклад в различия по

спектральной мощности у пациентов с БП и ЭТ (см. раздел 3.3), поскольку при ЭТ мышечная ригидность отсутствует.

Таблица 3. Корреляции нейрофизиологических и клинических параметров в группе БП (по Спирмену).

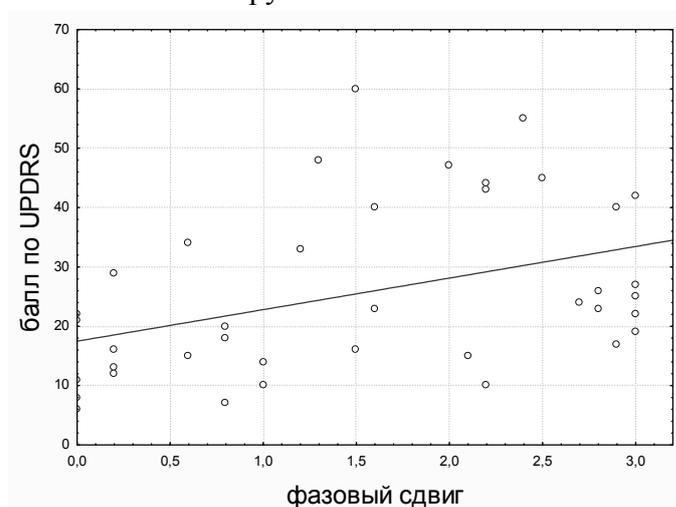
Показатель		Частота тремора	Амплитуда тремора	Спектр. мощн. ЭМГ 1-30 Гц (сгибатели)	Спектр. мощн. ЭМГ 1-30 Гц (разгибатели)
возраст	коэф. корр.	-0,304	0,210	0,152	0,082
	значение p	0,056	0,194	0,314	0,586
длительность заболевания	коэф. корр.	-0,161	0,344	0,455	0,454
	значение p	0,321	0,030	0,001	0,002
балл по Fahn	коэф. корр.	-0,170	0,240	0,685	0,535
	значение p	0,309	0,146	0,000	0,000
выраженность ригидности	коэф. корр.	-0,061	-0,152	0,504	0,343
	значение p	0,735	0,389	0,001	0,030
балл по UPDRS	коэф. корр.	0,035	0,168	0,638	0,493
	значение p	0,840	0,326	0,000	0,001
стадия по Хен и Яр	коэф. корр.	0,050	0,039	0,384	0,275
	значение p	0,774	0,822	0,012	0,078
балл по шкале активности в повседневной жизни	коэф. корр.	-0,263	0,223	0,291	0,232
	значение p	0,161	0,236	0,090	0,181
балл по МОСА	коэф. корр.	0,291	-0,422	-0,260	-0,264
	значение p	0,094	0,013	0,105	0,099

Вторая находка состоит в обнаружении достоверной положительной (хотя и слабой) корреляции фазового сдвига с теми же клиническими параметрами. Иными словами, чем выше стадия заболевания, балл по UPDRS, степень мышечной ригидности, тем больше шанс обнаружить у пациента несинхронный (т.е. близкий к альтернирующему и альтернирующий) паттерн сокращений мышц-антагонистов. Пример графика рассеяния такой корреляции представлен на рисунке 6.

Таблица 4. Корреляции нейрофизиологических и клинических параметров в группе БП (по Спирмену) (продолжение).

Показатель		Кол-во гармонических пиков	Фазовый сдвиг	Нарастание спектр. мощн. ЭМГ сгибателей в пробе с когнитивной нагрузкой
возраст	коэф. корр.	0,254	-0,154	0,004
	значение p	0,118	0,324	0,981
длительность заболевания	коэф. корр.	0,324	0,271	-0,291
	значение p	0,044	0,079	0,049
балл по Fahn	коэф. корр.	0,506	0,371	-0,284
	значение p	0,001	0,017	0,061
выраженность ригидности	коэф. корр.	0,217	0,466	-0,237
	значение p	0,226	0,004	0,141
балл по UPDRS	коэф. корр.	0,463	0,466	-0,268
	значение p	0,005	0,003	0,086
стадия по Хен-Яр	коэф. корр.	0,179	0,434	-0,091
	значение p	0,304	0,006	0,565
балл по шкале активности в повседневной жизни	коэф. корр.	0,205	0,393	-0,232
	значение p	0,286	0,026	0,179
балл по МОСА	коэф. корр.	0,292	-0,118	0,298
	значение p	0,093	0,488	0,062

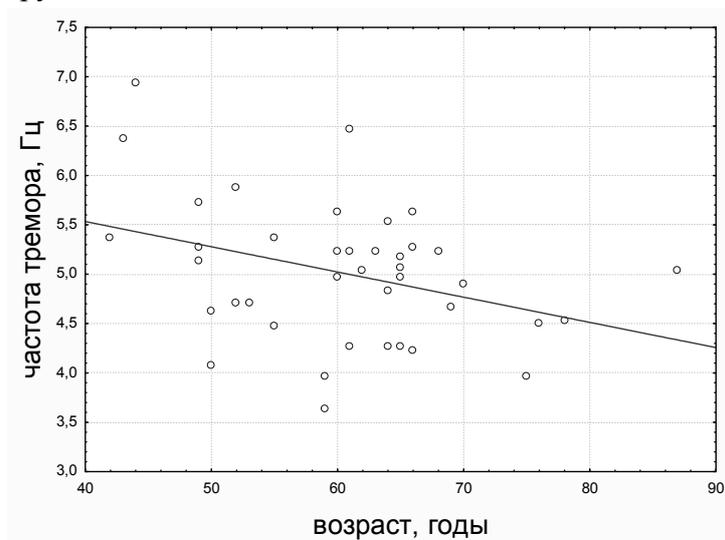
Рисунок 6. Диаграмма рассеяния при анализе корреляции фазового сдвига и балла по шкале UPDRS в группе БП.



Интересно, что при проведении аналогичных сопоставлений фазового сдвига с клиническими параметрами при треморе покоя была выявлена положительная корреляция только со степенью выраженности ригидности в исследуемой руке как в группе БП ($R=0,370$, $p=0,021$), так и при объединении групп БП и ЭТ-БП ($R=0,476$, $p=0,000$). Т.о. при треморе покоя единственным клиническим параметром из исследованных, оказывающим влияние на паттерн треморной активности мышц-антагонистов, была выраженность ригидности в исследуемой руке: чем больше выражена ригидность, тем больше паттерн сокращений антагонистов стремится к альтернирующему [163].

Отдельно хочется отметить, что, несмотря на данные литературы, свидетельствующие о наличии корреляции возраст-частота тремора при БП, в нашей выборке наблюдается лишь тенденция к слабой отрицательной корреляции между указанными параметрами (рис. 7).

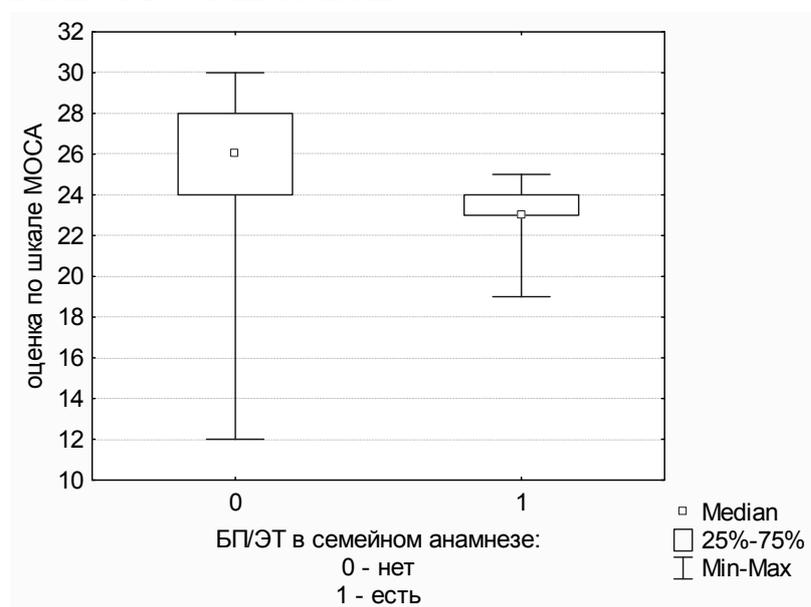
Рисунок 7. Зависимость частоты постурального тремора рук от возраста пациентов в группе БП.



С целью выяснения влияет ли семейный анамнез по ЭТ/БП на какие-либо проявления БП, будь то клинические или нейрофизиологические параметры, пациенты данной группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия ЭТ и/или БП в семейном анамнезе. Четырнадцать пациентов группы БП сообщали о наличии ЭТ и/или БП у ближайших родственников, 30 пациентов отрицали наличие дрожания/признаков БП у родственников, по двум больным сведений получено не было. Далее проводились сравнения обеих подгрупп по клиническим параметрам (возраст, длительность заболевания, балл по шкале Fahn, балл по шкале UPDRS (III секция), балл по шкале МОСА, балл по шкале повседневной активности, выраженность ригидности, стадия по Хен-Яр), а также нейрофизиологическим параметрам тремора (частота тремора,

количество гармонических пиков, общая спектральная мощность и ее нарастание в пробе с когнитивной нагрузкой, фазовый сдвиг для мышц-антагонистов при постуральном треморе рук). Получены различия по результатам МОСА-теста: оценка была значимо выше при отрицательном семейном анамнезе ($p=0,008$). Кроме этого, были получены менее значимые различия по шкале повседневной активности: более высокие баллы (соответствующие большей инвалидизации) получали пациенты с положительным семейным анамнезом ($p=0,032$). Диаграмма с представленными на ней медианами, интерквартильным размахом и максимальным/минимальным значениями балла по шкале МОСА, иллюстрирующая вышеуказанное различие между подгруппами, представлена ниже (рис.8).

Рисунок 8. Оценка по шкале МОСА в группе БП в зависимости от наличия/отсутствия БП и/или ЭТ в семейном анамнезе.



На диаграмме видно, что 75% пациентов подгруппы с отрицательным семейным анамнезом получили оценку 24 балла и выше, в то время как 75% пациентов с положительным семейным анамнезом получили оценку 24 балла и ниже. При этом по другим параметрам подгруппы не различались, в том числе по возрасту и длительности заболевания.

Анализ взаимосвязи электрофизиологических параметров тремора в группе БП выявил следующие корреляции:

1) слабую положительную корреляцию амплитуды тремора и спектральной мощности ЭМГ-сигнала: коэффициент корреляции Спирмена составил 0,424 и 0,516 для сгибателей и разгибателей соответственно ($p=0,006$ и $0,001$, соответственно)

2) слабую положительную корреляцию количества гармонических частотных пиков и фазового сдвига: коэффициент корреляции Спирмена равен 0,316 ($p=0,049$)

3) положительную корреляцию средней силы между количеством гармонических пиков в АМ-спектре и спектральной мощностью ЭМГ-сигнала в диапазоне 1-30 Гц: коэффициент корреляции Спирмена составил 0,759 и 0,677 для сгибателей и разгибателей соответственно ($p=0,000$ при обоих сравнениях).

Корреляции между частотой и амплитудой тремора выявлено не было.

3.2.2. Сопоставление клинических и треморографических параметров в группе ЭТ-БП

Ниже представлены сводные таблицы (таб. 5, таб. 6), содержащие коэффициенты корреляции и соответствующие значения p для каждой пары анализируемых признаков в группе смешанного фенотипа.

Таблица 5. Корреляции нейрофизиологических и клинических параметров в группе смешанного фенотипа (по Спирмену).

Показатель		Частота тремора	Амплитуда тремора	Спектр. мощн. ЭМГ 1-30 Гц (сгибатели)	Спектр. мощн. ЭМГ 1-30 Гц (разгибатели)
возраст	коэф. корр.	-0,318	0,078	-0,105	0,040
	значение p	0,139	0,723	0,635	0,856
длительность заболевания	коэф. корр.	-0,262	0,379	-0,069	0,060
	значение p	0,228	0,074	0,755	0,786
балл по Fahn	коэф. корр.	-0,477	0,282	0,294	0,100
	значение p	0,025	0,204	0,184	0,658
балл по UPDRS	коэф. корр.	-0,204	0,185	-0,043	0,094
	значение p	0,349	0,397	0,845	0,669
балл по шкале активности в повседневной жизни	коэф. корр.	-0,092	0,012	-0,029	-0,221
	значение p	0,683	0,958	0,898	0,323
балл по МОСА	коэф. корр.	0,376	0,134	0,131	-0,011
	значение p	0,077	0,540	0,552	0,960

Таблица 6. Корреляции нейрофизиологических и клинических параметров в группе смешанного фенотипа (по Спирмену) (продолжение).

Показатель		Кол-во гармонических пиков	Фазовый сдвиг	Нарастание спектр. мощн. ЭМГ сгибателей в пробе с когнитивной нагрузкой
возраст	коэф. корр.	0,287	0,021	-0,201
	значение p	0,184	0,927	0,358
длительность заболевания	коэф. корр.	0,232	-0,398	-0,114
	значение p	0,287	0,066	0,603
балл по Fahn	коэф. корр.	0,212	0,058	-0,241
	значение p	0,342	0,802	0,281
балл по UPDRS	коэф. корр.	-0,046	0,392	0,152
	значение p	0,836	0,071	0,489
балл по шкале активности в повседневной жизни	коэф. корр.	-0,152	-0,047	-0,413
	значение p	0,500	0,841	0,056
балл по МОСА	коэф. корр.	-0,254	0,131	-0,170
	значение p	0,242	0,560	0,437

При анализе взаимосвязи клинических параметров с электрофизиологическими параметрами постурального тремора рук в группе смешанного фенотипа была обнаружена единственная корреляция: обратная взаимосвязь между частотой тремора и оценкой по шкале Fahn. Иными словами, при более низких частотах чаще обнаруживался более выраженный и распространенный тремор (при том, что корреляция с возрастом и длительностью заболевания отсутствует). Однако корреляция слабая и нуждается в подтверждении на выборке большего объема.

Также не было обнаружено взаимосвязи наличия/отсутствия феномена ГЧС (превышающей $0,2 \text{ см}^2$), а также наличия/отсутствия БП и/или ЭТ в семейном анамнезе с какими-либо клиническими или треморографическими параметрами.

Анализ взаимосвязи электрофизиологических параметров тремора в данной группе выявил слабую положительную корреляцию между количеством гармонических пиков в АМ-спектре и спектральной мощностью ЭМГ-сигнала: коэффициент корреляции

Спирмена составил 0,529 и 0,572 для сгибателей и разгибателей соответственно ($p=0,009$ и $0,004$, соответственно)

Следует отметить, что трудности обнаружения клинико-электрофизиологических корреляций в данной группе объясняются не только ее малочисленностью, но и относительной гетерогенностью, т.к. в нее попали как пациенты с трансформацией длительно текущего ЭТ в БП, так и пациенты с сочетанием признаков БП и тремора «эссенциального» типа уже в дебюте заболевания.

3.2.3. Сопоставление клинических и нейрофизиологических параметров в группе ЭТ

Коэффициенты корреляции (по Спирмену) и соответствующие значения p для каждой пары анализируемых признаков приведены в сводных таблицах 7 и 8.

Таблица 7. Корреляции нейрофизиологических и клинических параметров в группе ЭТ (по Спирмену).

Показатель		Частота тремора	Амплитуда тремора	Спектр. мощн. ЭМГ 1-30 Гц (сгибатели)	Спектр. мощн. ЭМГ 1-30 Гц (разгибатели)
возраст	коэф. корр.	-0,570	0,391	0,104	0,120
	значение p	0,000	0,017	0,534	0,473
длительность заболевания	коэф. корр.	-0,024	-0,265	0,082	0,041
	значение p	0,888	0,113	0,623	0,808
балл по Fahn	коэф. корр.	-0,024	0,107	0,361	0,255
	значение p	0,888	0,554	0,036	0,146
балл по шкале активности в повседневной жизни	коэф. корр.	-0,406	0,264	0,286	0,244
	значение p	0,021	0,151	0,112	0,180
балл по МОСА	коэф. корр.	0,074	-0,139	0,129	-0,107
	значение p	0,701	0,481	0,505	0,579

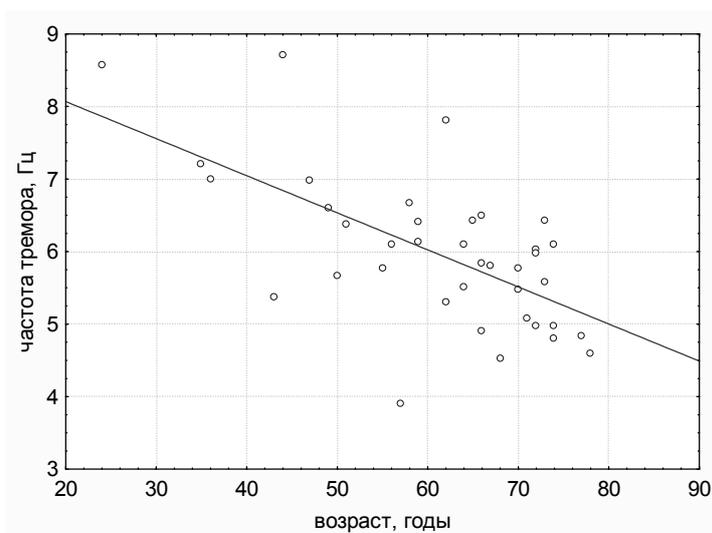
Таблица 8. Корреляции нейрофизиологических и клинических параметров в группе ЭТ (по Спирмену) (продолжение).

Показатель		Кол-во гармонических пиков	Фазовый сдвиг	Нарастание спектр. мощн. ЭМГ сгибателей в пробе с когнитивной нагрузкой
возраст	коэф. корр.	0,440	0,191	0,206
	значение p	0,005	0,250	0,214
длительность заболевания	коэф. корр.	-0,232	0,144	-0,185
	значение p	0,161	0,389	0,266
балл по Fahn	коэф. корр.	0,003	0,343	-0,364
	значение p	0,987	0,047	0,034
балл по шкале активности в повседневной жизни	коэф. корр.	0,283	-0,348	-0,201
	значение p	0,117	0,051	0,271
балл по МОСА	коэф. корр.	-0,249	-0,017	-0,365
	значение p	0,193	0,931	0,053

Как видно из таблицы, наиболее значимая корреляция выявлена для пары параметров частота тремора/возраст: чем больше возраст пациента, тем меньше частота тремора, что согласуется с данными литературы [161, 156]. Интересно, что в группе ЭТ данная взаимосвязь прослеживается существенно более четко, чем группе БП (где имеется лишь тенденция), несмотря на меньшую численность группы ЭТ. Диаграмма рассеяния, иллюстрирующая взаимосвязь частоты тремора и возраста в группе ЭТ, приведена ниже (рис. 9).

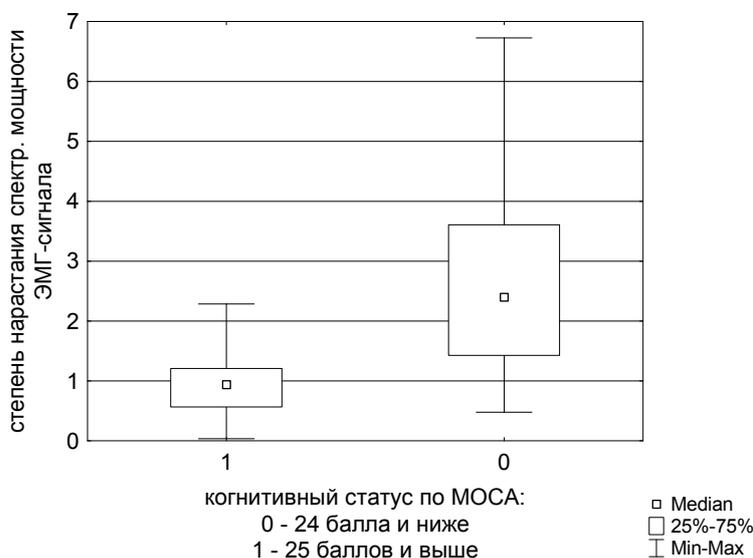
Также по приведенным в таблице данным можно увидеть, что имеется тенденция к слабой отрицательной корреляции между оценкой по шкале повседневной активности и величиной фазового сдвига. Это означает несколько более выраженную инвалидизацию пациентов с синхронным паттерном треморной активности мышц, возможно вследствие затруднения реципрокного ингибирования активности антагонистов [160].

Рисунок 9. Зависимость частоты постурального тремора рук от возраста пациентов в группе ЭТ.



Было также отмечено, что в группе ЭТ имеется тенденция к слабой отрицательной корреляции между оценкой по шкале МОСА с одной стороны и степенью нарастания спектральной мощности ЭМГ-сигнала сгибателей в пробе со счетом – с другой. С целью уточнения взаимосвязи этих параметров группа ЭТ была разделена на 2 подгруппы – с оценкой по МОСА 24 балла и ниже (8 пациентов) и с оценкой по МОСА 25 баллов и выше (21 пациент). В данных подгруппах установлены статистически значимые различия по степени нарастания спектральной мощности ЭМГ-сигнала локтевого сгибателя кисти в пробе со счетом (выше в подгруппе с низким баллом по МОСА; критерий Манна-Уитни, $p=0,007$) (рис.10).

Рисунок 10. Степень нарастания спектральной мощности ЭМГ-сигнала локтевого сгибателя кисти в пробе со счетом в зависимости от балла по шкале МОСА.



Далее выделенные подгруппы были проанализированы по остальным треморографическим параметрам, а также клиническим параметрам. Было выявлено следующие различия: 1) по величине отношения ЭМГ-ЭМГ когерентности на удвоенной частоте тремора к ЭМГ-ЭМГ когерентности на частоте тремора (выше в подгруппе с низким баллом по МОСА; критерий Манна-Уитни, $p=0,046$); 2) по частоте встречаемости тремора покоя (выше в подгруппе с низким баллом по МОСА, $p=0,003$; см. таблица 9) [164]. Учитывая высокий процент пациентов с тремором покоя в подгруппе больных с низким когнитивным статусом при ЭТ можно предполагать патогенетическую взаимосвязь этих двух параметров [156].

Таблица 9. Различия по количеству пациентов с тремором покоя в выделенных по когнитивному статусу подгруппах больных с ЭТ.

оценка по МОСА	кол-во больных	доля пациентов с тремором покоя	значение p
24 балла и менее	8	0,625 (5 пациентов)	0,003
25 баллов и более	21	0,095 (2 пациента)	

По остальным клиническим и нейрофизиологическим параметрам, в т.ч. возрасту и длительности заболевания, подгруппы не различались. Также подгруппы не различались по частоте встречаемости ГЧС ($\text{ГЧС} \geq 0,2 \text{ см}^2$ обнаружена у двоих пациентов из 7 обследованных в подгруппе больных, получивших 24 и менее баллов по шкале МОСА, и у 4 пациентов из 18 обследованных, в подгруппе больных, получивших 25 и более баллов по шкале МОСА).

Следует отметить, что нарастание треморной активности мышц при когнитивной нагрузке, косвенно отражаемое параметром нарастания спектральной мощности ЭМГ-сигнала в пробе со счетом, является характерным свойством паркинсонического тремора. Высокие величины отношения ЭМГ-ЭМГ когерентности на удвоенной частоте тремора к ЭМГ-ЭМГ когерентности на частоте тремора также более присущи тремору при БП по сравнению с ЭТ (см. ниже раздел 3.3). Учитывая вышеприведенные различия можно говорить о том, что нами выделена подгруппа пациентов в составе группы ЭТ, характеризующаяся наличием когнитивной дисфункции (низкие баллы по МОСА), чаще встречающимся тремором покоя, тенденцией к нарастанию треморной активности мышц на счете и характеристиками ЭМГ-ЭМГ когерентности, более присущими паркинсоническому тремору. Иными словами данная подгруппа по ряду клинических и треморографических характеристик находится ближе к БП, чем остальные пациенты в составе группы ЭТ. Дальнейшее наблюдение этих пациентов в динамике может помочь

установить, происходит ли у таких больных трансформация ЭТ в БП (и в каком проценте случаев), и играют ли вышеупомянутые нейрофизиологические параметры тремора какую-либо прогностическую роль.

Анализ треморографических параметров в группе ЭТ в зависимости от наличия/отсутствия ГЧС, а также в зависимости от наличия/отсутствия БП и/или ЭТ в семейном анамнезе каких-либо различий не выявил.

Анализ взаимосвязи электрофизиологических параметров тремора в данной группе выявил слабую отрицательную корреляцию частоты тремора и его амплитуды (коэффициент корреляции Спирмена $-0,473$, $p=0,003$) [161].

Резюме подглавы 3.2.

К наиболее значимым клинико-треморографическим корреляциям, выявленным в группах, можно отнести следующие:

1) положительная корреляция фазового сдвига и степени выраженности ригидности в исследуемой руке в группе БП (т.е. при более выраженной ригидности чаще отмечается альтернирующий паттерн). Данная взаимосвязь отмечается как при треморе покоя, так и при постуральном треморе;

2) положительная корреляция спектральной мощности ЭМГ-сигнала в диапазоне 1-30Гц с такими клиническими параметрами, как длительность заболевания, оценка по шкале Fahn, выраженность ригидности, балл по шкале UPDRS в группе БП;

3) положительная корреляция количества гармонических частотных пиков с длительностью заболевания, оценкой по шкалам Fahn и UPDRS в группе БП;

4) отрицательная корреляция частоты тремора и возраста пациента в группе ЭТ, а также более слабая отрицательная корреляция амплитуды тремора и возраста пациента в группе ЭТ.

5) отрицательная корреляция частоты тремора и балла по шкале повседневной активности в группе ЭТ

Выявлено, что пациенты с БП и положительным семейным анамнезом по БП и/или ЭТ получают меньшие баллы шкале по МОСА и более инвалидизированы, чем пациенты этой же группы с отрицательным семейным анамнезом.

Показано, что у пациентов с ЭТ и когнитивными нарушениями чаще отмечается тремор покоя, а также наблюдаются более высокие значения степени нарастания спектральной мощности ЭМГ-сигнала в пробе со счетом и величины соотношения ЭМГ-ЭМГ когерентности на удвоенной частоте тремора к ЭМГ-ЭМГ когерентности на частоте тремора.

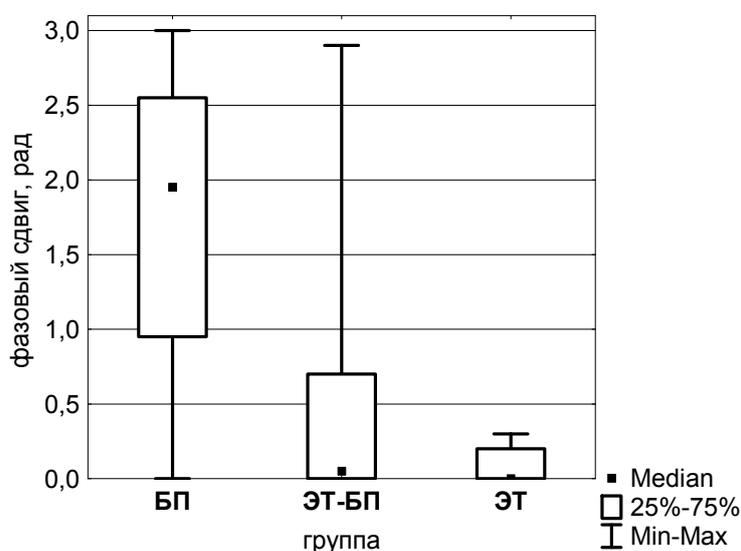
3.3. Сравнительный анализ электрофизиологических параметров тремора рук в исследуемых группах

3.3.1. Исследование тремора покоя

При треморе покоя анализировался фазовый сдвиг осцилляторной ЭМГ-активности мышц-антагонистов. Выбор этого параметра был обусловлен данными литературы, свидетельствующими о том, что именно по паттерну сокращений мышц-антагонистов при треморе покоя, определяемому величиной фазового сдвига, можно дифференцировать ЭТ и тремор при БП [121].

Число объектов исследования в каждой из групп определялось количеством пациентов, у которых при треморографии был зафиксирован тремор покоя, и составило: 44 пациента в группе БП, 20 пациентов в группе ЭТ-БП и 7 пациентов в группе ЭТ. Применялся тест множественных сравнений Краскела-Уоллиса, подтвердивший наличие различий по указанному параметру между группами ($p=0,000$). Последующие попарные сравнения выявили достоверные различия между группами БП и ЭТ-БП ($p=0,000$), а также между группами БП и ЭТ ($p=0,001$), заключающиеся в том, что фазовый сдвиг в группах ЭТ и ЭТ-БП принимал меньшие значения, чем в группе БП. Таким образом, в группе БП паттерн сокращений мышц-антагонистов чаще был промежуточным и альтернирующим, а в группах ЭТ и ЭТ-БП тяготел к синхронному [155, 163]. Различия по параметру фазового сдвига проиллюстрированы диаграммой, на которой представлены медианы, интерквартильный размах и максимальное/минимальное значения данного параметра (в радианах) по группам (рис. 11).

Рисунок 11. Фазовый сдвиг треморной ЭМГ-активности мышц-антагонистов при треморе покоя.



На диаграмме видно, что у всех пациентов из группы ЭТ, имеющих тремор покоя, фазовый сдвиг не превышал 0,3 радиан, что свидетельствует о синхронном паттерне сокращений мышц-антагонистов. В группе ЭТ-БП наблюдался полный спектр значений фазового сдвига от 0 до 3 радиан, однако как минимум у половины пациентов фазовый сдвиг составил 0 радиан (синхронные сокращения), и у 75% больных этот параметр не превысил 0,7 радиан. Таким образом, в данной группе прослеживается явная тенденция к преимущественно синхронному паттерну сокращений мышц-антагонистов. В группе БП также отмечался весь спектр значений фазового сдвига от 0 до 3 радиан, однако у половины пациентов фазовый сдвиг находился в диапазоне 1-2,5 радиан, что соответствует промежуточному паттерну сокращений, у четверти пациентов - в диапазоне 2,5-3 радиан (альтернирующий паттерн), у оставшейся четверти 0-1 радиан (синхронный и близкий к синхронному промежуточный паттерн). Иными словами, если большинство пациентов в группе ЭТ-БП имеют синхронный и близкий к нему паттерн, то в группе БП явно преобладает промежуточный и альтернирующий паттерны сокращений мышц-антагонистов. Вышеуказанные различия легко объяснимы, учитывая положительную корреляцию между выраженностью ригидности и фазовым сдвигом. Отсутствие ригидности в группе ЭТ и отсутствие или ее малая выраженность в группе ЭТ-БП обуславливают низкие значения фазового сдвига в этих группах. Полученные результаты свидетельствуют о следующем: синхронный паттерн сокращений мышц-антагонистов при треморе покоя характерен для ЭТ и вариантов со смешанным фенотипом ЭТ-БП, но может иметь место и у некоторых пациентов с «классическим» фенотипом БП. Промежуточный и, тем более, альтернирующий паттерн при треморе покоя встречается, в основном, при БП и, значительно реже, у пациентов группы ЭТ-БП, но не характерен для ЭТ. Таким образом, обнаружение промежуточного/альтернирующего паттерна при треморе покоя у пациента с диагнозом «эссенциальный тремор» представляется маловероятным и требует исключения наличия у такого пациента признаков болезни Паркинсона [155]. Конечно, данное заключение нуждается в проверке в группе ЭТ большего объема, поскольку в данной работе репрезентативность выборки пациентов с ЭТ и тремором покоя ограничена ее малым объемом.

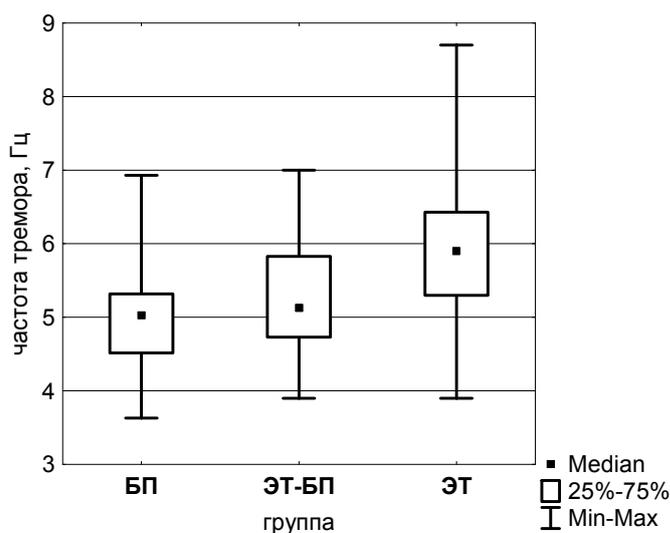
3.3.2. Исследование постурального тремора

Частота и амплитуда тремора

Частота и амплитуда тремора рассчитывались по акселерометрическим показаниям. Число объектов исследования составило: 40 пациентов в группе БП (у 6 пациентов с БП постуральный компонент тремора был слабо выражен, так что не удалось

зарегистрировать устойчивых частотных пиков в АМ-спектре), 23 пациента в группе ЭТ-БП, 38 пациентов в группе ЭТ. Тест Краскела-Уоллиса продемонстрировал достоверные различия по частоте тремора между группами ($p=0,000$). Последующие попарные сравнения выявили, что частота постурального тремора в группе ЭТ выше, чем в группах БП ($p=0,000$) и ЭТ-БП ($p=0,028$) [156, 159]. Вышеуказанные различия проиллюстрированы диаграммой, содержащей медианы, интерквартильный размах и максимальное/минимальное значения частоты по группам (рис.12).

Рисунок 12. Частота постурального тремора в исследуемых группах.



Вышеприведенная диаграмма демонстрирует не только межгрупповые различия по частоте, но и тот факт, что диапазоны наблюдаемых частот существенно перекрываются в группах, особенно в диапазоне 5-6 Гц. Перекрытие минимально между группами ЭТ и БП, можно видеть, что 75% всех значений в группе БП находятся ниже 5,3 Гц (интерквартильный размах 4,5-5,3 Гц), в то время как 75% всех значений в группе ЭТ находятся выше этой же частоты (интерквартильный размах 5,3-6,4 Гц). Что же касается группы ЭТ-БП, то ее частотный диапазон существенно перекрывается как с группой БП, так и с группой ЭТ (интерквартильный размах 4,7-5,8 Гц).

Межгрупповые сравнения по амплитуде тремора различий между группами не выявили.

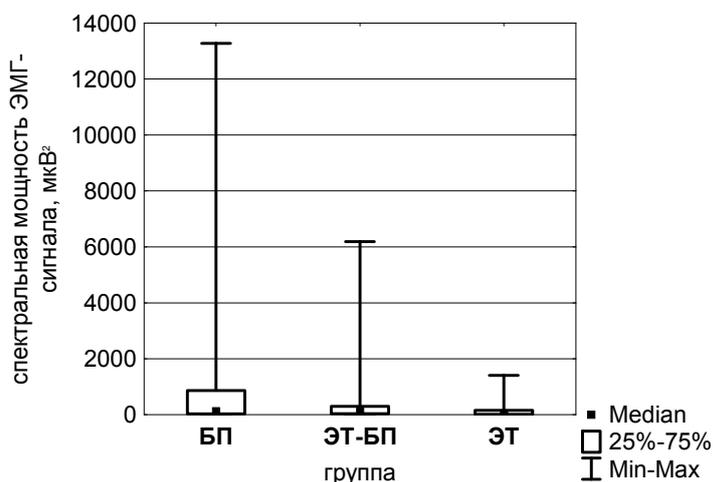
Спектральная мощность ЭМГ-сигнала в диапазоне 1-30 Гц

Поскольку в диапазоне 1-30 Гц располагается не только собственно частота тремора, но и большая часть гармонических частотных пиков, связанных с основной частотой тремора, спектральная мощность ЭМГ-сигнала в данном частотном диапазоне является параметром, косвенно отражающим суммарную треморную активность в

исследуемой мышечной группе. Кроме того, как было показано выше, спектральная мощность зависит и от выраженности ригидности.

Различия по параметру спектральной мощности в группах анализировались отдельно для локтевого сгибателя и разгибателя кисти. Число объектов исследования составило: 46 пациентов в группе БП, 23 пациента в группе ЭТ-БП, 38 пациентов в группе ЭТ. При сравнительном анализе спектральной мощности ЭМГ-сигнала локтевого сгибателя кисти (тест Краскела-Уоллиса) выявлены достоверные различия между группами ($p=0,020$). Попарный анализ показал, что данный параметр принимает более высокие значения в группе БП по сравнению с группой ЭТ ($p=0,017$). Попарные же сравнения группы ЭТ-БП с двумя другими группами различий не выявили [155]. Результаты проиллюстрированы диаграммой (рис. 13).

Рисунок 13. Спектральная мощность ЭМГ-сигнала локтевого сгибателя кисти в диапазоне 1-30 Гц.



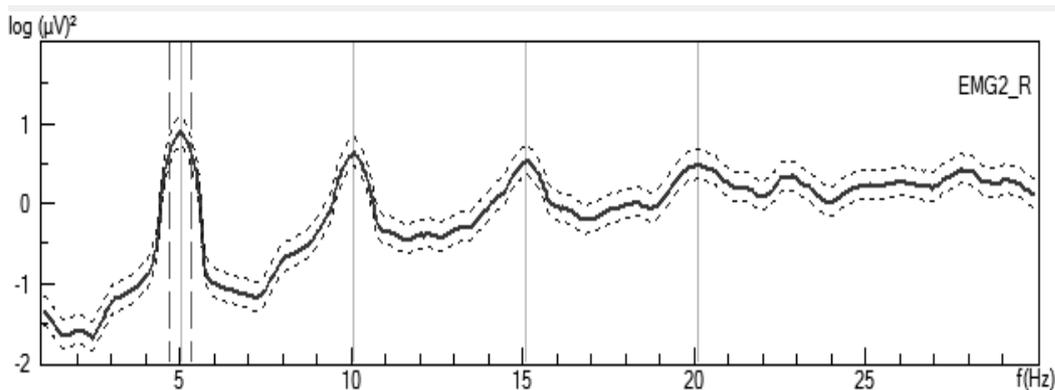
При анализе спектральной мощности ЭМГ-сигнала локтевого разгибателя кисти различий между группами выявлено не было.

Таким образом, различия между группами по параметру общей спектральной мощности выявляются в спектрах ЭМГ-сигнала локтевого сгибателя, но не разгибателя кисти, причем большие значения спектральной мощности принимает в группе БП по сравнению с группой ЭТ.

Количество гармонических частотных пиков в АМ- и ЭМГ-спектрах

В полученных АМ- и ЭМГ-спектрах мощности помимо основного частотного пика, соответствующего частоте тремора, нередко наблюдались также гармонические частотные пики, соответствующие частотам $2x$, $3x$, $4x$ и т.д., где x – частота тремора (рис. 14).

Рисунок 14. Спектр мощности ЭМГ-сигнала локтевого сгибателя кисти пациента с БП. По оси абсцисс – частота (Гц), по оси ординат спектральная мощность ЭМГ-сигнала, представленная в виде логарифмической шкалы ($\log(\mu\text{V}^2)$).

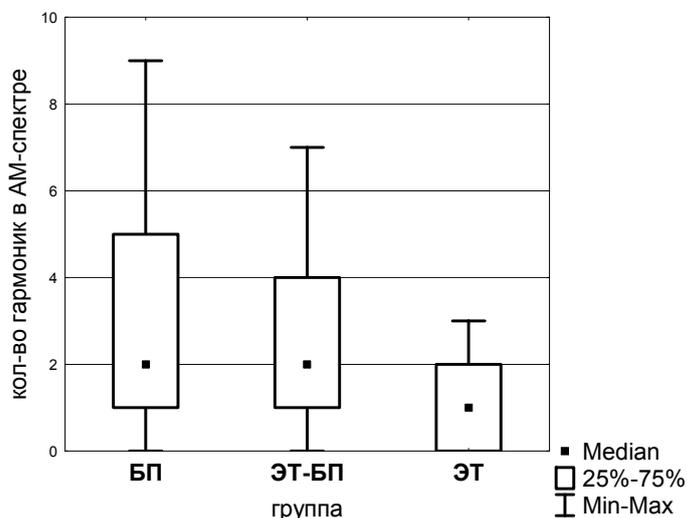


Помимо первого пика, соответствующего частоте тремора (5 Гц), в представленном ЭМГ-спектре определяется три гармонических частотных пика (10 Гц; 15 Гц; 20 Гц).

Для каждого пациента оценивалось число гармонических частотных пиков в спектрах мощности АМ-сигнала и ЭМГ-сигнала локтевого сгибателя кисти и локтевого разгибателя кисти.

При анализе количества гармонических частотных пиков в АМ-спектрах с помощью критерия Краскела-Уоллиса получены достоверные различия между группами ($p=0,000$). Число объектов исследования составило: 39 пациентов в группе БП, 23 пациента в группе ЭТ-БП, 38 пациентов в группе ЭТ. При последующем попарном анализе выявлено, что в группах БП и ЭТ-БП гармонических частотных пиков в АМ-спектрах больше, чем в группе ЭТ ($p=0,000$ и $p=0,001$, соответственно) [159]. Результаты проиллюстрированы нижеследующей диаграммой (рис.15).

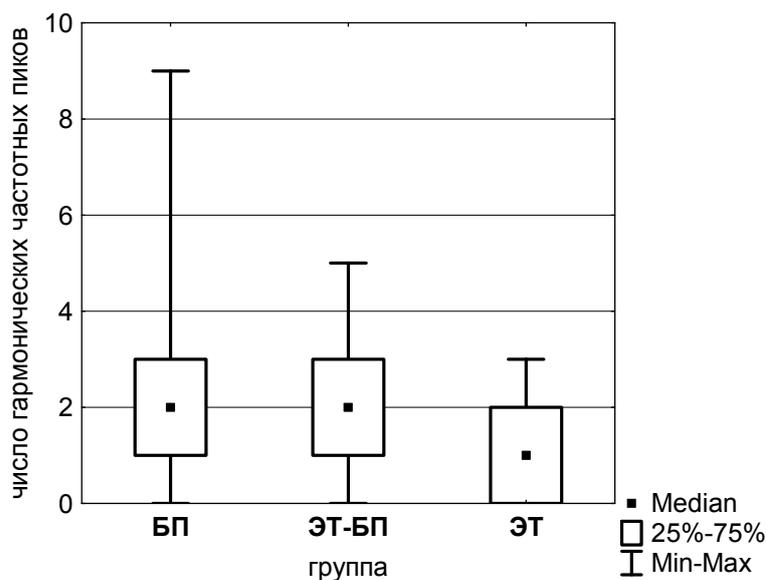
Рисунок 15. Количество гармонических частотных пиков в АМ-спектре в группах.



Как можно увидеть на диаграмме ни у одного пациента группы ЭТ количество гармонических частотных пиков в АМ-спектре не превышало 3-х, в то время как в группах ЭТ-БП и БП число гармонических пиков могло достигать 7 и 9 соответственно. Это означает, по всей видимости, что обнаружение большого количества гармонических частотных пиков в АМ-спектре является относительно специфичным, но мало чувствительным признаком БП.

Аналогичная, хотя и менее яркая картина различий по числу гармонических пиков выявлена и при спектральном анализе ЭМГ-сигнала локтевого сгибателя кисти. Здесь также выявлены различия между группами ($p=0,000$). Число объектов исследования составило: 43 пациента в группе БП, 22 пациента в группе ЭТ-БП, 38 пациентов в группе ЭТ. При последующем попарном сравнении показано, что гармонических пиков больше в ЭМГ-спектрах групп БП и ЭТ-БП по сравнению с группой ЭТ ($p=0,001$ и $p=0,006$, соответственно) [155], что проиллюстрировано нижеследующей диаграммой (рис. 16).

Рисунок 16. Количество гармонических частотных пиков в ЭМГ-спектре локтевого сгибателя кисти в группах.



На диаграмме видно, что интерквартильный размах по данному параметру в большей степени перекрывается в группах, нежели на предыдущей диаграмме. Это свидетельствует о несколько меньшей дифференциально-диагностической значимости числа гармонических пиков в ЭМГ-спектре по сравнению с оценкой по АМ-спектру.

Что же касается числа гармонических частотных пиков в ЭМГ-спектрах локтевого разгибателя кисти, то были получены еще менее значимые различия между группами (тест Краскела-Уоллиса, $p=0,014$; число объектов исследования: 42 пациента в группе БП,

23 пациента в группе ЭТ-БП, 38 пациентов в группе ЭТ); а при попарных сравнениях удалось выявить различия только между группами ЭТ и БП (число гармонических пиков больше в группе БП, $p=0,034$).

Таким образом, наиболее значимые различия между группами по параметру количества гармонических частотных пиков выявлялись при анализе АМ-спектров, а наименее значимые при анализе в ЭМГ-спектров мощности локтевого разгибателя кисти.

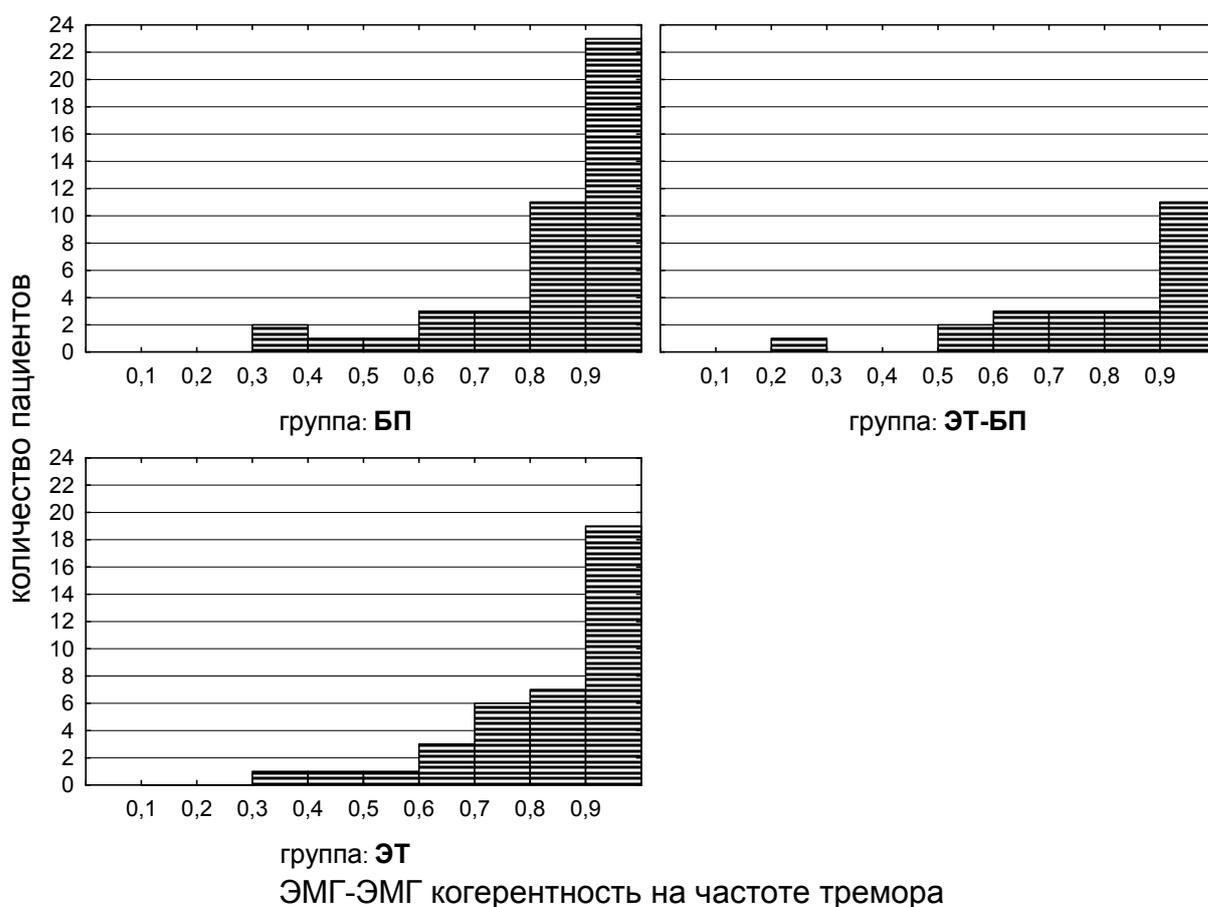
ЭМГ-ЭМГ когерентность на частоте тремора и частоте первой высшей гармоники

Помимо спектрального анализа проводился также кросс-спектральный анализ ректифицированного ЭМГ-сигнала с мышц-антагонистов с определением таких параметров, как межмышечная (ЭМГ-ЭМГ) когерентность и фазовый сдвиг на интересующих частотах. Оценка когерентности проводилась в двух частотных диапазонах: на частоте тремора и удвоенной частоте тремора, или частоте первой высшей гармоники (равной $2x$, где x – частота тремора, фактически попадает в диапазон 8-12 Гц). Когерентность является параметром, отражающим взаимосвязанность, или скоррелированность двух волновых процессов во времени. Чем выше значение ЭМГ-ЭМГ когерентности на некоторой частоте, тем больше вероятность наличия единого источника (центрального осциллятора), порождающего треморную активность в обеих мышечных группах на данной частоте. Анализ ЭМГ-ЭМГ когерентности с мышц разных конечностей при БП и ЭТ по многочисленным данным литературы свидетельствует о наличии разных осцилляторов для правой и левой конечности, поскольку ЭМГ-ЭМГ когерентность в этом случае на частоте тремора низкая. При обилии исследований кортикомышечной когерентности, свидетельствующих о наличии при БП (но не при ЭТ) центрального осциллятора удвоенной частоты тремора, нам не удалось найти работы, анализирующие ЭМГ-ЭМГ когерентность на удвоенной частоте тремора при этих заболеваниях.

В нашей работе оценка ЭМГ-ЭМГ когерентности проводилась в двух частотных диапазонах: на основной и удвоенной частоте тремора.

При сравнительном анализе величины ЭМГ-ЭМГ когерентности на основной частоте тремора в трех исследуемых группах различий получено не было. Диаграммы распределения значений ЭМГ-ЭМГ когерентности на частоте тремора в исследуемых группах представлены ниже (рис. 17).

Рисунок 17. Распределение значений межмышечной когерентности на частоте тремора в исследуемых группах.

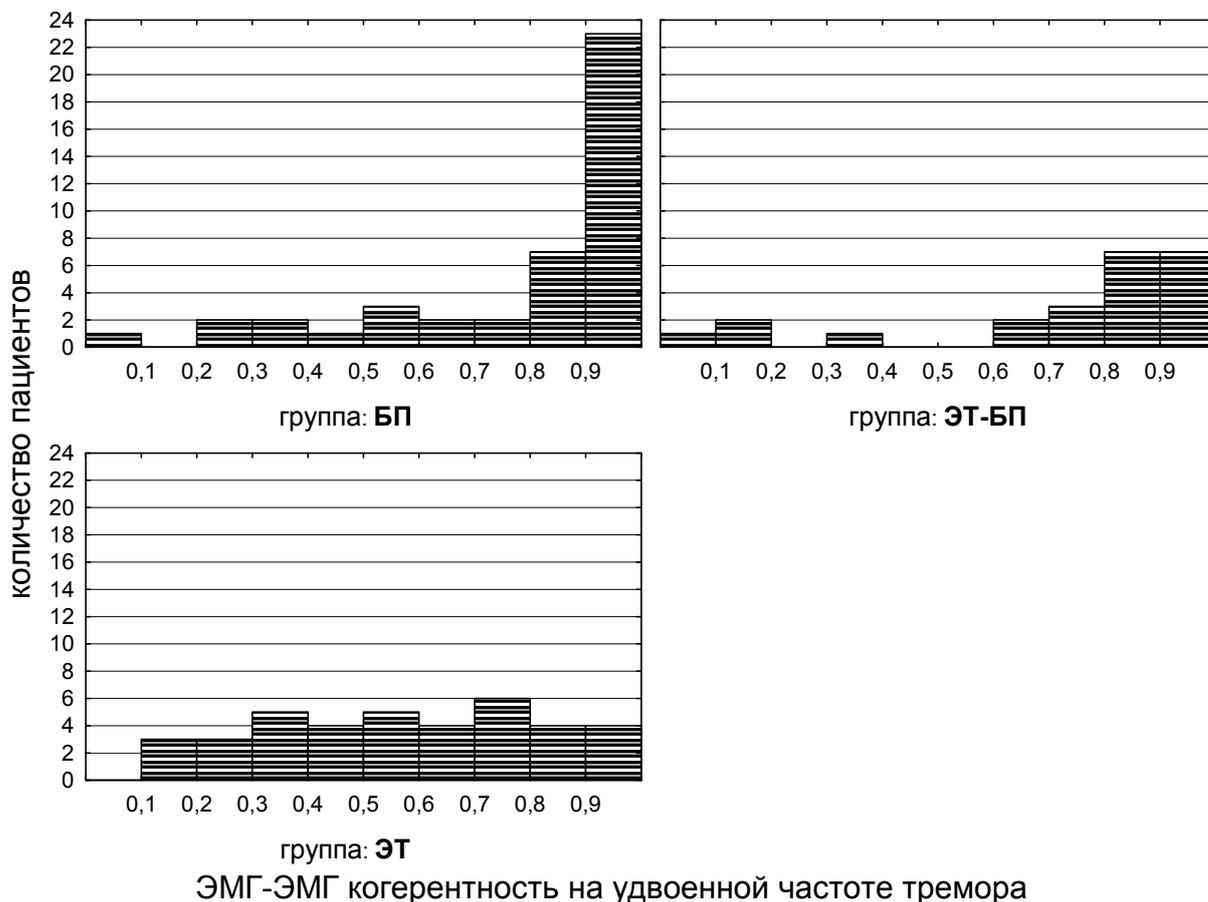


На диаграмме можно увидеть, что во всех трех группах наиболее высокие значения ЭМГ-ЭМГ когерентности на частоте тремора характеризуются наибольшей частотой встречаемости. Это означает, что в подавляющем большинстве случаев во всех группах ЭМГ-активность мышц-антагонистов была высоко когерентна на частоте тремора, что свидетельствует об общем источнике осцилляций на данной частоте (центральном осцилляторе).

При сравнительном анализе значений когерентности на частоте первой высшей гармоники (т.е. удвоенной частоте тремора) были выявлены значимые различия между группами (критерий Краскела-Уоллиса, $p=0,000$; число объектов исследования: 43 пациента в группе БП, 23 пациента в группе ЭТ-БП, 37 пациентов в группе ЭТ). Далее при попарном сравнении выявлено, что ЭМГ-ЭМГ когерентность на удвоенной частоте тремора выше в группе БП по сравнению с группой ЭТ ($p=0,000$) [157]. При этом достоверных отличий между группами ЭТ-БП и ЭТ выявить не удалось, хотя пролеживается тенденция к более высоким значениям когерентности в данном частотном

диапазоне в группе ЭТ-БП, чем в группе ЭТ ($p=0,094$). Диаграммы распределения значений ЭМГ-ЭМГ когерентности на удвоенной частоте тремора в исследуемых группах представлены ниже (рис.18).

Рисунок 18. Распределение значений межмышечной когерентности на удвоенной частоте тремора (8-12 Гц) в исследуемых группах.



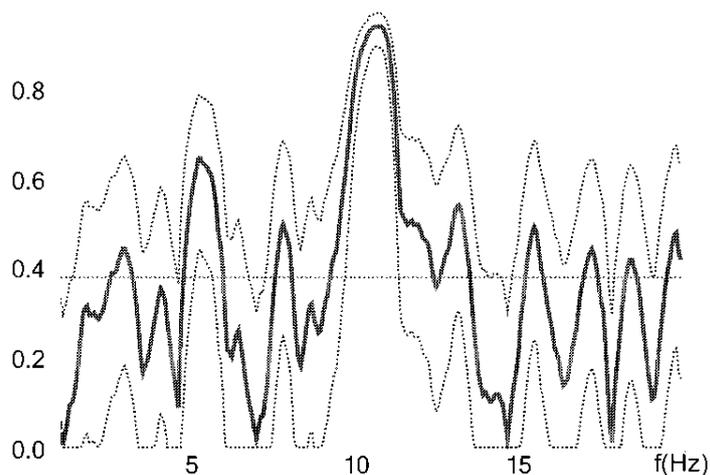
Можно заметить, что в группе БП чаще всего встречаются высокие (более 0,8) значения ЭМГ-ЭМГ когерентности на данной частоте. Иными словами в данной группе величины когерентности на частоте тремора и удвоенной частоте тремора в целом одинаково высоки. Подобная тенденция присутствует и в группе ЭТ-БП, но в силу меньшей выраженности не достигает достоверных различий с группой ЭТ, где высокие значения когерентности на удвоенной частоте тремора отмечены лишь у единичных больных.

Было отмечено также, что у ряда пациентов с БП (в группе БП или ЭТ-БП) межмышечная когерентность на удвоенной частоте тремора даже превышает

когерентность на основной частоте тремора [155, 163]. В качестве иллюстрации приводим кривую ЭМГ-ЭМГ когерентности пациента с БП (рис. 19).

Рисунок 19. ЭМГ-ЭМГ когерентность мышц-антагонистов у пациента с БП.

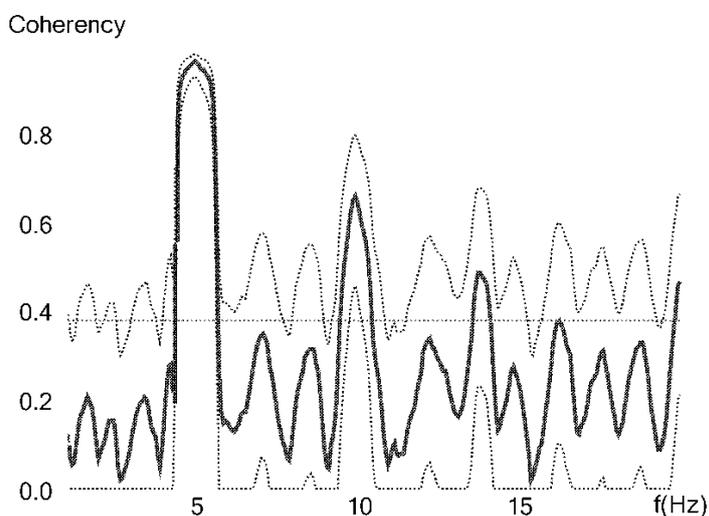
По оси абсцисс – частота (диапазон 0-20 Гц), по оси ординат – когерентность. Coherency



У данного пациента наибольшее значение ЭМГ-ЭМГ когерентности соответствует частоте 10,7 Гц, в то время как собственно частота тремора составляет 5,3 Гц. Практически у всех пациентов из группы ЭТ (за исключением троих), напротив, максимальные значения ЭМГ-ЭМГ когерентности соответствовали основной частоте тремора, даже при наличии нескольких гармонических пиков в спектрах [155]. Для сравнения ниже приведена кривая ЭМГ-ЭМГ когерентности пациента из группы ЭТ (рис. 20).

Рисунок 20. ЭМГ-ЭМГ когерентность мышц-антагонистов у пациента с ЭТ.

По оси абсцисс – частота (диапазон 0-20 Гц), по оси ординат – когерентность. Coherency



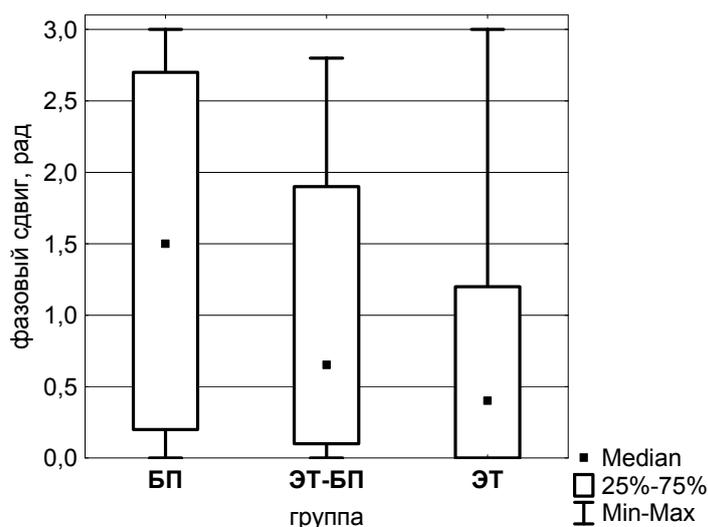
С целью количественной оценки данного феномена в группах для каждого пациента вычислялось соотношение величины ЭМГ-ЭМГ когерентности на удвоенной частоте тремора к ее величине на частоте тремора. Полученные значения сопоставлялись между группами. По данному показателю также были выявлены различия между группами (тест Краскела-Уоллиса, $p=0,000$), причем при попарных сравнениях были получены значимо более высокие значения параметра в группах ЭТ-БП и БП по сравнению с группой ЭТ ($p=0,008$ и $p=0,000$, соответственно). Иными словами феномен более высокой межмышечной когерентности на удвоенной частоте тремора по сравнению с когерентностью на частоте тремора достоверно чаще встречается у пациентов с БП; при этом неважно, имеет ли место классическая картина БП или БП с «эссенциальным» фенотипом тремора [162].

Также как и в случае с подсчетом количества гармонических пиков в спектрах, анализ когерентности свидетельствует о потенциально важной роли гармонических компонент частотного спектра в дифференциальной диагностике ЭТ и БП. Соотношение величины ЭМГ-ЭМГ когерентности на удвоенной частоте тремора к величине когерентности на основной частоте тремора может играть более значимую роль в диагностике паркинсонического характера тремора, нежели абсолютная величина когерентности на удвоенной частоте тремора.

Фазовый сдвиг при кросс-спектральном анализе треморной ЭМГ-активности мышц-антагонистов

В отличие от тремора покоя при постуральном треморе во всех исследуемых группах встречались самые различные значения фазового сдвига, варьирующие от 0 до 3 радиан. И все же в группе ЭТ чаще встречался синхронный и близкий к нему паттерн сокращений мышц-антагонистов, в то время как в группе БП одинаково часто встречались как высокие (близкие к 3 радианам), так и низкие значения фазового сдвига. Медианы, интерквартильный размах и минимальное/максимальное значения фазового сдвига приведены на диаграмме (рис. 21). При сравнении параметра в группах число объектов исследования составило: 43 пациента в группе БП, 22 пациента в группе ЭТ-БП, 38 пациентов в группе ЭТ. По данному параметру получены достоверные различия между группами (критерий Краскела-Уоллиса, $p=0,008$), а при попарных сравнениях показано, что фазовый сдвиг выше в группе БП, чем в группе ЭТ ($p=0,008$), в то время как значимых отличий группы ЭТ-БП от двух других групп выявлено не было [163].

Рисунок 21. Фазовый сдвиг треморной ЭМГ-активности мышц-антагонистов.



Изменение амплитуды тремора и спектральной мощности ЭМГ-сигнала в диапазоне 1-30 Гц в локтевом сгибателе кисти в пробе с когнитивной нагрузкой

Мы сравнили значения спектральной мощности ЭМГ-сигнала в диапазоне 1-30 Гц локтевого сгибателя кисти при постуральном треморе до проведения пробы и в пробе с когнитивной нагрузкой (пациентов просили выполнять серийное вычитание). В группе БП было получено значимое нарастание спектральной мощности ЭМГ-сигнала в пробе (знаковый тест, $p=0,000$), при этом увеличение спектральной мощности отмечалось в 89% случаев. В группе ЭТ-БП также отмечалось статистически значимое нарастание спектральной мощности ЭМГ-сигнала в пробе с когнитивной нагрузкой (знаковый тест, $p=0,004$), увеличение спектральной мощности отмечалось в 83% случаев. В группе ЭТ различий по данному параметру до и во время пробы получено не было [159].

Далее вычислялось отношение спектральной мощности в пробе с когнитивной нагрузкой к спектральной мощности, полученной до проведения пробы. Данный параметр отражает степень нарастания спектральной мощности ЭМГ-сигнала в пробе с когнитивной нагрузкой, что позволяет сравнивать ее между группами. По величине вычисленного таким образом отношения были выявлены отличия между группами БП и ЭТ (больше в группе БП, $p=0,000$). При более подробном сравнительном анализе по группам, нарастание спектральной мощности ЭМГ-сигнала более, чем в 2 раза, в пробе с когнитивной нагрузкой отмечалось у 60% больных группы БП, у 30% больных группы смешанного фенотипа и у 16% больных группы ЭТ, а нарастание более, чем в 3 раза – в 52%, 22% и 5% случаев соответственно. Исходя из этой статистики, очевидно, что хотя

различия по реакции тремора на когнитивную нагрузку между группами имеются, практически в половине случаев дифференцировать диагноз (наличие либо отсутствие БП) по степени нарастания спектральной мощности ЭМГ-сигнала в пробе с когнитивной нагрузкой невозможно [163].

Также было проведено сравнение степени нарастания амплитуды тремора в пробе с когнитивной нагрузкой в исследуемых группах. Данный показатель вычислялся как отношение амплитуды тремора в пробе к амплитуде тремора до пробы. Была получена более высокая степень нарастания амплитуды тремора в группе БП по сравнению с группой ЭТ ($p=0,001$), в то время как группа ЭТ-БП значимо не отличалась от двух других групп [162]. В целом, различия по амплитуде тремора в группах ЭТ и БП оказались менее выражены, чем по параметру нарастания спектральной мощности ЭМГ-сигнала [156].

Изменение спектральной мощности ЭМГ-сигнала в диапазоне 1-30Гц при ритмичных движениях контралатеральной руки

При движениях контралатеральной конечности в соответствии с данными литературы у пациентов с БП ожидалось уменьшение треморной активности мышц. Мы сравнили значения спектральной мощности ЭМГ-сигнала локтевого сгибателя кисти в диапазоне 1-30 Гц при постуральном треморе до проведения пробы и в пробе с ритмичными движениями контралатеральной руки. В противоположность ожиданиям, было выявлено нарастание спектральной мощности ЭМГ-сигнала при движениях контралатеральной конечности (знаковый тест, $p=0,002$; увеличение спектральной мощности ЭМГ-сигнала зарегистрировано в 75% случаев) в группе БП. В других группах спектральная мощность до пробы и в пробе значимо не различалась. При более подробном анализе в группе БП оказалось, что реакция тремора на пробу была разнонаправленной: спектральная мощность ЭМГ-сигнала снизилась более, чем в 2 раза, в 18% случаев; практически не изменилась или изменилась менее, чем в 2 раза, в 52% случаев; увеличилась более, чем в 2 раза, в 30% случаев. С целью выяснить от чего может зависеть такая разнонаправленность реакции, мы сравнили эти три подгруппы по клиническим и электрофизиологическим параметрам, однако различий не выявили.

При сравнении групп по степени нарастания спектральной мощности ЭМГ-сигнала в пробе с движением контралатеральной руки значимых различий получено не было.

Оценка изменения частоты тремора при нагрузке весом

Как известно, при треморе центрального типа (т.е. обусловленном активностью центрального осциллятора) частота тремора остается относительно постоянной при нагрузке весом на конечность в противоположность тремору, где ведущую роль играют периферические механизмы (например, усиленному физиологическому тремору); в последнем случае частота тремора при нагрузке снижается. Мы оценили частоту постурального тремора руки до и во время нагрузки весом 500 грамм и выявили, что ни в одном случае частота тремора не изменилась более, чем на 1 Гц. Иными словами, с помощью данной пробы мы подтвердили, что у всех включенных в исследование пациентов тремор был связан с активностью центрального осциллятора, в то время как периферические механизмы треморогенеза (механический, рефлекторный) не играли значимой роли [154].

Визуальный анализ треморной активности мышц

Необходимо отметить, что визуально четко оценить частоту осцилляторных сокращений мышц удавалось не во всех случаях. В особенности визуальная оценка оказалась затруднена в группе ЭТ, что связано, по-видимому, с меньшей выраженностью треморной активности мышц в данной группе. Определить частоту мышечных осцилляций «на глаз» в одной или обеих мышечных группах оказалось возможным лишь у 14 пациентов (40%) в группе ЭТ и у 41 пациента (67%) в группах БП и смешанного фенотипа. В тех случаях, когда частоту вспышек осцилляторной ЭМГ-активности удавалось четко определить при визуальном анализе электромиограмм, ни у одного пациента из группы ЭТ не было отмечено четкого «удвоенного» 8-12 Гц паттерна мышечных сокращений [157, 155]. В группе ЭТ частота мышечных сокращений соответствовала частоте тремора кисти и находилась в пределах 4-7 Гц (рис. 22).

В то же время у ряда пациентов с наличием БП (в т.ч. у 7 пациентов группы смешанного фенотипа) частота мышечных сокращений вдвое превышала частоту тремора, попадая в частотный диапазон 8-12 Гц. Данный феномен мог иметь место как при треморе покоя (рис. 23), так и при постуральном треморе.

Рисунок 22. Акселерометрическая кривая постурального тремора и треморная активность мышц у пациента с ЭТ (сверху вниз: акселерограмма, ЭМГ с локтевого сгибателя кисти, ЭМГ с локтевого разгибателя кисти). Временной отрезок представленной записи составляет 1 сек.

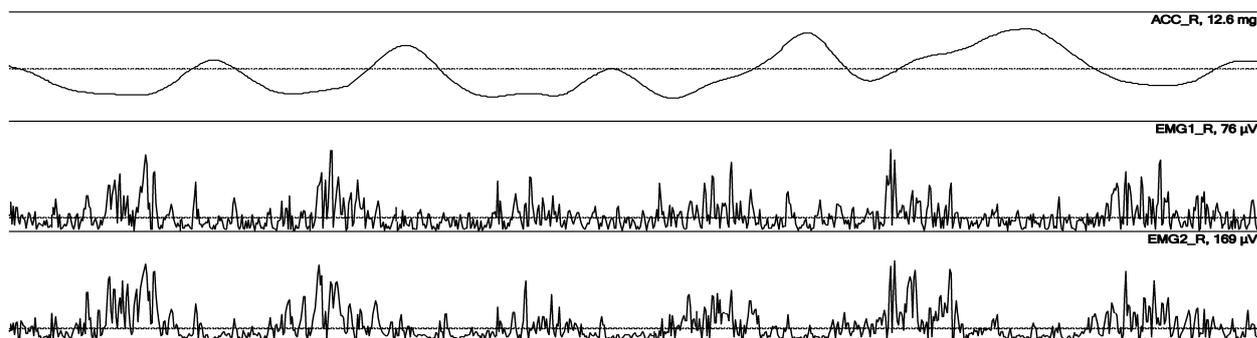
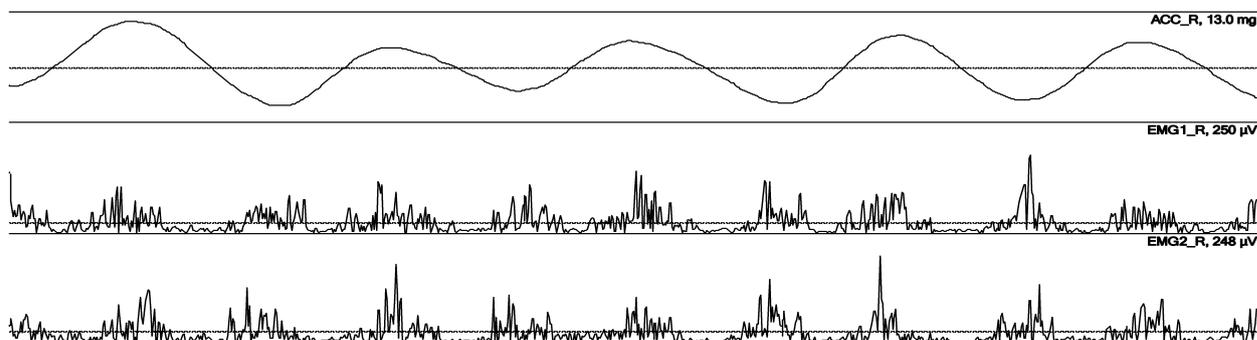


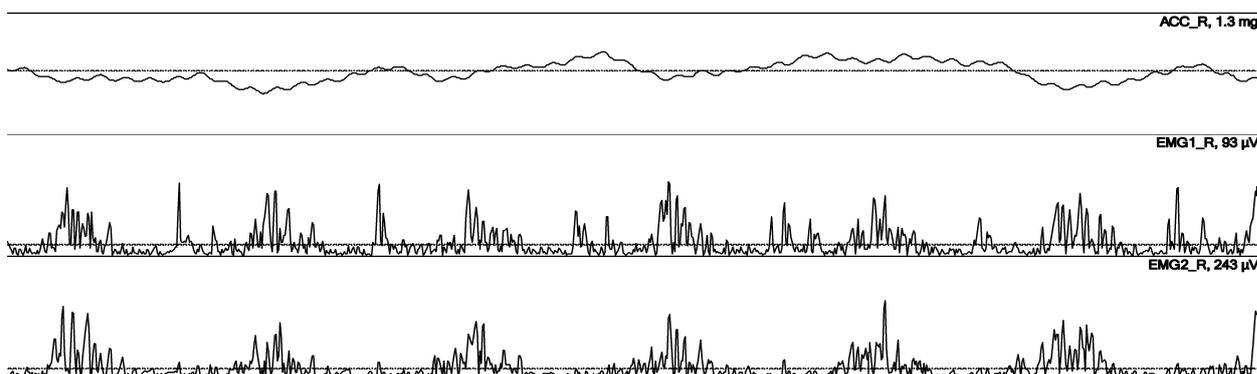
Рисунок 23. Акселерометрическая кривая тремора покоя и треморная активность мышц у пациента с БП (сверху вниз: акселерограмма, ЭМГ с локтевого сгибателя кисти, ЭМГ с локтевого разгибателя кисти). Представлен интервал 1 сек.



На представленном рисунке продемонстрирован отчетливый 11 Гц паттерн треморной активности мышц при частоте тремора 5 Гц.

В некоторых случаях феномен «удвоенного» ритма можно было увидеть только в электромиограммах сгибателя (рис. 24).

Рисунок 24. Акселерометрическая кривая постурального тремора и треморная активность мышц у пациента с болезнью Паркинсона. Представлен интервал 1 сек.



На изображении видно, что локтевой сгибатель сокращается с частотой 12 Гц, а разгибатель – 6 Гц. При этом на частоте 6 Гц сокращения мышц-антагонистов являются синхронными.

Резюме подглавы 3.3. При анализе тремора в исследуемых группах удалось выделить параметры треморограммы, по которым эссенциальный и паркинсонический тремор различаются. Суммарно эти различия представлены в сводной таблице 10.

Таблица 10. Различия по основным треморографическим параметрам в группах эссенциального тремора, болезни Паркинсона и смешанного фенотипа.

Параметр	Число объектов исследования			Различия по параметру между группами при попарных сравнениях, значение p
	БП	ЭТ-БП	ЭТ	
Фазовый сдвиг (тремор покоя)	44	20	7	группа БП > группа ЭТ-БП, $p=0,000$; группа БП > группа ЭТ, $p=0,001$
Фазовый сдвиг (постуральный тремор)	43	22	38	группа БП > группа ЭТ, $p=0,008$
Частота тремора (по данным акселерометрии)	40	23	38	группа БП < группа ЭТ, $p=0,000$; группа ЭТ-БП < группа ЭТ, $p=0,028$
Спектр. мощн. ЭМГ-сигнала 1-30Гц (локтевой сгибатель)	46	23	38	группа БП > группа ЭТ, $p=0,017$
Степень нарастания спектр. мощн. ЭМГ-сигнала в пробе с когнитивной нагрузкой	46	23	38	группа БП > группа ЭТ, $p=0,000$
Кол-во гармонич. пиков в АМ-спектре	39	23	38	группа БП > группа ЭТ, $p=0,000$; группа ЭТ-БП > группа ЭТ, $p=0,001$
Кол-во гармонич. пиков в ЭМГ-спектре (локтевой сгибатель)	43	22	38	группа БП > группа ЭТ, $p=0,001$; группа ЭТ-БП > группа ЭТ, $p=0,006$
ЭМГ-ЭМГ когер. на удвоенной частоте тремора	43	23	37	группа БП > группа ЭТ, $p=0,000$
Отношение ЭМГ-ЭМГ когер. на удвоенной частоте к ЭМГ-ЭМГ когер. на частоте тремора	43	23	37	группа БП > группа ЭТ, $p=0,000$; группа ЭТ-БП > группа ЭТ, $p=0,008$

Было отмечено, что крайние значения ряда параметров (например, наличие альтернирующего паттерна мышечных сокращений при треморе покоя; больше 4-х гармонических пиков в АМ-спектре; нарастание спектральной мощности ЭМГ-сигнала более, чем в 3 раза в ответ на когнитивную нагрузку, межмышечная когерентность на «удвоенной» частоте превышающая таковую на частоте тремора, «удвоенный» паттерн мышечных сокращений при визуальном анализе электромиограмм) относительно специфичны для паркинсонического тремора. Интересно, что обнаружение этих треморографических признаков может в некоторых случаях даже предшествовать постановке диагноза БП. Пример этого проиллюстрирован клиническим случаем 3.

Клинический случай 3. Пациентка С. 70 лет наблюдалась в 2011 г. в НЦН РАМН с диагнозом «Эссенциальный тремор». На тот момент пациентка предъявляла жалобы на дрожание рук и ног. Пациентка отмечала дрожание более 30 лет, дрожание усугублялось психоэмоциональной нагрузкой и уменьшалось при приеме алкоголя. Примерно с 2009 г. присоединился тремор покоя рук и ног. При выполнении ТКС ЧС выявлена ГЧС слева, площадь которой не превышала 0,2 см². В неврологическом статусе отмечался выраженный постурально-кинетический тремор рук с интенционным компонентом, постурально-кинетический тремор ног, тремор покоя рук и ног, тремор головы. Гипокинезии, повышения мышечного тонуса выявлено не было. Пробное лечение мадопаром в течение 5 дней – без эффекта, однако тремор значительно регрессировал на фоне терапии комбинацией клоназепама и топирамата. С учетом совокупности клинических данных, пациентка была выписана с диагнозом «Эссенциальный тремор». Вместе с тем, при треморографии, проведенной во время первой госпитализации, были выявлены признаки, характерные и, по нашим данным, специфичные для тремора паркинсонического типа: фазовый сдвиг 2,9 радиан при треморе покоя (что соответствует альтернирующему паттерну сокращений мышц), большое количество гармонических пиков (7) в АМ- спектре при оценке постурального тремора левой руки. Частота постурального тремора составила 4,87 Гц, ЭМГ-ЭМГ когерентность на частоте 4,87 Гц составила 0,95, а на частоте 9,73 Гц (удвоенная частота, или частота первой высшей гармоники) - 0,97. Т.е. значение межмышечной когерентности на «удвоенной» частоте было сопоставимо (и даже несколько превышало) когерентность на основной частоте тремора, что также более свойственно паркинсоническому тремору. Также было выявлено двукратное нарастание спектральной мощности ЭМГ-сигнала в пробе с когнитивной нагрузкой (умеренная степень нарастания). Спустя 3 года

пациентка обратилась с жалобами на сохраняющееся дрожание рук и ног и общую замедленность движений. При осмотре в неврологическом статусе отмечено появление отчетливой гипокинезии в конечностях (S>D), аксиальной гипокинезии, постуральной неустойчивости в пробе с подталкиванием. Пациентка депрессивна, несколько акайрична. Терапия препаратами леводопы с положительным эффектом в виде уменьшения гипокинезии, пациентка выписана с диагнозом «Болезнь Паркинсона».

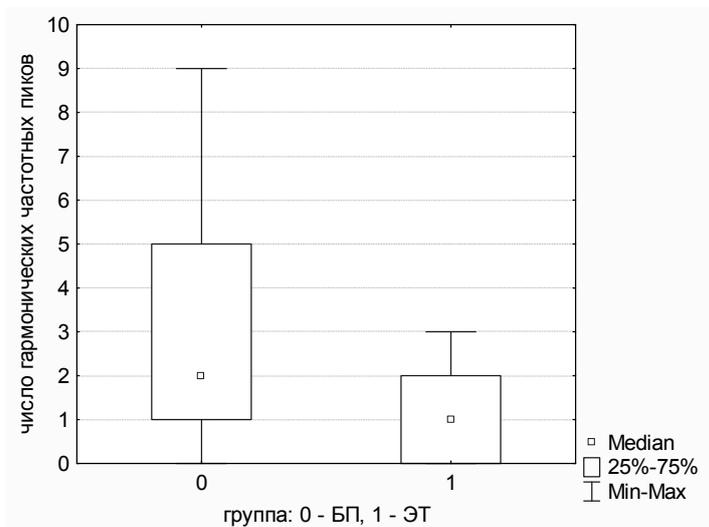
ГЛАВА 4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЭССЕНЦИАЛЬНОГО ТРЕМОРА И БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА ПО ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ ПАРАМЕТРАМ ПОСТУРАЛЬНОГО ТРЕМОРА РУК

Как уже упоминалось выше, перед практикующим неврологом нередко стоит задача дифференциальной диагностики БП и ЭТ. Задача обнаружить БП в тех случаях, когда тремор имеет нетипичный для нее фенотип, т.е. напоминает эссенциальный, ригидность четко не определяется, а гипокинезия слабо или умеренно выражена, может оказаться непростой, особенно при отсутствии у невролога большого опыта в диагностике болезней движения. В связи с этим, актуальна разработка объективных методов диагностики, в т.ч. с опорой на треморографические данные. Изучение треморограмм пациентов показало, что между группами ЭТ и БП имеются отличия по определенным параметрам, более того – отличия имеются также между группой ЭТ и группой смешанного фенотипа (ЭТ-БП). Чтобы изучить подробнее, каким образом тремор, сопровождаемый паркинсонизмом (т.е. тремор при классическом варианте БП, а также при БП с атипичным фенотипом тремора, в т.ч. при трансформации ЭТ в БП) отличается от «чистого» ЭТ, и можно ли по каким-либо параметрам треморограммы определить наличие БП, мы объединили группу БП с группой ЭТ-БП (здесь и ниже в данной главе под группой БП будет иметься в виду объединенная группа БП и ЭТ-БП) и сравнили ее параметры с таковыми в группе ЭТ.

Для анализа были выбраны те признаки, которые в наибольшей мере различались в группах ЭТ и БП, а именно: 1) количество гармонических частотных пиков в акселерометрическом спектре, 2) отношение спектральной мощности ЭМГ-сигнала локтевого сгибателя кисти в диапазоне 1-30 Гц в пробе с когнитивной нагрузкой к этому же показателю до пробы; 3) частота постурального тремора руки (Гц); 4) отношение ЭМГ-ЭМГ когерентности на удвоенной частоте тремора к ЭМГ-ЭМГ когерентности на частоте тремора; 5) общая спектральная мощность ЭМГ-сигнала локтевого сгибателя кисти при постуральном треморе в диапазоне 1-30 Гц (мкВ^2).

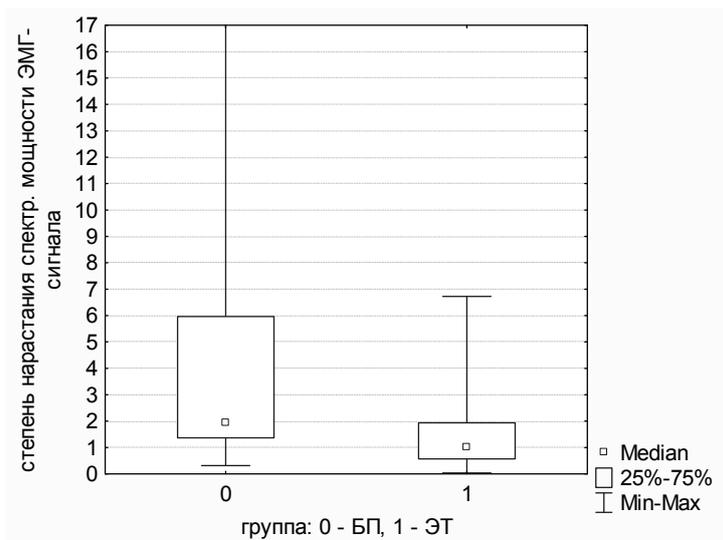
Ниже представлены диаграммы (медианы, интерквартильный размах), позволяющие увидеть, как распределены вышеуказанные параметры в группах (рис. 25, 26, 27, 28, 29, соответственно).

Рисунок 25. Количество гармонических частотных пиков в АМ-спектре в группах ЭТ и БП.



Количество гармонических частотных пиков значительно больше при БП ($p=0,000$). На диаграмме видно, что при ЭТ в нашей выборке количество гармонических пиков не превышало 3-х. Однако в группе БП более 3-х гармонических пиков имеет менее половины больных. Иными словами, пороговое значение 4 пика и более является относительно специфичным, но низко чувствительным маркером БП (по нашей выборке).

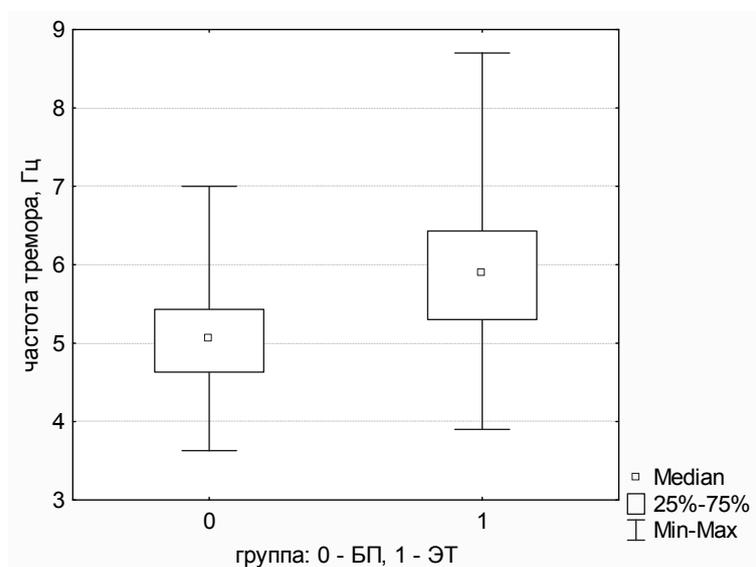
Рисунок 26. Степень нарастания спектральной мощности ЭМГ-сигнала в диапазоне 1-30 Гц в пробе с когнитивной нагрузкой (отношение спектральной мощности в пробе к этому же показателю до пробы) в группах ЭТ и БП ($p=0,000$).



Спектральная мощность в пробе в большей мере нарастает при БП, чем при ЭТ ($p=0,000$). Как можно увидеть, данный параметр более существенно перекрывается в группах, чем предыдущий. Например, величину отношения, равную 2-м и более, имеют

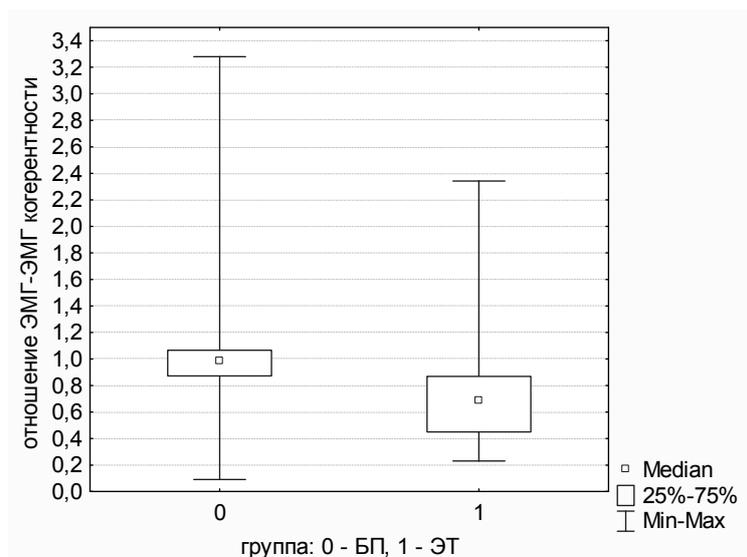
половина пациентов с БП и около четверти пациентов с ЭТ. При увеличении отношения, диагностика БП становится более специфичной и еще менее чувствительной.

Рисунок 27. Частота постурального тремора рук в группах ЭТ и БП.



Частота постурального тремора при ЭТ меньше, чем при БП ($p=0,000$). На диаграмме можно увидеть, что для ЭТ нижний квартиль частоты соответствует примерно 5,3 Гц, незначительно выше этого уровня лежит верхний квартиль в группе БП. Это означает, что более половины пациентов с БП имеют частоту постурального тремора ниже 5,3Гц, и около 75% пациентов с ЭТ имеют частоту тремора больше 5,3Гц.

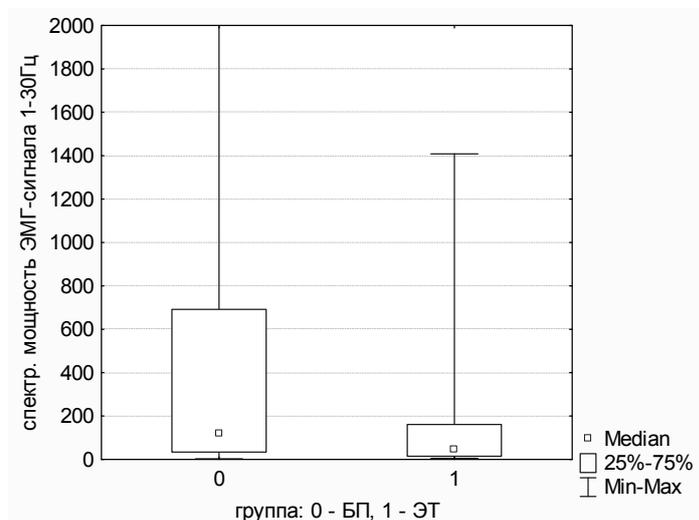
Рисунок 28. Отношение ЭМГ-ЭМГ когерентности на удвоенной частоте тремора к ЭМГ-ЭМГ когерентности на частоте тремора в группах ЭТ и БП.



Величина отношения достигает больших значений при БП по сравнению с ЭТ ($p=0,000$). На диаграмме видно, что величина соотношения в пределах между 0,8 и 0,9

примерно соответствует нижнему квартилю в группе БП и верхнему квартилю в группе ЭТ, т.е. разграничивает около 75% всех пациентов.

Рисунок 29. Спектральная мощность ЭМГ-сигнала локтевого сгибателя кисти при поструральном треморе в диапазоне 1-30 Гц, мкВ².



Спектральная мощность ЭМГ-сигнала принимает более высокие значения при БП по сравнению с ЭТ ($p=0,007$). Из всех проанализированных выше параметров величина общей спектральной мощности ЭМГ в диапазоне 1-30 Гц перекрывается между группами в наибольшей мере. Вместе с тем значение спектральной мощности более 200 мкВ² встречается практически у половины пациентов с БП и лишь у четверти пациентов с ЭТ.

Из приведенных выше диаграмм видно, что ни один из отдельно взятых параметров не позволяет дифференцировать ЭТ и БП с удовлетворительными чувствительностью и специфичностью, хотя значимость различий между группами достаточно высока. Учитывая это, мы создали эмпирическую формулу, суммарно учитывающую все вышеприведенные параметры. В данной формуле значение каждого из параметров приведено к бинарному значению (0 или 1) в зависимости от того, превышает ли значение параметра «пороговый» уровень или нет. Величина порогового уровня определялась эмпирически, исходя из представлений о распределениях значений вышеуказанных параметрах в группах ЭТ и БП (распределения проиллюстрированы диаграммами выше). Также для каждого параметра определялся свой коэффициент (на который бинарное значение параметра умножается в формуле), исходя из представлений о диагностической значимости параметров (чем больше диагностическая значимость, тем больше коэффициент). Таким образом, каждому из 5 электрофизиологических параметров присваивалось бинарное значение, затем это значение умножалось на коэффициент и

суммировалось в формуле с остальными параметрами. Тремографические параметры, пороговые значения и коэффициенты приведены в таблице 11.

Таблица 11. Параметры треморограммы и соответствующие им пороговые, бинарные значения и коэффициенты в составе формулы.

Параметр	Пороговое значение	Бинарное значение параметра в формуле	Коэффициент в формуле
А (количество гармонических частотных пиков в АМ-спектре)	>3	1	3
	≤3	0	
В (отношение спектральной мощности ЭМГ сгибателя в пробе с когнитивной нагрузкой к этому же показателю до пробы)	≥3	1	3
	<3	0	
С (частота тремора, Гц)	≤5,3	1	2
	>5,3	0	
D (отношение ЭМГ-ЭМГ когерентности на удвоенной частоте тремора к ЭМГ-ЭМГ когерентности на частоте тремора)	≥0,8	1	1
	<0,8	0	
Е (спектральная мощность ЭМГ-сигнала, мкВ ²)	≥200	1	1
	<200	0	

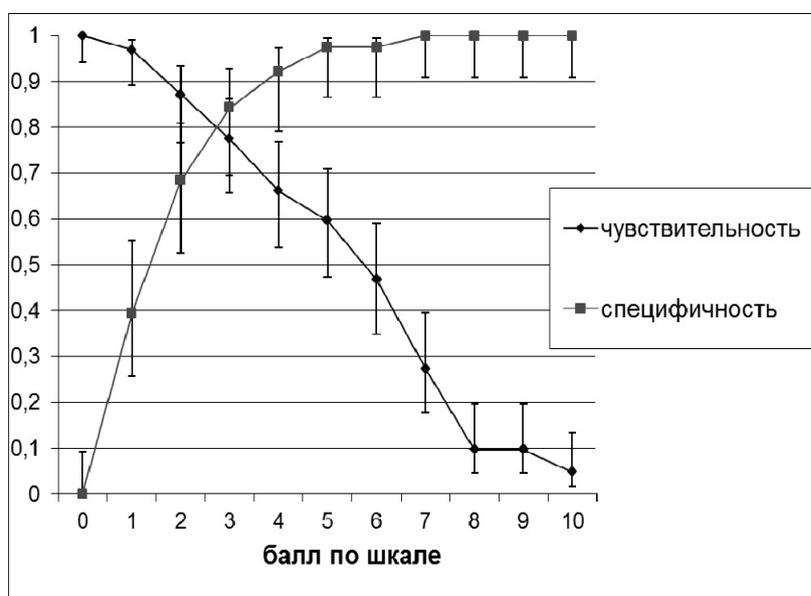
Формула имеет следующий вид: $Z=3*A+3*B+2*C+1*D+1*E$, где А, В, С, D, Е принимают значения 0 или 1 в зависимости от их отношения к «пороговой» величине, приведенной в таблице выше. Очевидно, что максимальное значение, которое может принимать сумма Z, равно 10, а минимальное – 0. В результате получена шкала, в соответствии с которой чем выше балл (значение Z), тем больше вероятность наличия БП. Следующей задачей явилось определение «порогового» значения шкалы, которое может с приемлемой точностью дифференцировать ЭТ и БП (точнее свидетельствовать о наличии либо отсутствии БП при дифференциальной диагностике ЭТ и БП). Мы подсчитали балл по этой шкале для каждого из пациентов групп ЭТ и БП, после чего вычислили количество пациентов в каждой группе, набравших данный балл по шкале. Исходя из полученных результатов, была определена чувствительность и специфичность диагностики БП для каждого значения шкалы. Чувствительность диагностики БП при «пороговом» значении шкалы n рассчитывалась как отношение количества пациентов с БП набравших n баллов и

выше, к объему всей выборки пациентов с БП. Специфичность диагностики БП для данного «порогового» значения рассчитывалась как отношение количества пациентов «неБП» (т.е. с ЭТ), набравших менее n баллов к общему объему выборки «неБП» (ЭТ). Результаты приведены в таблице 12 и рисунке 30.

Таблица 12. Чувствительность и специфичность диагностики БП для каждого балла шкалы

балл по шкале	БП (N=62)	«отсутствие БП» (ЭТ) (N=38)	чувствительность теста (95% ДИ)	специфичность теста (95% ДИ)
0	2	15	1 (0,942-1)	0 (0-0,092)
1	6	11	0,968 (0,890-0,991)	0,395 (0,256-0,553)
2	6	6	0,871 (0,766-0,933)	0,684 (0,525-0,809)
3	7	3	0,774 (0,656-0,861)	0,842 (0,696-0,927)
4	4	2	0,661 (0,537-0,767)	0,921 (0,792-0,973)
5	8	0	0,597 (0,473-0,710)	0,974 (0,865-0,995)
6	12	1	0,468 (0,349-0,590)	0,974 (0,865-0,995)
7	11	0	0,274 (0,179-0,396)	1 (0,908-1)
8	0	0	0,097 (0,045-0,196)	1 (0,908-1)
9	3	0	0,097 (0,045-0,196)	1 (0,908-1)
10	3	0	0,048 (0,017-0,133)	1 (0,908-1)

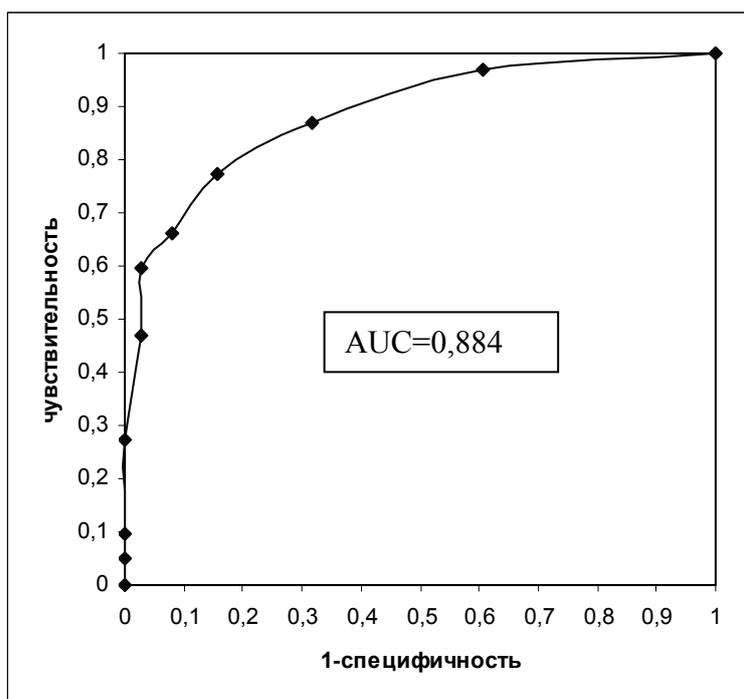
Рисунок 30. Кривые чувствительности и специфичности диагностики БП по электрофизиологическим параметрам тремора.



Исходя из полученных результатов, в качестве порогового для диагностики БП значения шкалы было принято значение, равное 3 баллам. В случае, когда пациент набирает 3 балла и выше, чувствительность диагностики БП составляет 0,774 (95% ДИ 0,656-0,861), а специфичность 0,842 (95% ДИ 0,696-0,927). Общая точность диагностики при данном пороговом значении составляет 80% (отношение числа всех правильно диагностированных случаев к общему объему обеих выборок, 95% ДИ 73%-88%).

Для оценки качества диагностической модели проведен ROC-анализ с вычислением показателя AUC, который оказался равным 0,884 (что соответствует хорошему качеству диагностической силы модели) [158]. ROC-кривая изображена на рисунке 31.

Рисунок 31. ROC-кривая для шкалы диагностики БП по электрофизиологическим параметрам тремора.



Разработанный нами метод диагностики БП по треморографическим данным нуждается в валидации на независимой тестовой выборке больных достаточного объема. В случае, если точность диагностики окажется сопоставимой с полученной нами на данной выборке больных, метод может быть рекомендован к более широкому применению.

Пример расчета балла по шкале представлен в нижеследующем описании клинических случаев.

Клинический случай 4. Пациентка К., 82 лет, обратилась с жалобами на дрожание рук и головы. Из анамнеза известно, что дрожание рук при выполнении движений беспокоило около 17 лет, в последние 3 года присоединилось также дрожание головы, в течение последнего года – дрожание правой руки в покое. Дрожание головы и рук отмечалось также у матери пациентки, а также дрожание рук – у дочери. В неврологическом статусе наблюдалась картина смешанного фенотипа ЭТ и БП: двусторонний постурально-кинестический тремор рук с интенционным компонентом без четкой разницы сторон, тремор покоя правой руки, дрожание головы. Изменений мышечного тонуса не было. Обращал на себя внимание легко выраженный ахейрокинез в правой руке при ходьбе, легко выраженная гипокинезия в правой руке в моторных пробах и тенденция к ретропульсии в пробе с подталкиванием. Также отмечалась гипофония. По данным ТКС ЧС гиперэхогенности черной субстанции выявлено не было. Результаты треморографического исследования и расчет балла по диагностической шкале приведены далее.

1) *Количество гармонических пиков в АМ-спектре оказалось равно 1. Это меньше порогового значения 3, следовательно показателю А присваивается бинарное значение в формуле равно 0.*

2) *спектральная мощность ЭМГ-сигнала локтевого сгибателя кисти в диапазоне 1-30 Гц равна 119,2 мкВ², а при когнитивной нагрузке – 104,9 мкВ². Соотношение спектральной мощности при нагрузке к спектральной мощности ЭМГ без нагрузки составляет 104,9/119,2=0,88, что меньше порогового значения 3, следовательно присваиваемое бинарное значение параметра В равно 0.*

3) *Частота тремора 5,3Гц – не превышает пороговое значение 5,3 Гц - т.о. присваиваемое бинарное значение параметра С равно 1.*

4) *ЭМГ-ЭМГ когерентность на частоте тремора равна 0,98, на удвоенной частоте тремора 0,9. Значение параметра D вычисляется как отношение 0,9/0,98=0,91, что превышает пороговое значение 0,8. Т.о. показателю D в формуле присваивается бинарное значение 1. Значение суммы: 3A+3B+2C+D+E у данной пациентки вычисляется как 3*0+3*0+2*1+1+0=3.*

5) *Значение параметра E принимается равным 0, т.к. значение спектральной мощности ЭМГ 119,2 мкВ² у данной пациентки меньше порогового значения 200 мкВ².*

*Значение суммы Z=3A+3B+2C+D+E у данной пациентки вычисляется как 3*0+3*0+2*1+1+0=3.*

3 балла по данной диагностической шкале соответствует диагнозу болезнь Паркинсона. У данной пациентки диагноз подтверждается положительным результатом пробы с леводопой в виде уменьшения тремора в правой руке.

Клинический случай 5. Пациентка Г. 61 года, находилась на стационарном лечении в НЦН РАМН в 2011г. с жалобами на дрожание рук (больше справа), дрожание головы. Считает себя больной около 40 лет, когда стало беспокоить дрожание рук (правая рука всегда дрожала больше), в последние годы присоединилось дрожание головы. В неврологическом статусе определялся постурально-кинетический среднеамплитудный тремор рук с интенционным компонентом ($D>S$), тремор головы по типу «нет-нет», легко выраженная мышечная гипотония в руках, эпизодически возникающий легкий тремор покоя правой руки. Гипокинезии не выявлено. При добавлении к схеме терапии гексамидина отмечен положительный эффект в виде уменьшения дрожания. По данным ТКС ЧС обнаружена гиперэхогенность черной субстанции, не превышающая нормативные значения. Пациентка была выписана с диагнозом «Эссенциальный тремор». Результаты выполненного на тот момент треморографического исследования и расчет балла по диагностической шкале приведены далее.

1) количество гармонических пиков в АМ-спектре оказалось равно 4-м. Это больше порогового значения 3, следовательно показателю А присваивается бинарное значение в формуле равно 1.

2) спектральная мощность ЭМГ-сигнала локтевого сгибателя кисти в диапазоне 1-30Гц равна $117,5 \text{ мкВ}^2$, а при когнитивной нагрузке – $147,6 \text{ мкВ}^2$. Соотношение спектральной мощности при нагрузке к спектральной мощности ЭМГ-сигнала без нагрузки составляет $147,6/117,5=1,26$, что меньше порогового значения 3, следовательно присваиваемое бинарное значение параметра В равно 0.

3) Частота тремора $5,13\text{Гц}$ – не превышает пороговое значение $5,3 \text{ Гц}$ - т.о. присваиваемое бинарное значение параметра С равно 1.

4) ЭМГ-ЭМГ когерентность на частоте тремора равна 0,64, на удвоенной частоте тремора 0,88. Значение параметра D вычисляется как отношение $0,88/0,64=1,37$, что превышает пороговое значение 0,8. Т.о. показателю D в формуле присваивается бинарное значение 1

5) Значение параметра E принимается равным 0, т.к. значение спектральной мощности ЭМГ-сигнала $117,5 \text{ мкВ}^2$ у данной пациентки меньше порогового значения 200 мкВ^2 .

Значение суммы: $3A+3B+2C+D+E$ у данной пациентки вычисляется как $3*1+3*0+2*1+1+0=6$.

6 баллов по данной диагностической шкале свидетельствует о наличии болезни Паркинсона, причем специфичность столь высокого балла весьма велика.

При повторном осмотре пациентки в 2014 году выявлен более выраженный тремор покоя правой руки, гипокинезия в правых конечностях, ретропульсия в пробе с подталкиванием. Пациентке был установлен диагноз «Болезнь Паркинсона», рекомендован прием противопаркинсонических препаратов.

Резюме главы 4.

Разработана 11-бальная диагностическая шкала, основанная на учете пяти параметров треморограммы: 1) количества гармонических частотных пиков в АМ-спектре, 2) отношения спектральной мощности ЭМГ-сигнала локтевого сгибателя кисти в диапазоне 1-30 Гц в пробе с когнитивной нагрузкой к этому же показателю до пробы; 3) частоты постурального тремора руки; 4) отношения ЭМГ-ЭМГ когерентности на удвоенной частоте тремора к ЭМГ-ЭМГ когерентности на частоте тремора; 5) спектральной мощности ЭМГ-сигнала локтевого сгибателя кисти при постуральном треморе в диапазоне 1-30 Гц.

Чем выше балл по шкале, тем больше специфичность и ниже чувствительность диагностики БП при дифференциальном диагнозе БП и ЭТ. При 3-х баллах и выше чувствительность диагностики БП составляет 0,774, а специфичность 0,842. Общая точность диагностики при данном пороговом значении шкалы составляет 80% по исследуемой выборке.

Показатель площади под ROC-кривой (AUC) равен 0,884, что свидетельствует о хорошем диагностическом качестве предлагаемой модели.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящей работе проанализированы электрофизиологические параметры тремора при ЭТ, БП и в случаях смешанного фенотипа ЭТ и БП, проведены сопоставления с клиническими параметрами, сравнение показателей треморограммы между группами и осуществлена попытка создания диагностической модели, основанной на наиболее различающихся электрофизиологических показателях. Кроме прочего, проведен детальный клиническо-инструментальный анализ группы смешанного ЭТ-БП фенотипа, по результатам которого можно сделать несколько выводов. Во-первых, такой метод диагностики, как ТКС ЧС демонстрирует меньшую информативность в данной группе, чем в группе с «классическим» фенотипом БП, что делает тем более актуальным поиск электрофизиологических «маркеров» паркинсонизма. Если в группе ЭТ частота обнаружения ГЧС (14%) согласуется с данными литературы, то в группе смешанного фенотипа ЭТ-БП эта частота (39%) меньше описанной в литературе для «классического» фенотипа БП [15]. Во-вторых, в данной группе в возрастной категории старше 64 лет чаще отмечаются зрительно-пространственные расстройства, чем в группе ЭТ, что роднит эту группу с группой БП. Положительный семейный анамнез по ЭТ/БП в группе смешанного фенотипа отмечается чаще, чем в группе БП, и даже несколько чаще, чем в группе ЭТ, что согласуется с результатами других исследований, описывающих смешанный ЭТ-БП фенотип [94, 150] и является дополнительным свидетельством патогенетической взаимосвязи ЭТ и БП. Хотелось бы отметить, что хотя смешанный ЭТ-БП фенотип и вызывает большой интерес паркинсологов во всем мире, в литературе можно найти совсем немного работ, детально этот фенотип описывающих. Наиболее близкой к нашему исследованию является работа Lauckaite et al. [2014], в которой проводится детальный клинический и инструментальный (выполнялась ТКС ЧС) анализ сочетанного фенотипа ЭТ-БП в сравнении с группами ЭТ и БП. Так же, как и в нашем исследовании, авторы отмечают высокую частоту семейной отягощенности в группе ЭТ-БП, а также характерную асимметрию постурального тремора. Оценка когнитивного статуса больных в вышеупомянутой работе не проводилась. Что же касается ультразвукового исследования черной субстанции, то у 66,7% пациентов группы ЭТ-БП была выявлена ГЧС, равная или превышающая $0,20 \text{ см}^2$, т.е. в два раза чаще, чем по нашим данным [94]. Вместе с тем, нечеткость и противоречивость описания критериев включения пациентов в группу ЭТ-БП в вышеупомянутой работе является препятствием к интерпретации различий в наблюдаемой частоте встречаемости ГЧС. Вместе с тем, небольшие размеры описанных к настоящему времени выборок пациентов с фенотипом ЭТ-БП требуют накопления

большого количества данных для того, чтобы судить об истинной частоте распространенности ГЧС у данной категории больных. Что же касается полученных нами данных по больным со смешанным фенотипом ЭТ-БП, то принимая во внимание большую частоту семейной отягощенности и меньшую частоту ГЧС у этих пациентов по сравнению с группой БП, можно говорить об особой – в генетическом и патофизиологическом контексте – форме болезни Паркинсона, которой, как и эссенциальному тремору, свойственна гетерогенность.

При оценке когнитивных функций по шкале МОСА было выявлено, что в группе БП пациенты с положительным семейным анамнезом по БП/ЭТ демонстрируют более выраженный когнитивный дефицит по сравнению с теми, у кого семейный анамнез отрицателен. Это согласуется с данными, подтверждающими наличие более выраженного когнитивного дефицита у больных с генетически-обусловленными формами БП, например, при мутациях в гене GBA [34]. Ограничением нашей работы является тот факт, что в ряде случаев мы не имели возможности определить какое именно заболевание – БП или ЭТ – имеется в семье у пациента, т.к. осмотр родственников не проводился, а со слов дифференцировать ЭТ от дрожательной формы БП невозможно.

Говоря о клинических характеристиках в исследуемых группах, хотелось бы также акцентировать внимание на таком «маркере» эссенциального тремора, как положительная алкогольная проба. По нашим данным, около половины пациентов в группах ЭТ и смешанного фенотипа сообщают об уменьшении тремора после приема алкоголя, но кроме этого, около трети пациентов группы БП сообщают о такой же реакции. Это означает, что алкогольная проба неспецифична и должна с осторожностью трактоваться, когда проводится дифференциальный диагноз между ЭТ и БП, тем более в тех случаях, когда имеется смешанный фенотип тремора.

Результаты клинико-нейрофизиологических сопоставлений в группе БП выявили слабую, но достоверную положительную корреляцию между фазовым сдвигом при постуральном треморе с одной стороны и степенью мышечной ригидности, а также баллом по шкале UPDRS, с баллом по шкале выраженности тремора Fahn, стадией по шкале Хен-Яр с другой стороны. Интересно, что при треморе покоя фазовый сдвиг коррелирует только с выраженностью ригидности и не взаимосвязан с другими исследуемыми параметрами. Таким образом, если при треморе покоя паттерн сокращений мышц-антагонистов зависит только от степени выраженности ригидности в исследуемой руке, то при постуральном треморе взаимосвязи паттерна сокращений мышц-антагонистов с клиническими параметрами более сложные и включают помимо ригидности, также и другие проявления синдрома паркинсонизма. В любом случае,

учитывая корреляцию фазового сдвига и ригидности, наблюдающуюся как при треморе покоя, так и при постуральном треморе, преобладание при БП альтернирующего и промежуточного паттерна можно связать с нарастанием ригидности и мышечного напряжения, влияющих на порядок вовлечения различных мышечных групп в треморный цикл. Это объясняет, почему при треморе покоя у пациентов с ЭТ всегда обнаруживается синхронный паттерн (значения фазового сдвига, близкие к нулю) - у этих пациентов нет ригидности и мышцы в покое совершенно расслаблены, и почему у большей части пациентов группы ЭТ-БП также обнаруживается синхронный и близкий к нему паттерн (в данной группе также нет ригидности или она слабо выражена). Кроме того, в группе БП была выявлена положительная корреляция спектральной мощности ЭМГ-сигнала в диапазоне 1-30 Гц с такими клиническими параметрами, как длительность заболевания, оценка по шкале Fahn, выраженность ригидности, балл по шкале UPDRS, а также стадия БП по Хен-Яр (все корреляции больше выражены в сгибателях, чем в разгибателях). Эти корреляции служат хорошей иллюстрацией того, что параметр спектральной мощности ЭМГ-сигнала не только отражает величину треморной активности мышцы, но зависит также и от степени тонического мышечного напряжения. Т.е. тем больше напряжены мышцы (в т.ч. в результате патологического пластического тонуса), тем больше выражена ЭМГ-активность, тем больше значение спектральной мощности ЭМГ-сигнала в диапазоне 1-30 Гц. Это обстоятельство придает параметру спектральной мощности дополнительный дифференциально-диагностический вес, поскольку по амплитуде тремора ЭТ и БП могут практически не различаться, а вот по наличию/отсутствию ригидности, очевидно, различаются. Кроме того, нарастание спектральной мощности ЭМГ-сигнала в пробе с когнитивной нагрузкой, наблюдаемое при БП, происходит не только вследствие нарастания выраженности и амплитуды тремора, но также и вследствие нарастания ригидности (по данным литературы известно, что когнитивная нагрузка является сенсibiliзирующей пробой для всех симптомов паркинсонизма, а не только для тремора).

В группе БП была выявлена положительная корреляция между параметром количества гармонических частотных пиков и такими клиническими параметрами, как длительность заболевания, оценка по шкале выраженности тремора Fahn, оценка по шкале UPDRS. С математической точки зрения появление гармоник в спектре может быть связано с отклонением формы треморной кривой от идеальной синусоиды, и чем больше искажена синусоида, тем больше гармонических частотных пиков присутствует в спектре, полученном методом быстрого преобразования Фурье. Соответственно, можно предположить, что при нарастании симптомов паркинсонизма – гипокинезии, ригидности,

а также амплитуды тремора меняется порядок вовлечения мышц-антагонистов в треморный цикл, вследствие чего сокращения мышц-антагонистов становятся менее синхронными и форма волны тремора становится менее похожей на синусоиду.

В группе смешанного фенотипа нам не удалось установить каких-либо значимых клинико-электрофизиологических корреляций. Отчасти это может быть связано с небольшим размером группы, отчасти – с ее гетерогенностью (у части пациентов признаки БП присоединились к длительно текущему ЭТ, у другой части имел место дебют БП с картиной тремора, имеющей сходство с ЭТ, но при наличии остальных симптомов паркинсонизма уже в дебюте болезни).

Клинико-электрофизиологические сопоставления в группе ЭТ выявили отрицательную корреляцию между возрастом пациентов и частотой тремора, что хорошо согласуется с результатами лонгитудинальных исследований, подтверждающих, что с возрастом частота ЭТ уменьшается. Возрастные изменения мозжечка и/или стволовых структур (например, нижних олив), играющих значительную роль в патофизиологии ЭТ, могут послужить одним из гипотетических объяснений данной закономерности. В группе БП аналогичной корреляции выявлено не было (обнаружилась лишь тенденция к слабой корреляции), несмотря на то, что численность этой группы превышала численность группы ЭТ. Это может быть связано с тем, что при БП частота постурального тремора в меньшей мере снижается с возрастом, чем при ЭТ, как было показано в лонгитудинальном исследовании [73].

Кроме того, в группе ЭТ выявлена слабая положительная корреляция возраста пациента и амплитуды тремора, а также слабая отрицательная корреляция частоты тремора и его амплитуды. Нарастание амплитуды тремора у пациентов с возрастом, вероятнее всего, обусловлено снижением частоты тремора. Обнаружение взаимосвязи амплитуды и частоты тремора подтверждает предположение о том, что при ЭТ конечность, обладая определенной массой и инерцией, играет роль своеобразного «фильтра низких частот», увеличивая амплитуду осцилляций при снижении их частоты. Корреляция частоты и амплитуды тремора в группе ЭТ получилась слабо выраженной, поскольку мы проводили срезное исследование, сопоставляя данные параметры у различных больных, а не у одних и тех же в различные моменты времени, как это делается в лонгитудинальных исследованиях. Лонгитудинальные исследования подразумевают повторные измерения частоты и амплитуды тремора у одних и тех же пациентов на протяжении пяти и более лет, что позволяет более четко выявить взаимосвязь частоты и амплитуды тремора, а также взаимосвязь этих параметров с возрастом при прочих равных параметрах. При срезном дизайне исследования невозможно нивелировать влияние

различий в массе конечности, механических свойствах суставов, связок и мышц, которые оказывают существенное влияние на амплитуду дрожания. Заметим, что поскольку нашей основной задачей было выявить треморографические особенности ЭТ и БП, а также смешанного ЭТ-БП фенотипа, мы выбрали дизайн срезового, а не лонгитудинального исследования, как менее трудоемкого и позволяющего набрать выборки достаточной численности.

При БП сложнее выявить зависимость амплитуды дрожания от частоты, поскольку на амплитуду влияет также мышечная ригидность (как известно, при нарастании ригидности амплитуда дрожания у пациентов с БП нередко уменьшается). В связи с этим, при БП не было выявлено корреляции частоты тремора и его амплитуды, а также корреляции частоты тремора и возраста.

В ходе клинико-электрофизиологических сопоставлений в группе ЭТ было выявлено, что у пациентов с ЭТ и низким баллом по шкале МОСА чаще отмечается тремор покоя, а некоторые электрофизиологические параметры тремора приближаются по своим значениям к таковым в группе БП. При этом выделенные в соответствии с оценкой по МОСА подгруппы больных с ЭТ не различались ни по длительности заболевания, ни по возрасту. Вновь возвращаясь к активно обсуждаемому и спорному вопросу о том, является ли ЭТ нейродегенеративной патологией, можно заключить, что ЭТ гетерогенен и в части случаев по некоторым признакам действительно имеет сходство с БП. Явных признаков паркинсонизма у пациентов «близкой к БП» подгруппы на сегодняшний день нами выявлено не было (что, собственно и позволило отнести их к группе ЭТ, а не смешанного фенотипа), но, возможно, если проследить дальнейшую судьбу этих больных на протяжении ряда лет, можно будет в части случаев увидеть трансформацию ЭТ в дрожательный фенотип БП. Это предположение подкрепляется убедительными данными литературы о повышенном риске развития БП у пациентов с ЭТ, о наличии дофаминергического дефицита у пациентов с ЭТ и тремором покоя по данным ПЭТ и ОФЭКТ, а также выявленной нами большей выраженностью когнитивной дисфункции у больных со смешанным фенотипом ЭТ-БП (по сравнению с группой ЭТ в таком же возрастном диапазоне).

Хотелось бы также отметить, что у пациентов с наличием ГЧС в группе ЭТ не было выявлено каких-либо существенных отклонений по треморографическим параметрам в сравнении с подгруппой с отсутствием ГЧС. Также частота обнаружения ГЧС в вышеописанной «близкой к БП» подгруппе не была повышена в сравнении с остальными пациентами группы ЭТ. Однако вышесказанное не может свидетельствовать об отсутствии связи феномена ГЧС с повышенным риском БП, поскольку отсутствие

клинико-треморграфических признаков паркинсонизма у пациентов с наличием ГЧС не говорит о том, что паркинсонизм не разовьется в будущем. Возраст двоих из четырех пациентов с наличием ГЧС в группе ЭТ составил менее 40 лет, в то время как у всех пациентов группы смешанного ЭТ-БП фенотипа симптоматика паркинсонизма дебютировала уже после 40 лет, в том числе у большинства пациентов – после 60 лет. Таким образом, чтобы наблюдать трансформацию ЭТ в БП у молодых пациентов может потребоваться наблюдение в течение длительного срока. Очевидно, что вопрос взаимоотношений ЭТ и БП очень важен, интересен и требует дальнейшего активного изучения.

В настоящей работе был проведен подробный сравнительный анализ параметров треморограммы в группах ЭТ, БП и смешанного фенотипа. Сравнение значений фазового сдвига при треморе покоя показало, что для ЭТ характерен синхронный паттерн мышечной активности, для смешанного ЭТ-БП фенотипа – преимущественно синхронный, а при БП можно наблюдать все типы паттернов – от синхронного до альтернирующего. Как уже обсуждалось выше, паттерн сокращений мышц-антагонистов при треморе покоя взаимосвязан со степенью выраженности мышечной ригидности, что, по меньшей мере отчасти, объясняет выявленные различия. Исходя из вышесказанного можно заключить, что при треморе покоя синхронный паттерн (фазовый сдвиг, близкий к нулю) неспецифичен и может иметь место как при БП, так и при ЭТ, в то время как промежуточный и, тем более, альтернирующий паттерны можно считать относительно специфичными для БП. При постуральном треморе такой закономерности уже не наблюдается. Во многом это связано с тем, что в группах ЭТ и смешанного фенотипа фазовый в постуральной позиции смещается в сторону больших значений, т.е. паттерн сокращений мышц-антагонистов становится «более альтернирующим». Данное наблюдение хорошо согласуется с приведенными в литературном обзоре данными J. A. Burne et al. [2002], показавшими аналогичные изменения паттерна мышечных сокращений при ЭТ при переходе от тремора покоя к постуральному тремору [32]. Вероятно, данный феномен можно объяснить тем, что произвольное тоническое мышечное напряжение оказывает влияние на последовательность вовлечения мышечных групп в треморный цикл при ЭТ, в некоторых случаях смещая фазовый сдвиг в сторону более высоких значений.

При анализе полученных данным был выделен ряд признаков, по которому группа БП и группа ЭТ-БП отличались от группы ЭТ, иными словами, были выделены параметры треморограммы, различающиеся в группах в зависимости от наличия либо отсутствия паркинсонизма. К таким параметрам можно отнести: частоту тремора, спектральную

мощность ЭМГ-сигнала в диапазоне 1-30 Гц, изменение спектральной мощности ЭМГ-сигнала в ответ на когнитивную нагрузку, количество гармонических частотных пиков в спектрах, величину межмышечной когерентности на удвоенной частоте тремора (частоте первой высшей гармоники), визуально определяемое наличие «удвоенного» паттерна мышечных сокращений при анализе электромиограмм. Частота постурального тремора рук принимала значимо более высокие значения в группе ЭТ по сравнению с группами БП и смешанного фенотипа. При выявлении различий по частоте важно соблюдение условия сопоставимости групп по возрасту, поскольку частота тремора при ЭТ обратно коррелирует с возрастом. Необходимо отметить, что во всех трех группах получен весьма широкий частотный диапазон: так, минимальная частота в группе ЭТ составила 3,9 Гц, а максимальная частота в группе БП - 6,9 Гц. Иными словами, наблюдаемый в наших выборках частотный разброс выходит за рамки общепринятых диапазонов 4-6 Гц для БП и 5-12 Гц для ЭТ и существенно перекрывается в группах. Из вышесказанного следует, что только по одному параметру треморограммы – частоте постурального тремора – невозможно с достаточной точностью дифференцировать ЭТ и БП, в особенности в тех случаях, когда имеется сочетание «эссенциального» фенотипа тремора и паркинсонизма. В то же время именно при смешанном фенотипе возникают наибольшие диагностические сложности и, связанная с этим потребность в поиске дополнительных дифференциально-диагностических маркеров.

При исследовании постурального тремора рук различия в группах по параметру спектральной мощности ЭМГ-сигнала в диапазоне 1-30 Гц были получены при анализе ЭМГ с локтевого сгибателя кисти и отсутствовали при анализе ЭМГ с локтевого разгибателя кисти. Запись постурального тремора проводилась в позиции вытянутых вперед рук в положении пронации. В этом положении разгибатели кисти (и локтевой разгибатель кисти в их числе) несут антигравитационную нагрузку и в большей степени тонически напряжены, чем сгибатели кисти. В связи с этим, как было показано в других работах, при ЭТ треморная активность больше выражена в разгибателях, поскольку при этом заболевании доминирует компонент тремора, зависимый от нагрузки [31]. В свою очередь при БП доминирует компонент тремора, не зависимый от нагрузки, и более того, произвольное мышечное напряжение может уменьшать выраженность дрожания. В связи с этим при БП треморная активность в сгибателях не уступает таковой в разгибателях, а то и превышает ее. Учитывая, что спектральная мощность ЭМГ-сигнала в диапазоне 1-30 Гц зависит как от выраженности треморной активности мышцы, так и от степени ее

тонического напряжения, вполне объяснимо обнаружение различий по этому параметру в группах ЭТ и БП в сгибателе кисти и отсутствие этих различий в разгибателе.

В настоящей работе были выявлены различия между группами БП и ЭТ-БП с одной стороны и ЭТ с другой стороны по таким параметрам, как количество гармонических частотных пиков в акселерометрических и ЭМГ-спектрах (меньше в группе ЭТ), а также отношение ЭМГ-ЭМГ когерентности на удвоенной частоте тремора к ЭМГ-ЭМГ-когерентности на частоте тремора (меньше в группе ЭТ). Кроме того, показаны отличия между группами ЭТ и БП по уровню ЭМГ-ЭМГ когерентности на удвоенной частоте тремора (меньше в группе ЭТ). Вышеуказанные параметры имеют отношение к гармонической составляющей спектра, а именно к частоте первой высшей гармоники, или удвоенной частоте тремора. Долгое время принято было считать, что появление гармонических частот в спектрах, полученных с использованием преобразования Фурье, связано с отклонением формы кривой тремора от «идеальной» синусоиды, причем чем больше искажена синусоида, тем больше появляется гармоник. Таким образом, гармонические частоты традиционно рассматривались как своеобразный математический артефакт, свидетельствующий об асимметрии формы кривой тремора. Отличия по форме кривой тремора в группах ЭТ и БП гипотетически легко объяснить различной последовательностью вовлечения мышц в «треморный» цикл, различным распределением силы сокращений отдельных мышечных групп, обусловленным в том числе наличием/отсутствием ригидности и гипокинезии. Полученные в нашей работе различия по количеству гармонических пиков могут быть объяснены вышеуказанными обстоятельствами, т.е. большей асимметричностью формы кривой тремора при БП, чем при ЭТ, которую действительно можно наблюдать при визуальном анализе акселерограмм. С другой стороны, в исследованиях кортико-мышечной когерентности, как уже указывалось в обзоре литературы, были получены убедительные доказательства наличия при БП центрального осциллятора на «удвоенной» частоте. Интересно, что при этом сравнительных исследований с изучением параметра межмышечной когерентности при ЭТ и БП в мире не проводилось. В настоящей работе было обнаружено, что для пациентов с БП (в т.ч. в рамках смешанного фенотипа ЭТ-БП) характерны более высокие значения межмышечной когерентности на удвоенной частоте тремора. К сожалению, мы не имели возможности проведения одновременной с ЭМГ записи ЭЭГ или МЭГ, как это делалось в вышеупомянутых работах. Однако, к примеру, для ритмичного коркового миоклонуса было показано, что анализ межмышечной когерентности не менее информативен, чем анализ кортико-мышечной когерентности, и в той же мере позволяет судить о частотных характеристиках центрального осциллятора [68]. Таким образом, по

меньшей мере, отчасти, полученные нами данные по межмышечной когерентности могут быть экстраполированы на корково-мышечный уровень, что полностью согласуются с результатами проводимых в мире исследований кортико-мышечной когерентности при ЭТ и БП. Кроме того, нами было показано наличие у отдельных пациентов при визуальном анализе ЭМГ мышечных сокращений, вдвое более частых, чем частота тремора. Здесь оговоримся, что ограничением исследования тремора с помощью поверхностной электромиографии является в первую очередь тот факт, что поверхностные электроды не могут изолированно регистрировать активность лишь той группы мышц, на которую установлены, в той или иной мере реагируя также на сокращение мышцы-антагониста и индуцируемое этим сокращением движение кисти. В тех случаях, когда антагонисты сокращаются не синхронно (т.е. имеется альтернирующий или промежуточный паттерн сокращений), есть возможность получить артефакты на электромиограммах в виде ложных осцилляторных сокращений в промежутках между основными. Отчасти этим фактом может объясняться наличие 8-12 Гц треморной активности мышц на электромиограммах пациентов с БП с альтернирующим паттерном, а также рост когерентности в данном частотном диапазоне. Тем не менее, нами показано, что группы не различаются достоверно по типу паттерна треморной активности при постуральном треморе, однако различаются по уровню когерентности в диапазоне 8-12 Гц. Кроме того, при визуальной оценке треморная активность мышц в диапазоне 8-12 Гц обнаруживалась также у пациентов с БП с синхронным паттерном сокращений, в том числе могла обнаруживаться изолированно лишь в сгибателе кисти. Данные находки невозможно объяснить с позиции артефактного появления на электромиограммах и в ЭМГ-спектрах 8-12 Гц осцилляторной активности; таким образом они свидетельствует о наличии при болезни Паркинсона центральных осцилляторов не только в частотном диапазоне 4-7 Гц, но и в диапазоне 8-12 Гц. Подводя итог вышесказанному, полученные нами результаты подтверждают закономерности функционирования центральных осцилляторов при ЭТ и БП, выявленные в исследованиях кортико-кортикальной и кортико-мышечной когерентности.

На основании полученных сведений о различиях характеристик тремора при ЭТ и БП нами была предпринята попытка создания диагностической шкалы, позволяющей дифференцировать две вышеуказанные патологии. Как известно по данным мировой литературы, так и по полученным нами данным, ни один изолированно взятый параметр треморограммы не позволяет с приемлемой точностью дифференцировать ЭТ и БП. При этом по достижении определенных «критических» значений ряда параметров диагностика БП становится возможной в силу того, что эти значения становятся уже достаточно

специфичными для БП. В качестве примера можно привести наличие большого количества гармонических частотных пиков в акселерометрических и ЭМГ-спектрах (при ЭТ по нашим данным не встречается более 4 пиков, т.е. обнаружение к примеру 7-ми пиков будет с большой вероятностью свидетельствовать о наличии БП), высокие значения разности фаз при треморе покоя, характерные для альтернирующего паттерна сокращений антагонистов (также специфично для тремора покоя при БП), нарастание треморной активности мышц в пробе с когнитивной нагрузкой в 3 и более раз (также специфично для БП) и т.д. Проблема же состоит в том, что в большинстве случаев вышеуказанные параметры принимают не крайние, а промежуточные значения, которые с большой вероятностью могут обнаруживаться также и при ЭТ. Поэтому очевидно, что диагностический метод должен опираться не на отдельно взятый параметр, а на сочетание ряда параметров, по совокупности которых можно с большей точностью судить о диагнозе. Таким образом, расчет балла по разработанной нами шкале производится по формуле, включающей пять ключевых (с точки зрения дифференциальной диагностики) параметров треморограммы, что позволило повысить точность диагностики до 80% (по данным, полученным на исследуемой выборке). Мы не брали в расчет параметр разности фаз при треморе покоя, поскольку тремор покоя сложнее зарегистрировать, чем постуральный: тремор покоя может носить непостоянный характер, особенно в случаях, требующих дифференциальной диагностики ЭТ и БП. Также мы не брали в расчет обнаружение «удвоенного» паттерна треморной активности при визуальном анализе треморограмм, т.к. во многих случаях частоту сокращений мышц «на глаз» корректно оценить не удастся. Конечно, необходимо с осторожностью интерпретировать полученные результаты диагностической точности теста, учитывая относительно небольшой размер исследуемых групп пациентов. Очевидно, что небольшой размер исследованной выборки обуславливает наличие относительно широких доверительных интервалов для чувствительности и специфичности шкалы и требует проведения ее валидации на тестовой выборке достаточно большого объема. При этом, желательно тестировать шкалу на пациентах с изначально неизвестным диагнозом, т.е. в случаях, когда проводится дифференциальный диагноз между БП и ЭТ, с последующим достаточно длительным наблюдением этих пациентов с целью установления окончательного диагноза (учитывая недоступность изотопно-нейровизуализационных методик, позволяющих выявить нигро-стриатный дефицит).

ВЫВОДЫ

1. Треморграфия является информативным инструментом в дифференциальной диагностике эссенциального тремора и болезни Паркинсона: при анализе комбинации нескольких треморографических параметров можно дифференцировать болезнь Паркинсона от эссенциального тремора с точностью до 80%.
2. Тремор при болезни Паркинсона в сравнении с эссенциальным тремором характеризуется более низкой частотой, а также более высокими значениями следующих параметров: спектральной мощности ЭМГ-сигнала сгибателей и степени ее нарастания в пробе с когнитивной нагрузкой; количества гармонических частотных пиков; фазового сдвига треморной ЭМГ-активности антагонистов; величины межмышечной когерентности на удвоенной частоте тремора и ее отношения к когерентности на основной частоте тремора.
3. Результаты, полученные при анализе межмышечной когерентности, а также при визуальном анализе электромиограмм, косвенно свидетельствуют о наличии при болезни Паркинсона центрального осциллятора удвоенной частоты тремора (в частотном диапазоне 8-12 Гц), что не характерно для эссенциального тремора.
4. При треморе покоя установлена положительная корреляция величины фазового сдвига треморной ЭМГ-активности мышц-антагонистов со степенью выраженности мышечной ригидности. Эта взаимосвязь объясняет специфику треморной активности мышц-антагонистов (синхронный паттерн при эссенциальном треморе и различные варианты паттерна - от синхронного до альтернирующего - при болезни Паркинсона), а также указывает на патофизиологические различия тремора покоя между отдельными фенотипами болезни Паркинсона.
5. Изучена особая группа смешанного фенотипа эссенциального тремора и болезни Паркинсона, определены ее клинические особенности:
 - наличие когнитивной дисфункции, большее нарушение активности в повседневной жизни, большая частота обнаружения гиперэхогенности черной субстанции, превышающей нормативные значения, по сравнению с группой эссенциального тремора;
 - большая длительность заболевания, большая выраженность и распространенность тремора, большая отягощенность семейного анамнеза по эссенциальному тремору и/или болезни Паркинсона по сравнению с группой болезни Паркинсона.
6. Постуральный тремор рук в группе смешанного фенотипа не отличается по своим параметрам от тремора в группе болезни Паркинсона, но имеет особенности по сравнению с эссенциальным тремором: более низкую частоту, более высокие значения

таких параметров, как количество гармонических частотных пиков, отношение межмышечной когерентности на удвоенной частоте тремора к когерентности на частоте тремора.

7. Исследованы факторы, которые могут влиять на риск трансформации эссенциального тремора в болезнь Паркинсона. Установлено, что при эссенциальном треморе с когнитивной дисфункцией по сравнению с остальными пациентами группы значительно чаще встречается тремор покоя, отмечено большее нарастание спектральной мощности ЭМГ-сигнала в пробе с когнитивной нагрузкой, более высокое отношение межмышечной когерентности на удвоенной частоте тремора к когерентности на частоте тремора, что сближает эту подгруппу больных с группой болезни Паркинсона.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанный метод дифференциальной диагностики после проведения валидации на тестовой выборке и подтверждения высоких значений прогностической мощности, чувствительности и специфичности, может быть рекомендован к применению в целях дифференциальной диагностики эссенциального тремора и болезни Паркинсона

2. Тремографическое исследование с определением фазового сдвига при треморе покоя, а также ряда параметров постурального тремора (нарастания спектральной мощности ЭМГ-сигнала в пробе с когнитивной нагрузкой, межмышечной когерентности на основной и удвоенной частоте тремора) в совокупности с оценкой когнитивной дисфункции может помочь в выделении «группы риска» трансформации эссенциального тремора в болезнь Паркинсона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева Е.А., Хуторская О.Е. Спектральный метод анализа электрической активности мышц. - М.: Наука, 1987. - 104 с.
2. Голубев В.Л. Тремор // Неврол. журн. – 2003. - № 2. – С. 4-11.
3. Голубев В.Л., Магомедова Р.К. Спектральный анализ variability частотно-амплитудных характеристик дрожания при эссенциальном треморе и дрожательной форме болезни Паркинсона // Журн. неврол. и психиатр. – 2006. - № 1. – С. 43-48.
4. Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы // Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М.: МЕД-пресс информ, 2002. - С. 264-281.
5. Иванова-Смоленская И.А. Эссенциальный тремор (фенотипический полиморфизм, патогенез, лечение): Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1986.
6. Иванова-Смоленская И.А., Кандель Э.И., Андреева Е.А. и соавт. Спектральный электромиографический анализ эссенциального тремора // Журн. невропатол. и психиатр. – 1986. – Т. 86, № 7. – С. 975-980.
7. Иванова-Смоленская И.А., Рахмонов Р.А., Иллариошкин С.Н. Эссенциальный тремор. Душанбе, 2007. - С. 102.
8. Кандель Э.И., Андреева Е.А., Смирнова С.Н. и соавт. Изучение патогенеза тремора при паркинсонизме методом спектрального анализа огибающей ЭМГ с помощью компьютера // Журн. невропатол. и психиатр. - 1986. - № 7. – С. 970-975.
9. Кууз Р.А., Магомедова Р.К., Розенблюм М.Г., Суслов В.Н., Фирсов Г.И. Исследование спектральных особенностей и нелинейной динамики физиологического, эссенциального и паркинсонического тремора // Вестник научно-технического развития. - 2010. – Т. 39, № 11. - С. 12-20.
10. Кууз Р.А., Магомедова Р.К., Фирсов Г.И. Анализ спектральных особенностей эссенциального и паркинсонического тремора // Биомеханика. - 2006. – № 1. - Нижний Новгород: ИПФ РАН, 2006. - С. 172-173.
11. Кууз Р.А., Магомедова Р.К., Фирсов Г.И. Спектральные методы в задачах клиничко-физиологического анализа эссенциального и паркинсонического тремора // Новые технологии в медицине. - СПб.: 2005. - С.106-107.
12. Левин О.С., Докадина Л.В. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона // Неврол. журн. – 2005. - № 5. – С. 41-9.

13. Левин О.С., Македонский П.В., Смоленцева И.Г., Лычева Н.Ю. Нейропсихологические нарушения у больных с эссенциальным тремором // Неврол. журн. – 2005. - № 4. – С. 25-32.
14. Магомедова Р.К. Клинико-физиологический анализ эссенциального тремора // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук., М., 2005.
15. Федотова Е.Ю. Транскраниальная сонография в диагностика болезни Паркинсона // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2010.
16. Фролов С.В., Горбунов А.В., Потлов А.Ю. Регистрация и анализ тремора с помощью детектора движения на основе веб-камеры // Биомедицина. – 2012. - № 2. – С. 80-83.
17. Хатиашвили, И. Т. Тремор: современный взгляд на патогенез, клинические варианты и подходы к лечению // Неврологический журнал. - 1999. - № 3. - С. 53–60.
18. Чечеткин А.О., Федотова Е.Ю., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Болезнь Паркинсона и фенотип эссенциального тремора в одной семье: новые возможности нозологической верификации с использованием транскраниальной сонографии // Неврол. журн. – 2008. - № 5. – С. 10-15.
19. Akbostanci M.C. Difference of disability between electrophysiologic subgroups of essential tremor // Can. J. Neurol. Sci. – 2000. – Vol. 27, № 1. – P. 60-64.
20. Axelrad J.E., Louis E.D., Honig L.S., et al. Reduced Purkinje cell number in essential tremor: a postmortem study // Arch. Neurol. – 2008. - № 65. – P. 101–107.
21. Bain P. A combined clinical and neurophysiological approach to the study of patients with tremor // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1993. – № 69. – P. 839–844.
22. Bain P., Brin M., Deuschl G., et al. Criteria for the diagnosis of essential tremor // Neurology. - 2000. - Vol. 54, №11, Suppl. 4. – P. 7.
23. Bartolic A., Pirtosek Z., Rozman J., Ribaric S. Tremor amplitude and tremor frequency variability in Parkinsonsdesease is dependent on activity and synchronization of central oscillators in basal ganglia // Medical Hypotheses. – 2010. – № 74. – P. 362-365.
24. Benito-Leon J., Louis E.D., Bermejo-Pareja F., Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2009. – Vol. 80, № 4. – P. 423-425.
25. Bonuccelli U. Essential tremor is a neurodegenerative disease // J. Neural. Transm. – 2012. – Vol. 119, №11. – P. 1383-7

26. Boose A., Spieker S., Jentgens C., Dichgans J. Wrist tremor: investigation of agonist-antagonist interaction by means of longterm EMG recording and cross-spectral analysis // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1996. – № 101. – P. 355-363.
27. Breit S., Spieker S., Schulz J.B., Gasser T. Long-term EMG recordings differentiate between parkinsonian and essential tremor // *J. Neurol.* – 2008. – № 255. – P. 103–111.
28. Brennan K.C., Jurewicz E.C., Ford B., Pullman S.L., Louis E.D. Is essential tremor predominantly a kinetic or a postural tremor? A clinical and electrophysiological study // *Mov. Disord.* – 2002. – Vol. 17, № 2. – P. 313-316.
29. Brin M.F., Koller W.C. Epidemiology and genetics of essential tremor // *Mov. Disord.* – 1998. – Vol. 13(suppl 3). – P. 55-63.
30. Brooks D.J., Playford E.D., Ibanez V., et al. Isolated tremor and disruption of the nigrostriatal dopaminergic system: an 18F-dopa PET study // *Neurology.* – 1992. – № 42. – P. 1554-1560.
31. Burne J.A., Blanche T., Morris J.J. Muscle loading as a method to isolate the underlying tremor components in essential tremor and Parkinson's disease // *Muscle Nerve.* – 2004. – Vol. 30, № 3. – P. 347-355.
32. Burne J.A., Hayes M.W., Fung V.S., Yiannikas C., Boljevac D. The contribution of tremor studies to diagnosis of parkinsonian and essential tremor: a statistical evaluation // *J. Clin. Neurosci.* – 2002. – Vol. 9, № 3. – P. 237-242.
33. Calzetti S. Frequency/amplitude characteristics of postural tremor of the hands in a population of patients with bilateral essential tremor: implications for the classification and mechanism of essential tremor // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1987. – Vol. 50, № 5. – P. 561-567.
34. Chahine L.M., Qiang J., Ashbridge E., Minger J., Yearout D., Horn S., et al. Clinical and biochemical differences in patients having Parkinson disease with vs without GBA mutations // *JAMA Neurol.* – 2013. – Vol. 70, № 7. – P. 852-8.
35. Chaudhuri K.R., Buxton-Thomas M., Dhawan V., Peng R., Meilak C., Brooks D.J. Long duration asymmetrical postural tremor is likely to predict development of Parkinson's disease and not essential tremor: clinical follow up study of 13 cases // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 76, № 1. – P. 115-117.
36. Chung S.J., Kwon H., Lee D.K., Hong J.Y., Sunwoo M.K., Sohn Y.H., et al. Neuroanatomical heterogeneity of essential tremor according to propranolol response // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. e84054.
37. Cleaves L., Findley L.J. Variability in amplitude of untreated essential tremor // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1987. – Vol. 50, № 6. – P. 704-708.

38. Cohen O., Pullman S., Jurewicz E., Watner D., Louis E.D. Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics // *Arch. Neurol.* – 2003. – № 60. – P. 405-410.
39. Coria F., Gimenez-Garcia M., Samaranch L., Mora F.J., Sampol-Bas C., Pastor P. Nigrostriatal dopaminergic function in subjects with isolated action tremor // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2012. – № 18. – P. 49-53.
40. D'Alessio T. Some results on the optimization of a digital processor for surface EMG signals // *Emg. Clin. Neurophysiol.* – 1984. – № 24. – P. 625-643.
41. Deiber M.P., Pollak P., Passingham R., Landais P., Gervason C., Cinotti L., et al. Thalamic stimulation and suppression of parkinsonian tremor. Evidence of a cerebellar deactivation using positron emission tomography // *Brain.* – 1993. – № 116. – P. 267–279.
42. Deuschl G. Neurophysiological tests for the assessments of tremors // *Adv. Neurol.* – 1999. – № 80. – P. 57–65.
43. Deuschl G., Bain P., Brin M., and Ad Hoc Scientific Committee. Consensus statement of the Movement Disorder Society on tremor // *Mov. Disord.* – 1998. – Vol. 13(suppl 3) . – P. 2–23.
44. Deuschl G., Krack P., Lauk M., Timmer J. Clinical neurophysiology of tremor // *J. Clin. Neurophysiol.* – 1996. – № 13. – P. 110–121.
45. Deuschl G., Lauk M. Tremor classification and tremor time series analysis // *Chaos.* – 1995. – Vol. 5, № 1. – P. 48-51.
46. Deuschl G., Lücking C.H., Schenck E. Essential tremor: electrophysiological and pharmacological evidence for a subdivision // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1987. – № 50. – P. 1435-1441.
47. Deuschl G., Raethjen J., Lindemann M., Krack P. The pathophysiology of tremor // *Muscle Nerve.* – 2001. – № 24. – P. 716-735.
48. Deuschl G., Wilms H., Krack P., Wurker M., Heiss W.D. Function of the cerebellum in Parkinsonian rest tremor and Holmes' tremor // *Ann Neurol.* – 1999. – № 46. – P. 126–128.
49. Dogu O., Sevim S., Camdeviren H., Sasmaz T., Bugdayci R., Aral M., et al. Prevalence of essential tremor: door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey // *Neurology.* – 2003. – № 61. – P. 1804–1806.
50. Duncan R., Bone I., Melville I.D. Essential tremor cured by infarction adjacent to the thalamus // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1988. – № 51. – P. 591–592.
51. Dupuis M.J., Delwaide P.J., Boucquey D., Gonsette R.E. Homolateral disappearance of essential tremor after cerebellar stroke // *Mov. Disord.* – 1989. – № 4. – P. 183–187.

52. Elble R.J. Essential tremor frequency decreases with time // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55, № 10. – P. 1547-1551.
53. Elble R.J. Factors influencing the amplitude and frequency of essential tremor // *Mov. Disord.* – 1994. – Vol. 9, № 6. – P. 589-596.
54. Elble R.J. Physiologic and essential tremor // *Neurology*. – 1986. – № 36. – P. 225–231.
55. Elble R.J. Quantification of essential tremor in writing and drawing // *Mov. Disord.* – 1996. – Vol. 11, № 1. – P. 70-78.
56. Elble R.J., Higgins C., Hughes L. Longitudinal study of essential tremor // *Neurology*. – 1992. – Vol. 42, № 2. – P. 441-443.
57. Elble R.J., Higgins C., Moody C.J. Stretch reflex oscillations and essential tremor // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1987. – Vol. 50, № 6. – P. 691-698.
58. Farkas Z., Csillik A., Szirmai I., Kamondi A. Asymmetry of tremor intensity and frequency in Parkinson's disease and essential tremor // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2006. – Vol. 12, № 1. – P. 49-55.
59. Farkas Z., Szirmai I., Kamondi A. Impaired rhythm generation in essential tremor // *Mov. Disord.* – 2006. – № 21. – P. 1196-1199.
60. Fekete R., Jankovic J. Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease // *Mov. Disord.* – 2011. – № 26. – P. 391-398.
61. Findley L.J., Gresty M.A. Tremor // *Br. J. Hosp. Med.* – 1981. – № 26. – P. 16-32.
62. Frisina P.G., Tse W., Halbig T.D., Libow L.S. The pattern of cognitive-functional decline in elderly essential tremor patients: an exploratory-comparative study with Parkinson's and Alzheimer's disease patients // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* – 2009. – № 10. – P. 238-242.
63. Gerarghty J.J., Jankovic J., Zetusky W.J. Association between Essential tremor and Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* – 1985. – № 17. – P. 329-333.
64. Gironell A., Kulisevsky J., Pascual-Sedano B., Barbanj M. Routine neurophysiologic tremor analysis as a diagnostic tool for essential tremor: a prospective study // *J. Clin. Neurophysiol.* – 2004. – Vol. 21, № 6. – P. 446-450.
65. Golan D., Giladi N., Thorne R., Korczyn A.D., Simon E.S. Subdivision of essential tremor patients according to physiologic characteristics // *Acta. Neurol. Scand.* – 2004. – Vol. 109, № 6. – P. 393-397.
66. Gresty M., Buckwell D. Spectral analysis of tremor: understanding the results // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1990. – Vol. 53, № 11. – P. 976-81.
67. Gross J., Timmermann L., Kujala J., Dirks M., Schmitz F., Salmelin R, et al. The neural basis of intermittent motor control in humans // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2002. – № 99. – P. 2299–2302.

68. Grosse P., Guerrini R., Parmeggiani L., Bonanni P., Pogosyan A., Brown P. Abnormal corticomuscular and intermuscular coupling in high-frequency rhythmic myoclonus // *Brain*. – 2003. – № 126 (Pt 2). – P. 326-342.
69. Grosset D.G., Lees A.J. Long duration asymmetric postural tremor in the development of Parkinson's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 76, № 1. – P. 9.
70. Hallett M., Shahani B.T., Young R.R. EMG-analysis of stereotyped voluntary movements in man // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1975. – № 38. – P. 1154–1162.
71. Hellwig B., Häussler S., Lauk M., Guschlbauer B., Köster B., Kristeva-Feige R., et al. Tremor-correlated cortical activity detected by electroencephalography // *Clin. Neurophysiol*. – 2000. – Vol. 111, № 5. – P. 806-809.
72. Hellwig B., Häussler S., Schelter B., Lauk M., Guschlbauer B., Timmer J. et al. Tremor-correlated cortical activity in essential tremor // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357, № 9255. – P. 519-523.
73. Hellwig B., Mund P., Schelter B., Guschlbauer B., Timmer J., and Lucking C.H. A longitudinal study of tremor frequencies in Parkinson's disease and essential tremor // *Clin. Neurophysiol*. – 2009. – Vol. 120, №2. – P. 431-435.
74. Helmchen C., Hagenow A., Miesner J., et al. Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction // *Brain*. – 2003. – Vol. 126 (Pt 6) . – P. 1319-1332.
75. Heroux M.E., Pari G., Norman K.E. The effect of inertial loading on wrist postural tremor in essential tremor // *Clin. Neurophysiol*. – 2009. – Vol. 120, № 5. – P. 1020-1029.
76. Hömberg V., Hefter H., Reiners K., Freund H.J. Differential effects of changes in mechanical limb properties on physiological and pathological tremor // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1987. – Vol. 50, №5. – P. 568-579.
77. Hornabrook R.W., Nagurney J.T. Essential tremor in Papua, New Guinea // *Brain*. – 1976. – Vol. 99. – P. 659-672.
78. Hossen A., Muthuraman M., Raethjen J., Deuschl G., Heute U. Discrimination of Parkinsonian tremor from essential tremor by implementation of a wavelet-based soft-decision technique on EMG and accelerometer signals // *Biomedical Signal Processing and Control*. – 2010. – № 5. – P. 181–188.
79. Hsu Y.D., Chang M.K., Sung S.C., Hsein H.H., Deng J.C. Essential tremor: clinical, electromyographical and pharmacological studies in 146 Chinese patients // *Zhonghua Yi XueZaZhi (Taipei)* . – 1990. – Vol. 45, № 2. – P. 93-99.
80. Isaias I.U., Canesi M., Benti R., et al. Striatal dopamine transporter abnormalities in patients with essential tremor // *Nucl. Med. Commun*. – 2008. – Vol. 29. – P. 349-353.

81. Isaias I.U., Marotta G., Hirano S., et al. Imaging essential tremor // *Mov. Disord.* – 2010. – Vol. 25. – P. 679-686.
82. Jain S., Lo S.E., Louis E.D. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? // *Arch. Neurol.* – 2006. – Vol. 63, № 8. – P. 1100-1104.
83. Jasinska-Myga B., Wider C. Genetics of essential tremor // *Parkinsonism. Relat. Disord.* – 2012. – Vol. 18, Suppl 1. – P. S138-139.
84. Jimenez-Jimenez F.J., Alonso-Navarro H., Garcia-Martin E., Agundez J.A. The relationship between Parkinson's disease and essential tremor: review of clinical, epidemiologic, genetic, neuroimaging and neuropathological data, and data on the presence of cardinal signs of parkinsonism in essential tremor // *Tremor Other Hyperkinet. Mov. (N Y)* . – 2012. – № 2. – P. tre-02-75-409-3.
85. Journee H.L. Demodulation of amplitude modulated noise: a mathematical evaluation of a demodulator for pathological tremor EMGs // *IEEE.Trans. Biomed.Eng.* – 1983. – № BME-30. – P. 304-308.
86. Koller W.C., Busenbark K., Gray C., Hassanein R.S., Dubinsky R. Classification of essential tremor // *Clin. Neuropharmacol.* – 1992. – Vol. 15, № 2. – P. 81-87.
87. Koller W.C., Busenbark K., Miner K. The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group // *Ann. Neurol.* – 1994. – № 35. – P. 717-723.
88. Koller W.C., Herbster G. Adjuvant therapy of parkinsonian tremor // *Arch Neurol.* – 1987. – Vol. 44, №9. – P. 921-923.
89. Koster B., Deuschl G., Lauk M., et al. Essential tremor and cerebellar dysfunction: abnormal ballistic movements // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2002. – № 73. – P. 400-405.
90. Krack P., Hamel W., Mehdorn H.M., Deuschl G. Surgical treatment of Parkinson's disease // *Curr. Opin. Neurol.* – 1999. – № 12. – P. 417-425.
91. Kronenbueger M., Gerwig M., Brol B., et al. Eyeblink conditioning is impaired in subjects with essential tremor // *Brain.* – 2007. – № 130 (Pt 6) . – P. 1538-1551.
92. Kurtis MM. Essential tremor: is it a neurodegenerative disease? No // *J. Neural. Transm.* – 2012. – № 119, № 11. – P. 1375-1381
93. Lakie M., Walsh E.G., Wright G.W. Passive mechanical properties of the wrist and physiological tremor // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1986. – Vol. 49, № 6. – P. 669-676.

94. Laučkaitė K., Rastenytė D., Šurkienė D., Vaidelytė B., Dambrauskaitė G., Sakalauskas A., et al. Ultrasonographic (TCS) and clinical findings in overlapping phenotype of essential tremor and Parkinson's disease (ET-PD) // *BMC Neurol.* – 2014. – № 14. – P. 54.
95. Lauk M., Timmer J., Lücking C.H., Honerkamp J., Deuschl G. A software for recording and analysis of human tremor // *Comput. Methods Programs Biomed.* – 1999. – Vol. 60, № 1. – P. 65-77.
96. Llinas R. Rebound excitation as the physiological basis for tremor: a biophysical study of the oscillatory properties of mammalian central neurons in vitro. In: Findley LJ, Capildeo R, editors. *Movement disorders: tremor.* London: Mac millan; 1984.
97. Llinas R., Baker R., Sotelo C. Electrotonic coupling between neurons in cat inferior olive // *J. Neurophysiol.* – 1974. – № 37. – P. 560-571.
98. Lou J.S., Jankovic J. Essential tremor: clinical correlates in 350 patients // *Neurology.* – 1991. – № 41 (2 Pt 1) . – P. 234-238.
99. Louis E.D. Essential tremor // *ArchNeurol.* – 2000. – № 57. – P. 1522–4.
100. Louis E.D. 'Essential tremor' or 'the essential tremors': is this one disease or a family of diseases? // *Neuroepidemiology.* – 2014. – Vol. 42, № 2. – P. 81-89.
101. Louis E.D., Faust P.L., Vonsattel J.P., et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls // *Brain.* – 2007. – № 130. – P. 3297–3307.
102. Louis E.D., Huang C.C., Dyke J.P., Long Z., Dydak U. Neuroimaging studies of essential tremor: how well do these studies support/refute the neurodegenerative hypothesis? // *Tremor Other Hyperkinet. Mov (N Y).* – 2014. – № 4. – P. 235.
103. Louis E.D., Huey E.D., Gerbin M., Viner A.S. Apathy in essential tremor, dystonia, and Parkinson's disease: a comparison with normal controls // *Mov. Disord.* – 2012. – № 27. – P. 432-434.
104. Louis E.D., Huey E.D., Gerbin M., Viner A.S. Depressive traits in essential tremor: impact on disability, quality of life, and medication adherence // *Eur. J. Neurol.* – 2012. – № 19. – P. 1349-1354.
105. Louis E.D., Marder K., Cote L., Wilder D., Tang M.X., Lantigua R., et al. Prevalence of a history of shaking in persons 65 years of age and older: diagnostic and functional correlates // *Mov. Disord.* – 1996. – № 11. – P. 63–69.
106. Louis E.D., Ottman R., Hauser W.A. How common is the most common adult movement disorder? estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world // *Mov. Disord.* – 1998. – № 13, № 1. – P. 5-10.
107. Louis E.D., Tang M.X., Cote L., Alfaro B., Mejia H., Marder K. Progression of parkinsonian signs in Parkinson disease // *Arch. Neurol.* – 1999. – № 56. – P. 334–337.

108. Lucking C.H., Koster B., Guschlbauer B., Lauk M., Timmer J. Parkinsonian and essential tremors: different entities or different manifestations of the same disorder? // *Adv. Neurol.* – 1999. – № 80. – P. 335-339.
109. Lyons K.E., Pahwa R. (eds.) *Handbook of essential tremor and other tremor disorders.* Boca Raton: Taylor and Francis Group, 2005.
110. Mansur P.H., Cury L.K., Andrade A.O., Pereira A.A., Miotto G.A., Soares A.B., et al. A review on techniques for tremor recording and quantification // *Crit. Rev. Biomed. Eng.* – 2007. – Vol. 35, № 5 – P. 343-362.
111. Marjama-Lyons J., Koller W. Tremor-predominant Parkinson's disease. Approaches to treatment // *Drugs Aging.* – 2000. – Vol. 16, № 4. – P. 273-278.
112. Milanov I. Clinical and electromyographic assessment of essential tremor treatment // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2002. – Vol. 8, № 5. – P. 343-348.
113. Milanov I. Clinical and electromyographic examinations of patients with essential tremor // *Can J. Neurol. Sci.* 2000. – Vol. 27, № 1. – P. 65-70.
114. Milanov I. Correlation between tremor parameters // *Func. tNeurol.* – 2002. – Vol. 17, № 1. – P. 19-23.
115. Milanov I. Electromyographic differentiation of tremors // *Clin. Neurophysiol.* – 2001. – Vol. 112, № 9. – P. 1626-1632.
116. Minen M.T., Louis E.D. Emergence of Parkinson's disease in essential tremor: a study of the clinical correlates in 53 patients // *Mov. Disord.* – 2008. – № 23. – P. 1602-1605.
117. Muthuraman M., Heute U., Deuschl G., Raethjen J. The central oscillatory network of essential tremor // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* – 2010. - P. 154-157.
118. Muthuraman M., Hossen A., Heute U., Deuschl G., Raethjen J. A new diagnostic test to distinguish tremulous Parkinson's disease from advanced essential tremor // *Mov. Disord.* – 2011. – Vol. 26, № 8. – P. 1548-1552.
119. Nagaratnam N., Kalasabail G. Contralateral abolition of essential tremor following a pontine stroke // *J. Neurol. Sci.* – 1997. – № 149. – P. 195–196.
120. Nieuwboer A., De Weerd W., Dom R., Lesaffre E. A frequency and correlation analysis of motor deficits in Parkinson patients // *Disabil. Rehabil.* – 1998. – № 20. – P. 142–150.
121. Pirritano D., Salsone M., Novellino F., Giudice F. D., Morelli M., et al. Synchronous pattern distinguishes resting tremor associated with Essential Tremor from rest tremor of Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 30-33.
122. Pollok B., Gross J., Dirks M., Timmeramnn L., Schnitzler A. The cerebral oscillatory network of voluntary tremor // *J. Physiol.* – 2004. – № 554. – P. 871–878.

123. Pollok B., Makhloufi H., Butz M., Gross J., Timmermann L., Wojtecki L., et al. Levodopa affects functional brain networks in Parkinsonian resting tremor // *Mov. Disord.* – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 91-8.
124. Pradhan S.D., Brewer B.R., Carvell G.E., Sparto P.J., Delitto A., Matsuoka Y. Assessment of fine motor control in individuals with Parkinson's disease using force tracking with a secondary cognitive task // *J. Neurol. Phys. Ther.* – 2010. – Vol. 34, № 1. – P. 32-40.
125. Raethjen J., Govindan R.B., Kopper F., Muthuraman M., Deuschl G. Cortical involvement in the generation of essential tremor // *J. Neurophysiol.* – 2007. – Vol. 97, № 5. – P. 3219-3228.
126. Raethjen J., Govindan R.B., Muthuraman M., Kopper F., Volkmann J., Deuschl G. Cortical correlates of the basic and first harmonic frequency of Parkinsonian tremor // *Clin. Neurophysiol.* – 2009. – Vol. 120, № 10. - P. 1866-1872.
127. Raethjen J., Lindemann M., Schmaljohann H., Wenzelburger R., Pfister G., Deuschl G. Multiple oscillators are causing parkinsonian and essential tremor // *Mov. Disord.* – 2000. – Vol. 15, № 1. - P. 84-94.
128. Rajput A.H., Adler C.H., Shill H.A., Rajput A. Essential tremor is not a neurodegenerative disease // *Neurodegener Dis Manag.* – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 259-268.
129. Sabra H.F., Hallett M. Action tremor with alternating activity in antagonist muscles // *Neurology.* – 1984. – № 34. – P. 151-156.
130. Schmouh J.F., Dion P.A., Rouleau G.A. Genetics of essential tremor: From phenotype to genes, insights from both human and mouse studies // *Prog. Neurobiol.* – 2014. – pii: S0301-0082(14)00050-1.
131. Schnitzler A., Gross J. Normal and pathological oscillatory communication in the brain // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2005. – № 6. – P. 285–296
132. Schnitzler A., Munks C., Butz M., Timmermann L., Gross J. Synchronized brain network associated with essential tremor as revealed by magnetoencephalography // *Mov. Disord.* – 2009. – № 24. – P. 1629–1645.
133. Shahani B.T., Young R.R. Physiological and pharmacological aids in the differential diagnosis of tremor // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1976. – № 39. – P. 772–783.
134. Shahed J., Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2007. – Vol. 13, № 2. – P. 67-76.
135. Shill H.A., Adler C.H., Beach T.G. Pathology in essential tremor // *Parkinsonism. Relat. Disord.* – 2012. – Vol. 18, Suppl 1. – P. S135-137.
136. Stein R.B., Lee R.G., Nichols T.R. Modifications of ongoing tremors and locomotion by sensory feedback // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.* – 1978. – № 34. – P. 512-19.

137. Stolze H., Petersen G., Raethjen J., et al: The gait disorder of advanced essential tremor // *Brain*. – 2001. – Vol. 124, Pt 11. – P. 2278-2286.
138. Tamas G., Feyer D., Magyar A., Palvolgyi L., Takats A., Szirmai I., Kamondi A. Differentiation of parkinsonian and essential tremor using electrophysiological methods // *Ideggyogy Sz.* – 2004. – Vol. 57. – P. 257-264.
139. Tamas G., Palvolgyi L., Takats A., Szirmai I., Kamondi A. Contralateral voluntary hand movement inhibits human parkinsonian tremor and variably influences essential tremor // *Neurosci. Lett.* – 2004. – Vol. 357, № 3. – P. 187-190.
140. Thenganatt M.A., Louis E.D. Distinguishing essential tremor from Parkinson's disease: bedside tests and laboratory evaluations // *Expert Rev. Neurother.* – 2012. – Vol. 12, № 6. – P. 687-696.
141. Timmer J., Gantert C., Deuschl G., Honerkamp J. Characteristics of hand tremor series // *Biol. Cybern.* – 1993. – № 70. – P. 75–80
142. Timmer J., Lauk M., Deuschl G. Quantitative analysis of tremor time series // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1996. – № 101. – P. 461-468.
143. Timmer J., Lauk M., Lücking C.H. Confidence Regions for Spectral Peak Frequencies // *Biometrical J.* – 1997. – Vol. 39, № 7. – P. 849-861.
144. Timmer J., Lauk M., Vach W., Lücking C.H. A test for a difference between spectral peak frequencies // *Comp. Stat. Data Analysis.* – 1999. – № 30. – P. 45-55.
145. Timmermann L., Gross J., Dirks M., Volkmann J., Freund H.J., Schnitzler A. The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor // *Brain*. – 2003. – № 126. – P. 199–212.
146. Urushitani M., Inoue H., Kawamura K., Kageyama T., Fujisawa M., Nishinaka K., Udaka F., Kameyama M. Disappearance of essential neck tremor after pontine base infarction // *No To Shinkei.* – 1996. – № 48. – P. 753–756.
147. Vallbo A.B., Wessberg J. Organization of motor output in slow finger movements in man // *J. Physiol.* – 1993. – № 469. – P. 673–91.
148. Verdal M., Renard D., Collombier L., Boudousq V., Kotzki P.O., Labauge P. et al. I123-FP-CIT single-photon emission tomography in patients with long-standing mixed tremor // *Eur. J. Neurol.* – 2013. – № 20. – P. 382-388.
149. Wu Y., Ding J., Gao Y., Chen S., Li L., Li R. Mini Review: linkages between essential tremor and Parkinson's disease? // *Front Cell Neurosci.* – 2013. – № 7. – P. 118.
150. Wurster I., Abaza A., Brockmann K., Liepelt-Scarfone I., Berg D. Parkinson's disease with and without preceding essential tremor-similar phenotypes: a pilot study // *J. Neurol.* – 2014. – Vol. 261, № 5.– P. 884-888.

151. Young R.R. Tremors are additive // *Ann. Neurol.* – 1993. – № 33. – P. 439-440.
152. Zaidel A., Arkadir D., Israel Z., Bergman H. Akineto-rigid vs. tremor syndromes in Parkinsonism // *Curr. Opin. Neurol.* – 2009. – Vol. 22, № 4. – P. 387-93.

Работы, опубликованные автором:

153. Иванова Е.О., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Трансформация эссенциального тремора в болезнь Паркинсона: описание случаев с электрофизиологическим анализом тремора // *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* – 2013. – Т. 44, № 4, Прил. № 2. – С. 57.
154. Иванова Е.О., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Тремор: патогенез, особенности клинической картины и лечения // *Неврол. журн.* – 2013. – № 5. – С. 4–12.
155. Иванова Е.О., Федин П.А., Брутян А.Г., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Анализ треморной активности мышц-антагонистов при эссенциальном треморе и болезни Паркинсона // *Неврол. журн.* – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 11–18.
156. Иванова Е.О., Федин П.А., Брутян А.Г., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Клинико-электрофизиологический анализ дрожательного гиперкинеза при эссенциальном треморе и болезни Паркинсона // *Неврол. журн.* – 2013. – № 5. – С. 21–26.
157. Иванова Е.О., Федин П.А., Брутян А.Г., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Особенности треморной активности мышц при эссенциальном треморе и болезни Паркинсона: кросс-спектральный анализ // *Материалы VI Всероссийской конференции «Функциональная диагностика – 2014».* – Москва, 28-30 мая 2014 г. (тез. докл.). – С. 271-272.
158. Иванова Е.О., Федин П.А., Брутян А.Г., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Способ дифференциальной диагностики эссенциального тремора и болезни Паркинсона по электрофизиологическим параметрам постурального тремора рук // *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений.* – Москва, 21-24 сентября 2014г. (тез. докл.). – С. 328.
159. Иванова Е.О., Федин П.А., Брутян А.Г., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Сравнительная оценка электрофизиологических параметров постурального тремора рук при эссенциальном треморе и атипичных дрожательных вариантах болезни Паркинсона // *Материалы VI Всероссийской конференции «Функциональная диагностика – 2014».* – Москва, 28-30 мая 2014 г. (тез. докл.). – С. 270-271.
160. Иванова Е.О., Федин П.А., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Изучение паттерна сокращений мышц-антагонистов при эссенциальном треморе: клинико-

электрофизиологические корреляции // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2013. – Т. 44, № 4, Прил. №2. – С. 56.

161. Иванова Е.О., Федин П.А., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Частотно-амплитудные характеристики тремора рук при эссенциальном треморе: корреляционный анализ // Материалы V Всероссийской конференции «Функциональная диагностика – 2013» – Москва, 29-31 мая 2013 г. (тез. докл.). – С. 102-103.

162. Иванова Е.О., Федин П.А., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Электрофизиологический анализ постурального тремора рук при эссенциальном треморе и болезни Паркинсона // Материалы V Всероссийской конференции «Функциональная диагностика – 2013» – Москва, 29-31 мая 2013 г. (тез. докл.). – С. 101-102.

163. Иванова Е.О., Федин П.А., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Электрофизиологические особенности треморной активности мышц при эссенциальном треморе и болезни Паркинсона // Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений. – Москва, 21-24 сентября 2014г. – С. 150-154.

164. Иванова Е.О., Федин П.А., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Эссенциальный тремор с тремором покоя: клиническое и нейрофизиологическое исследование // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2013. – Т. 44, № 4, Прил. №2. – С. 55–56.

165. Тюрников В.М., Федотова Е.Ю., Иванова Е.О., Гуца А.О., Иллариошкин С.Н. Хирургическое лечение эссенциального тремора: хроническая электростимуляция мозга с двусторонней имплантацией электродов в вентральное промежуточное ядро таламуса // Атмосфера. – 2013. – № 3. – С. 22–28.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

Шкала оценки тяжести тремора Fahn-Tolosa-Marin (1993г.). Часть А.

Регион	0	1	2	3	4
Правая рука Покой Постуральный Кинетический/ Терминальный					
Левая рука Покой Постуральный Кинетический/ Терминальный					
Голова Вертик Горизонт комбинир					
Голосов связки					
Нижняя челюсть					
Лицо					
Туловище					
Правая нога Покой Постуральный Кинетический/ Терминальный					
Левая нога Покой Постуральный Кинетический/ Терминальный					

0 - нет тремора

1 - легкий, еле заметный тремор

2 - умеренный, заметный, но не вызывающий функциональных нарушений тремор (амплитуда менее 2 см)

3 - выраженный, частично нарушающий функцию конечностей тремора (амплитуда 2 - 4см)

4 - тяжелый инвалидизирующий тремор

ПРИЛОЖЕНИЕ 2.

Монреальская шкала оценки когнитивной дисфункции.

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

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

Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки		Скопируйте куб		Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)			БАЛЛЫ ____/5	
[]		[]		[]	[]	[]		
Контур		Цифры		Стрелки				
НАЗЫВАНИЕ								
							____/3	
[]		[]		[]				
ПАМЯТЬ								
Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.			ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	нет баллов
Попытка 1								
Попытка 2								
ВНИМАНИЕ								
Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке.		[] 2 1 8 5 4					____/2	
Испытуемый должен повторить их в обратном порядке.		[] 7 4 2						
Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок.		[] ФБАВМНАА ЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ						____/1
Серийное вычитание по 7 из 100.		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	____/3	
4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.								
РЕЧЬ								
Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь.		[]						____/2
Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате.		[]						
Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л		[] _____ (N ≥ 11 слов)						____/1
АБСТРАКЦИЯ								
Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты		[] поезд - велосипед		[] часы - линейка			____/2	
ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ		Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ	ЛИЦО []	БАРХАТ []	ЦЕРКОВЬ []	ФИАЛКА []	КРАСНЫЙ []	Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ ____/5
ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ		Подсказка категории						
		Множественный выбор						
ОРИЕНТАЦИЯ								
[] Дата		[] Месяц	[] Год	[] День недели	[] Место	[] Город	____/6	
© Z.Nasreddine MD Version 7.1		www.mocatest.org		Норма 26 / 30		КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ____/30		
Проведено: _____		перевод: Посохина О. В. Смирнова А. Ю.		Добавить 1 балл, если образование ≤ 12				

ПРИЛОЖЕНИЕ 3.

Шкала активности в повседневной жизни для пациентов с тремором (Bain et al., 1993)

0 – не испытываю затруднений

1 – могу выполнить действие с небольшим усилием

2 – могу выполнить действие самостоятельно, но со значительным усилием

3 – не могу выполнить действие без посторонней помощи

Пользование столовым ножом и вилкой	0	1	2	3
Пользование суповой ложкой	0	1	2	3
Удержание чашки с чаем	0	1	2	3
Наливание молока из бутылки или пакета	0	1	2	3
Мытье и вытирание посуды	0	1	2	3
Чистка зубов	0	1	2	3
Способность высморкаться в носовой платок	0	1	2	3
Прием ванны	0	1	2	3
Посещение туалета	0	1	2	3
Умывание лица и мытье рук	0	1	2	3
Завязывание шнурков	0	1	2	3
Застегивание пуговиц	0	1	2	3
Застегивание молнии	0	1	2	3
Написание письма	0	1	2	3
Вкладывание письма в конверт	0	1	2	3
Удержание в руках и чтение газеты	0	1	2	3
Набор телефонного номера	0	1	2	3
Способность четко произносить слова при телефонном разговоре (чтобы быть понятым собеседником)	0	1	2	3
Просмотр телевизора	0	1	2	3
Способность забрать сдачу в магазине	0	1	2	3
Способность вставить электрическую вилку в розетку	0	1	2	3
Открывание двери ключом	0	1	2	3
Ходьба вверх и вниз по лестнице	0	1	2	3
Вставание с кресла	0	1	2	3
Способность нести сумку с покупками	0	1	2	3

Сумма баллов

ПРИЛОЖЕНИЕ 4.

Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона, раздел III.

18. Речь.

0=Нормальная.

1=Легкое ухудшение выразительности, дикции и / или громкости.

2=Монотонная, невнятная, но разбираемая; умеренные нарушения.

3=Заметные нарушения, трудно понять речь.

4=Бессмысленная.

Выражение лица.

0=Нормальное.

1=Минимальная гипомимия, в обычном состоянии может быть "лицо игрока в покер».

2=Легкое, но определенное снижение нормальной выразительности лица.

3=Умеренная гипомимия; часть времени губы приоткрыты.

4=Лица застывшие или имеющие вид маски с очень сильной или полной потерей выражения; губы приоткрыты на 1/4 дюйма или больше.

Тремор в состоянии покоя.

0=Отсутствует.

1=Легкий и случается не часто.

2=Слабый по амплитуде и постоянный. Или умеренный по амплитуде, но появляющийся с перерывами.

3= Умеренный по амплитуде, существующий почти все время.

4=Выраженный по амплитуде, существующий почти все время.

А. лицо Б. правая рука В. левая рука Г. правая нога Д. левая нога

Тремор действия или положения рук.

0=Отсутствует.

1=Легкий; существует при действии.

2= Умеренный по амплитуде, существует при действии.

3= Умеренный по амплитуде, существующий пока сохраняется положение рук или характер действия.

4= Выраженный по амплитуде; мешает принимать пищу.

А. правая рука Б. левая рука

22. Ригидность (оценивается по пассивному движению основных суставов пациента, расслабившегося в сидячем положении; пренебрегают сцеплением в суставе).

0=Отсутствует.

1=Легкая или заметная только при активации в противоположном направлении.

2=Слабая до средней.

3=Выраженная, но полный диапазон движения достигается легко

4=Сильная, диапазон движения достигается с трудом

А. шея Б. правая рука В. левая рука Г. правая нога Д. левая нога

Кончики пальцев (пациент в быстром темпе постукивает кончиками большого и указательного пальцев, разводя их с максимально возможной амплитудой, для каждой руки отдельно).

0=Норма.

1=Мягкое замедление и / или уменьшение амплитуды.

2=Умеренное нарушение; Определенное и скорое утомление. Могут возникнуть внезапные блокировки движения.

3=Сильное нарушение. Частые колебания при начале движения или блокировки в процессе движения.

4=Едва может выполнить данное задание.

А. правая рука Б. левая рука

Движения рук (Пациент сжимает и разжимает кисти в быстром темпе с максимальной возможной амплитудой, каждая рука в отдельности).

0=Норма.

1= Мягкое замедление и / или уменьшение амплитуды.

2= Умеренное нарушение; Определенное и скорое утомление. Могут возникнуть внезапные блокировки движения.

3=Сильное нарушение. Частые колебания при начале движения или блокировки в процессе движения.

4=Едва может выполнить данное задание.

А. правая рука Б. левая рука

Быстрые попеременные движения рук (Движения рук вверх-вниз ладонью в горизонтальном или вертикальном положении с максимально возможной амплитудой, каждой рукой в отдельности).

0=Норма.

1= Мягкое замедление и / или уменьшение амплитуды.

2= Умеренное нарушение; Определенное и скорое утомление. Могут возникнуть внезапные блокировки движения.

3=Сильное нарушение. Частые колебания при начале движения или блокировки в процессе движения.

4=Едва может выполнить данное задание.

А. правая рука Б. левая рука

Подвижность ног (Пациент в быстром темпе постукивает пяткой по полу поднимая ногу целиком. Амплитуда должна быть около 3 дюймов).

0=Нормальная.

1= Мягкое замедление и / или уменьшение амплитуды.

2= Умеренное нарушение; Определенное и скорое утомление. Могут возникнуть внезапные блокировки движения.

3=Сильное нарушение. Частые колебания при начале движения или блокировки в процессе движения.

4=Едва может выполнить данное задание.

А. правая нога Б. левая нога

Вставание со стула (Пациент пытается встать с деревянного или металлического стула с прямой спинкой скрестив руки на груди).

0=Норма.

1=Медленно; или может потребоваться более, чем одна попытка.

2=Отталкивается руками от сидения.

3=Имеет тенденцию падать обратно и может потребоваться более, чем одна попытка, но может встать без помощи.

4=Не способен подняться без помощи.

Осанка.

0=Нормальная прямая.

- 1=Не совсем прямая, слегка сгорбленная; могла бы считаться нормальной для более старого человека.
- 2=Умеренно сгорбленная осанка, явно не нормальная; может быть легкий наклон в одну сторону.
- 3=Сильно сгорбленная осанка с кифозом; может быть умеренный наклон в одну сторону.
- 4=Выраженное сгибание с сильной ненормальностью осанки.

29. Походка.

0=Нормальная.

- 1=Идет медленно, иногда шаркает, делая короткие шаги, но не семенит и пропульсия отсутствует.
- 2=Идет с трудом, но помощь не требуется или требуется небольшая; могут появиться шаркания, короткие шажки или пропульсия.
- 3=Сильные нарушения походки, требуется помощь.
- 4=Не может ходить совсем, даже с посторонней помощью.

Стабильность осанки

0=Норма.

- 1=Качнется назад, но выпрямляется без посторонней помощи.
- 2=Отсутствует устойчивость осанки; пациент упал бы, если бы его не поддержал обследующий.
- 3=Очень нестабильная осанка, тенденция спонтанно терять равновесие.
- 4=Не способен стоять без посторонней помощи.

Брадикаinezия и гипокинезия тела (Сочетание медлительности, нерешительности, слабых взмахов рук, малой амплитуды и бедности движений в целом).

0=Отсутствует.

- 1=Минимальная замедленность, придающая движению принужденный характер; для отдельных людей могла бы быть нормой. Амплитуда может быть уменьшенной.
- 2=Слабая замедленность и бедность движений, которая определенно ненормальна. В качестве альтернативы может быть некоторое уменьшение амплитуды движения.
- 3=Умеренная замедленность, бедность или малая амплитуда движений.
- 4=Выраженная замедленность, бедность или малая амплитуда движений.

ПРИЛОЖЕНИЕ 5.

Шкала Хен и Яр

Стадия 0.0 — нет признаков паркинсонизма.

Стадия 1.0 — только односторонние проявления.

Стадия 1.5 — односторонние проявления с вовлечением аксиальной мускулатуры.

Стадия 2.0 — двухсторонние проявления без признаков нарушения равновесия.

Стадия 2.5 — мягкие двухсторонние проявления. Сохранена способность преодолевать вызванную ретропульсию.

Стадия 3.0 — умеренные или средней тяжести двухсторонние проявления. Небольшая постуральная неустойчивость. Но больной не нуждается в посторонней помощи.

Стадия 4.0 — тяжёлая обездвиженность; однако ещё может ходить или стоять без поддержки.

Стадия 5.0 — без посторонней помощи прикован к креслу или кровати.