

*На правах рукописи*

**Иванова Екатерина Олеговна**

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

14.01.11 - нервные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва-2014

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук**

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Иванова-Смоленская Ирина Анатольевна**

**Научный консультант:**

кандидат медицинских наук

**Федин Павел Анатольевич**

**Официальные оппоненты:**

**Фёдорова Наталия Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии терапевтического факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Голубев Валерий Леонидович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней института профессионального образования Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Защита состоится: «2» декабря 2014 г. в 11.00** на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80 и на сайте [www.neurology.ru](http://www.neurology.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 001.006.01

кандидат медицинских наук

**Елена Владимировна Гнедовская**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** В клинической практике неврологу наиболее часто приходится сталкиваться с такими видами патологического тремора, как эссенциальный и паркинсонический тремор. 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 (Chaudhuri K.R. et al., 2005). Встречаются и обратные ситуации, когда на поздних стадиях развития к ЭТ присоединяется тремор покоя, что может приводить к ошибочной диагностике БП. Проблема дифференциальной диагностики осложняется наличием патогенетических взаимоотношений между ЭТ и БП, проявляющихся повышенным риском развития БП у пациентов с ЭТ по сравнению с общей популяцией, а также более высокой частотой сочетания этих патологий в семьях, чем можно было бы объяснить простой случайностью (Fekete R., Jankovic J., 2011).

Электрофизиологические методы регистрации тремора могут стать ценным инструментом в клинической дифференциальной диагностике ЭТ и БП, параллельно способствуя изучению особенностей треморогенеза. Технологией, 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. 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 (Lauk M. et al., 1999).

С помощью треморографии было продемонстрировано, что ЭТ и тремор при БП различаются по ряду параметров, таких как частота, паттерн сокращений мышц-антагонистов и др. При этом результаты различных исследователей зачастую оказываются противоречивыми. Так, можно встретить различные точки зрения об особенностях паттерна сокращений мышц-антагонистов при ЭТ и БП, начиная с

отсутствия различий по данному параметру (Bain P., 1993) и заканчивая попытками диагностировать тип тремора по нему (Nistico R. et al., 2011). Также 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.

Проведение когерентного анализа при одновременной записи двух ЭМГ-сигналов с разных мышц, или ЭМГ и ЭЭГ дает важную информацию о свойствах центрального осциллятора при ЭТ и БП. Так, путем анализа межмышечной когерентности при ЭТ и БП было показано, что различным конечностям соответствуют различные центральные осцилляторы. Работы последних лет, анализирующие кортико-мышечную когерентность, свидетельствуют о существовании при БП центральных осцилляторов, функционирующих на удвоенной частоте тремора (Raethjen J., et al., 2009). Вместе с тем до сих пор отсутствуют данные сравнительного анализа межмышечной когерентности на удвоенной частоте тремора при ЭТ и БП.

Неоднократно предпринимались попытки анализа клинико-треморографических корреляций при ЭТ и БП, например, взаимосвязи фазового сдвига ЭМГ-активности мышц-антагонистов и ответа ЭТ на терапию бета-блокаторами (Koller W.C. et al., 1992), частоты эссенциального/паркинсонического тремора и возраста (Elble R.J., 1992), частоты тремора и длительности заболевания (Milanov I., 2002) с нередко противоречивыми результатами. Кроме того, гетерогенность ЭТ обуславливает необходимость более тонкой классификации внутри синдрома, попытки осуществления которой производятся с применением электрофизиологических методик (Golan D., et al).

Учитывая вышесказанное, очевидно, что вопросы диагностической значимости треморографии при ЭТ и БП требуют дальнейшего активного изучения.

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

**Задачи работы:**

1. Анализ взаимосвязи акселерометрических и электромиографических характеристик тремора с возрастом, анамнестическими данными, клиническими особенностями

заболевания, наличием гиперэхогенности 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.

#### **Апробация работы**

Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании I, III, V, VI неврологических отделений, отделения нейрохирургии, отделения реанимации и интенсивной терапии, научно-консультативного отделения, лаборатории нейроурологии и уродинамики, лаборатории клинической нейрофизиологии, отделения лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН от 15 июля 2014 года. Материалы диссертации были представлены и обсуждены на V Всероссийской конференции «Функциональная диагностика – 2013 (Москва, 2013), VI Всероссийской конференции «Функциональная диагностика – 2014 (Москва, 2014), III Национальном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движений (Москва, 2014).

### **Внедрение результатов исследования.**

Полученные результаты внедрены в практику работы нейрогенетического отделения, лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 3 печатных работы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке задач, обосновании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно был проведён полный клинический осмотр каждого участника исследования, треморографическое обследование и обработка треморограмм, а также статистический анализ полученных данных.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста, содержит 12 таблиц и иллюстрирована 31 рисунком. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц и методов исследования, 2 глав собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Библиографический указатель содержит 165 источников литературы, из которых 18 отечественных, 134 иностранных авторов и 13 собственных публикаций автора.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 3 группы пациентов, сопоставимые по полу и возрасту:

группа БП – пациенты с дрожательной или дрожательно-ригидной формой БП (46 пациентов);

группа ЭТ-БП – пациенты со смешанным фенотипом эссенциального тремора и болезни Паркинсона (23 пациента);

группа ЭТ – пациенты с ЭТ (38 пациентов).

В группе БП диагноз устанавливался в соответствии с критериями клинической диагностики болезни Паркинсона Банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании.

В группу смешанного фенотипа пациенты включались по следующим критериям: 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. В качестве особенности данной группы хотелось бы отметить отсутствие или слабую выраженность ригидности при наличии гипокинезии и тремора покоя (а в ряде случаев и постуральной неустойчивости). У 16 пациентов группы смешанного фенотипа в течение 5 лет и более отмечалась симптоматика ЭТ 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 включены больные с достоверным эссенциальным тремором по критериям Tremor Investigation Group (1995г.).

Общими для всех трех групп критериями исключения являлись: 1) прием треморогенных препаратов в момент осмотра и незадолго до него (амиодарон, антигистаминные препараты, бета-адреномиметики, вальпроаты, кофеин, ламотриджин, нейролептики, метоклопрамид, тироксин, циннаризин, трициклические



антидепрессанты, флуоксетин); 2) гипер- и гипотиреоз, гиперпаратиреозидизм, феохромоцитома, цирроз печени, хроническое злоупотребление алкоголем; 3) комбинация тремора с полиневропатией, дистоническими проявлениями; 4) внезапное развитие тремора или ступенеобразное его ухудшение.

Прием препаратов для лечения ЭТ и/или БП не отменялся по этическим соображениям.

Всем участникам проводился неврологический осмотр, сбор анамнестических данных, а также следующие обследования:

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

Участникам групп БП и ЭТ-БП также проводились:

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

#### **Ультразвуковое исследование**

Участникам групп ЭТ-БП и ЭТ 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 АМ и поверхностной ЭМГ с локтевого сгибателя и разгибателя кисти.

Исследовалась рука с визуально наибольшей амплитудой тремора. 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. Записи проводились в положении покоя (рука находится на подлокотнике, кисть свободно свисает вниз) и в положении вытянутых вперед рук без дополнительной фиксации (оценка постурального тремора). Также проводились записи постурального тремора в функциональных пробах: 1) в пробе с когнитивной нагрузкой (серийное вычитание), 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 гр.). Длительность одной записи составляла 30 сек. Входной сигнал подвергался аналогово-цифровому преобразованию с частотой дискретизации 1000 Гц и обрабатывался с использованием программы TremorAnalysis<sup>TM</sup> и построением спектров мощности (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 (ЭМГ-ЭМГ) когерентность и фазовый сдвиг на интересующих частотах.

При анализе треморограмм 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) спектральная мощность ЭМГ-сигнала в частотном диапазоне 1-30 Гц, а также 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. Фазовый сдвиг (разность фаз двух колебаний одинаковой частоты, взятая по модулю) измерялся на частоте тремора при условии достаточно высокой (не менее 0,4) ЭМГ-ЭМГ когерентности на данной частоте. При значении фазового сдвига, близком к 0 радиан паттерн треморной активности антагонистов является синхронным (мышцы-антагонисты сокращаются одновременно), при приближении фазового сдвига к  $\pi$

радианам – паттерн является альтернирующим (т.е. мышцы-антагонисты сокращаются в противофазе). При промежуточных значениях фазового сдвига паттерн треморной активности мышц-антагонистов является промежуточным. Также проводился визуальный анализ треморной активности мышц по ректифицированной ЭМГ.

### **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, критерий Краскела-Уоллиса при сравнении трех независимых групп с последующими попарными сравнениями с применением критерия 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.

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.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Клиническая характеристика исследуемых групп

Характеристика основных клинических параметров в исследуемых группах представлена в сводной таблице 1.

**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, 25%-75%, годы)	61 (52-65)	71 (51-75)	64,5(55-72)
Длительность заболевания (медиана, 25%-75%, годы)	<b>3 (1-6)</b>	<b>18 (6-25)</b>	<b>25 (13-40)</b>
Пол (мужчины/женщины)	44,7/55,3%	30,4/69,6%	42,1/57,9%
Оценка по шкале тяжести тремора Fahn (медиана, 25%-75%)	<b>6 (4-13)</b>	<b>18 (16-21)</b>	<b>13 (10-16)</b>
Оценка по шкале МОСА (медиана, 25%-75%)	24 (23-27)	<b>23 (20-25)</b>	<b>25 (24-27)</b>
Частота зрительно-пространственных расстройств (ЗПР)	<b>47,5%</b>	<b>65,2%</b>	<b>24,1%</b>
Оценка по шкале активности в повседневной жизни (медиана, 25%-75%)	<b>6 (3-18)</b>	<b>26 (16-21)</b>	<b>15 (8-26)</b>
ГЧС, превышающая нормативные значения (%); число обследованных	Нет данных	<b>38,9%; 18</b>	<b>13,8%; 29</b>
Семейный анамнез по ЭТ и/или БП (положит/отрицат, %)	<b>31,8/68,2%</b>	<b>78,3/21,7%</b>	<b>73,0/27,0%</b>
Уменьшение тремора после приема алкоголя (анамнестически, %)	30,4%	52,2%	50,0%
Терапия по поводу БП или тремора (%)	34,8%	39,1%	34,2%

Были установлены статистически значимые различия между группами по следующим параметрам:

- 1) длительность заболевания: группа БП < группа ЭТ-БП,  $p=0,000$ ; группа БП < группа ЭТ,  $p=0,000$ ;
- 2) оценка по шкале Fahn: группа БП < группа ЭТ,  $p=0,000$ ; группа ЭТ < группа ЭТ-БП,  $p=0,019$ ; группа БП < группа ЭТ-БП,  $p=0,000$ ;
- 3) оценка по шкале МОСА: группа ЭТ-БП < группа ЭТ,  $p=0,004$ ;
- 4) частота ЗПР: группа ЭТ < группа ЭТ-БП,  $p=0,003$ ; группа ЭТ < группа БП,  $p=0,047$ ;
- 5) оценка по шкале активности в повседневной жизни: группа ЭТ-БП > группа БП,  $p=0,000$ ; группа ЭТ-БП > группа ЭТ,  $p=0,041$ ;

б) частота выявления ГЧС, превышающей нормативные значения: группа ЭТ-БП > группа ЭТ,  $p=0,024$ ;

7) частота отягощенного по ЭТ и/или БП семейного анамнеза: группа БП < группа ЭТ-БП,  $p=0,001$ ; группа БП < группа ЭТ,  $p=0,000$ .

Таким образом, группа смешанного ЭТ-БП фенотипа характеризуется следующими клиническими особенностями, отличающими ее от группы ЭТ: наличием когнитивной дисфункции (в т.ч. 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.

### **Клинико-электрофизиологические сопоставления и корреляции в исследуемых группах**

#### *Сопоставление клинических и треморографических параметров в группе БП*

В группе БП были выявлены положительные корреляции таких параметров постурального тремора, как спектральная мощность ЭМГ-сигнала в диапазоне 1-30 Гц, фазовый сдвиг, количество гармонических частотных пиков в АМ-спектре с такими клиническими параметрами, как длительность заболевания, балл по шкале выраженности тремора Fahn, выраженность ригидности, балл по UPDRS, стадия БП по шкале Хен-Яр (таблица 2).

**Таблица 2.** Корреляции спектральной мощности ЭМГ-сигнала (1-30Гц) и фазового сдвига с клиническими параметрами (приведены коэффициент корреляции Спирмена R, вероятность ошибки p).

параметр		длительность заболевания	балл по Fahn	выраженность ригидности	балл по UPDRS	стадия по Хен-Яр
спектр. мощн. ЭМГ 1-30 Гц (сгибатели)	R	0,455	0,685	0,504	0,638	0,384
	p	0,001	0,000	0,001	0,000	0,012
спектр. мощн. ЭМГ 1-30 Гц (разгибатели)	R	0,454	0,535	0,343	0,493	0,275
	p	0,002	0,000	0,030	0,001	0,078
кол-во гармонич. пиков	R	0,324	0,506	0,217	0,463	0,179
	p	0,044	0,001	0,226	0,005	0,304
фазовый сдвиг	R	0,271	0,371	0,466	0,466	0,434
	p	0,079	0,017	0,004	0,003	0,006

Обнаружены слабой/средней силы положительные корреляции спектральной мощности ЭМГ-сигнала с клиническими параметрами, с той или иной стороны отражающими степень прогрессирования БП (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 в диапазоне 1-30Гц отражает не только выраженность треморной активности мышц, но и мышечную активность в целом, которая нарастает с нарастанием ригидности.

Положительные корреляции фазового сдвига (при постуральном треморе) с баллом по шкале выраженности тремора Fahn, выраженностью ригидности, стадией БП по шкале Хен-Яр и баллом по шкале UPDRS означают, что, чем больше выражена симптоматика паркинсонизма (гипокинезия, ригидность, тремор), тем больше вероятность обнаружить у пациента несинхронный (т.е. близкий к альтернирующему и альтернирующий) паттерн сокращений мышц-антагонистов. Интересно, что при проведении аналогичных сопоставлений фазового сдвига с клиническими параметрами при треморе покоя была выявлена положительная корреляция только со степенью 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.

Кроме прочего, в группе БП отмечалась тенденция к слабой отрицательной корреляции между частотой тремора и возрастом пациентов ( $R=-0,304$ ,  $p=0,056$ ).

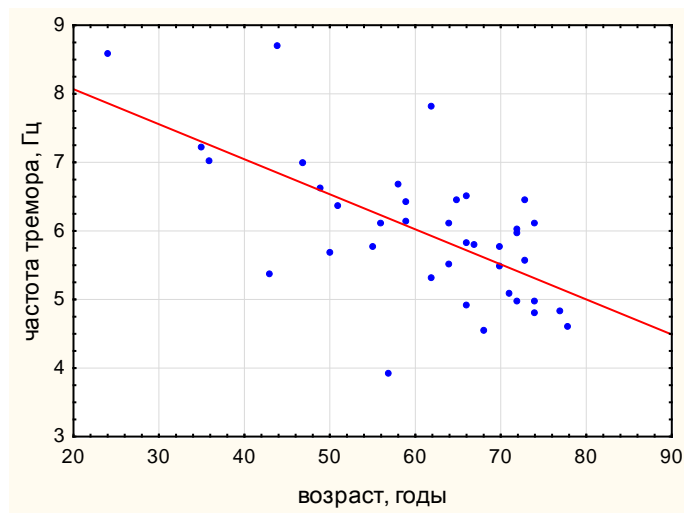
#### *Сопоставление клинических и треморографических параметров в группе ЭТ-БП*

При анализе взаимосвязи клинических и треморографических параметров в группе ЭТ-БП была обнаружена единственная корреляция: обратная взаимосвязь между частотой тремора и оценкой по шкале Fahn ( $R=-0,477$ ,  $p=0,025$ ). Иными словами, при более низких частотах чаще обнаруживался более выраженный и распространенный тремор (при этом корреляция частоты тремора с возрастом и длительностью заболевания отсутствовала). Различий в треморографических параметрах в зависимости от наличия/отсутствия ГЧС выявлено не было. Следует

отметить, что трудности обнаружения клиничко-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.

### Сопоставление клинических и нейрофизиологических параметров в группе ЭТ

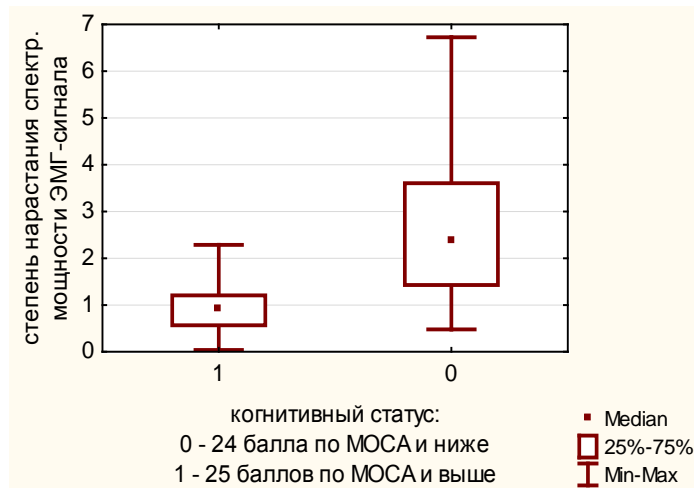
**Рисунок 1.** Зависимость частоты постурального тремора рук от возраста пациентов в группе ЭТ.



В группе ЭТ выявлена положительная корреляция частоты тремора и возраста пациентов, что согласуется с данными литературы ( $R=0,570$ ,  $p=0,000$ ) (рисунок 1). При этом какая-либо взаимосвязь частоты тремора и длительности заболевания отсутствовала. Интересно, что в группе ЭТ данная взаимосвязь прослеживается существенно более четко, чем группе БП (где имеется лишь тенденция), несмотря на меньшую численность

группы ЭТ. Также обнаружилась тенденция к слабой отрицательной корреляции между оценкой по шкале МОСА и степенью нарастания спектральной мощности ЭМГ-сигнала сгибателей в пробе со счетом ( $R=-0,365$ ,  $p=0,053$ ). Далее было выявлено, что в

**Рисунок 2.** Степень нарастания спектральной мощности ЭМГ сгибателей в пробе со счетом в зависимости от балла по МОСА.



подгруппе пациентов с низкой оценкой по МОСА (24 балла и ниже) степень нарастания спектральной мощности ЭМГ-сигнала в пробе со счетом выше, чем в подгруппе больных с более высокой оценкой по МОСА (25 баллов и выше), причем различие статистически значимо ( $p=0,007$ ) (рисунок 2). Выделенные по когнитивному статусу подгруппы пациентов с ЭТ были сопоставлены

по остальным треморографическим параметрам, а также клиническим параметрам. Показаны 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,  $p=0,046$ ); 2) по частоте встречаемости тремора покоя (выше в подгруппе с низким баллом по МОСА,  $p=0,003$ ; см. таблица 3).

**Таблица 3.** 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, длительности заболевания, частоте встречаемости ГЧС подгруппы не различались. Таким образом, выделена подгруппа больных ЭТ, характеризующаяся наличием когнитивной дисфункции, чаще встречающимся тремором покоя, тенденцией к нарастанию треморной активности мышц на счете (что более характерно для БП) и более высокими величинами отношения ЭМГ-ЭМГ когерентности на удвоенной частоте тремора к ЭМГ-ЭМГ когерентности на частоте тремора (что также более присуще тремору при БП по сравнению с ЭТ, см. ниже межгрупповые сравнения). Иными словами данная подгруппа по ряду 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.

### **Сравнительный анализ электрофизиологических параметров тремора рук в исследуемых группах**

Полученные при регистрации постурального тремора данные, а также данные по фазовому сдвигу при треморе покоя были проанализированы на предмет межгрупповых различий (таблица 4).

Не было выявлено различий при сравнении групп по амплитуде тремора. В пробе с движением контралатеральной руки было показано повышение спектральной мощности ЭМГ-сигнала в группе БП ( $p=0,002$ ), однако по степени изменения



спектральной мощности ЭМГ-сигнала в данной пробе группы БП, ЭТ-БП и ЭТ не различались.

Отдельно анализировалось изменение частоты тремора при нагрузке весом на конечность (500 грамм). Известно, что при треморе центрального типа частота тремора при нагрузке весом на конечность остается относительно постоянной. Мы оценили частоту постурального тремора руки до и во время нагрузки и выявили, что ни в одном случае частота тремора не изменилась более, чем на 1 Гц. 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.

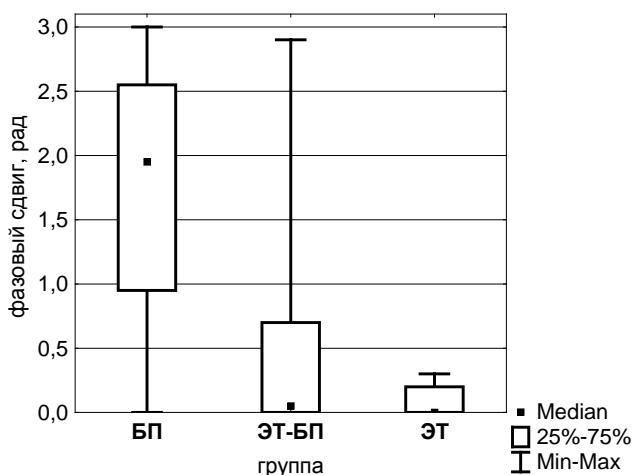
**Таблица 4.** Различия по основным треморографическим параметрам в группах эссенциального тремора, болезни Паркинсона и смешанного фенотипа (представлены медианы и интерквартильный размах).

Параметр	Число объектов сравнения			Различия между группами при <i>post hoc</i> попарных сравнениях, значение <i>p</i>
	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. мощности ЭМГ-сигнала 1-30Гц (локтевой сгибатель)	46	23	38	группа БП > группа ЭТ, $p=0,017$
Степень нарастания спектр. мощности ЭМГ-сигнала в пробе с когнитивной нагрузкой	46	23	38	группа БП > группа ЭТ, $p=0,000$
Кол-во гармонических частотных 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, $p=0,008$

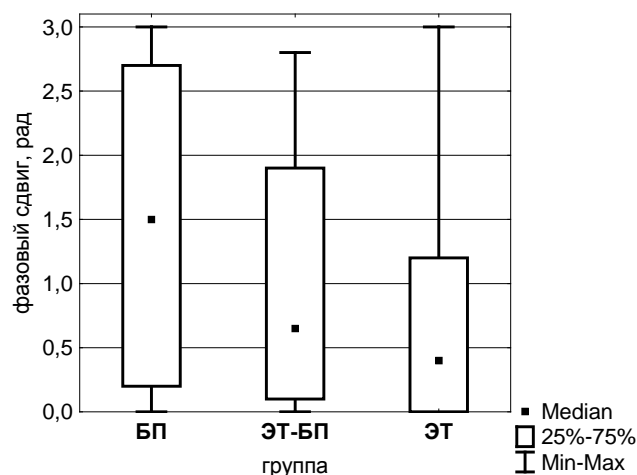
Указанные в таблице 4 различия между группами по параметрам треморограммы подробнее рассмотрены и обсуждены ниже.

**Фазовый сдвиг.** Было выявлено, что фазовый сдвиг треморной активности мышц-антагонистов при треморе покоя значимо ниже в группах ЭТ и ЭТ-БП по сравнению с группой БП ( $p=0,000$  и  $p=0,001$ , соответственно). Различия по фазовому сдвигу *при треморе покоя* в группах проиллюстрированы на рисунке 3, где представлены медианы, интерквартильный размах и максимальное/минимальное значения данного параметра (в радианах) по группам.

**Рисунок 3.** Фазовый сдвиг треморной ЭМГ-активности мышц-антагонистов при треморе покоя.



**Рисунок 4.** Фазовый сдвиг треморной ЭМГ-активности мышц-антагонистов при постуральном треморе.



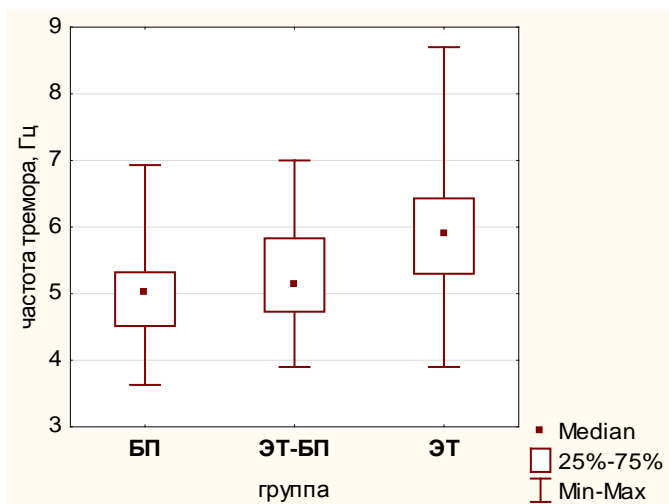
Показано, что у всех пациентов из группы ЭТ с тремором покоя фазовый сдвиг не превышал 0,3 радиан, что свидетельствует о синхронном паттерне сокращений мышц-антагонистов. В группе ЭТ-БП как минимум у половины пациентов фазовый сдвиг составил 0 радиан (синхронные сокращения), и у 75% больных этот параметр не превысил 0,7, что говорит о преимущественно синхронном паттерне сокращений мышц-антагонистов. В группе БП отмечался весь спектр значений фазового сдвига от 0 до 3 радиан, причем у половины пациентов фазовый сдвиг находился в диапазоне 1-2,5 радиан, что соответствует промежуточному паттерну сокращений, а у оставшихся примерно в равных пропорциях имел место синхронный либо альтернирующий паттерн. Выявленные различия легко объяснимы, учитывая положительную корреляцию фазового сдвига и выраженности ригидности. В группе ЭТ ригидность отсутствует, в группе ЭТ-БП отсутствует или мало выражена, поэтому и фазовый сдвиг

стремится к нулю. Таким образом, альтернирующий паттерн при треморе покоя встречается, в основном, при БП и, значительно реже, у пациентов группы ЭТ-БП, но не характерен для ЭТ. Это означает, что обнаружение промежуточного/альтернирующего паттерна при треморе покоя у пациента с диагнозом «эссенциальный тремор» представляется маловероятным и требует исключения наличия у такого пациента признаков БП.

При анализе фазового сдвига *при постуральном треморе* сохраняются различия между группами ЭТ и БП ( $p=0,008$ ), но они не столь отчетливы, как при треморе покоя (рисунок 4). В группах ЭТ и смешанного фенотипа фазовый сдвиг в постуральной позиции смещается в сторону больших значений, что наблюдали и другие исследователи (Burne J. A. et al., 2002). Вероятно, данный феномен можно объяснить тем, что произвольное тоническое мышечное напряжение оказывает влияние на последовательность вовлечения мышечных групп в треморный цикл.

*Частота постурального тремора.* Выявлено, что частота тремора в группах БП и ЭТ-БП значимо ниже, чем в группе ЭТ при сопоставимости групп по возрасту ( $p=0,000$  и  $p=0,028$  соответственно).

**Рисунок 5.** Частота постурального тремора в исследуемых группах.

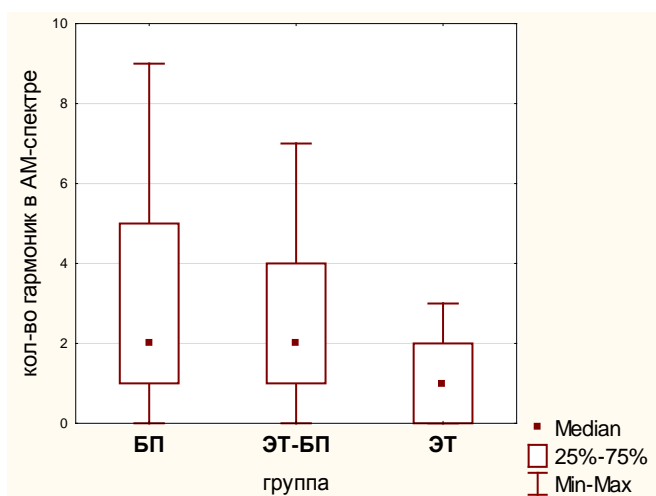


Распределение частоты тремора в группах проиллюстрировано на рисунке 5. Диаграмма демонстрирует не только межгрупповые различия по частоте, но и тот факт, что диапазоны наблюдаемых частот существенно перекрываются в группах, особенно в диапазоне 5-6 Гц. Перекрытие минимально между группами БП и ЭТ, можно видеть, что 75% всех значений в этих группах

находятся ниже и выше 5,3 Гц, соответственно. Однако частотный диапазон группы ЭТ-БП существенно перекрывается как с группой БП, так и с группой ЭТ (интерквартильный размах 4,7-5,8 Гц). Таким образом, группа ЭТ-БП, являясь переходным между ЭТ и БП вариантом по клиническим проявлениям, занимает также переходное положение по частоте тремора.

*Гармонические составляющие спектра. Межмышечная когерентность на удвоенной частоте тремора.* В полученных АМ- и ЭМГ-спектрах помимо основного частотного пика, соответствующего частоте тремора, нередко наблюдались также гармонические частотные пики, соответствующие частотам 2х, 3х, 4х и т.д., где х – частота тремора. Было выявлено, что в АМ- и ЭМГ-спектрах в группах БП и ЭТ-БП гармонических пиков больше, чем в группе ЭТ (таблица 4, рисунок 6).

**Рисунок 6.** Количество гармонических частотных пиков в АМ-спектре в изучаемых группах.



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, и чем больше искажена синусоида, тем больше появляется гармоник. Таким образом, гармонические частоты традиционно рассматривались как своеобразный математический артефакт, свидетельствующий об асимметрии

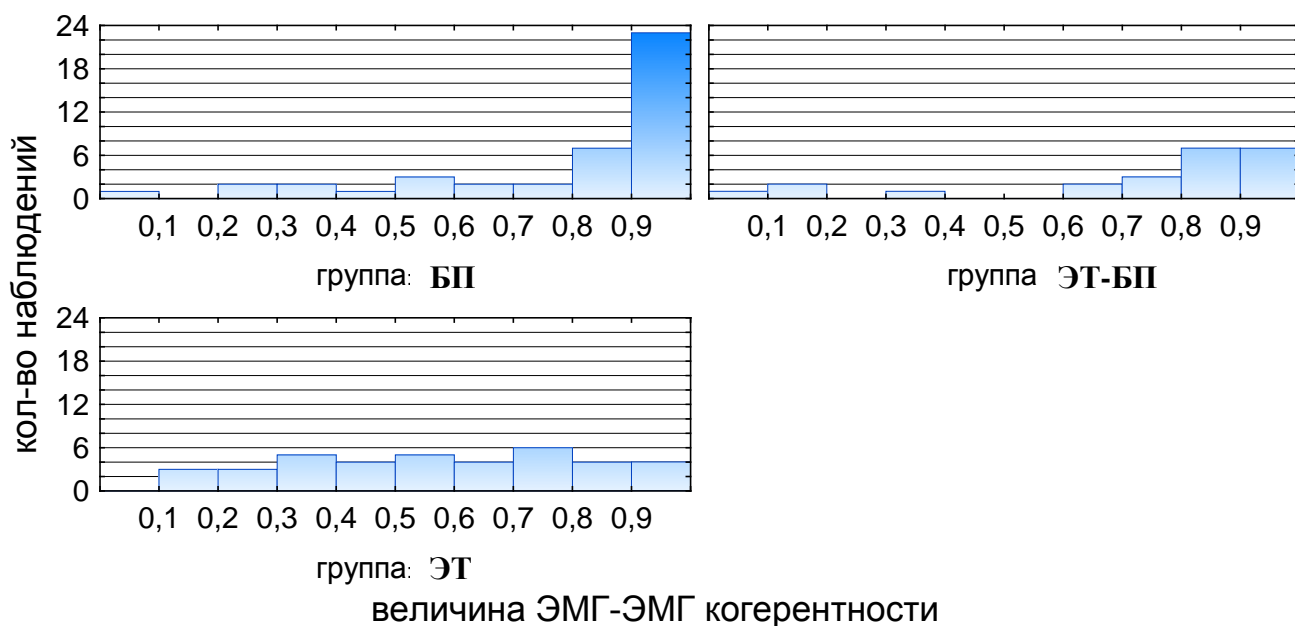
формы кривой тремора. Полученные нами различия по количеству гармонических пиков могут быть объяснены вышеуказанными обстоятельствами, т.е. большей асимметричностью формы кривой тремора при БП или ЭТ-БП, чем при ЭТ, которую действительно можно наблюдать при визуальном анализе акселерограмм. С другой стороны, в литературе последних лет приводится все больше доказательств наличия при БП центрального осциллятора «удвоенной» частоты, что может служить альтернативным объяснением различий по количеству гармоник при ЭТ и БП.

Наибольшую информацию о свойствах центрального осциллятора при треморе позволяет получить когерентный анализ. Когерентность – это скоррелированность, или согласованность двух волновых процессов во времени (когда разность их фаз во времени постоянна). 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. Обнаружение высокого пика

ЭМГ-ЭМГ когерентности на некоторой частоте при треморе косвенно может свидетельствовать о наличии центрального осциллятора на данной частоте. 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 частоте тремора и удвоенной частоте тремора, или частоте первой высшей гармоники (равной  $2x$ , где  $x$  – частота тремора; фактически попадает в диапазон 8-14Гц). ЭМГ-ЭМГ когерентность на частоте тремора в трех исследуемых группах была в большинстве случаев высокой (более 0,8) и различий получено не было. В то же время когерентность на удвоенной частоте тремора принимала значимо более высокие значения в группе БП по сравнению с группой ЭТ ( $p=0,000$ ). Диаграммы распределения значений ЭМГ-ЭМГ когерентности на удвоенной частоте тремора в исследуемых группах представлены ниже (рисунок 7). На рисунке видно, что у 30 из 46 пациентов в группе БП и всего 4 из 38 пациентов в группе ЭТ ЭМГ-ЭМГ когерентность на удвоенной частоте тремора достигает 0,8 и выше.

**Рисунок 7.** Распределение значений ЭМГ-ЭМГ когерентности на удвоенной частоте тремора (8-14 Гц) в группах.

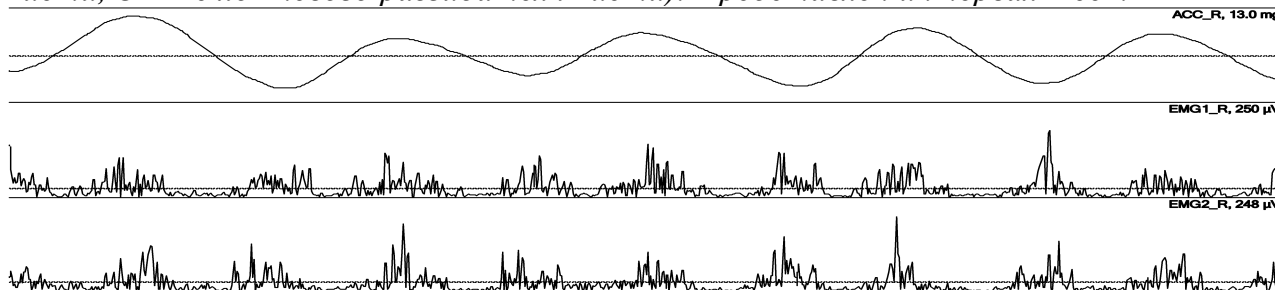


Было отмечено также, что у ряда пациентов с БП или ЭТ-БП межмышечная когерентность на удвоенной частоте тремора даже превышает когерентность на основной частоте тремора. Практически у всех пациентов из группы ЭТ (за

исключением трюих), напротив, максимальные значения ЭМГ-ЭМГ когерентности соответствовали основной частоте тремора, даже при наличии нескольких гармонических пиков в спектрах. Для каждого пациента мы вычисляли соотношение величины ЭМГ-ЭМГ когерентности на удвоенной частоте тремора к ее величине на частоте тремора. Полученные значения сопоставлялись между группами. Величина данного соотношения в группе ЭТ оказалась значимо ниже, чем в группах БП и ЭТ-БП ( $p=0,000$  и  $p=0,008$  соответственно; см. таблицу 4).

Таким образом, полученные при когерентном анализе данные по межмышечной когерентности косвенно могут свидетельствовать о наличии при БП, а также при смешанном фенотипе ЭТ-БП центрального осциллятора удвоенной частоты тремора, что полностью согласуется с результатами проводимых в мире исследований кортико-мышечной когерентности БП. Предположение подтверждается обнаружением у некоторых пациентов в группах БП и ЭТ-БП (но не в группе ЭТ) при визуальном анализе треморограмм мышечных сокращений, вдвое более частых, чем частота тремора (рисунок 8).

**Рисунок 8.** 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.



### **Дифференциальная диагностика ЭТ и БП по электрофизиологическим параметрам постурального тремора рук**

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). Однако ни по одному параметру невозможно было дифференцировать пациентов с БП (с классическим или «эссенциальным» фенотипом тремора) от пациентов с «чистым» ЭТ в силу существенного перекрытия значений параметров между группами.

С целью дифференциальной диагностики ЭТ и БП нами разработана шкала, учитывающая одновременно 5 треморографических параметров, наиболее

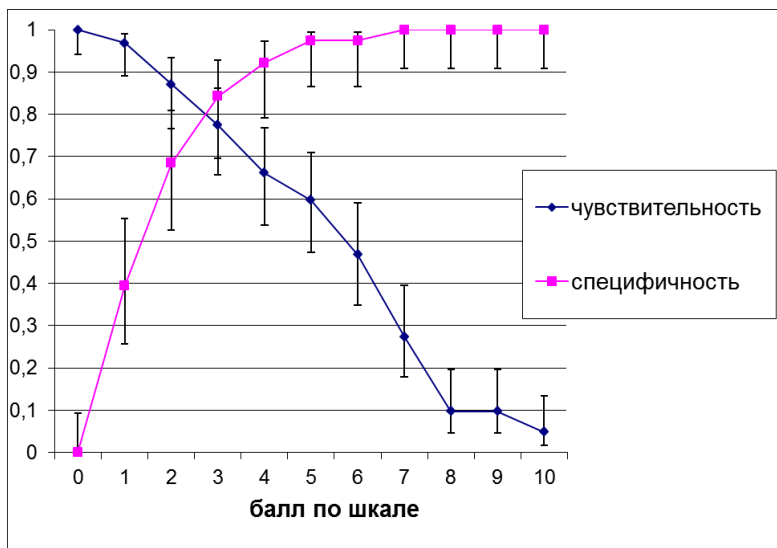
различающихся при ЭТ и БП (в данном случае анализировались различия между группой ЭТ с одной стороны и объединенной группой БП и ЭТ-БП с другой стороны): А) количество гармонических частотных пиков в АМ-спектре, В) отношение спектральной мощности ЭМГ-сигнала локтевого сгибателя кисти в диапазоне 1-30 Гц в пробе с когнитивной нагрузкой к этому же показателю до пробы; С) частоту постурального тремора (Гц); D) отношение ЭМГ-ЭМГ когерентности на удвоенной частоте тремора к ЭМГ-ЭМГ когерентности на частоте тремора; Е) спектральную мощность ЭМГ-сигнала локтевого сгибателя при постуральном треморе в диапазоне 1-30 Гц ( $\text{мкВ}^2$ ). Балл по шкале вычисляется по формуле:  $Z=3*A+3*B+2*C+1*D+1*E$ , где параметры А, В, С, D, Е принимают значения 0 или 1 в зависимости от их отношения к «пороговой» величине, приведенной в таблице ниже. Величина порогового уровня определялась эмпирически, исходя из особенностей распределения значений вышеуказанных параметров при ЭТ и БП. Также для каждого параметра был подобран коэффициент «значимости» в формуле (1,2 или 3), исходя из представлений о диагностической значимости параметров (таблица 5). Таким образом, каждому из 5 электрофизиологических параметров присваивалось бинарное значение, затем это значение умножалось на коэффициент и суммировалось в формуле с остальными параметрами.

**Таблица 5.** Параметры треморограммы и соответствующие им пороговые, бинарные значения и коэффициенты в составе формулы

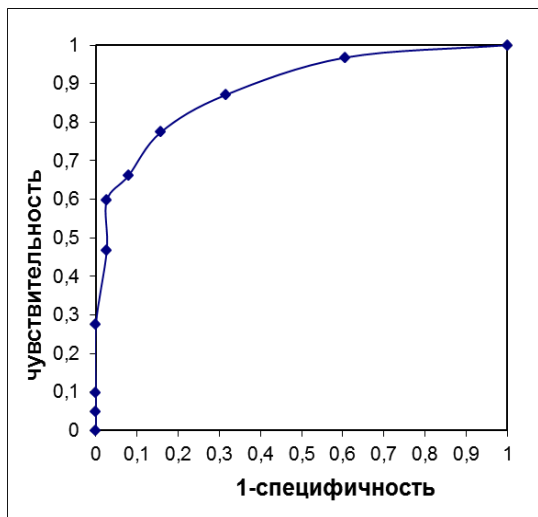
Параметр	Пороговое значение	Бинарное значение в формуле	Коэффициент в формуле
А (количество гармонических частотных пиков в АМ-спектре)	$>3$	1	3
	$\leq 3$	0	
В (отношение спектральной мощности ЭМГ в пробе с когнитивной нагрузкой к этому же показателю до пробы )	$\geq 3$	1	3
	$< 3$	0	
С (частота тремора, Гц)	$\leq 5,3$	1	2
	$> 5,3$	0	
D (отношение ЭМГ-ЭМГ когерентности на удвоенной частоте тремора к ЭМГ-ЭМГ когерентности на частоте тремора)	$\geq 0,8$	1	1
	$< 0,8$	0	
Е (спектральная мощность ЭМГ 1-30 Гц, $\text{мкВ}^2$ )	$\geq 200$	1	1
	$< 200$	0	

Очевидно, что максимальное значение, которое может принимать сумма Z, равно 10, а минимальное – 0. При этом пациенты с БП склонны набирать больший балл по данной шкале, а пациенты с ЭТ – меньший балл. Чем выше балл, тем выше специфичность и ниже чувствительность диагностики БП (рисунок 9). В качестве оптимального порогового значения шкалы, при достижении и превышении которого диагностируется БП, было выбрано значение 3 балла, при этом специфичность и чувствительность диагностики БП равны 0,84 и 0,77 соответственно. Общая точность диагностики при пороговом значении 3 балла составляет 80% (отношение числа всех правильно диагностированных случаев к общему объему обеих выборок, 95% ДИ 73%-88%).

**Рисунок 9.** Кривые чувствительности и специфичности шкалы диагностики БП по электрофизиологическим параметрам тремора.



Для оценки качества диагностической модели проведен ROC-анализ с вычислением показателя AUC, который оказался равным 0,884 (что соответствует хорошему качеству диагностической силы модели) (рисунок 10)



**Рисунок 10.** ROC-кривая для шкалы диагностики БП по электрофизиологическим параметрам тремора.



Разработанный 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 на данной выборке больных, метод может быть рекомендован к более широкому применению.

## **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 мышц-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. Треморграфическое 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 работ, опубликованных по теме диссертации

1. 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.
2. Иванова Е.О., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Тремор: патогенез, особенности клинической картины и лечения // **Неврологический журнал** – 2013. – № 5. – С. 4–12.
3. 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 // **Неврологический журнал** – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 11–18.
4. 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 // **Неврологический журнал** – 2013. – № 5. – С. 21–26.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Тюриков 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.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМ – акселерометрия

БП – болезнь Паркинсона

ГЧС – гиперэхогенность черной субстанции

ДИ – доверительный интервал

ЗПР – зрительно-пространственные расстройства

МРТ – магнитно-резонансная томография

ТКС ЧС – транскраниальная сонография черной субстанции

ЭМГ – электромиография

ЭТ – эссенциальный тремор

ЭТ-БП – смешанный фенотип эссенциального тремора и болезни Паркинсона

ЭЭГ – электроэнцефалография

МОСА – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

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