

КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДРОЖАТЕЛЬНОГО ГИПЕРКИНЕЗА ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОМ ТРЕМОРЕ И БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**Е.О. Иванова¹, П.А. Федин¹, А.Г. Брутян², И.А. Иванова-Смоленская¹, С.Н. Иллариошкин¹**

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук, 125367, Москва; ²Федеральное государственное бюджетное учреждение Государственный научный центр Российской Федерации Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства России, 123098, Москва

Сложные взаимоотношения эссенциального тремора (ЭТ) и болезни Паркинсона (БП), проявляющиеся наличием переходных форм, а также более высоким риском развития БП у пациентов с ЭТ, обуславливают необходимость поиска биомаркеров, позволяющих более эффективно проводить дифференциальную диагностику этих заболеваний, параллельно расширяя представления об их патогенезе. Целью настоящей работы явилось изучение особенностей паркинсонического и эссенциального тремора с помощью электрофизиологического анализа (акселерометрия и электромиография) в сопоставлении с рядом клинических параметров (возраст, длительность заболевания, наличие когнитивной дисфункции). Нами было показано следующее: 1) в группе ЭТ частота тремора обратно пропорциональна возрасту пациентов; 2) в целом частота эссенциального тремора несколько выше, чем паркинсонического, однако различия выявляются лишь при хорошей сопоставимости групп по возрасту; 3) выраженность паркинсонического, но не эссенциального тремора нарастает в пробе с когнитивной нагрузкой, причем различия более выражены при оценке электромиографической (ЭМГ) активности мышц по сравнению с акселерометрией; 4) пациенты с ЭТ, имеющие тремор покоя, в среднем получают более низкий балл по шкале оценки когнитивных функций, чем пациенты без тремора покоя. В соответствии с полученными данными можно заключить, что наиболее выраженные различия между группами получены по параметру нарастания ЭМГ-активности мышц в пробе с когнитивной нагрузкой. Частота тремора имеет менее выраженные различия и должна оцениваться с учетом возраста больного. Продемонстрированная нами ассоциация тремора покоя и когнитивной дисфункции у пациентов с ЭТ вероятнее всего свидетельствует о вовлечении базальных ядер и/или дополнительных областей таламуса в патологический процесс у таких пациентов.

Ключевые слова: эссенциальный тремор, болезнь Паркинсона, акселерометрия, электромиография, частота тремора, амплитуда тремора, гетерогенность эссенциального тремора, когнитивная дисфункция.

CLINICAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL ANALYSIS OF TREMOR IN PATIENTS WITH ESSENTIAL TREMOR AND PARKINSON'S DISEASE**E.O. Ivanova¹, P.A. Fedin¹, A.G. Brutyan², I.A. Ivanova-Smolenskaya¹, S.N. Illarioshkin¹**

¹Research center of neurology Russian academy of medical science, Moscow, Russian Federation; ²Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, 123098, Moscow, Russian Federation

Complex interrelationship between Parkinson's disease (PD) and essential tremor (ET) caused by existence of intermediate forms and high risk of PD development in ET patients requires the search of additional biomarkers which could help not only to differentiate these conditions but also to clarify their pathogenesis. PURPOSE: To study electrophysiological pattern of essential and parkinsonian tremor using accelerometry and electromyography and match outcomes with some clinical parameters (age, disease duration, cognitive function). RESULTS: The study revealed that essential tremor frequency is negatively related to age. We found that the frequency of ET is significantly higher than the frequency of parkinsonian one but in age-matched groups. EMG showed that PD tremor voltage significantly increases in test with cognitive load. ET patients with rest tremor demonstrate significantly lower MOCA-score than ET patients without rest tremor. CONCLUSION. The increase of EMG activity of tremor in test with cognitive load was shown to be the most significant distinctive parameter. The tremor frequency is not good differential marker which should be considered only in age-matched groups. The correlation of rest tremor with cognitive decline in ET group proves the involvement of basal ganglia and/or additional zones of thalamus in disease genesis.

Key words: essential tremor, Parkinson's disease, accelerometry, electromyography, tremor frequency, tremor voltage, essential tremor heterogeneity, cognitive decline.

Тремор относится к наиболее часто встречающимся двигательным расстройствам и представляет собой ритмичные произвольные осцилляции какой-либо части тела. В клинической практике врачу-неврологу наиболее часто приходится сталкиваться с такими видами патологического тремора, как эссенциальный тремор (ЭТ) и тремор при болезни Паркинсона (БП). ЭТ представляет собой самостоятельное заболевание центральной нервной системы [1]. В ряде случаев ЭТ характеризуется наличием также и немоторных проявлений, что

вкуче с прогрессирующим характером патологии и особенностями патоморфологических изменений, по мнению ряда авторов, позволяет относить его к группе нейродегенеративных заболеваний. Клинические, морфологические, нейровизуализационные, электрофизиологические исследования последних лет свидетельствуют о гетерогенности этого заболевания и возможности выделения отдельных подгрупп [2, 3].

Актуальность поиска дополнительных методов дифференциальной диагностики дрожания

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 [4]. Встречаются и обратные ситуации, когда далеко зашедший ЭТ приобретает черты паркинсонического, что может приводить к ошибочной диагностике БП [5]. Проблема дифференциальной диагностики осложняется относительно высокой распространенностью обоих заболеваний в популяции (особенно в старших возрастных категориях), обуславливающей возможность их случайного сочетания, а также более высоким риском развития БП у пациентов с ЭТ по сравнению с общей популяцией [6, 7]. Кроме того, показана более частая встречаемость БП (преимущественно ее дрожательной и дрожательно-ригидной форм) в семьях пациентов с ЭТ [2]. 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 быть актуален не только для ранних, но и для развернутых стадий заболевания, что может дать ключ к усовершенствованию дифференциальной диагностики дрожательных форм БП и ЭТ, а также к лучшему пониманию их патогенеза.

Методы количественной регистрации тремора стали ценным инструментом в клинической дифференциальной диагностике различных видов тремора, параллельно способствуя изучению различных аспектов треморогенеза [2, 8]. В рутинной практике для анализа тремора широко используются кинематические методы регистрации (в частности, акселерометрические датчики, измеряющие ускорение вдоль оси датчика и таким образом регистрирующие само колебательное движение конечности при треморе), позволяющие оценить частоту и амплитуду тремора. В свою очередь электромиографические методы, фиксирующие ритмические

потенциалы, генерируемые мышцами в процессе сокращения, могут дать дополнительную информацию о свойствах тремора. Это касается, например, не только возможности определения паттерна сокращений мышц-антагонистов, но и более точной оценки изменения треморной активности мышц в функциональных пробах (учитывая тот факт, что нарастание/убывание электромиографической (ЭМГ) активности не всегда сопровождается пропорциональным нарастанием/убыванием амплитуды тремора). Именно поэтому для получения наиболее полной информации оправдано одновременное применение указанных технологий. Независимо от того, какой метод используется, исходный сигнал преобразуется в цифровой и подлежит дальнейшей математической обработке с построением частотно-амплитудных спектров [9].

В исследованиях последних лет активно проводится сопоставление клинических параметров с параметрами треморограммы. Существует немало количественных работ с попытками классифицировать паркинсонический и эссенциальный типы тремора по тому или иному электрофизиологическому параметру или их комбинации: к наиболее часто изучаемым параметрам можно отнести частоту тремора, изменение амплитудных показателей в ответ на когнитивную нагрузку, фазовое смещение сокращений мышц-антагонистов и некоторые другие [10—12]. Кроме того, гетерогенность эссенциального тремора обуславливает необходимость более тонкой классификации внутри синдрома, попытки осуществления которой производятся в том числе и с помощью электрофизиологического анализа тремора. В мировой литературе можно найти разрозненные сообщения, предлагающих разделение ЭТ на подгруппы в зависимости от тех или иных параметров: синхронности/асинхронности сокращений мышц-антагонистов, зависимости частоты тремора от положения руки, симметричности параметров тремора и других [13, 14]. По многим из этих критериев, впрочем, отсутствуют убедительные данные об их взаимосвязи с другими клиническими показателями.

Подытоживая вышесказанное, следует отметить, что результаты электрофизиологических исследований тремора нередко разноречивы, что обуславливает необходимость продолжения исследований в данной области.

Цель работы: клинико-нейрофизиологический анализ феноменологии дрожательного гиперкинеза при эссенциальном треморе и болезни Паркинсона.

Пациенты и методы исследования

В исследование включены 2 группы пациентов: 29 пациентов с достоверным ЭТ по критериям Tremor Investigation Group, 1995 г. (средний возраст в выборке составил 66 лет, возрастной диапазон 44–78 лет) и 23 пациента с дрожательной или дрожательно-ригидной формами БП. В данной группе диагноз устанавливался в соответствии с критериями клинической диагностики болезни Паркинсона

Сведения об авторах:

Иванова Екатерина Олеговна — врач-невролог 5-го неврологического отделения ФГБУ «НЦН» РАМН, 125367, Москва, Волоколамское ш., д.80, e-mail: kate-fileo@mail.ru

Федин Павел Анатольевич — канд. мед. наук, вед. научн. сотрудник лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБУ «НЦН» РАМН, 125367, Москва, Волоколамское ш., д.80.

Брутян Амаяк Грачевич — канд. мед. наук, зав. лабораторией клинической нейрофизиологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 123098, Москва, ул. Маршала Невикова, д. 23.

Иванова-Смоленская Ирина Анатольевна — д-р мед. наук, проф., главный научн. сотрудник 5-го неврологического отделения ФГБУ «НЦН» РАМН, 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80.

Иллариошкин Сергей Николаевич — д-р мед. наук, проф., зам. директора по научным вопросам ФГБУ «НЦН» РАМН, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80.

Банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании; средний возраст составил 59 лет, возрастной диапазон 43—71 лет. Критериями исключения являлись: прием треморогенных препаратов в момент исследования и незадолго до него (бета-адреномиметики, вальпроаты, кофеин, ламотриджин, нейролептики, метоклопрамид, циннаризин, трициклические антидепрессанты, флуоксетин); гипертиреоз; 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 являлся критерием исключения, хотя подавляющая часть пациентов, включенных в исследование, находились без лечения. Оценивались такие клинические параметры, как возраст, длительность заболевания, оценка по Монреальской шкале когнитивной дисфункции (МОСА).

Тремографическое исследование проводилось на базе нейрофизиологического комплекса Viking Select (Nicolet Biomedical) (USA) и включало одновременную регистрацию акселерометрии и поверхностной электромиографии (ЭМГ) с локтевого сгибателя и разгибателя кисти. Исследовалась рука с визуально 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 на расстоянии примерно 8—9 см дистальнее надмыщелка локтевого сустава устанавливали поверхностные электроды для проведения электромиографии. Акселерометрическую и электромиографическую записи проводили в нескольких положениях: положении покоя (рука находится на подлокотнике, кисть свободно свисает вниз), в положении вытянутых вперед рук без дополнительной фиксации (оценка постурального тремора). В последнем случае проводили также запись в пробе с когнитивной нагрузкой (пациентов просили производить последовательное вычитание при удержании рук в вытянутом положении). Длительность одной записи (эпоха анализа) составляла 30 с. Входной сигнал подвергался аналогово-цифровому преобразованию с частотой дискретизации 1000 Гц и обрабатывался в программе TremorAnalysis с построением частотно-амплитудных спектров по данным акселерометрии и электромиографии.

Результаты

Анализ зависимости частоты тремора от возраста/длительности заболевания. В группе ЭТ была выявлена достоверная отрицательная корреляция между возрастом и частотой тремора, оцениваемой по данным акселерометрии (рис. 1). Корреляционный коэффициент Спирмена $R = -0,4169$ ($p < 0,05$). Также в этой группе была установлена отрицательная корреляция между частотой тремора и его амплитудой. Корреляционный коэффициент Спирмена $R = -0,4528$ ($p < 0,05$).

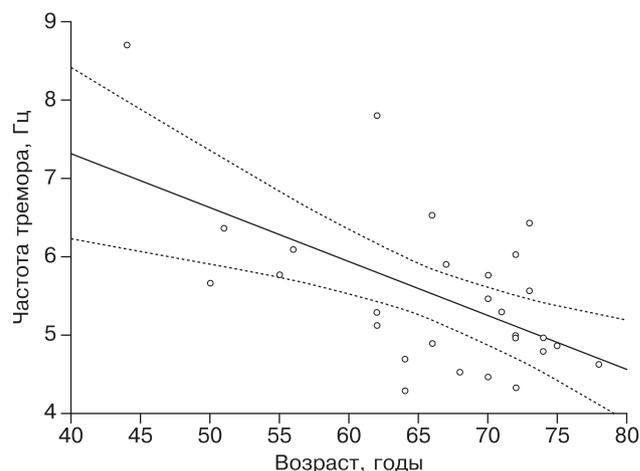


Рис. 1. График рассеяния при анализе корреляционной взаимосвязи между частотой постурального тремора и возрастом больных в группе ЭТ.

По оси абсцисс — возраст, годы; по оси ординат — частота тремора, Гц.

Для пациентов с БП достоверной корреляции между возрастом и частотой тремора, а также частотой тремора и его амплитудой получено не было. Также в обеих группах не было получено достоверной корреляции между длительностью заболевания и частотой тремора.

Сопоставление частоты тремора в исследуемых группах. Поскольку частота тремора зависит от возраста, с целью более корректного сравнения частотных параметров постурального тремора в исследуемых группах мы нивелировали фактор возрастных различий путем исключения из анализа данных пациентов группы ЭТ старше 72 лет. Таким образом, в группе ЭТ осталось 20 пациентов, средний возраст в выборке составил 63 года, возрастной

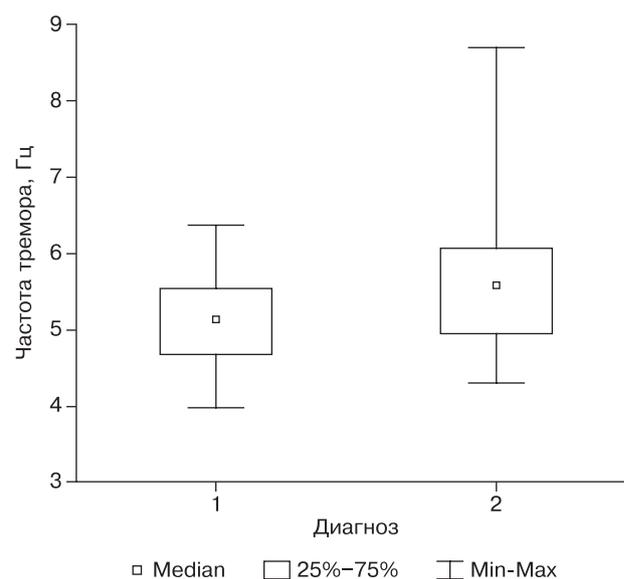


Рис. 2. Сравнение частоты постурального тремора в группах ЭТ и БП.

По оси абсцисс — диагноз (1 — БП, 2 — ЭТ), по оси ординат — частота тремора, Гц.

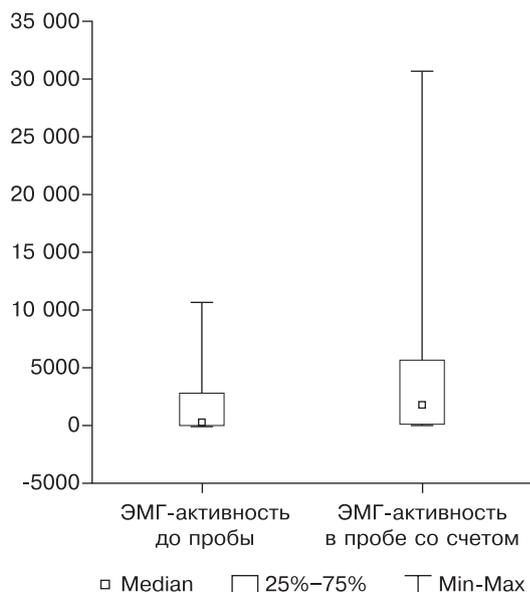


Рис. 3. Нарастание треморной ЭМГ-активности локтевого сгибателя кисти в пробе со счетом в группе БП.

На диаграмме представлены медиана, нижний и верхний квартили, минимальное и максимальное значения выборки.

По оси абсцисс — тест — оценка тремора до проведения пробы и во время пробы; по оси ординат — общая мощность треморной ЭМГ-активности, мкВ2.

разброс 44—72 года. При этом были выявлены достоверные различия с несколько большей частотой тремора в группе ЭТ по сравнению с группой БП (критерий Манна—Уитни, $p=0,039$) (рис. 2)

Анализ изменения амплитуды постурального тремора рук в пробе с когнитивной нагрузкой. При изучении постурального тремора рук в пробе со счетом в группе БП получено достоверное и существенное нарастание как треморной активности мышц, оцениваемой по данным ЭМГ сгибателей и разгибателей отдельно (знаковый тест, $p=0,000006$ в обоих случаях) (рис. 3), так и амплитуды тремора, оцениваемой с помощью акселерометрических измерений (знаковый тест, $p=0,012$).

В группе ЭТ статистически достоверного нарастания треморной активности мышц/амплитуды тремора в пробе с когнитивной нагрузкой выявлено не было.

Эссенциальный тремор с тремором покоя: ассоциация с когнитивной дисфункцией. Было выявлено, что в группе ЭТ пациенты с тремором покоя (подтвержденным при треморографии) имеют статистически достоверно более низкую оценку по шкале МОСА (критерий Манна—Уитни, $p=0,018$) (рис. 4). При этом достоверных отличий по возрасту и по длительности заболевания в данных подгруппах (у больных ЭТ с тремором покоя и без него) получено не было, что не подтверждает взаимосвязи когнитивных нарушений с вышеуказанными факторами. В подгруппе пациентов с ЭТ с тремором покоя (как и в общей группе ЭТ) не было показано нарастания амплитуды тремора рук в пробе с когнитивной нагрузкой.

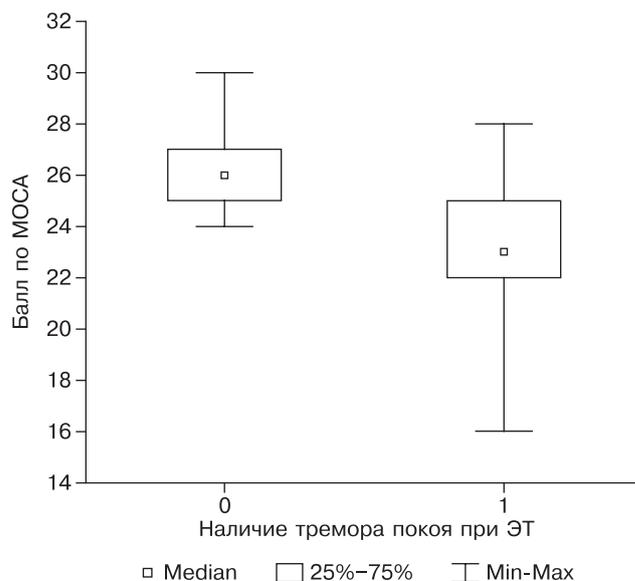


Рис. 4. Балл по шкале МОСА в группе ЭТ: сопоставление в подгруппах с тремором покоя и без него.

На диаграмме представлены медиана, нижний и верхний квартили, минимальное и максимальное значения выборки.

По оси абсцисс — наличие тремора покоя (0 — нет, 1 — есть), по оси ординат — балл по МОСА.

Обсуждение

Выявленная отрицательная корреляция возраста пациентов и частоты тремора в группе ЭТ хорошо согласуется с результатами лонгитудинальных исследований, подтверждающих, что с возрастом частота ЭТ уменьшается [15]. Возрастные изменения мозжечка, играющего значительную роль в патофизиологии ЭТ, могут послужить одним из гипотетических объяснений данной закономерности. С другой стороны, в исследовании В. Hellwig и соавт. показано также уменьшение частоты паркинсонического тремора с возрастом [16]. Нам не удалось выявить такой корреляции — вероятнее всего, вследствие того, что наше исследование не являлось лонгитудинальным, а корреляционный анализ частота—возраст в срезовом исследовании обладает меньшей чувствительностью. Также нами подтверждено, что низкие частоты тремора ассоциированы с большей амплитудой и наоборот. Данная взаимосвязь может объясняться тем, что конечность и мышцы, обладая определенной массой и инертностью, служат своеобразным низкочастотным фильтром, как бы тормозя дрожание на более высоких частотах, поэтому чем ниже частота тремора, тем меньше выражен «тормозящий» эффект. Таким образом, уменьшение частоты тремора с возрастом и связанное с этим увеличение амплитуды дрожания может служить важным фактором прогрессивного ухудшения функциональных способностей пациентов с ЭТ.

Сравнительный анализ частоты тремора подтвердил, что частота паркинсонического тремора в целом несколько ниже, чем эссенциального тремо-

ра, однако получить достоверное различие удалось только при соблюдении условия хорошей сопоставимости групп по возрасту. Очевидно, что параметр частоты тремора должен оцениваться с учетом возраста пациента и не может являться дифференциально-диагностическим, так как значительно перекрывается при данных типах 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 [17]. Более того, нарастание амплитуды тремора при когнитивной нагрузке считается характерной чертой тремора покоя, отличающей его от тремора других типов. Нами было показано, что постуральный тремор при БП, являясь экстраполяцией тремора покоя, также усиливается при когнитивной нагрузке, причем более показательно в этом отношении параметром является треморная активность мышц, оцениваемая по ЭМГ. При ЭТ этого не происходит — в том числе и в тех случаях, когда ЭТ сопровождается тремором покоя. Таким образом, данный параметр перспективен как дифференциально-диагностический, что нуждается в проверке в исследовании с выборками большего объема.

В ряде работ последних лет продемонстрировано наличие когнитивной дисфункции при ЭТ [18, 19]. Высказывается мнение о том, что когнитивный дефицит у таких пациентов может быть связан с дисфункцией мозжечково-таламо-кортикальных связей [20]. Нами было впервые показана ассоциация когнитивной дисфункции у таких пациентов с наличием у них тремора покоя. Поскольку таламус участвует в патогенезе тремора при ЭТ и БП, причем за каждый тип тремора отвечают определенные структуры таламуса [21], можно предположить, что более широкое распространение патологических осцилляций в таламусе у некоторых пациентов с ЭТ может обуславливать появление и когнитивной дисфункции, и тремора покоя. Альтернативным объяснением может являться вовлечение базальных ядер. В то же время треморографические параметры у данных пациентов не отличаются от таковых в основной подгруппе больных с ЭТ и не обнаруживают сходства с параметрами паркинсонического тремора, что может говорить о различном патогенезе тремора покоя при ЭТ и БП. Предположение о том, что наличие тремора покоя патофизиологически не сближает ЭТ с БП, согласуется и с результатами патоморфологических исследований, не выявляющих наличия телец Леви у пациентов с ЭТ и сопутствующим тремором покоя [22, 23].

Таким образом, в группе ЭТ нами продемонстрирована обратная корреляционная зависимость между частотой тремора и возрастом пациентов, а также частотой и амплитудой тремора.

При сравнительном анализе постурального тремора в исследуемых группах установлено, что:

1) для ЭТ характерна несколько большая частота, чем для паркинсонического тремора, однако параметр частоты существенно перекрывается при данных типах тремора и не имеет дифференциально-диагностической значимости; 2) наиболее характерным для паркинсонического тремора свойством является нарастание тремора при когнитивной нагрузке, регистрируемое как при акселерометрии, так и при электромиографии.

У пациентов с эссенциальным тремором нами была показана взаимосвязь наличия тремора покоя и когнитивной дисфункции, что требует подтверждения в исследованиях с большим объемом выборки. При этом достоверных отличий по возрасту и по длительности заболевания в данных группах (у больных ЭТ с тремором покоя и без него) не было получено, что не подтверждает взаимосвязи когнитивных нарушений с вышеуказанными факторами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давиденков С.Н. Неврология и генетика. М.: ВИЭМ; 1936; т. 2.
2. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы: Руководство для врачей. М.: Издательский холдинг «Атмосфера»; 2011.
3. Иванова-Смоленская И.А., Рахмонов Р.А., Иллариошкин С.Н. Эссенциальный тремор. Душанбе; 2007.
4. Grosset D.G., Lees A.J. Long duration asymmetric postural tremor in the development of Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005; 76(1): 9.
5. 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(3): 405—10.
6. Fekete R., Jankovic J. Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011; 26: 391—8.
7. Ozen Barut B., Gunal D.I., Turkmen C., Mollahasanoğlu A., Ankaralı H. Clinical and cognitive profiles of patients with both Parkinson's disease and essential tremor. *Acta Neurol. Belg.* 2013; 113(2): 117—25.
8. Кандель Э.И., Андреева Е.А., Смирнова С.Н. и др. Изучение патогенеза тремора при паркинсонизме методом спектрального анализа ЭМГ с помощью компьютера. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1986; 7: 970—5.
9. Lauk M., Timmer J., Lücking C.H., Honerkamp J., Deuschl G. A software for recording and analysis of human tremor. *Comput. Meth. Programs Biomed.* 1999; 60(1): 65—77.
10. 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; 21(6): 446—50.
11. Nistica R., 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; 17(1): 30—3.
12. 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; 12(1): 49—55.
13. Milanov I. Clinical and electromyographic examinations of patients with essential tremor. *Can. J. Neurol. Sci.* 2000; 27(1): 65—70.
14. Golan D., Giladi N., Thorne R., Korczyn A.D., Simon E.S. Sub-

- division of essential tremor patients according to physiologic characteristics. *Acta Neurol. Scand.* 2004; 109(6): 393—7.
15. *Elble R.J.* Essential tremor frequency decreases with time. *Neurology.* 2000; 55(10): 1547—51.
 16. *Hellwig B., Mund P., Schelter B., Guschlbauer B., Timmer J., Lücking C.H.* A longitudinal study of tremor frequencies in Parkinson's disease and essential tremor. *Clin. Neurophysiol.* 2009; 120(2): 431—5.
 17. *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; 34(1): 32—40.
 18. *Kim J., Song I.-U., Shim Y.-S., Park J.-W., Yoo J.-Y., Kim Y.-I.* et al. Cognitive impairment in essential tremor without dementia. *J. Clin. Neurol.* 2009; 5: 81—4.
 19. *Bermejo-Pareja F.*; Medscape. Essential tremor — a neurodegenerative disorder associated with cognitive defects? *Nat. Rev. Neurol.* 2011; 7(5): 273—82.
 20. *Tröster A.I., Woods S.P., Fields J.A., Lyons K.E., Pahwa R., Higginson C.I.* et al. Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebello-thalamo-cortical pathophysiology. *Eur. J. Neurol.* 2002; 9(2): 143—51.
 21. *Pedrosa D.J., Reck C., Florin E., Pauls K.A., Maarouf M., Wojtecki L.* et al. *Exp. Neurol.* 2012; 237(2): 435—43.
 22. *Louis E.D., Vonsattel J.P.* The emerging neuropathology of essential tremor. *Mov. Disord.* 2008; 23(2): 174—82.
 23. *Rajput A., Robinson C.A., Rajput A.H.* Essential tremor course and disability: A clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology.* 2004; 62(6): 932—36.

REFERENCES

1. *Davidenkov S.N.* Neurology and genetics. T.2. M.: VIJeM, 1936 (in Russian).
2. *Illarionov S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A.* Tremor hyperkinetic disorders: A *Physician's Guide* (Series of Guidelines "Movement Disorders"). M.: Izdatel'skiy holding "Atmosfera", 2011 (in Russian).
3. *Ivanova-Smolenskaya I.A., Rahmonov R.A., Illarionov S.N.* Essential tremor. Dushanbe; 2007 (in Russian).
4. *Grosset D.G., Lees A.J.* Long duration asymmetric postural tremor in the development of Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005; 76(1): 9.
5. *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(3): 405—10.
6. *Fekete R., Jankovic J.* Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011; 26: 391—8.
7. *Ozen Barut B., Gunal D.I., Turkmen C., Mollahasanoğlu A., Ankaralı H.* Clinical and cognitive profiles of patients with both Parkinson's disease and essential tremor. *Acta Neurol. Belg.* 2013; 113(2): 117—25.
8. *Kandel' Je.I., Andreeva E.A., Smirnova S.N.* et al. Research of parkinsonian tremor pathogenesis by means of computerized spectral analysis. *Zhurn. nevropatol. i psihiatr.* 1986; 7. S. 970—5 (in Russian).
9. *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; 60; 1: 65—77.
10. *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; 21(6): 446—50.
11. *Nistica R., 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; 17(1): 30—3.
12. *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; 12(1): 49—55.
13. *Milanov I.* Clinical and electromyographic examinations of patients with essential tremor. *Can. J. Neurol. Sci.* 2000; 27(1): 65—70.
14. *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; 109(6): 393—7.
15. *Elble R.J.* Essential tremor frequency decreases with time. *Neurology.* 2000; 55(10): 1547—51.
16. *Hellwig B., Mund P., Schelter B., Guschlbauer B., Timmer J., Lücking C.H.* A longitudinal study of tremor frequencies in Parkinson's disease and essential tremor. *Clin. Neurophysiol.* 2009; 120(2): 431—5.
17. *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; 34(1): 32—40.
18. *Kim J., Song I.-U., Shim Y.-S., Park J.-W., Yoo J.-Y., Kim Y.-I.* et al. Cognitive Impairment in Essential Tremor without Dementia. *J. Clin. Neurol.* 2009; 5: 81—4.
19. *Bermejo-Pareja F.*; Medscape. Essential tremor — a neurodegenerative disorder associated with cognitive defects? *Nat. Rev. Neurol.* 2011; 7(5): 273—82.
20. *Tröster A.I., Woods S.P., Fields J.A., Lyons K.E., Pahwa R., Higginson C.I.* et al. Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebello-thalamo-cortical pathophysiology. *Eur. J. Neurol.* 2002; 9(2): 143—51.
21. *Pedrosa D.J., Reck C., Florin E., Pauls K.A., Maarouf M., Wojtecki L.* et al. *Exp. Neurol.* 2012; 237(2): 435—43.
22. *Louis E.D., Vonsattel J.P.* The Emerging Neuropathology of Essential Tremor. *Mov. Disord.* 2008; 23(2): 174—82.
23. *Rajput A., Robinson C.A., Rajput A.H.* Essential tremor course and disability: A clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology.* 2004; 62(6): 932—36.