

ЛЕКЦИЯ/ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.8-009.3-092-036.1-08

ТРЕМОР: ПАТОГЕНЕЗ, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ЛЕЧЕНИЕ*Е.О. Иванова, И.А. Иванова-Смоленская, С.Н. Иллариошкин*

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук, 125367, Москва

Тремор является наиболее распространенным гиперкинезом. Он может быть как изолированным симптомом, так и одним из ряда проявлений какого-либо неврологического заболевания, например болезни Паркинсона, дистонии, мозжечковой патологии и т.д. В настоящем обзоре освещены основные моменты классификации тремора, механизмы треморогенеза, рассмотрен патогенез, клинические особенности, диагностика и подходы к лечению наиболее изученных вариантов патологического тремора (в том числе эссенциального, паркинсонического, дистонического, мозжечкового и некоторых других, более редких, видов тремора) с учетом новейших данных мировой литературы.

Ключевые слова: тремор, классификация, патогенез, диагностика, терапия.

TREMOR: PATHOGENESIS, CLINICAL ASPECTS AND MANAGEMENT*E.O. Ivanova¹, I.A. Ivanova-Smolenskaya¹, S.N. Illarioshkin¹*¹Research center of neurology Russian academy of medical science, 125367, Moscow, Russian Federation

Tremor is the most common hyperkinesia. It can be both isolated monosymptom and one of the symptoms of some neurological diseases such as Parkinson's disease, dystonia, cerebellar pathology and so on. This review covers the basic aspects of tremor classification, mechanisms of tremor genesis, pathogenesis, symptoms, diagnosis and management opportunities of the most studied variants of pathological tremor (including essential, parkinsonian, dystonic, cerebellar tremor and rarer types of tremor) in consideration of the latest data of world literature.

Key words: tremor, classification, pathogenesis, diagnosis, therapy.

Тремор представляет собой ритмичные произвольные осцилляции 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, особенностями клинической картины. Тремор классифицируется по топографии (в зависимости от того, в каких частях тела возникает), характеру (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. Разновидностями кинетического тремора являются 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 выделяют физиологический тремор (низкоамплитудный тремор, не видимый глазом, регистрируемый у здоровых лиц и являющийся составляющей нормального механизма моторного контроля), а также различные варианты патологического тремора: эссенциальный, паркинсонический, мозжечковый, дистонический, невропатический, тремор Холмса, ортостатический, тремор мягкого неба, психогенный и некоторые другие типы тремора.

Тремор представляет собой ритмичные произвольные осцилляции 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, особенностями клинической картины. Тремор классифицируется по топографии (в зависимости от того, в каких частях тела возникает), характеру (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. Разновидностями кинетического тремора являются 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 выделяют физиологический тремор (низкоамплитудный тремор, не видимый глазом, регистрируемый у здоровых лиц и являющийся составляющей нормального механизма моторного контроля), а также различные варианты патологического тремора: эссенциальный, паркинсонический, мозжечковый, дистонический, невропатический, тремор Холмса, ортостатический, тремор мягкого неба, психогенный и некоторые другие типы тремора.

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

Иванова-Смоленская Ирина Анатольевна — д-р мед. наук, проф., главный науч. 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.

Механизмы генерации тремора

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 связан с наличием так называемого центрального осциллятора (ов) (иными словами,

группы нейронов, являющейся источником осцилляций в центральной нервной системе), четвертый — дрожание, возникающее в результате дисфункции мозжечковых механизмов контроля движения. Первые два механизма тремора относятся к периферическим, два других — к центральным.

Периферические механизмы. Механический тремор представляет собой простые механические осцилляции конечности с некоторой резонансной частотой, зависящей от массы конечности, степени тонического сокращения мышц, жесткости суставов и т.д. [1]. В качестве индуцирующего колебания воздействия выступает неравномерное напряжение мышц конечности [2]. Механические осцилляции во многом обуславливают генез нормального физиологического тремора рук, но не играют роли в развитии патологического тремора в силу своей малой амплитуды. При механическом треморе отсутствует ритмичная электромиографическая (ЭМГ) активность при регистрируемых осцилляциях определенной частоты по данным кинематических методов анализа тремора (например, акселерометрии) [3].

Второй периферический механизм опосредуется активацией рефлекторных дуг, обусловленной потоком афферентной импульсации от мышечных веретен мышц-антагонистов. При возрастании количества такой импульсации, что наблюдается при увеличении силы мышечного сокращения, и определенных значениях проводимости афферентной и эфферентной дуг рефлексов могут возникать осцилляции конечности. В отличие от механического тремора на электромиограммах можно увидеть ритмичные всплески ЭМГ-активности, частота которых меняется при нагрузке [4—6].

Центральные механизмы. При поражении ЦНС ведущую роль приобретают центральные механизмы тремора, 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 сигнал 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 межнейронных связей. В экспериментах на животных было подтверждено наличие подобных осцилляторных механизмов в клетках нижней оливы и таламуса [5]. Спектральный анализ тремора, связанного с активностью центрального осциллятора, выявляет доминирующий пик в спектре акселерометра и ЭМГ, практически не меняющий пиковую частоту при нагрузке (допустимо изменение пиковой частоты не более, чем на 1 Гц) [5].

Еще один центральный механизм тремора связан с дисфункцией прямых контролирующих свя-

зей в ЦНС (в особенности это касается мозжечка). Тремор подобного типа, как правило, возникает при целенаправленных движениях и является интentionным. Его возникновение связано с нарушением своевременности активации/торможения агонистов и антагонистов при выполнении произвольных движений. В норме тонкую настройку последовательности напряжения/расслабления мышц выполняет мозжечок, осуществляющий прямой управляющий контроль целенаправленных движений и использующий для этого информацию о программе совершаемого движения из коры. При патологии мозжечка возрастает зависимость контроля движения от обратных связей, то есть информации, поступающей от периферических рецепторов уже во время выполнения двигательного акта. Такая информация поступает всегда с некоторым «опозданием», что и обуславливает задержку в активации мышц-антагонистов в нужной последовательности. Это приводит к избыточному движению сначала в одном направлении, затем в противоположном, то есть к гиперметрии в обоих направлениях. Таким образом, целенаправленное движение заканчивается осцилляторными колебаниями, формирующими интentionный тремор [5, 8].

Патофизиология и клиническая характеристика различных видов тремора

Физиологический и усиленный физиологический тремор.

Генерация физиологического тремора связана в основном с двумя механизмами: пассивными механическими осцилляциями конечности и центральными осцилляциями с частотой 8—12 Гц. Участие рефлексов становится значимым только в случаях усиления физиологического тремора — при утомлении, тревоге, гипертиреозе, при приеме треморогенных препаратов [9, 10]. Предполагается, что источник 8—12 Гц центральных осцилляций локализуется в оливо-церебелло-таламокортикальных путях [11]. Амплитуда этого компонента широко варьирует при нормальном физиологическом треморе и наиболее выражена при усиленном физиологическом треморе.

Физиологический тремор, как правило, не проявляется за исключением ситуаций, когда требуется выполнение особо тонких и точных движений, либо при его усилении вследствие эмоционального напряжения, утомления, гипертиреоза, приема некоторых препаратов. В качестве лечения (если это необходимо) применяют, как правило, бета-блокаторы (пропранолол) [12].

Характеристика отдельных видов патологического тремора.

Эссенциальный тремор. Это наиболее распространенная форма патологического тремора, представляющая собой отдельную нозологию. В своем классическом варианте это моносимптомное заболевание, характеризующееся постурально-кинетическим тремором рук, иногда в сочетании с тремором головы (реже может иметь место изо-

Клиническая характеристика различных видов тремора

Тремор	Частота, Гц	Топография	Тип тремора	Дополнительные симптомы
Усиленный физиологический	6—13	Руки; билатеральный, симметричный	Постуральный, кинетический	Нет
Эссенциальный	4—11	Руки/голова/язык/голос/туловище/лицо; билатеральный, симметричный или асимметричный	Постуральный, кинетический, интенционный	Легкие проявления мозжечковой дисфункции (на поздних стадиях)
Паркинсонический	4—7	Руки/ноги /лицо/туловище; унilaterальный или билатеральный асимметричный	В покое, постуральный (редко кинетический)	Гипокинезия, ригидность, постуральная неустойчивость
Дистонический	5—10	Голова/руки /ноги; унilaterальный, часто монотонический	Постуральный, кинетический	Патологическая поза/дистонический гиперкинез в пораженной части тела
Первичный ортостатический	13—18	Ноги (реже также и туловище, руки)	В положении стоя	Постуральная неустойчивость
Тремор мягкого нёба				
первичный	2—5	Мягкое небо	В покое	Ритмичный шелкающий звук в ушах
симптоматический	2—7	Мягкое небо /лицо/(руки)	В покое (постурально-кинетический)	Стволовая/мозжечковая симптоматика
Тремор Холмса	3—6	Рука/(нога); унilaterальный	В покое, постуральный, кинетический, интенционный	Гипокинезия, ригидность, постуральная неустойчивость, атаксия, иная стволовая симптоматика
Мозжечковый	3—5	Руки /ноги /туловище/голова	Постуральный, кинетический, интенционный	Атаксия, дисметрия, адиадохокинез

лированный тремор головы), мимических мышц/нижней челюсти, голоса, языка, туловища, нижних конечностей [13]. При эссенциальном треморе рук нередко наблюдается некоторая асимметрия, однако выраженная асимметрия тремора, сохраняющаяся на протяжении длительного времени (10 лет и более), является предиктором развития болезни Паркинсона в будущем даже при отсутствии тремора покоя и при наличии эссенциального тремора в семейном анамнезе [14]. По мере прогрессирования эссенциального тремора нередко присоединяются легко/умеренно выраженные признаки мозжечковой дисфункции: появляется интенционный компонент тремора, нарушения тандемпной ходьбы, пациенты могут предъявлять жалобы на шаткость. Существует предположение, что патогенез эссенциального тремора связан с функциональными нарушениями оливодеребеллярных (подобно патогенезу тремора мягкого нёба) и церебеллортикальных связей. В пользу второго предположения выступают описанные в литературе случаи исчезновения эссенциального тремора при остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) в области мозжечка [15], варолиева моста [16, 17] и таламуса [18]. Изучение мозжечковых функций при эссенциальном треморе показало нарушение трехфазного паттерна активации мышц-антагонистов, что характерно для мозжечковой патологии. Почти половина пациентов с эссенциальным тремором демонстрирует 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 забо-

левания. Электрофизиологические исследования выявляют синхронную активность двигательных единиц на частоте тремора (4—10 Гц) [19], высококогерентную в мышцах-антагонистах одной конечности (но, как правило, некогерентную в разных). Данные электрофизиологических исследований свидетельствуют о том, что эссенциальный тремор относится к центральным видам тремора, поскольку его основной частотный пик в спектре ЭМГ не смещается при нагрузке. К сожалению, на ранних этапах развития заболевания эта закономерность не всегда может быть продемонстрирована, и дифференциальная диагностика между эссенциальным тремором и усиленным физиологическим тремором может быть затруднена.

Эссенциальный тремор может манифестировать в любом возрасте, но его распространенность с возрастом повышается, достигая примерно 5% в возрастной группе старше 65 лет. Во многих случаях имеется положительный семейный анамнез с аутосомно-доминантным характером наследования. При анализе сцепления было выявлено 3 локуса, сцепленных с заболеванием, однако специфические генные мутации, ответственные за развитие болезни, обнаружены не были. При патоморфологическом исследовании у многих пациентов выявляется увеличение числа аксональных торпед в глубоких отделах белого вещества мозжечка и снижение числа клеток Пуркинье в коре мозжечка, в более редких случаях обнаруживаются тельца Леви в области голубоватого пятна [20, 21]. Патоморфологические изменения, а также наблюдаемые у ряда больных когнитивная дисфункция, депрессия, более высокая вероятность развития болезни Паркинсона у самих больных и в их семьях легли в основу представле-

ний об эссенциальном треморе как о нейродегенеративном заболевании, фигурирующем в мировой литературе последних лет. Однако, по всей видимости, эта патология весьма гетерогенна (и по патогенезу, и по клиническим характеристикам) и может носить характер нейродегенеративной лишь в части случаев.

Фармакотерапия. В соответствии с систематическим обзором Американской Академии Неврологии, проведенном в 2005 г. и обновленном в 2011 г., максимально высокий уровень доказательности (уровень А) при лечении эссенциального тремора рук был получен для следующих препаратов: пропранолол (диапазон терапевтических доз 60—240 мг/сут в 3 приема) и примидон (диапазон терапевтических доз 30—250 мг/сут в 1—3 приема). Уровень доказательности В при лечении тремора рук получен для препаратов: алпразолам, атенолол, габапентин, соталол, топирамат, а также для пропранолола при лечении тремора головы. Возможно эффективными для лечения тремора рук (уровень С) признаны: клоназепам, клозапин, надолол, нимодипин. Левитирацетам, вероятно, неэффективен (уровень В). Примидон и пропранолол уменьшают тремор рук в среднем на 50%. Крайне редко удается достичь 80% и более редукции тремора, а иногда пациенты плохо откликаются на все медикаменты. Часто лучший эффект достигается путем комбинации препаратов. Необходимо заметить, что тремор головы и/или голоса, как правило, хуже отвечает на медикаментозное лечение, чем тремор рук. В резистентных случаях тремора головы, голоса, рук можно рассматривать ботулинотерапию (уровень С). Кроме того, в резистентных случаях эффективным лечением эссенциального тремора рук является стереотаксическая таламотомия или глубокая стимуляция мозга в области вентролатерального таламуса (VIM ядро), позднее в некоторых исследованиях было показано, что стимуляция субталамического ядра может быть не менее эффективной. К наиболее частым осложнениям стереотаксических вмешательств по поводу тремора относят: дизартрию, дисфагию, парестезии, когнитивную дисфункцию, атаксию, инфекционные осложнения, внутричерепное кровоизлияние. Большая часть осложнений может быть нивелирована при коррекции параметров стимуляции. Проведение билатеральной таламотомии не рекомендовано из-за высокого риска необратимых осложнений [22].

Паркинсонический тремор. Классический вариант паркинсонического тремора представляет собой тремор покоя, амплитуда которого увеличивается при умственной нагрузке и уменьшается при выполнении произвольных движений. Частота такого тремора обычно составляет 4—6 Гц. На практике нередко наблюдается сочетание тремора покоя и постурального тремора. Характерной чертой постурального тремора при болезни Паркинсона является наличие латентного периода (при вытягивании рук вперед или принятии иной позы), по прошествии которого тремор возобновляется

(re-emergent tremor). Другой его особенностью является унилатеральность или выраженная асимметрия, сохраняющаяся на протяжении длительного времени. Известно, что выраженность тремора (в отличие от гипокинезии и ригидности) не коррелирует со степенью недостатка дофамина в стриатуме или с общей тяжестью заболевания [23, 24], хотя, с другой стороны, тремор покоя является высокоспецифичным симптомом для болезни Паркинсона. Высказывается мнение о том, что паркинсонический тремор является своего рода приспособительной реакцией ЦНС на развивающиеся при паркинсонизме двигательные нарушения, причем развитие такой реакции с наибольшей вероятностью происходит при достаточно медленном прогрессировании последних (как это бывает при классической дрожательной форме болезни Паркинсона).

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 [25]. В то же время высказывались предположения о том, что центральный осциллятор может локализоваться в мозжечково-таламической петле, поскольку мозжечок при данном виде тремора демонстрирует значительную гиперактивность [26], а деструкция вентрального промежуточного (VIM) ядра таламуса, являющегося проекцией мозжечково-таламических волокон, приводит к ослаблению тремора [27]. В то же время G. Deuschl и соавт. был описан больной, у которого через 17 лет после резекции правой половины мозжечка развилась болезнь Паркинсона, проявляющаяся классическим 4,3-Гц тремором покоя слева и 3,1-Гц тремором в покое, постуральным и интенциональным тремором справа (клиническая картина тремора Холмса). Данный случай демонстрирует, что центральный осциллятор при болезни Паркинсона не может локализоваться в мозжечке либо его афферентных/эфферентных путях [28]. Записи потенциалов местного поля, получаемые при имплантации электродов для глубокой стимуляции мозга, позволили обнаружить «треморные клетки» в VIM-ядре таламуса, бледном шаре, в субталамическом ядре [29]. Когерентный анализ тремора у пациентов с болезнью Паркинсона и на МФТП-модели болезни Паркинсона у обезьян показал, что тремор в различных группах мышц одной конечности высококогерентен, чего нельзя сказать о различных конечностях, даже если пиковая частота тремора при этом одинакова. Данное наблюдение позволяет предполагать наличие нескольких центральных осцилляторов при данном заболевании. Также на МФТП-модели болезни Паркинсона была продемонстрирована жесткая топографическая организация петель функционирования базальных ядер с сегрегацией по отдельным мышечным группам. На фоне применения МФТП у экспериментальных животных происходила гиперсинхронизация в норме

разделенных кольцевых связей базальных ядер, что приводило к появлению тремора [25].

Для лечения паркинсонического тремора, наряду с другими моторными проявлениями болезни Паркинсона, применяется весь спектр противопаркинсонических препаратов. В некоторых случаях паркинсонический тремор слабо отвечает на препараты леводопы, в этих случаях может помочь добавление к схеме агонистов дофаминовых рецепторов, препаратов амантадина и/или антихолинергических средств. В некоторых случаях положительный эффект может принести применение пропранолола (особенно при наличии постурально-кинетического компонента тремора), а в резистентных случаях — клозапина. Пациенты с выраженным тремором, плохо отвечающим на медикаментозную терапию, могут рассматриваться в качестве кандидатов на хирургическое лечение. VIM-ядро таламуса является эффективной мишенью для лечения тремора, но не ригидности и гипокинезии. Напротив, стимуляция/деструкция субталамических ядер или внутреннего сегмента бледного шара способствует уменьшению как тремора, так и гипокинезии и ригидности [30].

Дистонический тремор. В своем классическом варианте возникает в части тела, вовлеченной в дистонический гиперкинез. Это постурально-кинетический тремор, относительно нерегулярный по своему рисунку (с элементами подергиваний, может сочетаться с дистоническими спазмами). Как правило, этот вид тремора является позиционно-чувствительным (то есть значительно меняется в зависимости от позы). В некоторых случаях он может быть первым признаком развивающейся дистонии. Кроме собственно дистонического тремора, выделяют так называемый «тремор, ассоциированный с дистонией», развивающийся в части тела, не вовлеченной в дистонический гиперкинез (например, постурально-кинетический тремор рук при спастической кривошее).

Наиболее эффективным методом лечения дистонического тремора головы, а также тремора голосовых связок при спастической дисфонии является терапия ботулотоксином [31]. Применение ботулотоксина при дистоническом треморе рук ограничено из-за ассоциированных с данным методом парезов, хотя и оказывает положительный эффект в виде уменьшения тремора [32]. В тяжелых случаях дистонического тремора (как правило, при генерализованной дистонии) можно рассматривать стимуляцию бледного шара [33]. Тремор, ассоциированный с дистонией, нередко отвечает на препараты, применяемые при классическом эссенциальном треморе.

Ортостатический тремор. Ортостатический тремор клинически характеризуется: 1) субъективным ощущением неустойчивости в положении стоя, в далеко зашедших случаях — при ходьбе, но практически никогда дискомфорт не возникает в положении сидя или лежа; 2) наличием в неврологическом статусе мелкоамплитудного тремора мышц ног, видимого (а иногда только пальпируе-

мого) в положении стоя; 3) относительно высокой частотой тремора 13—18 Гц [34]. Сложность диагностики ортостатического тремора обусловлена тем, что пациенты, предъявляя жалобы на чувство неустойчивости в вертикальном положении, практически никогда не жалуются на собственно тремор. Характерный паттерн ЭМГ-активности мышц возникает в вертикальном положении тела, изредка — в горизонтальном при тонической нагрузке на мышцы ног. Разгрузка собственного веса тела в вертикальном положении (например, подвешивание на ремнях) не приводит к изменению характеристик тремора. Уникальность данного синдрома состоит в том, что высокочастотный (13—18 Гц) ЭМГ-паттерн наблюдается и высококогерентен во всей произвольной мускулатуре тела [35, 36]. Исходя из этого, можно предположить наличие единственного, но весьма мощного центрального осциллятора, локализация которого, впрочем, остается пока неизвестной. Учитывая тот факт, что стволы и спинальные мотонейроны активируются этим осциллятором билатерально, можно предположить локализацию последнего в некоем билатерально-проецирующемся стволовом центре, регулирующем позно-тонические реакции [5]. Очевидно, что для диагностики первичного ортостатического тремора необходимо выполнение электромиографии, подтверждающей наличие вышеописанного паттерна мышечной активности. Описаны случаи ассоциации ортостатического тремора с такими заболеваниями, как болезнь Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич, синдром беспокойных ног, болезнь диффузных телец Леви, фокальная дистония [37]. R. Katzenschlager и соавт. с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) было продемонстрировано наличие дофаминергического дефицита при ортостатическом треморе [38], что однако не было подтверждено другими исследователями [39]. Препаратом выбора при лечении ортостатического тремора является габапентин, назначаемый в дозе 1800—2400 мг/сут. Габапентин не только снижает выраженность тремора, но и уменьшает ощущение неустойчивости, что способствует повышению качества жизни. Также может быть получен эффект при применении клоназепама, примидона, имеются единичные сообщения об эффективности вальпроата и пропранолола. Эффективность дофаминергической терапии доказана не была.

Тремор мягкого неба. Характеризуется ритмичными подергиваниями мягкого неба, а иногда и других мышц. Тремор мягкого неба классифицируют на симптоматический и эссенциальный варианты. Симптоматический тремор, на долю которого приходится около 75% случаев, развивается в результате повреждением структур треугольника Гийена—Молларе с последующей вторичной гипертрофией нижних олив [40]. Наиболее частая причина повреждения — стволовой инсульт, реже — рассеянный склероз, опухоли, синингобульбия, травма. У некоторых пациентов помимо тремора

могут отмечаться синхронные подергивания мышц глаза, лица, гортани, шеи, плеча, диафрагмы, а также мозжечковые нарушения. Кроме того, пациенты с симптоматическим тремором мягкого неба нередко ощущают щелчки в ухе в связи с быстрым периодическим раскрытием устья евстахиевой трубы. Симптоматический тремор мягкого неба может сохраняться во сне. При этом типе тремора при нейровизуализации можно обнаружить очаговые изменения в стволе мозга/мозжечке, а также гипертрофию нижних олив. Эссенциальный тип тремора мягкого неба не связан с какой-либо видимой причиной, остается изолированным, исчезает во сне и не сопровождается изменениями при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [41]. Существующая в настоящее время гипотеза патогенеза данного вида тремора включает несколько этапов: 1) повреждение ГАМКергических путей от глубоких ядер мозжечка к контралатеральным нижним оливам, ингибирующих функционирование щелевых контактов клеток нижних олив; 2) электроническое сопряжение нейронов нижних олив, приводящее к синхронизированному возбуждению; 3) передача синхронизированного возбуждения в контралатеральное полушарие мозжечка, а оттуда в ствол и спинной мозг по бульбо-спинальным путям [42]. Лечение тремора мягкого неба может потребоваться лишь в тех случаях, когда пациента беспокоят «щелчки» в ухе. Имеются единичные сообщения об эффективности вальпроата, тригексифенидила и флунаризина. Наиболее эффективна терапия ботулотоксином, однако метод технически сложен и требует точного введения препарата именно в мышцу, напрягающую небную занавеску, при попадании же ботулотоксина в другие мышцы глотки высок риск развития серьезных побочных эффектов [43].

Тремор Холмса (рубальный тремор, тремор среднего мозга). Тремор Холмса представляет собой комбинацию тремора покоя, постурально-кинестического и интенционного тремора, возникающих в результате комбинированного повреждения церебеллоталямических и нигростриатных путей. Этот тип тремора является низкочастотным (3—4,5 Гц) и относительно нерегулярным. К наиболее частым причинам относят инсульты, опухоли, демиелинизирующий процесс или сосудистые мальформации в области среднего мозга, причем в случае острого повреждения тремор Холмса возникает не сразу, а спустя некоторый промежуток времени (от 2 нед до 2 лет). Кроме собственно тремора у таких пациентов можно обнаружить и другие неврологические симптомы: глазодвигательные расстройства, гемипарез, гемианопсию, паркинсонизм. Кортикостепальные тракты при этом остаются сохранными.

Доказанного и общепринятого метода терапии тремора Холмса не существует. Некоторые пациенты отвечают на леводопу, антихолинэргические препараты или клоназепам. Об эффективности функциональной нейрохирургии на сегодняшний день накоплено недостаточно данных [43].

Мозжечковый тремор. Мозжечковый тремор

представляет собой, как правило, проксимальный крупноамплитудный кинетический тремор низкой частоты (3—5 Гц), усиливающийся по мере приближения к цели (то есть носит терминальный характер). Вместе с тем при повреждениях мозжечка могут встречаться также различные типы постурального тремора. В качестве примера можно привести так называемую титубацию — постуральный тремор головы и/или туловища, наиболее выраженный, когда пациент находится в положении стоя. Как правило, он сопровождается другими симптомами мозжечковой патологии, такими как атаксия, дисметрия, дисдиадохокинез.

Церебелло-дентато-рубро-таламические связи играют важнейшую роль в контроле движений. Как правило, к развитию мозжечкового тремора приводят повреждения глубоких ядер мозжечка или эфферентных путей, проходящих в его верхних ножках вплоть до красных ядер. В свою очередь, повреждение красных ядер и структур, расположенных выше, приводит к развитию тремора Холмса. Изолированное повреждение коры мозжечка не может быть причиной развития тремора. Мозжечковый тремор может развиваться при таких заболеваниях, как рассеянный склероз, опухоли мозжечка, сосудистые и нейродегенеративные заболевания, токсические поражения мозжечка (при употреблении алкоголя, ряда лекарственных препаратов), паранеопластические синдромы. Диффузная либо очаговая патология мозжечка вызывает двусторонний или односторонний мозжечковый тремор соответственно [44].

Мозжечковый тремор в подавляющем большинстве случаев практически не отвечает на медикаментозное лечение. В ряде работ 90-х годов прошлого века был показан положительный эффект при применении изониазида, не подтвердившийся в более позднем двойном слепом исследовании. Описаны также единичные случаи улучшения при приеме бензодиазепинов, топирамата, леветирацетама, а также некоторых других препаратов [40]. По всей видимости, наилучший эффект у ряда пациентов (в частности, при рассеянном склерозе) может быть достигнут посредством стереотаксического нейрохирургического вмешательства: стимуляции VIM-ядра таламуса или таламотомии. Функциональные исходы после таких операций, тем не менее, широко варьируют и зависят от наличия других моторных проявлений заболевания [45].

Заключение. Дрожательные гиперкинезы чрезвычайно распространены в неврологической практике и настолько же разнообразны. В настоящем обзоре мы рассмотрели лишь некоторые типы тремора, наиболее хорошо изученные на сегодняшний день. Знание основных клинических черт и методов диагностики конкретных типов тремора во многих случаях может являться ключом к разработке успешной терапевтической стратегии. Доказано, что большинство типов тремора имеют центральный генез. Полученные в последние годы сведения о вовлечении конкретных структур головного мозга

в генез патологических осцилляций способствуют развитию хирургических стереотаксических методов лечения дрожательных гиперкинезов. Вместе с тем конкретные механизмы треморогенеза до сих пор остаются неизвестными, и их изучение является важной задачей для будущих исследований.

Список сокращений:

ГАМК — гаммааминомасляная кислота
МФТП — метилфенилтетрагидропиридин
МРТ — магнитно-резонансная томография
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ЦНС — центральная нервная система
ЭМГ — электромиография
VIM — вентральное промежуточное (ядро таламуса)

ЛИТЕРАТУРА

- Lakie M., Walsh E.G., Wright G.W. Passive mechanical properties of the wrist and physiological tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1986; 49(6): 669—76.
- Elble R.J., Randall J.E. Mechanistic components of normal hand tremor. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1978; 44: 72—82.
- Timmer J., Lauk M., Pflieger W. et al. Cross-spectral analysis of physiological tremor and muscle activity. I. Theory and application to unsynchronized electromyogram. *Biol. Cybern.* 1998; 78: 349—57.
- Marsden C.D., Gimlette T.M., McAllister R.G. et al. Effect of betaadrenergic blockade on finger tremor and Achilles reflex time in anxious and thyrotoxic patients. *Acta Endocrinol. (Kbh.).* 1968; 57: 353—62.
- Deuschl G., Raethjen J., Lindemann M., Krack P. The pathophysiology of tremor. *Muscle and Nerve* 2001; 24: 716—35.
- Stein R.B., Lee R.G., Nichols T.R. Modifications of ongoing tremors and locomotion by sensory feedback. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1978; Suppl. 34: 512—9.
- Llinas R., Baker R., Sotelo C. Electrotonic coupling between neurons in cat inferior olive. *J. Neurophysiol.* 1974; 37: 560—71.
- Hallett M., Shahani B.T., Young R.R. EMG-analysis of stereotyped voluntary movements in man. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1975; 38: 1154—62.
- Hagbarth K.-E., Young R.R. Participation of the stretch reflex in human physiological tremor. *Brain.* 1979; 102: 509—26.
- Young R.R., Hagbarth K.-E. Physiological tremor enhanced by maneuvers affecting the segmental stretch reflex. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1980; 43: 248—56.
- Schnitzler A., Timmermann L., Gross J. Physiological and pathological oscillatory networks in the human motor system. *J. Physiol. (Paris).* 2006; 99: 3—7.
- Иванова-Смоленская И.А., Рахмонов Р.А., Иллариошкин С.Н. Эссенциальный тремор. Душанбе; 2007.
- Иванова-Смоленская И.А. Эссенциальный тремор (фенотипический полиморфизм, патогенез, лечение): Дис. М., 1986.
- 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; 76(1): 115—7.
- Dupuis M.J., Delwaide P.J., Boucquey D., Gonsette R.E. Homolateral disappearance of essential tremor after cerebellar stroke. *Mov. Disord.* 1989; 4: 183—7.
- Nagaratnam N., Kalasabail G. Contralateral abolition of essential tremor following a pontine stroke. *J. Neurol. Sci.* 1997; 149: 195—6.
- 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: 753—6.
- Duncan R., Bone I., Melville I.D. Essential tremor cured by infarction adjacent to the thalamus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1988; 51: 591—2.
- Иванова-Смоленская И.А., Кандель Э.И., Андреева Е.А. Спектральный электромиографический анализ эссенциального тремора. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1986; 7: 975—80.
- 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: 101—7.
- 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: 3297—307.
- Zesiewicz T.A., Elble R.J., Louis E.D., Gronseth G.S., Ondo W.G., Dewey R.B. Jr, Okun M.S., Sullivan K.L., Weiner W.J. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2011; 77(19): 1752—5.
- 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: 334—7.
- Nieuwboer A., De Weerd W., Dom R., Lesaffre E. A frequency and correlation analysis of motor deficits in Parkinson patients. *Disabil. Rehabil.* 1998; 20: 142—50.
- Bergman H., Deuschl G. Pathophysiology of Parkinson's disease: from clinical neurology to basic neuroscience and back. *Mov. Disord.* 2002; 17 (Suppl. 3): S28—40.
- 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: 267—79.
- Krack P., Hamel W., Mehdorn H.M., Deuschl G. Surgical treatment of Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurol.* 1999; 12: 417—25.
- 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: 126—8.
- Brodkey J.A., Tasker R.R., Hamani C. et al. Tremor cells in the human thalamus: differences among neurological disorders. *J. Neurosurg.* 2004; 101: 43—7.
- Elble R.J. Tremor: clinical features, pathophysiology and treatment. *Neurol. Clin.* 2009; 27: 679—95.
- Jankovic J., Schwartz K. Botulinum toxin treatment of tremors. *Neurology.* 1991; 41: 1185—8.
- Brin M.F., Lyons K.E., Doucette J. et al. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Neurology.* 2001; 56: 1523—8.
- Coubes P., Roubertie A., Vayssiere N. et al. Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet.* 2000; 355: 2220—1.
- Britton T.C., Thompson P.D. Primary orthostatic tremor. *Br. Med. J.* 1995; 310: 143—4.

35. *Borojerdi B., Ferbert A., Foltys H., Kosinski C.M., Noth J., Schwarz M.* Evidence for a non-orthostatic origin of orthostatic tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1999; 66: 284—8.
36. *Deuschl G., Lucking C.H., Quintern J.* Orthostatischer Tremor: Klinik, Pathophysiologie und Therapie. *Z. EEG-EMG.* 1987; 18: 13—9.
37. *Mestre T.A., Lang A.E., Ferreira J.J., Almeida V., de Carvalho M., Miyasaki J.* et al. Associated movement disorders in orthostatic tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2012; 83(7): 725—9.
38. *Katzenschlager R., Costa D., Gerschlagel W., O'Sullivan J., Zijlmans J., Gacinovic S.* et al. [123I]-FP-CIT-SPECT demonstrates dopaminergic deficit in orthostatic tremor. *Ann. Neurol.* 2003; 53(4): 489—96.
39. *Trocello J.M., Zanotti-Fregonara P., Roze E., Apartis E., Legrand A.P., Habert M.O.* et al. Dopaminergic deficit is not the rule in orthostatic tremor. *Mov. Disord.* 2008; 23(12): 1733—8. doi: 10.1002/mds.22224.
40. *Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А.* Дрожательные гиперкинезы: Руководство для врачей. М.: Издательский холдинг «Атмосфера»; 2011.
41. *Pearce J.M.* Palatal myoclonus (syn. Palatal tremor). *Eur. Neurol.* 2008; 60(6): 312—5.
42. *Deuschl G., Toro C., Valls-Sole J., Zeffiro T., Zee D.S., Hallett M.* Symptomatic and essential palatal tremor. 1. Clinical, physiological and MRI analysis. *Brain.* 1994; 117: 775—88.
43. *Deuschl G., Raethjen J.* Chapter 33 — Tremor. In: Schapira A., ed. *Neurology and clinical neuroscience.*, Philadelphia: Mosby; 2007: 417—33.
44. *Dalvi A., Premkumar A.* Tremor: Etiology, phenomenology, and clinical features. *Dis. Mon.* 2011; 57: 109—26.
45. *Schuurman P.R., Bosch D.A., Bossuyt P.M.* et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 461—8.
11. *Schnitzler A., Timmermann L., Gross J.* Physiological and pathological oscillatory networks in the human motor system. *J. Physiol. (Paris).* 2006; 99: 3—7.
12. *Ivanova-Smolenskaya I.A., Rahmonov R.A., Illarioshkin S.N.* Essential tremor. Dushanbe; 2007 (in Russian).
13. *Ivanova-Smolenskaya I.A.* Essential tremor (phenotypic polymorphism, pathogenesis, treatment): Dr. med. sci. diss. Moscow, 1986 (in Russian).
14. *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; 76(1): 115—7.
15. *Dupuis M.J., Delwaide P.J., Boucquey D., Gonsette R.E.* Homolateral disappearance of essential tremor after cerebellar stroke. *Mov. Disord.* 1989; 4: 183—7.
16. *Nagaratnam N., Kalasabail G.* Contralateral abolition of essential tremor following a pontine stroke. *J. Neurol. Sci.* 1997; 149: 195—6.
17. *Urushitani M., Inoue H., Kawamura K., Kageyama T., Fujisawa M., Nishinaka K., Uda F., Kameyama M.* Disappearance of essential neck tremor after pontine base infarction. *No To Shinkei.* 1996; 48: 753—6.
18. *Duncan R., Bone I., Melville I.D.* Essential tremor cured by infarction adjacent to the thalamus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1988; 51: 591—2.
19. *Ivanova-Smolenskaya I.A., Kandel E.I., Andreeva E.A.* Spectral electromyographic analysis of essential tremor. *Zh. Nevrol. and psikiatr. Im. S.S. Korsakova.* 1986; 7: 975—80 (in Russian).
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; 65:101—7.
21. *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: 3297—307.
22. *Zesiewicz T.A., Elble R.J., Louis E.D., Gronseth G.S., Ondo W.G., Dewey R.B. Jr, Okun M.S., Sullivan K.L., Weiner W.J.* Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2011; 77(19): 1752-5.
23. *Louis E.D., Tang M.X., Cote L., Alfaró B., Mejia H., Marder K.* Progression of parkinsonian signs in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 1999; 56: 334—7.
24. *Nieuwboer A., De Weerd W., Dom R., Lesaffre E.* A frequency and correlation analysis of motor deficits in Parkinson patients. *Disabil. Rehabil.* 1998; 20: 142—50.
25. *Bergman H., Deuschl G.* Pathophysiology of Parkinson's disease: from clinical neurology to basic neuroscience and back. *Mov. Disord.* 2002; 17 (Suppl. 3): S28—40.
26. *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: 267—79.
27. *Krack P., Hamel W., Mehdorn H.M., Deuschl G.* Surgical treatment of Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurol.* 1999; 12: 417—25.
28. *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: 126—8.
29. *Brodkey J.A., Tasker R.R., Hamani C.* et al. Tremor cells in the

REFERENCES

1. *Lakie M., Walsh E.G., Wright G.W.* Passive mechanical properties of the wrist and physiological tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1986; 49(6): 669—76.
2. *Elble R.J., Randall J.E.* Mechanistic components of normal hand tremor. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1978; 44: 72—82.
3. *Timmer J., Lauk M., Pflieger W.* et al. Cross-spectral analysis of physiological tremor and muscle activity. I. Theory and application to unsynchronized electromyogram. *Biol. Cybern.* 1998; 78: 349—57.
4. *Marsden C.D., Gimlette T.M., McAllister R.G.* et al. Effect of betaadrenergic blockade on finger tremor and Achilles reflex time in anxious and thyrotoxic patients. *Acta Endocrinol. (Kbh.).* 1968; 57: 353—62.
5. *Deuschl G., Raethjen J., Lindemann M., Krack P.* The pathophysiology of tremor. *Muscle and Nerve.* 2001; 24: 716—35.
6. *Stein R.B., Lee R.G., Nichols T.R.* Modifications of ongoing tremors and locomotion by sensory feedback. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1978; Suppl. 34: 512—9.
7. *Llinas R., Baker R., Sotelo C.* Electrotonic coupling between neurons in cat inferior olive. *J. Neurophysiol.* 1974; 37: 560—71.
8. *Hallett M., Shahani B.T., Young R.R.* EMG-analysis of stereotyped voluntary movements in man. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1975; 38: 1154—62.
9. *Hagbarth K.-E., Young R.R.* Participation of the stretch reflex in human physiological tremor. *Brain.* 1979; 102: 509—26.
10. *Young R.R., Hagbarth K.-E.* Physiological tremor enhanced by

- human thalamus: differences among neurological disorders. *J. Neurosurg.* 2004; 101: 43—7.
30. *Elble R.J.* Tremor: clinical features, pathophysiology and treatment. *Neurol. Clin.* 2009; 27: 679—95.
31. *Jankovic J., Schwartz K.* Botulinum toxin treatment of tremors. *Neurology.* 1991; 41: 1185—8.
32. *Brin M.F., Lyons K.E., Doucette J.* et al. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Neurology.* 2001; 56: 1523—8.
33. *Coubes P., Roubertie A., Vayssiere N.* et al. Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet.* 2000; 355: 2220—1.
34. *Britton T.C., Thompson P.D.* Primary orthostatic tremor. *Br. Med. J.* 1995; 310: 143—4.
35. *Borojerdi B., Ferbert A., Foltys H., Kosinski C.M., Noth J., Schwarz M.* Evidence for a non-orthostatic origin of orthostatic tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1999; 66: 284—8.
36. *Deuschl G., Lucking C.H., Quintern J.* Orthostatischer Tremor: Klinik, Pathophysiologie und Therapie. *Z. EEG-EMG.* 1987; 18: 13—19.
37. *Mestre T.A., Lang A.E., Ferreira J.J., Almeida V., de Carvalho M., Miyasaki J.* et al. Associated movement disorders in orthostatic tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2012; 83(7): 725—9.
38. *Katzenschlager R., Costa D., Gerschlager W., O'Sullivan J., Zijlmans J., Gacinovic S.* et al. [123I]-FP-CIT-SPECT demonstrates dopaminergic deficit in orthostatic tremor. *Ann. Neurol.* 2003; 53(4): 489—96.
39. *Trocello J.M., Zanotti-Fregonara P., Roze E., Apartis E., Legrand A.P., Habert M.O.* et al. Dopaminergic deficit is not the rule in orthostatic tremor. *Mov. Disord.* 2008; 23(12): 1733—8.
40. *Illarionov S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A.* Tremor hyperkinetic disorders: A *Physician's Guide* (Series of Guidelines «Movement Disorders»). M.: Izdatel'skij holding «Atmosfera», 2011 (in Russian).
41. *Pearce J.M.* Palatal myoclonus (syn. Palatal tremor). *Eur. Neurol.* 2008; 60(6): 312—5.
42. *Deuschl G., Toro C., Valls-Sole J., Zeffiro T., Zee D.S., Hallett M.* Symptomatic and essential palatal tremor. 1. Clinical, physiological and MRI analysis. *Brain.* 1994; 117: 775—88.
43. *Deuschl G., Raethjen J.* Chapter 33 — Tremor. In: Schapira A., FMedSci, eds. *Neurology and clinical neuroscience.* Philadelphia: Mosby; 2007: 417—33.
44. *Dalvi A., Premkumar A.* Tremor: Etiology, phenomenology, and clinical features. *Dis. Mon.* 2011; 57: 109—26.
45. *Schuurman P.R., Bosch D.A., Bossuyt P.M.* et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 461—8.
-
-