

## Обзоры

### **Особенности патогенеза и клинической картины болезни Паркинсона, развившейся на фоне эссенциального тремора**

<sup>1,2</sup>Кудреватых А.В., <sup>1,2</sup>Милюхина И.В.

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт Экспериментальной Медицины» (д.б.н., проф. Дмитриев А.В., директор)

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова (д.м.н., проф., академик РАН Багненко С.Ф., ректор)

В последние десятилетия появляются данные, свидетельствующие о взаимосвязи болезни Паркинсона (БП) и эссенциального тремора (ЭТ). Кроме того, зачастую БП развивается на фоне существующего ЭТ. На сегодняшний день проблема развития БП на фоне ЭТ актуальна, так как у пациентов с ЭТ риск развития БП выше, чем в популяции, однако, из-за диагностических сложностей и малой информированности врачей о данном нозологическом феномене, постановка диагноза «БП, развившаяся на фоне ЭТ», затруднена. Представлены современные данные о клинических, эпидемиологических, патогенетических и нейровизуализационных особенностях сочетания ЭТ и БП.

**Ключевые слова:** Болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, сочетание эссенциального тремора и болезни Паркинсона, «смешанный» фенотип.

### **Features of pathogenesis and clinical manifestation of Parkinson's disease developed from essential tremor.**

<sup>1,2</sup>Kudrevatykh A.V., <sup>1,2</sup>Miliukhina I.V.

<sup>1</sup>FSBEI «Institute of Experimental Medicine», Saint-Petersburg, Russia.

<sup>2</sup> FSBEI HE «Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University», Saint-Petersburg, Russia.

**Abstract:** In last decades, there is evidence of the relationship of Parkinson's disease (PD) and essential tremor (ET). In addition, PD often develops when patient already suffers from ET. Today, the problem of combination between PD and ET is relevant since patients with ET have 10 times higher risk of developing PD, however, due to the diagnostic difficulties and low awareness of doctors about this nosological phenomenon, the diagnosis “PD developed from ET” is complicated. In this review, we have demonstrated a modern understanding of the clinical, epidemiological, pathogenetic and neuroimaging features of the combination of PD and ET.

**Key words:** Parkinson's disease, essential tremor, combination of essential tremor and Parkinson's disease, “mixed” phenotype

**Анастасия Владимировна Кудреватых** [kudrevatykh91@mail.ru](mailto:kudrevatykh91@mail.ru)

## **Введение**

70е гг. XX века явились периодом расширения представлений о самом частом заболевании экстрапирамидной системы - эссенциальном треморе (ЭТ) [1]: стало очевидно, что клиническая картина ЭТ выходит за рамки моносимптомного заболевания и включает в себя как моторные [2, 3], так и немоторные проявления [4, 5].

В 1976 г. в Новой Гвинее впервые описаны симптомы паркинсонизма у пациентов с ЭТ [6], позднее в 1993 г. в Канаде были описаны больные с наличием симптомов как ЭТ, так и БП [7], это послужило толчком к изучению проблемы сочетания ЭТ-БП. Результаты современных эпидемиологических исследований показывают, что риск развития БП на фоне ЭТ выше, чем в популяции, и сочетание двух нозологий явление, требующее особого внимания исследователей [8, 9].

В данном обзоре мы осветим накопленные представления о сочетании ЭТ-БП, рассмотрим вероятные механизмы, лежащие в основе патогенеза

комбинации двух нозологий, а также о патоморфологических, клинических и нейрофизиологических особенностях формирующегося «смешанного» фенотипа.

### **Эпидемиология**

Около 4-5,6% людей в возрасте старше 40 лет страдают ЭТ [10], по мере увеличения возраста увеличивается встречаемость заболевания и может достигать 14% в возрасте 65 лет и 20% в возрасте 95 лет и старше [11, 12]. БП выявляется у 1% людей в возрасте 60 лет и 3,5% - в 85-89 лет [13]. Показательно, что встречаемость ЭТ и БП увеличивается с возрастом [11-13]. Риск развития БП на фоне имеющегося ЭТ выше в 4-10 раз, чем в среднем в популяции [8, 9], при этом по данным исследования популяции Новой Гвинеи он выше в 35 раз [6]. В исследовании 2014 г. показано, что БП развилась у 8,5% мужчин и 5,6% женщин с ЭТ, по сравнению с 2% у мужчин и 1,3% у женщин без ЭТ [9]. БП манифестирует в период от 2 до 52 лет после начала ЭТ [9, 14]. Так F. Sprenger и соавторы продемонстрировали среднюю продолжительность ЭТ до появления БП - 6,16 лет [15], по данным J. Benito-Léon и соавторов средний интервал между началом ЭТ и первыми признаками паркинсонизма в 12 случаях был 8.6 лет [9], а в исследовании M. Minen и соавторов средняя длительность течения ЭТ до первых признаков БП – 14 лет. Гендерное распределение пациентов с ЭТ-БП идентично группе пациентов с БП (с преобладанием мужчин до 67,9 %), но отличалось от группы пациентов с ЭТ, где мужчин и женщин было по 50% [14].

Взаимосвязь между ЭТ и БП подтверждают не только эпидемиологические, но и генетические данные. Известно, что полиморфизм в генах LINGO1 и LINGO2 ассоциирован с риском как ЭТ, так и БП [15]. В 2014 г. в результате экзомного секвенирования гена HTRA2p.G399S и анализа семейной истории были получены данные, что указанный аллель отвечает за ЭТ у пациентов с семейной историей, а у гомозигот развивается БП [16]. Недавние генетические исследования демонстрируют, что мутации в гене LRKK2 могут приводить к формированию различных фенотипов и быть причиной развития как ЭТ, так и БП [17]. А. Е.Тан с соавторами обнаружили более высокую распространенность одного и того же аллеля NACP-Reh1 у пациентов с ЭТ и БП,

чем у здоровых добровольцев и у пациентов с болезнью Гентинтона, что в свою очередь также указывает на этиологическую связь между данными нозологиями [18].

### **Клинические характеристики сочетания ЭТ-БП**

Семейный анамнез по тремору чаще отягощен у пациентов с ЭТ-БП, чем у пациентов с ЭТ или БП [19, 20]. Так в группе пациентов с ЭТ-БП, в исследовании J. Shahed и соавторов, 81,8% имели отягощенный семейный анамнез по ЭТ и 13,6% по БП [21]. Нет четкого представления о том, с какой симптоматики начинается БП у пациентов с уже имеющимся ЭТ. В одном из исследований в 71,4% случаев описывается дебют БП с тремора покоя [22], в другом - тремор покоя отмечается у всех пациентов с ЭТ-БП, однако начальными проявлениями БП у большинства пациентов, авторы считают, появление гипокинезии и ригидности [14].

Сравнительный анализ моторных симптомов не показал различий между группами ЭТ-БП и БП на одинаковых стадиях болезни [19, 23, 24]. Ряд авторов сходится во мнении, что выраженность тремора у пациентов с ЭТ-БП больше, чем у пациентов с БП и даже ЭТ [19, 24-27], и только в исследовании R. Simoes у пациентов с ЭТ-БП отмечается менее выраженный постурально-кинетический тремор, чем у пациентов с ЭТ [23]. При этом тремор головы больше выражен у пациентов с ЭТ [27, 28]. Примечательно, что дебют БП на фоне имеющегося ЭТ возникает на стороне с более выраженным тремором, а асимметричный тремор у пациентов с ЭТ является фактором риска развития БП [14, 20, 25, 29]. Пациенты со «смешанным фенотипом» страдают от нарушений постурального баланса, по данным E. Louis и соавторов, даже в большей степени, чем пациенты с «чистыми» ЭТ или БП. Показано, что у пациентов с ЭТ-БП был более высокий риск падений (по данным «Timed Up and Go» и «Berg Balance Scale»), чем у пациентов с БП и пожилых людей. По-видимому, это связано с тем, что у данной группы пациентов на дисфункцию базальных ганглиев, приводящую к постуральным нарушениям при БП, «наслаиваются» нарушения функционирования мозжечка, характерные для ЭТ – у пациентов со

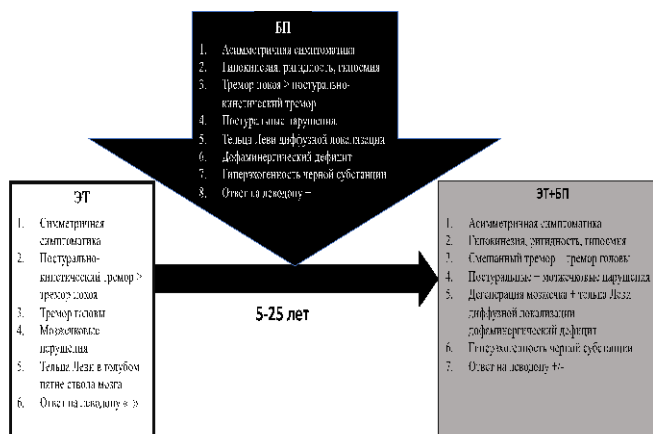
«смешанным фенотипом» система поддержания равновесия попадает под «двойной удар» [24].

Особый интерес представляет сравнение пациентов с БП, ЭТ-БП и ЭТ по характеру и выраженности немоторных проявлений. Результаты анализа специфических особенностей расстройств сна и когнитивных нарушений у пациентов с данными нозологиями противоречивы. В исследованиях E. Louis и соавторов более выраженные нарушения ночного сна и когнитивных функций отмечались в группе ЭТ-БП по сравнению с ЭТ и БП, в отличие от данных D. Ryu и соавторов [19, 24, 30]. Также M.P. Нодель и соавторы описали случай ЭТ-БП с расстройством поведения в REM-фазу сна и снохождением [31]. Другие исследователи, отличий между группами ЭТ-БП и БП по степени тяжести когнитивных нарушений и расстройств сна не выявили [26, 27]. O. Varut и соавторы показали более выраженные когнитивные нарушения в группе пациентов ЭТ-БП, чем у пациентов с «чистым» ЭТ. Обнаруженная более выраженная дисфункция лобных долей, которая, по-видимому, связана с возможными двумя механизмами развития нейродегенеративного процесса у пациентов с ЭТ-БП: во-первых, дегенерация мозжечка, во-вторых, наличие телец Леви, которые, вероятно, определяют другой тип когнитивных нарушений и скорость их развития [25]. Однако, нами в 2018 г. было проведено исследование на большей выборке пациентов: разницы по степени когнитивных нарушений между группами пациентов с ЭТ-БП, ЭТ и БП выявлено не было [32]. Тем не менее, нельзя исключить, что процессы, лежащие в основе когнитивных нарушений при ЭТ-БП, имеют свой особый патофизиологический механизм, подтверждающий теорию о том, что сочетание ЭТ-БП – отдельная нозологическая единица.

Ранее различий по выраженности депрессии, запоров, тревоги, ортостатической гипотензии, обонятельной дисфункции и нарушений мочеиспускания между пациентами с ЭТ-БП и БП выявлено не было [19, 26, 27, 32]. Но при сравнении с «чистым фенотипом» ЭТ, у пациентов с ЭТ-БП запор, нарушения быстрых движений глаз и обонятельная дисфункция наблюдались в

большой степени. Зато нарушения слуха и синдром беспокойных ног (СБН) в группе ЭТ-БП были менее выражены, чем в группе ЭТ [28]. Более высокая частота развития запоров в группе ЭТ-БП закономерна, исходя из алиментарной концепции развития БП, предполагающей, что при нарушении барьерной функции кишечника патологический агент может проникать в ЦНС по волокнам блуждающего нерва, поражая его дорсальное ядро и другие нейроны каудального ствола [33]. Меньшая выраженность СБН в группе ЭТ-БП представляет особый интерес, так как, известно, что в основе патогенеза данного синдрома лежит дисфункция дофаминергической системы, и при БП встречаемость СБН выше, чем в популяции. Вероятно, при сочетании ЭТ-БП характер дисфункции нигростриарной системы отличается от типичных случаев БП, однако, на основании единичного исследования выводы делать преждевременно.

Некоторые авторы описали обонятельную дисфункцию у пациентов с ЭТ [34, 35], хотя в других работах нарушений обоняния не было обнаружено [36, 37]. С учетом данных разногласий, можно предположить, что пациенты с ЭТ, демонстрирующие обонятельную дисфункцию, патогенетически имеют особую форму ЭТ, при которой в патологический процесс вовлекается обонятельная луковица и базальные ганглии и, возможно, именно данная группа пациентов имеет повышенный риск развития БП. J. Shahed резюмирует различия в выраженности немоторной симптоматики: «сочетание ЭТ-БП является отдельной нозологической единицей, отличной от ЭТ и БП» [38]. В пользу данной теории говорят результаты оценки эффективности лечения препаратами леводопы: пациенты с “чистой” БП имеют лучший ответ, чем пациенты с ЭТ-БП [25]. Низкая



эффективность леводопы в группе ЭТ-БП может указывать на то, что это не сочетание двух болезней, а отдельная нозологическая единица со специфическими нейротрансмиттерными нарушениями. Ранее нами показано, что меньше удовлетворенность от лечения испытывали пациенты с ЭТ-БП (23,5%), чем с ЭТ (38,4%) [32]. Также больше пациентов с ЭТ-БП были вынуждены закончить трудовую деятельность из-за трудно купируемого тремора, по сравнению с больными ЭТ [32].

Безусловно, учитывая высокую частоту встречаемости ЭТ и БП, нельзя исключить случайное сочетание данных нозологий, однако, формирование особой клинической картины в случае развития БП на фоне ЭТ противоречит теории «случайного сочетания», об этом же свидетельствуют данные патофизиологических исследований и нейровизуализации (рис.1), которые мы рассмотрим далее.

#### **Патофизиология «смешанного фенотипа»**

Обнаружение телец Леви в структуре ствола головного мозга у пациентов с ЭТ стало еще одним основанием предполагать наличие взаимосвязи ЭТ с БП. Однако у пациентов с ЭТ тельца Леви сконцентрированы в голубом пятне ствола головного мозга [39], в отличие от пациентов с БП, где согласно концепции Н. Braak процесс формирования телец Леви носит восходящий характер и распространяется на все структуры головного мозга [40]. E. Louis, обнаружив тельца Леви у одних пациентов с ЭТ и не обнаружив их у других, разделил ЭТ на два варианта: 1) «церебеллярный ЭТ» и 2) «вариант ЭТ с тельцами Леви» [41]. С другой стороны «ЭТ с тельцами Леви» все равно связан с дисфункцией мозжечка, так как норадренергические нейроны голубого пятна проецируют импульсы на мозжечок и синапсы клеток Пуркинье, демонстрируя, что патология мозжечка и его связей могут являться последними звеньями в патогенезе ЭТ [42]. Таким образом, несмотря на существующее патогенетическое сходство между БП и ЭТ, изученные на данный момент механизмы формирования данных заболеваний значительно разнятся.

Возможно, что именно «вариант ЭТ с тельцами Леви» подвержен повышенному риску развития БП.

### **Результаты нейровизуализационных исследований при ЭТ-БП**

К. Lauškaitė и соавторы по результатам ультрасонографии показали у пациентов с ЭТ-БП изменения в структурах головного мозга аналогичные БП [43]. В другом пилотном исследовании I. Wurster и соавторов также продемонстрировано наличие гиперэхогенности черной субстанции у пациентов с ЭТ-БП. Однако в группе ЭТ-БП были дополнительно обнаружены признаки увеличенного третьего желудочка головного мозга, в сравнении с группой БП [26]. Существуют данные, что наличие гиперэхогенности черной субстанции у пациентов с ЭТ, является потенциальным маркером риска развития БП [15].

Результаты нейровизуализационных исследований, сравнивающих ЭТ и БП, противоречивы: некоторые результаты демонстрируют явные различия между вовлеченностью базальных ганглиев при ЭТ и БП, результаты других исследований показывают некоторую степень «перекрывания» [44]. Однако не вызывает сомнений, что ЭТ не ограничивается вовлечением в патологический процесс только мозжечка и его путей [44, 45].

У пациентов с ЭТ при проведении DAT-SPECT, независимо от характера тремора, отмечалась двустороннее снижение связи в мозжечково-таламо-корковой сети. Кроме того, пациенты с ЭТ, имеющие тремор покоя, продемонстрировали снижение связи в пути, соединяющем бледный шар, хвостатое ядро и дополнительную моторную область, по сравнению с ЭТ без тремора покоя и контрольной группой. По итогам статьи авторы резюмируют, что ЭТ и ЭТ с тремором покоя представляют собой разные подтипы одного и того же нейродегенеративного расстройства [46]. Пациенты с БП в зависимости от формы демонстрируют разные изменения в головном мозге при DAT-SPECT, при сравнении групп пациентов с разными формами БП с группой ЭТ было показано, что пациенты с ЭТ, имеющие тремор покоя, по своим структурным изменениям в веществе головного мозга более схожи с пациентами с акинетико-ригидной формой БП [47]. Объединив вышеописанные данные G.Arabia и



соавторы предложили теорию, о том, что пациенты с ЭТ-БП и ЭТ с тремором покоя могут иметь сходные аномалии моторных сетей с вовлечением бледного шара и его аномальными взаимодействиями с мозжечково-таламическим путем [27].

В 1999 г. М. Lee и соавторы с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с использованием [123I]-N-(3-идиопропен-2-ил-2-карбометокси-3бета-(4-хлопрофенил) тропана продемонстрировали снижение уровня стриарных дофаминовых транспортеров, сравнимое с типичным БП, у пациентов со смешанным тремором. Авторы выдвинули теорию, что именно это явилось причиной возникновения тремора покоя [48]. Предполагается, что нарушения в стриарной системе у пациентов с ЭТ может быть фактором риска развития БП [49]. Результаты более современного исследования – DAT-SCAN с 123-I иофлупаном – позволяют прийти к выводу, что группа «ЭТ-плюс» является гетерогенной и включает в себя ЭТ с признаками паркинсонизма и ЭТ-БП. В частности, самые низкие коэффициенты связывания дофамина были обнаружены в группе ЭТ-БП, в то время как группа ЭТ с признаками паркинсонизма не демонстрировала дофаминергический дефицит [50]. В 2017 г. появились данные об отсутствии существенных различий в отношении дофаминового транспортера в стриато-затылочных путях в группах пациентов с БП и ЭТ-БП [19].

### **Электрофизиологические маркеры БП у пациентов с ЭТ**

М. Sabbahi с соавторами, проведя сравнение Н-рефлекса у пациентов с ЭТ, ЭТ-БП, БП и контрольной группы, показали, что анализ кривой восстановления Н-рефлекса в межстимуляционном интервале именно между 200 и 300 мс может быть диагностически значимым при проведении дифференциального диагноза [51]. А в исследовании О. Cohen и соавторов, из 64 пациентов с ЭТ, описано 12 с тремором покоя, 5 из которых имели электрофизиологические признаки паркинсонизма (уменьшение спиральной скорости и увеличение декремента спиральной скорости с радиусом) [52]. Позднее G. Arabia и соавторы при электромиографическом обследовании продемонстрировали менее

асимметричный тремор покоя у пациентов с ЭТ-БП, чем у пациентов с БП, тогда как постуральный тремор чаще был асимметричным в случае ЭТ-БП, чем у пациентов с ЭТ, чем подтвердили данные клинических наблюдений. Кроме того, авторы подчеркивают, что наличие аномального мигательного рефлекса на 100% дифференцирует пациентов с ЭТ-БП от пациентов с ЭТ [27]. Однако ранее D. Yavuz и соавторы не выявили разности в латентности R1 и R2 мигательного рефлекса в тех же группах пациентов. Но отметили снижение слухового рефлекса в группе ЭТ-БП по сравнению с группами ЭТ, БП и контролем [53].

Таким образом, проблема развития БП на фоне ЭТ, формирование «смешанного» фенотипа, с сопутствующими сложностями дифференциального диагноза, актуальна. В настоящее время диагностика ЭТ-БП основана исключительно на клинической оценке при отсутствии четких диагностических критериев. Уточнение основных принципов диагностики и клинических критериев пациентов со «смешанным фенотипом» позволит повысить уровень его выявления. Высокая распространенность тремора и встречаемость его различных вариантов при разных патологиях часто приводят к постановке ложного диагноза и неадекватному лечению. Дальнейшие исследования в данном направлении позволят повысить осведомленность врачей о пациентах с ЭТ, как о группе риска по развитию БП, и будут способствовать более раннему началу специфической терапии.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Все авторы участвовали в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами.

## **Литература**

1. Critchley E. Clinical manifestations of essential tremor. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1972; 35(3): 365-72.

2. Arkadir D, Louis E. The balance and gait disorder of essential tremor: what does this mean for patients? *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2013; 6(4): 229-36.
3. Chunling W, Zheng X. Review on clinical update of essential tremor. *Neurological Sciences*. 2016; 37(4): 495-502.
4. Smeltere L, Kuzņecovs V, Ertz R. Depression and social phobia in essential tremor and Parkinson's disease. *Brain and Behavior*. 2017; 7(9): e00781.
5. Teive HA. Essential tremor: phenotypes. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2012; 18(1): 140-2.
6. Hornabrook RW, Nagurney JT. Essential tremor in Papua, New Guinea. *Brain*. 1976; 99 (4): 659-72.
7. Rajput AH, Rozdilsky B, Ang L, Rajput A. Significance of Parkinsonian Manifestations in Essential Tremor. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 1993; 20(2): 114-17.
8. Thenganatt MA, Jankovic J. The relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2016; 22: 162-65.
9. Benito-Leon J, Louis E, Bermejo-Pareja F. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008; 80(4): 423-5.
10. Dogu O, Sevim S, Camdeviren H et al. Prevalence of essential tremor: Door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. *Neurology*. 2003; 61(12): 1804-6.
11. Louis ED, Marder K, Cote L et al. Prevalence of a history of shaking in persons 65 years of age and older: Diagnostic and functional correlates. *Movement Disorders* 1996; 11(1): 63-9.
12. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Movement Disorders*. 2010; 25(5): 534-41.
13. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*. 2016; 139 (1): 318-24.

14. Minen M, Louis E. Emergence of Parkinson's disease in essential tremor: A study of the clinical correlates in 53 patients. *Movement Disorders*. 2008; 23 (11): 1602-5.
15. Wider C, Ross OA, Wszolek ZK. Genetics of Parkinson disease and essential tremor. *Current Opinion in Neurology*. 2010; 23(4): 388-93.
16. Unal Gulsuner H, Gulsuner S, Mercan FN et al. Mitochondrial serine protease HTRA2 p.G399S in a kindred with essential tremor and Parkinson disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2014; 111 (51): 18285-90.
17. Chao YX, Ng EY, Tan L et al. Lrrk2 R1628P variant is a risk factor for essential tremor. *Scientific Reports* 2015; 5.
18. Tan EK, Matsuura T, Nagamitsu S et al. Polymorphism of NACP-Rep1 in Parkinson's disease: an etiologic link with essential tremor? *Neurology*. 2000; 54(5): 1195-8.
19. Ryu DW, Lee SH, Oh YS et al. Clinical Characteristics of Parkinson's Disease Developed from Essential Tremor. *Journal of Parkinson's Disease*. 2017; 7(2): 369-76.
20. Rana AQ, Qureshi A, Rana M, Rahman M, Abdullah I, Qureshi D. Prevalence of essential tremor in an idiopathic Parkinson's disease patient population. *International journal of Neurosciences*. 2015; 125(4): 253-5.
21. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease *Parkinsonism and Related Disorders*. 2007; 13(2): 67-76.
22. Elble R. Essential tremor is a monosymptomatic disorder. *Movement Disorders*, 2002; 17 (4): 633-7.
23. Simoes RM, Constantino A, Gibadulina E et al. Examining the Motor Phenotype of Patients with Both Essential Tremor and Parkinson's Disease. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements (NY)*. 2012; 2: tre-02-47-149-3.

24. Louis ED, Wise A, Alcalay RN et al. Essential tremor-Parkinson's disease: A double whammy. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016; 366: 47-51.
25. Ozen Barut B, Gunal D, Turkmen Ç et al. Clinical and cognitive profiles of patients with both Parkinson's disease and essential tremor. *Acta Neurologica Belgica*. 2012; 113(2): 117-25.
26. Wurster I, Abaza A, Brockmann K et al. Parkinson's disease with and without preceding essential tremor-similar phenotypes: a pilot study. *Journal of Neurology*. 2014; 261(5): 884-8.
27. Arabia G, Lupo A, Manfredini L et al. Clinical, electrophysiological, and imaging study in essential tremor-Parkinson's disease syndrome. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2018 Jun 5.
28. Ghika A, Kyrosis A, Potagas C, Louis ED. Motor and Non-motor Features: Differences between Patients with Isolated Essential Tremor and Patients with Both Essential Tremor and Parkinson's Disease. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements (NY)*. 2015 Aug 14; 5: 335.
29. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2007; 13(2): 67-76.
30. Louis ED, Rohl B, Collins K, Cosentino S. Poorer Cognitive Performance in Patients with Essential Tremor-Parkinson's Disease vs. Patients with Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*. 2015; 6: 106.
31. Нодель МР, Центерадзе СЛ, Полуэктов МГ. Расстройство поведения в фазе быстрого сна и снохождение у пациента с начальной болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором. *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*. 2017; 117(12): 88-94.
32. Кудреватых АВ, Дидур МД, Сергеев ТВ и др. Немоторные симптомы и качество жизни у пациентов с эссенциальным тремором, болезнью Паркинсона и сочетанием эссенциального тремора и болезни Паркинсона. *Медицинский академический журнал*. 2018; 18(2): 63-71.

33. Милюхина ИВ, Ермоленко ЕИ, Иванова АС, Суворов АН. Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в патогенезе болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2017; 22(6): 280-286.
34. Louis ED, Jurewicz EC. Olfaction in essential tremor patients with and without isolated rest tremor. *Movement Disorders*. 2003;18(11):1387-9.
35. Applegate LM, Louis ED. Essential tremor: Mild olfactory dysfunction in a cerebellar disorder. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2005; 11(6): 399-402.
36. Busenbark KL, Huber SJ, Greer G et al. Olfactory function in essential tremor. *Neurology*. 1992; 42 (8): 1631-2.
37. Quagliato LB, Viana MA, Quagliato EM, Simis S. Olfaction and essential tremor. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2009; 67 (1): 21-24.
38. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease *Parkinsonism and Related Disorders*. 2007; 13(2): 67-76.
39. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain*. 2007; 130(12):3297-307
40. Braak H, Del Tredici K, Rüb U et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*. 2003; 24(2):197-211.
41. Louis ED, Honig LS, Vonsattel JP et al. Essential tremor associated with focal nonnigral Lewy bodies: a clinicopathologic study. *Archives of Neurology*. 2005; 62(6):1004-7
42. Clark LN, Louis ED. Essential tremor. *Handbook of Clinical Neurology*. 2018; 147: 229-39.
43. Laučkaitė K, Rastenytė D, Šurkienė D, Vaidelytė B, Dambrauskaitė G, Sakalauskas A et al. Ultrasonographic (TCS) and clinical findings in overlapping phenotype of essential tremor and Parkinson's disease (ET-PD). *BMC Neurology* 2014; 14: 54.

44. Sharifi S, Nederveen AJ, Booij J, Rootselaar A. Neuroimaging essentials in essential tremor: A systematic review. *Neuroimage: Clinical*. 2014; 5: 217–31.
45. Cao H, Wang FR, Luo BX et al. Voxel-Based Magnetic Resonance Imaging Morphometric Study of Cerebral and Cerebellar Gray Matter in Patients Under 65 Years with Essential Tremor. *Medical Science Monitor*. 2018; 24: 3127–35.
46. Caligiuri ME, Arabia G, Barbagallo G, Lupo A. Structural connectivity differences in essential tremor with and without resting tremor. *Journal of Neurology*. 2017; 264(9):1865-74.
47. Barbagallo G, Caligiuri M, Arabia G, Cherubini A, Lupo A, Nisticò R et al. Structural connectivity differences in motor network between tremor-dominant and nontremor Parkinson's disease. *Human Brain Mapping* 2017; 38(9): 4716-29.
48. Lee MS, Kim YD, Im J, Kim HJ et al. 123I-IPT brain SPECT study in essential tremor and Parkinson's disease. *Neurology* 1999; 52(7): 1422-6.
49. Antonini A, Isaias IU, Cilia R et al. Striatal dopamine transporter (DAT) abnormalities in patients with sporadic and familial essential tremor (ET): a comparative study with (123I)Ioflupane-SPECT. *Movement Disorders* 2005; 20: 172.
50. Waln O, Wu Y, Perlman R et al. Dopamine transporter imaging in essential tremor with and without parkinsonian features. *Journal of Neural Transmission*. 2015; 122(11): 1515-21.
51. Sabbahi M, Etnyre B, Al-Jawayed I, Jankovic J. H-Reflex Recovery Curves Differentiate Essential Tremor, Parkinson's Disease, and the Combination of Essential Tremor and Parkinson's Disease. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2002; 19(3): 245-51.
52. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E et al. Rest Tremor in Patients With Essential Tremor. *Archives of Neurology*. 2003; 60(3): 405-10.

53. Yavuz D, Gündüz A, Ertan S et al. Specific brainstem and cortico-spinal reflex abnormalities in coexisting essential tremor and Parkinson's disease (ET-PD). *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 2015; 45(2): 143-9.

Поступила 6.11.2018