

# Эссенциальный тремор.

Выполнила Нуртдинова Р.И.  
412 гр.л.



# Эссенциальный тремор (ЭТ)

- ◆ (известный также как семейный или наследственный тремор, наследственное идиопатическое дрожание, болезнь Минора) – это часто встречающееся прогрессирующее неврологическое заболевание с непроизвольным ритмичным дрожанием рук, головы, голоса, ног и туловища.
- ◆ **Распространенность.**
- ◆ Распространенность эссенциального тремора (ЭТ) колеблется в разных регионах от 0,3% до 12,6%. Наибольшая распространенность ЭТ - в Скандинавских странах, на территории бывшего СССР и Индии (6-12,6%), самая низкая - в США и Италии (0,3-0,4%). Во всех этнических группах частота ЭТ увеличивается с возрастом и достигает максимальных значений в группе людей старше 65 лет (достигает 616 на 100 000 населения в год).

# Немного истории!

- ◆ Первое детальное описание было сделано английским исследователем Дана в 1887 г., который на примере анализа родословной показал аутосомно-доминантный тип наследования ЭТ ("вертикальная" передача, не связанная с полом пациентов). В России наибольший вклад в изучение этого заболевания внесли Л.Минор, С.Давиденков, Л.Петелин, представители школы Р.Ткачева.



# Причины.

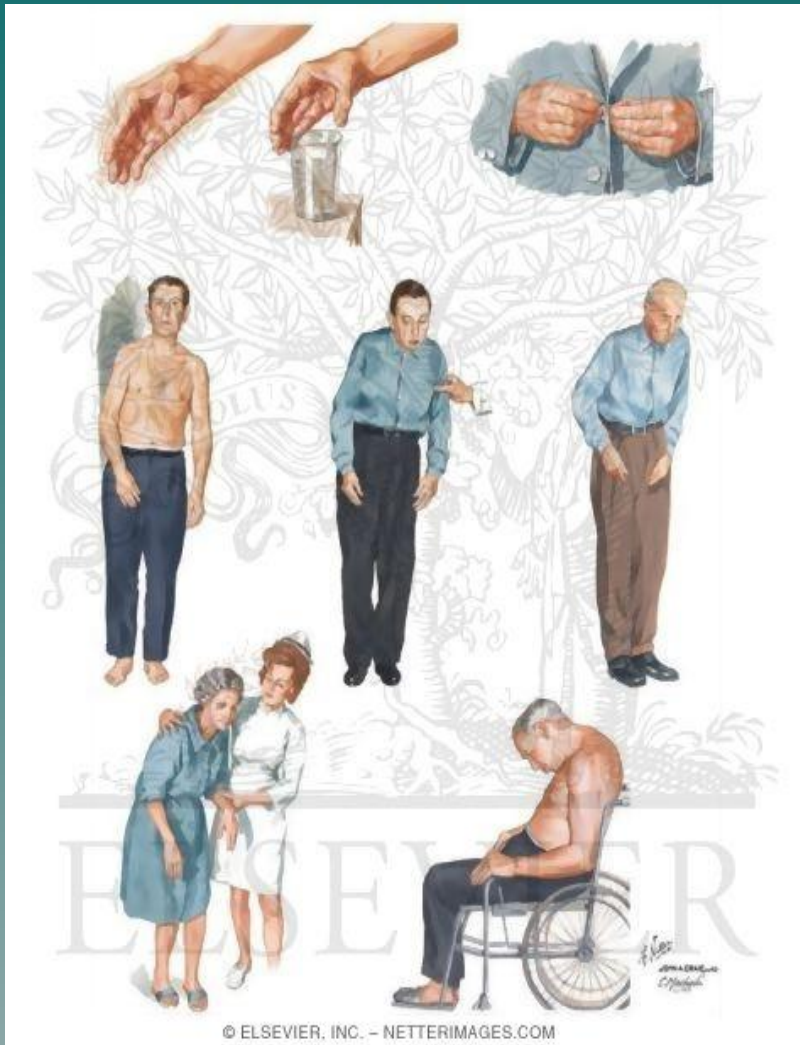
## Во всем виновата генетика!

- ◆ Анализ родословных свидетельствует о том, что для ЭТ характерен аутосомно-доминантный тип наследования с вариабельной экспрессивностью (степень выраженности) и неполной пенетрантностью (проявляемость) мутантного гена.
- ◆ Генетические аспекты эссенциального тремора в настоящее время еще изучаются. Идентифицированы локусы в генах 3q 13 (\* 190300, 3q13, гены FET1, ETM1) и 2p25-P22 (\* 602134, ген ETM2], ассоциированные с ЭТ.

# Некоторые исследования.

- ◆ Ген ЭТ был картирован с помощью метода сцепления двумя группами исследователей на разных хромосомах. Gulcher et al. (1997) исследовал 16 исландских семей с ЭТ (75 больных в нескольких поколениях) и картировал ген ЭТ на 3-й хромосоме - в локусе 3q13. Данный локус был обозначен FET1. Средний возраст манифестации болезни в изученных семьях - 26,7 года. Никаких клинических особенностей болезни в изученной популяции не отмечено.
- ◆ Higgins et al. (1997) на примере большой американской семьи показал существование другого локуса ЕТ (обозначенного ЕТМ) - на 2-й хромосоме в локусе 2p22-25. В семье наблюдался феномен антиципации, и хотя сам ген еще не выделен, было сделано предположение о возможности экспансии тринуклеотидных повторов, лежащей в основе мутации. Таким образом, генетическая гетерогенность ЭТ может считаться доказанной на молекулярном уровне.
- ◆ В 1998 г. российские исследователи из НИИ неврологии РАМН во время экспедиции в горный Таджикистан - в трех семьях, отягощенных ЭТ, провели как клиническое, так и молекулярно-генетическое исследование. Клинически заболевание соответствовало "типичному" фенотипу ЭТ. Установленный локус был расположен на хромосоме 3q13 в регионе между маркерами D3S3620 и D3S3720, что находится в близком соответствии с позицией локуса, идентифицированного в Исландии Gulcher et al. В другой большой семье были исключены мутации как на 2-й, так и на 3-й хромосоме. Полученные результаты свидетельствуют об ином, еще не идентифицированном генетическом локусе, связанном с семейным ЭТ.

# Клиническая картина и течение .



Большинство авторов рассматривает ЭТ как моносимптомное заболевание, единственным клиническим проявлением которого является дрожание. С другой стороны, рядом авторов была показана клиническая вариабельность, присущая этому заболеванию. Дрожание при ЭТ широко варьирует по степени выраженности, характеристике, локализации, распространенности, возрасту начала ■

- ◆ Для ЭТ наиболее характерным является мелко- или среднеамплитудное дрожание рук, при неизменном мышечном тоне. Оно охватывает лучезапястные и пястно-фаланговые суставы, представляя собой ритмично чередующиеся сокращения мышц-антагонистов (сгибатели-разгибатели кисти и пальцев). Почти у всех больных ЭТ дрожание рук отчетливо выражено при статическом напряжении, поддержании определенной позы (статический, постуральный тремор). Он сохраняется, но не усиливается при удерживании их в положении среднефизиологического сгибания без опоры. Тремор покоя при ЭТ встречается значительно реже, в отличие от болезни Паркинсона, для которой он типичен. Этот вид тремора чаще наблюдается у больных ЭТ старше 60 лет.
- ◆ Характерным для ЭТ является то, что дрожание сопровождает каждое целенаправленное движение (кинетический тремор), сохраняясь при приближении к цели (терминальный тремор). Некоторое усиление дрожания рук в конце движения, то есть легкий интенционный компонент - симптом, типичный для ЭТ, хотя он гораздо менее выражен, чем при наследственных мозжечковых атаксиях и других мозжечковых синдромах.

- ◆ Попытка подавить усиливающееся при письме дрожание приводит обычно к напряжению мышц кисти и предплечья. При этом письмо замедляется, рука быстро устает, движения становятся неловкими, особенно при волнении. Нередко больные жалуются, что они не могут расписаться в присутствии посторонних. Таким образом у некоторых больных ЭТ создаются условия, способствующие развитию фокальных дискинезий, чаще в виде писчего спазма. При ЭТ описаны также фокальные дискинезии в виде легкой спастической кривошеи, блефароспазма, оромандибулярной дистонии. Во всех этих случаях следует проводить дифференциальный диагноз между ЭТ и торсионной дистонией, также очень часто сопровождающейся тремором.
- ◆ Если при непрерывных сложно координированных действиях уже на ранних стадиях болезни можно отметить выраженные нарушения, то прерывистые целенаправленные движения (даже когда они требуют точности), хотя и затруднены из-за дрожания (работа с радиодетальями, часовыми механизмами и пр.), чаще всего долгое время остаются доступными больным благодаря выработанным за время болезни компенсаторным приемам. Поэтому многие больные в течение ряда лет сохраняют способность к профессиональной деятельности. Однако по мере прогрессирования болезни они частично или полностью утрачивают эту способность, у некоторых возникают даже трудности при самообслуживании: при приеме жидкой пищи (вплоть до невозможности пользоваться ложкой), удерживании стакана, застегивании пуговиц и т.п.

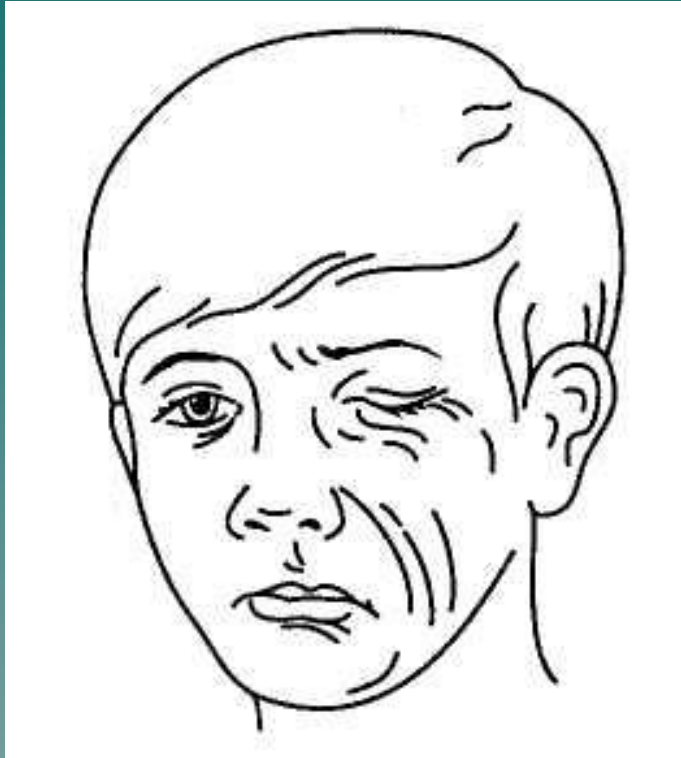


- ◆ Таким образом, дрожание рук при ЭТ имеет характерные для этого заболевания особенности. В большинстве случаев это мелко- и среднеамплитудный постуральный и кинетический тремор с интенционным компонентом. В то же время дрожание рук при ЭТ отличается значительным полиморфизмом как по степени выраженности, так и по формуле дрожания (комбинация постурального, кинетического, интенционного и реже - тремора покоя). В зависимости от соотношения этих характеристик тремора рук, а также воздействия на них выраженных эмоциональных нарушений, часто наблюдающихся при ЭТ, может формироваться более сложный синдром, ведущий к разной степени социальной и бытовой дезадаптации больных.



Тремор рук у большинства больных появляется раньше дрожания другой локализации, и у некоторых остается единственным симптомом заболевания в период от нескольких месяцев до ряда лет. Согласно анамнезу, практически у всех больных дрожание развивалось исподволь, вначале появляясь лишь при волнении (так называемый эмотивный тремор, по С. Давиденкову). Чаще дрожание появляется одновременно в обеих руках, реже начинает дрожать одна рука, обычно правая (у левшей - левая). Дрожание другой руки возникает с интервалом от нескольких месяцев до нескольких лет.

- ◆ Дрожание головы наблюдается у 50% больных. У некоторых больных ЭТ дебютирует дрожанием головы, остающимся изолированным на протяжении нескольких лет, а в дальнейшем к нему присоединяется тремор рук или другой локализации. Чаще отмечается "нет"-тремор головы, реже можно наблюдать "да"-тремор, а также ротаторный и диагональный варианты тремора.



Тремор мимических мышц наблюдается очень часто (60% больных). Многие больные сами отмечают дрожание губ, возникающее при улыбке, разговоре. Этот вид тремора нередко проявляется как ранний симптом, по времени возникновения часто предшествующий дрожанию головы, и особенно легко провоцируется эмоциональным напряжением. Этот симптом весьма характерен для больных ЭТ.

Мимическое дрожание охватывает преимущественно оральную мускулатуру, но может быть и более распространенным - в виде мелких, неритмичных, быстрых подергиваний отдельных мышечных пучков.

Легкий тремор языка и век встречается очень часто. Тремор этой локализации не всегда можно рассматривать как диагностически значимый ввиду его слабой выраженности; он часто наблюдается у практически здоровых людей, а у больных неврозами выражен всегда отчетливо.

- ◆ У 25-30% больных ЭТ обращает на себя внимание своеобразный дрожащий тембр голоса. Дрожание голоса чаще встречается у больных среднего и пожилого возраста с давностью заболевания более 10 лет. Однако в 20% случаев оно отмечается уже в молодом возрасте (до 20 лет) при относительно небольшой длительности болезни (1-5 лет).

## Классификация.

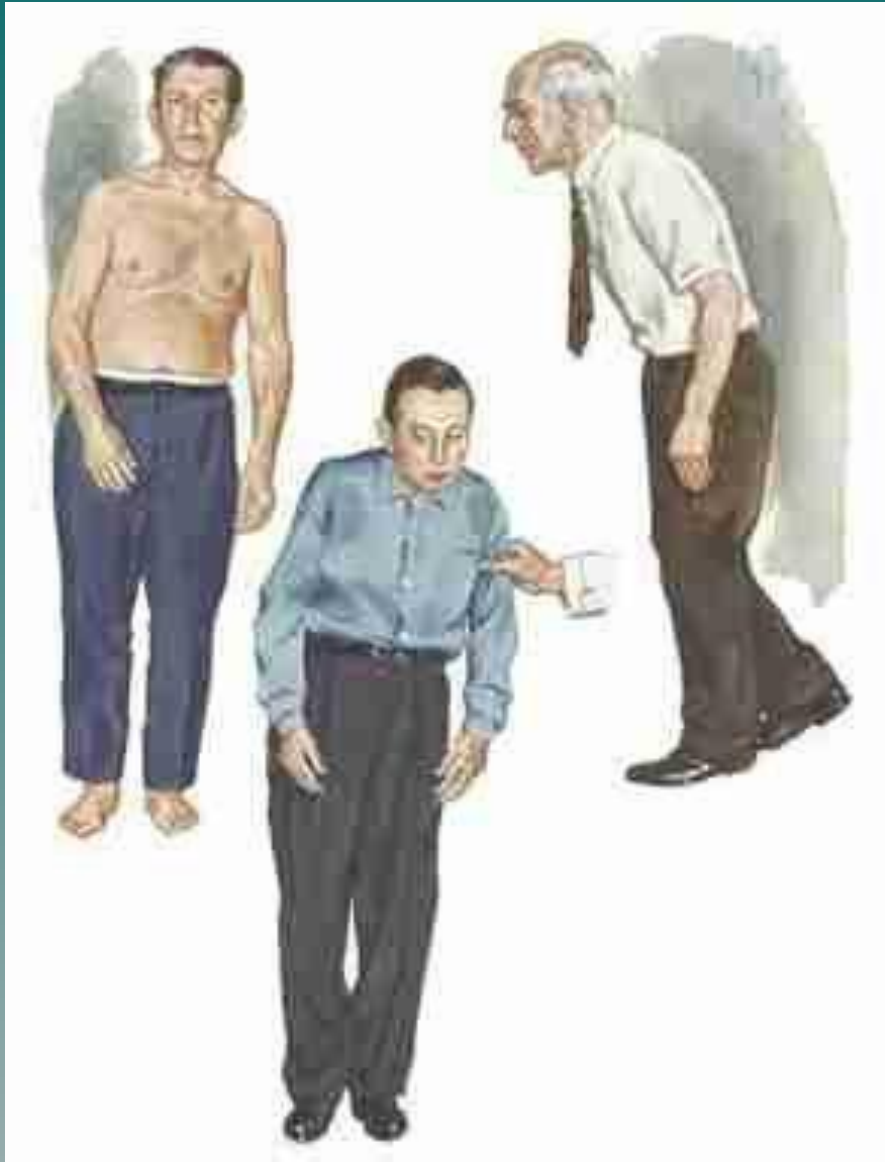
- ◆ Предложено несколько клинических классификаций ЭТ.
- ◆ Выделяют три основные клинические формы: 1) классическую (моносимптомная), характеризующуюся только дрожанием и составляющую в русской популяции 59,7%, а также две атипичные формы –
- ◆ 2) экстрапирамидную 25,9%
- ◆ 3) кинетическую 14,4%.
- ◆ При классической моносимптомной форме дрожание, несмотря на различия в локализации, степени выраженности и распространенности, остается единственным проявлением болезни.

- ◆ Атипичная экстрапирамидная форма характеризуется тем, что у больных наряду с дрожанием нерезко выражены другие экстрапирамидные симптомы: спастическая кривошея (24,5%), писчий спазм (14,2%), небольшое повышение мышечного тонуса по пластическому типу. У больных ЭТ также может наблюдаться блефароспазм или оромандибулярная дистония. Эти гиперкинезы получили общее название фокальных дискинезий.
- ◆ При атипичной кинетической форме тремор, как правило, имеет большую амплитуду, чем при классической форме, сопровождается более выраженным интенционным компонентом, иногда сопровождается легким адиодохокинезом и дисметрией. Правомерность выделения трех основных форм (классическая, экстрапирамидная и кинетическая) подтверждена с помощью спектрального анализа огибающей ЭМГ. Были получены объективные статистически достоверные различия по частотным и амплитудным характеристикам указанных клинических вариантов и стертых форм болезни. По спектральным характеристикам описанные формы ЭТ отличаются не только друг от друга, но и каждая из них - от болезни Паркинсона и физиологического тремора.

# Дифференциальный диагноз.

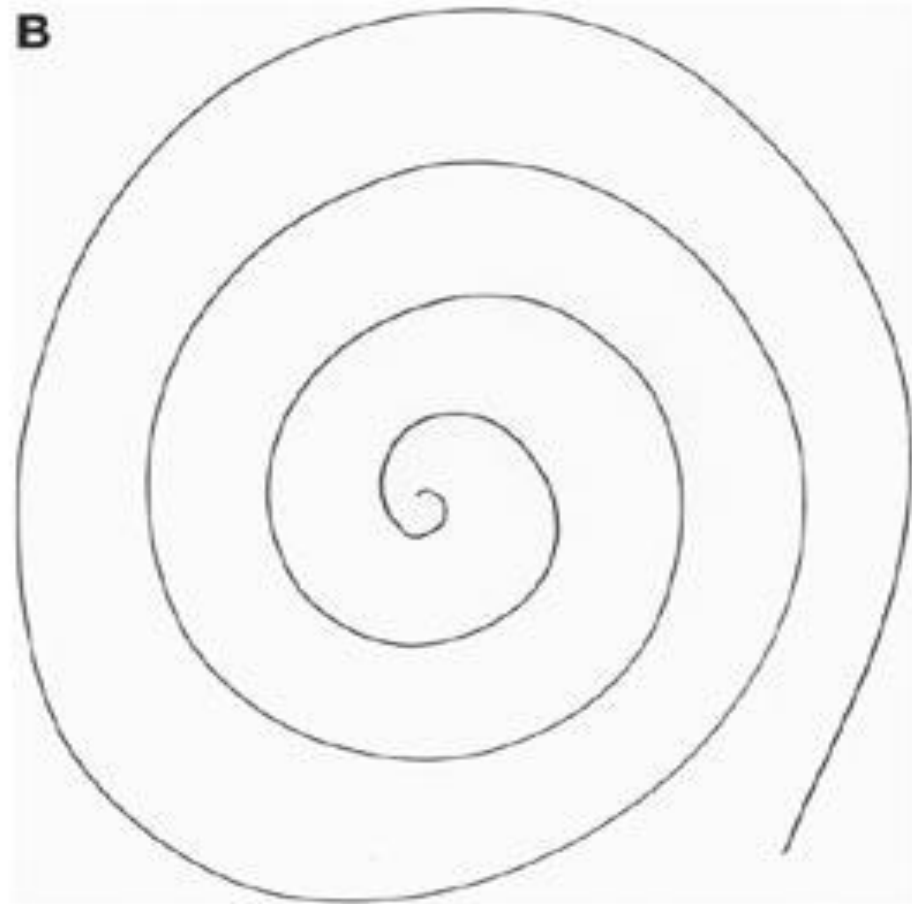


При ЭТ нередко затруднен дифференциальный диагноз с другими заболеваниями, характеризующимися поражением экстрапирамидной и мозжечковой систем, тем более что последние, как правило, сопровождаются дрожанием. При проведении дифференциальной диагностики с паркинсонизмом следует учитывать, что мышечный тонус у больных ЭТ, как правило, не изменен и лишь изредка бывает незначительно повышен. Это повышение, однако, никогда не достигает степени ригидности, характерной для больных паркинсонизмом. Осанка и походка у больных с наследственным дрожанием не изменены, у них отсутствуют акинезия, гипомимия, гиперсаливация, типичные для паркинсонизма. Дрожание при этих двух заболеваниях также различно по своему характеру. Если для ЭТ типично дрожание напряжения и движения, сопровождающее каждое целенаправленное действие (постуральный и кинетический тремор) и усиливающееся при приближении к цели (интенционный тремор), то для паркинсонизма характерно дрожание покоя, не типичное для ЭТ.



- ◆ Напротив, при целенаправленных движениях у больных паркинсонизмом чаще можно наблюдать подавление тремора. Различия в состоянии моторных систем сказываются на характере изменения почерка: если у больных паркинсонизмом чаще можно наблюдать микрографию, то при ЭТ - крупный, дрожащий, угловатый почерк с отсутствием соединений между буквами. С помощью спектрального анализа огибающей ЭМГ показано, что ЭТ с высокой достоверностью отличается как по амплитудным, так и по частотным параметрам от паркинсонизма. В результате такого соотношения можно, базируясь на различии амплитудных и частотных показателей при ЭТ и паркинсонизме, представить их в виде компьютерной программы, которая выполняет роль дополнительного диагностического критерия и помогает при проведении дифференциального диагноза между ЭТ и паркинсонизмом, особенно в диагностически сложных случаях.

- ◆ *Тест на изображение Архимедовой спирали (А - пациент с эссенциальным тремором, В - здоровый испытуемый)*



- ◆ Критерии включения

- ◆ Двухсторонний постуральный тремор с/без кинетического тремора, включающий в себя кисти и предплечья, который видим невооруженным глазом и постоянен

- ◆ Продолжительность тремора более 5 лет

- ◆ Критерии исключения

- ◆ Наличие других неврологических симптомов

- ◆ Наличие причин, которые могут усилить физиологический тремор

- ◆ Воздействие треморогенных препаратов (например, амиодарон, бронходилататоры, циннаризин, циклопорин А, флуоксетин, метилфенидат, метоклопрамид, нейролептики, нифедипин, пиндолол, прокаионамид, теофиллин, трициклические антидепрессанты, вальпроевая кислота)

- ◆ Травма нервной системы в период 3 месяцев до появления тремора

- ◆ Психогения

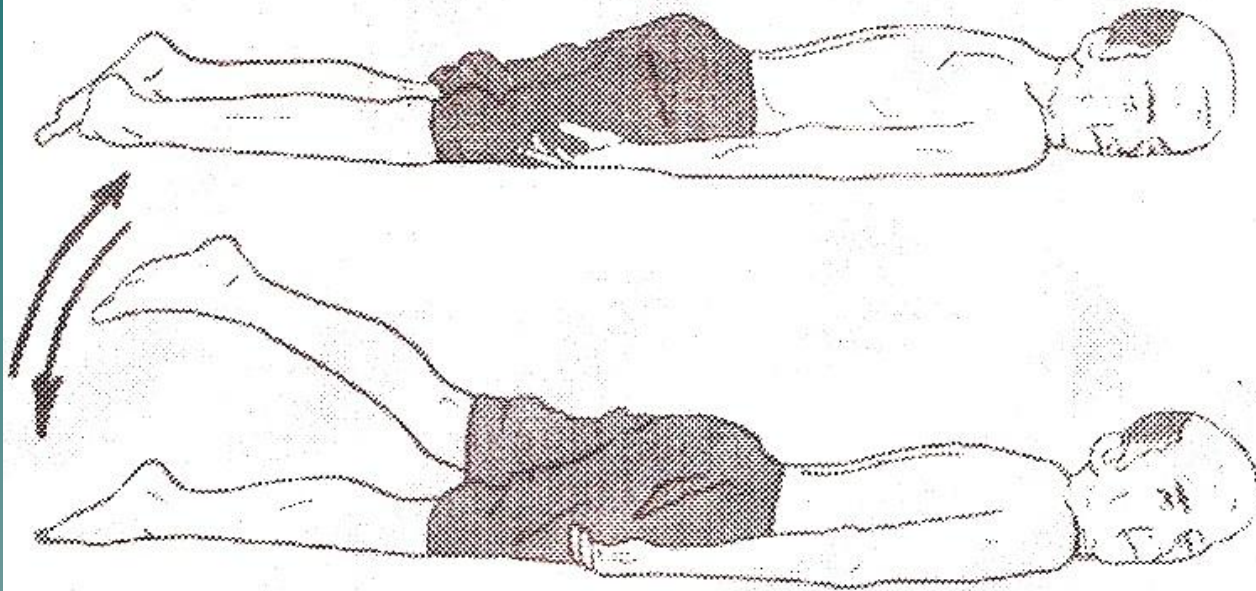


## Лечение.

- ♦ действия - **пропранолол**. Этот препарат в 45% случаев оказывает хороший и отличный эффект при лечении ЭТ, в 30% - удовлетворительный, в 23,4% отмечено отсутствие эффекта и лишь в 1,6% - ухудшение. Таким образом, в целом положительный эффект лечения пропранололом отмечен у 75% больных. Препарат рекомендуется применять per os в дозе от 40 до 100 мг/сут в 3 приема под контролем артериального давления и частоты пульса. Согласно некоторым зарубежным авторам, дозу пропранолола можно увеличивать до 240 мг/сут и более. Однако это резко усиливает возможность побочных эффектов - артериальной гипотонии, брадикардии, гипогликемии и бронхоспазма. При возникновении бронхоспазма необходимо заменять пропранолол  $\beta$ -блокаторами селективного действия (атенолол, метопролол и др.). Противосудорожный препарат **клоназепам** для лечения ЭТ был впервые нами предложен в 1983 г. Хороший и отличный эффект получен у 65% больных, удовлетворительный - у 15%, ухудшения не отмечалось. В дальнейшем положительный эффект при лечении клоназепамом был подтвержден и зарубежными авторами. Препарат назначается внутрь по 1-2 мг 2-3 раза в день per os. В первые дни больные могут жаловаться на небольшую слабость и



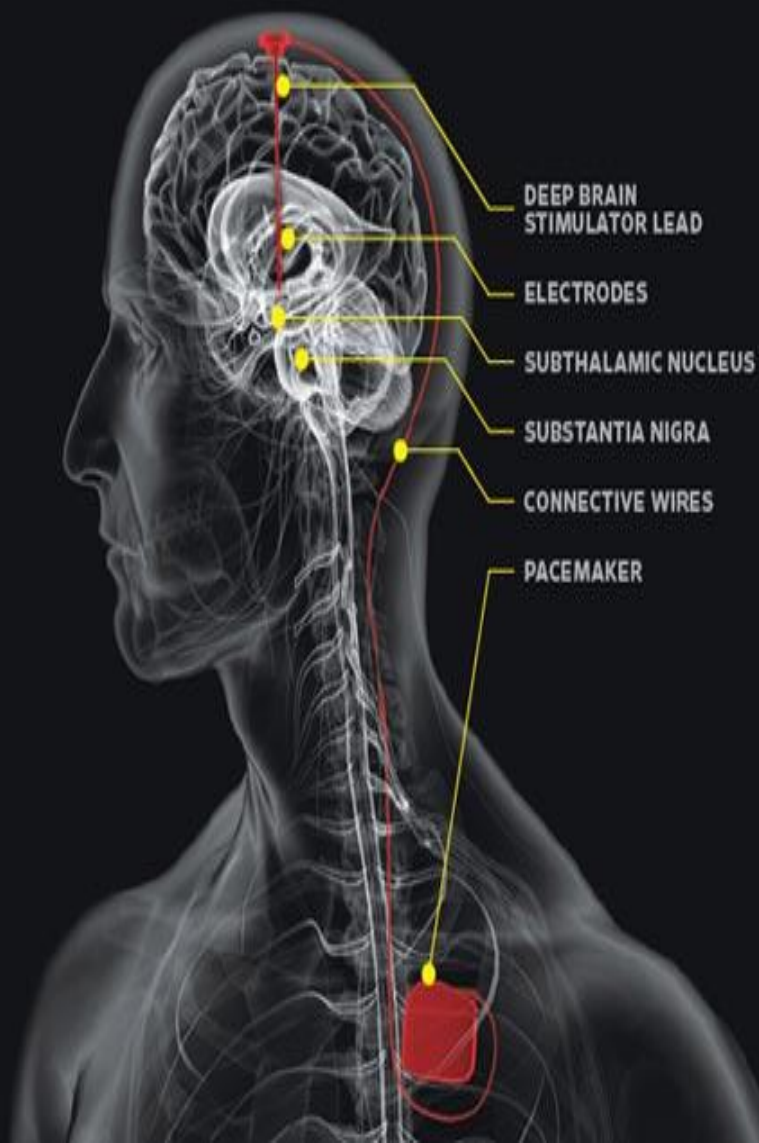
- ◆ . Клоназепам предпочтителен в тех случаях, когда  $\beta$ -блокаторы вызывают побочные эффекты. Кроме того, он лучше купирует крупноамплитудный тремор, а также тремор головы, туловища, ног. Применение комплексной терапии пропранололом и клоназепамом дает возможность снизить в 2-2,5 раза дозы каждого из этих препаратов без ухудшения терапевтического эффекта и при уменьшении числа побочных эффектов. Высокоэффективным препаратом при лечении ЭТ считают примидон (гексамидин) в дозе от 62,5 до 75,0 мг/сут внутрь с очень медленным и постепенным повышением дозы. Однако препарат довольно токсичен, и нередко из-за тошноты, рвоты, головокружения и диспептических явлений приходится прекращать лечение.
- ◆ Из препаратов метаболического действия применяют внутримышечные инъекции **витамина В6** в больших дозах: 5% раствор по 4-8 мл в сутки (200-400 мг в сутки в 2 приема) в течение месяца. Повторные курсы - 2 раза в год. Помимо воздействия на окислительно-восстановительные процессы, витамин В6 активно влияет на обмен серотонина, воздействующего на тремор.
- ◆ В последние годы при ЭТ все более широко используются местные **внутримышечные инъекции ботокса (высокоочищенный ботулинический токсин)**, хорошо зарекомендовавшего себя в первую очередь при лечении фокальных дискинезий. Ботокс воздействует на периферические нервные окончания в мышце, блокируя высвобождение ацетилхолина.



## **Упражнение 1**

*На твердой поверхности лежа на животе, руки вдоль тела, поочередно поднимайте и опускайте одну ногу вверх. Выполнять по 15 минут по 2 раза в день*

# Хирургическое лечение



- ◆ На протяжении прошедших 40—50 лет стереотаксическая таламотомия оставалась единственным методом хирургического лечения эссенциального тремора. Данный метод заключается в деструкции вендролатеральной части таламуса и (или) субталамического ядра (субталамотомия). Воздействие деструктивного метода, включая нежелательные побочные эффекты, необратимо.
- ◆ Высокочастотная стимуляция глубинных структур головного мозга (Deep Brain Stimulation — DBS) путем имплантации постоянных электродов в вентральное промежуточное ядро таламуса была предложена в качестве альтернативного метода лечения в 1987 г. и с успехом используется по сей

# Критерии отбора пациентов для хирургического лечения с

## ЭССЕНЦИАЛЬНЫМ ТРЕМОРОМ:

- ◆ значительное нарушение жизненной активности, связанное с ЭТ:
- ◆ нарушение ежедневной активности;
- ◆ ограничение профессиональной деятельности;
- ◆ социальная неполноценность.
- ◆ медикаментозная терапия неэффективна или вызывает непереносимые побочные эффекты
- ◆ Критерии исключения при хирургическом лечении пациентов с эссенциальным тремором:
  - ◆ Плохое общее состояние
  - ◆ Деменция
  - ◆ Выраженные сопутствующие психические заболевания:
    - ◆ тяжелая депрессия
    - ◆ психоз
    - ◆ алкогольная или наркотическая зависимость;
    - ◆ тяжелые личностные расстройства, приводящие к неадекватности пациента
  - ◆ Значительные нейрохирургические факторы риска: (атрофия мозга; иммуносупрессия; лечение антикоагулянтами)
  - ◆ С помощью DBS удастся достигнуть значительного уменьшения выраженности постурального тремора (на два пункта по шкале оценки тремора) почти у 90% лиц с ЭТ. Эффективность метода в отношении тремора движения менее выражена. При лечении методом DBS полное или почти полное исчезновение тремора (0 или 1 балл) отмечается почти у 70% пациентов.

# Медико-генетическое консультирование при ЭТ.

- ◆ Следует учитывать доброкачественный (в большинстве случаев) характер ЭТ, который редко приводит к инвалидности, не вызывает снижения интеллекта, а также снижение продолжительности жизни. Необходимо иметь в виду и выраженные компенсаторные механизмы у большинства больных, которые дают им возможность приспособиться к имеющемуся дефекту, длительно продолжать профессиональную деятельность. Поэтому врач медико-генетической консультации, сообщая супружеской паре о достаточно высокой степени риска появления симптомов этого заболевания в потомстве (в соответствии с аутосомно-доминантным типом наследования) должен достаточно подробно рассказать об особенностях и прогнозе этого заболевания, при котором в большинстве случаев нет основания воздерживаться от рождения детей. Для профилактики развития тяжелых форм ЭТ необходима организация специализированного диспансерного наблюдения за семьями,отягощенными этим заболеванием. Детям и подросткам, у которых манифестировали первые симптомы ЭТ или есть высокий риск развития болезни, следует помочь правильно определиться с профессиональной ориентацией, режимом труда и быта, стремясь исключить неблагоприятные факторы, усиливающие дрожание.