

ЭССЕНЦИАЛЬНЫЙ ТРЕМОР: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Е. А. Катунина^{1,2} ✉, Р. А. Грязнев¹, Н. Н. Шипилова^{1,2}, Д. А. Катунин¹, Е. А. Мальных^{1,2}

¹ Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Обзор посвящен наиболее часто встречающемуся заболеванию экстрапирамидной системы — эссенциальному тремору (ЭТ). Приведены современные представления о патогенезе заболевания, затронуты вопросы классификации и дифференциального диагноза. Современные методы лечения ЭТ включают терапевтические подходы и хирургические вмешательства. Описаны преимущества нового перспективного метода лечения ЭТ — терапия фокусированным ультразвуком под контролем МРТ (ФУЗ-МРТ), обобщен имеющийся на сегодняшний день мировой опыт его применения, показания и противопоказания.

Ключевые слова: эссенциальный тремор, лечение, диагностика, таламотомия, ФУЗ-МРТ

Вклад авторов: Е. А. Катунина — написание текста; Р. А. Грязнев — анализ литературы, сбор и обработка материала, редактирование текста; Н. Н. Шипилова, Д. А. Катунин, Е. А. Мальных — редактирование, оформление, утверждение окончательного варианта статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Елена Анатольевна Катунина
Серпуховский вал, д. 17, г. Москва, 115191, Россия; elkatinina@mail.ru

Статья получена: 28.02.2024 **Статья принята к печати:** 23.03.2024 **Опубликована онлайн:** 31.03.2024

DOI: 10.47183/mes.2024.015

ESSENTIAL TREMOR: MODERN VIEW OF THE PROBLEM AND NEW NEUROSURGICAL TREATMENT OPTIONS

Katunina EA^{1,2} ✉, Gryaznev RA¹, Shipilova NN^{1,2}, Katunin DA¹, Malykhina EA^{1,2}

¹ Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The review is focused on essential tremor (ET), the most common extrapyramidal system disorder. Current understanding of the disease pathogenesis is provided; issues of classification and differential diagnosis are discussed. Modern ET treatment methods include therapeutic approaches and surgical interventions. The benefits of the new ET treatment method, the magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment (MRgFUS), are described; the world's experience of using the method, indications and contraindications are summarized.

Keywords: essential tremor, treatment, diagnosis, thalamotomy, MRgFUS

Author contributions: Katunina EA — manuscript writing; Gryaznev RA — literature review, data acquisition and processing, manuscript editing; Shipilova NN, Katunin DA, Malykhina EA — editing, formatting, approval of the final version of the article.

✉ **Correspondence should be addressed:** Elena A. Katunina
Serpuukhovskiy Val, 17, Moscow, 115191, Russia; elkatinina@mail.ru

Received: 28.02.2024 **Accepted:** 23.03.2024 **Published online:** 31.03.2024

DOI: 10.47183/mes.2024.015

Эссенциальный тремор (ЭТ) — самое распространенное заболевание экстрапирамидной системы. Согласно данным метаанализа, средний показатель встречаемости составляет 0,9%, увеличиваясь с возрастом и достигая 21,7% в группе пациентов старше 95 лет [1]. За последние годы представления об ЭТ значительно изменились. Это касается как вопросов этиологии и патогенеза, так и клинических аспектов. Долгое время ЭТ рассматривали как наследственное моносимптомное заболевание с локальным поражением подкорковых структур. На данный момент спектр симптомов ЭТ значительно расширился, включая как моторные, так и немоторные проявления. Цель обзора — обобщить данные литературы о современных представлениях о патогенезе заболевания как прогрессирующего нейродегенеративного процесса, его клинических аспектах и методах коррекции.

Этиология и патогенез

Термин «эссенциальный тремор» впервые был введен в клиническую практику в 1874 г. Пьетро Бурреси, который описал 18-летнего пациента с тяжелым тремором действия. Долгое время ЭТ ассоциировался с термином «доброкачественный тремор». Однако на сегодняшний

день понятно, что это заболевание может приводить к серьезным функциональным и психологическим последствиям: у 15% больных развивается тяжелая инвалидизация; у 80% пациентов тремор значительно ограничивает повседневную активность, нарушая процесс приема пищи, письмо, выполнение целенаправленных движений [2].

Согласно определению Международного общества болезни Паркинсона и двигательных расстройств от 2018 г. ЭТ определяется как акционный тремор рук, длительностью заболевания не менее 3 лет, который может сочетаться с тремором иной локализации (например, головы, голоса или нижних конечностей) при отсутствии других неврологических признаков, таких как дистония, атаксия или паркинсонизм [3].

По этиологическому принципу разделения всех видов тремора, ЭТ может иметь спорадический и семейный характер (рисунок).

У 40–70% пациентов прослеживается аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью гена [4]. В ряде семей наблюдается феномен антиципации с более ранним началом и более выраженными клиническими проявлениями в последующих поколениях [5]. Семейные



Рис. Консенсусная классификация тремора Международного общества расстройств движений от 2018 г. по этиологическому принципу

варианты ЭТ могут развиваться в любом возрасте, в том числе и после 60 лет, но более характерно раннее начало. По данным ряда исследований, семейные формы имеют два пика дебюта — ранний (в том числе детский) возраст и более пожилой. При спорадических формах четких пиков заболеваемости не наблюдается [6]. Вариабельность возраста начала при семейных вариантах ЭТ может быть связана как с разнообразием генетических факторов риска, так и с влиянием факторов окружающей среды на экспрессию тех или иных генов [6].

Несмотря на четкую генетическую предрасположенность, ген, ответственный за развитие ЭТ, до настоящего времени не идентифицирован. Полногеномное секвенирование выявило связь ЭТ с полиморфизмом гена LINGO1, играющего важную роль в механизмах нейропластичности. Ассоциированный с данным геном белок принимает участие в процессах регенерации аксонов и дифференцировки клеток [7]. Было показано, что экспрессия LINGO-1 увеличивается после повреждения нейронов и сопровождается демиелинизацией аксонов. Снижение активности LINGO-1 может способствовать восстановлению неврологического дефицита на фоне повышения выживаемости нейронов и роста дендритов [8].

В последние годы накапливается все больше сведений о том, что ЭТ имеет нейродегенеративную природу. Наибольшие изменения выявляются в мозжечке и нижних отделах ствола головного мозга. В мозжечке отмечается прогрессирующая гибель клеток Пуркинье, дегенеративные изменения зубчатых ядер, атрофия белого вещества. Частым, но не специфичным, патоморфологическим маркером ЭТ являются аксонные «торпеды», представляющие собой расширение проксимального отдела аксона клеток Пуркинье и содержащие измененные нейрофиламенты [9]. Кроме того, при ЭТ выявляют тельца Леви в стволе мозга, прежде всего, в голубоватом пятне, аксоны которого образуют синапсы с клетками Пуркинье мозжечка [9]. Возможно, что повреждение клеток голубоватого пятна снижает стимулирующее норадренергическое влияние на клетки Пуркинье и приводит к их вторичной дисфункции. Таким

образом, результаты морфологических исследований, а также данные функциональной нейровизуализации свидетельствуют о значимой роли мозжечка в патогенезе ЭТ [10]. Вместе с тем, первичность «треморогенной» роли мозжечка остается дискуссионной. Есть мнение, что патологическая активность мозжечковых структур может быть вторичной на фоне пейсмейкерной активности ядер нижних олив или таламуса, которые могут генерировать спонтанные залповые осцилляции [11]. Патологическая активность от ядер нижних олив и/или ядер мозжечка передается через дентато-рубро-таламические пути к двигательным зонам коры и реализуется в виде альтернирующих или синхронных сокращений мышц-агонистов и антагонистов, проявляющихся дрожанием [12]. Ядра таламуса, прежде всего, VIM-ядро, играют роль своеобразной релейной станции между подкоркой и двигательной корой. Поэтому VIM-ядро является наиболее частой мишенью при нейрохирургических вариантах коррекции тремора (глубокая стимуляция мозга, терапия фокусированным ультразвуком под контролем МРТ (ФУЗ-МРТ), радиочастотная абляция).

Клетки Пуркинье, интернейроны Гольджи, зубчатые ядра, корзинчатые клетки мозжечка относятся к ГАМК-ергическим нейронам и выполняют ингибиторную функцию. Роль ГАМК-ергических систем в развитии ЭТ подтверждена эффективностью применения таких препаратов, как примидон, габапентин, прегабалин, топирамат, бензодиазепины, мишенью которых являются ГАМК-рецепторы. Хорошо известный положительный эффект алкоголя при ЭТ также может быть объяснен прямым агонистическим эффектом в отношении ГАМК-рецепторов. Его влияние на тремор, вероятно, реализуется путем уменьшения aberrантной синхронизации нижних олив. Другим механизмом действия этилового спирта при ЭТ может быть антагонистическое действие на низкопороговые кальциевые каналы, приводящее к увеличению токов Т-типа в нижней оливе [13].

В механизмах тремора, по-видимому, играют роль и периферические механизмы. Эффект неселективных бета-блокаторов, являющихся препаратами первой

Таблица. Критерии диагностики ЭТ, ЭТ-плюс и критерии исключения ЭТ и ЭТ-плюс Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движения (2018)

Критерии ЭТ	Критерии ЭТ-плюс	Критерии исключения для ЭТ и ЭТ-плюс
1. Изолированный двусторонний кинетический тремор рук 2. Продолжительностью не менее 3 лет 3. Возможно сочетание тремора с тремором иной локализации (например, головы, голосовых связок, нижних конечностей) 4. Отсутствие других неврологических симптомов, таких как дистония, атаксия, паркинсонизм)	1. Тремор, соответствующий характеристикам ЭТ при наличии дополнительных неврологических симптомов неопределенной клинической значимости: нарушения тандемной ходьбы, неясная дистоническая установка, нарушения памяти или другие легкие неврологические симптомы, недостаточные для диагностики дополнительного синдрома или заболевания 2. Эссенциальный тремор с дополнительным тремором покоя	1. Изолированный фокальный тремор (голова, голос) 2. Ортостатический тремор с частотой более 12 Гц 3. Тремор при выполнении определенных задач или проявляющийся в определенном положении 4. Внезапное начало, ступенеобразное прогрессирование

линии в лечении ЭТ, реализуется за счет воздействия на бета-2-рецепторы скелетных мышц, расположенных в мышечных веретенах [14].

Клиническая картина и диагностические критерии

Клиническая картина заболевания складывается из сочетания постурального (тремор вытянутых рук) и кинетического тремора. Тремор, как правило, развивается симметрично и преобладает в дистальных отделах конечностей. В ряде случаев возможен асимметричный дебют, с присоединением второй руки в течение нескольких месяцев. Частота тремора стабильна и находится в диапазоне 4–12 Гц. Амплитуда очень вариабельна, имеет суточные флуктуации, зависит от эмоционального состояния пациента и степени утомления. Особенностью постурального тремора при ЭТ, в отличие от болезни Паркинсона (БП), является его появление сразу же после вытягивания рук, без временной задержки, характерной для БП. Кинетический тремор имеет тенденцию к усилению в конечной точке целенаправленного движения (терминальный тремор). Тремор рук может вовлекать проксимальные отделы, сочетаться с тремором головы («да-да» или «нет-нет»), подбородка, голосовых связок, туловища, нижних конечностей. Изолированный тремор головы/голоса, который ранее рассматривали в рамках варианта ЭТ, в настоящее время является признаком исключения диагноза и считается проявлением фокальной дистонии. Согласно международным критериям, при ЭТ должна отсутствовать другая неврологическая симптоматика (паркинсонизм, атаксия, дистония). При сочетании постурального тремора с брадикинезией следует прежде всего думать о БП.

Заболевание имеет тенденцию к прогрессированию, что подтверждает его нейродегенеративную природу. Однако скорость прогрессирования ЭТ очень индивидуальна. У одних пациентов тремор, существующий долгие годы, не вызывает нарушения повседневной активности. У других приводит к снижению трудоспособности, возможности письма, работы на компьютере, нарушает прием пищи, самообслуживание в быту. У части пациентов отмечается не только усугубление тяжести тремора и его перехода на другие отделы туловища, но и присоединение иных симптомов — паркинсонизма (повышение тонуса по экстрапирамидному типу, тремора покоя, легкой гипокинезии), мозжечковых нарушений (легкой интенции, дисметрии, нарушение тандемной ходьбы), дистонии различной локализации. Обычно это незначительные «мягкие» симптомы. Согласно международным критериям, в этих случаях, принято диагностировать «ЭТ-плюс» [3] (таблица), причем у ряда пациентов подобные симптомы можно выявить уже в первые годы заболевания.

Проведенные эпидемиологические исследования показывают, что ЭТ-плюс встречается чаще «чистого» ЭТ, особенно при дебюте заболевания в более старшем возрасте [15]. В связи с этим, среди группы экспертов продолжается дискуссия о том, является ЭТ-плюс самостоятельной нозологической формой, отдельным синдромом или представляет собой более позднюю стадию ЭТ [16, 17]. Наиболее значимым аргументом в пользу отсутствия нозологической самостоятельности ЭТ-плюс служит отсутствие патоморфологических различий с ЭТ [18]. Более весомой представляется позиция трактовки ЭТ-плюс как отдельного синдрома, возможно, являющегося переходной формой между ЭТ и такими нозологическими формами, как БП, спино-цереbellарные атаксии, различные варианты дистоний [3, 16, 17, 19]. Наибольшую сложность для дифференциального диагноза ЭТ-плюс с БП представляют случаи сочетания постурального тремора и тремора покоя. В отличие от БП, при ЭТ-плюс тремор покоя имеет ту же частоту, что и постурально-кинетический, и, что еще более важно, при ЭТ отсутствуют брадикинезия и ригидность.

Из Международных критериев ЭТ 2018 г. был исключен положительный ответ на прием небольших доз алкоголя в качестве диагностического признака как неспецифичный и непостоянный симптом, однако оставлен трехлетний период его наблюдения [3]. Такой временной промежуток необходим, чтобы снизить вероятность ошибочного диагноза других неврологических синдромов (например, дистонии, паркинсонизма или атаксии). В литературе можно встретить термин «неопределенный тремор», для тех случаев, когда имеет место меньшая продолжительность заболевания [20].

Долгое время считалось, что ЭТ — моносимптомное заболевание, при котором отсутствуют немоторные симптомы. Вместе с тем, появилось большое количество исследований, свидетельствующих о развитии когнитивных нарушений, тревожных, депрессивных расстройств при ЭТ, что еще больше усиливает гетерогенность заболевания. Профиль когнитивных нарушений связывают с развитием дисфункции фронтостриарных или мозжечково-таламокортикальных систем. Риск развития когнитивных расстройств увеличивается с возрастом. В одном из исследований, направленном на изучение взаимосвязи возраста развития ЭТ и когнитивных расстройств, было выявлено, что 70% больных с диагнозом ЭТ в возрасте 65 лет имели когнитивный дефицит [21]. Учитывая нейродегенеративную природу ЭТ и выявляемую дисфункцию аксонов, можно предположить возможность перехода процесса со стволо-мозжечковых структур на корковые отделы.

Имеются данные о более высокой распространенности тревоги и депрессии у пациентов с ЭТ по сравнению с

группой здоровых людей [22]. Отсутствие корреляции между выраженностью тремора и выраженностью тревожных расстройств, вероятно, свидетельствует о том, что тревожный личностный профиль может быть первичным проявлением заболевания, а не следствием психологических нарушений, вызванных тяжелым инвалидизирующим тремором.

Направления лекарственной терапии

Используемые на сегодняшний день препараты для лечения ЭТ являются симптоматическими и были разработаны и одобрены для других показаний. Несмотря на многочисленные попытки создания новых лекарственных средств, примидон и пропранолол остаются препаратами первой линии в лечении ЭТ [23]. Эффективность препаратов примерно равна. По данным комитета экспертов Американской академии неврологии (American Academy of Neurology, AAN), уровень доказательности их эффекта определяется как А [24]. Согласно проведенным исследованиям, примерно у 50% пациентов применение этих препаратов не приводит к значимому снижению тремора [25]. Более того, при длительном течении заболевания, полного исчезновения тремора практически никогда не удается добиться. Стремясь к коррекции тремора, приходится использовать высокие дозы препаратов, их комбинации, что повышает риск побочных эффектов, таких как сонливость, слабость, снижение концентрации внимания, брадикардия, гипотония, и снижает приверженность к лечению. В результате многие пациенты принимают субтерапевтические дозы или предпочитают полностью прекратить прием лекарств. Эффективная доза пропранолола находится в диапазоне 60–120 мг/сут. Однако у ряда пациентов приходится повышать дозу до 240–360 мг/сут. [26]. При всех диапазонах доз необходим мониторинг брадикардии и артериальной гипотензии для предотвращения ятрогенного обморока. Также пропранолол следует с осторожностью назначать при обструктивных заболеваниях легких, бронхиальной астме. Эффективные дозы примидона составляют 150–750 мг/сут., средняя эффективная доза составляет 300 мг/сут. Потенциальные побочные эффекты включают головокружение, неустойчивость, сонливость, усталость. Комбинация пропранолола и примидона оказывает более выраженный терапевтический эффект [27].

К препаратам второй линии относят топирамат, алпрозолам, габапентин, клоназепам (уровень доказательности В). Топирамат — единственный препарат, который прошел рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование [26]. Средняя эффективная доза топирамата варьирует от 215 до 333 мг/сут. Возможные побочные эффекты включают парестезию, трудности с концентрацией внимания, потерю веса, тошноту, бессонницу, депрессию. С осторожностью нужно назначать топирамат пациентам с нарушением функции почек и печени.

Рекомендуемая доза алпрозолама составляет 0,75–1,5 мг/сут. В обзорах AAN и Международного общества расстройств движений (MDS) алпрозолам рассматривали как «вероятно эффективный и, возможно, полезный» при лечении тремора. Побочные эффекты алпрозолама могут проявляться сонливостью, головокружением, атаксией, развитием потенциальной зависимости. Чаще алпрозолам рекомендуют для периодического приема в качестве дополнительного препарата.

Риск развития синдрома зависимости характерен также для клоназепама. Клоназепам обычно рекомендуют при выраженном треморе головы или дистоническом треморе. Несмотря на то что AAN признает габапентин как «вероятно, эффективный препарат» [28] и было проведено плацебо-контролируемое исследование, показавшее эффективность габапентина в дозе 1200 мг/сут. в отношении тремора, препарат используют редко и, как правило, в комбинации с другими средствами, при неэффективности лекарственных средств первой/второй линии.

Следует отметить, что целью лечения ЭТ является не полная коррекция тремора, а минимизация функциональных ограничений, связанных с тремором, уменьшение социальной дезадаптации.

Хирургическое лечение

В случаях рефрактерного к медикаментозной терапии тремора пациент может быть направлен на хирургическое лечение [23, 25]. На сегодняшний день хирургическое направление включает в себя глубокую стимуляцию мозга (Deep brain stimulation, DBS), радиочастотную абляцию, гамма-нож, ФУЗ-MPT. К преимуществам DBS относят возможность одномоментного двустороннего воздействия, коррекцию параметров стимуляции в зависимости от реакции пациента или побочных эффектов. Высокочастотная хроническая электростимуляция, воздействуя на ключевую «релейную» структуру (Vim-ядро таламуса), работает как «искусственный пейсмейкер» (водитель ритма) мозга, навязывая стимулируемому ядру искусственный паттерн нейронных разрядов и обеспечивая тем самым десинхронизацию патологического ритма в сенсомоторных кругах. Эффективность DBS при ЭТ достигает 80% [29]. Однако инвазивность процедуры создает риски кровотечения и инфекционных осложнений, что наблюдается, примерно, у 5–7% пациентов [30]. Побочные эффекты могут быть также связаны с самой электростимуляцией и проявляться дизартрией, неустойчивостью при ходьбе, парестезиями. Риски развития дизартрии и атаксических расстройств повышаются при двусторонней стимуляции. Кроме того, через несколько лет эффективность контроля тремора снижается, что может быть связано с миграцией отведений, развитием толерантности к электростимуляции, а также прогрессированием заболевания [31]. Дискутируется вопрос о неблагоприятном влиянии DBS на когнитивные функции, а также повышенные риски в отношении тревожно-депрессивных расстройств [29–31]. Для процедуры DBS имеется большое количество противопоказаний, касающихся очаговых, атрофических изменений в мозге, приема антикоагулянтов, а также ограничений по возрасту, что требует тщательного отбора пациентов. Периодически большим, перенесшим подобную операцию, необходимо обращаться в медицинские учреждения для поднастройки режимов стимуляции, а также замены самого электростимулятора через 4–5 лет.

Радиочастотная абляция является инвазивным методом (введение электрода в точку цели) и несмотря на значимый и немедленный эффект в отношении тремора (уменьшение на 56,4–90%), сопряжена с риском внутримозгового кровоизлияния, развитием гемипареза, дизартрии, атаксии, ухудшением когнитивных функций [32].

Таламотомия, выполненная с помощью гамма-ножа, включает в себя использование ионизирующего излучения,

хотя носит неинвазивный характер и проводится без наркоза. Основной минус методики заключается в отсутствии интраоперационной клинической оценки, непредсказуемости размера поражения и времени наступления как терапевтического эффекта (в среднем, 4–8 месяцев), так и осложнений [33].

В 2016 г. Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA) был одобрен новый хирургический метод лечения ЭТ — деструкция подкорковых структур с использованием ФУЗ-MPT. В 2017 г. данный метод лечения был одобрен Росздравнадзором в Российской Федерации. В 2019 г. метод ФУЗ-MPT был включен в доказательный обзор методов лечения ЭТ, опубликованный MDS [26]. Преимущество ФУЗ-MPT перед другими хирургическими методиками в его неинвазивности, немедленном развитии эффекта, точности воздействия на выбранную мишень и возможности мониторинга температурного воздействия, благодаря выполнению операции под постоянным контролем MPT. Важной особенностью ФУЗ-MPT является отсутствие имплантированных устройств у пациента, ионизирующего излучения, необходимости повторных обращений в медучреждения для настройки приборов [34].

Основной мишенью для лечения ЭТ с помощью ФУЗ-MPT служит Vim-ядро таламуса. Воздействие на стереотаксически выверенную точку-мишень осуществляют с помощью первичного нагревания до 40–45 °С выбранной области (диаметром 2 мм) сфокусированным ультразвуковым воздействием через кости черепа (многократные последовательные короткие соникации из 1024 источников (650 кГц), расположенных вокруг головы). Последующее повышение температуры в таргетной зоне вызывает ее абляционное повреждение. Во время процедуры происходит постоянный визуальный и вербальный контакт с пациентом для оценки изменения тремора в процессе воздействия и фиксирования факта появления каких-либо нежелательных эффектов (например, парестезий, дизартрии) после каждой соникации. Параметры каждой последующей соникации могут быть адаптированы к клиническому ответу во время операции. Повышение температуры и продолжительность воздействия ультразвуком проводят до достижения подавления тремора. Появление парестезий или других нежелательных явлений служит основанием для коррекции локализации мишени [35].

Основным препятствием при прохождении УЗ-волны к точке-мишени является кость черепа, поскольку она может как отражать, так и поглощать УЗ-волны, мешая передаче акустической энергии и ослабляя терапевтический эффект ФУЗ-MPT. Кость черепа состоит из двух компактных пластинок (наружная и внутренняя), разделенных слоем губчатого вещества (также называемой трабекулярным веществом или диплоэ). Коэффициент, оценивающий разрешающую способность прохождения УЗ-волн через кость черепа, принято называть коэффициентом плотности черепа (Skull Density Ratio, SDR). Данный показатель рассчитывают на основании изображений компьютерной томографии головы и он представляет собой медианное соотношение между губчатым и компактным слоями кости черепа интересующей зоны.

Первое открытое исследование с применением ФУЗ-MPT при ЭТ было проведено в 2013 г., авторы которого сообщили о значительном уменьшении тремора и улучшении качества жизни при небольшом количестве побочных явлений (парестезии, дизартрия,

атаксия), имевших обратимый характер [36]. В 2016 г. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного слепого исследования с параллельными группами с использованием имитации операции в качестве контроля с включением 76 пациентов с рефрактерным тремором умеренной и тяжелой степени выраженности. В течение 3 месяцев после проведения односторонней таламотомии выраженность тремора уменьшилась на 47% со статистически достоверной разницей с группой симуляционной процедуры ($p < 0,001$). Уменьшение тремора сопровождалось улучшением повседневного функционирования и качества жизни через 3 месяца после проведения лечения. Через 12 месяцев после операции исследователи отмечали уменьшение выраженности тремора по сравнению с исходным уровнем на 40% и дезадаптации на 62% [37]. Высокая результативность проведенных исследований послужила FDA основанием для одобрения ФУЗ-MPT для лечения ЭТ. Диапазон уменьшения тремора по результатам проведенных на сегодняшний день исследований составляет 40–90% [34, 38]. Сохранение положительного эффекта в отношении тремора было продемонстрировано в открытом четырехлетнем исследовании и ретроспективном пятилетнем наблюдении [39, 40]. Наиболее частыми нежелательными явлениями после МР-ФУЗ-таламотомии в течение первых недель после операции в этих исследованиях были парестезии и онемение, нарушение устойчивости при ходьбе и легкая контралатеральная мышечная слабость, которые имели тенденцию к регрессу к 3 месяцу после операции. Исчезновение постоперационных неврологических симптомов связывают с уменьшением и постепенным исчезновением перифокального отека.

В 2018 г. был проведен метаанализ результатов и осложнений МР-ФУЗ-таламотомии при лечении ЭТ. В него включено девять исследований, опубликованных с 2013 по 2018 г. с участием 160 пациентов. Головокружение отмечено в качестве наиболее частого интраоперационного осложнения, возникающего в 43,4% случаев, за ним следовали тошнота и рвота (26,85%). Через 3 месяца после проведенной таламотомии наиболее часто выявлялись атаксия (32,8%) и парестезии (25,1%). Через 12 месяцев после операции атаксия регрессировала у большей части больных, и парестезии стали самым частым осложнением (15,3%) [41]. По результатам других исследований, на конец четырехлетнего наблюдения не отмечено никаких остаточных побочных эффектов [42], нарушения ходьбы или онемение сохранялись у 11% пациентов к пятому году наблюдения [39].

Следует отметить, что ФУЗ-MPT не оказывает негативного воздействия на когнитивные функции [43]. В недавно опубликованном метаанализе дана оценка эффекту таламотомии, выполненной с помощью радиочастотной абляции, гамма-ножа и ФУЗ-MPT на когнитивные функции. В целом, в обзоре подчеркнута безопасность односторонней таламотомии. Негативный эффект отмечен только в отношении беглости речи, преимущественно снижалось количество фонематических ассоциаций. Отдельно проведенный субанализ в группе МР-ФУЗ не выявил изменения когнитивных функций ни в одной области [44].

Предпринимаются первые попытки по проведению двусторонней таламотомии для лечения ЭТ с помощью ФУЗ-MPT. Так, в 2014 г. были опубликованы результаты поэтапной таламотомии. Интервал между операциями

составил 12 месяцев и более. Выраженность тремора после второй операции снизилась на 60%, побочные явления возникли у 2,6% пациентов [45]. Безопасность поэтапной двусторонней таламотомии, сопоставимая с односторонней операцией, была продемонстрирована в исследовании BEST-FUS [46]. Среди возможных нежелательных явлений при двусторонних операциях отмечают преходящее нарушение походки, дизартрию, дисфагию, периоральную гипестезию, гемигипестезию, нарушение вкуса. Нежелательные явления носят легкий и умеренный характер и регрессируют в течение 3–6 месяцев [47, 48].

В качестве мишени при двусторонних операциях методом ФУЗ-MPT служит VIM-ядро таламуса. Вместе с тем появились работы с использованием в качестве целевой точки при ЭТ мозжечково-таламического тракта [34], что снижает риск побочных явлений. В 12-месячном проспективном исследовании было продемонстрировано уменьшение тремора рук на 93% и дезадаптации — на 51% [49].

Метод ФУЗ-MPT следует рекомендовать пациентам с выраженным инвалидизирующим тремором, нарушающим повседневную активность и резистентному к лекарственной терапии. Противопоказанием к операции являются множественные очаговые изменения в головном мозге, предшествующее вмешательство на головном мозге (DBS, стереотаксические разрушающие операции, электросудорожная терапия), высокий риск кровотечений, противопоказания к проведению высокопольной МРТ, клаустрофобия, психические нарушения, выраженные когнитивные нарушения, декомпенсированное соматическое заболевание, коэффициент плотности черепа (SDR)

$\geq 0,4 \pm 0,05$ (по данным КТ). Надо отметить, что плотность кости черепа имеет относительное противопоказание. За последние два года появились работы, свидетельствующие о технической возможности, безопасности и эффективности ФУЗ-MPT у пациентов с низкими показателями плотности кости $\leq 0,4$. Ограничение числа соникаций, корректировка максимальной энергии воздействия и максимальной температуры обеспечивает стойкий терапевтический эффект [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭТ относится к числу наиболее частых неврологических заболеваний, с которым могут встретиться врачи разных специальностей. Несмотря на длительную историю изучения заболевания, многие вопросы этиопатогенеза остаются малоизученными и требуют проведения более масштабных эпидемиологических исследований с патоморфологическим подтверждением. Имеющиеся на сегодняшний день диагностические критерии ЭТ являются клиническими, требуют определенного периода наблюдения за пациентом, что в ряде случаев сопровождается проблемами в повседневной клинической практике. В последние годы наряду с применением симптоматических средств для коррекции тремора, стали расширяться возможности нейрохирургического лечения. Наибольший оптимизм внушают результаты применения такого малоинвазивного метода, как ФУЗ-MPT, отличающегося высокой эффективностью и безопасностью. Однако мировой и отечественный опыт применения такой методики только накапливается.

Литература

- Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord.* 2010; 25 (5): 534–41. DOI: 10.1002/mds.22838. PMID: 20175185.
- Bain PG, Findley LJ, Thompson PD, Gresty MA, Rothwell JC, Harding AE, et al. A study of hereditary essential tremor. *Brain.* 1994; 117 (Pt 4): 805–24. DOI: 10.1093/brain/117.4.805. PMID: 7922467.
- Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord.* 2018; 33 (1): 75–87. DOI: 10.1002/mds.27121. Epub 2017 Nov 30. PMID: 29193359; PMCID: PMC6530552.
- Иллариошкин С. Н., Иванова-Смоленская И. А. Дрожательные гиперкинезы: Руководство для врачей. Сер. руководств «Двигательные расстройства». М.: Атмосфера, 2011; 360 с.
- Wider C, Ross OA, Wszolek ZK. Genetics of Parkinson disease and essential tremor. *Curr Opin Neurol.* 2010; 23 (4): 388–93. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32833b1f4c. PMID: 20489616; PMCID: PMC3930090.
- Louis ED, Clark LN, Ottman R. Familial versus Sporadic Essential Tremor: What Patterns Can One Decipher in Age of Onset? *Neuroepidemiology.* 2015; 44 (3): 166–72. DOI: 10.1159/000381807. Epub 2015 May 7. PMID: 25967236; PMCID: PMC4764084.
- Stefansson H, Steinberg S, Petursson H, Gustafsson O, Gudjonsson IH, Jonsdottir GA et al. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nat Genet.* 2009; 41 (3): 277–9. DOI: 10.1038/ng.299. Epub 2009 Feb 1. Erratum in: *Nat Genet.* 2009; 41 (4): 504. PMID: 19182806; PMCID: PMC3740956.
- Mi S, Hu B, Hahm K, Luo Y, Kam Hui ES, Yuan Q, et al. LINGO-1 antagonist promotes spinal cord remyelination and axonal integrity in MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med.* 2007; 13 (10): 1228–33. DOI: 10.1038/nm1664. Epub 2007 Sep 30. PMID: 17906634.
- Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain.* 2007; 130 (Pt12): 3297–307. DOI: 10.1093/brain/awm266. Epub 2007 Nov 19. PMID: 18025031.
- Kuo SH, Wang J, Tate WJ, Pan MK, Kelly GC, Gutierrez J, et al. Cerebellar Pathology in Early Onset and Late Onset Essential Tremor. *Cerebellum.* 2017; 16 (2): 473–82. DOI: 10.1007/s12311-016-0826-5. PMID: 27726094; PMCID: PMC5336493.
- Long MA, Deans MR, Paul DL, Connors BW. Rhythmicity without synchrony in the electrically uncoupled inferior olive. *J Neurosci.* 2002; 22 (24): 10898–905. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-24-10898.2002. PMID: 12486184; PMCID: PMC2834587.
- Deuschl G, Petersen I, Lorenz D, Christensen K. Tremor in the elderly: Essential and aging-related tremor. *Mov Disord.* 2015; 30 (10): 1327–34. DOI: 10.1002/mds.26265. Epub 2015 Jun 22. PMID: 26095699; PMCID: PMC4779797.
- Mu J, Carden WB, Kurukulasuriya NC, Alexander GM, Godwin DW. Ethanol influences on native T-type calcium current in thalamic sleep circuitry. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 307 (1): 197–204. DOI: 10.1124/jpet.103.053272. Epub 2003 Jul 31. PMID: 12893844.
- Hedera P. Emerging strategies in the management of essential tremor. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017; 10 (2): 137–48. DOI: 10.1177/1756285616679123. Epub 2016 Nov 30. PMID: 28382111; PMCID: PMC5367648.
- Rajalingam R, Breen DP, Lang AE, Fasano A. Essential tremor plus is more common than essential tremor: Insights from

- the reclassification of a cohort of patients with lower limb tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018; 56: 109–10. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.06.029. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29958776.
16. Elble RJ. Do We Belittle Essential Tremor by Calling It a Syndrome Rather Than a Disease? No. *Front Neurol*. 2020; 11: 586606. DOI: 10.3389/fneur.2020.586606. PMID: 33101188; PMCID: PMC7554602.
 17. Louis ED, Huey ED, Cosentino S. Features of "ET plus" correlate with age and tremor duration: "ET plus" may be a disease stage rather than a subtype of essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021; 91: 42–47. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2021.08.017. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34482193.
 18. Gionco JT, Hartstone WG, Martuscello RT, Kuo SH, Faust PL, Louis ED. Essential Tremor versus "ET-plus": A Detailed Postmortem Study of Cerebellar Pathology. *Cerebellum*. 2021; 20 (6): 904–12. DOI: 10.1007/s12311-021-01263-6. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33768479; PMCID: PMC8972074.
 19. Iglesias-Hernandez D, Delgado N, McGurn M, Huey ED, Cosentino S, Louis ED. "ET Plus": Instability of the Diagnosis During Prospective Longitudinal Follow-up of Essential Tremor Cases. *Front Neurol*. 2021; 12: 782694. DOI: 10.3389/fneur.2021.782694. PMID: 34975736; PMCID: PMC8716461.
 20. Erro R, Fasano A, Barone P, Bhatia KP. Milestones in Tremor Research: 10 Years Later. *Mov Disord Clin Pract*. 2022; 9 (4): 429–35. DOI: 10.1002/mdc3.13418. PMID: 35582314; PMCID: PMC9092753.
 21. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Neurological disorders in central Spain study group. Elderly-onset essential tremor is associated with dementia. *Neurology*. 2006; 66 (10): 1500–5. DOI: 10.1212/01.wnl.0000216134.88617.de. PMID: 16717208.
 22. Huang H, Yang X, Zhao Q, Chen Y, Ning P, Shen Q, et al. Prevalence and risk Factors of depression and anxiety in essential tremor patients: a cross-sectional study in Southwest China. *Front Neurol*. 2019; 10: 1194. DOI: 10.3389/fneur.2019.01194. PMID: 31803131; PMCID: PMC6873801.
 23. Hedera P, Cibulčík F, Davis TL. Pharmacotherapy of essential tremor. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2013; 5: 43–55. DOI: 10.4137/JCNSD.S6561. PMID: 24385718; PMCID: PMC3873223.
 24. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol*. 2011; 10 (2): 148–61. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70322-7. PMID: 21256454.
 25. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB Jr, et al. Quality standards subcommittee of the american academy of neurology. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005; 64 (12): 2008–20. DOI: 10.1212/01.WNL.0000163769.28552.CD. Epub 2005 Jun 22. PMID: 15972843.
 26. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, Benito-León J, Tan EK, Abbruzzese G, et al. MDS task force on tremor and the MDS evidence based medicine committee. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Mov Disord*. 2019; 34 (7): 950–8. DOI: 10.1002/mds.27700. Epub 2019 May 2. PMID: 31046186.
 27. Koller W, Biary N, Cone S. Disability in essential tremor: effect of treatment. *Neurology*. 1986; 36 (7): 1001–4. DOI: 10.1212/wnl.36.7.1001. PMID: 2940473.
 28. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB Jr, et al. 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. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318236f0fd. Epub 2011 Oct 19. PMID: 22013182; PMCID: PMC3208950.
 29. Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Mov Disord*. 2010; 25 (11): 1550–9. DOI: 10.1002/mds.23195. PMID: 20623768.
 30. Verla T, Marky A, Farber H, Petraglia FW 3rd, Gallis J, Lokhnygina Y, et al. Impact of advancing age on post-operative complications of deep brain stimulation surgery for essential tremor. *J Clin Neurosci*. 2015; 22 (5): 872–6. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.11.005. Epub 2015 Feb 7. PMID: 25669119; PMCID: PMC4512238.
 31. Favilla CG, Ullman D, Wagle Shukla A, Foote KD, Jacobson CE 4th, Okun MS. Worsening essential tremor following deep brain stimulation: disease progression versus tolerance. *Brain*. 2012; 135 (Pt 5): 1455–62. DOI: 10.1093/brain/aww026. Epub 2012 Feb 17. PMID: 22344584.
 32. Frighetto L, Bizzi J, Oppitz P. Stereotactic radiosurgery for movement disorders. *Surg Neurol Int*. 2012; 3 (Suppl 1): S10–6. DOI: 10.1007/978-3-642-11151-8_18.
 33. Agrawal M, Garg K, Samala R, Rajan R, Naik V, Singh M. Outcome and complications of MR guided focused ultrasound for essential tremor: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2021; 12: 654711. DOI: 10.3389/fneur.2021.654711. PMID: 34025558; PMCID: PMC8137896.
 34. Galloway MN, Moser D, Rossi F, Pourtehrani P, Magara AE, Kowalski M, et al. Incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound in essential tremor: cerebellothalamic tractotomy. *J Ther Ultrasound*. 2016; 4: 5. DOI: 10.1186/s40349-016-0049-8. PMID: 26877873; PMCID: PMC4752806.
 35. Титова Н. В., Катунина Е. А., Таирова Р. Т., Сенько И. В., Джафаров В. М., Малыгина Е. А. Фармакорезистентный тремор при болезни Паркинсона и эссенциальном треморе. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2022; 122 (10): 24–30. DOI: 10.17116/nevro202212210124. PMID: 36279225.
 36. Elias WJ, Huss D, Voss T, Loomba J, Khaled M, Zadicario E, et al. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med*. 2013; 369 (7): 640–8. DOI: 10.1056/NEJMoa1300962. PMID: 23944301.
 37. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med*. 2016; 375 (8): 730–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1600159. PMID: 27557301.
 38. Halpern CH, Santini V, Lipsman N, Lozano AM, Schwartz ML, Shah BB, et al. Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurology*. 2019; 93 (24): e2284–e2293. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008561. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31748250.
 39. Sinai A, Nassar M, Eran A, Constantinescu M, Zaaroor M, Sprecher E, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a 5-year single-center experience. *J Neurosurg*. 2019: 1–8. DOI: 10.3171/2019.3.JNS.19466. Epub ahead of print. PMID: 31277064.
 40. Schreglmann SR, Bauer R, Hägele-Link S, Bhatia KP, Natchev P, Wegener N, et al. Unilateral cerebellothalamic tract ablation in essential tremor by MRI-guided focused ultrasound. *Neurology*. 2017; 88 (14): 1329–33. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003795. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28275083.
 41. Mohammed N, Patra D, Nanda A. A meta-analysis of outcomes and complications of magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor. *Neurosurg Focus*. 2018; 44 (2): E4. DOI: 10.3171/2017.11.FOCUS.17628. Erratum in: *Neurosurg Focus*. 2018; 45 (1): E16. PMID: 29385917.
 42. Park YS, Jung NY, Na YC, Chang JW. Four-year follow-up results of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Mov Disord*. 2019; 34 (5): 727–34. DOI: 10.1002/mds.27637. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30759322.
 43. Gasca-Salas C, Guida P, Piredda R, Obeso I, Vela Desojo L, Martínez-Fernández R, et al. Cognitive safety after unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019; 90 (7): 830–1. DOI: 10.1136/jnnp-2018-320129. Epub 2019 Mar 8. PMID: 30850471.
 44. Rohringer CR, Sewell IJ, Gandhi S, Isen J, Davidson B, McSweeney M, et al. Cognitive effects of unilateral thalamotomy for tremor: a meta-analysis. *Brain Commun*. 2022; 4 (6): fcac287. DOI: 10.1093/braincomms/fcac287. PMID: 36440102; PMCID: PMC9683603.
 45. Young RF, Hesselgesser RD, Ahn E, Vermeulen S, Li F, Lee J. Bilateral Gamma Knife thalamotomy for treatment of axial tremor. *Transl Cancer Res*. 2014; 3 (6): 525–9. DOI: 10.3978/j.issn.2218-676X.2014.11.01.
 46. Iorio-Morin C, Yamamoto K, Sarica C, Zemmar A, Levesque M, Brisebois S, et al. Bilateral focused ultrasound thalamotomy for essential tremor (BEST-FUS Phase 2 Trial). *Mov Disord*. 2021; 36 (11): 2653–62. DOI: 10.1002/mds.28716. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34288097.
 47. Fukutome K, Hirabayashi H, Osakada Y, Kuga Y, Ohnishi H. Bilateral

- magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *stereotact funct neurosurg*. 2022; 100 (1): 44–52. DOI: 10.1159/000518662. Epub 2021 Sep 7. PMID: 34515233.
48. Scantlebury N, Rohringer CR, Rabin JS, Yunusova Y, Huang Y, Jones RM, et al. Safety of bilateral staged magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Mov Disord Clin Pract*. 2023; 10 (10): 1559–61. DOI: 10.1002/mdc3.13882. PMID: 37868927; PMCID: PMC10585969.
 49. Gallay MN, Moser D, Jeanmonod D. MR-guided focused ultrasound cerebellothalamic tractotomy for chronic therapy-resistant essential tremor: anatomical target reappraisal and clinical results. *J Neurosurg*. 2020; 134 (2): 376–85. DOI: 10.3171/2019.12.JNS192219. PMID: 32032945.
 50. Vetkas A, Boutet A, Sarica C, Germann J, Gwun D, Yamamoto K, et al. Successful magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment of tremor in patients with a skull density ratio of 0.4 or less. *J Neurosurg*. 2023; 1: 1–9. DOI: 10.3171/2023.6.JNS23171. Epub ahead of print. PMID: 37657095.
- ## References
1. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord*. 2010; 25 (5): 534–41. DOI: 10.1002/mds.22838. PMID: 20175185.
 2. Bain PG, Findley LJ, Thompson PD, Gresty MA, Rothwell JC, Harding AE, et al. A study of hereditary essential tremor. *Brain*. 1994; 117 (Pt 4): 805–24. DOI: 10.1093/brain/117.4.805. PMID: 7922467.
 3. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord*. 2018; 33 (1): 75–87. DOI: 10.1002/mds.27121. Epub 2017 Nov 30. PMID: 29193359; PMCID: PMC6530552.
 4. Illarionovskiy SN, Ivanova-Smolenskaja IA. Drozhatel'nye giperkinezy: Rukovodstvo dlja vrachej. Ser. rukovodstv «Dvigatel'nye rasstrojstva». M.: Atmosfera, 2011; 360 s. Russian.
 5. Wider C, Ross OA, Wszolek ZK. Genetics of Parkinson disease and essential tremor. *Curr Opin Neurol*. 2010; 23 (4): 388–93. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32833b1f4c. PMID: 20489616; PMCID: PMC3930090.
 6. Louis ED, Clark LN, Ottman R. Familial versus Sporadic Essential Tremor: What Patterns Can One Decipher in Age of Onset? *Neuroepidemiology*. 2015; 44(3): 166–72. DOI: 10.1159/000381807. Epub 2015 May 7. PMID: 25967236; PMCID: PMC4764084.
 7. Stefansson H, Steinberg S, Petursson H, Gustafsson O, Gudjonsson IH, Jonsdottir GA et al. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nat Genet*. 2009; 41 (3): 277–9. DOI: 10.1038/ng.299. Epub 2009 Feb 1. Erratum in: *Nat Genet*. 2009; 41 (4): 504. PMID: 19182806; PMCID: PMC3740956.
 8. Mi S, Hu B, Hahn K, Luo Y, Kam Hui ES, Yuan Q, et al. LINGO-1 antagonist promotes spinal cord remyelination and axonal integrity in MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med*. 2007; 13 (10): 1228–33. DOI: 10.1038/nm1664. Epub 2007 Sep 30. PMID: 17906634.
 9. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain*. 2007; 130 (Pt12): 3297–307. DOI: 10.1093/brain/awm266. Epub 2007 Nov 19. PMID: 18025031.
 10. Kuo SH, Wang J, Tate WJ, Pan MK, Kelly GC, Gutierrez J, et al. Cerebellar Pathology in Early Onset and Late Onset Essential Tremor. *Cerebellum*. 2017; 16 (2): 473–82. DOI: 10.1007/s12311-016-0826-5. PMID: 27726094; PMCID: PMC5336493.
 11. Long MA, Deans MR, Paul DL, Connors BW. Rhythmicity without synchrony in the electrically uncoupled inferior olive. *J Neurosci*. 2002; 22 (24): 10898–905. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-24-10898.2002. PMID: 12486184; PMCID: PMC2834587.
 12. Deuschl G, Petersen I, Lorenz D, Christensen K. Tremor in the elderly: Essential and aging-related tremor. *Mov Disord*. 2015; 30 (10): 1327–34. DOI: 10.1002/mds.26265. Epub 2015 Jun 22. PMID: 26095699; PMCID: PMC4779797.
 13. Mu J, Carden WB, Kurukulasuriya NC, Alexander GM, Godwin DW. Ethanol influences on native T-type calcium current in thalamic sleep circuitry. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 307 (1): 197–204. DOI: 10.1124/jpet.103.053272. Epub 2003 Jul 31. PMID: 12893844.
 14. Hedera P. Emerging strategies in the management of essential tremor. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017; 10 (2): 137–48. DOI: 10.1177/1756285616679123. Epub 2016 Nov 30. PMID: 28382111; PMCID: PMC5367648.
 15. Rajalingam R, Breen DP, Lang AE, Fasano A. Essential tremor plus is more common than essential tremor: Insights from the reclassification of a cohort of patients with lower limb tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018; 56: 109–10. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.06.029. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29958776.
 16. Elble RJ. Do We Belittle Essential Tremor by Calling It a Syndrome Rather Than a Disease? No. *Front Neurol*. 2020; 11: 586606. DOI: 10.3389/fneur.2020.586606. PMID: 33101188; PMCID: PMC7554602.
 17. Louis ED, Huey ED, Cosentino S. Features of "ET plus" correlate with age and tremor duration: "ET plus" may be a disease stage rather than a subtype of essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021; 91: 42–47. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2021.08.017. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34482193.
 18. Gionco JT, Hartstone WG, Martuscello RT, Kuo SH, Faust PL, Louis ED. Essential Tremor versus "ET-plus": A Detailed Postmortem Study of Cerebellar Pathology. *Cerebellum*. 2021; 20 (6): 904–12. DOI: 10.1007/s12311-021-01263-6. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33768479; PMCID: PMC8972074.
 19. Iglesias-Hernandez D, Delgado N, McGurn M, Huey ED, Cosentino S, Louis ED. "ET Plus": Instability of the Diagnosis During Prospective Longitudinal Follow-up of Essential Tremor Cases. *Front Neurol*. 2021; 12: 782694. DOI: 10.3389/fneur.2021.782694. PMID: 34975736; PMCID: PMC8716461.
 20. Erro R, Fasano A, Barone P, Bhatia KP. Milestones in Tremor Research: 10 Years Later. *Mov Disord Clin Pract*. 2022; 9 (4): 429–35. DOI: 10.1002/mdc3.13418. PMID: 35582314; PMCID: PMC9092753.
 21. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Neurological disorders in central Spain study group. Elderly-onset essential tremor is associated with dementia. *Neurology*. 2006; 66 (10): 1500–5. DOI: 10.1212/01.wnl.0000216134.88617.de. PMID: 16717208.
 22. Huang H, Yang X, Zhao Q, Chen Y, Ning P, Shen Q, et al. Prevalence and risk factors of depression and anxiety in essential tremor patients: a cross-sectional study in Southwest China. *Front Neurol*. 2019; 10: 1194. DOI: 10.3389/fneur.2019.01194. PMID: 31803131; PMCID: PMC6873801.
 23. Hedera P, Cibulčík F, Davis TL. Pharmacotherapy of essential tremor. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2013; 5: 43–55. DOI: 10.4137/JCNSD.S6561. PMID: 24385718; PMCID: PMC3873223.
 24. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol*. 2011; 10 (2): 148–61. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70322-7. PMID: 21256454.
 25. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB Jr, et al. Quality standards subcommittee of the American academy of neurology. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005; 64 (12): 2008–20. DOI: 10.1212/01.WNL.0000163769.28552.CD. Epub 2005 Jun 22. PMID: 15972843.
 26. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, Benito-León J, Tan EK, Abbruzzese G, et al. MDS task force on tremor and the MDS evidence based medicine committee. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Mov Disord*. 2019; 34 (7): 950–8. DOI: 10.1002/mds.27700. Epub 2019 May 2. PMID: 31046186.

27. Koller W, Biary N, Cone S. Disability in essential tremor: effect of treatment. *Neurology*. 1986; 36 (7): 1001–4. DOI: 10.1212/wnl.36.7.1001. PMID: 2940473.
28. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB Jr, et al. 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. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318236f0fd. Epub 2011 Oct 19. PMID: 22013182; PMCID: PMC3208950.
29. Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Mov Disord*. 2010; 25 (11): 1550–9. DOI: 10.1002/mds.23195. PMID: 20623768.
30. Verla T, Marky A, Farber H, Petraglia FW 3rd, Gallis J, Lokhnygina Y, et al. Impact of advancing age on post-operative complications of deep brain stimulation surgery for essential tremor. *J Clin Neurosci*. 2015; 22 (5): 872–6. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.11.005. Epub 2015 Feb 7. PMID: 25669119; PMCID: PMC4512238.
31. Favilla CG, Ullman D, Wagle Shukla A, Foote KD, Jacobson CE 4th, Okun MS. Worsening essential tremor following deep brain stimulation: disease progression versus tolerance. *Brain*. 2012; 135 (Pt 5): 1455–62. DOI: 10.1093/brain/awt026. Epub 2012 Feb 17. PMID: 22344584.
32. Frighetto L, Bizzi J, Oppitz P. Stereotactic radiosurgery for movement disorders. *Surg Neurol Int*. 2012; 3 (Suppl 1): S10–6. DOI: 10.1007/978-3-642-11151-8_18.
33. Agrawal M, Garg K, Samala R, Rajan R, Naik V, Singh M. Outcome and complications of MR guided focused ultrasound for essential tremor: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2021; 12: 654711. DOI: 10.3389/fneur.2021.654711. PMID: 34025558; PMCID: PMC8137896.
34. Gallay MN, Moser D, Rossi F, Pourtehrani P, Magara AE, Kowalski M, et al. Incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound in essential tremor: cerebellothalamic tractotomy. *J Ther Ultrasound*. 2016; 4: 5. DOI: 10.1186/s40349-016-0049-8. PMID: 26877873; PMCID: PMC4752806.
35. Titova NV, Katunina EA, Tairova RT, Senko IV, Dzhaferov VM, Malyhina EA. Farmakorezistentnyj tremor pri bolezni Parkinsona i jessencial'nom tremore. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2022; 122 (10): 24–30. DOI: 10.17116/jnevro202212210124. PMID: 36279225. Russian.
36. Elias WJ, Huss D, Voss T, Loomba J, Khaled M, Zadicario E, et al. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med*. 2013; 369 (7): 640–8. DOI: 10.1056/NEJMoa1300962. PMID: 23944301.
37. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med*. 2016; 375 (8): 730–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1600159. PMID: 27557301.
38. Halpern CH, Santini V, Lipsman N, Lozano AM, Schwartz ML, Shah BB, et al. Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurology*. 2019; 93 (24): e2284–e2293. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008561. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31748250.
39. Sinai A, Nassar M, Eran A, Constantinescu M, Zaaroor M, Sprecher E, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a 5-year single-center experience. *J Neurosurg*. 2019; 1–8. DOI: 10.3171/2019.3.JNS19466. Epub ahead of print. PMID: 31277064.
40. Schreglmann SR, Bauer R, Hägele-Link S, Bhatia KP, Natchev P, Wegener N, et al. Unilateral cerebellothalamic tract ablation in essential tremor by MRI-guided focused ultrasound. *Neurology*. 2017; 88 (14): 1329–33. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003795. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28275083.
41. Mohammed N, Patra D, Nanda A. A meta-analysis of outcomes and complications of magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor. *Neurosurg Focus*. 2018; 44 (2): E4. DOI: 10.3171/2017.11.FOCUS17628. Erratum in: *Neurosurg Focus*. 2018; 45 (1): E16. PMID: 29385917.
42. Park YS, Jung NY, Na YC, Chang JW. Four-year follow-up results of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Mov Disord*. 2019; 34 (5): 727–34. DOI: 10.1002/mds.27637. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30759322.
43. Gasca-Salas C, Guida P, Piredda R, Obeso I, Vela Desojo L, Martínez-Fernández R, et al. Cognitive safety after unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019; 90 (7): 830–1. DOI: 10.1136/jnnp-2018-320129. Epub 2019 Mar 8. PMID: 30850471.
44. Rohringer CR, Sewell IJ, Gandhi S, Isen J, Davidson B, McSweeney M, et al. Cognitive effects of unilateral thalamotomy for tremor: a meta-analysis. *Brain Commun*. 2022; 4 (6): fcac287. DOI: 10.1093/braincomms/fcac287. PMID: 36440102; PMCID: PMC9683603.
45. Young RF, Hesselgesser RD, Ahn E, Vermeulen S, Li F, Lee J. Bilateral Gamma Knife thalamotomy for treatment of axial tremor. *Transl Cancer Res*. 2014; 3 (6): 525–9. DOI: 10.3978/j.issn.2218-676X.2014.11.01.
46. Iorio-Morin C, Yamamoto K, Sarica C, Zemmar A, Levesque M, Brisebois S, et al. Bilateral focused ultrasound thalamotomy for essential tremor (BEST-FUS Phase 2 Trial). *Mov Disord*. 2021; 36 (11): 2653–62. DOI: 10.1002/mds.28716. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34288097.
47. Fukutome K, Hirabayashi H, Osakada Y, Kuga Y, Ohnishi H. Bilateral magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *stereotact funct neurosurg*. 2022; 100 (1): 44–52. DOI: 10.1159/000518662. Epub 2021 Sep 7. PMID: 34515233.
48. Scantlebury N, Rohringer CR, Rabin JS, Yunusova Y, Huang Y, Jones RM, et al. Safety of bilateral staged magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Mov Disord Clin Pract*. 2023; 10 (10): 1559–61. DOI: 10.1002/mdc3.13882. PMID: 37868927; PMCID: PMC10585969.
49. Gallay MN, Moser D, Jeanmonod D. MR-guided focused ultrasound cerebellothalamic tractotomy for chronic therapy-resistant essential tremor: anatomical target reappraisal and clinical results. *J Neurosurg*. 2020; 134 (2): 376–85. DOI: 10.3171/2019.12.JNS192219. PMID: 32032945.
50. Vetkas A, Boutet A, Sarica C, Germann J, Gwun D, Yamamoto K, et al. Successful magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment of tremor in patients with a skull density ratio of 0.4 or less. *J Neurosurg*. 2023; 1: 1–9. DOI: 10.3171/2023.6.JNS23171. Epub ahead of print. PMID: 37657095.