



¹ Центральная
клиническая больница
с поликлиникой
Управления делами
Президента РФ

² Российская
медицинская
академия
непрерывного
профессионального
образования

³ Московский
многопрофильный
научно-клинический
центр
им. С.П. Боткина

Современные представления об этиологии и патогенезе эссенциального тремора

С.В. Васичкин¹, Н.И. Верюгина, к.м.н.², Е.Е. Васенина, д.м.н.²,
О.С. Левин, д.м.н., проф.^{2,3}

Адрес для переписки: Елена Евгеньевна Васенина, hel_vas@mail.ru

Для цитирования: Васичкин С.В., Верюгина Н.И., Васенина Е.Е., Левин О.С. Современные представления об этиологии и патогенезе эссенциального тремора. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (34): 28–35.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-34-28-35

Эссенциальный тремор (ЭТ) – одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний. Основным проявлением ЭТ считается постурально-кинети́ческий тремор рук, нередко сопровождающийся другими моторными, а также немоторными симптомами. Современные терапевтические возможности лечения ЭТ ограничены из-за недостаточного представления об этиологии, патоморфологии и патогенезе ЭТ. Выделяют несколько факторов риска ЭТ: пожилой возраст, семейный анамнез, генетическую предрасположенность, воздействие окружающей среды (хлорорганические пестициды, этанол, соединения свинца и ртути, бета-карболиновые алкалоиды). На патоморфологическом уровне при ЭТ обнаруживаются дегенеративные изменения мозжечка и, реже, патологические изменения в голубоватом пятне, безымянной субстанции, дорсальном ядре блуждающего нерва, черной субстанции и других отделах головного мозга. В патогенез ЭТ вовлечены нижняя олива, мозжечок, красное ядро, таламус и кора головного мозга, объединенные в церебелло-таламо-фронтальную систему. Выделяют несколько различных гипотез механизмов возникновения тремора: нейродегенеративную, гипотезу центральной осцилляторной сети, ГАМКергическую и гипотезу воздействия бета-карболиновых алкалоидов.

Ключевые слова: эссенциальный тремор, этиология, патоморфология, патогенез

Введение

Эссенциальный тремор (ЭТ) считается одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний и самым частым заболеванием экстрапирамидной системы. Основным симптомом ЭТ является постурально-кинети́ческий тремор рук, нередко с тремором головы, голосовых связок, ног и туловища [1]. Помимо тремора при ЭТ могут наблюдаться моторные симптомы, такие как нарушение ходьбы, постуральная неустойчивость, атаксия, дистония, тремор покоя. Из немоторных симптомов у больных ЭТ отмечаются когнитивные, диссомнические, аффективные и сенсорные нарушения [2].

Нередко ЭТ существенно влияет на качество жизни, приводит к утрате трудоспособности и инвалидизации, поскольку современные терапевтические возможности достаточно ограничены. Основной проблемой разработки терапии ЭТ являются ограниченные представления об этиологии, патоморфологии и патогенезе ЭТ.

Этиология и факторы риска

В настоящее время выделяют несколько факторов риска развития заболевания. Старение – фактор, наиболее достоверно связанный с увеличением частоты и распространенности ЭТ [3]. Так, по результатам метаанализа 186 научных исследований, проведенного Т.А. Zesiewicz и соавт. (2022; n = 4207), средний возраст пациентов составил 62 года [4]. Однако ЭТ не является исключительно заболеванием пожилых. Описаны семейные формы ЭТ с началом заболевания в возрасте шести лет [5].

Наличие ЭТ в семейном анамнезе считается фактором риска развития заболевания [6, 7]. Этиология ЭТ часто генетически детерминирована, что подтверждается увеличением его частоты в пределах одной семьи [7]. Число семейных случаев при ЭТ, по данным разных исследователей, колеблется от 17 до 90%, что объясняется различиями в диагностических критериях и методах исследования. Однако большинство



авторов считают, что семейный характер ЭТ выявляется в 50% случаев [8, 9].

Значительная роль генетических факторов в этиологии ЭТ подтверждается также феноменом генетического предвосхищения (тремор появляется в более раннем возрасте у следующего поколения) [10], а также более высокими показателями конкордантности ЭТ у монозиготных близнецов (0,60–0,93) по сравнению с дизиготными (0,27–0,29) [6, 11].

Анализ семейных случаев указывает на превалирующее аутосомно-доминантное наследование с варибельной пенетрантностью и экспрессивностью гена. Однако на сегодняшний день также описаны случаи аутосомно-рецессивного, X-сцепленного и неменделевского типов наследования ЭТ [10].

Анализ генетических связей выявил четыре локуса, в пределах которых могут быть расположены гены, связанные с ЭТ. Эти области расположены на хромосомах 3q13 (ETM1) [12], 2p25–p22 (ETM2) [13], 6p23 (ETM3) [14] и 5q35 [15]. В области ETM1 (3q13.3) можно обнаружить ген, кодирующий дофаминовый рецептор D3 (DRD3). Первоначальное исследование показало, что вариант Ser9Gly гена DRD3 (DRD3-Gly) может быть связан с риском развития ЭТ, поскольку рецепторы дофамина D3 участвуют, помимо прочего, в регуляции возбудимости клеток Пуркинье в коре мозжечка, и рецептор DRD3-Gly способствует чрезмерному ингибированию ГАМКергической активности этих клеток [16].

Общегеномные ассоциативные исследования (GWAS) среди пациентов с ЭТ показали взаимосвязь между ЭТ и несколькими вариантами в генах LINGO1, SLC1A2, STK32B, PPARGC1A и CTNNA3 [17]. Так, H. Stefansson и соавт. (2009) обнаружили связь ЭТ с полиморфизмом в гене LINGO1 (богатого лейцином повторяющегося и иммуноглобулиноподобного доменсодержащего белка 1) – белка, ингибирующего клеточную дифференциацию в период развития мозга, аксональную регенерацию и синаптическую пластичность, выявленного в большом количестве в нейронах мозжечка [18]. Однако в исследованиях репликации связь с ЭТ полиморфизма гена LINGO1, как и всех остальных (SLC1A2, STK32B, PPARGC1A и CTNNA3), не подтвердилась [17].

Кроме того, в исследованиях экзому описана ассоциация некоторых генов с семейной формой ЭТ (FUS, HTRA2, TENM4, SORT1, SCN11A, NOTCH2NLC, NOS3, KCNS2, NAPLN4, USP46, CACNA1G, SLIT3, CCDC183, MMP10 и GPR151), но они были обнаружены только в отдельных семьях. Это позволяет предположить, что они являлись частным полиморфизмом [17]. Таким образом, идентификация генов, ответственных за ЭТ, требует дальнейших исследований.

Небольшое число исследований, посвященных поискам связей ЭТ с расовой принадлежностью, выявили преобладание европеоидов (70,5%) [19], на долю смешанной расы пришлось 14,2%, 10,3% были азиатами, 2% – коренными жителями [20], 2% – афроамериканцами, 0,6% – испаноязычными [4].

У мужчин и женщин наблюдается примерно одинаковый риск заболеваемости ЭТ. Так, согласно данным метаанализа Т.А. Zesiewicz и соавт. (2022), доля мужчин составляет 59% [4].

Возможность негенетического происхождения ЭТ была изучена гораздо меньше, несмотря на то, что в большом проценте случаев ЭТ семейный анамнез отрицательный [21]. В развитии спорадических случаев ЭТ, вероятно, значительное влияние оказывают факторы окружающей среды [6].

Химические соединения, которые встречаются в окружающей среде и предположительно вовлечены в патогенез ЭТ, включают хлорорганические пестициды (ХОП), так как их длительное воздействие может привести к акционному тремору с частотой 6–8 Гц. Исследования на лабораторных животных показали, что ХОП могут вызывать патологические изменения в коре мозжечка и снижать внеклеточный уровень гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в результате блокады рецептора ГАМК типа А (ГАМК-А) [7].

Другими веществами, способными вызывать тремор, являются этанол, органические и неорганические соединения свинца и ртути [7, 22]. В исследованиях на лабораторных животных установлено, что свинец оказывает токсическое действие на мозжечок [7].

К другой группе соединений, способных вызывать тремор, относятся бета-карболиновые алкалоиды, которые являются структурными аналогами N-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропирида (МФТП) – нейротоксина, вызывающего симптомы болезни Паркинсона (БП). Как и МФТП, некоторые бета-карболиновые алкалоиды характеризуются высокой нейротоксичностью и вызывают интенсивный и генерализованный ЭТ-подобный тремор у лабораторных животных (мышей, крыс и обезьян) [23].

К наиболее известным бета-карболиновым алкалоидам с высокими треморогенными свойствами относятся гарман, гармин и гармалин. Гарман (1-метил-бета-карболин) присутствует в значительных концентрациях (нг/г) в мясе, которое готовилось в течение длительного времени, а также в алкогольных напитках, табачном дыме, кофе, некоторых растениях, водорослях, бактериях и грибах. Важно, что бета-карболиновые алкалоиды также могут вырабатываться эндогенно в головном мозге или периферических тканях [7, 23]. Исследования с участием пациентов с ЭТ показали повышенный уровень гармана в периферической крови по сравнению с контрольной группой [24]. Посмертные исследования также продемонстрировали повышенный уровень гармана в мозжечке пациентов с ЭТ по сравнению с группой контроля [25].

Вероятно, повышенный уровень гармана – результат чрезмерного потребления пищи, богатой бета-карболиновыми алкалоидами (в основном термически обработанного мяса), генетических нарушений метаболизма гармана и/или увеличения эндогенной продукции гармана (генетические и экологические причины), что скорее всего и приводит к развитию ЭТ [23].



Таким образом, генетические и экологические факторы риска ЭТ нельзя рассматривать как взаимоисключающие. В одних случаях факторы внешней среды могут быть агентами экспрессии генов, а в других – генотип предопределяет восприимчивость к определенным экологическим факторам. Спорадические случаи клинически не отличаются от семейных, в их основе может лежать генетический дефект. Единственным относительным отличием может быть возраст дебюта ЭТ: средний возраст начала семейного ЭТ в большинстве случаев составляет менее 60 лет, в среднем – 40,7 года. В то же время для спорадического ЭТ это 57,7 года. Кроме того, большинство случаев так называемого сенильного тремора, который рассматривается как вариант ЭТ, возникающий в возрасте старше 65 лет (ЭТ с поздним началом), носят спорадический характер [21].

Патоморфология

Патоморфология ЭТ на сегодняшний день окончательно не ясна, однако проведенные клинические [26, 27] и морфологические [28, 29] исследования единообразно указывают на вовлеченность мозжечка.

Основные патологические процессы в мозжечке при ЭТ сосредоточены вокруг клеток Пуркинье. Отмечаются умеренный дефицит клеток Пуркинье [30] и смещение тел этих клеток из слоя клеток Пуркинье [31]. В аксонах клеток Пуркинье выявляются структурные изменения: ветвление и появление повторяющихся коллатералей, утолщение и набухание в виде так называемых «торпед» [32].

«Торпеда» представляет собой фузиформное увеличение проксимального сегмента аксона клеток Пуркинье, состоящее из массивных скоплений дезориентированных нейрофиламентов. «Торпеды» обнаруживаются в дегенерирующих и, возможно, регенерирующих клетках Пуркинье и встречаются также при других патологических процессах, вызывающих деструкцию мозжечковой ткани. По данным патоморфологического исследования E.D. Louis и соавт. (2006), число «торпед» у пациентов с ЭТ в десять раз превышает таковое в контрольной группе [29].

Дендриты клеток Пуркинье также подвергаются патологическим изменениям в виде набухания [33] и уменьшения дендритных шипиков [34]. Помимо клеток Пуркинье изменения в мозжечке при ЭТ могут претерпевать другие типы нейронов. Корзинчатые нейроны образуют более плотное и удлиненное сплетение вокруг начального сегмента аксона клетки Пуркинье [35], тогда как лазающие волокна образуют аномальные синаптические соединения с клетками Пуркинье на синаптической территории параллельных волокон [36]. Кроме того, E.D. Louis и соавт. (2006) выявили в ткани мозжечка при ЭТ значительное увеличение количества глиальных клеток Бергмана, являющихся неспецифическим патологическим ответом на повреждение [29]. Таким образом, основные морфологические изменения при ЭТ сосредоточены в коре мозжечка, в то время как плотность глубоких зубчатых ядер мозжечка остается неизменной [37].

Несмотря на то что наблюдаемые морфологические изменения в мозжечке отражают дегенеративные процессы в клетках Пуркинье, ЭТ имеет отчетливые клинические признаки, сильно отличающиеся от дегенеративных расстройств мозжечка, таких как спиноцеребеллярная атаксия и мультисистемная атрофия [38, 39].

Для поиска причины таких различий был проведен ряд исследований, по результатам которых было выдвинуто предположение, что среди всех патологических признаков синаптическая патология лазающих волокон является наиболее специфичным изменением для ЭТ. При ЭТ в мозжечке отмечается расширение синаптической территории лазающих волокон, распространяющееся на синаптическую территорию параллельных волокон. В то же время при дегенеративных заболеваниях мозжечка наблюдается регресс синаптической территории лазающих волокон [38, 39].

Интересно, что синаптическая патология лазающих волокон встречается у пациентов с различными клиническими проявлениями ЭТ. Это указывает на то, что эта патология может быть связана с основным клиническим признаком ЭТ, то есть тремором [40]. Лазающие волокна не только распространяются на синаптическую территорию параллельных волокон, но и образуют коллатерали, иннервирующие множество клеток Пуркинье. Эта конкретная патологическая особенность коррелирует с тяжестью тремора [41].

Дегенеративные изменения в мозжечке подтверждаются также методами нейровизуализации. Магнитно-резонансные спектроскопические исследования продемонстрировали уменьшение в мозжечке соотношения N-ацетил-аспартата и креатинина, указывающее на снижение числа нейронов [28, 42, 43].

Помимо дегенеративных изменений в мозжечке патологические изменения при ЭТ выявляются в других отделах головного мозга. E.D. Louis и соавт. (2006) обнаружили тельца Леви в стволе головного мозга. Подобные изменения обнаруживались преимущественно в голубоватом пятне, реже в безымянной субстанции и дорсальном ядре блуждающего нерва, еще реже в черной субстанции [29].

Механизм взаимосвязи между наличием телец Леви в голубоватом пятне и развитием кинетического тремора при ЭТ не совсем ясен. Известно, что нейроны голубоватого пятна – основной источник норадреналина в центральной нервной системе (ЦНС), аксоны этих нейронов образуют синапсы с клетками Пуркинье в мозжечке. Возможно, повреждение клеток голубоватого пятна приводит к снижению стимулирующего влияния на тормозящие клетки Пуркинье и, как следствие, к снижению концентрации ГАМК [29].

Центральный механизм ЭТ подтверждается также данными нейровизуализации. D. J. Brooks и соавт. (1992) при проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) выявили нарушения метаболизма в определенных структурах головного мозга:



поглощение флуородопы в базальных ганглиях у пациентов с ЭТ было на 10–13 % ниже, чем в контрольной группе [44].

Патогенез

Результаты хирургических, нейрофизиологических (электро- и магнитоэнцефалография) [45–47] и патологоанатомических исследований у пациентов с ЭТ, а также исследований на животных моделях показали, что такие структуры мозга, как нижняя олива, мозжечок, красное ядро, таламус и кора головного мозга, объединенные в единую церебелло-таламо-фронтальную систему, вовлечены в патогенез ЭТ [48].

Эти исследования согласуются с клиническими наблюдениями того, что в результате инфаркта головного мозга в пределах этой системы, включая первичную моторную кору, ядра моста, мозжечок, красное ядро, заднюю часть вентролатерального ядра и вентральное промежуточное ядро таламуса, тремор у пациентов с ЭТ нередко прекращается [49]. В частности, показано, что после инфаркта ипсилатерального полушария мозжечка происходит одностороннее уменьшение тремора [50].

Вовлечение церебелло-таламо-фронтальной системы в патогенез ЭТ подтверждается также методами нейровизуализации, например функциональной магнитно-резонансной томографией [51–53]. Кроме того, ПЭТ-исследование для оценки ГАМКергической нейротрансмиссии у пациентов с ЭТ с использованием 11С-флумазенила показало повышенное связывание лиганда в мозжечке, вентролатеральном таламусе и премоторной коре головного мозга. Это позволяет предположить, что нарушение регуляции ГАМК в указанных областях за пределами мозжечка играет важную роль в патогенезе ЭТ [43].

Более того, умеренное когнитивное расстройство, выявляемое у части больных с ЭТ при нейропсихологическом исследовании, предположительно связано с нарушением функционирования церебелло-таламо-фронтальной системы [50].

В пределах церебелло-таламо-фронтальной системы глутаматергические нейроны от нижней оливы образуют синапсы с ГАМКергическими нейронами клеток Пуркинью в коре мозжечка и глутаматергическими нейронами глубоких ядер мозжечка [48]. В свою очередь клетки Пуркинью контролируют активность нейронов глубоких ядер мозжечка путем их ингибирования [54]. Таким образом, исходящие из мозжечка нервные импульсы являются результирующей активностью многих типов клеток как в коре мозжечка, так и в его глубоких ядрах. От глубоких ядер мозжечка нервные импульсы проходят далее через ядра таламуса в кору головного мозга или непосредственно в красное ядро [48]. Тем не менее точные мозговые механизмы и структуры, участвующие в возникновении тремора или функциональных изменениях в церебелло-таламо-фронтальной системе, до конца не изучены. Существует несколько гипотез относительно механизмов возникновения тремора,

в том числе нейродегенеративная гипотеза, гипотеза центральной осцилляторной сети, ГАМКергическая гипотеза и гипотеза воздействия бета-карболиновых алкалоидов.

Нейродегенеративная гипотеза

Прогрессирующий характер заболевания и тесная взаимосвязь с возрастом становятся главными аргументами в пользу нейродегенеративной основы ЭТ. Кроме того, при ЭТ имеются характерные гистопатологические изменения в мозжечке (в частности, дефицит клеток Пуркинью) и за его пределами.

Механизм дегенерации нейронов при ЭТ, вероятно, связан с эксайтотоксичностью из-за стойкой гиперактивации глутаматергической системы. Подтверждение тому – повышение уровня глутамата в ликворе пациентов с ЭТ и увеличение концентрации глутамата и глутамина в вентральном промежуточном ядре таламуса пациентов с ЭТ, что указывает на заметное увеличение передачи глутамата таламусом [55].

Гипотеза центральной осцилляторной сети

Данная гипотеза основана на уникальных электрических свойствах некоторых нейронов ЦНС, гиперполяризация мембран которых заставляет их осциллировать (каждую клетку независимо от других) с заданной частотой. Долгое время главной целью изучения патогенеза ЭТ был поиск единственного осциллятора, специфической анатомической структуры, вызывающей тремор [17].

Роль генератора тремора изначально отводилась нейронам нижней оливы, от которых отходят глутаматергические лазающие волокна, образующие синапсы на дендритах клеток Пуркинью мозжечка. Нейроны нижней оливы характеризуются большим количеством электрических синапсов, содержащих коннексин 36, который обеспечивает подпороговые осцилляции сети нейронов нижней оливы, а также синхронную и ритмичную активацию клеток Пуркинью [56].

Участие нижней оливы в генерации тремора подтверждается GluR δ 2-зависимой синаптической патологией лазающих волокон у части пациентов с ЭТ. Как уже отмечалось, важной отличительной патологической особенностью ЭТ является распространение лазающих волокон на синаптическую территорию параллельных волокон [39]. Зона иннервации лазающих и параллельных волокон в дендритах клеток Пуркинью в основном контролируется посредством синаптических ионотропных глутаматных рецепторов дельта 2 (GluR δ 2). Показано, что дефицит GluR δ 2 у мышей может вызвать аномальное расширение синаптической территории лазающих волокон [57]. В свою очередь в мозжечке при ЭТ обнаруживается сниженный уровень белка GluR δ 2, коррелирующий с патологическими изменениями лазающих волокон [46].

Поскольку источником лазающих волокон является нижняя олива, обладающая функцией автоматизма с генерацией возбуждающих импульсов, дистальное



расширение и множественная иннервация лазающими волокнами клеток Пуркинье могут влиять на ритмическую активность клеток Пуркинье и физиологию мозжечка, приводя к тремору [41]. Вместе с тем на сегодняшний день лишь несколько исследований указывают на функциональные нарушения нижней оливы у пациентов с ЭТ, включая повышенный метаболизм глюкозы [58], снижение структурной однородности [59], увеличение мозгового кровотока [60], что может указывать на гиперактивность этих структур головного мозга. Однако следует отметить, что функциональные нарушения в данных исследованиях не ограничивались нижней оливой, обнаруживались в мозжечке [59, 60], моторной коре [59] и таламусе [58, 59].

Таким образом, вероятно, тремор при ЭТ генерируется не одним, а множеством различных осцилляторов, частично независимых друг от друга или взаимодействующих и активирующих друг друга. Мозговые структуры, принадлежащие к центральной осцилляторной сети, помимо нижней оливы включают мозжечок, моторные ядра таламуса и моторную кору головного мозга [48].

ГАМКергическая гипотеза

Данная гипотеза постулирует, что в основе ЭТ лежат нарушения мозжечковой ГАМКергической передачи. Гипотеза предполагает четыре основные стадии патогенеза заболевания: дегенерация ГАМКергических клеток Пуркинье в коре мозжечка (стадия I) приводит к снижению ингибирования нейронов его глубоких ядер (стадия II), что в свою очередь вызывает их гиперактивность (стадия III), а следовательно, ритмическую активацию ядер таламуса и повышенную активность таламо-кортикального пути и соответственно моторной коры (стадия IV) [61]. В результате возникают альтернирующие или синхронные сокращения мышц-агонистов и мышц-антагонистов, что приводит к появлению дрожания [62].

ГАМКергическая дисфункция при ЭТ затрагивает глубокие ядра мозжечка, кору мозжечка и нижнюю оливу. Дефицит клеток Пуркинье при ЭТ приводит к недостаточной ГАМКергической нейротрансмиссии к глубоким ядрам мозжечка [63].

Кроме того, клетки Пуркинье, обладающие функцией автоматизма, контролируются ГАМКергическими интернейронами, включая звездчатые и корзинчатые нейроны. Потеря ГАМКергических сигналов от этих нейронов может радикально изменить паттерны возбуждения клеток Пуркинье [64]. Более того, участвующий в регуляции миелинизации белок LINGO1, полиморфизм гена которого связан с предрасположенностью к ЭТ, выявлен в большом количестве в аксонах корзинчатых нейронов [18].

Наконец, нижняя олива получает ГАМКергические сигналы от глубоких ядер мозжечка, регулирующие синхронность возбуждения ее нейронов, которые в свою очередь влияют на автоматизм клеток Пуркинье [65].

Влияние на патогенез ЭТ дисфункции ГАМКергических систем подтверждено в ряде исследований. В частности, Н. Воескер и соавт. (2010) выявили сниженный уровень ГАМК в ликворе у больных с ЭТ [43]. Кроме того, S. Paris-Robidas и соавт. (2012) провели посмертное автордиографическое исследование и обнаружили значительное снижение ГАМК-А-рецепторов (на 35%) и ГАМК-В-рецепторов (на 22–31%) в зубчатом ядре мозжечка у лиц с ЭТ по сравнению с контрольной группой и пациентами с БП [66]. При этом концентрация рецепторов ГАМК-В в зубчатом ядре обратно коррелировала с длительностью ЭТ. Это позволяет предположить, что потеря рецепторов обусловлена прогрессированием заболевания. Предполагается, что уменьшение количества рецепторов ГАМК в зубчатом ядре приводит к растормаживанию активности пейсмекера мозжечка, а его дальнейшее распространение по церебелло-таламо-фронтальным путям обуславливает тремор [66].

Связь между ГАМК-опосредованным механизмом тремора подтверждается также терапевтическим эффектом ГАМКергических препаратов, таких как примидон, топирамат, габапентин [48, 61], уменьшением тремора при введении непосредственно в вентральное промежуточное ядро таламуса агониста ГАМК-рецептора мусцимола [67], а также при приеме алкоголя у 2/3 пациентов с ЭТ [68].

Несмотря на существенные доказательства в пользу ГАМКергической гипотезы ЭТ, нарушения ГАМКергической передачи не имеют генетической основы, поскольку не обнаружено взаимосвязи между полиморфизмом рецепторов и транспортеров ГАМК и ЭТ [48, 61].

Гипотеза воздействия бета-карболиновых алкалоидов

Повышенный уровень основного бета-карболинового алкалоида гармана в крови [24] и мозжечке [25] пациентов с ЭТ по сравнению с контрольной группой побудил исследователей подробно изучить роль бета-карболиновых алкалоидов в патогенезе ЭТ на животных моделях.

Тремор у лабораторных животных (грызунов, кошек и приматов), вызванный бета-карболиновым алкалоидом гармалином, рассматривается как классическая модель ЭТ [69]. Вызванный гармалином тремор может быть уменьшен препаратами, применяемыми при ЭТ, такими как пропранолол и примидон, а также алкоголем [70].

Как показали результаты ряда исследований, гармалин вызывает тремор за счет усиления автоматизма нейронов нижних олив через NMDA-рецепторы [71], кальциевые каналы Т-типа [72] и, возможно, щелевые соединения между нейронами нижних олив [73], служащих электрическими синапсами для синхронизации их нейрональной активности. Кроме того, эти щелевые соединения получают ГАМКергическую афферентацию от глубоких ядер мозжечка. Образуется кольцевая регуляторная связь между нижними оливами, корой и глубокими ядрами мозжечка [65]. В подтверждение роли кальциевых каналов Т-типа в развитии тремора в недавнем исследовании



Z. Odgerel и соавт. (2019) выявлен семейный случай ЭТ с мутацией в гене, кодирующем белок SACNA1G – субъединицу кальциевых каналов T-типа [74].

Заключение

Достижения последнего десятилетия в области этиологии, патоморфологии и патофизиологии ЭТ указывают на важную роль мозжечка и церебелло-таламо-фронтальных связей. С учетом гетерогенности клинической картины ЭТ и наличия нескольких патофизиологических гипотез тремора можно

предположить, что патогенез ЭТ имеет гетерогенный характер, заболевание может развиваться по разным патофизиологическим путям у разных пациентов, на что влияет сочетание различных этиологических факторов.

Вполне вероятно, в обозримом будущем начнется разработка маркеров для определения патогенетического механизма ЭТ у конкретных пациентов, а также разработка специфической терапии ЭТ, ориентированной на его определенный патофизиологический механизм. *

Литература

1. Левин О.С. Тремор. ПМЖ. 2001; 5: 36–40.
2. Bermejo-Pareja F. Essential tremor – a neurodegenerative disorder associated with cognitive defects? *Nat. Rev. Neurol.* 2011; 7 (5): 273–282.
3. 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): 1804–1806.
4. Zesiewicz T., Vega J., Gooch C., et al. Therapies, research funding, and racial diversity in essential tremor: a systematic review of the literature. *Mov. Disord. Clin Pract.* 2022; 9 (6): 728–734.
5. Ferrara J., Jankovic J. Epidemiology and management of essential tremor in children. *Paediatr. Drugs.* 2009; 11 (5): 293–307.
6. Tanner C.M., Goldman S.M., Lyons K.E., et al. Essential tremor in twins: An assessment of genetic vs. environmental determinants of etiology. *Neurology.* 2001; 57 (8): 1389–1391.
7. Louis E.D. Etiology of essential tremor: Should we be searching for environmental causes? *Mov. Disord.* 2001; 16 (5): 822–829.
8. Bain P.G., Findley L.J., Thompson P.D., et al. A study of hereditary essential tremor. *Brain.* 1994; 117 (Pt 4): 805–824.
9. Busenbark K., Barnes P., Lyons K., et al. Accuracy of reported family histories of essential tremor. *Neurology.* 1996; 47 (1): 264–265.
10. Jiménez-Jiménez F., Alonso-Navarro H., García-Martín E., et al. Genomic markers for essential tremor. *Pharmacogenomics.* 2021; 14 (6): 516–554.
11. Lorenz D., Frederiksen H., Moises H., et al. High concordance for essential tremor in monozygotic twins of old age. *Neurology.* 2004; 62 (2): 208–211.
12. Gulcher J.R., Jónsson P., Kong A., et al. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nat. Genet.* 1997; 7 (1): 84–87.
13. Higgins J.J., Loveless J.M., Jankovic J., Patel P.I. Evidence that a gene for essential tremor maps to chromosome 2p in four families. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society.* 1998; 13 (6): 972–977.
14. Shatunov A., Sambuughin N., Jankovic J., et al. Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. *Brain.* 2006; 129 (9): 2318–2331.
15. Hicks J.E., Konidari I., Scott B.L., et al. Linkage of familial essential tremor to chromosome 5q35. *Mov. Disord.* 2016; 31 (7): 1059–1062.
16. Mao X., Wang T., Liu M., et al. Meta-analysis of the influence of DRD3 Ser9Gly variant on susceptibility for essential tremor. *J. Clin. Neurosci.* 2013; 20 (12): 1644–1649.
17. Kosmowska B., Wardas J. The pathophysiology and treatment of essential tremor: the role of adenosine and dopamine receptors in animal models. *Biomolecules.* 2021; 11 (12): 1813–1847.
18. Stefansson H., Steinberg S., Petursson H., et al. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nat. Genet.* 2009; 41 (3): 277–279.
19. Louis E.D., Marder K., Cote L., et al. Differences in the prevalence of essential tremor among elderly African Americans, whites, and Hispanics in northern Manhattan, NY. *Arch. Neurol.* 1995; 52 (12): 1201–1205.
20. Inzelberg R., Mazarib A., Masarwa M., et al. Essential tremor prevalence is low in Arabic villages in Israel: door-to-door neurological examinations. *J. Neurol.* 2006; 253 (12): 1557–1560.
21. Louis E.D., Ottman R. Study of possible factors associated with age of onset in essential tremor. *Mov. Disord.* 2006; 21 (11): 1980–1986.
22. Ong Y.L., Deng X., Tan E.K. Etiologic links between environmental and lifestyle factors and essential tremor. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2019; 6 (5): 979–989.
23. Lavità S.I., Aro R., Kiss B., et al. The role of β -carboline alkaloids in the pathogenesis of essential tremor. *Cerebellum.* 2015; 15 (3): 276–284.
24. Louis E.D., Benito-León J., Moreno-García S., et al. Blood harmaline (1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indole) concentration in essential tremor cases in Spain. *Neurotoxicology.* 2013; 34: 264–268.



25. Louis E.D., Factor-Litvak P, Liu X., et al. Elevated brain harmaline (1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indole) in essential tremor cases vs. controls. *Neurotoxicology*. 2013; 38: 131–135.
26. Stolze H., Petersen G., Raethjen J., et al. The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain*. 2001; 124 (11): 2278–2286.
27. Deuschl G., Wenzelburger R., Löffler K., et al. Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain*. 2000; 123 (8): 1568–1580.
28. Pagan F.L., Butman J.A., Dambrosia J.M., Hallett M. Evaluation of essential tremor with multi-voxel magnetic resonance spectroscopy. *Neurology*. 2003; 60 (8): 1344–1347.
29. Louis E.D., Vonsattel J.P., Honig L.S., et al. Neuropathologic findings in essential tremor. *Neurology*. 2006; 66 (11): 1756–1759.
30. Louis E.D., Faust P.L., Vonsattel J.P., et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain*. 2007; 130 (12): 3297–3307.
31. Kuo S.H., Erickson-Davis C., Gillman A., et al. Increased number of heterotopic Purkinje cells in essential tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2011; 82 (9): 1038–1040.
32. Babij R., Lee M., Cortés E. et al. Purkinje cell axonal anatomy: quantifying morphometric changes in essential tremor versus control brains. *Brain*. 2013; 136 (10) 3051–3061.
33. Yu M., Ma K., Faust P.L., et al. Increased number of Purkinje cell dendritic swellings in essential tremor. *Eur. J. Neurol*. 2012; 19 (4): 625–630.
34. Louis E.D., Lee M., Babij R., et al. Reduced Purkinje cell dendritic arborization and loss of dendritic spines in essential tremor. *Brain*. 2014; 137 (12): 3142–3148.
35. Kuo S.-H., Tang G., Louis E.D., et al. Lingo-1 expression is increased in essential tremor cerebellum and is present in the basket cell pinceau. *Acta Neuropathol*. 2013; 125 (6): 879–889.
36. Lin C.-Y., Louis E.D., Faust P.L., et al. Abnormal climbing fibre-Purkinje cell synaptic connections in the essential tremor cerebellum. *Brain*. 2014; 137 (12): 3149–3159.
37. Hartstone W.G., Brown M.H., Kelly G.C., et al. Dentate nucleus neuronal density: a postmortem study of essential tremor versus control brains. *Mov. Disord*. 2021; 36 (4): 995–999.
38. Louis E.D., Kerridge C.A., Chatterjee D., et al. Contextualizing the pathology in the essential tremor cerebellar cortex: a patholog-omics approach, *Acta Neuropathol*. 2019; 138 (5): 859–876.
39. Kuo S.H., Lin C.Y., Wang J., et al. Climbing fiber-Purkinje cell synaptic pathology in tremor and cerebellar degenerative diseases. *Acta Neuropathol*. 2017; 133 (1): 121–138.
40. Lee D., Gan S.R., Faust P.L., et al. Climbing fiber-Purkinje cell synaptic pathology across essential tremor subtypes. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2018; 51: 24–29.
41. Wu Y.C., Louis E.D., Gionco J., et al. Increased climbing Fiber lateral crossings on Purkinje cell dendrites in the cerebellar hemisphere in essential tremor. *Mov. Disord*. 2021; 36 (6): 1440–1445.
42. Jenkins I.H., Bain P.G., Colebatch J.G., et al. A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections. *Ann. Neurol*. 1993; 34 (1): 82–90.
43. Boecker H., Weindl A., Brooks D.J., et al. GABAergic dysfunction in essential tremor: an 11C-flumazenil PET study. *J. Nucl. Med*. 2010; 51 (7): 1030–1035.
44. Brooks D.J., Playford E.D., Ibanez V., et al. Isolated tremor and disruption of the nigrostriatal dopaminergic system: an 18F-dopa PET study. *Neurology*. 1992; 42 (8): 1554–1560.
45. Saranza G., Fasano A. Excessive cerebellar oscillations in essential tremor: insights into disease mechanism and treatment. *Mov. Disord*. 2020; 35 (5): 758–759.
46. Pan M.K., Li Y.S., Wong S.B., et al. Cerebellar oscillations driven by synaptic pruning deficits of cerebellar climbing fibers contribute to tremor pathophysiology. *Sci. Transl. Med*. 2020; 12 (526): eaay1769.
47. Connolly A.T., Bajwa J.A., Johnson M.D. Cortical magnetoencephalography of deep brain stimulation for the treatment of postural tremor. *Brain Stimul*. 2012; 5 (4): 616–624.
48. Helmich R.C., Toni I., Deuschl G., Bloem B.R. The Pathophysiology of Essential Tremor and Parkinson's Tremor. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. 2013; 13 (9): 378.
49. Dupuis M.J., Evrard F.L., Jacquerye P.G., et al. Disappearance of essential tremor after stroke. *Mov. Disord*. 2010; 25 (16): 2884–2887.
50. Elble R.J. What is essential tremor? *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. 2013; 13 (6): 353–355.
51. Holtbernd F., Shah N.J. Imaging the pathophysiology of essential tremor – a systematic review. *Front. Neurol*. 2021; 12: 680254.
52. Tikoo S., Pietracupa S., Tommasin S., et al. Functional disconnection of the dentate nucleus in essential tremor. *J. Neurol*. 2020; 267 (5): 1358–1367.
53. Nicoletti V., Cecchi P., Pesaresi I., et al. Cerebello-thalamo-cortical network is intrinsically altered in essential tremor: evidence from a resting state functional MRI study. *Sci. Rep*. 2020; 10 (1): 16661.
54. Uusisaari M.Y., Knopfel T. Diversity of neuronal elements and circuitry in the cerebellar nuclei. *Cerebellum*. 2012; 11 (2): 420–421.
55. Barbagallo G., Arabia G., Novellino F., et al. Increased glutamate + glutamine levels in the thalamus of patients with essential tremor: a preliminary proton MR spectroscopic study. *Park. Relat. Disord*. 2018; 47: 57–63.



56. Nagy J.I., Pereda A.E., Rash J.E. Electrical synapses in mammalian CNS: Past eras, present focus and future directions. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 2017; 1860 (1): 102–123.
57. Miyazaki T., Yamasaki M., Takeuchi T., et al. Ablation of glutamate receptor GluRdelta2 in adult Purkinje cells causes multiple innervation of climbing fibers by inducing aberrant invasion to parallel fiber innervation territory. *J. Neurosci.* 2010; 30 (45): 15196–15209.
58. Hallett M., Dubinsky R.M. Glucose metabolism in the brain of patients with essential tremor. *J. Neurol. Sci.* 1993; 114 (1): 45–48.
59. Fang W., Lv F., Luo T., et al. Abnormal regional homogeneity in patients with essential tremor revealed by resting-state functional MRI. *PLoS One.* 2013; 8 (7): e69199.
60. Boecker H., Wills A.J., Ceballos-Baumann A., et al. The effect of ethanol on alcohol responsive essential tremor: a positron emission tomography study. *Ann. Neurol.* 1996; 39 (5): 650–658.
61. Gironell A. The GABA hypothesis in essential tremor: lights and shadows. *Tremor Other Hyperkinet. Mov. (NY.)* 2014; 4: 254–262.
62. Deuschl G., Petersen I., Lorenz D., Christensen K. Tremor in the elderly: essential and aging-related tremor. *Mov Disord.* 2015; 30 (10): 1327–1334.
63. Louis E.D., Faust P.L. Essential tremor pathology: neurodegeneration and reorganization of neuronal connections. *Nat. Rev. Neurol.* 2020; 16 (2): 69–83.
64. Brown A.M., Arancillo M., Lin T., et al. Molecular layer interneurons shape the spike activity of cerebellar Purkinje cells. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 1742–1760.
65. Lang E.J. GABAergic and glutamatergic modulation of spontaneous and motor-cortex-evoked complex spike activity. *J. Neurophysiol.* 2002; 87 (4): 1993–2008.
66. Paris-Robidas S., Brochu E., Sintès M., et al. Defective dentate nucleus GABA receptors in essential tremor. *Brain.* 2012; 135 (Pt 1): 105–116.
67. Pahapill P.A., Levy R., Dostrovsky J.O., et al. Tremor arrest with thalamic microinjections of muscimol in patients with essential tremor. *Ann. Neurol.* 1999; 46 (2): 249–252.
68. Lou J.S., Jankovic J. Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology.* 1991; 41 (2 (Pt 1)): 234–238.
69. Pan M.K., Ni C.L., Wu Y.C., et al. Animal models of tremor: relevance to human tremor disorders. *Tremor. Other Hyperkinet. Mov. (NY).* 2018; 8: 587–599.
70. Paterson N.E., Malekiani S.A., Foreman M.M., et al. Pharmacological characterization of harmaline-induced tremor activity in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2009; 616 (1–3): 73–80.
71. Du W., Aloyo V.J., Harvey J.A. Harmaline competitively inhibits [3H]MK-801 binding to the NMDA receptor in rabbit brain. *Brain Res.* 1997; 770: 26–29.
72. Handforth A. Harmaline tremor: underlying mechanisms in a potential animal model of essential tremor. *Tremor. Other Hyperkinet. Mov. (NY).* 2012; 2: 1–14.
73. Martin F.C., Handforth A. Carbenoxolone and mefloquine suppress tremor in the harmaline mouse model of essential tremor. *Mov. Disord.* 2006; 21 (10): 1641–1649.
74. Odgerel Z., Sonti S., Hernandez N., et al. Whole genome sequencing and rare variant analysis in essential tremor families. *PLoS One.* 2019; 14 (8): e0220512.

Current Insight for the Etiology and Pathogenesis of Essential Tremor

S.V. Vasichkin¹, N.I. Veryugina, PhD², E.E. Vasenina, PhD², O.S. Levin, PhD, Prof.^{2,3}

¹ Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

³ S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center

Contact person: Elena E. Vasenina, hel_vas@mail.ru

Essential tremor (ET) is one of the most common neurological disorders. The main manifestation of the ET is upper-limb action tremor, often accompanied by other motor as well as non-motor symptoms. Modern therapeutic options for the treatment of ET are limited due to a limited understanding of the etiology, pathomorphology and pathogenesis of ET. There are several risk factors for ET: elderly age, family history, genetic predisposition, environmental factors (organochlorine pesticides, ethanol, lead and mercury compounds, beta-carboline alkaloids). At the pathomorphological level, degenerative changes of the cerebellum and, less often, pathological changes in the locus coeruleus, substantia innominata, dorsal nucleus of the vagus nerve, substantia nigra and other parts of the brain are detected in ET. The inferior olive, cerebellum, nucleus ruber, thalamus and cerebral cortex, combined into a single cerebello-thalamo-frontal system, are involved in the pathogenesis of ET. There are several different hypotheses of the mechanisms of tremor occurrence: the neurodegenerative hypothesis, the hypothesis of the central oscillatory network, the GABAergic hypothesis and the hypothesis of the effects of β -carboline alkaloids.

Keywords: essential tremor, etiology, pathomorphology, pathogenesis