

特发性震颤非运动症状的研究进展

崔若瑾, 周庆博*

山东大学第二医院神经内科, 山东 济南

收稿日期: 2023年4月7日; 录用日期: 2023年4月29日; 发布日期: 2023年5月6日

摘要

特发性震颤是以动作性震颤为主要表现的运动障碍性疾病, 包括运动症状和非运动症状。特发性震颤通常是家族性的, 具有典型的常染色体显性模式, 并且在65岁以上的老年人群中最常见。近年来, 关于特发性震颤的研究越来越多地表明, 其非运动症状是运动症状的伴随特征, 甚至是早于运动症状的原发疾病症状, 随着疾病进展逐渐加重, 并对患者生活质量造成不良影响。非运动症状主要包括认知障碍、精神障碍、睡眠障碍和感觉障碍(如听力、嗅觉异常)等, 正确认识特发性震颤非运动症状的机制、临床特点及诊治有助于指导患者改变生活方式从而提高患者生活质量。本文就特发性震颤非运动症状的临床表现、病理生理及研究进展等方面作一综述。

关键词

特发性震颤, 认知障碍, 焦虑, 抑郁, 淡漠, 睡眠障碍, 听力异常, 嗅觉异常, 综述

Progress in the Study of Non-Motor Symptoms of Essential Tremor

Ruojin Cui, Qingbo Zhou*

Department of Neurology, The Second Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

Received: Apr. 7th, 2023; accepted: Apr. 29th, 2023; published: May 6th, 2023

Abstract

Essential tremor, including both motor and non-motor symptoms, is a movement disorder with kinetic tremor as the main manifestation. ET is usually familial with a typical autosomal dominant pattern, and it is mostly seen in the elderly population over 65 years of age. In recent years, studies on essential tremor have increasingly shown that its non-motor symptoms are concomitant

*通讯作者。

with or even preceding the motor symptoms of primary diseases. Non-motor symptoms can progressively become more severe as the disease progresses and adversely affect the patient's quality of life. Non-motor symptoms mainly include cognitive impairment, psychiatric disorders, sleep disorders and sensory disorders (e.g. hearing and smell abnormalities). Proper understanding of the mechanisms, clinical features and treatment of non-motor symptoms of essential tremor can help professionals guide patients to change their lifestyles to improve their quality of life. This article reviews the clinical symptoms, pathophysiology, and research progress of non-motor symptoms of essential tremor.

Keywords

Essential Tremor, Cognitive Impairment, Anxiety, Depression, Apathy, Sleep Disorder, Hearing Abnormalities, Olfactory Abnormalities, Review

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

特发性震颤(Essential Tremor, ET)也称原发性震颤,是常见的运动障碍疾病之一,震颤通常开始于上肢,多有双侧表现,但也可以是不对称性的,可伴有下肢、头部、口面部或声音震颤。震颤较少在休息时出现,常于患者情绪紧张或激动时加重,50%~70%的ET病例可因饮酒而改善。ET的病因与发病机制尚未完全明确,目前认为遗传因素、老龄因素、环境因素与ET的发病相关。研究表明皮质-脑桥-小脑-丘脑-皮质环路的节律性震荡可能是ET的主要病理生理学机制。ET的主要运动症状包括姿势性和/或动作性震颤、步态障碍和共济失调等[1]。早期关于特发性震颤的研究仅关注其运动症状,临床上发现震颤并不是ET的唯一表现,常伴有认知障碍、精神障碍、睡眠障碍、听觉障碍、嗅觉障碍、疲劳和人格改变等非运动症状[2] [3],本文的目的是回顾当前对于特发性震颤非运动症状的研究进展。

2. 认知障碍

大多数ET患者的认知功能表现在正常认知范围内,但是越来越多的证据表明,与年龄匹配的对照组相比,他们发展为轻度认知障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)和痴呆的比例更高。北美、欧洲和亚洲的大量研究表明,ET患者的认知障碍超过了对性别、年龄和教育水平等可能影响认知功能的因素进行匹配的对照组受试者[4] [5]。Gasparini等[6]最早发现,与健康人相比,特发性震颤患者的额叶功能减退,执行能力显著降低,而与帕金森患者相比则没有显著差别。Troster等[7]发现,特发性震颤患者存在近期记忆力、注意力以及言语流畅性等方面的损害。Sahin等[8]通过SPECT对ET患者的局部脑血流改变与认知功能下降之间的关系进行了分析,结果表明,伴随着认知功能下降的特发性震颤患者存在着局部脑血流异常。2006年,在西班牙中部神经疾病研究(NEDICES)中,对非痴呆ET病例和对照组进行了前瞻性随访,发现特发性震颤患者认知功能(MMSE评分:患者组 27.0 ± 6.7 分,对照组 28.9 ± 5.9 分)和执行能力(连线实验错误:患者组 8.7 ± 11.0 分,对照组 3.8 ± 7.6 分)的神经心理学测验评分均低于正常对照者[4]。一些研究数据表明,痴呆的风险在年龄较大的ET发病人群中最高,甚至可能仅限于这些人[9] [10],NEDICES研究首次指出65岁以后伴有震颤的ET患者,其发生痴呆的风险是正常人群的2倍[11],并且随着年龄的增长,发生痴呆的风险逐渐增大[9]。Thawani等人在纽约一个社区开展的一项临床实验也表

明, 这类患者比同年龄的健康人群有更高的风险发展为痴呆, 并且不能简单地把这一现象归结为年龄的改变。Bermejo Pareja 等[9]和 Thawani 等[5]提出, 由震颤所致的日常功能损伤越严重的患者, 其认知功能就越差。

在一项研究中, J. J. Pan 等[12]比较了 40 名 ET 患者与 32 名对照组, 这些 ET 患者在临床上没有痴呆, 在尸检时也没有阿尔茨海默病。该研究表明, ET 患者的 Braak 神经原纤维期高于对照组, ET 可能使个体倾向于积累更广泛的细胞 tau 聚集物, 因此, tau 可能在 ET 的认知障碍中发挥核心作用。Radler KH 等[13]首次通过提供从轻度认知障碍到痴呆的转换率数据, 更好地定义了 ET 相关认知障碍, 其提出从 MCI 到痴呆的年转换率为 12.5%, 而关于历史对照的现有研究报告的转换率为 2.6%~6.3%。在 2022 年美国纽约哥伦比亚大学的一项纳入 204 名 ET 患者(平均年龄 78.6 岁, 范围 55~95 岁)的研究中, 发现只有串联步态障碍与整体认知呈负相关, 且与记忆、执行功能、注意力和视觉空间功能呈负相关, 在调整后的模型中, 没有其他运动特征与整体认知相关[14]。

ET 患者认知损害的发病机理尚不明确, 现有研究多关注于小脑损伤, 但无法全面解释 ET 发生发展过程中出现的轻度认知损害(MCI)及老年痴呆的机制。目前有两种主要理论可以解释 ET 患者的认知障碍, 即额叶皮层功能连通性的改变和亚临床或明显的认知情感性小脑综合征(CCAS) [15]。

3. 精神障碍

(一) 焦虑、抑郁

ET 患者常伴有精神障碍, 包括焦虑、抑郁和淡漠等。大量的调查显示, 与正常人相比, ET 患者抑郁和焦虑的发生率显著增加。在印度的一项对 50 例 ET 病例和 50 例对照组的研究中, 发现特发性震颤患者的汉密尔顿抑郁量表评分比对照组的分数要高; ET 患者的汉密尔顿焦虑评定量表得分也显著高于对照组[16]。土耳其一份关于 45 例 ET 患者和 35 例对照组的调查显示, 与对照组相比, ET 患者的 Beck 抑郁评分明显较对照组高, 其中, 中重度抑郁患者(Beck 抑郁量表评分为 20 分)的比率是 35.5%, 对照组为 5.8% [17]。在该研究中, ET 患者的 Beck 焦虑量表分数也明显高于正常人群, 处于中重度焦虑状态(Beck 焦虑量表分数 ≥ 16 分)的患者比例为 71.1%, 而正常人群仅为 20.0%。

在中国的一项研究中, 61 例伴有抑郁的 ET 病例与 12 例非 ET 的抑郁症病例的对照, 使用蒙哥马利抑郁量表评估抑郁症状, ET 患者的抑郁症状较非 ET 的抑郁症患者明显减轻, 并且表现出了不同之处, ET 患者更多表现出缺乏兴趣和内疚感, 注意力难以集中和精力不足[18]。除了从诊所确定的病例外, 居住在土耳其梅尔辛省的 89 例 ET 病例与来自同一人群的 89 例对照组进行了匹配, 其中大多数患者为轻度 ET, 且此前未被诊断为 ET。ET 患者的汉密尔顿抑郁量表得分高于对照组, 在 ET 患者中, 这些得分与震颤的严重程度相关, ET 患者的汉密尔顿焦虑评定量表得分约为匹配对照组的两倍[19]。特发性震颤患者出现焦虑症状的机制至今尚不明确, 王渐等[20]认为可能与以下因素有关: 1) 患者因担忧震颤症状及其对日常生活的影响而焦虑; 2) 焦虑症状与抑郁症状并存; 3) 蓝斑受损与焦虑相关。

(二) 淡漠

在一项研究中, 对 79 例 ET 患者、39 例 PD 患者、20 例肌张力障碍患者和 80 例对照组使用淡漠评估量表, 发现 ET 患者、PD 患者和肌张力障碍患者的淡漠评估量表得分均高于对照组[19]。按抑郁症状的存在/不存在进行分层分析, 发现存在一组伴有淡漠但非抑郁的 ET 病例, 表明淡漠与抑郁症状无关, 可能与 ET 患者额叶功能障碍相关, 这提示额叶功能障碍可能与淡漠相关[1]。在 2022 年佛罗里达大学的一项研究中, 研究对象包括 448 名 PD 患者, 128 名 ET 患者和 136 名正常对照组。发现 PD 组和 ET 组在三个标准情绪量表(BDI-II, AS, STAD)上的得分相似, 两者的平均情绪得分都明显高于正常对照组。唯一的例外是冷漠, PD 组和 ET 组的得分相似, 但只有 PD 组的得分明显高于正常对照组。大约四分之一

的 PD 组和 ET 组超过了 BDI-II 抑郁的临床截止值(对照组约 9%), 而临床显著的冷漠和焦虑的发生率更高(冷漠: PD 组 35.5%, ET 组 28.1%, NC 组 15.4%; 焦虑: PD 35.5%, ET 32.0%, NC 11.8%)。冷漠在帕金森病中比在 ET 中更严重和普遍, 也一直被视为帕金森病的核心神经精神特征, 并与中脑边缘和黑纹状体系统的多巴胺能耗损有关[21]。

4. 睡眠障碍

目前关于特发性震颤的睡眠障碍的报道较少, 基于现有文献, 表明睡眠障碍在该疾病中并不少见, 尤其是睡眠质量差和白天过度嗜睡(通过对以前报告的 Meta 分析证实), 尽管原因尚未确定。ET 与 REM 睡眠障碍或不宁腿综合征并存的情况并不少见。

ET 患者的睡眠障碍主要表现为失眠、早醒和多梦, 其被认为是导致患者生活质量下降的原因之一。在印度的一项研究中, 50 名 ET 患者和 50 名对照组接受 ESS 和 PSQI 评分测试, 有 8% 的对照组 PSQI 得分异常, 46% 的 ET 患者 PSQI 得分异常, 但 ESS 得分异常的百分比无差异[16]。在土耳其进行的研究中, 45 名 ET 患者与 35 名睡眠质量差的对照组(使用 PSQI 进行评估)的比例分别为 62.2% 和 17.1% [17]。在中国的一项研究, 评估了 62 例 ET 病例、62 例 PD 病例和 60 例对照组, PD 患者 PSQI 得分最高, 其次是 ET 和对照组, 睡眠质量差的对照组为 38.3%, ET 患者为 54.8%, PD 患者为 64.5%。10.0% 的对照组、25.8% 的 ET 患者和 32.3% 的 PD 患者的 ESS 评分为 10 分[22]。在一项对 16 例 ET 患者、21 例 PD 患者和 14 例对照组的的多导睡眠图研究中, 许多结果显示, ET 患者的值介于 PD 和对照组之间[23]。快速眼动睡眠障碍与 α -突触核病密切相关, 是阿尔茨海默症的早期诊断指标[24]。近期 SALSONE 等发现, 伴有 RBD 的 ET 患者的神经认知功能、自主神经功能紊乱明显加重, 而伴有 RBD 的 ET 患者既可能是 ET 的一种类型, 也可能是 α -突触核病的前驱转化症状[25]。总体而言, 当前的资料显示, ET 患者有可能存在轻度的睡眠障碍, 甚至可能先于运动症状的出现。

在过去的几年里, 人们对 ET 患者的非运动症状越来越感兴趣, 特别是睡眠障碍的存在。正如 Louis 所述, 蓝斑位点在睡眠调节中可能起到一定作用, 以及关于 ET 患者尸检中脑干路易小体的描述, 其频率高于对照组, 这可能与该疾病的睡眠障碍的发展有关[1]。

5. 其他

(一) 听力异常

在一项早期报告中, 作者研究了 250 名 ET 患者(平均年龄 66.2 ± 13.5 岁)、127 名 PD 患者和 127 名正常对照组, 使用疗养院听力障碍指数(NHHI)评估, ET 患者的 NHHI 评分低于 PD 患者和对照组, ET 患者使用助听器的比例较高。在 74 名 ET 患者的亚样本中进行的纯音听力测定显示, ET 患者在高频率时出现异常阈值, 而非低频率, 作者将其解释为与高频感音神经性听力损失一致[26]。在另一份报告中, 研究了 23 名 ET 患者(平均年龄: 49.4 ± 26.4 岁)和 21 名对照组, 所有受试者都进行了纯音测听、瞬态诱发耳声发射测试(耳蜗功能的测量)和脑干听觉诱发反应测试。与之前的研究相反, 两组的纯音阈值在低频(250 Hz 和 500 Hz)上有差异, 但在高频(1000 Hz、2000 Hz、4000 Hz、6000 Hz)上没有差异。耳声发射反应异常的病例多于对照组, 而脑干听觉诱发反应的 I 波、V 波和 IeV 波峰间潜伏期在两组间无明显差异。作者认为所观察到的感音神经性听力损失是由于耳蜗而不是耳蜗后[27]。患者年龄的差异可以解释两项研究中听力测量结果的不同。总之, 研究表明 ET 患者可能存在感觉神经损害, 但是研究量仍然很少, 病理的确切位置仍未确定。侯立军等[28]采用了问卷调查和听力测试的方法, 发现 ET 组的听力减退率比对照组要高。尽管年龄也是听力减退的一个危险因素, 但是本研究发现, ET 组与对照组在不同年龄的听力减退人群分布比较中, 仍存在着统计学上的显著差异, 这意味着在 ET 患者群体中, 听力减退并不是单

纯衰老性的表现, 并且会随着病情的进展而逐渐加重。侯立军等人还发现 ET 患者的耳鸣发病率高于正常人群, 而这一人群的高频引出率也低于正常人群, 这提示高频听力损伤和耳鸣往往伴随出现。鉴于小脑与下丘、腹侧丘脑的关系, 可认为中枢听觉通路受损是 ET 听力障碍的原因之一[29], 因此, 有必要从脑干至大脑皮层的听觉通道整体角度来探讨 ET 患者听力损害的机制, 以增加对 ET 听力损害的全面认识。

(二) 嗅觉异常

在一些神经退行性疾病中已经注意到会伴有嗅觉功能障碍, 因此也对 ET 患者进行了研究。在一项早期研究中, 使用 40 项宾夕法尼亚大学嗅觉识别测试(UPSIT)评估了 37 名 ET 患者和 37 名对照组的嗅觉: ET 患者的平均 UPSIT 评分比对照组低 2 分[30]。然而, 在其他研究中, 在 UPSIT 中没有检测到 ET 病例对照差异。王晰等人使用德国 16 项嗅棒气味识别测验(SS-16)测试了中国人的嗅觉, 结果显示, 发现特发性震颤患者嗅觉评分与正常对照者无明显差异, 而帕金森病患者嗅觉评分明显低于特发性震颤和正常对照者[20]。但不同研究采用的嗅觉测验方法不同, 没有一个统一的评估标准, 而且对特发性震颤患者嗅觉功能评价结果也存在很大差异。从现有数据来看, 大部分学者都认为特发性震颤患者的嗅觉功能和正常人没有明显区别。

6. 展望

本研究回顾了特发性震颤患者关于认知障碍、焦虑抑郁状态等一系列非运动症状的研究, 内容更为全面, 有助于在今后进一步优化此类患者的管理。不足之处在于目前查阅的文献中主要采用量表来评估患者的非运动症状, 评价结果过于主观, 还有其他更加客观的方式来评估 ET 的临床表现, 例如使用 DSM-5 中的结构化临床访谈来识别包括患者焦虑在内的精神健康状况, 使用多导睡眠监测来分析患者的睡眠情况等。临床医师要对特发性震颤的非运动症状进行更加详细全面的评估, 在病史询问及体格检查上注意鉴别早期的非运动症状, 向患者提供有意义的咨询, 尽早诊断和治疗, 以提高患者的生活质量。特发性震颤患者非运动症状的治疗仍充满挑战, 其流行病学、病因、机制及临床特点等仍需进一步研究。

参考文献

- [1] Louis, E.D. (2016) Non-Motor Symptoms in Essential Tremor: A Review of the Current Data and State of the Field. *Parkinsonism & Related Disorders*, **22**, S115-S118. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.08.034>
- [2] Janicki, S.C., Cosentino, S. and Louis, E.D. (2013) The Cognitive Side of Essential Tremor: What Are the Therapeutic Implications? *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **6**, 353-368. <https://doi.org/10.1177/1756285613489591>
- [3] Lorenz, D., Schwieger, D., Moises, H. and Deuschl, G. (2006) Quality of Life and Personality in Essential Tremor Patients. *Movement Disorders*, **21**, 1114-1118. <https://doi.org/10.1002/mds.20884>
- [4] Benito-León, J., Louis, E.D. and Bermejo-Pareja, F. (2006) Population-Based Case-Control Study of Cognitive Function in Essential Tremor. *Neurology*, **66**, 69-74. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000192393.05850.ec>
- [5] Thawani, S.P., Schupf, N. and Louis, E.D. (2009) Essential Tremor Is Associated with Dementia: Prospective Population-Based Study in New York. *Neurology*, **73**, 621-625. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b389f1>
- [6] Gasparini, M., Bonifati, V., Fabrizio, E., Fabbrini, G., Brusa, L., Lenzi, G.L. and Meco, G. (2001) Frontal Lobe Dysfunction in Essential Tremor: A Preliminary Study. *Journal of Neurology*, **248**, 399-402. <https://doi.org/10.1007/s004150170181>
- [7] Tröster, A.I., Woods, S.P., Fields, J.A., Lyons, K.E., Pahwa, R., Higginson, C.I. and Koller, W.C. (2002) Neuropsychological Deficits in Essential Tremor: An Expression of Cerebello-Thalamo-Cortical Pathophysiology? *European Journal of Neurology*, **9**, 143-151. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2002.00341.x>
- [8] Sahin, H.A., Terzi, M., Uçak, S., Yapici, O., Basoglu, T. and Onar, M. (2006) Frontal Functions in Young Patients with Essential Tremor: A Case Comparison Study. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, **18**, 64-72. <https://doi.org/10.1176/jnp.18.1.64>
- [9] Bermejo-Pareja, F., Louis, E.D. and Benito-León, J. (2007) Risk of Incident Dementia in Essential Tremor: A Population-Based Study. *Movement Disorders*, **22**, 1573-1580. <https://doi.org/10.1002/mds.21553>

- [10] Shill, H.A., Hentz, J.G., Jacobson, S.A., Belden, C., Sabbagh, M.N., Beach, T.G., Driver-Dunckley, E. and Adler, C.H. (2014) Essential Tremor in the Elderly and Risk for Dementia. *Journal of Neurodegenerative Diseases*, **2014**, Article ID: 328765. <https://doi.org/10.1155/2014/328765>
- [11] Louis, E.D., Benito-León, J., Vega-Quiroga, S. and Bermejo-Pareja, F., the Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group (2010) Faster Rate of Cognitive Decline in Essential Tremor Cases than Controls: A Prospective Study. *European Journal of Neurology*, **17**, 1291-1297. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03122.x>
- [12] Pan, J.J., Lee, M., Honig, L.S., Vonsattel, J.P., Faust, P.L. and Louis, E.D. (2014) Alzheimer's-Related Changes in Non-Demented Essential Tremor Patients vs. Controls: Links between Tau and Tremor? *Parkinsonism & Related Disorders*, **20**, 655-658. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.03.003>
- [13] Radler, K.H., Zrodowska, M.A., Dowd, H., Cersonsky, T.E.K., Huey, E.D., Cosentino, S. and Louis, E.D. (2020) Rate of Progression from Mild Cognitive Impairment to Dementia in an Essential Tremor Cohort: A Prospective, Longitudinal Study. *Parkinsonism & Related Disorders*, **74**, 38-42. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.04.008>
- [14] Peterson, A., Chapman, S., Iglesias-Hernandez, D., Tafader, M., Louis, E.D. and Cosentino, S. (2022) Motor Features Associated with Cognition in Non-Demented Individuals with Essential Tremor. *Journal of the Neurological Sciences*, **439**, Article ID: 120323. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120323>
- [15] Cartella, S.M., Bombaci, A., Gallo, G., Ledda, C., Pengo, M., Pignolo, A., Pozzi, F.E., Spina, E., Trinchillo, A., Palermio, G., and Terranova, C., On Behalf of EduNet SIGN (2022) Essential Tremor and Cognitive Impairment: Who, How, and Why. *Neurological Sciences*, **43**, 4133-4143. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06037-4>
- [16] Chandran, V., Pal, P.K., Reddy, J.Y., Thennarasu, K., Yadav, R. and Shivashankar, N. (2012) Non-Motor Features in Essential Tremor. *Acta Neurologica Scandinavica*, **125**, 332-337. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01573.x>
- [17] Sengul, Y., Sengul, H.S., Yucekaya, S.K., Yucel, S., Bakim, B., Pazarci, N.K. and Ozdemir, G. (2015) Cognitive Functions, Fatigue, Depression, Anxiety and Sleep Disturbances: Assessment of Nonmotor Features in Young Patients with Essential Tremor. *Acta Neurologica Belgica*, **115**, 281-287. <https://doi.org/10.1007/s13760-014-0396-6>
- [18] Li, Z.W., Xie, M.J., Tian, D.S., Li, J.J., Zhang, J.P., Jiao, L., Tang, Z.P. and Tang, R.H. (2011) Characteristics of Depressive Symptoms in Essential Tremor. *Journal of Clinical Neuroscience*, **18**, 52-56. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2010.05.021>
- [19] Dogu, O., Louis, E.D., Sevim, S., Kaleagasi, H. and Aral, M. (2005) Clinical Characteristics of Essential Tremor in Mersin, Turkey—A Population-Based Door-to-Door Study. *Journal of Neurology*, **252**, 570-574. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0700-8>
- [20] 王淞, 陈生弟. 特发性震颤非运动症状研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14(5): 446-449.
- [21] Ratajska, A.M., Scott, B.M., Lopez, F.V., Kenney, L.E., Foote, K.D., Okun, M.S., Price, C. and Bowers, D. (2022) Differential Contributions of Depression, Apathy and Anxiety to Neuropsychological Performance in Parkinson's Disease versus Essential Tremor. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, **44**, 651-664. <https://doi.org/10.1080/13803395.2022.2157796>
- [22] Chen, J., Yao, J., Chen, L., Miao, H., Mao, C. and Liu, C. (2015) [Sleep Disorders Associated with Essential Tremor and Parkinson's Disease]. *National Medical Journal of China*, **95**, 205-209. (In Chinese)
- [23] Barut, B.O., Tascilar, N. and Varo, A. (2015) Sleep Disturbances in Essential Tremor and Parkinson Disease: A Polysomnographic Study. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM*, **11**, 655-662. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4778>
- [24] Rodríguez-Blázquez, C., Forjaz, M.J., Kurtis, M.M., Balestrino, R. and Martínez-Martin, P. (2018) Rating Scales for Movement Disorders with Sleep Disturbances: A Narrative Review. *Frontiers in Neurology*, **9**, Article 435. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00435>
- [25] Bugalho, P., Salavisa, M., Borbinha, C., Fernandes, M., Meira, B., Barbosa, R. and Mendonca, M. (2021) REM Sleep Behaviour Disorder in Essential Tremor: A Polysomnographic Study. *Journal of Sleep Research*, **30**, e13050. <https://doi.org/10.1111/jsr.13050>
- [26] Ondo, W.G., Sutton, L., Dat Vuong, K., Lai, D. and Jankovic, J. (2003) Hearing Impairment in Essential Tremor. *Neurology*, **61**, 1093-1097. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000086376.40750.AF>
- [27] Balaban, H., Altuntaş, E.E., Uysal, I.O., Sentürk, I.A. and Topaktaş, S. (2012) Audio-Vestibular Evaluation in Patients with Essential Tremor. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **269**, 1577-1581. <https://doi.org/10.1007/s00405-011-1801-x>
- [28] 侯立军, 马立, 耿荔蓉, 岳晓丽, 朱榆红, 李燕. 特发性震颤听力障碍特点及其本质分析[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(1): 46-49.
- [29] Sengul, Y. (2020) Auditory and Olfactory Deficits in Essential Tremor—Review of the Current Evidence. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, **10**, 3. <https://doi.org/10.5334/tohm.57>

-
- [30] Louis, E.D., Bromley, S.M., Jurewicz, E.C. and Watner, D. (2002) Olfactory Dysfunction in Essential Tremor: A Deficit Unrelated to Disease Duration or Severity. *Neurology*, **59**, 1631-1633.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000033798.85208.F2>