

Mariusz Siemiński¹,
Walenty M. Nyka¹,
Anna Nitka-Siemińska²

¹Klinika Neurologii Dorosłych,
Akademia Medyczna w Gdańsku

²Klinika Chorób Psychiczych
i Zaburzeń Nerwicowych,
Akademia Medyczna w Gdańsku

Drżenie samoistne

STRESZCZENIE

Drżenie samoistne (ET, *essential tremor*) jest jednym z najczęstszych zaburzeń ruchu. Jego podstawowy i często jedyny objaw to czynnościowe i posturalne drżenie rąk, które jest generowane na poziomie jąder oliwki i mózdzku. Ponieważ drżenie jest częstym objawem w medycynie, dlatego ET wymaga starannej diagnostyki różnicowej. Chociaż często określa się je mianem „łagodnego drżenia”, to może być przyczyną istotnego obniżenia jakości życia chorych. Drżenie samoistne można leczyć farmakologicznie (stosując np. primidon lub propranolol) albo chirurgicznie (wykonując talamotomię lub implantując stymulator głębokich struktur mózgowia).

słowa kluczowe: drżenie samoistne, diagnostyka, leczenie



W konsekwencji tej choroby z biegiem czasu pogłębiają się niesprawność fizyczna i izolacja socjalna

WSTĘP

Drżenie samoistne (ET, *essential tremor*) jest najczęstszym zaburzeniem ruchowym w populacji osób starszych. Przyczyna i dokładny patomechanizm tego zaburzenia pozostają nieznane. W konsekwencji tej choroby z biegiem czasu pogłębiają się niesprawność fizyczna i izolacja socjalna. Objawia się przede wszystkim drżeniem rąk, przedramion oraz głowy. Drżenie jest częstym zjawiskiem w neurologii. Nazywamy tak oscylacyjne mimowolne ruchy części ciała. Należy rozróżnić następujące typy drżenia:

- drżenie spoczynkowe — występuje, gdy kończyna lub głowa pozostają w spoczynku i są podparte, a pacjent nie musi pokonywać siły ciężkości; ten typ drżenia obserwuje się na przykład w chorobie Parkinsona;
- drżenie posturalne — występuje wówczas, gdy pacjent przeciwstawia się sile

grawitacji, na przykład unosząc rękę; często jest to zjawisko fizjologiczne;

- drżenie kinetyczne — pojawia się przy wykonywaniu przez pacjenta określonego ruchu; klinicznym przykładem drżenia kinetycznego jest drżenie zamiarowe, stwierdzone u chorych z uszkodzeniem mózdzku.

Najpoważniejszy problem w klinicznej ocenie drżenia dotyczy decyzji, czy zjawisko to należy do fizjologii, czy jest już oznaką choroby oddziałującej na jakość życia pacjenta. Ocena ta jest bardzo ważna w przypadku drżenia samoistnego, ponieważ nie ustalono ostatecznie kryteriów diagnostycznych. Celnie ujął to Findley: „Drżenie samoistne w pewnym sensie jest podobne do ‘sztuki’. Wszyscy wiedzą, czym jest sztuka, lecz nikt nie potrafi jej zdefiniować” [1].

Adres do korespondencji:
dr med. Mariusz Siemiński
Klinika Neurologii Dorosłych
Akademia Medyczna w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80–212 Gdańsk
tel.: (058) 349 23 00
faks: (058) 349 23 20
e-mail: msiem@wp.pl

Copyright © 2007 Via Medica
ISSN 1897-3590

Tabela 1

Kryteria rozpoznania drżenia samoistnego

Kryteria podstawowe	Kryteria drugorzędne
1. Obustronne drżenie czynnościowe i posturalne rąk i przedramion (bez drżenia spoczynkowego)	4. Długi czas trwania objawów
2. Brak jakichkolwiek innych objawów neurologicznych (z wyjątkiem sztywności typu koła zębatego)	5. Dodatni wywiad rodzinny
3. Izolowane drżenie głowy, bez ruchów dystonicznych	6. Ustępowanie objawów pod wpływem alkoholu

KRYTERIA ROZPOZNANIA DRŻENIA SAMOISTNEGO

Mimo niejednoznacznej natury tego schorzenia, członkom amerykańskiego *Movement Disorder Society* udało się opracować zestaw kryteriów, na podstawie których można rozpoznać drżenie samoistne. Podzielono je na kryteria podstawowe i drugorzędne (tab. 1) [2].

EPIDEMIOLOGIA

Brak jednoznacznych kryteriów różnicujących patologiczne drżenie samoistne od drżenia fizjologicznego oraz od innych chorób przebiegających z ruchami mimowolnymi był przyczyną problemów przy prowadzeniu badań epidemiologicznych. Z tego powodu poszczególne badania znacznie różniły się pod względem wyników. Rozpowszechnienie ET waha się od 0,31% do 4,02% w populacji ogólnej i od 0,33% do 6,62% w populacji osób w wieku powyżej 40 lat [1]. W badaniu populacji osób w 8. dekadzie życia stwierdzono częstość występowania drżenia samoistnego na poziomie 12,6% [3].

Z badań epidemiologicznych wynika, że niezależnie od przyjętych kryteriów rozpoznania drżenia samoistnego, częstość występowania tej choroby wzrasta z wiekiem (po 65. roku życia choroba występuje w 40 przypadkach na 1000 badanych). Częściej chorują osoby rasy białej, natomiast nie ma jednoznacznych zależności między występowaniem objawów a płcią [4].

W badaniach retrospektywnych stwierdzono, że częstość rozpoznawania drżenia

samoistnego wzrastała wprost proporcjonalnie do stopnia dostępności opieki medycznej i poziomu wiedzy na temat tej choroby [1].

W badaniach epidemiologicznych zauważono również współwystępowanie ET z innymi zaburzeniami. Dużo uwagi poświęcono zależnościom między drżeniem samoistnym a chorobą Parkinsona. W jednym z badań Koller i wsp. stwierdzili, że wśród pacjentów z ET choroba Parkinsona występuje częściej niż w populacji ogólnej [5]. Jednak w innym badaniu, biorącym pod uwagę także rozpoznania patologiczne, ustalono, że ryzyko zachorowania na chorobę Parkinsona nie różni się między populacją ogólną a grupą pacjentów z ET [6].

PATOFIZJOLOGIA

Patomechanizm drżenia samoistnego nie jest wyjaśniony. W badaniach anatomopatologicznych mózgow osób chorujących na drżenie samoistne nie stwierdzono istotnych odchyleń, poza obecnością ciałek Lewy'ego, zlokalizowanych głównie w miejscu sinawym [7]. Badania elektrofizjologiczne sugerują, że za drżenie odpowiedzialny jest „ośrodkowy generator oscylacji” — zespół nadaktywnych pętli neuronowych, nadających rytm pobudzeniom ruchowym. W badaniach EMG połączonych z obserwacją drżenia wykluczono obwodowe pochodzenie objawów [8]. Z eksperymentów przeprowadzanych na modelach zwierzęcych wynika, iż ów „generator” jest zlokalizowany w dolnym jądrze oliwki pnia mózgu. Powstające tam rytmiczne impulsy wysyłane są do jąder mózdzku, a na

”
Z badań epidemiologicznych wynika, że częstość występowania tej choroby wzrasta z wiekiem



We wszystkich badaniach epidemiologicznych zwrócono uwagę na rodzinne występowanie ET



Objawem dominującym w drżeniu samoistnym jest drżenie o częstotliwości 4–12 Hz, najczęściej obejmujące kończyny górne



Charakterystyczną cechą drżenia samoistnego jest ustępowanie objawów pod wpływem alkoholu

stępnie drogami mózdkowo-wzgórzowo-korową i piramidową do neuronów ruchowych rdzenia kręgowego. Generowanie oscylacyjnych wyładowań jest naturalną właściwością dolnego jądra oliwki, jednak w stanie zdrowia aktywność ta pozostaje pod kontrolą złożonych mechanizmów hamowania neuronalnego. Z nieznaney przyczyny u pacjentów z ET kontrola ta ulega osłabieniu [9].

We wszystkich badaniach epidemiologicznych zwrócono uwagę na rodzinne występowanie ET. Choroba występowała u członków rodzin od 17,4% do 100% osób z ET. Na podstawie analizy rodowodów pacjentów z rodzinnym drżeniem samoistnym stwierdzono, że choroba ta dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący, z praktycznie całkowitą penetracją. W badaniach genomu członków rodzin obciążonych występowaniem drżenia samoistnego stwierdzono geny mogące wywoływać tę chorobę na ramieniu *q* chromosomu 3 i ramieniu *p* chromosomu 2 (geny ETM 1 i 2) [1, 10].

OBJAWY KLINICZNE

Objawem dominującym w drżeniu samoistnym jest drżenie o częstotliwości 4–12 Hz, najczęściej obejmujące kończyny górne. Częstotliwość drżenia maleje z wiekiem chorych. Drżenie ma charakter posturalny lub kinetyczny, natomiast nie stwierdza się drżenia spoczynkowego, typowego dla zespołów parkinsonowskich. Występowanie drżenia spoczynkowego u pacjenta z podejrzeniem drżenia samoistnego może być spowodowane niewygodną pozycją, niezapewniającą odpowiedniego podparcia całemu ciału. Często „drżenie spoczynkowe” u chorych z ET jest drżeniem posturalnym wywołanym przez niemożność pełnego rozluźnienia mięśni [10]. Drżenie może też obejmować głowę (40,8% pacjentów), głos (17,4%), kończyny dolne (13,7%), a rzadziej tułów, żuchwę i język [11]. Drżenie może być wyczuwalne podczas badania napięcia mięśniowego, zwłaszcza gdy pacjent jednocześnie wykonuje ruch inną częścią

ciała (objaw Fromenta). Zjawisko to przypomina sztywność typu „koła zębatego” charakterystycznego dla zespołu parkinsonowskiego, co może spowodować mylne rozpoznanie. W bardziej zaawansowanym stadium ET mogą pojawić się zaburzenia chodu i drżenie zamiarowe. Objawy te, będące elementami zespołu mózdkowego, przemawiają za słusznością teorii o oliwkowo-mózdkowym pochodzeniu drżenia samoistnego.

U części pacjentów z ET występuje izolowane drżenie głowy. Należy wówczas upewnić się, czy nie jest ono wywołane nieprawidłowym ustawieniem głowy i szyi lub przykurczem mięśniowym, co może być objawem dystonii.

Charakterystyczną cechą drżenia samoistnego jest ustępowanie objawów pod wpływem alkoholu. Jest to szczególnie widoczne u młodszych chorych.

Drżenie i ewentualnie objaw „koła zębatego” są jedynymi objawami neurologicznymi stwierdzanymi u pacjentów z drżeniem samoistnym. Obecność innych symptomów, takich jak zaburzenia chodu, nasilona sztywność, spowolnienie ruchowe, oraz nagły początek objawów, przyjmowanie leków mogących wywołać drżenie lub cechy dystonii mogą przemawiać za obecnością innych chorób układu ruchu, zwłaszcza z kręgu zaburzeń pozapiramidowych.

W badaniach laboratoryjnych, elektrofizjologicznych i neuroobrazowych nie stwierdza się odchyień charakterystycznych dla drżenia samoistnego, nie stanowią więc podstawy rozpoznania i metody monitorowania leczenia.

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA DRŻENIA SAMOISTNEGO

Drżenie jest częstym i niecharakterystycznym objawem w medycynie. Może być wynikiem zaburzeń neurologicznych, jak i wahań hemostazy ogólnoustrojowej. Dlatego diagnostyka różnicowa drżenia samoistnego jest bardzo trudna i wymaga dokładne-

Tabela 2

Choroby i zespoły istotne w diagnostyce różnicowej drżenia samoistnego

■ Nadczynność tarczycy	■ Choroba Parkinsona
■ Zatrucie, nadużycie leków	■ Uszkodzenie mózdzku w przebiegu innych chorób układu nerwowego
■ Mioklonie korowe	■ Drżenie ortostatyczne
■ Dystonie (ogniskowe, korowe, związane z konkretną czynnością)	■ Drżenie w przebiegu neuropatii obwodowej

go zebrania wywiadu i starannego badania internistycznego i neurologicznego. Najważniejsze jednostki chorobowe, które należy wziąć pod uwagę, różnicując drżenie samoistne, przedstawiono w tabeli 2.

LECZENIE DRŻENIA SAMOISTNEGO

Ze względu na niesprawność i izolację społeczną wywołaną drżeniem spoczynkowym konieczne jest szybkie rozpoznanie tej choroby i wdrożenie odpowiedniego leczenia. Istnieją dwie strategie terapii drżenia samoistnego: farmakologiczna i chirurgiczna.

Wśród leków łagodzących objawy drżenia samoistnego przede wszystkim należy wymienić primidon, propranolol oraz toksynę botulinową.

Primidon (Mizodin) to lek przeciwpadaczkowy o budowie zbliżonej do kwasu barbiturowego. Stosowanie tego leku prowadzi do redukcji drżenia (głównie amplitudy) o 40–50%. Nie jest znany mechanizm działania primidonu prowadzący do redukcji drżenia. Ze względu na możliwość wystąpienia objawów ubocznych (nudności, zawroty głowy i senność) terapię powinno się rozpoczynać od niskiej dawki — 25 mg/dobę. Zalecana dawka terapeutyczna waha się od 50 do 350 mg dziennie, lecz w razie potrzeby dawkę dobową można zwiększyć do 750 mg. Lek należy przyjmować w pojedynczej dawce wieczorem. Objawy uboczne na ogół ustępują po kilku dniach przyjmowania leku [13, 11].

Propranolol (Propranolol) to nieselektywny β -adrenolityk, pozbawiony aktywności sympatykomimetycznej. W badaniach klinicznych przynosił poprawę u 40–50% pa-

cientów z ET, prowadząc do redukcji amplitudy drżenia, bez zmiany jego częstotliwości. Mechanizm jego działania w tej chorobie pozostaje niewyjaśniony. Optymalna dawka propranololu w drżeniu samoistnym to 240–320 mg na dobę. Zalecane są preparaty o powolnym uwalnianiu, umożliwiające przyjmowanie leku raz dziennie. Objawy uboczne to: hipotonia, bradykardia, uczucie zmęczenia, nudności, biegunki, wysypka, zaburzenia libido, zaburzenia nastroju. Należy pamiętać o przeciwwskazaniach do stosowania β -adrenolityku, takich jak astma oskrzelowa, cukrzyca, bradykardia zatokowa, blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca [13, 11].

Toksyna botulinowa (Botox) — w przypadku drżenia samoistnego stosowano iniekcję 100 jednostek toksyny w okolicę mięśni zginaczy i prostowników ręki, doprowadzając do redukcji drżenia utrzymującego się jeszcze 4 tygodnie po zabiegu. Iniekcje niewielkich dawek toksyny botulinowej znalazły także zastosowanie w terapii drżenia głosu i podniebienia. Przy podawaniu tego leku należy pamiętać o możliwej interakcji z antybiotykami oddziałującymi na złącze nerwo-mięśniowe [13].

Do innych leków, które znalazły zastosowanie w leczeniu ET, można zaliczyć benzydwaazepiny, gabapentynę i topiramate. Spośród benzodwaazepin najbardziej obiecująco przeszedł próby kliniczne alprazolam. Lek ten był stosowany w dawkach 0,75 do 2,75 mg, z dobrym efektem terapeutycznym i przy zadowalającej tolerancji. Bezodiazepiny należy jednak stosować bardzo ostrożnie,

”
Wśród leków łagodzących objawy drżenia samoistnego przede wszystkim należy wymienić primidon, propranolol oraz toksynę botulinową



Gdy leczenie farmakologiczne nie przynosi pożądanych efektów, a nasilenie objawów istotnie obniża jakość życia pacjenta, wskazana jest interwencja neurochirurgiczna

ze względu na objawy uboczne i ryzyko uzależnienia. Gabapentyna udowodniła swoją skuteczność w ET w próbie porównawczej z propranololem, w której oba leki okazały się równie skuteczne pod względem redukcji drżenia i poprawy sprawności ruchowej chorych. Zalecane jest stosowanie dawki terapeutycznej 1200 mg gabapentyny [11]. Spośród leków przeciwpadaczkowych również topiramata okazał się skuteczny w leczeniu drżenia samoistnego. Ten lek należy stosować w dawce 300–400 mg/dobę.

Gdy leczenie farmakologiczne nie przynosi pożądanych efektów, a nasilenie objawów istotnie obniża jakość życia pacjenta, wskazana jest interwencja neurochirurgiczna. Sytuacja taka może mieć miejsce nawet u 50% pacjentów z ET [14]. Istnieją dwie metody leczenia chirurgicznego. Pierwsza z nich to talamotomia — stereotaktyczne niszczenie jąder wzgórza biorących udział w generowaniu drżenia. Operacje te przynoszą znaczną poprawę stanu klinicznego pacjentów, przy niewielkim odsetku powikłań. Niepożądanymi efektami tych operacji mogą być

dyzartria, zaburzenia czucia na kończynach, zaburzenia chodu i równowagi, osłabienie siły mięśniowej kończyn, zaburzenia poznawcze.

Druga metoda leczenia to stymulacja elektryczna głębokich struktur mózgowia. Elektrody stymulatora umieszczane są wśród jąder brzusznych wzgórza. Poprawa jest widoczna u 80–85% pacjentów. Możliwe objawy uboczne implantacji stymulatora to bóle głowy, parestezje, obniżenie siły mięśniowej kończyn, napady drgawkowe [15].

PODSUMOWANIE

Drżenie samoistne jest często spotykaną dolegliwością w podstawowej opiece zdrowotnej. Chociaż choroba ta często jest określana mianem „łagodnego drżenia”, to może być przyczyną istotnego obniżenia jakości życia pacjenta. Dlatego zbierając wywiad i badając chorych, zwłaszcza w wieku podeszłym, należy zwrócić uwagę na objawy tego zespołu. Właściwe leczenie drżenia samoistnego może przynieść znaczną poprawę stanu klinicznego chorych.

PIŚMIENNICTWO

1. Findley L.J. Epidemiology and genetics of essential tremor. *Neurology* 2000; 54 (11): (supl. 4): 8–13.
2. Bain P., Brin M., Deuschl G. i wsp. Criteria for the diagnosis of essential tremor. *Neurology* 2000; 54 (11): (supl. 4): 7.
3. Rautakorpi I., Takala J., Marttila R.J. i wsp. Essential tremor in a Finnish population. *Acta Neurol. Scand.* 1982; 66: 58–67.
4. Louis E.D., Marder K., Cote L. i wsp. Differences in the prevalence of essential tremor among elderly African, American, whites and Hispanics in Northern Manhattan, NY. *Arch. Neurol.* 1995; 52: 1201–1205.
5. Koller W.C., Busenbark K., Gray C. i wsp. Classification of essential tremor. *Clin. Neuropharmacol.* 1992; 15: 81–87.
6. Rajput A., Robinson C.A., Rajput A.H. Essential tremor course and disability: a clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology* 2004; 62: 932–936.
7. Louis E.D., Honig L.S., Vonsattel J.P. i wsp. Essential tremor associated with focal nonigral Lewy bodies: a clinicopathologic study. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 1004–1007.
8. Elble R.J. Central mechanisms of tremor. *J. Clin. Neurophysiol.* 1996; 13: 133–144.
9. Deuschl G., Elble R.J. The pathophysiology of essential tremor. *Neurology* 2000; 54 (11): (supl. 4): 14–20.
10. Bain P.G., Findley L.J., Thompson P.D. i wsp. A study of hereditary essential tremor. *Brain* 1994; 117: 805–824.
11. Pahwa R., Lyons K.E. Essential Tremor: Differential Diagnosis and Current Therapy. *Am. J. Med.* 2003; 115: 134–142.
12. Lou J.S., Jankovic J. Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology* 1991; 41: 234–238.
13. Koller W.C., Hristova A., Brin M. Pharmacologic treatment of essential tremor. *Neurology* 2000; 54 (11): (supl. 4): 30–38.
14. Koller W.C., Busenbark K., Miner K. The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group. *Ann. Neurol.* 1994; 35: 717–723.
15. Pahwa R., Lyons K., Koller W.C. Surgical treatment of essential tremor. *Neurology* 2000; 54 (11): (supl. 4): 39–44.