

Drżenie samoistne — nowe koncepcje patogenetyczne

Sławomir Budrewicz, Magdalena Koszewicz, Ewa Kozirowska-Gawron

Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono przegląd współczesnego piśmiennictwa na temat drżenia samoistnego (ET, *essential tremor*), jego patogenety (z uwzględnieniem czynników dziedzicznych i środowiskowych), obrazu klinicznego oraz leczenia. Zwrócono uwagę na wielobjawowy charakter schorzenia, które dotychczas zwykle traktowano jako monosymptomatyczne, a także na różnorodność zmian neuropatologicznych mózgowia. Ponadto zaprezentowano aktualne możliwości leczenia objawowego; leczenie farmakologiczne, z oceną siły rekomendacji i bezpieczeństwa stosowanych preparatów oraz leczenia operacyjnego. W świetle współczesnej wiedzy nie ma przekonujących danych, czy ET jest izolowaną jednostką chorobową, czy też raczej stanowi grupę odrębnych schorzeń.

Polski Przegląd Neurologiczny 2014; 10 (4): 139–144

Słowa kluczowe: drżenie samoistne, epidemiologia, diagnostyka, leczenie

Historia badań, epidemiologia i obraz kliniczny

Rodzinne występowanie drżenia samoistnego (ET, *essential tremor*) opisał w 1836 roku niemiecki lekarz Georg Friedrich Most. Kolejne prace poświęcone temu schorzeniu to opis Pietro Burreiego z 1874 roku, który określił drżenie włoskim terminem *tremore semplice essenziale*, oraz monografia Charlesa L. Dany’ego, wydana w Stanach Zjednoczonych w 1887 roku [1–6]. Jean-Martin Charcot, jeden z twórców neurologii, różnicował ET i chorobę Parkinsona (PD, *Parkinson’s disease*), oceniając próbki odręcznego pisma chorych.

Klasyyczny opis choroby przedstawił w 1925 roku rosyjski lekarz Łazar Salomonowicz Minor [1–3]. Od jego nazwiska pochodzi eponimiczna nazwa schorzenia — choroba Minora.

Dane dotyczące częstości występowania schorzenia są niejednoznaczne. Uważa się jednak, że jest to jedno z najczęstszych zaburzeń ruchowych. Według różnych źródeł częstość występowania waha się od 0,008% do 22%; średnio w populacji ogólnej ocenia się ją na 0,9%, u osób w wieku 65 i więcej lat — na 4,6%, natomiast w grupie wiekowej 70–79 lat — aż na 12,6% [1, 5–12]. W Stanach Zjednoczonych schorzenie to występuje częściej u Amerykanów rasy kaukaskiej niż u Amerykanów pochodzenia afrykańskiego, a w północnym Izraelu — rzadziej w populacji miejscowości arabskich [13, 14]. W badaniu *Neurological Disorders in Central Spain* (NEDICES) przeprowadzonym w Hiszpanii częstość występowania ET wynosiła 4,8% i była większa niż częstość wszystkich typów parkinsonizmu (2,2%) oraz podobna do częstości występowania chorób naczyniowych mózgu (w tym przejściowego napadu niedokrwiennego [TIA, *transient ischaemic attack*] i udaru), która wynosiła 4,9% [12, 15].

Drżenie w ET ma charakter pozycyjny, kinetyczny oraz izometryczny (rodzaje drżenia wykonawczego). Polega na ruchach przywodzenia–odwodzenia, prostowania–zginania palców, rzadko natomiast obserwuje się ruchy pronacyjne lub supinacyjne. Ruchy są stałe, rytmiczne, synchroniczne, obustronne, zwykle symetryczne, chociaż w początkowym okresie choroby mogą być asymetryczne [3–5, 15–17]. Zwykle drżenie występuje w zakresie przedramion i dłoni, może jednak dotyczyć także głowy (ruchy „tak-tak” lub „nie-nie”), kończyn dolnych, żuchwy, warg, języka (z towarzyszącymi dyzartrią i drżeniem

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Sławomir Budrewicz
Katedra i Klinika Neurologii
Uniwersytet Medyczny
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
e-mail: s.budrewicz@wp.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2014, tom 10, 4, 139–144
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp. k.
Copyright © 2014 Via Medica

głosu), a także tułowia. Nasila się podczas emocji i zmęczenia; jego częstotliwość wynosi 4–14 Hz i zwykle jest stała u danego chorego [2, 3, 5, 17]. Wyróżnia się dwa typy drżenia: typ I — z zakresem częstotliwości 7–14 Hz oraz typ II — poniżej 6,5 Hz. Z postępowaniem choroby częstotliwość drżenia maleje, a jego amplituda zwykle narasta [18]. Dlatego u osób starszych częstotliwość drżenia może być podobna, jak w PD. Czynniki ryzyka choroby są: wiek, występowanie rodzinne, narażenie na alkaloidy β -karbolinowe (w tym harmalinę), ołów, rtęć, pestycydy chloroorganiczne. Pierwsze objawy najczęściej pojawiają się w 2. i 6. dekadzie życia, a w postaci młodzieńczej może współwystępować dystonia [3–5, 16].

Critchley [19] wyróżnił trzy fazy schorzenia ze względu na szybkość narastania objawów klinicznych:

- fazę 1. — powolnego narastania objawów, trwającą kilka lat;
- fazę 2. — *plateau*, trwającą zwykle kilkanaście lat;
- fazę 3. — nasilenia się drżenia, występującą w starszym wieku.

Wyróżnia się sporadyczną oraz rodzinną postać ET. Wywiad rodzinny dotyczy 17–100% chorych [18, 20]. Postać rodzinna zwykle objawia się wcześniej niż sporadyczna. W tym heterogennym genetycznie schorzeniu dziedziczenie jest zwykle autosomalne dominujące o zmiennej penetracji genu. Lokalizacja opisanych dotychczas genów to w rodzinie islandzkiej — 3q13 (ETM1), w rodzinie czesko-amerykańskiej — 2p25-p22 (ETM2), poza tym 6p23 (ETM3) i 16p11 (ETM4) [21]. Drżenie samoistne charakteryzuje się także heterogennością kliniczną. Do towarzyszących drżeniu objawów należą między innymi dystonia szyjna, parkinsonizm, kurcz pisarski, kurcz powiek, dystonia krtaniowa, zaburzenia chodu tandemowego, mioklonie, zaburzenia depresyjne i poznawcze, zmiany osobowości, zaburzenia węchu i słuchu, a także zaburzenia snu [3, 17, 22–27]. U 70% chorych obserwuje się wyraźne zmniejszenie amplitudy drżenia po spożyciu alkoholu (utrzymujące się zwykle do 3 h).

Podstawą kryteriów rozpoznania ET opracowywanych przez różne zespoły ekspertów, między innymi przez *the Tremor Research Investigation Group* (TRIG) i *Movement Disorder Society* (MDS), są kliniczna charakterystyka drżenia, bez uwzględnienia innych zaburzeń ruchowych i pozaruchowych występujących w ET, oraz wyniki badań pomocniczych [28, 29]. W tabeli 1 przed-

Tabela 1. Kryteria rozpoznania drżenia samoistnego (wg [28])

Podstawowe
Obustronne drżenie pozycyjne/kinetyczne kończyn górnych bez drżenia spoczynkowego
Brak innych objawów neurologicznych z wyjątkiem objawu Fromenta
Izolowane drżenie głowy, bez cech dystonii
Dodatkowe
Czas trwania objawów > 3 lat
Występowanie rodzinne
Pozytywna reakcja na alkohol

stawiono kryteria rozpoznania ET według Bain i wsp. 2000 roku [28].

Ponieważ ET obecnie traktuje się jako schorzenie wielobjawowe, o wieloczynnikowej etiologii, to w najbliższej przyszłości można się spodziewać opracowania nowych, uaktualnionych kryteriów diagnostycznych.

Patofizjologia i neuropatologia drżenia samoistnego

Podłoże biochemiczne ET nie jest jednoznacznie określone. Uważa się, że w etiologii schorzenia istotną rolę odgrywają zaburzenia czynności układu GABA-ergicznego [30, 31]. U chorych stwierdzono obniżenie stężenia kwasu gamma-aminomasłowego (GABA, *gamma aminobutyric acid*) w płynie mózgowo-rdzeniowym. Natomiast w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) wykazano zwiększone wiązanie 11 C-flumazenilu do receptorów GABA w mózdku. W badaniach autopsyjnych stwierdzono zmniejszenie liczby receptorów GABA A i B w jądrze zębatym. W modelu eksperymentalnym objawy kliniczne podobne do ET obserwowano u myszy pozbawionych genów dla receptora GABA A lub transportera GABA Gat1 [32, 33]. W żadnej z badanych rodzin chorych z ET nie stwierdzono dotychczas mutacji w obrębie tych genów [32]. Na udział układu GABA-ergicznego w etiologii ET może wskazywać także przeciwdrzenny efekt działania etanolu, który najprawdopodobniej wynika z jego łączenia się z receptorami GABA.

W badaniach obrazowych metodą czynnościowego rezonansu magnetycznego (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*) i PET u chorych z ET uwidaczniano wzmożoną aktywność kory mózdku, jądra czerwienego, wzgórza oraz kory ruchowej [34]. W spektroskopii MR wykazywano

redukcję piku N-acetylasparaginy w obrębie kory mózdzku, co może świadczyć o utracie neuronów [35]. W pojedynczych doniesieniach w badaniu MR metodą obrazowania tensora dyfuzji (DTI, *diffusion tensor imaging*) stwierdzano zmniejszenie liczby odmoźdzkowych szlaków w istocie białej [36]. W etiologii ET rozważano także możliwość uszkodzenia obwodowego z zaburzeniami czynności adrenoreceptorów w mięśniach.

Stworzenie banku mózgow chorych z ET (*the Essential Tremor Centralized Brain Repository at Columbia University*), na wzór banku mózgow chorych z PD, pozwoliło na uzyskanie danych z wielu badań neuropatologicznych i nowe spojrzenie na etiologię ET [37, 38]. U części chorych wykazano obecność zmian zwyrodnieniowych w mózdzku z towarzyszącym zmniejszeniem liczby komórek Purkiniego (PC, *Purkinje cell*), natomiast w pozostałych przypadkach — obecność ciał Lewy’ego w miejscu sinawym (*locus coeruleus*). Zmiany zwyrodnieniowe w mózdzku charakteryzują się większą liczbą komórek glejowych Bergmanna, stanowiących niespecyficzną odpowiedź na uszkodzenie, oraz obecnością PC z „torpedami” (10-krotnie więcej niż w grupie kontrolnej; również w większej liczbie niż w chorobie Alzheimera [AD, *Alzheimer’s disease*] i PD) [15, 39–42]. „Torpedy” to wrzecionowate obrzmienia proksymalnej części aksonu PC zawierające ciasno upakowane, chaotycznie ułożone neurofilamenty [43–45]. Są markerem uszkodzenia PC, ale nie są zmianami swoistymi dla ET. Występują również w zatruciu rtęcią, we wrodzonych ataksjach mózdkowych oraz uszkodzeniu mózdzku w przebiegu zespołu paranowotworowego [3]. U chorych z ET stwierdzano zmniejszenie liczby PC w porównaniu z grupą kontrolną, a także ich heterotopię, głównie w obrębie warstwy drobinowej kory mózdzku. Komórki Purkiniego mogą też zawierać wtęty ubikwityno-dodatnie. Poza tym obserwuje się zmiany zanikowe w jądrze zębatym, obrzęk dendrytów, zmniejszenie liczby włókien eferentnych oraz patologię określaną jako *basket cell* lub *hairy baskets* [46]. Innym rodzajem zmian w ET są ciała Lewy’ego zlokalizowane w pniu mózgu, przede wszystkim w miejscu sinawym, rzadko w istocie bezimiennej i jądrze grzbietowym nerwu błędnego [11, 38]. Lokalizacja ciał Lewy’ego jest inna niż w PD, w której w fazie przedklinicznej lokalizują się one w jądrze grzbietowym nerwu błędnego, a w fazie klinicznej — przede wszystkim w istocie czarnej. Niektórzy autorzy uważają

ET za wyjątkową, ograniczoną postać choroby ciał Lewy’ego. Zmniejszenie stężenia noradrenaliny w miejscu sinawym powoduje osłabienie hamującego działania PC i prowadzi do wystąpienia ruchów mimowolnych [3, 31].

W patofizjologii ET istotną rolę przypisuje się komórkom oscylatorowym, których nieprawidłowa czynność powoduje występowanie drżenia. Przyjmuje się istnienie jednego lub wielu oscylatorów odpowiedzialnych za generowanie drżenia. W modelu zwierzęcym, związanym z toksycznym działaniem harmaliny, stwierdza się selektywne uszkodzenie oliwki. Harmalina i jej pochodne — harmany są obecne w roślinach jadalnych, w niektórych alkoholach oraz w papierosach [10, 31, 47–49]. U chorych z ET stwierdzano podwyższone stężenie harmaliny w surowicy krwi. Według „teorii oliwkowej” oscylator odpowiedzialny za generowanie drżenia znajduje się w jądrze dolnym oliwki [31, 49]. Odpowiada on za drżenie kinetyczne o częstotliwości 7–12 Hz, które zmniejsza się pod wpływem alkoholu i benzodiazepin. Z oliwki wychodzą włókna pnące, które tworzą synapsy z PC i, podobnie jak włókna kiciaste, dostarczają informacje do mózdzku. Jądro dolne oliwki zawiera największą liczbę synaps elektrycznych (*gap-junctions*), które generują zsynchronizowane potencjały czynnościowe [50]. Uważa się, że harmalina w sposób selektywny zmienia aktywację niskoprogowych kanałów Ca w jądrze dolnym oliwki, zwiększając ich pobudliwość i częstość generowania potencjałów czynnościowych. Oscylacje są następnie przekazywane do mózdzku, a przez drogi mózdkowo-wzgórzowo-korowe — także do pnia mózgu, wzgórza, kory przedruchowej i ruchowej. Układ oliwkowo-mózdkowy ma organizację somatotropową; uszkodzenie jego poszczególnych części generuje drżenie o różnych częstotliwościach [51]. Według innych poglądów za wystąpienie drżenia w różnych częściach ciała odpowiada wiele oscylatorów zlokalizowanych w ośrodkowym układzie nerwowym, stanowiących złożone korowe i podkorowe pętle neuronalne [31]. Podczas równoczesnej rejestracji drżenia z wielu mięśni stwierdzano wysoką zgodność między drżeniem mięśni w danej kończynie i brak takiej zgodności między tymi samymi mięśniami różnych kończyn [52]. Wykazano także dużą zgodność między oscylacjami rejestrowanymi metodą magnetoencefalografii w obrębie pierwotnej kory ruchowej i kory przedruchowej a elektromiograficznym zapisem drżenia w wybranych mięśniach [53, 54].

Diagnostyka

W diagnostyce ET ważną rolę odgrywa wywiad rodzinny. Według różnych autorów drżenie pozycyjne i zamiarowe występuje u 17–100% członków rodzin z rozpoznaniem ET [2, 3, 17]. Przy ustalaniu diagnozy należy uwzględnić kryteria kliniczne tego rozpoznania ustalone przez grupy ekspertów [28, 29]. W związku ze zmianą sposobu postrzegania ET (schorzenie monosymptomatyczne *v.* grupa schorzeń o podobnym, wielobjawowym obrazie klinicznym, ale różnym podłożu patogenetycznym) w najbliższym czasie można się spodziewać opracowania nowych kryteriów diagnostycznych tego schorzenia. W badaniu klinicznym należy uwzględnić proste testy rysunkowe, takie jak spirala Archimedesesa, drabina, pisanie odręczne, a także test dziewięciu otworów i dziewięciu kołków (*nine hole peg test*). Pomocne przy ustalaniu rozpoznania może być również stwierdzenie zmniejszenia stopnia nasilenia drżenia po spożyciu małej ilości wysokoprocentowego alkoholu. Reakcja ta nie może być jednak traktowana jako swoisty test diagnostyczny. Pomocnicze znaczenie diagnostyczne mają badania elektrofizjologiczne pozwalające na ocenę parametrów drżenia, na przykład akcelerometria, aktygrafia czy badanie elektromiograficzne [2, 3, 17, 55]. Wartość badań obrazowych ogranicza się głównie do wykazania objawowego podłoża drżenia oraz diagnostyki różnicowej z innymi zaburzeniami ruchowymi z towarzyszącym drżeniem, na przykład badanie DaTscan w różnicowaniu z PD (prawidłowy wynik u chorych z ET, natomiast nieprawidłowy w PD i atypowych zespołach parkinsonowskich, np. w zaniku wieloukładowym [MSA, *multiple system atrophy*]) [3, 34, 56–61]. W diagnostyce różnicowej może także pomóc przezczaszkowe badanie ultrasonograficzne istoty czarnej (dodatni wynik w 90% przypadków PD i tylko w 13% przypadków ET) [62].

Różnicowanie

W tabeli 2 przedstawiono najczęstsze schorzenia, które należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej ET [7, 16].

Problem klinicznej ewolucji ET do parkinsonizmu stanowi dodatkową trudność w diagnostyce różnicowej. W grupie chorych z ET prawdopodobieństwo wystąpienia PD jest około 5 razy większe, a parkinsonizmu polekowego — około 4 razy większe niż w populacji ogólnej. Wykazano także częstsze występowanie ET wśród krewnych chorych z PD [37, 63, 64]. Drżenie samoistne

Tabela 2. Diagnostyka różnicowa drżenia samoistnego

Choroba Parkinsona
Drżenie mózdkowe
Drżenie dystoniczne
Drżenie polekowe
Choroba Wilsona
Drżenie toksyczne
Nasilone drżenie fizjologiczne
Drżenie Holmesa
Drżenie psychogenne
Drżenie w zespole abstynencyjnym
Drżenie metaboliczne

może także współwystępować z AD i postępującym porażeniem nadjądrowym (PSP, *progressive supranuclear palsy*) [3, 17].

Leczenie

Podstawowe znaczenie w leczeniu farmakologicznym ET mają beta-adrenolityki i prymidon, także podawane łącznie [4, 65, 66]. Stosuje się głównie propranolol, który jest nieselektywnym lekiem beta-adrenolitycznym. Beta-adrenolityki selektywne charakteryzują się wyraźnie słabszym efektem przeciwdrżennym w stosunku do receptora beta₂. W przypadku ich stosowania konieczna jest kontrola ciśnienia tętniczego oraz tętna. Stosunkowo częste działania niepożądane beta-adrenolityków i prymidonu mogą uniemożliwić ich stosowanie. Współistnienie innych schorzeń u chorych z ET, szczególnie u osób starszych, i związana z nimi politerapia (np. stosowanie amiodaronu, meksyletyny, pseudoefedryny, karbamazepiny, kwasu walproinowego, imipraminy, fluoksetyny, neuroleptyków) może nasilać drżenie [3, 17]. Leki stosowane w ET oraz inne sposoby leczenia, w tym operacyjne, przedstawiono w tabeli 3.

Podsumowanie

Drżenie samoistne jest obecnie uważane za schorzenie heterogenne, zarówno pod względem objawów, jak i przyczyn. Charakteryzuje się różnym wiekiem zachorowania, udziałem czynników toksycznych i genetycznych w jego etiopatogenezie oraz możliwością współwystępowania z innymi chorobami zwyrodnieniowymi układu nerwowego, między innymi z AD, PD i PSP. W świetle obecnych poglądów ET należy traktować jako postępujący zespół kliniczny o podłożu

Tabela 3. Leczenie drżenia samoistnego (na podstawie [65], w modyfikacji własnej)

Farmakoterapia	
Lek	Poziom rekomendacji
Propranolol	A (także postać o przedłużonym działaniu)
Primidon (także w terapii złożonej z propranololem)	A
Gabapentyna	B
Alprazolam	B
Topiramát	B
Atenolol	B
Nimodipina	C
Klozapina	C
Klonazepam	C
Toksyna botulinowa typu A	C
Inne: mirtazapina, lewetyracetam, zonisamid	
Leczenie operacyjne	
Talamotomia — VIM	
Głęboka stymulacja mózgu — VIM	
Nóż gamma	
Inne sposoby leczenia	
Ogniskowa ultradźwiękowa talamotomia z nawigacją z użyciem rezonansu magnetycznego, próby podawania 1-oktanolu, hydromaślanu sodu, T-2000, karisbamatu	

VIM — *ventral intermediate nucleus*

zwyrodnieniowym, z dominującym objawem — drżeniem pozycyjnym kończyn górnych i z towarzyszącymi innymi objawami ruchowymi oraz pozaruchowymi. U podłoża drżenia leży złożone uszkodzenie mózdkowo-wzgorzowo-korowej pętli neuronalnej, a w badaniu neuropatologicznym stwierdza się zmiany zwyrodnieniowe w mózdku ze zmniejszeniem liczby PC oraz obecność ciał Lewy'ego w miejscu sinawym. W etiologii ET ważną rolę przypisuje się zaburzeniom aktywności GABA-ergicznego, co wykorzystano w leczeniu objawowym. Odpowiedź na zastosowane leczenie farmakologiczne jest różna, około 30% chorych nie reaguje na leczenie.

Niejednorodny charakter zmian neuropatologicznych sugeruje, że ET nie jest izolowaną jednostką chorobową, tylko złożonym zespołem o podłożu neurozwyrodnieniowym. Nadal prowadzone są badania w celu dokładniejszego zdefiniowania tego schorzenia.

PIŚMIENNICTWO

- Deuschl G., Bain P., Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov. Disord.* 1998; 13 (supl. 3).
- Benito-León J. Essential tremor: a neurodegenerative disease? *Tremor Other Hyperkinet. Mov. (NY)* 2014; 4: 252.
- Kuran W., Witkowski G. Drżenie samoistne u osób starszych. *Post. Nauk Med.* 2010; 4: 298–305.
- Benito-León J., Louis E.D. Clinical update: diagnosis and treatment of essential tremor. *Lancet* 2007; 369: 1152–1154.
- Louis E.D., Thawani S.P., Andrews H.F. Prevalence of essential tremor in a multiethnic, community-based study in northern Manhattan, New York, N.Y. *Neuroepidemiology* 2009; 32: 208–214.
- Elble R.J. What is essential tremor? *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2013; 6: 353.
- Bötzel K., Tronnier V., Gasser T. The differential diagnosis and treatment of tremor. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2014; 111: 225–236.
- Benito-León J., Bermejo-Pareja F., Morales J.M., Vega S., Molina J.A. Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Mov. Disord.* 2003; 18: 389–394.
- Benito-León J., Louis E.D., Bermejo-Pareja F.; Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80: 423–425.
- Handforth A. Harmaline tremor: underlying mechanisms in a potential animal model of essential tremor. *Tremor Other. Hyperkinet. Mov. (NY)* 2012; 2: pii: 02-92-769-1 (dostępne na: <http://tremorjournal.org/article/view/92>).
- de Oliveira R.B., Howlett M.C., Gravina F.S. i wsp. Pacemaker currents in mouse locus coeruleus neurons. *Neuroscience* 2010; 170: 166–177.
- Benito-León J., Bermejo-Pareja F., Louis E.D.; Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 2005; 64: 1721–1725.
- Louis E.D., Ottman R. How many people in the USA have essential tremor? Deriving a population estimate based on epidemiological data. *Tremor Other Hyperkinet. Mov. (NY)* 2014; 4: 259.
- Inzelberg R., Mazarib A., Masarwa M. i wsp. Essential tremor prevalence is low in Arabic villages in Israel: door-to-door neurological examinations. *J. Neurol.* 2006; 253: 1557–1560.
- Benito-León J., Bermejo-Pareja F., Morales J.M., Vega S., Molina J.A. Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Mov. Disord.* 2003; 18: 389–394.
- Rudzińska M., Szczudlik A. Atlas ruchów mimowolnych. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2008.
- Fiszer U. Drżenie samoistne — etiopatogeneza, diagnostyka, leczenie. W: Stawek J., Friedman A., Bogucki A., Opala G. (red.). *Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe*. Tom 2. Via Medica, Gdańsk 2011: 320–325.
- Elble R.J. Essential tremor frequency decreases with time. *Neurology* 2000; 55: 1547–1551.
- Critchley M. Observations on essential (heredofamilial) tremor. *Brain* 1949; 72: 113–139.
- Louis E.D., Agnew A., Gillman A., Gerbin M., Viner A.S. Estimating annual rate of decline: Prospective, longitudinal data on arm tremor severity in two groups of essential tremor cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2011; 82: 761–765.
- Jimenez-Jimenez F.J., Alonso-Navarro H., Garcia-Martín E. i wsp. Update on genetics of essential tremor. *Acta Neurol. Scand.* 2013; 128: 359–371.
- Louis E.D., Bromley S.M., Jurewicz E.C., Watner D. Olfactory dysfunction in essential tremor: A deficit unrelated to disease duration or severity. *Neurology* 2002; 59: 1631–1633.
- Louis E.D., Faust P.L., Vonsattel J.P. i wsp. Older onset essential tremor: More rapid progression and more degenerative pathology. *Mov. Disord.* 2009; 24: 1606–1612.
- Louis E.D. When do essential tremor patients develop head tremor? Influences of age and duration and evidence of a biological clock. *Neuroepidemiology* 2013; 41: 110–115.
- Shah M., Muhammed N., Findley L.J., Hawkes C.H. Olfactory tests in the diagnosis of essential tremor. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2008; 14: 563–568.
- Chandran V., Pal P.K., Reddy J.Y. i wsp. Non-motor features in essential tremor. *Acta Neurol. Scand.* 2012; 125: 332–337.
- Labiano-Fontcuberta A., Benito-León J. Essential tremor and Parkinson's disease: are they associated? *Rev. Neurol.* 2012; 55: 479–489.
- Bain P., Brin M., Deuschl G. i wsp. Criteria for the diagnosis of essential tremor. *Neurology* 2000; 54 (11 supl. 4): S7.

29. Findley L.J., Koller W.C. Definitions and behavioral classifications. W: Findley L.J., Koller W.C. (red.). *Handbook of tremor disorders*. Marcel Dekker, New York 1995: 1–5.
30. Linas R., Volkind R.A. The olivo-cerebellar system: functional properties as revealed by harmaline-induced tremor. *Exp. Brain Res.* 1973; 18: 69–87.
31. Deuschl G., Elble R.J. The pathophysiology of essential tremor. *Neurology* 2000; 54: S14–S20.
32. Deng H., Xie W.J., Le W.D. i wsp. Genetic analysis of the GABRA1 gene in patients with essential tremor. *Neurosci. Lett.* 2006; 401: 16–19.
33. Chiu C., Brickley S., Jensen K. i wsp. GABA transporter deficiency causes tremor, ataxia, nervousness, and increased GABA-induced tonic conductance in cerebellum. *J. Neurosci.* 2005; 25: 3234–3245.
34. Sharifi S., Nederveen A.J., Booij L., van Rootselaar A.F. Neuroimaging essentials in essential tremor: a systematic review. *Neuroimage Clin.* 2014; 5: 217–231.
35. Pagan F.L., Butman J.A., Dambrosia J.M., Hallett M. Evaluation of essential tremor with multi-voxel magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 2003; 60: 1344–1347.
36. Shin D.H., Han B.S., Kim H.S., Lee P.H. Diffusion tensor imaging in patients with essential tremor. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2008; 29: 151–153.
37. Rocca W.A., Bower J.H., Ahlskog J.E. i wsp. Increased risk of essential tremor in first-degree relatives of patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007; 22: 1607–1614.
38. Louis E.D., Borden S., Moskowitz C.B. Essential tremor centralized brain repository: Diagnostic validity and clinical characteristics of a highly selected group of essential tremor cases. *Mov. Disord.* 2005; 20: 1361–1365.
39. Louis E.D., Faust P.L., Vonsattel J.P. Purkinje cell loss is a characteristic of essential tremor: Towards a more mature understanding of pathogenesis. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012; 18: 1003–1004.
40. Babij R., Lee M., Cortes E. i wsp. Purkinje cell axonal anatomy: quantifying morphometric changes in essential tremor versus control brains. *Brain* 2013; 136: 3051–3061.
41. Louis E.D., Kuo S.H., Vonsattel J.P., Faust P.L. Torpedo formation and Purkinje cell loss: modeling their relationship in cerebellar disease. *Cerebellum* 2014; 4: 433–439.
42. Grimaldi G., Manto M. Is essential tremor a Purkinjopathy? The role of the cerebellar cortex in its pathogenesis. *Mov. Disord.* 2013; 28: 1759–1761.
43. Louis E.D., Vonsattel J.P., Honig L.S. i wsp. Neuropathologic findings in essential tremor. *Neurology* 2006; 66: 1756–1759.
44. Axelrad J.E., Louis E.D., Honig L.S. i wsp. Reduced Purkinje cell number in essential tremor: a postmortem study. *Arch. Neurol.* 2008; 65: 101–107.
45. Louis E.D., Faust P.L., Ma K.J. i wsp. Torpedoes in the cerebellar vermis in essential tremor cases vs. controls. *Cerebellum* 2011; 10: 812–819.
46. Louis E.D., Faust P.L., Vonsattel J.P. i wsp. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007; 130: 3297–3307.
47. Martin F.C., Thu Le A., Handforth A. Harmaline-induced tremor as a potential preclinical screening method for essential tremor medications. *Mov. Disord.* 2005; 20: 298–305.
48. Louis E.D., Benito-León J., Moreno-García S. i wsp. Blood harmaline (1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indole) concentration in essential tremor cases in Spain. *Neurotoxicology* 2013; 34: 264–268.
49. Hansen S.T., Meera P., Otis T.S., Pulst S.M. Changes in Purkinje cell firing and gene expression precede behavioral pathology in a mouse model of SCA2. *Hum. Mol. Genet.* 2013; 22: 271–283.
50. Koeppen B.M., Stanton B.A. (red.). *Berne and Levy: Physiology*. Elsevier Mosby, Philadelphia 2009.
51. Hua S., Lenz F. Posture-related oscillations in human cerebellar thalamus in essential tremor are enabled by voluntary motor circuits. *J. Neurophysiol.* 2005; 93: 117–127.
52. Raethjen J., Lindemann M., Schmaljohann H. i wsp. Multiple oscillators are causing parkinsonian and essential tremor. *Mov. Disord.* 2000; 15: 84–94.
53. Raethjen J., Govindan R.B., Kopper F. i wsp. Cortical involvement in the generation of essential tremor. *J. Neurophysiol.* 2007; 97: 3219–3228.
54. Schnitzler A., Münsch C., Butz M. i wsp. Synchronized brain network associated with essential tremor as revealed by magnetoencephalography. *Mov. Disord.* 2009; 24: 1629–1635.
55. Ruonala V., Meigal A., Rissanen S.M. i wsp. EMG signal morphology and kinematic parameters in essential tremor and Parkinson's disease patients. *J. Electromyogr. Kinesiol.* 2014; 24: 300–306.
56. Gerasimou G., Costa D.C., Papanastasiou E. i wsp. SPECT study with I-123-loflupane (DaTSCAN) in patients with essential tremor. Is there any correlation with Parkinson's disease? *Ann. Nucl. Med.* 2012; 26: 337–344.
57. Erickson-Davis C.R., Faust P.L., Vonsattel J.P. i wsp. "Hairy baskets" associated with degenerative Purkinje cell changes in essential tremor. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2010; 69: 262–271.
58. Louis E.D., Shungu D.C., Mao X., Chan S., Jurewicz E.C. Cerebellar metabolic symmetry in essential tremor studied with 1H magnetic resonance spectroscopic imaging: Implications for disease pathology. *Mov. Disord.* 2004; 19: 672–677.
59. Pagan F.L., Butman J.A., Dambrosia J.M., Hallett M. Evaluation of essential tremor with multi-voxel magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 2003; 60: 1344–1347.
60. Louis E.D., Shungu D.C., Chan S. i wsp. Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: A proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neurosci. Lett.* 2002; 333: 17–20.
61. Nicoletti G., Manners D., Novellino F. i wsp. Diffusion tensor MRI changes in cerebellar structures of patients with familial essential tremor. *Neurology* 2010; 74: 988–994.
62. Budisic M., Trkanjec Z., Bosnjak J. i wsp. Distinguishing Parkinson's disease and essential tremor with transcranial sonography. *Acta Neurol. Scand.* 2009; 119: 17–21.
63. Benito-León J., Louis E.D., Bermejo-Pareja F.; Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80: 423–425.
64. Spanaki C., Plaitakis A. Essential tremor in Parkinson's disease kindreds from a population of similar genetic background. *Mov. Disord.* 2009; 24: 1662–1668.
65. Zesiewicz T.A., Elble R., Louis E.D. i wsp. Practice parameter: therapies for essential tremor: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005; 64: 2008–2020.
66. Chang W.S., Jung H.H., Kweon E.J. i wsp. Unilateral magnetic resonance guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: practices and clinicoradiological outcomes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2014 May 29. pii: jnnp-2014-307642. doi: 10.1136/jnnp-2014-307642 [złożone do druku].