



Obraz kliniczny i leczenie drżenia w chorobie Parkinsona.

Dr Mariusz Siemiński

Drżenie jest definiowane jako występowanie powtarzających się mimowolnych ruchów oscylacyjnych części ciała. Ruchy te są powodowane naprzemiennymi rytmicznymi skurczami mięśni agonistycznych i antagonistycznych. Mimowolne oscylacje mogą pojawiać się w spoczynku (drżenie spoczynkowe), po przyjęciu konkretnej pozycji (drżenie pozycyjne) lub podczas wykonywania ruchu (drżenie kinetyczne). Zjawisko to może występować u zdrowych osób (drżenie fizjologiczne) jest też bardzo częstym objawem w chorobach ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego(1).

„Pierwszymi postrzeganymi objawami choroby są delikatne uczucie słabości oraz skłonność do drżenia konkretnej części ciała, czasami głowy lecz najczęściej ramienia bądź ręki” – tak w 1817 roku opisał początkowe objawy choroby James Parkinson(2). Drżenie stanowi jeden z kardynalnych objawów zespołu parkinsonowskiego i towarzyszy większości pacjentów od początku choroby. Prawidłowe rozpoznanie drżenia w przebiegu choroby Parkinsona pozwala na szybsze postawienie właściwej diagnozy a jego skuteczne leczenie istotnie poprawia komfort życia pacjentów.

Tabela 1. Rodzaje drżenia w chorobie Parkinsona

Drżenie spoczynkowe	Drżenie obejmujące część ciała pozostającą w spoczynku – pacjent nie wykonuje nią żadnych ruchów dowolnych, nie musi również przeciwstawić się sile jej ciężenia
Drżenie posturalne	Drżenie pojawiające się po ustawieniu części ciała w pozycji wymagającej pracy mięśni przeciwstawiających się sile grawitacji
Drżenie kinetyczne	Drżenie pojawiające się w trakcie wykonywania ruchu



Rodzaje drżenia w chorobie Parkinsona.

- Drżenie spoczynkowe. **Punktator żółty**

Drżenie spoczynkowe jest najbardziej charakterystycznym rodzajem drżenia w chorobie Parkinsona. Definiowane ono jest jako drżenie obejmujące część ciała, która pozostaje w spoczynku: pacjent nie wykonuje nią żadnych dowolnych ruchów oraz nie musi angażować żadnej siły w celu pokonania grawitacji (część ciała jest podparta, np. oparta o kozetkę). Amplituda drżenia spoczynkowego ulega redukcji w trakcie ruchów celowych, natomiast zwiększa się w trakcie wysiłku intelektualnego lub przy wykonywaniu ruchów innymi częściami ciała (np. amplituda drżenia spoczynkowego ręki nasila się podczas chodzenia)(3).

W przebiegu choroby Parkinsona drżenie najczęściej pojawia się jednostronnie (tak jak większość objawów ruchowych), a w późniejszym okresie widoczna jest asymetria drżenia pomiędzy stronami ciała. Typową lokalizacją drżenia jest ręka – wówczas drżenie przyjmuje morfologię ruchu „kręcenia pigulek” / „liczenia pieniędzy” . Oscylacje mają częstotliwość wahającą się od 4 do 6 Hz. Drżeniem mogą być również objęte proksymalne części kończyn dolnych (4). Należy pamiętać, że typowo w chorobie Parkinsona nie stwierdza się drżenia głowy czy głosu, można natomiast obserwować drżenie języka, warg czy żuchwy (5).

W sytuacji, gdy ocena drżenia spoczynkowego jest wątpliwa, pomocne mogą być próby prowokacyjne. Drżenie spoczynkowe może ujawnić się lub ulec nasileniu, gdy pacjent zostanie poproszony o głośne liczenie od stu do zera. Alternatywną metodą jest poproszenie pacjenta o wykonywanie rytmicznego ruchu (np. pukanie w stół) drugą ręką.

Drżenie spoczynkowe zanika bądź ulega osłabieniu podczas wykonywania ruchów zamierzonych. W sytuacji, gdy pacjent jest poproszony o zajęcie specyficznej pozycji – na przykład wyciągnięcie rąk przed siebie – można zaobserwować, jak drżenie spoczynkowe ulega częściowemu wygaszeniu (maleje jego amplituda) lub zanika całkowicie, by pojawić się ponownie po kilku sekundach.



Tabela 2. Cechy drżenia spoczynkowego

1. Drżenie pojawia się w części ciała, która nie jest poddawana ruchom dowolnym i spoczywa w podparciu – utrzymywanie jej pozycji nie wymaga przeciwstawiania się sile grawitacji
2. Amplituda drżenia maleje w trakcie wykonywania ruchów celowanych
3. Amplituda drżenia wzrasta w trakcie wysiłku intelektualnego lub wykonywania ruchów inną częścią ciała

- Drżenie posturalne i kinetyczne. **Punktator żółty**

W przebiegu choroby Parkinsona może pojawiać się także drżenie wywołane utrzymywaniem części ciała w konkretnej pozycji i przeciwstawianiem się sile ciężenia (drżenie posturalne) lub wykonywaniem ruchu (drżenie kinetyczne). Drżenie to zwykle ma częstotliwość do drżenia spoczynkowego. W niektórych przypadkach nasilenie drżenia posturalnego bądź kinetycznego w chorobie Parkinsona jest tak znaczne, że istotnie utrudnia różnicowanie z drżeniem samoistnym (6).

Patofizjologia drżenia w chorobie Parkinsona.

Patofizjologia drżenia w chorobie Parkinsona pozostaje wciąż nie w pełni opisana, a uzyskane do tej pory dane z badań elektrofizjologicznych, neuroobrazowych i anatomopatologicznych często są sprzeczne. Bez wątplenia wystąpienie drżenia spoczynkowego jest zjawiskiem związanym z faktem obniżenia ilości dostępnej dopaminy w zwojach podstawy. Jednocześnie nie odnotowano jednoznacznej korelacji między osłabieniem transmisji dopaminergicznej w układzie nigrostriatalnym a nasileniem drżenia. Badania neuroelektrofizjologiczne wykazały, że drżenie wiąże się z rytmicznymi wyładowaniami w obrębie zwojów podstawy (dotyczy to zwłaszcza aktywności nadmiernie zsynchronizowanych neuronów gałki bladej) obecnymi również w mózdkowo-wzgórzowo-korowych pętlach neuronalnych. Zaskakujące może się wydawać, że to właśnie aktywność tych ostatnich struktur jest bardziej regularna i utrwalona, silniej korelując z przebiegiem drżenia.

Upraszczając dostępne dane elektrofizjologiczne, neuroobrazowe i neuropatologiczne, można, za Helmichem i wsp., zaproponować następujący przebieg procesu patologicznego: spadek transmisji dopaminergicznej i jej hamującego działania w obrębie jąder podstawy powoduje generowanie patologicznych oscylacyjnych wyładowań w gałce bladej.



Są one następnie przekazywane drogami wstępującymi do kory ruchowej, gdzie powodują aktywację pętli mózdkowo-wzgórzowo-korowej, co prowadzi do modyfikacji aktywności wygenerowanej przez neurony gałki bladej, zmianę jej natężenia i częstotliwości, a następnie „przełączenie” jej do eferentnych dróg ruchowych(7).

Leczenie drżenia w chorobie Parkinsona

Patomechanizm drżenia w chorobie Parkinsona jest złożony i nie do końca zrozumiały. Z tego trudno mówić o leczeniu przyczynowym. Lekarz w praktyce codziennej dysponuje szeregiem leków, co do których wiadomo (czasami na podstawie danych z odległej przeszłości), że ich stosowanie może redukować drżenie. Brakuje z pewnością jednoznacznych wskazówek, pozwalających dobrać konkretny lek dla konkretnego pacjenta. Z tego względu wynik leczenia drżenia pozostaje w znacznym stopniu nieprzewidywalny.

Najstarszą grupą leków stosowanych w terapii drżenia są leki antycholinergiczne (biperiden, triheksyfenidyl, prydynol). Swoje działanie wywierają poprzez blokowanie receptorów muskarynowych a efektem ich wprowadzenia do terapii jest redukcja napięcia mięśniowego i drżenia. Ich skuteczność w terapii drżenia jest porównywalna ze skutecznością L-Dopy. Największych efektów terapeutycznych należy spodziewać się przy stosowaniu tych leków w populacji młodszych pacjentów z chorobą Parkinsona. Ze względu na profil działań niepożądanych nie powinno się ich stosować u chorych z cechami zaburzeń poznawczych. Leki te można stosować w monoterapii (u młodych chorych, u których w obrazie klinicznym dominuje drżenie) lub jako leczenie dodane do terapii lewodopą (8) .

Włączenie lewodopy może doprowadzić do redukcji drżenia ale efekt ten nie jest tak spektakularny, jak w przypadku leczenia sztywności mięśniowej i bradykinezji. Uzyskanie kontroli nad drżeniem spoczynkowym wymaga istotnego podwyższenia dawki lewodopy, co wiąże się ze wzrostem ryzyka rozwoju powikłań ruchowych. Agoniści receptora dopaminowego cechują się porównywalną do lewodopy skutecznością, w odniesieniu do terapii drżenia. Znaczącą poprawę odnotowano natomiast przy jednoczesnym stosowaniu lewodopy i agonistów, zwłaszcza u pacjentów w późniejszych stadiach choroby (9).



Inhibitory monoaminooksydazy B (MAO-B), selegilina i rasagilina , również wywierają korzystny wpływ na drżenie. W opublikowanej niedawno metaanalizie danych pochodzących z badań klinicznych wykazano, że w początkowej fazie choroby monoterapia rasagiliną prowadziła do istotnej, w porównaniu ze stosowaniem placebo, redukcji drżenia. U pacjentów w późnej fazie choroby, u których występowały powikłania ruchowe, dołączenie rasagiliny do terapii dopaminergicznej również prowadziło do redukcji drżenia(10) .

W przypadku drżenia opornego na farmakoterapię postępowaniem drugiego rzutu jest leczenie chirurgiczne. Jest ono uzasadnione zwłaszcza w sytuacjach bardzo nasilonego drżenia, istotnie ograniczającego funkcjonowanie pacjenta i będącego powodem znacznego dyskomfortu. Aktualnie preferowaną metodą chirurgicznego leczenia drżenia w chorobie Parkinsona jest głęboka stymulacja mózgu (ang. Deep brain stimulation, DBS). Jako miejsca stymulacji wskazuje się trzy struktury neuroanatomiczne:

- jądro brzuszne pośrednie wzgórza (ang. Ventro-intermediate nucleus, Vim)
- część wewnętrzna gałki bladej (ang. Globus pallidus internus, GPi)
- Jądro niskowzgórzowe (ang. Subthalamic nucleus, STN)

powyższe myślniki żółte

Preferowanym miejscem stymulacji powinny być część wewnętrzna gałki bladej (GPi) lub jądro niskowzgórzowe – interwencja obejmująca te obszary przynosi również poprawę w zakresie innych niż drżenie ruchowych objawów choroby Parkinsona (bradykinezji i sztywności mięśniowej). Wskazane jest objęcie interwencją chirurgiczną obu półkul mózgowia ze względu na spodziewaną progresję choroby. Stymulacja jądra brzuszno-pośredniego wzgórza (Vim) przynosi wyraźną poprawę w zakresie drżenia, jednak bez istotnego wpływu na pozostałe objawy ruchowe pacjentów. Z tego względu można rozważyć tę lokalizację stymulacji u pacjentów, u których drżenie jest zdecydowanie dominującym objawem choroby Parkinsona(8).

Drżenie jest objawem najsilniej kojarzącym się z chorobą Parkinsona. Jest też przyczyną istotnego dyskomfortu pacjentów. Jednak przy zastosowaniu odpowiednio dobranego leczenia cholinergicznego czy dopaminergicznego lub interwencji chirurgicznej można doprowadzić do satysfakcjonującej poprawy klinicznej.



Piśmiennictwo:

1. Alty JE, Kempster PA. A practical guide to the differential diagnosis of tremor. *Postgrad Med J.* wrzesień 2011;87(1031):623–9.
2. Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy.* Whittingham and Rowland; 1817. 84 p.
3. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord.* 1998;13 Suppl 3:2–23.
4. Deuschl G, Papengut F, Hellriegel H. The phenomenology of parkinsonian tremor. *Parkinsonism Relat Disord.* styczeń 2012;18 Suppl 1:S87–9.
5. Roze E, Coêlho-Braga MC, Gayraud D, Legrand AP, Trocello J-M, Fénelon G, i in. Head tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord.* sierpień 2006;21(8):1245–8.
6. Raethjen J, Pohle S, Govindan RB, Morsnowski A, Wenzelburger R, Deuschl G. Parkinsonian action tremor: interference with object manipulation and lacking levodopa response. *Exp Neurol.* lipiec 2005;194(1):151–60.
7. Helmich RC, Hallett M, Deuschl G, Toni I, Bloem BR. Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits? *Brain.* listopad 2012;135(Pt 11):3206–26.
8. Jiménez MC, Vingerhoets FJG. Tremor revisited: treatment of PD tremor. *Parkinsonism Relat Disord.* styczeń 2012;18 Suppl 1:S93–5.
9. Fishman PS. Paradoxical aspects of parkinsonian tremor. *Mov Disord.* 30 styczeń 2008;23(2):168–73.
10. Lew MF. Rasagiline treatment effects on parkinsonian tremor. *Int J Neurosci.* grudzień 2013;123(12):859–65.