

Pułapki w neurologii
Zakopane, 20-21 listopada 2015 r



Różnicowanie choroby Parkinsona i drżenia samoistnego

Urszula Fiszer
Klinika Neurologii i Epileptologii
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
Warszawa

Rozpoznanie choroby Parkinsona

Prawidłowe rozpoznanie chP tylko 85%

20% rozpoznań parkinsonizmu nieprawidłowe

25% rozpoznań parkinsonizmu nieprawidłowe

Rozpoznanie chP – czułość 88%, specyficzność 68%

Lang i Lozano 1998

Weerkamp i wsp. 2014

Joutsa i wsp. 2014

Adler i wsp. 2014

Najczęstsze błędy:

Drżenie samoistne

Parkinsonizm naczyniopochodny

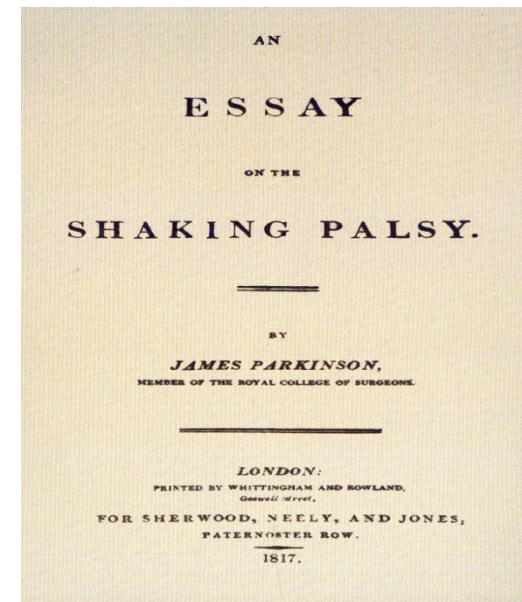
Parkinsonizm polekowy

Otępienie z ciałami Lewy'ego

Atypowy parkinsonizm

Gazewood i wsp. 2013

Jaka przyczyna ?



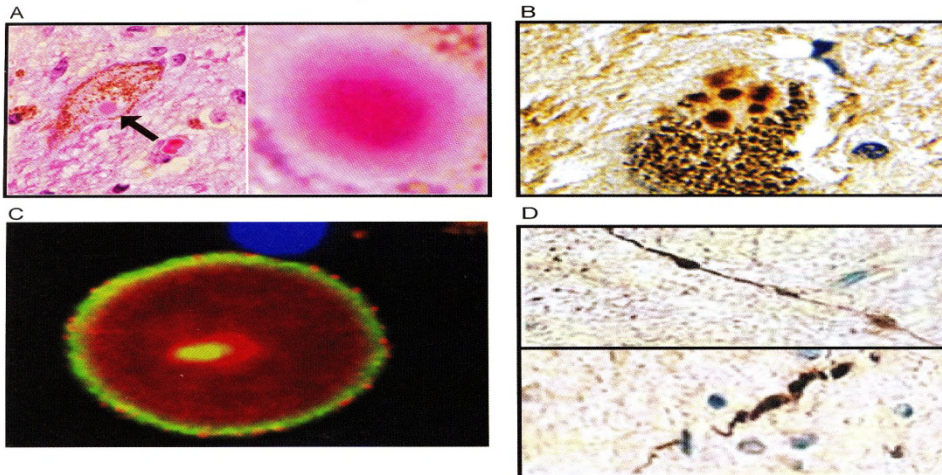
Idiopatyczna choroba Parkinsona
84 -167/100 000 mieszkańców
rocznie 5-24 /100 000 mieszkańców

Golbe 1998

Uogólniona synukleinopatia

Jellinger 2010

Koncepcja prionowa



**Czynnik
inicjujący
gromadzenie się
 α -synukleiny
w astrocytach ?**

Olanow i McNaught 2011

Poszukiwanie nowych markerów choroby Patel, Goldman 2015

Nurr1, SLC2A9...



Rozpoznanie choroby Parkinsona

Brockmann i Berg 2014

Cel rozpoznania: prawidłowe leczenie

Podstawą objawy ruchowe

spowolnienie, drżenie spoczynkowe,
sztywność i niestabilność postawy
asymetria objawów
silna odpowiedź na leczenie lewodopą

Do różnicowania

- zespoły parkinsonizm-plus
- wtórny parkinsonizm
- dziedziczne schorzenia



Rozpoznanie choroby Parkinsona

Kliniczne rozpoznanie choroby Parkinsona

Queen Square Brain Bank UK PDS Brain Bank criteria

Gibb i Lees 1988

spowolnienie

spowolnienie rozpoczynania

ruchu dowolnego z postępującą

redukcją szybkości i amplitudy...

European Journal of Neurology 2013, **20**: 16–34

doi:10.1111/ene.12022

EFNS/MDS-ES GUIDELINES/CME ARTICLE

EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease

A. Berardelli^{a*}, G. K. Wenning^b, A. Antonini^c, D. Berg^d, B. R. Bloem^e, V. Bonifati^f, D. Brooks^g, D. J. Burn^h, C. Colosimoⁱ, A. Fanciulli^b, J. Ferreira^j, T. Gasser^d, F. Grandas^k, P. Kanovsky^l, V. Kostic^m, J. Kulisevskyⁿ, W. Oertel^o, W. Poewe^b, J.-P. Reese^p, M. Relja^q, E. Ruzicka^r, A. Schrag^s, K. Seppi^b, P. Taba^t and M. Vidailhet^u



Idiopatyczna choroba Parkinsona

Różne kryteria diagnostyczne

Gibb i Lees, 1990; modyfikacja Oertel i Quinn, 1996

Litvan i wsp. 2003

- (a) możliwa choroba Parkinsona:
charakter postępujący
obecność przynajmniej 2 z 3 następujących cech:
akinezja, sztywność, *drżenie spoczynkowe*
oraz bez cech nietypowych
- (b) prawdopodobna choroba Parkinsona:
kryteria jak powyżej i 2 cechy z poniższych:
wyraźna odpowiedź na lewodopę, występowanie fluktuacji
i dyskinez związanych z leczeniem lewodopą, asymetria objawów
- (c) potwierdzona choroba Parkinsona:
spełnione kryteria kliniczne i potwierdzenie w badaniu
neuropatologicznym zwyrodnienia istoty czarnej, obecności ciał
Lewy'ego w istocie czarnej oraz brak wtrętów w oligodendrogleju



Rozpoznanie choroby Parkinsona

Brockmann i Berg 2014

Objawy pozaruchowe:

neuropsychiatryczne

- depresja 45%
- otępienie 80%
- omamy
- zachowania obsesyjne

zaburzenia snu

- zespół zaburzeń zachowania w czasie snu REM 30%
- marzenia senne
- bezsenność
- nadmierna senność w ciągu dnia



Rozpoznanie choroby Parkinsona

Brockmann i Berg 2014

Objawy pozaruchowe:

autonomiczne

- zaburzenia moczowe 40%
- zaburzenia seksualne
- niedociśnienie ortostatyczne
- pocenie się

żołądkowo-jelitowe

- zaparcia 80%
- zaburzenia połykania
- nadmierne ślinienie się

czuciowe

- hyposmia 80%
- ból, parestezje
- rozróżnianie kolorów/kontrastów



Kliniczne podtypy choroby Parkinsona

- objawy ruchowe i pozaruchowe

Rooden i wsp. 2010

- Podtyp 1. Objawy kliniczne o średnim nasileniu
- Podtyp 2. Ciężkie zaburzenia ruchowe
- Podtyp 3. Przewaga objawów *nie*-dopaminergicznych bez ciężkich zaburzeń ruchowych
- Podtyp 4. Objawy kliniczne o ciężkim nasileniu

**Postacie: drżenna
akinetyczno-hipertoniczna
mieszana**

Rozpoznanie choroby Parkinsona

Brockmann i Berg 2014

Czynniki ryzyka

wiek

płeć męska

czynniki genetyczne

hiperechogeniczność istoty czarnej

Faza prodromalna

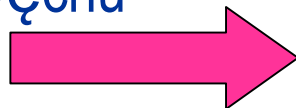
łagodny deficyt ruchowy

zaburzenia autonomiczne

zespół zaburzeń zachowania w czasie snu REM

depresja

osłabienie węchu



Kliniczna diagnoza choroby



Czynniki ryzyka choroby Parkinsona

Skala oceny danych z wywiadu

pkt 6/10

1. Osłabienie węchu
2. Zaburzenia snu – zespół zaburzeń zachowania w czasie snu REM (REM sleep behavior disorder)
3. Objawy depresji (zmęczenie, apatia, lęk)
4. Behawioralne lub emocjonalne zmiany zachowania
5. Zaparcia
6. Zaburzenia oddawania moczu
7. Niedociśnienie ortostatyczne
8. Przewlekłe bóle stawów i mięśni
9. W rodzinie choroba Parkinsona
10. Osoba niepaląca tytoniu

Winkler i wsp. 2011



Idiopatyczna choroba Parkinsona

Queen Square Brain Bank UK PDS Brain Bank criteria

Gibb i Lees 1988

I. Rozpoznanie zespołu parkinsonowskiego:

1. spowolnienie ruchowe
oraz jeden z poniższych objawów:
2. sztywność mięśniowa
3. drżenie spoczynkowe 4-6 Hz
4. zaburzenia postawy nie dające się wytłumaczyć
zaburzeniami wzrokowymi, błędnikowymi,
mózdkowymi lub czucia głębokiego

II. Kryteria wykluczające rozpoznanie choroby Parkinsona

III. Kryteria wspomagające rozpoznanie choroby Parkinsona



Idiopatyczna choroba Parkinsona

Queen Square Brain Bank UK PDS Brain Bank criteria

II. Kryteria wykluczające rozpoznanie choroby Parkinsona

1. zaburzenia krążenia mózgowego w przeszłości, skokowy postęp narastania objawów
2. wielokrotne urazy głowy
3. przebyte zapalenie mózgu
4. napady wejrzeniowe
5. przyjmowanie neuroleptyków w czasie pojawiania się objawów parkinsonowskich
6. występowanie podobnych objawów u więcej niż jednej osoby w rodzinie*
7. długotrwała remisja



Idiopatyczna choroba Parkinsona

Queen Square Brain Bank UK PDS Brain Bank criteria

II. Kryteria wykluczające rozpoznanie choroby Parkinsona

8. objawy wyłącznie jednostronnie przez dłużej niż 3 lata
9. porażenie nadjądrowe ruchów gałek ocznych
10. objawy mózdkowe
11. wczesna i znacznie nasilona dysautonomia
12. znacznego stopnia i wczesnie pojawiający się zespół otępienny z zaburzeniami pamięci, afazją lub apraksją
13. objaw Babińskiego
14. guz mózgu lub wodogłowie
15. brak reakcji na duże dawki lewodopy (po wykluczeniu zaburzeń wchłaniania)
16. zatrucie MPTP



Idiopatyczna choroba Parkinsona

Queen Square Brain Bank UK PDS Brain Bank criteria

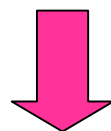
III. Kryteria wspomagające rozpoznanie choroby Parkinsona (obecność co najmniej 3 pozwala na rozpoznanie definitywne)

1. jednostronny początek
2. drżenie spoczynkowe
3. postępujący charakter choroby
4. utrzymująca się asymetria objawów*
5. bardzo dobra reakcja na lewodopę (od 70 % do 100%)
6. ruchy mimowolne o charakterze płasawicznym w trakcie leczenia lewodopą
7. utrzymująca się przez co najmniej 5 lat reakcja na lewodopę*
8. ewolucja objawów przez co najmniej 10 lat*
9. osłabienie węchu
10. omamy wzrokowe

Rozpoznanie choroby Parkinsona

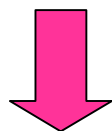
Brockmann i Berg 2014

Wywiad i badanie neurologiczne

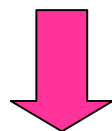


Parkinsonizm i „red flags”

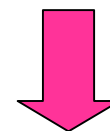
Queen Square Brain Bank UK PDS Brain Bank criteria



Objawy
pozaruchowe



Obrazowanie



Genetyka



Rozpoznanie choroby Parkinsona

Brockmann i Berg 2014

Objawy pozaruchowe

węch (UPSIT, Sniffin, Sticks)

poznawcze (MoCA)

nastrój (BD I-II)

Obrazowanie

ultrasonografia przezczaszkowa TCS

rezonans magnetyczny RM

DATScan

Genetyka

LRRK2 - dziedziczenie dominujące >2 członków rodziny

Parkin, PINK1 - początek <40 lat



Narzędzia diagnostyczne stosowane w celu ustalenia rozpoznania ChP

- zalecenia grupy roboczej EFNS/MDS-ES 2013

| Test diagnostyczny | Siła zalecenia |
|--|----------------|
| 4. Badania węchu (UPSIT, test węchu) | |
| 4.1. ChP vs parkinsonizm nietypowy lub wtórny | A |
| 4.2. Idiopatyczna ChP vs jednogenowe postacie ChP dziedziczone recesywnie | A |
| 4.3. ChP w okresie przed wystąpieniem objawów ruchowych | A |

UPSIT znaczenie mniejsze ?

Rodrigues-Violante i wsp. 2014

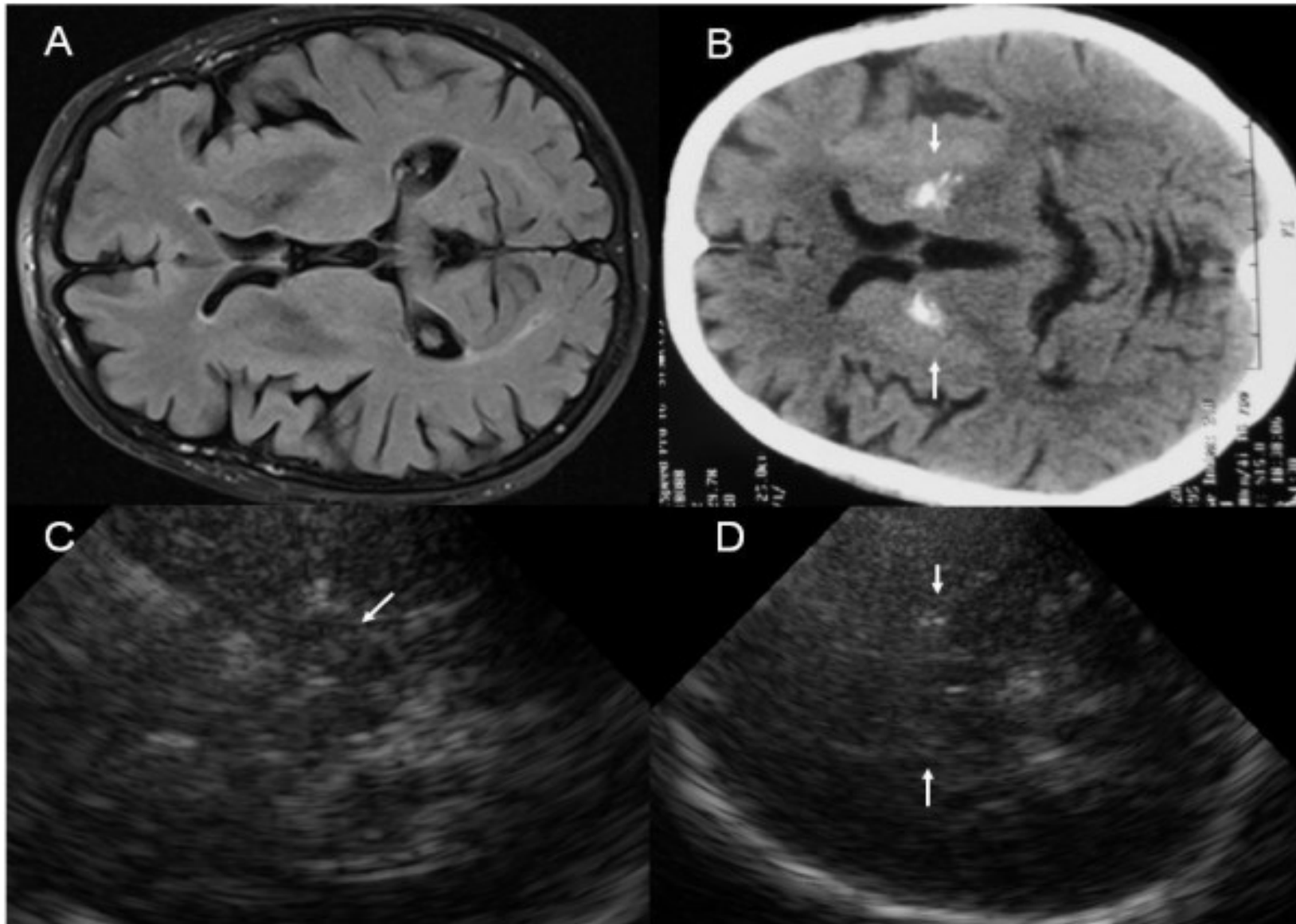
Narzędzia diagnostyczne stosowane w celu ustalenia rozpoznania ChP

- zalecenia grupy roboczej EFNS/MDS-ES 2013

| Test diagnostyczny | Siła zalecenia |
|---|----------------|
| 8. Badania neuroobrazowe | |
| 8.1. Ultrasonografia przezczaszkowa | |
| 8.1.1. Różnicowanie ChP i parkinsonizmu nietypowego lub wtórnego | A |
| 8.1.2. Wczesne rozpoznanie ChP | A |
| 8.1.3. Identyfikacja osób zagrożonych rozwojem ChP | A |
| 8.2. Obrazowanie MR | A |
| 8.3. Tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT) | |
| 8.3.1. DaTScan różnicowanie drżenia samoistnego z ChP lub parkinsonizmem nietypowym | A |
| badanie efektywne kosztowo | |
| 8.3.2. SPECT z użyciem [¹²³ I]-MIBG - różnicowanie ChP z zanikiem wieloukładowym z przeważającym parkinsonizmem i grupą kontrolną | A |

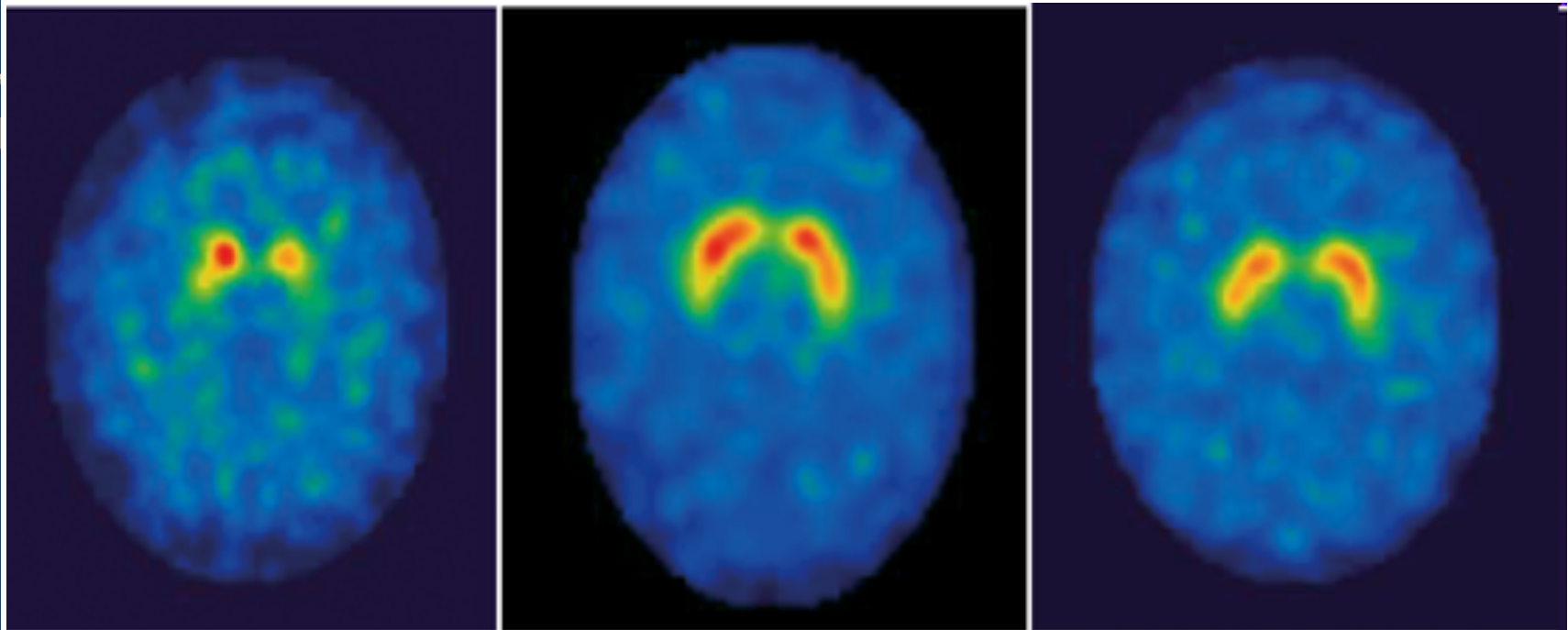
TCS u chorych z drżeniem samoistnym (*jądro czerwienne*)
i chorobą Parkinsona (*istota czarna*)

Lauckaite i wsp. 2014



Rozpoznanie kliniczne choroby Parkinsona 2013

- DATSCAN-SPECT



PD

Essential tremor

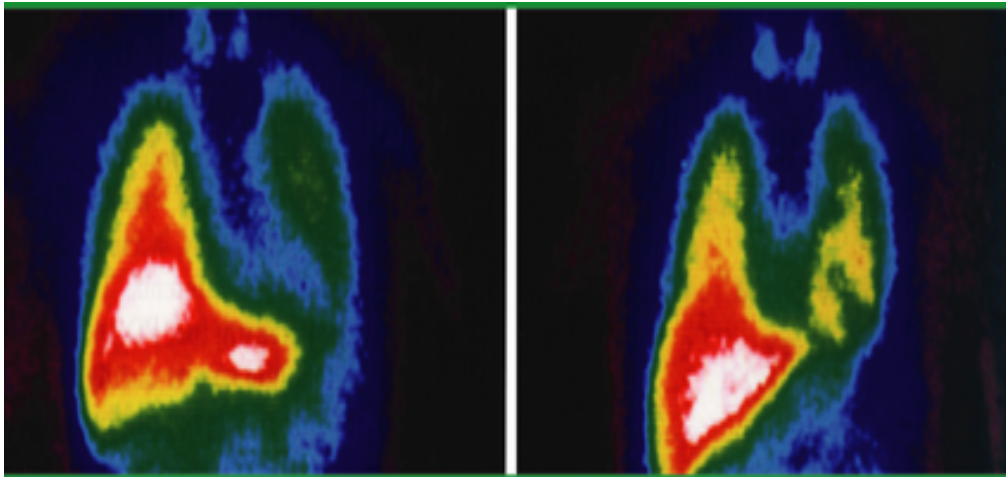
Healthy subject

Dopamine transporter SCAN imaging of a patient with Parkinson's disease (PD), an essential tremor patient and an healthy subject Courtesy of Eveline Donnemiller, Department of Nuclear Medicine, Medical University Innsbruck

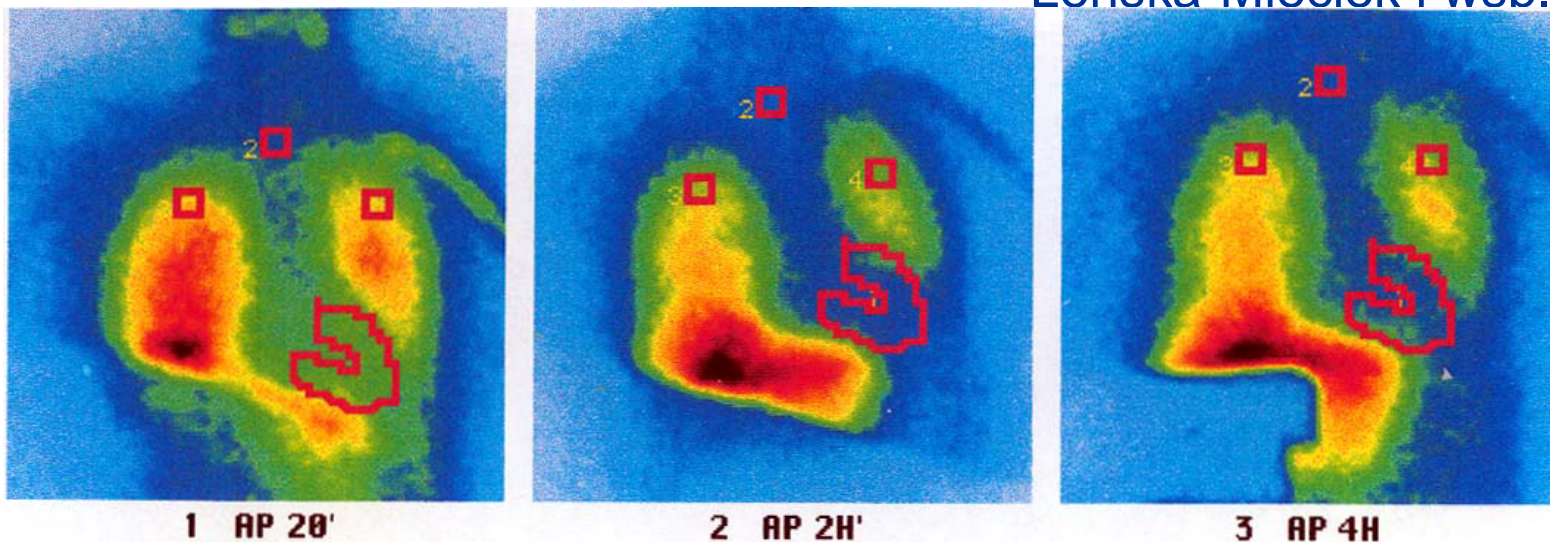
Idiopatyczna choroba Parkinsona

scyntygrafia serca przy użyciu metajodobenzylguanidyny (MIBG)
znakowanej ^{123}I

Obniżenie wychwytu znacznika w wyniku uszkodzenia pozazwojowego
w układzie współczulnym



Berardelli i wsp. 2013



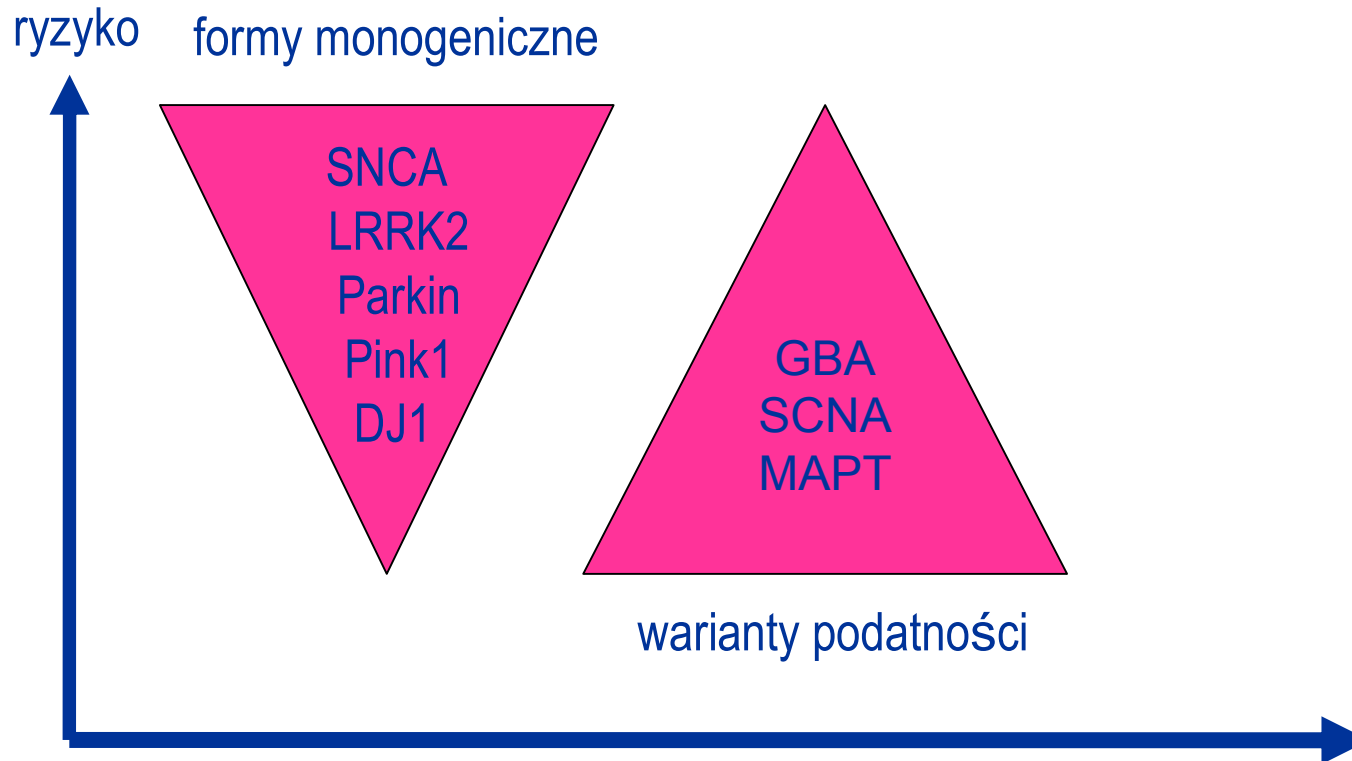
Leńska-Mieczek i wsp. 2007

Rozpoznanie choroby Parkinsona

Genetyka

występowanie podobnych objawów u więcej niż jednej osoby w rodzinie*
Queen Square Brain Bank UK PDS Brain Bank criteria

Gibb i Lees 1988



Brockmann i Berg 2014

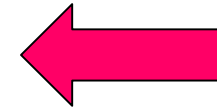
Narzędzia diagnostyczne stosowane w celu ustalenia rozpoznania ChP

- zalecenia grupy roboczej EFNS/MDS-ES 2013

| Test diagnostyczny | Siła zalecenia |
|---|----------------|
| 2. Badania genetyczne | |
| 2.1. Mutacje punktowe i multiplikacje genu SNCA | B |
| zalecane badanie w przypadku dodatniego wywiadu rodzinnego sugerującego ChP dziedziczną dominującą | |
| 2.2. Znane mutacje patogenne genu LRRK2 | B |
| zalecane badanie w: I. typowym przypadku ChP z dodatnim wywiadem rodzinnym sugerującym dziedziczenie dominujące II. Sporadycznym przypadku ChP w populacji, w której występują mutacje założycielskie | |
| 2.3. Mutacje GBA | B |
| zalecane badanie w kierunku mutacji założycielskich w przypadkach ChP w określonych populacjach (np. wśród Żydów aszkenazyjskich) | |
| 2.4. Mutacje genów parkiny, PINK1 i DJ-1 | B |
| zalecane badanie w I. przypadku ChP o początku <50. rż. z dodatnim wywiadem rodzinnym sugerującym dziedziczenie recesywne II. sporadycznym przypadku ChP o początku <40. rż. | |
| 2.5. ATP13A2, PLA2G6, FBX07 | B |
| zalecane badanie w przypadku ChP o bardzo wczesnym początku po wykluczeniu mutacji genów parkiny, PINK1 i DJ-1 | |

Rozpoznanie kliniczne choroby Parkinsona

EFNS/MDS-ES 2013



Zalecenia:

Używanie w klinice *Queen Square Brain Bank* UK PDS Brain Bank criteria
Gibb i Lees 1988

Wyjątkowe stosowanie badań genetycznych

Stosowanie testów do oceny funkcji autonomicznych (nie), węchu (tak)
oraz testów neuropsychologicznych (tak)

Brak znaczenia klinicznych testów lekowych

Znaczenie badań obrazowych:

- ultrasonografia przezczaszkowa (TCS)
- DATSCAN-SPECT
- rezonans magnetyczny
- scyntygrafia serca przy użyciu metajodobenzylguanidyny (MIBG) znakowanej 123 I

Klasyfikacja parkinsonizmu

Fahn i wsp. 2011

1. Idiopatyczna choroba Parkinsona

2. Zespoły parkinsonizm – plus

zanik wieloukładowy

postępujące porażenie ponadjądrowe

zwyrodnienie korowo-podstawne

PARK 15

3. Wtórny parkinsonizm

polekowy

pozapalny

toksyczny

naczyniowy

pourazowy

4. Dziedziczne schorzenia

choroba Huntingtona

Choroba Wilsona

wrodzony niedobór ceruloplazminy

NBIA, PKAN

ataksje rdzeniowo-mózdzkowe typ 2, 3, 6, 12, 21



Drżenie samoistne (DS) (ang. essential tremor) jest schorzeniem, którego dominującym objawem jest drżenie kończyn górnych

Elbe 2006

Pierwsze opisy:

Parkinson 1817, Most 1836, Dana 1887

Minor 1925, Critchley 1949

W patofizjologię DS zaangażowane są różne struktury układu nerwowego, zmiany patologiczne są heterogenne Elbe 2006

Dotychczasowe badania kliniczne oraz doświadczenia z wykorzystaniem modeli zwierzęcych sugerują udział jądra dolnego oliwki, mózdzku, wzgórza i kory mózgowej

Hallet i Dubinsky 1993, Jenkins i wsp. 1993

Wills i wsp. 1994, 1995, Hellwig 2001

U chorych wykazano: obniżony poziom GABA (PMR) Mally i wsp. 1996 i wzrost noradrenaliny (jądro zębate 130 x) Rajput i wsp. 2001

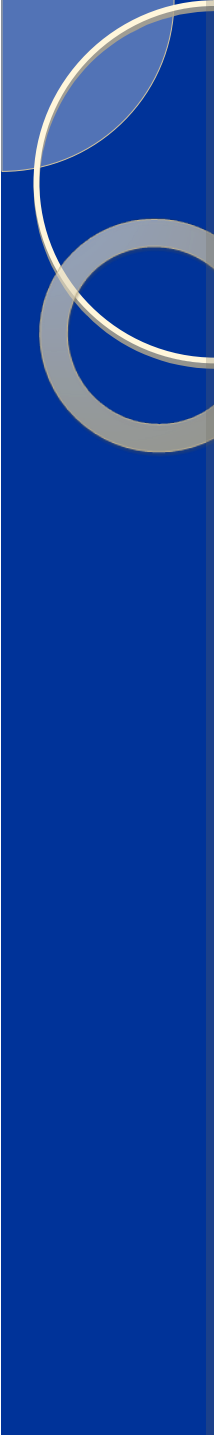
Nie stwierdza się uszkodzenia układu dopaminergicznego

Marshall i Grosset 2003

Model zwierzęcy: indukcja drżenia harmaliną Sinton i wsp. 1989

mysz pozbawiona genu – receptora GABA(A) podj α 1

Kralic i wsp. 2005



Drżenie - najczęściej spotykany ruch mimowolny o charakterze oscylacyjnym, rytmicznym, który wynika z naprzemiennych lub synchronicznych skurczów mięśni antagonistycznych różnych części ciała Lang 1996

Zaburzenia mechanizmów hamujących ośrodkowy oscylator

Podział drżenia

Chen i Swope 2003

Drżenie spoczynkowe (resting tremor)

Często: parkinsonizm, leki (neuroleptyki)

Rzadko: mózdkowe, uszkodzenie śródmózgowia, neuropatyczne, psychogenne

Drżenie podczas aktywności ruchowej (action tremor)

Drżenie pozycyjne/kinetyczne

Często: drżenie samoistne, nasilone drżenie fizjologiczne w przebiegu zaburzeń endokrynologicznych (hipoglikemia, tyreotoksykoza), leki (lit, kwas walproinowy)

Rzadko: mózdkowe, dystoniczne, uszkodzenie śródmózgowia, neuropatyczne, parkinsonizm, psychogenne, choroba Wilsona,

Drżenie izometryczne

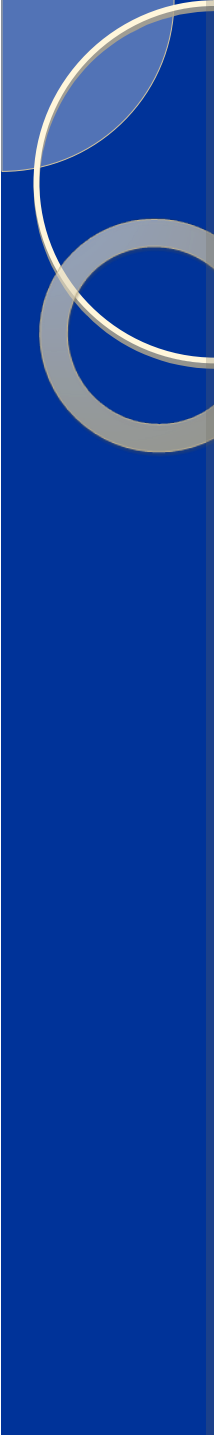
ortostatyczne

Badania laboratoryjne w drżeniu objawowym

TRH, Na, K, Ca, Cl, Mg, ASPAT, ALAT, GGTP

kreatynina, mocznik, glukoza, kortyzol, parahormon, witamina B12

24-godz wydzielanie miedzi i poziom ceruloplazminy w surowicy



DS występuje rodzinnie (17,4% do 100%) Findley 2000
Różna penetracja genu oraz możliwość jego zmiennej ekspresji
(niewielka u osób traktowanych jako zdrowe) Bain i wsp. 1994

Dziedziczenie:

DS dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący

Loci genowe albo gen:

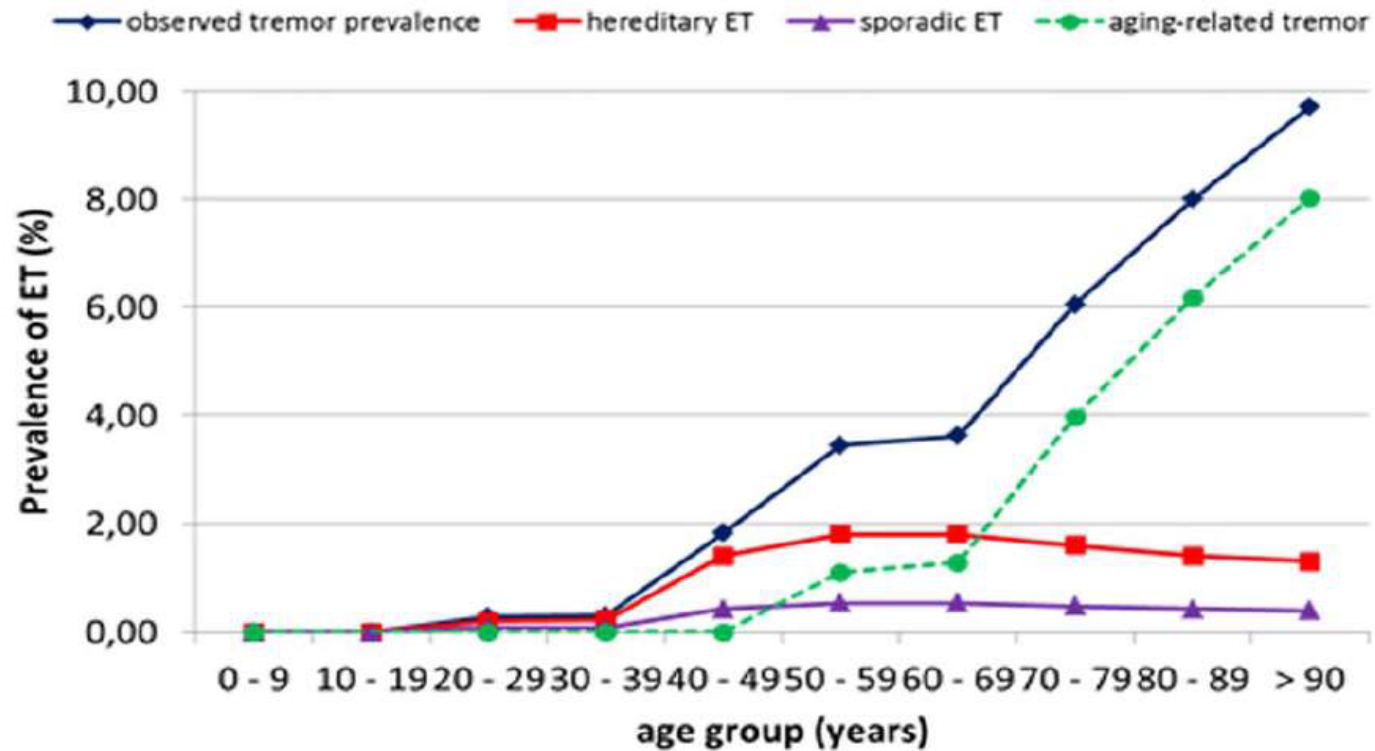
| | |
|---------------------------------|------|
| ETM1 lub FET1 (chromosom 3q13) | 1997 |
| ETM2 lub ET2 (chromosom 2p24.1) | 1997 |
| ETM3 (chromosom 6p23) | 2006 |
| HS1-BP3 (chromosom 2p24.1) | 2005 |
| DRD3 (chromosom 15q24.3) | 2006 |
| LINGO1 (chromosom 15q24.3) | 2009 |
| SLC1A2 (chromosom 16p11.2) | 2012 |
| ETM/FUS (chromosom 16p11.2) | 2012 |
| HTRA2 (chromosom 2p13.1) | 2014 |
| TENM4 (chromosom 11q14.1) | 2015 |

za Tio i Tan 2015

Drżenie samoistne (DS)

Epidemiologia - powyżej 60 r.ż. – 4,6 %

Louis 2010



Deuschl i wsp. 2015



Drżenie w DS obejmuje:

**obie kończyny górne (80-100% przypadków), początkowo asymetryczne
głowę (20-40% przypadków), wargi, język, głos (4-20% przypadków)
kończyny dolne w stadium zaawansowanym (1-25% przypadków)**

**DS może rozpocząć się w każdym wieku, lecz najczęściej
pojawia się w toku drugiej i szóstej dekadzie życia, objawy
rozwijają się stopniowo, a postęp jest warunkowany
nieznanymi czynnikami**

Louis i Jankovic 1991

W przebiegu choroby można wyodrębnić etapy:

(1) trwający około 2 lat z powolnym narastaniem objawów

(2) stabilizacja zaburzeń (kilkanaście lat)

(3) który rozwija się po 65. roku życia i jest połączony

z typowym wyraźnym nasileniem objawów

Koller 1996

**Częstotliwość drżenia w DS zawiera się w szerokich granicach 4-12 Hz,
drżenie głowy ma częstotliwość 2-8 Hz**

**wraz z upływem czasu i postępem choroby częstotliwość drżenia maleje,
natomiast amplituda zwiększa się**

Deuschl i wsp. 1996, Valls-Sole i wsp. 1997, Hubble 1998

Kryteria diagnostyczne DS

Bain i wsp. 2000

| Kryteria podstawowe | Kryteria dodatkowe 50% populacji |
|---|---|
| Obustronne pozycyjne/kinetyczne drżenie kończyn górnych (brak drżenia spoczynkowego) Brak innych objawów neurologicznych (wyjątek objaw Fromenta) Możliwość izolowanego drżenia głowy, bez cech dystonii | Czas trwania objawów (>3 lat) Rodzinne występowanie choroby Dobra reakcja na alkohol (zmniejszenie objawów) |

1. Tremor Investigation Group Criteria

Findley i Koller 1995

2. Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor

Deuschl, Bain i wsp. 1998



Klasyczne drżenie samoistne

Obustronne drżenie pozycyjne/ kinetyczne kończyn górnych
lub
izolowane drżenie głowy bez cech dystonii

Nieokreślone zespoły przebiegające z drżeniem

Obustronne drżenie pozycyjne/ kinetyczne kończyn górnych
lub izolowane drżenie głowy
i
obecność objawów neurologicznych o niejednoznacznej etiologii

Możliwe drżenie samoistne typ I

Klasyczne DS oraz – następowy rozwój cech choroby Parkinsona,
dystonii, neuropatii obwodowej, zespołu niespokojnych nóg

Możliwe drżenie samoistne typ II

Drżenie o niejasnym powiązaniu z DS: izolowane drżenie związane
z konkretną pozycją lub czynnością (zadaniowe), w tym związane
z zawodem i pierwotne drżenie pisarskie, izolowane drżenie głosu,
języka, podbródka, kończyn dolnych

Elbe 2000



Znaki ostrzegawcze

Drżenie połowicze, drżenie kończyn dolnych, sztywność,
spowolnienie, drżenie spoczynkowe (choroba Parkinsona !)
Zaburzenia chodu (choroba Parkinsona ! drżenie mózdkowe !)
Drżenie ogniskowe (dystonia !)
Izolowane drżenie głowy z jej nieprawidłowym ustawieniem (dystonia!)
Nagły początek objawów (drżenie psychogenne! toksyczne !)
Przyjmowanie leków powodujących lub nasilających drżenie
(drżenie polekowe ! toksyczne !)

Bain i wsp. 2000

Istotna jest możliwość współwystępowania innych zaburzeń jak:

dystonia (47,1%)

skurcz pisarski (13,7%)

szyjna dystonia (26,8%)

blefarospazm (7,4%)

parkinsonizm (20,2%)

dystonia krtani (4,0%)

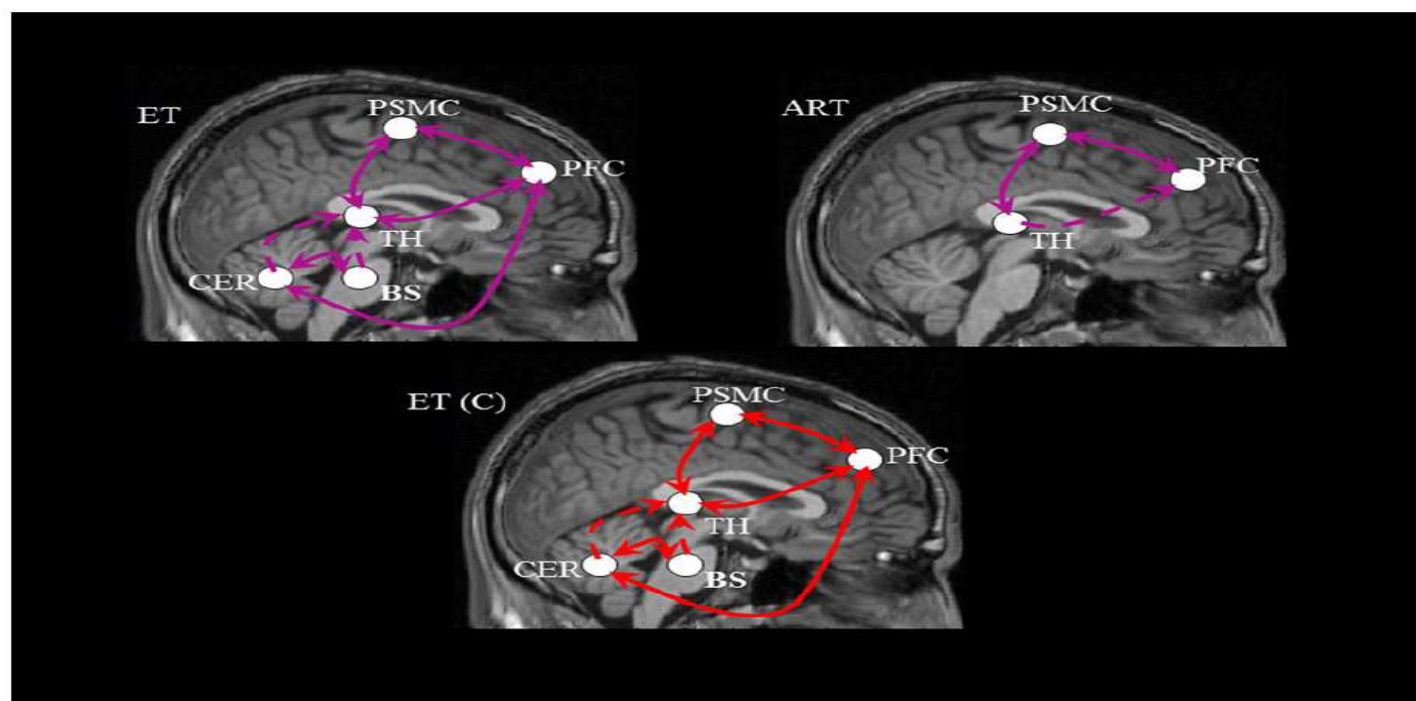
inne (6,0%)

Lou i Jankovic 1991

Drżenie samoistne vs. drżenie starcze Muthuraman i wsp. 2015

Drżenie starcze – ART

- późny początek
- mniejsza amplituda
- otępienie



ET- cortico-brainstem-cerebello-thalamo-cortical oscillating network
ART- cortico-thalamic oscillating network



Drżenie samoistne - różnicowanie

Związki ? choroba Parkinsona vs DS

DS - nie stwierdza się uszkodzenia układu dopaminergicznego

Marshall i Grosset. 2003

DS - zaburzenia transportu dopaminy w prążkowie

(u osób z towarzyszącym drżeniem spoczynkowym,

tendencja do rozwoju choroby Parkinsona)

Isaias i wsp. 2008

DS - brak powiązania z LRRK2 G2385R

Tan i wsp. 2008

Zespół kruchego X związany z drżeniem/ataksją

Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome

- gen FRM1

Hageman i wsp. 2003

Dziedziczne drżenie samoistne

- idiopatyczne wodogłowie normotensyjne

Heritable essential tremor - idiopathic normal pressure

hydrocephalus (ETINPH)

Z hang i wsp. 2008

Zespół Klinefeltera

kariotyp 47,XXY

Koegl-Wallner i wsp. 2014



Drżenie samoistne - różnicowanie

Drżenie polekowe i toksyczne

Deuschl i Volkmann 2002

drżenie spoczynkowe (neuroleptyki)
drżenia pozycyjnego/kinetycznego (lit, kwas walproinowy)

drżenia izometrycznego - adrenalina

poniżej 4 Hz - neuroleptyki

w granicach 4-12 Hz lit, kwas walproinowy, adrenalina

inne leki

amiodaron, prokainamid,

karbamizepina (zwłaszcza z neuroleptykami lub litem),

kortykosterydy, cyklosporyna,

lit [zwłaszcza w połączeniu z SSRI], metoklopramid,

fenytoina, rezerpina, SSRI, hormony tarczycy,

amitryptylina i imipramina

alkoholizm – różne postacie drżenia

- trzepotanie (encefalopatia wątrobowa)

- posturalne (abstynencyjne)

- neuropatyczne

amfetamina – silne drżenie

Drżenie samoistne – różnicowanie

Drżenie mózdkowe

Leki GABA-ergiczne

izoniazyd 600-1200 mg/dobę ?

niska dawka – hamuje syntezę GABA, wyższa dawka – wzrost stężenia GABA

gamma-vinyl GABA – pozytywny efekt w ataksji Friedreicha

klonazepam (8 - 9 mg/dziennie) – pozytywny efekt

Leki cholinergiczne

raczej negatywny efekt ?

Inne

5-hydroksytryptophan (5-HT) 10 mg/kg/dzień, poprawa ataksji, ale nie drżenia mózdkowego

odansetron (antagonista 5-HT₃) iv. poprawa

karbamizepina 400-600 mg/dobę poprawa

propranolol – różny efekt

primidon – bez poprawy

toksyna botulinowa – drżenie szczęki i brody poprawa

Rehabilitacja ruchowa, zaopatrzenie ortopedyczne

Leczenie chirurgiczne

Donaldson i wsp. 2012



Drżenie samoistne - różnicowanie

Inne drżenia

Drżenie czerwienne (śródmózgowiowe) - drżenie Holmesa

Spoczynkowe, posturalne i kinetyczne, najbardziej nasilone proksymalnie

- odporne na leczenie
- lewodopa
- leki antycholinergiczne
- klonazepam
- kwas walproinowy z propranololem

Watts i Koller 1996, Adler 2000

Pierwotne drżenie pisarskie

- β blokery
- leki antycholinergiczne
- toksyna botulinowa
- talamotomia

Drżenie głosu

- toksyna botulinowa

Zespoły drżenia dystonicznego

- toksyna botulinowa

Donaldson i wsp. 2012



Drżenie samoistne – różnicowanie

Drżenie psychogenne

Deuschl i Volkmann 2002

- drżenie nagle występujące
- często obustronnie
- okresy spontanicznej remisji
- złożony charakter
- nasila się przy zwróceniu uwagi

Brak skutecznego leczenia farmakologicznego
lub dobra reakcja na placebo

Uwaga !!! Drżenie wzgórzowe

- po udarze mózgu, po stronie przeciwnej
- nagle występujące
- zaburzenia czucia
- drżenie dystoniczno-atetotycznie-łusawicze
- niedowład szybko wycofuje się

Typowy zapis zakresu częstotliwości i interakcji pomiędzy mięśniami antagonistycznymi u osoby z drżeniem samoistnym a chorobą Parkinsona (zapis przy użyciu aparatu TREMORanalyser firmy CSM – materiały edukacyjne firmy)

Spiker i wsp. 1997



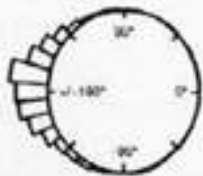
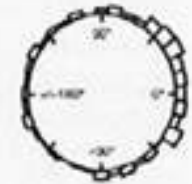
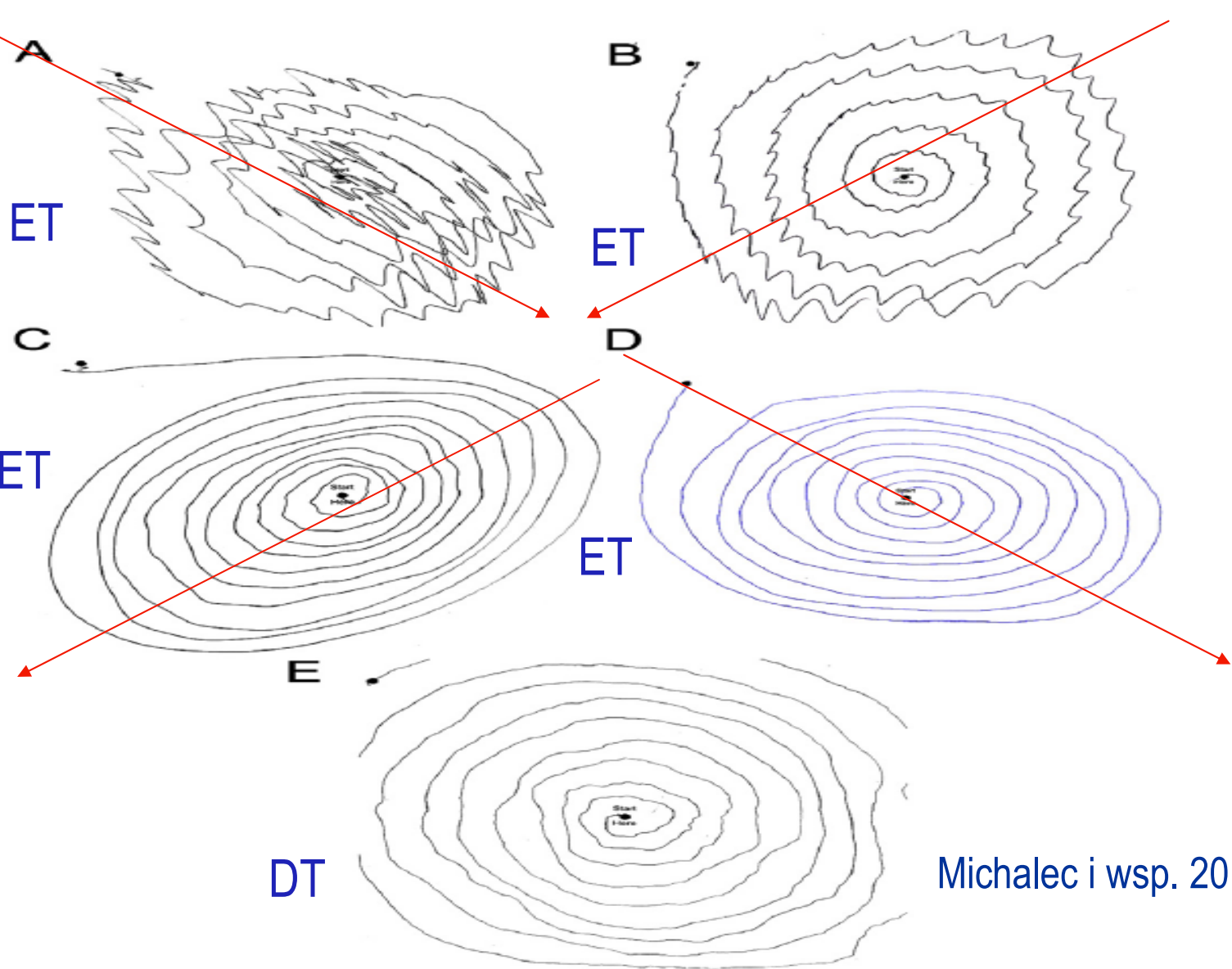
| | PD | ET |
|---|--|---|
| Mean tremor occurrence | asymmetric (side dominant) with relatively high values | no side dominance with relative low values |
| Frequency distribution | narrow  | broad  |
| Interaction patterns between antagonistic muscles | predominantly alternating activation pattern with a peak of the phase distribution around 180°  | diffuse interaction pattern with a slight preference towards co-contraction  |

Table 2: Typical criteria and patterns for PD and ET.

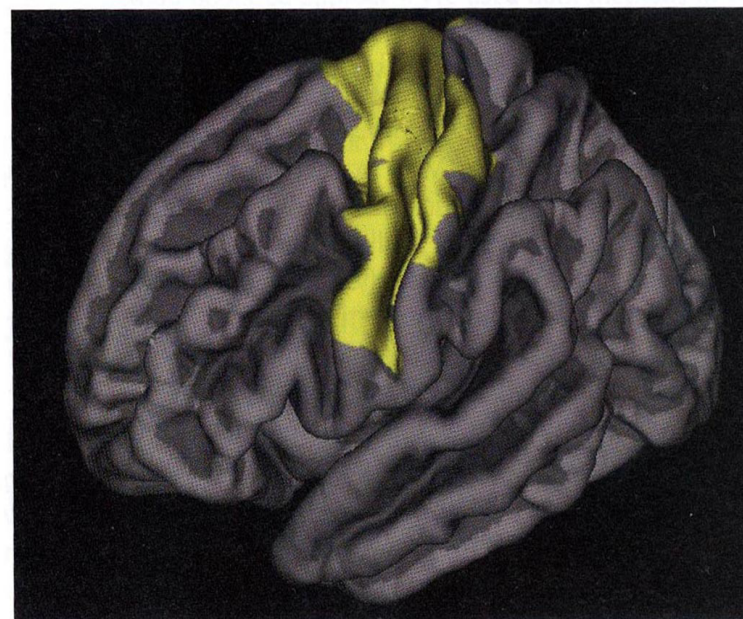
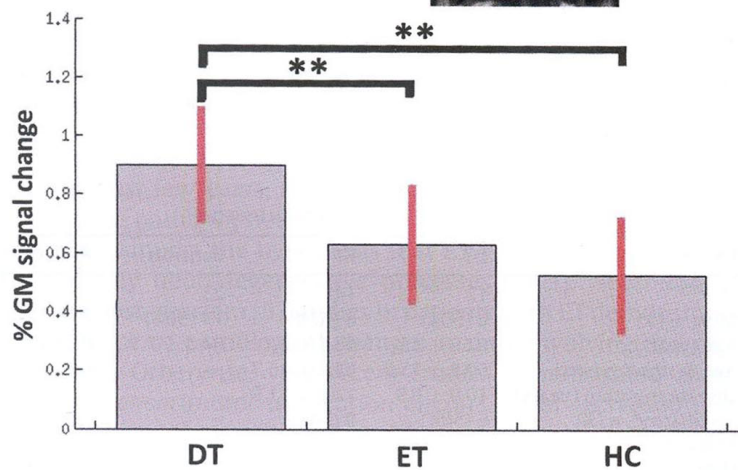
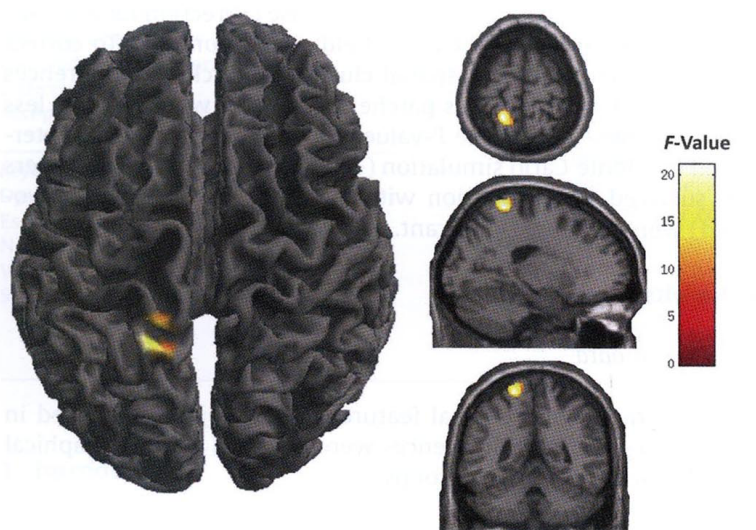
Oś spiralna: drżenie samoistne (dominuje) vs dystoniczne (brak)



Michalec i wsp. 2014

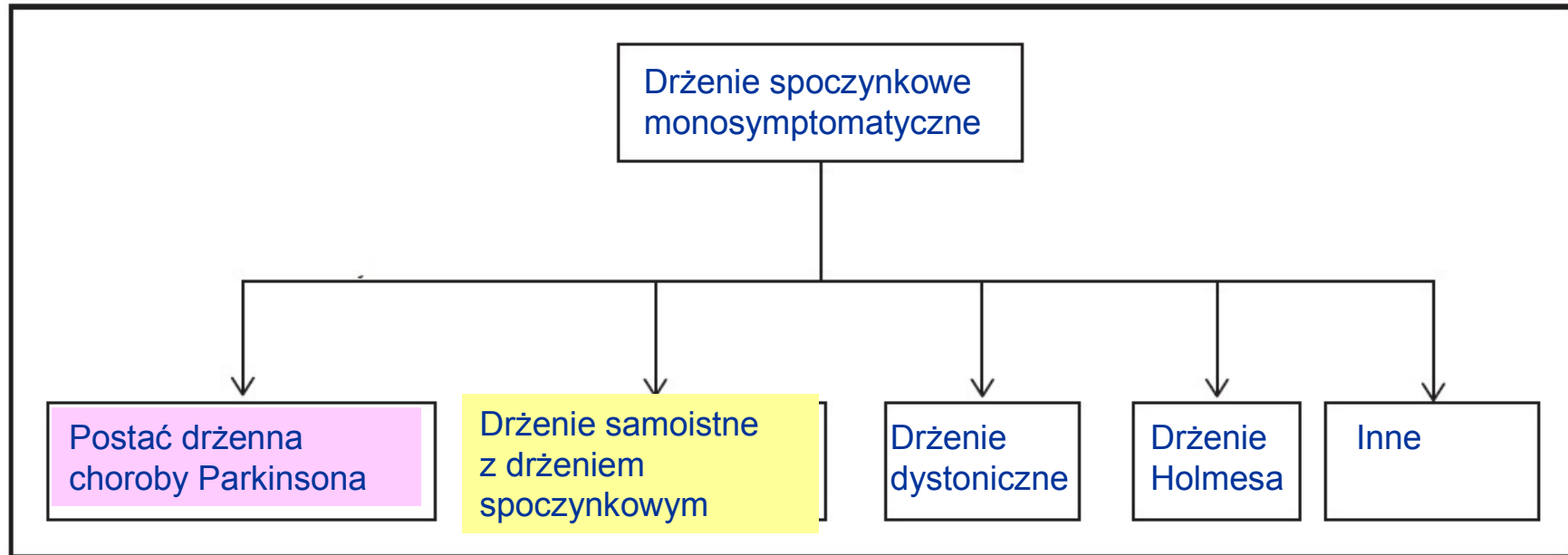
Rezonans magnetyczny: drżenie samoistne vs dystoniczne

kora czuciowo-ruchowa lewostronnie



DT

Ceresa i wsp. 2014



Błędy w różnicowaniu drżenia

drżenie samoistne vs choroba Parkinsona

drżenie samoistne vs drżenie dystoniczne

drżenie polekowe

Różnicowanie drżenia (1)

Hedera i wsp. 2014

| | Pozycja ramienia | Części ciała zajęte |
|----------------------------|--|---|
| Drżenie samoistne | drżenie posturalne i kinetyczne, a spoczynkowe w zaawansowanej fazie | ramię, uda, kark, struny głosowe |
| Choroba Parkinsona | drżenie spoczynkowe lub posturalne lub kinetyczne u niektórych chorych | ramię, uda, broda |
| Drżenie mózdkowe | drżenie kinetyczne, posturalne u niektórych chorych | ramię, uda nieczęsto, kark |
| Drżenie polekowe | drżenie posturalne lub kinetyczne | ramię, inne części ciała w ciężkich przypadkach |
| Drżenie psychogenne | różnorodnie | różnorodnie |

Różnicowanie drżenia (2)

Hedera i wsp. 2014

| | Częstotliwość | Amplituda | Symetria |
|----------------------------|----------------------|--|--|
| Drżenie samoistne | 5 -10 Hz | wzrasta z progresją choroby - mniejsza częstotliwość | symetrycznie 10% jednostronnie |
| Choroba Parkinsona | 3 - 5 Hz | mała do średniej | początek asymetryczny |
| Drżenie mózdkowe | 2 -7 Hz | średnia do dużej | obustronne w ataksjach zwyrodnieniowych, jednostronne w nabytych (udar, SM) |
| Drżenie polekowe | 5 -12 Hz | mała do średniej | obustronne i symetryczne |
| Drżenie psychogenne | 2 -12 Hz | różnorodnie | różnorodnie |

Różnicowanie drżenia (3)

Hedera i wsp. 2014

| | Towarzyszące objawy neurologiczne | Inne cechy |
|----------------------------|--|---|
| Drżenie samoistne | śladowe objawy mózdkowe, dystonia ogniskowa | drżenie spoczynkowe |
| Choroba Parkinsona | sztywność, bradykinezja, zaburzenia postawy | objawy odpowiadają na leczenie dopaminergiczne |
| Drżenie mózdkowe | ataksja, zaburzenia okoruchowe, dyzartria | drżenie zamiarowe cechy piramidowe i pozapiramidowe w ataksjach zwyrodnieniowych |
| Drżenie polekowe | nieobecne | parkinsonizm polekowy po leczeniu przeciwdopaminergicznym |
| Drżenie psychogenne | różnorodne | początek nagły, nieregularny, niestałe objawy |

Diagnostyka różnicowa drżenia samoistnego i choroby Parkinsona

Elias i Shah 2014

| Cechy kliniczne | Choroba Parkinsona | Drżenie samoistne |
|-----------------------|--|---|
| Wiek wystąpienia | >60 | 2 lub 6 dekada życia |
| Płeć | M \geq K | M=K |
| Występowanie rodzinne | rzadkie | częste |
| Odpowiedź na alkohol | rzadkie | częste |
| Asymetria objawów | +++ | + |
| Częstotliwość | 4-6 Hz | 7-12 Hz |
| Rodzaj drżenia | Spoczynkowe Supinacja – pronacja | Pozycyjne, kinetyczne Zgięcie - wyprost |
| Miejsce występowania | Kończyny górne, dolne, język, broda | Kończyny górne, głowa, głos |
| Objawy towarzyszące | Spowolnienie, sztywność, trudności w poruszaniu się, niestabilność postawy | Czasem głuchota ? może współistnieć parkinsonizm |
| Chód | Zaburzony | Normalny |

Odpowiedź na leczenie