View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Via Medica Journals

VIA MEDICA
ARTYKUŁ PRZEGLĄDOWY
ISSN 1734–5251

Drżenie w chorobie Parkinsona — rozpoznawanie i leczenie

Jarosław Sławek

Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Oddział Neurologii Szpitala św. Wojciecha, Podmiot Leczniczy Copernicus sp. z o.o. w Gdańsku

STRESZCZENIE

Drżenie należy do głównych objawów choroby Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*). Sama jego obecność nie wystarcza jednak do ustalenia rozpoznania — najważniejszym objawem jest spowolnienie ruchowe (bradykinezja). Drżenie jest częstym objawem ruchowym, jest ono najwcześniej widoczne, a przy niewielkim nasileniu innych objawów PD — niekiedy jedynym, który przyczynia się do wstępnego rozpoznania. Z tego powodu jest ono źródłem najczęstszych pomyłek, ponieważ innym schorzeniem z drżeniem w obrazie klinicznym jest drżenie samoistne, które populacyjnie występuje znacznie częściej. W artykule omówiono zasady badania oraz diagnostyki klinicznej i obrazowej, ułatwiające ustalenie właściwego rozpoznania i podjęcie skutecznego leczenia. W zakresie terapii w PD w przypadku drżenia stosuje się takie same leki, co przy innych objawach, ale aż blisko 30% chorych nie reaguje na podawanie lewodopy. Podobnie nie wszyscy pacjenci odpowiadają na podawanie agonistów dopaminy (pramipeksol, ropinirol, rotygotyna i piribedil), ale należy pamiętać, że leki te, mimo przynależności do jednej klasy, różnią się i warto stosować je wymiennie przy braku poprawy w zakresie drżenia. Inne leki w terapii nasilonego drżenia opornego na standardową terapię, które są zalecane w rekomendacjach europejskich, to antycholinergiki, klozapina i propranolol. Ich stosowanie jednak (szczególnie u starszych chorych) wiąże się z wieloma ograniczeniami. Wartą uwagi opcją terapeutyczną jest zastosowanie rasagiliny w leczeniu drżenia. Metaanaliza kilku badań klinicznych, która objęła ponad 3000 chorych, wskazuje, że jest ona skuteczna w leczeniu drżenia, także o znacznym nasileniu. W przypadku braku poprawy po farmakoterapii można spróbować metod interwencyjnych (niedostępne, choć obiecujące leczenie za pomocą wiązki ultradźwięków niewymagające otwierania czaszki, tak zwana terapia skupioną wiązką fali ultradźwiękowej o wysokiej intensywności wykonywana pod kontrolą rezonansu magnetycznego [FUS, *focused ultrasound*]) i operacyjnych, z których talamotomię wyparły metody głębokiej stymulacji mózgu w zakresie jądra brzusznego pośredniego wzgórza (VIM, *ventral intermediate nucleus*).

Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13 (4): 163–172

Słowa kluczowe: drżenie, choroba Parkinsona, drżenie samoistne, leczenie farmakologiczne, głęboka stymulacja mózgu

Wprowadzenie

Mimo że drżenie — oprócz spowolnienia ruchowego (bradykinezji), sztywności i zaburzeń postawy — jest jednym z podstawowych objawów choroby Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*), jednocześnie stanowi częste źródło pomyłek diagnostycznych. Najczęściej wiąże się to z nieuzasadnionym rozpoznawaniem PD, drżenie samoistne (ET, *essential tremor*) bowiem jest znacznie częstszym schorzeniem niż PD. Wielu specjalistów w zakresie zaburzeń ruchowych uważa drżenie spoczynkowe za najbardziej typowy objaw PD, ale obecnie z badań kliniczno-patologicznych wynika, że tylko u 76% chorych z PD występuje w ogóle drżenie [1]. W innym badaniu stwierdzono, że na 100 przypadków PD potwierdzonej w badaniu patologicznym drżenie było obecne na początku choroby u 69% pacjentów, w trakcie jej trwania u 75%, a u 9% ustąpiło w późnym stadium choroby [2]. W rodzinach chorych z PD i obecnym w obrazie choroby drżeniem stwierdzano częstsze występowanie drżenia posturalnego niż w rodzinach osób z dominującą postacią z nasiloną sztywnością, spowolnieniem i zaburzeniami chodu [3]. Sytuację komplikują najnowsze badania, które wskazują na ET jako

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek
Oddział Neurologii, Szpital św. Wojciecha
Al. Jana Pawła II 50, 80–462 Gdańsk
e-mail: jaroslawek@gumed.edu.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13 (4): 163–172
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2017 Via Medica

czynnik ryzyka rozwoju PD. W badaniach populacyjnych obserwuje się 4–5-krotnie zwiększone ryzyko rozwoju PD u chorych z ET, 5-krotnie zaś jest zwiększone ryzyko współwystępowania tych chorób. Dodatkowo u niektórych pacjentów z klinicznym obrazem ET obserwowano typowe obrazy dla PD w badaniu tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) z użyciem znacznika DaTSCAN (*dopamine transporter imaging* ^{123}I-FP-CIT) [4–7], co z kolei może wskazywać na zaniżone rozpoznanie PD wśród chorych z drżeniem. W jednym z niedawno opublikowanych badań nie stwierdzono jednak żadnych typowych objawów, pozwalających prognozować rozwój PD u chorych z ET [8].

Ostatnio wyróżniono także grupę pacjentów z typowym obrazem drżenia parkinsonowskiego i niewielkim nasileniem innych objawów, ich powolną progresją oraz słabą reakcją na lewodopę — objawy te określono łagodnym drżeniowym parkinsonizmem (*benign tremulous parkinsonism*) [9]. U chorych tych nie obserwuje się jednak typowych dla PD zmian w obrazowaniu metodą SPECT z użyciem znacznika DaTSCAN [10]. Wynikom grupy osób z badania *Earlier vs Later L-DOPA* (ELLDOPA), u których nie obserwowano zmian neuroobrazowych, nadano specyficzną nazwę *Scans without Evidence of Dopaminergic Deficit* (SWEDDS). Początkowo sądzono, że są to pacjenci we wczesnej fazie PD, ale badania w kolejnych latach nie potwierdziły u nich rozwoju typowych zmian neuroobrazowych. W ponad 5-letniej ocenie 16 chorych tylko u 2 pojawił się deficyt dopaminergiczny [11]. Nie wiadomo zatem, jaka jest faktyczna przynależność tej formy parkinsonizmu — czy zalicza się do spektrum PD, czy też jest to jednostka odrębna, o innej patogenezie.

Już dawno zauważono, że postać PD z dominującym drżeniem przebiega łagodniej, ale brak drżenia u 30% chorych nie wyklucza rozpoznania PD. W tej grupie pacjentów jednak choroba zazwyczaj ma cięższy przebieg oraz wymagają oni dokładniejszej diagnostyki w kierunku atypowego parkinsonizmu (np. postępujące porażenie ponadjądrowe — PSP, *progressive supranuclear palsy*) [12].

W opublikowanym w 2017 roku badaniu Eisingera i wsp. [13] retrospektywnie oceniono ewolucję objawów u 423 nowo zdiagnozowanych chorych z PD. Autorzy zidentyfikowali 5 różnych typów ruchowych PD z różnym rozkładem objawów (dominująca sztywność, drżenie, zaburzenia postawy i chodu, równowagi). Tuż po ustaleniu rozpoznania większość pacjentów prezentowała podtyp z dominującym drżeniem, jednakże u większości z nich obraz choroby zmieniał się wraz z czasem jej trwania [13]. Jest to istotna wskazówka dla klinicystów, aby zawsze pytać o początkowe objawy, ponieważ obraz choroby w kolejnych latach ewoluuje i może być mylący.

Podtyp z dominującym drżeniem według wielu autorów wiąże się prognostycznie z lepszym przebiegiem PD, mniejszym ryzykiem znaczącej niesprawności ruchowej, późniejszymi zaburzeniami poznawczymi, szczególnie w porównaniu z chorymi, u których dominują zaburzenia chodu i równowagi [14, 15].

Drżenie może występować we wczesnym okresie choroby tylko okresowo, na przykład podczas ziewania lub szczególnego ułożenia kończyn, lub mieć charakter opisywanego przez wielu chorych drżenia wewnętrznego (niewidocznego dla badającego), co może rodzić niesłuszne podejrzenie drżenia psychogennego. Często na tym etapie choroby trudno jednoznacznie jeszcze postawić diagnozę choroby na podstawie przyjętych kryteriów, zatem takie dane z wywiadu na temat drżenia wraz z objawami prodromalnymi o charakterze pozaruchowym (depresja, zaparcia, zaburzenia snu w fazie REM, osłabienie węchu, zaburzenia erekcji) i wywiadem rodzinnym mogą przemawiać za podejrzeniem PD [16].

Obraz kliniczny drżenia w chorobie Parkinsona

W klasycznym ujęciu drżenie w PD ma charakter jednostronny (lub dominująco jednostronny — zawsze trzeba pytać w wywiadzie o objawy początkowe) oraz spoczynkowy. Drżenie parkinsonowskie (jak zresztą każda inna hiperkineza) może być nasilane przez emocje. Elementy obrazu klinicznego typowego drżenia parkinsonowskiego przedstawiono w tabeli 1. W dokumencie z 1998 roku poświęconym klasyfikacji drżenia, prezentującym stanowisko *Movement Disorders Society*, stwierdzono, że tylko drżenie spoczynkowe jest charakterystyczne jako objaw izolowany dla PD, choć bez bradykinezji nie pozwala ono na rozpoznanie choroby. Drżenie zatem, mimo że jest tak charakterystycznym objawem PD, nie ma kluczowego znaczenia dla jej rozpoznania. Zwracają oni także uwagę, że chory z bradykinezją, sztywnością, zaburzeniami postawy może mieć także inne formy drżenia, co nie podważa rozpoznania PD. W związku z tym autorzy sklasyfikowali kilka typów drżenia w PD (tab. 2), nawet z obecnością drżenia kinetycznego i posturalnego.

Tabela 1. Charakterystyka typowego drżenia parkinsonowskiego

Drżenie o charakterze spoczynkowym
Częstotliwość: 4–6 Hz
Regularna amplituda drżenia
Jednostronne (lub dominujące po jednej stronie lub tylko początkowo jednostronne)
Dotyczy dystalnej części kończyny dolnej, górnej, brody, żuchwy (bardzo rzadko głowy/szyi)
Ma charakter zginania/prostowania w stawie łokciowym, pronacji/supinacji przedramienia, drżenia palców (tzw. kręcenie pigułek)

Tabela 2. Różne typy drżenia występujące w chorobie Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) (źródło [17])

Typ I: klasyczne drżenie spoczynkowe lub spoczynkowe i posturalno-kinetyczne o tej samej częstotliwości
Typ II: drżenie spoczynkowe i posturalno-kinetyczne o różnych częstotliwościach
Typ III: czyste drżenie posturalno-kinetyczne (częściej w postaci z dominującą sztywnością i akinezją)
Izolowane drżenie spoczynkowe jednej kończyny (*monosymptomatic rest tremor* — zwykle parkinsonowskie — spadek wychwytu ^{18}FDopa w PET; arbitralnie przyjęto 2 lata obserwacji, aby potwierdzić lub wykluczyć rozpoznanie PD)

FDopa — fluorodopa (lewodopa znakowana izotopem fluoru); PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna

W typie I drżenia w PD charakterystyczne jest zmniejszanie się drżenia podczas ruchu kończyny. Łatwo to sprawdzić w praktyce, obserwując pismo chorego. Mimo drżenia pismo nie jest „rozedrgane" jak w ET, litery są kształtne, natomiast może wystąpić mikrografia (małe lub zmniejszające się w trakcie pisania litery — potrzebna dłuższa próbka pisma; w ET zaś z powodu drżenia litery są zwykle przesadnie duże). Częstotliwość drżenia spoczynkowego oraz ewentualnie obecnego też posturalno-kinetycznego jest taka sama. W typie II jednak częstotliwość drżenia spoczynkowego i posturalno-kinetycznego może być różna, a w typie III może występować izolowane drżenie posturalno-kinetyczne [17]. Drżenie kinetyczne stwierdza się nawet u 46–93% chorych z PD w zależności od badanej populacji [18, 19].

Wobec coraz większej liczby danych epidemiologicznych o ET jako czynniku ryzyka rozwoju PD w niektórych przypadkach można obserwować po prostu współistnienie ET i PD, co ma istotne implikacje terapeutyczne (które drżenie ma istotny wpływ na jakość życia chorego i jaki lek wybrać).

Topografia drżenia ma istotny, różnicujący z ET charakter. W jednym z badań oceniono dystrybucję drżenia u chorych z PD. W grupie 289 osób drżenie spoczynkowe było obecne u 65,4% na początku i u 75,5% pod koniec okresu obserwacji. Co więcej, drżenie spoczynkowe pojawiło się u 26,6% badanych w trakcie choroby. U 39% pacjentów drżenie rozprzestrzeniło się do innych okolic anatomicznych, jedyny czynnik ryzyka takiego zjawiska to podeszły (> 63 lat) wiek w momencie zachorowania. Najczęstszą lokalizacją drżenia była kończyna górna [20].

Dla PD charakterystyczne jest także jednostronne spoczynkowe drżenie kończyny dolnej w odcinku dystalnym (stopa), które może zostać łatwo przeoczone podczas pobieżnego badania „zza biurka". Dodatkowo drżenie może także obejmować: brodę, żuchwę, język, natomiast bardzo rzadko głowę.

Co ciekawe, niekiedy drżenie jest bardziej nasilone po stronie przeciwnej do dominującej bradykinezji czy sztywności. Chorzy z dominującym typem drżeniowym PD mają mniejszą denerwację w układzie nigrostriatalnym w badaniu SPECT z użyciem znacznika DaTSCAN, a nasilenie drżenia nie koreluje z zanikiem istoty czarnej [21–23]. Jest to jeszcze jeden z dowodów na odrębność patogenetyczną drżenia w PD, które tylko częściowo wydaje się mieć podłoże „dopaminergiczne" i poprawia się po lewodopie lub stosowaniu agonistów dopaminy (DA, *dopamine* agonists). U blisko 30% chorych zaś drżenie jest oporne na te leki, co może wskazywać na jego inne podłoże.

Izolowane drżenie głowy nie powinno budzić podejrzenia PD — jest ono najczęściej drżeniową formą dystonii szyjnej, którą można z powodzeniem leczyć toksyną botulinową. Drżenie głowy w kombinacji z drżeniem posturalno-kinetycznym kończyn górnych i/lub drżeniem głosu to zapewne złożona postać ET.

Staranne badanie chorego ma niezwykle ważne implikacje diagnostyczne i terapeutyczne, wymaga cierpliwości i staranności. Samo drżenie — jak wiadomo — jest bardzo zmienne zarówno w czasie, jak i pod względem amplitudy i w gabinecie lekarskim jego obraz może być inny (np. z powodu stresu) niż w życiu codziennym. Spoczynkowy charakter drżenia ujawnia się w pozycji siedzącej z kończynami górnymi ułożonymi w pośredniej pozycji pronacji/supinacji swobodnie na kolanach lub w pozycji stojącej ze zwisającymi kończynami wzdłuż ciała. Niekiedy drżenie jest widoczne

dopiero po odwróceniu uwagi, na przykład podczas próby chodzenia. Należy pamiętać, że drżenie w PD pojawia się z pewnym opóźnieniem (tzw. *re-emergent tremor*) i osiąga maksymalną amplitudę po 2–3 minutach, w odróżnieniu od ET, kiedy to drżenie pojawia się niemal natychmiast po wyciągnięciu kończyn górnych przed siebie. Zbyt szybkie badanie, „na skróty", może spowodować niezauważenie drżenia lub niedocenienie jego stopnia nasilenia. Drżenie można sprowokować przez odwrócenie uwagi (np. liczenie wspak lub rozwiązywanie innych zadań myślowych lub przez polecenie ruchów dowolnych w drugiej kończynie — nawet w trakcie standardowego badania tzw. tappingu, czyli ruchów dotykania kciukiem do palca wskazującego po jednej stronie, można obserwować drugą kończynę właśnie pod kątem drżenia). Wykrycie drżenia w kończynie dolnej wymaga obserwacji chorego w czasie siedzenia (nigdy za biurkiem) lub leżenia [16].

Różnicowanie drżenia parkinsonowskiego

W badaniu czułości i swoistości kryteriów rozpoznania PD wśród 402 lekarzy rodzinnych w Walii prawidłowe rozpoznanie na ich podstawie ustaliło jedynie 50% z nich. Najczęstsze pomyłki w rozpoznaniu to ET, choroba Alzheimera oraz parkinsonizm naczyniowy [24]. Z tego powodu szczególnego omówienia wymaga różnicowanie PD i ET.

Drżenie samoistne zazwyczaj ma bardziej symetryczny charakter, częstotliwość i regularność natomiast są podobne do drżenia parkinsonowskiego. Na nieparkinsonowski charakter wskazują dominacja drżenia posturalno-kinetycznego, dystrybucja anatomiczna (kończyny górne–głowa–głos–inne okolice) i długie utrzymywanie się drżenia jako objawu izolowanego (w niewielkim stopniu nawet od 20–30 lat — chorzy często zgłaszają się, kiedy drżenie zauważy rodzina, pracodawca lub gdy zaczyna przeszkadzać im w codziennym życiu). Niekiedy w atypowych postaciach zajmuje kilka okolic anatomicznych, może być także spoczynkowe, co oczywiście zawsze jest problematyczne podczas ustalania rozpoznania nozologicznego. W jednym z badań współwystępowanie drżenia w różnych okolicach anatomicznych było następujące: 34–53% — jednoczesne zajęcie głowy i kończyn górnych, 1–10% — izolowane drżenie głowy, 18,8% — drżenie spoczynkowe w postaciach trwających dłużej i o większym nasileniu [25, 26]. Drżenie samoistne częściej niż PD ma charakter rodzinny oraz u co najmniej 50% chorych charakteryzuje się czasową poprawą po niewielkich ilościach alkoholu.

Tabela 3. Kryteria rozpoznania drżenia samoistnego (źródło [17])

Pewne drżenie samoistne
Drżenie obustronne, posturalne z drżeniem kinetycznym lub bez niego, obejmujące ręce i przedramiona, widoczne i utrwalone (drżenie może dodatkowo występować w innej części ciała, w kończynach górnych jest obustronne, ale może być asymetryczne, może mieć zmienną amplitudę i powodować niesprawność lub nie)
Czas trwania > 5 lat (jeżeli > 3 lat — rozpoznanie prawdopodobnego ET)
Kryteria wykluczające:
• inne objawy neurologiczne (należy badać chorych!)
• znana przyczyna nasilonego drżenia fizjologicznego
• obecna lub niedawna ekspozycja na leki „tremorogenne" lub okres odstawiania leków (drżenie z odstawienia, np. benzodiazepiny)
• bezpośredni lub pośredni uraz OUN < 3miesięcy
• dane przemawiające za psychogennym charakterem drżenia
• przekonujące dane o nagłym początku lub skokowym pogarszaniu się
Kryteria wykluczające drżenie prawdopodobne:
• jak wyżej oraz:
• pierwotnie drżenie ortostatyczne
• izolowane drżenie głosu (możliwość pomyłki z dystonią krtaniową)
• izolowane drżenie zależne od pozycji (*position-specific*) i zależne od wykonywanej czynności (*task-specific*), łącznie z pierwotnym drżeniem pisarskim (pomyłka z kurczem pisarskim)
• izolowane drżenie języka lub brody (pomyłka z PD)

OUN — ośrodkowy układ nerwowy; PD (*Parkinson's disease*) — choroba Parkinsona

Kryteria pewnego i prawdopodobnego rozpoznania ET zamieszczono w tabeli 3. Komentarza wymaga jednak (kryteria pochodzą z 1998 roku) warunek braku innych objawów neurologicznych w badaniu pacjenta, ponieważ — jak obecnie wiadomo — wielu chorych z ET ma zaburzenia móżdżkowe (niestabilność postawy, co łatwo zbadać testem chodu stopa za stopą, czyli „tip-top" lub w nomenklaturze angielskiej *tandem gait*) czy niewielkie zaburzenia poznawcze [23].

W atypowych zespołach parkinsonowskich o charakterze neurozwyrodnieniowym drżenie najczęściej występuje u chorych z zanikiem wieloukładowym (MSA, *multisystem atrophy*). W MSA drżenie może się pojawiać nawet u blisko 30% pacjentów, ma jednak charakter drobnego, raczej nieregularnego drżenia palców (tzw. poliminimioklonie). W zwyrodnieniu korowo-podstawnym, które na początku również jest asymetryczne, drżenie może być mylone z miokloniami w zajętej kończynie górnej.

Tabela 4. Różnicowanie drżenia parkinsonowskiego

Drżenie w innych zaburzeniach ruchowych: • choroba Wilsona • choroba Huntingtona • zwyrodnienia móżdżkowe • MSA • drżenie Holmesa
Drżenie w stwardnieniu rozsianym
Drżenie polekowe (kwas walproinowy, antagoniście kanałów wapniowych: cynaryzyna, flunaryzyna, a także metoklopramid, lit, amiodaron, steroidy, leki rozszerzające oskrzela, winkrystyna, cyklosporyna)
Drżenie w tyreotoksykozie
Drżenie neuropatyczne

MSA (*multi-system atrophy*) — zanik wieloukładowy

Tabela 5. Przypadki niepewne diagnostycznie (głównie związane z obecnością drżenia), w których warto rozważyć wykonanie badania tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) z użyciem znacznika DaTSCAN (*dopamine transporter imaging* ^{123}I-FP-CIT)

Choroba Parkinsona z atypowym drżeniem, mieszanym: spoczynkowym/posturalnym, symetrycznym, z niewielką sztywnością
Przypadki łagodne, o wolnej progresji, niespełniające jeszcze kryteriów diagnostycznych
Mieszane typy drżenia
Nietypowa odpowiedź na leki
Drżenie samoistne atypowe: asymetryczne, z obecnością drżenia spoczynkowego, z objawem koła zębatego
Podejrzenie zaburzeń funkcjonalnych (psychogennych)
Podejrzenie parkinsonizmu polekowego
Podejrzenie parkinsonizmu dolnej połowy ciała (tzw. naczyniowego)

Drżenie parkinsonowskie wymaga także różnicowania z wieloma innymi stanami klinicznymi czy schorzeniami, w których także można obserwować drżenie spoczynkowe (tab. 4), wymagającymi niekiedy zupełnie innego podejścia diagnostycznego i terapeutycznego. Nie wolno przeoczyć choroby Wilsona, szczególnie u osób poniżej 50. roku życia wskazana jest rozszerzona diagnostyka (badanie przedniego odcinka oka, stężenia miedzi w surowicy i dobowej zbiórce moczu, badanie stężenia ceruloplazminy).

Przykłady filmowe drżenia parkinsonowskiego można znaleźć na płytach wideo dołączonych do „Atlasu ruchów mimowolnych" lub podręcznika „Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe" [27, 28] lub też na stronie edukacyjnej Polskiego Towarzystwa Neurologicznego — www.neuroedu.pl (wykład Jarosława Sławka „Czy każde drżenie to choroba Parkinsona?").

W trudnych przypadkach (na pewno nie rutynowo) można zobiektywizować deficyt dopaminergiczny, przemawiający za rozpoznaniem drżenia w przebiegu PD, za pomocą badania SPECT z użyciem znacznika DaTSCAN. Czułość tego badania jest wysoka i w badaniu rejestracyjnym tego znacznika wynosi blisko 98% w różnicowaniu PD i ET (czułość testu: 97,5% dla rozpoznania PD i 100% swoistości dla drżenia samoistnego) [29].

Według *European Federation of Neurological Societes* (EFNS; obecnie: EAN, *European Academy of Neurology*) rekomendacja ta uzyskała w klasyfikacji medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*) najwyższy poziom A [30]. Oczywiście badanie jest wskazane jedynie w przypadkach wątpliwych, nie pozwala na zróżnicowanie PD i innych parkinsonizmów neurozwyrodnieniowych, ale może być pomocne w różnicowaniu PD nie tylko z ET, ale także z parkinsonizmem polekowym, naczyniowym czy psychogennym. Obraz w badaniu SPECT ze znacznikiem DaTSCAN koreluje ze wzorcem zaniku komórek istoty czarnej (dlatego najpierw widoczny jest spadek wychwytu w ogonie skorupy) i z nasileniem objawów PD w Ujednoliconej Skali Oceny Choroby Parkinsona (UPDRS, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*). Szczególna korelacja występuje z bradykinezją i sztywnością, ale nie z drżeniem (drżenie może być „kontrolowane" przez inne drogi, także niedopaminergiczne) [31]. Przypadki, w których można rozważyć wykonanie tego badania, zebrano w tabeli 5.

Postępowanie terapeutyczne

Farmakoterapia

W leczeniu drżenia parkinsonowskiego stosuje się te same leki, co w leczeniu PD. Chorzy nie zawsze jednak odpowiadają zmniejszeniem drżenia po zastosowaniu typowych leków, na przykład lewodopy. Często uważają wtedy, że leczenie jest nieskuteczne, mimo że zmniejszają się sztywność i bradykinezja. Drżenie (szczególnie na początku choroby), choć nie zaburza codziennego życia chorego (zmniejsza się lub ustaje podczas ruchów dowolnych), ma istotne znaczenie, bowiem stygmatyzuje chorego. Może to być trudne do zaakceptowania, szczególnie w zawodach związanych z publicznym występowaniem, pracą, w której często potrzebny jest kontakt ludźmi,

klientami, a także wobec konotacji społecznych, dotyczących związku drżenia z piciem alkoholu. Powinno to być wystarczającym powodem, aby szczególnie skupić się na leczeniu drżenia, niezależnie od poprawy w zakresie innych objawów. Jak wspomniano, drżenie w PD ma patogenetycznie złożony charakter, dlatego nie zawsze leczenie dopaminergiczne jest skuteczne.

Lewodopa jest najskuteczniejszym lekiem doustnym stosowanym w PD. Jednak nie wszyscy chorzy z drżeniem odpowiadają na ten lek. U części z nich może to wynikać nie z oporności na lewodopę, lecz z innych czynników zmniejszających jej biodostępność (farmakokinetycznych, na przykład jednoczesne stosowanie innych leków — inhibitorów pompy protonowej, jonów żelaza czy wapnia, pokarmy białkowe, zaburzona perystaltyka jelit itp.) lub ze stosowania zbyt małych dawek leku (lęk przed fluktuacjami i dyskinezami, działania niepożądane). Niekiedy zatem obserwuje się rzekomą oporność na lewodopę [32].

Dawka leku zawsze powinna być dobierana indywidualnie, choć trzeba pamiętać, że szczególnie u młodszych chorych dawki dobowe powyżej 600 mg/dobę stosowane od początku choroby istotnie przyspieszają rozwój fluktuacji i dyskinez [10].

Podobna sytuacja dotyczy agonistów DA. Obecnie w Polsce są dostępne: ropinirol, pramipeksol (oba w dwóch formach: o natychmiastowym i przedłużonym uwalnianiu), piribedil oraz rotygotyna stosowana transdermalnie — ten ostatni lek nadal nie jest refundowany. Wobec ich różnic farmakokinetycznych i farmakodynamicznych (zróżnicowany wpływ na subpopulacje receptorów dopaminowych) w razie nieskuteczności jednego z nich zaleca się zamianę na inny. Brak więc na przykład zmniejszenia drżenia po ropinirolu nie wyklucza poprawy po pramipeksolu. Podobnie jak w trakcie stosowania lewodopy, w przypadku podawania DA ważne jest dojście do dawek optymalnych, to znaczy maksymalnie skutecznych przy dobrej tolerancji leku. Praktyką obserwowaną w Polsce jest stosowanie niskich dawek tych leków, które po prostu nie mogą być skuteczne.

Dodatkowo przy wyborze DA należy się kierować jego farmakokinetyką (pramipeksol jest prawie całkowicie wydalany przez nerki, ropinirol zaś metabolizowany w wątrobie), co może mieć znaczenie przy jednoczesnym stosowaniu innych leków czy przy innych schorzeniach i ma również wpływ na skuteczność leku i jego działania niepożądane. Pramipeksol oferuje także szersze spektrum terapeutyczne, chociażby przez działanie przeciwdepresyjne czy poprawę w zakresie apatii [33, 34].

Tabela 6. Rekomendacje *European Federation of Neurological Societes* w leczeniu opornego na farmakoterapię drżenia parkinsonowskiego (źródło [37])

Leki antycholinergiczne (biperiden, pridinol) (GPP)
Klozapina (B)
Beta-adrenolityki (propranolol) — brak poziomu
Głęboka stymulacja mózgu (DBS, *deep brain stimulation*)

GPP (*good pharmacy practic*) — dobra praktyka farmaceutyczna

W badaniach nad specyficznym działaniem DA na drżenie parkinsonowskie wskazuje się na ich dobry efekt w stosunku do placebo, ale porównywalny z działaniem lewodopy. Dotyczy to zarówno ropinirolu, pramipeksolu, jak i innych starszych leków z tej grupy, takich jak pergolid czy bromokryptyna [35, 36].

W przypadku znacznego nasilenia drżenia oraz jego oporności na leki dopaminergiczne (lewodopa, DA) EFNS w rekomendacjach z 2013 roku zaleca inne sposoby postępowania (tab. 6) [37].

Leki antycholinergiczne, od dawna stosowane w PD, ostatnio nie cieszą się powodzeniem w zaleceniach ze względu na ich liczne działania niepożądane (od suchości w jamie ustnej, zatrzymania moczu, nieostrego widzenia po pogorszenie funkcji poznawczych i halucynacje). Co więcej, ich przewlekłe stosowanie może się wiązać z trwałym pogorszeniem funkcji poznawczych i zmianami w mózgu typowymi dla choroby Alzheimera. Przeświadczenie o ich szczególnej skuteczności w leczeniu drżenia w PD ma charakter raczej doświadczenia klinicznego, stąd rekomendacja według EBM jest tylko na poziomie dobrej praktyki farmaceutycznej (GPP, *good pharmacy practic*). Nie należy tej grupy leków zalecać szczególnie osobom starszym, z bardzo zaawansowaną PD, zaburzeniami poznawczymi i halucynacjami w wywiadzie. Stosowanie tych leków jest przeciwwskazane także w jaskrze [38, 39].

Klozapina również powinna być podawana ze szczególną ostrożnością. Wprawdzie lek ten ma działanie antypsychotyczne i antydyskinetyczne (co może być przydatne w leczeniu drżenia u chorych z zaawansowaną PD), należy jednak pamiętać o ryzyku agranulocytozy (konieczne częste kontrole obrazu krwi, na początku zaleca się nawet co tydzień) oraz zapalenia mięśnia sercowego i niewydolności krążenia podczas dłuższego stosowania. Leki przeciwpsychotyczne

przy długiej terapii zwiększają ryzyko zgonu, nie nadają się zatem do przewlekłego stosowania [40].

Wobec często mieszanego charakteru drżenia (PD + ET) oraz niespecyficznego działania beta-adrenolityków dość często stosowanym lekiem (chociaż także bez dowodów klinicznych) w leczeniu drżenia parkinsonowskiego jest nieselektywny beta-adrenolityk — propranolol. W doświadczeniu autora lek ten jest umiarkowanie skuteczny, jego stosowanie ogranicza jednak efekt hipotensyjny (hipotonia należy do obrazu choroby), szczególnie u osób z zaawansowaną PD, leczonych jednoczasowo lewodopą czy DA. Efekty te sumują się i mogą nasilać hipotonię ortostatyczną z omdleniami i upadkami. Szczególne ryzyko tych działań niepożądanych występuje podczas stosowania wyższych (czyli w przypadku tego leku skuteczniejszych) dawek. Jest on także przeciwwskazany w astmie oskrzelowej. Inne, poza beta-adrenolitykami (propranololem czy metoprololem) leki skuteczne w leczeniu ET, takie jak prymidon czy topiramat, nie znajdują zastosowania w PD.

Wśród opcji farmakoterapeutycznych warto wymienić jeszcze rasagilinę. Formalnie nie weszła ona do rekomendacji EFNS, ale ostatnia ich wersja ukazała się w 2013 roku, natomiast dane dotyczące skuteczności rasagiliny w leczeniu drżenia parkinsonowskiego zostały opublikowane 2 lata później. Rasagilina jest nieodwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy B (MAO-B) drugiej (po selegilinie) generacji. Lek ten wykazuje działania daleko wykraczające poza prosty mechanizm ośrodkowego zwiększania ilości dopaminy w mózgowiu na skutek hamowania jej rozkładu. W badaniu *Attenuation of Disease Progression With Azilect Given Once Daily* (ADAGIO), którym objęto ponad 1176 chorych, częściowo wykazano (tylko dla dawki 1 mg/d., ale nie 2 mg) efekt modulujący przebieg PD w modelu tak zwanego opóźnionego startu. Grupa chorych, która otrzymała lek z półrocznym opóźnieniem, była mniej sprawna ruchowo po kolejnych 6 miesiącach niż grupa od początku leczona rasagiliną. Wynik ten mógłby świadczyć (po raz pierwszy w historii badań nad neuroprotekcją w PD), że jest to lek neuromodulujący przebieg choroby. Niestety nie uzyskano takiego efektu dla wyższej dawki 2 mg rasagiliny, co spowodowało, że wynik całego badania pozostał niejednoznaczny. Mimo to rekomendacje EFNS wskazują, że „w dawce 1 mg rasagilina wykazuje możliwą skuteczność w modyfikacji choroby" [37, 41, 42].

W metaanalizie badania ADAGIO oraz wyników innych badań rasagiliny (*Rasagiline in Early Monotherapy for Parkinson's disease Outpatient* [TEMPO], *Parkinson's* Rasagiline*: Efficacy and Safety in the Treatment of 'Off* [PRESTO], *Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily* [LARGO]), dokonanej na podstawie danych z UPDRS w zakresie dotyczącym drżenia, wykazano skuteczność tego leku w redukcji drżenia parkinsonowskiego, nawet w podgrupach o jego znacznym nasileniu [43].

W dużym badaniu otwartym, w którym stosowano 1 mg rasagiliny w monoterapii (n = 209) oraz terapii dodanej (n = 545), w obserwacji trwającej 4 miesiące stwierdzono w skali UPDRS znamienne skrócenie czasu fazy *off*, a w skali *Parkinson's Disease Questionnaire 39-item* (PDQ-39) znamienną poprawę jakości życia u 42–62% chorych z PD, zarówno w mono-, jak i politerapii. Ciekawą obserwacją w tym badaniu było wykazanie wpływu leku na inne, trudne do leczenia lewodopą czy DA objawy, takie jak dyzartria i zaburzenia równowagi, których zmniejszenie nasilenia odnotowano u 31–58% pacjentów [44]. Podobnie jak drżenie u części chorych, dyzartria i zaburzenia równowagi mają zwykle „niedopaminergiczny" charakter w PD i trudno poddają się leczeniu. Nie jest jasne, w jakim mechanizmie rasagilina wpływa na te objawy.

Dodanie rasagiliny u chorych już leczonych lewodopą i/lub DA optymalizuje terapię, wykazano bowiem, że znacząco wpływa ona na redukcję czasu *off* i poprawę kardynalnych objawów PD zarówno w mono-, jaki terapii dodanej [45]. Zatem ze względu na bardzo dobrą tolerancję w badaniu otwartym — aż 93% osób nie zgłaszało działań niepożądanych [44] — lek ten można dodać na każdym etapie PD. Należy jednak pamiętać, że drżenie u ponad 25% pacjentów pojawia się dopiero w trakcie jej trwania [20].

Należy unikać podawania rasagiliny razem z lekami przeciwdepresyjnymi z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonine reuptake inhibitors*) ze względu na ryzyko zespołu serotoninergicznego, ale w analizie pacjentów w fazie otwartej badania ADAGIO, mimo stosowania takiej kombinacji leków, u żadnego chorego nie zanotowano takiego powikłania. Rasagilina nie powoduje także znaczącego nasilenia dyskinez pląsawiczych szczytu dawki ani ortostatycznych spadków ciśnienia, co sprawia, że można ją też z powodzeniem stosować u chorych z takimi problemami [45].

Leczenie drżenia kończyn górnych za pomocą toksyny botulinowej nie jest powszechnie przyjętą metodą terapii. Mimo to ma dość dobry poziom rekomendacji (B) w leczeniu drżenia w ogóle. Większe dawki zwykle dają efekt osłabienia siły mięśniowej [46].

Interwencyjne metody leczenia drżenia

Jedną z nowszych metod leczenia drżenia opracowanych w ostatnich latach jest terapia skupioną wiązką fali ultradźwiękowej o wysokiej intensywności wykonywana pod kontrolą rezonansu magnetycznego (MRgFUS, *magnetic resonance guided focused ultrasound*; ostatnio w piśmiennictwie używa się skrótu FUS), polegająca na wywołaniu precyzyjnej talamotomii w zakresie jądra brzusznego pośredniego wzgórza (VIM, *ventral intermediate nucleus*) bez otwierania czaszki za pomocą wiązki ultradźwięków pod kontrolą MR. W lutym 2017 roku ukazała się publikacja z wynikami stosowania tej metody nie tylko w ET (n = 18), ale także w drżeniowej postaci PD (n = 9) oraz postaci mieszanej (PD + ET, n = 3) — łącznie u 30 chorych. Wyniki tego badania są obiecujące: w specyficznej skali dla drżenia (CRST, *Clinical Rating Scale for Tremor*) uzyskano znamienną redukcję drżenia: z wyjściowo 40,7 ± 11,6 do 9,3 ± 7,1 pkt. ($p < 0,001$), a po 6 miesiącach efekt był nawet nieznacznie lepszy (8,2 ± 5,0; $p < 0,001$). W dłuższej obserwacji (nawet do 24 miesięcy) u 6 chorych (ET = 2, PD = 2, ET + PD = 2) doszło do nawrotu drżenia, ale u 5 w mniejszym stopniu niż przed zabiegiem. Tolerancja zabiegu była dobra, większość działań niepożądanych, takich jak bóle i zawroty głowy czy zaburzenia czuciowe, szybko ustępowała [47].

Czas pokaże, czy będzie to metoda, która w przyszłości zastąpi leczenie za pomocą DBS. Obecnie wydaje się obiecująca, szczególnie dzięki swojej mało inwazyjnej formie. Na obecnym etapie potrzebne jest dobrze zaplanowane badanie randomizowane i podwójnie zaślepione. Metoda ta może także doprowadzić do wzmożenia przepuszczalności bariery krew–mózg dla różnych cząstek terapeutycznych, które nie mają zdolności przechodzenia do mózgu, co dodatkowo budzi wiele nadziei na nowe terapie [48].

Na koniec, już niemal klasyczną metodą leczenia PD, także drżenia w jej przebiegu, jest wszczepianie elektrod do DBS do jąder VIM wzgórza. Jest to struktura pośrednicząca w transmisji pobudzeń wywołujących drżenie o różnej etiologii, jako cel anatomiczny zatem nie jest specyficzny dla PD czy ET. W praktyce cel ten jest stosunkowo rzadko obierany w PD (zwykle są to jądro niskowzgórzowe [STN, *subthalamic nucleus*] lub wewnętrzna część gałki bladej [GPi, *globus pallidus interna*]), ponieważ zazwyczaj w zaawansowanych postaciach PD choremu bardziej dokuczają inne objawy niż tylko drżenie, takie jak znaczna bradykinezja, sztywność, fluktuacje i dyskinezy, drżenie zaś po interwencjach w tych typowych lokalizacjach również się zmniejsza.

W najnowszym wydaniu czasopisma „Neurology" przedstawiono wyniki leczenia długofalowego (od roku do 21 lat od zabiegu) chorych za pomocą VIM DBS w drżeniu w PD, ET i drżeniu dystonicznym. Ostatecznie do analizy zakwalifikowano 98 osób. W zakresie zarówno PD, jak i ET efekt DBS był stabilny: średnia poprawa w skalach drżenia była obserwowana, odpowiednio: u 70% i 66% po pierwszym roku oraz u 63% i 48% po 10 latach ($p < 0,05$) [49].

W leczeniu opornego na leki i bardzo nasilonego ET VIM DBS jest bardzo skuteczną opcją terapeutyczną (i niestety zbyt rzadko wybieraną). Metoda ta — w przeciwieństwie do FUS czy talamotomii (metody ablacyjnej) — pozwala na modyfikowanie w kolejnych latach efektu stymulacji przez zmianę jej parametrów.

Podsumowanie

Rozpoznanie drżenia, szczególnie we wczesnych etapach choroby, nastręcza trudności z określeniem jego przynależności nozologicznej. Badania podmiotowe i przedmiotowe wydają się kluczowe, ale w wątpliwych, uzasadnionych przypadkach badanie SPECT ze znacznikiem DaTSCAN może być pomocne w obiektywnym różnicowaniu PD i ET. Leczenie drżenia w PD ciągle stanowi wyzwanie. Przy braku poprawy po lewodopie lub jednym DA wskazana jest zamiana na inny lek z tej grupy. Bezpieczną i skuteczną opcją u chorych z opornym drżeniem jest włączenie rasagiliny. U niektórych pacjentów, szczególnie przy współistnieniu PD i ET, można zastosować w leczeniu propranolol — nieselektywny beta-adrenolityk (selektywne są znacznie mniej skuteczne lub wcale). W razie braku poprawy można rozważyć metody interwencyjne, takie jak niedostępna w Polsce — według wiedzy autora — FUS (jest to też bardzo droga metoda) lub DBS w zakresie jąder VIM wzgórza, jeśli drżenie jest najbardziej dokuczliwym dla chorego objawem. Drżenie także zmniejsza się u chorych po zabiegach DBS w zakresie jądra niskowzgórzowego. Metody ablacyjne,

chociaż tańsze, są bezpieczne tylko przy stosowaniu jednostronnym — obustronna talamotomia może spowodować znaczną dyzartrię, dysfagię czy zaburzenia poznawcze.

PIŚMIENNICTWO

1. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992; 55(3): 181–184, doi: 10.1136/jnnp.55.3.181, indexed in Pubmed: 1564476.
2. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases. Adv Neurol. 1993; 60: 595–599, indexed in Pubmed: 8420197.
3. Louis ED, Levy G, Mejia-Santana H, et al. Risk of action tremor in relatives of tremor-dominant and postural instability gait disorder PD. Neurology. 2003; 61(7): 931–936, indexed in Pubmed: 14557562.
4. Tan EK, Lee SS, S FC, et al. Evidence of increased odds of essential tremor in Parkinson's disease. Mov Disord. 2008; 23(7): 993–997, doi: 10.1002/mds.22005, indexed in Pubmed: 18383536.
5. Minen MT, Louis ED. Emergence of Parkinson's disease in essential tremor: a study of the clinical correlates in 53 patients. Mov Disord. 2008; 23(11): 1602–1605, doi: 10.1002/mds.22161, indexed in Pubmed: 18618664.
6. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F, et al. 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(4): 423–425, doi: 10.1136/jnnp.2008.147223, indexed in Pubmed: 19289477.
7. Coria F, Gimenez-Garcia M, Samaranch L, et al. Nigrostriatal dopaminergic function in subjects with isolated action tremor. Parkinsonism Relat Disord. 2012; 18(1): 49–53, doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.08.025, indexed in Pubmed: 21917500.
8. Wurster I, Abaza A, Brockmann K, et al. Parkinson's disease with and without preceding essential tremor-similar phenotypes: a pilot study. J Neurol. 2014; 261(5): 884–888, doi: 10.1007/s00415-014-7285-z, indexed in Pubmed: 24590404.
9. Deeb W, Hu W, Almeida L, et al. Benign tremulous Parkinsonism: a unique entity or another facet of Parkinson's disease? Transl Neurodegener. 2016; 5: 10, doi: 10.1186/s40035-016-0057-1, indexed in Pubmed: 27213042.
10. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. N Engl J Med. 2004; 351(24): 2498–2508, doi: 10.1056/NEJMoa033447, indexed in Pubmed: 15590952.
11. Batla A, Erro R, Stamelou M, et al. Patients with scans without evidence of dopaminergic deficit: a long-term follow-up study. Mov Disord. 2014; 29(14): 1820–1825, doi: 10.1002/mds.26018, indexed in Pubmed: 25350529.
12. Jankovic J, McDermott M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. Neurology. 1990; 40(10): 1529–1534, doi: 10.1212/wnl.40.10.1529, indexed in Pubmed: 2215943.
13. Eisinger RS, Hess CW, Martinez-Ramirez D, et al. Motor subtype changes in early Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2017 [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.07.018, indexed in Pubmed: 28754232.
14. Jankovic J, McDermott M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. Neurology. 1990; 40(10): 1529–1534, doi: 10.1212/wnl.40.10.1529, indexed in Pubmed: 2215943.
15. Kipfer S, Stephan MA, Schüpbach WM, et al. Resting tremor in Parkinson disease: a negative predictor of levodopa-induced dyskinesia. Arch Neurol. 2011; 68(8): 1037–1039, doi: 10.1001/archneurol.2011.147, indexed in Pubmed: 21825240.
16. Lees A. The bare essentials: Parkinson's disease. Pract Neurol. 2010; 10(4): 240–246, doi: 10.1136/jnnp.2010.217836, indexed in Pubmed: 20647534.
17. 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, doi: 10.1002/mds.870131303, indexed in Pubmed: 9827589.
18. Rajput AH, Rozdilsky B, Ang L. Occurrence of resting tremor in Parkinson's disease. Neurology. 1991; 41(8): 1298–1299, doi: 10.1212/wnl.41.8.1298, indexed in Pubmed: 1866022.
19. Louis ED, Levy G, Côte LJ, et al. Clinical correlates of action tremor in Parkinson disease. Arch Neurol. 2001; 58(10): 1630–1634, doi: 10.1001/archneur.58.10.1630, indexed in Pubmed: 11594921.
20. Gigante AF, Pellicciari R, Iliceto G, et al. Rest tremor in Parkinson's disease: body distribution and time of appearance. J Neurol Sci. 2017; 375: 215–219, doi: 10.1016/j.jns.2016.12.057, indexed in Pubmed: 28320133.
21. Spiegel J, Hellwig D, Samnick S, et al. Striatal FP-CIT uptake differs in the subtypes of early Parkinson's disease. J Neural Transm (Vienna). 2007; 114(3): 331–335, doi: 10.1007/s00702-006-0518-2, indexed in Pubmed: 16715205.
22. Rossi C, Frosini D, Volterrani D, et al. Differences in nigro-striatal impairment in clinical variants of early Parkinson's disease: evidence from a FP-CIT SPECT study. Eur J Neurol. 2010; 17(4): 626––630, doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02898.x, indexed in Pubmed: 20050904.
23. Chen W, Hopfner F, Becktepe JS, et al. Rest tremor revisited: Parkinson's disease and other disorders. Transl Neurodegener. 2017; 6: 16, doi: 10.1186/s40035-017-0086-4, indexed in Pubmed: 28638597.
24. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002; 73(5): 529–534, doi: 10.1136/jnnp.73.5.529, indexed in Pubmed: 12397145.
25. Louis ED, Jurewicz EC, Watner D. Community-based data on associations of disease duration and age with severity of essential tremor: implications for disease pathophysiology. Mov Disord. 2003; 18(1): 90–93, doi: 10.1002/mds.10302, indexed in Pubmed: 12518305.
26. Rajput AH, Rozdilsky B, Ang L, et al. Significance of Parkinsonian manifestations in essential tremor. Can J Neurol Sci. 1993; 20(2): 114–117, doi: 10.1017/s031716710004765x, indexed in Pubmed: 8334571.
27. Rudzińska M, Szczudlik A. Atlas ruchów mimowolnych. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2008.
28. Sławek J, Friedman A, Bogucki A, Opala G. Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe. Via Medica, Gdańsk 2012.
29. Benamer H, Patterson J, Grosset D, et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP--CIT SPECT imaging: The [123I]-FP-CIT study group. Mov Disord. 2000; 15(3): 503–510, doi: 10.1002/1531-8257(200005)15:3<503::aid--mds1013>3.0.co;2-v.
30. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013; 20(1): 16–34, doi: 10.1111/ene.12022, indexed in Pubmed: 23279440.
31. Tai Y, Pavese N. Dopamine imaging in idiopathic Parkinson disease and other parkinsonisms. Neuroimaging Mov Disord. 2013: 129–141, doi: 10.1007/978-1-62703-471-5_8.
32. Nonnekes J, Timmer MHM, de Vries NM, et al. Unmasking levodopa resistance in Parkinson's disease. Mov Disord. 2016; 31(11): 1602–1609, doi: 10.1002/mds.26712, indexed in Pubmed: 27430479.
33. Antonini A, Barone P, Ceravolo R, et al. Role of pramipexole in the management of Parkinson's disease. CNS Drug. 2010; 24(10): 829–841, doi: 10.2165/11585090-000000000-00000.
34. Pérez-Pérez J, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, et al. Head-to--head comparison of the neuropsychiatric effect of dopamine agonists in Parkinson's disease: a prospective, cross-sectional study in non-demented patients. Drugs Aging. 2015; 32(5): 401–407, doi: 10.1007/s40266-015-0264-y, indexed in Pubmed: 25941103.
35. Schrag A, Keens J, Warner J, et al. Ropinirole Study Group. Ropinirole for the treatment of tremor in early Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2002; 9(3): 253–257, doi: 10.1046/j.1468-1331.2002.00392.x, indexed in Pubmed: 11985633.
36. Navan P, Findley LJ, Jeffs JAR, et al. Randomized, double-blind, 3-month parallel study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on Parkinsonian tremor. Mov Disord. 2003; 18(11): 1324–1331, doi: 10.1002/mds.10538, indexed in Pubmed: 14639675.
37. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013; 20(1): 5–15, doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x, indexed in Pubmed: 23279439.
38. Pirtosek Z. 'Bad guys' among the antiparkinsonian drugs. Psychiatr Danub. 2009; 21(1): 114–118, indexed in Pubmed: 19270634.
39. Perry EK, Kilford L, Lees AJ, et al. Increased Alzheimer pathology in Parkinson's disease related to antimuscarinic drugs. Ann Neurol. 2003; 54(2): 235–238, doi: 10.1002/ana.10639, indexed in Pubmed: 12891676.
40. Weintraub D, Chiang C, Kim HM, et al. Association of Antipsychotic use

with mortality risk in patients with Parkinson disease. JAMA Neurol. 2016; 73(5): 535–541, doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0031, indexed in Pubmed: 26999262.
41. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. N Engl J Med. 2009; 364(19): 1268–1278, doi: 10.1056/NEJMoa0809335.
42. Sławek J. Rasagilina w leczeniu choroby Parkinsona. Pol Przegl Neurol. 2016; 12(4): 234–239.
43. Lew MF. Rasagiline treatment effects on parkinsonian tremor. Int J Neurosci. 2013; 123(12): 859–865, doi: 10.3109/00207454.2013.812085 , indexed in Pubmed: 23767986.
44. Reichmann H, Jost WH. Efficacy and tolerability of rasagiline in daily clinical use — a post-marketing observational study in patients with Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2010; 17(9): 1164–1171, doi: 10.1111/j.1468--1331.2010.02986.x, indexed in Pubmed: 20236308.
45. Rascol O. Rasagiline in the pharmacotherapy of Parkinson's disease — a review. Expert Opin Pharmacother. 2005; 6(12): 2061–2075, doi: 10.1517/14656566.6.12.2061, indexed in Pubmed: 16197359.
46. Hallett M, Albanese A, Dressler D, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders. Toxicon. 2013; 67: 94–114, doi: 10.1016/j.toxicon.2012.12.004, indexed in Pubmed: 23380701.
47. Zaaroor M, Sinai A, Goldsher D, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor: a report of 30 Parkinson's disease and essential tremor cases. J Neurosurg. 2017 [Epub ahead of print]: 1–9, doi: 10.3171/2016.10.JNS16758, indexed in Pubmed: 28298022.
48. Fishman PS, Frenkel V. Treatment of movement disorders with focused ultrasound. J Cent Nerv Syst Dis. 2017; 9: 1179573517705670, doi: 10.1177/1179573517705670, indexed in Pubmed: 28615985.
49. Cury RG, Fraix V, Castrioto A, et al. Thalamic deep brain stimulation for tremor in Parkinson disease, essential tremor, and dystonia. Neurology. 2017 [Epub ahead of print], doi: 10.1212/WNL.0000000000004295, indexed in Pubmed: 28768840.