

Deficyty poznawcze u chorych z drżeniem samoistnym

Cognitive deficits in essential tremor patients

Marcel Falkiewicz

Pracownia Psychofizjologii, Instytut Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego PAN

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2010; 5,1: 18–25

Adres do korespondencji:

mgr Marcel Falkiewicz
Pracownia Psychofizjologii
Instytut Biologii Doświadczalnej PAN
ul. Pasteura 3, 01-093 Warszawa
tel. +48 22 589 23 92, faks +48 22 822 53 42
e-mail: m.falkiewicz@nencki.gov.pl

Streszczenie

Drżenie samoistne to jedna z najczęstszych chorób neurologicznych. Najbardziej rozpoznawalnym objawem jest drżenie kinetyczne kończyn górnych, ale może ono dotyczyć także innych części ciała. Drżenie samoistne przez wiele lat uważano za chorobę monosymptomatyczną, o łagodnym przebiegu i niewielkiej progresji. W ostatniej dekadzie pojawiła się obszerna literatura naukowa podważająca ten pogląd. Drżeniu może współtowarzyszyć szerokie spektrum objawów motorycznych i niemotorycznych. Do tych drugich należą m.in. zaburzenia psychiatryczne oraz funkcji poznawczych. Konfiguracja współwystępujących objawów i ich nasilenie są bardzo zróżnicowane. Heterogeniczność dotyczy także etiologii, przebiegu oraz zmian neuropatologicznych. Stwierdzenia te stały się podstawą wniosku, że drżenie samoistne to złożona, wieloobjawowa, postępująca choroba neurodegeneracyjna. W zakresie funkcji poznawczych najczęściej obserwowanym deficytem jest pogorszenie pamięci i funkcji wykonawczych, ale stwierdza się również zaburzenia w zakresie funkcji językowych, wzrokowo-przestrzennych oraz uwagi. Podobny wzorzec zaburzeń obserwuje się w chorobie Parkinsona i innych chorobach przebiegających z pozapiramidowymi zaburzeniami ruchu. Wskazuje to na dysfunkcje systemu czołowego, obejmującego korę przedczołową, struktury podkorowe (jądra podstawy) oraz mózdzek. Nasilenie dysfunkcji poznawczych wydaje się być częściowo niezależne od nasilenia innych objawów, co może wskazywać na odmienne patomechanizmy tych grup objawów. Określenie relacji między zmianami patologicznymi mózgu a objawami stanowi cel dalszych badań dotyczących drżenia samoistnego. Mimo iż nasilenie deficytów poznawczych może mieć istotniejszy wpływ na jakość życia pacjenta niż nasilenie objawów ruchowych, to funkcje poznawcze są pomijane w standardowym procesie diagnostycznym. Przedstawione dane sugerują, że takie postępowanie powinno ulec zmianie.

Słowa kluczowe: drżenie samoistne, mózdzek, funkcje poznawcze.

Abstract

Essential tremor is one of the most common neurological disorders. Its most recognizable feature is a kinetic tremor of upper limbs, but it can also affect other parts of the body. For many years essential tremor has been treated as a benign, monosymptomatic disorder with little progression. A vast number of research in the last decade underpinned this view. The tremor can be accompanied with a broad spectrum of other motor and non-motor features. The latter include psychiatric symptoms and cognitive dysfunction. The configuration of these features varies between cases. The etiology, progression and underlying neuropathology of the disease is also heterogeneous. Thus, essential tremor should be rather treated as a complex and progressive neurodegenerative disease. In the cognitive domain the most common deficits are found in memory and executive functions, but deficits are also noted in attention, language and visuospatial functions. Similar pattern emerges in Parkinson's disease. This indicates dysfunctions of the frontal system, which includes the prefrontal cortex and subcortical structures like basal ganglia and cerebellum. The magnitude of cognitive dysfunction is partially independent from other manifestations of the disease, which indicates different underlying neuropathology of motor and non-motor features. Determination of the relationship between signs of the disease and underlying neuropathological mechanisms is an important goal of future research. The magnitude of cognitive deficits might have more significant influence on the quality of life in ET patients than the magnitude of motor signs. Despite that fact assessment of cognitive functions is omitted in standard diagnostic procedures. Presented data suggest that this practice should be revised.

Key words: essential tremor, cerebellum, cognitive functions.

Wprowadzenie

Drżenie samoistne (*essential tremor* – ET) jest najczęściej występującą chorobą pozapiramidową i jedną z najczęstszych chorób neurologicznych. Jej najbardziej rozpoznawalnym objawem klinicznym jest nasilone drżenie kinetyczne oraz pozycyjne kończyn górnych (Brennan i wsp. 2002). Leczenie farmakologiczne ma charakter objawowy, jednakże jego efektywność jest dość niska (Louis i wsp. 2010). Alternatywę stanowi głęboka stymulacja mózgu (*deep brain stimulation* – DBS) – inwazyjna, ale znacznie skuteczniejsza metoda (Lee i Kondziolka 2005). Tradycyjnie drżenie samoistne było postrzegane jako choroba monosymptomatyczna o łagodnym przebiegu i zwykle niewielkiej progresji, ale pogląd ten został podważony. W części przypadków współwystępują inne objawy, które można podzielić na kilka grup. Do pierwszej należą objawy ruchowe, do których zalicza się objawy „mózdkowe”, takie jak drżenie zamiarowe z dysmetrią (Deuschl i wsp. 2000) oraz zaburzenia chodu (Stolze i wsp. 2001). Spotykane są także objawy parkinsonizmu w postaci drżenia spoczynkowego (Cohen i wsp. 2003). Oprócz kończyn górnych drżenie może dotyczyć również głowy, tułowia, języka, strun głosowych, twarzy i kończyn dolnych (Whaley i wsp. 2007). Drugą grupę stanowią objawy psychiatryczne (Benito-Leon i Louis 2006; Louis 2010a). Obserwuje się silnie wyrażoną postawę unikania (*harm avoidance*) (Chatterjee i wsp. 2004), podwyższony poziom lęku (Tan i wsp. 2005), nasilone objawy depresji (Duane i Vermilion 2002; Louis i wsp. 2007a) oraz nasilony poziom fobii społecznej (Schneier i wsp. 2001). Do trzeciej grupy objawów, która zostanie omówiona szczegółowo w dalszej części tekstu, zalicza się obniżenie sprawności funkcji poznawczych (Louis 2010a). Ostatnią grupę objawów można określić jako „inne”. Należą do nich zaburzenia węchu (Louis i wsp. 2002a) oraz słuchu (Benito-Leon i wsp. 2007), aczkolwiek wyniki badań w tym zakresie nie są jednoznaczne (Deuschl i Elble 2009). Najważniejszą charakterystyką wymienionych objawów współwystępujących z ET jest ich zróżnicowany rozkład. Innymi słowy, u każdej z osób cierpiących na ET obserwuje się odmienną ich konfigurację. Istotne zróżnicowanie obserwuje się także w zakresie zmian neuropatologicznych. W większości przypadków są one ograniczone do mózdzku. Wariant ten nazwano „mózdkowym ET”. Pozostałe przypadki, określone jako „wariant ET z ciałami Lewy’ego”, charaktery-

zuje nagromadzenie ciał Lewy’ego w miejscu sinawym przy braku zmian w mózdzku charakterystycznych dla „mózdkowego ET” (Axelrad i wsp. 2008; Louis i wsp. 2007c; Louis i Vonsattel 2008; Shill i wsp. 2008). Badania strukturalne *in vivo* z zastosowaniem rezonansu magnetycznego sugerują, że zmiany neuropatologiczne mogą nie być ograniczone do mózdzku i mostu (Benito-Leon i wsp. 2009; Shin i wsp. 2008), jednak ograniczenia tej metody nie pozwalają na sprecyzowanie charakteru tych zmian. Częstotliwość występowania ET jest zależna od wieku. Późniejsze pojawienie się choroby wiąże się zwykle z większym nasileniem objawów, szybszą ich progresją oraz bardziej rozległymi zmianami neuropatologicznymi (Louis i wsp. 2009). Dla osób po 70. roku życia ryzyko śmierci jest istotnie wyższe niż w populacji ogólnej (Louis i wsp. 2007b).

Z przedstawionych wyników badań wynika, że ET jest złożoną, wielobjawową i progresywną chorobą (Elble i Deuschl 2009). Może ona mieć charakter neurodegeneracyjny (Louis i Vonsattel 2008), jednak nie ma zgodności w tej kwestii (Deuschl i Elble 2009). Alternatywna hipoteza, wspierana przez obserwowane zmniejszenie drżenia po spożyciu alkoholu, mówi o nadmiernych oscylacjach komórek mózdzku, które powodują zaburzenia funkcjonalne (Raethjen i wsp. 2000). Nie istnieją dowody jednoznacznie potwierdzające jedną z tych hipotez, jednocześnie wykluczając drugą.

Przypuszcza się, że ET może być raczej grupą chorób ze wspólnym objawem w postaci drżenia kinetycznego (Louis 2009a). Podejmowane są także pierwsze próby wyodrębnienia różnych podtypów choroby (Deuschl i Elble 2009). Wiele pytań pozostaje jednak otwartych. Przede wszystkim nie została określona relacja między zmianami strukturalnymi i funkcjonalnymi mózgu a obserwowanymi objawami. Badania *post mortem* dostarczają informacji o zmianach neuropatologicznych, jednak niewiele mówią o innych niż drżenie objawach. Badania neurologiczne, neuropsychologiczne i psychiatryczne są źródłem szczegółowych danych o objawach, ale wnioskowanie o ich patofizjologii jest nieprecyzyjne. Nie została dokładnie określona etiologia choroby – badania wskazują na wpływ zarówno czynników genetycznych (Deng i wsp. 2007; Jankovic i Noebels 2005), jak i środowiskowych (Louis i wsp. 2003; Louis i wsp. 2002b). Nie wiadomo także, dlaczego tylko w części przypadków współwystępują inne niż drżenie objawy. Nie określono również dokładnie relacji między ET a chorobą Parkinsona (*Parkinson’s disease* – PD).

Jest to szczególnie istotne, ponieważ choroby te często współwystępują i mają kilka wspólnych cech, takich jak objaw drżenia spoczynkowego oraz obecność ciała Lewy'ego w miejscu sinawym w niektórych przypadkach (Shahed i Jankovic 2007). Odpowiedzi na pytania związane z tą kwestią są bardzo ważne w kontekście poszukiwania skutecznych metod leczenia farmakologicznego.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie wyników badań dotyczących obniżenia poziomu funkcjonowania poznawczego u części osób cierpiących na ET. Badania te mają znaczenie z kilku powodów. Po pierwsze, dysfunkcje poznawcze mogą mieć większy wpływ na jakość życia chorego niż zaburzenia o charakterze ruchowym (Frisina i wsp. 2009; Louis 2010b). Badania epidemiologiczne wykazały, że ryzyko względne (iloraz prawdopodobieństwa wystąpienia danego skutku w jednej z obserwowanych grup do tego prawdopodobieństwa w drugiej grupie) wystąpienia otępienia u osób, u których drżenie pojawiło się po 65. roku życia, jest dwukrotnie większe niż w populacji ogólnej (Bermejo-Pareja i wsp. 2007; Thawani i wsp. 2009). Po drugie, podobnie jak w przypadku innych objawów, nie została określona przyczyna występowania zaburzeń poznawczych w ET. Mogą one być wynikiem tych samych zmian neuropatologicznych, które wywołują drżenie, lub też być spowodowane bardziej rozległymi zmianami w strukturze mózgu. Po trzecie, w ciągu ostatnich 20 lat zmieniło się także postrzeganie funkcjonalnej specyfiki mózdzku, któremu tradycyjnie przypisywano jedynie funkcje motoryczne. Badania neuroanatomiczne wykazały, że ma on liczne połączenia ze strukturami mózgu niezwiązanymi z regulacją funkcji motorycznych, m.in. z korą ciemieniową i przedczołową (Middleton i Strick 2000; Strick i wsp. 2009). Obserwacje skutków uszkodzeń mózdzku (Baillieux i wsp. 2008; Timmann i wsp. 2009) oraz badania z zastosowaniem metod funkcjonalnego neuroobrazowania (Chen i Desmond 2005; Stodley i Schmahmann 2009) wskazują na istotną rolę mózdzku w regulacji procesów poznawczych i emocjonalnych. W piśmiennictwie opisano również „mózdkowy syndrom poznawczo-afektywny” (Schmahmann i Sherman 1998), w którym zawarta jest grupa niemotorycznych objawów związanych z selektywnym uszkodzeniem mózdzku. Ze względu na domniemaną mózdkową etiologię drżenia samoistnego choroba ta może stanowić model do badania roli mózdzku w procesach poznawczych i emocjonalnych.

Funkcje poznawcze chorych z drżeniem samoistnym

Badania nad poznawczą sferą funkcjonowania w ET są stosunkowo nieliczne, ale charakteryzuje je duża różnorodność. Dotyczy ona przede wszystkim wielkości badanych prób (od kilkunastu do kilku tysięcy osób), porównywanej grupy osób (grupa kontrolna, normy dla stosowanych narzędzi lub grupa osób cierpiących na inną chorobę), zestawu zastosowanych narzędzi neuropsychologicznych, metod statystycznych oraz testowanych hipotez. Z tego względu, w celu zwiększenia przejrzystości niniejszego opracowania, przedstawione badania zostały podzielone na podgrupy utworzone na podstawie spójności testowanych hipotez. W większości przypadków zrezygnowano z podawania nazw testów neuropsychologicznych stosowanych w poszczególnych badaniach na rzecz opisanie funkcji poznawczych, do oceny których testy te są przeznaczone, ze względu na wieloczynnikową strukturę większości stosowanych narzędzi neuropsychologicznych oraz wieloaspektowość konstruktów teoretycznych, do których się odnoszą.

Badania neuropsychologiczne

Pierwszą grupę stanowią badania mające na celu określenie, które funkcje poznawcze ulegają osłabieniu w drżeniu samoistnym. Pierwsze doniesienia z systematycznych badań nad funkcjami poznawczymi pojawiły się stosunkowo niedawno (Gasparini i wsp. 2001). Bateria zastosowanych testów była ukierunkowana na badanie funkcji wykonawczych. Grupę osób z ET podzielono na dwie podgrupy wg kryterium historii rodzinnej chorób (odpowiednio ET i PD). Oprócz tego przebadano także osoby stanowiące grupę kontrolną oraz osoby z PD. Obie podgrupy ET i grupa PD popełniały więcej błędów perseweracyjnych oraz zaobserwowano deficyt w zakresie hamowania wyuczonych reakcji. Zauważono także odmienny wzorzec obniżenia sprawności w podgrupach ET. Podgrupa osób z rodzinną historią PD miała bardziej zbliżone wyniki do grupy osób z PD niż podgrupa z rodzinną historią ET. Na podstawie tego badania można wyciągnąć dwa wnioski. Po pierwsze, obserwuje się selektywne dysfunkcje poznawcze w grupie osób cierpiących na ET. Po drugie, na nasilenie zaburzeń poznawczych mogą mieć wpływ czynniki genetyczne. W kolejnym badaniu poszerzono baterię testów, wprowadzając narzędzia bada-

jące pamięć oraz funkcje wzrokowo-przestrzenne i językowe (Lombardi i wsp. 2001). Wyniki osób badanych były porównywane z normami stosowanych testów oraz „oczekiwanego poziomu wykonania na podstawie oszacowanego ilorazu inteligencji (II)”. Dla obu porównań otrzymano odmienne wyniki, toteż ich interpretacja jest kłopotliwa. W odniesieniu do norm istotne pogorszenie wystąpiło jedynie w zakresie funkcji językowych i rozpoznawania twarzy, natomiast w porównaniu z oczekiwaniami na podstawie szacowanego II istotne różnice zaobserwowano we wszystkich badanych funkcjach. Nie jest jasne, który z tych wyników jest bardziej adekwatny. Inne badania funkcji poznawczych w ET testowały hipotezę mówiącą, że wzorzec zaburzeń poznawczych jest zróżnicowany w zależności od przypadku (Troster i wsp. 2002). Grupę 101 osób będących kandydatami do głębokiej stymulacji mózgu przebadano za pomocą baterii testów neuropsychologicznych odnoszących się do funkcji wykonawczych i uwagi, funkcji wzrokowo-przestrzennych oraz pamięci i uczenia się werbalnego. Stwierdzono pogorszenie poziomu wykonania w zadaniach badających uwagę, hamowanie reakcji, fluencję werbalną oraz pamięć krótkotrwałą. W pomiarach tych funkcji odsetek osób uzyskujących wyniki poniżej jednego odchylenia standardowego (SD) od średniej wynosił 44–60% i był istotnie wyższy, niż przewiduje rozkład normalny (15,9%). Dodatkowo wyższy niż przewidywany odsetek odnotowano w zakresie rozpoznawania twarzy, potwierdzając wcześniejsze doniesienia (Lombardi i wsp. 2001). Nie uzyskano powtórzenia otrzymanych wcześniej wyników dotyczącego pogorszenia w zakresie niektórych aspektów funkcji wykonawczych [np. zdolności uogólniania i abstrahowania mierzonych za pomocą *Testu sortowania kart z Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test – WCST)*] (Gasparini i wsp. 2001). Wyniki te potwierdzają hipotezę autorów o znaczącym zróżnicowaniu wewnątrzgrupowym ET. W części przypadków funkcje poznawcze pozostają na normalnym poziomie, natomiast u pozostałych można stwierdzić lekkie, ale istotne osłabienie tych funkcji. Brak replikacji części wcześniej uzyskanych wyników można interpretować również jako ekspresję różnorodności wewnątrz grup osób z ET włączanych do badań. Podobne rezultaty uzyskano w innym badaniu z zastosowaniem podobnej metody analizy wyników (Duane i Vermilion 2002). Część badanych osób uzyskała istotnie niższy wynik od normy w zakresie pamięci

wzrokowej, pamięci krótkotrwałej, pamięci i uczenia się werbalnego, funkcji wykonawczych oraz uwagi wzrokowej. Odsetek osób uzyskujących wynik poniżej 1,5 SD poniżej średniej wahał się od 19% (w zakresie werbalnej pamięci krótkotrwałej) do 71% (w zakresie uwagi wzrokowej). Tym razem uzyskano istotną różnicę w zakresie wyników WCST na niekorzyść chorych. Wnioski wyciągane na podstawie wyników obu tych badań (Duane i Vermilion 2002; Troster i wsp. 2002) mają ograniczenia ze względu na odnoszenie frekwencji uzyskanych wyników w danym zakresie do frekwencji przewidywanej na podstawie krzywej Gaussa. Opiera się to na założeniu, że wyniki wszystkich zastosowanych narzędzi mają rozkład normalny w populacji. Kolejne badanie przeprowadzono na dość dużej populacji (232 osoby z ET oraz 698 osób stanowiących grupę kontrolną), badanie funkcji poznawczych miało jednak charakter przesiewowy (Benito-Leon i wsp. 2006b). Wyniki analizowano na poziomie grupowym. Osoby z ET uzyskały istotnie gorsze wyniki w przesiewowej skali globalnego funkcjonowania poznawczego [*Krótką skalę oceny stanu umysłowego (Mini-Mental State Examination – MMSE)*], aczkolwiek różnica ta była niewielka. Ponadto odnotowano większą liczbę błędów w *Teście łączenia punktów (Trail Making Test – TMT)* (część A), co zostało zinterpretowane przez autorów jako ekspresja zaburzeń o charakterze wykonawczym. Taka interpretacja wyników TMT może być jednak dyskusyjna – część A nie jest przeznaczona do badania funkcji wykonawczych. Obniżony wynik uzyskano także dla fluencji oraz pamięci werbalnej. Inne badania potwierdziły deficyty w zakresie uwagi, funkcji wykonawczych, pamięci krótko- i długotrwałej, funkcji językowych oraz wzrokowo-przestrzennych (Higginson i wsp. 2008). W ostatnim badaniu z tej grupy stwierdzono deficyty w zakresie uwagi, pamięci werbalnej oraz funkcji wykonawczych (Kim i wsp. 2009a).

Podsumowując, na podstawie wyników badań z tej grupy można wyciągnąć kilka wniosków. Po pierwsze, u części populacji osób z ET często współwystępują zaburzenia funkcji poznawczych dotyczące najczęściej funkcji wykonawczych, uwagi oraz pamięci werbalnej. Po drugie, wzorzec występujących w indywidualnych przypadkach zaburzeń jest zróżnicowany. Po trzecie, na poziomie grup obniżenie głębokości deficytów jest zwykle niewielkie.

Przedstawione badania mają pewne ograniczenia. Nie we wszystkich kontrolowane były

takie zmienne, jak depresja, lęk, współwystępujące choroby oraz wpływ zażywanych leków na funkcje poznawcze. Badania zwykle przeprowadzano na niewielkich próbach, co wiąże się z ich niewielką reprezentatywnością. Aby uzyskać jednoznaczne wyniki precyzyjnie określające skalę i charakter tych deficytów, należałoby przebadać dokładnie bardzo dużą grupę (Deuschl i Elble 2009).

Obrazowanie funkcjonalne mózgu chorych z drżeniem samoistnym

Badania z zastosowaniem funkcjonalnego neuroobrazowania stanowią nieliczną, ale istotną grupę badań dotyczących chorych z ET. Pierwsze z przedstawionych niżej badań jest jedynym dotychczas opublikowanym badaniem dotyczącym funkcji poznawczych u młodych osób z ET. Osoby te zostały przebadane baterią testów neuropsychologicznych, a neuroobrazowanie funkcjonalne zostało przeprowadzone z zastosowaniem tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (*single photon emission computed tomography* – SPECT). Na podstawie wyników testów behawioralnych stwierdzono niewielkie pogorszenie w zakresie funkcji wzrokowo-przestrzennych, uwagi oraz pamięci. Miejscowy przepływ krwi (*regional cerebral blood flow* – rCBF) nie różnił się w grupie z ET i grupie kontrolnej. Wykazano jednak istotną statystycznie korelację między nasileniem drżenia i miarami funkcji wykonawczych. Jedną z interpretacji tej korelacji jest istnienie wspólnego mechanizmu powodującego zarówno drżenie, jak i zaburzenia funkcji wykonawczych. Zaobserwowano również istotną ujemną korelację między rCBF w płatach czołowych i nasileniem drżenia. Autorzy interpretują tę korelację w kontekście zaangażowania pętli mózdkowo-wzgorzowo-czołowych (Middleton i Strick 2000) w proces generujący drżenie. W innym badaniu wykorzystano metodę funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (*functional magnetic resonance imaging* – fMRI) (Cerasa i wsp. 2009). W zastosowanych testach behawioralnych nie zaobserwowano żadnej istotnej statystycznie różnicy między grupą eksperymentalną i kontrolną. Badano aktywność mózgu skorelowaną z wykonywaniem zadania mierzącego efektywność funkcji wykonawczych w zakresie hamowania wyuczonych reakcji. Zadaniem tym był test Stroopa, w którym osoba badana miała nazywać kolor czcionki słów, które są nazwami kolorów niespójnych z kolorem czcionki (np. słowo „zielony” napi-

sane na niebiesko). Szybkość i poprawność wykonania tego zadania odzwierciedlają efektywność procesów hamowania wyuczonych reakcji. Różnice międzygrupowe polegały na silniejszej i bardziej rozległej aktywacji w obrębie dolnego płata ciemieniowego obustronnie oraz grzbietowo-bocznej kory przedczołowej po lewej stronie w grupie z ET. Wyniki te można interpretować w kontekście działania „mechanizmów kompensacyjnych”, których objawem jest wzmożony „wysiłek poznawczy” podejmowany w celu osiągnięcia normalnego poziomu funkcjonowania. Ważną implikacją tych badań jest stwierdzenie, że nawet przy normalnym poziomie funkcjonowania poznawczego zachodzą funkcjonalne zmiany w mózgu, które mogą odzwierciedlać mechanizm kompensacyjny zachodzących procesów neuropatologicznych. Bardziej szczegółowe odpowiedzi dotyczące tych mechanizmów mogą zostać uzyskane za pomocą integracji metod neuropsychologicznych oraz strukturalnego i funkcjonalnego neuroobrazowania, jednak do tej pory nie została opublikowana żadna praca na ten temat.

Otępienie w drżeniu samoistnym

Badania epidemiologiczne wykazały, że skrajnie nasilone zaburzenia funkcji poznawczych w postaci otępienia współwystępują z ET częściej niż w kontrolnej populacji ogólnej. Z przeprowadzonych w Hiszpanii badań wynika, że częstość występowania otępienia u osób z ET jest niemalże dwukrotnie wyższa niż w populacji ogólnej (Benito-Leon i wsp. 2006a). W 83,9% przypadków drżenie poprzedzało pojawienie się otępienia. Zależność ta dotyczy tylko tych osób, u których ET pojawiło się po 65. roku życia. U osób, u których nie stwierdzono otępienia w pierwszym badaniu, przeprowadzono kolejne po ok. 3 latach. Częstość występowania otępienia w tej grupie również była niemalże dwukrotnie wyższa niż w populacji kontrolnej (Bermejo-Pareja i wsp. 2007). Podobne badania przeprowadzone w Nowym Jorku potwierdziły tę zależność (Thawani i wsp. 2009). Na podstawie tych badań można wywnioskować, że ET jest czynnikiem ryzyka pojawienia się otępienia, zwłaszcza u osób, u których drżenie pojawia się w podeszłym wieku. Obserwacja ta może stanowić podstawę do wprowadzania działań profilaktycznych. W tym celu musi jednak zostać dokładnie określona etiologia zmian otępiennych, co wymaga dalszych badań.

Porównanie funkcjonowania poznawczego chorych z drżeniem samoistnym i z chorobą Parkinsona

W kilku omawianych wcześniej badaniach poziom wykonania zadań poznawczych przez osoby z ET był porównywany z poziomem wykonania osób cierpiących na inne choroby, m.in. PD. Chociaż wyniki tych porównań są bardzo zróżnicowane, to na ogół zarówno grupa osób z ET, jak i z PD wypadła w testach gorzej niż grupa kontrolna (Gasparini i wsp. 2001; Higginson i wsp. 2008). Opisany wcześniej wzorzec deficytów poznawczych (głównie w zakresie uwagi, pamięci i funkcji wykonawczych) w ET był bardzo zbliżony do profilu osób z PD (Gasparini i wsp. 2001; Higginson i wsp. 2008; Lacritz i wsp. 2002). W jednym z badań zaobserwowano ciekawe różnice między osobami cierpiącymi na PD i ET – grupa osób z ET miała niższe wyniki globalnego funkcjonowania poznawczego (mierzonego za pomocą MMSE) niż grupa osób z PD (Frisina i wsp. 2009). W badaniu tym uczestniczyły jednak osoby przebywające w domu opieki, z objawami otępienia, zatem uzyskane wyniki są mało reprezentatywne dla całej populacji. Ogólnie rzecz biorąc, podobieństwo wzorca deficytów poznawczych może być interpretowane w kontekście podobnych mechanizmów neuropatologicznych.

Relacja między różnymi grupami objawów

Określenie relacji między różnymi objawami ET może przybliżyć wyjaśnienie mechanizmów stanowiących ich podłoże. Wyniki badań funkcji poznawczych najczęściej były odnoszone do takich zmiennych, jak czas trwania choroby oraz nasilenie i lokalizacja drżenia. Wszystkie badania jednoznacznie dowodzą, że nasilenie zaburzeń poznawczych nie jest skorelowane z czasem trwania choroby (Kim i wsp. 2009b; Louis 2009b; Troster i wsp. 2002). Wnioski te były wyciągane na podstawie analizy wyników uzyskanych od wszystkich przebadanych osób. Mogły się wśród nich znaleźć zarówno osoby z zaburzeniami poznawczymi, jak i bez nich. Można zatem założyć, że korelacja między czasem trwania choroby i nasileniem objawów dotyczyła tylko grupy osób, u których zaburzenia poznawcze występują, a jej połączenie w jednej analizie z grupą osób bez zaburzeń nie dało w efekcie istotnego statystycznie wyniku. W innych eksperymentach wykazano istotne ujemne korelacje nasilenia drżenia ze zręcznością niedominującej ręki (Troster i wsp. 2002) oraz nasileniem dysfunkcji poznawczych

(Kim i wsp. 2009b). Badania z zastosowaniem analizy czynnikowej wykazały, że miary funkcjonowania poznawczego i parametry drżenia są od siebie niezależne (Louis 2009b). Louis sądzi, że powyższy wynik odzwierciedla niezależność zmian o charakterze poznawczym i motorycznym. Niemniej jednak niezależność uzyskanych czynników można interpretować również jako odmienny wpływ tych samych zmian neuropatologicznych na procesy poznawcze i motoryczne. Badaniom tym można też zarzucić zbyt dużą heterogeniczność analizowanej grupy, podobnie jak w przypadku wcześniej omawianych badań. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa należy stwierdzić, że poznanie relacji między różnymi grupami objawów może dostarczyć istotnych informacji o ET, jednak konieczne są dalsze badania w tym zakresie.

Wnioski

Wnioski płynące z przedstawionych wyników badań są bardzo istotne w kontekście rozumienia ET. Poziom funkcjonowania poznawczego u osób z ET może znajdować się w dowolnym punkcie kontinuum, którego jeden biegun stanowi norma, a drugi – ciężkie objawy otępienne. Odsetek osób osiągających wyniki poniżej normy jest wyższy niż w populacji osób bez ET. Deficyty dotyczą przede wszystkim funkcji wykonawczych, uwagi oraz pamięci werbalnej, ale nie są do nich ograniczone. Pojawienie się choroby w podeszłym wieku wiąże się z głębszymi objawami, szybszą progresją, bardziej rozległymi zmianami neuropatologicznymi oraz dwukrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia otępienia i śmierci. Relacja ET z chorobami, które często współwystępują, takimi jak PD czy choroba Alzheimera, nie została poznana. Nie określono również etiologii otępienia w ET, chociaż pewne dane wskazują, że może ona mieć również heterogeniczny charakter (Benito-Leon i wsp. 2006a). Relacja między różnymi grupami objawów oraz między objawami i charakterem zmian neuropatologicznych stanowiących ich przyczynę nie została określona. Zebrane dane pośrednio sugerują, że objawy motoryczne i niemotoryczne są od siebie częściowo niezależne, co może sugerować ich odmienną etiologię.

Standardowe procedury diagnostyczne ET pomijają poznawczy aspekt funkcjonowania pacjentów. Funkcje poznawcze są także pomijane przy weryfikowaniu skuteczności różnych metod leczenia. Mimo wielu niedoskonałości przedstawionych badań najmniej kontrowersyjnym wnioskiem jest stwierdzenie, że obec-

ność zaburzeń poznawczych stanowi istotny objaw kliniczny choroby mający wpływ na jakość życia pacjentów. Dlatego też powinien być brany pod uwagę w procesie diagnostycznym i planowaniu leczenia objawów.

Piśmiennictwo

1. Axelrad JE, Louis ED, Honig LS, et al. Reduced Purkinje cell number in essential tremor: a postmortem study. *Arch Neurol* 2008; 65: 101-107.
2. Baillieux H, De Smet HJ, Paquier PF, et al. Cerebellar neurocognition: insights into the bottom of the brain. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110: 763-773.
3. Benito-Leon J, Alvarez-Linera J, Hernandez-Tamames JA i wsp. Brain structural changes in essential tremor: voxel-based morphometry at 3-Tesla. *J Neurol Sci* 2009; 287: 138-142.
4. Benito-Leon J, Louis ED. Essential tremor: emerging views of a common disorder. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2: 666-678.
5. Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Elderly-onset essential tremor is associated with dementia. *Neurology* 2006a; 66: 1500-1505.
6. Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology* 2006b; 66: 69-74.
7. Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Reported hearing impairment in essential tremor: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology* 2007; 29: 213-217.
8. Bermejo-Pareja F, Louis ED, Benito-Leon J. Risk of incident dementia in essential tremor: a population-based study. *Mov Disord* 2007; 22: 1573-1580.
9. Brennan KC, Jurewicz EC, Ford B, et al. Is essential tremor predominantly a kinetic or a postural tremor? A clinical and electrophysiological study. *Mov Disord* 2002; 17: 313-316.
10. Cerasa A, Passamonti L, Novellino F, et al. Fronto-parietal overactivation in patients with essential tremor during Stroop task. *Neuroreport* 2010; 21: 148-151.
11. Chatterjee A, Jurewicz EC, Applegate LM, et al. Personality in essential tremor: further evidence of non-motor manifestations of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 958-961.
12. Chen SH, Desmond JE. Temporal dynamics of cerebro-cerebellar network recruitment during a cognitive task. *Neuropsychologia* 2005; 43: 1227-1237.
13. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, et al. Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol* 2003; 60: 405-410.
14. Deng H, Le W, Jankovic J. Genetics of essential tremor. *Brain* 2007; 130: 1456-1464.
15. Deuschl G, Elble R. Essential tremor – neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. *Mov Disord* 2009; 24: 2033-2041.
16. Deuschl G, Wenzelburger R, Loffler K, et al. Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain* 2000; 123: 1568-1580.
17. Duane DD, Vermilion KJ. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology* 2002; 58: 1706.
18. Elble RJ, Deuschl G. An update on essential tremor. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9: 273-277.
19. Frisina PG, Tse W, Halbig TD, et al. The pattern of cognitive-functional decline in elderly essential tremor patients: an exploratory-comparative study with Parkinson's and Alzheimer's disease patients. *J Am Med Dir Assoc* 2009; 10: 238-242.
20. Gasparini M, Bonifati V, Fabrizio E, et al. Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study. *J Neurol* 2001; 248: 399-402.
21. Higginson CI, Wheelock VL, Levine D, et al. Cognitive deficits in essential tremor consistent with frontosubcortical dysfunction. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008; 30: 760-765.
22. Jankovic J, Noebels JL. Genetic mouse models of essential tremor: are they essential? *J Clin Invest* 2005; 115: 584-586.
23. Kim JS, Song IU, Shim YS, et al. Cognitive Impairment in Essential Tremor without Dementia. *J Clin Neurol* 2009a; 5: 81-84.
24. Kim JS, Song IU, Shim YS, et al. Impact of tremor severity on cognition in elderly patients with essential tremor. *Neurocase* 2009b; 1-9.
25. Lacritz LH, Dewey R Jr, Giller C, et al. Cognitive functioning in individuals with "benign" essential tremor. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8: 125-129.
26. Lee JY, Kondziolka D. Thalamic deep brain stimulation for management of essential tremor. *J Neurosurg* 2005; 103: 400-403.
27. Lombardi WJ, Woolston DJ, Roberts JW, et al. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology* 2001; 57: 785-790.
28. Louis ED. Essential tremors: a family of neurodegenerative disorders? *Arch Neurol* 2009a; 66: 1202-1208.
29. Louis ED. Factor analysis of motor and nonmotor signs in essential tremor: are these signs all part of the same underlying pathogenic process? *Neuroepidemiology* 2009b; 33: 41-46.
30. Louis ED. Essential tremor as a neuropsychiatric disorder. *J Neurol Sci* 2010a; 289: 144-148.
31. Louis ED. Functional correlates of lower cognitive test scores in essential tremor. *Mov Disord* 2010b; 25: 481-485.
32. Louis ED, Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F. Self-reported depression and anti-depressant medication use in essential tremor: cross-sectional and prospective analyses in a population-based study. *Eur J Neurol* 2007a; 14: 1138-1146.
33. Louis ED, Benito-Leon J, Ottman R, et al. A population-based study of mortality in essential tremor. *Neurology* 2007b; 69: 1982-1989.
34. Louis ED, Bromley SM, Jurewicz EC, et al. Olfactory dysfunction in essential tremor: a deficit unrelated to disease duration or severity. *Neurology* 2002a; 59: 1631-1633.
35. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, et al. Older onset essential tremor: more rapid progression and more degenerative pathology. *Mov Disord* 2009; 24: 1606-1612.
36. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007c; 130: 3297-3307.
37. Louis ED, Jurewicz EC, Applegate L, et al. Association between essential tremor and blood lead concentration. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1707-1711.
38. Louis ED, Rios E, Henchcliffe C. How are we doing with the treatment of essential tremor (ET)? *Eur J Neurol* 2010 [Epub ahead of print].
39. Louis ED, Vonsattel JP. The emerging neuropathology of essential tremor. *Mov Disord* 2008; 23: 174-182.
40. Louis ED, Zheng W, Jurewicz EC, et al. Elevation of blood beta-carboline alkaloids in essential tremor. *Neurology* 2002b; 59: 1940-1944.
41. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31: 236-250.
42. Raethjen J, Lindemann M, Schmaljohann H, et al. Multiple oscillators are causing parkinsonian and essential tremor. *Mov Disord* 2000; 15: 84-94.

43. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998; 121: 561-579.
44. Schneier FR, Barnes LF, Albert SM, et al. Characteristics of social phobia among persons with essential tremor. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 367-372.
45. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 67-76.
46. Shill HA, Adler CH, Sabbagh MN, et al. Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. *Neurology* 2008; 70: 1452-1455.
47. Shin DH, Han BS, Kim HS, et al. Diffusion tensor imaging in patients with essential tremor. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 151-153.
48. Stolze H, Petersen G, Raethjen J, et al. The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain* 2001; 124: 2278-2286.
49. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage* 2009; 44: 489-501.
50. Strick PL, Dum RP, Fiez JA. Cerebellum and nonmotor function. *Annu Rev Neurosci* 2009; 32: 413-434.
51. Tan EK, Fook-Chong S, Lum SY, et al. Non-motor manifestations in essential tremor: use of a validated instrument to evaluate a wide spectrum of symptoms. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 375-380.
52. Thawani SP, Schupf N, Louis ED. Essential tremor is associated with dementia: prospective population-based study in New York. *Neurology* 2009; 73: 621-625.
53. Timmann D, Konczak J, Ilg W, et al. Current advances in lesion-symptom mapping of the human cerebellum. *Neuroscience* 2009; 162: 836-851.
54. Troster AI, Woods SP, Fields JA, et al. Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebello-thalamo-cortical pathophysiology? *Eur J Neurol* 2002; 9: 143-151.
55. Whaley NR, Putzke JD, Baba Y, et al. Essential tremor: phenotypic expression in a clinical cohort. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 333-339.