

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medium
Wydział Lekarski

Magdalena Wójcik

Zaburzenia gałkoruchowe w drzeniu samoistnym

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. med. Andrzej Szczudlik

Pracę wykonano w Katedrze i Klinice Neurologii UJ CM

Kierownik Katedry i Kliniki: Prof. dr hab. med. Andrzej Szczudlik

Kraków 2011

Promotorowi,

Panu Profesorowi Andrzejowi Szczudlikowi

*składam serdeczne podziękowania za nieocenioną pomoc, opiekę,
oraz ogromną życzliwość podczas realizacji projektu badawczego
i opracowania niniejszej pracy.*

Jestem szczególnie wdzięczna Pani Doktor Monice Rudzińskiej

za nieocenioną pomoc i zaangażowanie podczas realizacji tego projektu badawczego.

Koleżankom i Kolegom z Kliniki Neurologii

dziękuję za pomoc przy realizacji tego projektu.

Moim Bliskim dziękuję za wyrozumiałość,

oraz atmosferę ciepła dodającą sił do pracy zawodowej.

Spis treści

	<i>Wykaz skrótów</i>	5
1.	<i>WSTĘP</i>	7
1.1.	<i>Ruchy gałek ocznych</i>	7
1.1.1.	<i>Sakady</i>	7
1.1.2.	<i>Ruch wodzenia</i>	10
1.1.3.	<i>Fiksacja wzrokowa</i>	11
1.1.4.	<i>Oczopląs optokinetyczny</i>	11
1.1.5.	<i>Odruch przedsionkowo-oczny</i>	12
1.1.6.	<i>Wergencja</i>	12
1.2.	<i>Anatomia, fizjologia i patofizjologia ruchów gałek ocznych</i>	12
1.3.	<i>Zaburzenia ruchów gałek ocznych w chorobach neurodegeneracyjnych</i>	22
1.3.1.	<i>Wprowadzenie</i>	22
1.3.2.	<i>Zaburzenia ruchów gałek ocznych w chorobie Parkinsona</i>	23
1.3.3.	<i>Zaburzenia galkoruchowe w ataksjach rdzeniowo-mózdkowych</i>	25
1.3.4.	<i>Zaburzenia galkoruchowe w chorobie Huntingtona</i>	26
1.5.	<i>Drżenie samoistne</i>	27
1.5.1.	<i>Etiologia i patofizjologia drżenia samoistnego</i>	32
1.5.2.	<i>Zaburzenia ruchów gałek ocznych w drżeniu samoistnym</i>	34
2.	<i>ZAŁOŻENIA i CELE PRACY</i>	37
3.	<i>MATERIAŁ i METODY</i>	39
3.1.	<i>Chorzy</i>	39
3.2.	<i>Grupa kontrolna</i>	40
3.3.	<i>Ogólny plan badania</i>	40
3.4.	<i>Ocena nasilenia choroby</i>	41
3.5.	<i>Aparaturowa ocena ruchów szybkich gałek ocznych</i>	42
3.5.1.	<i>Rejestracja ruchów szybkich</i>	42
3.5.1.1.	<i>Rejestracja sakad odruchowych</i>	43
3.5.1.2.	<i>Rejestracja sakad wolicjonalnych</i>	44
3.5.2.	<i>Rejestracja ruchów wolnych i fiksacji wzrokowej</i>	44
3.5.3.	<i>Ustalenie zakresu norm parametrów ruchów gałek ocznych</i>	45
3.6.	<i>Ocena funkcji poznawczych</i>	47
3.7.	<i>Aparaturowa ocena drżenia kończyn górnych</i>	49

3.8.	<i>Metody oceny statystycznej</i>	50
3.9.	<i>Informacje dodatkowe</i>	51
4.	<i>WYNIKI</i>	52
4.1.	<i>Charakterystyka badanych chorych i porównanie z grupą kontrolną</i>	52
4.2.	<i>Ruchy gałek ocznych a wiek i płeć w grupach chorych na drżenie samoistne, chorobę Parkinsona, ataksję rdzeniowo-mózdkową, chorobę Huntingtona i w grupie kontrolnej</i>	57
4.3.	<i>Zakres wartości prawidłowych parametrów ruchów gałek ocznych</i>	65
4.4.	<i>Występowanie zaburzeń galkoruchowych w grupie chorych na drżenie samoistne</i>	65
4.5.	<i>Zaburzenia galkoruchowe w drżeniu samoistnym w porównaniu do choroby Parkinsona, ataksji rdzeniowo-mózdkowej i choroby Huntingtona</i>	68
4.6.	<i>Parametry kliniczne a zaburzenia galkoruchowe u chorych na drżenie samoistne, chorobę Parkinsona, ataksję rdzeniowo-mózdkową i chorobę Huntingtona</i>	77
4.7.	<i>Zaburzenia galkoruchowe u chorych na drżenie samoistne w zależności od występowania parkinsonowskich i mózdkowych objawów towarzyszących</i>	82
4.8.	<i>Zaburzenia galkoruchowe a przebieg drżenia samoistnego</i>	88
4.9.	<i>Zaburzenia galkoruchowe a zaburzenia funkcji poznawczych u chorych na drżenie samoistne</i>	92
5.	<i>DYSKUSJA</i>	94
6.	<i>WNIOSKI</i>	106
7.	<i>PIŚMIENNICTWO</i>	107
8.	<i>STRESZCZENIE</i>	130
	<i>SUMMARY</i>	134
9.	<i>SPIS RYCIN</i>	137
10.	<i>SPIS TABEL</i>	138
11.	<i>ZAŁĄCZNIKI</i>	141

Wykaz skrótów

CN – ang. *caudate nucleus* - jądro ogoniaste

DBS - ang. *deep brain stimulation* - głęboka stymulacja mózgu

DLPFC – ang. *dorso-lateral prefrontal cortex* - grzbietowo-boczna kora przedczołowa

DLPN – ang. *dorso-lateral pontin nuclei* - grzbietowo-boczne jądra mostu

DRPLA – ang. *dentatorubral-pallidoluyisian atrophy* – zanik jądra zębatego, czerwienego, gałki bladej i jądra niskowzgórzowego Luysa

EBN – ang. *excitatory burst neurons* - neurony pobudzeń stymulujących

ET – ang. *essential tremor* – drżenie samoistne

FEF – ang. *frontal eye field* – czołowe pole wzrokowe

fMRI – ang. *functional resonance imaging* – obrazowanie metodą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego

HD – ang. *Huntington`s disease* – choroba Huntingtona

GP – ang. *globus pallidus* – gałka biała

IBN – ang. *inhibitory burst neurons* - neurony pobudzeń hamujących

LGN – ang. *lateral geniculate nucleus* – jądro ciała kolankowatego bocznego

LLBN – ang. *long lasting burst neurons* - neurony wyładowań tonicznych

MedRF – ang. *medullary reticular formation* - twór siatkowaty rdzenia przedłużonego

MRI – ang. *magnetic resonance imaging* - obrazowanie rezonansem magnetycznym

NRTP – ang. *nucleus reticularis tegmenti pontis* - jądro siatkowate nakrywki mostu

NI – ang. *neural integrator* – nerwowy integrator

OKN – ang. *optokinetic nystagmus* - oczopląs optokinetyczny

OKR – ang. *optokinetic response* – odpowiedź optokinetyczna

OKNG – ang. *optokinetic nystagmus gain* – współczynnik oczopląsu optokinetycznego

ON – ang. *oculomotor network* – sieć neuronów okoruchowych

OPN – ang. *omnipause neurons* - neurony pobudzeń stymulujących

PD – ang. *Parkinson`s disease* - choroba Parkinsona

PEF – ang. *parietal eye field* - ciemieniowe pole wzrokowe

PET – ang. *positron emission tomography* – pozytronowa emisyjna tomografia komputerowa

PPC – ang. *posterior parietal cortex* - tylna kora ciemieniowa

PPRN – ang. *paramedian pontin reticular formation* – twór siatkowaty okołosrodkowy mostu

rCBF – ang. *regional cerebral blood flow* – miejscowy mózgowy przepływ krwi

rip – ang. *nucleus raphe intrpositus* – jądro pośrednie szwu
riMLF – ang. *rostral interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus* - rostralne jądro
śródmiaższowe pęczka podłużnego przyśrodkowego
SC – ang. *superior colliculus* - wzgórek górny
SCA – ang. *spino-cerebellar ataxia* - ataksja rdzeniowo-mózdkowa
SEF – ang. *supplementary eye field* - dodatkowe pole wzrokowe
SNpr – ang. *substantia nigra pars reticulata* - część siatkowata istoty czarnej
SPECT – ang. *single photon emission computed tomography* - tomografia emisyjna
pojedynczych fotonów
SPG – ang. *smooth pursuit gain* - współczynnik ruchu wodzenia
STN – ang. *subthalamic nucleus* – jądro niskowzgórzowe
SWJ – ang. *square wave jerks* - oscylacje o typie fal kwadratowych
VIM – ang. *ventral intermediate nucleus* - jądro brzuszne pośrednie wzgórza
VOR – ang. *vestibulo-ocular reflex* - odruch przedsionkowo-oczny
rVOR - ang. *rotational VOR* – rotacyjny odruch przedsionkowo-oczny
tVOR – ang. *translational VOR* – translacyjny odruch przedsionkowo-oczny

1. WSTĘP

1.1. Ruchy gałek ocznych

Plamka żółta jest obszarem w obrębie siatkówki oka charakteryzującym się największym skupiskiem komórek światłoczułych zwanych czopkami, które wykazują szczególną wrażliwość na barwę. Dzięki temu obraz obiektu powstający na plamce żółtej rejestrowany przez korowy ośrodek wzroku charakteryzuje się największą rozdzielczością przestrzenną w porównaniu do obrazów rejestrowanych przez pozostałe obszary siatkówki. Ruchy gałek ocznych ułatwiają uzyskiwanie informacji wizualnej na temat otaczającego nas świata kierując plamkę żółtą na interesujący nas obiekt. Wyróżnia się ruchy gałek ocznych, które gwałtownie zmieniają punkt fiksacji wzrokowej (ang. *gaze-shifting*), a także ruchy, które stabilizują obraz nieruchomego lub poruszającego się punktu fiksacji wzrokowej na siatkówce oka (ang. *gaze-holding*) [Sparks, 2002; Leigh i Zee, 2006]. Ruchy gałek ocznych są kontrolowane przez sześć podsystemów gałkoruchowych, a mianowicie: układ ruchów szybkich, czyli sakad, układ fiksacji wzrokowej, układy ruchów wolnych, do których zaliczają się: układ ruchów wodzenia, układ optokinetyczny, układ przedsiónekowej kontroli ruchów gałek ocznych oraz układ wergencji. Każdy z tych podsystemów jest wrażliwy inny rodzaj informacji sensorycznej i generuje ruch o innym profilu czasowym oraz czasie reakcji [Sparks, 2002; Leigh and Zee, 2006].

1.1.1. Sakady

Sakadą (ang. *saccade*), czyli ruchem sakadowym nazywamy, szybką skokową zmianę położenia kąтового gałek ocznych prowadzącą do takiego ich ustawienia, aby osie wzrokowe obu oczu łączyły nowy punkt fiksacji z dołkami środkowymi plamki żółtej [Leigh i Kennard, 2003]. Podczas wykonywania ruchów sakadowych percepcja wzrokowa jest zablokowana, co zapobiega powstawaniu nieostrego obrazu na siatkówce oka [Przedpelska-Ober, 2006].

W klasyfikacji ruchów sakadowych wyróżnia się cztery zasadnicze grupy [Leigh i Kennard, 2003; Bradley i wsp., 2006]:

I. Sakady wyzwalone wewnętrznie, zwane też sakadami wolicjonalnymi (ang. *internally-guided saccades, volitional or voluntary-guided saccades*), które są intencjonalne, generowane w kierunku wybranego świadomie celu; zaliczają się do nich następujące typy sakad:

- sakady kierowane wskazówką (ang. *cued saccades*) – sakady wykonywane zgodnie ze wskazówką, którą może być np. pojawienie się jednego z dwóch punktów, gdzie zielony punkt oznacza „patrz w prawo”, a czerwony punkt – „patrz w lewo”,
- sakady wykonywane naprzemiennie między dwoma stacjonarnymi punktami (ang. *pace-induced saccades*),
- antysakady (ang. *antisaccades*) – sakady generowane w kierunku przeciwnym do pojawiającego się bodźca,
- sakady predykcyjne (ang. *predictive, anticipatory saccades*) – sakady wykonywane z wyprzedzeniem lub w poszukiwaniu mającego pojawić się bodźca w określonej lokalizacji,
- sakady kierowane pamięcią (ang. *memory-guided saccades*) – sakady wykonywane w kierunku lokalizacji, w której uprzednio był obecny bodziec,
- sakady generowane na polecenie słowne (ang. *to command*).

II. Sakady wyzwalane zewnątrz, zwane sakadami odruchowymi (ang. *externally-guided saccades, reflexive saccades*), które są generowane w sposób niezależny od woli w odpowiedzi na nieoczekiwany bodziec wzrokowy, słuchowy lub czuciowy. Sakady odruchowe generowane są również w przypadku, gdy końcowy punkt fiksacji nie zostaje ustawiony na plamce żółtej.

III. Sakady spontaniczne (ang. *spontaneous saccades*), które występują przy nieobecności celu; punkt końcowy jest wybierany w sposób losowy, są generowane w celu „skanowania” otoczenia; pojawiają się w spoczynku, podczas innych aktywności motorycznych oraz w fazie snu REM (z szybkimi ruchami gałek ocznych).

IV. Szybka faza oczopląsu (ang. *quick phase*) – generowana podczas stymulacji przedsiolkowej lub optokinetycznej oraz podczas oczopląsu patologicznego.

Ruchy sakadowe są charakteryzowane następującymi parametrami ilościowymi: latencja, amplituda, czas trwania oraz prędkość.

Czas reakcji sakady, czyli latencja jest to interwał czasowy między prezentacją bodźca a inicjacją sakady w odpowiedzi na ten bodziec. Dla sakad odruchowych ten czas u zdrowych osób wynosi około 150 – 300 ms [Sparks, 2002]. Latencja jest dłuższa dla sakad

angażujących w większym stopniu wyższe ośrodki mózgowo, takich jak sakady wolicjonalne, czyli antysakady, sakady kierowane pamięcią, sakady naprzemienne czy sakady kierowane wskazówką. Dla sakad predykcyjnych latencja może ulec skróceniu nawet do 60 ms. Latencja ma tendencję do wydłużania się z wiekiem [Yang i wsp., 2005]. Latencja może być determinowana czynnikami takimi jak jasność, rozmiar, kontrast, złożoność, natura bodźca, to czy jest wizualny czy akustyczny, wyjściowe ustawienie gałek ocznych, przewidywalność ruchu bodźca, obecność czynników rozpraszających, specyficzna instrukcja zadana pacjentowi, ilość dostarczonej informacji oraz pilność podjęcia decyzji [Leigh i Zee, 2006].

W warunkach laboratoryjnych pobudzeniem dla ruchu sakadowego jest najczęściej pojawienie się nowego obiektu w innej niż centralna części pola widzenia. Uzyskuje się to przez zapalenie punktowego światła obwodowo przy równoczesnym wyłączeniu centralnego punktu fiksacji, na który na początku eksperymentu patrzy badana osoba. Długość okresu od zniknięcia punktu fiksacji do pojawienia się nowego pobudzenia wpływa na czas latencji sakady. Mianowicie czas reakcji jest krótszy, gdy punkt fiksacji jest gaszony 100 do 400 ms przed pojawieniem się nowego pobudzenia (test przerwy, ang. *gap test*), a dłuższy, gdy punkt fiksacji pozostaje zapalony po pojawieniu się nowego pobudzenia (test nakładania, ang. *overlap test*). Podczas testu przerwy prawidłowo generowane są sakady o bardzo krótkiej latencji, czyli sakady ekspresowe (ang. *express saccades*). Natomiast utrzymanie wyjściowego punktu fiksacji powoduje prawidłowo wydłużenie latencji sakad [Leigh i Zee, 2006].

Istnieje stały związek między parametrami takimi jak prędkość, amplituda oraz czas trwania, to znaczy im większa amplituda, tym większa prędkość oraz tym dłuższy czas trwania sakady. Dla sakad mniejszych niż 20 stopni kątowych (ang. *degree, deg*) związek między maksymalną prędkością a amplitudą jest liniowy, a dla sakad większych niż 20 deg maksymalna prędkość ulega „nasyceciu” (saturacji) dążąc do asymptotycznej wartości 500 deg/s, choć w warunkach laboratoryjnych udaje się wygenerować sakady nawet o prędkości 800 deg/s. Czas trwania sakad wykazuje w przybliżeniu związek liniowy z amplitudą dla sakad o amplitudzie od 1 do 50 deg. Czas trwania sakady u zdrowej osoby nigdy nie przekracza wartości 100 ms. Prędkość sakad oraz ich czas trwania nie podlegają świadomej kontroli i są ustalane przez pniowy generator sakad. Liczne czynniki mogą jednak wpływać te parametry przy zachowanej stałej amplitudzie, nawet u tej samej osoby. Sakady są wolniejsze w ciemności, w kierunku zapamiętanej lokalizacji bodźca, wykonywane z wyprzedzeniem do bodźca oraz w kierunku przeciwnym do bodźca. Sakady są szybsze,

jeżeli są wykonywane między dwoma nieruchomymi punktami (sakady naprzemienne) z większą częstotliwością. Również większą prędkość sakad stwierdza się w przypadku równoczesnego wykonywania zadania manualnego oraz jeżeli początkowy punkt fiksacji jest gaszony przed pojawieniem się bodźca (test przerwy). Sakady wykonywane w kierunku dośrodkowym są szybsze niż wykonywane w kierunku odśrodkowym. Nie jest jednoznacznie ustalone czy prędkość sakad zmniejsza się wraz z wiekiem [Leigh i Zee, 2006]. Podczas analizy prędkości sakad należy wziąć pod uwagę wszystkie te czynniki jak również zastosowaną technikę pomiaru.

Prawidłowo sakada powinna zakończyć się na punkcie końcowej fiksacji. Wyróżnia się dwa rodzaje zaburzeń dokładności sakad, mianowicie dysmetrię sakad (hipometrię lub hipermetrię) oraz pozasądowy dryf gałki ocznej zwany glisadą. Glisady są typowe dla uszkodzenia pęczka podłużnego przyśrodkowego, którego objawem jest tak zwane porażenie międzyjądrowe. Sakady odśrodkowe są częściej hipometryczne niż sakady dośrodkowe. Podobnie sakady o większej amplitudzie są częściej hipometryczne niż mniejsze sakady. Zdrowe osoby wykonują od 10 do 23 % sakad hipometrycznych [Leigh i Zee, 2006; Wessel i wsp., 1998]. Sakady hipermetryczne występują statystycznie rzadziej u zdrowych osób, szczególnie przy wykonywaniu sakad o małej amplitudzie, dośrodkowo oraz w dół. Jeżeli gałka oczna ustawia się w końcowym punkcie fiksacji jednym ruchem mówimy o sakadzie jednostopniowej. W przypadku dysmetrii sakady, po okresie wynoszącym około 120 ms wykonywana jest kolejna sakada, zwana korekcyjną. Przebieg sakad może być również wielostopniowy [ang. *staircase saccades*], wówczas kolejne ruchy przerwane są fiksacjami trwającymi około 50 ms. U zdrowych osób sakady wielostopniowe występują statystycznie rzadziej niż sakady jednostopniowe. W niektórych chorobach np. chorobie Parkinsona (ang. *Parkinson's disease*, PD) częstość występowania tych sakad może ulec zwiększeniu.

1.1.2. Ruch wodzenia

Ruch wodzenia, czyli ruch śledzenia nadążnego (ang. *smooth pursuit, eye tracking*) umożliwia oczom podążanie za poruszającym się niewielkim obiektem w celu utrzymania stabilności jego obrazu w obrębie plamki żółtej. Do innych zadań układu wodzenia zalicza się utrzymywanie obrazu nieruchomego obiektu podczas liniowego przemieszczania się oraz współdziałanie z oczopląsem optokinetycznym w stabilizacji spojrzenia podczas długotrwałej rotacji głowy [Leigh i Zee, 2006]. W przypadku podążania za celem, jeżeli cel porusza się zbyt szybko lub gwałtownie zmienia kierunek lub w przypadku uszkodzenia

układu ruchu wodzenia, gałki oczne nie są w stanie nadążać za obiektem i pozostają w tyle, co w efekcie powoduje „ześlizgiwanie się” obrazu obiektu z plamki żółtej i w konsekwencji powstanie sygnału błędu siatkówkowego pobudzającego układ ruchów sakadowych do wytworzenia sakady nadążnej [ang. *catch-up saccade*], której celem jest ponowne ustawienie fiksacji na obiekcie. Jeżeli taki cykl się powtarza, wówczas powstaje sakadyczny ruch wodzenia. Sakadyczny ruch wodzenia występuje fizjologicznie u niemowląt, w sytuacjach stresu lub zmęczenia jak również po zażyciu leków sedatywnych [Leigh i Zee, 2006]. Parametrem opisującym ruch śledzenia nadążnego jest tak zwany współczynnik ruchu wodzenia (ang. *smooth pursuit gain*, SPG) będący ilorazem prędkości kątowej gałki ocznej do prędkości kątowej obserwowanego obiektu [Leigh i Zee, 2006]. U osób zdrowych przy niskich prędkościach wartość tego parametru jest bliska 1, przy wyższych prędkościach wartość tego parametru spada do 0,5 – 0,6. Inne parametry ruchu śledzenia nadążnego to: czas latencji wynoszący 80 – 120 ms oraz prędkość kątowa mogąca wynosić od 0-30 deg/s [Sparks, 2002], a także przesunięcie fazowe będące różnicą fazy pobudzenia oraz fazy gałki ocznej. Przesunięcie fazowe jest miarą synchronizacji ruchu gałki ocznej i pobudzenia. W idealnych warunkach przesunięcie fazowe jest niewielkie [Leigh i Zee, 2006].

1.1.3. Fiksacja wzrokowa

Fiksacja wzrokowa (ang. *visual fixation*) umożliwia gałkom ocznym utrzymanie obrazu nie poruszającego się obiektu w obrębie będącej w spoczynku plamki żółtej poprzez minimalizację dryfu gałki ocznej. W przypadku zsunienia się obrazu obiektu z plamki żółtej układ generuje sakadę korekcyjną o niewielkiej amplitudzie (mikrosakadę). Fiksacja wzrokowa może być zaburzona przez tak zwane intruzje sakadyczne, takie jak oscylacje sakadyczne o typie fal kwadratowych (ang. *square wave jerks*, SWJ), oscylacje makrosakadyczne, opsoklonus czy trzepotanie oczne (ang. *ocular flutter*). Układ fiksacji wzrokowej dzieli swoje obwody neuronalne z układem oczopląsu optokinetycznego i układem ruchów śledzenia nadążnego [Leigh i Zee, 2006].

1.1.4. Oczopląs optokinetyczny

Oczopląs optokinetyczny (ang. *optokinetic nystagmus* - OKN) utrzymuje stabilny obraz całego pola widzenia na siatkówce oka w sytuacjach takich jak przedłużająca się rotacja wokół własnej osi lub przesuwanie się obrazu przed oczami. Może być zauważony u osoby obserwującej przesuwaną się obraz za oknem np. w trakcie jazdy środkami komunikacji. W chwili, gdy gałki oczne podążają za obiektem fiksacji osiągają granicę możliwości

wychylenia w obrębie oczodołu, odruchowa sakada wykonywana w kierunku przeciwnym (szybka faza oczopląsu) ponownie ustawia fiksację na zbliżających się obiektach. Taka sekwencja ruchów jest powtarzana wielokrotnie, co w efekcie daje oczopląs optokinetyczny. Latencja oczopląsu optokinetycznego wynosi około 60 ms [Sparks, 2002].

1.1.5. Odruch przedsionkowo-oczny

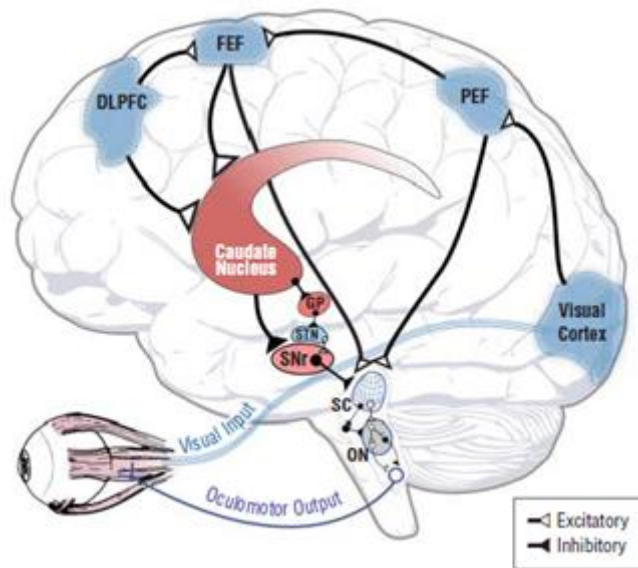
Odruch przedsionkowo-oczny (ang. *vestibulo-ocular reflex* -VOR) utrzymuje obraz widzianego obiektu nieruchomo na siatkówce oka podczas krótkotrwałego obracania lub przesunięcia głowy. Ma szczególne znaczenie w trakcie lokomocji. Wyróżnia się rotacyjny VOR (ang. *rotational VOR*, rVOR) zależny od stymulacji kanałów półkolistych reagujących na przyspieszenie kątowe oraz translacyjny VOR (ang. *translational VOR*, tVOR), który jest generowany przez narządy otolitowe stymulowane przyspieszeniem liniowym [Leigh i Zee, 2006]. Czas latencji tego odruchu to zaledwie 15 ms. Prędkość tego ruchu to około 800 deg/s [Sparks, 2002].

1.1.6. Wergencja

Wergencja (ang. *vergens*) jest przeciwstawnym ruchem rozkojarzonym gałek ocznych w płaszczyźnie poziomej w celu utrzymania obuocznej fiksacji na obiekcie zbliżającym (konwergencja) lub oddalającym się (dywergencja) od oczu. Czas latencji tego ruchu to około 160 ms, a prędkość 30 – 150 deg/s [Sparks, 2002]. OKN oraz VOR są ruchami najbardziej prymitywnymi, odruchowymi, generowanymi w pniu mózgu. Pozostałe ruchy gałek ocznych powstają z udziałem wyższych struktur mózgowych decydujących o kierunku, czasie oraz sposobie poruszania się gałek ocznych.

1.2. Anatomia, fizjologia i patofizjologia ruchów gałek ocznych

Anatomiczne podłoże układu okoruchowego stanowią gałki oczne, droga wzrokowa, mięśnie gałkoruchowe wraz z unerwiającymi je nerwami czaszkowymi, ośrodki przedokoruchowe pnia mózgu, mózdzek, jądra podstawy, a także ośrodki zlokalizowane w różnych częściach kory mózgowej. Na rycinie 1 zostały przedstawione podstawowe struktury uczestniczące w generowaniu ruchów sakadowych. Programowanie ruchu gałki ocznej odbywa się w oparciu o informacje z obwodowej części siatkówki oka o położeniu i ruchu obiektu, jak również sygnały z układu przedsionka i układu proprioceptywnego o położeniu i ruchu głowy. Obwodowa część siatkówki zawiera odpowiadające za widzenie czarno-białe pręciki, charakteryzuje się znakomitą rozdzielczością czasową, co powoduje, że



Rycina 1. Anatomiczne podłoże układu ruchów sakadowych [Sharma i wsp., 2011]

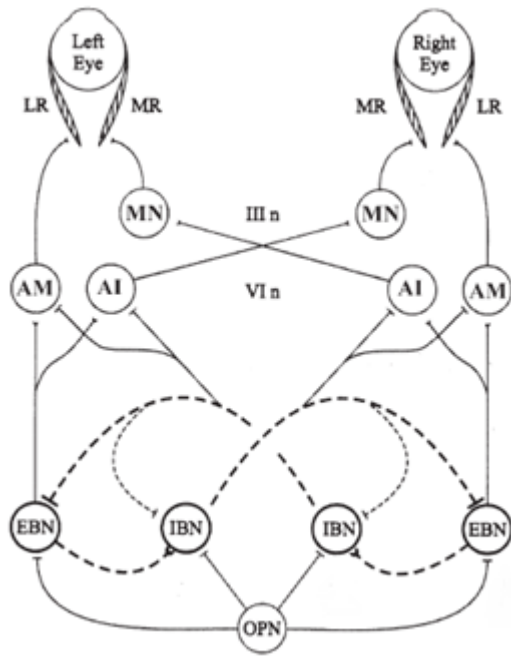
jest szczególnie wrażliwa na ruch. Obraz obiektu wpadający na część obwodową siatkówki stymuluje ją do wysyłania sygnału do układu gałkoruchowego w celu wykonania szybkiego ruchu oczu (sakady) i umieszczenia obrazu obiektu w dołku środkowym siatkówki. Obraz obiektu fiksacji jest rzutowany na dołek środkowy plamki żółtej zlokalizowany w centralnej części siatkówki będący obszarem najlepszej ostrości widzenia. Dołek

środkowy zawiera skupisko fotoreceptorów, zwanych czopkami, które odpowiadają za ostrość wzroku i widzenie kolorów. Wyróżnia się sześć mięśni poruszających gałką oczną: mięsień prosty oka przyśrodkowy, mięsień prosty oka boczny, mięsień prosty oka górny, mięsień prosty oka dolny, mięsień skośny oka górny oraz mięsień skośny oka dolny. Mięsień prosty oka przyśrodkowy obraca gałkę oczną dośrodkowo, czyli przywodzi; mięsień prosty oka boczny obraca gałkę oczną do boku, czyli odwodzi gałkę oczną. Mięsień prosty oka górny unosi, a dolny obniża gałkę oczną. Oba mięśnie skośne przyłączone są za równikiem gałki ocznej. Ich funkcja polega na przywodzeniu oraz rotacji dośrodkowej gałek ocznych, dodatkowo mięsień skośny oka górny obniża, a dolny unosi gałkę oczną. Trzy nerwy czaszkowe (okoruchowe) uczestniczą w kontroli ruchów gałek ocznych: okoruchowy (III), błoczkowy (IV) oraz odwodzący (VI). Nerw III unerwia mięsień prosty oka przyśrodkowy, mięsień prosty oka górny, mięsień prosty oka dolny, mięsień skośny oka dolny, a także mięsień dźwigacz powieki górnej. Nerw IV unerwia mięsień skośny oka górny, a nerw VI mięsień prosty oka boczny. Jądra wszystkich nerwów czaszkowych odpowiadających za ruchy gałek ocznych są zlokalizowane w śródmózgowiu. Uszkodzenie motoneuronów odpowiadających za ruchy gałek ocznych jak również mięśni gałkoruchowych jest przyczyną ograniczenia ruchomości gałek ocznych oraz spowolnienia wszystkich ruchów gałek ocznych wymagających aktywności uszkodzonych struktur. Ośrodki przedruchowe dla spojrzenia skojarzonego oraz wergencji znajdują się w pniu mózgu, który zawiera tak zwany podstawowy generator sakad i podlegają kontroli ośrodków wyższych zlokalizowanych w jądrach podstawy oraz korze mózgowej. Za ruchy

horyzontalne gałek ocznych odpowiadają ośrodki zlokalizowane w moście i rdzeniu przedłużonym. Natomiast za ruchy wertykalne oraz wergencję odpowiadają ośrodki zlokalizowane przede wszystkim w śródmózgowiu. Mechanizmy ruchów horyzontalnych zostały lepiej poznane niż wertykalnych. Najmniej poznanym ruchem gałek ocznych jest wergencja.

Inicjacja ruchu gałki ocznej wymaga przewyciężenia sił oporu, jaki stanowią tkanki podporowe oczodołu przez napięcie stosunkowo niewielkich mięśni gałkoruchowych. W tym celu mięśnie działające agonistycznie, a więc np. dla ruchów horyzontalnych ipsilateralny mięsień prosty oka boczny oraz kontralateralny mięsień prosty oka przyśrodkowy otrzymują serię fazowo zwiększających się impulsacji pobudzających, a w tym samym czasie mięśnie działające w sposób antagonistyczny są zwrotnie hamowane. Komponent fazowy (ang. *puls*) generuje ruch gałek ocznych oraz ustala jej prędkość i końcową pozycję. Podtrzymanie jednostajnego ruchu gałki ocznej lub końcowej pozycji wymaga utrzymania skurczu odpowiednich mięśni agonistycznych, co zapewnione jest przez stały, toniczny dopływ impulsacji nerwowej (ang. *step*). Komponent toniczny ruchu gałki ocznej decyduje zatem o utrzymaniu końcowego położenia gałki ocznej. Obie komponenty powstają z udziałem niezależnych ośrodków.

Podstawowy generator składa się z czterech grup neuronów, mianowicie neurony pauzujące (ang. *omnipause neurons*, OPN), neurony wyładowań pobudzających (ang. *excitatory burst neurons*, EBN), neurony wyładowań hamujących (ang. *inhibitory burst neurons*, IBN), oraz neurony wyładowań tonicznych (ang. *long-lead burst neurons*, LLBN). EBN dla sakad horyzontalnych wszystkich typów znajdują się w obrębie okołosiodłowego tworze siatkowatego mostu (ang. *paramedian pontin reticular formation*, PPRF), a IBN w tworze siatkowatym rdzenia przedłużonego (ang. *medullary reticular formation*, MedRF). Ośrodkiem zawierającym EBN dla sakad wertykalnych jest rostralne jądro śródmiaższowe pęczka podłużnego przyśrodkowego (ang. *rostral interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus*, riMLF), IBN – jądro śródmiaższowe Cajala oraz również riMLF. Neurony OPN zlokalizowane są w obrębie jądra pośrodkowego szwu (ang. *nucleus raphe interpositus*, rip), ich neurotransmiterem jest glicyna, wysyłają toniczną impulsację hamującą do wszystkich neuronów EBN i IBN. PPRN otrzymuje impulsację z jądra przedsionkowego, z przeciwstronnego czołowego pola wzrokowego (ang. *frontal eye field*, FEF), toższonej tylnej okolicy ciemieniowej, SC oraz mózdzku. Uszkodzenie PPRN jest przyczyną spowolnienia oraz wadliwego skośnego ruchu sakadowego. LLBN rozpoczynają wyładowania około 40 ms przed początkiem ruchu sakadowego. Są zlokalizowane w



Rycina 2. Model sieci neuronalnej pnia mózgu dla sakad horyzontalnych (opis w tekście) [Leigh i Zee, 2006].

LR – mięsień prosty boczny, MR – mięsień prosty przyśrodkowy, MN – motoneurony, IN – interneurony, AB – nerw odwodzący, EBN – neurony pobudzające, IBN – neurony hamujące, OPN – neurony

obrębie tworu siatkowatego mostu oraz śródmózgowia, wysyłają impulsację do OPN, EBN, IBN oraz do jądra siatkowatego nakrywki mostu (ang. *nucleus reticularis tegmenti pontis* – NRTP) zawierającego także LLBN, a otrzymują sygnał z SC, FEF oraz mózdkowego jądra wierzchu ustalając początek i koniec ruchu sakadowego.

Impulsację fazową dla ruchów horyzontalnych generują EBN leżące w obrębie tożstronnego do ruchu oka PPRF, które bezpośrednio pobudzają neurony leżące nieco bardziej kaudalnie tożstronnego jądra nerwu VI zawierającego motoneurony dla mięśnia prostego bocznego, jak również interneurony, które przez MLF wysyłają impulsację pobudzającą do grupy jąder przeciwstronnego nerwu III stymulujących przeciwstronny mięsień prosty przyśrodkowy. Ponadto EBN wysyłają impulsację

pobudzającą do tożstronnych IBN, które hamują zwrotnie zarówno motoneurony jak i interneurony przeciwstronnego jądra nerwu VI i nerwu III jak również przeciwstronne EBN i IBN. Efektem jest zahamowanie impulsacji pobudzającej do mięśni antagonistycznych, czyli przeciwstronnego mięśnia prostego bocznego oraz tożstronnego mięśnia prostego przyśrodkowego. Wszystkie EBN jak i IBN są stale tonicznie hamowane przez OPN za wyjątkiem chwili bezpośrednio przed oraz podczas ruchu sakadowego jak również podczas mrugania, wergencji oraz szybkiego ruchu śledzenia nadążnego. Eksperymentalna stymulacja OPN u małp wykonana podczas ruchu sakadowego prowadziła do spadku prędkości sakady [Keller i wsp., 1996]. OPN podlegają kontroli wzrokowych ośrodków korowych (FEF, dodatkowe pole wzrokowe – ang. *supplementary eye field*, SEF), mózdkowego jądra wierzchu oraz SC. Zahamowanie ich aktywności przez wyższe ośrodki mózgowie jest sygnałem do inicjacji ruchu sakadowego. Model sieci neuronalnej pnia mózgu dla sakad horyzontalnych został przedstawiony na rycinie 2. Dla ruchów wertykalnych komponent fazowy jest generowany przez EBN leżące w riMLF. Strukturą

odpowiedzialną za powstanie impulsacji utrzymującej pozycję gałki ocznej jest tak zwany nerwowy integrator (ang. *neural integrator* – NI), na który, dla ruchów horyzontalnych, składają się jądro przedsionkowe przyśrodkowe oraz należące do zespołu jąder okołopodjęzykowych leżące w dnie komory IV jądro przodujące nerwu podjęzykowego. NI jest strukturą posiadającą właściwości matematyczne (integrator – urządzenie całkujące), która transformuje fazowy sygnał wejściowy na toniczny sygnał wyjściowy, który następnie jest wysyłany do tożstronnego jądra nerwu VI. Mózdzek oraz PPRF podtrzymują impulsację wyjściową NI przez pętlę dodatniego sprzężenia zwrotnego w celu utrzymania oczu na obiekcie. Impulsy inicjujące wszystkie skojarzone ruchy gałek ocznych jak sakady, ruch wodzenia, faza wolna oczopląsu optokinetycznego, VOR są generowane przez komponent fazowy, a następnie podtrzymywane przez komponent toniczny [Leigh i Zee, 2006]. Zmiana rozmiaru komponentu fazowego (nasilenia i czasu trwania) jest przyczyną dysmetrii sakad (hipometrii lub hipermetrii), podczas gdy zmniejszenie nasilenia tego komponentu jest przyczyną spowolnienia sakad. Niedopasowanie między komponentem fazowym a tonicznym powoduje dryf posakadowy gałki ocznej zwany glisadą. Jeżeli po wykonaniu sakady odśrodkowej komponent toniczny jest zbyt słaby wówczas gałka oczna powraca do położenia wyjściowego, co jest przyczyną oczopląsu wywołanego spojrzeniem (ang. *gaze-evoked nystagmus*) [Leigh i Zee, 2006; Timmann i Daum, 2007].

Funkcja układu przedsionkowego polegająca na stabilizacji kierunku spojrzenia podczas ruchu głowy odbywa się dzięki możliwości zmiany jego impulsacji tonicznej wysyłanej do jąder nerwów gałkoruchowych. Każdy kanał półkolisty poziomy dostarcza innerwację do tożstronnego jądra przedsionkowego przyśrodkowego, hamując tożstronne, a pobudzając przeciwstronne jądro nerwu odwodzącego. Ruch skręcający głowy (lub kaloryczna stymulacja ciepłą wodą) pobudza tożstronny kanał półkolisty poziomy, co powoduje wzrost impulsacji pobudzającej do przeciwstronnego jądra nerwu odwodzącego, a hamującej do tożstronnego jądra nerwu odwodzącego. Efektem jest zwrot gałek ocznych w kierunku przeciwnym do pobudzanego przedsionka. Uszkodzenie obwodowego układu przedsionka może być przyczyną oczopląsu horyzontalnego, wertykalnego lub obrotowego.

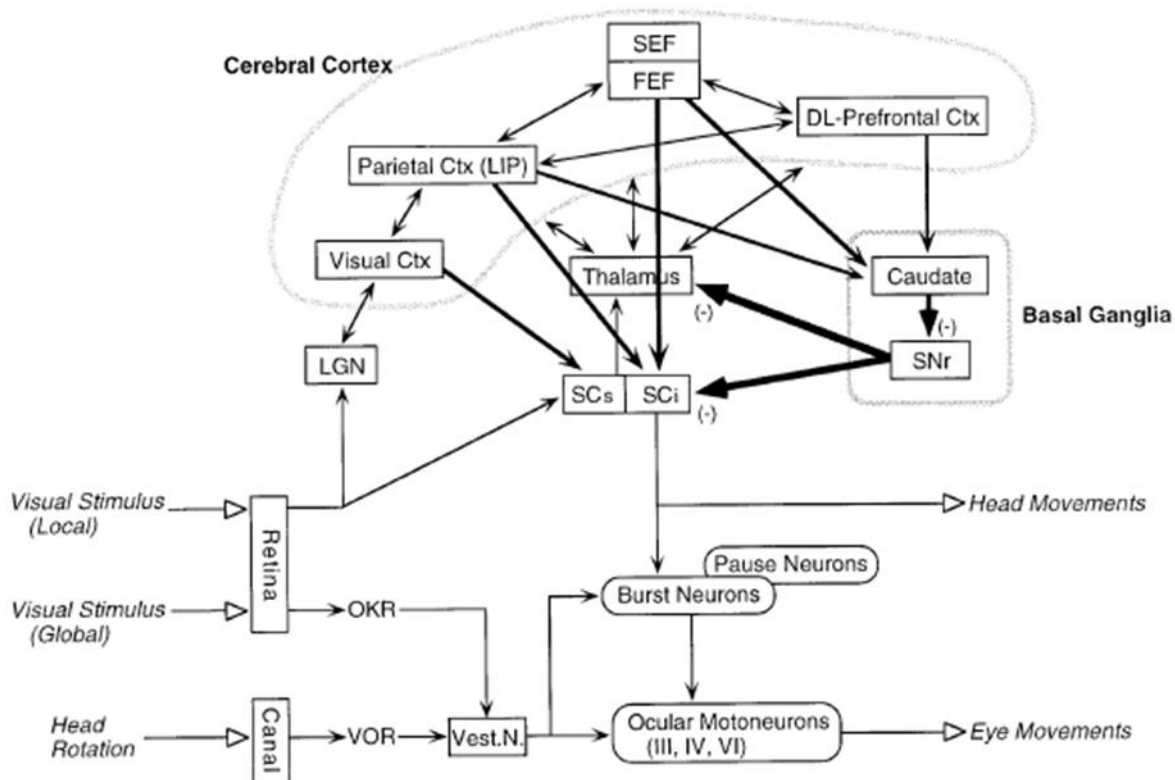
Zadanie mózdzku polega na koordynacji układu gałkoruchowego tak, aby gałki oczne poruszały się płynnie i dokładnie. Mózdzek otrzymuje aferentną informację z układu przedsionkowego, wzrokowego, PPRF i MedRF oraz NI dotyczącą szybkości oraz położenia obserwowanego punktu fiksacji oraz położenia gałek ocznych. Część grzbietowa robaka mózdzku oraz półkulowe jądro wierzchu ustalają amplitudę sakady, przy czym innerwacja jest dostosowywana selektywnie dla każdego oka, aby zapewnić precyzję

ruchów skojarzonych. Uszkodzenie tych struktur jest przyczyną dysmetrii sakad głównie wyzwalanych zewnątrznie, ale nie sakad wyzwalanych wewnątrznie. Dysmetryczne mogą być też sakady korekcyjne oraz sakady nadążne. Jednostronne uszkodzenie części grzbietowej robaka mózdzku powoduje hipometrię sakad tożstronnych oraz hipermetrię przeciwstronnych (ipsipulsja), natomiast jednostronne uszkodzenie jądra wierzchu powoduje hipermetrię sakad tożstronnych i hipometrię przeciwstronnych (kontrapulsja). Obustronne uszkodzenie jąder wierzchu i jąder kulgowatych jest przyczyną hipermetrii, a obustronne uszkodzenie części grzbietowej robaka mózdzku jest przyczyną hipometrii sakad zarówno poziomych jak i pionowych oraz upośledza ruch wodzenia. Kłaczek jest elementem składowym części przedśionkowej mózdzku i współuczestniczy w dopasowaniu ruchów gałek ocznych do bodźca oraz stabilizacji obrazu w obrębie plamki żółtej przez modyfikację sygnału wyjściowego z NI. Uszkodzenie kłaczka jest przyczyną między innymi oczopłasu spojrzeniowego (deficyt utrzymania spojrzenia), oczopłasu „z odbicia”, oczopłasu z szybka fazą skierowaną w dół, postsakadycznego dryfu gałek ocznych, upośledzenie adaptacji VOR do zmieniających się warunków wizualnych oraz upośledzenia ruchu wodzenia. Grudka także jest składową częścią mózdzku należącej do układu przedśionkowego, wywiera wpływ na ruchy oczu zależne od układu przedśionka, a także na wzajemne oddziaływanie optokinetyczne. Uszkodzenie grudki jest przyczyną okresowego oczopłasu naprzemiennego, oczopłasu z szybką fazą skierowaną w dół, oczopłasu pozycyjnego jak również utraty zdolności supresji porotacyjnego oczopłasu przez skłon głowy.

Strukturą pośredniczącą między ośrodkami wyższymi a podstawowym generatorem ruchów oczu pnia mózgu jest składający się z siedmiu warstw SC, z których warstwy powierzchniowe stanowią część czuciową, a głębokie część ruchową. Warstwy powierzchniowe SC otrzymują przez dodatkowy szlak wzrokowy od ciała kolankowatego bocznego impulsację wzrokową z przeciwstronnej siatkówki oka, która tworzy na jego powierzchni reprezentację połowy pola widzenia w taki sposób, że jego część środkowa jest rzutowana na część rostralną wzgórka, a część obwodowa na część kaudalną, górna na część przyśrodkową, a dolna na część boczną. Jedynie 10 % impulsacji wzrokowej z siatkówki jest przekazywana w ten sposób do SC. Warstwy głębokie uczestniczą w przesyłaniu impulsacji dla ruchów oczu, otrzymują informację przede wszystkim z ośrodków wzrokowych czołowych, ciemieniowych oraz potylicznych bezpośrednio lub za pośrednictwem jąder podstawy. Oprócz informacji wzrokowej warstwy głębokie SC otrzymują także informację somatosensoryczną oraz słuchową. Powierzchnia całego ciała jak również organizacja przestrzenna także posiadają swoje reprezentacje w odpowiednich

warstwach SC. Elektrostymulacja obszarów głębokich powoduje powstawanie sakad o amplitudzie oraz kierunku zależnym od stymulowanej okolicy, odpowiadającej leżącej powyżej reprezentacji pola widzenia. I tak stymulacja okolicy rostralnej powoduje powstanie sakad o małej amplitudzie, a kaudalnej o dużej amplitudzie, części przyśrodkowej sakad skierowanych do góry, a części bocznej sakad skierowanych na dół. W obrębie okolicy rostralnej warstw głębokich znajduje się strefa fiksacji, której stymulacja znosi sakady. Neurony tej okolicy wysyłają pobudzającą impulsację do OPN, wzmagając ich aktywację. Mrugnięcia wyciszają aktywność OPN. Rozmiar oraz kierunek sakad nie zależy od siły stymulacji powyżej pewnego progu pobudzenia, natomiast zależy od lokalizacji bodźca w obrębie pola widzenia oraz od wyjściowego ustawienia głowy i gałek ocznych. Próg pobudzenia dla sakad wzrasta w przypadku wyjściowej fiksacji wzrokowej. Stymulacja jednej trzeciej części kaudalnej warstw głębokich wzgórka górnego powoduje powstawanie kombinacji ruchów oczu oraz głowy. Warstwy głębokie okolicy kaudalnej wzgórka górnego wysyłają impulsację do struktur uczestniczących w generowaniu przedruchowego polecenia dla ruchów oczu, a więc przede wszystkim do PPRF, riMLF, MedRF, jąder przedśionkowych oraz NRTP. SC jest stymulowany przez korowe ośrodki wzrokowe, a hamowany przez impulsację z istoty czarnej śródmózgowia. Utrata zdolności generowania sakad ekspresowych świadczy o dysfunkcji wzgórka górnego SC, którego część rostralna odpowiada za zwolnienie fiksacji wzrokowej, co wykazano w doświadczeniach na małpach z gatunku makak rebus. [Schiller i wsp., 1987]. Nadmierne wydłużenie latencji sakad w teście nakładania świadczy o uszkodzeniu związanych z okolicami czołowymi mechanizmów wyłączania fiksacji wzrokowej jak również mechanizmów zwalniania i przenoszenia uwagi wzrokowej. Skrajnym przypadkiem opóźniającego wpływu utrzymania początkowego punktu fiksacji na latencję sakad jest tak zwany spazm fiksacji, gdy pacjent nie może przenieść wzroku na inny punkt fiksacji wzrokowej dopóki zapalony pozostaje punkt początkowy [Schiller i wsp., 1980].

Do najważniejszych ośrodków korowych uczestniczących w kontroli ruchów sakadowych gałek ocznych zaliczają się: FEF, SEF oraz ciemieniowe pole oczne (ang. *parietal eye field* – PEF). FEF jest zlokalizowane w zakręcie przedśrodkowym oraz bruździe przedśrodkowej (pole nr 6 według Brodmanna) do przodu w stosunku do dodatkowego pola ruchowego, SEF znajduje się na grzbietowo-przyśrodkowej powierzchni zakrętu czołowego górnego, a PEF w bruździe śródciemieniowej w pobliżu zakrętu kątownego (pole nr 39 i 40 według Brodmanna). Innymi ośrodkami uczestniczącymi w kontroli ruchów oczu są tylna



Rycina 3. Hierarchiczna budowa mechanizmu sakadowego [Hikosaka, Takikawa, Kawagoe, 2000].

Opis: Neuronalna machineria sakad jest zapewniana przez mechanizm VOR i OKR, w którym neurony wyładowań oraz neurony pauzując generują szybką fazę oczopląsu. Połączenia z SC do generatora szybkiej fazy umożliwiają szybkie skierowanie oczu na obiekt wykorzystując lokalną informację wzrokową, co określa się, jako „ruch sakadowy oka”. Połączenia eferentne SC z okolicami kory mózgowej oraz jądrami podstawy (na przykład SNr) umożliwiają selektywną kontrolę ruchów oczu głównie dzięki supresji „niechcianych” odruchowych sakad.

FEF – czołowe pole wzrokowe, SEF – dodatkowe pole wzrokowe, OKR – odpowiedź optokinetyczna, VOR – odruch przedsionkowo-oczny, SC_S – warstwy powierzchniowe wzgórka górnego, SC_i – warstwy pośrednie wzgórka górnego, SNr – część siatkowata istoty czarnej, Vest. N. – jądra przedsionkowe.

kora ciemieniowa (ang. *posterior parietal cortex* - PPC) oraz grzbietowo-boczna kora przedczołowa (ang. *dorso-lateral prefrontal cortex* – DLPFC).

Percepcja wzrokowa odbywa się z udziałem pola prążkowanego zlokalizowanej wokół bruzdy ostrogowej płata potylicznego (pole nr 17 według Brodmanna).

Ośrodki korowe oraz SC wspólnie decydują o kierunku ruchu oraz o tym jak, czy i kiedy spojrzenie ulegnie przesunięciu. Zamiar wykonania ruchu sakadowego dla sakad wolicjonalnych powstaje w okolicy przedruchowej kory płata czołowego (FEF i SEF) [Pierrot-Deseilligny i wsp., 2002]. FEF wysyła projekcje do SC za pośrednictwem trzech szlaków: drogi bezpośredniej biegnącej przez część tylną odnogi przedniej torebki wewnętrznej, drogi pośredniej przez wzgórze oraz drugiej drogi pośredniej przez jądro ogoniaste (ang. *caudate nucleus*, CN) oraz część siatkowatą istoty czarnej (ang. *substantia nigra pars reticulata* - SNpr). Ruchy gałek ocznych podobnie jest motoryka ogólna są kontrolowane przez jądra podstawy. Odbywa się to dzięki stałej tonicznej hamującej impulsacji z SNpr do SC. Odhamowanie tego mechanizmu następujące z udziałem jąder podstawy ma kluczowe znaczenie dla inicjacji ruchu sakadowego. Sygnał dla ruchu sakadowego płynący z kory mózgowej do jąder podstawy stymuluje neurony CN, które następnie wysyłają hamującą impulsację GABA-ergiczną do SNpr. Podobnie jak SC, FEF generuje ruchy sakadowe w sposób retinotopowy, to znaczy rozmiar i kierunek ruchów sakadowych są uzależnione od tego, które neurony reprezentacji siatkówki ulegają pobudzeniu. Dla sakad odruchowych ośrodkiem inicjującym ruch sakadowy jest kora płata potylicznego (PEF i PPC), która wysyła projekcje bezpośrednio do SC. Uszkodzenie PEF, ale nie FEF czy SEF jest przyczyną wydłużenia latencji sakad odruchowych [Pierrot-Deseilligny i wsp., 1991a; Braun i wsp., 1992]. Bodźcem dla ruchu wodzenia jest obraz obiektu przesuwany się przez plamkę żółtą z prędkością większą niż 3-5 deg/s. Informacja na temat lokalizacji, kierunku oraz prędkości obiektu jest przesyłana i analizowana w przeciwstronnych obszarach wzrokowych kory mózgowej takich jak kora prążkowa płata potylicznego, kora przedprążkowa (ciemieniowo-potyliczna) oraz połączenie ciemieniowo-skroniowo-potyliczne. Następnie ta informacja jest przesyłana do okolic ruchowych jak FEF i SEF, gdzie powstaje decyzja o wykonaniu ruchu jak również analiza prowadząca do przewidywania dalszego ruchu obiektu. Następnie droga kontroli ruchu śledzenia nadążnego prowadzi przez SC do grzbietowo-bocznych jąder mostu (ang. *dorso-lateral pontin nuclei* – DLPN) oraz NRTP, a stąd do części przedsionkowej mózdzku (*vestibulocerecellum*), przy czym DLPN wysyła projekcje do kłaczka i przykłacza, a NRTP do grzbietowej części robaka mózdzku. Mózdzek odgrywa krytyczną rolę w generowaniu ruchów śledzenia nadążnego. Resekcja mózdzku znosi ruch wodzenia. Część grzbietowa robaka mózdzku oraz jądro wierzchu uczestniczą w zainicjowaniu ruchu śledzenia, a kłaczek i przykłaczek podtrzymują ten ruch. Z mózdzku informacja jest przesyłana do jąder przedsionkowych, które stymulują odpowiednie jądra nerwów gałkoruchowych.

Tabela 1. Podsumowanie efektów miejsca uszkodzenia na sakady (Leigh i Zee, 2006).

Miejsce uszkodzenia	Ogólny efekt uszkodzenia
Motoneurony i nerwy okoruchowe	Spowolnienie sakad, ograniczenie ruchomości gałek ocznych
Przedruchowe neurony PPRF RiMLF	Spowolnienie sakad Horyzontalnych Wertykalnych
Neurony pauzujące	Oscylacje sakadyczne (opsoklonus, trzepotanie oczne) Spowolnienie sakad
Część grzbietowa robaka mózdzku (obustronne)	Hipometria sakad
Jądro wierzchu (obustronne)	Hipermetria sakad
SC	Brak sakad ekspresowych
Wzgórze	Niewłaściwa odpowiedź na dwukrokowy bodziec
PEF	Wydłużenie latencji sakad kierowanych wzrokowo Niewłaściwa odpowiedź na dwukrokowy bodziec Upośledzenie poszukiwania wzrokowego
FEF	Obustronne wydłużenie latencji sakad w teście nakładania, sakad kierowanych pamięcią i antysakad Przeciwstronna hipometria sakad kierowanych wzrokowo oraz pamięcią
SEF i pre-SEF	Upośledzenie zdolności wykonywania zapamiętanej sekwencji sakad oraz zmiany kierunku wcześniej ustalonego wzoru odpowiedzi
DLPFC	Upośledzenie wykonywania sakad kierowanych wskazówką Wzrost odsetka błędów w teście antysakadowym Upośledzenie sakad predykcyjnych Upośledzenie poszukiwania wzrokowego
Jądra podstawy	Upośledzenie inicjacji sakad w testach wymagających uczenia lub przewidywania oraz pamięci operacyjnej.

1.3. Zaburzenia ruchów gałek ocznych w chorobach neurodegeneracyjnych

1.3.1. Wprowadzenie

Ośrodki kontrolujące ruchy gałek ocznych są zlokalizowane w licznych strukturach korowych oraz podkorowych układu nerwowego, dlatego zaburzenia ruchów gałek ocznych są częstym objawem towarzyszącym wielu chorobom neurologicznym [Leigh i Zee, 2006]. Występowanie zaburzeń ruchów gałek ocznych zostało potwierdzone wynikami wielu badań w chorobach zwyrodnieniowych układu nerwowego [Kennard i Lueck, 1985], takich jak PD i inne zespoły parkinsonowskie, otępienie z ciałami Lewy`ego, postępujące porażenie nadjądrowe (ang. *progressive supranuclear palsy*, PSP), zwyrodnienie korowo-podstawne, zanik wieloukładowy, otępienie w przebiegu PD, a także choroba Huntingtona (ang. *Huntington`s disease*, HD), ataksje zwyrodnieniowe, choroba Alzheimera (ang. *Alzheimer`s disease*, AD) czy choroba Wilsona. Typ zaburzeń ruchów gałek ocznych jest charakterystyczny dla określonej lokalizacji uszkodzenia w obrębie układu nerwowego, dlatego zarówno ocena kliniczna jak i aparaturowa ruchów gałek ocznych może odgrywać rolę w diagnostyce różnicowej szczególnie chorób o zbliżonym obrazie klinicznym [Leigh i Kennard, 2004], np. zespołów parkinsonowskich [Mosimann i wsp., 2005; Vidailhet i wsp., 1994; Antoniadou i wsp., 2007], zespołów otępiennych [Garbutt i wsp., 2008] czy ataksji zwyrodnieniowych [Moschner i wsp., 1994; Wessel i wsp., 1998]. Przykładem mogą być napady wejrzeniowe charakteryzujące się dystonicznym zwrotem gałek ocznych najczęściej w dół, obecne w pośpiączkowym parkinsonizmie wtórnym lub częściej w parkinsonizmie poneuroleptycznym, które nigdy nie występują w idiopatycznej PD. Występowanie zaburzeń gałkoruchowych o typie spowolnienie pionowych ruchów sakadowych oraz oftalmoplegii nadjądrowej jest jednym z kryteriów diagnostycznych PSP [Steele, Richardson i Olszewski, 1964; Litvan i wsp., 1996]. Zaburzenia ruchów gałek ocznych są czułym markerem pozwalającym na wykrycie nawet niewielkiego uszkodzenia w układzie nerwowym, ponieważ aparaturowa ocena ruchów gałek ocznych umożliwia wykrycie subtelnych nieprawidłowości tych ruchów niewidocznych w badaniu neurologicznym [Leigh i Kennard, 2004]. W niektórych chorobach neurodegeneracyjnych jak PD czy HD obecność zaburzeń gałkoruchowych potwierdzono już w okresie przedklinicznym [Ali i wsp., 2006; Biglan i Halmagyi, 2006; Blekher i wsp., 2006 i 2009], dlatego mogą one stanowić tak zwany biomarker świadczący o rozpoczęciu się procesu chorobowego w OUN. Typ zaburzeń gałkoruchowych jest charakterystyczny dla miejsca patologii w obrębie układu nerwowego, np. dysmetria sakad jest zaburzeniem charakterystycznym dla uszkodzenia struktur *vestibulocerebellum*, a jej występowanie potwierdzono w ataksjach

zwyrodnieniowych [Moschner i wsp., 1994; Buttner i wsp., 1998; Wessel i wsp., 1998; Bürk i wsp., 1999]. Określenie typu zaburzeń gałkoruchowych można znaleźć praktyczne zastosowanie w ustaleniu lokalizacji uszkodzenia oraz w zrozumieniu patofizjologii procesu chorobowego. W przypadku chorób zwyrodnieniowych, które charakteryzuje powolne narastanie objawów, odpowiadające postępowi procesu zwyrodnieniowego w układzie nerwowym, zaburzenia gałkoruchowe także charakteryzują się powoli postępującą progresją, choć nie zawsze nasilenie zaburzeń gałkoruchowych jest skorelowane z nasileniem i stopniem zaawansowania objawów ruchowych [Pernecky i wsp., 2011; Rodríguez-Labrada i wsp., 2011]

1.3.2. Zaburzenia ruchów gałek ocznych w chorobie Parkinsona

Idiopatyczna PD jest przewlekłe postępującą chorobą zwyrodnieniową układu nerwowego, której kardynalnymi objawami są: spowolnienie ruchowe, sztywność mięśniowa, drżenie spoczynkowe oraz zaburzenia postawy i chodu. Patofizjologia PD jest związana z utratą neuronów dopaminergicznych w części zbitej istoty czarnej śródmózgowia i występującym wskutek tego procesu zmniejszeniem ilości dopaminy w prążkowie. Zaburzenia ruchów gałek ocznych w PD po raz pierwszy zostały opisane przez Krebsa w 1925 roku. Zaburzenia ruchów gałek ocznych w PD są związane przede wszystkim z dysfunkcją SC, jąder podstawy oraz ich połączeń z ośrodkami korowymi [Rascol i wsp., 1989].

Zaburzenia ruchów gałek ocznych w PD są niewielkie i nie są zaliczone do objawów istotnych dla postawienia diagnozy. Podobne zaburzenia jak w PD mogą występować u osób w podeszłym wieku. W badaniu klinicznym zaburzenia ruchów gałek ocznych nie są tak ewidentne jak w PSP czy w HD, stąd identyfikacja tych zaburzeń niekiedy wymaga zastosowania metod oceny aparaturowej.

Najbardziej typowymi dla PD zaburzeniami ruchów sakadowych są zaburzenia metryczności sakad jak hipometria oraz wielostopniowość sakad, szczególnie wertykalnych, ale także w mniejszym stopniu sakad horyzontalnych [Kennard i Lueck, 1985; Bronstein i Kennard, 1985; White i wsp., 1983; Vidailhet i wsp., 1994; MacAskill i wsp., 2002; Shaikh i wsp., 2011; Matsumoto i wsp., 2011]. Sakady wolicjonalne, szczególnie sakady naprzemienne [Kennard i Lueck, 1985] oraz sakady kierowane pamięcią, wykazują większe zaburzenia metryczności w porównaniu do sakad odruchowych [Lueck i wsp., 1992]. Zaburzenia metryczności są charakterystyczne także dla innych sakad wolicjonalnych jak sakady predykcyjne [Crawford i wsp., 1989, Lueck i wsp., 1992]. Metryczność sakad odruchowych jest zazwyczaj prawidłowa lub tylko w niewielkim stopniu zaburzona w

początkowym okresie choroby, ulega stopniowemu pogorszeniu, podobnie jak metryczność sakad wolicjonalnych, wraz z przebiegiem PD [Blekher i wsp., 2009]. Podobnie prędkość sakad w początkowym okresie PD jest prawidłowa, wraz z postępem choroby następuje stopniowa redukcja prędkości odpowiednio do skrócenia amplitudy, z zachowaniem prawidłowego ilorazu prędkości do amplitudy sakad [White i wsp., 1983]. U pacjentów z łagodnym nasileniem objawów PD zazwyczaj nie stwierdza się istotnego zwiększenia odsetka błędów w teście na antysakady, natomiast wraz z postępem choroby odsetek błędów rośnie [Briand i wsp., 1999; Joti i wsp., 2007], szczególnie u chorych przyjmujących leki antycholinergiczne. Dane literaturowe dotyczące inicjacji sakad odruchowych w PD nie są jednoznaczne [Chambers i Prescott, 2010], mianowicie latencja tych sakad zdaniem niektórych autorów może być normalna [Kimming i wsp., 2002; van Stockum i wsp., 2011; Briand i wsp., 1999], inni twierdzą, że jest lekko wydłużona [Warabi i wsp., 1986; Nakamura i wsp., 1991; Bronstein i Kennard, 1985; White i wsp., 1983; Vidailhet i wsp., 1994; Yasuo i wsp., 2011] lub nawet skrócona [Roll i wsp., 1996]. Latencja sakad w PD wydłuża się wraz z czasem trwania choroby [White i wsp., 1983]. Dane dotyczące latencji sakad wolicjonalnych jak sakady predykcyjne czy antysakady są bardziej jednoznaczne, zdaniem wielu autorów latencja tych sakad jest wydłużona [Briand i wsp., 1999; Bronstein i Kennard, 1985; Chan i wsp., 2005]. Przyjmowanie preparatów lewodopy powoduje wydłużenie czasu latencji sakad, a zmniejsza ilość błędów w teście antysakadowym [Hood i wsp., 2007]. Podczas wykonywania sakad naprzemiennych między dwoma stacjonarnymi punktami obserwuje się stopniowe wydłużenie interlatencji między kolejnymi sakadami [Crawford i wsp., 1989; Ventre i wsp., 1992]. Badania z zastosowaniem paradygmatu przerwy wykazały, że chorzy na PD mają zdolność generowania sakad ekspresowych [Chan i wsp., 2005].

W PD najbardziej upośledzone jednak są sakady kierowane pamięcią. Oprócz zaburzeń metryczności tych sakad pacjenci na PD mają trudności z zapamiętaniem sekwencji kolejno wykonywanych czynności w trakcie testu, jak również zahamowaniem odruchowych sakad w odpowiedzi na sakadę pojawiającą się w okresie zapamiętywania [Chan i wsp., 2005; Yasuo i wsp., 2011]. Wydłużenie okresu zapamiętywania lokalizacji sakady poprawia sprawność wykonania testu, co wskazuje na deficyt krótkoterminowej pamięci przestrzennej u chorych z PD, która zależy od DLPFC.

Do innych zaburzeń gałkoruchowych występujących w PD zalicza się rozbicie fiksacji wzrokowej przez intruzje sakadyczne o typie SWJ [Rascol i wsp., 1991; White i wsp., 1983]. Ruch wodzenia w PD jest także upośledzony [White i wsp., 1983; Vidailhet i

wsp., 1994]. Stwierdza się spowolnienie tego ruchu wyrażone jako zmniejszenie SPG z występowaniem patologicznych sakad nadążnych, które obecne są nie tylko w początkowej fazie ruchu, ale w trakcie całego przebiegu i mają skróconą amplitudę (ang. *cogwheel smooth pursuit*) [Rascol i wsp., 1989; White i wsp., 1983]. Często spotykane jest także ograniczenie zakresu ruchu gałek ocznych w górę, które może dotyczyć także osób w wieku podeszłym i najprawdopodobniej jest spowodowane związanymi z wiekiem zmianami w tkankach oczodołu [Chamberlain, 1971]. U części chorych z PD występuje również upośledzenie konwergencji [Biousse i wsp., 2004]. VOR w początkowym okresie choroby jest prawidłowy, ulega zaburzeniu w zaawansowanym stadium choroby [van Koningsbruggen i wsp., 2009]. Pacjenci z PD wykazują zaburzenia powiek obejmujące retrakcję powiek w trakcie patrzenia na wprost oraz opóźnienie ruchu powiek przy patrzeniu w dół [Averbuch-Heller L, 1997].

1.3.3. Zaburzenia galkoruchowe w ataksjach rdzeniowo-mózdkowych

Ataksje rdzeniowo-mózdkowe (ang. *spinocerebellar ataxias*, SCAs) stanowią heterogenną grupę kilkunastu chorób zwyrodnieniowych dziedziczonych autosomalnie dominująco (ang. *autosomal dominant cerebellar ataxias*, ADCA`s, np. SCA1-SCA32, DRPLA). Zmiany neurodegeneracyjne w tej grupie chorób dotyczą mózdku oraz powiązanych z nim czynnościowo struktur rdzenia, pnia mózgu i jąder podstawy oraz kory mózgowej. W zdecydowanej większości typów SCA genetyczną przyczyną jest ekspansja niestabilnej trójki nukleotydów CAG prowadząca do powstania nadmiernej liczby powtórzeń fragmentu DNA, kodujących aminokwas glutaminę, stąd przynależność tej grupy chorób do rodziny chorób poliglutaminowych. W patofizjologii SCA podstawową rolę odrywa białko o nieprawidłowym, patologicznie długim łańcuchu poli Q złożonym z nadmiernej liczby cząstek glutaminy. Charakterystyczne dla SCA jest zjawisko antycypacji, czyli wcześniejszego występowania objawów i szybszej progresji choroby w kolejnych pokoleniach. Osiowymi objawami klinicznymi występującymi we wszystkich typach SCA są: ataksja tułowia i kończyn, stopniowo postępujące zaburzenia równowagi i chodu, zaburzenia mowy o typie dyzartrii oraz zaburzenia ruchów gałek ocznych.

Ruchy gałek ocznych w SCA wykazują szerokie spektrum zaburzeń związanych z dysfunkcją przede wszystkim mózdku, ale także pniowego generatora sakad (PPRF, NPH, jądra przedśionkowego przyśrodkowego) oraz połączeń korowo-podkorowo-mózdkowych [Rufa i Federighi, 2011]. Uszkodzenie pniowego generatora sakad występujące w niektórych typach SCA np. w SCA 2 jest przyczyną spowolnienia ruchów sakadowych [Zee

i wsp., 1974a; Velazquez-Perez i Seifried, 2009], przy czym prędkość ruchu sakadowego jest nadmiernie zmniejszona w stosunku do amplitudy [Klostermann i wsp., 1997]. U niektórych chorych z uszkodzeniem ośrodków pnia mózgu może występować ograniczenie zakresu ruchów gałek ocznych [Koeppen i Hans, 1976; Klostermann i wsp., 1997]. Uszkodzenia części okoruchowej mózdzku w SCA powoduje zaburzenia metryczności z występowaniem zarówno sakad hipometrycznych, hipermetrycznych, jak również sakad wielostopniowych [Zee i wsp., 1976; Moschner i wsp., 1994; Wessel i wsp., 1998]. Podczas fiksacji wzrokowej w SCA mogą występować intruzje sakadyczne takie jak oscylacje o typie SWJ [Buttner i wsp., 1998]. Typowym zaburzeniem ruchu śledzenia nadążnego jest spowolnienie tego ruchu oraz występowanie w jego przebiegu patologicznych sakad nadążnych [Klostermann i wsp., 1997]. Charakterystyczne jest także występowanie różnych typów oczopląsu oraz upośledzenia tVOR [Klostermann i wsp., 1997]. Zwolnienie sakad występuje typowo w SCA1, SCA2, SCA3 [Klostermann i wsp., 1997; Buttner i wsp., 1998], SCA7 oraz SCA17. Oftalmoplegia jest typowa dla SCA2, ale może być obecna także w SCA1 i SCA3 [Hutton i wsp., 1987]. W niektórych typach SCA z objawami parkinsonizmu obserwuje się zaburzenia gałkoruchowe typowe dla PD [Schöls i wsp., 2004].

1.3.4. Zaburzenia gałkoruchowe w chorobie Huntingtona

HD jest genetycznie uwarunkowaną chorobą zwyrodnieniową układu nerwowego dziedziczną autosomalnie dominująco charakteryzującą się zaburzeniami kontroli ruchów, deterioracją funkcji poznawczych oraz zaburzeniami zachowania. Podobnie jak SCA, HD należy do rodziny chorób poliglutaminowych, w której zwiększenie liczny powtórzeń CAG dotyczy genu *HTT* znajdującego się na chromosomie 4. Patofizjologia HD jest związana z odkładaniem się złożeń zmutowanego białka huntynngtyny w komórkach układu nerwowego, co prowadzi do ich zwyrodnienia i zaniku struktur OUN, w szczególności jądra ogoniastego oraz gałki bladej, ale także połączeń czołowo-podkorowych, płata czołowego oraz w zaawansowanym stadium pnia mózgu, a nawet mózdzku. Choroba może rozpocząć się w każdym wieku. Najbardziej typowymi objawami są niezależne od woli ruchy pływawicze, ponadto zaburzenia funkcji poznawczych oraz zaburzenia zachowania i kontroli emocji. Wczesna postać HD zwana wariantem Westphala charakteryzuje się początkiem objawów w wieku dziecięcym lub nastoletnim i dominacją sztywności i spowolnienia, a także występowaniem napadów padaczkowych, drżenia, dystonii lub mioklonii. Zaburzenia gałkoruchowe także zaliczają się do wczesnych objawów HD, obecnych już w okresie przedklinicznym [Young i wsp., 1986; Koeppen, 1989, Blekher i wsp., 2009]. W HD

podobnie jak w PD typowo upośledzeniu ulegają przede wszystkim ruchy oczu kontrolowane przez wyższe ośrodki mózgowo, a szczególnie sakady wolicjonalne [Tian i wsp., 1989]. Zaburzenia sakad odruchowych, takie jak upośledzenie inicjacji oraz spowolnienie tych ruchów są typowe dla postaci objawowej choroby, nie występują u pacjentów przedklinicznych [Leigh i wsp., 1985; Golding i wsp., 2006]. Większe nasilenie zaburzeń inicjacji z wydłużeniem latencji wykazują sakady wolicjonalne jak sakady wykonywane na polecenie [Lasker i Zee, 1997] oraz sakady predykcyjne [Tian i wsp., 1991], kierowane pamięcią czy antysakady. W celu ułatwienia inicjacji ruchów sakadowych pacjenci z HD wykonują niezależnie od woli ruchy głowy lub mrugnięcia [Leigh i wsp., 1983]. Charakterystycznym zaburzeniem ruchów sakadowych w HD jest ich spowolnienie [Leigh i wsp., 1983; Lasker i wsp., 1988] dotyczące zarówno sakad wertykalnych jak i w mniejszym stopniu horyzontalnych, które może występować już w okresie przedklinicznym choroby [Koeppen, 1989] i które nasila się stopniowo wraz z jej postępem [Oepen i wsp., 1981]. Spowolnienie sakad zwłaszcza wertykalnych jest szczególnie charakterystyczne dla postaci Westphala [Töpper i wsp., 1998]. Amplituda sakad zarówno odruchowych jak i wolicjonalnych w HD jest skrócona, częściej występują sakady korekcyjne [Winograd-Gurvich i wsp., 2003] W teście antysakadowym pacjenci z HD popełniają znacznie więcej błędów w porównaniu do osób zdrowych, co wynika z upośledzenia zdolności supresji sakad odruchowych [Leigh i wsp., 1983, Lasker i wsp., 1997]. Charakterystyczne jest także upośledzenie ruchu śledzenia nadążnego [Leigh i wsp., 1983]. VOR jest zazwyczaj zachowany [Leigh i wsp., 1983]. W zaawansowanym okresie choroby stymulacja optokinetyczna powoduje toniczny zwrot gałek ocznych z redukcją szybkiej fazy oczopląsu [Oepen i wsp., 1981]. Fiksacja wzrokowa u chorych z HD jest rozbita przez intruzje sakadyczne [Oepen i wsp., 1981; Leigh i wsp., 1983].

1.3.5. Drżenie samoistne

ET jest jedną z najczęstszych chorób neurologicznych oraz najczęstszym zaburzeniem ruchu [Deuschl i wsp., 1998; Louis, 2005], którego chorobowość jest 20 razy większa niż PD [Rautakorpi i wsp., 1982]. Metaanaliza przeprowadzona przez Louisa i Ferreirę (2010) na podstawie danych pochodzących z 28 populacji z 19 krajów z całego świata wykazała, że chorobowość ET wynosi 0,4 – 0,9 % (zakres od 0,01 – 20,5 %). Szczególnie dużą chorobowość obserwuje się w populacji osób starszych, po 65 roku życia ET dotyka 4,6 %, a po 95 roku życia – 21,7 % osób [Louis i Ferreira, 2010].

Wyróżnia się dwie postaci ET, a mianowicie rodzinną, dziedziczną autosomalnie dominująco oraz postać sporadyczną o niejasnej etiologii [Brin i Koller, 1998; Louis, 2001]. ET nieco częściej dotyka mężczyzn niż kobiety, w proporcji 1,65:1. Średni wiek zachorowania na ET wynosi 45 lat. ET może się ujawnić w każdym wieku, u 5 – 30 % chorych pierwsze objawy choroby występują już w dzieciństwie [Ferrara i Jankovic, 2009]. Uważa się jednak, że są dwa szczyty zachorowalności na ET: pierwszy około 2-3, a drugi około 6-7 dekad życia [Brin i Koller, 1998]. Ta prawidłowość została stwierdzona w badaniach pochodzących z trzeciorzędowych ośrodków referencyjnych, ale nie w badaniach populacyjnych [Louis i wsp., 2000, Whaley i wsp., 2007]. Pacjenci z postacią rodzinną ET zwykle zaczynają chorować wcześniej w porównaniu do pacjentów z postacią sporadyczną. Według Critchleya w przebiegu ET można wyodrębnić jego trzy fazy. W początkowym okresie choroby, który zwykle trwa kilka lat objawy w niewielkim stopniu nasilają się. Następnie występuje trwający kilkanaście lat okres przebiegu stacjonarnego, a w ostatniej fazie, zazwyczaj po 65 roku obserwuje się ponownie stopniowe narastanie zaburzeń [Critchley, 1972]. Wraz z upływem lat, oprócz stopniowego nasilania się drżenia, obserwuje się również obejmowanie drżeniem kolejnych części ciała. W obrazie klinicznym ET najbardziej charakterystycznym i rozpoznawalnym objawem jest drżenie pozycyjne i/lub kinetyczne obejmujące kończyny górne (u 90% chorych), rzadziej drżenie głowy (u 30% chorych), głosu (u 20% chorych), twarzy lub żuchwy (u 10% chorych), kończyn dolnych (u 10 % chorych) lub tułowia [Raju i wsp., 2004; Whaley i wsp., 2007]. Drżenie w obrębie masy mięśniowej głowy najczęściej występuje łącznie z drżeniem kończyn górnych, ale zdarzają się przypadki izolowanego drżenia głowy [Louis i wsp., 2000], języka lub głosu [Biary i Koller, 1987]. W zaawansowanych przypadkach drżenie podniebienia, głosu oraz języka może powodować dyzartryczną mowę [Biary i Koller, 1987]. Drżenie tułowia i kończyn dolnych występuje rzadko i najczęściej dotyczy pacjentów w zaawansowanym stadium ET. Drżenie kończyn górnych jest najbardziej typową postacią drżenia samoistnego, zwykle ma charakter drżenia aktywowanego ruchem (ang. *action tremor*), czyli drżenia występującego podczas wykonywania ruchów dowolnych kończynami górnymi. Jest szczególnie uciążliwe dla pacjentów w trakcie wykonywania przez nich czynności dnia codziennego takich jak pisanie, spożywanie posiłków, picie, czesanie się czy golenie. Przyczyna pogorszenia jakości życia oprócz upośledzenia funkcjonalnego u chorych na ET może być także skrepowanie odczuwane przez chorych w sytuacjach społecznych związane z występowaniem drżenia. Drżenie w ET powoduje charakterystyczne zaburzenia pisma nie przyjmujące jednak nigdy typowej dla PD mikrografii. Drżenie kończyn górnych w ET

zazwyczaj jest obustronne, choć u 10 – 15 % pacjentów może rozpocząć się od jednej kończyny, zwykle dominującej. Częstotliwość drżenia wynosi od 4 do 12 Hz, z wiekiem obserwuje się stopniową redukcję częstotliwości drżenia oraz wzrost jego amplitudy. Drżenie w kończynach górnych ma charakter zgięciowo-wyprostny lub rzadziej przywodzenia-odwodzenia palców, rzadko występuje typowy dla drżenia parkinsonowskiego ruch pronacyjno-supinacyjny. Typowa dla ET jest redukcja amplitudy drżenia po spożyciu alkoholu występująca u 50 - 90 % chorych [Lou i Jankovic, 1991]. U większości osób nasilenie drżenia zmniejsza także sen oraz relaks. Czynnikiem nasilającym drżenie mogą być stres, emocje, zmęczenie jak również stosowanie używek stymulujących OUN jak kawa.

Tradycyjnie ET było uważane za chorobę monosymptomatyczną, której jedynym objawem jest drżenie. Dalsze obserwacje kliniczne chorych wykazały, że w ET mogą występować zarówno ruchowe jak i pozaruchowe objawy towarzyszące [Chandran i wsp., 2011]. Do innych zaburzeń ruchu występujących w ET zalicza się objawy parkinsonowskie jak drżenie spoczynkowe [Koller i Rubino, 1985; Rajput i wsp., 1993; Cohen i wsp., 2003; Louis, 2009], zaburzenia napięcia mięśniowego oraz niewielkie spowolnienie ruchowe [Jiménez-Jiménez i wsp., 2009] jak również objawy mózdkowe pod postacią drżenia zamiarowego [Deuschl, 2000], dysdiadochokinezy oraz zaburzeń chodu i równowagi [Singer i wsp., 1994; Hubble i wsp., 1997; Stolze i wsp., 2001; Klebe i wsp., 2005; Parisi i wsp., 2006]. Zaburzenia napięcia mięśniowego w ET mogą występować pod postacią objawu koła zębatego, niewielkiej sztywności mięśniowej [Larson i Sjögren, 1960] czy uogólnionego wzmożenia napięcia mięśniowego [Hornabrook i Nagurney, 1976]. Autorzy Hornabrook i Nagurney spekulują, iż sztywność obserwowana u chorych na ET wynika raczej z napięcia emocjonalnego i uważają, iż różni się od sztywności typowej dla choroby Parkinsona. Ich zdaniem chorzy na ET sprawiają wrażenie „napiętych” jakby chcieli dać sobie mniej możliwości na ujawnienie drżenia. W badaniu 200 chorych na ET opisano także występowanie ograniczenia współruchów kończyn górnych w trakcie chodzenia (u 2 % chorych), jak również hipomimię (u 1% chorych) [Martinelli i wsp., 1987]. Autorzy badania przypuszczają, iż objawy parkinsonowskie występujące w ET są skutkiem związanej z wiekiem utraty neuronów nigrostriatalnych, a ich obecność w populacji chorych na ET wyjaśniają starszym wiekiem tych chorych. Zaburzenia chodu w ET mogą przybierać formę chodu na szerokiej podstawie oraz zaburzeń chodu tandemowego (ang. *tandem gait*) charakterystycznych dla choroby pierwotnie mózdkowej. Chód ataktyczny w ET może ulec poprawie po spożyciu niewielkiej ilości alkoholu [Klebe i wsp., 2005]. Występowanie

ataksji chodu w ET przez niektórych autorów jest szacowane na 50 % przypadków [Singer i wsp., 1994]. Chód ataktyczny w ET zwykle współwystępuje z drżeniem zamiarowym, jest bardziej typowy dla osób starszych, z dłuższym czasem trwania choroby [Singer i wsp., 1994]. Drżenie zamiarowe kończyn górnych stwierdzono u 58 % chorych na ET [Deuschl i wsp., 2000; Köster i wsp. 2002], u 10 % chorych drżenie zamiarowe obejmuje głowę [Leegwater-Kim i wsp., 2006]. U 25 % chorych na ET kinematyka ruchu ręki ujawnia cechy typowe dla uszkodzenia mózdzku, co zostało potwierdzono w badaniach elektrofizjologicznych tak zwanych ruchów balistycznych [Köster i wsp., 2002]. Koller oraz Rubino opisali grupę chorych z drżeniem spoczynkowym oraz posturalnym przy minimalnym drżeniu kinetycznym oraz braku innych objawów parkinsonowskich [Koller i Rubino, 1985]. U chorych na ET z towarzyszącym drżeniem spoczynkowym nie obserwuje się redukcji tego drżenia po zastosowaniu leków przeciwparkinsonowskich.

Wśród pozaruchowych objawów ET wyróżnić można zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia psychiatryczne jak depresja, lęk czy fobia społeczna, zaburzenia snu, ból, zmęczenie [Chandran i wsp., 2011] oraz inne objawy jak zaburzenia węchu [Applegate i wsp., 2005] czy niedosłuch [Ondo i wsp., 2003]. Spektrum zaburzeń poznawczych w ET obejmuje zaburzenia funkcji wykonawczych, fluencji słownej, pamięci świeżej oraz operacyjnej jak również orientacji wzrokowe-przestrzennej [Lombardi i wsp., 2001; Duane i Vermilion, 2002; Lacritz i wsp., 2002; Troster i wsp., 2002; Sahin i wsp., 2006; Higgins i wsp., 2008; Woods i wsp., 2008]. W dwóch badaniach stwierdzono częstsze występowanie otępienia u chorych w starszym wieku z ET w porównaniu do grupy kontrolnej [Bermajo-Pareja i wsp., 2007; Louis i wsp., 2010]

Diagnoza ET jest stawiana na podstawie obrazu klinicznego, jednakże w niektórych przypadkach postawienie ostatecznego rozpoznania wymaga przeprowadzenia diagnostyki różnicowej z innymi schorzeniami neurologicznymi, psychiatrycznymi oraz internistycznymi, w przebiegu, których występuje drżenie. Zaliczają się do nich PD, choroby zwyrodnieniowe mózdzku jak SCA, choroba Wilsona, stwardnienie rozsiane, drżenie dystoniczne, drżenie ortostatyczne, drżenie towarzyszące neuropatii obwodowej, drżenie indukowane lekami (kwas walproinowy, lit, neuroleptyki, benzodwiazepiny, trójcykliczne antydepresanty, leki przeciwhistaminowe, leki antycholinergiczne, β -mimetyki, glikokortykosterdy), nadczynność tarczycy, guz chromochłonny nadnerczy, hipoglikemia, niewydolność wątroby lub nerek, przewlekły alkoholizm, zespół lękowy czy drżenie psychogenne. Należy zwrócić także uwagę na czynniki mogące powodować tak zwane nasilone drżenie fizjologiczne jak stres, spożycie kawy czy efekt działania niektórych

leków. W celu różnicowania ET z PD wykonuje się kliniczną próbę z preparatem lewodopy, w której stwierdza się redukcję objawów w PD, a brak efektu w przypadku ET. Standardowo u wszystkich chorych wykonuje się badania neuroobrazowe jak TK głowy lub MRI, w ET nie obserwuje się żadnych charakterystycznych zmian w tych badaniach. Ponadto wykonuje się rutynowo badania biochemiczne, jak również oznaczenie poziomu TSH i ceruloplazminy. Pomocne dla postawienia diagnozy ET są kryteria *National Institute of Health Collaborative Genetic Criteria* (1996) [Chouinard i wsp., 1997], *Tremor Research Investigatory Group* [Findley i Koller, 1995] oraz *Consensus Statement of Movement Disorder Society on Tremor* [Deuschl i wsp., 1998] jak również kryteria elektrofizjologiczne Gironella i wsp. (2004). ET często towarzyszy innym zaburzeniom ruchu jak dystonia (6,9%), PD (6.1%), czy mioklonus (1,8%), co może utrudniać ustalenie ostatecznego rozpoznania. Szacuje się, że w około 30 – 50 % przypadków ET jest błędnie diagnozowanych, jako parkinsonizm lub inne formy drżenia, np.: drżenie dystoniczne czy drżenie towarzyszące neuropatii [Hughes i wsp., 1992; Schrag i wsp., 2000; Jain i wsp., 2006].

Podjęmowano wiele prób klasyfikacji ET. Findley oraz Gretszy podzielili chorych z ET na dwie grupy w zależności od częstotliwości drżenia: tych, u których częstotliwość drżenia wynosiła od 7 do 11 Hz, a typ drżenia przypominał nasilone drżenie fizjologiczne oraz tych, u których częstotliwość drżenia była mniejsza niż 6,5 Hz [Findley i Gretszy, 1981]. Marsden i wsp. zaproponowali wyodrębnienie 4 typów ET: typ I - nasilone drżenie fizjologiczne o częstotliwości 8-12Hz, typ II – łagodne drżenie samoistne o częstotliwości 5 - 7 Hz, z pozytywnym wywiadem rodzinnym oraz dobrą reakcją na alkohol, typ III – nasilone drżenie fizjologiczne o częstotliwości 4 – 6 Hz, występujące sporadycznie, niereagujące na leczenie farmakologiczne, typ IV – objawowe drżenie samoistne związane z jednostronnym występowaniem dystonii, PD lub obwodowej polineuropatii. Według tej klasyfikacji tylko typ II i III mógł być uznawany za ET [Findley i Koller, 1995]. Deuschl i wsp. zaproponowali klasyfikację opartą na właściwościach farmakologicznych oraz elektrofizjologicznych drżenia. Typ A według tej klasyfikacji stanowiły przypadki drżenia o częstotliwości 6 - 12 Hz, z synchronicznym skurczem mięśni antagonistycznych, prawidłowym odruchem długolatencyjnym, dobrze reagujące na leczenie propranololem. Typ B stanowiły przypadki drżenia o częstotliwości 5,5 – 8 Hz, o niesynchronicznym skurczu mięśni antagonistycznych, nieprawidłowym odruchem długolatencyjnym, niereagujące na propranolol [Findley i Koller, 1995]. Koller i wsp. próbowali dokonać klasyfikacji w oparciu o informacje na temat częstotliwości drżenia, wywiadu rodzinnego,

odpowiedzi na alkohol, propranolol i prymidon, wzoru skurczu mięśni antagonistycznych oraz odruchów długolatencyjnych. Zebrano informacje od 66 chorych, ale nie znaleziono żadnych istotnych korelacji [Findley i Koller, 1995]. Konieczne są dalsze badania w celu ustalenia właściwej klasyfikacji ET.

1.3.5.1. Etiologia i patofizjologia drżenia samoistnego

Patofizjologia ET nie jest dokładnie poznana. Hipotezy dotyczące patofizjologii ET są oparte na wynikach badań genetycznych, neuropatologicznych, neuroobrazowych, elektrofizjologicznych oraz neuropsychologicznych wykonanych z udziałem chorych na ET, jak również na modelach zwierzęcych, a także analizie środowiskowych czynników ryzyka.

Postać rodzinna ET jest zazwyczaj dziedziczona w sposób autosomalny dominujący z niepełną penetracją, rzadziej poligenowo [Deng i Jankovic, 2007]. Dotychczas zidentyfikowano trzy loci związane z ET: 3q13.1,23 (ETM1), [Gulcher i wsp., 2007], 2p22-p25,24 (ETM2) [Higgins i wsp., 1997] oraz 6p23.2 [Shatunov i wsp., 2006].

Postuluje się istnienie ośrodkowego generatora drżenia, tak zwanego oscylatora, jednak jego lokalizacja anatomiczna nie została jednoznacznie określona. W pracach Deuschla i Pinto sugerowano, iż patologia w ET dotyczy tak zwanego trójkąta Guillaina–Mollareta, na który składa się jądro czerwienne, jądro dolne oliwki oraz mózdzek, i polega na powstawaniu nieprawidłowej oscylacji neuronalnej pochodzącej z jądra dolnego oliwki i szerzącej się drogą oliwkowo-mózdkową [Wilms i wsp., 1999; Elble, 1998; Deuschl i Elble, 2000]. Na modelu zwierzęcym wykazano, że drażnienie alkoholem indolowym (harmaliną) jądra dolnego oliwki powoduje generowanie czynności oscylacyjnej przez neurony tego jądra, co w efekcie prowadzi do powstania drżenia pozycyjnego i kinetycznego u zwierząt laboratoryjnych o częstotliwości typowej dla ET [Elble, 1998]. W ciągu ostatnich dekad zostało opublikowanych szereg prac sugerujących udział mózdku w patogenezie ET. Już samo występowanie objawów mózdkowych u chorych na ET jest jednym z argumentów na potwierdzenie objęcia procesem chorobowym mózdku [Singer i wsp., 1994]. W ET stwierdzono upośledzenie habituacji odruchu mrugania, które jest typowe dla uszkodzenia połączeń oliwkowo-mózdkowych [Kronenbuerger i wsp., 2007] jak również zaburzenia generowania rytmu typowe dla dysfunkcji mózdkowej [Farkas i wsp., 2006]. Dupuis i wsp. opisali przypadek jednostronnego ustąpienia ET po przebyciu zawału ipsilateralnej półkuli mózdku [Dupuis i wsp., 1989]. Nagaratnam oraz Kalasabail opisali przypadek ustąpienia drżenia kończyny górnej kontrolateralnej do lokalizacji przebytego zawału pnia mózgu, co może potwierdzać współudział struktur pnia w

patogenezie ET [Nagaratnam i Kalasabail, 1997]. W licznych badaniach z zastosowaniem neuroobrazowania czynnościowego OUN za pomocą pozytronowej tomografii emisyjnej (ang. *positron emission tomography*, PET) [Colebatch i wsp., 1990; Brooks, 1991; Brooks i wsp., 1992; Hallett i Dubinsky, 1993; Jenkins i wsp., 1993; Wills i wsp., 1994; Wills i wsp., 1995; Boecker i wsp., 1996] oraz obrazowania metodą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (ang. *functional resonance imaging*, fMRI) [Bucher i wsp., 1997; Louis i wsp., 2002; Louis i wsp. 2004]. wykazano hipermetabolizm obustronnie w obrębie półkul mózdkowych oraz jego połączeń z pniem mózgu jak również w obrębie jądra czerwienego. Nie stwierdzono wzmożonego metabolizmu jądra dolnego oliwki. W badaniach z zastosowaniem spektroskopii rezonansu magnetycznego wykryto obniżenie stosunku N-acetyloasparagianu do kreatyniny w ET, co mogło świadczyć o istnieniu uszkodzenia komórek nerwowych lub ich utracie i stanowiło argument potwierdzający występowanie neurodegeneracji w ET [Louis i wsp., 2002; Pagan i wsp., 2003]. Skuteczność zabiegów ablacji oraz głębokiej stymulacji mózgu (ang. *deep brain stimulation*, DBS) wykonywanych na strukturze otrzymującej impulsację nerwową z mózdku, czyli jądra brzuszno-pośredniego wzgórze (ang. *ventral intermediate nucleus* – VIM) także jest dowodem na udział mózdku w patogenezie ET [Benabid i wsp., 1993; Schuurman i wsp., 2000]. W badaniach neuropatologicznych wykryto obecność ciał Lewy`ego zlokalizowanych między innymi w mózdku, co przyczyniło się do postawienia hipotezy ET, jako choroby zwyrodnieniowej OUN [Louis i wsp., 2005]. Badania neuropatologiczne ujawniły występowanie dwóch typów zmian w ET. Częstszym typem zmian stwierdzanym u około 75 % przypadków są zmiany neurodegeneracyjne mózdku (ang. *cerebellar ET*) pod postacią tak zwanych *torpedes*; występujących sześciokrotnie częściej w mózgdach chorych na ET w porównaniu do grupy kontrolnej; zmniejszenia liczby komórek Purkinjego o około 40 %, heterotopii komórek Purkinjego i obrzęku dendrytów oraz zmian w komórkach koszykowych [Louis i wsp., 2005; Louis, 2006; 2007; Louis i Vonsattel, 2008; Axelrad i wsp., 2008; Erickson-Davis i wsp., 2009; Louis, 2009; Louis i wsp., 2010; Louis, 2010]. Drugi typ charakteryzuje się występowaniem ciał Lewy`ego zlokalizowanych przede wszystkim w miejscu sinawym pnia mózgu (ang. *Lewy body variant of ET* –LBVET) [Louis i wsp., 2005; Louis i wsp., 2006; Louis i wsp., 2007; Louis i Vonsattel, 2007; Axelrad i wsp., 2008]. W drugim typie nie stwierdza się zmian neurodegeneracyjnych w mózdku. Zdaniem niektórych badaczy zmiany neurodegeneracyjne występujące w ET są wtórne do procesu odpowiedzialnego za patogenzę choroby, którym może być nadpobudliwość błon neuronalnych powodująca nieprawidłowe oscylacje w neuronach przedruchowych [Shaikh i

wsp., 2008; Deuschl i Elble, 2009;]. Louis i wsp. w badaniach autopsyjnych 9 przypadków chorych na ET z towarzyszącym drżeniem spoczynkowym nie znaleźli ciała Lewy'ego [Louis i wsp., 2010]. Liczne badania DaTScan nie ujawniły zmniejszenia gęstości transportera dla dopaminy u chorych na ET, nawet w przypadku występowania towarzyszącego drżenia spoczynkowego, co przemawia przeciwko utracie neuronów dopaminergicznych w ET [Benamer i wsp., 2003; Marshall i wsp., 2009; Cummings i wsp., 2011]. Z drugiej strony, w badaniach sonograficznych ujawniono hiperechogeniczność istoty czarnej u 16 % chorych na ET, co występuje także u 9 % zdrowych osób oraz u 90 % chorych na PD [Stockner i wsp., 2007]. Badania elektro- i magnetoencefalograficzne ujawniły silną koherencję między aktywnością kory ruchowej oraz drżeniem kończyny przeciwległej strony w ET, co świadczy o udziale szlaków transkortykalnych w patogenezie ET [Halliday i wsp., 2000]. Udział mózdzku w patogenezie ET został także potwierdzony wynikami dotychczasowych badań okulograficznych, w których stwierdzono upośledzenia inicjacji oraz podtrzymania ruchu wodzenia oraz VOR [Helmchen i wsp. 2003]. Deficyt inicjacji oraz prędkość ruchu wodzenia korelowały z nasileniem drżenia zamiarowego, co sugeruje zajęcie struktur mózdzku w zaawansowanym okresie ET. Ta dysfunkcja mózdzku przejawiająca się upośledzeniem kontroli ruchów kończyn zarówno górnych jak i dolnych, a także ruchów gałek ocznych sugeruje lokalizację zaburzeń w obrębie struktur centralnych mózdzku (robak) [Helmchen i wsp., 2003].

Podsumowując dotychczasową wiedzę o ET należy stwierdzić, iż jest to choroba heterogenna pod względem wieku zachorowania, etiologii, typu drżenia, obrazu klinicznego oraz patomorfologicznego. Według niektórych badaczy pojęcie ET może obejmować rodzinę chorób, których wspólnym objawem jest drżenie pozycyjne/kinetyczne, charakteryzujących się odrębną etiologią, patogenezą oraz manifestacją kliniczną [Louis i wsp., 2000; Benito-Leon i wsp., 2006].

1.3.5.2. Zaburzenia ruchów gałek ocznych w ET

Dotychczas opublikowano tylko dwie prace, których celem była ocena zaburzeń gałkoruchowych u chorych na ET [Helmchen i wsp., 2003; Trillenberga i wsp., 2006]. Oba badania zostały przeprowadzone na niewielkich grupach chorych. W zakresie ruchów szybkich oceniano jedynie sakady odruchowe, które zostały zarejestrowane za pomocą elektromagnetycznej soczewki twardówkowej (ang. *scleral search-coil technic*). W obu badaniach autorzy starali się wykazać obecność zaburzeń typowych dla dysfunkcji mózdzku, tzn. dysmetrii sakad, przyjmując hipotezę o udziale zaburzeń funkcji mózdzku w

patogenezie ET. W badaniu Helmchena i wsp. dodatkowo oceniano ruch wodzenia, fiksację wzrokową, oczopląs optokinetyczny oraz VOR zarejestrowane za pomocą elektrookulografu.

Helmchen i wsp. oceniali ruchy gałek ocznych na materiale 17 chorych na ET, wśród których było 10 osób z dominującym drżeniem zamiarowym i 7 osób z dominującym drżeniem posturalnym, oraz 11 osób zdrowych, jako grupę kontrolną. Grupa chorych z dominującym drżeniem zamiarowym charakteryzowała się starszym wiekiem, dłuższym czasem trwania choroby oraz większym nasileniem drżenia, zarówno pozycyjnego jak i zamiarowego. Wychodząc z założenia, że patofizjologia ET dotyczy mózdzku przyjęto za cel badania znalezienie nieprawidłowości gałek ocznych, które mogłyby pomóc w określeniu charakteru dysfunkcji mózdkowej. W badaniu nie stwierdzono żadnych zaburzeń dotyczących sakad odruchowych. U chorych z dominującym drżeniem zamiarowym wykazano jednak upośledzenie inicjacji i podtrzymania ruchu śledzenia nadążnego charakteryzujące się niższą akceleracją oraz niższą prędkością maksymalną. Nieprawidłowe parametry ruchu śledzenia nadążnego wykazywały korelację z nasileniem drżenia zamiarowego. Wykazano także wydłużenie czasu trwania porotacyjnego oczopląsu podczas badania VOR. Stwierdzone zaburzenia ruchu wodzenia oraz VOR były bardziej nasilone w grupie chorych z drżeniem zamiarowym. Zarejestrowane w badaniu zaburzenia gałkoruchowe są charakterystyczne dla dysfunkcji robaka mózdzku. Nie stwierdzono jednak dysmetrii sakad, która jest również typowym zaburzeniem gałkoruchowym występującym w przypadku dysfunkcji grzbietowej części robaka mózdzku, a także jąder wierzchu.

Trillenberga i wsp. przeprowadzili badanie na grupie 12 chorych na ET oraz na 14-osobowej grupie kontrolnej. Celem badania było sprawdzenie czy równoczesne wykonywanie sakad odruchowych oraz ruchów kończyną górną w kierunku tego samego celu ujawni, ze względu na większą złożoność zadania, dysmetrię sakad u chorych na ET. W badaniu porównano parametry sakad wykonywanych bez ruchu kończyny górnej oraz podczas równoczesnego wykonywania sakad i ruchów kończyną górną w kierunku tego samego celu. Nie wykazano występowania dysmetrii sakad. W grupie kontrolnej obserwowano skrócenia latencji sakad podczas równoczesnego ruchu kończyną górną oraz wykonywania sakad w kierunku tego samego celu. Podobnego efektu nie obserwowano u chorych na ET. Dla zdrowej osoby informacja płynąca z układu proprioceptywnego o położeniu i ruchu ręki, do centralnego systemu nerwowego ułatwia programowanie sakady, a co za tym idzie skraca czas latencji ruchu sakadowego. U chorych na ET inicjacja ruchu

kończyny górnej jest wydłużona, stąd informacja z układu proprioceptywnego nie wpływa istotnie na skrócenie czasu reakcji sakady.

Podsumowując wyniki obu prac, należy stwierdzić, że ich autorom nie udało się wykazać występowania typowych dla uszkodzenia mózdzku zaburzeń ruchów sakadowych o charakterze dysmetrii. W dostępnej literaturze brak jest publikacji dotyczących oceny sakad wolicjonalnych u chorych na ET. Zaburzenia sakad wolicjonalnych są charakterystyczne dla chorób zwyrodnieniowych mózgu takich jak PD czy HD. Sądzymy, że w ET te sakady także mogą być zaburzone z uwagi na występowanie zaburzeń funkcji poznawczych, a szczególnie funkcji wykonawczych u chorych na ET. Brak jest również doniesień na temat wyników badań okulograficznych u chorych na ET z współwystępującymi objawami parkinsonowskimi. Stwierdzenie innego spektrum zaburzeń gałkoruchowych w tej grupie chorych mogłoby stanowić dowód na odrębną patofizjologię choroby.

2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

Przy projektowaniu badania wzięto pod uwagę następujące założenia:

- I. Zaburzenia gałkoruchowe są częstym objawem w chorobach neurodegeneracyjnych [Kennard i Lueck, 1985; Leigh i Zee, 2006].
- II. Zaburzenia gałkoruchowe są czułym markerem uszkodzenia układu nerwowego, mogą być obecne już w okresie przedklinicznym chorób neurodegeneracyjnych, a ich nasilenie rośnie wraz z postępem choroby, co dowiedziono m.in. na przykładzie PD [Blekher i wsp., 2006], HD [Blekher i wsp., 2009; Antoniadou i wsp., 2007; Antoniadou i wsp., 2010] i SCA [Abel, 1985;].
- III. ET jest chorobą neurodegeneracyjną, charakteryzującą się występowaniem zmian zwyrodnieniowych w mózdzku oraz pniu mózgu [Louis i wsp., 2006; Louis, 2006; Louis i wsp., 2007; Louis i Vonsattel, 2007; Axelrad i wsp., 2008; Shill i wsp., 2008; Louis i wsp., 2009; Lombardi i wsp., 2001; Duane i Vermilion, 2002; Lacritz i wsp., 2002; Troster i wsp., 2002; Sahin i wsp., 2006; Woods i wsp., 2008].
- IV. U części chorych na ET stwierdza się obecność objawów mózdkowych, objawów parkinsonowskich, a także zaburzeń funkcji poznawczych, które mogą wskazywać na obecność w tej chorobie dysfunkcji mózdku, jąder podstawy i płatów czołowych, bądź ich połączeń (drogi czołowo-podkorowo-mózdkowe) [Koller i Rubino, 1985; Rajput i wsp., 1993; Cohen i wsp., 2003; Louis, 2009; Singer i wsp., 1994; Hubble i wsp., 1997; Stolze i wsp., 2001; Klebe i wsp., 2005; Parisi i wsp., 2006; Jiménez-Jiménez i wsp., 2010]
- V. W wykonanych dotychczas dwóch badaniach na małym materiale u chorych na ET podczas rejestracji z użyciem elektromagnetycznej soczewki twardówkowej nie stwierdzono zaburzeń sakad odruchowych, w tym dysmetrii sakad, która jest zaburzeniem charakterystycznym dla uszkodzenia m.in. części grzbietowej robaka mózdku [Helmchen i wsp., 2003, Trillenberg i wsp., 2006]. W jednym z tych badań stwierdzono natomiast inne zaburzenia gałkoruchowe (upośledzenie ruchu wodzenia oraz VOR), które świadczą o uszkodzeniu wyżej wymienionej struktury [Helmchen i wsp., 2003].

Celem niniejszej pracy jest charakterystyka zaburzeń gałkoruchowych u chorych na ET, a także określenie związku między stwierdzonymi zaburzeniami a obrazem klinicznym choroby.

Celami szczegółowymi są:

- I. Ocena częstości występowania i typu zaburzeń gałkoruchowych u chorych na ET w porównaniu do grupy kontrolnej zdrowych osób oraz dobranych pod względem płci i wieku chorych z innymi chorobami zwyrodnieniowymi układu nerwowego: PD, SCA i HD.
- II. Ocena zależności między występującymi zaburzeniami gałkoruchowymi, a innymi objawami oraz przebiegiem choroby w ET, PD, SCA i HD.

Do realizacji tych celów zaplanowano wykonanie następujących zadań badawczych:

- I. Zebranie danych demograficznych, klinicznych (m.in. czas trwania i nasilenie choroby, obecność chorób współistniejących) i laboratoryjnych (m.in. TSH i ceruloplazmina we krwi, MRI) w grupie chorych na ET oraz w grupach chorych na PD, SCA i HD, a także w grupie kontrolnej.
- II. Rejestracja sakad odruchowych oraz wolicjonalnych, oczopląsu optokinetycznego, ruchu śledzenia nadążnego i fiksacji wzrokowej u chorych na ET, PD, SCA, HD oraz u osób zdrowych z grupy kontrolnej.
- III. Ustalenie zakresu wartości prawidłowych określonych parametrów ruchów gałek ocznych na podstawie ich analizy w grupie kontrolnej.
- IV. Analiza parametrów zarejestrowanych ruchów gałek ocznych pod kątem występowania określonych zaburzeń (m.in. wydłużenie latencji, dysmetria, spowolnienie sakad) w grupie chorych na ET.
- V. Porównanie parametrów i określonych zaburzeń gałkoruchowych między grupą chorych na ET, a innymi grupami chorych i grupą kontrolną.
- VI. Analiza zależności między parametrami i występowaniem określonych zaburzeń gałkoruchowych, a innymi objawami i przebiegiem ET.

Hipotezy badawcze:

- I. Zaburzenia gałkoruchowe są częstym objawem ET.
- II. U chorych na ET z towarzyszącymi objawami mózdkowymi występują zaburzenia gałkoruchowe charakterystyczne dla uszkodzenia mózdku, podczas gdy w postaci z towarzyszącymi objawami parkinsonowskimi występują zaburzenia typowe dla PD.
- III. U chorych z towarzyszącymi zaburzeniami funkcji poznawczych występuje wydłużenie latencji sakad wolicjonalnych.
- IV. Częstość występowania zaburzeń gałkoruchowych rośnie wraz ze stopniem zaawansowania ET.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Chorzy

Udział w badaniu proponowano wszystkim chorym z rozpoznaniem ET, PD, SCA lub HD zgłaszającym się do Poradni Chorób Pozapiramidowych Oddziału Klinicznego Kliniki Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w latach 2008 - 2010. Przed włączeniem do badania zgodnie z założeniami Deklaracji Helsińskiej każdy uczestnik uzyskał szczegółowe informacje dotyczące celu oraz sposobu przeprowadzenia badania, miał możliwość zadawania pytań i uzyskał na każde pytanie zadowalającą odpowiedź. Włączenie do badania w każdym przypadku było poprzedzone podpisaniem świadomej zgody przez każdego uczestnika badania.

Kryteria włączenia do badania:

- Wiek: 18-85 lat;
- Rozpoznanie ET na podstawie kryteriów *National Institute of Health Collaborative Genetic Criteria* (1996) oraz *Tremor Research Investigatory Group Criteria*;
- Rozpoznanie PD na podstawie kryteriów *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* [Hughe i wsp., 1992];
- Rozpoznanie SCA postawione na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań genetycznych i MRI;
- Rozpoznanie HD postawione na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań genetycznych i MRI;
- Pisemna świadoma zgoda chorego na udział w badaniu.

Kryteria wyłączenia z badania:

- niewydolność krążenia i oddychania, niewydolność wątroby, nerek i innych narządów wewnętrznych;
- cukrzyca i inne choroby metaboliczne;
- rozpoznanie nowotworu złośliwego niezależnie od jego lokalizacji;
- choroby układowe i inne schorzenia autoimmunologiczne;
- nadużywanie alkoholu;
- nie wyrównana niedoczynność lub nadczynność tarczycy;
- schizofrenia oraz inne nasilone zaburzenia psychiczne;
- brak współpracy chorego podczas wykonywania badań;
- narażenie na substancje toksyczne oraz przebyte zatrucie lekami, tlenkiem węgla i innymi środkami chemicznymi;

- ostra choroba infekcyjna
- nasilone zaburzenia ostrości wzroku, choroby narządu wzroku powodująca ubytek w polu widzenia
- oftalmopatia, oftalmoplegia/-pareza
- inne choroby ośrodkowego układu nerwowego oraz obwodowego układu nerwowego i mięśni
- nie rozpoznawanie barwy zielonej i czerwonej
- przeciwwskazania do wykonania MRI

3.2. Grupa kontrolna

Osoby do grupy kontrolnej rekrutowano spośród pracowników Kliniki Neurologii, członków ich rodzin i znajomych oraz spośród zdrowych i nie spokrewnionych członków rodzin i znajomych pacjentów Kliniki Neurologii. Doboru grupy kontrolnej dokonywano względem wieku (\pm 3 lata) i płci do grupy chorych z ET. Do grupy kontrolnej zakwalifikowano zdrowe osoby z negatywnym wywiadem, także rodzinnym w kierunku chorób neurologicznych oraz bez odchyień w badaniu neurologicznym, spełniające kryteria włączenia i wyłączenia. Podobnie jak w przypadku grupy badanej wszystkie osoby z grupy kontrolnej wyraziły pisemną świadomą zgodę na udział w badaniu.

3.3. Ogólny plan badania

Dla ustalenia obecności kryteriów wykluczających u każdego uczestnika badania wykonano:

1. Wywiad chorobowy, uwzględniający przyjmowane leki ze szczególnym uwzględnieniem leków mogących modyfikować drżenie (β -blokery, β -mimetyki, neuroleptyki, hormony kory nadnerczy, leki antydepresyjne, leki przeciwpadaczkowe, itd.), stosowane używki, kontakt z substancjami toksycznymi i choroby występujące w rodzinie;
2. Badanie neurologiczne przeprowadzone przez specjalistę neurologa, ze szczególnym uwzględnieniem ubytków w polu widzenia, nasilonych zaburzeń refrakcji oraz istotnego ograniczenia ruchomości gałek ocznych;
3. Testy przesiewowe dla wykluczenia choroby alkoholowej: CAGE i *The Michigan Alcoholism Screening Test* (MAST);
4. Badanie nasilenia objawów depresyjnych za pomocą Inwentarza Depresji Becka (ang. *Beck Depression Inventory*, BDI).

5. Przesiewową ocenę zaburzeń funkcji poznawczych za pomocą testu *Mini Mental* (ang. *Mini Mental State Examination*, MMSE).

U wszystkich chorych w tym samym celu wykonywano również:

1. Badania laboratoryjne: morfologia krwi, podstawowy panel badań biochemicznych krwi, lipidogram, poziom ceruloplazminy, TSH;
2. MRI głowy celem wykluczenia patologii naczyniowych bądź innych zmian w obrębie OUN mogących być przyczyną zaburzeń gałkoruchowych;
3. Badanie okulistyczne celem wykluczenia istotnych chorób narządu wzroku.

Dla realizacji celu badania wszyscy uczestnicy mieli wykonywane badanie ruchów szybkich gałek ocznych za pomocą sakadometru oraz ruchów wolnych i fiksacji wzrokowej za pomocą elektrookulografu. U pacjentów z ET oraz u chorych z grupy kontrolnej dodatkowo przeprowadzono testowe badania oceny wybranych funkcji poznawczych oraz aparaturową ocenę drżenia kończyn górnych. Chorzy na ET i obecnością objawów parkinsonowskich mieli także przeprowadzoną diagnostyczną próbę z lewodopą celem wykluczenia PD.

Badania przeprowadzano w godzinach rannych, po śniadaniu i dobrze przespanej nocy oraz po co najmniej 24 godzinach od ostatniego przyjęcia używki (kawa, alkohol).

3.4. Ocena nasilenia choroby

Nasilenie objawów choroby zostało ocenione za pomocą następujących skal klinicznych:

- u chorych na ET:
 - *Tremor Severity Scale* (TSS),
 - *Simple Tremor Severity Scale* (STSS),
 - *Clinical Rating Scale for Tremor*, CRST [Fahn, Tolosa i Marin, 1988].
 - *Activity of Daily Living Questionnaire* (ADL),
 - Skala kalectwa,
 - *Quality of Life Essential Tremor Questionnaire* (QUEST);
- u chorych na PD:
 - *Unified Parkinson`s Disease Rating Scale*, UPDRS [Fahn i Elton, 1987],
 - *Hoehn & Yahr*, H & Y [Hoehn i Yahr, 1967]
 - *Schwab & England*, S & E;
- u chorych na SCA:

- *International Cooperative Ataxia Rating Scale*, ICARS [Trouillas i wsp., 1997];
- *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*, SARA [Schmitz-Hübisch i wsp., 2006];
- u chorych na HD:
 - *Unified Huntington`s Disease Rating Scale*, UHDRS [Kiebertz i wsp., 1996],
 - *Clinical Global Impression Scale* (CGI).

3.5. Aparaturowa ocena ruchów gałek ocznych

3.5.1. Rejestracja ruchów szybkich

Rejestrację ruchów szybkich gałek ocznych przeprowadzono za pomocą urządzenia Saccadometer Advanced (*Ober Consulting*, <http://www.ober-consulting.com/product/saccadometer/>) o częstotliwości próbkowania 1 kHz z częstotliwością filtrowania 250 Hz i o rozdzielczości 12 bitów [Ober i wsp., 2003]. Urządzenie wyposażone jest w 4 miniaturowe projektory laserowe wbudowane w płytke czołową spoczywającą w trakcie badania wygodnie na nosie badanego i przymocowaną do głowy za pomocą specjalnej elastycznej opaski. Podczas badania punktowe światła laserów są rzutowane na ekran w linii horyzontalnej, dwa w linii środkowej (zielone i czerwone) i dwa pod kątem ± 10 deg (czerwone) w konfiguracji zależnej od zastosowanego testu. Przymocowanie urządzenia rejestrującego ruchy gałek ocznych do głowy pacjenta powoduje, iż źródło pobudzenia wzrokowego porusza się równocześnie z głową, zatem nie ma konieczności unieruchamiania jej w trakcie badania. Ma to szczególne znaczenie podczas badania chorych z ruchami mimowolnymi głowy, które mogą występować w chorobach ruchu takich jak HD czy ET. Wyniki poszczególnych testów zostały zapisane w pamięci urządzenia, a następnie przesłane do komputera za pomocą złącza światłowodowego - USB. Analizę wyników przeprowadzono z zastosowaniem aplikacji *Latency Meter*, wersja 4,11 (*Ober Consulting*, Poznań). Badanie ruchów gałek ocznych zostało przeprowadzone w wyciszonym, lekko zacienionym pomieszczeniu. Podczas rejestracji ruchów oczu każdy uczestnik badania zasiadał w wygodnym fotelu w odległości 1,5 m od białego ekranu.

U każdego uczestnika badania rejestrowano zarówno sakady odruchowe, jak i wolicjonalne. W ocenie sakad odruchowych przeprowadzono następujące testy: test latencyjny, test dynamiczny, test przerwy i test nakładania. Dla oceny sakad wolicjonalnych

wykonywano: test sakad naprzemiennych oraz test sakad kierowanych wskazówką. Każdy pomiar eksperymentalny był poprzedzony 20 pomiarami kalibracyjnymi. Wszystkie sakady zaburzone z powodu nadmiernych ruchów głowy, mrugnięć lub innych czynników zostały automatycznie usunięte przez oprogramowanie *LatencyMeter*.

3.5.1.1. Rejestracja sakad odruchowych

Test latencyjny

Każdy pomiar eksperymentalny rozpoczynał się od wyświetlenia na losowo ustalony okres od 0,5 do 1,5 s centralnego, czerwonego punktu fiksacji wzrokowej, po którego zniknięciu bezpośrednio pojawiał się losowo jeden z dwóch punktów obwodowych. Uczestnicy badania otrzymywali instrukcję obserwowania pojawiających się na ekranie punktów. Podczas badania zarejestrowano 100 pomiarów eksperymentalnych. W teście została oceniona latencja sakad odruchowych. Wartość latencji była mierzona w milisekundach [ms].

Test dynamiczny

Badanie rozpoczynało się od wyświetlenia na losowo ustalony okres od 0,5 do 1,5 s centralnego, czerwonego punktu fiksacji wzrokowej, a następnie naprzemiennie wyświetlane były punkty obwodowe. W sumie badanie składało się ze 100 pomiarów eksperymentalnych. W teście zostały ocenione prędkość, amplituda, czas trwania sakad odruchowych oraz profil prędkości. Wartość prędkości została podana w stopniach na milisekundę [deg/ms], amplituda w stopniach [deg], a czas trwania w milisekundach [ms].

Test przerwy (ang. gap test)

Każdy pomiar eksperymentalny rozpoczynał się od wyświetlenia na losowo ustalony okres od 0,5 do 1,5 s centralnego, czerwonego punktu fiksacji wzrokowej, po upływie 200 ms przerwy od zniknięcia tego punktu losowo pojawiał się jeden z dwóch punktów obwodowych. Uczestnicy badania otrzymywali instrukcję obserwowania pojawiających się na ekranie punktów. Podczas badania wykonano 100 sakad eksperymentalnych. W badaniu została oceniona latencja sakad odruchowych z zastosowaniem paradygmatu przerwy. Wartość latencji została zmierzona w milisekundach [ms].

Test nakładania (ang. overlap test)

Każde badanie rozpoczynało się od wyświetlenia centralnego czerwonego punktu fiksacji wzrokowej, który pozostawał zapalony przez cały okres badania. Następnie pojawiał się

losowo jeden z dwóch punktów obwodowych. Uczestnicy badania otrzymywali instrukcję przenoszenia wzroku z punktu centralnego na pojawiający się punkt obwodowy, a po jego zniknięciu powrotu na punkt centralny. Podczas badania wykonano 100 pomiarów eksperymentalnych. W badaniu została oceniona latencja sakad odruchowych z zastosowaniem paradygmatu nakładania. Wartość latencji została zmierzona w milisekundach [ms].

3.5.1.2. Rejestracja sakad wolicjonalnych

Test sakad naprzemiennych (ang. *pace-induced saccades paradigm*)

Badanie rozpoczynało się od wyświetlenia na okres 1 s centralnego czerwonego punktu fiksacji wzrokowej, po którego zniknięciu, bezpośrednio pojawiały się oba punkty obwodowe. Punkty pozostawały zapalone na okres 20 s. Uczestnicy badania otrzymywali instrukcję jak najszybszego przeczucania wzroku pomiędzy zapalonymi punktami. W teście zostały ocenione interlatencja, prędkość, amplituda, czas trwania sakad oraz liczba (n) wykonanych sakad naprzemiennych. Wartość interlatencji została podana w milisekundach [ms], prędkości w stopniach na milisekundę [deg/ms], amplituda w stopniach [deg], a czas trwania w milisekundach [ms].

Test sakad kierowanych wskazówką (ang. *central-cued saccades paradigm*)

Każdy pomiar eksperymentalny rozpoczynał się od wyświetlenia obu punktów centralnych (zielony i czerwony) oraz obu punktów obwodowych na losowo ustalony okres od 0,5 do 1,5 s, następnie jeden z dwóch centralnych punktów, wybrany losowo, zniknął. Uczestnicy badania otrzymali instrukcję spojrzenia w prawo, jeżeli pozostanie punkt zielony, a w lewo, gdy pozostanie punkt czerwony. Podczas badania wykonano 100 pomiarów eksperymentalnych. W badaniu oceniono odsetek sakad wykonanych niezgodnie z instrukcją (odsetek błędów), a także latencję sakad kierowanych wskazówką. Wartość latencji została zmierzona w milisekundach [ms].

3.5.2. Rejestracja ruchów wolnych i fiksacji wzrokowej

Rejestracja ruchów wolnych oraz fiksacji wzrokowej została przeprowadzona za pomocą elektrookulografu niemieckiej firmy Hortman w zacienionym, wyciszonym pomieszczeniu. Oprogramowanie tego urządzenia umożliwia zapis ruchów gałek ocznych na dysku mikrokomputera z możliwością automatycznej obróbki graficznej i matematycznej wybranych parametrów. Podczas badania każdy uczestnik zasiadał w fotelu w odległości 1,5

m od białego ekranu. Dwie elektrody czynne rejestrujące zmiany potencjału rogówkowo-siatkówkowego w okolicy oczodołowej zostały umieszczone symetrycznie 1,0 cm od zewnętrznych kątów oczu, po jednym z każdej strony, natomiast elektrodę obojętną umieszczono na lewym policzku. Przed założeniem elektrod skóra została dokładnie odłuszczona spirytusem dla zmniejszenia oporu elektrycznego.

Rejestracja ruchu wodzenia

Rejestracja ruchu wodzenia została przeprowadzona w paradygmacie sinusoidy. Podczas badania zadanie uczestnika polegało na śledzeniu plamki świetlnej rzutowanej na biały ekran przesuwanej się płynnie z częstotliwością 0,2 Hz w sposób wahadłowy na odległość ± 15 deg od punktu pośrodkowego fiksacji. W sumie jeden pomiar obejmował 4 cykle. W badaniu oceniano sinusoidę ruchu wodzenia pod kątem jej symetrii oraz występowania tak zwanych patologicznych sakad nadażnych, czyli sakad obecnych nie tylko w początkowej fazie ruchu wodzenia. Wynikiem badania był tak zwany współczynnik ruchu wodzenia (ang. *smooth pursuit gain* – ang. SPG), czyli iloraz prędkości ruchu gałki ocznej do prędkości punktu świetlnego, wyrażony w procentach (%). Wykonano 4 rejestracje ruchu wodzenia, a do analizy użyto średniej arytmetycznej SPG z tych pomiarów.

Rejestracja OKN

OKN był rejestrowany podczas stymulacji za pomocą czarno-białych pasów przesuujących się horyzontalnie najpierw w lewo, a następnie w prawo z prędkościami 20 deg/s, 40 deg/s oraz 60 deg/s. Współczynnik oczopląsu optokinetycznego (ang. *optokinetic nystagmus gain* – OKNG) został wyliczony, jako iloraz szczytowej prędkości fazy wolnej do prędkości stymulacji i wyrażony w procentach (%).

Rejestracja fiksacji wzrokowej

Podczas badania zadanie uczestnika polegało na wpatrywaniu się w punkt fiksacji wzrokowej przesuwaną się w kierunku horyzontalnym skokowo na odległość 5 deg, przy czym okresy fiksacyjne trwały 5 s. Podczas badania oceniono występowanie intruzji sakadycznych podczas fiksacji wzrokowej.

3.5.3. Ustalenie zakresu norm parametrów ruchów gałek ocznych.

Wartości prawidłowe parametrów sakad odruchowych, sakad odruchowych w teście przerwy i nakładania, sakad naprzemiennych, sakad kierowanych wskazówką, ruchu

wodzenia oraz OKN zostały ustalone na podstawie analizy wyników grupy kontrolnej. Dla każdego badanego parametru za wyjątkiem amplitudy sakad odruchowych ustalono zakres wartości prawidłowych, który stanowił 95 % rozkładu danego parametru w grupie kontrolnej [Leigh i Zee, 2006]. Jako nieprawidłowe przyjęto te wartości parametrów, które były odpowiednio większe lub mniejsze od wartości prawidłowych.

Dla amplitudy sakad odruchowych, jako wartości prawidłowe przyjęto zakres od 85 – 100 % odległości między wyjściowymi a końcowymi punktami fiksacji wzrokowej [Bötzel i wsp., 1993; Moschner i wsp., 1994; Wessel i wsp., 1998]. Następnie dla każdej badanej osoby określono odsetek sakad hipometrycznych oraz hipermetrycznych. Za patologiczną dysmetrię uznano występowanie sakad hipometrycznych lub hipermetrycznych w odsetku większym niż 23 % [Wessel i wsp., 1998].

Dla każdej badanej grupy osób określono odsetek osób z następującymi zaburzeniami gałkoruchowymi:

- wydłużenie latencji sakad odruchowych,
- wydłużenie (hipermetria) lub/i skrócenia amplitudy (hipometria) sakad odruchowych,
- wydłużenie czasu trwania sakad odruchowych,
- spowolnienie sakad odruchowych,
- wydłużenie latencji sakad odruchowych w teście przerwy oraz nakładania,
- zmniejszenie liczby sakad naprzemiennych,
- wydłużenie interlatencji sakad naprzemiennych,
- hipermetria lub/i hipometria sakad naprzemiennych,
- wydłużenie czasu trwania sakad naprzemiennych,
- sakady nadążne
- spowolnienie sakad naprzemiennych,
- zwiększenie odsetka błędów w teście sakad kierowanych wskazówką,
- wydłużenie latencji sakad kierowanych wskazówką,
- zmniejszenie SPG
- zmniejszenie OKNG
- intruzje sakadyczne.

3.6. Ocena funkcji poznawczych

Ocenę przeprowadzono za pomocą baterii testów mierzących szeroki zakres funkcji poznawczych. Ponieważ większość obecnych na rynku narzędzi neuropsychologicznych ma wieloczynnikową strukturę, jednym z głównych kryteriów wyboru narzędzi był brak wpływu zręczności motorycznej na poziom ich wykonania; wyeliminowano testy, które wymagają manualnego zakreślania, wskazywania lub rysowania. Dotychczasowe badania neuropsychologiczne u chorych na ET wykazały, że funkcje mierzone przez zaproponowaną baterię testów są pogorszone przynajmniej u części pacjentów cierpiących na tę chorobę. W badaniu neuropsychologicznym użyto następujących testów: test słów Rey'a, test Stroopa, test symboli-cyfr, test fluencji słownej, test powtarzania cyfr, test Bentona, test generowania cyfr losowych. We wszystkich testach za normę uznano wyniki powyżej średniej w grupie kontrolnej – 2SD.

Test 15 Słów Rey'a

W teście tym badający czytał listę 15 rzeczowników (lista A). Lista była czytana 5 razy, po każdym czytaniu badany starał się odtworzyć jak największą ilość słów z tej listy w dowolnej kolejności. Suma słów z każdego odtwarzania była miarą szybkości nabywania informacji, co można zobrazować za pomocą krzywej uczenia się. Następnie czytana była jednokrotnie druga lista innych 15 rzeczowników (lista B), badany również miał za zadanie odtworzyć jak ilość słów z tej listy. Pełniła ona funkcję interferencyjną względem listy A. Następnie osoba badana odtwarzała bez ponownego czytania przez badającego listę A. Po 20-minutowej przerwie, podczas której wykonywano inne testy nieangażujące pamięci, osoba badana ponownie starała się odtworzyć jak najwięcej słów z listy A. Suma odtworzonych słów była miarą pamięci długotrwałej. Następnie osoba badana otrzymywała listę 50 słów, wśród których było 15 słów z listy A, 15 słów z listy B oraz 20 nowych słów podobnych semantycznie lub fonetycznie do pozostałych. Zadaniem osoby badanej było zakreślenie słów, które rozpoznawał z listy A oraz słów z listy B. Ilość poprawnie rozpoznanych słów była również miarą pamięci długotrwałej.

Test Stroopa

Test ten składa się z 3 części. W pierwszej części badany otrzymuje planszę zawierającą 100 prostokątów w kolorze niebieskim, zielonym i czerwonym, ułożonych w 10 rzędach po 10 prostokątów. Zadanie polega na nazwaniu jak największej liczby kolorów w czasie 45 sekund. Odpowiedzi osoby badanej są notowane na osobnym arkuszu. Wynikiem jest ilość

poprawnie nazwanych kolorów. Druga część jest analogiczna do pierwszej, tylko zamiast kolorowych prostokątów na planszy są umieszczone słowa „niebieski”, „zielony” oraz „czerwony”. Ich układ jest identyczny jak w pierwszej części. Osoba badana ma ponownie na zadanie przeczytać jak największą liczbę słów w czasie 45 sekund. W trzeciej części zadania badany otrzymuje planszę, na której umieszczone są wyrazy „niebieski”, „zielony” i „czerwony” napisane tuszem, który nie pokrywa się z ich znaczeniem. Osoba badana ma za zadanie w ciągu 45 sekund nazwać jak najwięcej kolorów tuszu, którym są napisane nazwy kolorów. Liczy się ilość poprawnych odpowiedzi, ilość błędów oraz ilość błędów poprawionych przez badanego. Test Stroopa jest jednym z najstarszych i najlepiej zbadanych narzędzi neuropsychologicznych. Mierzy on efektywność funkcji wykonawczych w zakresie hamowania wyuczonych reakcji.

Test Symboli-Cyfr

Osoba badana otrzymuje planszę, na której znajduje się ciąg 135 symboli, z czego 10 pierwszych służy do treningu. Powyżej symboli znajduje się klucz – każdemu symbolowi odpowiada cyfra z zakresu 1-9. Zadanie osoby badanej polegało na głośnym czytaniu cyfr odpowiadających kolejnym symbolom w czasie 90 sekund. Wynikiem była liczba poprawnych odpowiedzi udzielonych w tym czasie. Test symboli mierzy przede wszystkim podzielność uwagi wzrokowo-przestrzenną. Jest on odwrotnością testu Cyfr-Symboli z Testu Wechslera, został on wybrany ze względu na możliwość udzielania odpowiedzi werbalnie, bez zaangażowania funkcji motorycznych.

Test fluencji słownej

Zadaniem badanej osoby polegało na podaniu jak największej liczby słów w czasie 60 s zgodnych z wcześniej podanymi kryteriami. W teście poproszono o podanie słów zaczynających się na literę „M”, „K” i „P”, przy czym nie liczyły się nazwy własne oraz odmiany tego samego słowa, oraz wymienieniu jak największej liczby nazw zwierząt. Wynikiem testu jest suma wszystkich prawidłowych słów wymienionych przez badaną osobę.

Powtarzanie Cyfr

Test ten jest jednym z podtestów Testu Wechslera. Składa się z dwóch części. W pierwszej części badający czyta ciągi liczb (kolejne liczby w odstępach około 1s), a badany ma za zadanie dokładnie odtworzyć ciąg zaraz po przeczytaniu. Najkrótszy ciąg składa się z 3 cyfr,

w kolejnych próbach liczba cyfr w ciągach zwiększa się. Wynikiem jest ilość poprawnych odpowiedzi. Test ten jest miarą pojemności pamięci krótkotrwałej. Procedura w drugiej części jest analogiczna, ale osoba badana ma za zadanie odtwarzać przeczytane przez badającego ciągi od tyłu. Podtest ten mierzy pojemność werbalnej pamięci roboczej.

Test Bentona

Jest to zadanie mierzące wzrokową pamięć rozpoznawczą. Badanemu przez 5 sekund jest prezentowana figura (lub grupa figur), następuje 30 sekundowa przerwa i po niej prezentowana jest plansza z 4 alternatywnymi figurami do wyboru. Zadanie polega na wskazaniu figury widzianej wcześniej. Wynikiem jest liczba poprawnych odpowiedzi.

Generowanie liczb losowych

Osoba badana ma za zadanie wygenerować 100 cyfr z zakresu 1-9 w sposób losowy. Cyfry są generowane w interwale 1 s. Na podstawie odpowiedzi obliczane są wskaźniki odchylenia od losowości generowanych ciągów. Zadanie to mierzy efektywność funkcji wykonawczych w zakresie aktualizacji pamięci roboczej oraz hamowania zautomatyzowanych zachowań.

3.7. Aparaturowa ocena drżenia kończyn górnych

Badanie drżenia kończyn górnych zostało przeprowadzone za pomocą akcelerometru trójosiowego sprzężonego z EMG (Biopac, USA) oraz ilościowej analizy drżenia na graficznym tablecie (ang. *Quantitative Tremor Analysis on the Graphic Digitizing Tablet, QTADT*). Rejestrację za pomocą akcelerometru i EMG wykonano w trzech pozycjach: przy podpartych kończynach (drżenie spoczynkowe), przy kończynach wysuniętych przed siebie (drżenie pozycyjne) oraz podczas testu palec-nos (drżenie kinetyczne), oddzielnie dla prawej i lewej kończyny. Dodatkowo celem określenia generatora drżenia (ośrodkowy lub obwodowy) wykonano test obciążenia 500 g przy wysuniętej przed siebie kończynie z ciężarkiem przytwierdzonym do nadgarstka badanej osoby. Redukcja częstotliwości drżenia >1 Hz w tym teście była kryterium rozpoznania drżenia o typie nasilonego drżenia fizjologicznego. Rejestracja pojedynczego badania trwała 90 s. W teście oceniono częstotliwość oraz amplitudę drżenia. W badaniu za pomocą QTADT rejestrowano drżenie kinetyczne podczas odrysowywania spirali Archimedesesa znajdującej się na powierzchni tabletu za pomocą specjalnego magnetycznego pena. W badaniu oceniono częstotliwość

oraz nasilenie drżenia przez badacza oraz urządzenie (ang. *human rate* – HR i *indicator rate* – IR).

3.8. Metody oceny statystycznej

Zmienne numeryczne (liczbowe) były charakteryzowane przez średnią \pm odchylenie standardowe (SD), medianę i zakres. W celu oceny rozkładu zmiennych numerycznych zastosowano test Kolmogorova-Smirnova. Żadne ze zmiennych numerycznych analizowanych w badaniu nie miało rozkładu normalnego. Analiza zależności parametrów ruchów gałek ocznych od wieku została przeprowadzona za pomocą testu korelacji Spearmana. Analiza różnic wariancji parametrów gałkoruchowych w zależności od płci została przeprowadzona za pomocą testu U Manna-Whitney`a. Istotność statystyczna pomiędzy zmiennymi kategorialnymi była analizowana w przypadku dwóch grup (chorzy na ET i grupa kontrolna) z zastosowaniem testu χ^2 , ze stosowną modyfikacją Yates`a w przypadku, gdy jedna wartość wynosiła od 1 do 5. W przypadku, gdy co najmniej dwie wartości były mniejsze lub równe 5 lub co najmniej jedna równa 0 zastosowano test Fishera. Istotność statystyczna między zmiennymi kategorialnymi w przypadku analizy różnic między wszystkimi badanymi grupami (ET, PD, SCA HD, grupa kontrolna) jak również między podgrupami chorych z ET została przeprowadzona z zastosowaniem testu χ^2 Pearsona. Analiza różnic wariancji badanych parametrów gałkoruchowych między badanymi grupami (ET, PD, SCA, HD i grupa kontrolna) została przeprowadzona za pomocą testu ANOVA Kruscala-Wallisa. Analiza *post hoc* została przeprowadzona za pomocą testu Dunn`a. Analiza różnic wariancji parametrów gałkoruchowych między badanymi podgrupami chorych na ET została przeprowadzona za pomocą testu ANCOVA, w teście wykluczono wiek jako zmienną zakłócającą. Analiza różnic wariancji wyników testów neuropsychologicznych między grupą chorych na ET a grupą kontrolną została przeprowadzona za pomocą testu U Manna-Whitney`a. Ocena korelacji między wynikami testów neuropsychologicznych a parametrami gałkoruchowymi została przeprowadzona za pomocą testu korelacji Spearmana. Wartość $p < 0.05$ była uważana za istotną statystycznie. Wszystkie obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone z użyciem komercyjnego oprogramowania statystycznego (STATISTICA dla Windows v. 7.0, StatSoft. Inc. version 9, PL).

3.9. Informacje dodatkowe

Badanie zostało sfinansowane ze środków uzyskanych w ramach grantu promotorskiego Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (nr NN402271336). Procedury badawcze przeprowadzono zgodnie z założeniami Deklaracji Helsińskiej. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego (nr KBET/109/B/2007 z dnia 15.11.2007).

4. WYNIKI

4.1. Charakterystyka badanych chorych i osób z grupy kontrolnej

Do realizacji projektu wstępnie zakwalifikowano 60 chorych na ET, 50 chorych na PD, 42 chorych na SCA oraz 55 chorych na HD. Badanie ukończyło 50 chorych na ET, 50 na PD, 42 na SCA oraz 50 na HD. Spośród 10 chorych na ET, które wypadły z programu, 8 nie stawiało się na badania w wyznaczonych terminach, a u 2 osób w badaniu okulistycznym wykryto zwyrodnienie plamki związane z wiekiem. Spośród 5 chorych na HD, które nie ukończyły programu 3 chorych nie współpracowało w trakcie testów okulograficznych w sposób pozwalający na ich poprawne przeprowadzenie, a 2 osoby pogorszyły się na tyle, że nie były zdolne do przybycia do Kliniki oraz uczestnictwa w badaniach.

Charakterystykę badanych grup chorych na ET, PD, SCA i HD ostatecznie włączonych do programu uwzględniającą m. in. dane demograficzne i kliniczne (czas trwania choroby, nasilenie objawów, wynik badania neurologicznego itp.) przedstawiono w kolejnych tabelach (Tabela 2, 3, 4, 5). W grupie chorych na ET 31 (62,0 %) osób było leczonych propranololem, 10 (20,0 %) osób prymidonem, 2 (5,0 %) osoby zażywały preparaty benzodwuzepin, żaden z chorych na ET nie zażywał innych leków wpływających na ruchy gałek ocznych. W grupie chorych na PD 39 (78,0 %) chorych było leczonych preparatami lewodopy, a 11 (22,0 %) chorych biperydenem. W grupie chorych na SCA żaden z chorych nie zażywał leków, o których wiadomo, że wpływają na ruchy gałek ocznych. W grupie chorych na HD 31 (62,0 %) osób było leczonych preparatami z grupy neuroleptyków (haloperidol, risperidon, olanzapina), poza tym żaden chory nie zażywał innych leków wpływających na ruchy gałek ocznych.

Do grupy kontrolnej włączono 42 osoby dobrane pod względem wieku (± 3 lata) oraz płci, które rekrutowały się spośród nie spokrewnionych członków rodzin pacjentów Kliniki Neurologii, studentów Wydziału Lekarskiego UJ CM, jak również pracowników Kliniki Neurologii UJ CM. Badane grupy chorych oraz grupa kontrolna nie różniły się pod względem wieku i płci (Tabela 6). Żadna osoba z grupy kontrolnej nie zażywała leków wpływających na ruchy gałek ocznych.

Tabela 2. Charakterystyka grupy chorych na ET.

LICZBA CHORYCH	50
Średni wiek zachorowania ± SD Mediana Zakres	40,1 ± 21,3 68,5 5 - 73
Średni czas trwania choroby ± SD Mediana Zakres	19,4 ± 12,4 19,4 3 - 65
Nasilenie ET: Średni wynik w skali TSS ± SD Mediana Zakres Liczba (%) osób z określonym stopniem nasilenia ET w skali TSS: Stopień 1 Stopień 2 Stopień 3 Stopień 4 Średni wynik w skali STSS ± SD Mediana Zakres Średni wynik skali w CRST ± SD Mediana Zakres	2,2 ± 0,6 2,0 1 - 4 4 (8%) 34 (68%) 10 (20%) 2 (4%) 11,6 ± 5,6 10,5 1 - 28 30,9 ± 15,0 28 1 - 69
Nasilenie niesprawności związane z ET: Średni wynik ADL ± SD (zakres) Mediana Zakres Średni wynik w Skali Kalectwa ± SD Mediana Zakres	17,2 ± 15,4 12 0 - 58 3,1 ± 4,2 1 0 - 18
Średni wynik QUEST ± SD Mediana Zakres	27,1 ± 21,0 22,5 0 - 92
Średni wynik MMSE ± SD Mediana Zakres	28,1 ± 1,9 28,5 22 - 30
Średni wynik BDI ± SD Mediana Zakres	11,7 ± 9,8 8,5 0 - 36
Występowanie drżenia głowy (%)	29 (58 %)
Liczba chorych z redukcją drżenia po spożyciu alkoholu w wywiadzie (%)	18 (36%)
Liczba chorych z pozytywnym wywiadem rodzinnym w kierunku ET (%)	28 (56%)
Liczba chorych z dobrą odpowiedzią na propranolol (%)	31/34 (91,1 %)

STSS – ang. *Simple Tremor Severity Scale*, CRST – ang. *Clinical Rating Scale for Tremor*, ADL – ang. *Activity of Daily Living Questionnaire*, QUEST – ang. *Quality of life Essential Tremor Questionnaire*, MMSE – ang. *Mini Mental State Examination*, BDI – ang. *Beck Depression Inventory*, SD – ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe

Tabela 3. Charakterystyka grupy chorych na PD.

LICZBA CHORYCH	50
Średni wiek zachorowania ± SD lat Mediana Zakres	55,0±12,0 66 23 - 74
Średni czas trwania choroby ± SD lat Mediana Zakres	11,37±4,1 9 5-18
Nasilenie PD: Średni wynik w skali UPDRS ± SD Mediana Zakres	42,3±18,9 39 10 – 76
Średni wynik III części skali UPDRS ± SD Mediana Zakres	30,3±13,9 28,5 4 – 67
Średni wynik w skali Hoehn & Yahr, ± SD Mediana Zakres	2,5±1,1 2,5 1 - 5
Liczba osób z określonym stopniem w nasilenie PD skali H&Y (%): Stopień 1 Stopień 1.5 Stopień 2 Stopień 2.5 Stopień 3 Stopień 4 Stopień 5	 6 (12%) 10 (20%) 7 (14%) 4 (8%) 13 (26%) 8 (16%) 2 (4%)
Średni wynik w skali Schwab & England ± SD Mediana Zakres	76,4±14,5 80 40-100
Średni wynik MMSE ± SD Mediana Zakres	27,9±2,7 29 17-30
Średni wynik BDI ± SD Mediana Zakres	13,1±12,4 12,5 0-44
Średnia dobową dawkę lewodopy [mg] ± SD Mediana Zakres	496,9 ±362,0 500 0-1400

UPDRS – ang. *Unified Parkinson`s Disease Rating Scale*, MMSE – ang. *Mini Mental State Examination*, BDI – ang. *Beck Depression Inventory*, SD – ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe

Tabela 4. Charakterystyka grupy chorych na SCA.

LICZBA CHORYCH	42
Średni wiek zachorowania ± SD lat Mediana Zakres	38,1±15,5 54,0 0-63
Średni czas trwania choroby ± SD lat Mediana Zakres	12,1±6,3 11,0 3-25
Nasilenie SCA: Średni wynik w skali ICARS ± SD Mediana Zakres Średni wynik w skali SARA ± SD Mediana Zakres	 23,5±6,3 22,5 13-40 11,4±3,1 12 5-21
Średni wynik MMSE ± SD Mediana Zakres	28,3±2,5 29,0 19-30
Średni wynik BDI ± SD Mediana Zakres	8,2±10,2 5,0 0-38

ICARS – ang. *International Cooperative Ataxia Rating Scale*, SARA – ang. *Scale for Assessment and Rating of Ataxia*, MMSE – ang. *Mini Mental State Examination*, BDI – ang. *Beck Depression Inventory*, SD – ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe

Tabela 5. Charakterystyka grupy chorych na HD.

LICZBA CHORYCH	50
Średni wiek zachorowania ± SD lat Mediana Zakres	54,6±13,7 52,0 22 - 82
Średni czas trwania choroby ± SD lat Mediana Zakres	7,0 ± 4,8 7,0 1-24
Liczba powtórzeń CAG ± SD Mediana Zakres	45,3 ± 6,2 43 39-62
Średni wynik części ruchowej skali UHDRS ± SD Mediana Zakres	14,0 ± 9,2 24,5 0-36
Średni wynik części behawioralnej skali UHDRS ± SD Mediana Zakres	37,7 ± 20,4 14 0-83
Średni wynik analizy zaburzeń poznawczych skali UHDRS ± SD Mediana Zakres	143,3 ± 72,7 139 0-285
Średni wynik w skali CGI ± SD Mediana Zakres	4,0 ± 1,2 4 1-6
Średni wynik MMSE ± SD Mediana Zakres	24,1 ± 3,7 24,5 15-29
Średni wynik BDI ± SD Mediana Zakres	6,3 ± 20,4 3 0-25

UPDRS – ang. *Unified Huntington`s Disease Rating Scale*, CGI – ang. *Clinical Global Impression*, MMSE –ang. *Mini Mental State Examination*, BDI – ang. *Beck Depression Inventory*, SD – ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe

Tabela 6. Porównanie badanych grup chorych i grupy kontrolnej pod względem wieku i płci.

	ET	PD	SCA	HD	GK	P
Wiek (lata): średnia ± SD mediana zakres	59,2 ± 21,7 68,5 19 - 85	64,9 ± 11,3 66,0 34 - 85	55,2 ± 10,5 54 23 - 78	54,6 ± 13,7 52,0 22 - 82	60,6 ± 19,0 60,0 18 - 85	0,061
Liczba (%) mężczyzn	26 (52%)	27 (54%)	24 (57%)	28 (56%)	25 (50%)	0,394

SD – ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe

4.2. Ruchy gałek ocznych a wiek i płeć w grupach chorych na drżenie samoistne, chorobę Parkinsona, ataksję rdzeniowo-mózdkową, chorobę Huntingtona i w grupie kontrolnej

Analizując zależność między parametrami ruchów sakadowych gałek ocznych, a wiekiem w grupie kontrolnej, istotną statystycznie zależność stwierdzono dla latencji sakad odruchowych ($R = 0,48$; $p = 0,001$), latencji sakad odruchowych w teście przerwy ($R = 0,50$; $p = 0,001$), odsetka błędów w teście sakad kierowanych wskazówką ($R = 0,43$; $p = 0,004$) oraz latencji sakad kierowanych wskazówką ($R = 0,38$; $p = 0,013$). Wartości tych parametrów zwiększały się z wiekiem. Jedynym parametrem, który malał wraz z wiekiem była prędkość sakad odruchowych ($R = -0,36$; $p = 0,019$). Nie stwierdzono wpływu wieku na inne parametry ruchów sakadowych, takie jak: czas trwania i amplituda sakad odruchowych, latencja sakad odruchowych w teście nakładania, oraz parametrów sakad naprzemiennych takich jak liczba sakad, interlatencja, czas trwania, amplituda oraz prędkość, jak również parametry ruchu wodzenia i oczopląsu optokinetycznego takie jak SPG i OKNG.

W grupie chorych na ET istotne statystycznie korelacje z wiekiem, polegające na wzroście wartości ocenianych parametrów z wiekiem, stwierdzono dla latencji sakad odruchowych ($R = 0,61$; $p = 0,000$), latencji sakad odruchowych w teście przerwy ($R = 0,69$; $p = 0,000$) i nakładania ($R = 0,48$; $p = 0,000$), interlatencji sakad naprzemiennych ($R = 0,33$; $p = 0,019$). Zależność malejącą stwierdzono tylko dla liczby sakad naprzemiennych ($R = -0,30$; $p = 0,032$). Nie stwierdzono wpływu wieku na pozostałe parametry, takie jak: czas trwania, amplituda oraz prędkość sakad odruchowych, czas trwania, amplituda oraz prędkość sakad naprzemiennych, odsetek błędów i latencja sakad w teście sakad kierowanych wskazówką, SPG i OKNG.

W grupie chorych na PD istotne statystycznie korelacje, polegające na wzroście wartości ocenianych parametrów z wiekiem, stwierdzono dla latencji sakad odruchowych ($R = 0,51$; $p = 0,000$), latencji sakad odruchowych w teście przerwy ($R = 0,42$; $p = 0,002$) i nakładania ($R = 0,40$; $p = 0,004$) oraz latencji sakad kierowanych wskazówką ($R = 0,50$; $p = 0,000$). W grupie chorych z PD nie stwierdzono wpływu wieku na parametry takie jak: czas trwania, amplituda oraz prędkość sakad odruchowych, liczba, interlatencja, czas trwania, amplituda oraz prędkość sakad naprzemiennych jak również odsetek błędów w teście sakad kierowanych wskazówką, SPG i OKNG.

W grupie chorych na SCA istotną statystycznie korelację, polegającą na wzroście wartości ocenianych parametrów z wiekiem, stwierdzono dla interlatencji sakad

naprzemiennych ($R = 0,363$; $p = 0,018$). Nie stwierdzono wpływu wieku na parametry takie jak: latencja, czas trwania, amplituda oraz prędkość sakad odruchowych, latencja sakad odruchowych w teście przerwy i w teście nakładania, liczba, czas trwania, amplituda oraz prędkość sakad naprzemiennych, odsetek błędów i latencja sakad w teście sakad kierowanych wskazówką.

W grupie chorych na HD istotną statystycznie korelację, polegającą na zmniejszeniu wartości ocenianych parametrów z wiekiem, stwierdzono dla odsetka błędów w teście sakad kierowanych wskazówką ($R = -0,30$; $p = 0,033$). Nie stwierdzono wpływu wieku na parametry takie jak: latencja, czas trwania, amplituda oraz prędkość sakad odruchowych, latencja sakad odruchowych w teście przerwy i w teście nakładania, liczba, interlatencja, czas trwania, amplituda oraz prędkość sakad naprzemiennych, latencji sakad kierowanych wskazówką, SPG i OKNG.

Wyniki analizy zależności parametrów ruchów sakadowych gałek ocznych od wieku w grupie kontrolnej oraz badanych grupach chorych przedstawiono w tabeli 7.

Porównując parametry ruchów sakadowych między mężczyznami a kobietami w grupie kontrolnej stwierdzono nieco krótszy czas trwania ($62,5 \pm 10,9$ vs $67,8 \pm 11,3$) i większą prędkość sakad odruchowych ($531,0 \pm 109,5$ vs $458,6 \pm 93,6$) oraz krótszą latencję sakad odruchowych w teście przerwy w grupie mężczyzn w porównaniu do grupy kobiet ($170,1 \pm 69,0$ vs $181,5 \pm 44,1$). Poziom istotności statystycznej dla tych parametrów był jednak niski (odpowiednio: 0,049, 0,029 i 0,039). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między mężczyznami a kobietami dla pozostałych badanych parametrów sakad (latencja i amplituda sakad odruchowych, latencja w teście nakładania, liczba, interlatencja, amplituda, czas trwania oraz prędkość sakad naprzemiennych, odsetek błędów i latencja sakad kierowanych wskazówką, SPG i OKG) w grupie kontrolnej (Tabela 8).

Porównując parametry ruchów sakadowych między mężczyznami a kobietami w grupie chorych na ET stwierdzono istotnie dłuższy czas trwania w teście przerwy ($211,6 \pm 80,7$ vs $170,0 \pm 44,7$), istotnie mniejszą liczbę sakad naprzemiennych ($41,6 \pm 11,4$ vs $49,8 \pm 11,6$) oraz istotnie dłuższy czas trwania sakad naprzemiennych ($74,5 \pm 12,9$ vs $67,7 \pm 12,2$) w grupie kobiet w porównaniu do grupy mężczyzn. Poziom istotności statystycznej dla tych parametrów był jednak niski (odpowiednio: 0,014, 0,032 i 0,011). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla pozostałych badanych parametrów ruchów sakadowych oraz ruchów wolnych gałek ocznych (Tabela 9). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między mężczyznami a kobietami dla grup chorych na PD, SCA i HD

(Tabele: 10, 11, 12). Dla każdego badanego parametru w tabelach podano wartość średniej \pm SD, mediany i zakres.

Tabela 7. Zależność parametrów ruchów gałek ocznych od wieku w grupie kontrolnej oraz w grupach chorych na ET, PD, SCA i HD.

PARAMETR OCENY	ET		PD		SCA		HD		Grupa kontrolna	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Latencja sakad odruchowych	0,61	0,000	0,51	0,000	0,21	0,180	0,03	0,827	0,48	0,001
Czas trwania sakad odruchowych	0,02	0,869	-0,06	0,689	-0,01	0,953	-0,00	0,960	0,04	0,791
Amplituda sakad odruchowych	-0,04	0,790	0,09	0,531	-0,20	0,207	0,10	0,504	-0,15	0,330
Prędkość sakad odruchowych	-0,13	0,364	0,03	0,840	-0,085	0,590	0,063	0,665	-0,36	0,019
Latencja sakad odr. w teście przerwy	0,69	0,000	0,42	0,002	0,249	0,111	0,13	0,380	0,50	0,001
Latencja sakad odr. w teście nakładania	0,48	0,000	0,40	0,004	0,019	0,906	0,24	0,086	0,24	0,124
Liczba sakad naprzemiennych	-0,30	0,032	0,24	0,090	-0,26	0,097	0,10	0,486	-0,00	0,981
Interlatencja sakad naprzemiennych	0,33	0,019	-0,08	0,572	0,36	0,018	-0,12	0,397	0,29	0,064
Czas trwania sakad naprzemiennych	0,20	0,161	-0,05	0,740	0,18	0,240	-0,21	0,141	0,19	0,226
Amplituda sakad naprzemiennych	-0,15	0,280	0,12	0,395	0,15	0,337	-0,02	0,882	0,06	0,705
Prędkość sakad naprzemiennych	-0,28	0,051	0,10	0,464	0,03	0,868	0,08	0,597	-0,25	0,111
Odstetek błędów w teście sakad kierowanych wskazówką	0,15	0,284	-0,03	0,825	-0,23	0,137	-0,30	0,033	0,43	0,004
Latencji sakad kierowanych wskazówką	0,12	0,394	0,50	0,000	0,27	0,079	0,05	0,702	0,38	0,013
SPG	-0,05	0,859	-0,20	0,511	-0,24	0,449	0,02	0,955	0,14	0,715
OKNG 20 deg	-0,38	0,148	-0,08	0,802	0,12	0,704	-0,83	0,010	-0,53	0,137
OKNG 40 deg	-0,14	0,610	0,05	0,872	0,17	0,593	-0,23	0,585	0,05	0,889
OKNG 60 deg	-0,14	0,595	0,20	0,509	0,05	0,871	-0,33	0,420	-0,26	0,498

Tabela 8. Zależność parametrów ruchów gałek ocznych od płci w grupie kontrolnej.

PARAMETR OCENY	MĘŻCZYŹNI	KOBIETY	WARTOŚĆ P
Latencja sakad odruchowych	218,9±40,7 219,5 155,0 – 299,0	232,1±53,9 220,0 146,0 – 353,0	0,445
Czas trwania sakad odruchowych	62,5±10,9 65,0 38,0 – 77,0	67,8±11,3 70,0 39,0-84,0	0,049
Amplituda sakad odruchowych	19,9±1,1 19,6 17,8 – 22,4	19,8±0,8 19,9 17,5 – 20,9	0,948
Prędkość sakad odruchowych	531,0±109,5 535,5 326,0-714,0	458,6±93,6 482,5 228,0 – 608,0	0,029
Latencja sakad odr. w teście przerwy	170,1±69,0 150,5 117,0-406,0	181,5±44,1 167,0 123,0 – 302,0	0,039
Latencja sakad odr. w teście nakładania	249,7±70,9 224,0 164,0-422,0	251,0±46,5 245,0 164,0 – 355,0	0,399
Liczba sakad naprzemiennych	49,7±8,5 49,0 36,0-64,0	49,4±13,2 50,0 26,0 – 78,0	0,928
Interlatencja sakad naprzemiennych	737,6±154,8 702,0 513,0-989,0	707,6±217,3 667,5 380,0 - 1151	0,569
Czas trwania sakad naprzemiennych	65,4±10,6 67,0 47,0-82,0	73,1±18,7 70,0 29,0 – 117,0	0,147
Amplituda sakad naprzemiennych	18,9±3,3 19,0 9,2-23,4	19,6±4,5 19,2 14,4 – 36,0	0,866
Prędkość sakad naprzemiennych	532,0±118,3 510,5 343,0-763,0	488,8±114,9 490,5 239,0 – 676,0	0,414
Odsetek błędów w teście sakad kierowanych wskazówką	23,7±12,7 20,9 0 – 44,7	28,7±17,9 23,9 0 – 68,6	0,267
Latencji sakad kierowanych wskazówką	472,7±148,3 419,5 339,0-811,0	527,6±183,9 486,5 298,0 – 1182,0	0,214
SPG (%)	84,4±1,7 83,8 83,1-86,7	87,4±2,9 89,5 83,9-89,5	0,142
OKNG 20 deg (%)	65,1±16,6 57,2 56,0-90,0	66,7±17,4 71,5 46,5-87,5	0,902
OKNG 40 deg (%)	28,2±17,1 23,5 13,5-52,5	33,3±0,2 19,5 13,5-73,0	1,000
OKNG 60 deg (%)	17,5±9,8 15,7 7,5-31,0	17,3±15,9 9,0 5,5-43,0	0,713

Tabela 9. Zależność parametrów ruchów sakadowych galek ocznych od płci w grupie chorych na ET.

PARAMETR OCENY	MEŹCZYŹNI	KOBIETY	WARTOŚĆ P
Latencja sakad odruchowych (ms)	238,1±62,3 231,0 125,0 – 410,0	286,7±128,8 229,0 148,0 – 619,0	0,366
Czas trwania sakad odruchowych (ms)	68,0±13,2 66,5 29,0 – 105,0	66,4±12,0 67,4 54,0 – 86,0	0,899
Amplituda sakad odruchowych (deg)	18,3±3,0 17,8 5,5 – 25,4	18,5±4,2 19,7 14,9-23,9	0,361
Prędkość sakad odruchowych (deg/s)	501,4±92,0 520,5 238,0 – 661,0	498,1±94,4 486,0 391,0 – 663,0	0,607
Latencja sakad odr. w teście przerwy (ms)	170,0±44,7 168,0 101,0 – 369,0	211,6±80,7 186,0 106,0 – 408,0	0,014
Latencja sakad odr. w teście nakładania (ms)	273,4±64,4 265,0 177,0 – 485,0	298,8±114,6 255,5 185,0 – 626,0	0,061
Liczba sakad naprzemiennych (n)	49,8±11,6 47,0 31,0 – 73,0	41,6±11,4 43,5 17,0 – 68,0	0,032
Interlatencja sakad naprzemiennych (ms)	686,2±170,5 678,5 407,0 – 963,0	811,2±239,5 798,0 442,0 – 1686,0	0,210
Czas trwania sakad naprzemiennych (ms)	67,7±12,2 67,0 50,0 – 93,0	74,5±12,9 71,0 55,0 – 107,0	0,011
Amplituda sakad naprzemiennych (deg)	19,9±3,1 20,1 10,2 – 25,2	19,0±4,6 19,2 11,4 – 29,9	0,066
Prędkość sakad naprzemiennych (deg/s)	545,5±79,9 545,5 312,0 – 691,0	471,2±121,0 463,5 247,0 – 752,0	0,930
Odsetek błędów w teście sakad kierowanych wskazówką (%)	82,7±222,3 23,4 3,3 – 92,0	57,2±40,4 34,0 0 – 69,7	0,135
Latencji sakad kierowanych wskazówką (ms)	522,5±121,3 511,0 262,0 – 788,0	544,3±174,1 504,0 300,0 – 923,0	0,961
SPG (%)	77,6±11,0 79,1 57,9-91,9	68,6±13,2 67,6 49,3-83,4	0,298
OKNG 20 deg (%)	59,4±23,7 59,5 57,9-93,0	77,2±54,4 56,2 32,5-82,5	0,786
OKNG 40 deg (%)	23,7±14,9 23,2 2,5 – 48,5	35,5±27,1 28,0 12,5-89,0	0,278
OKNG 60 deg (%)	13,3±11,6 9,5 5,0-34,5	13,6±6,6 12,7 4,0-21,5	0,745

Tabela 10. Zależność parametrów ruchów sakadowych gałek ocznych od płci w grupie chorych na PD.

PARAMETR OCENY	MĘŻCZYŹNI	KOBIETY	WARTOŚĆ P
Latencja sakad odruchowych (ms)	255,6±62,8 269,0 143,0 – 542,0	296,1±109,8 270,0 152,0 – 518,0	0,240
Czas trwania sakad odruchowych (ms)	63,8±11,9 63,0 40,0 – 90,0	63,9±8,1 64,0 47,0 – 82,0	0,712
Amplituda sakad odruchowych (deg)	16,5±4,0 17,5 8,4 – 23,6	17,3±6,5 16,9 5,3 – 19,9	1,000
Prędkość sakad odruchowych (deg/s)	493,4±107,9 505,0 353,0 – 746,0	525,3±182,5 446,0 241,0 – 669,0	0,535
Latencja sakad odr. w teście przerwy (ms)	195,3±56,9 182,0 113,0 – 329,0	248,9±147,6 234,0 112,0 – 863,0	0,162
Latencja sakad odr. w teście nakładania (ms)	267,1±66,0 269,0 152,0 – 497,0	322,8±149,5 271,0 147,0 – 805,0	0,190
Liczba sakad naprzemiennych (n)	40,0±13,6 40,0 2,0 – 64,0	45,8±16,2 46,0 12,0 – 88,0	0,256
Interlatencja sakad naprzemiennych (ms)	678,4±129,4 689,0 454,0 – 1262,0	728,8±230,4 644,0 441,0 – 1306,0	0,800
Czas trwania sakad naprzemiennych (ms)	65,4±15,7 63,0 37,0 – 90,0	67,4±17,4 67,0 45,0 – 132,0	0,900
Amplituda sakad naprzemiennych (deg)	19,4±8,2 17,4 9,4 – 26,0	18,2±7,6 17,0 11,8 – 29,9	0,560
Prędkość sakad naprzemiennych (deg/s)	595,4±248,5 499,0 246,0 – 751,0	536,0±169,3 497,0 293,0 – 690,0	0,426
Odsetek błędów w teście sakad kierowanych wskazówką (%)	59,1±42,2 31,0 5,7 – 60,0	82,2±111,3 39,4 5,7 – 85,5	0,479
Latencji sakad kierowanych wskazówką (ms)	556,6±162,6 544,0 299,0 – 927,0	649,6±266,6 552,0 388,0 – 1698,0	0,240
SPG (%)	64,9±27,1 63,3 15,6-94,8	68,4±15,4 69,0 46,0-89,6	1,000
OKNG 20 deg (%)	62,6±18,5 56,0 36,5-84,5	75,3±23,9 76,5 45,5-100,0	0,432
OKNG 40 deg (%)	22,8±20,7 12,5 5,0-61,5	30,1±17,1 28,5 6,5 – 58,0	0,432
OKNG 60 deg (%)	11,8±15,2 11,0 15,0-43,5	14,7±8,6 113,0 5,5-30,5	0,432

Tabela 11. Zależność parametrów ruchów sakadowych gałek ocznych od płci w grupie chorych na SCA.

PARAMETR OCENY	MĘŻCZYŹNI	KOBIETY	WARTOŚĆ P
Latencja sakad odruchowych (ms)	251,7±78,1 244,0 153,0 – 422,0	259,5±87,5 245,0 134,0 – 361,0	0,500
Czas trwania sakad odruchowych (ms)	72,6±25,7 66,0 42,0 – 86,0	72,7±16,2 77,0 51,0 – 121,0	0,369
Amplituda sakad odruchowych (deg)	17,7±3,8 17,6 8,4 – 21,0	18,2±3,5 19,5 14,3 – 22,9	0,379
Prędkość sakad odruchowych (deg/s)	478,7±117,6 501,0 273,0 – 698,0	463,9±112,5 489,0 321,0 – 786,0	0,598
Latencja sakad odr. w teście przerwy (ms)	206,3±112,3 176,5 117,0 – 439,0	219,5±95,6 200,5 139,0 – 385,0	0,190
Latencja sakad odr. w teście nakładania (ms)	290,2±95,6 288,5 186,0 – 541,0	307,4±181,4 269,0 205,0 – 1839,0	0,632
Liczba sakad naprzemiennych (n)	42,7±12,5 41,0 23,0 – 61,0	42,8±14,3 35,5 12,0 – 69,0	0,822
Interlatencja sakad naprzemiennych (ms)	737,5±212,1 693,0 424,0 – 1212,0	794,7±385,3 832,0 510,0 – 2029,0	0,754
Czas trwania sakad naprzemiennych (ms)	71,5±20,9 60,5 46,0 – 94,0	75,3±22,5 71,5 45,0 – 112,0	0,181
Amplituda sakad naprzemiennych (deg)	17,2±4,5 17,5 9,1 – 25,0	18,3±4,8 20,1 7,1 – 25,0	0,269
Prędkość sakad naprzemiennych (deg/s)	475,3±131,5 469,5 373,0 – 663,0	468,1±118,2 508,0 241,0 – 581,0	0,429
Odsetek błędów w teście sakad kierowanych wskazówką (%)	85,2±156,5 19,3 7,4 – 76,2	85,2±112,4 28,0 9,1 – 67,7	0,075
Latencji sakad kierowanych wskazówką (ms)	571,2±155,3 561,5 375,0 – 1034,0	571,2±195,6 561,5 358,0 – 740,0	0,358
SPG (%)	67,0±15,5 67,5 46,6-85,0	79,8±9,6 79,2 66,0-95,8	0,230
OKNG 20 deg (%)	66,5±27,5 74,2 27,5-95,0	75,3±23,9 75,0 24,5-94,0	0,521
OKNG 40 deg (%)	25,7±20,3 20,0 7,5-62,0	30,1±17,1 19,0 6,3-63,0	0,112
OKNG 60 deg (%)	11,7±7,1 9,5 3,5-23,5	14,7±8,6 8,9 2,5-22,5	0,113

Tabela 12. Zależność między parametrów ruchów sakadowych gałek ocznych od płci w grupie chorych na HD.

PARAMETR OCENY	MĘŻCZYŹNI	KOBIETY	WARTOŚĆ P
Latencja sakad odruchowych (ms)	255,6±62,8 225,5 147,0 – 549,0	296,1±109,8 251,0 146,0 – 414,0	0,240
Czas trwania sakad odruchowych (ms)	63,8±11,9 87,0 52,0 – 211,0	63,9±8,1 85,0 38,0 – 129,0	0,712
Amplituda sakad odruchowych (deg)	16,5±4,0 18,0 9,4 – 28,7	17,3±6,5 17,1 5,2 – 23,2	1,000
Prędkość sakad odruchowych (deg/s)	493,4±107,9 411,5 154,0 – 624,0	525,3±182,5 372,0 204,0 – 620,0	0,535
Latencja sakad odr. w teście przerwy (ms)	195,3±56,9 217,0 129,0 – 1074,0	248,9±147,6 241,5 139,0 – 459,0	0,162
Latencja sakad odr. w teście nakładania (ms)	267,1±66,0 265,0 217,0 – 701,0	322,8±149,5 326,5 201,0 – 634,0	0,190
Liczba sakad naprzemiennych (n)	40,0±13,6 34,5 15,0 – 52,0	45,8±16,2 38,0 16,0 – 62,0	0,256
Interlatencja sakad naprzemiennych (ms)	678,4±129,4 790,0 478,0 – 1426,0	728,8±230,4 748,5 539,0 – 3943,0	0,800
Czas trwania sakad naprzemiennych (ms)	65,4±15,7 86,5 54,0 – 177,0	67,4±17,4 76,5 46,0 – 218,0	0,900
Amplituda sakad naprzemiennych (deg)	19,4±8,2 14,2 4,5 – 23,2	18,2±7,6 16,6 5,4 – 22,9	0,560
Prędkość sakad naprzemiennych (deg/s)	595,4±248,5 324,0 146,0 – 549,0	536,0±169,3 360,5 143,0 – 608,0	0,426
Odsetek błędów w teście sakad kierowanych wskazówką (%)	59,1±42,2 58,2 41,3 – 89,3	54,2±15,3 51,4 27,0 - 88,9	0,479
Latencji sakad kierowanych wskazówką (ms)	556,6±162,6 649,5 280,0 – 1029,0	649,6±266,6 580,0 339,0 – 907,0	0,240
SPG (%)	47,1±23,5 50,2 15,6-72,4	72,0±31,7 81,9 27,4-96,9	0,312
OKNG 20 deg (%)	36,0±22,2 43,0 5,0-53,0	62,6±25,8 66,0 28,0-90,5	0,193
OKNG 40 deg (%)	13,7±6,8 10,5 10,0-24,0	20,7±9,7 19,7 12,5-31,0	0,112
OKNG 60 deg (%)	3,6±7,0 3,2 4,5-12,5	9,0±5,9 10,0 1,5-14,5	0,312

4.3. Zakres wartości prawidłowych parametrów ruchów gałek ocznych

Zakres wartości prawidłowych parametrów ruchów gałek ocznych został ustalony zgodnie z zasadami podanymi w rozdziale 3.5.3. Wartości parametrów ruchów gałek ocznych w grupie kontrolnej za wyjątkiem czasu trwania i prędkości sakad odruchowych oraz latencji sakad w teście przerwy nie różniły się istotnie między grupą mężczyzn a grupą kobiet, ale nawet dla trzech wyżej wymienionych parametrów wartość p wskazywała na niski poziom istotności statystycznej (patrz rozdział 4.2, tabela 8). Z tego powodu dla obu płci przyjęto jednakowe zakresy wartości prawidłowych wszystkich parametrów.

Wartości prawidłowe parametrów ruchów sakadowych gałek ocznych zostały przedstawione w tabeli 13.

4.4. Występowanie zaburzeń gałkoruchowych w grupie chorych na drżenie samoistne

W badanej grupie chorych na ET stwierdzono blisko dwukrotnie częstsze występowanie dysmetrii sakad odruchowych (liczba osób: 32; odsetek: 64,0 %) w porównaniu do grupy kontrolnej (liczba osób: 14; odsetek: 33,3 %) ($\chi^2 = 8,59$, $p = 0,003$). U 7 (14,3%) chorych na ET oraz 1 (2,4 %) osoby z grupy kontrolnej stwierdzono występowanie wydłużenia latencji, różnica nie była istotna statystycznie ($\chi^2_{\text{Yates}} = 2,56$; $p = 0,110$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w występowaniu pozostałych badanych zaburzeń ruchów sakadowych gałek ocznych między grupą chorych z ET a grupą kontrolną.

Stwierdzono częstsze występowanie spowolnienia ruchu wodzenia w grupie chorych na ET (68,7%) w porównaniu z grupą kontrolną (0) ($p=0,000$) jak również częstsze występowanie upośledzenia oczopląsu optokinetycznego dla 3 badanych prędkości w grupie chorych na ET (18,7 %, 25,0 % i 25,0 %) w porównaniu z grupą kontrolną (0, 0 i 0) (dla 20 deg/s $p = 0,000$, dla 40 deg/s $p = 0,000$, dla 60 deg/s $p = 0,000$).

Podsumowanie wyników analizy występowania badanych zaburzeń gałkoruchowych w grupie chorych na ET zostało zaprezentowane w tabeli 14.

Tabela 13. Wyniki analizy parametrów galkoruchowych w grupie kontrolnej.

Parametr	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	SD	Minimum prawidłowe	Maximum prawidłowe
latencja sakad odruchowych (ms)	227,0952	220	146	353	49,197367	151,18	347,83
czas trwania sakad odruchowych (ms)	65,78571	67,5	38	84	11,317019	39,15	82,85
amplituda sakad odruchowych (deg)	19,83571	19,85	17,5	22,4	0,9346504	17,00	20,00
prędkość sakad odruchowych (deg/ms)	486,1667	492,5	228	714	104,88342	240,15	701,85
liczba sakad naprzemiennych (n)	49,52381	50	26	78	11,491753	27,30	76,70
interlatencja sakad naprzemiennych (ms)	719,0714	695	380	1151	194,34335	399,28	1131,73
czas trwania sakad naprzemiennych (ms)	70,16667	68	29	117	16,397377	31,20	114,80
amplituda sakad naprzemiennych (deg)	19,30952	19,15	9,2	36	4,099007	9,87	35,33
prędkość sakad naprzemiennych (deg/ms)	505,2381	500,5	239	763	116,74609	252,10	749,90
latencja w teście przerwy (ms)	177,1429	162	117	406	54,419586	124,23	398,78
latencja w teście nakładania (ms)	250,5238	239,5	164	422	56,242176	170,45	415,55
odsetek błędów w teście sakad kierowanych wskazówką (%)	26,7952	23,1	0,0	68	16,1197	0	54,10
latencji sakad kierowanych wskazówką (ms)	506,7143	469,5	298	1182	171,52846	301,00	819,00
SPG	86,05556	84,60	83,10	89,50	2,792002	83,10	89,50
OKNG 20 deg	0,65944	0,58	0,46	0,90	0,159696	0,46	0,90
OKNG 40 deg	0,31056	0,20	0,13	0,73	0,211371	0,13	0,73
OKNG 60 deg	0,17389	0,14	0,05	0,43	0,127666	0,05	0,43

Tabela 14. Porównanie częstości występowania zaburzeń ruchów gałek ocznych w grupie chorych na ET i w grupie kontrolnej.

Rodzaj zaburzenia	Liczba (%) chorych na ET N = 50	Liczba (%) osób z grupy kontrolnej N = 42	χ^2	p
Wydłużenie latencji sakad odruchowych	7 (14,3 %)	1 (2,4 %)	2,56	0,110* ^{Yates}
Wydłużenie czasu trwania sakad odruchowych	5 (10,0 %)	1 (2,4 %)	-	0,147**
Hipometria sakad odruchowych	21 (42,0 %)	11 (26,2%)	2,52	0,113*
Hipermetria sakad odruchowych	9 (18,0 %)	4 (9,5 %)	0,74	0,389* ^{Yates}
Hipometria i hipermetria sakad odruchowych	4 (8,0 %)	1 (2,4%)	-	0,240**
Liczba (%) osób z dysmetrią sakad odruchowych	32 (64,0%)	14 (33,3 %)	8,59	0,003*
Spowolnienie sakad odruchowych	1 (2,0 %)	1 (2,4 %)	-	0,707**
Wydłużenie latencji w teście przerwy	1 (2,0 %)	1 (2,4 %)	-	0,707**
Wydłużenie latencja w teście nakładania	4 (8,0 %)	1 (2,4 %)	-	0,240**
Zmniejszenie liczny sakad naprzemiennych	2 (4,0 %)	1 (2,4 %)	-	0,5668**
Wydłużenie interlatencji sakad naprzemiennych	1 (2,0 %)	1 (2,4 %)	-	0,707**
Wydłużenie czasu trwania sakad naprzemiennych	0	1 (2,4 %)	-	0,456**
Hipometria sakad naprzemiennych	11 (22,4 %)	12 (28,6 %)	-	0,468**
Hipermetria sakad naprzemiennych	9 (18,0 %)	7 (17,9 %)	-	0,866**
Spowolnienie sakad naprzemiennych	3 (6,0 %)	1 (2,4 %)	-	0,377**
Zwiększeni Odsetka błędów w teście sakad kierowanych wskazówką	2 (4,0 %)	1 (2,4 %)	-	0,566**
Wydłużenie latencji sakad kierowanych wskazówką	0	1 (2,4 %)	-	0,456**
Sakady nadążne	7 (43,7 %)	2 (22,2 %)		0,107**
Zmniejszenie SPG	11 (68,7%)	0	-	0,001**
Zmniejszenie OKNG 20 deg	3 (18,7%)	0	-	0,000**
Zmniejszenie OKNG 40 deg	4 (25,0%)	0	-	0,000**
Zmniejszenie OKNG 60 deg	4 (25,0%)	0	-	0,000**
Intruzje sakadyczne	2 (12,5 %)	1 (11,1 %)		0,713**

* Analiza z zastosowaniem testu χ^2 . ** Analiza z zastosowaniem testu Fishera.

4.5. Zaburzenia gałkoruchowe w drzeniu samoistnym w porównaniu do choroby Parkinsona, ataksji rdzeniowo-mózdkowej i choroby Huntingtona

W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki analizy wariancji wszystkich badanych parametrów między badanymi grupami chorych. Następnie, przedstawiono różnice występowania określonych zaburzeń gałkoruchowych, takich jak wydłużenie latencji, hipermetria lub/i hipometria, wydłużenie czasu trwania oraz spowolnienie sakad odruchowych, wydłużenie latencji sakad odruchowych w teście przerwy oraz nakładania, zmniejszenie liczby, wydłużenie interlatencji, wydłużenie hipermetria lub/i hipometria, wydłużenie czasu trwania i spowolnienie sakad naprzemiennych, zwiększenie odsetka błędów i wydłużenie latencji sakad w teście sakad kierowanych wskazówką, liczba sakad nadążnych, zmniejszenie SPG i OKNG, intruzje sakadyczne między badanymi grupami.

Latencja sakad odruchowych

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic długości latencji sakad odruchowych między badanymi grupami chorych oraz grupą kontrolną.

W grupie chorych na ET latencja sakad odruchowych w teście przerwy nie różniła się istotnie od grupy kontrolnej. Stwierdzono istotne wydłużenie tej latencji u chorych na PD oraz HD w porównaniu do grupy kontrolnej. W grupie chorych na ET stwierdzono skrócenie latencji sakad w teście przerwy ($71,48 \pm 63,36$ ms), podobnie jak w grupach chorych z PD ($53,76 \pm 80,79$ ms), SCA ($51,93 \pm 54,59$ ms) i grupie kontrolnej ($49,95 \pm 142,00$). Jedynie w grupie chorych z HD nie obserwowano skrócenia latencji w teście przerwy.

Latencja sakad odruchowych w teście nakładania nie różniła się istotnie między grupą chorych na ET a grupą kontrolną, podobnie jak w przypadku grupy chorych na PD i SCA. W grupie chorych na HD stwierdzono istotne statystycznie wydłużenie tej latencji w porównaniu do grupy kontrolnej. We wszystkich badanych grupach obserwowano wydłużenie latencji sakad odruchowych w teście nakładania, wartości wydłużenia latencji dla ET ($24,12 \pm 60,96$ ms) były porównywalne, co dla PD ($19,06 \pm 85,49$ ms) i grupy kontrolnej ($23,43 \pm 123,00$ ms), a większe dla SCA ($69,02 \pm 228,69$ ms) i HD ($80,62 \pm 171,53$ ms). Stwierdzone różnice wydłużenia latencji sakad w badanych grupach chorych nie były jednak istotne statystycznie.

Podsumowanie wyników analizy latencji sakad odruchowych we wszystkich badanych grupach chorych zostało zaprezentowane w tabeli 15.

Tabela 15. Porównanie latencji sakad odruchowych oraz wpływ paradygmatu przerwy i nakładania w grupach chorych na ET, PD, SCA, HD i grupie kontrolnej.

	ET	PD	SCA	HD	GK	p	Analiza post hoc
Latencja sakad odruchowych (ms) *	261,5± 101,8	275,9± 90,8	250,3± 61,7	257,2± 86,7	227,09± 49,20	0,115 ¹	-
	230,5	269,5	245,0	239,0	220,0		
	125 - 619	143 - 542	134 - 422	146 - 549	146 - 353		
Latencja w teście przerwy (ms) *	190,0± 67,2	222,10± 113,98	198,4± 62,4	268,0± 154,1	177,14± 54,42	0,000 ¹	ET vs. HD: 0,000 PD vs. GK: 0,04 SCA vs. HD: 0,038 HD vs. GK: 0,000
	175,5	191,0	186,5	226,0	162,0		
	101 - 408	112 - 863	117 - 439	129 - 1074	117 - 406		
Latencja w teście nakładania (ms) *	285,6± 91,9	294,92± 117,80	319,4± 251,1	337,9± 127,0	250,52± 56,24	0,004 ¹	HD vs. GK: 0,001
	261,0	270,0	282,0	295,0	239,5		
	147 - 805	186 - 406	201 - 701	164 - 422	147 - 355		
Wartość skrócenia latencji sakad odruchowych w teście przerwy*	71,5±63,4	53,8±80,8	51,9± 54,6	-10,7± 168,8	49,9± 142,0	0,000 ¹	ET vs. HD: 0,000 PD vs. HD: 0,001 SCA vs. HD: 0,040 HD vs. GK: 0,020
	56,0	56,0	51,5	10,0	48,0		
	-3,0 – 410,0	-345,0 – 213,0	-96,0 – 260,0	-829,0 – 294,0	-107,0 – 142,0		
Wartość wydłużenia latencji sakad odruchowych w teście nakładania*	24,12± 61,0	19,06± 85,49	69,02± 228,69	80,62± 171,53	23,43± 123,00	0,123 ¹	-
	24,0	10,0	31,0	46,5	26,0		
	-306,0 – 111,0	-137,0 – 379,0	-43,0 – 1485,0	-309,0 – 540,0	-121,0 – 123,0		
Wydłużenie latencji sakad odruchowych (%)	7 (14,0%)	9 (18,0%)	3 (7,14 %)	5 (10 %)	1 (2,4 %)	0,383 ²	
Liczba osób z wydłużeniem latencji w teście przerwy (%)	1 (2,0 %)	2 (4,0 %)	1 (2,38%)	7 (14,0%)	1 (2,4 %)	0,032 ²	-
Liczba osób z wydłużeniem latencji w teście nakładania (%)	4 (8,0 %)	5 (10,0%)	3 (7,1 %)	12 (24,0%)	1 (2,4 %)	0,010 ²	-

*W kolejnych wierszach przedstawione są średnia \pm SD, mediana i zakres wartości dla danego parametru oceny. ¹- Analiza z zastosowaniem testu ANOVA Kruskala-Wallis.

²- Analiza z zastosowaniem testu χ^2 Pearsona.

Amplituda sakad odruchowych i naprzemiennych

W analizie wariancji nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic amplitudy sakad odruchowych między badanymi grupami chorych a grupą kontrolną. Szczegółowa analiza metryczności wykazała jednak występowanie zarówno hipometrii jak i hipermetrii w badanych grupach chorych. Hipometria sakad odruchowych występowała u znacznego odsetka chorych na ET (42,0 %), większego niż w grupach chorych na SCA (40,5 %) i HD (36,0 %) oraz w grupie kontrolnej (26,2 %), a nieco mniejszego niż w grupie chorych z PD (66,0 %). Hipermetria sakad odruchowych w grupie chorych na ET występowała częściej (18,0 %) niż w grupach chorych na PD (8,0 %), HD (6,0 %) i grupie kontrolnej (9,5 %), a rzadziej niż w grupie chorych na SCA (26,2 %). Odsetek chorych z współwystępowaniem hipermetrii i hipometrii sakad odruchowych w grupie chorych na ET (8,0 %) był mniejszy niż w grupie chorych na HD (10,0 %), taki sam jak w grupie chorych na PD (8,0 %), a większy niż w grupie na SCA (7,15 %) i w grupie kontrolnej (2,4 %). W sumie odsetek wszystkich osób z zaburzeniami metryczności w grupie chorych na ET (64,0 %) był większy w porównaniu do grupy kontrolnej (33,3 %) i grupy chorych na HD (52,0 %), a mniejszy niż w grupie chorych na PD (82,0 %) i SCA (76,2 %).

W analizie wariancji nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic amplitudy sakad naprzemiennych między grupą chorych na ET a grupą chorych na PD, SCA i grupą kontrolną. Istotne statystycznie skrócenie amplitudy sakad naprzemiennych stwierdzono dla grupy chorych z HD w porównaniu do grupy kontrolnej oraz grupy chorych na ET.

Hipometria sakad naprzemiennych w grupie chorych na ET (22,4 %) występowała rzadziej niż w grupie kontrolnej (28,6 %) oraz w grupach chorych na PD (70,0 %), SCA (57,1%) i HD (60,0 %). Hipermetria sakad naprzemiennych w grupie chorych na ET (18,0 %) występowała w podobnym odsetku przypadków, co w grupie kontrolnej (17,9 %), a rzadziej w grupie chorych na PD (8,0 %), SCA (14,3 %) i HD (4,0 %). Nie stwierdzono współwystępowania hipometrii i hipermetrii w żadnej z badanych grup chorych.

Podsumowanie analizy metryczności sakad odruchowych i naprzemiennych we wszystkich badanych grupach zostało zaprezentowane w tabeli 16.

Tabela 16. Porównanie metryczności sakad odruchowych i naprzemiennych w grupach chorych na ET, PD, SCA, HD i grupie kontrolnej.

	ET	PD	SCA	HD	GK	p	Analiza post hoc
Amplituda sakad odruchowych (deg)*	16,9±4,3	15,4±4,8	17,5±2,7	16,5±3,9	17,1±4,2	0,125 ¹	-
	18,0	15,0	18,0	17,0	18,0		
	6,7-22,3	7,7-21,3	10,0-21,1	1,8-25,4	4,9-23,5		
Hipometria sakad odruchowych (%)	21 (42,0 %)	33 (66,0 %)	17 (40,5 %)	18 (36,0 %)	11 (26,2 %)	0,002 ²	-
Hipermetria sakad odruchowych (%)	9 (18,0 %)	4 (8,0 %)	11 (26,2 %)	3 (6,0 %)	4 (9,5 %)	0,025 ²	-
Hipometria i hipermetria sakad odruchowych	4 (8,0 %)	4 (8,0 %)	3 (7,14 %)	5 (10,0 %)	1 (2,4%)	0,713 ²	-
Suma (%) osób z zaburzeniami metryczności sakad odruchowych	32 (64,0%)	41 (82,0 %)	32 (76,2 %)	26 (52 %)	14 (33,3 %)	0,000 ²	-
Amplituda sakad naprzemiennych (deg)*	16,9±4,3	15,4±4,8	17,5±2,7	16,5±3,9	17,1±4,2	0,000 ¹	ET vs. HD: 0,000 HD vs. GK: 0,006
	18,0	15,0	18,0	17,0	18,0		
	6,7-22,3	7,7-21,3	10,0-21,1	1,8-25,4	4,9-23,5		
Hipometria sakad naprzemiennych (%)	11 (22,4 %)	35 (70,0 %)	24 (57,1%)	30 (60,0 %)	12 (28,6 %)	0,000 ²	-
Hipermetria sakad naprzemiennych (%)	9 (18,0 %)	4 (8,0 %)	6 (14,3 %)	2 (4,0 %)	7 (17,9 %)	0,131 ²	-

*W kolejnych wierszach przedstawione są średnia ± SD, mediana i zakres wartości dla danego parametru oceny. ¹Analiza z zastosowaniem testu ANOVA Kruskala-Wallis.

²Analiza z zastosowaniem testu χ^2 Pearsona.

Czas trwania i prędkość sakad odruchowych i wolicjonalnych

W grupie chorych na ET nie stwierdzono istotnego statystycznie wydłużenia czasu trwania ani spowolnienia zarówno sakad odruchowych jak i wolicjonalnych w porównaniu do pozostałych badanych grup. Stwierdzono istotne statystycznie wydłużenie czasu trwania oraz spowolnienie zarówno sakad odruchowych jak i naprzemiennych w grupie chorych na HD w porównaniu do wszystkich pozostałych badanych grup.

Podsumowanie analizy czasu trwania oraz prędkości zarówno sakad odruchowych jak i naprzemiennych zostało przedstawione w tabeli 17 i 18.

Tabela 17. Porównanie czasu trwania i prędkości sakad odruchowych i naprzemiennych w grupach chorych na ET, PD, SCA, HD i grupie kontrolnej.

	ET	PD	SCA	HD	GK	P	Analiza post hoc
Czas trwania sakad odruchowych (ms)*	67,3±12,6	64,0±10,2	71,5±15,4	93,5±32,6	65,8±11,3	0,000	ET vs. HD: 0,000 PD vs. HD: 0,000 SCA vs. HD: 0,000 HD vs. GK: 0,000
	67,0	63,5	71,5	85,5	67,5		
	29 - 105	40 - 90	42 - 121	38 - 211	38 - 84		
Prędkość sakad odruchowych (deg/ms)*	492,3±202,0	462,8±122,1	486,6±110,7	368,5±122,5	484,5±120,7	0,000	ET vs. HD: 0,000 PD vs. HD: 0,008 SCA vs. HD: 0,001 HD vs. GK: 0,001
	486,5	445,0	461,0	369,0	488,0		
	238 - 663	244 - 746	319 - 786	131 - 624	228 - 795		
Czas trwania sakad naprzemiennych (ms)*	71,0±12,9	66,4±16,5	69,1±17,0	88,7±32,0	70,2±16,4	0,000	ET vs. HD: 0,020 PD vs. HD: 0,000 SCA vs. HD: 0,001 HD vs. GK: 0,017
	69,0	64,5	63,0	84,0	68,0		
	50 - 107	37 - 132	45 - 112	46 - 218	29 - 117		
Prędkość sakad naprzemiennych (deg/ms)*	509,9±107,4	505,4±113,9	481,7±89,1	364,0±127,5	505,2±116,7	0,000	ET vs. HD: 0,000 PD vs. HD: 0,000 SCA vs. HD: 0,000 HD vs. GK: 0,000
	519,0	498,0	477,5	356,5	500,5		
	247 - 752	246 - 751	241 - 663	143 - 608	239 - 763		

*W kolejnych wierszach przedstawione są średnia ± SD, mediana i zakres wartości dla danego parametru oceny.

Tabela 18. Porównanie częstości występowania wydłużenia czasu trwania i spowolnienia sakad odruchowych i wolicjonalnych w grupach chorych na ET, PD, SCA, HD i grupie kontrolnej.

Rodzaj zaburzenia	ET (n=50)	PD (n=50)	SCA (n=42)	HD (n=50)	p
Wydłużenie czasu trwania sakad odruchowych (%)	5 (10 %)	2 (4,0 %)	8 (19,05 %)	29 (58,0%)	0,000
Spowolnienie sakad odruchowych (%)	1 (2,0 %)	0	0	5 (10,0 %)	0,027
Wydłużenie czasu trwania sakad naprzemiennych (%)	0	1 (2,0 %)	0	6 (12,0 %)	0,008
Spowolnienie sakad naprzemiennych (%)	1 (2,0 %)	1 (2,0)	1 (2,4 %)	11 (22,0 %)	0,001

W tabeli podane są liczebności osób z danym zaburzeniem (%).

Liczba oraz interlatencja sakad naprzemiennych

W analizie wariancji nie stwierdzono istotnego statystycznie zmniejszenia liczby ani wydłużenia interlatencji sakad naprzemiennych u chorych na ET w porównaniu do pozostałych badanych grup. Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie liczby sakad naprzemiennych tylko w grupie chorych na HD w porównaniu do pozostałych badanych grup. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic interlatencji sakad naprzemiennych między badanymi grupami chorych.

Odsetek błędów oraz latencja sakad w teście sakad kierowanych wskazówką

W analizie wariancji nie stwierdzono istotnego statystycznie zwiększenie odsetka błędów ani wydłużenia latencji sakad kierowanych wskazówką w grupie chorych na ET w porównaniu do pozostałych badanych grup. Wykazano istotne statystycznie zwiększenie odsetka błędów w grupie chorych na HD w porównaniu do grupy kontrolnej. Latencje sakad kierowanych wskazówką były wydłużone we wszystkich badanych grupach chorych w porównaniu do grupy kontrolnej. Analiza wariancji wykazała istotną statystycznie różnicę jedynie między grupą chorych na HD a grupą kontrolną dla tego parametru.

Podsumowanie wyników analizy liczby oraz interlatencji sakad naprzemiennych, a także odsetka błędów oraz latencji sakad kierowanych wskazówką w badanych grupach zostało zaprezentowane w tabeli 19 i 20.

Tabela 19. Porównanie liczby i interlatencji sakad naprzemiennych oraz odsetka błędów i latencji sakad w teście sakad kierowanych wskazówką w grupach chorych na ET, PD, SCA, HD i grupie kontrolnej.

	ET	PD	SCA	HD	GK	p	Analiza post hoc
Liczba sakad naprzemiennych (n)*	45,9±12,1	42,9±15,1	40,0±12,7	36,1±11,3	49,5±11,5	0,000	ET vs. HD: 0,004 PD vs. HD: 0,000 SCA vs. HD: 0,000 HD vs. GK: 0,000
	45,0	40,0	38,5	35,5	50,0		
	17 - 73	2 - 88	12 - 88	15 - 62	26 - 78		
Interlatencja sakad naprzemiennych (ms)*	746,2± 213,9	703,6± 186,7	784,6± 289,8	867,8± 503,9	719,1± 194,3	0,200	-
	764,5	651,5	742,5	749,0	695,0		
	407-1686	441- 1306	424 - 2029	478- 3943	380 - 1151		
Odsetek błędów w teście sakad kierowanych wskazówką (%)*	29,2±19,1	35,0±16,7	26,5±16,7	57,5±14,6	26,8±16,1	0,000	ET vs. HD: 0,000 PD vs. HD: 0,000 SCA vs. HD: 0,000 HD vs. GK: 0,000
	26,1	37,9	24,5	56,0	23,1		
	0 - 92	5,7 – 85,5	7,4 – 76,2	27 – 89,3	0 – 68,6		
Latencja sakad kierowanych wskazówką (ms)*	533,0± 147,8	603,1± 223,5	577,2± 125,0	610,9± 171,3	506,7± 171,5	0,000	HD vs. GK: 0,004
	505,5	545,0	561,5	630,5	469,5		
	262 - 923	299- 1698	358 - 1034	280- 1029	298 - 1182		

*W kolejnych wierszach przedstawione są średnia ± SD, mediana i zakres wartości dla danego parametru oceny.

Tabela 20. Porównanie częstości występowania zmniejszenia liczby oraz wydłużenia latencji sakad naprzemiennych oraz zwiększenia odsetka błędów i wydłużenia latencji sakad w teście sakad kierowanych wskazówką w grupach chorych na ET, PD, SCA, HD i grupie kontrolnej.

Rodzaj zaburzenia	ET (n=50)	PD (n=50)	SCA (n=42)	HD (n=50)	p
Zmniejszenie liczby sakad naprzemiennych	2 (4,0 %)	4 (8,0 %)	6 (14,3 %)	10 (20,0 %)	0,113
Wydłużenie interlatencji sakad naprzemiennych	1 (2,0 %)	2 (4,0 %)	4 (19,8 %)	6 (22,9 %)	0,164
Zwiększenie odsetka błędów w teście sakad kierowanych wskazówką	2 (4,0 %)	1 (2,0 %)	2 (4,76 %)	9 (18,0 %)	0,000
Wydłużenie latencji sakad kierowanych wskazówką	0	1 (2,0 %)	0	0	0,685

W tabeli podane są liczebności osób z danym zaburzeniem (%).

Współczynnik ruchu wodzenia oraz współczynnik oczopląsu optokinetycznego

Stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie wartości SPG dla wszystkich badanych grup chorych w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą chorych na ET oraz pozostałymi badanymi grupami dla OKNG 20 deg.

Istotne statystycznie różnice zmniejszenie OKNG dla większych prędkości ruchu 40 deg/s i 60 deg/s w porównaniu do grupy kontrolnej zostało stwierdzone dla wszystkich badanych grup chorych.

Podsumowanie analizy SPG oraz OKNG w badanych grupach zostało zaprezentowane w tabeli 21.

Tabela 21. Porównanie parametrów ruchu wodzenia oraz oczopląsu optokinetycznego w grupach chorych na ET, PD, SCA, HD i grupie kontrolnej.

	ET	PD	SCA	HD	GK	p	Post hoc
SPG (%)*	74,6±12,1	66,5±21,7	73,4±14,0	59,6±29,1	86,0±2,8	0,030	ET vs. GK: 0,010 PD vs. GK: 0,020 SCA vs. GK: 0,010 HD vs. GK: 0,010
	77,9	68,1	77,5	62,3	84,6		
	49,3-91,9	15,6-94,8	46,6-95,8	15,6-96,9	83,1-89,5		
OKNG 20 deg/s (%)*	66,0±37,5	68,5±21,3	40,4±33,3	49,3±26,4	66,0±16,0	0,55	-
	59,2	69,0	25,7	52,0	58,5		
	9,5-95,5	36,5-95,0	4,0-95,0	5,0-90,5	46,5-90,0		
OKNG 40 deg/s (%)*	28,1±20,0	26,1±18,7	15,0±17,8	17,2±8,6	31,0±21,1	0,000	ET vs. GK: 0,020 PD vs. GK: 0,020 SCA vs. GK: 0,000 HD vs. GK: 0,005
	24,7	24,0	7,5	12,5	20,0		
	2,5-89,0	5,0-61,5	5,0-62,0	10,0-31,0	13,5-73,0		
OKNG 60 deg/s (%)*	1,4±9,8	13,2±12,2	7,1±7,0	6,3±6,7	17,4±12,8	0,000	ET vs. GK: 0,004 PD vs. GK: 0,004 SCA vs. GK: 0,000 HD vs. GK: 0,005
	11,2	11,0	5,7	5,7	14,5		
	5,0-34,5	5,0-43,5	5,0-23,5	4,5-14,5	5,5-43,0		

*W kolejnych wierszach przedstawione są: średnia ± SD, mediana i zakres wartości dla danego parametru oceny.

Tabela 22. Porównanie częstości występowania zaburzeń ruchu wodzenia, oczopląsu optokinetycznego i fiksacji wzrokowej w grupach chorych na ET, PD, SCA, HD i w grupie kontrolnej.

	ET (N=16)	PD (N=13)	SCA (N=12)	HD (N=8)	GK (N=9)	p
Sakady nadążne	7 (43,7 %)	7 (53,8 %)	8 (66,7 %)	6 (75,0%)	2 (22,2 %)	0,020
Zmniejszenie SPG	11 (68,7%)	10 (76,9%)	10 (83,3%)	6 (75,0%)	0	0,001
Zmniejszenie OKNG 20 deg/s	3 (18,7%)	1 (7,7%)	8 (66,7%)	3 (37,5%)	0	0,002
Zmniejszenie OKNG 40 deg/s	4 (25,0%)	5 (38,5%)	8 (66,7%)	5 (62,5%)	0	0,010
Zmniejszenie OKNG 60 deg/s	4 (25,0%)	3 (23,1%)	8 (66,7%)	4 (50,0%)	0	0,010
Intruzje sakadyczne	14 (12,5 %)	7 (53,8 %)	7 (58,3 %)	7 (87,5 %)	1 (11,1 %)	0,000

W tabeli podane są liczebności osób z danym zaburzeniem (%).

4.6. Parametry kliniczne a zaburzenia gąłkoruchowe u chorych na drżenie samoistne, chorobę Parkinsona, ataksję rdzeniowo-móźdkową i chorobę Huntingtona.

Tabela 23. Wyniki oceny zależności parametrów ruchów galek ocznych u chorych na ET od wieku zachorowania, czasu trwania choroby, nasilenia objawów w skalach SSTS, CRST, MMSE, BDI.

	Wiek zachorowania R, p		Czas trwania choroby R, p		Nasilenie objawów ET w skali STSS R, p		Nasilenie objawów ET w skali CRST R, p		Nasilenie zaburzeń poznawczych (MMSE) R, p		Nasilenie objawów depresyjnych (BDI) R, p	
	Latencja sakad odruchowych	0,244	0,090	0,366	0,010	0,334	0,019	0,386	0,006	-0,418	0,003	0,079
Czas trwania sakad	0,171	0,241	-0,123	0,398	-0,095	0,517	-0,248	0,086	-0,025	0,866	-0,109	0,456
Amplituda sakad odruchowych	-0,121	0,418	0,055	0,714	-0,044	0,769	-0,072	0,628	0,116	0,436	-0,171	0,250
Prędkość sakad odruchowych	-0,079	0,596	0,152	0,309	-0,056	0,708	-0,068	0,651	0,009	0,953	-0,044	0,768
Latencja w teście przerwy	0,354	0,013	0,403	0,004	0,061	0,678	0,096	0,511	-0,287	0,045	0,111	0,449
Latencja w teście nakładania	0,238	0,100	0,357	0,012	0,135	0,356	0,141	0,332	-0,236	0,102	0,075	0,609
Liczba sakad naprzemiennych	-0,218	0,131	-0,375	0,008	-0,211	0,146	-0,237	0,101	0,247	0,087	-0,077	0,601
Latencja sakad naprzemiennych	0,078	0,596	0,381	0,007	0,353	0,013	0,419	0,003	-0,281	0,051	0,127	0,384
Czas trwania sakad naprzemiennych	0,163	0,263	0,089	0,541	-0,113	0,439	-0,118	0,417	-0,173	0,234	0,100	0,492
Amplituda sakad naprzemiennych	-0,042	0,772	-0,262	0,069	-0,241	0,094	-0,171	0,239	0,305	0,033	-0,119	0,414
Prędkość sakad naprzemiennych	-0,244	0,091	-0,227	0,116	-0,170	0,242	-0,044	0,763	0,249	0,083	-0,069	0,635
Odsetek błędnie wykonanych sakad w teście sakad kierowanych wskazówką	-0,044	0,761	0,199	0,465	0,099	0,499	0,186	0,200	-0,262	0,069	0,142	0,329
Latencja sakad kierowanych wskazówką	0,082	0,576	0,240	0,097	0,151	0,299	0,104	0,478	-0,230	0,111	-0,066	0,650
SPG	0,012	0,965	0,199	0,460	0,364	0,182	0,242	0,384	0,096	0,733	-0,112	0,690
OKNG 20	-0,284	0,286	-0,331	0,210	0,115	0,682	0,139	0,620	0,382	0,160	-0,237	0,396
OKN 40	-0,325	0,220	0,178	0,510	0,263	0,344	0,378	0,164	0,006	0,983	0,144	0,608
OKN 60	-0,275	0,303	0,143	0,598	0,402	0,137	0,561	0,030	-0,181	0,518	0,137	0,625

Tabela 24. Wyniki oceny zależności parametrów ruchów gałek ocznych u chorych na PD od wieku zachorowania, czasu trwania choroby, nasilenia objawów w skalach UPDRS, H&Y, S&E, MMSE, BDI.

	Wiek zachorowania R, p		Czas trwania choroby R, p		Nasilenie objawów PD w skali UPDRS R, p		Nasilenie objawów ET w skali H & Y R, p		Nasilenie objawów PD w skali S & E R, p		Nasilenie zaburzeń poznawczych (MMSE) R, p		Nasilenie objawów depresyjnych (BDI) R, p	
Latencja sakad odruchowych	0,412	0,003	0,121	0,403	0,000	0,999	0,119	0,411	-0,041	0,776	-0,314	0,026	-0,145	0,315
Czas trwania sakad	-0,052	0,720	-0,088	0,544	0,021	0,883	-0,029	0,840	-0,090	0,535	0,073	0,613	-0,120	0,404
Amplituda sakad odruchowych	0,209	0,146	-0,304	0,032	-0,203	0,157	-0,244	0,087	0,212	0,140	0,113	0,432	-0,296	0,037
Prędkość sakad odruchowych	0,155	0,283	-0,261	0,067	-0,177	0,219	-0,151	0,296	0,192	0,181	0,1085	0,453	-0,247	0,083
Latencja w teście przerwy	0,159	0,269	-0,205	0,152	-0,152	0,292	-0,051	0,726	0,191	0,185	0,189	0,189	-0,199	0,167
Latencja w teście nakładania	0,138	0,340	-0,032	0,826	-0,123	0,393	0,035	0,811	0,177	0,217	0,147	0,307	-0,087	0,548
Liczba sakad naprzemiennych	0,187	0,193	0,213	0,138	0,094	0,515	0,187	0,194	-0,1315	0,363	-0,588	0,000	-0,057	0,693
Latencja sakad naprzemiennych	0,207	0,150	0,211	0,140	0,170	0,236	0,259	0,069	-0,181	0,208	-0,511	0,000	-0,081	0,578
Czas trwania sakad naprzemiennych	0,322	0,022	-0,107	0,460	0,139	0,334	0,1687	0,242	-0,014	0,921	-0,181	0,208	0,134	0,354
Amplituda sakad naprzemiennych	-0,252	0,077	0,017	0,908	-0,027	0,853	-0,018	0,902	-0,108	0,455	0,227	0,113	-0,110	0,447
Prędkość sakad naprzemiennych	0,076	0,600	-0,305	0,031	-0,009	0,949	-0,046	0,753	-0,025	0,861	0,154	0,286	-0,046	0,751
Odsetek błędnie wykonanych sakad w teście sakad kierowanych wskazówką	-0,349	0,013	0,064	0,657	-0,096	0,509	-0,157	0,275	0,011	0,939	-0,012	0,934	-0,008	0,956
Latencja sakad kierowanych wskazówką	0,438	0,001	-0,055	0,700	0,106	0,465	0,187	0,194	-0,109	0,453	-0,496	0,000	-0,104	0,471
SPG	-0,252	0,406	0,333	0,265	0,056	0,855	0,014	0,963	-0,153	0,617	0,174	0,570	0,094	0,760
OKNG 20	-0,451	0,123	0,114	0,710	-0,378	0,203	-0,157	0,609	0,076	0,806	0,458	0,115	-0,368	0,216
OKN 40	0,034	0,912	-0,337	0,260	-0,509	0,075	-0,483	0,095	0,329	0,131	0,475	0,101	-0,491	0,089
OKN 60	0,067	0,829	-0,160	0,601	-0,298	0,323	-0,335	0,263	0,273	0,670	0,493	0,087	-0,395	0,181

Tabela 25. Wyniki oceny zależności parametrów ruchów gałek ocznych u chorych na SCA od wieku zachorowania, czasu trwania choroby, nasilenia objawów w skalach ICARS, SARA, MMSE, BDI.

	Wiek zachorowania R, p		Czas trwania choroby R, p		Nasilenie objawów SCA w skali ICARS R, p		Nasilenie objawów SCA w skali SARA R, p		Nasilenie zaburzeń poznawczych (MMSE) R, p		Nasilenie objawów depresyjnych (BDI) R, p	
Latencja sakad odruchowych	0,069	0,665	-0,007	0,964	0,257	0,100	0,316	0,042	-0,345	0,025	-0,145	0,360
Czas trwania sakad	-0,222	0,157	0,422	0,005	0,140	0,377	-0,002	0,990	-0,147	0,354	0,035	0,826
Amplituda sakad odruchowych	-0,159	0,315	0,474	0,002	0,032	0,841	0,075	0,637	0,177	0,263	0,042	0,794
Prędkość sakad odruchowych	0,058	0,717	-0,003	0,983	-0,227	0,148	-0,076	0,633	0,077	0,630	-0,170	0,282
Latencja w teście przerwy	0,112	0,478	-0,012	0,939	0,227	0,148	0,324	0,036	-0,406	0,008	-0,138	0,384
Latencja w teście nakładania	0,084	0,596	-0,074	0,642	0,013	0,937	0,197	0,212	-0,595	0,000	-0,167	0,292
Liczba sakad naprzemiennych	-0,109	0,493	-0,251	0,108	-0,243	0,121	-0,303	0,051	0,414	0,006	0,116	0,466
Latencja sakad naprzemiennych	0,252	0,107	0,141	0,371	0,035	0,823	0,109	0,490	-0,587	0,000	-0,090	0,569
Czas trwania sakad naprzemiennych	0,005	0,974	0,331	0,032	0,120	0,490	-0,125	0,429	-0,355	0,021	0,020	0,898
Amplituda sakad naprzemiennych	0,063	0,692	0,122	0,442	0,164	0,298	-0,090	0,569	-0,318	0,040	-0,069	0,664
Prędkość sakad naprzemiennych	0,090	0,570	-0,076	0,631	0,014	0,931	-0,045	0,777	-0,212	0,177	-0,186	0,239
Odsetek błędnie wykonanych sakad w teście sakad kierowanych wskazówką	-0,154	0,330	-0,031	0,845	0,033	0,833	0,049	0,759	0,178	0,260	0,046	0,774
Latencja sakad kierowanych wskazówką	0,230	0,143	-0,221	0,160	0,046	0,774	0,114	0,471	-0,203	0,197	-0,055	0,729
SPG	-0,169	0,598	-0,238	0,457	-0,358	0,253	-0,478	0,116	0,295	0,352	-0,189	p=,557
OKNG 20	0,245	0,444	-0,254	0,426	-0,149	0,645	0,058	0,645	-0,423	0,170	-0,141	p=,662
OKN 40	0,284	0,371	0,187	0,560	0,062	0,848	0,138	0,848	-0,680	0,015	-0,222	p=,489
OKN 60	0,252	0,428	0,042	0,896	-0,023	0,943	0,040	0,900	-0,548	0,065	-0,296	p=,351

Tabela 26. Wyniki oceny zależności parametrów ruchów sakadowych galek ocznych u chorych na HD od wieku zachorowania, czasu trwania choroby, nasilenia objawów w skalach UHDRS (ocena zaburzeń ruchu, zachowania i funkcji poznawczych), CGI, MMSE, BDI.

	Wiek zachorowania R, p		Czas trwania choroby R, p		Nasilenie objawów HD w skali UHDRS R, p		Nasilenie objawów HD w skali CGI R, p		Nasilenie zaburzeń poznawczych (UHDRS) R, p		Nasilenie zaburzeń zachowania (UHDRS) R, p		Nasilenie zaburzeń poznawczych (MMSE) R, p		Nasilenie objawów depresyjnych (BDI) R, p	
	Latencja sakad odruchowych	0,690	0,040	0,451	0,005	0,346	0,006	0,316	0,042	-0,422	0,005	-0,323	0,005	-0,345	0,025	-0,145
Czas trwania sakad	-0,222	0,157	0,422	0,005	0,140	0,377	-0,002	0,990	0,078	0,010	0,022	0,898	-0,147	0,354	0,035	0,826
Amplituda sakad odruchowych	-0,159	0,315	-0,474	0,002	-0,285	0,045	0,075	0,637	0,034	0,080	0,291	0,038	0,177	0,263	0,042	0,794
Prędkość sakad odruchowych	0,058	0,717	-0,489	0,005	-0,351	0,012	-0,376	0,020	0,012	0,890	0,391	0,005	0,077	0,630	-0,170	0,282
Latencja w teście przerwy	0,112	0,478	-0,012	0,939	0,227	0,148	0,324	0,036	-0,231	0,060	0,353	0,019	-0,406	0,008	-0,138	0,384
Latencja w teście nakładania	0,084	0,596	-0,074	0,642	0,013	0,937	0,197	0,212	-0,342	0,070	0,321	0,001	-0,595	0,000	-0,167	0,292
Liczba sakad naprzemiennych	-0,109	0,493	-0,251	0,108	0,451	0,020	-0,303	0,049	0,456	0,010	0,210	0,050	0,414	0,006	0,116	0,466
Latencja sakad naprzemiennych	0,252	0,107	0,578	0,030	0,35	0,001	0,409	0,049	0,450	0,001	-0,352	0,010	-0,587	0,000	-0,090	0,569
Czas trwania sakad naprzemiennych	0,005	0,974	0,331	0,032	0,120	0,490	-0,125	0,429	0,231	0,061	0,252	0,107	-0,355	0,021	0,020	0,898
Amplituda sakad naprzemiennych	0,063	0,692	0,122	0,442	-0,451	0,033	-0,090	0,569	0,121	0,065	0,291	0,042	-0,318	0,040	-0,069	0,664
Prędkość sakad naprzemiennych	0,090	0,570	-0,076	0,631	-0,351	0,012	-0,045	0,777	0,231	0,070	0,291	0,042	-0,212	0,177	-0,186	0,239
Odsetek błędnie wykonanych sakad Kierowanych wskazówką	-0,154	0,330	-0,368	0,045	0,351	0,035	0,049	0,759	0,567	0,001	-0,40	0,045	0,178	0,260	0,046	0,774
Latencja sakad kierowanych wskazówką	0,230	0,143	-0,350	0,045	0,309	0,038	0,114	0,471	0,450	0,005	-0,40	0,045	-0,203	0,197	-0,055	0,729
SPG	0,050	0,238	0,143	0,550	-0,617	0,383	0,462	0,538	0,702	0,298	0,731	0,269	0,180	0,820	0,495	0,505
OKNG 20	0,056	0,987	0,055	0,980	0,165	0,835	0,0904	0,910	0,590	0,41	-0,017	0,983	0,781	0,219	0,5688	0,431
OKN 40	0,090	0,890	0,023	0,788	-0,382	0,618	0,406	0,594	0,828	0,172	0,541	0,459	0,541	0,459	0,684	0,316
OKN 60	0,076	0,784	0,044	0,677	-0,646	0,354	0,533	0,467	0,693	0,307	0,656	0,344	0,196	0,804	0,597	0,403

4.7. Zaburzenia gałkoruchowe u chorych na drżenie samoistne w zależności od występowania parkinsonowskich i mózdkowych objawów towarzyszących

Wśród chorych na ET wyodrębniono 4 podgrupy w zależności od obecności lub braku objawów towarzyszących takich jak objawy mózdkowe i parkinsonowskie. W pierwszej grupie było 17 (34 %) chorych z drżeniem pozycyjnym i/lub kinetycznym (DPK), w drugiej 6 (12 %) chorych z towarzyszącymi objawami parkinsonowskimi (OP) takimi jak drżenie spoczynkowe, objaw koła zębatego oraz spowolnienie ruchowe, w trzeciej 20 (40 %) chorych z towarzyszącymi objawami mózdkowymi (OM) takimi jak drżenie zamiarowe, dyzmetria, zaburzenia chodu tandemowego oraz 7 (14 %) chorych z towarzyszącymi objawami parkinsonowskimi i mózdkowymi (OPM). Grupy OP, OM oraz OPM charakteryzowały się starszym wiekiem oraz dłuższym czasem trwania choroby, dodatkowo grupy OM i OPM charakteryzowały się większym nasileniem objawów ocenionym w skali CRST w porównaniu do grupy chorych DPK. Nie stwierdzono istotnych różnic wieku zachorowania między podgrupami chorych na ET.

W grupie chorych z towarzyszącymi objawami parkinsonowskimi u 3 (50,0 %) osób stwierdzono drżenie spoczynkowe, spowolnienie i objaw koła zębatego, u 1 (16,7 %) osoby drżenie spoczynkowe i objaw koła zębatego, u 1 (16,7 %) osoby drżenie spoczynkowe i u 1 (16,7 %) osoby spowolnienie ruchowe. W grupie chorych z towarzyszącymi objawami mózdkowymi u 10 (50,0 %) chorych stwierdzono drżenie zamiarowe, u 3 (15,0 %) osób dysdiadochokinezę, u 3 (15,0 %) osób drżenie zamiarowe i dysdiadochokinezę, u 2 (10,0 %) osób drżenie zamiarowe i zaburzenia chodu tandemowego oraz u 2 (10,0 %) osób drżenie zamiarowe, dysdiadochokineza i zaburzenia chodu tandemowego. W grupie chorych z mieszanymi objawami u 5 (83,3 %) stwierdzono spowolnienie i drżenie zamiarowe, u 1 (16,7 %) osoby stwierdzono drżenie spoczynkowe, spowolnienie, drżenie zamiarowe i zaburzenia chodu tandemowego.

Charakterystyka podgrup chorych na ET została przedstawiona w tabeli 27.

Tabela 27. Porównanie danych demograficznych oraz klinicznych chorych na ET z występowaniem i bez parkinsonowskich i mózdkowych objawów towarzyszących.

	DPK	OP	OM	OPM	P	ANALIZA POST HOC
Liczba (%) osób	17 (34%)	6 (12%)	20 (40%)	7 (14%)	-	-
Wiek (lata) Średnia ± SD Mediana Zakres	48,1±23,0 54,0 19 – 79	64,8±11,0 69,5 50 – 76	64,5±21,1 72,0 20 – 86	65,0±21,1 76,0 35 – 82	0,102	-
Płeć, mężczyźni (%)	11 (65%)	3 (50%)	11 (55%)	1 (14%)	-	-
Wiek zachorowania SD (lata): Średnia ± SD Mediana Zakres	36,9±21,5 38,0 7 – 27	39,8±24,7 47,5 9 – 63	42,7±21,6 51,0 0 – 73	40,8±20,4 35,0 19 – 66	0,540	-
Czas trwania choroby (lata): średnia ± SD Mediana Zakres	16,1±31,0 10,0 3-36	29,4±16,7 22,5 6-46	21,1±13,0 20,5 5-65	25,5±9,7 26 14-41	0,002	DPK vs. OP: 0,018 DPK vs. OM: 0,009 DPK vs. OPM: 0,008
Skala CRST: Średni wynik ± SD Mediana Zakres	20,7±11,9 18,0 6 – 59	32,7±8,5 31,5 23 – 473	33,3±12,5 34,5 10 – 54	43,1±18,0 47 17 – 69	0,002	DPK vs. OM: 0,005 DPK vs. OPM: 0,000

W analizie parametrów sakad odruchowych (latencja, czas trwania, amplituda, prędkość) nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między poszczególnymi podgrupami chorych na ET a grupa kontrolną. W analizie parametrów sakad wolicjonalnych stwierdzono statystycznie istotne wydłużenie interlatencji sakad naprzemiennych w podgrupach chorych z towarzyszącymi objawami mózdkowymi (OM, OPM) w porównaniu do pozostałych podgrupy chorych (DPK oraz OP) oraz wydłużenie latencji sakad kierowanych wskazówką w grupie chorych z współwystępującymi objawami parkinsonowskimi i mózdkowymi w porównaniu do chorych bez objawów towarzyszących (DPK). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic czasu trwania, amplitudy oraz prędkości sakad naprzemiennych oraz odsetka błędów w teście sakad kierowanych wskazówką między badanymi podgrupami chorych na ET. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic SPG oraz OKNG między badanymi podgrupami chorych na ET.

Wyniki analizy parametrów ruchów szybkich oraz ruchów wolnych ruchów gałek ocznych w ET w zależności od występowania objawów parkinsonowskich i mózdkowych zostały zaprezentowane w tabelach od 28 do 32.

Tabela 28. Porównanie parametrów sakad odruchowych u chorych na ET z występowaniem i bez parkinsonowskich i mózdkowych objawów towarzyszących.

	DPK	OP	OM	OMP	p
Latencja sakad odruchowych (ms)	225,7±90,4	283,7± 76,6	272,1 ±97,7	298,86±47,0	0,180
	195,0	263,0	277,5	260,0	
	125,0 – 503,0	204,0 – 391,0	159,0 – 562,0	192,0-619,0	
Czas trwania sakad odruchowych (ms)	67,9±12,5	66,3±6,4	66,0±15,2	70,1±9,3	0,892
	68,0	65,0	67,5	67,0	
	34,0 – 86,0	58,0 – 76,0	29,0 – 105,0	60,0-85,0	
Amplituda sakad odruchowych (deg)	19,0± 3,3	19,0±2,8	17,6±4,5	18,4±1,8	0,788
	19,3	19,9	17,8	19,0	
	9,0 – 25,4	15,4 – 22,9	5,5 – 23,9	15,4-20,8	
Prędkość sakad odruchowych (deg/s)	529,9± 62,4	520,2±93,4	472,2±117,2	488,1± 51,5	0,263
	611,0	515,5	481,5	477,0	
	407,0 – 846,0	389,0 – 663,0	238,0 – 661,0	435,0-594,0	
Latencja sakad odruchowych w teście przerwy (ms)	168,4±62,6	185,2±66,0	208,0±77,3	195,1±40,4	0,151
	144,0	175,0	189,0	201,0	
	101,0 – 359,0	130,0 – 307,0	114,0 – 408,0	142,0-256,0	
Latencja sakad odruchowych w teście nakładania (ms)	259,3±86,4	293,2±107,3	310,1±102,5	272,8±44,2	0,220
	243,0	240,0	285,0	284,0	
	177,0 – 522,0	202,0 – 474,0	191,0 – 626,0	209,0 – 313,0	

Tabela 29. Porównanie parametrów sakad wolicjonalnych u chorych na ET z występowaniem i bez parkinsonowskich i mózdkowych objawów towarzyszących.

	DPK	OP	OM	OMP	p	Analiza post hoc
Liczba sakad naprzemiennych (n)	50,7±14,0	45,5±4,3	44,0±11,6	39,7±10,5	0,363	
	47,0	47,0	44,5	43,0		
	26,0 – 73,0	38,0 – 49,0	31,0 – 69,0	17,0 – 58,0		
Interlatencja sakad naprzemiennych (ms)	593,5±132,0	633,2± 66,0	821,7±123,2	998,4±123,2	0,000	DPK vs. OM: 0,001 DPK vs. OMP: 0,001 OP vs. OM: 0,031 OP vs. OMP: 0,003
	533,0	613,5	851,5	910,0		
	247,0 – 572,0	577,0 – 764,0	424,0 – 963,0	704,0 – 1686,0		
Czas trwania sakad naprzemiennych (ms)	69,7±13,6	65,8±10,9	72,3±12,0	74,4±12,1	0,557	-
	67,0	64,0	70,0	70,0		
	50,0 – 107,0	53,0 – 82,0	52,0 – 93,0	58,0 – 104,0		
Amplituda sakad naprzemiennych (deg)	19,6± 4,1	18,8± 2,4	20,4± 5,1	17,2±4,0	0,210	-
	20,1	18,8	20,7	17,7		
	10,2 – 28,3	15,1 – 21,6	11,4 – 29,9	11,7 – 21,3		
Prędkość sakad naprzemiennych (deg/s)	528,3±118,5	515,2± 38,4	513,5±151,4	450,1±109,6	0,347	-
	553,0	516,0	525,5	459,0		
	247,0 – 752,0	457,0 – 568,0	312,0 – 691,0	300,0 – 647,0		
Odsetek błędów w teście sakad kierowanych wskazówką (%)	24,1± 24,2	26,4±14,2	31,6±15,2	37,0± 18,7	0,133	-
	18,0	22,8	32,7	38,6		
	0 – 92,0	9,9 – 52,6	1,1-54,5	10,0 – 53,5		
Latencja sakad kierowanych wskazówką (ms)	453,3±83,9	512,3±139,8	544,0±126,7	712,8±126,4	0,009	DPK vs. OMP: 0,003
	455,0	507,0	540,0	685,0		
	262,0 – 602,0	345,0 – 760,0	300,0 – 788,0	450,0 – 923,0		

Tabela 30. Porównanie parametrów ruchów wolnych u chorych na ET z występowaniem i bez parkinsonowskich i mózdkowych objawów towarzyszących.

	DPK	OP	OM	OMP	p
SPG (%)	80,8±7,9	69,8±16,8	71,8±10,1	72,0±16,0	0,735
	77,9	69,8	67,6	78,1	
	73,7-91,9	57,9-81,7	64,6-83,4	49,3-89,7	
OKNG 20 deg (%)	73,2±1,7	34,5±35,5	63,0±20,0	72,2±55,3	0,548
	76,0	34,5	53,5	59,2	
	52,0-93,0	9,5-59,5	49,5-86,0	32,5-82,5	
OKNG 40 deg (%)	31,5±1,5	14,2±16,6	22,7±10,0	32,7±28,7	0,634
	26,5	14,2	23,0	25,5	
	13,0-48,5	2,5-26,0	12,5-32,5	6,5-89,0	
OKNG 60 deg (%)	16,7±1,4	11,5±15,5	9,2±4,8	13,5±6,8	0,884
	8,0	11,5	10,0	12,7	
	5,0-34,5	5,0-22,5	4,0-13,5	3,0-21,5	

Analiza częstości występowania zaburzeń gałkoruchowych wykazała jedynie częstsze występowanie wydłużenia latencji sakad kierowanych wskazówką w grupie chorych z towarzyszącymi objawami parkinsonowskimi i mózdkowymi w porównaniu do pozostałych podgrup chorych na ET. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic występowania pozostałych badanych zaburzeń gałkoruchowych w zależności od obrazu klinicznego choroby (Tabela 31).

Tabela 31. Porównanie częstości występowania zaburzeń ruchów sakadowych u chorych na ET z występowaniem i bez parkinsonowskich i mózdkowych objawów towarzyszących.

Rodzaj zaburzenia	Liczba (%) chorych z grupy DPK	Liczba (%) chorych z grupy OP	Liczba (%) chorych z grupy OM	Liczba (%) chorych z grupy OMP	p
Wydłużenie latencji sakad odruchowych	1 (5,9 %)	2 (33,3 %)	3 (15 %)	1 (14,3 %)	0,422
Hipometria sakad odruchowych	6 (35,3 %)	3 (50,0 %)	8 (40,0 %)	4 (57,1 %)	0,762
Hipermetria sakad odruchowych	3 (17,6 %)	1 (16,7 %)	4 (20,0 %)	1 (14,3 %)	0,988
Hipometria i hipermetria sakad odruchowych	0	0	3 (15,0 %)	1 (14,3 %)	0,295
Suma osób z dysmetrią sakad odruchowych	9 (52,9 %)	4 (66,7 %)	14 (70,0 %)	5 (71,4 %)	0,705
Spowolnienie sakad odruchowych	0	0	1 (5 %)	0	0,675
Wydłużenie latencji w teście przerwy	0	0	1 (5 %)	0	0,675
Wydłużenie latencji w teście nakładania	1 (5,9 %)	1 (16,7 %)	2 (10,0 %)	0	0,698
Zmniejszenie liczny sakad naprzemiennych	1 (5,7 %)	0	0	1 (14,3 %)	0,366
Wydłużenie interlatencji sakad naprzemiennych	0	0	0	1 (14,3 %)	0,062
Wydłużenie czasu trwania sakad naprzemiennych	0	0	0	0	1,000
Hipometria sakad naprzemiennych	1 (5,9 %)	0	0	0	1,000
Hipermetria sakad naprzemiennych	1 (5,9 %)	0	0	0	1,000
Hipometria i hipermetria sakad naprzemiennych	1 (5,9 %)	3 (50,0 %)	4 (20,0 %)	3 (42,9 %)	0,079
Suma osób z dysmetrią sakad naprzemiennych	1 (11,8 %)	0	5 (25,0 %)	2 (28,6 %)	0,425
Spowolnienie sakad naprzemiennych	2 (11,8 %)	0	1 (5,0 %)	0	0,576
Zwiększeni odsetka błędów w teście sakad kierowanych wskazówką	2 (11,8 %)	0	0	0	0,600
Wydłużenie latencji sakad kierowanych wskazówką	0	0	0	3 (42,9 %)	0,000

Tabela 32. Częstość występowania zaburzeń ruchów wolnych i fiksacji wzrokowej u chorych na ET z występowaniem i bez parkinsonowskich i mózdkowych objawów towarzyszących.

Rodzaj zaburzenia	Liczba (%) chorych z grupy DPK N = 5	Liczba (%) chorych z grupy OP N = 2	Liczba (%) chorych z grupy OM N = 3	Liczba (%) chorych z grupy OMP N = 6	P
Sakady nadążne	1 (20,0 %)	1 (50,0 %)	2 (66,7 %)	3 (50,0 %)	0,617
Zmniejszenie SPG	3 (60,0 %)	1 (50,0 %)	2 (66,7 %)	4 (66,7 %)	0,776
Zmniejszenie OKNG 20 deg	0	1 (50,00%)	0	2 (33,3 %)	0,265
Zmniejszenie OKNG 40 deg	1 (20,0%)	1 (50,0%)	1 (33,3%)	1 (16,7%)	0,785
Zmniejszenie OKNG 60 deg	1 (20,0%)	1 (50,0%)	1 (33,3%)	1 (16,7%)	0,785
Intruzje sakadyczne	0	0	0	2 (33,3 %)	0,217

4.8. Zaburzenia gałkoruchowe a przebieg drżenia samoistnego

Grupa chorych na ET została podzielona na 3 podgrupy w zależności od fazy przebiegu choroby. Do pierwszej grupy (I) zaliczono chorych w początkowej fazie choroby, u których objawy charakteryzowały się łagodnym narastaniem. Do drugiej grupy zostały zakwalifikowane osoby w fazie pośredniej choroby, u których ET miało przebieg stacjonarny. Do trzeciej grupy (III) zakwalifikowano osoby w późnej fazie choroby, u których objawy charakteryzowały się stopniowym narastaniem.

Charakterystyka grup w zależności od fazy przebiegu choroby została zaprezentowana w tabeli 33.

W analizie parametrów sakad odruchowych stwierdzono istotne statystycznie skrócenie amplitudy w grupie III w porównaniu do grupy I ($p=0,006$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pozostałych parametrów sakad odruchowych w zależności od fazy zaawansowania ET. Tylko częstość występowania dysmetrii sakad odruchowych była zależna od fazy choroby: była największa w trzeciej fazie choroby (77,3 %), nieco mniejsza w fazie drugiej (65 %) i najmniejsza w fazie pierwszej (25 %) ($p = 0,019$). Wyniki analizy badanych parametrów oraz zaburzeń gałkoruchowych zostały zaprezentowane w tabelach od 34 do 37.

Tabela 33. Porównanie podstawowych danych demograficznych i klinicznych chorych w różnych fazach przebiegu ET.

	I	II	III	p	Analiza post hoc
No. (odsetek)	8 (16,0 %)	20 (40,0 %)	22 (44,0 %)	-	-
Średni wiek ± SD lat Mediana Zakres	42,9±21,9 38,5 19,0-76,0	56,6±23,7 67,0 20,0-87,0	58,9±20,1 65,5 45,0-85,0	0,018 ¹	1 vs. 3: 0,021
Liczba (%) mężczyzn	6 (75,0 %)	7 (35,0 %)	13 (59,0 %)	0,121 ²	-
Średni wiek zach. ± SD Mediana Zakres	33,5±20,0 25,0 16,0-67,0	40,3±24,0 52,0 1,0-73,0	42,4±18,0 47,0 1,0-66,0	0,756 ¹	-
Średni czas trwania choroby ± SD lat Mediana Zakres	9,4±7,9 6,0 3,0-26,0	16,4±11,0 13,0 5,0-42,0	25,7±11,7 26,0 11,0-65,0	0,000 ¹	1 vs. 3: 0,000 2 vs. 3: 0,014
Średni wynik CRST ±SD Mediana Zakres	17,6±7,7 18,0 6,0-28,0	27,2±14,2 22,5 1,0-59,0	39,1±13,0 37,5 17,0-69,0	0,000 ¹	1 vs. 3: 0,001 2 vs. 3: 0,021

¹ - Analiza z zastosowaniem testu ANOVA Kruskala-Wallis. ² - Analiza z zastosowaniem testu χ^2 Pearsona.

Tabela 34. Porównanie parametrów sakad odruchowych w różnych fazach przebiegu ET.

	I	II	III	p	Analiza post hoc
Latencja sakad odruchowych (ms)	178,4±35,2	263,0± 86,3	293,43 ±118,2	0,757	-
	179,5	241,5	274,0		
	125,0-234,0	163,0-503,0	159,0 – 619,0		
Czas trwania sakad odruchowych (ms)	62,6±13,6	68,9±8,5	67,6±15,5	0,961	-
	62,5	68,0	67,0		
	34,0-82,0	54,0-86,0	29,0 – 105,0		
Amplituda sakad odruchowych (deg)	18,5±4,1	19,2±2,7	17,6±4,2	0,006	1 vs. 3: 0,021
	19,4	19,4	17,9		
	9,0-22,4	14,9-25,4	5,5 – 22,9		
Prędkość sakad odruchowych (deg/s)	545,9±45,3	505,8±68,2	476,5± 119,4	0,047	-
	535,0	496,0	477,0		
	497,0-616,0	389,0-656,0	238,0 – 663,0		
Latencja sakad odruchowych w teście przerwy (ms)	137,5±28,6	184,4±58,6	215,5±75,4	0,818	-
	135,5	171,0	189,0		
	101,0-187,0	127,0-359,0	114,0 – 408,0		
Latencja sakad odruchowych w teście nakładania (ms)	211,4±25,8	286,8±78,6	311,4±107,9	0,534	-
	219,0	262,0	280,0		
	177,0-245,0	197,0-522,0	191,0 – 626,0		

Tabela 35. Porównanie parametrów sakad wolicjonalnych w różnych fazach przebiegu ET.

	I	II	III	p
Liczba sakad naprzemiennych (n)	55,9±14,9	46,4±10,4	42,6±11,9	0,691
	61,0	46,0	43,0	
	31,0-73,0	26,0-69,0	17,0 – 64,0	
Interlatencja sakad naprzemiennych (ms)	542,1± 144,8	695,0± 120,2	857,0 ± 231,5	0,755
	491,0	709,5	869,0	
	407,0-846,0	442,0-942,0	424,0-1686,0	
Czas trwania sakad wolicjonalnych (ms)	66,9±8,0	70,1±13,6	73,3±13,9	0,384
	63,5	69,0	72,0	
	60,0-82,0	50,0-107,0	52,0 – 104,0	
Amplituda sakad naprzemiennych (deg)	19,3±1,4	20,4± 5,1	18,9± 3,0	0,552
	19,3	21,6	19,2	
	17,1-21,3	10,2-29,9	11,7-25,2	
Prędkość sakad wolicjonalnych (deg/s)	533,6± 67,2	529,7± 111,1	486,8± 115,0	0,219
	562,0	531,0	504,0	
	404,0-602,0	247,0-752,0	300,0-691,0	
Odsetek błędów w teście sakad kierowanych wskazówką (%)	23,3±22,7	26,3± 20,4	35,0± 15,7	0,327
	15,5	21,9	38,4	
	3,3-69,7	0-92,0	1,1-53,5	
Średnia latencja kierowanych wskazówką (ms)	391,9±64,0	514,7± 86,5	585,6± 161,8	0,900
	392,0	511,5	589,0	
	262,0-467,0	315,0-760,0	300,0-897,0	

Tabela 36. Porównanie parametrów ruchów wolnych w różnych fazach przebiegu ET.

	I	II	III	p
SPG (%)	86,0±16,0	77,3±10,5	70,3±13,4	0,342
	86,0	77,9	67,6	
	58,8-92,0	57,9-91,9	49,3-89,7	
OKNG 20 deg (%)	52,0±22,1	77,4±49,6	55,1±17,3	0,314
	68,0	67,7	59,0	
	34,0-87,0	9,5-82,5	32,5-86,0	
OKNG 40 deg (%)	26,5±22,2	32,6±27,9	23,3±8,3	0,939
	25,0	24,5	23,5	
	2,5-89,0	2,5-89,0	6,5-32,5	
OKNG 60 deg (%)	18,0±11,0	15,5±13,0	11,8±5,2	0,849
	15,0	14,0	12,0	
	5,0-33,0	5,0-34,5	3,0-20,5	

Tabela 37. Porównanie częstości występowania zaburzeń ruchów gałek ocznych w różnych fazach przebiegu ET.

Rodzaj zaburzenia	I (n=8)	II (N=20)	III (N=22)	p
Wydłużenie latencji sakad odruchowych	0	3 (15,0 %)	4 (18,2 %)	0,421
Wydłużenie czasu trwania sakad odruchowych	0	2 (10,0 %)	3 (13,64 %)	0,524
Hipometria sakad odruchowych	1 (12,5 %)	11 (38,1 %)	9 (42,9 %)	0,150
Hipermetria sakad odruchowych	1 (12,5 %)	1 (4,8 %)	5 (22,7 %)	0,657
Hipometria i hipermetria sakad odruchowych	0	1 (4,8 %)	3 (14,3 %)	0,346
Suma osób z zaburzeniami metryczności sakad	1 (25,0 %)	13 (65,0 %)	17 (77,3 %)	0,019
Spowolnienie sakad odruchowych	0	0	1 (4,55 %)	0,506
Wydłużenie latencji w teście przerwy	0	0	1 (4,55 %)	0,506
Wydłużenie latencja w teście nakładania	0	1 (5,0 %)	3 (13,6 %)	0,653
Zmniejszenie liczny sakad naprzemiennych	0	1 (5,0 %)	1 (5,0 %)	0,815
Wydłużenie interlatencji sakad naprzemiennych	0	0	1 (4,55 %)	0,506
Wydłużenie czasu trwania sakad naprzemiennych	0	0	0	-
Hipometria sakad naprzemiennych	3 (37,5 %)	4 (20,0 %)	4 (18,2 %)	0,555
Hipermetria sakad naprzemiennych	1 (12,5 %)	4 (20,0 %)	4 (18,2 %)	0,873
Spowolnienie sakad naprzemiennych	0	1 (5,0 %)	0	0,471
Zwiększeni odsetka błędów w teście sakad kierowanych wskazówką	1 (12,5 %)	1 (5,0 %)	0	0,292
Wydłużenie latencji sakad kierowanych wskazówką	0	0	0	0,241
Sakady nadążne	0	3 (42,9 %)	4 (57,1 %)	0,491
Zmniejszenie wzmocnienia SP	0	5 (62,5 %)	6 (85,7 %)	0,193
Zmniejszenie wzmocnienia OKN 20 deg	0	1 (12,5 %)	2 (28,6 %)	0,642
Zmniejszenie wzmocnienia OKN 40 deg	0	3 (37,5 %)	1 (14,3 %)	0,495
Zmniejszenie wzmocnienia OKN 60 deg	0	3 (37,5 %)	1 (14,3 %)	0,491
Intruzje sakadyczne	0	0	2 (28,6 %)	0,231

4.9. Zaburzenia galkoruchowe a zaburzenia funkcji poznawczych u chorych na drżenie samoistne

Ocena funkcji poznawczych za pomocą testów neuropsychologicznych wykazała istotnie niższą punktację w teście Stroopa u chorych na ET w porównaniu do grupy kontrolnej ($68,7 \pm 70,8$ i $135,7 \pm 86,7$; $p = 0,001$) (Tabela 38). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w teście Rey'a, teście symboli-cyfr, teście fluencji słownej, teście powtarzania cyfr, teście Bentona, teście generowania liczb losowych między grupą chorych na ET a grupą kontrolną. Stwierdzono istotne statystycznie korelacje testu Stroopa z latencją sakad odruchowych, latencją sakad naprzemiennych oraz latencją sakad kierowanych wskazówką (Tabela 39).

Tabela 38. Porównanie wyników oceny funkcji poznawczych w grupie chorych na ET i w grupie kontrolnej.

	ET	Grupa kontrolna	p
Test Rey'a - lista A 1	5,1±1,8	5,3±2,3	0,862
Test Rey'a - lista A 2	7,3±2,1	8,0±3,6	0,722
Test Rey'a - lista A 3	9,1±2,8	8,8±3,6	0,564
Test Rey'a - lista A 4	9,6±2,7	9,6±3,8	0,931
Test Rey'a - lista A 5	10,4±2,4	10,2±3,6	0,825
Test Rey'a - lista B	4,8±1,9	5,4±2,6	0,384
Test Rey'a - lista A 6	9,1±3,0	8,0±4,2	0,223
Test Rey'a - lista A po 20 min. przerwy	9,0±3,2	7,7±5,0	0,297
Test Rey'a – rozpoznawanie lista A	11,3±2,8	9,9±4,7	0,574
Test Rey'a – rozpoznawanie lista B	4,5±3,3	5,3±4,4	0,641
Test Stroopa	68,7±70,8	135,7±86,7	0,001
Test symboli-cyfr	41,7±17,6	42,0±20,5	1,000
Test fluencji słownej - litery	33,9±13,2	36,4±12,2	0,501
Test fluencji słownej - zwierzęta	15,9±7,1	18,7±8,4	0,241
Test powtarzania cyfr wprost	4,5±1,9	4,1±2,2	0,272
Test powtarzania cyfr wstak	3,7±1,6	3,7±1,9	0,862
Test Bentona	12,7±2,4	12,4±2,6	0,757
Test generowania liczb losowych	163,6±87,8	171,7±76,4	0,621

Tabela 39. Wyniki oceny korelacji między wybranymi parametrami ruchów sakadowych a wynikami testów neuropsychologicznych w ET.

	Latencja sakad odruchowych	Liczba sakad naprzemiennych	Latencja sakad naprzemiennych	Latencja sakad kierowanych wskazówką	Odsetek błędów w teście sakad kierowanych wskazówką
Test Rey`a - lista A 1	0,035	0,594	0,427	0,034	0,111
Test Rey`a - lista A 2	0,001	0,066	0,070	0,005	0,028
Test Rey`a - lista A 3	0,001	0,035	0,060	0,013	0,078
Test Rey`a - lista A 4	0,001	0,016	0,018	0,053	0,161
Test Rey`a - lista A 5	0,001	0,025	0,025	0,009	0,059
Test Rey`a - lista B	0,004	0,125	0,119	0,033	0,031
Test Rey`a - lista A 6	0,002	0,052	0,157	0,094	0,095
Test Rey`a - lista A po 20 min. przerwy	0,000	0,047	0,107	0,026	0,169
Test Rey`a – rozpoznawanie lista A	0,001	0,007	0,009	0,187	0,121
Test Rey`a – rozpoznawanie lista B	0,021	0,075	0,092	0,002	0,138
Test Stroopa	0,015	0,232	0,033	0,032	0,394
Test symboli-cyfr	0,003	0,087	0,023	0,004	0,052
Test fluencji słownej - litery	0,023	0,012	0,006	0,023	0,085
Test fluencji słownej - zwierzęta	0,017	0,202	0,060	0,101	0,064
Test powtarzania cyfr wprost	0,735	0,206	0,632	0,561	0,694
Test powtarzania cyfr wspak	0,546	0,486	0,923	0,045	0,019
Test Bentona	0,019	0,013	0,013	0,050	0,346
Test generowania liczb losowych	0,005	0,025	0,002	0,012	0,190

5. DYSKUSJA

Wyniki przeprowadzonego badania wskazują na częste występowanie zaburzeń gałkoruchowych u chorych na ET. Badanie potwierdziło także dotychczasowe wyniki prac wskazujących na częstym występowanie zaburzeń gałkoruchowych w innych chorobach neurodegeneracyjnych. Różne formy zaburzeń gałkoruchowych stwierdzono ogółem u blisko 70 % chorych na ET. W dostępnej literaturze nie ma badań odnoszących się do częstości występowania zaburzeń gałkoruchowych w ET. Autorzy dwóch publikacji na ten temat [Helmchen i wsp., 2003; Trillenberga i wsp., 2006] oceniali na stosunkowo małej liczbie chorych (17 i 12 chorych) tylko wybiórczo niektóre zaburzenia, m.in. dysmetrię sakad odruchowych i spowolnienie ruchu wodzenia. Na podstawie przeprowadzonej oceny można stwierdzić, że częstość zaburzeń gałkoruchowych w ET jest porównywalna z innymi chorobami neurodegeneracyjnymi, takimi jak PD, SCA i HD. Różne formy zaburzeń gałkoruchowych w badanym materiale występowały u 76,9 % chorych na PD, u 83,3 % chorych na SCA i 75,0 % chorych na HD.

Najczęściej występującym zaburzeniem gałkoruchowym u chorych na ET było spowolnienie ruchu wodzenia (68,7 %), kolejnym dysmetria sakad odruchowych (64,0 %), a najrzadziej występowało spowolnienie wolnej fazy OKN (25,0 %). Stwierdzone zaburzenia potwierdzają hipotezę dysfunkcji lub uszkodzenia części grzbietowej robaka mózdzku u chorych na ET.

Przeprowadzone badanie jest pierwszym, w którym ocenie poddano sakady wolicjonalne u chorych na ET. W grupie chorych z współwystępującymi objawami mózdkowymi (OM oraz OPM) stwierdzono wydłużenie interlatencji sakad naprzemiennych oraz latencji sakad kierowanych wskazówką. Te wyniki mogą wskazywać na zaangażowanie ośrodków czołowych lub połączeń czołowo-podkorowo-mózdkowych w patogenezę ET. Nie stwierdzono występowania innych zaburzeń gałkoruchowych, w tym: wydłużenia latencji, spowolnienia czy wydłużenia czasu trwania sakad odruchowych, zmniejszenia liczby, dysmetrii, spowolnienia czy wydłużenia czasu trwania sakad naprzemiennych czy zwiększenia odsetka błędów w teście sakad kierowanych wskazówką u chorych na ET.

Częstość występowania spowolnienia ruchu wodzenia u chorych na ET była największa w trzeciej fazie choroby (85,7 %) i wyraźnie mniejsza w fazie drugiej (62,5 %). Nie stwierdzono występowania spowolnienia ruchu wodzenia w pierwszej fazie choroby, ale może to być spowodowane małą liczbą uczestników badania będących w tej fazie. W pracy Helmchena i wsp. (2003), jedynej dotychczas opublikowanej pracy, w której ocenie poddano ruch wodzenia u chorych na ET, również stwierdzono występowanie spowolnienia

tego ruchu w tej grupie chorych. W pracy brakuje jednak informacji o liczbie osób ze spowolnieniem ruchu wodzenia w badanym materiale chorych. Badanie zostało przeprowadzone na grupie 17 chorych z ET, która została podzielona na grupę 7 chorych z dominującym drżeniem pozycyjnym i 10 chorych z dominującym drżeniem zamiarowym. Ruch wodzenia został oceniony w paradygmacie fali sinusoidalnej oraz w paradygmacie Rashbassa (ang. *step-ramp*) [Rashbassa, 1961]. Paradygmat Rashbassa rozpoczyna się od wyświetlenia centralnego punktu fiksacji wzrokowej, następnie po zniknięciu tego punktu losowo po prawej lub po lewej stronie pojawia się punkt obwodowy, który porusza się ze stałą prędkością w kierunku dośrodkowym lub odśrodkowym. Ten paradygmat daje możliwość oceny oddzielnie fazy akceleracji i fazy podtrzymania ruchu wodzenia, które są charakteryzowane przez parametry takie jak: latencja i metryczność pierwszej sakady, latencja i przyspieszenie fazy akceleracji oraz prędkość fazy podtrzymania ruchu wodzenia. W badaniu Helmchena i wsp. nie stwierdzono wydłużenia latencji pierwszej sakady, natomiast wykazano redukcję przyspieszenia fazy akceleracji oraz obniżenie prędkości szczytowej fazy podtrzymania ruchu wodzenia w obu badanych grupach chorych na ET w porównaniu do grupy kontrolnej, przy czym oba parametry wykazywały istotnie niższe wartości w grupie chorych z dominującym drżeniem zamiarowym w porównaniu do grupy z dominującym drżeniem pozycyjnym. Natomiast w paradygmacie fali sinusoidalnej stwierdzono, podobnie jak w naszej pracy, redukcję wartości SPG w porównaniu z grupą kontrolną, przy czym nie wykazano istotnych różnic wartości tego parametru między grupą z dominującym drżeniem zamiarowym a dominującym drżeniem pozycyjnym. Podobnie w naszej pracy nie stwierdzono istotnych różnic wartości SPG między badanymi podgrupami chorych różniącymi się obrazem klinicznym (DPK, OP, OM, OMP).

Odsetek chorych ze spowolnieniem ruchu wodzenia w naszym badaniu był podobny w podgrupie chorych DPK (60,0 %), co w grupach OP (50,0 %), OM (66,7 %) i OPM (66,7 %), co może świadczyć o występowaniu dysfunkcji mózdzku niezależnie od obecności lub braku innych towarzyszących objawów ruchowych w ET. W paradygmacie fali sinusoidalnej ruch wodzenia jest oceniany globalnie, z tego powodu na podstawie samej wartości SPG nie potrafimy powiedzieć czy spowolnienie dotyczy fazy akceleracji czy też fazy podtrzymania ruchu wodzenia. W związku z tym nie możemy zróżnicować ewentualnego spowolnienia fazy akceleracji ruchu wodzenia związanego z upośledzeniem uwagi charakteryzującego się wydłużeniem latencji pierwszej sakady, czyli związanego z uszkodzeniem wyższych ośrodków mózgowych, od zaburzenia pochodzenia mózdkowego, w którym w początkowej fazie ruchu stwierdza się redukcję przyspieszenia.

Najważniejszą strukturą uczestniczącą w generowaniu ruchu wodzenia jest mózdzek [Leigh i Zee, 2006]. Resekcja mózdzku całkowicie znosi ruch wodzenia [Westheimer i Blair, 1974]. Spowolnienie ruchu wodzenia jest objawem wskazującym na uszkodzenie okoruchowych ośrodków pnia mózgu jak również ośrodków mózdkowych zlokalizowanych w obrębie kłączka i przykłączka [Zee i wsp., 1981; Stone and Lisberger, 1990; Rambold i wsp., 2002] oraz grzbietowej części robaka mózdzku (płacik VI, VII i grudka) [Heinen i Keller, 1996] wraz z leżącym pod nim półkulowym jądrem wierzchu [Suzuki i Keller, 1988]. Obie fazy ruchu wodzenia są kontrolowane przez te same ośrodki mózdkowe. W naszym badaniu nie stwierdzono istotnego uszkodzenia wyższych ośrodków mózgowych, a jedynie niewielkie wydłużenie interlatencji sakad naprzemiennych oraz sakad kierowanych wskazówką w grupie chorych z towarzyszącymi objawami mózdkowymi. Nie stwierdzono także istotnych zaburzeń funkcji poznawczych w wykonanych testach neuropsychologicznych. Z tego względu sądzimy, iż stwierdzone spowolnienie ruchu wodzenia wynika z dysfunkcji grzbietowej części robaka mózdzku oraz leżącego pod nim półkulowego jądra wierzchu. W naszym badaniu nie stwierdzono korelacji między wartością SPG a nasileniem drżenia. W badaniu Helmchena i wsp. stwierdzono korelację między nasileniem drżenia a zmniejszeniem przyspieszenia i prędkości szczytowej ruchu wodzenia ocenionych w paradygmacie Rashbassa, natomiast w pracy nie ma informacji czy udało się wykazać zależność wartości SPG w paradygmacie fali sinusoidalnej od nasilenia drżenia.

W naszej pracy spowolnienie ruchu wodzenia występowało także w pozostałych badanych grupach chorych: w PD u 76,9%, w SCA u 83,3%, w HD u 75,0%. Dotychczas opublikowane prace z udziałem chorych na SCA potwierdzają częste występowanie spowolnienia ruchu wodzenia w tej grupie chorych. W badaniu Klostermanna i wsp. spowolnienie ruchu wodzenia zostało stwierdzone u trójki spokrewnionych z sobą chorych na SCA typu 1 [Klostermann i wsp., 1997]. W badaniu Wessela i wsp. spowolnienie ruchu wodzenia zostało stwierdzone u 89,0 % chorych z zanikiem mózdzku, 90,0 % chorych z zanikiem oliwkowo-mostowo-mózdkowym oraz u 86,0 % chorych na ataksję Friedreicha. Częstość występowania spowolnienia ruchu wodzenia wśród chorych na SCA w naszym badaniu była podobna (83,3 %) i była porównywalna do grupy chorych w trzeciej fazie ET (85,7 %) [Wessel i wsp., 1998]. Nasze badanie potwierdziło także wyniki innych prac, w których stwierdzono spowolnienie ruchu wodzenia u chorych na PD oraz HD [Kennard i Lueck, 1989].

Dysmetria sakad odruchowych w naszej pracy w grupie chorych na ET (64,0 %) występowała prawie dwukrotnie częściej w porównaniu z grupą kontrolną (33,3 %), przy czym hipometria występowała u 42,0 %, hipermetria u 18,0 %, a współwystępowanie hipometrii i hiperetrii stwierdzono u 8,0 % chorych na ET. Wyniki występowania hipometrii oraz hiperetrii w grupie chorych na ET były zbliżony do wyników w grupie SCA (40,5 %, 26,2 % i 7,14 %). Znaczną przewagę występowania hipometrii nad hiperetrią stwierdzono w grupie chorych na PD (66,0 i 8,0 %) oraz HD (36 i 6,0 %), przy czym odsetek chorych z hiperetrią w powyższych grupach był porównywalny do grupy kontrolnej (9,5 %). Te wyniki potwierdzają dane pochodzące z dotychczasowych opublikowanych prac dowodzących występowania hipometrii sakad odruchowych w PD [Bronstein i Kennard, 1985; White i wsp., 1983; Kennard i Lueck, 1989; Lueck i wsp., 1992; Vidailhet i wsp., 1994; MacAskill i wsp., 2002; Blekher i wsp., 2009; Shaikh i wsp., 2011; Matsumoto i wsp., 2011] oraz HD [Winograd-Gurvich i wsp., 2003]. W naszej pracy wykazano także częstsze w porównaniu z grupą kontrolną występowanie hipometrii sakad naprzemiennych u chorych na PD oraz HD. Odsetek chorych z hipometrią sakad naprzemiennych w obu tych grupach (70,0 % i 60,0 %) był większy niż odsetek chorych z hipometria sakad odruchowych (66,0 % i 36,0 %). Te wyniki potwierdzają częstsze występowanie zaburzeń metryczności sakad wolicjonalnych niż sakad odruchowych u chorych na PD [Kennard i Lueck, 1989] i HD [Winograd-Gurvich i wsp., 2003].

W grupie chorych na ET występowanie zaburzeń metryczności sakad naprzemiennych było porównywalne do grupy kontrolnej.

Ocena występowania zaburzeń metryczności sakad odruchowych w ET dotychczas była tematem jedynie dwóch prac [Helmchen i wsp., 2003; Trillenberga i wsp. 2006]. W pracy Helmchena i wsp. (2003) stwierdzono występowanie hipometrii sakad odruchowych u 16 % chorych na ET oraz u 20 % osób z grupy kontrolnej. Autorzy nie podają informacji o tym, czy w badanym materiale chorych występowała hipermetria sakad odruchowych. Jak dotąd brak jest publikacji na temat metryczności sakad wolicjonalnych u chorych na ET.

Dysmetria sakad odruchowych jest objawem charakterystycznym dla dysfunkcji części grzbietowej robaka mózdzku oraz jąder wierzchu bądź jego aferentnych lub eferentnych połączeń [Bötzel i wsp. 1993; Leigh i Zee, 2006]. Do innych zaburzeń gałkoruchowych spowodowanych dysfunkcją zalicza się zaburzenie inicjacji oraz podtrzymanie ruchu wodzenia, a także upośledzenie supresji VOR przez skłon głowy (ang. *head tilt*) polegające na wydłużeniu czasu trwania oczopląsu jak również upośledzenie OKN. W pracy Helmchena i wsp. stwierdzono zaburzenia inicjacji i podtrzymania ruchu wodzenia oraz

upośledzenie supresji VOR, ale nie potwierdzono występowania dysmetrii sakad odruchowych ani upośledzenia OKN u chorych na ET, co powoduje, że wyniki pracy nie są spójne. Autorzy tej pracy próbują wyjaśnić brak istotnych różnic odsetka osób z dysmetrią sakad odruchowych między grupą chorych na ET a grupą kontrolną możliwością występowania u chorych na ET korekcji zaburzeń metryczności na drodze mechanizmu rekalkibracji układu sakadowego zachodzącego z udziałem kory mózdzku, która wysyła impulsację do jądra wierzchu. Mechanizm ten został zbadany na grupie małp z gatunku rehus makak z uszkodzeniem części grzbietowej robaka mózdzku przez Barasha i wsp. (1999). Fetter i wsp. opisali przypadki pacjentów z przewlekłym uszkodzeniem mózdzku, u których nie stwierdzono dysmetrii sakad odruchowych, przy równoczesnym występowaniu innych zaburzeń gałkoruchowych związanych z uszkodzeniem mózdzku jak spowolnienie ruchu wodzenia, spowolnienie OKN czy upośledzenie supresji VOR przez skłon głowy [Fetter i wsp., 1994]. Dysmetria może nie być obecna u wszystkich chorych z określoną patologią mózdzku. Moshner i wsp. w badaniu na grupie 27 chorych z chorobą neurodegeneracyjną mózdzku, wśród których było 7 chorych z ataksją Friedreicha, 9 chorych z zanikiem mózdzku oraz 10 z zanikiem oliwkowo-mostowo-mózdzkowym stwierdzili występowanie dysmetrii u odpowiednio 85,0 %, 88 % oraz 100 % chorych spośród badanych grup [Moshner i wsp., 1994].

W naszym badaniu ocena metryczności została przeprowadzona z zastosowaniem podobnych kryteriów zakresu norm amplitudy sakad odruchowych jak w pracy Helmchena i wsp. [Bötzel i wsp., 1993; Moschner i wsp., 1994; Wessel i wsp., 1998]. Nie oceniano jedynie występowania sakad korekcyjnych, gdyż urządzenie *Saccadometer Advanced* rejestruje tylko pierwszą sakadę.

Niniejsze badanie zostało przeprowadzone na ponad trzykrotnie większej grupie chorych niż badanie Helmchena i wsp. oraz czterokrotnie większej niż badanie Trillenberga i wsp., co zwiększyło prawdopodobieństwo na znalezienie się w badanym materiale chorych z dysmetrią sakad odruchowych.

W drugim badaniu [Trillenberg i wsp., 2006] podobnie jak w naszym do analizy metryczności użyto amplitudę pierwszej sakady. W analizie amplitudy nie oceniano odsetka sakad hipometrycznych oraz hipermetrycznych u poszczególnych uczestników badania, a jedynie wykonano analizę wariancji amplitudy, która nie wykazała statystycznie istotnych różnic między chorymi na ET a grupą kontrolną. Taki rodzaj analizy może nie ujawnić występowania zaburzeń metryczności, szczególnie w przypadku współwystępowania sakad hipometrycznych oraz hipermetrycznych w badanym materiale. W naszym badaniu

porównanie wariancji amplitud sakad odruchowych między chorymi na ET a pozostałymi badanymi grupami chorych także nie ujawniło istotnych różnic.

W niniejszej pracy w podgrupach z obecnością ruchowych objawów towarzyszących (OP, OM i OPM) odsetek chorych z dysmetrią sakad odruchowych był większy (odpowiednio: 66,7 %, 70,0 % i 71,4 %) w porównaniu do grupy chorych bez objawów towarzyszących (52,9 %), przy czym proporcje występowania sakad hipometrycznych, hipermetrycznych oraz współwystępowania sakad hipometrycznych i hipermetrycznych były podobne (odpowiednio: 50,0, 16,7 i 0 %; 40,0, 20,0 i 15,0 %; 57,1, 14,3 i 14,3 %; 35,3, 17,6 i 0 %). Występowanie dysmetrii sakad odruchowych w grupach chorych z objawami mózdkowymi (OM i OPM) było podobne, co u chorych na SCA (76,2 %). Ponadto zaobserwowano częstsze występowanie dysmetrii sakad u chorych znajdujących się drugiej (85,0 %) i trzeciej fazie (68,2 %) choroby w porównaniu do chorych w fazie pierwszej (25 %). Wyniki dotyczące metryczności sakad odruchowych wskazują na udział mózdku w patogenezie początkowej fazy ET mimo braku mózdkowych objawów klinicznych. Wzrost odsetka chorych z dysmetrią sakad odruchowych w kolejnych fazach choroby może wskazywać na stopniowe narastanie dysfunkcji mózdku wraz z postępem choroby.

Badanie wykazało występowanie spowolnienia fazy wolnej OKN dla prędkości stymulacji 20 deg/s u 18,7 %, a dla 40 deg/s i 60 deg/s u 25,0 % chorych na ET. Dotychczas opublikowano tylko jedną pracę, w której ocenie poddano OKN u chorych na ET [Helmchen i wsp. 2003]. W tej pracy porównano wartość OKNG dla prędkości 60 deg/s i 90 deg/s między grupą chorych na ET a grupą kontrolną i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic. W pracy nie oceniano odsetka osób z obniżoną wartością OKNG. W naszej pracy redukcję wartości OKNG stwierdzono także u 66,7 % chorych na SCA dla prędkości 20 deg/s, 40 deg/s i 60 deg/s. W pracy Wessela i wsp. (1998) redukcję OKNG dla prędkości 90 deg/s stwierdzono u 86,0 % chorych z ataksją Friedreicha, 78,0 % z zanikiem mózdku i 90,0 % z zanikiem oliwkowo-mostowo-mózdkowym. Nasze badanie potwierdziło także doniesienia o występowaniu redukcji OKNG u chorych na PD i HD [Kennard i Lueck, 1989]

W badaniu nie stwierdzono istotnego wydłużenia latencji sakad odruchowych ani wolicjonalnych w całej analizowanej grupie chorych na ET w porównaniu do grupy kontrolnej jak również pozostałych badanych grup chorych (PD, SCA i HD). Nie stwierdzono także wydłużenia latencji sakad odruchowych w żadnej z pozostałych badanych grup chorych (PD, SCA i HD). W zakresie sakad wolicjonalnych stwierdzono istotne statystycznie wydłużenie tych sakad jedynie w grupie chorych na HD, co potwierdza wyniki

dotychczasowych prac dowodzących częstszego występowaniu wydłużenia latencji sakad wolicjonalnych niż odruchowych u tych chorych [Tian i wsp., 1989; Lasker i Zee, 1997]. Wyniki oceny latencji sakad odruchowych u chorych na ET pozostają w zgodzie z wynikami dotychczas opublikowanych prac [Helmchen i wsp., 2003; Trillenberga i wsp., 2008] i wskazują na brak uszkodzenia połączeń PEF i SC [Pierrot-Deseilligny i wsp., 1991]. Według naszej wiedzy analiza latencji sakad wolicjonalnych u chorych na ET nie była dotychczas przedmiotem badań. W analizie między grupami chorych z różnym obrazem klinicznym ET (DPK, OP, OM, OPM) stwierdzono, że w grupie z współwystępującymi objawami mózdkowymi latencje sakad wolicjonalnych zarówno naprzemiennych jak kierowanych wskazówką były istotnie wydłużone w porównaniu do grupy chorych bez objawów towarzyszących, jak również w przypadku sakad naprzemiennych w porównaniu do grupy z współwystępującymi objawami parkinsonowskimi. Nie stwierdzono jednak zmniejszenia liczby sakad naprzemiennych ani zwiększenia odsetka błędów w teście sakad kierowanych wskazówką w żadnej z podgrup ET. Grupy chorych z objawami parkinsonowskimi oraz mózdkowymi były istotnie starsze w porównaniu do grupy chorych bez towarzyszących objawów ruchowych, jednak by wyeliminować wpływ wieku na wyniki analizy zastosowano testy statystyczne wykluczające wpływ wieku na te parametry. Otrzymane wyniki mogą wskazywać na niewielkie uszkodzenie wyższych ośrodków mózgowych jak kora mózgowa, połączenia korowo-podkorowe lub jądra podstawy w grupie chorych na ET z towarzyszącymi objawami mózdkowymi. W badaniu nie stwierdzono istotnego wydłużenia interlatencji sakad naprzemiennych ani latencji sakad kierowanych wskazówką w grupie chorych z towarzyszącymi objawami parkinsonowskimi, lecz z uwagi na małą liczebność tej grupy te wyniki nie stanowią wystarczającego dowodu na brak zajęcia jąder podstawy w tej grupie chorych. Wydłużenie latencji ruchów sakadowych nie jest objawem charakterystycznym dla uszkodzenia mózdku, pnia mózgu bądź ich połączeń, gdzie znajduje się domniemany proces patologiczny w ET [Deuschl i wsp., 2001; Pinto i wsp., 2003]. Wydłużenie latencji sakad wolicjonalnych zostało opisane w wielu chorobach neurodegeneracyjnych jak m.in. AD [Boxer i wsp., 2006], HD [Tian i wsp., 1991; Lasker i Zee, 1997], czy PD [Bronstein i Kennard, 1985; Briand i wsp., 1999; Chan i wsp., 2005], w których proces chorobowy obejmuje ośrodki korowe (FEF, DLPC), jądra podstawy lub połączenia korowo-podkorowych. Do innych objawów uszkodzenia wyżej wymienionych struktur zalicza się zaburzenia funkcji poznawczych takie jak: upośledzenie funkcji wykonawczych, uwagi, pamięci operacyjnej, fluencji słownej, spowolnienie psychomotoryczne oraz upośledzenie orientacji wzrokowo-przestrzennej. Wydłużenie

latencji ruchów sakadowych, które wykazywało zależność od nasilenia zaburzeń funkcji wykonawczych stwierdzono u chorych na SCA typu 2 [Rodríguez-Labrada i wsp., 2011], choroby w przebiegu której proces patologiczny obejmuje mózdzek, płaty czołowe, CN i SNpr. W trzech badaniach z zastosowaniem funkcjonalnego neuroobrazowania [Şahin i wsp. 2006; Cerasa i wsp. 2009; Passamonti i wsp., 2011] oraz licznych badaniach neuropsychologicznych potwierdzono występowanie subklinicznych zaburzeń funkcji poznawczych w ET. W pierwszym doniesieniu na temat zaburzeń funkcji poznawczych w ET wykazano występowanie subtelnych zaburzeń funkcji wykonawczych takich jak uwaga i myślenie koncepcyjne [Gasparini i wsp., 2001]. W kolejnych pracach opisano także zaburzenia funkcji językowych [Lombradi i wsp., 2001; Troster i wsp., 2002; Duane i Vermilion, 2002; Higginson i wsp., 2008], rozpoznawania twarzy [Lombardi i wsp., 2001; Troster i wsp., 2002], zaburzenia uwagi [Troster i wsp., 2002; Duane i Vermilion, 2002], zaburzenia pamięci zarówno krótko- jak i długotrwałej [Troster i wsp., 2002; Duane i Vermilion, 2002; Higginson i wsp., 2008], zaburzenia hamowania reakcji [Troster i wsp., 2002; Duane i Vermilion, 2002], zaburzenia funkcji wzrokowo-przestrzennych [Higginson i wsp., 2008] oraz zaburzenia funkcji wykonawczych [Benito – Leon i wsp., 2006; Kim i wsp., 2009]. Pierwsze z neuroobrazowych badań funkcjonalnych zostało przeprowadzone, co ważne, na grupie młodych osób z zastosowaniem tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (ang. *single photon emission computed tomography*, SPECT). W badanej grupie chorych na ET na podstawie wyników testów neuropsychologicznych stwierdzono niewielki deficyt w zakresie pamięci operacyjnej oraz funkcji wzrokowo-przestrzennych. Nie stwierdzono istotnych różnic miejscowego przepływu krwi (ang. *regional cerebral blood flow*, rCBF) między grupą chorych z ET a grupą kontrolnej. Zaobserwowano jednak ujemna korelacje między spadkiem rCBF w płatach czołowych i nasileniem drżenia oraz wynikami niektórych testów neuropsychologicznych. Wykazano także istotną statystycznie korelację między nasileniem drżenia oraz wynikami testów oceniających funkcje wykonawcze. Autorzy pracy wyjaśniają występowanie powyższej korelacji istnieniem wspólnego patomechanizmu powodującego zarówno drżenie, jak i zaburzenia funkcji wykonawczych angażującego pętle czołowo – mózdkowe. W drugiej pracy z zastosowaniem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (ang. *functional resonance imaging*, fMRI) potwierdzono nasiloną aktywności ośrodków przedczołowych (DLPFC) oraz dolnego płata ciemieniowego u chorych na ET w porównaniu do grupy kontrolnej podczas wykonywania testów neuropsychologicznych oceniających funkcje wykonawcze [Cerasa i wsp., 2010]. W badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą chorych na ET a grupą

kontrolną w wynikach zastosowanego w badaniu testu neuropsychologicznego. Na podstawie wyników tego badania można wyciągnąć wniosek o istnieniu mechanizmów kompensujących dysfunkcje uszkodzonych struktur w układzie nerwowym, które w przypadku chorych na ET miałyby polegać na zwiększeniu „wysiłku intelektualnego”. W trzeciej pracy także wykorzystano technikę fMRI, a podczas badania zadanie chorych polegało na wykonywaniu testów angażujących pamięć operacyjną. W badaniu stwierdzono w grupie chorych na ET, którzy uzyskali mniejszą ilość punktów w testach neuropsychologicznych m.in. dysfunkcję połączeń między strukturami odpowiadającymi za funkcje wykonawcze (DLPFC, wzgórze, dolny płąt ciemieniowy), a także połączeń między odnogą I a płacikiem VI mózdzku. Wyniki badania wskazują na istotną rolę mózdzku w kontrolowaniu funkcji wykonawczych u chorych na ET.

W naszym badaniu nie stwierdzono innych zaburzeń sakad wolicjonalnych związanych z uszkodzeniem okolic czołowo – podkorowych jak zwiększenia odsetka popełnianych błędów w teście sakad kierowanych wskazówką oraz zmniejszenia liczby sakad naprzemiennych w żadnej podgrupie chorych na ET. Brak występowania tych zaburzeń przy równoczesnej obecności wydłużenia latencji sakad wolicjonalnych może wskazywać na niewielki stopień uszkodzenia. W celu oceny aktywacji płatów czołowych i mózdzku u chorych z ET wskazane jest przeprowadzenie funkcjonalnych badań neuroobrazowych podczas wykonywania sakad wolicjonalnych. W naszym badaniu potwierdzono korelację między nasileniem zaburzeń funkcji wykonawczych w ET a latencją zarówno sakad wolicjonalnych jak i naprzemiennych.

W badaniu nie stwierdzono istotnego statystycznie wydłużenia latencji sakad odruchowych w paradygmatach przerwy i nakładania u chorych na ET w porównaniu do grupy kontrolnej jak również w porównaniu do pozostałych badanych grup chorych. U chorych na ET w paradygmacie przerwy obserwowano prawidłowe skrócenie latencji sakad odruchowych, a w paradygmacie nakładania wydłużenie tej latencji. Podobne wyniki uzyskano w grupach chorych na PD i SCA, jak również w grupie kontrolnej. Brak wpływu efektu przerwy na latencję sakad odruchowych oraz nadmierne wydłużenie latencji w paradygmacie nakładania dały się zaobserwować w grupie chorych na HD. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie latencji w teście przerwy i nakładania między chorymi na ET różniącymi się obrazem klinicznym (DPK, OP, OM, OMP). Nie stwierdzono także istotnych różnic między chorymi znajdującymi się w różnych fazach przebiegu ET. Wprowadzenie przerwy między zniknięciem centralnego punktu fiksacji wzrokowej a pojawieniem się punktu obwodowego powoduje skrócenia latencji sakad i zwiększenie

odsetka sakad ekspresowych, podczas gdy utrzymanie wyjściowego punktu fiksacji wzrokowej w czasie wykonywania sakady w kierunku punktu obwodowego wydłuża czas latencji sakad [Leigh i Zee, 2006]. Strukturami odgrywającymi rolę w tych dwóch fizjologicznych procesach są ośrodki fiksacji wzrokowej zlokalizowane w okolicach czołowych (FEF) oraz SC [Schiller i wsp., 1980]. Przyczyna skrócenia latencji ruchów sakadowych jest dwojaka [Pratt i wsp., 2000]. Po pierwsze zwolnienie fiksacji wzrokowej jest sygnałem dla układu okoruchowego, że za chwilę pojawi się oczekiwany punkt obwodowy. Po drugie zwolnienie fiksacji wzrokowej wyłącza mechanizm fiksacji SC utrzymujący w spoczynku gałki oczne. W teście nakładania utrzymanie wyjściowego punktu fiksacji wzrokowej wymaga zastosowania silniejszego impulsu w układzie okoruchowym celem przewyciężenia mechanizmu utrzymującego fiksację wzrokową, co przekłada się na wydłużenie latencji ruchu sakadowego. Wyniki oceny wpływu paradygmatu przerwy na latencję sakad odruchowych są zgodne z wynikami pracy Trillenberga i wsp. (2006). Wpływ paradygmatu nakładania nie był dotychczas przedmiotem badań u chorych na ET. Wyniki niniejszej pracy dowodzą prawidłowego funkcjonowania FEF oraz SC u większości chorych na ET. Wyniki badania oceny wpływu paradygmatu przerwy i nakładania na latencję sakad odruchowych potwierdziły występowanie upośledzenia inicjacji sakad i znamienne uszkodzenie SC i okolic czołowych u chorych z chorobą Huntingtona [Peltsch i wsp., 2007]. Wyniki oceny skrócenie latencji w teście przerwy oraz jej wydłużenie w chorobie Parkinsona są spójne z wynikami dotychczas opublikowanych prac [Chan i wsp. 2005; Mosimann i wsp., 2005].

W badaniu nie stwierdzono istotnych zaburzeń parametrów dynamicznych sakad, czyli czasu trwania oraz prędkości u chorych na ET w porównaniu do grupy kontrolnej, co potwierdza wyniki dotychczas opublikowanych prac [Helmchen i wsp., 2003; Trillenberg i wsp., 2006]. O prawidłowej dynamice ruchów sakadowych decydują ośrodki pniowego generatora sakad, a w szczególności EBN i OPN, jak również jądra nerwów okoruchowych, połączenia międzyjądrowe, a także nerwy i mięśnie okoruchowe. Wszystkie te struktury, a w szczególności ośrodki pniowego generatora sakad wydają się funkcjonować prawidłowo u chorych na ET.

Podczas rejestracji fiksacji wzrokowej u chorych na ET nie obserwowano oczopląsu, natomiast odsetek intruzji sakadycznych był podobny, co w grupie kontrolnej. Brak występowania zaburzeń fiksacji wzrokowej pozwala na wykluczenie patologii w obrębie pniowych ośrodków okoruchowych u chorych z ET.

W niniejszym badaniu wykazano, że wiek istotnie wpływał na zapis ruchów sakadowych w grupie osób bez chorób neurologicznych. Stwierdzono, że wraz z wiekiem wydłużeniu ulega latencja ruchów sakadowych, następuje spowolnienie tych ruchów, jak również zwiększa się odsetek błędnych odpowiedzi w teście sakad kierowanych wskazówką. Zależność od wieku była silna dla latencji sakad odruchowych, latencji sakad odruchowych w teście przerwy oraz odsetka błędów oraz latencji sakad w teście sakad kierowanych wskazówką, a niewielka dla prędkości sakad odruchowych. Nie udało się wykazać zależności od wieku dla latencji sakad odruchowych w teście nakładania. Istotne wydłużanie się wraz z wiekiem czasu odpowiedzi ruchowej nie tylko ruchów sakadowych ale także motoryki ogólnej zostało udokumentowane wynikami wielu prac [Moschner i Baloh, 1994; Pratt i wsp., 1997; Munoz i wsp., 1998; Litvinova i wsp., 2010]. Przyczyną wydłużania się czasu reakcji z wiekiem jest najprawdopodobniej stopniowa fizjologiczna utrata neuronów kory mózgowej, zmniejszenie liczby wypustek dendrytycznych i gęstości połączeń synaptycznych, zmniejszenie stężenia neurotransmiterów w mózgu [Creasey H i Rapoport SI, 1985; Sherwood i wsp., 2011] jak również zmiany metaboliczne zachodzące w tkance mózgowej wraz z wiekiem [Moeller i wsp., 1996]. Dodatkowo, w przypadku oceny czasu reakcji okoruchowej czynnikiem wpływającym na wydłużenie latencji może być zależne od wieku pogorszenie ostrości wzroku, osłabienie mięśni gałkoruchowych, oraz upośledzenie akomodacji.

W badaniu zaznaczył się także niewielki wpływ wieku na prędkość sakad odruchowych w grupie kontrolnej. Wiek nie miał istotnego wpływu na metryczność oraz czas trwania ruchów sakadowych. Dane literaturowe na temat wpływu wieku na metryczność i parametry dynamiczne sakad są niejednoznaczne. Większość autorów podaje niewielki wpływ wieku na parametry dynamiczne oraz metryczność ruchów sakadowych [Abel i wsp. 1983, Warabi i wsp. 1984; Irving i wsp., 2006] podczas, gdy inni autorzy są jednak zdania, że wpływ wieku ujawnia się dopiero dla sakad o dużej amplitudzie, czyli powyżej 20 deg [Wilson i wsp., 1993] lub wcale [Munoz i wsp., 1998]. Wyniki naszej pracy w tym względzie są zgodne z większością opublikowanych prac. W grupie chorych na ET stwierdzono silny wpływ wieku na latencję sakad odruchowych, sakad odruchowych w teście przerwy oraz nakładania i sakad naprzemiennych. Niewielką zależność od wieku w grupie chorych na ET stwierdzono dla liczby sakad naprzemiennych. Przyczyna, dla której w grupie chorych na ET ujawnił się silny związek latencji sakad szczególnie odruchowych, ale też sakad naprzemiennych z wiekiem może być dwojaka. Po pierwsze nasilenie zmian neurodegeneracyjnych w ET narasta stopniowo z wiekiem, ale ten proces jest rozłożony na

wiele lat [Critchley, 1972]. Po drugie stopniowe wydłużanie latencji sakad z wiekiem może wynikać z roli uszkodzenia płata czołowego lub połączeń korowo-podkorowych w patogenezie ET, co potwierdzają wyniki oceny funkcji poznawczych [Gasparini i wsp., 2001] oraz badania neuroobrazowe [Shin i wsp., 2008]. W grupie chorych na PD stwierdzono silny związek latencji zarówno sakad odruchowych jak i sakad wolicjonalnych z wiekiem, co potwierdza wyniki dotychczasowych prac. W grupie chorych na SCA obserwowano wpływ wieku jedynie na latencję sakad naprzemiennych. W grupie chorych na HD stwierdzono niewielki wpływ wieku na odsetek sakad nieprawidłowych w teście sakad kierowanych wskazówką. W przebiegu HD obserwuje się liczne zaburzenia ruchów sakadowych jak wydłużenie latencji, wydłużenie czasu trwania, skrócenie amplitudy oraz spowolnienie zarówno sakad odruchowych jak i wolicjonalnych, a w testach wymagających zaangażowania wyższych ośrodków mózgowych chorzy popełniają znamiennej ilość pomyłek. Brak wpływu wieku na parametry ruchów sakadowych u chorych na HD pozwala przypuszczać, że zasadniczym czynnikiem mającym wpływ na te parametry są zmiany neurodegeneracyjne występujące w przebiegu choroby. Aby wyeliminować wpływ wieku oraz płci na wyniki naszego badania użyto dobranej względem wieku i płci grupy kontrolnej.

Ograniczeniem badania jest stosunkowo mała liczba osób w grupie kontrolnej, co uniemożliwiło ustalenie norm dla przedziałów wiekowych. Może być to przyczyną niedoszacowania występowania zaburzeń gałkoruchowych szczególnie u młodszych uczestników badania ze względu na szeroki zakres przyjętych wartości prawidłowych. Kolejnym ograniczeniem badania jest rejestracja tylko pierwszej sakady przez urządzenie *Saccadometer Advanced*, co uniemożliwia pełną ocenę metryczności ruchów sakadowych, a mianowicie ocenę występowania, liczby oraz parametrów sakad korekcyjnych lub sakad wielostopniowych. Z uwagi na brak stosownego oprogramowania na wyposażeniu Pracowni Okulografii ruch wodzenia nie był oceniany w paradygmacie *step-ramp*. W badaniu nie oceniano VOR z uwagi na brak na wyposażeniu Pracowni Okulografii niezbędnego do tego celu krzesła przedsiönkowego. Nie badano także konwergencji ani ruchów w płaszczyznach innych niż horyzontalna z uwagi na brak możliwości rejestrowania tych ruchów za pomocą urządzeń będących na wyposażeniu Pracowni Okulografii.

6. WNIOSKI

- I. Zaburzenia gałkoruchowe są częstym objawem drżenia samoistnego występującym u około 70 % chorych.
- II. Najczęstszymi zaburzeniami gałkoruchowymi w drżeniu samoistnym są: dysmetria sakad odruchowych, spowolnienie ruchu wodzenia oraz upośledzenie oczopląsu optokinetycznego. Zaburzenia te są charakterystyczne dla dysfunkcji części grzbietowej robaka mózdzku.
- III. Liczba zaburzeń gałkoruchowych w grupach chorych na drżenie samoistne z obecnością dodatkowych objawów parkinsonowskich i mózdkowych jest większa niż w grupie chorych bez tych objawów.
- IV. W grupie chorych z drżeniem samoistnym z towarzyszącymi objawami mózdkowymi, w porównaniu do innych grup tych chorych, występuje wydłużenie interlatencji sakad naprzemiennych oraz latencji sakad kierowanych wskazówką, co może świadczyć o uszkodzeniu połączeń czołowo-podkoro-mózdkowych w tej grupie chorych.
- V. Spektrum zaburzeń gałkoruchowych w drżeniu samoistnym jest podobne do występującego w innych badanych chorobach neurodegeneracyjnych jak choroba Parkinsona i ataksja rdzeniowo-mózdkowa, co nie pozwala na wykorzystanie badania ruchów gałek ocznych w diagnostyce różnicowej drżenia samoistnego.
- VI. Częstość występowania zaburzeń gałkoruchowych w drżeniu samoistnym rośnie wraz z postępem choroby.

7. PISMIENNIC TWO

1. Abel LA, Troost BT, Dell'Osso LF. The effects of age on normal saccadic characteristics and their variability. *Vision Res.* 1983; 23: 33 – 37.
2. Abel LA. Saccadic deterioration in spinocerebellar degeneration. *Neuroophthalmology* 1985; 5: 145 – 153.
3. Axelrad JE, Louis ED, Honig LS, Flores I, Ross GW, Pahwa R, Lyons KE, Faust PL, Vonsattel JP. Reduced Purkinje cell number in essential tremor: a postmortem study. *Arch Neurol* 2008; 65: 101 – 107.
4. Ali FR, Michell AW, Barker RA, Carpenter RHS. The use of quantitative oculometry in the assessment of Huntington's disease. *Exp Brain Res* 2006; 169: 237 – 245.
5. Antoniades CA, Altham PM, Mason SL, Barker RA, Carpenter R. Saccadometry: a new tool for evaluating presymptomatic Huntington patients. *Neuro report.* 2007; 16; 18 (11): 1133 - 1136.
6. Antoniades CA, Xu Z, Mason SL, Carpenter RH, Barker RA. Huntington's disease: changes in saccades and hand tapping over 3 years. *J Neurol.* 2010; 257 (11): 1890-1898.
7. Antoniades CA, Bak TH, Carpenter RHS, Hodges JR, Barker RA. Diagnostic potential of saccadometry in progressive supranuclear palsy. *Biomarkers Med.* 2007; 1 (4): 487 - 490.
8. Applegate LM, Louis ED: Essential tremor. Mild olfactory dysfunction in a cerebellar disorder. *Parkinsonism and Related Disorders* 2005; 11: 399 – 402.
9. Averbuch-Heller L. Neurology of the eyelids. *Curr Opin Ophthalmol* 1997; 8 (6): 27 - 34.

10. Barash S, Melikyan A, Sivakov A, Zhang M, Glickstein M, Thier P. Saccadic dysmetria and adaptation after lesions of the cerebellar cortex. *J Neurosci*. 1999; 15; 19 (24): 10931 - 10939.
11. Benabid AL, Pollak P, Seigneuret E, Hoffmann D, Gay E, Perret J. Chronic vim thalamic stimulation in Parkinson's disease, essential tremor and extra-pyramidal dyskinesias. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1993; 58: 39 – 44.
12. Benamer HT, Oertel WH, Patterson J i wsp. Prospective study of presynaptic dopaminergic imaging in patients with mild parkinsonism and tremor disorders: part 1. Baseline and 3-month observations. *Mov Disord*. 2003; 18: 977 – 984.
13. Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology* 2001; 66: 69 – 74.
14. 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.
15. Biary N, Koller WC. Essential tongue tremor. *Mov Disord*. 1987; 2 (1): 25 - 29.
16. Biglan KM, Halmagyi M: The eye as a window into disease prevention. *Neurology* 2006; 67: 376 – 377.
17. Biousse V, Skibell BC, Watts RL, Loupe DN, Drews-Botsch C, Newman NJ. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 27; 62 (2): 177 - 180.
18. Blekher T, Johnson SA, Marshall J i wsp. Saccades in presymptomatic and early stages of Huntington disease. *Neurology* 2006; 67: 394 - 399.
19. Blekher T, Weaver M, Rupp J, Nichols WC, Hui SL, Gray J, Yee RD, Wojcieszek J, Foroud T. Multiple step pattern as a biomarker in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009; 15 (7): 506 - 510.

20. Boecker H, Wills AJ, Ceballos-Baumann A, Samuel M, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. The effect of ethanol on alcohol-responsive essential tremor: a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 1996; 39: 650 – 658.
21. Boxer AL, Garbutt S, Rankin KP, Hellmuth J, Neuhaus J, Miller BL, Lisberger SG. Medial versus lateral frontal lobe contributions to voluntary saccade control as revealed by the study of patients with frontal lobe degeneration. *J Neurosci.* 2006; 26 (23): 6354 - 6363.
22. Bötzel K, Rottach K, Büttner U. Normal and pathological saccadic dysmetria. *Brain* 1993; 116: 337 - 353.
23. Bradley WG, Droff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurologia w praktyce klinicznej. Zasady diagnostyki i postępowania.* Redakcja naukowa wydania polskiego: prof. dr hab. n. med. Antoni Prusiński. Wydawnictwo Czelaj Sp. z o. o. Lublin 2006. Tom I Rozdział 39.
24. Braun D, Weber H, Mergner T, Schulte-Monting J. Saccadic reaction times in patients with frontal and parietal lesions. *Brain* 1992; 115: 1359 - 1386.
25. Briand KA, Strallow D, Hening W, Poizner H and Sereno AB. Control of voluntary and reflexive saccades in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research* 1999; 129: 38 – 48.
26. Brin MF, Koller WC. Epidemiology and genetics of essential tremor. *Mov Disord* 1998; (13 Supl. 3): 55 – 63.
27. Bronstein A, Kennard C: Predictive ocular motor control in Parkinson`s disease. *Brain* 1985; 108: 925 - 940.
28. Brooks DJ. Detection of preclinical Parkinson's disease with PET. *Neurology* 1991; 41: 24 – 27.
29. Brooks DJ, Playford ED, Ibanez V, Sawle GV, Thompson PD, Findley LJ i wsp. Isolated tremor and disruption of the nigrostriatal dopaminergic system: an 18f-dopa PET study. *Neurology* 1992; 42: 1554 – 1560.

30. Bucher SF, Seelos KC, Dodel RC, Reiser M, Oertel WH. Activation mapping in essential tremor with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1997; 41: 32 – 40.
31. Bürk K, Fetter M, Abele M, Laccone F, Brice A, Dichgans J, Klockgether T. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: oculomotor abnormalities in families with SCA 1, SCA 2 and SCA 3. *Journal of Neurology* 1999; 246: 789 - 797.
32. Buttner N, Geschwind D, Jen JC, S Perlman, S Pulst, RW Baloh. Oculomotor phenotypes in autosomal dominant ataxias. *Arch Neurology* 1998; 55: 1353 - 1357.
33. Cerasa A, Passamonti L, Novellino F, Salsone M, Gioia MC, Morelli M, Paglionico S, Giofrè L, Arabia G, Quattrone A. Fronto-parietal overactivation in patients with essential tremor during Stroop task. *Neuroreport*. 2010; 21 (2): 148 - 151.
34. Chamberlain W. Restriction of upward gaze with advancing age. *Am J Ophthalmology* 1971; 71: 341 – 346.
35. Chambers JM, Prescott TJ. Response times for visually guided saccades in persons with Parkinson's disease: a meta-analytic review. *Neuropsychologia* 2010; 48 (4): 887 - 899.
36. Chan F, Armstrong IT, Paris G, Riopelle RJ, Munoz DP. Deficits in saccadic eye-movement control in Parkinson`s disease. *Neuropsychologia* 2005; 43 (5): 784 - 796.
37. Chandran V, Pal PK, Reddy JY, Thennarasu K, Yadav R, Shivashankar N. Non-motor features in essential tremor. *Acta Neurol Scand*. 2011; 20: 1 – 6.
38. Chouinard S, Louis ED, Fahn S. Agreement among movement disorders specialist on the clinical diagnosis of essential tremor. *Mov Disord* 1997; 12: 973 – 976.
39. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED. Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol*. 2003; 60: 405 – 410.

40. Colebatch JG, Findley LJ, Frackowiak RS, Marsden CD, Brooks DJ. Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor. *Lancet* 1990; 336: 1028 – 1030.
41. Crawford T, Goodrich S, Henderson L, Kennard C. Predictive responses in Parkinson`s disease: manual keypresses and saccadic eye movements to regular stimulus events. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1989; 52: 1033 - 1042.
42. Creasey H, Rapoport SI. The aging of human brain. *Ann Neurol* 1985; 17: 2-10.
43. Critchley E. Clinical manifestations of essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972; 35: 365 – 372.
44. Cummings JL, Henchcliffe C, Schaier S, Simuni T, Waxman A, Kemp P. The role of dopaminergic imaging in patients with symptoms of dopaminergic system neurodegeneration. *Brain* 2011; 134 (11): 3146 - 3166.
45. DeJong J, Jones G. Akinesia, hypokinesia, and bradykinesia in the oculomotor system of patients with Parkinson`s disease. *Exp. Neurol.* 1971; 32: 58-68.
46. Deng H, Le W, Jankovic J. Genetics of essential tremor. *Brain* 2007; 130: 1456 - 1464.
47. Deuschl G, Bain P, Brin M. Ad Hoc Scientific Committee. Consensus statement of the Movement Disorder Society on tremor. *Mov Disord.* 1998; (13 Supl. 3): 2 – 23.
48. Deuschl G, Elble RJ. The pathophysiology of essential tremor. [Review]. *Neurology* 2000; 54; 11 (Supl. 4): 14 - 20.
49. Deuschl G, Wenzelburger R, Loffler K, Raethjen J, Stolze H. Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain* 2000; 123: 1568 - 1580.

50. Deuschl G, Raethjen, Lindemann M, Krack P. The pathophysiology of tremor. *Muscle & Nerve* 2001; 24: 716 - 735.
51. Duane DD, Vermilion KJ. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology* 2002; 58: 1706.
52. Dupuis MJ, Delwaide PJ, Boucquey D, Gonsette RE. Homolateral disappearance of essential tremor after cerebellar stroke. *Mov Disord* 1989; 4: 183 – 187.
53. Elble RJ. Animal models of action tremor. *Mov Disord* 1998; 13 (Supl. 3): 35 - 39.
54. Erickson-Davis CR, Faust PL, Vonsattel JP, Gupta S, Honig LS, Louis ED. “Hairy baskets” associated with degenerative Purkinje cell changes in essential tremor. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010; 69: 262 – 271.
55. Fahn S, Elton RL, Members of the UPDRS Development Committee: Unified Parkinson’s Disease Rating Scale. [w:] Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M. (red.). *Recent developments in Parkinson’s disease. Vol II. str.153 - 163 i 293 - 304*, McMillan Health Care Information, McMillan, Florham Park NJ, 1987.
56. Fahn SE, Tolosa E, Marin C. Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson’s Disease and Movement Disorders. 2nd ed.* Baltimore, MA: Williams and Wilkins; 1988: 225 – 234.
57. Farkas Z, Szirmai I, Kamondi A. Impaired rhythm generation in essential tremor. *Mov Disord*. 2006; 21: 1196 – 1199.
58. Ferrara J, Jankovic J. Epidemiology and management of essential tremor in children. *Paediatr Drugs*. 2009; 11 (5): 293 - 307.
59. Fetter M, Klockgether T, Schulz JB, Faiss J, Koenig E, Dichgans J. Oculomotor abnormalities and MRI findings in idiopathic cerebellar ataxia. *J Neurol*. 1994; 241 (4): 234 - 241.
60. Findley LJ, Gresty MA. Tremor. *Br J Hosp Med*. 1981; 26 (1): 16 - 32.

61. Findley LJ, Koller WC. Handbook of Tremor Disorders. New York NY: Marcel Dekker; 1995.
62. Garbutt S, Alisa Matlin A, Hellmuth J, Schenk AK, Johnson JK, Rosen H, Dean D, Kramer J, Neuhaus J, Miller BL, Lisberger SG, Boxer AL. Oculomotor function in frontotemporal lobar degeneration, related disorders and Alzheimer's disease. *Brain* 2008; 131: 1268 - 1281.
63. Gasparini M, Bonifati V, Fabrizio E i wsp. Frontal lobe dysfunction in essential tremor. A preliminary study. *J Neurol* 2001; 248: 399 – 402.
64. Gironell A, Kulisevsky J, Pascual-Sedano B, Barbanoj M. Routine neurophysiologic tremor analysis as a diagnostic tool for essential tremor: a prospective study. *J Clin Neurophysiol.* 2004; 21 (6): 446 - 450.
65. Golding CV, Danchavijitr C, Hodqson TL, Tabrizi SJ, Kennard C. Identification of an oculomotor biomarker of preclinical Huntington disease. *Neurology* 2006; 8; 67 (3): 485 - 487.
66. Gulcher JR, Jonsson P, Kong A, Kristjansson K, Frigge ML, Karason A, i wsp. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nat Genet.* 1997; 17: 84 – 87.
67. Hallett M, Dubinsky RM. Glucose metabolism in the brain of patients with essential tremor. *J Neurol Sci* 1993; 114: 45 – 48.
68. Heinen SJ, Keller EL. The function of the cerebellar uvula in monkey during optokinetic and pursuit eye movements: single-unit responses and lesion effects. *Exp Brain Res* 1996; 110: 1 - 14.
69. Helmchen C, Magenow A, Miesner J i wsp. Eye movement abnormalities in essentials tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain* 2003; 126: 1319 - 1332.
70. Higginson CI, Wheelock VL, Levine D, King DS, Pappas CT, Sigvardt KA. Cognitive deficits in essential tremor consistent with frontosubcortical dysfunction. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2008: 1 – 6.

71. Higgins JJ, Pho LT, Nee LE. A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov Disord.* 1997; 12: 859 – 864.
72. Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17 (5): 427 – 442.
73. Hood AJ, Amador SC, Cain AE, Briand KA, Al-Refai AH, Schiess MC, Sereno AB. Levodopa slows prosaccades and improves antisaccades: an eye movement study in Parkinson`s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78 (6): 565 - 570.
74. Hornabrook RW, Nagurney JT. Essential tremor in Papua, New Guinea. *Brain* 1976; 99: 659 – 672.
75. Hubble JP, Busenbark KL, Pahwa R, Lyons K, Koller WC. Clinical expression of essential tremor: effects of gender and age. *Mov Disord* 1997; 12: 969 – 972.
76. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford Li wsp. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson`s disease: a clinic-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181 - 184.
77. Huntington Study Group (Kiebertz K, pierwszy autor). The Unified Huntington`s Disease Rating Scale: Reliability and Consistency. *Mov Dis* 1996; 11: 136 – 142.
78. Hutton J, Albrecht J, Kuskowski M, Schut L. Abnormal ocular motor function predicts clinical diagnosis of familial ataxia. *Neurology* 1987; 37: 698 - 701.
79. Irving EI, Steinbach MJ, Lillakas L i wsp. Horizontal saccades dynamic across the human life span. *Invest Ophtalmol Vis Sci.* 2006; 47: 2478 – 2484.
80. Jain S, Lo SE, Louis ED. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor. *Arch Neurol.* 2006; 63, 1100 – 1104.

81. Jiménez-Jiménez FJ, Rubio L, Alonso-Navarro H, Calleja M, Pilo-de-la-Fuente B, Plaza-Nieto JF, Benito-León J, García-Ruiz PJ, Agúndez JA. Impairment of rapid repetitive finger movements and visual reaction time in patients with essential tremor. *Eur J Neurol*. 2010; 17 (1): 152 - 159.
82. Joti P, Kulashkhar S, Behari M, Murthy A. Impaired inhibitory oculomotor control in patients with Parkinson`s disease. *Exp Brain Res* 2007; 177 (4): 447 – 57.
83. Jenkins IH, Bain PG, Colebatch JG, Thompson PD, Findley LJ, Frackowiak RS i wsp. A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections. *Ann Neurol* 1993; 34: 82 – 90.
84. Keller EL, Gandhi NJ, Shieh JM. Endpoint accuracy in saccades interrupted by stimulation in the Omnipause region in monkeys. *Vis Neurosci* 1996; 13: 1059 – 1067.
85. Kennard C, Lueck CJ. Oculomotor abnormalities in diseases of the basal ganglia. *Review in Neurology* 1985; 145: 587 - 595.
86. Kerber KA, Ishiyama GP, Baloh RW. A longitudinal study of oculomotor function in normal older people. *Neurobiol. Aging* 2006; 27: 1346 – 1353.
87. Kimming H, Haussmann K, Mergner T, Lucking CH. What is pathological with gaze shift fragmentation in Parkinson`s disease? *J Neurol* 2002; 249: 683 - 692.
88. Klebe S, Stolze H, Gensing K, Volkmann J, Wenzelburger R, Deuschl G. Influence of alcohol on gait in patients with essential tremor. *Neurology* 2005; 65: 96 – 101.
89. Klostermann W, Zühlke C, Heide W, Kömpf D, Wessel K. Slow saccades and other eye movements disorders in spinocerebellar atrophy type 1. *Journal of Neurology* 1997; 244: 105 - 111.
90. Koeppen AH, Hans MS. Supranuclear ophthalmoplegia in olivopontocerebellar degeneration. *Neurology* 1976; 26: 764 - 768.

91. Koeppen AH. The nucleus pontis centralis caudalis in Huntington's disease. *J Neurol Sci* 1989; 91 (1-2): 129 - 141.
92. Koller WC, Rubino FA. Combined resting-postural tremors. *Arch Neurol* 1985; 42: 683 – 684.
93. Köster B, Deuschl G, Lauk M, Timmer J, Guschlbauer B, Lücking CH. Essential tremor and cerebellar dysfunction: abnormal ballistic movements. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 400 – 405.
94. Kronenbuerger M, Gerwig M, Brol B, Block F, Timmann D. Eyeblink conditioning is impaired in subjects with essential tremor. *Brain*. 2007; 130: 1538 – 1551.
95. Lacritz LH, Dewey R, Jr., Giller C, Cullum CM. Cognitive functioning in individuals with “benign” essential tremor. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002; 8: 125 – 129.
96. Larsson T, Sjögren T. Essential tremor: a clinical and genetic population study. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1960; 36 (Supl. 144): 1 – 176.
97. Lasker AG, Zee DS, Hain TC, Folstein SE, Singer HS. Saccades in Huntington's disease: slowing and dysmetria. *Neurology* 1988; 38, 427 - 431.
98. Lasker AG, Zee David. Oculomotor abnormalities in Huntington`s disease. *Vision Res*. 1997; 37; 24: 3639 – 3645.
99. Lacritz LH, Dewey R Jr, Giller C, Cullum CM. Cognitive function in individuals with “begin” essential tremor. *J International Neuropsych Society* 2002; 8: 125 – 129.
100. Leegwater-Kim J, Louis ED, Pullman SL, Floyd AG, Borden S, Moskowitz CB i
wsp. Intention tremor of the head in patients with essential tremor. *Mov Disord*
2006; 21: 2001 – 2005.

101. Leigh RJ, Newman SA, Folstein SE, Lasker AG, Jensen BA. Abnormal ocular motor control in Huntington's disease. *Neurology* 1983; 33: 1268 – 1275.
102. Leigh RJ, Parhad IM, Clark AW, Buettner-Ennever JA and Folstein SE. Brainstem findings in Huntington's disease. Possible mechanisms for slow vertical saccades. *J Neurol Sci*, 1985; 71 2–3: 247 – 256.
103. Leigh RJ, Kennard C. Using saccades as a research tool in the clinical neuroscience. *Brain* 2004; 127: 460 – 477.
104. Leigh RJ, Zee DS. *The neurology of eye movements*. 4th edition. New York: Oxford University Press; 2006.
105. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, Quinn N, Sethi KD, Shults C, Wenning GK. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord*. 2003; 18 (5): 467 - 486.
106. Litvinova AS, Ratmanova PO, Evina EI, Bogdanov RR, Kunitsyna AN, Napalkov DA. Age Related Changes in Saccadic Eye Movements in Healthy Subjects and Patients with Parkinson's Disease. *Human Physiology*, 2011; 37 (2): 161 – 167.
107. Lombardi WJ, Woolston DJ, Roberts JW, Gross, RE. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology* 2001; 57: 785 – 790.
108. Lou JS, Jankovic J. Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology* 1991; 41: 234 – 238.
109. Louis ED, Blair Ford MS, Lee H i wsp. Diagnostic Criteria for essential tremor. *Arch Neurol*. 1998; 55: 823 – 828.
110. Louis ED, Ford B, Barnes LF. Clinical subtypes of essential tremor. *Arch Neurol*. 2000 Aug; 57 (8): 1194 - 1198.

111. Louis ED, Shungu DC, Chan S, Mao X, Jurewicz EC, Watner D. Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neurosci Lett* 2002; 333: 17 – 20.
112. Louis ED, Shungu DC, Mao X, Chan S, Jurewicz EC. Cerebellar metabolic symmetry in essential tremor studied with ¹H magnetic resonance spectroscopic imaging: implications for disease pathology. *Mov Disord* 2004; 19: 672 - 677.
113. Louis ED: Essential tremor [Review]. *Lancet Neurol* 2005; 4: 100 - 110.
114. Louis ED, Honig LS, Vonsattel JP, Maraganore DM, Borden S, Moskowitz CB. Essential tremor associated with focal nonnigral Lewy bodies: a clinicopathologic study. *Arch Neurol* 2005; 62: 1004 – 1007.
115. Louis ED, Vonsattel JP, Honig LS, Ross GW, Lyons KE, Pahwa R. Neuropathologic findings in essential tremor. *Neurology* 2006; 66: 1756 – 1759.
116. Louis ED, Vonsattel JP, Honig LS, Lawton A, Moskowitz C, Ford B, Frucht S. Essential tremor associated with pathologic changes in the cerebellum. *Arch. Neurol.* 2006; 63: 1189 - 1193.
117. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, Pahwa R, Lyons KE, Ross GW, Borden S, Moskowitz CB, Lawton A, Hernandez N. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007; 130: 3297 – 3307.
118. Louis ED, Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F. Self-reported depression and antidepressant medication use in essential tremor: cross-sectional and prospective analyses in a population-based study. *Eur J Neurol.* 2007; 14: 1138 – 1146.
119. Louis ED, Vonsattel JP. The emerging neuropathology of essential tremor. *Mov Disord* 2007; 23: 174 – 182.

120. Louis ED. Essential tremors: a family of neurodegenerative disorders? *Arch Neurol* 2009; 66: 1202 - 1208.
121. Louis ED, Yi H, Erickson-Davis C, Vonsattel JP, Faust PL. Structural study of Purkinje cell axonal torpedoes in essential tremor. *Neurosci Lett*. 2009; 450: 287 – 291.
122. Louis ED. Factor analysis of motor and nonmotor signs in essential tremor: are these signs all part of the same underlying pathogenic process? *Neuroepidemiology*. 2009; 33 (1): 41 - 46.
123. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP i wsp. Torpedoes in Parkinson's disease, Alzheimer's disease, essential tremor, and control brains. *Mov Disord*. 2009; 24 (11): 1600- 1605.
124. Louis ED. Essential tremor as a neuropsychiatric disorder. *J Neurol Sci*. 2010; 15; 289 (1-2): 144 - 148.
125. Louis ED, Benito-Leon J, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F. Faster rate of cognitive decline in essential tremor cases than controls: a prospective study. *Eur J Neurol*. 2010; 17 (10): 1291 - 1297.
126. Louis ED. Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry. *Lancet. Neurol*. 2010; 9: 613 – 622.
127. Louis ED i Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Mov Disord* 2010; 13: 5 – 10.
128. Louis ED, Asabere N, Agnew A, Moskowitz CB, Lawton A, Cortes E i wsp. Rest tremor in advanced essential tremor: a post-mortem study of nine cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 261 - 265.

129. Lueck CJ, Tanyeri S, Crawford TJ, Henderson L, Kennard C. Saccadic eye movements in Parkinson's disease: I. Delayed saccades. *Q J Exp Psychol A* 1992; 45 (2): 193 - 210.
130. MacAskill MR, Anderson TJ, Jones RD. Adaptive modification of saccade amplitude in Parkinson`s disease. *Brain* 2002; 125: 1570 – 1582.
131. Marshall VL, Reiningner CB, Marquardt M i wsp. Parkinson`s disease is overdiagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: a 3-year European multicenter study with repeat [123I] FP-CIT SPECT. *Mov Disord.* 2009; 24: 500 – 508.
132. Martinelli P, Gabellini AS, Gulli MR, Lugaresi E. Different clinical features of essential tremor: a 200-patient study. *Acta Neurol Scand.* 1987;75 (2): 106 - 111.
133. Matsumoto H, Terao Y, Furubayashi T, Yugeta A, Fukuda H, Emoto M, Hanajima R, Ugawa Y. Small saccades restrict visual scanning area in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011 Aug 1; 26 (9): 1619 - 1626.
134. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Reaserch Reviews* 2000; 31: 236 – 250.
135. Moeller JR, Ishikawa T, Dhawan V, Spetsieris P, Mandel F, Alexander GE, Grady C, Pietrini P i Eidelberg D. The metabolic topography of normal aging. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 1996; 16: 385 – 398.
136. Moschner C, Baloh RW. Age-related changes in visual tracking. *J Gerontol* 1994; 49: 235 - 238.
137. Moschner C, Perlman S, Baloh RW. Comparison of oculomotor findings in the progressive ataxia syndromes. *Brain* 1994; 117: 15 - 25.

138. Mosimann UP, Müri RM, Burn DJ, Felblinger J, O'Brien JT, McKeith IG. Saccadic eye movement changes in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Brain* 2005 Jun; 128 (6): 1267 - 1276.
139. Munoz DP, Broughton JR, Goldring JE, Armstrong IT. Age-related performance of human subjects on saccadic eye movement tasks. *Exp Brain Res* 1998; 121: 391 – 400.
140. Nagaratnam N, Kalasabail G. Contralateral abolition of essential tremor following a pontine stroke. *J Neurol Sci* 1997; 149: 195 - 196.
141. Nakamura T, Bronstein AM, Lueck C, Marsden CD, Rudge P. Vestibular, cervical and visual remembered saccades in Parkinson's disease. *Brain* 1994; 117: 1423 – 1432.
142. Ober JK, Przedpelska-Ober E, Gryniewicz W, Dylak J, Carpenter RHS, Ober JJ. Hand-held system for ambulatory measurement of saccadic durations of neurological patients. (w): Gadja J (red.) *Modelling and Measurement in Medicine*. Komitet Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej. PAN, Warszawa, 2003: 187 – 198.
143. Oepen G, Clarenbach P, Thoden U. Disturbance of eye movements in Huntington's chorea. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1981; 229 (3): 205 - 213.
144. Ondo WG, Sutton L, Dat Vuong K, Lai D, Jankovic J. Hearing impairment in essential tremor. *Neurology*. 2003; 28; 61 (8): 1093 - 1097.
145. Optican LM, Rucker JC, Keller EL, Leigh RJ. Mechanism of interrupted saccades in patients with late-onset TayeSachs disease. *Prog Brain Res* 2008; 171: 567 - 570.
146. Pagan FL, Butman JA, Dambrosia JM, Hallett M. Evaluation of essential tremor with multi-voxel magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 2003; 60: 1344 – 1347.
147. Parisi SL, Heroux ME, Culham EG, Norman KE. Functional mobility and postural control in essential tremor. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87: 1357 – 1364.

148. Patel SS, Jankovic J, Hood AJ, Jeter CB, Sereno AB. Reflexive and volitional saccades: Biomarkers of Huntington disease severity and progression. *J Neurol Sci* 2012; 313 (1 – 2): 35 – 41.
149. Peltsch A, Hoffman A, Armstrong I, Pari G, Munoz DP. Saccadic impairments in Huntington's disease. *Exp Brain Res* 2008; 186: 457 – 469.
150. Perneckzy R, Ghosh BC, Hughes L, Carpenter RH, Barker RA, Rowe JB. Saccadic latency in Parkinson's disease correlates with executive function and brain atrophy, but not motor severity. *Neurobiol Dis.* 2011; 43 (1): 79 – 85.
151. Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Gaymard B, Agid Y. Cortical control of reflexive visually-guided saccades. *Brain* 1991; 114: 1473 - 1485.
152. Pierrot-Deseilligny C, Ploner CJ, Muri RM, Gaymard B, Rivaud-Pechoux S. Effects of cortical lesions on saccadic eye movements in humans. *Ann NY Acad Sci* 2002; 956: 216 - 229.
153. Pinto AD, Lang AE, Chen R. The cerebellothalamocortical pathway in essential tremor. *Neurology* 2003; 60 (12): 1985 - 1987.
154. Pratt J, Abrams RA, Chasteen AL: Initiation and inhibition of saccadic eye movements in younger and older adults: an analysis of the gap effect. *J Gerontol* 1997; 52: 103 – 107.
155. Pratt J, Bekkering H, Leung M. Estimating the components of the gap effect. *Exp Brain Res* 2000; 130: 258 – 263.
156. Przedpelska-Ober E: Zaburzenia ruchów gałek ocznych w chorobie Alzheimer'a. *Neurol Neurochir Pol* 2006; 40 (1): 34 – 41.
157. Rashbass C. The relationship between saccadic and smooth tracking eye movements. *Journal of Physiology* 1961; 159: 326 – 338.

158. Rajput AH, Rozdilsky B, Ang L, Rajput A. Significance of parkinsonian manifestations in essential tremor. *Can J Neurol Sci* 1993; 20: 114 – 117.
159. Rajput A, Robinson CA, Rajput AH. Essential tremor course and disability: a clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology* 2004; 62: 932 - 936.
160. Rambold H, Sprenger A, Helmchen C. Effect of voluntary blinks on saccades, vergence eye movements, and saccade-vergence interactions in human. *J Neurophysiol* 2002; 88: 1220 – 1233.
161. Rambold H, Churchland A, Selig Y, Jasmin L, Lisberger SG. Partial ablations of the flocculus and ventral paraflocculus in monkeys cause linked deficits in smooth pursuit eye movements and adaptive modification of the VOR. *J Neurophysiol* 2002; 87: 912 - 924.
162. Rascol O, Clanet M, Montastruc JL, Simonetta M, Soulier-Esteve MJ, Doyon B, Rascol A. Abnormal ocular movements in Parkinson's disease. Evidence for involvement of dopaminergic systems. *Brain* 1989; 112 (5): 1193 - 1214.
163. Rascol O, Sabatini U, Simonetta-Moreau M, Montastruc JL, Rascol A, Clanet M. Square wave jerks in parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 599 - 602.
164. Rautakorpi I, Takala J, Marttila RJ, Sievers K, Rinne UK. Essential tremor in a Finnish population. *Acta Neurol Scand* 1982; 66: 58 – 67.
165. Rivaud-Pechoux S i wsp. Eye movement abnormalities correlate with genotype in autosomal dominant cerebellar ataxia type I. *Annales of Neurology* 1998; 43: 297-302.
166. Rivaud-Pechoux, Vidailhet M, Brandel JP, Gaymard B. Mixing pro- and antisaccades in patients with parkinsonian syndromes. *Brain* 2007; 130: 256 – 264.

167. Rodríguez-Labrada R, Velázquez-Pérez L, Seigfried C, Canales-Ochoa N, Auburger G, Medrano-Montero J, Sánchez-Cruz G, Aguilera-Rodríguez R, Laffita-Mesa J, Vázquez-Mojena Y, Verdecia-Ramírez M, Motta M, Quevedo-Batista Y. Saccadic latency is prolonged in Spinocerebellar Ataxia type 2 and correlates with the frontal-executive dysfunctions. *J Neurol Sci.* 2011; 306 (1 - 2): 103 - 107.
168. Roll A, Wierzbicka MM, Wolf W: The “gap paradigm” leads to express-like saccadic reaction times in Parkinson’s disease. *Exp Brain Res* 1996; 111: 131 – 138.
169. Rufa A i Federighi P: Fast versus slow: different saccadic behavior in cerebellar ataxias. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2011; 1233: 148 – 154.
170. Sahin HA, Terzi M, Ucak S, Yapici O, Basoglu T, Onar M. Frontal functions in young patients with essential tremor: a case comparison study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006; 18: 64 – 72.
171. Shatunov A, Mok K, Newhouse S, Weale ME, Smith B, Vance C, Johnson L. Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. *Brain* 2006; 129 (9): 2318 – 2331.
172. Sherwood CC, Gordon AD, Allen JS, Phillips KA, Erwin JM, Hof PR, Hopkins WD. Aging of the cerebral cortex differs between humans and chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108 (32): 13029 - 13034.
173. Schiller PH, True SD, Conway JL. Deficits in eye movements following frontal eye-field and superior colliculus ablations. *J Neurophysiol* 1980; 44: 1175 – 1189.
174. Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale, *Neurology* 2006; 66 (11): 1717 – 1720.
175. Schiller PH, Sandell JH, Maunsell JH. The effect of frontal eye field and superior colliculus lesions on saccadic latencies in the rhesus monkey. *J Neurophysiol* 1987; 57 (4): 1033 - 1049.

176. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004; 3: 291 - 304.
177. Schrag A, Munchau A, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. Essential tremor: an overdiagnosed condition? *J Neurol* 2000; 247: 955 – 959.
178. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM i
wsp. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for
suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000; 342: 461 – 468.
179. Sharma R, Hicks S, Berna CM, Kennard C, Talbot K, Turner MR. Oculomotor
dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 2011; 68 (7): 857-861.
180. Shaikh1 AG, Miura K, Optican LM, Ramat S, Tripp RM, Zee DS. Hypothetical
membrane mechanisms in essential tremor. *J Transl Medicine* 2008; 6: 68.
181. Shaikh AG, Xu-Wilson M, Grill S, Zee DS. 'Staircase' square-wave jerks in early
Parkinson's disease. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95 (5): 705 – 709.
182. Shill HA, Adler CH, Sabbagh MN, Connor DJ, Caviness JN, Hentz JG, Beach TG.
Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. *Neurology*
2008; 70: 1452 – 1455.
183. Singer C, Sanchez-Ramos J, Weiner WJ. Gait abnormality in essential tremor. *Mov
Disord* 1994; 9: 193 – 196.
184. Sparks DL. The brainstem control of saccadic eye movements. *Nature Reviews
Neuroscience* 2002; 3: 952 - 964.
185. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol*
1964; 10: 333 - 359.

186. Stolze H, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger R, Deuschl G. The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain* 2001; 124: 2278 - 2286.
187. Stone LS, Lisberger SG. Visual responses of Purkinje cells in the cerebellar flocculus during smooth-pursuit eye movements in monkeys. II. Complex spikes. *J Neurophysiol* 1990; 63: 1262 - 1275.
188. Suzuki DA, Keller EL. The role of the posterior vermis of monkey cerebellum in smooth-pursuit eye movement control. II. Target velocity-related Purkinje cell activity. *J Neurophysiol* 1988; 59: 19 - 40.
189. Thurtell MJ, Tomsak RL, Leigh RJ. Disorders of saccades. *Neuro-ophthalmology* 2007; 7 (5): 407 - 416.
190. Tian JR, Zee DS, Lasker AG, Folstein SE. Saccades in Huntington's disease: predictive tracking and interaction between release of fixation and initiation of saccades. *Neurology*. 1991; 41 (6): 875 - 881.
191. Timmann D, Daum I. Cerebellar contribution to cognitive function: a progress report after two decades of research. *The cerebellum* 2007; 6: 159 - 162.
192. Töpper R, Schwarz M, Lange HW, Heftner H, Noth J. Neurophysiological abnormalities in the Westphal variant of Huntington's disease. *Mov Disord* 1998; 13 (6): 920 - 928.
193. Trillenber P, Fuhrer J, Sprenger A i wsp. Eye-hand coordination in essential tremor. *Movement Disorders* 2006; 21 (3): 373 - 379.
194. Troster AI, Woods SP, Fields JA, Lyonsc KE, Pahwad R, Higginsone CI, WC Koller. Neuropsychological deficit in essential tremor: an expression of cerebello - thalamo-cortical pathophysiology? *Eur J Neurol* 2002; 9: 143 – 151.
195. Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, Bryer A, Diener HC, Massaquoi S, Gomez CM, Coutinho P, Ben Hamida M, Campanella

- G, Filla A, Schut L, Timann D, Honnorat J, Nighoghossian N, Manyam B. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci* 1997; 145: 205 – 211.
196. Van Koningsbruggen MG, Pender T, Machado L, Rafal RD. Impaired control of the oculomotor reflexes in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2009; 47 (13): 2909 – 2915.
197. Van Stockum S, Macaskill MR, Myall D, Anderson TJ. A perceptual discrimination task abnormally facilitates reflexive saccades in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2011; 33 (11): 2091 - 2100.
198. Velazquez-Perez LC, Seifried MA. Saccade velocity is reduced in presymptomatic spinocerebellar ataxia Type 2. *Clin. Neurophysiol*. 2009; 120: 632–635.
199. Ventre J, Zee D, Papageorgiou H, Reich S. Abnormalities of predictive saccades in hemi-Parkinson`s disease. *J Neurophysiol* 1992; 53: 19 - 37.
200. Vidailhet M, Rivaud S, Gouder-Khouja N, Pillon B, Bonnet AM, Gaymard B, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C. Eye movements in parkinsonian syndrome. *Annals of Neurology* 1994; 35: 420 – 426.
201. Warabi T, Kase M, Kato T. Effect of aging on the accuracy of visually guided saccadic eye movement. *Ann Neurol* 1984; 16: 449 – 454.
202. Warabi T, Noda H, Yangisava N, Tashiro K, Shindo R. Changes in sensorimotor function associated with the degree of bradykinesia of Parkinson`s disease. *Brain* 1986; 109: 1209 - 1224.
203. Westheimer G, Blair SM. Functional organization of primate oculomotor system revealed by cerebellectomy. *Exp Brain Res* 1974; 21: 463 - 72.

204. Wessel K, Moschner C, Wandinger KP, Kömpf D, Heide W. Oculomotor testing in the differential diagnosis of degenerative ataxic disorders. *Arch Neurol*. 1998; 55 (7): 949 - 956.
205. Whaley NR, Putzke JD, Baba Y, Wszolek ZK, Uitti RJ. Essential tremor: phenotypic expression in a clinical cohort. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007; 13: 333 – 339.
206. White O, Saint-Syr J, Tomlinson D, Sharpe J. Ocular motor deficits in Parkinson's disease, II. Control of the saccadic and smooth pursuit systems. *Brain* 1983; 106: 571 – 587.
207. Wills AJ, Jenkins IH, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. Red nuclear and cerebellar but no olivary activation associated with essential tremor: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 1994; 36: 636 – 642.
208. Wills AJ, Jenkins IH, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. A positron emission tomography study of cerebral activation associated with essential and writing tremor. *Arch Neurol* 1995; 52: 299 – 305.
209. Wilms H, Sievers J, Deuschl G. Animal models of tremor. *Mov Disord* 1999; 14: 557 - 571.
210. Wilson SJ, Glue P, Ball D, Nutt DJ. Saccadic eye movement parameters in normal subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993 Jan; 86 (1): 69 - 74.
211. Winograd-Gurvich CT, Georgiou-Karistianis N, Evans A, Millist L, Bradshaw JL, Churchyard A, Chiu E, White OB. Hypometric primary saccades and increased variability in visually-guided saccades in Huntington's disease. *Neuropsychologia*. 2003; 41 (12): 1683 - 1692.
212. Winograd-Gurvich C, Georgiou-Karistianis N, Fitzgerald PB, Millist L, White, OB. Self-paced saccades and saccades to oddball targets in Parkinson's disease. *Brain Res* 2006 (1106): 134 - 141.

213. Woods SP, Scott JC, Fields JA, Poquette A, Troster AI. Executive dysfunction and neuropsychiatric symptoms predict lower health status in essential tremor. *Cogn Behav Neurol*. 2008; 21: 28 – 33.
214. Yang Q, Kapoula Z, Debay E, Coubard O, Orssaud C, Samson M. Prolongation of latency of horizontal saccades in elderly is distance and task specific. *Vision Res* 2006 (46): 751 – 759.
215. Yasuo T , Hideki F, Akihiro Y, Okihide H, Yoshiko N, Masaya S, Ritsuko H, Shoji T i Yoshikazu U. Initiation and inhibitory control of saccades with the progression of Parkinson's disease – Changes in three major drives converging on the superior colliculus. *Neuropsychologia* 2011; 49 (7): 1794 - 1806.
216. Young AB, Shoulson I, Penney JB, Starosta-Rubinstein S, Gomez F, Travers H. Huntington's disease in Venezuela: neurologic features and functional decline. *Neurology* 1986; 36: 244 – 249.
217. Zee S., Yee RD, Cogan DG, Robinson DA, Engel WK. Ocular motor abnormalities in hereditary ataxia. *Brain* 1976; 99: 207 - 234.
218. Zee DS, Optican LM, Cook JD, Robinson DA, Engel WK. Slow saccades in spinocerebellar degeneration. *Arch Neurol*. 1976; 33 (4): 243 – 251 a.
219. Zee DS, Yamazaki A, Butler PH, Gucer G. Effects of ablation of flocculus and paraflocculus of eye movements in primate. *J Neurophysiol* 1981; 46: 878 - 899.

8. STRESZCZENIE

Wstęp

Zaburzenia gałkoruchowe są częstym objawem wielu chorób neurodegeneracyjnych jak m.in. choroba Parkinsona (ang. *Parkinson`s disease* - PD), ataksja rdzeniowo-mózdkowa (ang. *spino-cerebellar ataxia* - SCA) i choroba Huntingtona (ang. *Huntington`s disease* - HD). Mimo, iż drżenie samoistne (ang. *essential tremor* - ET) jest najczęstszym zaburzeniem ruchu, spektrum zaburzeń gałkoruchowych w tej chorobie jest jeszcze słabo poznane. Wyniki dotychczas opublikowanych dwóch prac na ten temat wskazują na brak zaburzeń sakad odruchowych, oczopląsu optokinetycznego (ang. *optokinetic nystagmus* – OKN) oraz fiksacji wzrokowej, a występowanie spowolnienia ruchu wodzenia i patologiczną supresję odruchu przedsionkowo-ocznego u chorych na ET. W obrazie klinicznym u części chorych z ET oprócz typowego drżenia pozycyjnego lub kinetycznego stwierdza się także obecność objawów mózdkowych, takich jak drżenie zamiarowe, dysdiadochokineza czy zaburzenia chodu tandemowego, oraz objawów parkinsonowskich, takich jak drżenie spoczynkowe, spowolnienie ruchowe czy objaw koła zębatego. Badania neuropsychologiczne u chorych na ET wskazują także na występowanie subklinicznych zaburzeń funkcji poznawczych. Występowanie tych objawów jest przyczyną pomyłek diagnostycznych ET z SCA czy PD. Badanie okulograficzne jest czułym markerem pozwalającym na wykrycie subtelných zmian w układzie nerwowym i dzięki temu może być pomocne w diagnostyce różnicowej chorób o zbliżonym obrazie klinicznym oraz klasyfikacji chorób neurodegeneracyjnych.

Cel badania

Celem niniejszej pracy była ocena zaburzeń gałkoruchowych u chorych na ET w porównaniu do grupy kontrolnej oraz chorych z innymi chorobami neurodegeneracyjnymi układu nerwowego: PD, SCA i HD. Celem pracy była również ocena zależności między występującymi zaburzeniami gałkoruchowymi, a innymi objawami oraz przebiegiem choroby w ET.

Material i Metoda

Do badania została włączona grupa 50 chorych na ET (średni wiek: $59,2 \pm 21,7$ lat; średni czas trwania choroby: $19,4 \pm 12,4$ lat) oraz dobrane pod względem wieku i płci grupy chorych: 50 na PD (średni wiek: $64,9 \pm 11,3$ lat; średni czas trwania choroby: $11,37 \pm 4,1$ lat), 42 na SCA (średni wiek: $55,2 \pm 10,5$ lat; średni czas trwania choroby: $12,1 \pm 6,3$ lat), 50 na HD (średni wiek: $54,6 \pm 13,7$ lat; średni czas trwania choroby: $7,0 \pm 4,8$ lat) oraz grupa kontrolna 42 zdrowych osób (średni wiek: $60,6 \pm 19,0$ lat). Rozpoznanie ET zostało

postawione na podstawie kryteriów *NIH Collaborative Genetic Criteria* (1996) oraz *Tremor Research Investigatory Group*, PD na podstawie kryteriów *UK Parkinson`s Disease Society Brain Bank*, a SCA i HD na podstawie obrazu klinicznego, MRI oraz wyników badań genetycznych. Od wszystkich chorych i osób z grupy kontrolnej zebrano wywiad uwzględniający m.in. wiek wystąpienia pierwszych objawów, spektrum występujących objawów, przebieg choroby, choroby przebyte i współistniejące, przyjmowane leki i używki, kontakt z substancjami toksycznymi oraz wywiad rodzinny. Wykonano również badanie neurologiczne i okulistyczne, testy MAST i CAGE w celu wykluczenia choroby alkoholowej, przesiewowy test oceny funkcji poznawczych (*Mini Mental*) oraz ocenę nasilenia objawów depresyjnych za pomocą Inwentarza Depresji Becka. U chorych wykonano dodatkowo badanie krwi (w tym poziom TSH i ceruloplazminy) oraz MRI głowy. Nasilenie objawów ET zostało ocenione za pomocą skali STSS oraz CRST, PD – UPDRS, H & Y oraz S & E, SCA – ICARS oraz SARA, HD –UHDRS i CGI. Ruchy sakadowe gałek ocznych zostały zarejestrowane za pomocą urządzenia *Saccadometer Advanced* firmy *Ober Consulting*, a ruch wodzenia, oczopląs optokinetyczny oraz fiksacja wzrokowa za pomocą elektrookulografu firmy Hortman. W grupie chorych na ET oraz w grupie kontrolnej wykonano testy neuropsychologiczne oceniające ogólne funkcjonowanie poznawcze, pamięć, funkcje wykonawcze, fluencję słowną oraz aparaturowe badanie drżenia za pomocą EMG, akcelerometru oraz ilościowej analizy drżenia na graficznym tablecie. Oceniano występowanie następujących zaburzeń gałkoruchowych: wydłużenie latencji sakad odruchowych, wydłużenie (hipermetria) lub/i skrócenia (hipometria) amplitudy sakad odruchowych, wydłużenie czasu trwania sakad odruchowych, spowolnienie sakad odruchowych, wydłużenie latencji sakad odruchowych w teście przerwy oraz nakładania, zmniejszenie liczby sakad naprzemiennych, wydłużenie interlatencji sakad naprzemiennych, hipermetria lub/i hipometria sakad naprzemiennych, wydłużenie czasu trwania sakad naprzemiennych, sakady nadążne, spowolnienie sakad naprzemiennych, zwiększenie odsetka błędów w teście sakad kierowanych wskazówką, wydłużenie latencji sakad kierowanych wskazówką, spowolnienie ruchu wodzenia, spowolnienie OKN, intruzje sakadyczne.

Wyniki

Najczęstszymi zaburzeniami gałkoruchowymi w grupie chorych na ET w porównaniu do grupy kontrolnej były: dysmetria sakad odruchowych (64,0 % chorych na ET vs 33,3 % osób z grupy kontrolnej), spowolnienie ruchu wodzenia (u 68,7 % vs 0 %) i OKN (u 25 % vs 0%). W porównaniu do grupy chorych na PD u chorych na ET rzadziej występowała

hipometria (42,0 % vs 66,0 %) a częściej hipermetria (18,0 % vs 8,0 %) sakad odruchowych. Rzadziej również występowała hipometria sakad naprzemiennych (22,4 % vs 70,0 %), spowolnienie ruchu wodzenia (68,5 % vs 76,9%) i intruzje sakadyczne (12,5 vs 58,3 %), a częściej spowolnieni OKN (25,0 % vs 38,5 %). Najważniejszymi różnicami między grupą chorych na ET i SCA były: rzadsze występowanie dysmetrii sakad odruchowych (64,0 % vs 76,2 %), hipometrii sakad naprzemiennych (22,4 % vs 57,1 %), spowolnienie ruchu wodzenia (68,5 % vs 83,3%), spowolnienie OKN (25,0 vs 66,7 %) oraz intruzji sakadycznych (12,5 % vs 58,3 %). Najwięcej różnic stwierdzono między grupą chorych na ET a HD; zaliczało się do nich częstsze występowanie hipometrii sakad odruchowych (42,0 % vs 36,0 %), a rzadsze wydłużenie czasu trwania sakad odruchowych (10,0 % vs 58,0 %), spowolnienie sakad odruchowych (2,0% vs 10,0 %), wydłużenie latencji sakad odruchowych w teście przerwy (2,0 vs 14,0 %) i teście nakładania (8,0 vs 24,0 %), zmniejszenie liczby sakad naprzemiennych (4,0 % vs 20,0 %), wydłużenie interlatencji sakad naprzemiennych (2,0% vs 22,9 %), hipometrii sakad naprzemiennych (22,4 % vs 60,0%), spowolnienie sakad naprzemiennych (2,0 % i 22,0 %), zwiększenie odsetka błędów w teście sakad kierowanych wskazówką (4,0% vs 18,0 %), spowolnienie ruchu wodzenia (68,5 % vs 75,0%), spowolnienie OKN (25,0 % vs 50 %), występowanie intruzji sakadycznych (12,5 i 87,5 %) oraz wydłużenia czasu trwania sakad naprzemiennych (0% vs 12 %).

U 17 (34 %) chorych na ET stwierdzono obecność tylko typowego dla tej choroby drżenia pozycyjnego i kinetycznego. U 6 (12 %) chorych występowały również towarzyszące objawy parkinsonowskie, u 20 (40 %) chorych objawy mózdkowe, a u 7 (14 %) chorych objawy parkinsonowskie i mózdkowe. Chorzy z obecnością objawów mózdkowych w porównaniu do pozostałych mieli wydłużenie latencji sakad naprzemiennych, a chorzy z obecnością objawów mózdkowych i parkinsonowskich wydłużenie latencji sakad kierowanych wskazówką. Częstość występowania pozostałych badanych zaburzeń gałkoruchowych nie różniła się w zależności od występowania objawów towarzyszących. Tylko częstość występowania dysmetrii sakad odruchowych była zależna od fazy choroby: była największa w trzeciej fazie choroby (77,3 %), nieco mniejsza w fazie drugiej (65 %) i najmniejsza w fazie pierwszej (25 %) ($p = 0,019$).

Statystycznie istotne korelacje między nasileniem zaburzeń funkcji wykonawczych a zaburzeniami gałkoruchowymi stwierdzono w odniesieniu do latencji sakad odruchowych ($p = 0,015$), naprzemiennych ($p = 0,033$) oraz kierowanych wskazówką ($p = 0,032$).

Wnioski

Zaburzenia gałkoruchowe w ET są znacznie częstsze niż u osób zdrowych, a częstość ich występowania jest podobna jak w PD, SCA i HD. Najbardziej typowymi dla ET zaburzeniami gałkoruchowymi są: dysmetria sakad odruchowych, spowolnienie ruchu wodzenia i spowolnienie oczopląsu optokinetycznego. U chorych z towarzyszącymi objawami mózdkowymi stwierdza się dodatkowo wydłużenie latencji sakad wolicjonalnych. Częstość występowania dysmetrii sakad odruchowych w ET rośnie wraz z postępem choroby. Latencja sakad odruchowych oraz wolicjonalnych u tych chorych wykazuje zależność od nasilenia zaburzeń funkcji wykonawczych.

SUMMARY

Introduction

Eye movement abnormalities are common sign of many neurodegenerative disease like Parkinson`s disease (PD), spino-cerebellar ataxia (SCA) or Huntington disease (HD). Even though essential tremor (ET) is the most prevalent movement disorders, the spectrum of eye movement abnormalities for this disease has not been entirely explored yet. The results of the only two papers do not indicate neither reflexive saccades nor optokinetic nystagmus (OKN) nor fixation disturbances and the presence of smooth pursuit slowing as well as pathological suppression of the vestibule-ocular reflex in ET patients. Some ET patients apart from typical postural or kinetic tremor display cerebellar sings like intention tremor, dysdiadochokinesia and disturbances of tandem gait, or parkinsonian signs like rest tremor, bradykinesia and cogwheel sign. Neuropsychological studies indicate the presence of subclinical cognitive disturbances in ET patients. The presence of these signs may result in misdiagnosis ET as SCA or PD. Oculographic examination is a sensitive biomarker enable to detect subtle changes in the nervous system, so it can be helpful for differential diagnosis of diseases with similar clinical manifestation or classification of neurodegenerative diseases.

Aim of the study

To evaluate eye movement abnormalities in ET patients in comparison with matched according to age and gender controls and patients with other neurodegenerative disease like PD, SCA and HD and to assess the relations between eye movement abnormalities and other signs and course of ET.

Material and Methods

50 ET patients (mean age: 59.2 ± 21.7 years; mean disease duration: 19.4 ± 12.4 years) and matched according to age and gender 50 PD (mean age: 64.9 ± 11.3 years; mean disease duration: 11.37 ± 4.1 years), 42 SCA (mean age: 55.2 ± 10.5 years; mean disease duration: 12.1 ± 6.3 years), 50 HD (mean age: 54.6 ± 13.7 years; mean disease duration: 7.0 ± 4.8 years) and 42 healthy controls (mean age: 60.6 ± 19.0 years) were includes to the study. The diagnosis of ET was made according to the NIH Collaborative Genetic Criteria (1996) and Tremor Research Investigatory Group criteria, PD according to the UK Parkinson`s Disease Society Brain Bank criteria, SCA and HD according to clinical signs, MRI and the results of genetic tests. The interview concerning age of onset and character of symptoms, disease course, past and concomitant medical history, taking medication and stimulants, contact with toxic substances as well as family history were taken from each patient and control

subject. Neurological as well as ophthalmic examination, MAST and CAGE tests in order to exclude alcohol disease, screening test of cognitive function (Mini Mental) and evaluation of depression symptoms in Beck Depression Inventory were performed. Lab tests (including TSH and ceruloplasmin level) and brain MRI were performed for each patient. The severity of ET signs was assessed by STSS and CRST, PD – UPDRS, H & Y and S & E, SCA – ICARS and SARA, HD – UHDRS and CGI. Saccades were recorded using Saccadometer Advanced of Ober Consulting, and smooth pursuit, OKN and fixation using EOG of Hortman. For each ET patient and control subject neuropsychological tests for assessment of global cognitive functioning, memory, executive function, verbal fluency and tremor assessment by the use of accelerometer connected to EMG and Quantitative Analysis by the Graphic Digitizing Tablet were performed. The assessment of following eye movement disturbances was done: reflexive saccades prolongation, reflexive saccades amplitude prolongation (hypometry) and/ or shortening (hypermetry), reflexive saccades duration prolongation, reflexive saccades slowing, reflexive saccades latency in gap and overlap test prolongation, volitional saccades number decrease, volitional saccades interlatency prolongation, hypometry and / or hypermetry of volitional saccades, volitional saccades duration prolongation, volitional saccades velocity decrease, error rate in test for cued saccades increase, latency of cued saccades prolongation, catch-up saccades, smooth pursuit slowing, OKN slowing, saccadic intrusion.

Results

The most common eye movement abnormalities in ET patients compared to controls were: reflexive saccades dysmetria (in 64.0 % ET patients vs. i 33.3 % controls), smooth pursuit slowing (68.7 % vs. 0 %) and OKN slowing (in 25 % vs. 0 %). The most important differences between ET and PD patients were: rare occurrence of reflexive saccades hypometry (in 42.0 % of ET vs. 66.0 % of PD patients) and often occurrence of hypermetry (18.0 % vs. 8.0 %), rare occurrence of pace-induced saccades hypometry (22.4 % vs. 70.0 %), less common smooth pursuit slowing (68.5 % and 76.9%), less common OKN slowing (u 25.0 % vs. 38.5 %) and rare saccadic intrusion (12.5 vs. 58.3 %) in ET patients. The most important differences between ET and SCA patients were: less common occurrence of reflexive saccades dysmetry (in 64.0 % ET vs. 76.2 % SCA patients) and pace-induced saccades hypometry (22.4 % vs. 57,1 %), less common smooth pursuit slowing (68.5 % vs. 83.3%), less common OKN slowing (25.0 vs. 66.7 %) and rare saccadic intrusions (12.5 % vs. 58.3 %) in ET patients. The most differences were found between ET and HD patients, including more often occurrence of reflexive saccades hypometry (in 42.0 % ET vs. 36.0 %

HD patients), rare reflexive saccades duration prolongation (10.0 % vs. 58.0 %), rare reflexive saccades slowing (2.0 vs. 10.0 %), rare reflexive saccades latency in gap test (2.0 vs. 14.0 %) and in overlap test (8.0 vs. 24.0 %) prolongation, rare pace-induced saccades number decrease (4.0 % vs. 20.0 %), rare pace-induced interlatency prolongation (2.0 vs. 22.9 %), rare pace-induced saccades hypometry (22.4 % vs. 60.0%), rare pace-induced saccades slowing (2.0 % vs. 22.0 %), rare increase of error rate in the test for cued saccades (4.0 vs. 18.0 %), less common smooth pursuit slowing (68.5 % vs. 75.0%), less common OKN slowing (25.0 % vs. 50 %) and less common occurrence of saccadic intrusions (12.5 vs. 87.5 %) in ET patients and the occurrence of pace-induced saccades duration prolongation in HD (0% i 12 %).

Among ET patients there were 17 (34 %) subject with only postural and kinetic tremor which is typical for this disease. In 6 (12 %) ET patient there were concomitant parkinsonian signs as well, in 20 (40 %) concomitant cerebellar signs and in 7 (14 %) both parkinsonian and cerebellar signs. Pace-induced saccades latency prolongation were found in ET patients with concomitant cerebellar signs comparing to the other ET patients and cued saccades latency prolongation was found in patients with concomitant parkinsonian and cerebellar signs. The incidence of other eye movement abnormalities was not related to the occurrence of concomitant signs. Only the incidence of reflexive saccades dysmetria was related the phase of disease: the highest in the third phase (77,3 %), lower in the second (65 %) and the lowest in the first phase of the disease (25 %) ($p = 0,019$). Statistically significant correlations were found for severity of executive dysfunction with respect to reflexive ($p = 0,015$), pace-induced ($p = 0,033$) as well as cued saccades latency ($p = 0,032$).

Conclusion

Eye movement abnormalities are considerably more common in ET patients than in healthy subjects and their incidence in ET is similar to the other neurodegenerative disease like PD, SCA and HD. The most typical eye movement disturbances in ET are: reflexive saccades dysmetria, smooth pursuit slowing as well as OKN slowing. In ET patient with concomitant cerebellar signs volitional saccades latency prolongation was additionally detected. The incidence of reflexive saccades dysmetria in ET increases with disease progression. Reflexive and volitional saccades latency relates to the executive dysfunction severity in ET patients.

9. SPIS RYCIN

<i>Rycina 1. Anatomiczne podłoże układu ruchów sakadowych [Sharma i wsp.,2011]</i>	<i>13</i>
<i>Rycina 2. Model sieci neuronalnej pnia mózgu dla sakad horyzontalnych (opis w tekście).....</i>	<i>15</i>
<i>Rycina 3. Hierarchiczna budowa mechanizmu sakadowego [Hikosaka, Takikawa, Kawagoe, 2000].....</i>	<i>19</i>

10. SPIS TABEL

Tabela 1.	Podsumowanie efektów miejsca uszkodzenia na sakady (Leigh & Zee, 2006).....	21
Tabela 2.	Charakterystyka grupy chorych na ET.....	53
Tabela 3.	Charakterystyka grupy chorych na PD.....	54
Tabela 4.	Charakterystyka grupy chorych na SCA.....	55
Tabela 5.	Charakterystyka grupy chorych na HD.....	56
Tabela 6.	Porównanie badanych grup chorych i grupy kontrolnej pod względem wieku i płci.....	56
Tabela 7.	Zależność parametrów ruchów gałek ocznych od wieku w grupie kontrolnej oraz w grupach chorych na ET, PD, SCA i HD.....	59
Tabela 8.	Zależność między parametrami ruchów gałek ocznych a płcią w grupie kontrolnej.....	60
Tabela 9.	Zależność parametrów ruchów sakadowych gałek ocznych od płci w grupie chorych na ET.....	61
Tabela 10.	Zależność parametrów ruchów sakadowych gałek ocznych od płci w grupie chorych na PD.....	62
Tabela 11.	Zależność parametrów ruchów sakadowych gałek ocznych od płci w grupie chorych na SCA.....	63
Tabela 12.	Zależność parametrów ruchów sakadowych gałek ocznych od płci w grupie chorych na HD.....	64
Tabela 13.	Wyniki analizy parametrów gałkoruchowych w grupie kontrolnej.....	66
Tabela 14.	Porównanie częstości występowania zaburzeń ruchów gałek ocznych w grupie chorych na ET i grupie kontrolnej.....	67
Tabela 15.	Porównanie latencji sakad odruchowych oraz wpływ paradygmatu przerwy i nakładania w grupach chorych na ET, PD, SCA, HD i grupie kontrolnej.....	69
Tabela 16.	Porównanie metryczności sakad odruchowych i naprzemiennych w grupach chorych na ET, PD, SCA, HD i grupie kontrolnej.....	71
Tabela 17.	Porównanie czasu trwania i prędkości sakad odruchowych i naprzemiennych w grupach chorych na ET, PD, SCA, HD i grupie kontrolnej.....	72
Tabela 18.	Porównanie częstości występowania wydłużenia czasu trwania i	

	<i>spowolnienia sakad odruchowych i wolicjonalnych w grupach chorych na ET, PD, SCA, HD i grupie kontrolnej.....</i>	<i>73</i>
<i>Tabela 19.</i>	<i>Porównanie liczby i interlatencji sakad naprzemiennych oraz odsetka błędów i latencji sakad w teście sakad kierowanych wskazówką w grupach chorych na ET, PD, SCA, HD i grupie kontrolnej.....</i>	<i>74</i>
<i>Tabela 20.</i>	<i>Porównanie częstości występowania zmniejszenia liczby oraz wydłużenia latencji sakad naprzemiennych oraz zwiększenia odsetka błędów i wydłużenia latencji sakad w teście sakad kierowanych wskazówką w grupach chorych na ET, PD, SCA, HD i grupie kontrolnej.....</i>	<i>75</i>
<i>Tabela 21.</i>	<i>Porównanie parametrów ruchu wodzenia oraz oczopląsu optokinetycznego w grupach chorych na ET, PD, SCA, HD i grupie kontrolnej.....</i>	<i>76</i>
<i>Tabela 22.</i>	<i>Porównanie częstości występowania zaburzeń ruchu wodzenia, oczopląsu optokinetycznego i fiksacji wzrokowej w grupach chorych na ET, PD, SCA, HD i grupie kontrolnej.....</i>	<i>77</i>
<i>Tabela 23.</i>	<i>Wyniki oceny zależności parametrów ruchów gałek ocznych u chorych na ET od wieku zachorowania, czasu trwania choroby, nasilenia objawów w skalach SSTS, CRST, MMSE, BDI.....</i>	<i>78</i>
<i>Tabela 24.</i>	<i>Wyniki oceny zależności parametrów ruchów gałek ocznych u chorych na PD od wieku zachorowania, czasu trwania choroby, nasilenia objawów w skalach UPDRS, H&Y, S&E, MMSE, BDI</i>	<i>79</i>
<i>Tabela 25.</i>	<i>Wyniki oceny zależności parametrów ruchów gałek ocznych u chorych na SCA od wieku zachorowania, czasu trwania choroby, nasilenia objawów w skalach ICARS, SARA, MMSE, BDI</i>	<i>80</i>
<i>Tabela 26.</i>	<i>Wyniki oceny zależności parametrów ruchów gałek ocznych u chorych na HD od wieku zachorowania, czasu trwania choroby, nasilenia objawów w skalach UHDRS (ocena zaburzeń ruchu, zachowania, funkcji poznawczych), CGI, MMSE, BDI</i>	<i>81</i>
<i>Tabela 27.</i>	<i>Porównanie danych demograficznych i klinicznych chorych na ET z występowaniem i bez parkinsonowskich i mózdkowych objawów towarzyszących.....</i>	<i>83</i>
<i>Tabela 28.</i>	<i>Porównanie parametrów sakad odruchowych u chorych na ET z</i>	

	występowaniem i bez parkinsonowskich i mózdkowych objawów towarzyszących.....	84
Tabela 29.	Porównanie parametrów sakad wolicjonalnych u chorych na ET z występowaniem i bez parkinsonowskich i mózdkowych objawów towarzyszących	85
Tabela 30.	Porównanie parametrów ruchów wolnych u chorych na ET z występowaniem i bez parkinsonowskich i mózdkowych objawów towarzyszących.....	86
Tabela 31.	Porównanie częstości występowania zaburzeń ruchów sakadowych u chorych na ET z występowaniem i bez parkinsonowskich i mózdkowych objawów towarzyszących.....	87
Tabela 32.	Porównanie częstości występowania zaburzeń ruchów wolnych i fiksacji wzrokowej u chorych na ET z występowaniem i bez parkinsonowskich i mózdkowych objawów towarzyszących.....	88
Tabela 33.	Porównanie danych demograficznych i klinicznych chorych w różnych fazach przebiegu ET.....	89
Tabela 34.	Porównanie parametrów sakad odruchowych w różnych fazach przebiegu ET.....	89
Tabela 35.	Porównanie parametrów sakad wolicjonalnych w różnych fazach przebiegu ET.....	90
Tabela 36.	Porównanie parametrów ruchów wolnych w różnych fazach przebiegu ET.....	90
Tabela 37.	Porównanie częstości występowania zaburzeń ruchów gałek ocznych w różnych fazach przebiegu ET.....	91
Tabela 38.	Porównanie wyników oceny funkcji poznawczych w grupie chorych na ET i w grupie kontrolnej.....	92
Tabela 39.	Wyniki oceny korelacji między wybranymi parametrami ruchów sakadowych a wynikami testów neuropsychologicznych w ET.....	93

11. ZAŁĄCZNIKI

Załącznik 1

Kryteria diagnostyczne ET

NIH Collaborative Genetic Criteria (1996)

Tremor Severity Scale:

0 = brak

1 = lekkie (ledwo zauważalne)

2 = umiarkowane, widoczne, prawdopodobnie niepowodujące niesprawności
(amplituda < 2 cm)

3 = wyraźne, prawdopodobnie będące przyczyną częściowej niesprawności
(amplituda 2 - 4 cm)

4 = nasilone, będące przyczyną niesprawności
(amplituda > 4 cm)

Pewne drżenie samoistne:

Obustronne drżenie kończyn górnych o nasileniu ≥ 2

Lub

Obustronne drżenie kończyn górnych o nasileniu 2 w jednej kg i 1 w drugiej kończynie górnej

Lub

Dominujące drżenie głowy o nasileniu 2 i drżenie przynajmniej jednej kończyny górnej ≥ 1 .
(Drżenie głowy jest rytmiczne, bez kierunkowej przewagi i bez asymetrii w mięśniach szyi)
Kryteria wykluczające: inne przyczyny drżenia: np. nasilone drżenie fizjologiczne, drżenie wywołane lekami, (dopuszczalne: współistnienie dystonii, ale nie choroby Parkinsona)

Prawdopodobne drżenie samoistne:

Drżenie obustronne kończyn górnych o nasileniu 1

lub

izolowane drżenie głowy o nasileniu ≥ 2

lub

pozytywny wywiad w kierunku drżenia samoistnego

Kryteria wykluczające: inne przyczyny drżenia: np. fizjologiczne, wywołane lekami, środkami toksycznymi oraz współistniejąca polineuropatia, np. CMT (dopuszczalne

współistnienie dystonii, dopuszczalne współistnienie choroby Parkinsona, jeśli istnieje przekonywująca historia wcześniejszego ET).

Możliwe drżenie samoistne:

1. izolowane drżenie głowy o nasileniu ≥ 1
2. zadaniowe lub występujące w określonej pozycji drżenie jednej kończyny górnej
3. jednostronne drżenie kończyny górnej
4. drżenie ortostatyczne

The Tremor Research Investigation Group Criteria

Klasyczne drżenie samoistne:

1. Drżenie pozycyjne w kończynach górnych nasilające się podczas ruchów, nieobecne inne czynniki lub leki (B-agoniści, lit, neuroleptyki, kwas walproinowy, trójcykliczne antydepresanty, leki antyhistaminowe, cholinergiczne, kortykosteroidy, agoniści dopaminy) mogące indukować nasilone drżenie fizjologiczne.
2. Drżenie pozycyjne kończyn górnych bez drżenia kinetycznego, plus drżenie głowy (szyi), nieobecne inne czynniki lub leki mogące indukować nasilone drżenie fizjologiczne, nieobecne objawy: mózdkowe, choroby Parkinsona, dystonii.

Prawdopodobne drżenie samoistne:

1. Drżenie pozycyjne i kinetyczne w kończynach górnych nienasilające się podczas czynności, nieobecne inne czynniki lub leki mogące indukować nasilone drżenie fizjologiczne nieobecne objawy: mózdkowe, choroby Parkinsona, dystonii.
2. Obecne wyłącznie drżenie kinetyczne, nieobecne inne czynniki lub leki mogące indukować nasilone drżenie fizjologiczne nieobecne objawy: mózdkowe, choroby Parkinsona, dystonii.
3. Obecne drżenie pozycyjne kończyn górnych, zmniejszające się podczas wykonywania czynności, nie obecne inne czynniki lub leki mogące indukować nasilone drżenie fizjologiczne nieobecne objawy: mózdkowe, choroby Parkinsona, dystonii.
4. Pozycyjne drżenie kończyn górnych i drżenie głosu, nie obecne inne czynniki lub leki mogące indukować nasilone drżenie fizjologiczne, nieobecne objawy: mózdkowe, choroby Parkinsona, dystonii.

5. Drżenie głosu i głowy lub szyi, nieobecne inne czynniki lub leki mogące indukować nasilone drżenie fizjologiczne nieobecne objawy: mózdkowe, choroby Parkinsona, dystonii.

Możliwe drżenie samoistne:

1. Pozycyjne i kinetyczne drżenie kończyn górnych, nieobecne inne czynniki lub leki mogące indukować nasilone drżenie fizjologiczne, nieobecne objawy mózdkowe, ale obecne objawy choroby Parkinsona lub dystonii.
2. Pozycyjne drżenie kończyn górnych zanikające lub zmniejszające się podczas wykonywania czynności, nieobecne inne czynniki lub leki mogące indukować nasilone drżenie fizjologiczne nieobecne objawy mózdkowe, ale obecne objawy choroby Parkinsona lub dystonii.
3. Drżenie wyłącznie nóg lub głowy lub języka nieobecne inne czynniki lub leki mogące indukować nasilone drżenie fizjologiczne nieobecne objawy mózdkowe, ale obecne objawy choroby Parkinsona lub dystonii.

Załącznik 2

Testy przesiewowe dla wykluczenia choroby alkoholowej

Test alkoholowy CAGE

1. Czy w Twoim życiu miały miejsce takie okresy, kiedy odczuwałeś/aś konieczność ograniczenia swojego picia?
2. Czy zdarzyło się, że osoby z bliskiego Ci otoczenia denerwowały Cię uwagami na temat Twojego picia?
3. Czy zdarzało się, że odczuwałeś/aś wyrzuty sumienia, poczucie winy, lub wstyd z powodu swego picia?
4. Czy zdarzało Ci się, że rano po przebudzeniu pierwszą rzeczą było wypicie alkoholu dla „uspokojenia nerwów” lub „postawienia na nogi”?

Uzyskanie conajmniej dwóch twierdzących odpowiedzi na powyższe pytania wskazuje na znaczne prawdopodobieństwo uzależnienia od alkoholu.

Test alkoholowy MAST (wersja skrócona)

Czy uważasz, że pijesz w taki sam sposób jak większość ludzi?

Czy Twoi przyjaciele bądź krewni uważają, że Twoje picie mieści się w normie?

Czy kiedykolwiek brałeś/aś udział w spotkaniu Anonimowych Alkoholików?

Czy straciłeś/aś kiedykolwiek przyjaciela bądź dziewczynę z powodu picia?

Czy miałeś/aś kiedykolwiek kłopoty w pracy z powodu alkoholu?

Czy zanidbywałeś/aś kiedykolwiek swoje obowiązki, sprawy rodzinne, lub opuściłeś/aś pod rząd kilka dni pracy z powodu picia?

Czy miałeś/aś kiedykolwiek „urwany film”, delirium, nasilone drżenia, czy słyszałeś głosy lub widziałeś/aś nieistniejące rzeczy po nadużyciu alkoholu?

Czy z powodu picia zwracałeś/aś się kiedykolwiek do kogokolwiek z prośbą o radę?

Czy przebywałeś/aś kiedykolwiek w szpitalu z powodu picia?

Czy byłeś/aś kiedykolwiek zatrzymany/a za prowadzenie pojazdu po użyciu alkoholu, lub czy kiedykolwiek prowadziłeś/aś pojazd po wypiciu alkoholu?

Pięć twierdzących odpowiedzi jest wystarczającym kryterium do rozpoznania uzależnienia od alkoholu.