



Prof. dr hab. n. med. Urszula Fiszer  
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP,  
Warszawa

## Patofizjologia i leczenie mioklonii

John N. Caviness, MD

Department of Neurology, Mayo  
Clinic, Scottsdale, Stany  
Zjednoczone

Adres do korespondencji:  
Department of Neurology,  
Mayo Clinic, 13400 East Shea  
Blvd, Scottsdale, AZ 85259,  
USA

e-mail: jcaviness@mayo.edu

Neurol Clin 2009, 27:757-777

Neurologia po Dyplomie  
2010; 5 (1): 29-41

**SŁOWA KLUCZOWE:** mioklonie, kora ruchowa, elektrofizjologia, patofizjologia, leczenie

### Wprowadzenie, klasyfikacja kliniczna i diagnostyka

Patofizjologia mioklonii jest złożona i może być rozważana na wielu poziomach. Mioklonie definiowane są jako nagłe, krótkotrwałe, zrywane ruchy mimowolne powodowane przez gwałtowne skurcze mięśni lub gwałtowne spadki ich napięcia.<sup>1</sup> Przerwany charakter ruchów wskazuje na nagłe zmiany powstawania potencjałów czynnościowych komórek nerwowych, które tworzą połączenia synaptyczne z motoneuronami. Ośrodkowy, rdzeniowy i obwodowy układ ruchu składa się z licznych poziomów i pętli sprzężenia zwrotnego, istnieje więc wiele potencjalnych możliwości nagłego zaburzenia funkcji motoneuronów, którego wynikiem mogą być mioklonie. Wiele chorób i stanów klinicznych może być przyczyną zaburzeń aktywności neuronów prowadzących do mioklonii.<sup>2</sup> Po uwzględnieniu wszystkich znanych czynników przyczynowych roczna średnia częstość występowania mioklonii wynosi 1,3 przypadka na 100 000.<sup>3</sup>

#### PODZIAŁ KLINICZNY

Powszechnie przyjęty schemat etiologicznej klasyfikacji mioklonii wg Marsdena i wsp. wyróżnia następujące podtypy: fizjologiczne, samoistne, napadowe i objawowe (wtórne) (ramka 1). Dane na temat chorób i stanów klinicznych wymienionych w ramach każdej z tych kategorii uaktualniano przez wiele lat.<sup>2</sup> Każda z głównych kategorii charakteryzuje się odmiennymi objawami klinicznymi. Mioklonie fizjologiczne występują u osób bez zaburzeń neurologicznych. Nie powodują niesprawności, lub jest ona niewielka, a badanie przedmiotowe nie wykazuje odchyleń. Zrywania mięśniowe w czasie snu są najczęstszą postacią fizjologicznych mioklonii. Termin „mioklonie samoistne” odnosi się do sytuacji, gdy objaw ten jest główną lub jedyną nieprawidłowością. Mioklonie samoistne mogą mieć charakter idiopatyczny, rodzinny lub sporadyczny. Natężenie objawów klinicznych pozostaje przez wiele lat stałe lub zwiększa się bardzo powoli. W niektórych rodzinach z dziedzicznymi miokloniami samoistnymi objawy związane są z mutacją genetyczną. Termin „mioklonie padaczkowe” odnosi się do objawów obecnych w przebiegu padaczki. Mogą być one elementem napadu padaczkowego, jego jedyną manifestacją lub jednym z wielu rodzajów napadów w przebiegu zespołu padaczkowego. Najczęstszą chorobą w tej kategorii jest młodzieńcza padaczka miokloniczna Janza, która przynależy do grupy samoistnych padaczek uogólnionych. Objawowe (wtórne) mioklonie występują w przebiegu innych, neurologicznych lub nieneurologicznych schorzeń. Zespołem przebiegającym z objawowymi

## Ramka 1. Klasyfikacja kliniczna mioklonii

### I. Mioklonie fizjologiczne (u osób zdrowych)

- A. Zrywania senne
- B. Indukowane przez lęk
- C. Indukowane przez ćwiczenia fizyczne
- D. Czkawka
- E. Łagodne mioklonie dziecięce

### II. Mioklonie samoistne (jedyny objaw, brak postępu choroby)

- A. Postać wrodzona (autosomalna dominująca)
- B. Postać sporadyczna

### III. Mioklonie padaczkowe (w obrazie przeważają napady padaczkowe, mioklonie są elementem przewlekłego zespołu padaczkowego)

- A. Element padaczki
  - Izolowane padaczkowe zrywania miokloniczne
  - Padaczka częściowa ciągła
  - Samoistne mioklonie bodźcowrażliwe
  - Mioklonie fotowrażliwe
  - Miokloniczne napady nieświadomości w padaczcze typu „petit mal”
- B. Dziecięca padaczka miokloniczna
  - Drgawki dziecięce
  - Padaczka miokloniczno-astatyczna (zespół Lennona-Gastauta)
  - Kryptogenna padaczka miokloniczna (zespół Aicardi)
  - Padaczka miokloniczna Janza (młodzieńcza padaczka miokloniczna)
- C. Postępująca padaczka miokloniczna (choroba Unverrichta-Lundborga)

### IV. Mioklonie objawowe (dominuje wtórna, postępująca lub statyczna encefalopatia)

- A. Choroby spichrzeniowe
  - Choroba ciał Lafora
  - Gangliozydoza GM2 (późno dziecięca, młodzieńcza)
  - Choroba Taya-Sachsa
  - Choroba Gauchera
  - Leukodystrofia Krabbego
  - Ceroidolipofuscynoza (choroba Battena)
  - Sialidoza (typ 1 i 2)
- B. Ataksje rdzeniowo-mózdkowe
  - Zespół Ramsaya-Hunta
  - Ataksja Friedricha
  - Ataksja teleangiektazja

### C. Inne ataksje rdzeniowo-mózdkowe

- Zwyrodnienia jąder podstawy
- Choroba Wilsona
- Dystonia torsyjna
- Choroba Hallervordena-Spatza
- Postępujące porażenie nadjądrowe
- Choroba Huntingtona
- Choroba Parkinsona
- Zanik wieloukładowy
- Zwyrodnienie korowo-podstawne
- Zanik jądra zębatego, jądra czerwiennego, gałki bladej i jądra niskowzgórzowego (DRPLA)
- D. Otępienia
  - Choroba Creutzfeldta-Jakoba
  - Choroba Alzheimerera
  - Otępienie z ciałami Lewy'ego
  - Otępienie czołowo-skroniowe
  - Zespół Retta
- E. Infekcyjne lub poinfekcyjne
  - Choroba Creutzfeldta-Jakoba
  - Śpiączkowe zapalenie mózgu
  - Arbowirusowe zapalenie mózgu
  - Opryszczkowe zapalenie mózgu
  - HTLV-1
  - HIV
  - Poinfekcyjne zapalenie mózgu
  - Infekcje bakteryjne (gronkowce, laseczki clostridium i inne)
  - Malaria
  - Kiła
  - Kryptokokoza
  - Borelioza
  - Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia
- F. Metaboliczne
  - Nadczynność tarczycy
  - Niewydolność wątroby
  - Niewydolność nerek
  - Zespół podializacyjny
  - Hiponatremia
  - Hipoglikemia
  - Hiperglikemia nieketotyczna
  - Niedobór karboksylaz
  - Niedobór biotyny
  - Zaburzenia mitochondrialne
  - Hipoksja
  - Zasadowica metaboliczna
  - Niedobór witaminy E
- G. Toksyczne i lekopochodne
- H. Encefalopatie fizykalne
  - Anoksyczne (zespół Lance-Adamsa)
  - Pourazowe
  - Udar cieplny
  - Porażenie prądem
  - Choroba dekompresyjna

- I. Ogniskowe uszkodzenie OUN  
 Poudarowe  
 Po talamotomii  
 Guz  
 Uraz  
 Stan zapalny (np. stwardnienie rozsiane)  
 Zespół Mobiusa  
 Rozwojowe  
 Idiopatyczne  
 Obwodowego układu nerwowego  
 Krwiak
- J. Zaburzenia wchłaniania  
 Celiakia  
 Choroba Whipple'a
- K. Zespół mialgia-eozynofilia
- L. Encefalopatie paraneoplastyczne
- M. Zespół opsoklonii-mioklonii (zespół Kinsbourne'a)  
 Samoistne  
 Paranowotworowe  
 Infekcyjne  
 Inne
- N. Hiperekpleksja  
 Wrodzona  
 Sporadyczna
- O. Encefalopatia Hashimoto
- P. Zwyródnienia wieloukładowe  
 Zespół Allgrove'a  
 Zespół DiGeorge'a  
 Lipodystrofia błonowa
- Q. Nieznanego pochodzenia  
 Rodzinne  
 Sporadyczne

Na podstawie: Marsden CD, Hallett M, Fahn S. The nosology and pathophysiology of myoclonus. W: Marsden CD, Fahn S (red.). Movement disorders. London: Butterworths 1982; p. 196-248.

miokloniami często towarzyszą ataksja i zaburzenia poznawcze. Przyczyn mioklonii objawowych jest wiele i należą do nich: choroby neurodegeneracyjne, spichrzeniowe, zaburzenia metaboliczne, rozlane urazy mózgowia, infekcje, ogniskowe uszkodzenia mózgu, zespoły paranowotworowe i inne.<sup>1,2</sup> Najczęściej występują mioklonie objawowe, następnie napadowe i samoistne.<sup>3</sup>

#### DIAGNOSTYKA

Charakter mioklonii oraz towarzyszące im objawy kliniczne określają rodzaj zalecanych badań dodatkowych.<sup>2</sup> Na przykład przy współwystępowaniu objawów infekcji lub zapalenia konicznego jest badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Znajomość chorób istotnych w diagnostyce różnicowej przyspiesza postawienie rozpoznania. Ważnym pierwszym krokiem jest

#### Ramka 2. Leki związane z wystąpieniem mioklonii

Leki psychiatryczne  
 Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne  
 Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny  
 Inhibitory monoaminooksydazy  
 Lit  
 Zespoły późne (w wyniku stosowania leków antypsychotycznych)  
 Leki przeciwinfekcyjne  
 Narkotyki  
 Leki przeciwpadaczkowe  
 Anestetyki  
 Środki cieniujące  
 Leki kardiologiczne  
 Antagoniści wapnia  
 Leki antyarytmiczne  
 Zespoły z odstawienia  
 Inne leki

Na podstawie: Caviness JN, Brown P. Myoclonus: current concepts and recent advances. *Lancet Neurol* 2004, 3:598-607.

zakwalifikowanie mioklonii do którejś z czterech podstawowych kategorii (fizjologiczne, samoistne, napadowe lub wtórne) na podstawie wywiadu i badania klinicznego. Szczególną uwagę należy zwrócić na choroby współwystępujące, dodatni wywiad rodzinny w kierunku podobnych objawów, kontakt z toksynami i lekami. Wiele leków może bezpośrednio powodować mioklonie lub sprzyjać ich wystąpieniu, ich przykłady przedstawiono w ramce 2. Jeśli możliwa jest jatrogenna przyczyna mioklonii, należy rozważyć redukcję dawki lub ostrożne odstawienie leku. Efekt modyfikacji farmakoterapii może mieć znaczenie zarówno diagnostyczne, jak i lecznicze. Jeśli wywiad i badanie przedmiotowe nie wyjaśniają przyczyny mioklonii, należy wykonać następujące podstawowe badania dodatkowe:

- stężenie elektrolitów (w tym bizmutu, wapnia, magnezu) i glukozy,
- ocena funkcji wątroby i nerek,
- stężenie leków i toksyn,
- elektroencefalografia (EEG),
- neuroobrazowanie,
- badania w kierunku zespołów paraneoplastycznych.

Powyższy zestaw badań pozwala przeprowadzić diagnostykę w kierunku metabolicznych, toksycznych i strukturalnych uszkodzeń mózgu, zaburzeń napadowych i potencjalnych paranowotworowych przyczyn mioklonii. Jeśli badania te nie są wystarczające do ustalenia rozpoznania, należy wykonać bardziej skomplikowane testy. Należą do nich: badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, aktywności enzymów, obrazowanie w kierunku choroby nowotworowej, biopsja tkanek i inne.<sup>2</sup> Diagnostykę obrazową w kierunku nowotworów można rozważyć nawet wówczas, gdy wyniki badań w kierunku zespołów paraneopla-

stycznych pozostają ujemne. W niektórych wypadkach konieczna jest dodatkowa diagnostyka genetyczna. Przed przeprowadzeniem badań genetycznych pacjent powinien być świadomy wszystkich implikacji związanych z dodatnim lub ujemnym wynikiem badania. Stąd konieczne jest poradnictwo genetyczne.

W przypadkach gdy przyczyna mioklonii pozostaje nieznaną, należy dokładnie ocenić patofizjologię tego objawu. Mechanizm powstawania mioklonii wyznacza jego miejsce w systemie klasyfikacji. Podłoże mioklonii można zbadać także w warunkach klinicznych, przy zastosowaniu nieinwazyjnej diagnostyki elektrofizjologicznej. Określenie mechanizmów mioklonii ma szczególne znaczenie w diagnostyce i leczeniu tego objawu oraz w lokalizacji obszaru w układzie nerwowym, który jest jego przyczyną.

## Patofizjologia mioklonii

System klasyfikacji na podstawie etiologii grupuje przypadki mioklonii o podobnej manifestacji klinicznej. Alternatywna klasyfikacja oparta na wynikach badań neurofizjologicznych pozwala na głębszy wgląd w mechanizmy patologiczne. Co więcej, badania dodatkowe umożliwiają niekiedy określenie miejsca powstawania mioklonii w układzie nerwowym, co pomaga w rozpoznaniu patologii podstawowej. Większość metod leczenia mioklonii oparta jest na próbie normalizacji zaburzonych mechanizmów fizjologicznych. Dlatego identyfikacja podłoża biologicznego tego objawu jest warunkiem skuteczności leczenia.<sup>2</sup>

### NEUROFIZJOLOGICZNE METODY DIAGNOSTYKI MIOKLONII

Krótki czas trwania mioklonii i ich napadowy charakter nasuwają wniosek, że są one powodowane przez jakieś źródło w ośrodkowym układzie nerwowym, które wysyła nadmierne pobudzenia do motoneuronów. Skutkiem tego są zrywane ruchy mimowolne w obrazie mioklonii dodatnich. Badanie kliniczne może udzielić wskazówek co do lokalizacji ośrodka mioklonii. Szczegółowa diagnostyka opiera się jednak na badaniach elektrofizjologicznych. Ich przydatność kliniczna jest bardzo duża. Dostępność sprzętu do badań neurofizjologicznych jest obecnie powszechna, natomiast klinicyści powinni umieć rozpoznawać i interpretować wyniki tych badań w poszczególnych rodzajach mioklonii.<sup>4,5</sup> Do podstawowych metod stosowanych w diagnostyce mioklonii należą: wielokanałowa elektromiografia powierzchniowa (EMG) z badaniem odpowiedzi o długiej latencji w wyniku stymulacji nerwów mieszanych (o włóknach czuciowych i ruchowych), elektroencefalografia (EEG), poligrafia EEG-EMG ze wstecznym uśrednianiem zapisu (EEG back-averaging), oraz potencjały wywołane (np. somatosensoryczne potencjały wywołane z nerwu pośrodkowego [somatosensory evoked potentials, SEP]).<sup>4</sup> Wyniki tych badań pozwalają na ocenę patofizjologicznego podtypu mioklonii.<sup>5</sup> Klasyfikacja fizjologiczna opiera się na miejscu generowania nieprawidłowych wyładowań w ośrodkowym układzie nerwowym. Główne fizjologiczne kategorie mioklonii są następujące:

- korowe,
- korowo-podkorowe,

- podkorowo-nadsegmentalne,
- segmentalne,
- obwodowe.

Dalsze podziały oparte są na szczegółowych badaniach elektrofizjologicznych. U tego samego pacjenta może występować wiele podtypów mioklonii. Rozważania na temat patofizjologii mioklonii powinny opierać się na powyższym podziale.

### MIOKLONIE KOROWE

Kora mózgowa jest najczęstszym punktem wyjścia mioklonii. Ustalenie korowego pochodzenia mioklonii ma istotne implikacje diagnostyczne. Korowe mioklonie występują w takich jednostkach chorobowych, jak: encefalopatia anoksyczna, postępujące padaczki miokloniczne, zatrucia lekami i toksynami, zespoły neurodegeneracyjne, otępienia różnego typu, ogniskowe uszkodzenia mózgu i inne choroby o niejasnej przyczynie występujące zarówno rodzinnie, jak i sporadycznie (ramka 3). Mioklonie korowe dotyczą tych

#### Ramka 3. Etiologia mioklonii korowych

Mioklonie anoksyczne (zespół Lance-Adamsa)  
Postępujące miokloniczne zespoły padaczkowe

- Choroba Unverrichta-Lundborga
- Choroby mitochondrialne
- Ceroidolipofuscynoza
- Choroba ciał Lafora
- Sialidoza

Leki i substancje toksyczne

- Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne
- Lit
- Lewodopa
- Bromek metylu

Choroby neurodegeneracyjne

- Choroba Alzheimerera
- Choroba Parkinsona
- Zanik wieloukładowy
- Ataksja rdzeniowo-mózdkowa
- Choroba Huntingtona

Choroba Creutzfeldta-Jakoba

Podostre stwardniające zapalenie mózgu

Celiakia

Zespół Retta

Zespół Downa

Zespół Angelmana

Zmiany ogniskowe o różnych przyczynach

Kiła

Encefalopatia pourazowa

Przypadki sporadyczne o niejasnej przyczynie

Przypadki rodzinne o niejasnej przyczynie

Na podstawie: Caviness JN, Brown P. Myoclonus: current concepts and recent advances. *Lancet Neurol* 2004, 3:598-607.

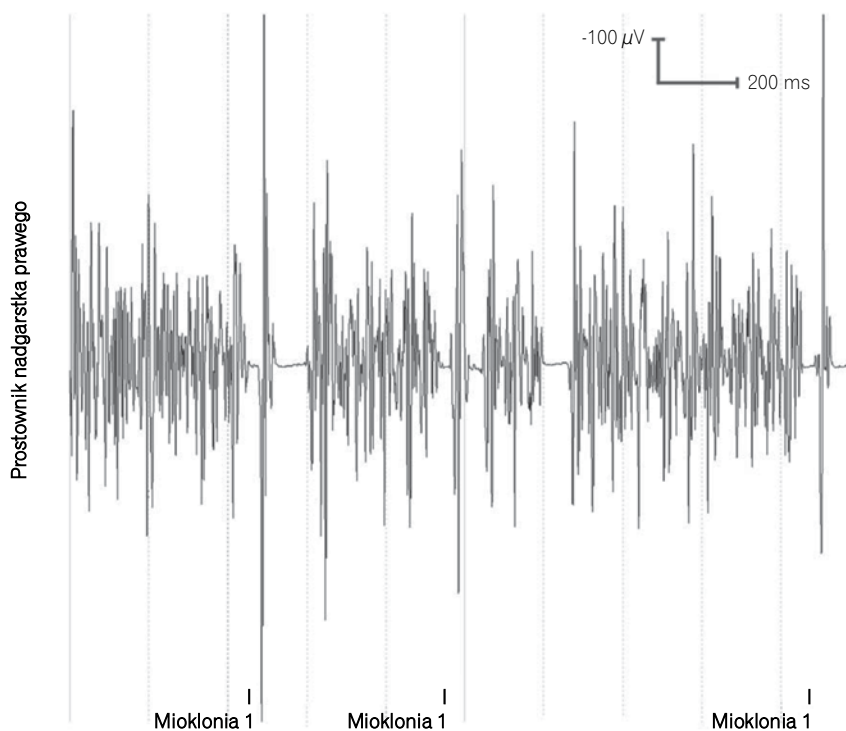
części ciała, które posiadają największą reprezentację korową – kończyn i twarzy. Uważa się, że kora ruchowa u człowieka jest odpowiedzialna raczej za kontrolę ruchów, aniżeli za skurcze poszczególnych segmentów mięśni ciała. Dlatego zrywania mięśniowe są zwykle wielogniskowe lub ogniskowe, ale mogą występować także mioklonie segmentalne i uogólnione. Obszary ruchowe kory mózgowej kontrolują ruchy zależne od woli i w związku z tym mioklonie nasilane są przez wolicjonalną aktywację skurczów mięśni. Ten rodzaj mioklonii bywa przyczyną największej niesprawności pacjentów. W spoczynku mioklonie są zwykle mniej nasilone, choć ich najcięższą manifestacją kliniczną może być ogniskowy napad padaczkowy ruchowy. Mioklonie indukowane przez stymulację odruchową (za pośrednictwem pętli transkorowych) występują często i ich rozpoznanie jest ważne dla klasyfikacji fizjologicznej. Najbardziej typową postacią są mioklonie indukowane przez ruchy zależne od woli, oraz w sposób odruchowy, rzadko natomiast obecne w spoczynku.

#### WŁAŚCIWOŚCI ELEKTROFIZJOLOGICZNE

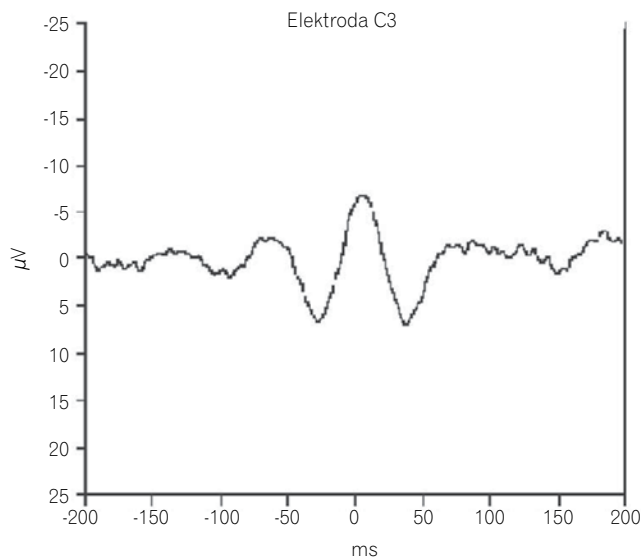
Do charakterystycznych cech mioklonii korowych w badaniach elektrofizjologicznych należą:

1. wyładowania o czasie trwania 25-200 ms rejestrowane powierzchnią elektrodą EMG,
2. przemijające zmiany ogniskowe w zapisie EEG, które wyprzedzają o około 40 ms pojawienie się mioklonii (ramię),
3. nasilone odpowiedzi EMG o długiej latencji rejestrowane w wyniku stymulacji nerwów mieszanych (czuciowych i ruchowych),
4. zwiększone korowe komponenty P25-N33 potencjałów somatosensorycznych.

Przykład krótkotrwałych wyładowań zarejestrowanych powierzchnią elektrodą EMG u chorego z miokloniami korowymi przedstawia rycina 1. Wyładowania miokloniczne w zapisie EMG charakteryzują się jednoczesnymi skurczami mięśni agonistów i antagonistów o zasięgu często przekraczającym poszczególne segmenty mięśniowe. Zazwyczaj miokloniczne wyładowania w EMG występują pod postacią rytmicznych serii potencjałów o dużej częstotliwości. Obraz mioklonii pozostaje na ogół nieregularny, ponieważ wyładowania mają charakter przerywany i istnieje duża zmienność amplitudy zarówno w obrębie, jak i pomiędzy ich seriami. Kiedy amplituda wyładowań jest nieduża, a wyładowania utrzymują się praktycznie stale, określa się je mianem drżenia korowego.<sup>6</sup>



**RYCINA 1.** Zapisy EMG uzyskane przy użyciu elektrody powierzchniowej z mięśni prostowników nadgarstka prawego. Znaczniki „mioklonia1” znajdują się na początku trzech wyładowań mioklonicznych. Zmiany w EMG są nagłymi, krótkimi, synchronicznymi wyładowaniami obecnymi w trakcie mioklonii prawego nadgarstka.



**RYCINA 2.** Wstecznie uśredniony zapis EEG wykazuje obecność przemijających zmian poprzedzających wystąpienie mioklonii. Zapis uzyskany z nad lewej kory ruchowej pacjenta z miokloniami prawego nadgarstka (przedstawionymi na poprzedniej rycinie).

Nieprawidłowości w zapisie EEG, poprzedzające wystąpienie mioklonii mogą niekiedy być wyraźnie widoczne. Warto jednak dokonać wstecznego uśredniania zapisu EEG (EEG back-averaging) w celu dokładniejszej oceny krótkotrwałych zmian poprzedzających wyładowania miokloniczne rejestrowane elektrodami powierzchniowymi EMG. Przykład przedstawia rycina 2. Zmiany w zapisie EEG rejestrowane są z nad przeciwstropnej kory czuciowo-ruchowej. Po uśrednieniu mają one charakter dwufazowego lub trójfazowego potencjału rozpoczynającego się dodatnim wychyleniem. Szczyt tego wychylenia wyprzedza początek wyładowania mioklonicznego rejestrowanego naramienną elektrodą EMG o mniej więcej 20 ms (zakres 10-40 ms).

U wielu pacjentów mioklonie są wynikiem stymulacji (mioklonie odruchowe). Mogą być indukowane przez dotyk lub rozciągnięcie mięśnia. W wypadku mioklonii kończyn górnych nagle odwiedzenie kciuka wyzwała odruchowe zrywania mięśniowe. Zjawisko to można uwidocznic w badaniu poligraficznym EMG-EEG. Zazwyczaj łatwiej jest potwierdzić występowanie odruchowych mioklonii w badaniu odpowiedzi EMG o długiej latencji uzyskanych w wyniku elektrycznej stymulacji nerwu. Powtarzalne przemijające zmiany w zapisie EEG mogą, choć nie muszą, poprzedzać wyładowania rejestrowane przez elektrodę EMG po każdym bodźcu stymulującym. Dla ręki, stymulacja nerwu pośrodkowego wywołuje wyładowania rejestrowane w EMG z opóźnieniem wynoszącym 50 ms lub więcej od artefaktu bodźca.<sup>4</sup> Powtarzające się wyładowania mogą być widoczne w odstępach 20-40 ms.<sup>7</sup> U zdrowej osoby w spoczynku nie powinna pojawić się w ta-

kiej sytuacji żadna odpowiedź. Należy zwrócić uwagę, czy mięśnie ramienia są rozluźnione, aby uniknąć wyników fałszywie dodatnich. Wzrost amplitudy czuciowego potencjału korowego P25-N33 wywołanego w wyniku stymulacji nerwu pośrodkowego w nadgarstku jest typową cechą mioklonii o podłożu korowym. Charakterystyczne dla nieprawidłowego potencjału korowego P25-N33 jest podobieństwo kształtu i topografii do uśrednionych zmian w zapisie EEG poprzedzających wystąpienie mioklonii indukowanych przez ruch mięśnia lub w spoczynku. Co więcej, odstęp pomiędzy pikiem P25 a początkiem wyładowań o opóźnionej latencji w EMG jest podobny do odstępu pomiędzy zmianami w EEG a wyładowaniami mioklonicznymi.

Jeśli korowe mioklonie są bardzo nasilone i pojawiają się w spoczynku, traktuje się je jako objaw padaczki częściowej z objawami ruchowymi. Zazwyczaj obserwowane są tutaj ogniskowe mioklonie objawiające się pod postacią gwałtownych skurczów lub napadów zrywań mięśniowych. Gdy czas wyładowań jest dłuższy, rozpoznawana jest padaczka częściowa ciągła (epilepsia partialis continua). Przyczyną napadów ruchowych mogą być ogniskowe lub rozlane procesy w obrębie kory mózgowej. U podłoża ogniskowych napadów ruchowych leżą liczne zmiany rejestrowane w badaniu EEG. Należą do nich serie iglic o ogniskowej lokalizacji, zespoły iglica-fala, fale ostre, rytmiczna aktywność fal theta lub delta oraz desynchronizacja zapisu EEG. W wielu przypadkach nie stwierdza się uchwytłych nieprawidłowości i dopiero wsteczne uśrednianie zapisu ujawnia obecność patologii. W przypadku padaczki częściowej ciągłej wspomniane przemijające zmiany w zapisie EEG występują okresowo, niekiedy ujawniając się jako periodyczne zlateralizowane wyładowania padaczkopodobne (periodic lateralizing epileptiform discharges, PLED).

U większości chorych obecne mogą być trzy fizjologiczne podtypy mioklonii korowych:<sup>5</sup> 1) mioklonie korowe bez aktywacji odruchowej, 2) odruchowe mioklonie korowe, 3) ogniskowe napady ruchowe. Potwierdzenie korowej lokalizacji mioklonii wymaga zawsze wykazania dwóch pierwszych wyżej wspomnianych właściwości fizjologicznych (czasu trwania wyładowań w badaniu EMG oraz obecności przemijających zmian ogniskowych w EEG poprzedzających mioklonie). Typowe zmiany w badaniu EMG w odpowiedzi na stymulację nerwów mieszanych oraz nieprawidłowe somatosensoryczne potencjały korowe także sugerują korowy charakter mioklonii. Napadowe występowanie mioklonii korowych w spoczynku jest typowe dla ogniskowych napadów padaczkowych ruchowych.

#### BADANIA NAUKOWE MIOKLONII KOROWYCH

Badania z zastosowaniem wstecznego uśredniania zapisu EEG wykonane przy standardowym układzie elektrod pozwalają zlokalizować przemijające zmiany zapisu z nad przeciwstropnej kory czuciowo-ruchowej, które wyprzedzają pojawienie się mioklonii. Dokładne umiejscowienie tych zmian może zostać określone przy zastosowaniu zaawansowanych technik obliczeniowych. Rycina 3 przedstawia dipol przejściowych zmian w EEG u pacjenta z kinetycznymi mio-



**RYCINA 3.** Dipol nieprawidłowych wyładowań elektrycznych w okolicy lewej bruzdy środkowej pacjenta z miokloniami prawego nadgarstka, którego zapisy EEG i EMG przedstawiono na poprzednich rycinach.

kloniami w obrębie kończyny górnej. Zastosowano oprogramowanie do lokalizacji źródła nieprawidłowości w zapisie EEG – CURRY 6.0 (Compumedics Neuroscan, Charlotte, North Carolina). Wykazano ogniskowe zaburzenie aktywności bioelektrycznej w obrębie kory, które prowadzi do wystąpienia przeciwstronnych mioklonii w obrębie prawego nadgarstka. Obszar nieprawidłowych wyładowań pokrywa się z lokalizacją zakrętu przedśrodkowego w badaniu MR (według koordynatów Talairach) (ryc. 4). Wyniki te potwierdzają udział pierwotnej kory ruchowej w powstawaniu mioklonii u tego pacjenta.

Badanie magnetoencefalografii (MEG) pozwala na dokładniejszą lokalizację oraz określenie amplitudy poziomych dipoli w porównaniu z EEG. Uesaka i wsp.<sup>8</sup> wykazali, że wśród sześciu pacjentów z miokloniami korowymi w jednym przypadku źródło ich znajdowało się tylko w zakręcie przedśrodkowym, w jednym – w obrębie zakrętu przedśrodkowego i zaśrodkowego, w pozostałych przypadkach – tylko w zakręcie zaśrodkowym. W badaniu tym zmiany w polu magnetycznym indukowane przez somatosensoryczne potencjały wywołane występowały w obrębie zakrętu zaśrodkowego. Autorzy zasugerowali, że u pacjentów ze wzmoczoną amplitudą potencjałów somatosensorycznych punktem wyjścia mioklonii jest zakręt zaśrodkowy. Odmienne Mima i wsp.<sup>9</sup> w badaniu z udziałem sześciu chorych stwierdzili, że punkt wyjścia mioklonii znajduje się w zakręcie przedśrodkowym. W innym doniesieniu<sup>10</sup> ci sami autorzy wykazali, że zmiany w polu magnetycznym indukowane przez somatosensoryczne potencjały wywołane występowały u czterech pacjentów w zakręcie przedśrodkowym, a u jednego w zakręcie zaśrodkowym. Te odmienne wyniki mogą wskazywać na istnienie wielu punktów wyjścia korowych mioklonii lub na błędy metodologiczne w dotychczasowych badaniach.

Badanie koherencji umożliwia porównanie korowego zapisu EEG z aktywnością mięśniową u pacjentów z miokloniami. Metoda ta pozwala na poszukiwanie związków pomiędzy



**RYCINA 4.** Nieprawidłowe dipole wyładowań elektrycznych przedstawione na uśrednionym badaniu MR chorego, którego przypadek przedstawiono na poprzednich rycinach. Dipole zlokalizowane są w zakręcie przedśrodkowym – korze ruchowej wg koordynatów Talairach.

częstotliwością i czasem trwania dwóch różnych sygnałów. Brown i wsp.<sup>11</sup> stwierdzili zmiany wzorców koherencji sygnałów EEG-EMG i EMG-EMG u pacjentów z miokloniami. Zasugerowali, że w tych wypadkach dochodzi do patologicznego wzmocnienia ośrodkowych fizjologicznych oscylacji związanych z ruchem. Zwrócili ponadto uwagę na potencjalną wartość diagnostyczną precyzyjnej oceny wzorców koherencji. Niekiedy ocena koherencji jest bardziej użyteczna od techniki wstecznego uśredniania zapisu EEG-EMG. Caviness i wsp.<sup>12</sup> wykazali wzmoczoną korowo-mięśniową koherencję w drobnych dystalnych miokloniach obecnych w chorobie Parkinsona. Wskazuje to na patologiczny związek rytmicznych wyładowań w korze ruchowej z aktywnością neuronów ruchowych w niektórych przypadkach choroby Parkinsona. Autorzy ci wykazali ponadto, że u chorych wzrost koherencji korowo-mięśniowej obecny jest także przy braku mioklonii i nasila się w czasie wyładowań mioklonicznych. Może to świadczyć o zaburzonem i niestabilnym charakterze sprzężenia pomiędzy oscylacjami generowanymi w dendrytach neuronów piramidowych kory ruchowej a rdzeniowymi motoneuronami alfa.

#### MIOKLONIE KOROWE – PODSUMOWANIE: TEORIE POWSTAWANIA MIOKLONII KOROWYCH

Już w pierwszej połowie ubiegłego wieku sugerowano, że przyczyną korowych mioklonii jest brak hamowania obwodów neuronalnych. Teoria ta jest zapewne prawidłowa, stanowi ona jednak zbyt daleko idące uproszczenie tego zjawiska. Brakuje bowiem dowodów, które wyjaśniałyby, skąd biorą się nieprawidłowości procesów hamowania. Ostatnie badania z zastosowaniem magnetoencefalografii wskazują raczej na pierwszorzędowną korę ruchową, aniżeli na korę czuciową jako pierwotne źródło zaburzeń. Badania koherencji korowo-mięśniowej wykazują ogólne zaburzenia aktywacji sieci oscylacyjnych w korze ruchowej, ale dokładne określenie źródła uszkodzeń nie było jak dotąd możliwe. Żadna z tych koncepcji nie wyklucza udziału w tych procesach struktur podkorowych. Od dawna sugerowano także udział mózdzku w powstawaniu mioklonii korowych. Jest możliwe, że specyfika mioklonii zależy od etiologii i pacjenta.

Na podstawie danych farmakologicznych, patologicznych oraz badań nad zwierzęcymi modelami podejmowane są próby identyfikacji obwodu neuronalnego, który odpowiadałby za powstawanie mioklonii korowych. Główną przyczyną tak szeroko zróżnicowanej etiologii korowych mioklonii jest rozlany charakter chorób mózgu. Badania patologiczne wykazują na ogół zmiany rozsiane, bez typowego uszkodzenia jakiegokolwiek konkretnej struktury.<sup>13-15</sup> W miokloniach powodowanych przez niedotlenienie sugerowany jest związek pomiędzy obniżonym stężeniem metabolitów serotoniny i odpowiedzią na prekursor serotoniny, 5-hydrokсыtryptofan, a powstaniem wyładowań mioklonicznych. Nie wiadomo, czy układ serotonergiczny odpowiada za wszystkie rodzaje mioklonii.<sup>13,15</sup> Nadaktywność układu serotoninowego może powodować mioklonie, podobnie jak niektóre leki wpływające na inne układy neuroprzekaźnikowe. Jest wątpliwe, aby zaburzenia pojedynczego układu neuroprzekaźnikowego były wystarczające do spowodowania mioklonii korowych. W badaniach nad zwierzęcym modelem mioklonii korowych objawy indukowane są przez liczne i rozlane uszkodzenia układu nerwowego. Prawdopodobnie model zwierzęcego w odniesieniu do objawów u ludzi nie jest jednak całkowicie pewna.<sup>16</sup>

Podsumowując: istnieją twarde dowody na występowanie przemijających zaburzeń aktywności bioelektrycznej kory mózgowej, które poprzedzają ten typ mioklonii: powodowanych przez nieprawidłowe, nagłe i synchroniczne wyładowania neuronów piramidowych związane z rozlaną patologią mózgową. Na tym etapie wiedzy trudno jest przedstawić bardziej szczegółowe i fizjologiczne wyjaśnienie. Może ono brzmieć dość ogólnie: zaburzenia hamowania neuronów korowych. Nie wiadomo jednak, czy stwierdzenie to oznacza niedobór hamujących wejść synaptycznych, pobudzenie z odbicia, związane z nadmiernym hamowaniem, zaburzenie pobudliwości poszczególnych neuronów piramidowych lub może połączenie wszystkich wspomnianych mechanizmów. Szczególnie ważne jest określenie, która z tych patologii jest najistotniejsza oraz jak można ją leczyć.

#### MIOKLONIE KOROWO-PODKOROWE

Wiadomo, że niektóre uogólnione zaburzenia napadowe są wynikiem nieprawidłowych oscylacji w obrębie obustronnych połączeń pomiędzy korą a ośrodkami podkorowymi.<sup>17-19</sup> Pojęcie „mioklonie korowo-podkorowe” odnosi się do zaburzeń o takim właśnie i podobnym podłożu fizjologicznym. Decydującą rolę w powstaniu tych mioklonii odgrywa nieprawidłowa aktywność struktur podkorowych. Pomimo istotnego udziału jąder podkorowych wyładowania w obrębie kory poprzedzają i inicjują wystąpienie mioklonii. Ten typ mioklonii pojawia się nagle podczas spoczynku i może być związany z innymi zaburzeniami napadowymi, których istotność kliniczna jest niekiedy większa niż samych mioklonii. Mioklonie są na ogół uogólnione lub obustronnie synchroniczne, jednak mogą występować także w odmianach ogniskowych lub wieloogniskowych. Odmiany te często przynależą do obrazu klinicznego pierwotnych uogólnionych zespołów padaczkowych z miokloniami.

Podstawową cechą fizjologii mioklonii korowo-podkorowych są uogólnione wyładowania typu iglica i fala wolna w EEG. Wyładowania w EMG są krótsze niż 100 ms i pozostają w związku czasowym z iglicami w badaniu EEG. Uogólnione wyładowania typu iglica i fala mogą bezpośrednio poprzedzać mioklonie (iktalne) lub pojawiać się pomiędzy nimi (interiktalne). Zespoły padaczkowe przebiegające z miokloniami można klasyfikować ze względu na różne rodzaje i częstotliwości wyładowań. Iglice o częstotliwości 4-6 Hz, mnogie iglice i uogólnione wyładowania fal wolnych są typowe dla młodzieńczej padaczki mioklonicznej. Wolne zespoły iglica-fala o częstotliwości 2,5 Hz w okresie międzynapadowym występują w przebiegu zespołu Lennox-Gastauta, który czasami związany jest z napadami mioklonicznymi. Napadowe mioklonie mogą posiadać wyższe częstotliwości. Zespoły iglica-fala o częstotliwości 3 Hz obecne są w trakcie napadów nieświadomości i mogą, ale nie muszą być związane z miokloniami.

Patologie, które prowadzą do wystąpienia obustronnej nadaktywności połączeń korowo-podkorowych, dotyczą błony pojedynczych neuronów. Mutacje w obrębie kanałów jonowych lub białek odpowiedzialnych za homeostazę jonową leżą u podłoża wielu mioklonicznych zespołów padaczkowych.<sup>20-22</sup>

#### MIOKLONIE PODKOROWO-NADSEGMENTALNE

Kliniczna i neurofizjologiczna charakterystyka mioklonii podkorowych jest bardziej złożona niż mioklonii korowych i korowo-podkorowych. W tej grupie zaburzeń napadowych brakuje dowodów na nieprawidłową wewnętrzną pobudliwość kory (np. przejściowe zaburzenia w zapisie EEG, korowe potencjały wywołane o zwiększonej amplitudzie, odruchowy charakter wyładowań w EMG itp.), którą można byłoby uzasadnić występowanie mioklonii. Czas trwania mioklonii w badaniu EMG jest bardzo zmienny i wynosi 25-300 ms. Zależność czasowa pomiędzy aktywacją mięśni agonistycznych a antagonistycznych zależy od podtypu mioklonii podkorowo-nadsegmentalnych. Lokalizacja źródła nieprawidłowych wyładowań może sięgać od jąder podstawy do rdzenia kręgowego. W każdym wypadku jednak źródło wyładowań wywiera wpływ aktywujący na segmenty mięśniowe zlokalizowane w dużej odległości (lokalizacja nadsegmentalna). Zakwalifikowanie określonych mioklonii do grupy zaburzeń podkorowych opiera się głównie na braku danych co do występowania nieprawidłowej pobudliwości kory, aniżeli na innych, bardziej bezpośrednich dowodach. Istnieją dwie główne grupy mioklonii podkorowo-nadsegmentalnych: 1) wrodzone mioklonie samoistne (zespół mioklonia-dystonia) oraz 2) mioklonie powodowane przez jednoczesną dogłową i doogonową aktywację mięśni osiowych wywodzącą się z określonego źródła. Tutaj wyróżniamy mioklonie odruchowe siatkowate, proprio-spinalne i podkorowe.

Wrodzone mioklonie samoistne charakteryzują się autosomalnym i dominującym typem dziedziczenia. Główne objawy dotyczą kończyn górnych, głowy i szyi, nasilając się wyraźnie podczas ruchu. Początek dolegliwości następuje



przed 20 rokiem życia, przebieg jest łagodny, brakuje innych ciężkich objawów neurologicznych, a wynik badania EEG jest prawidłowy. Często spotykane jest zmniejszenie się objawów po spożyciu alkoholu. W tych przypadkach, które określane są jako zespół mioklonia-dystonia, dystonia ma lokalizację podobną do zaburzeń mioklonicznych. Najczęstszą genetyczną przyczyną choroby są mutacje  $\epsilon$ -sarkoglikanu, ale w części przypadków z dodatnim wywiadem rodzinnym podłoże genetyczne pozostaje nieznanne. Roze i wsp.<sup>23</sup> dokonali kliniczno-elektrofizjologicznej charakterystyki pacjentów z mutacjami w obrębie genu dla  $\epsilon$ -sarkoglikanu. W przypadkach tych średni czas trwania wyładowań w badaniu EMG wynosił 95 ms (zakres 25-256 ms). Autorzy nie stwierdzili cech nadpobudliwości korowej – nie występowały potencjały korowe korelujące w czasie z wyładowaniami mioklonicznymi.  $\epsilon$ -sarkoglikan obecny jest w największych ilościach w obszarach podkorowych, ale jego funkcja pozostaje nieznaną.<sup>24</sup> U myszy pozbawionych genu dla sarkoglikanu występują mioklonie oraz zaburzenia podkorowych układów neuroprzekazników monoaminergicznych.<sup>25</sup> Jest możliwe, że skutkiem tych defektów jest przekazywanie nieprawidłowych pobudzeń do obszarów kory ruchowej za pośrednictwem wzgórza, co skutkuje miokloniami i dystonią.

Mioklonie powodowane przez jednoczesną dogłową i doogonową aktywację segmentów mięśniowych wzdłuż osi nerwowej występują pod postacią zrywań mięśniowych, które mogą mieć charakter uogólniony lub obustronny i rozsiały. Często mioklonie te są odruchowe. Czas trwania wyładowań w zapisie EMG może wynosić od 25 do 300 ms. Mięśnie w tym samym segmencie wykazują praktycznie synchroniczną aktywację. Warto zwrócić uwagę, że jednoczesna dogłowa i doogonowa aktywacja segmentów mięśniowych jest typowym znaleziskiem w poligraficznym badaniu EMG z zastosowaniem elektrod powierzchniowych. Rozprzestrzenianie się pobudzeń dogłowo i doogonowo zachodzi drogami polisynaptycznymi – wolniej niż za pośrednictwem dróg korowo-rdzeniowych, jak w wypadku mioklonii korowych. Jeśli obecne są zmiany w EEG, rejestruje się je już po wystąpieniu pierwszych pobudzeń w mięśniach i nie są one zależne czasowo od aktywności widocznej w EMG. Przykładem mogą być odruchowe mioklonie siatkowate.<sup>26</sup> Źródłem mioklonii w tym wypadku jest twór siatkowaty dolnej części pnia mózgu. Układy ruchowe pnia mózgu biorą udział w kontroli ruchów mięśni osiowych i dystalnych i są ściśle połączone z jądrami podkorowymi. Mioklonie pniowe mają charakter uogólniony, osiowy i zależny od bodźców czuciowych. Nasilone zrywania mięśniowe w przebiegu hiperekpleksji posiadają podobne podłoże patofizjologiczne, ale bez wątplenia źródłem ich są odmienne obwody neuronalne w obrębie dolnej części pnia mózgu.<sup>27</sup> Znaną przyczyną hiperekpleksji są mutacje genu receptora dla glicyny lub kwasu gamma-aminomasłowego. Ośrodki mioklonii propriospinalnych opisanych przez Browna i wsp.<sup>28</sup> znajdują się w szyjnym lub piersiowym odcinku rdzenia kręgowego. Jest możliwe, że jednoczesna aktywacja w kierunku dogłowym i doogonowym może zachodzić za pośrednictwem dróg pro-

priospinalnych. Zrywania mięśniowe występują pod postacią zgjęć lub wyprostów tułowia i często wywoływane są przez bodźce dotykowe. Ogniskowe zmiany strukturalne o różnym charakterze, zlokalizowane w rdzeniu, mogą stanowić ośrodek mioklonii propriospinalnych. Dokładne miejsce powstawania podkorowych mioklonii odruchowych nie zostało opisane, wydaje się, że jest zlokalizowane gdzieś pomiędzy śródmózgowiem a wzgórzem.<sup>29</sup> Dlatego aktywacja kolejnych grup mięśni ma charakter zstępujący.

#### MIOKLONIE SEGMENTALNE

Generator mioklonii segmentalnych znajduje się w określonym segmencie lub kilku sąsiadujących segmentach pnia mózgu lub rdzenia kręgowego. Efektem jego aktywacji są ruchy mimowolne powodowane skurczami mięśni określonego segmentu lub segmentów sąsiadujących. Najczęstszym typem mioklonii segmentalnych są mioklonie podniebienia. Strukturalne podłoże mioklonii może być różne – najczęściej są to zmiany o charakterze naczyniowym, nowotworowym, urazowym i infekcyjnym. Często stawiane jest rozpoznanie segmentalnych mioklonii samoistnych lub idiopatycznych. Mioklonie występują pod postacią przetrwałej rytmicznej aktywacji mięśni związanych z danym segmentem pnia mózgu lub rdzenia kręgowego. Ten typ mioklonii nie wykazuje związku ze stanem świadomości, aktywnością ruchową lub bodźcami dotykowymi. Oczywiście zdarzają się także wyjątki. W takich przypadkach oscylacyjne ruchy występują w seriach, a ich długość i zakres mogą być modulowane przez ruchy celowe i stymulację czuciową.

Badanie EMG wykazuje zwykle synchroniczną aktywację mięśni. Typowa częstotliwość wyładowań wynosi od 0,5 Hz do 3 Hz, a czas trwania waha się pomiędzy 50 a 500 ms. Wyniki badania EEG oraz somatosensorycznych potencjałów wywołanych są prawidłowe. U niektórych chorych z miokloniami podniebiennymi nieprawidłowości znajdowane są w badaniu słuchowych potencjałów wywołanych pnia mózgu (brain stem auditory evoked potentials, BAEP).<sup>30</sup> Przyczyną niespecyficznych zmian w BAEP są prawdopodobnie uszkodzenia tego samego typu, ale w nieco odmiennej lokalizacji niż w wypadku mioklonii podniebiennych. W rdzeniowych miokloniach segmentalnych badanie stymulacji włókien nerwowych indukuje wyładowania w badaniu EMG w obrębie zajętych mięśni z latencją około 40 ms. Nie jest to jednak typowa wartość i może się zmieniać w zależności od przypadku. Przyczyną tego typu wyładowań może być odruchowa nadpobudliwość dróg polisynaptycznych odpowiedzialnych za powstawanie mioklonii.<sup>31,32</sup> Nieznany jest rodzaj uszkodzenia obwodu neuronalnego odpowiedzialny za powstawanie mioklonii segmentalnych. Wiadomo, że gdy dochodzi do częściowego uszkodzenia lub denerwacji istoty szarej rdzenia, pozostałe neurony nieprawidłowo generują potencjały czynnościowe.<sup>33</sup> Na ogół są to rytmiczne lub nieregularne serie potencjałów czynnościowych. Jest możliwe, że nieprawidłowe pobudzenia docierają do grup motoneuronów alfa, co prowadzi do wystąpienia mioklonii segmentalnych.<sup>34</sup> Badania mioklonii podniebiennych wskazują, że

uszkodzenie szlaku łączącego jądro dolne oliwki z jądrem zębatym prowadzi do powstawania nieprawidłowych ruchów.

Mioklonie podniebienne to najczęstsza postać mioklonii segmentalnych. Ruchy są rytmiczne i na ogół obustronne, o częstotliwości pomiędzy 1 a 4 Hz. Inne częstotliwości zdarzają się znacznie rzadziej. Ze względu na łagodny charakter oscylacyjny ruchów niektórzy klinicyści wolą termin „drżenie podniebienia” aniżeli „mioklonie podniebienne”. Wyróżnia się mioklonie podniebienne samoistne (essential palatal myoclonus, EPM) i objawowe (symptomatic palatal myoclonus, SPM).<sup>35</sup> Mioklonie samoistne dotyczą mięśnia dźwigacza podniebienia miękkiego. Nie stwierdza się nieprawidłowości w badaniu MR, a ruchy mimowolne nie obejmują innych mięśni. Mioklonie objawowe powodowane są przez nieprawidłowe skurcze mięśnia napinacza podniebienia miękkiego. W badaniu MR można znaleźć zmiany ogniskowe w obrębie szlaków łączących jądro dolne oliwki z jądrem zębatym. Inne typowe cechy tej postaci mioklonii to możliwość zajęcia także innych grup mięśni, współwystępowanie objawów mózdkowych i późniejszy wiek początku objawów. Pacjenci z postacią samoistną uskarżają się na zjawiska dźwiękowe słyszane w uchu (klikli). Dla chorych z postacią objawową większym problemem niż ruchy podniebienia są inne współwystępujące objawy neurologiczne, na przykład ataksja. Istotne różnice dotyczą wyników badań neurofizjologicznych.<sup>36</sup> Samoistne mioklonie podniebienne ustępują w czasie snu, częstość występowania mioklonii objawowych we śnie zmienia się jedynie nieznacznie. W postaci objawowej ruchy mimowolne podniebienia wpływają na toniczną aktywność mięśni kończyn w badaniu EMG. Badania odruchu mrugania, odruchu żuchwowego oraz okresu ciszy mięśnia żwacza wykazują, że EPM charakteryzuje się zaburzeniami wyłącznie polisynaptycznych odruchów mózgowych. U pacjentów z SPM nieprawidłowości dotyczą monosynaptycznych, oligosynaptycznych i polisynaptycznych odruchów z pnia mózgu.

## MIOKLONIE OBWODOWE

Mioklonie obwodowe są to miokloniczne zrywania mięśniowe, których przyczyna leży w obwodowym układzie nerwowym.<sup>37</sup> Najbardziej znanym przykładem jest połowiczny kurcz twarzy opisany przez Jankovica i Pardo.<sup>38</sup> Wyładowania w EMG charakteryzują się dużą zmiennością czasu trwania. Skurcze mięśni zaopatrywanych przez ten sam nerw są synchroniczne. Wyładowania odpowiedzialne za mioklonie zlewają się z wyładowaniami leżącymi u podłoża ruchów celowych. Należy zauważyć, że termin „mioklonie obwodowe” jest w piśmiennictwie przypisywany innym schorzeniom. Na przykład w niektórych badaniach opisywane są mioklonie związane z uszkodzeniami obwodowego układu nerwowego, ale ich przyczyna leży w reorganizacji obwodów neuronalnych ośrodkowego układu nerwowego.

## Leczenie

W pierwszej kolejności podejmowane są próby wyeliminowania patologii leżącej u podłoża mioklonii. Dotyczy to szcze-

gólnie mioklonii lekopochodnych, w których odstawienie leków powoduje wycofanie się objawów. Innymi potencjalnie odwracalnymi przyczynami mioklonii są zaburzenia metaboliczne, substancje toksyczne lub możliwe do usunięcia zmiany ogniskowe. Niestety, w większości zaburzeń mioklonicznych leczenie przyczyn nie jest ani możliwe, ani skuteczne. Leczenie objawowe jest stosowane, gdy mioklonie prowadzą do znacznej niesprawności.

Najsukuteczniejsze metody leczenia mioklonii opierają się na ich fizjologicznej klasyfikacji. Leczenie objawowe jednego podtypu mioklonii może nie powodować poprawy lub wręcz nasilać mioklonie o innym podłożu. Jeśli mioklonii nie można zakwalifikować do żadnej z grup patofizjologicznych, najbardziej właściwym postępowaniem jest przyjęcie typowego dla danej choroby towarzyszącej podłoża ruchów mimowolnych. Jeśli nieznaną jest ani typ patofizjologiczny, ani schorzenie leżące u podłoża mioklonii, trudno jest określić właściwe postępowanie. W takiej sytuacji warto na początku podać leki stosowane w terapii mioklonii korowych, ponieważ statystycznie występują one najczęściej. Należy jednak pamiętać o małej skuteczności leczenia, której przyczyną jest słabe zrozumienie mechanizmów powstawania mioklonii. Brakuje kontrolowanych badań dotyczących leczenia mioklonii. Działania niepożądane farmakoterapii na ogół zależą od dawki leków. Dalsze rozważania na temat leczenia oparte są na patofizjologicznym podziale mioklonii.

## LECZENIE MIOKLONII KOROWYCH

Celem farmakoterapii jest normalizacja zaburzonych procesów hamowania w obrębie kory czuciowo-ruchowej. Do najsukuteczniejszych leków należą lewetiracetam, piracetam, walproinian sodu i klonazepam. Niekiedy konieczne może być stosowanie połączenia leków, ale zwiększa to ryzyko działań niepożądanych. Rzadko udaje się osiągnąć całkowite ustąpienie mioklonii. Możliwe jest jednak osiągnięcie poprawy klinicznej i zmniejszenie stopnia niesprawności.

### LEWETIRACETAM I PIRACETAM

Istnieje niewielka liczba kontrolowanych badań dotyczących skuteczności tych leków w hamowaniu mioklonii.<sup>39-44</sup> Mechanizm ich działania pozostaje nieznaną. Możliwe, że zdolność wiązania się z białkami 2A pęcherzyków synaptycznych odgrywa rolę w modulacji wydzielenia neuroprzekaźników. Oba związki są dość dobrze tolerowane i nie powodują nadmiernego efektu uspokajającego. Ze względu na dobry profil działań niepożądanych są często używane w leczeniu początkowym lub w terapii dodanej. Istnieje wiele pojedynczych doniesień na temat skuteczności lewetiracetamu w leczeniu mioklonii korowych o różnych przyczynach (ramka 3). Dawka dobową lewetiracetamu wynosi od 1000 do 3000 mg, a piracetamu od 2,4 do 21,6 g. Gwałtowne odstawienie może doprowadzić do nasilenia się mioklonii. W wypadku nagłego odstawienia piracetamu może dojść do wystąpienia napadów padaczkowych.

### WALPROINIAN SODU

W leczeniu mioklonii stosowane są dawki od 1200 do 2000 mg na dobę.<sup>45</sup> Na początku leczenia mogą występować

zaburzenia żołądkowo-jelitowe przebiegające z nudnościami, wymiotami, czasami z bólami brzucha i biegunką. Inne działania niepożądane to utrata włosów, drżenie, uszkodzenie wątroby i senność.

#### KLONAZEPAM

W leczeniu mioklonii na ogół konieczne są duże dawki (nawet 6 mg na dobę lub więcej), ale muszą być wprowadzane powoli.<sup>45</sup> Często występują senność i ataksja. Można ich uniknąć, zwiększając dawkę leku bardzo powoli. Gwałtowne zmniejszenie dawki lub odstawienie leku może doprowadzić do gwałtownego nasilenia się mioklonii i do napadów z odstawienia. Niestety, zjawisko tolerancji występuje bardzo często i może rozwinąć się w ciągu kilku miesięcy.

#### INNE LEKI

Czasami pomocne mogą być prymidon i fenobarbital, na ogół jednak stosowane są jako leki dodatkowe lub w wypadku współwystępowania napadów padaczkowych z miokloniami.<sup>45</sup> W terapii dodanej sprawdza się także zonisamid.<sup>46</sup> Fenytoina i karbamazepina są skuteczne tylko u niektórych pacjentów. U większości chorych fenytoina może nasilać mioklonie. Podobnie paradoksalne nasilenie mioklonii obserwowano niekiedy po podaniu wigabatryny. Przykłady te wskazują, że zarówno nowe, jak i starsze leki przeciwpadaczkowe u części pacjentów mogą prowadzić do nasilenia mioklonii. W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym z udziałem kilku chorych wykazano, że hydroksymaślan sodu – sól sodowa kwasu gamma-hydroksymaślowego, może redukować mioklonie korowe.<sup>47</sup>

#### LECZENIE MIOKLONII KOROWO-PODKOROWYCH

Do tej kategorii zaliczają się mioklonie w przebiegu padaczek pierwotnie uogólnionych. W leczeniu stosowane są więc konwencjonalne leki przeciwpadaczkowe. Lekiem z wyboru jest kwas walproinowy. Skuteczność terapeutyczną najlepiej udokumentowano dla młodzieńczej padaczki mioklonicznej.<sup>48</sup> Mniej zadowalające rezultaty osiągnięto w leczeniu innych dziecięcych zespołów padaczek mioklonicznych. Lamotrygina stosowana jest jako lek podstawowy lub w terapii dodanej do kwasu walproinowego, ale niekiedy może nasilać napady miokloniczne.<sup>49</sup> Etosuksymid, zonisamid i klonazepam są na ogół lekami dodatkowymi. Leczenie skojarzone może wywierać korzystny wpływ kliniczny, ale jest ograniczone częstością występowania i natężeniem działań niepożądanych. Paradoksalnie wiele leków przeciwpadaczkowych, takich jak fenytoina, karbamazepina i lamotrygina, często skutecznych w napadach częściowych, niekiedy nasila napady lub mioklonie w przebiegu padaczek mioklonicznych. W mioklonicznym stanie padaczkowym skuteczny jest kwas walproinowy podawany dożylnie.<sup>50</sup>

#### LECZENIE MIOKLONII PODKOROWO-NADSEGMENTALNYCH

Typowe leki przeciwpadaczkowe na ogół nie są skuteczne w leczeniu mioklonii podkorowych. W mioklonii samo-

istnej (w tym w zespole mioklonia-dystonia) użyteczne bywają klonazepam i benzoheksol (lek antycholinergiczny). W kilku przypadkach chorych z zespołem mioklonia-dystonia stwierdzono dobry efekt kliniczny hydroksymaślanu sodowego (soli sodowej kwasu gamma-hydroksymaślowego).<sup>47</sup> Zmniejszenie mioklonii obserwowano także po zastosowaniu głębokiej stymulacji wzgórza. Konieczne jest sprawdzenie skuteczności tej metody na większych grupach pacjentów.<sup>51</sup>

Odruchowe mioklonie siatkowate i zespoły opsoklonia-mioklonia ulegają częściowej redukcji po zastosowaniu klonazepamu.<sup>52</sup> Ostatnio wykazano dobrą skuteczność dożylnych immunoglobulin w zespole opsoklonii-mioklonii (zespół Kinsbourne'a) będącą prawdopodobnie wynikiem leczenia autoimmunologicznego schorzenia podstawowego, a nie bezpośredniego hamowania zrywań mięśniowych.<sup>53</sup> W dzieciństwie zespół opsoklonii-mioklonii może współwystępować z nerwiakiem zarodkowym (neuroblastoma) i postępowanie tutaj jest odmienne od stosowanego u dorosłych. Klonazepam jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu mioklonii propriospinalnych i hiperekpleksji.

#### LECZENIE MIOKLONII SEGMENTALNYCH

Leczenie mioklonii podniebiennych stanowi duże wyzwanie terapeutyczne. Lista leków o stwierdzonej w pojedynczych przypadkach skuteczności zawiera między innymi klonazepam, karbamazepinę, baklofen, leki antycholinergiczne, tetrabazyanę, kwas walproinowy, fenytoinę, lamotryginę, sumatryptan i piracetam.<sup>38</sup> Kliki uszne w przebiegu mioklonii podniebiennych bywają tak nasilone, że niekiedy wykonywany jest zabieg operacyjny – przecięcie mięśnia napinacza podniebienia miękkiego i zamknięcie trąbki Eustachiusza.<sup>54</sup> W niektórych przypadkach skuteczne mogą być iniekcje toksyny botulinowej, są one jednak trudne do wykonania, a rozprzestrzenienie się toksyny botulinowej w tkance może być przyczyną działań niepożądanych.<sup>55</sup>

Klonazepam w dawkach do 6 mg na dobę jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu rdzeniowych mioklonii segmentalnych. Pozwala na ogół uzyskać tylko częściową poprawę. Przydatne mogą być diazepam, karbamazepina, tetrabenazyna i lewetiracetam. Zmniejszenie bólu i ruchów mimowolnych można uzyskać, stosując iniekcje toksyny botulinowej.<sup>56</sup>

#### LECZENIE MIOKLONII OBWODOWYCH

Postępowaniem pierwszego rzutu w leczeniu połowiczego kurczu twarzy są iniekcje toksyny botulinowej.<sup>37</sup> Metoda ta jest skuteczna także w terapii innych mioklonii obwodowych.<sup>57</sup> Leki doustne na ogół nie dają efektu, ale w kilku przypadkach poprawę kliniczną uzyskano po podaniu karbamazepiny.

This article from *Neurologic Clinics of North America* (Volume 27, Number 3, August 2009: 757-777, John N. Caviness, MD) is published by arrangement with Elsevier Inc., New York, New York, USA

## PIŚMIENNICTWO

- Marsden CD, Hallett M, Fahn S. The nosology and pathophysiology of myoclonus. In: Marsden CD, Fahn S editor. *Movement disorders*. London: Butterworths; 1982; p. 196–248.
- Caviness JN, Brown P. Myoclonus: current concepts and recent advances. *Lancet Neurol*. 2004; 3: 598–607.
- Caviness JN, Alving LI, Maraganore DM, et al. The incidence and prevalence of myoclonus in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 1999; 74: 565–569.
- Shibasaki H. Electrophysiological studies of myoclonus. *AAEM minimonograph #30. Muscle Nerve*. 2000; 23: 321–335.
- Caviness JN. Clinical neurophysiology of myoclonus. Ch. 32 In: Hallett M editors. *Movement disorders. Handbook of clinical neurophysiology*. vol. 1: Amsterdam: Elsevier; 2003; p. 521–548.
- Ikedda A, Kakigi R, Funai N, et al. Cortical tremor: a variant of cortical reflex myoclonus. *Neurology*. 1990; 40: 1561–1565.
- Caviness JN, Kurth M. Cortical myoclonus in Huntington's disease associated with an enlarged somatosensory evoked potential. *Mov Disord*. 1997; 12 (6): 811–815.
- Uesaka Y, Terao Y, Ugawa Y, et al. Magnetoencephalographic analysis of cortical myoclonic jerks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996; 99: 141–148.
- Mima T, Nagamine T, Ikeda A, et al. Pathogenesis of cortical myoclonus studied by magnetoencephalography. *Ann Neurol*. 1998; 43: 598–607.
- Mima T, Nagamine T, Mikuni N, et al. Cortical myoclonus. Sensorimotor hyperexcitability. *Neurology*. 1998; 50: 933–942.
- Brown P, Farmer SF, Halliday DM, et al. Coherent cortical and muscle discharge in cortical myoclonus. *Brain*. 1999; 122: 461–472.
- Caviness JN, Adler CH, Sabbagh MN, et al. Abnormal corticomuscular coherence is associated with the small amplitude cortical myoclonus in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003; 18: 1157–1161.
- Fahn S. Posthypoxic action myoclonus: review of the literature and report of two new cases with response to valproate and estrogen. *Adv Neurol*. 1979; 26: 49–84.
- Hauw JJ, Escourolle R, Baulac M, et al. Postmortem studies on posthypoxic and post-methyl bromide intoxication: case reports. *Adv Neurol*. 1979; 26: 201–214.
- De Lean J, Richardson JC, Rewcastle NB. Pathological findings in a case of hypoxic myoclonus treated with 5-hydroxytryptophan and a decarboxylase inhibitor. *Adv Neurol*. 1979; 26: 215–223.
- Tai KK, Bhidayasiri R, Truong DD. Post-hypoxic animal model of myoclonus. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007; 13 (7): 377–381.
- Snead OC. Basic mechanisms of generalized absence seizures. *Ann Neurol*. 1995; 37: 146–157.
- Savic I, Pauli S, Jan-Olof T, et al. In vivo demonstration of altered benzodiazepine receptor density in patients with generalized epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1994; 57: 797–804.
- Deppe M, Kellinghaus C, Duning T, et al. Nerve fiber impairment of anterior thalamocortical circuitry in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 2008; 71: 1981–1985. CrossRef
- Bradley CA, Taghibiglou C, Collingridge GL, et al. Mechanisms involved in the reduction of GABA<sub>A</sub> receptor 1-subunit expression caused by the epilepsy mutation A322D in the trafficking-competent receptor. *J Biol Chem*. 2008; 283 (32): 22043–22050.
- Murai MJ, Sassonia RC, Zamboni AH, et al. Characterization of the C-terminal half of human juvenile myoclonic epilepsy protein EFHC1: dimer formation blocks Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> binding to its functional EF-hand. *Arch Biochem Biophys*. 2008; 477: 131–138.
- Welty TE. Juvenile myoclonic epilepsy-epidemiology, pathophysiology, and management. *Paediatr Drugs*. 2006; 8 (5): 303–310.
- Roze E, Apartis E, Clot F, et al. Myoclonus-dystonia: clinical and electrophysiological pattern related to SGCE mutations. *Neurology*. 2008; 70: 1010–1016.
- Chan P, Gonzalez-Maeso J, De'Rique Ruf F, et al. Sarcoglycan immunoreactivity and mRNA expression in mouse brain. *J Comp Neurol*. 2005; 482: 50–73.
- Yokoi F, Dang MT, Li J, et al. Myoclonus, motor deficits, alterations in emotional responses and monoamine metabolism in -sarcoglycan deficient mice. *J Biochem*. 2006; 140: 141–146.
- Hallett M, Chadwick D, Adam J, et al. Reticular reflex myoclonus: a physiological type of human post-hypoxic myoclonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1977; 40: 253–264.
- Brown P. Hyperekplexia. *Handbook of clinical neurophysiology*. Amsterdam: Elsevier; 2003; p. 479–89.
- Brown P, Thompson PD, Rothwell JC, et al. Axial myoclonus of propriospinal origin. *Brain*. 1991; 114: 197–214.
- Cantello R, Gianelli M, Civardi C, et al. Focal subcortical reflex myoclonus. *Arch Neurol*. 1997; 54: 187–196.
- Westmoreland BF, Sharbrough FW, Stockard JJ, et al. Brainstem auditory evoked potentials in 20 patients with palatal myoclonus. *Arch Neurol*. 1983; 40: 155–158.
- Hopkins AR, Michael WF. Spinal myoclonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1974; 37: 1112–1115.
- Kono I, Ueda Y, Araki K, et al. Spinal myoclonus resembling belly dance. *Mov Disord*. 1994; 9 (3): 325–329.
- Davis SM, Murray NMF, Galea-Debono A, et al. Stimulus-sensitive spinal myoclonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1981; 44: 884–888.
- Di Lazzaro V, Restuccia D, Nardone R, et al. Changes in spinal cord excitability in a patient with rhythmic segmental myoclonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1996; 61: 641–644.
- Deuschl G, Mischke G, Schenck E, et al. Symptomatic and essential rhythmic palatal myoclonus. *Brain*. 1990; 113: 1645–1672.
- Deuschl G, Toro C, Balls-Sole J, et al. Symptomatic and essential palatal tremor 1. Clinical, physiological and MRI analysis. *Brain*. 1994; 117: 775–788.
- Valls-Sole J. Electrodiagnostic studies of the facial nerve in peripheral facial palsy and hemifacial spasm. *Muscle Nerve*. 2007; 36: 14–20.
- Jankovic J, Pardo R. Segmental myoclonus. Clinical and pharmacologic study. *Arch Neurol*. 1986; 43: 1025–1031.
- Brown P, Steiger MJ, Thompson PD, et al. Effectiveness of piracetam in cortical myoclonus. *Mov Disord*. 1993; 8: 63–68.
- Ikedda A, Shibasaki H, Tashiro K, et al. Clinical trial of piracetam in patients with myoclonus: nationwide multiinstitution study in Japan. *Mov Disord*. 1996; 11: 691–700.
- Koskiniemi M, Vleyen B, Hakamies L, et al. Piracetam relieves symptoms in progressive myoclonus epilepsy: a multicentre, randomized, double blind, crossover study comparing the efficacy and safety of three dosages of oral piracetam with placebo. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1998; 64: 344–348.
- Fedi M, Reutens D, Dubeau F, et al. Long-term efficacy and safety of piracetam in the treatment of progressive myoclonus epilepsy. *Arch Neurol*. 2001; 58: 781–786.
- Frucht SJ, Louis ED, Chuang C, et al. A pilot tolerability and efficacy study of levetiracetam in patients with chronic myoclonus. *Neurology*. 2001; 57: 1112–1114.
- Genton P, Gélisse P. Antimyoclonic effect of levetiracetam. *Epileptic Disord*. 2000; 2: 209–212.
- Obeso JA, Artieda J, Rothwell JC, et al. The treatment of severe action myoclonus. *Brain*. 1988; 112: 765–777.
- Kyllerman M, Ben-Menachem E. Zonisamide for progressive myoclonus epilepsy: long-term observations in seven patients. *Epilepsy Res*. 1998; 29: 109–114.
- Frucht SJ, Houghton WC, Bordelon Y, et al. A single-blind, open-label trial of sodium oxybate for myoclonus and essential tremor. *Neurology*. 2005; 65: 1967–1970.
- Wallace SJ. Myoclonus and epilepsy in childhood: a review of treatment with valproate, ethosuximide, lamotrigine and zonisamide. *Epilepsy Res*. 1998; 29: 147–154.
- Buchanan N. The use of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 1996; 5: 149–151.
- Sheth RD, Gidal BE. Intravenous valproic acid for myoclonic status epilepticus. *Neurology*. 2000; 54: 1201.
- Magarinos-Ascone CM, Regidor I, Martinez-Castrillo JC, et al. Pallidal stimulation relieves myoclonus-dystonia syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2005; 76: 989–991.
- Caviness JN, Forsyth PA, Layton DD, et al. The movement disorder of adult opsoclonus. *Mov Disord*. 1995; 10: 22–27.
- Pless M, Ronthal M. Treatment of opsoclonus-myoclonus with high-dose intravenous immunoglobulin. *Neurology*. 1996; 46: 583–584.
- Ensink RJH, Vingerhoets HM, Schmidt CW, et al. Treatment for severe palatoclonus by occlusion of the eustachian tube. *Otol Neurotol*. 2003; 24: 714–716.
- Bryce GE, Morrison MD. Botulinum toxin treatment of essential palatal myoclonus tinnitus. *J Otolaryngol*. 1998; 27: 213–216.
- Laguena Y, Tison G, Burbaud P, et al. Stimulus-sensitive spinal segmental myoclonus improved with injections of botulinum toxin type A. *Mov Disord*. 1999; 14: 182–185.
- Carnero-Pardo C, Sanchez-Alvarez JC, Gomez-Camello A, et al. Myoclonus associated with thoracodorsal neuropathy. *Mov Disord*. 1998; 13 (6): 971–972.

## Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Urszula Fiszer  
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP,  
Warszawa

**M** ioklonie to objaw kliniczny, który sprawia lekarzom dużo trudności zarówno diagnostycznych, jak i terapeutycznych. W piśmiennictwie poświęconym zaburzeniom ruchowym, nawet specjalistycznym, niewiele jest pozycji dotyczących tego zagadnienia. Komentowany artykuł stanowi więc cenne uzupełnienie wiedzy. Autor przedstawia etiologiczną klasyfikację mioklonii, dzieląc je na: fizjologiczne, samoistne, napadowe i objawowe (wtórne). Dużo uwagi poświęca diagnostyce mioklonii, podkreśla konieczność wykonywania wielu badań dodatkowych w celu ustalenia przyczyny (także badań w kierunku chorób metabolicznych, nowotworowych i genetycznych). Szczególne znaczenie odgrywa elektrofizjologia, a konieczne badania obejmują wielokanałową elektromiografię po-

wierzchniową, elektroencefalografię oraz potencjały wywołane. Wyniki tych badań pozwalają ocenić podtyp mioklonii (korowe, korowo-podkorowe, podkorowo-nadsegmentalne, segmentalne, obwodowe). Autor komentowanego artykułu pisze, że „klinicysta powinien umieć rozpoznać i interpretować wyniki tych badań w poszczególnych rodzajach mioklonii”. Niestety, dostępność opisanych w artykule badań elektrofizjologicznych o tak szerokim zakresie nie jest w Polsce powszechna.

Opisy poszczególnych podtypów mioklonii są interesujące. Szczególnie cenne są fragmenty dotyczące wyników badań elektrofizjologicznych. Przed przystąpieniem do leczenia objawowego mioklonii należy uwzględnić leczenie przyczynowe (w tym także odstawienie leków sprzyjających wystąpieniu mioklonii – ich lista jest podana w pracy). Autor omawia także zróżnicowane leczenie mioklonii w poszczególnych podtypach.

Największą zaletą tego artykułu jest wyraźne uwypuklenie, że zrywania mięśniowe powstają w wyniku zmian o różnej lokalizacji i etiologii. Komentowany artykuł to wartościowa pozycja, którą polecam wszystkim lekarzom, nie tylko neurologom.