



Tremor

ritmički, nevoljni, oscilatorni, sinusoidalni pokreti dela ili delova tela, izazvani alternirajućim ili sinhronim kontrakcijama antagonističkih mišića





Važni elementi anamneze i ispitivanja tremora

Anamneza	Neurološko ispitivanje
Početak tremora i tok	Dominantni obrazac aktivacije
Zahvaćeni deo tela	Uni/multidirekcioni
Prethodne bolesti	Frekvenca (<4 Hz, 4-7 Hz, >7 Hz)
Porodična anamneza	Ekstrapirodatni simptomi
Dejstvo alkohola	Cerebelarni simptomi
Dejstvo lekova	Znaci neuropatija
Korišćenje lekova	Znaci disfunkcije štitne žlezde
Zloupotreba lekova	Hod i stanja (palpacija kod ortostatskog tremora)
Faktori koji pogoršavaju tremor	

tremor: klinička dijagnoza!!!



Etiologija tremora

- Neurodegenerativne bolesti
 - Parkinsonizam
 - Huntingtonov sindrom
 - Atrofija fronto-temporalna
- Zapaljene strukture
 - Infekcije
 - Meningitis
- Cerebralni infarkti
- Tumori
- Traumatični posledici
- Toksični faktori
- Endokrinske bolesti
 - hipertiroidizam
 - hipoglikemija
- Polineuropatije
 - HMSN
 - CIDP

Metabolički

- Hipertireoidizam
- Hiperparatiroidizam
- Hipoglikemija
- Hiponatremija
- Hipomagnezemija
- Hipokalcemija
- Deficit vitamina B12
- Hepatička encefalopatija
- Poremećaj rada bubrega
- Hronična hepatocerebralna degeneracija
- Sindrom eozinofilije-mialgi

Lekovi

- Toksički
 - Nikotin
 - Alkohol
 - CO
 - Živa
 - Olovo
 - Toluén
 - Naftalen
 - DDT
 - Mangan
 - Lindan
 - Arsenik
 - Kepon
 - Cijanid
 - Dioksini

ici
As, SSRI, litijum)
stanci
zloupotrebe
tske
alni tremor



Početni pregled bolesnika sa **tremorom**

- T3, T4, TRH
- Na, K, Ca, Cl
- Gama-GT, GOT, GPT, holinesteraze
- Kreatin, glukoza, ureja
- Kortizol, parathormon*
- 24.-o časovni Cu u urinu, ceruloplazmin
- Toksikološki testovi*



statički → parkinsonizam



posturalni → esencijalni tremor



Tip tremora	Opis
Akcioni	Ispoljava se sa voljnom kontrakcijom mišića Uključuje posturalne, izometričke i kinetičke tremore
Posturalni	Ispoljava se kada se deo tela voljno održava nasuprot sile teže (gravitacije) Uključuje ET, fiziološki, cerebelarni, distonički i lekovima izazvan tremor
Kinetički	Javlja se tokom bilo koje forme voljnih pokreta, bilo pri započinjanju (<i>inicijalni</i> tremor) ili tokom celog pokreta (<i>dinamički</i> tremor) Uključuje klasični ET, cerebelarni, distonički i lekovima izazvani tremor
Intencioni	Podtip kinetičkog tremora koji se pogoršava sa dostizanjem cilja (<i>terminalni</i> tremor) Uvek ukazuje na leziju cerebeluma i/ili njegovih veza!
Izometrijski	Tremor se ispoljava tokom mišićne kontrakcije nasuprot rigidnom, stacionarnom objektu
Statički	Ispoljava se u delu tela koji je relaksiran i ne održava se nasuprot gravitacije Najčešće uzrokovani parkinsonizmom, ali i u teškom ET

Zadatak-specifični tremori?





Karakteristike različitih tremora

Tip	Statički	Posturalni	Akcioni
Fiziološki		++	+
ET	+/-	++	+
PB	++	+	+/-
Lekovima izazvan	+	++	+
Distonički	+/-	++	+
Ortostatski		++	
Metabolički		++	+
Neuropatski		++	+
Holmesov	++	++	++
Cerebelarni		+/-	++
Psihogeni	+	+	+

++ tipično prisutan; + može biti prisutan; +/- povremeno prisutan



Mehanizmi normalnog fiziološkog **tremora**

- Balistokardiogram – ritam srca pokreće mehaničku rezonancu
- Mišićni mehanizmi – filtri pražnjenja motornih neurona
- Spontana pražnjenja motornih neurona
- Povratna sprega mišićnog vretena koja sinhronizuje pražnjenje motornih neurona
- Centralni oscilatori
- Supraspinalni uticaji, npr. vidni
- Farmakološki uticaji, npr. simpatička aktivacija



: alkohol, benzodiazepini, beta-adrenergički blokatori, primidon, povišene temperature, supraspinalni uticaji



Uzroci pojačanog fiziološkog tremora

- Metabolički poremećaji
 - ✓ hipertireoidizam, hiperparatireoidizam, hipoglikemija, hepatička encefalopatija, hipokalcemija, deficit magnezijuma, hiponatremija
- Toksini
 - ✓ živa, olovo, mangan, alkohol, DDT, lindan
- Lekovi
 - ✓ neuroleptici, metoklopramid, antidepresivi (triciklični), litijum, kokain, alkohol, simpatikomimetici, steroidi, valroati, antiaritmici (amiodaron), hormoni štitne žlezde, citostatici, imunodepresivi
- Drugo
 - ✓ anksioznost, zamor, simpatička refleksna distrofija, prekid uzimanja alkohola/lekova/supstanci



Karakteristike različitih tremora

Tip	Statički	Posturalni	Akcioni
Fiziološki		++	+
ET	+/-	++	+
PB	++	+	+/-
Lekovima izazvan	+	++	+
Distonički	+/-	++	+
Ortostatski		++	
Metabolički		++	+
Neuropatski		++	+
Holmesov	++	++	++
Cerebelarni		+/-	++
Psihogeni	+	+	+

++ tipično prisutan; + može biti prisutan; +/- povremeno prisutan



(Benigni?) esencijalni tremor

■ Prevalencija

- 0,4-5,5% u populacionim studijama
- 14% osoba ≥ 65 godina
- 4% osoba ≥ 40 godina u istraživanju "od vrata do vrata" u Turskoj

■ Incidencija

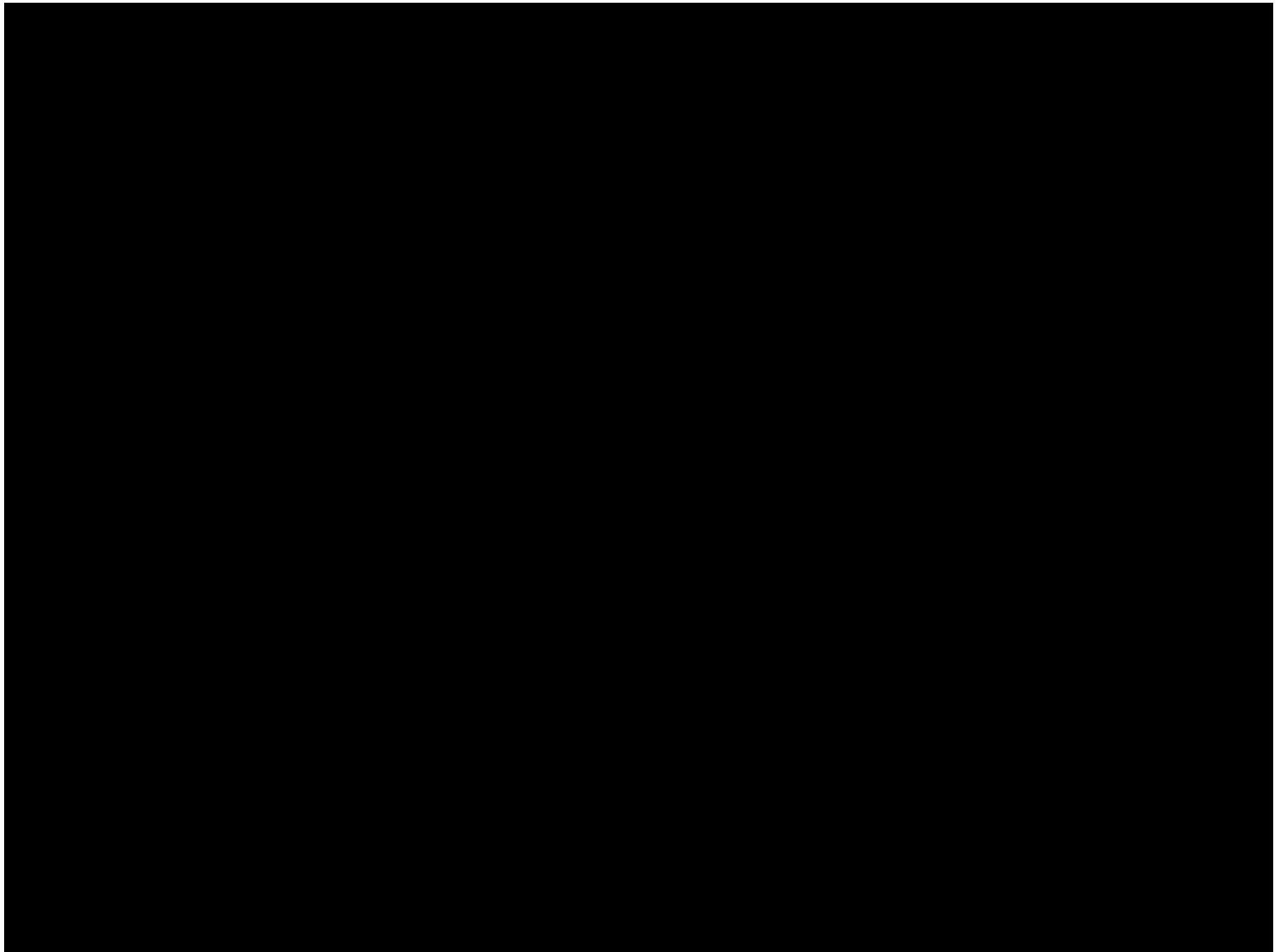
- 616/100000 osoba-godina u populaciji ≥ 65 godina tokom 3,3 godine praćenja
 - ✓ 64/83 (77,1%) incidentnih slučajeva nije bila prethodno dijagnostikovana, a samo 4 (4,8%) je primalo antitremorsku terapiju



Zahvaćeni u ET

Gornji ekstremiteti	95%
Glave	34%
Donji ekstremiteti	30%
Glas	12%
Jezik	7%
Lice	5%
Trup	5%











MDS konsenzus kriterijumi za ET

■ Kriterijumi uključivanja

- ✓ Obostrani, uglavnom simetrični posturalni ili kinetički tremor koji zahvata šake i podlaktice koji je vidljiv i perzistentan
- ✓ Dopunski ili izolovani tremor glave, ali bez abnormalnih položaja

■ Kriterijumi isključivanja

- ✓ Drugi abnormalni neurološki nalazi (posebno distonija)
- ✓ Poznati uzroci pojačanog fiziološkog tremora
- ✓ Anamneza i klinički pokazatelji psihogenog tremora
- ✓ Dokazi o naglom početku i stepenastom razvoju
- ✓ Primarni ortostatski tremor
- ✓ Izolovani tremor glasa
- ✓ Izolovani ili za-zadatak-specifični tremor
- ✓ Izolovani tremor brade ili jezika
- ✓ Izolovani tremor noge



Kriterijumi Istraživačke grupe za tremor

■ Definitivni ET

- Posturalni tremor ruku koji se pogoršava tokom akcije u odsustvu bilo kog stanja ili leka koji izaziva pojačani fiziološki tremor i u odsustvu cerebelarnih simptoma i znakova, kao i u odsustvu Parkinsonove bolesti i distonije. Tremor glave može ali ne mora biti prisutan.

■ Verovatni ET

- Posturalni tremor ruku koji se ne pogoršava tokom akcije u odsustvu bilo kog stanja ili leka koji izaziva pojačani fiziološki tremor i u odsustvu cerebelarnih simptoma i znakova, kao i u odsustvu Parkinsonove bolesti i distonije. Tremor glave i glasa ili tremor vrata, akcije u odsustvu bilo kog stanja ili leka koji izaziva pojačani fiziološki tremor i u odsustvu cerebelarnih simptoma i znakova, kao i u odsustvu Parkinsonove bolesti i distonije.

■ Mogući ET

- Posturalni tremor ruku i aktioni tremor ruku u odsustvu bilo kog stanja ili leka koji izaziva pojačani fiziološki tremor i u odsustvu cerebelarnih simptoma i znakova, kao i u odsustvu Parkinsonove bolesti i distonije. Tremor glave može ali ne mora biti prisutan.



Konzorcijum NIH za ET

Skala težine tremora

- 0** - nema
- 1** – minimalni (jedva uočljiv)
- 2** – uočljiv, ali verovatno ne i onesposobljavajući (<2 cm)
- 3** – umeren, verovatno delimično onesposobljavajući (2-4 cm)
- 4** - težak, grub i onesposobljavajući (>4 cm)

Definitivan ET

- ✓ 2+ ocena amplitude za obostrani tremor ruku, *ili*
- ✓ 2+ ocena amplitude za tremor jedne i 1+ za tremor druge ruke, *ili*
- ✓ 1+ ocena amplitude za tremor bar jedne ruke i predominantni kranijalni/cervikalni tremor sa ocenom amplitude 2+
- ✓ Tremor glave koji je ritmičan i bez dominantnog (primarnog) pravca i bez asimetrije vratnih mišića
- ✓ Isključuju se: očigledni sekundarni uzroci (dozvoljava se koegzistirajuća distonija, ali ne i Parkinsonova bolest)



Konzorcijum NIH za ET (nastavak)

Verovatni ET

- ✓ 1+ obostrani tremor ruku, *ili*
- ✓ Izolovani 2+ kranijalni/cervikalni tremor, *ili*
- ✓ Ubedljiva anamneza o ET
- ✓ Isključuju se: jasni sekundarni uzroci (pojačan fiziološki tremor, toksični ili lekovima izazvan tremor, uporedne periferne neuropatije)
- ✓ Dozvoljena uporedna distonija
- ✓ Uporedna Parkinsonova bolest dozvoljena ukoliko postoji uverljiva anamneza o preegzitirajućem ET

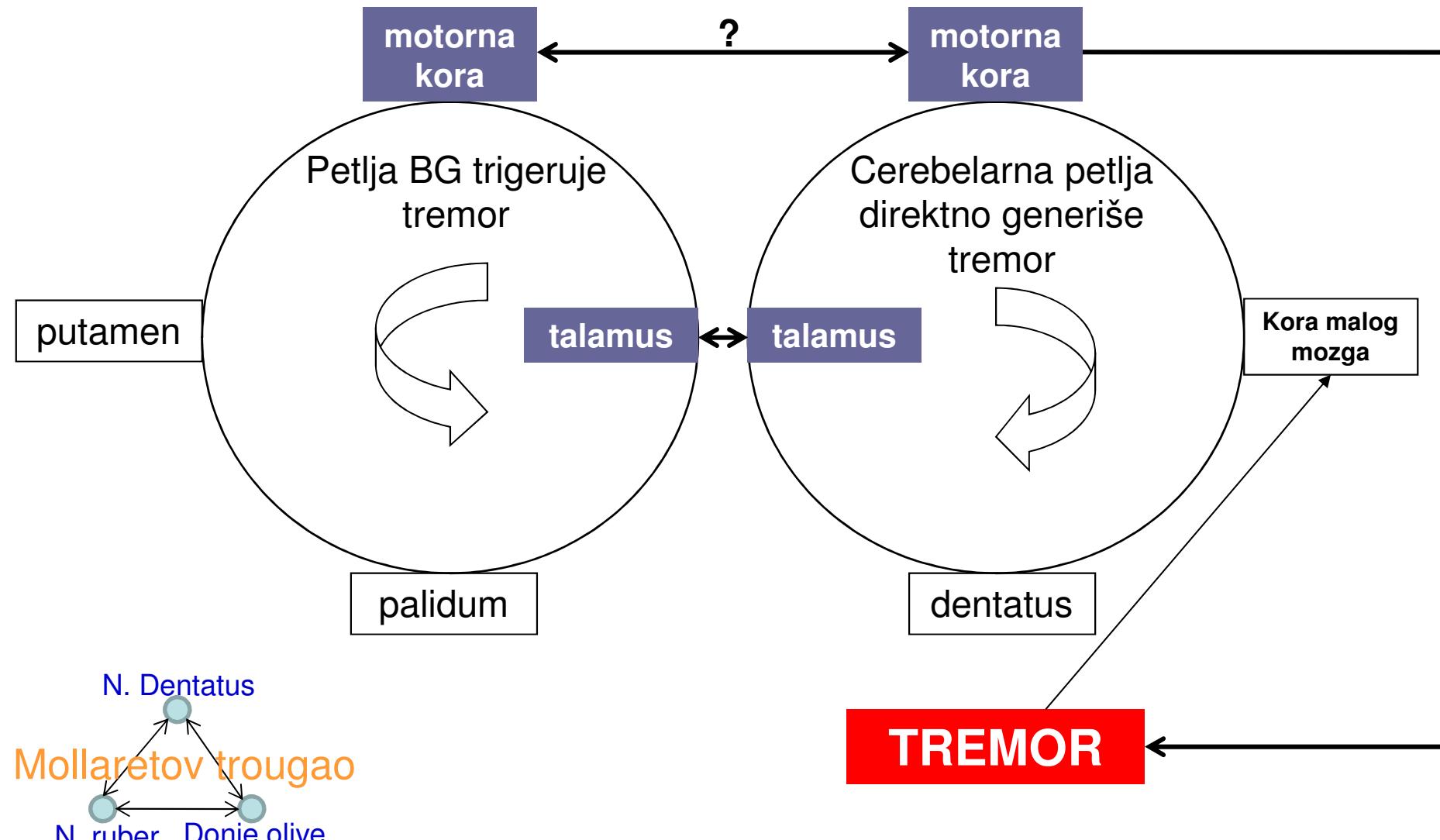
Mogući ET

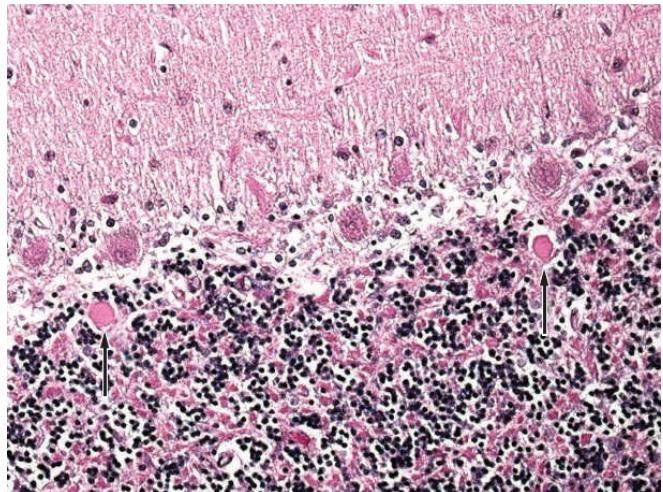
- ✓ Izolovani 1+ kranijalni/cervikalni tremor, *ili*
- ✓ Za zadatak- ili položaj-specifični tremor ruke, *ili*
- ✓ Jednostrani tremor ruke, *ili*
- ✓ Ortostatski tremor



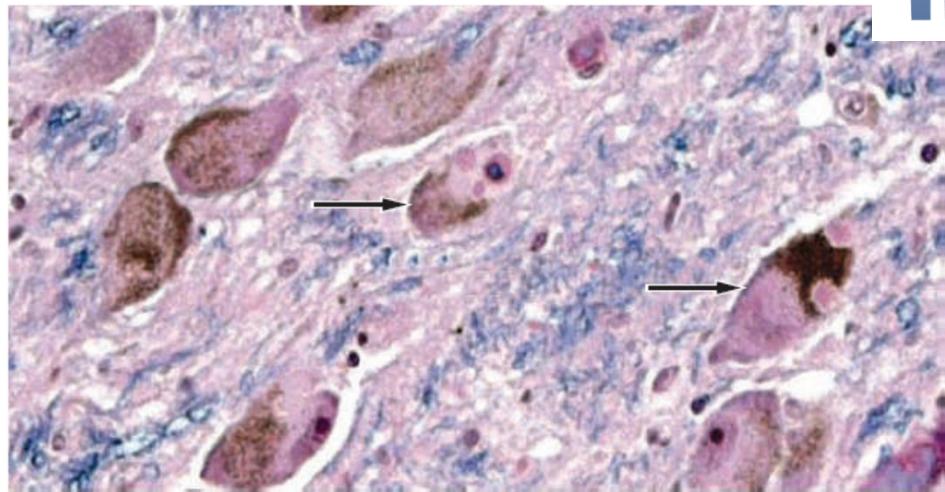


- ✓ Mali mozak
- ✓ Moždano stablo
- ✓ Talamus

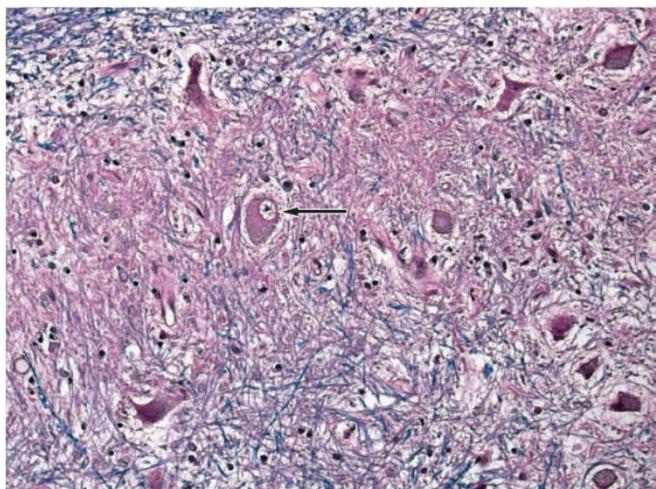




Cerebelum bolesnika sa ET



Lewyjeva tela u LC bolesnika sa ET



Gubitak neurona u DN obolelog od ET

Neurodegenerativni poremećaj?

Različit patološki nalaz

Benito-Leon and Louis, 2006



Genetske studije ET

- *ETM1 – 3q13.1*
 - 16 porodica sa Islanda sa 75 članova kod kojih je identifikovan definitivni ET (i u Tadžikistanu)
- *ETM2 – 2q24.1*
 - Povezanost ustanovljena u 3 porodice sa “čistim” ET i kod jedne sa ET-parkinsonizam, distonija
- bp22.3–24.1
 - Dve porodice sa ET
- D3 receptor gene (DRD3)
 - Varijanta Ser9Gly povezana sa povišenim rizikom i ranijim početkom ET
- *Lingo 1 and 2*



ET: Zašto?

1. Hipoteza 1: genetske abnormalnosti u sadejstvu sa negenetskim (npr. sredinskim) faktorima uzrokuje proces neurodegeneracije koja uzrokuje tremor i druge poremećaje neuroloških funkcija
2. Hipoteza 2: genetske abnormalnosti i verovatno negenetski faktori uzrokuju dinamičke oscilatorne promene u motornom sistemu (teorijski reverzibilna)
 - nije primarna degenerativna bolest; abnormalna pražnjenja neurona uzrokuju njihova sekundarna oštećenja

Predlog klasifikacija:

- Hereditarni ET (<65. godine)
- Sporadični ET (<65. godine)
- Senilni ET (>65. godine)



Diferencijalna dijagnoza ET

- Parkinsonova bolest
- Pojačani fiziološki tremor
- Distonički tremor
- Wilsonova bolest
- Primarni tremor pisanja i izolovani tremor glasa
- Epilepsia partialis continua
- Generalizovani repetitivni mioklonus
- Ramsay-Huntov sindrom (progresivna mioklonička ataksija)
- Metaboličke i endokrinološke promene (hipoglikemija, hipertireoidizam, hipokalcemija, i dr.)





Diferencijalna dijagnoza ET i OT

	OT	ET
Početni simptom	Nestabilnost pri stajanju, uz poboljšanje pri hodu i sedenju	Tresenje ruku, retko nogu, poboljšava se pri sedenju
Znaci	Nestabilnost pri hodu, brza tremuloznost mišića nogu na palpaciju (ruke retko zahvaćene), najjača tokom mirnog stajanja (a nestaje tokom kretanja ili sedenja); tremora nema u miru	Akcioni tremor GE i DE (vidljiv), zahvata sve mišiće nogu
Tremor frekvenci	~16 Hz	6-8 Hz
Resetovanje nakon nadražaja PN	Ne	Da
Tremor na drugim mestima	GE sa posturalnom podrškom (16 Hz) Sa ispruženim rukama (8 Hz)	Tremor nogu 20-30% Tremor glave 30-50%
Hereditet	redak	čest
Protok na PET-u	Obostrano ↑ u malom mozgu	Obostrano ↑ u malom mozgu
Efikasni lekovi	Klonazepam, primidon, valproati, gabapentin, L-dopa, pramipeksol	Alkohol, beta-blokatori, primidon



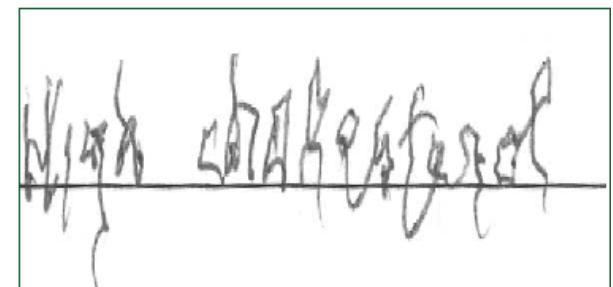




Primarni Tremor Pisanja

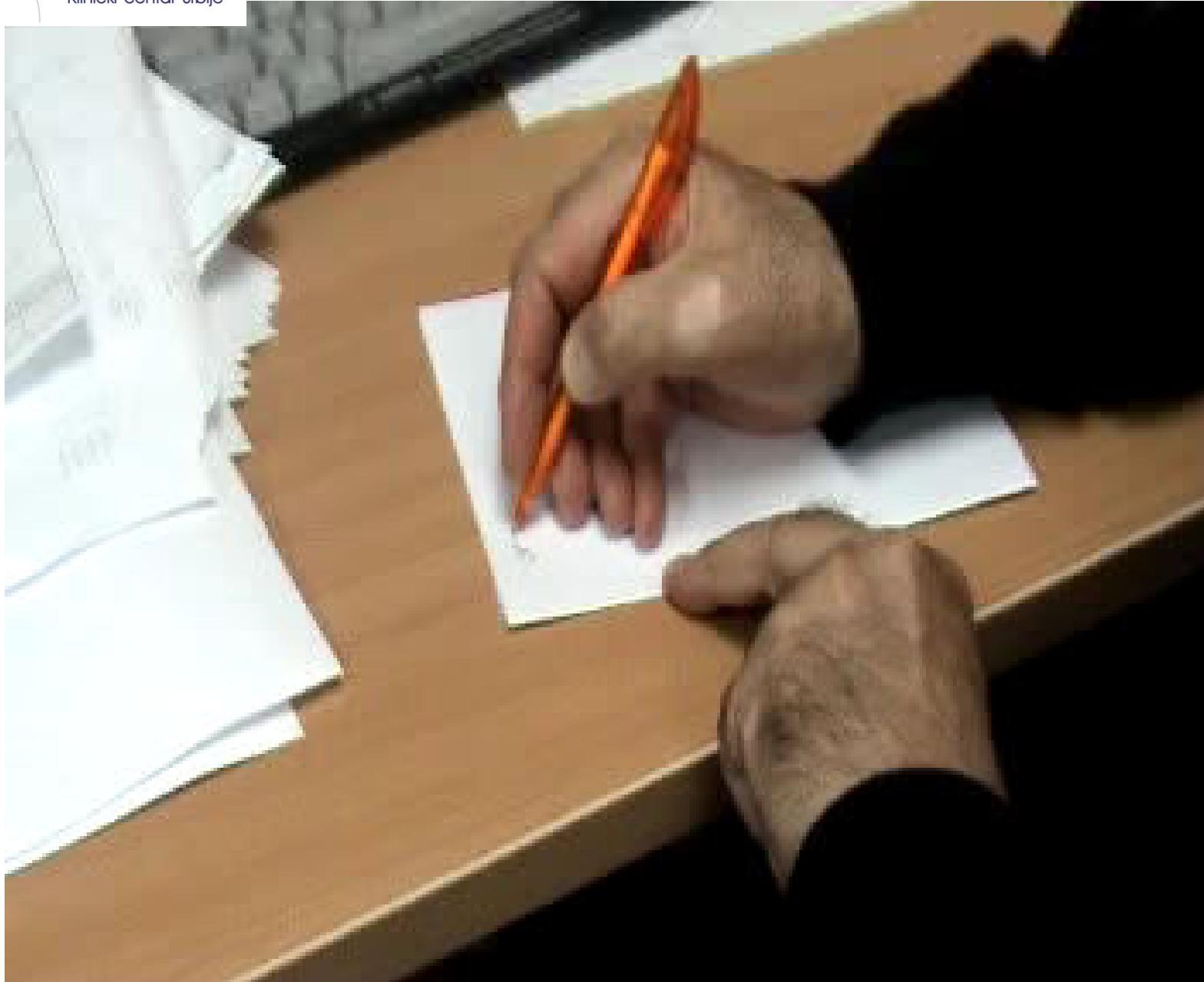
1. Tremor se javlja samo tokom pisanja (Tip A; za zadatak specifični tremor)
 2. Tremor se javlja kada je ruka u položaju koji se koristi tokom pisanja (Tip B; za položaj specifični tremor)
- ✓ O čemu se radi:
- varijanta ET
 - tip fokalne distonije (varijanta grafospazma)
 - entitet različit i od fokalne distonije i od ET
 - neki slučajevi povezani sa ET, drugi sa distonijom

- ✓ propranolol
- ✓ botulinum toxin





Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije





Preporuke za lečenje ET – AAN 2005

- Propranolol i primidon smanjuju tremor ekstremiteta (nivo A)
- Alprazolam, atenolol, gabapentin (monoterapija), sotalol i topiramat (nivo B)
- Propranolol smanjuje tremor glave (nivo B)
- Klonazepam, klozapin, nadolol i nimodipin (nivo C)
- Botulinski toksin A za tremor ekstremiteta, glave i vrata (nivo C)
- Hronični DBS i talamotomija (nivo C)
- Hirurški tretman tremora glave i glasa i korišćenje “gamma knife” talamotomije (nivo U)



Lečenje ET

Lek	Dnevna doza (mg)	↓ amplitude (%)	Nivo preporuke prema EFNS
Propranolol	60-240	68%	A
Primidon	~ 250	60%	A
Topiramat	100-300	40%	B
Gabapentin	1200-2400	39%	B
Vim DBS	-	90%	B

- ✓ nedovoljno podataka da prihvati/odbaci olanzapin, pregabalin, zonisamid ili klozapin u lečenju tremora ekstremiteta u ET
- ✓ ne treba razmatrati primenu levetiracetama i 3,4-diaminopiridina u ET
- ✓ kliničari mogu da se ne odluče za flunarizin u lečenju tremora ekstremiteta u ET
- ✓ od 233 bolesnika 70,9% je primalo primidon i propranolol za lečenje ET: terapiju jednog ili oba leka napustilo je 56,3%!!!



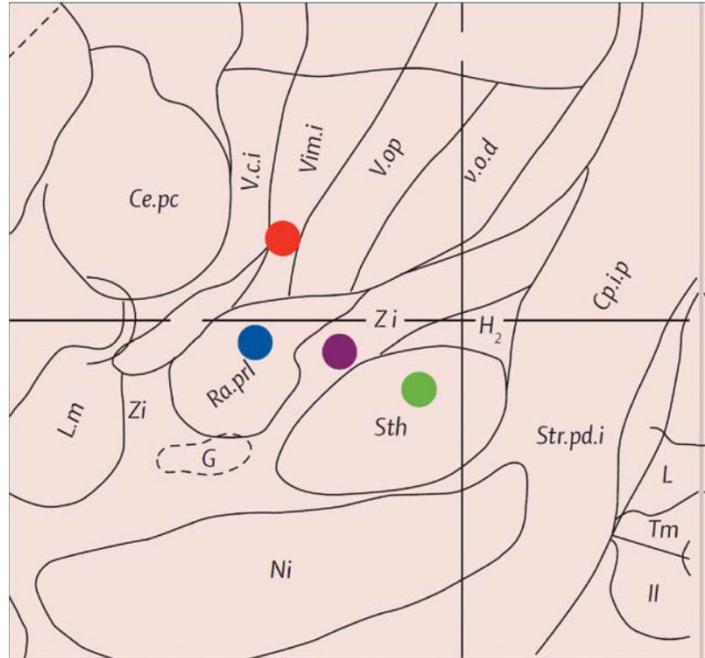
Lekovi za **ET** (nivo preporuke: **B**)

Lek	Srednja dnevna doza	Poboljšanje na kliničkoj skali	Smanjenje amplitude (%)
Atenolol	50- <u>100</u> mg	1,8 (30) 2,6 (25)	24-38%
Sotalol	80-240 mg	2,2 (30) 3,8 (25)	29-51%
Alprazolam	0,75-1,5 mg	2 (14) 0,79 (4)	48-60%
Topiramat	215-333 mg	1,38 (12) 6,2 (84) 10,8 (100)	29-41%
Gabapentin	1200 mg	8 (76)	77%



Preporuke za lekove bez ili sa nejasnim efektom

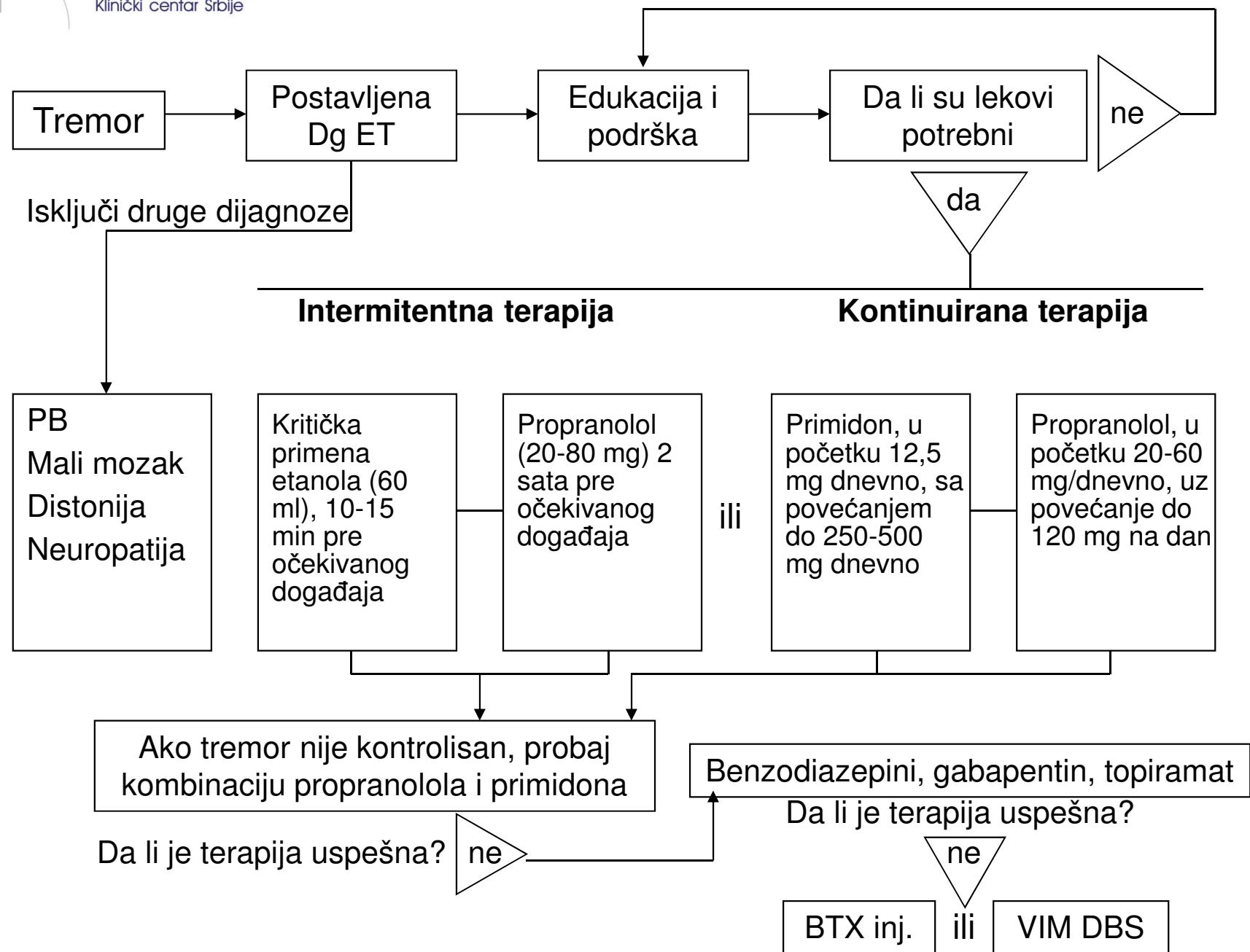
- Nivo C (moguća efikasnost)
 - klonazepam, klozapin, nadolol, nimodipin, botox
- Nivo U (neadekvatni dokazi da se prihvati ili odbaci efikasnost)
 - klonidin, gabapentin (dodatna terapija), glutetimid, L-triptofan/piridoksin, metaprolol, nikardipin, oktanol, olanzapin, fenobarbital, pregabalin, kvetiapin, T2000, teofilin, tiagabin, natrijum-oksibat, zonisamid
- Lekovi za koje se preporučuje da se ne koriste
 - trazodon, acetazalamid, amantadin, karizbamat, izoniazid, levetiracetam, pindolol, 3,4-diaminopiridin, metazolamid, mirtazapin, nifedipin, verapamil



Stereotaktička hirurgija

- ✓ onesposobljavajući tremor ruku koji nije adekvatno kontrolisan lekovima
- ✓ DBS ili leziona operacija talamusa (Vim)
- ✓ poboljšanje amplitude tremora za 33-82%
- ✓ poboljšanje mereno akcelerometrom 33-61%
- ✓ poboljšanje na kliničke skale: 30-85%







Diferencijalna dijagnoza tremora u **ET** i **PB**

	PB	ET
Tremor	Statički, pogoršava se tokom hoda Smanjuje se zauzimanjem položaja, držanjem predmeta ili akcijom	Posturalni Pogoršava se držanjem predmeta, održavanjem položaja
Frekvenca (Hz)	3-6	5-12
Distribucija	Asimetrična	Simetrična (uglavnom)
Delovi tela	Šake i noge, brada	Šake, glava, glas
Pisanje	Mikrografija	Tremulozan
Tok	Progresivni	Stabilni ili sporo progresivni
Hereditet	Redak (1%)	Čest (30-50%)
Drugi znaci	...parkinsonizma	Poremećaj hoda
Poboljšanje sa	L-dopom, antiholinergicima	Alkohol, proipranolol, primidon



Karakteristike različitih tremora

Tip	Statički	Posturalni	Akcioni
Fiziološki		++	+
ET	+/-	++	+
PB	++	+	+/-
Lekovima izazvan	+	++	+
Distonički	+/-	++	+
Ortostatski		++	
Metabolički		++	+
Neuropatski		++	+
Holmesov	++	++	++
Cerebelarni		+/-	++
Psihogeni	+	+	+

++ tipično prisutan; + može biti prisutan; +/- povremeno prisutan



Sindrom cerebelarnog tremora

- Najčešća forma cerebelarnog tremora je intencional tremor
- Kriterijumi za dijagnozu cerebelarnog tremora:
 1. čist ili dominantan intencional tremor, obično jednostran
 2. frekvenca tremora ispod 5 Hz (u većini slučajeva i ispod 4 Hz)
 3. posturalni tremor može biti prisutan, ali ne i tremor u miru
- Titubation (npr. u MS u kojoj čak 75% bolesnika ima neku vrstu tremora)





Esencijalni vs. cerebelarni tremor

	ET sa intencionom komponentom	Cerebelarni tremor
Anamneza	Posturalni tremor traje godinama	Zavisno od etiologije
Porodična anamneza	60% - 90%	Retko
Dizmetrija	blaga	teška
Usporenost	blaga	teška
Intencioni tremor (IT) vs. drugi cerebelarni znaci (DCZ)	IT > DCZ	IT < DCZ
Okulomotorni poremećaji	-	+++





Karakteristike različitih tremora

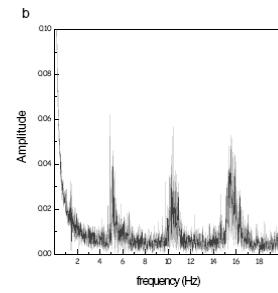
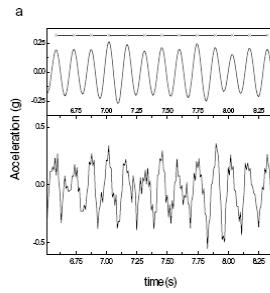
Tip	Statički	Posturalni	Akcioni
Fiziološki		++	+
ET	+/-	++	+
PB	++	+	+/-
Lekovima izazvan	+	++	+
Distonički	+/-	++	+
Ortostatski		++	
Metabolički		++	+
Neuropatski		++	+
Holmesov	++	++	++
Cerebelarni		+/-	++
Psihogeni	+	+	+

++ tipično prisutan; + može biti prisutan; +/- povremeno prisutan

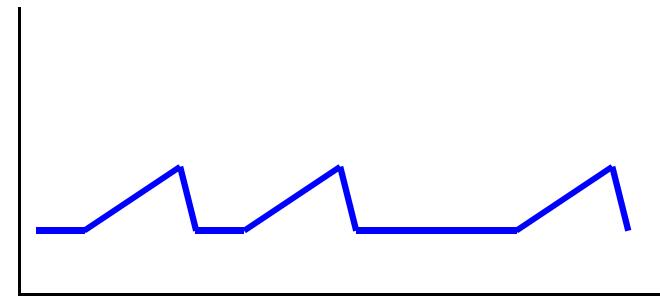


Sindrom distoničkog tremora

- Distonički tremor: tremor u delu tela zahvaćenom distonijom
 - ✓ *Nulta tačka (položaj u kome tremor nestaje)*
- Tremor vezan sa distonijom: tremor u delu tela koji nije zahvaćen distonijom, ali distonija postoji na drugim delu tela
- Tremor povezan sa genima za distoniju: tremor kao izolovani nalaz u bolesnika sa distoničkim pedigreeom



- propranolol
- botulinski toksin









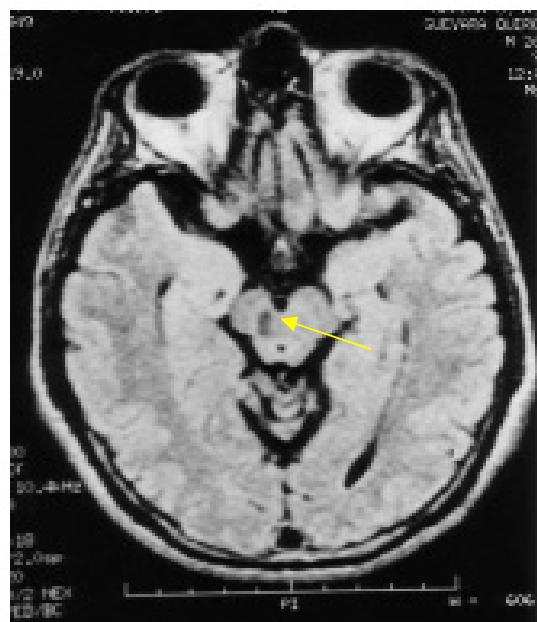
Karakteristike različitih tremora

Tip	Statički	Posturalni	Akcioni
Fiziološki		++	+
ET	+/-	++	+
PB	++	+	+/-
Lekovima izazvan	+	++	+
Distonički	+/-	++	+
Ortostatski		++	
Metabolički		++	+
Neuropatski		++	+
Holmesov	++	++	++
Cerebelarni		+/-	++
Psihogeni	+	+	+

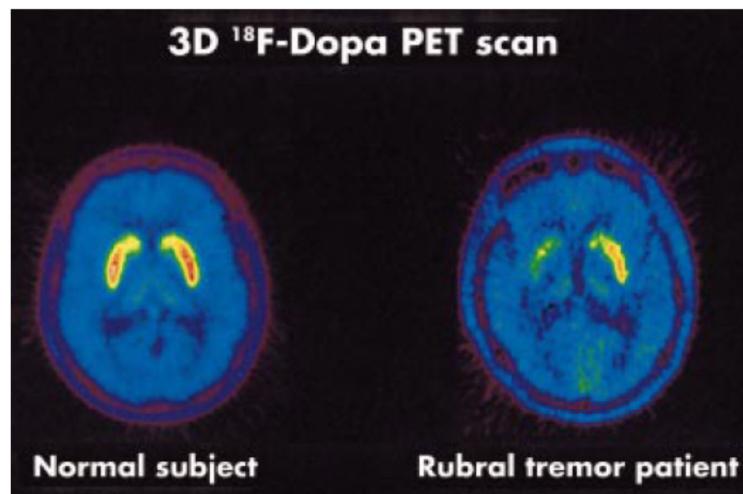
++ tipično prisutan; + može biti prisutan; +/- povremeno prisutan



Holmesov tremor



- ✓ Spori (<4.5 Hz) iregularni tremor
- ✓ Prisutan i u miru i intencioni, često i posturalni
- ✓ Tipično zahvata proksimalne i distalne mišiće
- ✓ Latenca od lezije do početka tremora (tipično od 2 nedelje do 2 godine)
- ✓ Može da reaguje na levodopu ili dopaminske agoniste
- ✓ Lezije od talamus-a do srednjeg mozga



Oštećenje susednih crebelotalamičkih i nigrostrijatnih puteva u MS

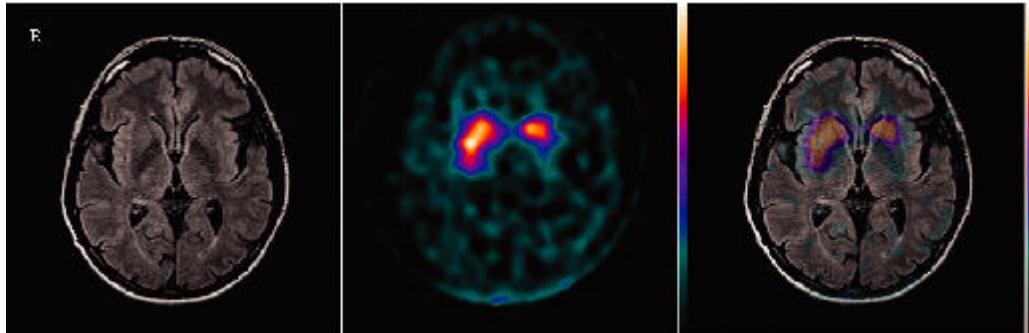


Flapping tremor



Lečenje Holmesovog tremora

- Klonazepam
- Propranolol
- Levodopa (*Velez et al., 2002*)
- Dopaminergički lekovi (pramipeksol; *Strecker et al., 2007*; niske doze kabergolina; *Akkus et al., 2006*; bromokriptin)
- Amantadin
- Triheksifensidil







Karakteristike različitih tremora

Tip	Statički	Posturalni	Akcioni
Fiziološki		++	+
ET	+/-	++	+
PB	++	+	+/-
Lekovima izazvan	+	++	+
Distonički	+/-	++	+
Ortostatski		++	
Metabolički		++	+
Neuropatski		++	+
Holmesov	++	++	++
Cerebelarni		+/-	++
Psihogeni	+	+	+

++ tipično prisutan; + može biti prisutan; +/- povremeno prisutan



Tremor u perifernim neuropatijama

- Hereditarna i senzorna neuropatija tip I
- Hronična inflamatorna demijelinizaciona polineuropatija
- IgM hronična paraproteinemička demijelinizaciona polineuropatija
- Guillain-Barreov sindrom (faza oporavka)
- Dijabetična neuropatija
- Uremijska neuropatija
- Neuropatija povezana sa porfirijom
- Amiodaron može da izazove tremor i perifernu neuropatiju
- Neuropatija izazvana alkoholom

Deo tela	% bolesnika
Šaka	100%
Ruka	29%
Noga	28%
Glava	17%
Stopalo	9%
Vilica	9%
Glas	9%
Trup	6,5%
Jezik	4%
Efekat alkohola	18,5%



Brza klinička orijentacija

Kombinacije simptoma i znakova	Površni zaključak
Bradikinezija, rigiditet, tremor	Parkinsonizam
Gubitak težine, povećan apetit, tremor	Hipertireoidizam
Dobitak na težini, smanjen apetit, tremor	Hipotireoidizam
Manje, depresija, tremor	Indukovan litijumom
Hereditet, monosimptomatski, tremor	ET
Euforija, ataksija, tremor	MS Alkoholizam
Preznojavanje, šećerna bolest, tremor	Hipoglikemija
Dispneja, wheezing, tremor	Indukovan adrenergičkim lekovima
Urgencija mokrenja i tremor	Indukovan kafeinom
Srčana aritmija, ataksija, tremor	Indukovan amiodaronom