



Essensiell tremor

KLINISK OVERSIKT

KAROLINE FLENGSRUD

Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

Hun har bidratt med litteratursøk, har skrevet første versjon av artikkelen og godkjent siste versjon. Karoline Flengsrud er medisinstudent.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MATHIAS TOFT

Nevrologisk avdeling
Oslo universitetssykehus
og
Universitetet i Oslo

Han har bidratt med artikkelskriving, revisjon og har godkjent siste versjon. Mathias Toft er spesialist i nevrologi, overlege og professor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ESPEN DIETRICH

E-post: espen.dietrichs@medisin.uio.no

Nevrologisk avdeling
Oslo universitetssykehus
og
Universitetet i Oslo

Han har bidratt med idé, supervisjon, revisjon og ferdigstilling av manuskriptet.

Espen Dietrichs er spesialist i nevrologi, overlege og professor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Essensiell tremor rammer nesten 1 % av befolkningen og kan være svært hemmende. Fortsatt er mye uklart rundt patofysiologi, miljøfaktorer og genetiske årsaker. Sannsynligvis rommer diagnosen flere forskjellige tilstander. Vi gir her en oppdatert oversikt over essensiell tremor, medikamentell og nevrokirurgisk behandling samt gjennomgang av forslag til nye definisjoner for tremor generelt og essensiell tremor spesielt.

Essensiell tremor er en av de vanligste nevrologiske sykdommene, med en anslått prevalens på nesten 1 % og økende med alder (1). Tradisjonelt ble essensiell tremor oppfattet som en monosymptomatisk sykdom med aksjonstremor, men uten andre nevrologiske symptomer. Vi vet nå at tilstanden kan være mer kompleks, med flere motoriske og ikke-motoriske symptomer (2). En oversikt over essensiell tremor ble publisert i Tidsskriftet i 2008 (3). Siden den gang er det blitt introdusert en ny sykdomsklassifisering, og vi har fått flere og bedre alternativer til nevrokirurgisk behandling. Vi gir her en oppdatert klinisk oversikt over tilstanden. Artikkelen bygger dels på forfatterens egne erfaringer, dels på litteratursøk i PubMed, der et skjønnsmessig utvalg av relevante artikler om diagnostikk, etiologi, patofysiologi, definisjon og behandling etter 2007 er inkludert.

Klinisk presentasjon

Essensiell tremor kjennetegnes vanligvis av bilateral aksjonstremor der posisjonstremor er mest uttalt. Tremoren debuterer nesten alltid i armene, men kan spre seg til å inkludere hodetremor hos en tredel av pasientene. Frekvensen er ofte 6–12 Hz, men kan avta ved alder (ned mot 4 Hz). Tremor i kjeve, stemme, bein og truncus kan forekomme, og tremoren dempes ofte ved alkoholinntak. Tilleggssymptomer kan inkludere postural ustabilitet, mild ataktisk gange, oppstykkede følgebevegelser med øynene og unormal motorisk timing samt sensoriske forandringer, kognitiv svikt og psykiatriske plager som angst, depresjon og søvnproblemer (4). Tremoren kan også være heterogen, dvs. alle typer aksjonstremor (postural-, isometrisk-, kinetisk- og intensjonstremor) kan forekomme, og noen pasienter har også hviletremor. Tremorens frekvens og amplitude varierer mellom pasienter, men kan også variere mellom forskjellige ekstremiteter hos samme person (2).

Tilstanden rammer begge kjønn. Mange har bare begrensede plager, og diagnosen blir ofte ikke stilt. Bare en mindre andel av pasientene har intensjonstremor, men disse pasientene er ofte mest plaget. Essensiell tremor kan da representere et betydelig handikap som medfører uleselig håndskrift og problemer med å spise, drikke, kle på seg og andre daglige aktiviteter.

Debutalder og progrediering

Debutalder varierer betydelig, fra spedbarnsalder til over 80 år. En bimodal distribusjon av debutalder med én topp tidlig i livet og én senere er foreslått (5). Det synes å være forskjell mellom pasienter med tidlig og sen debut: Essensiell tremor med høy arvelighet (familier essensiell tremor) synes å ha lavere debutalder og høyere følsomhet for alkohol. Den eldre gruppen (over 45 år) har ofte sporadisk opptredende tremor med tilleggssymptomer som kognitiv svikt, demens og økt mortalitet. Denne progredierer gjerne raskere enn hos dem med tidlig debut (under 25 år), og har et klinisk bilde mer likt nevrodegenerative sykdommer (6). Det har blitt foreslått at tremor hos eldre (for eksempel over 70 år) heller burde diagnostiseres som aldersrelatert tremor, og at isolert tremor som oppstår i høy alder, ikke bør oppfattes som essensiell tremor (7). Likevel er det usikkert om aldersrelatert tremor bør skilles fra essensiell tremor, og i så fall hvor aldersgrensen skal settes (8).

Patofysiologi

Vi har fortsatt ingen god patofysiologisk forklaring på essensiell tremor. Trolig dreier det seg om flere forskjellige tilstander, men cerebellum er trolig involvert. Noen mener essensiell tremor skyldes en degenerativ prosess i cerebellum, andre har foreslått dysfunksjon i purkinjecellene (9). Enkelte patologiske studier har beskrevet funn i lillehjernen og hjernestammen, men resultatene har vært vanskelige å reprodusere. Den vanligste patofysiologiske teorien er at tremoren skyldes patologisk oscillerende aktivitet i nevronale nettverk som involverer cerebellum, hjernestamme, thalamus samt sensorisk og motorisk cortex (9). Det er uklart hvor selve generatoren for den rytmiske aktiviteten sitter.

Genetikk og arvelighet

Både genetisk variasjon og miljøfaktorer bidrar sannsynligvis til essensiell tremor. Tilstanden opptrer ofte familiært, og i mange familier virker det som at sykdommen nedarves autosomt dominant. Studier av familiær opphopning av sykdommen har vist at førstegradsslektninger av personer med essensiell tremor har fem ganger økt sannsynlighet for utvikling av sykdommen sammenliknet med den generelle befolkningen, og tvillingstudier har antydnet høy arvelighet av sykdommen (10). Likevel har genetiske studier vist seg å være svært utfordrende. Tidlige familiestudier identifiserte flere genområder med mulige sykdomsgener (*ETM1-3*), men resultatene har ikke blitt gjenfunnet i senere undersøkelser (10). Genetiske assosiasjonsstudier har identifisert genetisk variasjon i to genområder assosiert med essensiell tremor (*LINGO1* og *SLC1A2*), men også her mangler

større studier som bekrefter funnene (10). Det er et stort paradoks at det er så få kjente genetiske årsaker til essensiell tremor når sykdommen tilsynelatende har så høy grad av arvelighet. Dette er trolig en følge av at det er gjennomført relativt få større studier sammen med genetisk heterogenitet, altså at mange gener kan forårsake samme kliniske tilstand.

Nye definisjonsforslag

Det heterogene kliniske bildet har vanskeliggjort en presis definisjon. På mange måter kan essensiell tremor oppfattes som en paraplydiagnose (9). Task Force on Tremor i The International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) har publisert nye retningslinjer for tremorklassifikasjon (11). For å skille mellom forskjellige former for og årsaker til skjelving, foreslår de at tremor beskrives over flere akser. Klassifikasjonen bør således inneholde informasjon både om kliniske karakteristika (anamnese, tremortype, andre kliniske tegn og laboratoriefunn) og om etiologi (ervert, genetisk eller idiopatisk). Tremor uten andre kliniske funn kalles isolert tremor, tremor sammen med andre sykdommer eller tegn kalles kombinert tremor (11).

Når det gjelder essensiell tremor, foreslås det å skille mellom to former: essensiell tremor og essensiell tremor pluss (11). Betegnelsen essensiell tremor pluss brukes om en tremor med karakteristika som ved essensiell tremor, men der det i tillegg er andre nevrologiske tegn av usikker betydning. Eksempler på dette er affisert tå-hæl-gange, dyston holdning, svekket hukommelse eller andre beskjedne nevrologiske tegn som ikke er tilstrekkelige til å gi en annen diagnose. Essensiell tremor med hviletremor blir klassifisert som essensiell tremor pluss (11).

Ramme 1 viser hvilke kriterier som må være oppfylt for å stille diagnosen essensiell tremor, og hvilke symptomer og tegn som utelukker diagnosen.

Ramme 1 Forslag til diagnostiske kriterier for essensiell tremor (11).

Diagnostiske forutsetninger

Isolert tremorsyndrom med bilateral aksjonstremor i overekstremitetene

Minimum tre års varighet

Med eller uten tremor andre steder (slik som i hodet, stemmen, underekstremitetene)

Ingen andre nevrologiske tegn som ataksi, dystoni eller parkinsonisme

Symptomer og tegn som utelukker diagnosen

Isolerte fokale tremorer (hode, stemme)

Ortostatisk tremor med en frekvens > 12 Hz

Oppgave- og posisjonsspesifikk tremor

Rask debut og trinnsvis forverring

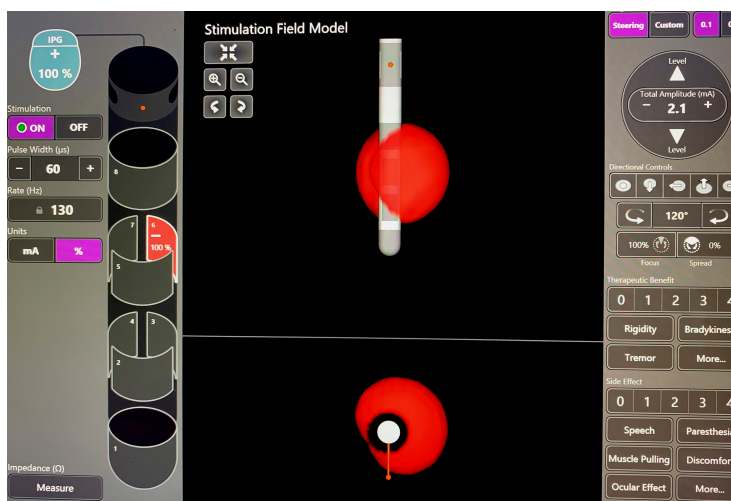
Diagnose

En presis diagnose har vært vanskelig fordi det har manglet gode inklusjons- og eksklusjonskriterier. Dessuten kan symptomer ved andre differensialdiagnoser være vanskelig å oppdage, for eksempel dystoni ved dyston tremor. Andre differensialdiagnoser er Parkinsons sykdom, nevropatisk tremor og psykogen tremor. Dessuten kan både fysisk og psykisk stress samt legemiddelbivirkninger og en rekke generaliserte tilstander og sykdommer føre til forsterket fysiologisk tremor (12). Diagnosen er klinisk. Blodprøver (thyroideafunksjon) og bildediagnostikk (cerebral MR, i enkelte tilfeller DaTSCAN) kan bidra til å utelukke aktuelle differensialdiagnoser, men kan ikke bekrefte diagnosen essensiell tremor.

Behandling

Førstelinjebehandling er den ikke-selektive betablokkeren propranolol eller primidon (som ikke er registrert for bruk i Norge). I kontrollerte studier har propranolol hatt god effekt i døgndoser på 120–240 mg, primidon i dosene 250–750 mg (12). Rundt 50 % av pasientene opplever god reduksjon av tremor med medikamentell behandling. Det er gjerne de med lavere tremoramplitude som har best effekt, mens pasienter med intensjonstremor ofte responderer dårligere på behandling (9). Det finnes bare sparsom dokumentasjon på effekt av andre preparater, slik som topiramat, gabapentin, benzodiazepiner og andre betablokkere (12). Ved plagsom hodetremor er lokal injeksjonbehandling med botulinumtoksin aktuelt.

For enkelte pasienter med medikamentresistent og invalidiserende tremor kan nevrokirurgisk behandling med dyp hjernestimulering være aktuelt (13). Stimulering av Vim-kjernen i thalamus har gitt gode resultater ved essensiell tremor, med vedvarende behandlingseffekt og god pasienttilfredshet (14). Kasuistikker og små pasientserier indikerer at stimulering av et nytt målområde i zona incerta øverst i hjernestammen kan være bedre for noen pasienter. I en pågående, randomisert studie ved Oslo universitetssykehus sammenliknes nå disse to målområdene direkte (Inger Marie Skogseid og Nadja Kvernmo, personlig meddelelse). Teknologisk videreutvikling av dyp hjernestimulering med oppladbare batterier har forlenget levetiden av implantatene med mangfoldige år, og nye elektroder tillater å dirigere strømmen i ønsket retning for å bedre stimuleringseffekten og for å unngå plagsomme bivirkninger, for eksempel fra nærliggende capsula interna (figur 1).



Figur 1 Foto fra programmeringsenheten som viser en segmental elektrode for dyp hjernestimulering, der stimulering skjer bare i én sektor for å dirigere strømmen i ønsket retning.

Ultralydbasert talamotomi er en ny metode som er tatt i bruk i enkelte land (15). Med MR-veiledning brukes ultralyd til å lage en permanent varmeskade i hjernevevet i thalamus. Disse termoablasjonene tilsvarer de skadene som ble indusert ved lesjonskirurgi mot tremor på slutten av 1900-tallet, før dyp hjernestimulering ble introdusert. Ulempen er at pasientene blir påført en permanent hjerneskade, og skade av tilgrensende capsula interna kan gi varige nevrologiske utfall. Vedvarende gangforstyrrelse ett år etter behandling er rapportert hos 9 % (12, 15). En åpenbar fordel er imidlertid at behandlingen ikke krever invasiv kirurgi. Derfor kan metoden brukes også hos pasienter med kontraindikasjoner mot nevrokirurgi. Behandlingen krever dyre investeringer og er foreløpig ikke tatt i bruk i Norge, men kan være aktuelt hos eldre og multimorbide pasienter med invalidiserende tremor.

Konklusjon

Essensiell tremor er fortsatt en klinisk diagnose, og vi mangler en god etiologisk forklaring. Trolig dreier det seg om flere ulike tilstander med forskjellige årsaker. Den nye

klassifikasjonen av tremor, der man blant annet legger vekt på om tremor er isolert eller kombinert med andre symptomer og tegn, kan være til differensialdiagnostisk nytte (11). Ved tremorutredning vil det derfor være viktig med fullstendig anamnese samt grundig nevrologisk undersøkelse for å klargjøre om det er snakk om en isolert tremor eller om det er en kombinert tremor som er ledd i en annen sykdomstilstand. Medikamentell behandling kan hjelpe mange, og i alvorlige tilfeller kan nevrokirurgisk behandling være et alternativ.

LITTERATUR:

1. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* 2010; 25: 534–41. [PubMed][CrossRef]
2. Louis ED. Essential tremor then and now: How views of the most common tremor diathesis have changed over time. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 46 (suppl 1): S70–4. [PubMed][CrossRef]
3. Dietrichs E, Kvikstad V. Essensiell tremor. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2008; 128: 2210–3. [PubMed]
4. Chunling W, Zheng X. Review on clinical update of essential tremor. *Neurol Sci* 2016; 37: 495–502. [PubMed][CrossRef]
5. Hopfner F, Ahlf A, Lorenz D et al. Early- and late-onset essential tremor patients represent clinically distinct subgroups. *Mov Disord* 2016; 31: 1560–6. [PubMed][CrossRef]
6. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP et al. Older onset essential tremor: More rapid progression and more degenerative pathology. *Mov Disord* 2009; 24: 1606–12. [PubMed][CrossRef]
7. Deuschl G, Petersen I, Lorenz D et al. Tremor in the elderly: Essential and aging-related tremor. *Mov Disord* 2015; 30: 1327–34. [PubMed][CrossRef]
8. Louis ED. 'Essential tremor' or 'the essential tremors': is this one disease or a family of diseases? *Neuroepidemiology* 2014; 42: 81–9. [PubMed][CrossRef]
9. Hopfner F, Deuschl G. Is essential tremor a single entity? *Eur J Neurol* 2018; 25: 71–82. [PubMed][CrossRef]
10. Clark LN, Louis ED. Challenges in essential tremor genetics. *Rev Neurol (Paris)* 2015; 171: 466–74. [PubMed][CrossRef]
11. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 2018; 33: 75–87. [PubMed][CrossRef]
12. Haubenberger D, Hallett M. Essential Tremor. *N Engl J Med* 2018; 378: 1802–10. [PubMed][CrossRef]
13. Toft M, Lilleeng B, Ramm-Petersen J et al. Behandling av bevegelsesforstyrrelser med dyp hjernestimulering. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2008; 128: 1972–6. [PubMed]
14. Børretzen MN, Bjerknes S, Sæhle T et al. Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential tremor – patient satisfaction and mortality. *BMC Neurol* 2014; 14: 120. [PubMed][CrossRef]
15. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2016; 375: 730–9. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 24. april 2019. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.18.0904
Mottatt 19.11.2018, første revisjon innsendt 25.2.2019, godkjent 13.3.2019.
© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no