

Essensiell tremor med hovedvekt på patofysiologi

Av stud. med. Vebjørn Kvikstad, Universitetet i Oslo

Abstract

Essential tremor is the most prevalent tremor disorder. Despite of that, very little is known about the responsible mechanisms. This is a review article emphasizing the pathophysiology of essential tremor, but it also includes epidemiology, clinics and treatment.

Clinically essential tremor shows great heterogeneity. It is characterized by a 4-12 hz kinetic and/ or postural tremor mainly affecting the upper extremities. Tremor can also be seen in the neck, lower extremities, voice, face and truncus. Essential tremor is a progressive disorder, in worst case leaving the patient unable to eat and dress. Medical treatment, mainly by propranolol and/ or primidon, alleviates the symptoms in 50 %. Alternatively “deep brain stimulation” (DBS) can be done. Many cases show autosomal dominant pattern of inheritance, but some are sporadic.

The tremor is probably generated by one or more central oscillators. We know that GABAergic mechanisms are involved. The question is where in the CNS the oscillator is situated. Wherever the origin, the causative signals are sent from thalamus to the cortical motor areas. Thalamus could of course be the oscillator, but both clinical and image studies point to cerebellum. A lesion in the cerebellum may convincingly cure the essential tremor. Oliva inferior, which is another step retrograde, is debated, but totally it seems that the evidence suggesting this is not strong enough. Because of the heterogeneity of the disorder, one must not forget the possibility that essential tremor constitutes a number of disease entities with many different pathophysiological mechanisms.

Bakgrunn. Selv om essensiell tremor er den hyppigst forekommende tremorlidelsen, vet vi svært lite om mekanismene som ligger bak. Artikkelen er et resultat av en prosjektoppgave

der målsettingen var å finne en rød tråd i et foreløpig litterært kaos. Det gis også en samlet oversikt over epidemiologi, klinikk og behandling.

Materiale og metode. Grunnlaget for artikkelen er gjennomgang av litteratur i PubMed.

Resultater og fortolkning. Flere ulike tilnærminger peker på cerebellum og thalamus som sentrale strukturer. Mye er fortsatt uavklart når det gjelder patofysiologien til essensiell tremor.

Epidemiologi

Det er vanskelig å gi noe eksakt estimat for prevalensen av essensiell tremor. Ulike studier rapporterer noe så forskjellig som fra 0,008 % til 22 % [1]. Utgangspunktet for problemene er at tilstanden mangler klare diagnostiske markører, og at hva som oppfattes som essensiell tremor i de eksisterende studiene er forskjellig. De fleste angir en prevalens i området 1-6 % av befolkningen [2]. Dette gjør essensiell tremor til den hyppigste tremorlidelsen. Hodetremor ser ut til å være noe mer alvorlig hos kvinner, mens postural tremor i ekstremitetene ser ut til å ramme menn noe hardere. For øvrig ser begge kjønn ut til å affiseres i samme grad.

Klinikk

Klinikken ved essensiell tremor er varierende. Siden tilstanden er så heterogen som den er, kan det være at det egentlig er snakk om en familie med beslektede sykdommer, og ikke en enkelt sykdomsenhet [1]. Det er flere måter å inndele tremor på. Først og fremst deler vi all tremor inn i to hovedgrupper, nemlig hviletremor og aksjonstremor. Hviletremor er en tremor som er tilstede når en kroppsdel er fullstendig avslappet. Når man undersøker for dette er det viktig at kroppsdelene er helt i ro, og at den er fullstendig støttet mot gravitasjonen. Aksjonstremor er tremor som er tilstede ved muskulær aktivitet. Denne tremorformen kan igjen deles inn i kinetisk tremor og postural tremor. Kinetisk tremor inntreffer ved dynamisk muskularbeid, enten det er snakk om målrettede bevegelser (intensjonstremor) eller bevegelser av tilfeldig karakter (enkel kinetisk tremor). Kinetisk tremor kan man for eksempel

bedømme ved pekefinger-nesetipp-manøveren. Postural tremor er induert av statisk muskelarbeid. Dette kommer godt fram når man ber pasienten holde armene strakt ut foran kroppen.

Det karakteristiske ved essensiell tremor er postural tremor og/ eller kinetisk tremor innenfor frekvensområdet 4-12 hz. De fleste ligger i området 4-7 hz. Den kinetiske tremoren er vanligvis den mest alvorlige [1, 2]. Ved undersøkelse av muskeltonus vil tremor kunne gi seg til kjenne som et tannhjulsfenomen. Dette kan forveksles med Parkinsonisme, særlig hos eldre [3].

Ofte ser man en somatotopisk spredning der tremor starter i overekstremitetene, for så etter flere år å ramme hodet. Tremor i overekstremitetene ser man hos 95 % av de som rammes av essensiell tremor. Studerer man tremoren her, vil man hos de fleste se en fleksjons-ekstensjonsbevegelse i håndleddet, og hyppig en samtidig pronasjon-supinasjonsbevegelse. Når det gjelder hodetremoren (34 %) er dette enten en nei-nei bevegelse, eller noe sjeldnere en ja-ja bevegelse. Mindre vanlig er tremor i underekstremitetene (20 %), stemmen (12 %), ansiktet (5 %) og trunkus (5 %) [3]. Ikke sjelden ser man en asymmetrisk affeksjon av kroppsdelen. De fleste debuterer i voksen alder, men debut i barnealder kan forekomme. Det ser faktisk ut til at det er en topp i tenårene og en i femtiårene [3, 4, 5]. I startfasen vil man ofte merke en skjelvende følelse innvendig. Deretter kommer tremor til uttrykk i perioder hvor man eksponeres for forverrende faktorer. Dette kan være fenomener som sult, tretthet, ekstreme temperaturer, spenning, stress, sinne, angst og frykt. For øvrig nevnes koffein, nikotin og enkelte medikamenter som beta-adrenerge agonister, teofylin og kortikosteroider, for å nevne noen [3]. Senere blir tremor persisterende [2, 5]. I motsatt fall, nærmest som et kjennetegn, ser man at essensiell tremor lindres av alkohol. Riktignok ser man en forverring utover det normale tre til fire timer seinere. For øvrig forsvinner tremor under søvn.

Essensiell tremor er en progredierende tilstand. En studie viste at tremorens amplitude økte med i snitt 29 % over en periode på fire år [1]. Ettersom alderen øker, reduseres frekvensen, noe som i seg selv er med på å øke amplituden [6]. Utover i forløpet viser klinikken tegn til en økende diffus involvering av sentralnervesystemet. Tydeligst er kanskje tegn til cerebellær dysfunksjon, som intensjonstremor, treghet i målrettede bevegelser og karakteristiske gangforstyrrelser [7, 8]. I langtkomne tilfeller kan man se hviletremor, som indikerer at også basalgangliene er involvert. Noen studier hevder til og med at det er en assosiasjon mellom essensiell tremor og personlighetsforandringer, nedsatt kognitiv funksjon, subklinisk nedsatt luktesans, økende forekomst av psykiske lidelser som depresjon, angst og

obsessive compulsive disorder (OCD), samt mulige forandringer i det perifere nervesystem. Særlig koblingen til personlighetsforandringer og nedsatt kognitiv funksjon er kontroversiell. Det er en mulighet for at essensiell tremor her er forvekslet med fysiologisk tremor i kombinasjon med andre sentrale degenerative lidelser.

90-99,5 % er ubehandlet, oftest fordi de er udiagnostisert. Dette forteller oss at essensiell tremor hos mange ikke har så store konsekvenser. Likevel rapporterer de fleste om nedsatt funksjon. De som er hardest rammet vil derimot være ute av stand til å utføre daglige gjøremål som å spise eller kle på seg selv [1].

Diagnostikk

Tegning av en Archimedes spiral og bedømming av håndskrift er to måter å bedømme grad av funksjonssvikt og alvorlighetsgrad av tremor på. Utfallene på disse to metodene korrelerer godt med hverandre. Ved tegning av Archimedes spiral ber man pasienten tegne en spiral innenfra og ut, med minst fem omdreininger. Underarmen skal være godt støttet mot bordet. Man vil se at tremor blir mer tydelig utover i spiralen. Ved hjelp av spiralen graderer man tremoren på en skala fra 0-10. Håndskriften graderer man på samme måte fra 0-10. Fordelen med håndskrift er at man kan finne fram til gamle brev ol. som man kan sammenlikne med. Dette kan gi et bilde av utviklingen. Man kan også få et bilde på alvorligheten av tremor ved hjelp av et 100 ml. beger med vann. Ved ulike stillinger måler man hvor mye vann som er igjen etter 60 sekunder [5]. Akselerometri og EMG er mer avanserte undersøkelsesteknikker som kan benyttes til å gi mer inngående opplysninger om tremoren [5]. Utover dette kan det i noen sammenhenger være nyttig med enkelte laboratorietester for å utelukke andre former for tremorlidelser. Eksempler på dette kan være at man måler funksjonsprøver for tyreoida for å utelukke hypertyreose, eller at man måler ceruloplasmin ved mistanke om Wilsons sykdom.

Det finnes ingen serologiske, radiologiske eller patologiske markører for lidelsen. Essensiell tremor er derfor en klinisk diagnose. Det finnes flere definisjoner på hva som er essensiell tremor ut i fra kliniske inklusjons- og eksklusjonskriterier. Disse ender ofte opp med å inndele tilfellene i ”sikker”, ”trolig” og ”mulig” essensiell tremor [1].

Differensialdiagnoser

Det finnes mange ulike former for tremor. I tillegg vil en tremortype kunne skyldes flere forskjellige lidelser. Det er derfor mange differensialdiagnoser til essensiell tremor. Den første som skal nevnes er økt fysiologisk tremor. Generelt vil tremor her ha en høyere frekvens og en lavere amplitude. Dette ser man oftest ved bruk av enkelte medikamenter, intoksikasjoner, angst eller endokrine forstyrrelser [1, 9]. Hypertyreose er et eksempel på en endokrin forstyrrelse som gir økt fysiologisk tremor. Her vil man derimot se helt typiske trekk som diaré, vekttap og varmeintoleranse. Eksempler på medikamenter som kan indusere tremor er Valproatsyre, SSRI, steroider, litium, cyklosporin, betaadrenerge agonister, efedrin, teofylin, TCA og nevroleptika [2, 3].

Parkinsons sykdom er en hyppig forekommende differensialdiagnose til essensiell tremor. Tremoren her debuterer gjerne som en hviletremor på 4-6 Hz. Ved essensiell tremor vil derimot hviletremoren først oppstå langt ut i forløpet, etter lengre tid med kinetisk eller postural tremor. En annen typisk forskjell er hvordan man ved Parkinsons sykdom kan se en helt annen asymmetri. I en del tilfeller vil man kunne se at kun den ene kroppshalvdelen er rammet av tremor. Til tross for at asymmetri ofte sees ved essensiell tremor, er dette bildet mindre vanlig her. Dessuten er tremoren i håndleddet ved Parkinsons sykdom mer en rotasjonstremor enn en fleksjons-ekstensjonstremor. Klassiske tegn ved Parkinsons sykdom som hypokinesi, rigiditet og postural instabilitet, er til god hjelp i differensialdiagnostikken [1, 9].

Dyston tremor er en mer uregelmessig og rykkvis tremor. Ofte kan pasienten innta en stilling hvor tremoren reduseres. Ved dyston hodetremor vil man se en tilsvarende forverring dersom man snur hodet i motsatt retning. Samtidige vridende kontraksjoner og smerter i ekstremitetene er også typisk. Affisert muskulatur vil ofte hypertrofiere [1, 9].

Psykogen tremor finnes i to utgaver. En av variantene er frivillig etterlikning av tremor. Dette kan avsløres ved å distrahere pasienten med andre motoriske eller kognitive oppgaver. Det kan være nyttig å få pasienten til å utføre rytmiske bevegelser med en uaffisert kroppsdel. Det er nesten umulig av egen vilje å få to kroppsdelene til å svinge med ulik frekvens. Den andre varianten av psykogen tremor oppstår fordi pasienten av egen fri vilje kontraherer både ekstensorer og fleksorer over et ledd. Distraksjon og forsøk på å få pasienten til å utføre viljestyrte bevegelser over leddet kan være til nytte [3].

Lesjoner av ulikt slag i cerebellum kan medføre intensjonstremor. Her ser man typisk at tremor øker på mot slutten av en målrettet bevegelse. Essensiell tremor kan som nevnt i langtkomne tilfeller ha en komponent av dette. Andre tremorlidelser som kan forekomme er nevropatisk tremor, Holmes tremor, orthostatisk tremor og rytmisk kortikal myoklonus [3].

Genetikk og miljø

Mange tilfeller av essensiell tremor følger det som kan minne om et autosomal dominant arvemønster, riktignok med noe varierende penetrans [2]. Andre tilfeller forekommer helt sporadisk. En studie viser at førstegradsslektninger til pasienter med essensiell tremor, som ikke viser tilstrekkelige symptomer til at det kan kalles essensiell tremor, likevel har en høyere tremorscore enn kontrollindivider. Dette kan være uttrykk for en genetisk predisposisjon. Hos de førstegradsslektningene som har passert 60 år ser man akkurat det samme. Dette indikerer at de fortsatt går og bærer på sin predisposisjon, uten at dette biker over i essensiell tremor, til tross for sin alder [10]. Penetransen er derfor fortsatt ikke 100 % etter denne alderen. Dersom man ser på hvor mange av de med lidelsen som faktisk har andre i familien med samme lidelse, finner man at eksisterende studier gir så forskjellige svar som fra 17-100 % [2]. Det har vært vanlig å angi at 50-70 % er familiære. Førstegradsslektninger vil sett under ett ha fem ganger økt risiko.

Genetiske studier har funnet fram til to relaterte loci. ETM1 som finnes på 3q13.1, og ETM2 som finnes på 2p24.1 [11, 12, 13]. Problemet er at mange med essensiell tremor ikke viser noen sammenheng med noen av disse loci. Dette gjelder også mange av de med et tilsynelatende autosomal dominant arvemønster, noe som indikerer ytterligere genetisk heterogenitet. Det ser ut til at det i det minste må være et tredje ansvarlig locus, som er foreslått kalt ETM3 [14, 15]. Flere polymorfe loci innenfor ETM2 er undersøkt med tanke på å finne signifikante forskjeller mellom pasienter med essensiell tremor og kontrollindivider. Her har man funnet flere klare assosiasjoner. Loci innenfor ETM2 der dette er funnet er betegnet APOB, etm1234, etm1240 og etm1231 [16, 17]. Nylig har man i tillegg funnet fram til en genvariasjon innenfor ETM2 som er assosiert med essensiell tremor hos 10% av de undersøkte. Det aktuelle genet er den humane analogen til "HS1-bindingprotein 3" hos mus. Genproduktet er uttrykt i stor grad i cerebellum, og er viktig i reguleringen av en rekke prosesser. I tillegg til å være involvert i serotonin- og katekolaminreguleringen, er det med på

å regulere andre proteiner som også har sitt opphav i ETM1 eller ETM2 [12, 18]. Av andre funn gjort ved genetiske studier, kan nevnes enkelte polymorfismer innenfor genet for metylenetetrahydrofolat reduktase og deres sammenheng med essensiell tremor. Sammenhengene innebærer kun forøket eller redusert risiko, og gjør derfor ikke bildet noe klarere [19]. Derimot er dette data som foreslår at folsyremetabolismen spiller en rolle ved essensiell tremor.

Som det fremgår av teksten er mye uklart om genetikken. Ulike studier finner ulike sammenhenger, og det blir vanskelig å se noe mønster der vi er i dag. Man må holde mulighetene åpne for klinisk definerte subtyper der genetisk heterogenitet ligger bak [20].

Når det gjelder miljøfaktorerers betydning i forhold til essensiell tremor vet man enda mindre. Enkelte observasjoner tyder på at mer enn bare genetik spiller en rolle. Man ser for eksempel at hos eneggede tvillinger der den ene rammes, vil også den andre rammes i kun 60% av tilfellene [13, 21]. Annet som tilsier at miljøfaktorer er viktige er intrafamiliar variasjon i debutalder og alvorlighetsgrad. Derimot har man ikke funnet noen opphopning innenfor bestemte geografiske områder eller tidsepoker, som ikke kan forklares på annen måte. Flere stoffer man eksponeres for, enten til hverdags eller i yrkessammenheng, kan indusere ulike former for tremor. Mange av disse har fellestrekk med essensiell tremor, men alt i alt er de ganske forskjellige. Likevel har de motivert for videre søk etter miljøfaktorer som kan forklare essensiell tremor. Eksempler på slike er tungmetaller som bly og kvikksølv, beta-karbolin alkaloider (som kan finnes i ulike matvarer som tobakkblader og alkohol) og pesticider (som finnes i små konsentrasjoner i vann, jord, planter og ulike dyrearter).

Patofysiologi

Det er enighet om at essensiell tremor genereres av en sentral oscillator. Ulike forsøk har lenge kunnet understøtte dette. Man har for eksempel sett at tremoren kan nullstilles av transkraniell magnetisk stimulering, og at tremoren ikke endrer frekvens når en affisert ekstremitet belastes. Derimot er det langt fra enighet om hvor i CNS essensiell tremor har sin opprinnelse. På alle nivåer av nevraksen er rytmisk nevronal aktivitet vanlig. Man kan tenke seg at en gitt patologi kan øke oscillasjonstendensen til et system, og dermed medføre tremor. Man kan også tenke seg at en gitt patologi kan medføre interaksjon mellom to fysiologiske

oscillatorer slik at resonans oppstår [22]. Søket etter tremorens opphav blir derfor svært vanskelig.

En enkelt sentral oscillator kan både innebære et sett med nevroner på ulike sentrale nivåer som inngår i et nettverk, eller et enkelt sett med nevroner med en mer presis lokalisasjon. Dersom det skulle være én sentral oscillator, ville man forvente at det var en sammenheng mellom tremorfrekvensen målt ved EMG i de forskjellige ekstremitetene. Dette har man ikke funnet for essensiell tremor. Derimot finner man den samme frekvensen i musklene innenfor samme ekstremitet. Den manglende sammenhengen i frekvens mellom ekstremitetene indikerer at flere sentrale oscillatorer er ansvarlige [23, 24]. Dette er forsøkt forklart ved somatotopisk organisering av strukturer i CNS. En slik organisering er for eksempel tydelig i det olivocerebellære system, som vi skal komme tilbake til. En annen mulig forklaring på misforholdet i frekvens, er tilstedeværelse av perifere tilbakekoblingsmekanismer fra afferente systemer som kan påvirke den sentrale oscillatoren. Dette kan skje via spinale nettverk. På tross av dette har man funnet en sammenheng mellom frekvens målt ved EMG og frekvens på kortikal aktivitet målt ved EEG på kontralaterale side, slik som man ville forvente [25, 26]. Mer oppsiktsvekkende er at man hos 21,6% har funnet en slik sammenheng mellom EMG og EEG både på kontralaterale og ipsilaterale side. Dette viser seg ikke som noe stabilt fenomen, men er en dynamisk tilstand med synkronisering og desynkronisering mellom hemisfærene trolig via corpus callosum [26]. Under en slik synkronisering vil det altså være en sammenheng mellom aktivitet på EEG på høyre og venstre side, samt EMG på høyre og venstre side. En slik interhemisfærisk kobling er assosiert med økt tremoramplitude. Også i thalamus har man funnet nevroner med tremorrelatert aktivitet. Dette er observert ved hjelp av mikroelektroder under stereotaktisk kirurgi. Det er nettopp kirurgiens mål å forstyrre denne aktiviteten. Flere tremorlidelser viser slik tremorrelatert aktivitet i thalamus. Denne er funnet å være høyest for Parkinsonisme, og dernest for essensiell tremor. Derimot er lokalisasjonen innen thalamus litt forskjellig [27].

Man har ikke funnet fram til noen dyremodell som eksakt gjenskaper trekkene ved noen menneskelige tremorlidelser. I tillegg vil det være usikkerhet om transmitterabnormaliteter/ CNS lesjoner i dyremodellene også er karakteristiske for mennesker. Den mest populære dyremodellen for essensiell tremor er tremor induisert av harmalin [28, 29]. Harmalin gir en tremor på 8-12 Hz hos dyr. Den er tilstede både i hvile og under bevegelse, særlig i proksimal muskulatur. Denne tremoren er i alt ganske forskjellig fra den tremor man ser ved essensiell tremor hos mennesker. Det er oliva inferior som er den sentrale oscillatoren i dette tilfellet. Harmalin har en inhiberende virkning på GABA-

reseptorer på nevronene i oliva inferior. Dette gjør at nevroner i denne kjernen, som normalt fyrer uavhengig av hverandre, synkroniseres. Det blir en økende fyringstendens, og rytmen ledes via klatrefibre til Purkinjeceller og videre til kjerner i cerebellum. Harmalinindusert tremor og essensiell tremor har det til felles at de svekkes av etanol, benzodiazepiner, barbiturater og betablokkere. Om dette er en valid modell for essensiell tremor er fortsatt et åpent spørsmål. Nylig har man kommet fram til en genetisk dyremodell for essensiell tremor. Det dreier seg om en modell hvor man har utviklet knockout mus for GABA_A- reseptor $\alpha 1$ -subenheten [17, 30]. I likhet med harmalinindusert tremor, spiller også denne modellen på det GABAerge system. Også her får dyrene en tremor med mange likhetstrekk med essensiell tremor hos mennesker. Siden denne modellen er genetisk er den også persisterende, i motsetning til de kjemisk induserte. Man regner med at det er enkelte felles mekanismer mellom disse modellene og essensiell tremor.

Det er liten tvil om at en GABAerg forstyrrelse er involvert i essensiell tremor. Dette ser man ved at medikamenter med GABAerge mekanismer, som for eksempel benzodiazepiner, barbiturater og etanol, kan redusere tremor. Det er faktisk også en studie som viser redusert konsentrasjon av GABA i CSF hos pasienter med essensiell tremor [31]. En PET-studie har ved hjelp av C11-merket flumazenil vist avvik i thalamiske GABA_A-reseptorer [32]. Selv om man er relativt sikker på at GABA spiller en sentral rolle i patofysiologien, er det stor usikkerhet rundt hvilket nivå i CNS denne forstyrrelsen befinner seg på.

Det er gjort flere funksjonelle/ fysiologiske billedstudier. Disse indikerer dysfunksjon i cerebellum, thalamus og flere strukturer i hjernestammen som oliva inferior, locus ceruleus og nucleus ruber [13, 33]. Svakheten med disse billedstudiene er en for dårlig oppløsning, som gjør det vanskelig å estimere akkurat lokalisasjonen av en observert dysfunksjon. En PET-studie benyttet fluoro-2-deoksyglukose til å måle glukosemetabolismen regionalt i hjernen. Man tror at dette er et uttrykk for regional cerebral synaptisk aktivitet. Pasienter med essensiell tremor hadde 71 % høyere metabolsk aktivitet i medulla oblongata og 10-12 % i thalamus. Man så ingen økning i glukosemetabolismen i cerebellære korteks. Ut i fra form og lokalisasjon kan området i medulla være oliva inferior [34]. En annen PET studie der man benyttet H₂¹⁵O til å måle blodgjennomstrømning som mål på aktivitet, fant ingen økning i oliva inferior, men derimot økt aktivitet i nucleus ruber og cerebellum bilateralt[35]. Denne aktiviteten reduseres ved inntak av alkohol, som også viser reduksjon i tremor [36].

Også en del kliniske tegn peker i retning av en cerebellær dysfunksjon. Dette sees særlig i alvorlige tilfeller. Dette inkluderer intensjonstremor, hypermetri, treghet i målrettede

bevegelser og abnorm gange som ved lesjoner i cerebellum [8]. Det er også funnet oculomotoriske forstyrrelser som peker i denne retning, nærmere bestemt kaudale vermis [37]. Det er derfor mye som taler for at det er en forstyrrelse i det olivocerebellære system. Et annet argument som understøtter dette er at essensiell tremor forsvinner ved lesjoner i cerebellum og thalamus [23]. Dette er observert hos slagpasienter. Det samme prinsippet er utnyttet der thalamotomi eller "deep brain stimulation" benyttes i behandling [22]. Her hindrer man den rytmiske aktiviteten i thalamus i å spre seg videre, enten den oppstår her i thalamus eller den kommer fra en annen kilde.

En rekke av signalene som kommer fra cerebellum og går via thalamus, havner i prefrontale korteks. Dette er baner som har rolle i kognisjon. Dersom det er slik at disse banene er involvert ved essensiell tremor, ville man forvente at den kognitive funksjonen hos disse ville være redusert. Dette har man da også funnet. Det er vist at pasienter med essensiell tremor scorer signifikant lavere på verbal flyt, ordgjenkallelse, utvalgte aspekter ved oppmerksomhet, arbeidshukommelse og eksekutiv funksjon [38].

Det finnes holdepunkter for at essensiell tremor er en nevrodegenerativ tilstand. Klinikken viser en progredierende lidelse som stadig blir mer gjennomgripende utover i forløpet. MR spectrografi-studier støtter opp om dette ved å vise en reduksjon i N-acetylaspartat, noe som er en indikator for nevronal skade eller celledød. Man fant en gjennomsnittlig reduksjon på 19 % i forholdet mellom N-acetylaspartat/ total kreatinin i cerebellære korteks [39]. Videre ser det ut til at aldersrelaterte forandringer i CNS påvirker hvordan tremor kommer til uttrykk. Man ser en sterk sammenheng mellom økende alder og en reduksjon i frekvens. Ved lavere frekvens vil amplituden øke [6].

I forbindelse med somatosensory evoked potential (SEP) har man gjort en interessant observasjon hos pasienter med essensiell tremor. Normalt ser man en svekkelse av SEP-komponentene ved samtidig bevegelse. Bevegelsen kan være i form av en tremor. Dette skyldes konkurranse med proprioceptive input, det såkalte "gating-fenomenet". Utfører man SEP på pasienter med essensiell tremor, vil man se at en av bølgene ikke svekkes av tremoren. Dette gjelder den centro-frontale N30-bølgen. Hvilken betydning dette har, er man usikker på. En mulighet er at generatoren av denne N30-responsen er et ledd i et sentralt oscillasjonsdannende kretsløp, som dermed er insensitiv i forhold til perifere proprioceptive input [40].

Det er gjort en del postmortale studier av pasienter med essensiell tremor. Her har man ikke funnet noen patologiske forandringer. Problemet er at flere av disse er 50-100 år gamle, og har flere mangler. De har ikke utført immunhistokjemi, og flere mangler kontrollindivider

til sammenlikning. "The essential tremor centralized brain repository" er nylig etablert med den hensikt å samle vev fra avdøde pasienter med essensiell tremor. Foreløpige resultater har avslørt en med non-nigral form for Lewylegeme sykdom i locus ceruleus, samt andre med spoleformet utvidelse av Purkinjecelleaxoner. [1]

Konklusjon

Patofysiologien til essensiell tremor forblir ukjent. Man vet at utgangspunktet er en, eller kanskje flere, sentrale oscillatorer. Man vet også at den rytmiske aktiviteten ledes fra thalamus til kortikale motoriske områder og videre ut i den affiserte muskulaturen. Spørsmålet er hva som er leddet før thalamus. En mulighet er at thalamus er selve generatoren. Mer sannsynlig er at signalene kommer fra cerebellum. Både kliniske ledetråder og flere billedstudier peker i denne retning. Enda mer overbevisende er det at de som får cerebellære lesjoner kan bli kvitt sin essensielle tremor. Videre må man spørre seg om det hele starter i cerebellum, eller om tidligere nivåer som f.eks. oliva inferior er utgangspunktet. Mye fokus er rettet mot nettopp denne kjernen som følge av kjernens fysiologiske evne til rytmegenerering, harmalinmodellen og enkelte PET-studier. Som nevnt er harmalinindusert tremor ganske forskjellig fra essensiell tremor, og det er vanskelig ved hjelp av PET-studier å angi nøyaktig struktur. Holdepunktene for at oliva inferior skulle være den sentrale oscillatoren er derfor svake. På grunn av tilstandens heterogene uttrykksform, skal man heller ikke utelukke at det egentlig dreier seg om flere beslektede sykdomsenheter, og at mekanismene kan være mangeartede.

Behandling

Det finnes ingen helbredende behandling for essensiell tremor. Det er heller ingen behandling som reduserer progresjonen av sykdommen. All intervensjon er derfor symptomatisk [41]. Foruten medikamentell og kirurgisk behandling finnes enkle tiltak som kan forsøkes. En mulighet er å tilhefte en vekt til håndleddet under aktiviteter med den hensikt å stabilisere hånden. For øvrig kan man unngå inntak av koffein [5]. Når det gjelder den medikamentelle behandlingen, vil omtrent 50 % ha nytte av denne. De resterende kan behandles kirurgisk. Hele 90 % vil få tilstrekkelig kontroll over sin tremor etter kirurgi [41]. Propranolol og

primidon er førstevalg innenfor medikamentell behandling. Om de isolert sett ikke gir effekt, kan de kombineres. Neste steg blir å forsøke medikamenter som benzodiazepiner, gabapentin, topiramamat og botulinumtoksin.

Blant β -adrenerge antagonist er propranolol det mest brukte [2, 5, 41]. Også andre stoffer innenfor denne gruppen, som metoprolol, nadolol og timolol, har vist å redusere tremor. Derimot har atenolol og pindolol minimal eller ingen effekt. Propranolol har vist å ha gunstig effekt hos ca. 50 % av pasientene. Medikamentet reduserer amplituden med gjennomsnittlig 50 %, men ser ikke ut til å påvirke frekvensen. Best effekt har derfor de med lav frekvens og høy amplitude. Alternativt har man også langtidsvirkende propranolol. Dette er mye brukt, og er assosiert med god etterlevelse hos pasientene. I noen studier har man vist ytterligere reduksjon i tremor ved bruk av dette. Bruk av β -adrenerge antagonist er kontraindisert ved bronkial astma, bradykardi, AV-blokk, kardiogen blokk og samtidig bruk av kalsiumkanal antagonist. Man skal også være forsiktig ved diabetes mellitus. De vanligste bivirkningene er kvalme, oppkast, diaré, hypotensjon, parestesier, svakhet og tretthet. Man bør starte med doser fra 10-60 mg/dag. De fleste klarer seg med doser under 120 mg/dag. Doser høyere enn 320 mg/dag gir ingen ytterligere effekt på tremor. Når det gjelder de langtidsvirkende, starter man på 60 og kan gradvis gå opp mot 120 mg/dag avhengig av behov. Som for de fleste medikamentene til bruk ved essensiell tremor, kjenner man ikke virkningsmekanismen. Også den perifert virkende β -adrenerge antagonist Sotalol har vist gunstig effekt ved essensiell tremor. Doseringen ligger da på 75-200 mg/dag. En studie viser faktisk samme effekt som propranolol. Bivirkningene er milde [2].

Det andre førstevalgspreparatet er altså primidon [2, 5, 41]. Også her ser man at amplituden reduseres. Det gjelder også for de som allerede behandles med propranolol. Effekten er den samme som for propranolol når det gjelder tremor i overekstremitetene, men når det gjelder hode- eller stemmetremor er effekten dårligere. Problemet med primidon er at en del reagerer med akutte, midlertidige bivirkninger som kvalme, oppkast, søvnighet, forvirring, ataksi, svimmelhet og influensaliknende symptomer. Faren for dette kan reduseres ved at man går inn for en gradvis opptrapping av behandlingen. På lengre sikt kan noen bli trette og deprimerte, men det er generelt lite bivirkninger ved kronisk behandling. Dette gjør at de fleste på sikt vil foretrekke primidon fremfor propranolol. Både ved kronisk bruk av primidon og propranolol ser man at effekten har en tendens til å avta. Etter et år ser man dette hos 14 % ved bruk av propranolol og hos 13 % ved bruk av primidon. Dette gjør at dosene vanligvis må økes. Man starter gjerne med 12,5-25 mg/dag, for så å øke til 50 mg/dag etter en

uke. Videre øker man med 50 mg/dag pr. uke inntil tilstrekkelig effekt er oppnådd, eller opp til 250 mg/dag. Den høyeste dosen som har vært studert er 750 mg/dag.

Benzodiazepiner er hyppig brukt ved essensiell tremor [41]. Sammenliknet med f.eks. propranolol er effekten dårligere. Både diazepam og alprazolam har vist signifikant reduksjon av tremor. Bruk av benzodiazepiner medfører fare for tilvenning og avhengighet. Bivirkninger som kan oppstå er bl.a. søvnighet, svimmelhet, depresjon, samt dårligere koordinasjon. Et annet middel som kan forsøkes er gabapentin [5, 41]. Ulike studier viser noe sprikende resultater når det gjelder dette stoffet. Alt i alt heller det mot at det har en gunstig effekt ved doser på 1200 mg/dag når det gjelder essensiell tremor. Bivirkningene er beskjedne. Videre har man topiramat, som er et antiepileptikum [2, 41]. Også dette har vist signifikant bedring av essensiell tremor. Medikamentet kan gi bivirkninger som vekttap, parestesier, forvirring, konsentrasjonsvansker og vanskeligheter med å finne ord. Det atypiske nevroleptikumet klozapin har vist effekt i noen studier [2]. Doseringen har da vært mellom 18-75 mg/dag. Den hyppigste bivirkningen har vært sedasjon de første ukene. Klozapin har en risiko på 1 % for agranulocytose, noe som gjør at de andre medikamentene bør forsøkes først.

En litt annen tilnærming til problemstillingen er injeksjon av botulinumtoksin i affisert muskulatur [41]. Dette har hatt variabel suksess. Der man har forsøkt ved tremor i hendene, har man sett en reduksjon i amplituden. Problemet er at alle føler mer eller mindre svakhet i fingre eller hender i etterkant. Andre bivirkninger, foruten smerter ved injeksjonsstedet, er uvanlig. Også ved hodetremor har man sett gunstig effekt. Bivirkningene er her gjerne mildere og innebærer svakhet i halsmuskulatur, dysfagi og smerter ved injeksjonsstedet. Injeksjon med botulinumtoksin kan også benyttes ved stemmetremor. Tremoren reduseres, men en heshet i stemmen vil vanligvis persistere i 1-2 uker. Denne behandlingsformen ved essensiell tremor kan generelt utprøves dersom annen medikamentell behandling ikke fører frem.

Siste utvei er kirurgi. Her finnes det to hovedtyper, nemlig thalamotomi og dyp hjernestimulering (deep brain stimulation -DBS) i Vim i thalamus [2, 5, 41, 42]. Disse metodene er like effektive, men thalamotomi er ikke lenger aktuelt på grunn av svært høy blødningsfare. Over 90 % får en forbedring av tremor. Effekten er noe bedre for postural tremor enn for kinetisk tremor. En annen fordel med DBS er at man unngår å lage en persisterende lesjon av hjernen. Inngrepet er altså reversibelt. Man har dessuten mulighet til å endre på stimuleringsmønsteret, for på den måten å kunne redusere symptomer eller bivirkninger. En studie viste en reduksjon av tremor på hele 82 %, samt en forbedring av alle andre funksjonsparametre kontralateralt for stimuleringen. Etter bilateral stimulering vil man

se en forbedring på begge sider som går utover det man ser på en side ved ensidig stimulering. Riktignok følger en del ulemper også med DBS. Implantasjon av elektrode og generator medfører en viss risiko for infeksjon. Videre må utstyret programmeres, og ytterligere kirurgi blir nødvendig ved skifte av batterier og dysfunksjon av anordningen. De hyppigst erfarte bivirkningene ved stimulering, som altså kan reduseres ved å endre stimuleringsmønsteret, er parestesier, hodepine, ubalanse, pareser, gangforstyrrelser, dystoni, dysartri og lokale smerter. Andre komplikasjoner som kan inntreffe er bl.a. intrakraniell blødning, iskemiske forandringer og at elektroden faller ut av sin posisjon. En studie av pasienter som har gjennomgått thalamotomi viser at 80 % fortsatt har effekt etter 8 år. Det er få tilsvarende langtidsstudier av effekten av DBS.

Referanser

1. Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol* 2005; 4: 100-110.
2. Sullivan KL, Hauser RA, Zesiewicz TA. Essential tremor: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *The neurologist* 2004; 10(5): 250-258.
3. Pahwa R, Lyons KE. Essential tremor: Differential diagnosis and current therapy. *Am J Med* 2003; 115: 134-142.
4. Smaga S. Tremor. *Am Fam Physician* 2003; 68: 1545-52.
5. Panicker JN, Pal PK. Clinical features, assessment and treatment of essential tremor. *JAPI* 2003; 51: 276-279.
6. Elble RJ. The role of aging in the clinical expression of essential tremor. *Experimental Gerontology* 1995; 30: 337-347.
7. Stolze H, Petersen G, Raethjen J. The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain* 2001; 124: 2278-2286.
8. Deuschl G, Wenzelburger R, Löffler K. Essential tremor and cerebellar dysfunction. *Brain* 2000; 123: 1568-1580.
9. Evidente VGH. Understanding essential tremor: differential diagnosis and options for treatment. *Postgrad Med* 2000; 108: 138-149.
10. Louis ED, Ford B, Frucht S et al. Mild tremor in relatives of patients with essential tremor. *Arch Neurol*. 2001; 58: 1584-1589.
11. Louis ED. Etiology of essential tremor: Should we be searching for environmental causes? *Movement disorders* 2001; 16: 822-829.

12. Higgins JJ, Lombardi RQ, Pucilowska J et al. A variant in the HS1-BP3 gene is associated with familial essential tremor. *Neurology* 2005; 64(3): 417-421.
13. Sethi KD. Tremor. *Curr Opin Neurol* 2003; 16(4): 481-485.
14. Abbruzzese G, Pigullo S, Di Maria E et al. Clinical and genetic study of essential tremor in the Italian population. *Neurol Sci* 2001; 22: 39-40.
15. Kovach MJ, Ruiz J, Kimonis K et al. Genetic heterogeneity in autosomal dominant essential tremor. *Genetics in medicine* 2001; 3(3): 197-199.
16. Higgins JJ, Lombardi RQ, Tan EK et al. Haplotype analysis at the ETM2 locus in a Singaporean sample with familial essential tremor. *Clin. Genet.* 2004; 66: 353-357.
17. Jeong-Hyun K, Yoon-Hee C, Jeong-Kook K et al. Frequent sequence variation at the ETM2 locus and its association with sporadic essential tremor in Korea. *Movement disorders* 2005; 20: 1650-1652.
18. Jankovic J, Noebels JL. Genetic mouse models of essential tremor: are they essential? *The journal of clinical investigation* 2005; 115: 584-586.
19. Sazci A, Ergul E, Bayulkem K. Association of the C677T and A1298C polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with essential tremor in Turkey. *Movement Disorders* 2004; 19: 1472-76.
20. Louis ED, Ottman R. How familial is familial tremor? The genetic epidemiology of essential tremor. *Neurology* 1996; 46: 1200-1205.
21. Tanner CM, Goldman SM, Lyons KE et al. Essential tremor in twins. An assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. *Neurology* 2001; 57: 1389-1391.
22. Elble RJ. Central mechanisms of tremor. *Journal of clinical neurophysiology* 1996; 13: 133-144.
23. Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M. The pathophysiology of tremor. *Muscle and nerve* 2001; 24: 716-735.
24. Raethjen J, Lindemann M, Schmaljohann H et al. Multiple oscillators are causing parkinsonian and essential tremor. *Movement disorders* 2000; 15: 84-94.
25. Salenius S, Hari R. Synchronous cortical oscillatory activity during motor action. *Current opinion in Neurology* 2003; 13: 678-684.
26. Hellwig B, Schelter B, Guschlbauer B et al. Dynamic synchronisation of central oscillators in essential tremor. *Clinical Neurophysiology* 2003; 114: 1462-1467.
27. Brodkey JA, Tasker RR, Hamani C et al. Tremor cells in the human thalamus: differences among neurological disorders. *J Neurosurg* 2004; 101: 43-47.

28. Elble RJ. Animal models of action tremor. *Movement disorders* 1998; 13 Suppl 3: 35-9.
29. Wilms H, Sievers J, Deuschl G. Animal models of tremor. *Movement disorders* 1999; 14: 557-571.
30. Kralic JE, Criswell HE, Osterman JL et al. Genetic essential tremor in γ -aminobutyric acid_A receptor α 1 subunit knockout mice. *The Journal of Clinical Investigation* 2005; 115: 774-779.
31. Mally J, Baranyi M, Vizi ES. Change in the concentrations of amino acids in CSF and serum of patients with essential tremor. *J Neural Transm* 1996; 103: 555-560.
32. Louis ED. A new twist for stopping the shakes? Revisiting GABAergic therapy for essential tremor. *Arch Neurol* 1999; 56: 807-808.
33. Colebatch JG, Findley LJ, Frackowiak RSJ. Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor. *The Lancet* 1990; 336: 1028-1030.
34. Hallett M, Dubinsky RM. Glucose metabolism in the brain of patients with essential tremor. *Journal of Neurological Sciences* 1993; 114: 45-48.
35. Wills AJ, Jenkins IH, Thompson PD et al. Red nuclear and cerebellar but no olivary activation associated with essential tremor: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 1994; 36(4): 636-642.
36. Boecker H, Wills AJ, Ceballos-Baumann A et al. The effect of ethanol on alcohol-responsive essential tremor: a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 1996; 39(5): 650-8.
37. Helmchen C, Hagenow A, Miesner J et al. Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain* 2003; 126: 1319-1332.
38. Tröster AI, Woods SP, Fields JA et al. Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebello-thalamo-cortical pathophysiology? *European Journal of Neurology* 2002; 9: 143-151.
39. Louis ED, Shungu DC, Chan S et al. Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neuroscience Letters* 2002; 333: 17-20.
40. Restuccia D, Valeriani M, Barba C et al. Abnormal gating of somatosensory inputs of essential tremor. *Clinical Neurophysiology* 2003; 114: 120-129.
41. Lyons KE, Pahwa R, Comella CL et al. Benefits and risks of pharmacological treatments for essential tremor. *Drug Safety* 2003; 26: 461-481.

42. Lyons KE, Pahwa R. Deep brain stimulation and essential tremor. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21: 2-5.