42. *Arafat M, Mattoo TK.* Measurement of blood pressure in children: recommendations and perceptions on cuff selection. Pediatrics 1999; 104:30.
43. *Woroniecki RP, Flynn JT.* How are hypertensive children evaluated and managed. A survey of North American pediatric nephrologist. Pediatr Nephrol 2005;20:791–7.
44. *Lurbe E, Redon J.* Reproducibility and validity of ambulatory blood pressure monitoring in children. Am J Hypertens 2002;15:69–73.
45. *Daniels SR.* The diagnosis of hypertension in childen: an update. Pediatrics 1997;18:131–5.
46. *Lauer RM, Mahoney LT, Clar WB.* Tracking of blood pressure during childhood: The Muscatine Study. U: Scharer K, Rascher W, Ganten D, Laaser U, ur. Proceedings of the Second International Symposium on Hypertension in Children. Pediatr Nephrol 1997;1:50–8.
47. *Bertomeu Martinez V.* Clinical practice guidelines for hypertension 2003. Do they clarify or confuse? Rev Esp Cardiol 2003;56:940–3.
48. *Falkner B, Michel S.* Blood pressure response to sodium children and adolescents. Am J Clin Nutr 1997;65:618–21.
49. *Pappadis SL, Somers MJG.* Hypertension in adolescents: a review of diagnosis and management. Curr Opin Pediatr 2003;15:370–8.
50. *Daniels SR.* Cardiovascular sequelae of childhood hypertension. Am J Hypertens 2002;15:61–3.
51. *American Academy of Pediatrics Committee on Sports medicine and Fitness:* Athletic participation by children and adolescents who have systemic hypertension. Pediatrics 1997;99:637–8.
52. *Wells TG.* Trials of antihypertensive therapies in children. Blood Press Monit 1999;4:189–92.
53. *Soffer B, Zhan Z, Miller K, Vogt BA, Shahinfar S.* A double-lind, placebo controlled, dose-response study of the effectivness and safety of lisinopril for children with hypertension. Am J Hypertens 2003;16: 795–800.
54. *Goodfriend TL.* Angiotensin receptors and their antagonist. N Engl J Med 1996;334:1649–55.
55. *Friedman AL.* Approach to the treatment of hypertension in children. Heart Dis 2002;4:47–50.
56. *Sorof JM, Cargo P, Graepel J i sur.* Beta blocker/thiazide combination for treatment of hypertensive children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. Pediatr Nephrol 2002;17:345–50.
57. *Flynn JT.* Pharmacologic management of childhood hypertension: current status, future challenges. Am J Hypertens 2002;15:30–3.
58. *Roberts CK, Vaziri ND, Barnard RJ.* Effects of diet and exercise intervention on blood pressure, inzulin, oxidative stress and nitric oxide avaiability. Circulation 2002;106:2530–2.
59. *Wells TG.* Antihypertensive therapy: basic pharmacokinetic and pharmacodynamic principles as applied to infants and children. Am J Hypertens 2002;15:34–7.
60. *World Health Organization.* World health report 2002: reducing risks, promoting healty life. Geneva: WHO; 2002.
61. *Zakanj Z, Grgurić J.* Zdravstvena knjižica u praćenju rasta i razvoja djece. Dijete i društvo 2002;3–4:269–78.
62. *Staessen JA, Hond ED, Celis H i sur.* Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office. JAMA 2004;291:955–64.

KLINIČKE ZNAČAJKE TREMORA

TREMOR – CLINICAL FEATURES

SRĐANA TELAROVIĆ, MAJA RELJA*

Deskriptori: Tremor – etiologija, dijagnoza, patofiziologija; Esencijalni tremor – dijagnoza, liječenje

Sažetak. Tremor je najčešća hiperkineza u ljudi, svojom pojavnošću nerijetko vrlo impresivna ne samo bolesnicima i njihovoj okolini nego i samim liječnicima. Raznolikošću etioloških čimbenika, bolesti, stanja i tvari kojima može biti uzrokovan, ovaj klinički entitet predstavlja čest diferencijalnodijagnostički problem što pokatkad, nažalost, rezultira dijagnostičkim i terapijskim pogreškama. Relativna terapijska rezistentnost pojedinih oblika tremora uz neučinkovito liječenje te čestu ijatrogenu potenciranost čine dodatni problem u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Stoga se nameće potreba razumijevanja i daljnjih istraživanja patofiziologije nastanka tremora te stalnog istraživanja novih lijekova i ostalih terapijskih postupaka. Poznavanje diferencijalnodijagnostičkih i terapijskih smjernica ovog poremećaja pak daje doprinos rješavanju problema s kojima se gotovo svakodnevno susreću specijalisti različitih grana, a napose obiteljski liječnici. U radu su izneseni dijagnostički kriteriji različitih oblika fiziološkog i patološkog tremora, klasifikacija, kliničke i elektrofiziološke metode evaluacije te najnovije terapijske smjernice.

Descriptors: Tremor – etiology, diagnosis, physiopathology; Essential tremor – diagnosis, therapy

Summary. Tremor is the commonest hyperkinesia in humans, often very impressive in its manifestation not only for patients and their families but also for physicians themselves. As a variety of etiological factors, diseases, conditions and substances that can cause it, this clinical entity is a recurrent differential diagnostic problem, that sometimes, unfortunately, results in diagnostic and therapeutic failures. Relative therapeutic resistance of some types of tremor, along with ineffective treatment and frequent iatrogenic potential, makes an additional problem in everyday clinical practice. Thus, there is a need for understanding and further research of the patophysiology of tremor occurrence, and continuous investigation of new medications and other therapeutic procedures. Knowledge of differential diagnostic and therapeutic guidelines for this disorder, however, gives a contribution to solving the problems almost daily encountered by specialists in various fields, but

* **Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta KBC Zagreb** (mr. sc. Srđana Telarović, dr. med.; prof. dr. sc. Maja Relja, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. S. Telarović, Klinika za neurologiju KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb,
e-mail: srdjana.telarovic.@post.t-com.hr

Primljeno 26. srpnja 2006., prihvaćeno 21. ožujka 2007.

particularly family doctors. The paper presents diagnostic criteria for various types of physiological and pathological tremor, their classification, clinical and electrophysiological methods of evaluation, as well as the most recent therapeutic guidelines.

Liječ Vjesn 2007;129:223–229

Tremor je najučestaliji poremećaj pokreta u čovjeka. Karakteriziran je nizom ritmičkih mehaničkih nevoljnih oscilacija dijela tijela određene frekvencije i amplitude, koji su posljedica kontrakcije recipročno inerviranih antagonističkih mišića.

Dvije su osnovne kategorije tremora: normalni (fiziološki) i abnormalni (patološki). Dok frekvencija fiziološkog tremora najčešće varira od 8 do 13 Hz (dominantne frekvencije 10 Hz), frekvencija je patološkog tremora najčešće između 4 i 7 Hz.[1] Tremor se javlja kao izolirani simptom (esencijalni)[2,3] ili u sklopu pojedinih bolesti, npr. Parkinsonove bolesti (PB).[4] Prema kliničkoj manifestaciji klasificira se kao tremor u mirovanju, posturalni i akcijski tremor, potom tremor koji se javlja pri započinjanju (inicijalni), za vrijeme (tranzicionalni) te završetkom pokreta (terminalni).

Osim u sklopu pojedinih bolesti, tremor se može javiti kao nuspojava različitih lijekova te biti izazvan djelovanjem pojedinih toksičnih supstancija, metaboličkih i psihičkih poremećaja. Najčešći od svih oblika tremora, ali i najčešći poremećaj pokreta uopće jest esencijalni tremor (ET).

Esencijalni tremor (ET)

Ovaj tremor prosječne frekvencije 6–10 Hz često se naziva benignim ili obiteljskim s obzirom na to da se nasljeđuje autosomno-dominantno.[2,3] Može se manifestirati već u djetinjstvu, premda češće započinje u odrasloj dobi. Najčešće zahvaća gornje udove, glavu te glasnice (»mucanje je lokalizirani tremor«). Katkad stvara velike probleme bolesniku u obavljanju svakodnevnih aktivnosti, kao što su pisanje, pijenje iz čaše, hranjenje, precizni poslovi, odijevanje, govor itd. Gotovo patognomonično za ovaj tip tremora, a što se može rabiti u diferencijalnodijagnostičke svrhe, jest smanjenje tremora nakon konzumacije čak i manjih količina etilnog alkohola.

Prevalencija esencijalnog tremora znatno je viša nego parkinsonskoga. Incidencija ET raste s godinama (iznad 60 godina tzv. senilni tremor).

Povijest ET

Brojni rani zapisi iz povijesti govore o tremoru. Tako Galen u 2. stoljeću opisuje tremor kao »nevoljne alterirajuće pokrete gore-dolje«.[5] God. 1817. James Parkinson[6] opisuje senilni tremor kao odvojeni entitet od tremora u paralizi agitans, tj. Parkinsonovoj bolesti (PB). U 19. stoljeću Charcot[7] opisuje tremor glave u dviju bolesnica kao tip »DA-DA« i »NE-NE«. Most 1836. god. prvi opisuje više osoba s tremorom unutar iste obitelji.[8]

Epidemiologija ET

Bolest se javlja u svim dijelovima svijeta, no suprotno većini drugih bolesti, učestalost raste u razvijenim zemljama. Prema različitim studijama prevalencija ET kreće se od 0,4% do 5%.[9] Prevalencija ET raste s porastom životne dobi (iznad 40 godina) s podjednakom zastupljenošću oba spola, uz tek neznatno višu stopu u muškaraca.[3] Prema Bureau populacijskoj statistici (1988. g.) navodi se da više od pet milijuna osoba u dobi iznad 40 godina u SAD-u boluje od ET,[3] što potvrđuje činjenicu da je ET najčešći poremećaj pokreta u čovjeka.

Genetika ET

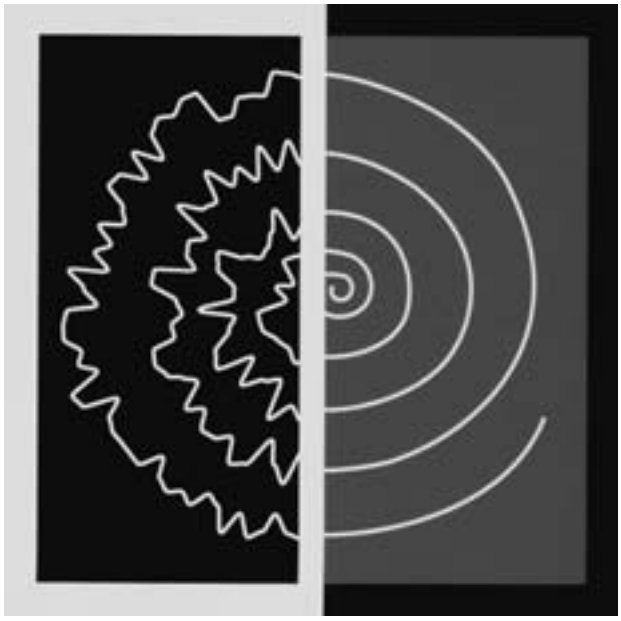
Provedene su brojne genetičke studije u obiteljima s učestalim ET.[2,3] Pozitivna obiteljska anamneza prema različitim studijama prisutna je u 17–70% bolesnika. Bolest se nasljeđuje autosomno-dominantno. Ako bolest nastupi u ranijoj životnoj dobi veća je vjerojatnost da se radi o nasljednom nego o sporadičkom obliku. Neki autori navode fenomen anticipacije, odnosno sukcesivno sve raniji nastup tremora u sljedećim generacijama.[3]

Klinička slika ET i tijek bolesti

ET se najčešće javlja kao kinetički tremor, često ima i posturalnu komponentu, a rjeđe se javlja kao statički tremor. U većini slučajeva zahvaća ruke, glavu, bradu, jezik te glasnice i noge. Pojačava se aktivnošću, npr. uzimanjem čaše vode ili pisanjem, pa stoga u bolesnika rukopis postaje nepravilan, okrugla slova dobivaju oštre kutove, no za razliku od PB ne javlja se mikrografija. Stoga se klinički za razlikovanje ovih dvaju entiteta rabe tzv. test čaše vode i test pisanja ili crtanja (Arhimedova spirala) (slika 1).

Iako je tremor glasnica najčešće združen s tremorom glave, u nekih bolesnika javlja se izolirani tremor glasnica ili jezika koji mogu rezultirati dizartričnim govorom. Noge i trup obično bivaju zahvaćeni tek u kasnijem stadiju bolesti.

ET se javlja u svim životnim dobima, čak i u djetinjstvu, no njegova incidencija znatno raste sa životnom dobi. Općenito se smatra da je ET sporo progresivna bolest, premda postoje znatne kliničke varijacije. Iako s godinama napreduje, ovaj entitet najčešće ne utječe na očekivanu duljinu života, ali u znatnoj mjeri može hendikepirati bolesnika u izvođenju čak i jednostavnih svakodnevnih aktivnosti. Ako



Slika 1. *Arhimedova spirala (lijevo esencijalni tremor, desno normalan nalaz)*
Figure 1. *Archimedes spiral (left – essential tremor, right – normal finding*)

je jako izražen, može značajno utjecati na svakodnevno funkcioniranje bolesnika pa i radnu sposobnost, posebice u nekim zanimanjima.

Čimbenici koji potenciraju ET

Tremor napreduje sa starenjem: posebice se pojačava amplituda, dok frekvencija može i opadati. Različiti čimbenici mogu pogoršati tremor, npr. različite ozljede, ekstremne temperature, emocionalni stres, uzbuđenje, stimulatori SŽS-a (npr. kofein), kao i dnevne izmjene razine katekolamina.[3]

Dijagnoza ET

Najčešće se dijagnostički griješi u početnom stadiju PB s predominantnim tremorom u kliničkoj slici. Dijagnostički kriteriji ET navedeni su na tablici 1. Katkad se druge neurološke bolesti mogu primarno prezentirati tremorom, kao što je slučaj npr. u multiploj sklerozi, Wilsonovoj bolesti, Huntingtonovoj bolesti, cerebelarnoj degeneraciji i dr. Najčešća dijagnostička pogreška sa značajnim posljedicama za liječenje bolesnika je Parkinsonova bolest. Diferencijalna dijagnoza ET prikazana je na tablici 2.

Tablica 1. *Dijagnostički kriteriji esencijalnog tremora*[3]
Table 1. *Diagnostic criteria for essential tremor*[3]

Intermitentni ili konstantni tremor ruku, glave ili glasa Intermittent or constant tremor of arms, head or voice
Tremor posturalnog tipa, kinetičkog tipa ili kombinacija Postural type of tremor, kynetic type, or combination
Izostanak drugih neuroloških ispada Absence of other neurological events
Izostanak drugih medicinskih objašnjenja za nastanak tremora (bolesnik ne uzima lijekove za koje je poznato da uzrokuju tremor) Absence of other medical explanation for tremor occurrence (patient does not take drugs known to cause tremor)
Pozitivna obiteljska anamneza podupire dijagnozu Positive family history supports the diagnosis
Redukcija tremora čak i nakon uzimanja manjih količina alkohola podupire dijagnozu Reduced tremor event after consuming small amounts of alcohol supports the diagnosis

Tablica 2. *Diferencijalna dijagnoza esencijalnog tremora*
Table 2. *Differential diagnosis of essential tremor*

Parkinsonova bolest / Parkinson's disease
palidonigralna degeneracija / pallidonigral degeneration
multipla sistemna atrofija (MSA) / multiple systemic atrophy (MSA)
olivopontocerebelarna atrofija (OPCA) / olivopontocerebellar atrophy (OPCA)
strijonigralna degeneracija / strionigral degeneration
progresivna palidoatrofija / progressive pallidoatrophy
Huntingtonova bolest / Huntington's disease
benigna hereditarna koreja / benign hereditary chorea
Fahrova bolest / Fahr's disease
paroksizmalna distonička koreoatetoza (PDC) / paroxysmal dystonic choreoathetosis (PDC)
sindrom ataksija-teleangiektazija (AT) / ataxia teleangiectasia syndrome (AT)
obiteljski intencijski tremor i lipofuscinoza / familial intentional tremor and lipofuscinosis
Ramsay-Huntov sindrom (progresivna miokloničke ataksija) / Ramsay-Hunt syndrome (progressive myoclonus ataxia)
dystonia musculorum deformans / Dystonia musculorum deformans
DOPA-reaktivna distonija / DOPA-reactive dystonia
cervikalna distonija / cervical dystonia
Meigeov sindrom / Meige's syndrome
tremor povezan sa specifičnim aktivnostima (pisanje ili govor) / tremor associated with specific activities (writing or speech)
lakunarna oštećenja mozga / lacunar brain impairment
različite metaboličke bolesti (npr. hepatalna encefalopatija i dr.) / various metabolic diseases (e.g. hepatic encephalopathy etc.)
periferne neuropatije (npr. Charcot-Marie-Tooth, Guillain-Barré i dr.) / peripheral neuropathies (e.g. Charcot-Marie-Tooth, Guillain-Barré, etc.)

Tremor Research Investigation Group (TRIG) za dijagnostiku definitivnog, vjerojatnog i mogućeg ET predlaže sljedeće kriterije:[3]

Definitivni ET

1. Prisutan posturalni tremor ruku koji se pogoršava aktivnošću, bez stanja ili lijekova koji mogu uzrokovati tremor (navedeno dolje), bez simptoma i znakova cerebelarnog oštećenja, bez distonije u PB, hipertireoze, kroničnog alkoholizma, periferne neuropatije ili stanja anksioznosti. Bez lijekova koji mogu djelovati tremorogeno: beta-agonisti, litij, neuroleptici, valproat, triciklički antidepresivi, antihistaminici, antikolinergici, kortikosteroidi, ili
2. Posturalni tremor ruku bez akcijskog tremora, plus tremor glave (vrata), bez stanja i lijekova koji mogu uzrokovati tremor, bez simptoma i znakova cerebelarnog oštećenja, PB i distonije.

Vjerojatni ET

1. Prisutni i posturalni i akcijski tremor ruku, bez pojačanja tijekom aktivnosti, bez stanja i lijekova koji mogu uzrokovati fiziološki tremor, bez simptoma i znakova cerebelarnog oštećenja, PB i distonije, ili
2. Prisutnost samo akcijski tremor, bez stanja i lijekova koji mogu uzrokovati fiziološki tremor, bez simptoma i znakova cerebelarnog oštećenja, PB i distonije, ili
3. Posturalni tremor ruku koji se ne pogoršava aktivnošću, bez stanja i lijekova koji mogu uzrokovati fiziološki tremor, bez simptoma i znakova cerebelarnog oštećenja, PB i distonije, ili
4. Posturalni tremor ruku i tremor glasa, bez stanja i lijekova koji mogu uzrokovati fiziološki tremor, bez simptoma i znakova cerebelarnog oštećenja, PB i distonije, ili
5. Tremor glasa i glave ili vrata nepoznatog uzroka, bez stanja i lijekova koji mogu uzrokovati fiziološki tremor, bez simptoma i znakova cerebelarnog oštećenja, PB i distonije.

Mogući ET

1. Posturalni i akcijski tremor ruku, bez stanja i lijekova koji mogu uzrokovati fiziološki tremor, bez simptoma i znakova cerebelarnog oštećenja, ali uz PB ili distoniju koja zahvaća taj ekstremitet, ili
2. Posturalni tremor koji se gubi ili ostaje nepromijenjen aktivnošću, bez stanja i lijekova koji mogu uzrokovati fiziološki tremor, bez simptoma i znakova cerebelarnog oštećenja, ali uz PB ili distoniju koja zahvaća taj ekstremitet, ili
3. Izolirani tremor noge, glave, vrata ili jezika, bez stanja i lijekova koji mogu uzrokovati fiziološki tremor, bez simptoma i znakova cerebelarnog oštećenja, ali uz PB ili distoniju koja zahvaća taj ekstremitet.

Liječenje ET

U liječenju ET primjenjuju se najčešće beta-blokatori: propranolol u dozi od 80 do 320 mg na dan[3,9] respektirajući kontraindikacije, metoprolol (200 mg na dan), nadolol i ti-

molol. Propranolol može potencirati astmatski napadaj, dok u dijabetičara može dovesti do poremećaja tolerancije glukoze. Kod primjene propranolola potreban je oprez u pojedinih kardijalnih bolesnika, a lijek se ne preporučuje tijekom trudnoće. O'Brien i sur. zabilježili su 1981. g.[10] da je lijek primidon ordiniran kao antiepileptik u bolesnika sa epilepsijom i ET pozitivno djelovao na smanjenje tremora (početna doza 50 mg na dan). S manje uspjeha primjenjuju se fenobarbital, gabapentin, topiramat, inhibitori karboanhidraze te benzodiazepini i alprazolam, koji konačni efekt blažeg poboljšanja ostvaruju posredno reducirajući tenziju i anksioznost.[11–14] U terapiji ET primjenjuju se i ostali lijekovi poput amantadina, klonidina, klozapina te u novije vrijeme botulinum toksina.[3,9] Intramuskularno injiciranje botulinum toksina tipa A (Botox, Dysport) ima značajan učinak u liječenju tremora glave i glasnica te je po nekim autorima lijek izbora u ovim oblicima tremora. U liječenju tremora ruku rezultati nisu jednoznačni; dokazano se smanjuje amplituda tremora, ali ne u većoj mjeri i funkcionalna sposobnost bolesnika.[15,16] U rezistentnih formi ET stanovite rezultate postigle se neurokirurške metode, poput talamotomije i Deep Brain Stimulation (DBS).[17,18]

Ostali oblici tremora

Fiziološki tremor

Ovaj tremor frekvencije 8–12 Hz javlja se u zdravih osoba u stanjima anksioznosti, uzbuđenja, šoka, emocionalnog i drugog stresa, neispavanosti, kod ozljeda te tijekom napornog vježbanja. Čest je i tijekom odvikavanja od alkohola i sedativa, a može biti izazvan i nekim lijekovima. Klasifikacija tremora u odnosu na frekvenciju prikazana je na tablici 3.

Patološki tremor

Klinički ova vrsta tremora najčešće zahvaća pojedine mišićne skupine – distalne dijelove ekstremiteta (posebice prste i šake), glavu, jezik, čeljusti ili glasnice, rjeđe trup.[1] Najčešće se viđa u PB. Diferencijalna dijagnoza različitih oblika tremora prikazana je na tablici 4.

Tremor u Parkinsonovoj bolesti

PB je treći najučestaliji neurološki i prvi najučestaliji neurodegenerativni poremećaj u osoba starijih od 60 godina. Bolest je eponimski nazvana po engleskom liječniku i geologu Sir Jamesu Parkinsonu koji ju je 1817. g. opisao u svojoj antologijskoj studiji »An assay on a shaking palsy« imenujući je prema njezinu vodećem znaku drhtavom paralizom ili paralizom agitans.[6] Iako je tremor najimpresivniji znak PB po kojemu je ova bolest poznata čak i laicima, česta je predrasuda da je svaki tremor znak PB te da svaki oblik PB neminovno uključuje tremor, što katkad rezultira višegodišnjom nepotrebnom i štetnom primjenom antiparkinsonika u tzv. benignim formama tremora. Diferencijalna dijagnoza ET i tremora u PB prikazana je na tablici 5.

Ovaj je ritmički tremor frekvencije 4–7 Hz, pretežito statički, i kao glavni simptom PB prisutan je u 70% bolesnika na početku bolesti.[4] Tipično započinje unilateralno, na prstima šake. U kasnijem se tijeku širi na istostranu nogu, a rijetko započinje na nozi ili pak glavi. S vremenom zahvaća i drugu stranu tijela, no i nakon toga najčešće ostaje izraženiji na početnoj strani.

Javlja se u formi fleksija-ekstenzija ili abdukcija-adukcija prstiju šake, a često i pronacija-supinacija ruke. Poznati su slikoviti opisi tremora u PB po tipu »brojenja novca«, »pravljenja pilula« ili »motanja duhana«.

U bolesnika s PB također je katkad prisutan akcijski tremor frekvencije 5,5–7 Hz.[3] Češće se aktivnost tremora u PB smanjuje voljnom motoričkom aktivnošću, a gubi se kao i ostali ekstrapiramidni poremećaji u snu i relaksacijom posturalne muskulature.

Suprotno od akinezije i rigiditeta, tremor karakterizira neovisnost o koncentraciji dopamina u supstanciji nigri, a time i relativna nedjelotvornost supstitucijske terapije levodopom i ostalim dopaminomimeticima u odnosu na terapiju ostalih znakova PB. Antikolinergici su godinama smatrani najdjelotvornijim u terapiji tremora, no zbog njihovih brojnih somatskih nuspojava i kontraindikacija (retencija urina,

Tablica 3. *Klasifikacija tremora u odnosu na relativnu frekvenciju (Hz)*
Table 3. *Tremor classification with regard to relative frequency (Hz)*

Frekvencija u Hz Frequency (Hz)	Tipična etiologija tremora Typical tremor etiology
2,5 – 4,0	cerebelarni, »ataktični« tremor (moždano deblo, multipla skleroza) cerebellar, »atactic« tremor (brain stem, multiple sclerosis)
4,0 – 4,5	PB (statički), rubralni, induciran neurolepticima PD (static), rubral, neuroleptic induced
5,5 – 7,0	ET, PB (posturalni), uzrokovan lijekovima, pri voljnoj aktivnosti (maksimalno 6 Hz) ET, PD (postural), drug-associated, on voluntary activity (maximum 6 Hz)
7,0 – 12,0	fiziološki, uzrokovan lijekovima (npr. epinefrin) physiological, drug-associated (e.g. epinephrine)

Tablica 4. *Diferencijalna dijagnoza različitih oblika tremora*
Table 4. *Differential diagnosis of various types of tremor*

Tremor u mirovanju (statički tremor)
/ Resting tremor (static tremor)
1. Parkinsonova bolest (idiopatska PB) / Parkinson's disease (idiopathic PD)
2. sekundarni parkinsonizam (Parkinsonov sindrom) / secondary parkinsonism (Parkinson's syndrome)
3. rubralni tremor (statički-posturalni-intencijski) / rubral tremor (static-postural-intentional)
4. Wilsonova bolest i stečena hepatolentikularna degeneracija (»flapping tremor«) / Wilson's disease and acquired hepatolenticular degeneration (flapping tremor)
5. neki slučajevi esencijalnog tremora s izraženim posturalnim tremorom / some cases of essential tremor with marked postural tremor

Postularni i akcijski (kinetički) tremor
/ Postural and action (kinetic) tremor
1. fiziološki tremor / physiological tremor
2. pojačani fiziološki tremor (stres, uzbuđenje, umor, anksioznost, endokrini poremećaji, lijekovi i toksini) / enhanced physiological tremor (stress, excitement, fatigue, anxiety, endocrinological disorders, drugs and toxins)
3. esencijalni tremor (obiteljski ili sporadični) / essential tremor (familial or sporadic)
4. posturalni tremor u PB / postural tremor in PD
5. tremor specifičan za određenu djelatnost (npr. pisanje) / activity specific tremor (e.g. writing)
6. cerebelarni tremor / cerebellar tremor

Intencijski tremor / Intentional tremor
1. oštećenja nukleusa dentatusa i /ili gornjega pedunkula malog mozga / impairment of nucleus dentatus and/or upper pedunculum of small brain

Ostali ritmički poremećaji pokreta / Other rhythmic movement disorders
1. psihogeni tremor / psychogenic tremor
2. ritmički pokreti u distoniji / rhythmic movements in dystonia
3. mioritmije / myorhythmia
4. miokimije / myokimia
5. ritmički mioklonus / rhythmic myoclonus
6. klonus / clonus
7. epilepsia partialis continua / epilepsia partialis continua

Tablica 5. *Diferencijalna dijagnoza esencijalnog tremora i tremora u Parkinsonovoj bolesti*

Table 5. *Differential diagnosis of essential tremor and tremor in Parkinson's disease*

Karakteristike Characteristics	PB	ET
obiteljska anamneza family history	obično negativna usually negative	pozitivna u/positive in ≥50%
alkohol/alcohol	< posturalni tremor < postural tremor	značajno reducira significantly reduces
liječenje/treatment	počinje u ranoj fazi begins in early stage	obično kasnije usually later
nastup (dob) onset (age)	62 god. (srednja) 62 years (middle)	sve dobne skupine all age groups
tip tremora type of tremor	statički i posturalni static and postural	posturalni, kinetički i rijetko statički postular, kinetic, and rarely static
zahvaćen dio affected part	ruke, noge arms, legs	ruke, glava, glasnice arms, head, vocal cords
tijek bolesti course of disease	progresivan progressive	sporo progresivan, povremeno stacionaran slowly progressive, occasionally stationary
bradikinezija bradykinesia	prisutna/present	obično odsutna* usually absent*
rigiditet/rigidity	prisutan/present	odsutan/absent
posturalna nestabilnost postural instability	prisutna/present	obično odsutna* usually absent*
Terapija/Therapy	**PB/PD**	**ET**
levodopa	učinkovita /effective	neučinkovita /noneffective
propranolol /propranolol	neučinkovit /noneffective	može biti učinkovit can be effective
primidon	neučinkovit /noneffective	može biti učinkovit /can be effective

* ako je prisutna, blago izražena / if present, mild degree

opstipacija, glaukom…) te zbog izravnog dokaza njihove uporabe i nastanka nekih oblika demencije, ovi su lijekovi gotovo opsoletni u terapiji PB. Njihova primjena opravdana je jedino u malenom broju mlađih bolesnika s predominantnim farmakorezistentnim tremorom u kliničkoj slici PB.

Istraživanja pozitronskom emisijskom tomografijom (PET) upućuju na povezanost tremora i serotoninergičkog sustava.[19]

Terapijski pristup u PB nije jedinstven niti shematiziran. Redoslijed uvođenja medikamenata i njihova brižljiva titracija provode se individualno po principu »low and slow«. Pritom je važno praćenje terapijskog učinka uz postizanje kompromisa između djelovanja lijeka i eventualnih nuspojava. Odabir terapije ovisi o brojnim parametrima: dobi bolesnika, kliničkoj slici, dinamici bolesti, zanimanju, dnevnim aktivnostima, kao i očekivanim neželjenim nuzdjelovanjima lijeka. Tako se u terapiju uvode inhibitori monoaminooksidaze (MAO) tipa B, dopaminergički agonisti i /ili levodopa uz dodatak inhibitora katehol-O-metiltransferaze (COMT) te antagonisti N-metil aspartatnih kiselina (NMDA). Neurokirurške stereotaksijske metode uz kontroliranu destrukciju moždanog tkiva (talamotomija, palidotomija, lezija globusa palidusa internusa) izvode se s ciljem prekidanja neuronskih krugova u nastanku tremora. Ove metode rezervirane su za malen broj bolesnika koji su rezistentni na svu raspoloživu i kompetentno primijenjenu terapiju u PB, odnosno primarno u bolesnika s motoričkim oscilacijama. Prednost pred lezijama ima tzv. duboka moždana stimulacija suptalamičke jezgre – Deep Brain Stimulation (DBS) u bolesnika s naglašenim diskinezijama.[17] Nužno je naglasiti da su kirurške metode indicirane samo u bolesnika s pozitivnim levodopnim i apomorfinskim testom.

Noviji navodi iz literature upućuju na značajan učinak atipičnog neuroleptika klozapina na rezistentan tremor u PB,[20] naravno uz brižljivu trijažu bolesnika i kritičku primjenu s obzirom na moguće nuspojave.

Tremor u Wilsonovoj bolesti

U bolesnika s hepatolentikularnom degeneracijom (Wilsonova bolest) te u nekih oblika hepatalne encefalopatiije tremor je vrlo bizaran, velike amplitude te podsjeća na »mahanje krila – flapping tremor«. U Wilsonovoj bolesti primjenjuje se specifična terapija tako da i tremor reagira na primjenu kelatnih spojeva (d-penicilamin, soli cinka).

Cerebelarni tremor

Najčešće je kinetički – terminalni tremor pri intenciji (pokus prst-nos i peta-koljeno), na strani lezije, iregularan i grub, na ekstremitetima frekvencije 3–5 Hz, a ako je trunkalni, 2–4 Hz.

Kortikalni tremor

Po mnogima predstavlja varijantu akcijskog intencijskog mioklonusa.

Distonički tremor

Javlja se u bolesnika s različitim oblicima distonija, a opisuje se kao posturalni, lokalizirani, iregularni tremor koji se gubi periodički tijekom mišićne relaksacije.

Tremor uzrokovan hranom i lijekovima

Poznata je uzrečica »svaki je lijek otrov u visokim dozama i gotovo svaki otrov u niskim dozama i određenim indikacijama može biti lijek«. Ksantini (kava, čaj), kakao, kofeinizirana pića (Coca-Cola i sl.), mogu inducirati tremor. Kronična konzumacija alkohola uz ostalo dovodi i do cerebelarne degeneracije i tzv. centralne pontine mijelinolize, što rezultira tremorom prosječne frekvencije 3 Hz na gornjim i donjim ekstremitetima.

Stanovnici zapadnopacifičkog otočja Guam i Rota konzumiraju hranu od palme (Cycas circinalis) uz posljedični razvoj trijasa: demencija-amiotrofička lateralna skleroza-parkinsonizam, koji uključuje tremor.

Čitav je spektar medikamenata koji mogu izazvati ili potencirati tremor. Tako npr. lijekovi koji se rabe u terapiji astme (izoproterenol, terbutalin, aminofilin i dr.) mogu kao nuzdjelovanje izazvati tremor. Odvikavanje od trankvilizatora, najčešće od benzodiazepina, dovodi do tremora. Blokatori dopaminergičkih receptora – neuroleptici uz poznati »rabbit sindrom« i tardivnu diskineziju, izazivaju i tremor. Tremor ijatrogeno mogu izazvati i brojni drugi lijekovi, među ostalima antiemetik metoklopramid, triciklički antidepresivi, litij, nikotinska kiselina, rezerpin, tetrabenazin, antiepileptik valproična kiselina, antiaritmik amiodaron. Vrlo upotrebljavana skupina blokatora Ca kanala (cinarizin, flunarizin, nifedipin) može također dovesti do ovoga poremećaja, također epinefrin i prednizolon. Imunosupresiv ciklosporin A koji se, među ostalim, rabi u posttransplantacijskoj terapiji izaziva tremor velike frekvencije i niske amplitude.

Tremor u endokrinim bolestima

Tremor se javlja i u sklopu nekih endokrinih bolesti: hipoglikemija, tireotoksikoza, feokromocitom.

Tremor kod oštećenja međumozga

»Rubralni« tremor uzrokovan lezijom crvene jezgre i susjednih struktura, frekvencije 2–5 Hz više zahvaća proksimalnu nego distalnu muskulaturu, a može biti posljedica vaskularnih lezija, traume, infekcije, demijelinizacijskog plaka, neoplazme i sl.

Tremor uzrokovan neurotoksinima

Poznato je da različiti teški metali (olovo, mangan), aluminij, živa, različiti insekticidi i herbicidi, ugljični monoksid i ugljični dioksid te otapala poput toluena mogu izazvati tremor.

Tremor povezan s perifernim neuropatijama

Različiti oblici nasljednih neuropatija u svojoj kliničkoj slici uključuju tremor.

Tremor povezan sa specifičnim aktivnostima – (»task-specific« tremor)

Najčešći oblici ovoga izoliranog tremora su tremor glasa i tremor pisanja. Klasifikacija tremora u odnosu na motoričku aktivnost prikazana je na tablici 6.

Psihogeni tremor

Neke od karakteristika ovoga tremora su nagli nastup i spontana remisija, bizarnost te dobra reakcija na placebo.

Tablica 6. *Klasifikacija tremora u odnosu na aktivnosti*
Table 6. *Classification of tremor with regard to activity*

U mirovanju Resting	U aktivnosti / Activity		Mješoviti Combination
	Posturalni Postural	Kinetički Kinetic	
parkinsonizam parkinsonism	fiziološki physiological	cerebelarni cerebellar	mioklonus myoclonus
PB/PD	normalni normal	multipla skleroza multiple sclerosis	konvulzije convulsions
P-plus	uzbuđenje excitement	infarkt mozga brain infarction	asteriksis asterixis
sekundarni secondary	stres stress	degenerativni degenerative	fascikulacije fasciculations
izraženi ET marked ET	endokrini endocrine	Wilsonova bolest Wilson's disease	klonus clonus
mioritmija myorhythmia	lijekovi drugs	specifične radnje specific actions	psihogeni psychogenic
međumozak interbrain	toksini toxins	međumozak interbrain	
	ET		
	međumozak interbrain		
	PB/PD		
	distonički dystonic		
	neuropatski neuropathic		

Patofiziologija nastanka tremora

Patofiziološka osnova nastanka tremora još nije potpuno razjašnjena. Više je teorija mehanizma nastanka tremora.

Centralni, odnosno supraspinalni mehanizam podupiru rane studije koje su pokazale da se tremor u mirovanju održava i nakon deaferentacije mišića prokainom, upućujući na to da tremor nije u izravnoj svezi s proprioceptivnim refleksima. Dokaz tomu je intraoperativno mikroelektrodama registrirana ritmička aktivnost talamusa u PB povezana s tremorom kontralateralnog ekstremiteta.[21]

Premda nije još precizno dokazano koja specifična jezgra talamusa djeluje »tremorogeno«, postoje naznake da je to prednja intermedijalna jezgra. Naime, selektivne stereotaktične lezije ove jezgre suprimiraju tremor u mirovanju ne utječući na rigor.

Iako precizna lokalizacija tremorskog »pace-makera« nije poznata, pretpostavlja se da dezinhibicija talamusa zbog poremećenih ulaznih putova iz bazalnih jezgara ili cerebeluma dovodi do prijenosa ritmičke aktivnosti u motorički korteks te piramidnim traktom na spinalne motoneurone. Na važnost piramidnog trakta u prijenosu ritmičke aktivnosti talamusa upućuju neurokirurške sekcije piramidnog puta kojima se uklanja tremor u bolesnika s PB. Zanimljivo je da se nakon moždane ishemije s konsekutivnom hemiplegijom kod bolesnika s PB gubi tremor kljenutih udova. Unatoč dokazima o »centralnom generatoru« tremora u PB, postoje naznake o utjecaju oscilacija mišićnoga refleksnog luka u nastanku tremora. Tako aktivacija neuromišićnih vretena vibracijskim podraživanjem, i to aferentnim I_A-vlaknima, povećava amplitudu tremora. Anestezija pak trupa živca, reducirajući izbijanja I_A-vlakana, čini tremor iregularnim, što upućuje na spinalni mehanizam tremora.[22]

Stoga brojni autori zagovaraju tzv. dvojni (centralni i periferni) mehanizam nastanka tremora koji pretpostavlja modifikaciju ritmičke aktivnosti talamusa perifernim kinestetičkim informacijama u hiperaktivnim refleksnim putovima dugih petlji koji se projiciraju u stražnju talamičku jezgru. Ovime bi »tremorogeni pace-maker« bio uključen u hiperaktivnu neuronsku petlju koja započinje u neuromišićnim vretenima, a preko talamusa, motoričkog korteksa i piramidnog trakta završava na mišićima.

Kvantifikacija tremora

Frekvencija patološkog tremora relativno je stabilna i mjerljiva uporabom akcelerometra. Za evaluaciju tremora osim elektrofizioloških metoda rabe se i različite ocjenske ljestvice. Raznolikost ljestvica i neriješen odnos osjetljivosti i ponovljivosti među ispitivačima nastoje se ujednačiti uporabom dviju do triju ljestvica.[23–25] Stoga su ocjenske ljestvice vrlo koristan pokazatelj učinkovitosti lijeka. Za ocjenu tremora najčešće se rabi dio Ujedinjene ocjenske ljestvice Parkinsonove bolesti – Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).[25]

Međutim, zbog česte varijabilnosti tremora djelovanjem različitih čimbenika (npr. stresa) za točnu kvantifikaciju tremora nužna je uporaba elektrofizioloških metoda.

Neurofiziološke metode mjerenja tremora

Temelje se na akcelerometriji[26] te rječe na elaktromiografiji (EMG), često kombiniranima s kompjutorskom obradom Fourierovom frekvencijskom analizom (FFT = fast Fourier transformation). Akcelerometrija uvedena od Agate i sur.[27] kao jednostavna, reproducibilna i komparabilna metoda, najčešće je upotrebljavana tehnika. Danas se primjenjuje kompjutorizirana biaksijalna i triaksijalna akcelerometrija.[28,29]

Budući da tremor znatno varira ovisno o stresu i ostalim emocionalnim stanjima, precizna evaluacija tremora zahtijeva prolongirano snimanje.

Klinička ocjena učinka lijeka na tremor

Vrlo je važno pratiti učinak lijeka na simptome bolesti ekstrapiramidnog sustava. Pri tome se rabe dva pristupa – prvi uporabom ciljanih segmenata ocjenskih ljestvica koje bo-

duju tremor te drugi uz primjenu elektrofizioloških pomagala.

U Laboratoriju za ekstrapiramidne bolesti i kliničku neurofarmakologiju Neurološke klinike Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, radi što objektivnijeg praćenja i pouzdanije ocjene djelovanja lijeka na tremor, konstruiran je vlastiti aparat za biaksijalnu akcelerometriju (Relja, Kolaj).[30] Taj uređaj za kvantifikaciju i analizu frekvencije i amplitude tremora u dvije prostorne dimenzije (horizontalnoj i vertikalnoj) sastoji se od akcelerometrijskih sondi za biaksijalnu detekciju tremora koje su analogno/digitalnim (A/D) konverterom povezane s osobnim računalom posebnim programom.

Mjerenje se izvodi fiksiranjem akcelerometrijske sonde na dorzum kažiprsta jedne pa druge šake u tri položaja: 1) tijekom mirovanja sa rukama oslonjenim na rukohvat stolice uz opuštene šake (»resting tremor«; 2) u antigravitacijskom položaju (ruke ispružene pred tijelo) za detekciju posturalnog tremora; i 3) u aktivaciji, tj. izvođenjem pokusa »prst-nos«.

U dvokanalnom se pojačalu signali iz akcelerometrijske sonde pojačavaju na standardnu razinu potrebnu za registriranje preko pisača na Grassovu poligrafu. Integralni sklop uređaja sumira ukupnu aktivnost u određenom vremenskom intervalu. Konverzijom u digitalni oblik aktivnost prikazuje numerički na brojilu kao srednju vrijednost ubrzanja u tom intervalu. Na brojilu aparata može se očitati i osnovna frekvencija tremora. Postoji mogućnost mjerenja amplitude tremora kroz dulji period (5–10 min) u deset uzastopnih jednakih vremenskih intervala s automatskim očitanjem amplitude u pojedinačnim intervalima, što je praktično za praćenje akutnog djelovanja lijekova na tremor.[30]

S obzirom na teškoće kliničke objektivizacije tremora elektrofiziološke metode poput akcelerometrije nužne su u praćenju i procjeni učinka lijeka.

Rasprava i zaključci

Tremor kao vrlo čest klinički entitet zahtijeva poznavanje patofiziologije mehanizma njegova nastanka i razumijevanje patoloških i fizioloških stanja koja dovode do njegove kliničke prezentacije.

Podatak da je čak 30% svih poremećaja pokreta ijatrogeno uzrokovano nameće potrebu temeljitog ispitivanja eventualnih nuspojava određenih medikamenata i toksičnih supstancija uz respektiranje prvog postulata farmakologije – »svaki je lijek pod određenim okolnostima otrov« i prvog postulata medicine uopće – »primarno ne štetiti«.

Za točnu i što objektivniju evaluaciju tremora nužna je uporaba dviju kompatibilnih i komparabilnih metoda, odnosno uporaba validiranih ocjenskih ljestvica prihvaćenih od relevantnih institucija te kvantitativno vrednovanje tremora s pomoću neurofizioloških tehnika.

Liječenje tremora zahtijeva temeljitu analizu i primarno kliničku dijagnozu neurologa-supspecijalista[31] te ciljani odabir i titraciju terapije uz individualni pristup bolesniku.

LITERATURA

1. *Findley LJ.* Tremors: differential diagnosis and pharmacology. U: Jankovic J, Tolosa E, ur. Parkinson's disease and movement disorders. 2. izd. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993, str. 293–313.
2. *Higgins JJ, Lombardi RQ, Pucilowska J i sur.* A variant in the HS1-BP3 gene is associated with familiar essential tremor. Neurology 2005;64: 417–21.
3. *Koller WC, Busenbark KL.* Essential tremor. U: Watts RL, Koller WC, ur. Movement Disorders. New York: McGraw-Hill; 1997, str. 365–417.
4. *Gelb DJ, Oliver E, Gilman S.* Diagnostic criteria for Parkinson's disease. Arch Neurol 1999;56:33–9.
5. *Sider D, McVaugh M.* Galen on tremor, palpitation, spasm, and rigor. Trans Stud Coll Physicians 1979;1:183–210.
6. *Parkinson J.* An assay on the shaking palsy. London: Neely & Jones; 1817.
7. *Charcot JM.* Lecture XV: Clinical lectures on disease of the nervous system, vol III. London: The New Sydenham Society; 1889;183–97.
8. *Critchley M.* Observations on essential (heredofamiliar) tremor. Brain 1949;72:113–39.
9. *Zesiewicz TA, Elble ED, Louis RA i sur.* Practice parameter: Therapies for essential tremor: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2005;64:2008–20.
10. *O'Brien MD, Upton AR, Toseland PA.* Benign familiar tremor treated with primidone. Br Med J 1981;282:178–80.
11. *Hubble JP, Busenbark KL, Koller WC.* Essential tremor. Clin Neuropharmacol 1989;12:453–82.
12. *Koller WC, Glat S, Biary N, Rubino FA.* Essential tremor variants: Effect of treatment. Clin Neuropharmacol 1987;10:342–50.
13. *Chen JJ, Swope DM.* Essential tremor: diagnosis and treatment. Pharmacotherapy 2003;23(9).1105–22.
14. *Pahwa R, Lyons KE.* Essential tremor: differential diagnosis and current therapy. Am J Med 2003;115(2):134–42.
15. *Jankovic J, Schwartz K, Clemece C i sur.* A randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate botulinum toxin type A in essential hand tremor. Mov Disord 1996;11:250–6.
16. *Jankovic J, Schwartz K.* Botulinum toxin treatment of tremors. Neurology 1991;41:1185–8.
17. *Kumar R, Lozano AM, Sime E, Lang AE.* Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential and parkinsonian tremor. Neurology 2003;61(11):1601–4.
18. *Benabid AL, Pollak P, Gervason L i sur.* Long term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. Lancet 1991;337:403–6.
19. *Doder M, Rabiner EA, Turjanski N i sur.* Tremor in Parkinson's disease and serotoninergic dysfunction. An 11-C-WAY 100635 PET STUDY. Neurology 2003;60(4):601–5.
20. *Telarović S.* Učinak atipičnog neuroleptika klozapina na rezistentan tremor u Parkinsonovoj bolesti (magistarski rad). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2002.
21. *Delwaide PJ, Gonce M.* Pathophysiology of Parkinson's signs. U: Jankovic J, Tolosa E, ur. Parkinson's disease and movements disorders. Baltimore-Munich: Urban&Schwab; 1988, str. 59–75.
22. *Lee RG, Stein RB.* Resetting of tremor by mechanical perturbations: A comparison of essential tremor and parkinsonian tremor. Ann Neurol 1981;10:523–31.
23. *Martinez-Marin P, Bemajero-Pareja F.* Rating scales in Parkinson's disease. U: Jankovic J, Tolosa E, ur. Parkinson's disease and movement disorders. Baltimore: Urban&Schwab; 1988, str. 235-42.
24. *Goetz CG.* Teaching tape for the motor section of the Unified PD rating scale. Mov Disord 1995;10(3):263–6.
25. *Fahn S, Eltor RL,* members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. U: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne D, ur. Recent developments in Parkinson's disease. New York: Mac Millan Healthcare Information, 1987;153–63.
26. *Foerster F, Smeja M.* Joint amplitude and frequency analysis of tremor activity. Electromyogr Clin Neurophysiol 1999;39(1):11–9.
27. *Agate FJ, Doshay LJ, Curtis FK.* Quantitative measurement of therapy in paralysis agitans. JAMA 1956;160:352–4.
28. *Zeuner KE, Shoge RO, Goldstein SR i sur.* Accelerometry to distinguish psychogenic from essential or parkinsonian tremor. Neurology 2003; 61(4):548–50.
29. *Van Someren EJ, Vonk BF, Thijssen WA i sur.* A new actigraph for long-term registration of the duration and intensivity of tremor and movement. IEEE trans Biomed Eng 1998;45(3):386–95.
30. *Relja M, Benz H, Kolaj M.* Quantitative assessment of tremor in parkinsonian patients: clinical application of biaxial accelerometry. J Neurol 1985;(suppl.):231.
31. *Jain S, Lo SE, Louis ED.* Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? Arch Neurol 2006;63(8):1100–4.