

III./3.2.1. Essentialis tremor



Ebben a fejezetben az essentialis tremor klinikai tüneteit, lehetséges pathomechanizmusát, differenciál diagnózisát, kezelési formáit ismertetjük.

A fejezet elsajátítása után képes lesz a kórképet felismerni, a diagnózis alátámasztásához szükséges diagnosztikai lépéseket megtenni és a terápiás tervet felállítani.

Bevezetés



Az essentialis tremor (ET) a leggyakoribb mozgászavar, prevalenciája világszerte 0,9%, a 65 évnél idősebb korosztályban 4-6%-ra becsülhető. A betegség gyakran a 20-as vagy a 60-as életkorban kezdődik. Leggyakoribb tünete a kezek posturalis vagy kinetikus tremora (95%), de kialakulhat a fej (34%), hang (12%) remegése is. A nyelv, törzs, lábak a betegségben kevésbé érintettek. Bár az essentialis tremort hagyományosan benignus, monoszimptomás betegségnek tartják, a betegek 15%-ánál súlyos fizikai és pszichoszociális korlátozottsághoz vezethet.



1836-ban Most írt le néhány beteget családban öröklődő kézremegéssel, majd Dana 1887-ben 45 beteg részletes vizsgálatát végezte. 1949-ben Critchley felismerte, hogy a korábban külön betegségnek tartott infantilis, juvenilis, presenilis, senilis tremor egy betegség manifesztációi különböző életkorban. Azt is felvetette, hogy az ET betegek gyakori alkoholfogyasztása a tremor gátlását szolgálhatja, öngyógyító módszer.

Kulcsszavak

akciós tremor, fej, hang tremor

A fejezet felépítése

III./3.2.1.1. Klinikai tünetek

III./3.2.1.2. Differenciál diagnózis, a kivizsgálás menete

III./3.2.1.3. Az essentialis tremor pathomechanizmusa

III./3.2.1.4. Terápiás lehetőségek

III./3.2.1.1. Klinikai tünetek



Az essentialis tremor diagnózisa a klinikai vizsgálat és a részletes beteg és családi anamnézis alapján állítható fel, jelenleg a betegségre specifikus biológiai marker vagy vizsgálati módszer még nem áll rendelkezésre. A diagnózis felállításához több konszenzus kritériumrendszer¹ is létezik, melyek főbb szempontjai:

A diagnózist alátámasztó elsődleges klinikai tünetek:

1. Az alkar és kezek látható, bilaterális, közel szimmetrikus posturalis vagy kinetikus remegése, mely tartósan fennáll
2. Más neurológiai tünet hiánya, kivéve a fogaskerek tünetet
3. Mindezek mellett vagy izoláltan megjelenő fej tremor, dystonia

nélkül

Másodlagos klinikai tünetek (az ET betegek több mint 50%-át érintik, támogatják a diagnózist):

1. A tünetek hosszú időn keresztül fennállnak (>3 év)
2. Pozitív családi anamnézis
3. A tremor csökkenése alkohol fogyasztása után

A diagnózis ellen szóló tünetek

1. Más kóros neurológiai tünet, különösen dystonia
2. A felerősödött fiziológias tremor ismert okai (tremorogén gyógyszer rendszeres szedése vagy gyógyszer megvonás)
3. pszichogén tremorra utaló anamnesztikus adatok vagy klinikai tünetek
4. a tünetek hirtelen kezdete
5. Primer ortosztatikus tremor
6. izolált hangszalag tremor
7. izolált helyzet-vagy feladat specifikus remegés (primer írás tremor)
8. izolált nyelv és állkapocs tremor
9. izolált lábremegés

A tremor a kezek akaratlagos finom mozgásakor jelentkezik, a beteget a napi életvékenységeiben gátolja meg, mint az ivás, evés, írás, tisztálkodás (2. video a DBS fejezetben). A remegés a stressz, fáradtság, fájdalom, alvásmegvonás, kísérő betegségek miatt felerősödhet; alkohol ivása után csökkenhet, alvásban megszűnik. A posturalis és kinetikus remegésen kívül cerebellaris tünetek, a felső végtag intenciós tremora, végtagi és járási ataxia is megjelenhet a betegség előrehaladott stádiumában². Szemmozgás zavart, pszichés és kognitív zavarokat, halás, szaglás zavart is észleltek ET betegek vizsgálata során, melyek neurodegeneratív betegségekben jellemzőek. Az essentialis tremor az életkorral súlyosabbá válik; az amplitúdója megnő, frekvenciája csökken (fiatalabbaknál 8-12Hz, idősebbeknél 4-6Hz). Az ET klinikailag heterogén; a tremor megjelenési helye változatos, a remegést különböző gyógyszercsoportok csökkenthetik az egyes betegekben.

III.13.2.1.2. Differenciál diagnózis, a kivizsgálás menete



Differenciál diagnózis:

- leggyakrabban tremor-domináns Parkinson-kórral téveszthető össze (de! Parkinson-kórra az aszimmetrikus nyugalmi tremor jellemző; ET mozgás alatt jelentkezik; a két betegség együtt is megjelenhet), DAT-scan vizsgálat segíthet klinikailag nem egyértelmű esetekben
- felerősödött fiziológias tremor
- orthostaticus tremor (a lábak remegése állás közben)
- feladat specifikus tremor (primer írás tremor)
- dystoniás tremor, mint torticollishoz társuló fej tremor

- gyógyszerek mellékhatásaként jelentkező tremor
- anyagcsere zavarokhoz társuló remegés (vitamin B12 hiány, hyperthyroidizmus, hyperparathyreoidizmus, hypocalcemia, hyponatremia, alacsony magnesium szint, vese vagy máj betegség)

A kivizsgálás menete:

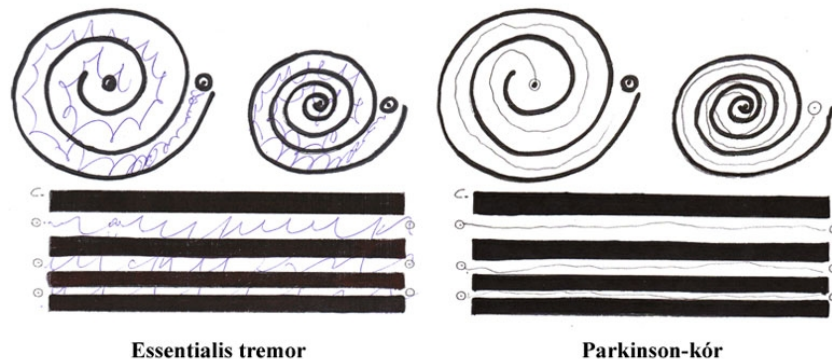
Anamnézis felvétel során a tünetek kezdetére, progressziójára, a korábbi gyógyszeres kezelések hatékonyságára kérdezzük rá. A családi halmozódás, a tremor alkohol ivás utáni csökkenése a diagnózist alátámasztja. Komplettnéurológiai betegvizsgálat során kizárjuk az egyéb focalis neurológiai kórjeleket.

Kiegészítő vizsgálatok:

- Koponya MR vizsgálat focalis lesio kizárására, DAT scan vizsgálat tremor-domináns Parkinson-kórtól való elkülönítés esetén
- Labor vizsgálat (electrolit panel, TSH, BUN, kreatinin, máj enzimek, gyógyszer szint mérés szükséges, ha a beteg potenciálisan tremorogén gyógyszereket szed, mint antiepileptikumokat, lithiumot vagy theophyllint.
- Fiatal betegekben a serum ceruloplasmin, réz vizsgálata szükséges Wilson-kór kizárására

A tremor vizsgálata

Kézírás vizsgálata, Archimedes spirál rajzoltatása (1. ábra) a tremor kinetikus komponensét mutatja ki, szemben a Parkinson-kórban megjelenő remegéssel, mely az akaratlagos mozgás alatt megszűnik.



1.ábra: Archimedes spirál rajzoltatásakor az essentialis tremor döntően kinetikus komponense miatt a beteg hullámos vonalat rajzol. Parkinson-kórban nyugalmi tremor a jellegzetes, mely rajzoláskor megszűnik. Vaslerakódással járó neurodegeneráció.

A tremor posturalis komponensét egy pohár víz tartásával mérhetjük fel vagy abban a pozícióban, mikor a beteg könyökét behajlítva, kezeit extendált állapotban (denevérszárny tartás) a mellkasa előtt tartja. A kinetikus komponens az ujj-orrhegy próbával, víz pohárból pohárba töltögetésével is vizsgálható. A tremor mértékekének dokumentálására mozgásérzékelőket, illetve klinikai pontozó skálákat használhatunk.

EMG-vel kombinált háromdimenziós mozgás jelátalakítókkal dokumentálható a tremor amplitúdója, frekvenciája, és ezek változása a kéz súlyterhelésére, figyelem elterelésére (pl. pszichogén tremor kizárására).

Klinikai skálák

1. *Fahn-Tolosa-Marin tesztet* 2007-ben validálták az essentialis tremor mértékének meghatározására. A tremor pontozásán kívül ez a teszt a beteg kézírását, rajzolását, folyadék töltését, beszédét, evését, ivását, tisztálkodását, öltözködését, munkavégzését, szociális aktivitását is minősíti 0-tól 4pontig terjedő skálán

2. A mindennapi élettevékenység skála (*Activities of daily living-ADL*) 25 napi tevékenység során fellépő nehézséget értékel 1-4ponttal

III./3.2.1.3. Az essentialis tremor patofiziológiája

Az essentialis tremor generálásáért komplex oszcilláló körökből álló neuronhálózat felelős, corticalis, subcorticalis, gerincvelői központokkal és a végtagi perifériás oszcilláló rendszerrel. Ebben a rendszerben fontos szerepet játszanak az olivo-cerebellaris pályák szinkronizált működése, mely a ventralis intermedius thalamus magon, és a reticulospinalis és/vagy corticospinalis rostokon jut el az alsó motoneuronokhoz. A centralis generátor működését a szenzoros visszajelzés is befolyásolja. Feltételezik, hogy az ET a fiziológiás tremort fenntartó centralis oszcillátor működészavara. A cerebellaris kapcsolatok működészavarát is alátámasztja számos klinikai és kísérleti megfigyelés: a betegség késői fázisaiban intenciós tremor, járászavar, kóros ballisztikus mozgások jelentkeznek. Metabolikus eltérések cerebellaris corticalis működészavarra utalnak. A klinikai tünetek alapján felmerült, hogy az ET-t neurodegeneratív folyamat okozná, ezt a feltételezést azonban még nem sikerült igazolni.

A genetikai és környezeti tényezők szerepe is fontos a betegség kialakulásában. Átlagosan az esetek 60-70%-ának háttérében feltételezhető genetikai eredet autosomalis domináns öröklődésmenettel, a genetikai háttér feltérképezése azonban a klinikai heterogenitás miatt nehéz. Több gén, mint az ETM1, 2, 3; legutóbb a LINGO1 gén mutációját igazolták a betegségben.

Az első ágú leszármazottakban átlagosan 5-ször gyakoribb a tremor, mint a kontroll populációban, 10 szer gyakoribb, ha a betegség fiatal életkorban kezdődik a családban.

III./3.2.1.4. Terápiás lehetőségek

A súlyos kézremegés kezelése számos gyógyszerrel megkísérelhető, bár az esetek 50%-ában kellő hatás nem érhető el. Az elsőként választandó gyógyszerek a propranolol és a primidon³.

A *propranolol* hatásos szernek bizonyult a felerősödött fiziológiás tremor és az essentialis tremor kezelésében. A kézremegést jobban csökkenti, mint a fej tremorát. Non-szelektív β adrenerg receptor blokkoló, hatását valószínűleg főleg perifériás receptorokon fejt ki. Mellékhatásai: bradycardia, fáradtság, álmoság, impotencia. Adását kontraindikálja asthma bronchiale, másodfokú AV-blokk, inzulin dependens diabetes mellitus fennállása.

A *primidon* antiepileptikum, monoterápiában hatásosabb lehet a propranololnál, a két gyógyszer kombinálása még kedvezőbb hatást válthat ki. A terápiát több hét alatt fokozatosan kell felépíteni, mivel acut toxikus mellékhatások léphetnek fel (hányás, aluszékonyság, zavartság, ataxia).

Számos lehetséges alternatíva létezik, ha a fenti gyógyszerek hatástalanok vagy súlyos mellékhatásokat okoznak. B ajánlási szint támogatja az atenolol, sotalol, gabapentin, alprazolam, topiramát adását. Ezek hatástalansága esetén

clonazepam, clozapin, nimodipine, Botulinum toxin (C szintű ajánlás) is megkísérelhető.

Gyógyszeres terápiára nem reagáló, az életminőséget jelentősen rontó kézremegés esetén a ventralis intermedius thalamus mag stimulációja (deep brain stimulation) jön szóba, melyet részletesen a XXXXX fejezet tárgyal.

Irodalom

Javasolt irodalom:

Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord.* 1998;13 Suppl 3:2-23.

Raethjen J, Deuschl G. Tremor. *Curr Opin Neurol* 2009(4):400-405.

Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol* 2011;10(2):148-161.