

# Esansiyel Tremora Bir Bakış

## A View to Essential Tremor

Aysel Milanlıoğlu

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

### ABSTRACT

Essential tremor associated with both the motor and non-motor symptoms, is the most common movement disorder in the world. Although it may be seen at any age, its incidence increases with age. Most of the patients with essential tremor are misdiagnosed and lose the chance of proper treatment. The pathophysiology of essential tremor has not been completely understood yet. To achieve more satisfactory therapeutic results, early diagnosis and proper treatment options should be provided for the suffering patients. In this review article, the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical characteristics, and the current medical and surgical treatment options of essential tremor will be discussed.

**Key words:** essential tremor; pathogenesis; diagnosis; treatment

### ÖZET

Hem motor, hem de motor olmayan semptomların görüldüğü esansiyel tremor dünyada en sık görülen hareket bozukluğudur. Bu bozukluk her yaşta görülebilmekle birlikte insidansı yaşla artmaktadır. Esansiyel tremorlu hastaların çoğu doğru tanımlanamamakta ve uygun tedavi şansını kaçırmaktadırlar. Hastalığın patofizyolojisi halen tam anlamıyla anlaşılamamıştır. Daha tatmin edici tedavi sonuçları elde etmek için, hastalıktan muzdarip hastalar için erken tanı ve uygun tedavi koşulları sağlanmalıdır. Bu derleme yazısında esansiyel tremorun epidemiyolojisi, patogenezi, tanısı, klinik özellikleri ve güncel medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri tartışılacaktır.

**Anahtar kelimeler:** esansiyel tremor; patogenezi; teşhis; tedavi

### Giriş

Esansiyel tremor (ET), postural ve/veya kinetik tremorla karakterize olan ve dünyada en sık görülen hareket bozukluğudur. Tüm yaş gruplarındaki prevalansı %0,9 iken 65 yaş üstünde bu değer %4,6 olarak gösterilmiştir<sup>1</sup>. ET'un ana klinik tablosu istemli hareket sırasında ellerde ve kollarda ortaya çıkan,

sıklıkla 8-12 Hz'lik kinetik ve postural tremor şeklindedir. Tremordan etkilenen diğer anatomik bölgeler sırasıyla baş, vokal kordlar, gövde, bacaklar ve yüz bölgeleridir.

Önceki geleneksel görüş; hastalığın monosemptomatik olduğu şeklindeki yeni çalışmalar ışığında bu görüş artık değişmiştir; ET'un heterojen bir antite olduğu ortaya konulmuştur<sup>2</sup>. Hastalığın sadece motor işlev bozukluğu olmadığı, parkinsonizm, distoni, serebellar disfonksiyon, huzursuz bacak sendromu, adlandırma ve yakın bellek başta olmak üzere hafif kognitif bozukluk, kişilik ve mizaç bozukluğu, demans, doku ve işitme problemleri gibi motor olmayan ve duyuşal semptomlarla da ilişkisi gösterilmiştir<sup>3-5</sup>.

### Epidemiyoloji

ET, Parkinson ve Alzheimer hastalığından daha sık görülen; başlangıç yaşı bimodal olan (genç ve erişkin) bir hastalıktır. Yaş ve cinsiyetle ilişkili prevalansı 3-4/1000 iken yıllık insidansı 23.7/100.000'dir<sup>6</sup>. Çocuklarda da görülüyor olsa da, yaş artışı ile ET'un insidansı belirgin artış göstermektedir. Aile öyküsünün varlığı ile tremor başlangıcının daha erken yaşta olması arasında pozitif korelasyon saptanmıştır<sup>7-8</sup>. Bugüne kadarki çalışmalar hastalığın mortalite riski artışına neden olduğunu ispat edememiştir, ancak longitudinal prospektif yapılan bir çalışmada ET'li hastalarda ölüm riskinin hafif artmış olduğu bulunmuştur<sup>9</sup>.

### Klinik

ET, etkilenen bireylerde farklı klinik tabloların birlikte görüldüğü heterojen bir hastalıktır. Hastalık, frekansı 4-12 Hz arasında değişen postural ve/veya kinetik tremorla karakterizedir. Tremor frekansı zamanla azalırken amplitüdü genelde hafif artar. ET,

ellerin motor kontrolünü etkileyerek özellikle; yeme, içme, yazma gibi günlük aktivitelerde ciddi sıkıntılara ve iş gücü kaybına neden olmaktadır. Alkol vakaların %50-90'ında amplitüdü geçici olarak belirgin azaltmaktadır. Tremorun lokalizasyonu hastalar arasında çok değişkenlik gösterir. Vakaların yaklaşık %90'ında üst ekstremitelerde, %30'unda başta, %20'sinde seste, %10'nunda çenede ve yüzde ve %10'unda alt ekstremitelerde tremor görülmektedir. İzole baş tremoru da ET'nin klinik spektrumu arasında yer almaktadır.

Vakaların en az %50'sinde tandem yürüyüş bozukluğunun varlığı dikkati çekmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar hafif kognitif bozukluk, depresyon, anksiyete, sosyal fobi, kişilik ve davranış değişiklikleri, işitme ve koku bozuklukları gibi motor olmayan semptomların da ET'li hastalarda kontrol grubuna göre daha sık olduğunu ortaya koymaktadır<sup>10</sup>.

Toplum kökenli çalışmalar; özellikle dikkat, yürütücü işlevler ve hafızadaki kayıpların hem hafif hem de ağır ET kliniğine sahip olan hastalarda olabileceğini göstermiştir. Ayrıca, ET'li hastalarda bu tablonun progresif olduğu ve demans riskini belirgin derecede artırdığı ileri sürülmüştür<sup>11</sup>.

## Tanı

ET tanısı halen tıbbi öykü ve nörolojik muayene ile konulur. Tanı için spesifik biyolojik bir marker, laboratuvar testi veya görüntüleme yöntemi yoktur. Maalesef vakaların %30-50'sinde yanlış tanı konmaktadır<sup>12</sup>. Bu nedenle ET teşhisi için Hareket Bozukluğu Topluluğu konsensüsü (MDS) tarafından ortak kriterler (Panel 1) geliştirilmiştir<sup>13</sup>.

### Panel 1. Hareket Bozukluğu Topluluğu Konsensus Kriterleri

#### Dâhil edilme kriterleri

1. Bilateral, eller ve önkolü içeren, inatçı ve gözle görülebilen kinetik tremor, eşlik eden/ etmeyen postural tremor
2. Tremorun 5 yıldan daha uzun süredir olması şeklindedir.

#### Dışlama kriterleri

1. Anormal nörolojik bulgular (Froment's bulgusu hariç)
2. Nedeni bilinen artmış fizyolojik tremor
3. Eş zamanlı veya kısa süre önce tremorojenik ilaçlara maruz kalma veya bırakılma dönemi
4. Tremor başlangıcından 3 ay önce doğrudan ya da dolaylı sinir sistemi travması öyküsü
5. Psikolojik kökenli klinik veya özgeçmiş öyküsü
6. Ani başlangıç veya basamaklı kötüleşmenin varlığı

Deuschl ve Elble<sup>14</sup> ET'ü herediter, sporadik, senil olmak üzere 3 alt grup altında tanımlamışlardır.

Herediter tipte hastanın kesin veya klasik ET konsensus kriterlerini taşıyor olması ve ek olarak ailesinden en az bir kişinin bu durumdan etkilenmesi gerekmektedir. Tremor başlangıç yaşı hem hasta hem de etkilenen aile bireyi için 65 yaştan önce olmalıdır.

Sporadik tipte hastanın kesin veya klasik ET konsensus kriterlerini taşıyor olması, ailesinden hiçbir kişide benzer şikayetlerin olmaması ve tremor başlangıç yaşının 65 yaşından önce olması gerekmektedir.

Senil tipte hastanın kesin veya klasik ET konsensus kriterlerini taşıyor olması fakat tremor başlangıç yaşının 65 yaşından sonra olması gerekmektedir. Hastalarda aile öyküsü bulunabilir veya bulunmayabilir.

Gironell ve arkadaşları<sup>15</sup> ET teşhisi için tremorun nörofizyolojik analizini incelemiş ve 300 postural tremoru olan hastanın klinik bulguları, akseloremetri ve yüzeysel elektromiyografik (EMG) değerlendirmesi sonucunda ET'nun nörofizyolojik teşhis kriterlerini ortaya koymuşlardır. Bu kriterler:

- 1- EMG'de postural tremorun ritmik boşalmaları
- 2- Tremor frekansının 4 Hz'e eşit veya daha fazla olması
- 3- İstirahat tremorunun olmaması veya varsa frekansının postural tremor frekansından 1,5 Hz daha az olması
- 4- İstirahatten postur pozisyonuna geçişte tremor latansının olmaması
- 5- Zihinsel konsantrasyon sonrasında tremor amplitüdünde değişiklik olmaması şeklindedir.

ET teşhisinde nörofizyolojik tanı kriterlerinin sensitivitesi %98, spesivitesi %82 olarak bulunmuştur.

## Genetik

ET'nin genetik kalıtımı sıklıkla tamamlanmamış penetrasyonun olduğu, otozomal dominant iletim şeklindedir. Ancak bazı ailelerde poligenik kalıtım da olabilmektedir<sup>16</sup>. ET'li hastaların yaklaşık %50'sinde birinci derece akrabalarda etkilenen bir bireyin olduğu, ET'li birinci dereceden akrabası olanların ise kontrollere göre 5 kat daha fazla sıklıkta ET tablosunun geliştiği bilinmektedir<sup>17</sup>. Bugüne kadarki genomla ilişkili çalışmalarda kromozomlardan 3q13'te ETM1, 2p22-p25'te ETM2 ve 6p23'te çeşitli sorumlu genlerin varlığı ortaya konulmuştur<sup>18-20</sup>. Son olarak,

özellikle Avrupa ve Amerika popülasyonunda nöronal düzenleme ve aksonal yenilenmeden sorumlu olduğu bilinen LINGO1 genindeki varyant bir sekan-sın (rs9652490 G aleli) ET gelişiminde yüksek risk faktörü olduğu gösterilmiştir<sup>21</sup>.

## Patogenez

Bugüne kadar ET patogenezi tam olarak anlaşılama-mıştır. Araştırmacılar, ET tablosunun esas olarak beyin sapındaki nukleus ruber, inferior olivar nukleus ve serebellumdaki dentat nukleus arasındaki bir şebeke olan Guillain Mollaret üçgeninde yer alan santral anormal osilatör disfonksiyondan kaynaklanabile-ceğini iddia etmektedirler<sup>22</sup>. Ayrıca ET'li hastaların normal kontrollere göre serebellumlarındaki fazla miktarda purkinje hücre kaybı varlığının gösterilmesi serebellumun ET patogenezindeki önemini destek-lemektedir<sup>23</sup>. Buna ek olarak, bazı hastalarda beyin sapında Lewy cisimlerinin de görülmüş olması en azından bazı hastalarda ET' un nörodejeneratif bir hastalık olduğu düşüncesini de doğurmuştur<sup>24</sup>

## Tedavi

ET tedavi seçenekleri halen sınırlı olup tam olarak et-kili değildir. Bugüne kadar tedavide kullanılan bütün ilaçlar hipertansiyon veya epilepsi gibi başka bir has-talığın tedavisi için denenirken şans eseri ET'da etkili olduğu görülerek bulunmuştur. Hiçbir ilacın sempto-matik düzelmede diğerinden belirgin derecede daha üstün olduğu düşünülmemektedir.

Farmakolojik tedaviye, tremora bağlı günlük akti-vitelerde güçlük veya engellenme durumunda ihti-yaç duyulmaktadır. Tüm hastalar tedavi seçenekle-rinin küratif olmadığı, sadece vakaların %50'sinde tremorda kısmen bir azalma sağlandığı ve maalesef %30-50 hastada etkisiz olduğu konusunda iyice bilgilendirilmelidir<sup>25</sup>.

Genelde ilk tercih edilen, halen propranolol ve pri-midonken, refraktör tremoru olanlarda talamotomi veya talamusun derin beyin stimülasyonu ile uyarıl-ması şeklindeki cerrahi tedavidir<sup>26</sup>.

Propranolol, nonselektif beta adrenerjik reseptör antagonistidir ve Amerikan Yemek ve İlaç Birliği (FDA) tarafından ET tedavisi için onaylanan tek ilaçtır. Başlangıç dozu 30-60 mg/günken, toplam et-kili günlük doz 60-240 mg/gün olarak belirlenmiş-tir. 13 çift-kör plasebo kontrollü çalışmada tremor amplitüdünde ortalama %68 (%32-75) azalmanın

olduğu gösterilmiştir. Atenolol, sotalol, nadolol, metoprolol, nimodipin, verapamil, nifedipin, nikar-dipin, flunarizin ve klonidin gibi diğer antihipertan-sif tedavi seçeneklerinin plaseboya göre ET belir-tilerinde azalmaya neden olduğu ortaya konulmuş olsa da bu konuyla ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır ve daha geniş sayılı ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır<sup>27</sup>.

Pirimidon, akselerometri ve klinik derecelendirme skalaları kullanılarak yapılan çok sayıda çalışmada tremor miktarında %50 azalmaya neden olarak ET tedavisinde etkili olduğu görülen antiepileptik bir ilaçtır. Başlangıç dozu 25 mg/gün olup, 4 günde bir aralıklarla 25 mg doz artışı yapılabilmektedir. En sık görülen yan etkisi sedasyon, bulantı, baş dönmesi, ilk ve en düşük dozda bile görülebilen akut toksik reaksiyondur<sup>26</sup>.

Gabapentin, topiramet, zonisamid, levetirasetam ve pregabalin gibi diğer antiepileptiklerin de ET tedavisinde etkili oldukları ile ilgili pek çok çalış-ma olmasına rağmen bu tedavilerin uzun süreli takip edildiği, geniş tabanlı, yeterli çalışma halen bulunmamaktadır<sup>27-32</sup>.

Botulinum toxin A kullanılarak yapılan kemode-nervasyonun ET'li hastalardaki el tremorunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada flexör ve extensör karpi radialis ve ulnaris kas gruplarına ya-pılan botulinum toxin enjeksiyonu ile postural ve kinetik tremorda orta derecede azalmanın olduğu görülmüştür<sup>33</sup>.

Daha nadir olarak alprazolam, klonazepam gibi benzodiazepinlerin, fenobarbital gibi barbitüratla-rın, amantadin gibi antivirallerin, asetazolamid gibi karbonik anhidraz inhibitörlerinin ve bronkodilata-törlerden teofilinin plaseboya göre tremorda azal-ma sağladığı gösterilmiş olsa da, bu ilaçların etkin-lik ve güvenilirlikleri yapılan çalışmalarca yeterince desteklenememiştir.

## Cerrahi tedavi

Medikal tedaviye dirençli ET'li hastalarda stereotak-sik talamotomi cerrahi prosedürü uygulanması öne-rilmektedir. Bu cerrahi işlemin, tremor semptom-larında %80-90 iyileşme sağladığı bildirilmektedir. İşlemin en sık görülen yan etkileri dizartri, verbal ve kognitif kayıp, konfüzyon, somnolans ve paralizidir<sup>34</sup>.

Diğer bir cerrahi seçenek ise yüksek frekanslı elektiriksel aktivite ile, hedef alan olan talamusun ventral intermediate nukleusunun göğüs duvarına yerleştirilen bir jeneratör ile uyarılması esasına dayanan derin beyin stimülasyonu şeklindedir. Klinik çalışmalar, derin beyin stimülasyonunun tremorda %60–90 etkili olduğunu göstermektedir. En sık görülen yan etkileri dizartri, parestezi, dengesizlik, iskemik değişiklikler, güçsüzlük ve jeneralize motor nöbetlerdir<sup>35</sup>.

## Sonuç

ET, çok sık görülen bir hastalık olmasına rağmen hastalığın patogenezi ve etkili tedavi seçenekleri ile ilgili bilgilerimizde büyük eksiklikler vardır. Halen vakaların yaklaşık %50'si Parkinson hastalığı gibi yanlış teşhis almakta ve yanlış tedavi edilmektedir. Bu nedenle daha büyük örneklem grubu içeren daha fazla sayıda çalışma yapılması ile hastalığın daha iyi anlaşılması; hastalığın doğru tanısı ve etkili tedavisi mümkün olabilecektir.

## Kaynaklar

- Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* 2010; 25:534-41.
- Benito-Leon J, Louis ED. Essential tremor: emerging views of a common disorder. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2:666–78.
- Jankovic J. Essential tremor: clinical characteristics. *Neurology* 2000; 54:21-5.
- Ondo WG, Sutton L, Dat Vuong K, et al. Hearing impairment in essential tremor. *Neurology* 2003; 61:1093-7.
- Ondo WG, Lai D. Association between restless legs syndrome and essential tremor. *Mov Disord* 2006; 21: 515-18.
- Louis ED, Ottman R, Hauser WA. How common is the most common adult movement disorder? estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Mov Disord* 1998; 13: 5-10.
- Louis ED, Dure LS 4th, Pullman S. Essential tremor in childhood: a series of nineteen cases. *Mov Disord* 2001; 16: 921-3.
- Louis ED, Ottman R. Study of possible factors associated with age of onset in essential tremor. *Mov Disord* 2006; 21: 1980-6.
- Louis ED, Benito-León J, Ottman R, et al. Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. A population-based study of mortality in essential tremor. *Neurology* 2007; 69: 1982-9.
- Whaley NR, Putzke JD, Baba Y, et al. Essential tremor: phenotypic expression in a clinical cohort. *Parkinsonism Related Disord* 2007; 13: 333–9.
- Bermejo-Pareja F. Essential tremor- a neurodegenerative disorder associated with cognitive defect? *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 273-82.
- Schrag A, Munchau A, Bhatia KP, et al. Essential tremor: an overdiagnosed condition? *J Neurol* 2000; 247: 955-9.
- Deuschl G, Bain P, Brin M, et al. Scientific Committee. Consensus statement of the Movement Disorder Society on tremor. *Mov Disord* 1998; (13 Suppl 3): 2-23.
- Deuschl G, Elble R. Essential tremor – neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. *Mov Disord* 2009; 24: 2033-41.
- Gironell A, Kulisevsky J, Pascual-Sedano B, et al. Effect of amantadine in essential tremor: a randomized, placebo-controlled trial. *Mov Disord* 2006; 21: 441-5.
- Deng H, Le W, Jankovic J: Genetics of essential tremor. *Brain* 2007;130:1456-64.
- Louis ED, Ford B, Frucht S, et al. Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study. *Ann Neurol* 2001; 49: 761-9.
- Gulcher JR, Jonsson P, Kong A, et al. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nat Genetic* 1997; 17: 84-7.
- Higgins JJ, Pho LT, Nee LE. A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov Disord* 1997; 12: 859-64.
- Shatunov A, Sambuughin N, Jankovic J, et al. Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. *Brain* 2006; 129: 2318-31.
- Tan EK. LINGO1 and essential tremor: linking the shakes. Linking LINGO1 to essential tremor. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 739-40.
- Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, et al. Torpedoes in Parkinson's disease, Alzheimer's disease, essential tremor, and control brains. *Mov Disord* 2009; 24: 1600-5.
- Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007;130:3297-307.
- Louis ED, Vonsattel JP et al: Neuropathologic findings in essential tremor. *Neurology* 2006; 66: 1756-9.
- Zesiewicz TA, Chari A, Jahan I, et al. Overview of essential tremor. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 401-8.
- Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, et al. Practice parameter: Therapies for essential tremor. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005; 64: 2008-20.
- Leigh PN, Jefferson D, Twomey A, et al. Beta-adrenoreceptor mechanisms in essential tremor; a double-blind placebo controlled trial of metoprolol, sotalol and atenolol. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 710-5.

28. Ondo WG, Jankovic J, Connor GS, et al; Topiramate Essential Tremor Study Investigators. Topiramate in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2006; 66: 672-7.
29. Connor GS, Edwards K, Tarsy D. Topiramate in essential tremor: findings from double blind, placebo-controlled, crossover trials. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31: 97-103.
30. Morita S, Miwa H, Kondo T. Effect of zonisamide on essential tremor: a pilot crossover study in comparison with arotinolol. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 101-3.
31. Bushara KO, Malik T, Exconde RE. The effect of levetiracetam on essential tremor. *Neurology* 2005; 64: 1078-80.
32. Ferrara JM, Kenney C, Davidson AL, Shinawi L, Kissel AM, Jankovic J. Efficacy and tolerability of pregabalin in essential tremor: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Neurol Sci* 2009;285:195-7.
33. Brin MF, Lyons KE, Doucette J, et al. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Neurology* 2001; 56: 1523-28.
34. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000;342:461-8.
35. Carpenter MA, Pahwa R, Miyawaki KL, et al. Reduction in voice tremor under thalamic stimulation. *Neurology* 1998; 50: 796-8.