

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΤΡΟΜΟΣ: ΝΕΩΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Στάθης Π.¹, Λεονάρδος Α.²

¹ Νευρολογικό Τμήμα Νοσοκομείο Mediterraneo

² Β' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ

Περίληψη

Με τη λέξη «τρόμος» ορίζουμε μια διαταραχή της κίνησης που χαρακτηρίζεται από ακούσιες, ρυθμικές, ημιτονοειδείς ταλαντώσεις ενός τμήματος του σώματος. Παρόλο που ο ιδιοπαθής τρόμος (IT) θεωρείται ως η πιο συνηθισμένη κινητική διαταραχή, μέχρι και σήμερα η διάγνωση του τίθεται εξ αποκλεισμού. Στα κλινικά σημεία του IT συμπεριλαμβάνονται διάφορα κινητικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένου του τρόμου και της αταξίας, καθώς και μερικά μη κινητικά χαρακτηριστικά, όπως πιθανά νοητικές διαταραχές και διαταραχές της προσωπικότητας. Παθολογοανατομικές μελέτες σε ασθενείς με IT αποκαλύπτουν πολλαδιά διαφορετικά πρότυπα παθολογίας. Η αναδυόμενη άποψη είναι ότι ο IT μπορεί να αποτελεί μια οικογένεια ασθενειών, με κοινό χαρακτηριστικό την παρουσία κινητικού τρόμου, αλλά να διαφοροποιείται περαιτέρω σε αιτιολογικό, κλινικό και παθολογοανατομικό επίπεδο. Παρά την μεγάλη συχνότητα εμφάνισης του IT, η πρόοδος στον τομέα της αντιμετώπισης του είναι περιορισμένη εξαιτίας της δυσχέρειας κατανόησης των βασικών γενεσιουργών υποστρωμάτων του.

Λέξεις ευρετηρίου: Τρόμος, ιδιοπαθής τρόμος, νόσος Πάρκινσον, διάγνωση, θεραπεία

DEVELOPMENTS IN ESSENTIAL TREMOR

Stathis G. P.¹, Leonardos A.²

¹ Department of Neurology, Mediterraneo Hospital, Athens

² 2d Dept of Neurology, Athens

Abstract

Tremor has been defined as a movement disorder characterized by involuntary, rhythmic, sinusoidal oscillations of a part of the body. Although essential tremor (ET) has been considered as the most common movement disorder, it has largely remained a diagnosis of exclusion. The clinical spectrum of ET consists of several motor features, including tremor and ataxia, and of several non-motor features, including possible cognitive impairment and personality disturbances. Postmortem studies are revealing several different patterns of pathology. The emerging view is that ET might be a family of diseases, unified by the presence of kinetic tremor, but further characterized by etiological, clinical and pathological heterogeneity. Progress in the therapeutical field is rather limited because of the poor understanding of many of the underlying conditions.

Key words: Tremor, essential tremor, Parkinson's disease, diagnosis, treatment

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΤΩΝ ΤΡΟΜΩΝ

Με τη λέξη «τρόμος» ορίζουμε μια διαταραχή της κίνησης που χαρακτηρίζεται από ακούσιες, ρυθμικές, ημιτονοειδείς ταλαντώσεις ενός τμήματος του σώματος (π.χ. ενός άκρου).¹

Ο τρόμος είναι η πιο κοινή κινητική διαταραχή. Είναι δε ποικίλης αιτιολογίας. Η ταξινόμησή του είναι κλινική και βασίζεται σε φαινομενολογικά χαρακτηριστικά όπως η τοπογραφική κατανομή, η σχετική επικράτησή του σε ανάπαυση του μέλους (τρόμος ηρεμίας ή

ανάπαυσης), όταν το μέλος διατηρεί μια θέση ενάντια στην επίδραση της βαρύτητας (τρόμος θέσης), καθώς και κατά την εκδήλωση από το μέλος κινητικού έργου (τρόμος ενεργείας ή δράσης). Αλλά χαρακτηριστικά του αποτελούν το εύρος, η συχνότητα αλλά και η συνύπαρξή του με επιπρόσθετα συμπτώματα ή σημεία, τα οποία μπορεί να παραπέμπουν σε παρκινσονισμό, νευροπάθεια, μεταβολική διαταραχή κ.λπ.

Σε αρκετές περιπτώσεις, ο συνδυασμός ενός λεπτομερούς ιστορικού με μια προσεκτική κλινική εξέταση

Πίνακας 1

Φυσιολογικός Τρόμος
Επαυξημένος Φυσιολογικός Τρόμος
Σύνδρομα Ιδιοπαθούς Τρόμου
• Κλασσικός Ιδιοπαθής Τρόμος
• Ορθοστατικός Τρόμος
• Εξαρτώμενος από το έργο και τη θέση (task and position-specific tremor)
• Πρωτοπαθής Τρόμος Γραφής
• Μεμονωμένος Τρόμος Φωνής
• Ακαθόριστος Τρόμος
Σύνδρομα Δυστονικού Τρόμου
• Δυστονία Σχετιζόμενη με Τρόμο (dystonia associated with tremor)
• Δυστονικός Τρόμος
• Τρόμος Σχετιζόμενος με Γενετικό Υπόστρωμα Δυστονίας (dystonia gene-associated tremor)
Παρκινσονικός Τρόμος
• Τύπος I, Κλασσικός Παρκινσονικός Τρόμος : Τρόμος Ανάπαυσης, ή Τρόμος Ανάπαυσης και Θέσης / Δράσης ίδιας συχνότητας
• Τύπος II, Τρόμος Ανάπαυσης και Θέσης / Δράσης διαφορετικής συχνότητας
• Τύπος III, Αμιγής Τρόμος Θέσης / Δράσης
Μονοσυμπτωματικός Τρόμος Ανάπαυσης
Σύνδρομα Παρεγκεφαλιδικού Τρόμου
Τρόμος Holmes
Σύνδρομα Τρόμου Υπερώας
Ιδιοπαθής Τρόμος Υπερώας
Συμπτωματικός Τρόμος Υπερώας

μας επιτρέπει τη διαφορική διάγνωση και, πιθανά, την αποτελεσματική αντιμετώπιση. Ωστόσο, το ποσοστό λανθασμένης διάγνωσης παραμένει υψηλό και, συχνά, οι διάφορες μορφές τρόμου είναι δύσκολο να ταξινομηθούν με το τρέχον σύστημα ταξινόμησης. Στον πίνακα 1 παρουσιάζεται η ταξινόμηση του τρόμου σε σχέση με το σύνδρομο που αυτός ανήκει (Consensus Statement of the Movement Disorder Society – MDS, 1998).¹ Η κατάταξη αυτή παρουσιάζει αρκετές αδυναμίες. Μία σοβαρή αδυναμία της είναι ότι στηρίζεται ταυτόχρονα σε κλινικά και αιτιολογικά χαρακτηριστικά, δημιουργώντας έτσι ασάφειες και αλληλοεπικαλύψεις.

Για παράδειγμα, σύμφωνα με την κατάταξη αυτή, ασθενείς με τρόπο από νευροληπτικά, ή πάσχοντες από Πολυσυστηματική Ατροφία (Multiple System Atrophy – MSA), συμπεριλαμβάνονται στην κατηγορία του παρκινσονικού τρόμου. Μία επίσης αδυναμία της είναι ότι δεν περιλαμβάνει πρόσφατα δεδομένα. Έτσι, πολλοί «εξαρτώμενοι από το έργο και την θέση

(task and position-specific) τρόμοι» πιθανά πρέπει να ενταχθούν στην κατηγορία των συνδρόμων των δυστονικών τρόμων.² Θα πρέπει, τέλος, να σημειωθεί ότι αναμένεται μία νέα κατάταξη των τρόμων από τη Διεθνή Εταιρεία Κινητικών Διαταραχών.

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΤΡΟΜΟΣ (Essential Tremor)

ι. Ορισμός και Κλινικά Χαρακτηριστικά

Η ομάδα εργασίας της MDS ορίζει ως κλασσικό Ιδιοπαθή Τρόμο (IT) τον αμφοτερόπλευρο, μάλλον ελαφρά ασύμμετρο, τρόπο θέσης ή κίνησης (κινητικός τρόμος), ο οποίος αφορά τα άνω άκρα (χέρια – βραχίονες) και πιθανά συνδυάζεται με τρόπο κεφαλής, χωρίς όμως την συνύπαρξη ανώμαλης στάσης / θέσης του μέλους.¹ Ως κινητικός ορίζεται ο τρόμος που εκδηλώνεται κατά την επιτέλεση εκουσίων κινήσεων. Η συχνότητά του είναι 4-12 Hz και παρουσιάζει αντίστροφη συσχέτιση με την ηλικία.^{3,4} Ένα επίσης χαρακτηριστικό

του κινητικού τρόμου, στην περίπτωση του IT, είναι η αύξηση του εύρους του κατά την προσέγγιση του στόχου (intention). Αυτό το χαρακτηριστικό του IT παραπέμπει σε διαταραχή της παρεγκεφαλιδικής λειτουργίας.⁵ Οι ασθενείς με IT μπορούν να εμφανίζουν επιπλέον και τρόπο θέσεως, συνήθως με μικρότερο εύρος.⁴ Ως προς την εντόπιση, ο IT αφορά κυρίως τα άνω άκρα αλληλά, όπως προαναφέρθηκε, είναι δυνατόν να προσβάλει και άλλες περιοχές όπως ο τράχηλος (τρόμος κεφαλής), οι φωνητικές χορδές, η γνάθος και τα κάτω άκρα. Η συχνότητα εμφάνισης του τρόμου της κεφαλής κυμαίνεται από 34-53% και του τρόμου σιαγώνος από 7.5-18%.^{6,7,8-11}

Ο IT θεωρείται γενικά ότι είναι μία βραδέως εξελισσόμενη διαταραχή,¹² με αμφότερες τη διάρκεια της νόσου και την ηλικία, να αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες διαμόρφωσης της δριμύτητας του τρόμου.¹³ Με το πέρασμα του χρόνου, ο τρόμος μπορεί να εξαπλωθεί από τα χέρια σε άλλες περιοχές του σώματος όπως η κεφαλή. Το αντίστροφο (αρχική εμπλοκή της κεφαλής με επακόλουθη εξάπλωση στα άνω άκρα) θα πρέπει να αυξήσει τις υποψίες σε σχέση με την ορθότητα της διάγνωσης.^{11,14}

Ο IT διαγιγνώσκεται πιθανά σε ποσοστό το οποίο κυμαίνεται μεταξύ 37-50%.^{15,16} Στις πλείστες των περιπτώσεων αυτών προκειται για παρκινσονικό ή δυστονικό τρόπο.^{15,17} Αυτό συμβαίνει διότι, συχνότατα, ο τρόμος προηγείται και τα συνυπάρχοντα παρκινσονικά ή δυστονικά συμπτώματα δεν είναι ακόμη ευδιάκριτα ή υπερκαλύπτονται από τον έντονο τρόπο. Στην περίπτωση αυτή η συστηματική παρακολούθηση του ασθενούς είναι αναγκαία. Ένα σημαντικό πρόβλημα είναι η έλλειψη συναίνεσης για τα ποια κλινικά σημεία στοιχειοθετούν τη δυστονία. Άλλοι συγγραφείς χαρακτηρίζουν ως δυστονία οποιαδήποτε, έστω και περιστασιακή, ασυμμετρία των στάσεων ασχέτως κλινικής σημασίας,¹⁷ ενώ άλλοι απαιτούν μια εμφανέστατη κλινικά δυστονική διαταραχή.¹ Επίσης, ενώ φαίνεται να υπάρχει κοινή αποδοχή της σχέσης IT και παρεγκεφαλιδικής δυσλειτουργίας, παραμένει ακόμη υπό συζήτηση το εύρος της σχέσης αυτής. Ο IT συνυπάρχει σε ποσοστό 20% με τρόπο ανάπαυσης ΤΑ (rest tremor), ο οποίος, όπως αναφέραμε, εμφανίζεται όταν το άκρο υποστηρίζεται σε σχέση με τη βαρύτητα. Η συνύπαρξη των δύο τρόμων συχνά αυξάνει την βαρύτητα του IT.¹⁸ Η αιτιολογία της συνύπαρξης IT και ΤΑ δεν είναι γνωστή. Πιθανολογείται η διασπορά της παθολογοανατομίας του IT και σε άλλες περιοχές του ΚΝΣ όπως για παράδειγμα τα βασικά γάγγλια.

Συνοδά κλινικά χαρακτηριστικά

Σε σύγκριση με αντίστοιχης ηλικίας φυσιολογικούς μάρτυρες, οι ασθενείς με IT εμφανίζουν δυσχέρεια βάδισης σε ευθεία γραμμή, η οποία όμως είναι μάλλον ηπιότερη από την εμφανιζόμενη σε ασθενείς με άλλες παρεγκεφαλιδικές διαταραχές. Επίσης, τα προβλήματα στην ορθοστάτηση και τη βάδιση είναι πιο εμφανή σε

ασθενείς με IT προχωρημένου σταδίου (μεγαλύτερη διάρκεια νόσου), γεγονός το οποίο υποστηρίζει κλινικά την ύπαρξη παρεγκεφαλιδικής δυσλειτουργίας στην περίπτωση του IT.^{5,20} Περαιτέρω ενδιαφέροντος είναι η παρατήρηση ότι η αιθανόλη, η οποία καταστέλλει τον IT των άνω άκρων, φαίνεται ότι σε κάποιους ασθενείς με IT βελτιώνει σημαντικά την αταξική βάδιση. Σε μία μελέτη, η κατανάλωση αιθανόλης (0,45%) οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της βαθμολογίας της αταξίας και του αριθμού των λαθών κατά τη βάδιση σε περιστατικά IT, ενώ επιδείνωσε τις παραμέτρους αυτές στους φυσιολογικούς μάρτυρες.^{21,22} Τέλος, υποστηρίζεται ότι ο IT πιθανά συνοδεύεται από ήπιες γνωστικές διαταραχές καθώς και ιδιαίτερα χαρακτηριστικά προσωπικότητας.²³

ii. Επιδημιολογία

Ο IT θεωρείται ότι είναι η πιο κοινή κινητική διαταραχή και εμφανίζει σαφή κληρονομικότητα αυτοσωματικού επικρατητικού τύπου με μεγάλη διεισδυτικότητα, αν και ακόμα δεν έχουν ανακαλυφθεί γονίδια που να σχετίζονται με τις συνήθεις μορφές του.⁷ Δυστυχώς, τα επιδημιολογικά δεδομένα για τον επιπολασμό του IT παρουσιάζουν εξαιρετικά ευρείες αποκλίσεις και αυτό πιθανά οφείλεται – εκτός των διαφορών των επιδημιολογικών μεθόδων καταγραφής και επεξεργασίας στοιχείων – και στη δυσχέρεια να οριστεί αυτός ως διακριτή κλινική οντότητα.¹⁷

iii. Ετερογένεια και Κατάταξη του IT

Παρά τη μεγάλη συχνότητα εμφάνισης του IT, εξακολουθεί να υπάρχει έλλειψη συμφωνίας ακόμη και μεταξύ των ειδικών ως προς τον ορισμό του.¹⁵ Αν και παλαιότερες αναφορές έχουν υποστηρίξει ότι ο IT αποτελεί μια ενιαία οντότητα,²⁴ τα τελευταία 30 χρόνια κερδίζει ολόένα και περισσότερο έδαφος η άποψη ότι αυτός παρουσιάζει σημαντική ετερογένεια, η οποία δεν περιορίζεται μόνο σε κλινικό επίπεδο, αλλά παρατηρείται και σε επιδημιολογικό, παθολογοανατομικό, γενετικό και βιοχημικό επίπεδο. Εάν, μάλιστα, συμπεριλάβουμε στα παραπάνω την ποικίλη ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή καθώς και τις πιθανές σχέσεις του με άλλες παθήσεις, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι διάφορες ετερογενείς διαταραχές με προεξάρχοντα τον τρόπο ονομάστηκαν συλλήβδην IT.^{12,17,25}

Οι Marsden και συν. υποστηρίζοντας ότι ο IT δεν αποτελεί αυτοτελή οντότητα, τον κατέταξαν σε 4 υποτύπους:

- Τύπος I (επίταση φυσιολογικού τρόμου)
- Τύπος II (εμφανίζει κληρονομικότητα, δριμύτερος του I, προκαλεί βαθμό αναπηρίας, συχνά αφορά και τα χέρια, την κάτω σιαγόνα, τη γλώσσα, τη φωνή, τον τράχηλο (κεφάλι) και μερικές φορές και τα κάτω άκρα)

- Τύπος III (συχνά αποτελεί την εξέλιξη του II, προκαλεί σοβαρή αναπηρία, οδηγεί συχνά σε στερεοτακτική νευροχειρουργική επέμβαση στο θάλαμο)
- Τύπος IV (μη ειδικός κινητικός τρόμος των άνω άκρων ως σύμπτωμα υποκείμενης διαταραχής π.χ. κληρονομική απομυελινωτική νευροπάθεια, δυστονία, νόσος Πάρκινσον).²⁶

Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχει κοινώς αποδεκτή κατάταξη των πιθανών υποκατηγοριών του IT. Εν τούτοις, υπάρχουν αρκετά δεδομένα, τα οποία παραπέμπουν σε ετερογένεια του IT. Για παράδειγμα, η ηλικία έναρξης (πρώιμη – όψιμη, με όριο τα 65 έτη) και το οικογενειακό ιστορικό (κληρονομικότητα) αποτελούν βασικές παραμέτρους κατηγοριοποίησης και τούτο λόγω της διαφοράς της παθολογοανατομικής εικόνας μεταξύ του όψιμου IT και του κληρονομικού πρώιμου έναρξης IT.^{12, 27,28,29}

Υπάρχουν επίσης δεδομένα από τη δημιουργηθείσα το 2003 Τράπεζα Εγκεφάλων για την μελέτη του IT στο Πανεπιστήμιο Columbia, οι οποίες αφορούν σε 33 περιπτώσεις IT και 21 μάρτυρες και ανέδειξαν παθολογοανατομικά ευρήματα σε όλους (33) τους εγκεφάλους ασθενών με IT. Οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις των ασθενών με IT παραπέμπουν σε δύο διακριτές ομάδες: η πρώτη (n = 25, 75.8%) με προέχουσα παρεγκεφαλιδική εκφύλιση (ελάττωση πληθυσμού κυττάρων Purkinje) και η δεύτερη (n = 8, 24.2%) με παρουσία σωματίων του Lewy στο εγκεφαλικό στέλεχος (παραλίγαγή του IT «μετά σωματίων του Lewy», LB variant).^{19,29}

Υπάρχουν, τέλος, απεικονιστικά και νευροφυσιολογικά δεδομένα από μελέτες μεταβολής του ουδού χρονικής διακρίσισης των σωματοαισθητικών ερεθισμάτων (somatosensory temporal discrimination threshold - STDT), τα οποία πιθανόν να μπορούν να διακρίνουν τις περιπτώσεις με μεμονωμένο και εντοπισμένο (isolated) τρόπο από τις περιπτώσεις με IT, όπου η δοκιμασία αυτή είναι φυσιολογική.³⁰

iv. Διαγνωστική Προσέγγιση

Σημαντικό πρόβλημα στη διάγνωση του IT είναι ότι συχνότατα αυτή τίθεται λόγω αποκλεισμού άλλων τρόμων και επίσης ότι δεν υπάρχει συναίνεση ως προς τα κλινικά όρια του κάθε τρόμου. Για παράδειγμα, ο νευροπαθτικός, ο επαγόμενος από φάρμακα, ο λειτουργικός, αλλή και ο ετερόπλευρος τρόμος κάτω άκρου μπορούν εσφαλμένα να χαρακτηριστούν ως IT. Ο δε καθ' εαυτόν όρος **ιδιοπαθής** δημιουργεί σύγχυση και δεν παραπέμπει σε κάποια περιγεγραμμένη νοσολογική οντότητα, παρότι τον διακρίνει κληρονομικότητα αυτοσωματικού επικρατητικού τύπου. Προβλήματα επίσης προκύπτουν από την έλλειψη συναίνεσης ως προς τα νευροφυσιολογικά, παθολογοανατομικά αλλή και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του IT.²⁵

Καταστάσεις οι οποίες μπορεί λανθασμένα να εκληφθούν ως IT είναι ο αυξημένος φυσιολογικός τρόμος,

ο δυστονικός τρόμος, η νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία τύπου 12, το σύνδρομο τρόμου-αταξίας εύθραυστου Χ (FXTAS), ο ρυθμικός φλοιϊκός μυόκλονος, ο τρόμος του Holmes, ο καλοήθης τρομώδης παρκινσονισμός (benign tremulous parkinsonism, BTP). Ο τελευταίος αναφέρεται ότι μάλλον δεν απαντά στην λεβοντόπα αλλή έχει καλοήθη πορεία και παθολογοανατομική εικόνα.³¹⁻³⁶ Ο αυξημένος φυσιολογικός τρόμος είναι ένας μεικτός (θέσεως-κινητικός) τρόμος με συχνότητα 8-12 Hz (μεγαλύτερη του IT), εντοπιζόμενος στα άκρα και τη φωνή αλλή όχι στο κεφάλι και με χαμηλότερο εύρος κινητικού τρόμου από τον κινητικό τρόπο του IT. Επηρεάζεται σημαντικά από τη συναισθηματική κατάσταση και πιθανά παρουσιάζει αύξηση του εύρους του με την πάροδο του χρόνου.³⁷

Σύμφωνα με τα θεσπισθέντα κλινικά κριτήρια της Διεθνούς Εταιρείας Κινητικών Διαταραχών (Movement Disorders Society), τα οποία αναθεωρήθηκαν από την Ομάδα Έρευνας για τον Τρόμο (Tremor Research Group),^{1, 38} ο IT ορίζεται ως ο εμφανής και επίμονος αμφοτερόπλευρος τρόμος θέσεως των άνω άκρων (χειρών και βραχιόνων) με ή χωρίς συνύπαρξη κινητικού τρόμου, του οποίου η εμφάνιση χρονολογείται τουλάχιστον από 5ετίας. Τα δε κριτήρια αποκλεισμού περιλαμβάνουν την συνύπαρξη άλλων νευρολογικών σημείων, την παρουσία γνωστών αιτιών που ευθύνονται για την επίταση του φυσιολογικού τρόμου, την ταυτόχρονη έκθεση σε φάρμακα τα οποία προκαλούν τρόπο ή τρομώδεις καταστάσεις λόγω απόσυρσης φαρμάκου, άμεσο ή έμμεσο τραύμα νευρικού συστήματος σε διάστημα τριών μηνών από την έναρξη του τρόμου, ψυχογενή τρόπο, σοβαρές ενδείξεις αιφνίδιας έναρξης ή ταχείας εξέλιξης.

Στο ιστορικό του πάσχοντος πρέπει να περιγράφονται λεπτομερώς η ηλικία εκδήλωσης του τρόμου, οι περιοχές εντόπισης (π.χ. τα χέρια ή το κεφάλι), οι παράγοντες που τον εκλύουν, ή τον επιδεινώνουν (π.χ. το γράψιμο και η εκούσια κίνηση) αλλή και αυτοί που τον ελαττώνουν ή τον καταπαύουν (π.χ. ανάπαυση). Άλλες απαραίτητες πληροφορίες αφορούν στην επίδραση της αιθανόλης επί του τρόμου, η πορεία αυτού με την πάροδο του χρόνου και το οικογενειακό ιστορικό (κληρονομικότητα). Επιπλέον, το ιστορικό πρέπει να περιλαμβάνει λεπτομερή καταγραφή της πρόσληψης καφεΐνης, τις καπνιστικές συνήθειες και τα φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν έναν ήδη υπάρχοντα τρόπο. Οι ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό μπορεί να παραπονεθούν για απώλεια βάρους, ανησυχία, ευερεθιστότητα και εφίδρωση, έτσι ώστε σε περίπτωση συνύπαρξης τρόμου με οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να διερευνηθεί το ενδεχόμενο αυτό. Οι ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον συχνά παραπονούνται για βραδυκίνησία και δυσκαμψία. Ο δε τρόμος το συννηθέστερο επικρατεί ετερόπλευρα. Οι ασθενείς, τέλος, με δυστονικό τρόπο μπορεί να διαμαρτύρονται για αίσθημα άλγους και μυϊκής τάσης του άκρου που εμφανίζει τρόπο.^{29,30}

Κλινική Εξέταση

Κατά τη διάρκεια της κλινικής εξέτασης, θα πρέπει να προσδιορίζονται οι περιοχές εντόπισης του τρόμου καθώς και η δραστηριότητα ή κατάσταση, η οποία συνδέεται με την εμφάνιση αυτού (π.χ. θέση ή κίνηση του μέλους). Ένα επίσης σημαντικό χαρακτηριστικό είναι η συχνότητα του τρόμου (χαμηλή < 4 Hz, μέτρια 4–7 Hz και υψηλή > 8 Hz) καθώς και αν ο τρόμος είναι μεμονωμένος (isolated) ή συνδυάζεται και με άλλη κινητική διαταραχή (combined).²⁵ Ο τρόμος ανάπαυσης των άνω άκρων είναι συνήθως παρών όταν ο ασθενής είναι κλινήρης, καθήμενος, με τα χέρια αναπαυόμενα στα μηράκια της πολυθρόνας, ή ακόμη και κατά τη διάρκεια της κανονικής στάσης και βάδισης. Ο τρόμος θέσης εμφανίζεται στους προτεταμένους βραχίονες (διατήρηση θέσης ενάντια στην επίδραση της βαρύτητας). Ο δε κινητικός τρόμος εμφανίζεται κατά την εκδήλωση εκούσιας κίνησης (πχ κατά τη δοκιμασία «δείκτης-πis», μετάγγιση υγρού, γραφή ή σχεδίαση της Σπείρας του Αρχιμήδη. Αν ο τρόμος επιδεινώνεται κατά την προσέγγιση του άκρου στο στόχο, ο τρόμος χαρακτηρίζεται ως τρόμος προθέσεως (τελικός). Παρά το γεγονός ότι ο κινητικός τρόμος είναι το κύριο χαρακτηριστικό του IT, οι ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον, υπερθυρεοειδισμό, ενισχυμένο φυσιολογικό τρόπο, και δυστονία μπορεί επίσης να έχουν τέτοιου είδους τρόπο. Η φαινομενολογική διαφορά του τρόμου θέσεως στην περίπτωση του IT σε σχέση με τον αντίστοιχο παρκινσονικό είναι ότι ο πρώτος έχει να κάνει με τη διαδοχική κάμψη και έκταση του καρπού, ενώ ο δεύτερος με τον πρηνισμό – υπτιασμό της παλάμης και/ή την απαγωγή – προσαγωγή του μεγάλου δακτύλου.^{25,29,30}

Παρακλινικός Έλεγχος

Ο παρακλινικός έλεγχος δεν είναι απαραίτητος για τους περισσότερους ασθενείς με υποψία IT, καθώς η διάγνωση βασίζεται στη λήψη του ιστορικού και την κλινική εξέταση. Θα τον χρειαστούμε στην περίπτωση ασθενούς με τρόπο και συμπτώματα ή σημεία υπερθυρεοειδισμού. Σε ασθενή ηλικίας μικρότερης των 40 ετών, η μέτρηση της σερούλιοπλάσμινης ορού θα διερευνήσει την πιθανότητα της νόσου του Wilson, η οποία μπορεί να έχει ως εναρκτήριο σύμπτωμα τον τρόπο θέσης ή κίνησης. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου είναι χρήσιμη για τον αποκλεισμό δομικών βλαβών, όπως π.χ. στην περίπτωση του τρόμου Holmes. Λειτουργικές απεικονιστικές μέθοδοι, όπως το σπινθηρογράφημα βασικών γαγγλίων μας επιτρέπουν να διαφοροδιαγνώσουμε τον IT από τον τρόπο της νόσου του Πάρκινσον.³⁹ Σε νευροφυσιολογικό επίπεδο μπορεί να γίνει επίσης μία ποσοτική ανάλυση των διαφόρων παραμέτρων του τρόμου με ψηφιακά επιταχυνσιόμετρα (accelerometers), τα οποία προσαρμόζονται στα άκρα που τον εμφανίζουν.⁴⁰ Σε περίπτωση δε που ο IT συνδυάζεται και με άλλη κι-

νητική διαταραχή (combined), τότε η διερεύνηση θα πρέπει να την συμπεριλάβει.

ν. Σχέση ιδιοπαθούς τρόμου και νόσου Πάρκινσον

Η πιθανότητα συσχέτισης του ιδιοπαθούς τρόμου (IT) με τη νόσο Parkinson (ΝΠ) αποτελεί αντικείμενο διαβούλευσης τα τελευταία 200 χρόνια. Το 1817, ο James Parkinson, στην περίφημη πραγματεία του *An Essay on the shaking palsy*, σχολίασε τη διάκριση μεταξύ της «τρομώδους παράλυσης» (*paralysis agitans*) και του «γεροντικού τρόμου» (*senile tremor*).⁴¹ Το 1888, ωστόσο, ο Gowers επισήμαινε ότι «είναι αμφίβολο εάν ο γεροντικός τρόμος διαφέρει επί της ουσίας από την *paralysis agitans*» και ότι «υπάρχουν περιπτώσεις με χαρακτήρα ενδιάμεσο μεταξύ των δύο καταστάσεων». ⁴² Το 1949, ο Mjones διατύπωσε την υπόθεση ότι ο ιδιοπαθής τρόμος συνιστά μια «forme fruste» της νόσου Parkinson,⁴³ ενώ, την ίδια χρονιά, ο Critchley ανέτεινε ότι η συνύπαρξη IT και ΝΠ σε έναν ασθενή είναι συνέπεια του γεγονότος ότι αμφότερες αποτελούν δύο πολύ κοινές και συχνές νόσους.²⁴ Παρόμοια θέση υιοθέτησαν αργότερα (1993) οι Pahwa και Koller.⁴⁴ Την τελευταία δεκαετία, ωστόσο, το θέμα της πιθανής διασύνδεσης IT και ΝΠ επανήλθε δυναμικά στο προσκήνιο μέσω μιας σειράς δημοσιεύσεων, που παρέχουν επιδημιολογικά, παθολογοανατομικά και απεικονιστικά επιχειρήματα υπέρ της άποψης αυτής. Από την άλλη, τα επιχειρήματα δεν λείπουν και από την απέναντι πλευρά, που εξακολουθεί να αντικρούει την ύπαρξη ουσιαστικής συσχέτισης ιδιοπαθούς τρόμου και νόσου Parkinson.

Τα στοιχεία που συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης διασύνδεσης μεταξύ IT και ΝΠ είναι τα ακόλουθα:

(α) η υψηλή συχνότητα συνύπαρξης ΝΠ σε ασθενείς με IT^{8,45} (αναφέρεται 5πλάσια συχνότητα συνύπαρξης των δύο διαταραχών σε σχέση με την αναμενόμενη στο πλαίσιο της τυχαίας σύμπτωσης)⁵⁴

(β) η παρατήρηση ότι σε ασθενείς με συνύπαρξη IT και ΝΠ, ο παρκινσονισμός πηλαγιώνεται στην πλευρά που εμφανίζει τη μεγαλύτερη βαρύτητα IT^{46,47}

(γ) ο αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης ΝΠ σε ασθενείς με IT (έχει υποστηριχθεί ότι ο IT συνιστά παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΝΠ,⁵⁵ οι πάσχοντες από IT εμφανίζουν 4-5 φορές υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης ΝΠ στη διάρκεια follow-up⁴⁸ και περίπου το 20% των ασθενών με ιστορικό IT θα εκδηλώσει στην πορεία και παρκινσονισμό⁸)

(δ) η υψηλή συχνότητα οικογενειακού ιστορικού IT σε ασθενείς με ΝΠ σε γενετικές επιδημιολογικές μελέτες^{49,50}

(ε) η ανάδειξη ήπιου προσυναπτικού ντοπαμινεργικού ελλείμματος σε ασθενείς με IT που υπεβλήθησαν σε DaTSCAN^{51,52}

(στ) τα παθολογοανατομικά ευρήματα που αναδεικνύουν την ύπαρξη σωμάτων Lewy σε ασθενείς

με IT (LB variant – παραλλαγή IT μετά σωματίων Lewy)¹⁹

(ζ) η παρουσία τρόμου ηρεμίας σε ασθενείς με IT¹⁸ (με αυτούς που εμφανίζουν και τρόπο ηρεμίας να πάσχουν από IT μεγαλύτερης διάρκειας και βαρύτητας⁶)

(η) η περιγραφή επιβραδυνομένων κινήσεων σε ασθενείς με IT (που βεβαίως σχετίζονται πρωτίτως με την παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία και δευτερευόντως με βραδυκινησία)^{5,53}

Ο αντίλογος επικεντρώνεται κυρίως στο καίριο ζήτημα της ορθής κλινικής διάγνωσης. Είναι γνωστό ότι η ΝΠ μπορεί να εκδηλωθεί με προέχοντα τρόπο ενεργείας, ενώ ο ιδιοπαθής τρόμος να συνοδεύεται από αξιοσημείωτο τρόπο ηρεμίας.¹ Κατά συνέπεια, τουλάχιστον κάποιες περιπτώσεις με συνύπαρξη και πιθανολογούμενη μετάβαση από τη μία διαταραχή στην άλλη μπορεί απλώς να οφείλονται σε εσφαλμένη διάγνωση IT αντί για ΝΠ (και αντίστροφα).⁵⁶ Δεν είναι λίγοι αυτοί που υποστηρίζουν πως η ιδέα ότι κάποιοι ασθενείς με IT μπορεί να εμφανίσουν «μετατροπή» του IT σε ΝΠ προκαλεί σύγχυση και πρέπει να αποφεύγεται. Υπάρχουν ασθενείς με ΝΠ που διεγνώσθησαν εσφαλμένα ως IT και ασθενείς με IT που μεταγενέστερα – και συμπτωματικά – προσεβλήθησαν επιπροσθέτως από ΝΠ.¹⁷ Τη διαμάχη συντηρούν τα παθολογοανατομικά ευρήματα από την Τράπεζα Εγκεφάλου της Arizona Study of Aging and Neurodegenerative Disorders, σύμφωνα με τα οποία δεν παρατηρήθηκε αυξημένη παρουσία σωματίων Lewy στους εγκεφάλους ασθενών με IT σε σχέση με τους μάρτυρες.⁵⁷ Είναι, λοιπόν, πολύ πιθανό ότι, στην πλειονότητα των περιπτώσεων ασθενών με IT, η παρουσία σωματίων Lewy στον υπομέλανα τόπο (locus coeruleus) συνιστά καθαρά συμπτωματικό εύρημα. Τα σωματίδια Lewy αναδείχθηκαν σε πολύ ηλικιωμένους ασθενείς, που έπασχαν από IT για δεκαετίες και θεωρείται εξαιρετικά απίθανο να ήταν παρόντα ή, σε κάθε περίπτωση, να διαδραμάτιζαν αιτιολογικό ρόλο όταν ο τρόμος εκδηλώθηκε για πρώτη φορά.⁵⁸

Είναι προφανές ότι η λύση σε αυτό που έχει αποκληθεί το «αίνιγμα IT-ΝΠ» (ET-PD Conundrum) απέχει πολύ από το να δοθεί. Η ιδεατή μελέτη που θα διερευνήσει την ύπαρξη βιολογικής συσχέτισης IT και ΝΠ θα πρέπει να πληροί τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- Πολυκεντρική, προοπτική μελέτη μακροχρόνιας παρακολούθησης
- Διάγνωση IT σύμφωνα με σαφή και αποδεκτά διαγνωστικά κριτήρια
- Περιοδικές κλινικές εκτιμήσεις με τη χρήση κλιμάκων τόσο για τον IT όσο και τη ΝΠ (UPDRS)
- Απεικόνιση με DaT-SCAN στην αρχή και το τέλος του follow-up
- Λήψη δειγμάτων για μελλοντικές γενετικές συσχέτισης IT και ΝΠ
- Παθολογοανατομική εξέταση των εγκεφάλων των ασθενών και των μαρτύρων⁵⁹

vi. Θεραπευτική αντιμετώπιση ιδιοπαθούς τρόμου

Η παρουσία του ιδιοπαθούς τρόμου δεν έχει πάντοτε δυσμενή αντίκτυπο στη λειτουργικότητα του ασθενούς. Αυτό έχει ως συνέπεια η θεραπευτική αντιμετώπιση του IT να μην κρίνεται πάντοτε απαραίτητη, εξαρτώμενη από τις εκάστοτε ανάγκες του ασθενούς. Σε πολλούς, ωστόσο, περιπτώσεις ο IT προκαλεί σοβαρή λειτουργική επιβάρυνση, με αποτέλεσμα η αντιμετώπισή του να κρίνεται απολύτως επιβεβλημένη. Όμως, παρά τον υψηλό επιπολασμό του IT, οι μέχρι σήμερα διαθέσιμες θεραπευτικές λύσεις απέχουν πολύ από το να χαρακτηρισθούν ως επαρκείς, δεδομένου ότι οι περισσότερες φαρμακευτικές επιλογές έχουν ένδειξη για τη θεραπεία άλλων καταστάσεων (π.χ. αντιεπιληπτικά, β-blockers), αλλιώς και ότι οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες διαθέτουν χαμηλό επίπεδο τεκμηρίωσης.⁶¹

Με βάση τα σημερινά δεδομένα, η φαρμακευτική αντιμετώπιση του IT είναι μάλλον παρωχημένη, δεδομένου ότι ως φάρμακα εκλογής εξακολουθούν να θεωρούνται η προπρανολόλη και η πριμιδόνη (αμφότερα χρησιμοποιήθηκαν τη δεκαετία 1970 – 1980). Η ενδιαφέρουσα προσθήκη της τοπιραμάτης στην πρώτη γραμμή, με μερική αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση του κινητικού τρόμου του IT, δεν φαίνεται να διαφοροποιεί ριζικά το μάλλον αναιμικό θεραπευτικό μας οπλοστάσιο (έναν στους τρεις ασθενείς με IT διακόπτει τελικά τη λήψη φαρμάκων⁶²). Πρόσφατα η χορήγηση 1-octanol με μεταβολίτη το οκτανολικό οξύ, το οποίο εμφανίζει δράση αντίστοιχη της αιθανόλης, έδειξε σημαντικά ευεργετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του IT.⁶⁴

Στον Πίνακα 2 σχηματοποιούνται τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα στην αντιμετώπιση του IT καθώς και το επίπεδο τεκμηρίωσης των σχετικών κατευθυντήριων οδηγιών.^{63,64}

Ο εν τω βάθει εγκεφαλικός ερεθισμός του θαλάμου (Vim DBS) είναι η θεραπεία εκλογής για τις ανθεκτικές στη φαρμακευτική αγωγή περιπτώσεις IT, που προκαλούν σοβαρή λειτουργική επιβάρυνση. Υπάρχουν αναφορές για αποτελεσματικότητα μεγαλύτερη του 90% σε follow-up 1 – 2 ετών.⁶⁵ Σε ό,τι αφορά τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Vim DBS στον IT γίνεται λόγος για βελτίωση της τάξης του 54% διατηρούμενη για 9 – 13 έτη,⁶⁶ ενώ η δυσαρθρία και οι διαταραχές ισορροπίας είναι οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.⁶⁷

Η αναφορά στις επεμβατικές θεραπείες του ανθεκτικού στη φαρμακευτική αγωγή IT θα κλείσει με τα αισιόδοξα νέα που απορρέουν από την πρόσφατη (Ιούλιος 2016) έγκριση από τον FDA της θαλαμοτομής μέσω υπερήχων υπό καθοδήγηση με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Η θαλαμοτομή MRgFUS (MRI-guided focused ultrasound) αξιοποίησε, από τη μία, τη μακρόχρονη εμπειρία από τις στερεοτακτικές θαλαμοτομές (που αποτέλεσαν τον βασικό πυλώνα της χειρουργικής

Πίνακας 2

Πρώτη επιλογή (θεραπεία εκλογής)
• Προπρανολόλη (40-320 mg/ημ.) • Πριμιδόνη (62.5-750 mg/ημ.) • Τοπιραμάτη (50-300 mg/ημ.)
Δεύτερη επιλογή (πιθανώς αποτελεσματική)
• Ατενολόλη (50-100 mg/ημ.) • Σοταλόλη (80-240 mg/ημ.) • Γκαμπαπεντίνη (1200-2400 mg/ημ.) • Αληπραζολάμη (0.75-3 mg/ημ.)
Τρίτη επιλογή (δυσνηκώς αποτελεσματική)
• Κλωναζεπάμη (0.5-6 mg/ημ.) • Κλοζαπίνη (6.25-75 mg/ημ.) • Φλουναριζίνη (10 mg/ημ.) • Ναδολόλη (120-240 mg/ημ.) • Νιμοδιπίνη (120 mg/ημ.) • Εγχύσεις αλλαντικής τοξίνης (Botox)
Σύσταση για αποφυγή χορήγησης
• Ακεταζολαμίδη, αμανταδίνη, λιβετιρακετάμη, πινδολόλη, τραζοδόνη, μιρταζαπίνη, νιφεδιπίνη, βεραπαμίλη, ισονιαζίδη, 3,4-διαμινοπυριδίνη
Ανεπαρκείς ενδείξεις
• Ολανζαπίνη, πρεγκαμπαλίνη, τιαγκαμπίνη, ζονισαμίδη, sodium oxybate

αντιμετώπισης του ΙΤ τις δεκαετίες πριν την εισαγωγή του DBS και, από την άλλη, το παρελθόν της χρήσης υπερήχων για πρόκληση ενδοκρανιακών βλαβών (μετά από κρανιοτομή) σε λοβοτομές τη δεκαετία του 1950. Κατά την επέμβαση, ο ασθενής τοποθετείται με στερεοτακτικό πλάνισιο στον μαγνητικό τομογράφο, ο οποίος είναι συνδεδεμένος με έναν μετατροπέα υπερήχων. Με τον ασθενή σε εγρήγορση, η ακουστική ενέργεια αυξάνεται διαδοχικά (τιτλοποίηση) μέχρι να πετύχει θερμοκρασίες ικανές να επιτύχουν τη θερμοτομή του θαλαμικού ιστού (συνήθως 55 έως 60° C). Η στατιστικά σημαντική βελτίωση του τρόμου, που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε υπερηχογραφική θαλαμοτομή έναντι της ομάδας της εικονικής διέγερσης, διατηρήθηκε τουλάχιστον ένα έτος μετά την παρέμβαση. Σε ό,τι αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως σε κάθε θαλαμοτομή, παρατηρήθηκαν διαταραχές βάδισης και αισθητικότητας.⁶⁸

Συμπερασματικά

Τα τελευταία χρόνια ολοένα και πληθαίνουν οι ενδείξεις ότι ο ιδιοπαθής τρόμος δεν συνιστά μία ενιαία νοσολογική οντότητα, αλλά πρόκειται μάλλον για μια ετερογενή διαταραχή. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της συχνότερης κινητικής διαταραχής συχνά αλληλεπικαλύπτονται με άλλα τρομώδη σύνδρομα, ενώ απουσιάζουν τόσο μια συνεκτική θεώρηση της φυσικής ιστορίας όσο και μια ενιαία αποδεκτή προσέγγιση της

υποκείμενης παθολογικής ανατομίας του ΙΤ. Κάτω από τον όρο – «ομπρέλα» ιδιοπαθής τρόμος φαίνεται ότι υπάρχουν περισσότερες, διακριτές, κινητικές διαταραχές, οι οποίες οφείλουν να επαναπροσδιορισθούν με βάση την αιτιολογία τους. Κάτι τέτοιο θα αποτελέσει την ουσιαστική προϋπόθεση ανάπτυξης βιολογικά εξειδικευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων για συγκεκριμένες τρομώδεις διαταραχές.²⁵

Βιβλιογραφία

1. 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.
2. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, Hallett M, Jankovic J, Jinnah HA, Klein C, Lang AE, Mink JW, Teller JK. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 2013; 28:863-873.
3. Louis ED, Wendt KJ, Pullman SL, Ford B. Is essential tremor symmetric? Observational data from a community-based study of essential tremor. *Arch Neurol* 1998; 55:1553-1559.
4. Brennan KC, Jurewicz EC, Ford B, Pullman SL, Louis ED. Is essential tremor predominantly a kinetic or a postural tremor? A clinical and electrophysiological study. *Mov Disord* 2002; 17:313-316.

5. Deuschl G, Wenzelburger R, Löffler K, Raethjen J, Stolze H. Essential tremor and cerebellar dysfunction: clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain* 2000; 123:1568-1580.
6. Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol* 2005; 4:100-110.
7. Bain PG, Findley LJ, Thompson PD, Gresty MA, Rothwell JC, Harding AE, Marsden CD. A study of hereditary essential tremor. *Brain* 1994; 117: 805-824.
8. Lou JS, Jankovic J. Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology* 1991; 41:234-238.
9. Ashenhurst EM. The nature of essential tremor. *Can Med Assoc J* 1973; 109:876-878.
10. Hubble JP, Busenbark KL, Pahwa R, Lyons K, Koller WC. Clinical expression of essential tremor: effects of gender and age. *Mov Disord* 1997; 12:969-972.
11. Louis ED, Ford B, Frucht S. Factors associated with increased risk of head tremor in essential tremor: a community-based study in northern Manhattan. *Mov Disord* 2003; 18: 432-436.
12. Deuschl G, Elble R. Essential tremor: neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. *Mov Disord* 2009; 24:2033-2041.
13. Louis ED, Jurewicz EC, Watner D. Community-based data on associations of disease duration and age with severity of essential tremor: implications for disease pathophysiology. *Mov Disord* 2003; 18: 90-93.
14. Rajput A, Robinson CA, Rajput AH. Essential tremor course and disability: a clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology* 2004; 62:932-936.
15. Jain S, Lo SE, Louis ED. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Arch Neurol* 2006; 63:1100-1104.
16. Schrag A, Munchau A, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. Essential tremor: an overdiagnosed condition? *J Neurol* 2000; 247:955-959.
17. Quinn NP, Schneider SA, Schwingenschuh P, Bhatia KP. Tremor: some controversial aspects. *Mov Disord* 2011; 26:18-23.
18. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED. Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol* 2003; 60:405-410.
19. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, Rajput A, Pahwa R, Lyons KE, Ross GW, Borden S, Moskowitz CB, Lawton A, Hernandez N. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007; 130:3297-3307.
20. Stolze H, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger R, Deuschl G. The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain* 2001; 124: 2278-2286.
21. Koller WC, Biary N. Effect of alcohol on tremors: comparison with propranolol. *Neurology* 1984; 34:221-222.
22. Klebe S, Stolze H, Gensing K, Volkmann J, Wenzelburger R, Deuschl G. Influence of alcohol on gait in patients with essential tremor. *Neurology* 2005; 65: 96-101.
23. Chatterjee A, Jurewicz EC, Applegate LM, Louis ED. Personality in essential tremor: further evidence of non-motor manifestations of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 958-961.
24. Critchley M. Observations on essential (heredo-familial) tremor. *Brain* 1949; 72 (Pt 2):113-139.
25. Espay AJ, Lang AE, Erro R, Merola A, Fasano A, Berardelli A, Bhatia KP. Essential pitfalls in Essential Tremor. *Mov Disord* 2017 doi: 10.1002/mds.26919.
26. Marsden CD, Obeso JA, Rothwell JC. Benign essential tremor is not a single entity. In: Yahr MD, editor. *Current Concepts of Parkinson's Disease and Related Disorders*. Amsterdam, Excerpta Medica; 1983, p. 31-46.
27. Deuschl G. Locus coeruleus dysfunction: a feature of essential or senile tremor? *Mov Disord* 2012; 27:1-2.
28. Shill HA, Adler CH, Beach TG, Lue LF, Caviness JN, Sabbagh MN, Sue LI, Walker DG. Brain biochemistry in autopsied patients with essential tremor. *Mov Disord* 2012; 27:113-117.
29. Benito-León J, Louis ED. Essential tremor: Emerging views of a common disorder. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2:666-678.
30. Deuschl G, Gövert F. Tremor entities and their classification. *Curr Opin Neurol* 2015; 28:393-399.
31. Elble RJ. Physiologic and essential tremor. *Neurology* 1986; 36:225-231.
32. O'Hearn E, Holmes SE, Calvert PC, Ross CA, Margolis RL. SCA-12: tremor with cerebellar and cortical atrophy is associated with a CAG repeat expansion. *Neurology* 2001; 56:299-303.
33. Leehey MA, Munhoz RP, Lang AE, Brunberg JA, Grigsby J, Greco C, Jacquemont S, Tassone F, Lozano AM, Hagerman PJ, Hagerman RJ. The fragile X premutation presenting as essential tremor. *Arch Neurol* 2003; 60:117-121.
34. Lalli S, Albanese A. The diagnostic challenge of primary dystonia: evidence from misdiagnosis. *Mov Disord* 2010; 25:1619-1626.
35. Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Benign tremulous parkinsonism. *Arch Neurol* 2006; 63:354-357.
36. Selikhova M, Kempster PA, Revesz T, Holton JL, Lees AJ. Neuropathological findings in benign tremulous parkinsonism. *Mov Disord* 2013; 28:145-152.

37. Marshall J. The effect of ageing upon physiological tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1961; 24:14-17.
38. Bain P, Brin M, Deuschl G, Elble R, Jankovic J, Findley L, Koller WC, Pahwa R. Criteria for the diagnosis of essential tremor. *Neurology* 2000; 54(Suppl 4):S7-S12.
39. Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E, Speelman JD, Horstink MH, Sips HJ, Dierckx RA, Versijpt J, Decoo D, Van Der Linden C, Hadley DM, Doder M, Lees AJ, Costa DC, Gacinovic S, Oertel WH, Pogarell O, Hoefken H, Joseph K, Tatsch K, Schwarz J, Ries V. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000; 15:503-510.
40. Louis ED, Pullman S. Comparison of clinical and electrophysiological methods of diagnosing essential tremor. *Mov Disord* 2001; 16: 668-673.
41. Parkinson J. *An essay on the shaking palsy*. London: Whittingam & Rowland, 1817.
42. Gowers WR. *A manual of diseases of the nervous system*. Philadelphia: P Blakiston, Son & Co., 1888:995-1013.
43. Mjones H. Paralysis agitans. A clinical genetic study. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1949; 54(Suppl):1-195.
44. Pahwa R, Koller WC. Is there a relationship between Parkinson's disease and essential tremor? *Clin Neuropharmacol* 1993; 16:30-35.
45. Fekete R, Jankovic J. Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26:391-398.
46. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13:67-76.
47. Minen MT, Louis ED. Emergence of Parkinson's disease in essential tremor: a study of the clinical correlates in 53 patients. *Mov Disord* 2008; 23:1602-1605.
48. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:423-425.
49. Rocca WA, Bower JH, Ahlskog JE, Elbaz A, Grossardt BR, McDonnell SK, Schaid DJ, Maraganore DM. Increased risk of essential tremor in first-degree relatives of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22:1607-1614.
50. Spanaki C, Plaitakis A. Essential tremor in Parkinson's disease kindreds from a population of similar genetic background. *Mov Disord* 2009; 24:1662-1668.
51. Isaias IU, Canesi M, Benti R, Gerundini P, Cilia R, Pezzoli G, Antonini A. Striatal dopamine transporter abnormalities in patients with essential tremor. *Nucl Med Commun* 2008; 29:349-353.
52. Isaias IU, Marotta G, Hirano S, Canesi M, Benti R, Righini A, Tang C, Cilia R, Pezzoli G, Eidelberg D, Antonini A. Imaging essential tremor. *Mov Disord* 2010; 25:679-686.
53. Duval C, Sadikot AF, Panisset M. Bradykinesia in patients with essential tremor. *Brain Res* 2006; 1115:213-216.
54. Tan EK, Lee SS, Fook-Chong S, Lum SY. Evidence of increased odds of essential tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23:993-997.
55. Thenganatt MA, Jankovic J. The relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 22(Suppl 1):S162-S165.
56. Raethjen J, Deuschl G. Tremor. *Curr Opin Neurol* 2009; 22:400-405.
57. Shill HA, Adler CH, Sabbagh MN, Connor DJ, Caviness JN, Hentz JG, Beach TG. Pathological findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. *Neurology* 2008; 70:1452-1455.
58. Adler CH, Shill SA, Beach TG. Essential tremor and Parkinson's disease: lack of a link. *Mov Disord* 2011; 26:372-377.
59. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agón-dez JA. The relationship between Parkinson's disease and essential tremor: review of clinical, epidemiologic, genetic, neuroimaging and neuropathological data, and data on the presence of cardinal signs of parkinsonism in essential tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2012; 2. pii: tre-02-75-409-3.
60. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol* 2011; 10(2):148-161.
61. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB Jr, Okun MS, Sullivan KL, Weiner WJ. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011; 77(19):1752-1755.
62. Louis ED, Rios E, Henchcliffe C. How are we doing with the treatment of essential tremor (ET)? Persistence of patients with ET on medication: data from 528 patients in three settings. *Eur J Neurol* 2010; 17(6):882-884.
63. Schneider SA, Deuschl G. The treatment of tremor. *Neurotherapeutics* 2014; 11:128-138.
64. Fasano A, Deuschl G. Therapeutic advances in tremor. *Mov Disord* 2015; 30:1557-1565.
65. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66(3):289-296.
66. Baizabal-Carvallo JF, Kagnoff MN, Jimenez-

- Shahed J, Fekete R, Jankovic J. The safety and efficacy of thalamic deep brain stimulation in essential tremor: 10 years and beyond. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(2):202-204.
67. Børretzen MN, Bjerknes S, Sæhle T, Skjelland M, Skogseid IM, Toft M, Dietrichs E. Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential tremor - patient satisfaction and mortality. *BMC Neurol* 2014 ; 14:120.
68. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, Schwartz M, Hynynen K, Lozano AM, Shah BB, Huss D, Dallapiazza RF, Gwinn R, Witt J, Ro S, Eisenberg HM, Fishman PS, Gandhi D, Halpern CH, Chuang R, Butts Pauly K, Tierney TS, Hayes MT, Cosgrove GR, Yamaguchi T, Abe K, Taira T, Chang JW. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med* 2016 ; 375(8):730-739.