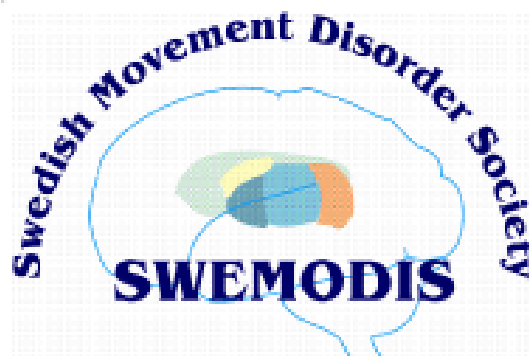


SWEMODIS

Swedish Movement Disorders Society

Svenska riktlinjer för utredning och behandling av tremortillstånd



Version #1

2015

**Svenska riktlinjer för utredning och
behandling av tremortillstånd**

**Upprättade av SWEMODIS
Swedish Movement Disorders Society**

Version # 1

2015

Innehållsförteckning	3
Förkortningar	3
A. Inledning	4-5
B. Definitioner, diagnostik och utredningsgång vid tremor	6-11
C. Tremor tillstånd	12-21
Förstärkt fysiologisk tremor	
Toxisk – sekundär och läkemedelsframkallad tremor	
Essentiell Tremor	
Primär Ortostatisk Tremor	
Dyston tremor	
Tremor vid idiopatisk Parkinsons sjukdom	
Cerebellär tremor	
D. Neurokirurgisk behandling av tremor	22-24
1. Metoder, biverkningar	
2. Indikationer – kontraindikationer	
3. Målpunkter för DBS	
4. Postoperativ medicinering och elektrostimulering	
5. Speciellt handhavande	
E. Tillstånd och diagnoser där tremor kan före komma:	25
1. Multipel systematrofi (MSA)	
2. Progressiv supranukleär pares (PSP)	
3. Kortikobasal degeneration (CBD)	
4. Demens med Lewy-inklusionskroppar (DLB)	
F. Organisatoriska aspekter	26
I. Övergripande behandlingsstrategi:	
II. Vårdnivå - Vårdkedja	
III. Körkort	
G. Diagnoskriterier	28-28
1. Essentiell Tremor (ET)	
Konsensuskriterier:	
The Washington Heights Essential Tremor kriterier:	
H. Bilagor	29-30
1. Översikt läkemedelseffekter	
2. Remiss mall	

Förkortningar

<i>DaTScac</i>	<i>FP-CIT SPECT, jodo-flupan</i>
<i>DBS</i>	<i>Deep brain stimulation; (djup) elektrostimulering i hjärnan</i>
<i>EBM</i>	<i>Evidence-based Medicine; evidensbaserad medicin</i>
<i>ET</i>	<i>Essentiell tremor</i>
<i>GPI</i>	<i>Globus Pallidus interna</i>
<i>IPG</i>	<i>Implantable Pulse Generator; Impulsgivare</i>
<i>MR, MRT</i>	<i>Magnetresonans, Magnetresonans tomografi</i>
<i>PS</i>	<i>Parkinsons sjukdom</i>
<i>VIM</i>	<i>Ventro-intermediala thalamus kärnan</i>
<i>ZI</i>	<i>Zona incerta</i>

A. Inledning

I. Bakgrund, SWEMODIS

1. Syfte med riktlinjer

Svenska riktlinjer för utredning och behandling av tremor är rekommendationer som avser att underlätta handläggning vid utredning, remittering, behandling och uppföljning av individer med tremor.

Riktlinjerna är framtagna av en expertgrupp inom Swedish Movement Disorders Society, SWEMODIS, en medicinsk förening med målsättningen att förbättra möjligheterna till behandling av rörelsesjukdomar liksom utbildning av läkare och vårdpersonal. SWEMODIS är affilierad med International Parkinson's disease and Movement Disorders Society, den internationella yrkesorganisationen för basalgangliesjukdomar.

Riktlinjerna utgör komplement till de terapiråd som finns för behandling av Parkinsons sjukdom och som SWEMODIS ger ut och årligen uppdaterar. Senaste versionen, #7 finns i nedladdningsbar form på www.swemodis.se.

Anvisningarna utgår från aktuell forskning och gällande behandlingsinriktningar och skall ses som ett samlat dokument för den samstämmighet som råder inom landet kring vården av patienter med tremor. Expertgruppen har bla haft tillgång till publicerade systematiska.

2. Målgrupp

Riktlinjerna vänder sig till vårdpersonal, på alla nivåer, som kommer i kontakt med individer med tremor; från diagnostiska överväganden, under etablerad sjukdom till omhändertagande av ytterligare komplicerande tillstånd.

Primärvården ser ofta patienten initialt och sedan sker främst fortsatt kontakt inom *specialistområdena Neurologi och Geriatrik*. Tyngdpunkten i denna text är lagd på specialistvården. Mer högspecialiserad vård beskrivs översiktligt.

3. Ansvariga för riktlinjerna

Riktlinjerna är utarbetade av en arbetsgrupp inom SWEMODIS styrelse:

Patric Blomstedt, professor, överläkare, Neurocentrum, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Filip Bergquist, docent, Neurologiska kliniken, Sahlgrenska Akademien, Göteborg

Nil Dizdar Segrell, överläkare, Neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping

Björn Holmberg, överläkare, Neurologiska kliniken, Sahlgrenska Akademien, Göteborg

Ann Marie Janson Lang, docent, Karolinska Institutet, Stockholm

Dag Nyholm, dr med vet, specialistläkare, Neurologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Bo Johnels, pensionerad tidigare universitetslektor, överläkare, Göteborg

Jan Linder, överläkare, Neurocentrum, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Per Odin, professor, överläkare, Klinik för Neurologi, Klinikum-Bremerhaven, Tyskland, och Neurologiska kliniken, Lund, Skånes universitetssjukhus.

Sven Pålhagen, dr med vet, överläkare, Neurologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Per Svenningsson, professor, specialistläkare, Neurologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Håkan Widner, professor, överläkare, Neurologiska kliniken, Lund, Skånes universitetssjukhus.

Riktlinjerna är fastställda av SWEMODIS styrelse och revideras och uppdateras fortlöpande.

4. Restriktioner och begränsningar

I texten skrivs preparatnamn med substansnamn (gemener) respektive försäljningsnamn. Generika med substansnamn som försäljningsnamn anges med versaler och ®-markering (t.ex. gabapentin, Gabapentin®, Neurontin®). Preparat- och försäljningsnamn anges i bokstavsordning. Vid eventuell rekommendation av ett visst preparat där liknande medel finns tillgängliga kommenteras detta separat.

Trots upprepade kontroller och granskningar kan felaktigheter förekomma. Vid alla tveksamheter gäller de rekommendationer som finns i respektive läkemedels FASS-text, respektive Produktresumé-text, SPC.

Dosering och rekommendationer görs med reservation till att hänsyn alltid måste tas till den individuella patienten och att adekvata medicinska bedömningar alltid avgör.

Dessa riktlinjer är rekommendationer och inte juridiskt bindande.

Behandlingsansvaret ligger hos patientens läkare.

Deklaration av jävs och bindingsförhållanden – samtliga deltagare har lämnat jävsunderlag på samma blankett som för uppdrag till myndigheterna Socialstyrelsen, Läkemedelsverket, Läkemedelsförmånsnämnden och SBU.

Samtliga har haft flera arvoderade uppdrag med någon av de på den svenska marknaden verksamma läkemedels och medicinsktekniska företagen. Ingen av dessa uppdrag har bedömts utgöra ett jäv för att medverka i expertgruppen.

Riktlinjerna finns tillgängliga på hemsidan www.swemodis.se i nedladdningsbart format (pdf). På hemsidan finns också tillgängligt ”Terapiråd för behandling och utredning av Parkinsons sjukdom”, version 7, 2014, samt de konsensusdokument som upprättats i samarbetet med den norska Expertgruppen Parkinsons sjukdom och DanModis (Danish Movement Disorders Society) för detaljerade råd kring Duodopa®, apomorfin och olika former av DBS, med aktuella versioner från mars 2014.

Denna version kan användas för personligt bruk, men för kommersiellt användande eller annan spridning förutsätter avtal med SWEMODIS styrelse.

B. Definitioner, diagnostik och utredningsgång vid tremor

I. Definitioner

1. Tremor

Ritmisk oscillation av en kroppsdel orsakad av alternerande eller synkrona sammandragningar av reciprokt innerverade antagonistiska muskelgrupper.

2. Vilotremor

Definieras som tremor som framkommer när en extremitet har stöd och inte kräver en muskelaktivitet för att motverka gravitationen. Minskar prompt vid aktivitet, men kan återkomma (re-emerging tremor) efter det att avlastande stöd åter har uppnåtts.

2. Hållningstremor (positionell tremor)

Definieras som en tremor som framkommer vid en viss hållning av en kroppsdel, med statisk aktivering av muskelgrupper.

3. Rörelsetremor (kinetisk tremor)

Tremor som framkommer vid rörelser.

4. Målspecifik tremor (tidigare intentionstremor)

Tremor som uppkommer vanligen vid inställningen av rörelser mot ett mål, i den sista delen av rörelsen när en kinetisk komponent samverkar med en positionell komponent ofta med en större amplitud än respektive tremor i tidigare fas av rörelsen.

5. Övriga former

Definition efter typ eller kroppsdel:

Dyston tremor

Cerebellär tremor

Ortostatisk tremor

Perifer tremor (– utan särskilt avsnitt i dessa riktlinjer för närvarande)

Gomseglstremor (– utan särskilt avsnitt i dessa riktlinjer för närvarande)

Defintion efter möjlig orsak:

Fysiologisk tremor

Psykogen tremor (– utan särskilt avsnitt i dessa riktlinjer för närvarande)

Dyston tremor, inkluderande aktivitetsberoende tremor

Toxiskt framkallad tremor, sekundär och läkemedelsframkallad tremor

Eponymer:

Holmes tremor (– utan särskilt avsnitt i dessa riktlinjer för närvarande)

1. Övergripande diagnostisk strategi

Varje observation av en tremoraktivitet – i väntrum, under samtal eller formell undersökning är giltig och tillräcklig för att fastställa förekomst av tremor; det är vanligt att vissa symtom medvetet eller omedvetet kan undertryckas under vissa omständigheter varför anamnestiska uppgifter kan vara av avgörande betydelse för att bestämma typ av tremor. Efterfråga specifika funktioner som att föra mat till munnen, dricka eller bära saker i en hand som en kopp, eller två händer som en bricka mm. Andra vanliga situationer som kan ge information om påverkad funktion är telefonsamtal, skriva respektive finmotoriska göromål.

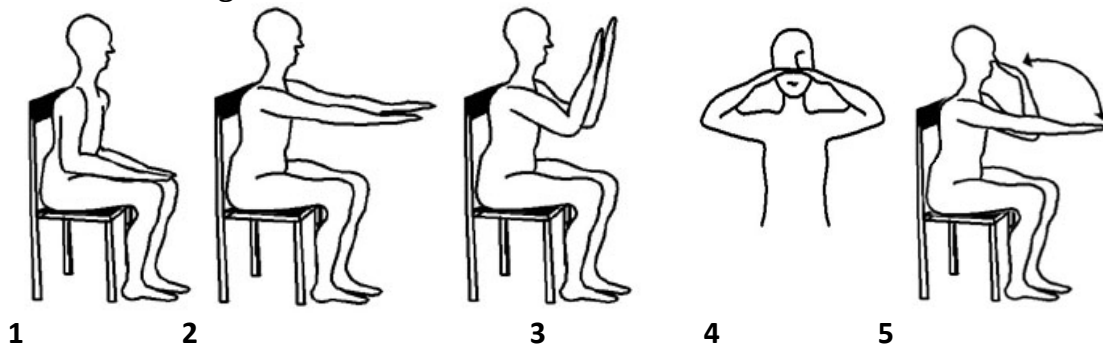
Det är av vikt att fastställa **huvudtyp av tremor** – främst förekomst av vilo-, positionell, och eller kinetisk tremor. Den anatomiska utbredningen kartlägges och eventuella specifika rörelser eller funktioner som påverkar förekomsten av tremor är av intresse att bedöma.

Ett neurologiskt och somatiskt status ger upplysningar om ev andra sjukdomstillstånd som kan komplicera behandlingen eller ger diagnos.

Fullständig medicinhistorik och eventuella effekter på tremorn av olika stimulantia, som alkohol, koffein och nikotin är av diagnostiskt intresse.

För att styra behandlingen är det ofta av intresse att kontrollera blodtryck, samt förekomst av eventuell obstruktivitet, eller astmatendens. Allergier påverkar ibland möjligheter att ge behandling.

2. Undersökningsteknik



Enkelt standardiserat tremortest:

1. Vilotremor. Patienten får sitta i stol, och avlastar armarna på karmar eller i knäet. Patienten skall ha händerna fria, och bör avledas för att bli avslappnad då muskelspänning kan minska eller påverka symtomet.
2. Hållning och positionstest, med utsträckta armar och handflatan mot golvet (pronerad) – hålles i positionen så att det inte är en rörelse; lämpligen vrides handflatorna från det pronerade läget till att handflatorna är mot varandra.
3. Hållning och positionstest. Flekterad i armbågsleden och handflatorna mot varandra med ca 1 – 2 dm mellanrum.
4. Hållning och positionstest och målinriktat test. Armbågarna lyfts till axel höjd och händerna hålls i höjd med halsen. Efter det kan pekfingerarna hållas mot varandra – med ca 5 cm avstånd, men inte nudda varandra.
5. Rörelsetremor – stor rörelse med hela armen så att rörelse genereras i axel-, armbågs och handlederna. Om rörelsen sker med öppna ögon och mot ett rörligt mål testar man integrationen mellan synfunktionen och de basala ganglierna och detta förstärker ofta tremor.

Ett klassiskt finger-näs test med slutna ögon testar specifik cerebellum och är lämpligt för att påvisa ataxi, men är mindre lämpligt för specifik tremor analys.

Under testet observeras eventuell tremor och effekterna av olika rörelser och hållningar.

Följande frågor bör besvaras:

Föreligger vilotremor?

Vad händer med tremor vid rörelse från ett viloläge.

Ökar tremorn, talar det för en kinetisk tremor komponent.

Minskar tremorn, talar det för vilotremor, och basala ganglie orsak

Föreligger positionell tremor?

Finns det hypertrofi, smärta, eller avtar tremor i samband med att andra muskler kopplas in vid vridning av handled eller motsvarande (noll-läge)?

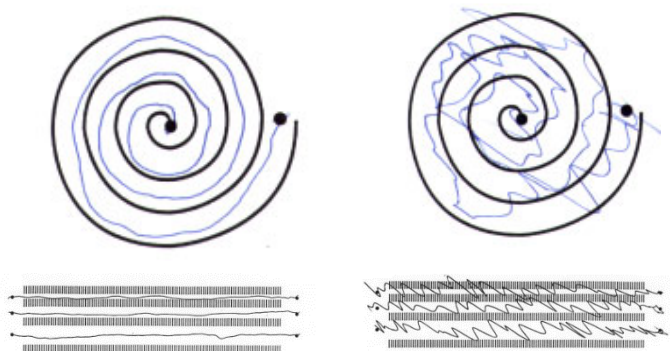
Minskar tremorn av ett sensoriskt trick – ”geste antagonistic”?

Finns det tecken till dysoni i annan kroppsdel?

Föreligger kinetisk rörelse?

Föreligger ataxi?

Rit/skrivtest



Parkinsons sjukdom

Essentiell tremor

Testet utförs med instruktionen att patienten skall hålla i pennan, men får inte avlasta armen mot underlaget eller på annat sätt låsa armen / handen. Archimedes spiral ritas vanligen innifrån ut, och de 3 linjerna börjar man vanligen med de bredaste mellanrummet och går uppåt. Bägge händerna prövas. Ett skrivprov med namn och adress kompletterar - detta kan genomföras med stöd mot underlaget för att dokumentera ev kompensationer mot tremor som patienten har funnit vara effektiva.

Mugg test

Två muggar/glas (helst hårda) med en del vatten hålls med utsträckta armar och vattnet hålls mellan kärlen. Försök till att föra kärlet till munnen som för att dricka.

Videodokumentation

Om patient och teknik tillåter är en kort videoinspelning av stort värde. Bedömning av tremor för diagnostik och för att följa behandlingseffekt lämpar sig mycket väl för dokumentation med video. Ett standardiserat test enligt ovan 1-2 som tar ca 1 – 2 minuter att genomföra ger vanligen en mycket god bild som speglar såväl funktionell påverkan som ger hållpunkter för tremortyp.

Diagnoskoder

När en specifik tremorform kan diagnostiseras används en G kod;

G 20.9 Parkinsons sjukdom

G 21.1 Annan läkemedelsutlöst sekundär parkinsonism

G 24.8 Andra specificerade dystonier

G 24.9 Dystoni, ospecificerad

G 25.0 Essentiell tremor

G 25.1 Läkemedelsframkallad tremor med tillägg av ATC koden för läkemedlet, eller

G25.2 Andra specificerade former av tremor

Symtom diagnos

R 25.1 Ospezifisk tremor

Differential diagnostik

Ataxi

Tremor kan misstas för ataxi och tvärtom.

Definitionsmässigt är ataxi oregelbunden, och inte oscillerande.

Termen intentionstremor kan vara förvillande och har tidigare använts vid tex former av ataxi, men är vanligen inte tremor, utan en ataxikomponent.

Ataxi förekommer i extremiteter, men också bål. Samtidig förekomst av nystagmus är ett observandum och talar för ataxi eller två samtidiga tillstånd.

Patofysiologi

1. Översikt – neurobiologiskt underlag

Tremormekanismerna skiljer sig sannolikt åt för olika tremorformer. Såväl perifera faktorer som faktorer i det centrala nervsystemet medverkar till att tremor uppstår.

Förenklat kan dock sägas att tremor som sjukdomsbegrepp uppstår när faktorer samverkar så att ett elektrofysiologiskt oscillerande tillstånd uppstår, och att sjukdom uppstår när en normal rörelsekontroll inte kan uppnås.

Av de perifera faktorer som bidrar är dels rent mekaniska trögheter i hud, senapparater och muskler, i kroppsdelen fortplantade hjärt- och kärlpulsationer, samt reflexer på muskel och spinalnivå.

Av de centrala mekanismerna är det de centrala taktgivare eller resonansfenomen i den reciproka aktiviteten mellan olika regioner i hjärnan som medverkar och ger upphov till olika typer av tremor och frekvenser. Det finns t.ex. flera hypoteser för att förklara parkinsonistisk vilotremor; som att den drivs av thalamiska taktgivare, av pallido-thalamisk resonans, av cerebello-thalamo-kortikal resonans, eller av patologisk synkronisering av neuron i globus pallidus. Gemensamt för dessa modeller är att de tänkta resonansfenomenen påverkas direkt eller indirekt av dopaminreceptor-aktivitet. Dopaminreceptoraktivitet utgör således ett neurobiologiskt underlag som förklarar parkinsonistisk vilotremor och neuroleptika-framkallad tremor. Andra neurobiologiska mekanismer bakom de empiriskt kända farmakologiska klasserna av medel som kan avhjälpa tremorsymtom är en kolinerg rytmisk mekanism finns i pons och hjärnstam samt i striatum, och en gabaerg/ beta-adrenerg mekanism i thalamus samt i cerebellum (se översiktsbild nedan).

Dessa taktgivare ger upphov till rytmicitet som är åldersberoende och frekvensen kan moduleras med en rad olika farmaka, samt olika stimulus som alkohol, koffein och nikotin.

Tremor kan i en förenklad form ses som ett elektrofysiologiskt system som sänder impulser till parvisa muskler. När impulstrafiken till musklerna av olika skäl blir motstridiga sker impulstrafiken oordnat, och onormala rörelser uppstår.

Om en patient har en benägenhet, förvärvad eller genetiskt betingad, kan dessa motstridiga sensoriska och motoriska impulser leda till ett självsvängande, oscillerande, elektrofysiologiskt system i hjärnan med tremor som ett fenomen. I rena elektroniska modellsystem, utan kemiska signalsubstanser, kan motsvarande oscillerande system uppstå spontant.

Behandlingar som bryter dessa fenomen är effektiva mot tremor. De centrala tremormekanismen är elektrofysiologiska system där läkemedel kan frekvensmodulera taktgivare och med det påverka tremorn. Elektrisk punktbehandling med djup elektrod stimulering kan inhibera effekterna av oscillationerna direkt, och det kan därför förutses att unika behandlingseffekter kan uppnås med denna teknik för vissa tremorformer.

Översikt – farmakologi

Baserat på de kända intracerebrala taktgivarna och deras farmakologi:

Acetylcholin	Antikolinergika minskar frekvens i pn taktgivaren och minskar tremor Kolinergika ökar tremor, tex kolinesterashämmare
Dopamin	Dopaminerga medel ökar impulstrafik genom basala ganglierna, och minskar tremor Anti-dopaminerga medel minskar impulstrafiken och ökar tremor
Gaba	Medel som minskar aktivitet i thalamiska kärnor och ger mindre tremor. Alkohol, bensodiazepiner och vissa anti-epileptika
Beta-adrenergika	Beta blockerare minskar frekvens i thalamiska kärnor och minskar tremor Beta stimulerande medel ökar frekvens och ökar tremor

Farmakologiska observationer

Alkohol i små mängder kan ha en unik effekt på essentiell tremor – som kan minska på 1 – 2 cl alkohol. Större mängder alkohol har en allmänt sederande effekt och kan då ha en tremor-reducerande effekt tex på Parkinson tremor. Anamnestiskt är det en (mycket) låg dos av alkohol med tremorreduktion som är intressant.

Små doser bensodiazepin har motsvarande effekt som alkohol, och patienten kan informeras om att 2 cl ren alkohol motsvaras av ungefär av samma mängd bensodiazepin i mg men utan motsvarande berusningseffekt.

Vid obehandlad Parkinsons sjukdom med hypokinesi och rigiditet är det inte ovanligt att tremor framträder efter start av behandling med dopamin ersättning. Denna tremor är att betrakta som ett avslappningsfenomen från muskelrigiditet/kontraktioner som motverkar vilotremor, och patienter bör informeras om att tremor inte speglar sjukdomens grad eller aktivitet.

Vid start av behandling med kolinesterashämmare kan tremor uppstå, men avtar vanligen efter en tid. Detta kan betraktas som en kompensation av en ”tremorfaktor” som kan motverkas, och individen har således en kompensatorisk kapacitet. Om en patient redan har ett dopaminersättande läkemedel är det ovanligt med att tremor framkallas av ett tillägg av kolinesterashämmare.

Behandling med olika beta-adrenergika stimulerande medel verkar på samma sätt.

Funktionell påverkan av tremor

Tremor är ett visuellt symptom, och det är inte ovanligt att patienter är själva omedvetna om att de har tremor eller inte uppfattar tremorn som störande, medan anhöriga och andra omgivande personer är mer störda.

Den reella funktionsinskränkningen bör analyseras, och inte eventuell grad av misspyrdande symptom. Det är viktigt att klargöra för vem skull skall utredning och behandling och bör diskuteras.

Icke farmakologiska behandlingar

Information

Information om vad tremor står för och dess orsaker och möjliga behandlingar är grundläggande för att hjälpa patienter med många former av tremor.

De flesta former av tremor ökar amplitud och i tremorfrekvens av olika former av stimulantia som koffein och nikotin. Om detta är tydligt är en effektiv behandling att eliminera så mycket av dessa faktorer som möjligt.

Läkemedel med potentiell tremorframkallande effekter kan elimineras eller dosreduceras.

De flesta former av tremor ökar vid muskulär trötthet, och vid mental trötthet. Faktorer som minskar detta i form av bättre ergometri, anpassade arbetsuppgifter, eller sömnförbättrande åtgärder kan ha effekt.

Stressreduktion

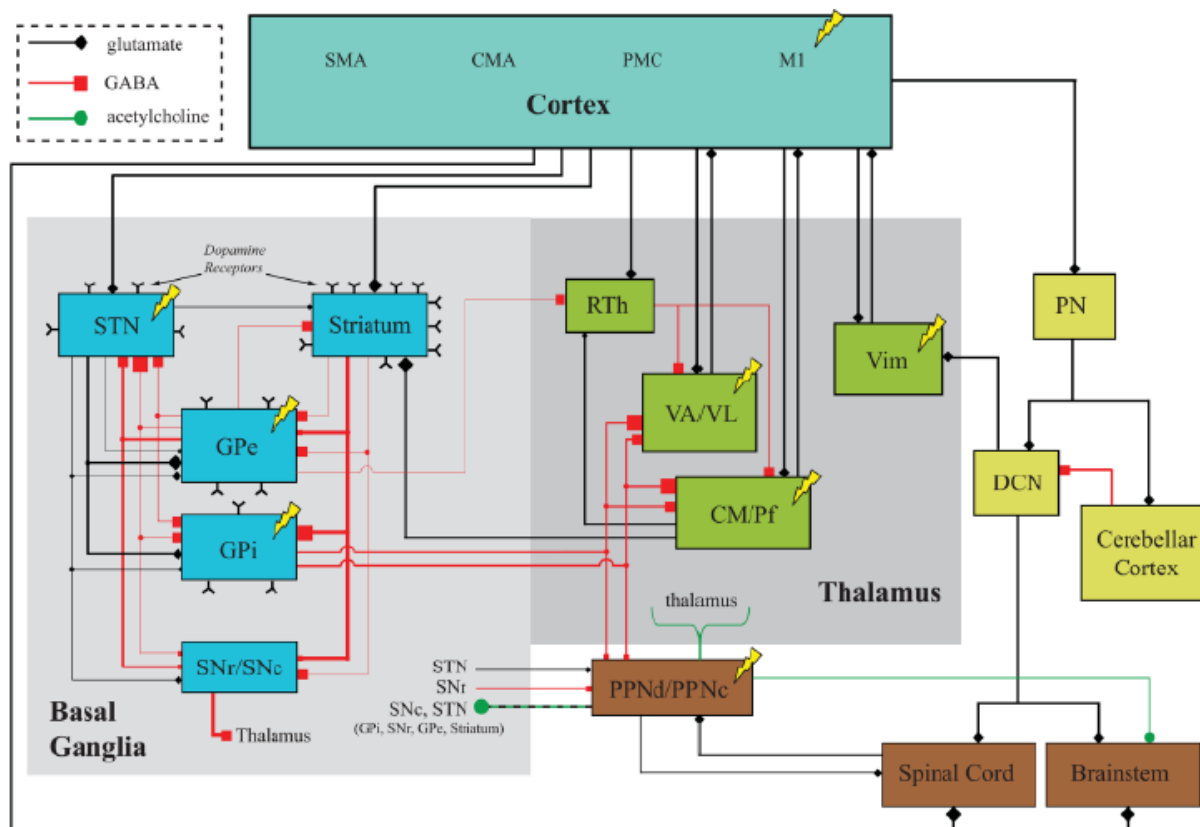
Många tremor former ökar vid vissa situationer och många patienter kan vittna om att försök till att aktivt undertrycka tremor motverkar sitt syfte; tremor kan ofta öka istället.

Det är dock möjligt att ge råd till patienter även i dessa fall för att ge redskap som i vissa fall kan leda till att tremor kan undertryckas effektivt.

Mental och fysisk träning att inför situationer när normal anspänning förekommer minimera dessa tremorförstärkande faktorer. Värme minskar och kyla ökar tremor och muskelspänningar.

Patienter med kinetisk eller positionell tremor kan i görligaste mån minska de mest påverkande situationerna; tex att hålla rörelser närmre kroppen istället för med utsträckta armar vid positionell tremor; använda tyngre föremål som inte påverkas lika lätt av tremor som lätta.

Översiktsbild- nervtransmittorer och kärnor med beskrivna oscillationer vid lesioner (blixtsymbol)



Johnson et al. Neurotherapeutics 2008; 5: 294-308

C. Tremor tillstånd

Förstärkt fysiologisk tremor

Förekomst

Tillståndet är vanligt och delvis åldersberoende. Prevalensen uppskattas till 10% av personer över 50 års ålder.

Etiologi

Alla friska individer har en fysiologisk tremor och det är ett normaltillstånd. Fysiologisk tremor kan påvisas över alla leder, och är en del av den normala kontrollen av rörelser och hållning. En normal biologisk fördelningsdistribution för synlig tremor föreligger, och är vanligen tydligast i mindre leder, med högfrekvent, låg amplitudig tremor. Större leder har lägre frekvens.

Förstärkning av den fysiologiska tremorn kan ske genom förstärkta perifert verkande reflexer, eller en påverkan av de centrala oscillatorerna (taktgivare).

Primär form

Utan identifierbar (yttre) faktor:

Kyla	Muskulär uttröttning
Anspänning	Stress
Oro	

Sekundär form

Med identifierbar (yttre eller endogen) faktor

Enkla stimulantia	
Koffein/tein	Nikotin
Annan sjukdom eller annat tillstånd	
Hypoglykemi	Hyperthyroidism
Hypokalcemi	Hyperthyreos
Njurinsufficiens	Vitamin B12 brist
Övriga stimulantia	
Amfetamin	Kokain
<u>Läkemedelsutlöst* se separat avsnitt</u>	
Beta-adrenerga medel / Bricanyl ® mfl	Adrenalin

Symtom

Bilateral extremitetstremor med relativt hög frekvens, finvågig men kan ha hög amplitud. Övergående. Kan finnas i ansikte och stämband.

Vanligen intermittent och utlöst av entydiga situationer (köld, muskeluttröttning, tillfällig anspänning - rampfeber, tillfällig stress - rädsla, skräck):

Vid mer frekventa, men situationsbetingade och konstanta symtom bör utredning ske med avseende på sekundära former, främst läkemedelsutlöst eller betingad av endokrina faktorer.

Vid unilateral tremor vid entydiga situationer får en kompletterande mekanism eftersökas, som en mindre lesion som antingen bidrar till tremor på ena sidan, eller slår ut tremor på andra sidan. Lesionen kan vara central eller perifer.

Differential diagnostik

Utredning av sekundära former bör ske, då kausal behandling kan finnas.

Diagnostik

Anamnes	Neurologiskt status
Allmänt somatiskt status	Provtagning efter riktad anamnes

Individuellt inriktad utredning med undersökningar och provtagning baserat på anamnes och symtom.

Utredning

Sekundära former

Hyperthyreos	T4/TSH eller annan rekommenderad lokal utredningstradition
Hypoglykemi	Glukos, HbA1c
Hypokalcemi	Ca, Ca-jon, albumin
Njurinsufficiens	kreatinin
B12 brist	homocystein, kobalamin samt folsyra

Läkemedelsframkallad ”toxisk” förstärkt fysiologisk tremor * se separat rubrik
Ev koncentrationsbestämning av relevant medel

Behandling

Kausal behandling är indicerad för de sekundära formerna. Ospecifik symtomlindrande behandling (tex beta-blockad, intermittent om möjligt) fram till kausalbehandling är genomförd, eller om tillräcklig grundorsaksbehandling inte uppnås kan kompletterande icke farmakologisk och farmakologisk tilläggsbehandling minska symtom.

Icke farmakologisk

Klar och för patienten förståelig information om tillståndet är mycket viktig för att skapa förståelse för tillståndet. Analys av situationer, funktionsinskränkningar av reell tremor bör tas upp till diskussion.

För stressutlösta symtom kan stressträning, ev situationsbetingad och annan målinriktad behandling vara effektiv.

Farmakologisk

Är sällan indicerad, men om inga kontraindikationer föreligger för betablockad är vanligen propranolol effektivt (doser mellan 10-320 mg), eller om mer selektiv betablockad har bättre tolerabilitet kan atenolol också ha effekt. Det är att notera att metoprolol enligt kontrollerade studier inte har effekt pga dess selektivitet. Om kontraindikation till betablockad föreligger kan gabapentin ha effekt eller liten dos bensodiazepin kan övervägas (som en kemisk snaps).

Kirurgisk

Är sannolikt aldrig aktuell mot förstärkt fysiologisk tremor. Omvärdering av diagnostiken bör ske om frågeställningen väcks.

Toxisk – sekundär läkemedelsframkallad tremor

Epidemiologi

Andelen med läkemedelsframkallad tremor av alla patienter med tremor är inte känd, men kan antas vara hög.

Generella risk faktorer för läkemedelsframkallad tremor är:

- ålder
- nedsatt njurfunktion, med nedsatt läkemedelsclearance
- leversjukdom med nedsatt läkemedelsclearance
- förekomst av hjärnlesioner
- polyfarmaci med interaktioner och ändrade effekter av endera medel som interagerar.

Vanligen symmetrisk

Alla typer av tremor kan förekomma; vilotremor, positionell och kinetisk tremor, ofta med blandformer.

Diagnostik

Läkemedelsanamnesen är mycket viktigt. Förekomst av tremor före start av behandlingen av ett misstänkt medel är viktigt att försöka kartlägga.

Finns samband mellan insättning av medel, och ev andra medel som genom interaktion kan ha lett till ökad effekt; . Utsättningsförsök ger ofta ledtråder.

Glöm inte att i diagnossättande ange:

Vanliga läkemedelsgrupper som kan ge upphov till tremor

Anti-astmatiska / beta adrenerga medel
Neuroleptika / antidopamineriga medel
Litium

Anti-depressiva, SSRI, SNSRI, NSRI

kolinesterashämmare

Immunofiliner, cyklosporin

Y40-Y59 Ogynnsam effekt av droger, läkemedel och biologiska substanser i terapeutiskt bruk

G25.1 Läkemedelsutlöst tremor

G25.2 Andra specificerade former av tremor

R 25.1 Ospecifik tremor

Essentiell Tremor

Definition: Essentiell Tremor, också kallad Familjär Tremor, är ett godartat men mycket långsamt progressivt neurologiskt tillstånd som förorsakar en ofrivillig skakning eller darrning av händerna, men kan också förekomma i huvudet, stämbanden, benen eller bålen. I stillasittande eller stående är skakningarna ofta inte synliga men de ökar successivt vid rörelse och ansträngning. I många fall söker man inte förrän sent i förloppet då skakningarna börjat bli ett påtagligt handikapp i vardagen. Essentiell tremor räknas som en "Movement Disorder". Den förväxlas många gånger med Parkinsons sjukdom. Sjukdomsbegreppet är vitt, och fn pågår en omvärdering av olika tremor tillstånd, men detta har ännu inte gett upphov till nya diagnoskriterier eller andra termer, men det kan förväntas inom de kommande åren.

Epidemiologi: Essentiell tremor förekommer i alla raser drabbar bägge könen med en angiven övervikt för män. Förekomsten är uppskattad till 0,4% av populationen. Symtomen ökar successivt med åldern och hos personer över 65 års ålder har man funnit en prevalens på 4.6%¹.

Diagnos: Diagnosen sätts vanligen vid neurologisk kroppsundersökning ("status"). Neurologiskt status skall vara normalt fränsett darrningen i händerna som ökar när dessa sträcks fram, belastas och vid målriktade rörelser som när patienten uppmanas placera fingertoppen på nästippen (kinetisk tremor). En undersökning med radiologisk teknik, så kallad DATSCAN, kan oftast särskilja från Parkinsons sjukdom i tveksamma fall. Essentiell tremor är oftast bilateral inom en relativt kort tid efter debut, men kan vara unilateral under den första tiden. Isolerad huvudtremor, och stämbandstremor förekommer men bör skiljas från dyston tremor. .

Patofysiologi: . Den patofysiologiska mekanismen bakom skakningarna vid Essentiell tremor är okänd. Många experimentella fynd talar för en sjukligt ökad aktivitet i nervbanor mellan thalamus, hjärnstammen och lillhjärnan. Studier med positronkamera talar för en sänkt aktivitet i hämmande GABA transmission i dessa bansystem. Små skador i thalamus ventro-intermedius kärna, liksom elektrostimulering där (Deep Brain Stimulation, DBS) kan kraftigt reducera amplituden på skakningarna. Det är också känt att alkohol redan i små mängder har en dämpande inflytande på skakningarna.

Etiologi: Essentiell tremor är en dominant ärftlig sjukdom i ca 60% vilket medför att risken för patientens barn att få sjukdomen är 50%. I vissa studier har man funnit kopplingar till LINGO1 genen (leucine-rich repeat and Ig containing 1 gene).

Behandling: När skakningarna ger upphov till handikapp kan behandling med betablockerare, speciellt de ospecifika som t.ex. propranolol eller atenolol, men metoprolol har en bevisad icke-effekt. Vissa antiepileptika (Primidon/Mysoline/Liskantin 250 mg, Primidon Era Medical 50 mg (ex tempore går inte längre att förskiva i doser 25 mg), Gabapentin/Neurontin, Topiramat/Topimax) många gånger ge lindring. Mest effektivt symtomlindrande behandling är intrakraniell elektrostimulering (DBS) vanligen i VIM kärnan i thalamus eller en kärna intill, zona inserta, ZI³.

Referenser för vidare läsning:

1. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord.* 2010 Apr 15;25(5):534-41
2. Wider C, Ross OA, Wszolek ZK. Genetics of Parkinson disease and essential tremor. *Curr Opin Neurol.* 2010 Aug;23(4):388-93.
3. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel Elble R. Treatment of patients with essential tremor *Lancet Neurology* 2011; 10 (2):148 - 161.

Primär Ortostatisk Tremor

Primär ortostatisk tremor är en central utlöst tremor, där oscillatorn troligen ligger i hjärnstammen. Epidemiologiskt saknas säkra uppgifter.

Primär ortostatisk tremor kännetecknas av

En subjektiv osäkerhet i stående, som mestadels bättras vid gång. Patienten har inga problem vid sittande eller liggande. I vissa fall kan detta leda till fall.

Förutom osäkerhet i stående och i vissa fall en synlig eller palperbar högfrekvent tremor i benmuskulatur, är den kliniska bilden normal.

Påvisande av 14-18 Hz mönster vid elektromyografi av benmuskulatur i stående.

Differentialdiagnostik

Flera olika tremorformer kan ge problem i stående; det gäller till exempel cerebellär tremor, essentiell tremor och Parkinsontremor. Gemensamt för dessa är emellertid att tremorfrekvensen är lägre. Påvisandet av en högfrekvent bentremor är därför av central betydelse för diagnosen. Upptill 20-50% av patienter med ortostatisk tremor kann ha ha ytterligare rörelsestörningar som Parkinsons sjukdom eller Restless Legs syndromet, RLS.

Diagnostik

Nödvärdigt

Neurologisk anamnes och status (inkl läkemedelsanamnes)

Kvantitativ tremoranalys med EMG (påvisande av 14-18 Hz Tremormönster) i hållningsmuskler, främst vader.

I vissa fall

Utvidgad laboratoriediagnostik (beroende på klinisk misstanke)

MRT vid differentialdiagnostiska problem

Vid ovanliga differentialdiagnostiska frågeställningar kan inneliggande utredning vara indicerad.

Terapi

Gabapentin, 1200-2400 mg/d (Rodrigues et al., 2006, Evidente et al., 1998)

Clonazepam, 1.5-6 mg/d (Gerschlager et al., 2004)

Primidon, 62.5 – 500 mg/d (Gerschlager et al., 2004)

Kombinationsbehandling kan ha en additiv effekt.

Effekten av Gabapentin påvisades i en placebo-kontrollerad studie med cross-over design, varvid effekt på tremor och livskvalitet demonstrerades. Övriga studier är icke-kontrollerade. L-dopa har ingen effekt.

De patienter med annan samtidig neurologisk sjukdom/tillstånd kan behandlas på vanligt sätt som för dessa tillstånd, med en viss effekt på den ortostaisk tremorn.

Dyston tremor

Epidemiologi

Det finns inga tillförlitliga uppgifter angående detta.

Definition

Tremor i en kroppsdel/extremitet som även uppvisar tecken till dystoni. Dystoni definieras som en samtidig kontraktion av motverkande muskler kring en led. Dystoni kan saknas i den tremorösa kroppsdelens men kan förekomma i annan kroppsdel/extremitet.

Aktions- och positionell tremor, sällan vilotremor. Kan förekomma vid specifika aktiviteter t ex skrivtremor. Det kan förekomma unilateralt, men också bilateralt.

OBS stor risk att diagnos essentiell tremor felaktigt ställs (det dystona inslaget kan vara diskret och lätt att missa). Även risk att förväxlas med PS.

Diagnos

Anamnes

Status

Lab: Leverstatus, elektrolyter, kreatinin, thyroideastatus, ceruloplasmin (Genetiska tester t ex DYT1)

MR hjärna/ryggmärg

Behandling

L-DOPA behandlingsförsök (särskilt hos yngre). Upptrappning till 100mg x 3, tre månaders behandlingsförsök.

Trihexyphenidyl/Pargitan (3– 15 mg/d)

Andra antikolinerga medel (exv Norflex 100 mg x 2-3)

Propranolol/Inderal (120– 240 mg/d)

Lioresal/Baklofen (15– 60 mg/d)

Tetrabenazine, Tetmodis, Xenazine 25 mg; (½-1 x 3: 37,5-75 mg/d)

Clonazepam, Iktorivil 0.5 och 1 mg(1,5– 6 mg/d)

Botulinumtoxin - som vid annan dystoni

Djup hjärnstimulering (DBS) - i första hand GPi - globus pallidum stimulering

Tremor vid idiopatisk Parkinsons sjukdom

Patofysiologi

Vilotremor, bradykinesi och rigiditet vid Parkinsons sjukdom orsakas primärt av nigrostriatal degeneration. Tremor beror på oscillerande neuronal aktivitet i centrala nervsystemet och anses inte vara kopplad till några perifera faktorer. Talamus har en särskild betydelse i kontakten mellan basala ganglier och motorcortex och är därför ett lämpligt mål för DBS vid tremordominant sjukdom.

Klinisk bild

Vid idiopatisk Parkinsons sjukdom är vilotremor typisk, men inte patognomon. Skakningarna uppträder i vila – vid debuten oftast i en arm – och kan vara det symptom som för patienten till sjukvården. Unilateral symptomdebut är ett diagnostiskt kriterium för idiopatisk parkinson, men förekommer vid andra tillstånd. Den karakteristiska vilotremorn talar starkt för idiopatisk Parkinsons sjukdom – diagnosen är korrekt i över 90 % av fallen om den baseras just på vilotremor. Frekvensen av skakningen är omkring 4-6 Hz och kan se ut som "pillertrillartremor" i fingrarna. Ibland kan frekvensen vara högre tidigt i förloppet. Tremorn upphör vid aktivering och armar-framåt-sträck, men återkommer strax efter att aktiveringen slutat. Vilotremor är således inte fysiskt funktionshindrande men kan upplevas socialt besvärande. Vid tremor kan kugghjulsrigiditet noteras vid undersökning. Stress och oro kan framkalla tremor, ett faktum som gör att man kan provocera fram tremor om den just vid undersökningstillfället saknas. Om man vill undersöka tremorförekomst i övre extremiteterna ska patienten sitta med händerna vilande mot knäna och koncentrera sig på t.ex. huvudräkning. Vilotremor förekommer oftast i arm/hand/fingrar, men kan också ses i nedre extremiteterna, bålen, hakan och läpparna.

Postural tremor och aktionstremor kan förekomma, men tidigt i sjukdomsförloppet är det ovanligt. Tremorn kan då störa aktiviteter, men intentionstremor förekommer inte vid idiopatisk parkinson.

Tremor vid Parkinsons sjukdom är vanligen 'off'-relaterad, dvs uppträder bara i perioder av suboptimal behandlingseffekt, t.ex. dosglapp. Det finns mellanformer med en normal rörlighet men inte tillräcklig effekt för att slå ut tremoraktivitet då tremor kan förekomma i en "on-liknande" fas. Det förekommer också att efter start av dopaminersättning att tremor kan komma fram hos patienter som tidigare inte haft tremor. Det är då vanligen en effekt av att en uttalad rigiditet minskar och som därmed kan släppa fram tremorn. Det är viktigt att särskilja tremor från dyskinesier som induceras av dopaminerga läkemedel, eftersom de båda tillstånden vanligen behandlas på diametralt motsatta sätt. Typiskt är att tremor är mer regelbundna, alternerande rörelser och med lägre amplitud.

Tremordominant Parkinsons sjukdom är vanligare bland yngre personer, medan äldre oftare har en akinetisk-rigid variant (på engelska benämns den senare ibland postural instability/gait disturbance). Den tremordominanta varianten anses ha långsammare progress och anses vara mer lättbehandlad men också förenad med mer motoriska fluktuationer. Det är något vanligare med tremor bland kvinnor med parkinson. I sena stadier av sjukdomen kan tremordominansen gå över till att bradykinesin dominerar och symptomet vilotremor kan då upphöra helt.

Differentialdiagnostik

Monosymtomatisk vilotremor, dvs parkinsondiagnos kan inte ställas förrän bradykinesi och rigiditet tillkommer, vilket kan dröja många år. PET kan påvisa dopaminerg denervation hos dessa patienter och man kan alltså betrakta det som ett förstadium till Parkinsons sjukdom.

Benign vilotremor, essentiell tremor.

Dyston tremor – se separat rubrik. Begreppet SWEDD avser patienter med unilateral tremor och bla hypokinesi, men med normal dopamin avbildning (symptoms without evidence of dopamine deficiency), orsakas ofta av dyston tremor.

Behandling

Tremor vid idiopatisk Parkinsons sjukdom behandlas i första hand med dopaminerga läkemedel (L-DOPA, dopaminagonister, MAO-B-hämmare). Effekten kan dröja veckor till månader tidigt i sjukdomsförloppet men är sedan i regel god, precis som effekten på bradykinesi. Om parkinsonläkemedlen har otillräcklig effekt trots dosoptimering kan behandling med antikolinergika övervägas, dock med risk för kognitiva biverkningar. DBS i talamus VIM-kärna, eller zona incerta är effektiva behandlingar mot parkinsontremor. Unilateral talamusstimulering kan ges vid ensidig tremordominant sjukdom, men bilateral stimulering kan också användas vid mer spridd tremor. Talamusstimulering har i princip ersatt talamotomi. Bilateral DBS mot subthalamicus-kärnorna (STN) är också effektiv mot tremor och används när fler symtom än tremor är besvärande. STN-DBS är därför vanligare än VIM-DBS.

Läkemedel som ges vid essentiell tremor används sällan vid parkinsontremor, såvida inte patienten har båda sjukdomarna samtidigt, vilket kan förekomma. Dock finns det rapporterat att propranolol har effekt vid parkinsontremor. Klozapin, ett atypiskt neuroleptikum, kan lindra parkinsontremor, men kräver monitorering av leukocyter pga risk för agranulocytos.

Från Terapiråd vis Parkinsons sjukdom 2013 v 6.

4. Terapi vid kvarvarande symtom

Tremor

Behandlingen av tremor bör inrikta sig på *de facto* funktionshinder, för arbete, störningar i ADL-funktioner eller sömn. Man bör diskutera med patient och anhöriga vad som utgör problemet. Tremor som generande symtom utan funktionshinder, bör man vara sparsam med insatser emot, då detta kan leda till överbehandling i förhållande till andra funktioner med risk för snabbare utveckling av komplikationer. Tillfälliga belastningar och stressframkallande episoder med tremor kan eventuellt behandlas med tillfälliga, icke-dopaminerga medel.

Intermittent tremor	Permanent tremor men intermittent funktionsstörning	Svår funktionsstörning
β-blockad (propranolol/atenolol), bensodiazepin	dopaminagonist, ev intermittent apomorfininjektion, antikolinergika	intermittent apomorfin injektion, (ApoGo-PEN) DBS

Cerebellär tremor

Definition

Långsam rytmisk aktionstremor ca 3-5 Hz av intentionstremor typ, då tremorn i en extremitet ökar vid närmandet av ett mål. Tremorn är ipsilateral till skada i cerebellum eller descenderande fibrer i superiora cerebellära pedunkeln. Tremorn bör inte förväxlas med ataxi som är en större koordinationsstörning av en rörelse. Cerebellär tremor varierar i amplitud.

Diagnos

Predominans av intentionstremor med avsaknad av vilotremor samt långsam frekvens under 5 Hz. MRT av hjärna och lillhjärna.

Patofysiologi

Normalt har cerebellum ett återkopplingssystem med konstant information från perifera receptorer för att justera en pågående rörelse. Kortiko-cerebellära banor initierar korrigering av pågående rörelse.

Cerebellum signalerar en rad rörelser till cortex och nucleus dentatus bearbetar dem och korregerar vid behov.

Kortex skickar motorplaner till cerebellum som återkopplar och ev korregerar rörelsen.

Den viktigaste banan är cerebello-dantata-rubro-thalamiska. Cerebellär tremor orsakas av skada någon av de cerebellära kärnorna eller deras banor i superiora cerebellära pedunkeln upp till nucleus ruber men inte förbi den. Skada i cerebellära cortex förorsakar inte tremor.

Etiologi

MS, trauma, degenerativa cerebellära tillstånd (ärftliga och sporadiska):

Förekommer inte vid normalt åldrande. Bilateral vid degenerativa och toxiska tillstånd, medan infektioner, trauma, demyeliniserande plaqueger upphov till unilaterala symtom. Toxisk: etyl, tungmetaller, lithium, läkemedel (antikonvulsiva främst fenytoin men också andra, antidepressiva, neuroleptika). Malignitet, paramalignt fenomen (Hu, Ro och Yo antikroppar). Wilsons sjukdom, endokrina tillstånd, infektioner.

Behandling

Propranolol, primidon, karbamazepine, klonazepam, topiramate

D. Neurokirurgisk behandling av tremor

1. Metoder, biverkningar

Neurokirurgisk stereotaktisk behandling av rörelserubbningar har lång tradition i Sverige. Pallidotomi och thalamotomi föregick effektiv farmakologisk behandling vid sjukdomar med rörelserubbning. Den lesionella neurokirurgin var till en början empirisk och innebar att centrala kärnor lederades genom upphettning av spetsen av en i hjärnan införd elektrod. Sedan mitten av 1990-talet har tidigare lesionella neurokirurgiska tekniker ersatts av högfrekvent elektrostimulering i hjärnan (Deep Brain Stimulation, DBS). DBS har fördelar genom att endast orsaka obetydlig hjärnparenkymskada, genom att vara justerbar i relation till individuell symtomatologi och symtomutveckling, samt genom metodens reversibilitet. DBS är numera en neurokirurgisk rutinmetod för behandling av tremor och andra rörelserubbningar.

Gammakniv – stereotaktiska lesioner genom riktad fokal strålning är inte justerbar och det finns exempel på sent uppkomna strålningseffekter med större utbredning med utveckling av komplicerade symtom varför tekniken inte bör användas utom i mycket speciella fall.

Stereotaktiskt riktat ultraljud ger likaledes upphov till en lesion och det är oklart om hur länge effekter består samt om eventuella ogynnsamma seneffekter kan uppstå.

DBS-tekniken innebär att permanenta elektroder (1.27 mm i diameter) implanteras med hög precision i basalganglieområdet och ansluts till impulsgivare (pacemaker). Impulsgivaren är programmerbar för variation av det elektriska fältets konfiguration. Elektrostimuleringens styrka, impulsfrekvens och impulsvidd kan varieras efter behov genom extern programmerare. Mekanismen för effekten är inte helt klarlagd, men i huvudsak utnyttjas en blockerande effekt på sekundär neuronal överaktivitet antingen direkt genom depolarisationsblockad eller indirekt genom stimulering av inhibitoriska neuron. På så sätt uppnås liknande effekter som vid den äldre lesionskirurgin. De anatomiska målpunkterna (targets) i hjärnan är i princip de samma. I likhet med farmakologisk behandling är den neurokirurgiska behandlingen symtomatisk och målet är att förbättra patientens funktionstillstånd till en högre grad av oberoende.

Kirurgisk komplikationsrisk vid DBS-kirurgi är låg: symtomgivande blödning <1 %; infektion <3 %. Elektroniska fel i utrustningen är sällsynt men kan förekomma, med behov av reoperation, exempelvis genom elektrodfraktur eller brott på förlängningskabel. Batteriet varar, som regel, i 4-7 år beroende på använda stimulatorinställningar och laddningsbara enheter är nu tillgängliga. DBS biverkningar är till stora delar beroende på hur patienter selekteras och hur väl placerad elektroden är samt optimering av inprogrammeringen. I stora serier från erfarna centra är biverkningsfrekvensen låg.

Biverkningar orsakade av stimuleringen kan upphävas genom att stimuleringen justeras eller stängs av. I olika former har beskrivits i litteraturen. En direkt stimuleringsbiverkan karaktäriseras av att den försvinner om DBS stängs av och återkommer vid aktivering av DBS. Biverkningsprofilen varierar något mellan de olika målen, men är tämligen likartad. Generellt är biverkningsrisken störst vid DBS hos äldre patienter och vid bilaterala operationer. Vanliga stimuleringsutlösta biverkningar är:

1. Sensoriska fenomen (parestesier).
2. Motorisk rubbning med kontralateral fokal dystoni, alternativt muskelsvaghet.
3. Talrubbning (dysartri);
4. Cerebellära symtom som ataxi, dysmetri, gång- och balanspåverkan.

Motorisk påverkan, inklusive dysartri, kan orsakas av spridning av strömmen till capsula interna. Motorisk påverkan med dystoni, samt cerebellära symtom, inklusive dysartri uppkommer dock ofta i själva målområdet. Det är av vikt att skilja på dessa situationer, då det ofta sker en habituering i det senare fallet som tillåter en gradvis ökning av stimuleringen.

2. Indikationer – kontraindikationer

Generellt är neurokirurgisk behandling vid tremor indicerad när medicinsk behandling inte ger tillfredsställande funktionellt resultat i det individuella fallet.

Stor vikt bör fästas på patientens upplevda handikapp. Indikationen för kirurgi varierar vidare med tremortyp. Således bör en mer frikostig attityd råda gällande ET, PD och dystona tremorformer, där sannolikheten för ett gott postoperativt resultat är hög, medan en mer försiktig hållning bör intas gällande övriga tremorformer, där effekten av DBS ofta är begränsad.

Ur operationsteknisk synpunkt kan anatomiska varianter i det intrakraniella rummet eventuellt utgöra hinder för okomplicerad kirurgi och förutom neurologisk diagnostisk utredning fordras därför preoperativ neuroradiologisk utredning med MRT. För att komma ifråga för kirurgisk behandling skall patienten remitteras till de multidisciplinära DBS-team, som finns vid universitetssjukhusen.

Absoluta kontraindikationer för operation är få, men kroniska infektioner som osteit och andra infektioner, som kan leda till infektion av elektrod och impulsgivare utgör ett absolut hinder.

Relativa kontraindikationer är pågående behandling med warfarin (Waran®) och pågående behandling med pacemakerbehandling. Speciella överväganden och åtgärder behövs och i vissa fall utgör det hinder för operation. I övrigt utgör kognitiv svikt den vanligaste kontraindikationen och med anledning av associerade sjukdomar och risk för kognitiv påverkan, hög ålder. Vidare måste det beaktas att svårare psykiatriska tillstånd, inklusive beroendesyndrom, kan minska möjligheterna till en framgångsrik behandling. Riskerna med att en eventuell existerande balans eller talrubbning kan förvärras måste också vägas mot vinsterna av ingreppet.

3. Målpunkter för DBS

För närvarande används tre olika mål i Sverige och resten av världen vid behandlingen av ET (och i varierande . Nucleus ventralis intermedius thalami (Vim), Posterior subthalamic area (PSA) med Zona incerta och radiatio prelemniscalis, samt nucleus Subthalamicus (STN). En analys av de olika områdenas relativa meriter försvåras av deras närhet till varandra. Vim är det etablerade målet vid ET, men ofta har elektroden under operationen förts ned i PSA, som ligger direkt under Vim, och upprepade studier av vad som kallas Vim DBS har visat att den bästa effekten vanligen erhållits från kontakter i PSA. Ett fåtal studier har utförts där målet valts direkt i PSA, och resultaten har här varit mycket goda. Gällande STN existerar förutom enstaka fallbeskrivningar en större studie som visat på goda resultat hos vissa patienter, medan andra ej svarade på behandlingen.

Utifrån det aktuella kunskapsläget förefaller det bästa alternativet vara att identifiera målpunkterna i PSA och i Vim, varefter elektrodbanan planeras så att två kontakter placeras preliminärt i PSA och två i Vim, varvid det exakta djupet avgörs under den peroperativa utvärderingen. STN utgör ffa ett alternativ när Vim/PSA till följd av exempelvis lesioner ej är lämpligt.

Uni- eller bilateral kirurgi

Bilateral kirurgi ger naturligtvis den största symtomreduktionen hos bilateralt afficerade patienter. Dock medför bilateral kirurgi en större risk för biverkningar, som exempelvis dysarti och balanspåverkan. Risken förefaller öka med stigande ålder, varför bilateral kirurgi bör utföras allt mer restriktivt med tilltagande ålder.

Tremorformer

Tremor vid Parkinsons sjukdom: DBS vid PD behandlas i ”Svenska riktlinjer för utredning och behandling vid Parkinsons sjukdom”. I korthet så är resultaten väl dokumenterade och mycket goda avseende tremorkomponenten vid såväl STN DBS som Vim/PSA DBS.

Essentiell tremor: Effekten väl dokumenterad och god. Vim/PSA utgör förstahandsalternativet, men STN är ett möjligt alternativ.

Tremor vid dystoni, dyston tremor samt uppgiftsspecifik tremor: Tremor hos patienter där det dominerande symtomen är av dyston natur svarar vanligen väl på pallidumstimulering. Dyston tremor samt uppgiftsspecifik tremor torde i praktiken ofta förväxlas med ET. Resultaten av DBS i Vim/PSA är i dessa fall goda.

Ortostatisk tremor: En fallbeskrivning där bilateral Vim DBS gav god effekt.

Cerebellär tremor (inklusive MS-tremor): Begränsat material. Den stora svårigheten ligger i att utskilja vad som är ataxi och vad som är tremor, då en förbättring endast kan förväntas gällande den senare komponenten. Avseende Vim DBS kan en tremor-reduktion om ca 30% förväntas. Dock stora individuella skillnader. Det har föreslagits att effekten är klart bättre hos patienter med en tremorfrekvens över 3 Hz. Betydligt bättre resultat har nyligen presenterats för totalt 6 patienter opererade med PSA DBS.

Holmes tremor (rubral tremor): Begränsat material (ca 15 patienter). Resultat förefaller vara jämförbara med cerebellär tremor.

Neuropatisk tremor: Två fall av sannolik neuropatisk tremor beskrivna beskrivna där Vim/PSA DBS gav en måttlig effekt. Sannolikt torde ingen större effekt kunna förväntas avseende eventuell associerad ataxi.

4. Postoperativ medicinering och elektrostimulering

För optimalt resultat krävs specialisterfarenhet med samverkan mellan neurokirurgi och neurologi. Stor förtrogenhet med DBS och symtomanalys behövs, särskilt vid misstanke om stimuleringsinducerade biverkningar, och därför ligger ett huvudansvar för behandlingskontroller och adekvat uppföljning hos de neurokirurgiska/neurologiska teamen vid universitetsklinikerna, som inlett behandlingen. Individuella arrangemang måste därefter upprättas med andra kliniker.

5. Speciellt handhavande

Vid EKG stängs impulsgivarna av och startas efteråt.

Kontraindikationer och varningar (DBS)

Ett DBS-system innehåller elektroniska komponenter, som kan påverkas av och även påverka annan elektronik. Alla patienter får information om detta.

1. **Hjärtpacemaker** utgör en relativ kontraindikation, framför allt förmaksstyrd pacemaker, som teoretiskt, genom interferens skulle kunna bli påverkad av DBS-inställd frekvens. DBS kan dock programmeras så att detta problem ej uppkommer.

2. Rutinundersökning med **MRT** är kontraindicerad vid DBS. Den starka magneten i MR kan påverka DBS-inställningarna och ändra dessa med svåra biverkningar som följd alternativt förstöra stimulatorens elektronik. Det finns en risk att inopererade kablar fungerar som radioantennar, med elektromagnetiska fält från MR, som överför kraftig energi till den inopererade elektroden. Elektrodens poler kan då värmas upp till ett gradtal som leder till termisk hjärnparenkymskada. Eventuell MRT utförs endast efter beslut och direkt övervakning av DBS-teamet.

3. **Operationer** av patienter med DBS. Ur narkossynpunkt finns inga kontraindikationer. Att tänka på är att DBS-frekvensen kan uppfattas på EKG och ge en störning med den frekvensen (vanligen 130-185 Hz) stimulatorn är inställd på. Problemet kan lätt lösas genom att ändra placeringen av EKG-elektroden eller genom att ha DBS avstängd.

4. **Kirurgisk diatermi** skall användas med eftertanke. Det finns ingen kontraindikation mot bipolär diatermi, men vid ingrepp i ansikte och på hals skall energinivån hållas så låg som möjligt. Relativ kontraindikation finns mot monopolär diatermi. Måste monopolär diatermi användas skall neutralplattan placeras på sådant sätt att det elektriska fältet inte direkt kommer att omfatta DBS-dosan eller området för kabel mellan dosa och hjärnelektrod. Konsekvenserna är likartade dem vid MRT.

E. Tillstånd och diagnoser där tremor kan före komma:

1. Multipel systematrofi (MSA)

Symtom: En progressiv, sporadisk neurodegeneration som karakteriseras av autonom dysfunktion, parkinsonism, ataxi och pyramidbanesyntom i vilken kombination som helst. Symtom kan innefatta ortostatisk hypotension, urininkontinens, inkomplett blåstömning och erektil dysfunktion, bradykinesi, rigiditet, dysartri, **tremor (även vilotremor)** blickriktningssnystagmus, positivt Babinskis tecken, postural instabilitet samt ataktisk gång. *Utredning:* MR med avseende på putamen, pons, hjärnstam och cerebellära pedunklar (mellersta). Likvoranalys (neurofilament), urodynamisk undersökning och ortostatiska test.

Behandling: Information. Levodopa (upp till 1000 mg/dag) och dopaminagonist i adekvata doser som kan ha god effekt som dock är långsamt avtagande i sjukdomsförloppet och kan förvärra blodtrycksproblematiken. Amantadin bör provas med 200-300 mg dagligen. Blodtryckshöjande medel kan behövas, se C. V. 2. KAD eller suprapubiskateter kan krävas. Vid stridor kan C-PAP eller tracheostomi övervägas. Överväg PEG vid sväljningssvårigheter/ aspirationsrisk.

2. Progressiv supranukleär pares (PSP)

Symtom: Hypokinesi och rigiditet, ofta symmetriskt. Långsamt tilltagande balanssvårigheter och fallrisk. Långsamt tilltagande tal- och sväljningssvårigheter. Förlångsamning av kognitiva, frontala funktioner. Ögonsymtom med låg blinkfrekvens, blefarit och nedsatta sackader samt tilltagande vertikal blickpares vilken långsamt utvecklas till supranukleär blickparalys. **Vilotremor och annan form av treor kan förekomma.** Ögonlocksdispraxi. Nedsatt frontal inhibition. Upprepade fall tidigt, ofta bakåt. *Utredning:* MR med avseende på atrofi av mesecephalon, cerebellum, pons, övre cerebellära pedunklar. Likvor med förhöjd fosfo-Tau och neurofilament samt lågt β -amyloid.

Behandling: Information om hög fallrisk, samt hög risk för aspiration. Tidigt insatta gånghjälpmedel och tidigt insatt logopedbedömning av aspirationsrisken. Levodopa upp till 1000 mg dagligen samt Amantadin 200-300 mg dagligen kan provas försiktigt med hänsyn till konfusionsrisken.

Osteoporosbehandling (kalk + D3-vitamin eller bifosfonat) vid fallrisk. Behandling med ögonsalva mot blefarit och botulinumtoxin vid ögonlocksdispraxi.

3. Kortikobasal degeneration (CBD)

Symtom: Progressiv unilateral hypokinesi och rigiditet, med motorisk apraxi och med kortikala defekter (afasi, parafrasi, kortikal sensorisk defekt m.m.). **Myoklonier**, "alien limb"-symtom (främmande armsymtom) och relativt snabbt uppkomna dystonier och kontrakturer. Dåligt levodopasvar. *Utredning:* MR undersökning med avseende på unilateral kortikal atrofi. Blodflödesmätning av kortex med avseende på selektiva defekter. Likvoranalys av fosfo-Tau.

Behandling: Låg dos levodopa och låg dos dopaminagonist bör provas. Amantadin kan ha gynnsam effekt och bör provas.

4. Demens med Lewy-inklusionskroppar (DLB)

Symtom: Progressiv kognitiv degeneration, som interfererar med dagligt liv, som inte nödvändigtvis omfattar minnesproblem. Uppmärksamhets- och fronto-subkortikal samt visuospatial dysfunktion med fluktuerande symtom. Återkommande visuella hallucinationer, som karakteristiskt är detaljerade och väl beskrivbara. Motoriska parkinsonsymtom inom ett år från kognitiv svikt. **Vilotremor.**

Utredning: Klinisk bild. Neuropsykologiska tester. Likvoranalys med nervskademarkörer. MR, DATSCAN och SPECT-undersökning.

Behandling: Information och stöd. Levodopa och låg dos dopaminagonister. Memantin, Ebixa[®] och kolinesterashämmare. Neuroleptika är kontraindicerade då de kan ge livshotande biverkningar.

F. Organisatoriska aspekter

I. Övergripande behandlingsstrategi:

Individuellt anpassad symtomprofilerad terapi

II. Vårdsnivå - Vårdkedja

Tremor är ett vanligt symtom:

Korrekt diagnos är en förutsättning för bäst behandlingsresultat.

Inför diagnostik och inledande behandling bör därför kontakt tas med **specialistläkare som har kunskap och erfarenhet av att handlägga tremor, t.ex. neurolog eller geriatriker** med kompetens för differentialdiagnostik.

III. Körkort

Sannolikt inte aktuellt för många tremor patienter men vissa läkemedel kan påverka vakenhet och uppmärksamhet, ffa anti-epileptika; gabapentin, topiramat, primidon.

G. Diagnoskriterier (ej validerade översättningar från engelskan)

1. Essentiell Tremor (ET)

Deuschl G, Bain P, Brin M et al. Consensus statement of the Movement Disorder Society on tremor. Ad hoc scientific committee. *Movement Disord* 1998; 13 (suppl 3): 2-23.

Louis E.D, Ottman R., Ford B, et al. The Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor: Methodologic issues in essential-tremor research. *Neuroepidemiology* 1997; 16: 124-133.

Konsensuskriterier:

A. Definitiv essentiell tremor

1. Inklusionskriterier:

- Bilateral postural tremor med eller utan kinetisk tremor, omfattande händer och underarmar,
- som är synlig och bestående
- Duration >5 år

2. Exklusionskriterier:

1. Andra onormala neurologiska fynd (förutom tremor och Froments tecken)
2. Närvaro av faktorer som är kända att orsaka förstärkt fysiologisk tremor
3. Pågående eller nyligen behandling med farmaka som kan ge tremor eller ett abstinensstillstånd
4. Direkt eller indirekt trauma mot nervsystemet, inom 3 månader före debut av tremor
5. Anamnestiska eller kliniska bevis för psykogena orsaker
6. Övertygande bevis för plötslig debut eller bevis för stegvis försämring

B. Sannolik essentiell tremor

1. Inklusionskriterier:

- Samma som ovan
 - Duration >3 år
- ###### 2. Exklusionskriterier:
- Samma som ovan
 - Primär ortostatisk tremor
 - Isolerad rösttremor
 - Isolerad positionsspecifik eller rörelsespecifik tremor
 - Isolerad tung- eller kindtremor

C. Möjlig essentiell tremor

1. Inklusionskriterier:

- Typ 1: A. Personer som uppfyller kriterier för definitiv eller sannolik essentiell tremor men som uppvisar andra neurologiska tillstånd (parkinsonism, dystoni, myoklonus, perifer neuropati, RLS). B. Personer som uppfyller kriterier för definitiv eller sannolik essentiell tremor men som uppvisar andra neurologiska symtom av oklar signifikans
 - Typ 2: Isolerad tremor av oklar relation till essentiell tremor
- ###### 2. Exklusionskriterier:
- Samma som nr 2-4 under definitiv essentiell tremor

The Washington Heights Essential Tremor kriterier:

Definitiv Essentiell Tremor:

1. Vid undersökning, A+2; postural tremor i minst en arm (huvudtremor kan också förekomma men är otillräcklig för diagnos)
2. Vid undersökning krävs
 - a) en 2-gradig kinetisk tremor (se nedan) vid minst fyra rörelser (enligt tremor bedömningen nedan) eller
 - b) en 2-gradig kinetisk tremor vid ett moment och en 3-gradig kinetisk tremor vid ett andra moment
3. Om anamnestiskt tremor finns i den dominant hand/armen, skall tremorn interferera med minst en aktivitet under daglig verksamhet (ADL; äta, dricka, skriva, använda handen). Om det vid undersökning inte påvisas tremor, bortses från anamnesen.

4. Mediciner som kan orsaka tremor, hypertyreos, alkohol eller dystoni är inte etiologiska faktorer.
5. Icke psykogen tremor (bisarra hållningar/uttryck, inkonsistens, avledbarhet eller andra psykogena förtecken vid undersökning).

Tremorbedömning:

Gradering görs efter standardiserade rörelser och göromål (hälla vatten från ett glas till ett annat glas med raka sträckta armar; ta vatten med sked ur glas; dricka vatten ur glas; finger-näs-test; rita en spiral på papper (utan stöd mot underlaget).

0 = Ingen påvisbar tremor

1 = Liten amplitud, knappt synlig/förnimbar; eller intermittent närvarande

2 = Moderat amplitud (1-2 cm) och är vanligen förekommande. Klart oscillatorisk rörelse.

3 = Stor amplitud (>2 cm); betydande tremor, ryckiga rörelser/tremor; svårigheter att genomföra uppgifter (t.ex. spill, svårigheter att nå fram till papper med penna).

Sannolik Essentiell Tremor:

1. Närvaro/frånvaro av en 2-gradig postural tremor
2. A. Samma som nr 2 ovan (definitiv ET). B. Huvudtremor
3. Tremor i dominanta handen som eventuellt påverkar minst en daglig aktivitet
4. Medicinering, hyperthyroidism, dystoni eller alkohol utgör inte potentiella etiologiska faktorer
5. Icke-psykogen tremor

Möjlig Essentiell Tremor:

1. påvisande av en 2-gradig kinetisk tremor vid 3 olika rörelser

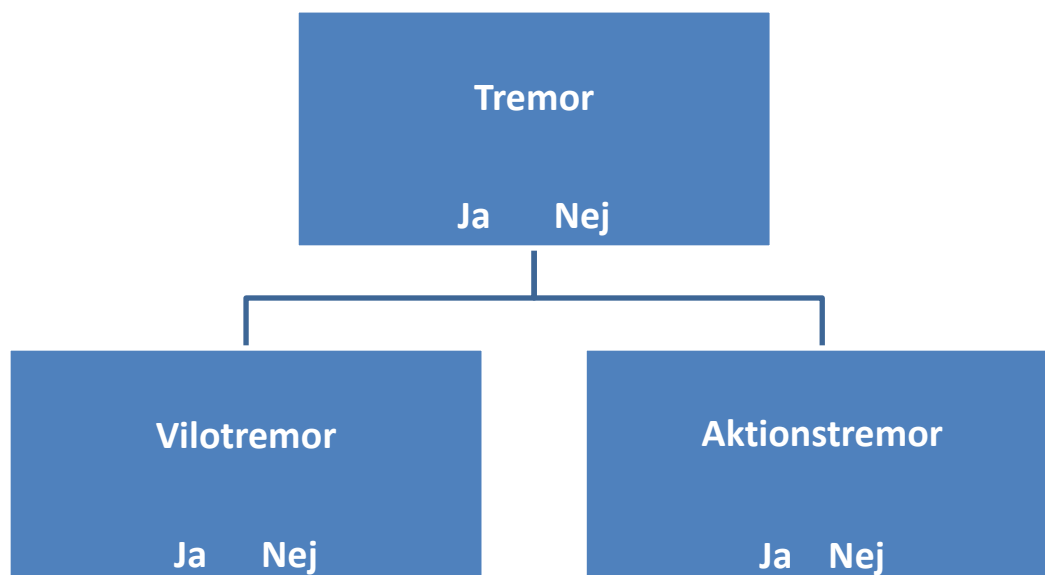
Tremorbehandling, övergripande effekter (gradering ingen – (+) viss effekt, + effekt, ++ klar effekt)

Preparat	Dos	Vilotremor	Aktionstremor	Intentionstremor
Betablockerare				
Propranolol	30-320 mg		++	(+)
Primidon	62.5-500 mg		++	(+)
Benzodiazepiner				
Klonazepam	0.75-6 mg		+	+
Alprazolam	0.125-3 mg		+	+
Anti-epileptika				
Topiramat	50-400 mg		+	+
Gabapentin	900-2400 mg		+	
Karbamazepin	200-1500 mg		(+)	+
Atypiska neuroleptika mm				
Klozapin	12.5-100 mg	+	+	(+)
Dopaminerga medel				
Levodopa	50-600 mg	++		
Dopaminagonister		++		
Antikolinergika				
Trihexyfenidyl (Pargitan)	2-10 mg	+		
Biperiden (Aineton)	2-12 mg	+		
Djupelektrodstimulering				
VIM		++	++	++
STN		++		

Modifierat ur Oertel, Deuschl och Poewe: "Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen" 2012.

Remissmall Tremor

Vid remittering är det värdefullt att strukturera innehållet och söka ta ställning till vilken typ av tremor som dominerar, samt en kort sammanfattning funktionsinskränkning, samt medel som testats, gärna med uppgift om dos och duration samt orsak till att medlet satts ut (avsaknad av effekt eller biverkan).



Om både Vilotremor och Aktionstremor föreligger, ange vilken som dominerar:_____

Aktuellt:

Tidigare / Andra sjukdomar (ffa astma/obstruktivitet och hjärtarrytmi/blodtryck):

Neurologiskt status:

Behandlingsförsök:

Aktuella mediciner: