

Diferencijalna dijagnostika tremora

Čubelić, Tea

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:693860>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-18**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Tea Čubelić

Diferencijalna dijagnostika tremora

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Srđane Telarović, spec. neur. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

POPIS KRATICA

AD – autosomno dominantno

COMT – eng. *Catechol-O-methyltransferase*

CT – eng. *Computerized tomography*

CBD – kortikobazalna degeneracija

DaT Scan - eng. *Dopamine Transporter Scan*

DBS – eng. *Deep brain stimulation*

EPT - eng. *Enhanced physiological tremor*

ET – esencijalni tremor

FDG – PET – eng. *Fluorodeoxyglucose - positron emission tomography*

FXTAS – eng. *Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome*

MAOB – monoaminooksidaza B

MR - magnetska rezonancija

MSA – multipla sistemska atrofija

OT – ortostatski tremor

PB – Parkinsonova bolešt

PET - pozitronska emisijska tomografija

PSP – progresivna supranuklearna paraliza

SCA - eng. *Spinocerebellar ataxia*

SSRIs – eng. *Selective serotonin reuptake inhibitors*

SPECT – eng. *Single-photon emission computed tomography*

VP – vaskularni parkinsonizam

WB – Wilsonova bolešt

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. ESENCIJALNI TREMOR.....	2
2.1. Patofiziologija ET.....	2
2.2. Klinička slika ET.....	2
2.3. Dijagnostičke metode za ET.....	3
2.4. Terapijski pristup u ET.....	3
3. PARKINSONIZAM	5
3.1. PARKINSONOVA BOLEST	5
3.1.1. Patofiziologija PB.....	5
3.1.2. Klinička slika PB.....	5
3.1.3. Dijagnostičke metode u PB	6
3.1.4. Terapijski pristup u PB	7
3.2. PARKINSON PLUS SINDROMI.....	9
3.2.1. MULTIPLA SISTEMSKA ATROFIJA.....	9
3.2.2. PROGRESIVNA SUPRANUKLEARNA PARALIZA.....	10
3.2.3. KORTIKOBAZALNA DEGENERACIJA	11
3.3. VASKULARNI PARKINSONIZAM	12
4. POJAČANI FIZIOLOŠKI TREMOR.....	13
5. TREMOR UZROKOVAN LIJEKOVIMA	14
6. TREMOR UZROKOVAN ENDOKRINOLOŠKIM POREMEĆAJIMA	16
7. CEREBELARNI TREMOR	17
8. PSIHOGENI TREMOR.....	19
9. DISTONIČKI TREMOR	21
10. OSTALE VRSTE TREMORA	22
10.1. Wilsonova bolest	22
10.2. Tremor uzrokovan toksičnim tvarima	22
10.3. Neuropatski tremor.....	23
10.4. Odvikavanje od alkohola.....	23

10.5.	Ortostatski tremor.....	24
10.6.	Holmesov tremor.....	24
10.7.	Deficit vitamina.....	25
11.	ZAKLJUČAK.....	26
12.	ZAHVALE.....	27
13.	LITERATURA	28
14.	ŽIVOTOPIS.....	37

SAŽETAK

Naslov rada: Diferencijalna dijagnoza tremora

Autor: Tea Čubelić

Tremor je, prema definiciji, ritmički, oscilatorni pokret dijela tijela. Najčešći je poremećaj pokreta koji se susreće u kliničkoj praksi te može postojati kao samostalan klinički poremećaj ili može biti dio šireg spektra simptoma neke bolesti. S obzirom na brojne uzroke koji mogu dovesti do pojave tremora kao i sličnosti kliničkih obilježja među pojedinim vrstama, diferencijalna dijagnostika tremora je važna kako bi se utvrdio točan uzrok i ispravna terapija u procesu njegovog liječenja.

Često korištena klasifikacija tremora je klasifikacija prema kliničkoj prezentaciji te se s obzirom na aktivnost razlikuju dvije glavne skupine, tremor u mirovanju i tremor pri aktivnosti. Tremor pri aktivnosti uključuje posturalni, kinetički, tremor specifičan za zadatak i izometrički tremor. Tremor u mirovanju usmjerava dijagnozu prema Parkinsonovoj bolesti, međutim ovisi i o procjeni prisutnosti ostalih znakova parkinsonizma. Najčešći uzroci posturalnog tremora su esencijalni tremor, fiziološki tremor i tremor induciran lijekovima.

U diferencijalnoj dijagnostici treba razmotriti i manje česte uzroke poput distoničkog, psihogenog, cerebelarnog ili metaboličkog tremora uzrokovanog hipertireozom koje je također važno identificirati.

Potrebna je sveobuhvatna procjena bolesnika kako bi se postavila ispravna dijagnoza. Stoga je cilj ovog diplomskog rada pružiti pregled diferencijalne dijagnostike tremora, s naglaskom na kliničke karakteristike i dijagnostičke metode, koji će pomoći u razumijevanju različitih uzroka tremora što je ključan korak za daljnji odabir odgovarajuće terapije.

Ključne riječi: tremor, esencijalni tremor, Parkinsonova bolest, fiziološki tremor, psihogeni tremor, distonički tremor

SUMMARY

Title: Differential diagnosis of tremor

Author: Tea Čubelić

Tremor is, by definition, a rhythmic oscillatory movement of a body part. It is the most common movement disorder encountered in clinical practice and can exist as a stand-alone clinical disorder or may be part of a broader spectrum of symptoms of a disease. Given the numerous causes that can lead to the appearance of tremor as well as the similarities in clinical features among different types, differential diagnosis of tremor is important in order to establish the exact cause and appropriate therapy in the treatment process.

The often used classification of tremor is based on clinical presentation and distinguishes two main groups based on activity: tremor at rest and tremor during activity. Tremor during activity includes postural, kinetic, task-specific, and isometric tremor. Resting tremor directs the diagnosis towards Parkinson's disease, but also depends on the assessment of the presence of other signs of parkinsonism. The most common causes of postural tremor are essential tremor, physiological tremor, and drug-induced tremor. Differential diagnosis should also consider less common causes such as dystonic, psychogenic, cerebellar or metabolic tremor caused by hyperthyroidism which is also important to identify.

A comprehensive patient assessment is needed to establish the correct diagnosis. Therefore, the aim of this thesis is to provide an overview of differential diagnosis of tremor, with an emphasis on clinical characteristics and diagnostic methods, which will help to understand the different causes of tremor and is a crucial step in further selecting appropriate therapy.

Keywords: tremor, essential tremor, Parkinson's disease, physiological tremor, psychogenic tremor, dystonic tremor

1. UVOD

Tremor je nevoljni, ritmički i oscilatorni pokret koji može zahvatiti jedan ili više dijelova tijela. Može biti izolirani znak bolesti poput esencijalnog tremora (ET) ili može biti dio drugih neuroloških poremećaja (1) S obzirom na kompleksnost etiologije i kliničke prezentacije, postoji više klasifikacija tremora. Mogu se klasificirati na temelju brzine, zahvaćenog dijela tijela, stanja aktivnosti u kojem se tremor manifestira, povezanosti s drugim kliničkim stanjima te područja mozga koja su izvorište tremora. (2)

U ovom radu, radi preglednosti, koristit će se klasifikacija prema kliničkoj prezentaciji. S obzirom na aktivnost, dvije glavne skupine su tremor u mirovanju i tremor pri aktivnosti. Tremor pri aktivnosti uključuje posturalni, kinetički, tremor specifičan za zadatak i izometrički tremor.

Tremor u mirovanju je tremor dijela tijela koji se ne aktivira voljno, a procjenjuje se kada je ispitivani dio tijela u opuštenom stanju. Uz to, tremor mirovanja može se pojaviti ili pojačati tijekom hodanja ili izvođenja pokreta drugog dijela tijela. (3)

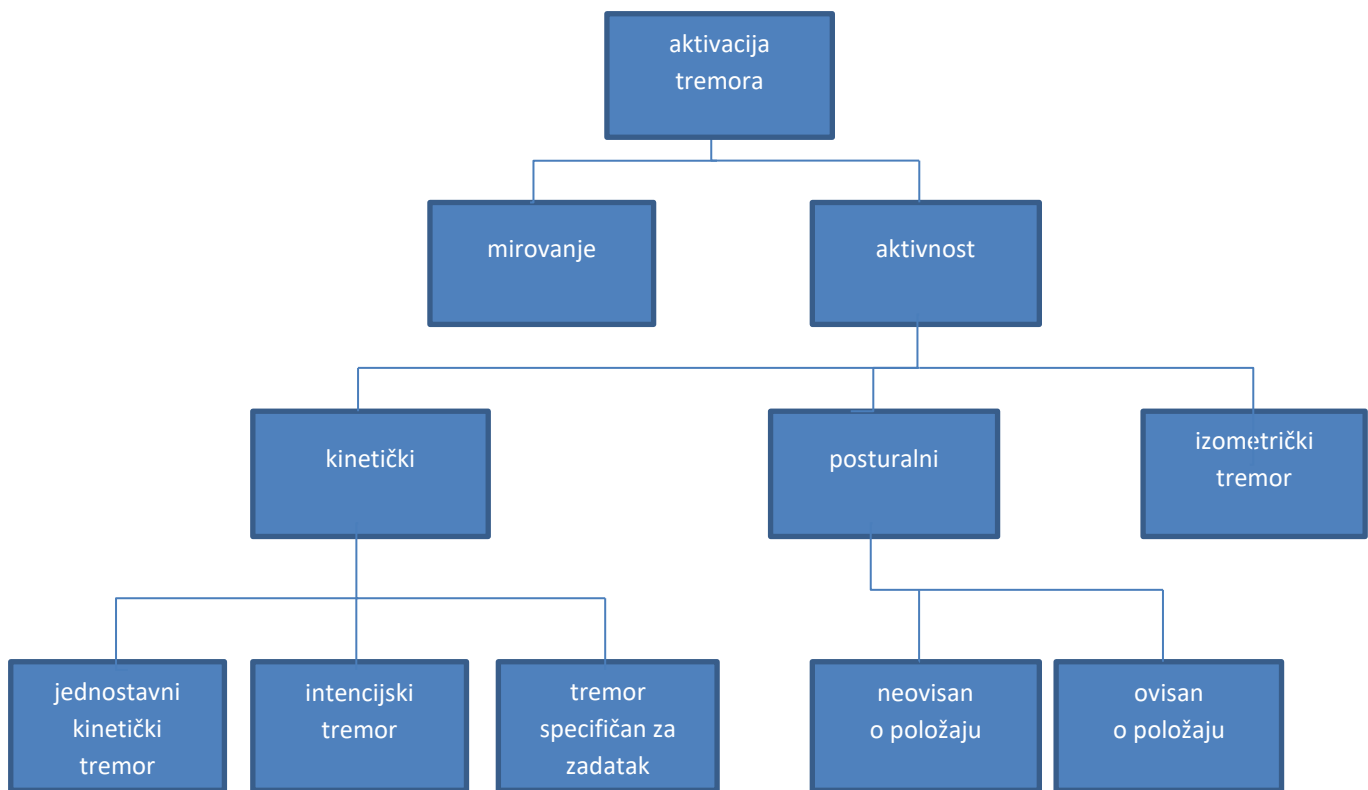
Tremor pri aktivnosti javlja se tijekom dobrovoljnog održavanja položaja protiv gravitacije ili tijekom bilo kojeg dobrovoljnog pokreta. Ukoliko se javlja tijekom održavanja položaja, naziva se posturalni tremor. Iako može biti prisutan tijekom kretanja, kretanje ne pojačava njegovu težinu. (4)

Kinetički tremor je podijeljen na jednostavni kinetički tremor, kod kojeg se tremor otprilike jednako javlja tijekom cijelog pokreta i intencijski tremor, kod kojeg se jačina tremora pojačava prema kraju pokreta.

Drugi oblici akcijskog tremora su tremor specifičan za položaj koji se javlja tijekom određenog držanja, tremor specifičan za zadatak koji se javlja tijekom određenog zadatka, poput pisanja, te izometrički tremor koji se javlja tijekom mišićne kontrakcije protiv tvrdog nepomičnog predmeta kao što je stiskanje šake ili stiskanje prstiju ispitanika. (3)

Dijagnostika tremora može biti složena i često zahtijeva multidisciplinarni pristup.

Stoga je cilj ovoga rada pružiti uvod u diferencijalnu dijagnostiku tremora, prikazati najučestalije uzroke tremora i ukazati na važnost ispravne dijagnoze u procesu njegova liječenja



Slika 1. Aktivacijski uvjeti i povezana nomenklatura. Izrazi akcijski tremor i kinetički tremor često se koriste naizmjenično, ali imaju različita značenja. Prema : (3)

2. ESENCIJALNI TREMOR

Esencijalni tremor (ET) definira se kao izolirani sindrom obilježen bilateralnim tremorom gornjih ekstremiteta u trajanju od najmanje tri godine, s ili bez tremora prisutnog na ostalim dijelovima tijela. (4). Pogađa približno 1% svjetske populacije te 4-5 % ljudi starijih od 65 godina. Mnoge studije upućuju na bimodalnu dob početka bolesti. Jedna od njih je klinička studija provedena u SAD-u na uzorku od 978 pacijenata koja je identificirala skupinu s ranim početkom bolesti, u dobi od 24 godine ili manje, te skupinu sa kasnim početkom bolesti, u dobi od 46 godina ili više. (5)

2.1. Patofiziologija ET

Iako patofiziološka osnova ovog poremećaja još uvijek nije dovoljno istražena, primijećeno je da se često nasljeđuje obiteljski, autosomno dominantnim (AD) putem. Poremećaj je genetski heterogen i u mnogim slučajevima nedostaje dokaz o genetskoj povezanosti. Istraživanja ukazuju na uključenost olivocerebelarnog i cerebello-talamo-kortikalnog puta u mehanizam njegovog nastanka. Pacijenti sa ET pod povećanim su rizikom od razvoja Parkinsonove bolesti (PB) u odnosu na ostalu populaciju. (4)

2.2. Klinička slika ET

ET po glavnim kliničkim značajkama spada u skupinu posturalnog tremora. Međutim, nema značajke samo posturalnog tremora, već i kinetičkog, koji se vidi tijekom izvođenja pokreta prstom prema nosu. Za razliku od intencijskog tremora (općenito sinonim za cerebelarni tremor), koji povećava amplitudu prilikom približavanja cilju, amplituda ET ostaje konstantna između početka pokreta i cilja. (6)

Obično zahvaća jednu ili obje ruke, glavu, glas ili kombinaciju navedenoga, dok noge ostaju pošteđene. Neki pacijenti pokazuju znakove blage ataksije, „*cogwheel*“ rigiditeta ili poremećaja osobnosti. Sposobnost govora je narušena kada su zahvaćeni mišići grkljana. U rijetkim slučajevima tremor može ometati sposobnost izvođenja finih i osjetljivih zadataka rukama te izgled rukopisa. (4)

Manja količina alkohola ponekad može pružiti prolazno, ali značajno poboljšanje,

čiji mehanizam djelovanja na tremor još uvijek nije dovoljno razjašnjen. (6)

2.3. Dijagnostičke metode za ET

Dijagnoza ET klinička je dijagnoza temeljena na utvrđivanju vrste tremora uz odsutnost drugih uzroka tremora kao i drugih neuroloških simptoma. (4)

Potrebno je ustanoviti tjelesnu distribuciju simptoma i vrste aktivnosti tijekom koje se simptomi pojavljuju. Reakcija na alkohol i pozitivna obiteljska anamneza mogu biti od koristi, iako nijedna od tih karakteristika nije patognomonična za ET. Pouzdanost obiteljske anamneze također nije visoka, budući da je studija provedena na članovima istih obitelji pokazala da su članovi obitelji lošije identificirali prisutnost ili odsutnost ovog simptoma kod drugih članova. Traženje da pacijenti izvedu zadatke poput točenja, pijenja vode ili crtanja spirala mogu pomoći u točnijoj procjeni vrste tremora.

Ukoliko postoje dodatni neurološki simptomi, može se razmotriti magnetska rezonancija (MR) kako bi se isključio sekundarni izvor pojave tremora. (5)

DaT Scan kao metoda akcelerometrije odobrena je za procjenu radi razlikovanja ET od tremora u sklopu PB, pri čemu je nalaz kod ET normalan, a kod PB abnormalan. (5)

2.4. Terapijski pristup u ET

Prva farmakološka linija liječenja su oralni lijekovi od kojih je najčešće korišten propranolol iz skupine beta blokatora, u dozi od 40 - 160 mg dva puta dnevno. (4) Od ostalih lijekova iz ove skupine također se koriste atenolol i sotalol. Druga skupina lijekova koja se koristi u terapiji ET su antikonvulzivi od kojih se primidon preporučuje kao prva linija. Istraživanja su pokazala da je jednako učinkovit kao propranolol te da je veća šansa da će potpuno suzbiti tremor ekstremiteta. (88) Liječenje počinje dozom od 50 mg dnevno uz povećanje doze za 50 mg svaka dva tjedna do postizanja željenog učinka ili javljanja nuspojava. (4)

Iako su propranolol i primidon dva najčešće korištena lijeka za liječenje ET, njihova učinkovitost u ublažavanju simptoma tremora iznosi oko 50%. Ukoliko nije došlo do ublažavanja simptoma može se pokušati liječenje kombinacijom ova dva lijeka. Pacijenti također ponekad dobro odgovaraju na alprazolam, klonazepam, gabapentin, topiramet, zonisamid ili intramuskularne injekcije botulinum toksina.

Od kirurških metoda u uporabi su duboka mozgovna stimulacija (DBS) talamičnog i subtalamičnog područja i fokusirana ultrazvučna talamotomija. (7)

3. PARKINSONIZAM

3.1. PARKINSONOVA BOLEST

Najčešći oblik parkinsonizma je Parkinsonova bolest (PB) ili *paralysis agitans*, progresivna, idiopatska bolest živčanog sustava karakterizirana motoričkim i nemotoričkim manifestacijama. Javlja se najčešće kod starijih osoba, ali može i kod mlađih pacijenata. U Sjedinjenim Američkim Državama i Zapadnoj Europi prevalencija iznosi 1-2 slučaja na 1000 ljudi sa podjednakom spolnom distribucijom. Karakteriziran je tremorom u mirovanju, hipokinezijom, rigidnošću te abnormalnim načinom hoda i posturom tijela. (4)

3.1.1. Patofiziologija PB

U podlozi PB nalazi se gubitak ili degeneracija dopaminergičnih neurona *substantiae nigrae*, gubitak stanica u *globus pallidusu* i *putamenu*, te pojava Lewyjevih tjelešaca u dopaminergičkim neuronima. Abnormalni intracelularni agregati, takozvana *Lewyjeva* tjelešca, sastoje se od različitih proteina, uključujući alfa -sinuklein i ubikvitin, koji onemogućuju normalnu funkciju neurona. Istraživanja sugeriraju da se motorički znakovi PB počinju razvijati kada razina degeracije neurona *substantiae nigrae* dosegne 50-70%. (8)

3.1.2. Klinička slika PB

Ponekad se koristi mnemotehnika „TRAP“ za sažimanje glavnih motoričkih simptoma u PB: T (tremor), R (rigiditet), A (akinezija ili bradikinezija) i P (nestabilna postura tijela). Tremor koji se ovdje javlja frekvencije je 4-6 Hz te se pojavljuje u mirovanju. (8)

Često započinje ritmičkim, kružnim pokretima palca i kažiprsta („*pill rolling*“), ritmičkom fleksijom i ekstenzijom prstiju ruku ili nogu te ritmičkom pronacijom i supinacijom podlaktice. Tremor može biti ograničen na jedan ud ili na jednu stranu tijela prije nego li postane generaliziran. Ponekad može zahvatiti donju čeljust ili bradu. (8)

Emocionalni stres može uzrokovati jače ispoljavanje simptoma, a simptomi se često povlače izvođenjem voljne aktivnosti. Kod nekih pacijenata može biti prisutan posturalni tremor koji reagira na terapiju beta – blokatorima ili primidonom umjesto na dopaminergičku

terapiju. (4)

Osim već opisanih motoričkih simptoma u tijeku PB mogu se također javiti hipomimija, smanjena brzina treptanja, zamagljenje vida, distonija, poremećaj pri pogledu prema gore, klonulost tijela, poteškoće pri okretanju u krevetu, šepajući hod, kifoza, skolioza, „fenomen zamrzavanja“ pri početku pokreta te poremećaji govora poput hipofonije ili palilaliije.

Kod gotovo 90% pacijenata s PB u tijeku bolesti javljaju se i nemotorički simptomi. (8)

Skupina takvih simptoma odnosi se na one koji utječu na raspoloženje te kognitivne i autonomne funkcije, a uzrokovani su centralnim manjkom neurotransmitera dopamina, serotonina i noradrenalina. Često se mogu javiti i kao posljedica normalnog procesa starenja, kao i kod nekih drugih stanja pa je potrebno biti oprezan u povezivanju ovakvih simptoma sa dijagnozom PB. (9)

Od nemotoričkih simptoma najizraženiji su afektivni poremećaji, kognitivne promjene, poremećaji spavanja, anosmija, konstipacija, urinarna inkontinencija, posturalna hipotenzija, umor i bol. (10) Iznimno je važno postavljati ciljana pitanja bolesniku da bi se na vrijeme primijetilo postojanje ovakvih simptoma koji u znatnoj mjeri mogu narušavati kvalitetu života oboljelog.

Empirijska klinička opažanja ukazuju na postojanje dva glavna podtipa PB: tremor-dominantni i ne-tremor-dominantni PB a spominje se i treći podtip, mješoviti, sa podjednakom zastupljenošću različitih simptoma. Tijek i prognoza bolesti se razlikuju između podtipova: tremor-dominantna PB češće je povezana sa sporijom progresijom i manjom funkcionalnom invalidnošću u odnosu na ne-tremor-dominantnu PB. (10)

3.1.3. Dijagnostičke metode u PB

Dijagnoza PB dijagnoza je temeljena na kliničkim znakovima, što uvelike ovisi o iskustvu kliničara, dobi bolesnika i trajanju bolesti. U svrhu otklanjanja dijagnostičkih pogrešaka, Međunarodno udruženje za poremećaje pokreta donijelo je 2015. godine nove kriterije za dijagnozu PB. (11)

Klasične radiološke pretrage dugo vremena smatrane su nedovoljno pouzdanima u prikazu morfoloških promjena koje se nalaze u podlozi ove bolesti. U današnjici, kao dvije najkorisnije radiološke pretrage ističu se PET sa fluorodopom, osjetljiva metoda za rano prikazivanje smanjene dopaminergičke aktivnosti u bazalnim ganglijima i SPECT ¹²³

I-joflupanom za evaluaciju suspektnog presinaptičkog dopaminskog deficita. DaT Scan dokazano je učinkovit kod kliničkih nesigurnosti u diferencijalnoj dijagnostici idiopatske PB prema ET i lijekovima induciranom parkinsonizmu. (12)

3.1.4. Terapijski pristup u PB

Liječenje PB prvenstveno je orijentirano na kontrolu motoričkih simptoma i poboljšanje kvalitete života. Mnoge skupine lijekova djelotvorne su u obliku monoterapije ili kombinirane terapije, a na liječničkom timu je da odabere optimalnu terapiju za svakog pojedinog pacijenta.

U ranoj fazi bolesti bitno je što više poticati aktivnost pacijenta. Rani parkinsonizam, ukoliko ne dođe do pogoršanja i progresije simptoma, ne zahtijeva farmakološko liječenje. Liječenje motoričkih simptoma usmjereno je na obnovu dopaminergično – kolinergične ravnoteže u strijatumu korištenjem antikolinergičkih ili dopaminergičkih lijekova. (4)

U strijatumu levodopa, agonisti dopamina i MAOB inhibitori povećavaju razinu izvanstaničnog dopamina, dok antikolinergici i amantadin djeluju postsinaptički na ostale neurotransmitore. (89)

Međutim, levodopa se i dalje smatra "zlatnim standardom" liječenja motoričkih simptoma PB. Primarno djeluje kao prekursor koji prelazi krvno-moždanu barijeru i centralno se pod djelovanjem dekarboksilaze metabolizira u dopamin. (13) S obzirom da samo 30% samostalno oralno primijenjenoga lijeka stiže u sistemsku cirkulaciju, često se primjenjuje u kombinaciji s inhibitorima dekarboksilaze probavnog sustava - karbidopom i benzerazidom. (14)

U farmakoterapiji PB koriste se i COMT inhibitori - entakapon se primjenjuje u kombinaciji s levodopom i karbidopom u liječenju motoričkih fluktuacija. (15) Agonisti dopamina poput bromokriptina, pramipeksola, ropinorola i apomorfina djeluju učinkovito kao prva linija u mlađih bolesnika ili kao dodatak liječenju levodopom u razvijenom stadiju bolesti.

Amantadin učinkovito smanjuje tremor, kao i antikolinergici koji su zbog deterioracije kognitivnih funkcija i antikolinergičkih nuspojava postali opsolentni u terapiji PB. (89)

Bolesnici kod kojih je liječenje levodopom postalo neučinkovito ili kod pacijenata koji je ne toleriraju zbog motoričkih fluktuacija ili diskinezija postaju kandidati za kirurški zahvat.

U prošlosti primjenjivani ireverzibilni kirurški postupci palidotomije i talamotomije, danas

su napretkom stereotaktičke kirurgije zamijenjeni postupkom stimulacije bazalnih ganglija – duboka mozgovna stimulacija (DBS). (89)

Postoje i eksperimentalni pristupi liječenju PB u koje se ubrajaju transplantacija matičnih stanica, različiti oblici genske modulacijske terapije te primjena neurotrofnih faktora. (13)

Isradipin, antagonist kalcijevih kanala, pokazao je neuroprotektivno djelovanje na životinjskim modelima PB, a kliničko ispitivanje njegove učinkovitosti na ljudima trenutno je u tijeku. (4)

3.2. PARKINSON PLUS SINDROMI

„Parkinson plus“ sindrom zajednički je pojam za bolesti poput multiple sistemske atrofije (MSA), progresivne supranuklearne paralize (PSP), kortikobazalne degeneracije (CBD), frontotemporalne lobarne degeneracije i demencije Lewyjevih tjelešaca.

3.2.1. MULTIPLA SISTEMSKA ATROFIJA

Multipla sistemska atrofija (MSA) jedna je od α -sinukleinopatija. Rijetka je, sporadična i progresivna neurodegenerativna bolest koja se očituje različitim simptomima od kojih su najizraženiji parkinsonizam, cerebelarna ataksija i autonomna disfunkcija. (91) Prevalencija ove bolesti iznosi oko 5 slučajeva na 100 000 osoba. (92)

Za dijagnozu moguće MSA potrebna je prisutnost simptoma parkinsonizma (bradikinezija s rigiditetom, tremor ili posturalna nestabilnost) ili cerebelarnog sindroma (ataktičan hod, cerebelarna disartrija, ataksija udova ili cerebelarna okulomotorna disfunkcija) i barem jedan simptom koji upućuje na autonomnu disfunkciju (urinarna urgencija ili nepotpuno pražnjenje mjehura koje se ne može pripisati drugom uzroku, erektilna disfunkcija u muškaraca, značajan pad sistoličkog ili dijastoličkog tlaka koji nije dostatan za dijagnozu vjerojatne MSA) te barem jedna od dodatnih značajki. (93)

Dijagnoza sigurne MSA može se postaviti tek obdukcijom, nalazom nakupljenog α -sinukleina u oligodendrocitima uz prisutnost neurodegenerativnih promjena u strijatonigralnom ili olivopontocerebelarnom području. (93) CT je korisna pretraga za pacijente s kontraindikacijom za MR-obradu te omogućuje isključenje lezija koje imitiraju MSA. (92) Zbog nedostatka lijekova koji bi modificirali tijek bolesti, u današnjici je dostupna jedino simptomatska terapija koja uključuje farmakološke i nefarmakološke mjere. Bitno je naglasiti važnost multidisciplinarnog pristupa zbog kompleksnosti potreba pacijenata. (92)

3.2.2. PROGRESIVNA SUPRANUKLEARNA PARALIZA

Progresivnu supranuklearnu paralizu (PSP) prvi put su 1964. godine opisali Steele i sur. kao kliničko – patološki sindrom karakteriziran nestabilnošću posturalnog položaja, abnormalnostima očnih pokreta, distonijom lica i vrata i demencijom. Drugi je uzrok parkinsonizma po učestalosti nakon PB. (16) Prevalencija iznosi 5-6 slučajeva na 100 000 ljudi. (17)

Uporabom imunohistokemijskih metoda otkrivene su argirofilne, globularne inkluzije tau proteina u sivoj i bijeloj tvari moždanog debla, subkortikalnih i neokortikalnih područja te posljedični gubitak neurona i degeneracija bijele tvari. (17)

Neke od varijanti PSP mogu se očitovati pojavom tremora, rigiditeta i bradikinezije s dobrim početnim odgovorom na terapiju levodopom.

U studiji rađenoj na 344 pacijenta s PSP, oko 42% ispitanika je doživjelo pojavu tremora u tijeku bolesti. Tremor je najčešće opažen u gornjim udovima, licu i donjim udovima. Kod otprilike polovice pacijenata pokazuje asimetričnu pojavnost. Među pacijentima s pojavom tremora u tijeku bolesti, najčešći je bio posturalni ili kinetički u 29,20 %, a zatim tremor u mirovanju u 16,11 %. (18)

Najvažnija diferencijalna dijagnoza koja dolazi u obzir je „vaskularni parkinsonizam“ koji može oponašati glavne značajke PSP. (19) Magnetskom rezonancijom moguće je prikazati atrofiju mezencefalona i gornjeg pedunkula malog mozga na temelju čega se može razlikovati PSP od ostalih uzroka parkinsonizma. (20)

FDG-PET kod pacijenata s PSP prikazuje hipometabolizam frontalnog korteksa, kaudatusa, mezencefalona i talamusa. U cerebrospinalnom likvoru prate se koncentracije fosforiliranog tau-proteina te je istraživanjima dokazano da su njegove koncentracije u oboljelih od PSP normalne ili niže u odnosu na zdravu, kontrolnu skupinu. (21)

Unatoč multicentričnim, kliničkim istraživanjima, liječenje ove bolesti još uvijek je na simptomatskoj razini. (19) Trenutno se istražuju lijekovi različitih mehanizama djelovanja, kao što su lijekovi koji smanjuju ili povećavaju ekspresiju tau-proteina, antisense-oligonukleotidi te cjepiva. (21)

3.2.3. KORTIKOBAZALNA DEGENERACIJA

Kortikobazalna degeneracija (CBD) je neurodegenerativni poremećaj koji se očituje progresivnim, asimetričnim parkinsonizmom koji ne pokazuje odgovor na levodopu, distonijom, mioklonusom i znakovima zahvaćanja moždane kore. Pripada skupini tauopatija i gotovo uvijek se javlja sporadično. (94)

CBD se pojavljuje u četiri najčešća klinička fenotipa: kortikobazalni sindrom, frontalni biheviornalno-prostorni sindrom, nefluentna varijanta primarno progresivne afazije i sindrom progresivne supranuklearne paralize. (95)

Pojava tremora zabilježena je u 39% pacijenata bilo kada u tijeku bolesti. Najčešće se prezentira kao kombinacija posturalnog, akcijskog i tremora u mirovanju te smetnjama pri hodu. (96)

Nalaz MR može ukazivati na atrofiju premotorne ili suplementarne motorne regije i posteriornog cingulatnog ili frontomedijalnog korteksa. (97) FDG – PET pokazuje hipometabolizam u kontralateralnom parijetalnom korteksu, primarnom senzorimotornom korteksu, premotornim regijama, strijatumu i talamusu. (98)

Još uvijek ne postoje učinkoviti lijekovi za modificiranje tijeka bolesti, međutim, terapijske mogućnosti koje su u tijeku istraživanja uključuju stabiliziranje mikrotubula, sniženje razine hiperfosforiliranog tau – proteina uz pomoć inhibitor – kinaza, povećanje intracelularne degradacije tau – proteina i anti – tau protutijela. (96)

3.3. VASKULARNI PARKINSONIZAM

Parkinsonizam uzrokovan cerebrovaskularnom bolešću ili vaskularni parkinsonizam (VP), jedan je od dva najčešća oblika sekundarnog parkinsonizma, zajedno s parkinsonizmom induciranim lijekovima. Unatoč brojnim kontroverzama oko ove dijagnoze, zbog široke kliničke slike te vaskularnih promjena koje mogu biti prisutne i u drugim bolestima, kliničkim studijama je dokazano da je VP zaseban entitet sa heterogenom kliničkom slikom te ga treba razlikovati od PB zbog različite brzine progresije bolesti, različitog terapijskog pristupa i prognoze. (22)

Zbog nejasnih dijagnostičkih kriterija i preklapanja simptoma s drugim entitetima teško je procijeniti prevalenciju ove bolesti. Ako se promatraju slučajevi gdje je dijagnoza temeljena ne samo na kliničkim, nego na radiološkim ili patohistološkim nalazima, VP zauzima 3-6% među svim slučajevima parkinsonizma. (23)

Za razliku od PB gdje se simptomi pojavljuju unilateralno te ponekad prođe dugo vremena prije generalizacije simptoma, kod VP već od početka simptomi se pojavljuju bilateralno te dominantno zahvaćaju donje ekstremitete, otkud potječe drugi naziv za ovu bolest – „*lower body*“ parkinsonizam. (24) Vodeći simptom je poremećaj hoda koji se javlja zbog izražene bradikinezije i rigidnosti koja zahvaća donje ekstremitete. Tipičan je hod na široj osnovi, a teškoće su najizraženije prilikom započinjanja hoda i okretanja. Značajno zahvaćanje gornjih ekstremiteta nije tipično za ovu bolest te su obično održane sukretne ruku pri hodu. (25) Klasični tremor „poput brojanja novca“, inače karakterističan za PB, rijetko se nađe kod VP. U oko 20% bolesnika javlja se posturalni tremor ili tremor u mirovanju („*nonrolling type*“). (22)

Dijagnoza VP temelji se na kombinaciji kliničkog nalaza i radioloških slikovnih pretraga. (25) Budući da je podloga ovakve bolesti vaskularne patologije, bitna je kontrola rizičnih čimbenika, odnosno primarna i sekundarna prevencija cerebrovaskularnih bolesti. (22) Posljednja istraživanja pokazala su dobar odgovor dijela pacijenata na dopaminergičku terapiju te bi iz tog razloga bolesnici sa suspektim VP trebali biti pod terapijom levodopom dovoljno dugo vremena u adekvatnoj dozi prije nego li se zaključi da odgovor na terapiju nije odgovarajuć. (26)

4. POJAČANI FIZIOLOŠKI TREMOR

Tremor ispruženih ruku, frekvencije 8-12 Hz, normalan je, fiziološki nalaz u ljudi. Fiziološka osnova ovakve vrste tremora još uvijek nije poznata, a svrstava se u skupinu posturalnog tremora. (4) Godine 1985. Sanes je proveo istraživanje koje je dovelo do zaključka da bi u patofiziologiju ovog tremora moglo biti uključeno više čimbenika, kao što su još uvijek nepoznate osobine kožnih receptora, mehanička svojstva mišića udova te fluktuacija mišićne aktivnosti motoneurona. (27)

Fiziološki tremor može biti pojačan osjećajem straha ili anksioznosti, ekscesivnom fizičkom aktivnošću ili deprivacijom sna. Ostali mogući uzroci su alkoholizam, ustezanje od droga ili alkohola, metabolički poremećaj kao što je tireotoksikoza, otrovanje živom, olovom, arsenom i ugljičnim monoksidom. Neki lijekovi mogu djelovati toksično te uzrokovati pojačanje fiziološkog tremora kao na primjer litij, valproična kiselina, triciklički antidepresivi, amiodaron, teofilin, beta adrenergični agonisti i ostali. (4)

Pojačani fiziološki tremor (EPT) važan je iz razloga što može ometati svakodnevno izvođenje finih, preciznih pokreta prstiju. (4)

U početku bolesti kada pacijenti imaju nisko – amplitudni tremor, to može predstavljati diferencijalno dijagnostički problem prema ET. Međutim, EPT je više frekvencije a niže amplitude nego ET. Razlika također postoji u intencijskoj komponenti kod manevra prst – nos – prst koja kod fiziološkog tremora nije prisutna. EPT može zahvaćati gornje udove i glasnice, međutim, ne i vrat. (2)

U liječenju pojačanog fiziološkog tremora pokazali su se korisnima beta blokatori u niskim dozama (na primjer propranolol do 60mg dnevno ili u dozi od 10 do 60 mg prema potrebi) te benzodiazepini. (2)

5. TREMOR UZROKOVAN LIJEKOVIMA

Mnogi lijekovi koji se koriste u kliničkoj praksi mogu dovesti do pojave ili pogoršanja akcijskog tremora. Jačina takvog tremora može varirati od blagog do umjerenog stupnja. (28) Faktori rizika uključuju stariju dob bolesnika, korištenje polifarmakoterapije, muški spol, visoke doze lijeka ili postizanje toksičnih razina te korištenje pripravaka sa trenutnim otpuštanjem. (29)

Postoji nekoliko osobina karakterističnih za ovu vrstu tremora koje mogu biti od koristi u diferencijalnoj dijagnostici naspram drugih uzroka. Pojava tremora obično uslijedi nakon početka uzimanja lijeka. Doza lijeka je proporcionalno povezana sa amplitudom tremora, to jest što je veća doza lijeka primijenjena, to je amplituda tremora veća. Iz tog razloga, prekid uzimanja određenog lijeka trebao bi dovesti do potpunog nestanka simptoma tremora. Također, tremor glave nije karakterističan za tremor uzrokovan lijekovima. U slučaju uzimanja iste doze određenog lijeka ne bi trebalo doći do pogoršanja simptoma s vremenom, dok kod ET i PB postupno dolazi do pogoršavanja simptoma. (2)

Patofiziološki mehanizam ovakvog tremora nije u potpunosti razjašnjen te je teško razlučiti je li tremor izazvan određenim lijekom ili lijek samo pojačava već otprije postojeći tremor. (29)

Amiodaron, lijek iz skupine antiaritmika, može dovesti do brojnih neuroloških nuspojava od kojih je najčešći tremor. (30) Po kliničkim značajkama nalikuje ET te spada u skupinu akcijskog tremora frekvencije 6-10 Hz. (29)

Iduća skupina lijekova koji dovode do pojave tremora su antidepresivi. Kao nuspojava javlja se nakon primjene tricikličkih antidepresiva: imipramina, klomipramina i amitriptilina. Iz skupine inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRIs) tremor se javlja kao nuspojava sertralina, fluoksetina, citaloprama, fluvoksamina, paroksetina, a iz skupine inhibitora monoaminoooksidaze kao nuspojava moklobemida. Tremor se spominje i kao jedan od simptoma „serotoninskog sindroma“. Studije ukazuju na to da triciklički antidepresivi češće dovode do pojave tremora u usporedbi sa SSRIs ili moklobemidom. (31)

Beta 2 agonisti - terbutalin, formoterol, salbutamol i drugi, kao nuspojavu mogu izazvati fini, akcijski, visokofrekventni tremor. Pojava tremora ovisna je o dozi pa se on kao nuspojava češće javlja nakon sistemske nego nakon lokalne primjene. (32)

Antipsihotici mogu svojim antagonističkim dopaminergičkim učinkom uzrokovati Parkinsonov sindrom koji se među ostalim simptomima očituje i tremorom. Također, kod primjene ovih lijekova opažene su još dvije vrste tremora: tardivni tremor i asteriks.

Tardivni tremor jedinstvena je vrsta tremora čiji se mehanizam nastanka povezuje s antagonističkim djelovanjem lijekova, kao što su neuroleptici ili metoklopramid, na dopaminske receptore. (33) Asteriksis se više smatra oblikom mioklonusa negoli tremora. Najčešće se javlja u slučaju metaboličke encefalopatije te regredira na terapiju. (4) Iznimku u skupini antipsihotika čini klopazin koji se osim za liječenje psihičkih tegoba može primjenjivati za ublažavanje tremora izazvanog antipsihoticima. (31) Ostali lijekovi koji kao nuspojavu mogu uzrokovati tremor uključuju antikonvulzive, imunosupresive kao što su takrolimus i ciklosporin A, cimetidin, lamotrigin, litij, pindolol i teofilin. (31) Terapija ove vrste tremora je smanjenje doze ili potpuni prestanak korištenja lijeka koji se smatra uzrokom te zamjena nekim drugim lijekom. Ukoliko to nije moguće, mogu se primjenjivati beta – blokatori (na primjer propranolol u dozi od 10 – 360 mg na dan). (2) S obzirom na generalno starenje stanovništva i korištenje polifarmakoterapije, identifikacija potencijalnih uzročnika tremora među lijekovima može pomoći u generiranju profila rizika za pacijente koji je koriste.

6. TREMOR UZROKOVAN ENDOKRINOLOŠKIM POREMEĆAJIMA

Poremećaji štitnjače česti su uzroci pojave tremora. Hormoni štitnjače utječu na gotovo svaki organski sustav u tijelu pa tako mogu biti povezani sa hipokinetičkim i hiperkinetičkim poremećajima.

Hipertireoza ili pretjerana aktivnost štitnjače povezuje se s hiperkinetičkim poremećajima pokreta od kojih su najčešći tremor i koreja. (34) Prema studijama, tremor se kao simptom javlja u 76% pacijenata s tireotoksikozom. (35)

Može biti početni znak bolesti ili se može javiti kao izolirani simptom. Patofiziološka podloga objašnjava se „upregulacijom“ adrenergičkih beta receptora. Opisuje se kao akcijski, bilateralni tremor visoke frekvencije, a niske amplitude. Svojim kliničkim značajkama podsjeća na EPT. Prijavljeni su i slučajevi atipičnog tremora – ortostatski, izolirani tremor nogu specifičan za položaj i tremor trbuha. (35) . Kontrola ovakve vrste tremora može se postići kontroliranjem funkcije štitnjače dok se propranolol može dodatno koristiti kao simptomatska terapija.

Drugi najčešći hiperkinetički poremećaj uzrokovan hipertireozom je koreja, međutim njezina ukupna učestalost je rijetka. (35)

Hipotireoza ili nedostatna funkcija štitnjače također je povezana s hiperkinetičkim poremećajima koji se uglavnom manifestiraju tremorom, mioklonusom i ataksijom (36) Poremećaji pokreta mogu se javiti i nakon nagle promjene terapije koja ima djelovanje usmjereno na tiroidnu žlijezdu. (35)

Ostali endokrinološki i metabolički uzroci tremora su hiperparatiroidizam, anoksična encefalopatija, hepatička encefalopatija, otrovanje teškim metalima, hipoglikemija, feokromocitom te uremična encefalopatija.

7. CEREBELARNI TREMOR

Istraživanje cerebelarnog tremora potječe još od Holmesovih radova u kojima je proučavan fenomen tremora kod pacijenata sa prostorno ograničenim lezijama cerebeluma. (37)

Cerebelarni tremor može se svrstati u skupinu posturalnog i u skupinu intencijskog tremora.

(4) Unatoč tome što postoje različiti fenotipovi cerebelarnog tremora, on se ponekad u današnjici simplificira i izjednačava isključivo s intencijskim tremorom. (38)

Intencijski tremor nastaje kao posljedica lezije koja utječe na gornji cerebelarni pedunkul.

Ukoliko se od pacijenta zatraži da dodirne nos vrhom prsta, tijekom pokreta ruke javlja se tremor, često najizraženiji pri kraju pokreta. Može se pojaviti i s ostalim znakovima cerebelarnog oštećenja kao posljedica toksičnosti nekih sedativnih ili antikonvulzivnih lijekova (na primjer fenitoin), alkohola te kod bolesnika koji boluju od Wilsonove bolesti.

Ne postoji učinkovita terapija, ali stereotaktička kirurgija kontralateralne ventrolateralne jezgre talamusa ili visokofrekventna talamička stimulacija pomažu u slučajevima teške onesposobljenosti. (4)

Postoji više bolesti koje se klinički, između ostalog, prezentiraju tremorom kao posljedicom zahvaćanja cerebeluma.

Spinocerebelarne ataksije (SCA) nasljedni su neurodegenerativni poremećaji koji uključuju više moždanih regija, međutim većinom mali mozak. Iako je glavni simptom SCA ataksija, kod bolesnika također može biti prisutan tremor kao početni znak bolesti, bilo kao izolirani ili dominantni simptom. (39) Osim pojave intencijskog tremora, uočava se i posturalni tremor. (40)

Sindrom lomljivog X kromosoma s tremorom i ataksijom (FXTAS) u svom nazivu sadrži osnovne simptome ovog entiteta. Osim intencijskog tremora koji je studijama nađen u 70% pacijenata (41), čest nalaz su i kinetički i posturalni tremor. (42) Osim tremora pri aktivnosti, pacijenti mogu imati i tremor u mirovanju. (41)

Kod ET više je „neuroimaging“ metoda koje su potvrdile abnormalnosti maloga mozga.

Pacijenti s ET imaju intencijski tremor u gornjim ekstremitetima u 44% slučajeva, u donjim ekstremitetima u 27% slučajeva a u vratu u otprilike 9% slučajeva. (40)

Akutni cerebelitis upalni je sindrom koji uzrokuje akutnu moždanu disfunkciju te se može javiti kao posljedica primarne infekcije ili kao posljedica postinfektivnih procesa. Etiologija bolesti u većini slučajeva je nepoznata, međutim pretpostavlja se da su uzrok virusne infekcije. (43) Vodeći klinički simptomi su glavobolja i cerebelarna ataksija. (44) Zabilježena je i pojava tremora, a javljaju se intencijski (45) i posturalni tremor. (46)

Traume, kao i tumori maloga mozga mogu dovesti do pojave tremora. Zapažena je pojava tremora kod bolesnika s intrakranijalnim krvarenjem u jednoj cerebelarnoj hemisferi i kod bolesnika sa metastazama malog mozga. (47)

Moždani udar cerebeluma relativno je rijedak te čini manje od 10% svih slučajeva moždanog udara. Budući da postoji povezanost između lezija cerebelotalamokortikalnog puta s patofiziologijom tremora, dokazano je da moždani udar malog mozga može dovesti do pojave tremora ili može inhibirati već prethodno postojeći tremor. (40)

Ostale vrste cerebelarnog tremora, ortostatski i distonički, bit će detaljnije objašnjeni u daljnjem tekstu.

8. PSIHOGENI TREMOR

Psihogeni (funkcionalni) tremor najčešći je oblik psihogenih poremećaja pokreta. U gotovo 75% se javlja kod ženske populacije sa naglim nastankom simptoma. (48) Patofiziološki mehanizmi ove vrste tremora slabo su poznati, međutim zajednički čimbenik su psihološki stresori. Pacijenti u većem postotku prijavljuju traume u djetinjstvu, kao što su fizičko zanemarivanje i emocionalno zlostavljanje te strah vezan uz proživljene traumatične događaje. Prijavljivani događaji koji su prethodili pojavi tremora uključuju ozljede, infekcije, neurološke poremećaje, bol, kirurške zahvate i vazovagalnu sinkopu. Pretpostavlja se da ovi događaji mogu biti glavni okidači za kasniju pojavu psihogenog tremora. (48) Važna klinička karakteristika je promjenjivost smjera, amplitude i frekvencije. (48) Anamneza bolesnika ukazuje na nagli početak, uz maksimalan intenzitet tremora na početku što ga diferencijalno dijagnostički razlikuje od organski uzrokovanog tremora koji progredira polako. Tijek je epizodičan te se mogu javljati razdoblja remisije. Pri pregledu, može postojati kombinacija tremora u mirovanju, posturalnog i kinetičkog tremora. (2) Većinom se prezentira unilateralnim simptomima, zahvaćajući dominantnu ruku osim prstiju koji su rijetko zahvaćeni. Varijabilnost u smjeru može se javiti u obliku pokreta pronacije i supinacije do pokreta fleksije i ekstenzije. (48) Znakovi koji mogu ukazati na ovu etiologiju su lako odvlačenje pažnje, sugestibilnost te prekomjeran umor. (2) Tremor se može pojačati ukoliko se pažnja usmjeri na zahvaćeni ud, kao i dok pacijent opisuje svoje tegobe, a može se i znatno poboljšati ili čak nestati ukoliko se pažnja odmakne od dijela tijela koji je zahvaćen tremorom. Poboljšanje također nastupa ako pacijent pridaje pažnju nekoj mentalnoj aktivnosti ili složenim motoričkim zadacima. (48) Pacijenti sa psihogenim tremorom često pate i od ostalih somatskih tegoba kao što su fibromialgija, atipični bolovi u prsima i sindrom iritabilnog kolona. Zanimljivo je da su po zanimanju često zdravstveni radnici ili su na neki način povezani s medicinskom strukom. (90) Anamneza je u ovakvom slučaju jednako vrijedna kao i sami klinički pregled. Iako anamneza može sadržavati povijest emocionalnog ili fizičkog stresa te na taj način potaknuti sumnju na dijagnozu psihogenog tremora, važno je znati da i pacijenti s organskim bolestima mogu u dotadašnjoj anamnezi također imati povijest stresa. (49)

Liječenje psihogenog tremora započinje prepoznavanjem simptoma i upućivanjem psihijatru zbog psihogene podloge ovog tremora. Dokazano je da je kognitivno – bihevioralna terapija u ovom slučaju učinkovita. (2)

9. DISTONIČKI TREMOR

Povezanost između tremora i distonije poznata je već više od stotinu godina. (50) Prepoznate su dvije vrste tremora koje se dovode u vezu s distonijom: distonički tremor (tremor u distoničnom dijelu tijela) i tremor povezan s distonijom (javlja se kod pacijenata koji imaju distoniju ali ne u istom dijelu tijela koji je zahvaćen tremorom). (51)

Prema kliničkoj slici, može imati karakteristike posturalnog, intencijskog ili tremora u mirovanju. (4) Pojava tremora toliko je česta u primarnoj distoniji da se smatra njezinim sastavnim dijelom. (52) Nejasno je dijeli li tremor u distoniji istu patofiziologiju sa distonijom ili pak ima svoju vlastitu. Istraživanja su pokazala da DT pokazuje veću varijabilnost, međumišićnu koherenciju i smanjenu cerebello – talamo – kortikalnu inhibiciju u odnosu na tremor povezan s distonijom. Ova dva klinička entiteta su potpuno različita te su fiziološke karakteristike DT sličnije samoj distoniji dok je tremor povezan s distonijom sličniji ET. (51) Tremor koji se javlja pri distoničkim kontrakcijama mišića karakteriziran je nepravilnostima u ritmu i amplitudi (53), međutim ukoliko pokazuje ritmičnost, moguće ga je zamijeniti sa klasičnim ET. (54) Kretnje su grube, trzajuće, nepravilne i asimetrične. (51)

Liječenje ovisi o mjestu zahvaćenosti. Distonički tremor ruku liječi se oralnom farmakološkom terapijom, a distonički tremor glave, čeljusti i glasa injiciranjem botulinum toksina. (55) Mnogi lijekovi nisu pokazali uspješnost u liječenju ovakve vrste tremora. Antikolinergici pokazali su blagu do umjerenu učinkovitost u smanjenju njegove amplitude, a triheksifenidil najčešće je korišten antikolinergik u praksi (56) Mnogi pacijenti liječeni su lijekovima koji se obično koriste u liječenju ET. (57) Kod bolesnika rezistentnih na farmakološku terapiju mogu se primijeniti DBS kao i ostale neurokirurške metode. (55)

10. OSTALE VRSTE TREMORA

10.1. Wilsonova bolest

Wilsonova bolest (WB) rijetki je genetski poremećaj metabolizma bakra uzrokovan autosomno recesivnom nasljednom mutacijom u ATP7B genu. Klinički se prezentira simptomima zahvaćanja jetre i neurološkog sustava, od čega čak 40-50% pacijenata ima prisutne neurološke ili psihijatrijske simptome. Tremor je jedna od glavnih ranih manifestacija ove bolesti (58), a može imati karakteristike posturalnog, intencijskog ili tremora u mirovanju. (4) U ranoj fazi ove bolesti tremor može biti teško diferencijalno dijagnostički razlučiti od ET, pri čemu su najčešće zahvaćene ruke, međutim može uključivati i glavu i noge. Asimetrija tremora i odsutnost zahvaćanja glasa karakteristike su koje ga mogu razlikovati od ET. Daljnjim napredovanjem bolesti tremor ima sve manje sličnosti sa ET. (59) Najkarakterističniji tremor vezan uz WB često se naziva „*wing – beating tremor*“ - posturalni, velikih amplituda i nepravilan, zahvaća proksimalne dijelove gornjih ekstremiteta. (60) Moguća je i pojava asteriksisa, negativnog mioklonusa tipičnog za uznapredovali stupanj hepatičke encefalopatije. (61) Uključuje nepravilne pokrete fleksije i ekstenzije metakarpofalangealnih zglobova i zglobova zapešća čiji se intenzitet povećava tijekom dugotrajnog zadržavanja pozicije. (59)

Slikovne metode, CT i MR, mogu kod pacijenata s neurološkim simptomima, ali i kod jetrene i presimptomatske bolesti, prikazati patološke promjene lokalizirane u bazalnim ganglijima, talamusu i ponekad u moždanoj kori. (60) Detaljna neurološka procjena skupa s procjenom utjecaja na aktivnosti svakodnevnog života važna je za praćenje bolesti.

U liječenju WB koriste se kelatni spojevi-d-penicilamin i trientin te cinkove soli. Za pacijente s neurološkim ili psihijatrijskim simptomima mogao bi se koristiti tetratiomolibdat uz terapiju održavanja cinkom (62), međutim tetratiomolibdat još uvijek je eksperimentalni lijek u drugoj i trećoj fazi kliničkih ispitivanja. (63)

10.2. Tremor uzrokovan toksičnim tvarima

Toksične tvari koje mogu biti uzrokom tremora uključuju živu, olovo, mangan, arsen, cijanid, diklorodifeniltrikloroetan, ugljični monoksid, naftalen, toluol, lindan. (3)

I akutna i kronična izloženost visokim dozama žive dovode do pojave simptoma središnjeg živčanog sustava. (64) Organska i anorganska živa u elementarnom stanju odavno je poznata kao neurotoksični agens koji može izazvati tremor u mirovanju i intencijski tremor. (65)

Zanimanja pri kojima dolazi do najveće izloženosti živinim parama su rudarstvo, rad u postrojenjima za proizvodnju kloralkalnih i alkalnih baterija te za proizvodnju termometara i barometara. (66)

Izloženost olovu može biti uzrokom akutnih i kroničnih neuroloških poremećaja kojima je glavna klinička značajka fini tremor. U današnjici, profesionalna izloženost postala je glavni uzrok povišenih koncentracija olova u krvi te se najčešće javlja kod radnika u industriji za proizvodnju i rafiniranje olova, tvornicama za proizvodnju baterija, pri postupcima rezanja i zavarivanja čelika te ostalima. (67)

10.3. Neuropatski tremor

Neuropatski tremor je vrsta tremora prisutna kod pacijenata s teškim perifernim neuropatijama, a u odsustvu drugih poremećaja pokreta. (68) Neke neuropatije, kao što su demijelinizirajuće polineuropatije, imaju veću sklonost javljanja neuropatskog tremora od drugih. Studije ukazuju na to da se tremor najčešće javlja kod IgM paraproteinemičnih neuropatija, kronične upalne demijelinizirajuće poliradikuloneuropatije i multifokalne motorne neuropatije s blokom provođenja. (69) Prema kliničkoj klasifikaciji tremor se svrstava u posturalni i kinetički sa frekvencijom 3 – 6 Hz te najčešće zahvaća mišiće ruke i šake. (70) Terapija je liječenje osnovne bolesti.

10.4. Odvikavanje od alkohola

Apstinencija od alkohola odnosi se na skup simptoma i znakova koji se javljaju uslijed naglog prekida konzumacije pića kod ovisnika o alkoholu. Simptomi mogu biti blagi poput običnog „mamurluka“ do životno opasnih stanja kao što je *delirium tremens*. (71) Upravo zbog toga, alkoholna apstinencijska kriza može biti opasnija od apstinencijske krize uzrokovane ostalim psihoaktivnim tvarima. (72)

Tremor je najčešći simptom za vrijeme apstinencije od alkohola te se javlja nekoliko sati nakon posljednje konzumacije. Klinički se prezentira kao grub, nepravilan tremor frekvencije 6 – 8 Hz koji se intenzivira kretanjem. S vremenom postaje sve intenzivniji, može biti popraćen anksioznošću, nesanicom, hiperaktivnošću, nistagmusom, crvenilom, znojenjem, mučninom, povraćanjem, tahipnejom, tahikardijom i sistoličkom hipertenzijom. Ponovnom konzumacijom alkohola ovi simptomi se povlače. (72) Ukoliko se osoba ne liječi, tremor nestaje unutar nekoliko dana, ali ponekad može trajati i tjednima. (73)

10.5. Ortostatski tremor

Ortostatski tremor (OT) prvi put je opisan od strane Heilmana 1984. godine kao rijetko stanje karakterizirano nestabilnošću tijekom stajanja uz prisutnost brzog tremora nogu frekvencije 13 – 18 Hz. (74)

Iznenadujuće malo se zna o demografskim obilježjima, prirodnom tijeku te o patofiziologiji ovog poremećaja. Jedan od razloga može biti relativna rijetkost njegove pojave. (75)

Nedavne studije koje uključuju MR i FDG – PET pretrage ukazale su na činjenicu da se u podlozi ove bolesti nalazi pontocerebelo – talamo – kortikalna mreža, iako njezina uloga u nastanku bolesti još uvijek ostaje nepoznata. (76)

Pacijenti s OT osjećaju nestabilnost za vrijeme stajanja dok se tijekom sjedenja ili hodanja simptomi mogu povući pa imaju veliku želju izbjeći situacije u kojima moraju stajati mirno. (75) Međutim, u nekim slučajevima, nakon dugogodišnjeg tijeka bolesti, primijećeno je da simptomi mogu javiti i tijekom sjedenja. Još uvijek nije poznata činjenica je li nestabilnost uzrok tremoru, uzrokuje li tremor osjećaj nestabilnosti ili su oboje uzorkovani nekim epifenomenom. (76)

Zbog nedostatka randomiziranih kontroliranih ispitivanja procjena učinkovite medikamentozne i kirurške terapije je otežana. Terapije proučavane za sad u randomiziranim istraživanjima su gabapentin, levetiracetam i kemodenervacija. Pozitivan učinak pokazao klonazepam. (77) (78) (79) (80)

10.6. Holmesov tremor

Holmesov tremor je sindrom tremora u mirovanju, posturalnog i intencijskog tremora

koji potječe od proksimalnih i distalnih mišićnih kontrakcija frekvencije niže od 5 Hz. (3)
Ponekad se u literaturi može naći i pod nazivima rubralni, mezencefalički ili talamički tremor
premda se preferira naziv Holmesov tremor. Prvi put ga je opisao Gordon Holmes 1904.
godine. (81) Patofiziologija ovog poremećaja nije u potpunosti razumljiva, međutim etiologija
često potječe od stečene lezije moždanog debla koja je u blizini crvene jezgre. (82)
Obično se simptomi jave između 1 i 24 mjeseca nakon oštećenja središnjeg živčanog sustava
te se njegov odgođeni početak objašnjava neuronskim plastičnim promjenama
u tom razdoblju. (83)
Liječenje ove vrste tremora je teško i kompleksno. Osim u nekim slučajevima liječenja
levodopom, farmakološko liječenje Holmesovog tremora u većini slučajeva nije uspješno.
(84) U slučaju farmakorezistencije druga mogućnost je kirurška terapija. Trenutno ne postoji
suglasnost u strategiji liječenja Holmesovog tremora. (85)

10.7. Deficit vitamina

Vitamin B12 jedan je od ključnih vitamina koji utječe na mnoge sustave u organizmu,
a ponajviše na metabolizam središnjeg živčanog sustava. Podrška prehrani je bitna u svim
dobnim skupinama ali pogotovo kod djece i starijih osoba.
Nedostatak vitamina B12 kod djece može uzrokovati zaostajanje u rastu, makrocitnu anemiju,
probavne simptome te neurološke simptome poput umora, vrtoglavice, tremora, izmijenjenog
osjeta, trnaca u ekstremitetima, ataksiju, pogoršanje vida, gubitak okusa ili mirisa, urinarnu
i fekalnu inkontinenciju, smanjen osjet vibracija, konvulzije, hipotoniju i ostalo.
Kod pacijenata s takvim simptomima, čak i u odsutnosti makrocitne anemije, treba razmotriti
mogući deficit vitamina B12. (86)
Dugotrajni nedostatak vitamina E također je povezan s poremećajima kretanja
kao što su ataksija i tremor. (87)

11. ZAKLJUČAK

Iz svega navedenog možemo zaključiti da etiologija tremora može biti raznolika. Klasifikacija tremora uvelike je olakšala prepoznavanje dijagnoze pojedinih vrsta tremora ovisno o vremenu početka bolesti, njezinom trajanju i progresiji, anatomskoj lokalizaciji, vremenskom obrascu pojavljivanja te pridruženim simptomima.

Procjenu treba započeti detaljnom anamnezom i neurološkim pregledom te svrstavanjem tremora u jednu od dvije glavne skupine – tremor pri aktivnosti ili tremor u mirovanju.

Među najčešće poremećaje prve skupine ubrajaju se esencijalni tremor, pojačani fiziološki tremor i tremor induciran lijekovima dok je najčešći predstavnik druge skupine poremećaja Parkinsonova bolest. Prepoznavanje i liječenje ove skupine bolesnika je izazovno i od iznimnog je značenja zbog činjenice da dio bolesnika ostaje neprepoznat ili pogrešno dijagnosticiran što znatno narušava njihovu kvalitetu života.

U cilju poboljšanja dijagnostike i liječenja tremora potrebno je nastaviti istraživanja u ovom području, posebice slikovnih metoda i molekularnih metoda dijagnostike.

12. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Srđani Telarović na ukazanoj prilici, potpori i savjetima tijekom izrade ovog rada.

Hvala mojim roditeljima i sestri Dariji na pruženoj potpori, razumijevanju i strpljenju tijekom mog obrazovanja i u životu općenito.

Također, zahvaljujem svojim dragim prijateljima koji su moje studentske dane učinili lijepim i nezaboravnim.

13. LITERATURA

1. Lenka A, Jankovic J. Tremor Syndromes: An Updated Review. *Front Neurol.* 2021 Jul 26;12:684835.
2. Louis ED. Tremor: Contin Lifelong Learn *Neurol.* 2019 Aug;25(4):959–75.
3. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2018 Jan;33(1):75–87.
4. Greenberg D, Simon RP, Aminoff MJ. *Lange Clinical Neurology*, 11th Edition. McGraw-Hill Education; 2020.
5. Shanker V. Essential tremor: diagnosis and management. *BMJ.* 2019 Aug 5;366:l4485.
6. Reich SG. Essential Tremor. *Med Clin North Am.* 2019 Mar;103(2):351–6.
7. Sharma S, Pandey S. Treatment of essential tremor: current status. *Postgrad Med J.* 2020 Feb;96(1132):84–93.
8. Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci Sch Ed.* 2014 Jan 1;6(1):65–74.
9. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016 Jan;22 Suppl 1:S119-122.
10. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet Lond Engl.* 2015 Aug 29;386(9996):896–912.
11. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2015 Oct;30(12):1591–601.
12. Bega D, Gonzalez-Latapi P, Zadikoff C, Spies W, Simuni T. Is There a Role for DAT-SPECT Imaging in a Specialty Movement Disorders Practice? *Neurodegener Dis.* 2015;15(2):81–6.

13. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, Poewe W, Lang AE, Weintraub D, et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2017 Sep;32(9):1264–310.
14. Aquino CC, Fox SH. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2015 Jan;30(1):80–9.
15. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA.* 2014 Apr 23;311(16):1670–83.
16. Liscic RM, Srulijes K, Gröger A, Maetzler W, Berg D. Differentiation of progressive supranuclear palsy: clinical, imaging and laboratory tools. *Acta Neurol Scand.* 2013 May;127(5):362–70.
17. Coughlin DG, Litvan I. Progressive supranuclear palsy: Advances in diagnosis and management. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020 Apr;73:105–16.
18. Fujioka S, Algom AA, Murray ME, Sanchez-Contreras MY, Tacik P, Tsuboi Y, et al. Tremor in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016 Jun;27:93–7.
19. Golbe L. Progressive Supranuclear Palsy. *Semin Neurol.* 2014 Jun 25;34(02):151–9.
20. Massey LA, Micallef C, Paviour DC, O'Sullivan SS, Ling H, Williams DR, et al. Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2012 Dec;27(14):1754–62.
21. Boxer AL, Yu JT, Golbe LI, Litvan I, Lang AE, Höglinger GU. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol.* 2017 Jul 1;16(7):552–63.
22. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Vascular parkinsonism--an important cause of parkinsonism in older people. *Age Ageing.* 2005 Mar;34(2):114–9.
23. Foltynie T, Barker R, Brayne C. Vascular parkinsonism: a review of the precision and frequency of the diagnosis. *Neuroepidemiology.* 2002;21(1):1–7.

24. FitzGerald PM, Jankovic J. Lower body parkinsonism: evidence for vascular etiology. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 1989;4(3):249–60.
25. Sibon I, Fenelon G, Quinn NP, Tison F. Vascular parkinsonism. *J Neurol.* 2004 May;251(5):513–24.
26. Zijlmans JCM, Katzenschlager R, Daniel SE, Lees AJL. The L-dopa response in vascular parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Apr;75(4):545–7.
27. Trenado C, Amtage F, Huethe F, Schulte-Mönting J, Mendez-Balbuena I, Baker SN, et al. Suppression of enhanced physiological tremor via stochastic noise: initial observations. *PloS One.* 2014;9(11):e112782.
28. Louis ED. Tremor. *Contin Minneap Minn.* 2019 Aug;25(4):959–75.
29. Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. *Lancet Neurol.* 2005 Dec;4(12):866-76. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70250-7. PMID: 16297844.
30. Werner EG, Olanow CW. Parkinsonism and amiodarone therapy. *Ann Neurol.* 1989 Jun;25(6):630–2.
31. Block F, Dafotakis M. [Drug-induced tremor]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2011 Oct;79(10):570–5.
32. Schaffler K, Reeh PW. Induction and reduction of muscle tremor upon acute and repeated administration of the beta 2-agonists terbutaline, salbutamol and tulobuterol. *Int J Clin Pharmacol.* 1987 Dec;25(12):673–82.
33. Ure RJ, Dhanju S, Lang AE, Fasano A. Unusual tremor syndromes: know in order to recognise. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 Nov;87(11):1191–203.
34. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet Lond Engl.* 2016 Aug 27;388(10047):906–18.
35. Schneider SA, Tschaidse L, Reisch N. Thyroid Disorders and Movement Disorders—A Systematic Review. *Mov Disord Clin Pract.* 2023 Mar;10(3):360.
36. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *The Lancet.* 2017 Sep;390(10101):1550–62.

37. Kakei S, Manto M, Tanaka H, Mitoma H. Pathophysiology of Cerebellar Tremor: The Forward Model-Related Tremor and the Inferior Olive Oscillation-Related Tremor. *Front Neurol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 26];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.694653>
38. Bodranghien F, Bastian A, Casali C, Hallett M, Louis ED, Manto M, et al. Consensus Paper: Revisiting the Symptoms and Signs of Cerebellar Syndrome. *Cerebellum Lond Engl*. 2016 Jun;15(3):369–91.
39. van Gaalen J, Giunti P, van de Warrenburg BP. Movement disorders in spinocerebellar ataxias. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2011 Apr;26(5):792–800.
40. Lenka A, Louis ED. Revisiting the Clinical Phenomenology of “Cerebellar Tremor”: Beyond the Intention Tremor. *The Cerebellum*. 2019 Jun;18(3):565–74.
41. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, Grigsby J, Zhang L, Brunberg JA, et al. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. *Am J Hum Genet*. 2003 Apr;72(4):869–78.
42. Leehey MA, Berry-Kravis E, Min SJ, Hall DA, Rice CD, Zhang L, et al. Progression of tremor and ataxia in male carriers of the FMR1 premutation. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2007 Jan 15;22(2):203–6.
43. Pruitt AA. Infections of the cerebellum. *Neurol Clin*. 2014 Nov;32(4):1117–31.
44. Sawaishi Y, Takada G. Acute cerebellitis. *Cerebellum Lond Engl*. 2002 Jul;1(3):223–8.
45. Lancella L, Esposito S, Galli ML, Bozzola E, Labalestra V, Boccuzzi E, et al. Acute cerebellitis in children: an eleven year retrospective multicentric study in Italy. *Ital J Pediatr*. 2017 Jun 12;43(1):54.
46. Shilo S, Wiener-Well Y, Korn-Lubetzki I. Varicella Zoster Virus Cerebellitis Without a Rash in an Immunocompetent 85-Year-Old Patient. *The Neurologist*. 2015 Sep;20(3):44–5.
47. Griffith H. Static (resting) cerebellar tremor. *Proc R Soc Med*. 1973 Sep;66(9):880–1.

48. Bhatia KP, Schneider SA. Psychogenic tremor and related disorders. *J Neurol*. 2007 May;254(5):569–74.
49. Thenganatt MA, Jankovic J. Psychogenic tremor: a video guide to its distinguishing features. *Tremor Hyperkinetic Mov N Y N*. 2014;4:253.
50. J. Elble R. Defining Dystonic Tremor. *Curr Neuropharmacol*. 2013 Jan 1;11(1):48–52.
51. Panyakaew P, Cho HJ, Lee SW, Wu T, Hallett M. The Pathophysiology of Dystonic Tremors and Comparison With Essential Tremor. *J Neurosci*. 2020 Nov 25;40(48):9317–26.
52. Evatt ML, Freeman A, Factor S. Adult-onset dystonia. *Handb Clin Neurol*. 2011;100:481–511.
53. Deuschl G. Dystonic tremor. *Rev Neurol (Paris)*. 2003 Oct;159(10 Pt 1):900–5.
54. Jain S, Lo SE, Louis ED. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Arch Neurol*. 2006 Aug;63(8):1100–4.
55. Pandey S, Sarma N. Tremor in dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Aug;29:3–9.
56. Hökendorf H. Combination therapy of extrapyramidal disease with trihexyphenidyl and L-dopa: an electromyographic study with specific reference to tremor. *J Int Med Res*. 1979;7(1):19–28.
57. Gironell A, Kulisevsky J. Diagnosis and management of essential tremor and dystonic tremor. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009 Jul;2(4):215–22.
58. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson’s disease. *Lancet Lond Engl*. 2007 Feb 3;369(9559):397–408.
59. Lorincz MT. Neurologic Wilson’s disease: Wilson’s disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Jan;1184(1):173–87.
60. Członkowska A, Litwin T, Chabik G. Wilson disease. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2017 [cited 2023 May 9]. p. 101–19. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444636256000100>

61. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012 Mar;56(3):671–85.
62. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, Carlson M, Schilsky M, Kluin KJ, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol*. 2006 Apr;63(4):521–7.
63. Aggarwal A, Bhatt M. Advances in Treatment of Wilson Disease. *Tremor Hyperkinetic Mov N Y N*. 2018;8:525.
64. Bluhm RE, Breyer JA, Bobbitt RG, Welch LW, Wood AJJ, Branch RA. Elemental Mercury Vapour Toxicity, Treatment, and Prognosis After Acute, Intensive Exposure in Chloralkali Plant Workers. Part II: Hyperchloraemia and Genitourinary Symptoms. *Hum Exp Toxicol*. 1992 May 1;11(3):211–5.
65. Albers JW, Kallenbach LR, Fine LJ, Langolf GD, Wolfe RA, Donofrio PD, et al. Neurological abnormalities associated with remote occupational elemental mercury exposure. *Ann Neurol*. 1988 Nov;24(5):651–9.
66. Lucchini RG, Hashim D. Tremor secondary to neurotoxic exposure. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2015 [cited 2023 May 13]. p. 241–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444626271000147>
67. Abadin H, Ashizawa A, Stevens YW, Lladós F, Diamond G, Sage G, et al. Toxicological Profile for Lead [Internet]. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2007 [cited 2023 May 13]. (Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Toxicological Profiles). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK158766/>
68. Bhidayasiri R, Tarsy D. Neuropathic Tremor. In: Bhidayasiri R, Tarsy D, editors. *Movement Disorders: A Video Atlas: A Video Atlas* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2012 [cited 2023 May 9]. p. 72–3. (Current Clinical Neurology). Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-60327-426-5_34

69. Saifee TA, Schwingenschuh P, Reilly MM, Lunn MPT, Katschnig P, Kassavetis P, et al. Tremor in inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Nov;84(11):1282–7.
70. Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, Krack P. The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve*. 2001 Jun;24(6):716–35.
71. Brust JCM. Chapter 12 - Ethanol. In: Brust JCM, editor. *Neurological Aspects of Substance Abuse (Second Edition)* [Internet]. Philadelphia: Butterworth-Heinemann; 2004 [cited 2023 May 9]. p. 317–425. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780750673136500167>
72. Brust JCM. Acute withdrawal. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2014 [cited 2023 May 9]. p. 123–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444626196000082>
73. Victor M, Adams RD. The effect of alcohol on the nervous system. *Res Publ - Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1953;32:526–73.
74. Heilman KM. Orthostatic tremor. *Arch Neurol*. 1984 Aug;41(8):880–1.
75. Gerschlagler W, Münchau A, Katzenschlager R, Brown P, Rothwell JC, Quinn N, et al. Natural history and syndromic associations of orthostatic tremor: A review of 41 patients: Orthostatic Tremor. *Mov Disord*. 2004 Jul;19(7):788–95.
76. Whitney D, Bhatti D, Torres-Russotto D. Orthostatic Tremor: Pathophysiology Guiding Treatment. *Curr Treat Options Neurol*. 2018 Sep;20(9):35.
77. Onofrij M, Thomas A, Paci C, D’Andreamatteo G. Gabapentin in orthostatic tremor: results of a double-blind crossover with placebo in four patients. *Neurology*. 1998 Sep;51(3):880–2.
78. Rodrigues JP, Edwards DJ, Walters SE, Byrnes ML, Thickbroom GW, Stell R, et al. Blinded placebo crossover study of gabapentin in primary orthostatic tremor. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2006 Jul;21(7):900–5.

79. Hellriegel H, Raethjen J, Deuschl G, Volkmann J. Levetiracetam in primary orthostatic tremor: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2011 Nov;26(13):2431–4.
80. Bertram K, Sirisena D, Cowey M, Hill A, Williams DR. Safety and efficacy of botulinum toxin in primary orthostatic tremor. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2013 Nov;20(11):1503–5.
81. Raina GB, Cersosimo MG, Folgar SS, Giugni JC, Calandra C, Paviolo JP, et al. Holmes tremor: Clinical description, lesion localization, and treatment in a series of 29 cases. *Neurology*. 2016 Mar 8;86(10):931–8.
82. Lehericy S, Grand S, Pollak P, Poupon F, Le Bas JF, Limousin P, et al. Clinical characteristics and topography of lesions in movement disorders due to thalamic lesions. *Neurology*. 2001 Sep 25;57(6):1055–66.
83. Samie MR, Selhorst JB, Koller WC. Post-traumatic midbrain tremors. *Neurology*. 1990 Jan;40(1):62–6.
84. Vélez M, Cosentino C, Torres L. Levodopa-responsive rubral (Holmes’) tremor. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2002 Jul;17(4):741–2.
85. Wang KL, Wong JK, Eisinger RS, Carbanaru S, Smith C, Hu W, et al. Therapeutic Advances in the Treatment of Holmes Tremor: Systematic Review. *Neuromodulation Technol Neural Interface*. 2022 Aug;25(6):796–803.
86. Mine Serin H. Neurological Symptoms of Vitamin B12 Deficiency: Analysis of Pediatric Patients. *Acta Clin Croat [Internet]*. 2019 [cited 2023 May 9]; Available from: https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=327307
87. Lo Barco T, Ghobert AL, Lucca F, Galati G, Proietti J, Cantalupo G. Reversible tremor in an infant with vitamin E deficiency and cystic fibrosis. *The Lancet*. 2021 Jul;398(10295):156.
88. Cleaves L, Findley LJ. Propranolol and propranolol-LA in essential tremor: a double blind comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Mar;51(3):379-84. doi: 10.1136/jnnp.51.3.379. PMID: 3283296; PMCID: PMC1032864.

89. Brinar V, Klepac N, Habek M. Poremećaji pokreta. U: Brinar V, ur. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. Str. 272-301
90. Fahn S (1994) Psychogenic movement disorders. In: Marsden CD, Fahn S (eds) Movement Disorders 3. Butterworth Heinemann, Oxford, pp 359–372
91. Laurens B, Vergnet S, Lopez MC, Foubert-Samier A, Tison F, Fernagut PO, i ostali. Multiple System Atrophy - State of the Art. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017.;17(5).
92. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-System Atrophy. *N Engl J Med* [Internet]. 2015.;372(3):249–63. Dostupno na: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1311488>
93. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, i ostali. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology.* 2008.;71(9):670–6.
94. Stamelou M, Bhatia KP. A typical Parkinsonism diagnosis and treatment. *Neurol Clin* [Internet]. 2015.;33(1):39–56. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2014.09.012>
95. Grijalvo-Perez AM, Litvan I. Corticobasal Degeneration. *Semin Neurol* ;34:160–173. 2014.;(34):160–73.
96. Ali F, Josephs KA. Corticobasal degeneration: key emerging issues. *J Neurol.* 2017.;(123456789):1–7.
97. Albrecht F, Bisenius S, Morales Schaack R, Neumann J, Schroeter ML. Disentangling the neural correlates of corticobasal syndrome and corticobasal degeneration with systematic and quantitative ALE meta-analyses. *npj Park Dis* [Internet]. 2017.;3(1):12.
98. Niccolini F, Politis M. A systematic review of lessons learned from PET molecular imaging research in atypical parkinsonism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2016.;43(12):2244–54.

14. ŽIVOTOPIS

Zovem se Tea Čubelić. Rođena sam 10. veljače 1999. godine u Gospiću. Osnovnu i srednju školu završila sam u Gospiću. Završila sam osnovnu umjetničku školu, instrument glasovir te sam bila član i korepetitor gradskog zbora „Vila Velebita“. Nakon završetka opće gimnazije, upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija sudjelovala sam u brojnim CroMSIC aktivnostima i razvila interes za brojne grane medicine. Govorim engleski, njemački i španjolski jezik.