

Ortostatisk tremor – förbisedd och svårbehandlad sjukdom

Karolina af Edholm Arvidsson, ST-läkare, neurologi, Danderyds sjukhus
 ● karolina.afedholm-arvidsson@sll.se

Martin Paucar, specialistläkare, Tema neuro, Karolinska universitetssjukhuset

Per Svenningsson, professor, överläkare, Karolinska institutet; Centrum för neurologi, Akademiskt specialistcentrum; samtliga Stockholm

Ortostatisk tremor är en ovanlig och svårbehandlad sjukdom som yttrar sig som en högfrekvent och ibland svårupptäckt tremor i stående position samt en kraftig känsla av ostadighet. Som det visar sig i fallbeskrivningen nedan kan symtomen vara svåra att tolka, och det tar ofta många år innan rätt diagnos ställs, vilket kan leda till frustration hos såväl patient som vårdgivare. Troligtvis finns ett större mörkertal med odiaagnostiserade patienter med lindriga symtom eller där symtomen bedömts bero på andra neurologiska tillstånd, fobisk yrsel eller förstärkt fysiologisk tremor.

FALLBESKRIVNING

En tidigare väsentligen frisk 62-årig man med benign prostatahyperplasi, som haft ett fysiskt ansträngande arbete fram till pensioneringen, började besväras av tremor, vilket han uppmärksammade i samband med skidåkning i mars 2005. Under skidåkningen kände han skakningar och darrningar i hela kroppen som ledde till att han inte kunde fortsätta åka. Besvären med darrningar och skakningar kvarstod även efteråt och kom framför allt vid stående. Via primärvården behandlades han för misstänkt neuroborrelios utan effekt. Han började även få korta episoder med hjärtklappning, och ostadigheten tolkades som uttryck för korta flimmerepisoder även om utredning med långtids-EKG utföll normal. På grund av tilltagande symtom med skakningar i nedre extremiteterna och tillkomst av ostadighetskänsla remitterades patienten till neurologisk klinik för bedömning. Han träffade under en 6-årsperiod flera neurologer och genomgick upprepade inläggningar utredningar där neurologiskt status, neuroradiologi, lumbalpunktion och neurofysiologi visade normalfynd. Patienten bedömdes ha utvecklat somatiseringssyndrom med hälsoångest som sekundärt medfört lätt till måttlig depression. Han behandlades med antidepressiv medicinering utan att förbättras.

I samband med ny inläggning under 2011 konstaterades ökad muskeltonus samt subjektiva kramper och skakningar i benen då han stod upp längre än 1 minut. Muskeltonus ökade distinkt vid stående. Vid auskultation med stetoskop i stående hördes ett avlögset helikopterliknande ljud i benen. Ny neurofysiologisk undersökning med EMG genomfördes i såväl liggande som stående. I liggande märktes ingen avvikande aktivitet i musklerna, men i stående uppstod en muskelaktivitet med synkron tremor med en frekvens på ca 14 Hz (Figur 1). Patienten fick diagnosen ortostatisk tremor och sattes in på gabapentin med begränsad effekt. Han har genom åren fått tillägg med klonazepam och primidon med viss effekt. Baserat på en fallrapport prövades perampanel, och denna behandling hade en övergående positiv effekt. Sjukdomen har genom åren ändrat karaktär, och patienten har nu en

mer påtaglig stelhet i benen och svårt att räta ut benen. Han har svårigheter att gå längre sträckor även med rollator.

Symtom och undersökningsfynd

Ortostatisk tremor drabbar framför allt benen och bålen, men även armar och ansiktsmuskulatur kan involveras och det finns en ökad förekomst av postural tremor. Tremorn är alltid bilateral och uppkommer efter några sekunder till minuter i stående. Om patienten lutar sig mot något eller sätter sig ner minskar tremorn signifikant i amplitud eller upphör helt. Så länge patienten är i rörelse kan tremorn ofta avväjas. Sjukdomen debuterar ofta runt 60 års ålder och progredierar med åren. Det saknas tillförlitliga epidemiologiska data, men tillståndet är ovanligt och svårigheten att ställa diagnos kliniskt gör att diagnosen ofta fördröjs med flera år. Kvinnor drabbas i något högre utsträckning än män. Det finns rapporterat en ökad förekomst av andra tremorsjukdomar i släkten, som Parkinsons sjukdom och essentiell tremor, men den bakomliggande patologin vid ortostatisk tremor skiljer sig från dessa.

Den första beskrivningen av ortostatisk tremor gjordes 1970 [1], och termen »ortostatisk tremor« användes första gången 1984 [2]. Dess typiska EMG-fynd, med bilaterala synkroniserade växlande kontraktioner mellan muskelantagonister med en frekvens runt 16 Hz, beskrevs först 1986 [3]. Tremorn engagerar isometriskt aktiverade muskelgrupper; i första hand benen, men även armar, axial muskulatur och ansiktsmuskler kan vara involverade [4]. Tremorn kan föras vidare till andra muskelgrupper om patienten byter position; när patienten till exempel stödjer sig med armarna kan samma synkroniserade tremor uppmätas i armarna samtidigt som den avtar i benen [5]. Med hjälp av EMG har det visats att tremorn kvarstår även under gångrörelse, men bara i de muskler som aktiveras i den stödjande fasen [6].

Även om tremorn ofta kan registreras visuellt, palperas och auskulteras med stetoskop (»helikopter-tecken«), bör EMG med ytelektroder göras för att sä-

HUVUDBUDSKAP

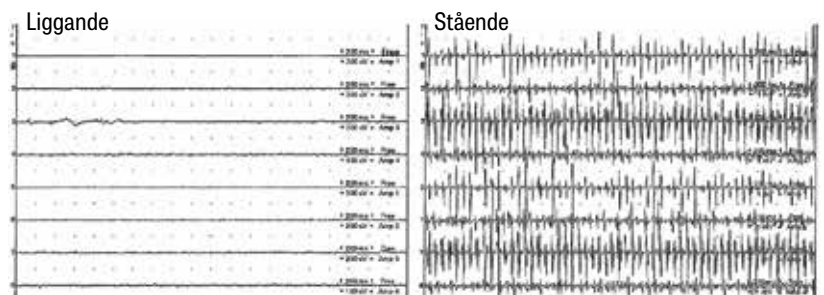
- Ortostatisk tremor är en ovanlig och svårbehandlad progressiv sjukdom.
- Symtomen är högfrekvent bilateral tremor på 13–18 Hz i ben- och bålmuskulatur i stående position samt en kraftig känsla av ostadighet.
- Orsaken tros vara en störning i det cerebello-talamokortikala nätverk som justerar balans och kroppsposition.

kert kunna diagnostisera ortostatisk tremor och för att differentiera ortostatisk tremor från liknande tillstånd som kan vara svåra att bedöma kliniskt. Till differentialdiagnoserna hör till exempel essentiell tremor, parkinsontremor, dyston tremor, förstärkt fysiologisk tremor (kan orsakas av bland annat kraftig stress, ångest, läkemedel, droger eller hypertyreos) och fobisk yrsel. Ett annat ovanligt tillstånd som liknar ortostatisk tremor är ortostatisk myoklonus [5, 7, 8]. Vid ortostatisk myoklonus är muskelkontraktionerna inte regelbundna och synkroniserade som vid ortostatisk tremor, och den elektriska signalen är kortare och har lägre frekvens, oftast under 10 Hz. Man skiljer även mellan primär ortostatisk tremor (13–18 Hz och avsaknad av andra neurologiska symtom), långsam ortostatisk tremor (under 10 Hz) och ortostatisk tremor plus [9]. Vid ortostatisk tremor plus kan bland annat vaskulär parkinsonism, Parkinsons sjukdom, Willis-Ekboms sjukdom och orofacial dyskinesi förekomma [10].

Cerebellär sjukdom eller proprioceptiv störning?

I början tolkades ortostatisk tremor som en variant av essentiell tremor, men diagnoserna skiljer sig åt kliniskt, elektrofysiologiskt och radiologiskt. Jämfört med essentiell tremor så har tremorn vid ortostatisk tremor en högre frekvens (Fakta 1) och drabbar inte i första hand övre extremiteter som vid essentiell tremor. Ortostatisk tremor svarar dåligt på betablokerande läkemedel och primidon, men både vid ortostatisk tremor och vid essentiell tremor kan alkohol ha lindrande effekt [11]. Samsjuklighet med parkinsonism, Parkinsons sjukdom och Willis-Ekboms sjukdom vid ortostatisk tremor plus har fört misstankarna till att det skulle finnas en dopaminbrist, men hittills har detta inte kunnat bekräftas med dopamintransporterskintigrafi, och dopaminerg behandling har haft mycket begränsad effekt vid primär ortostatisk tremor [11, 12].

Patienterna besvärar påtagligt av en ostadighetskänsla och beskriver fallrädsla. Fallincidensen ökar dock inte i proportion till obehaget, även om det finns en ökad fallrisk och en försämrad balansförmåga [13]. Det skulle kunna förklaras av att patienterna rör sig försiktigt och undgår att utsätta sig för situationer där de kan tappa balansen, men det skulle också kunna bero på en störning i registrering och/eller bearbetning av proprioceptiv information. Det är inte bevisat att det är tremorn i sig som orsakar känslan av ostadighet. Tremoraktiviteten skulle dock kunna orsaka en störning av den proprioceptiva information som behövs för balanskontroll, vilket ökar muskelaktiviteten i benen och skulle kunna leda till en negativ spiral där tremorn och känslan av ostadighet ökar. Den subjektiva ostadigheten ökar i samband med att tremoramplituden ökar i benen, medan den objektiva ostadigheten, uppmätt som svajande av kroppen, ökar i blundande eller med fötterna tätt ihop [14]. Tremorns höga frekvens och synkrona aktivering av samtliga isometriskt aktiverade muskler skulle kunna förklara varför känslan av ostadighet är större vid ortostatisk tremor än vid andra sjukdomar som ger bentremor. I samband med gångrörelse skickas annan proprioceptiv information från leder och muskler, och det blir en tillfällig brytning av tremoraktiviteten i det ben som inte är stödjande, vilket bryter den negativa spiralen. Även vi-



Figur 1. Samtidig EMG-registrering med ytelektroder över m tibialis anterior och m gastrocnemius bilateralt i vila i liggande respektive i stående. I vila ses ingen aktivitet. I stående ses en riklig rytmisk EMG-aktivitet som är konstant och synkron med en frekvens kring 14 Hz.

FAKTA 1. Klinisk undersökning av olika typer av tremor

VILOTREMOR

Klinisk undersökning: Betrakta patientens extremiteter under samtalet eller be patienten utföra en distraherande rörelse med en annan kroppsdel.

Undersökningsfynd: Lågfrekvent, ofta grovvågig tremor på 4–7 Hz talar för Parkinsons sjukdom. Vilotremor kan också förekomma vid långt gången essentiell tremor.

POSTURAL TREMOR

Klinisk undersökning: Be patienten hålla armarna framsträckta eller hålla armarna framför bröstet med pekfingerarna pekande mot varandra utan att nudda.

Undersökningsfynd: Medelfrekvent tremor på 8–12 Hz kan tala för fysiologisk tremor. Grov till medelfrekvent tremor på 4–12 Hz kan tala för essentiell tremor eller dyston tremor, men kan även förekomma vid parkinsonism. Högfrekvent postural tremor kan förekomma vid ortostatisk tremor.

KINETISK TREMOR

Klinisk undersökning: Be patienten peka omväxlande på ditt finger och sin näsa. Be patienten att rita en spiral och skriva en mening.

Undersökningsfynd: Medelfrekvent tremor på 8–12 Hz kan tala för fysiologisk tremor. Grov till medelfrekvent tremor på 4–12 Hz kan tala för essentiell tremor eller dyston tremor, men kan även förekomma vid parkinsonism.

ORTOSTATISK TREMOR

Klinisk undersökning: Betrakta noga patientens ben i stående position, palpera och auskultera vad- och lårmuskulatur med stetoskop (helikoptertecken).

Undersökningsfynd: Högfrekvent tremor på 13–18 Hz i isometriskt aktiverade muskler, det vill säga muskler som upprätthåller kroppens position mot tyngdkraften, talar för ortostatisk tremor. Avsaknad av andra neurologiska symtom styrker diagnosen primär ortostatisk tremor.

brationsstimulering av akillessenan har visats minska tremorintensiteten och känslan av obalans [15].

Då tremorn är synkroniserad och alltid uppkommer bilateralt är den sannolikt utlöst på central nivå. Det diskuteras om det finns ett centrum som fungerar som en central oscillator på hjärnstams- eller spinal nivå, vars uppgift skulle vara att underhålla postural kontroll. Det har också föreslagits att tremor orsakas av en störning i det cerebello-talamo-kortikala nätverk som justerar rörelser för att bibehålla balans och som också är rubbat vid Parkinsons sjukdom och essentiell tremor, då orsaken tros vara störningar från nedre olivkärnan och röda kärnan respektive globus pallidus och putamen [16]. Tremoraktivitet i benmuskulatur hos patienter med ortostatisk tremor har visats vara synkron med EEG-aktivitet över motorkortex, supplementära motorarean (SMA), sensoriska cortex, talamus och cerebellum [17]. En studie med fluorodeoxiglukos-PET har visat att det finns en ökad aktivitet i pontina tegmentum hos patienter med or-

tostatisk tremor, vilket skulle kunna vara den hjärnregion som stör det cerebello-talamo-kortikala nätverket vid ortostatisk tremor [16]. Samtidigt har en annan studie med fMRT visat på volymförändringar i hjärnan som talar för att ortostatisk tremor primärt är en cerebellär sjukdom [18]. Där sågs att en liksidig volymminskning av de laterala delarna av cerebellum korrelerade med sjukdomsduration och kliniska besvär, samtidigt som det fanns en bilateral volymökning i SMA i motorkortex som korrelerade med sjukdomsduration och EMG-fynd. Det fanns även en bilateral volymökning i vermis. Detta skulle kunna tyda på att den utlösande orsaken till ortostatisk tremor hör samman med en nedsatt aktivitet och/eller degenerativ process i laterala delarna av cerebellum, som sedan leder till en ökad kompensatorisk aktivitet i vermis och SMA. De laterala delarna av cerebellum har en stark koppling till SMA, då signaler därifrån går till SMA via det cerebello-talamo-kortikala nätverket.

Utredning och behandling

Noggrann anamnesupptagning och statusundersökning behövs för att utesluta annan neurologisk sjukdom, läkemedelsbiverkan eller hypertyreos. I anamnesen bör man efterfråga när ostadigheten inträffar, om patienten märkt av skakningar och om det finns andra neurologiska symtom eller hereditet för neurologisk sjukdom. Vid statusundersökningen bör benen iakttas i stående. Benmuskulaturen bör palperas och auskulteras med stetoskop. Tremorn vid ortostatisk tremor kan dock vara svår att se, och neurologiskt status kan vara invändningsfritt. Vid utredning av ortostatisk tremor bör EMG i stående göras för att bekräfta tremortypen och MR-undersökning av hjärnan för att utesluta annan central orsak. Även lesioner i hjärnstam, pons, talamus och cerebellum kan ge liknande symtom. Det saknas säker kunskap om huruvida det finns icke-motoriska symtom sammankopplade med ortostatisk tremor, men då sjukdomen kan vara mycket besvärande bör risken för depression, social isolering, begränsning av ADL och sänkt livskvalitet beaktas.

Ortostatisk tremor har visat sig vara svår att behandla med läkemedel. En del svarar dock på klonazepam eller bensodiazepiner, men tyvärr är effekten ofta

övergående [11]. Även gabapentin har visats ge tydlig symtomlindring i två små placebokontrollerade studier [19, 20], men retrospektiva studier har inte visat samma övertygande resultat [11]. Enstaka patienter har svarat på propranolol, antikolinergika, baklofen, primidon, olika typer av anti epileptika, antidepressiva, levodopa och dopaminagonister, eller kombinationer av ovanstående preparat [10, 11, 21]. Dopaminerga preparat har troligtvis bäst resultat hos patienter med samtida parkinsonsymtom.

Kirurgisk behandling som ryggmärgsstimulering och djup hjärnstimulering har i fallstudier och mindre retrospektiva studier visat sig ha viss positiv effekt. Bilateral djup hjärnstimulering i ventrala intermediära talamuskärnan har visats förbättra tremorn hos patienter med behandlingsrefraktär ortostatisk tremor, vilket stärker tesen att det finns en störning i det cerebellära-talamo-kortikala nätverket [22]. Effekten är dock inte lika stor som vid behandling av essentiell tremor, vilket överensstämmer med att den bakomliggande patologin vid ortostatisk tremor inte är belägen i ventrala intermediära talamuskärnan.

SAMMANFATTNING

Ortostatisk tremor är en ovanlig och relativt okänd diagnos, och misstas lätt för varianter av essentiell tremor, parkinsonism, fysiologisk tremor eller fobisk yrsel. De typiska symtomen är bilateral ben- och bål-tremor samt ostadighet i stående. Med tiden har allt fler undergrupper som långsam ortostatisk tremor, ortostatisk tremor plus och ortostatisk myoklonus differentierats från primär ortostatisk tremor, vilket försvårar tolkningen av resultat från äldre studier. Den troligaste primära mekanismen skulle kunna vara en störning i det cerebello-talamo-kortikala nätverket, men huruvida störningen uppstår i cerebellum eller hjärnstammen är fortfarande oklart. En tremorutlöst proprioceptionsstörning skulle kunna förstärka tremorn samt bidra till patienternas starka känsla av ostadighet. Det finns dock fortfarande stora kunskapsluckor både kring patofysiologi och behandling. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2020;117:FX4L

REFERENSER

- Pazzaglia P, Sabattini L, Lugaresi E. On an unusual disorder of erect standing position (observation of 3 cases) [artikel på italienska]. Riv Sper Freniatr Med Alien Ment. 1970;94:450-7.
- Heilman KM. Orthostatic tremor. Arch Neurol. 1984;41(8):880-1.
- Thomson PD, Rothwell JC, Day BL, et al. The physiology of orthostatic tremor. Arch Neurol. 1986;43(6):584-7.
- Köster B, Lauk M, Timmer J, et al. Involvement of cranial muscles and high intermuscular coherence in orthostatic tremor. Ann Neurol. 1999;45(3):384-8.
- Hassan A, van Gerpen JA. Orthostatic tremor and orthostatic myoclonus: weight-bearing hyperkinetic disorders: a systematic review, new insights, and unresolved questions. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2016;6:417.
- Wuehr M, Schlick C, Möhwald K, et al. Walking in orthostatic tremor modulates tremor features and is characterized by impaired gait stability. Sci Rep. 2018;8(1):14152.
- van Gerpen JA. A retrospective study of the clinical and electrophysiological characteristics of 32 patients with orthostatic myoclonus. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20(8):889-93.
- Glass GA, Ahlskog JE, Matsumoto JY. Orthostatic myoclonus: a contributor to gait decline in selected elderly. Neurology. 2007;68(21):1826-30.
- Rigby HB, Rigby MH, Caviness JN. Orthostatic tremor: a spectrum of fast and slow frequencies or distinct entities? Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2015;5:324.
- Gerschlagel W, Münchau A, Katzenschlager R, et al. Natural history and syndromic associations of orthostatic tremor: a review of 41 patients. Mov Disord. 2004;19(7):788-95.
- Hassan A, Ahlskog JE, Matsumoto JY, et al. Orthostatic tremor: clinical, electrophysiologic, and treatment findings in 184 patients. Neurology. 2016;86(5):458-64.
- Trocello JM, Zanotti-Fregonara P, Roze E, et al. Dopaminergic deficit is not the rule in orthostatic tremor. Mov Disord. 2008;23(12):1733-8.
- Bhatti D, Thompson R, Xia Y, et al. Comprehensive, blinded assessment of balance in orthostatic tremor. Parkinsonism Relat Disord. 2018;47:22-5.
- Fung VS, Sauner D, Day BL. A dissociation between subjective and objective unsteadiness in primary orthostatic tremor. Brain. 2001;124(Pt 2):322-30.
- Wuehr M, Schlick C, Möhwald K, et al. Propriceptive muscle tendon stimulation reduces symptoms in primary orthostatic tremor. J Neurol. 2018;265(7):1666-70.
- Schöberl F, Feil K, Xiong G, et al. Pathological ponto-cerebello-thalamo-cortical activations in primary orthostatic tremor during lying and stance. Brain. 2017;140(1):83-97.
- Muthuraman M, Hellriegel H, Paschen S, et al. The central oscillatory network of orthostatic tremor. Mov Disord. 2013;28(10):1424-30.
- Gallea C, Popa T, García-Lorenzo D, et al. Orthostatic tremor: a cerebellar pathology? Brain. 2016;139(Pt 8):2182-97.
- Onofrij M, Thomas A, Paci C, et al. Gabapentin in orthostatic tremor: results of a double-blind crossover with placebo in four patients. Neurology. 1998;51(3):880-2.
- Rodrigues JP, Edwards DJ, Walters SE, et al. Blinded placebo crossover study of gabapentin in primary orthostatic tremor. Mov Disord. 2006;21(7):900-5.
- Whitney D, Bhatti D, Torres-Rusotto D. Orthostatic tremor: pathophysiology guiding treatment. Curr Treat Options Neurol. 2018;20(9):35.
- Merola A, Fasano A, Hassan A, et al. Thalamic deep brain stimulation for orthostatic tremor: a multicenter international registry. Mov Disord. 2017;32(8):1240-44.

SUMMARY

Orthostatic tremor – a disregarded diagnosis

Orthostatic tremor is a rare and often neglected diagnosis with a synchronised bilateral high frequency tremor of 13-18 Hz, affecting primarily the legs and trunk muscles while standing. The patient is troubled by an intense feeling of unsteadiness. Tremor and unsteadiness diminish significantly by sitting down or starting to walk. The exact pathophysiology is yet unknown but is considered to involve a disruption in the cerebello-thalamo-cortical network supporting balance and adjustments of standing position. The feeling of unsteadiness is probably increased by a proprioceptive disturbance caused by the high frequency tremor.