

# TREMORUL ESENȚIAL

## *Essential tremor*

Asist. Univ. Dr. Gabriela Mihăilescu<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

<sup>2</sup>Secția Neurologie I, Spitalul Clinic „Colentina“, București

### REZUMAT

Tremorul esențial este o patologie frecvent întâlnită, dar adesea subdiagnosticată, fie din cauza faptului că pacienții cu forme incipiente nu se prezintă la neurolog, fie a unor confuzii de diagnostic în formele avansate. Diagnosticul clinic neurologic se află pe prim-plan, fiind sprijinit în prezent și de investigații imagistice cu 123I-loflupane DaTscan, utile în diagnosticul diferențial cu sindroamele parkinsoniene. Diagnosticul corect și precoce permite administrarea medicației simptomatice specifice, individualizate, ținând cont de particularitățile fiecărui pacient, iar în cazuri refractare la tratament posibilitatea intervențiilor neurochirurgicale, propuse fiind câteva tehnici noi, unele încă în studiu, ca și studiile genetice în vederea stabilirii etiologiei celei mai frecvente afecțiuni din domeniul tulburărilor de mișcare.

**Cuvinte cheie:** tremor esențial, DaTscan, 123I-loflupane, familial, boala Parkinson, Primidonă

### ABSTRACT

Essential tremor is a frequent disease, but rather often under-diagnosed, due to the fact that the patients with mild essential tremor don't visit the neurologist, or due to some confusion in establishing the diagnosis in advanced stages of the disease. The clinical diagnosis is the most important, and is sustained today by imaging techniques such as Datscan using 123I-loflupane, used in the differential diagnosis between essential tremor and Parkinsonian syndromes. The precise and early diagnosis permit the specific, customized symptomatic treatment, taking care of all the particularities of every patient, and in case of no-response to medical treatment, neurosurgical methods are available, some of them very recent, some still in clinical trials, as well as the genetic studies in order to establish the etiology of the most frequent disease in the field of movement disorders.

**Keywords:** essential tremor, DaTscan, 123I-loflupane, familial, Parkinson's disease, Primidone

### DEFINIȚIE

Tremorul esențial (TE), denumit și tremor esențial benign, tremor familial (dacă există antecedente heredocolaterale) sau tremor esențial ereditar – este cea mai frecventă afecțiune din grupul tulburărilor de mișcare, urmată de Boala Parkinson. Tremorul esențial se caracterizează prin prezența unor mișcări oscilatorii, ritmice, involuntare (tremor), produse de contracția ritmică alternativă sau neregulată a musculaturii agoniste-antagoniste, localizate în mod special la nivelul membrelor superioare bilaterale, simetrice chiar de la debut (mâini și antebrațe), la nivelul capului (aspect de „da-da“ sau „nu-nu“),

mandibulei, gâtului, palatului moale (vocii), feței (pleoapelor) și, mai rar, (în formele avansate) la nivelul membrelor inferioare. Tremorul este denumit „esențial“, fiind un simptom izolat, fără a avea o cauză cunoscută.

Tremorul este principala manifestare motorie (TE fiind considerat inițial o afecțiune monosimp-tomatică), în cele mai multe cazuri nefiind asociat cu alte semne sau simptome neurologice. (1,2) Este un tremor rapid, de acțiune (cu frecvența fixă de 4-12 Hz sau 8-10 Hz după alți autori (3), și amplitudine variabilă), atât postural (menținerea membrelor superioare într-o poziție în care acționează

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Gabriela Mihăilescu, Spitalul Clinic „Colentina“, Șos. Stefan cel Mare nr. 19-21, sector 2, București

E-mail: gabrielamihailescu@ymail.com

forța gravitațională), cât și kinetic, ce apare secundar unei contracții musculare voluntare (fără țintă precisă, cu țintă precisă – cu sau fără control vizual – denumit „intențional“, și izometric – de ex. transportul unei greutăți). Tremorul dispare odată cu relaxarea segmentului respectiv și în timpul somnului.

Cu toate acestea, în formele avansate de boală se pot asocia și tulburări de mers (de la ușoare până la severe) și echilibru (evidențiate prin proba mersului în tandem minimum 10 m), ușoară ataxie, disdiadocokinezie Mișcările globilor oculari sunt normale, reflexele osteotendinoase și sensibilitatea superficială, profundă și vibratorie sunt normale.

## ETIOLOGIE

Etiologia este necunoscută până în prezent. Se consideră a fi o boală cu transmitere genetică și sunt în stadiu de cercetare mai multe mutații genetice: LING01, TENM4, NOS3, KCNS2, HAPLN4, USP46.

În unele familii, transmisia TE este autozomal dominantă (deși nu s-a identificat încă gena responsabilă), în alte familii afecțiunea sare generații, în altele modul de transmitere este neclar, tremorul esențial putând apărea și în familii fără istoric de boală sau având istoric de alte afecțiuni manifestate prin mișcări involuntare (ex. distonii, boala Parkinson).

Factorii de mediu sunt luați în calcul, dar încă insuficient studiați.

## INCIDENȚA ȘI PREVALENȚA

Tremorul esențial este cel mai frecvent tip de tremor. Afectează mai multe persoane decât boala Parkinson. Prevalența este dependentă de vârstă, fiind considerată de unii autori 9% la populația peste 60 de ani (3) sau de către alții 0,9% la tineri și 4,6% la populația peste 65 de ani. (4)

În Statele Unite ale Americii sunt înregistrați aproximativ 10 de milioane de pacienți cu tremor esențial (conform datelor furnizate în 2012 de Fundația Internațională de Tremor Esențial). Prevalența este greu de stabilit din cauza faptului că pacienții cu forme ușoare nu se adresează neurologilor, a dificultății diagnosticului pozitiv și a diagnosticului diferențial cu alte tipuri de tremor sau, și mai grav, unui diagnostic eronat de boală Parkinson (tratat în consecință, fără ameliorare clinică, cu efecte adverse severe din cauza creșterii dozelor în speranța obținerii unei ameliorări a simptomatologiei, și cu costuri exagerate, absolut nejustificate).

## DIAGNOSTIC POZITIV

Debutul TE poate fi la orice vârstă, chiar și la nou-născut, dar cel mai frecvent la persoane peste 65 de ani. S-a constatat că debutul tardiv are un risc crescut de a asocia în timp deficite senzoriale (hipoacuzie, hiposmie) sau de a asocia boala Parkinson.

Diagnosticul TE este în principal clinic: bazat pe informații referitoare la **debutul afecțiunii** (vârstă), **istoricul familial** de tremor (în general aproximativ 2/3 din membrii familiei pot prezenta tremor în cazul unui TE familial). Există și cazuri fără antecedente familiale, cum ar fi tremorul esențial sporadic cu debut precoce responsiv la alcool.

## EVALUĂRI NEUROPSIHOLOGICE (5)

**Examinarea clinică neurologică generală**, dar și folosirea unor **teste specifice** cum ar fi turnarea apei dintr-un pahar în altul sau desenarea spirei lui Arhimede – pentru acestea existând scale specifice de apreciere a severității tremorului.

Proba brațelor întinse, cu mișcări de flexie-extensie ale mâinilor, proba indice-indice sau index-nas, și menținerea unei poziții de repaus cu membrele superioare sprijinite astfel încât să nu fie supuse forței gravitaționale.

**Testarea sensibilității la alcool:** administrarea unei doze standard de alcool (doză obținută din formula: greutatea pacientului x 0,5 x r – unde r este un factor de distribuție, fiind 0,58 pentru femei și 0,7 pentru bărbați). Pacientul va desena cu ambele mâini mai multe spire ale lui Arhimede înainte de administrarea alcoolului și după 40 de minute de la administrare va repeta desenele. Se va observa o îmbunătățire semnificativă a acestora, tremorul esențial fiind ameliorat de administrarea de alcool (scade amplitudinea tremorului în 50-70% din cazuri) (Fig. 1). (2)

Factorii agravanți ai tremorului esențial, secundar stimulării receptorilor beta adrenergici musculari prin creșterea nivelului catecolaminelor serice, sunt: stresul emoțional, anxietatea, hipoglicemia, hipertiroidia, hipercortizolismul, feocromocitomul, corticosteroidii, efortul fizic intens, consumul de substanțe excitante (cafea, teină, nicotină, energizante), oboseala, temperaturile extreme, sevrajul la alcool sau sedative. Nu se ameliorează sub tratament cu L-Dopa.

**Examene de laborator:** nu există markeri biologici specifici pentru TE. Determinarea următorilor parametri folosește diagnosticului diferențial: electroliți, TSH, Free T4, ATPO, uree, creatinină, probe hepatice, ceruloplasmină, cupremie, cuprurie.

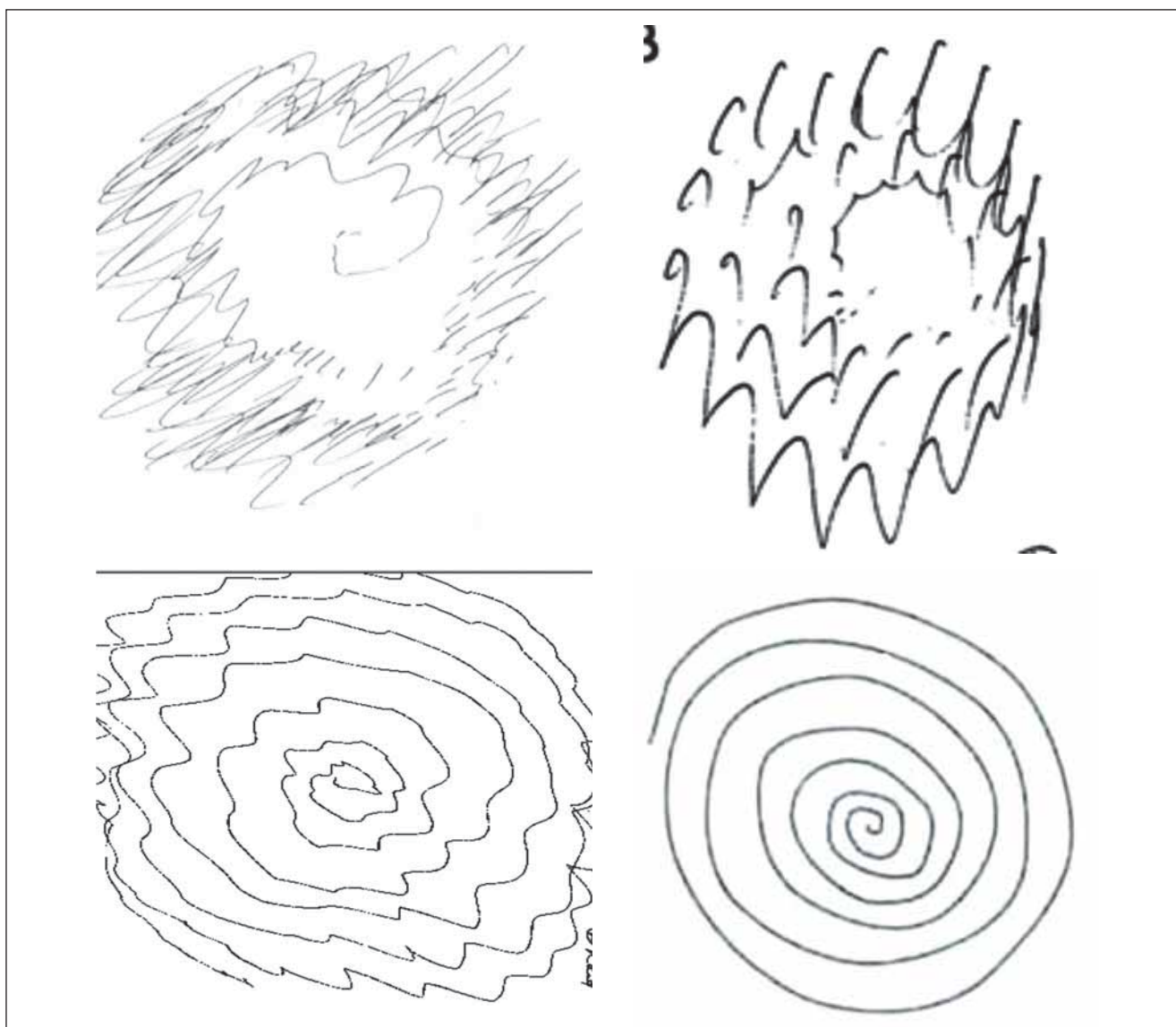


FIGURA 1. Spirala lui Arhimede

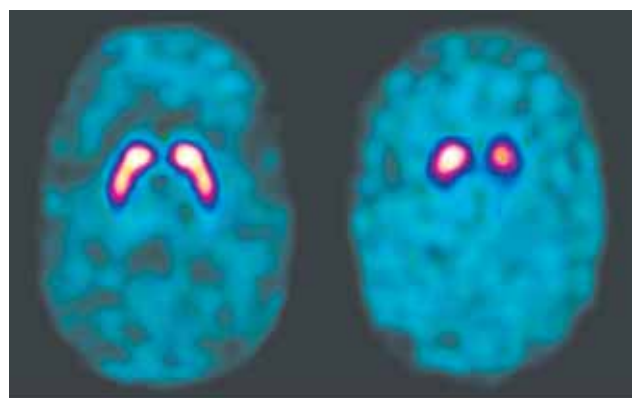
**EMG și accelerometrie:** pot fi utilizate pentru stabilirea frecvenței, ritmicității și amplitudinii tremorului, dar nu sunt folosite de rutină, ci mai mult ca diagnostic diferențial cu alte tipuri de tremor.

**Diagnostic imagistic: CT sau RMN cerebral** – normale (pot fi folosite la instalarea acută a unui tremor, sau agravarea în trepte a acestuia, pentru a exclude o patologie inflamatorie a SNC, leziuni structurale recente sau boala Wilson).

**Diagnostic paraclinic imagistic (primul) aprobat de FDA în 2011 se poate face folosind un traser, ligand al transportorilor de dopamină din terminațiile striatale IOFLUPANE – marcat cu  $^{123}\text{I}$ . Metoda este denumită **DaTscan** și folosește SPECT (SPECT – Single Photon Emission Computerized Tomography). (5) Este folosită pentru pacienții cu diagnostic incert de sindrom parkinsonian (neurodegenerativ) sau tremor esențial, scăzând rata de diagnostice greșite. Captarea este normală în cazul**

tremorului esențial, iar în cadrul bolii Parkinson semnalul DaTscan se pierde la nivelul striatului, din cauza degenerării terminațiilor dopaminergice cu aspect asimetric, corespunzător și tabloului clinic (Fig. 2). Metoda nu poate face diagnosticul diferențial între diferitele tipuri de sindroame parkinsoniene (boala Parkinson, atrofia multisistemică, paralizia supranucleară progresivă). Este un test costisitor utilizat mai mult în scop experimental, nerambursat de Casa de Asigurări ca test investigațional.

DaTscan poate fi util în diagnosticul tremorului dificil de încadrat clinic, este un test obiectiv și poate convinge pacientul, mai mult decât simpla examinare clinică asupra afecțiunii de care suferă. Un test normal nu exclude o boală Parkinson incipientă sau asocierea bolii Parkinson la tremorul esențial în cursul evoluției acestuia. Înaintea efectuării DaTscan se interzice utilizarea unor medi-



DaTscan normal

DaTscan anormal

**FIGURA 2.** Aspectul DaTscan normal în tremorul esențial și anormal în boala Parkinson

camente care au afinitate mare pentru transportorii dopaminergici și care pot interfera cu rezultatele. Ex. amfetamine, metamfetamine, benzotropine, bupropion, buspironă, cocaină, metilfenidat, selegilină, sertralină (sau alți inhibitori ai receptorilor de serotonină SSRI). Nu se cunoaște încă efectul agoniștilor și nici al antagoniștilor dopaminergici asupra înregistrărilor DaTscan.

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial se va face cu:

- Tremorul din Boala Parkinson – care este în mod special de repaus, unilateral la debut, putând deveni bilateral, dar rămânând asimetric, afectând membrele superioare și inferioare, buzele și mandibula, dar nu capul. Este asociat obligatoriu cu bradikinezie, și posibil și cu rigiditate sau instabilitate posturală. Este responsabil la L-Dopa, anticolinergice, agoniști dopaminergici.
- Tremorul distonic – prezența distoniei (ex. tremorul capului în torticolis responsabil la un gest senzitiv). Nu este ritmic, e uneori smucit, intermitent.
- Tremorul mioclonic – neregulat.
- Tremorul cerebelos – intențional – apare în mișcări voluntare precise, frecvență mică, 2-4 Hz, asociat cu semne cerebeloase.
- Tremorul neuropatic – asociază tulburări de sensibilitate superficială, profundă, vibratorie și abolirea reflexelor osteotendinoase. (2)
- Tremor psihogen – distractibil, aritmic, indus de o patologie psihiatrică.
- Tremor indus medicamentos: secundar administrării de: agoniști  $b_2$ , antidepressive (SSRI, triciclice, litiu), antiepileptice (acid valproic, lamotrigina), cardiologice (nifedipina, amio-

daronă), antiemetice (metoclopramid, proclorperazina), imunosupresoare (ciclosporine, tacrolimus), sevrăjul la benzodiazepine și alcool, antihistaminice, tiroxină, teofilină, imunoglobuline.

- Tremorul din: insuficiență renală sau hepatică, hipertiroidie, alcoolism, boala Wilson, accidente vasculare, scleroză multiplă etc. (6)

## TRATAMENT

Nu este cunoscută cauza TE, deci nu există tratament etiologic care să vindece boala. Tratamentul este simptomatic. (7)

- **Oprirea administrării excitanților** (cafeină, teină, nicotină, energizante).
- **Oprirea administrării de medicamente** care induc tremor ca efect advers (vezi mai sus).
- **Monitorizarea formelor ușoare** (8).
- **Terapie fizică** – pentru a crește coordonarea și tonusul muscular.
- **Managementul stresului**
- **Adjuvante mecanice** (folosirea de încălzătoare ușor de încălzit, aparat ajutător pentru încheiat nasturii, aparat de ras electric, paie pentru băut). (7)
- **Medicamentos** – adaptat în funcție de severitatea tremorului și eventualele efecte adverse. (9)

### Eficient în formele ușoare și medii

#### Nivel A:

- **PROPRANOLOL** cp de 10 și 40 mg – se începe cu 20 mg seara și se crește doza săptămânal cu 20 mg până la atingerea dozei de 80 mg/zi sau 120 mg/zi sau până la doza maxim tolerată.
- **PROPRANOLOL** cu eliberare prelungită. (9)

Limitează activitatea adrenalinei despre care se știe că agravează tremorul. (7)

Efecte adverse: bradicardie, hipotensiune, fatigabilitate, sedare, depresie, impotență sexuală.

Contraindicat în astm și diabet zaharat insulino-necesar.

- **PRIMIDONA** cp 250 mg – anticonvulsivant de linia I: se începe tratamentul cu ¼ cp seara (62,5 mg), apoi se crește la ½ cp seara și se monitorizează răspunsul, apoi, dacă e necesar și e bine tolerată, 1 cp/zi (250 mg). Doza maximă 3 cp/zi. De preferat maximum 2 cp/zi.

Scade excitabilitatea neuronilor. (7) Efecte adverse: amețeli, somnolență, astenie, greață, instabilitate. Contraindicat în sarcină, insuficiența hepatică, în asociere cu anticoagulante orale.

Propranololul și Primidona se pot asocia la același pacient. (9)

#### **Nivel B:**

#### **1. ATENOLOL, NADOLOL, SOTALOL**

**2. GABAPENTIN, TOPIRAMAT** (anticonvulsivante de linia a II-a)

#### **3. NIMODIPINĂ**

#### **4. BENZODIAZEPINE**

- **CLONAZEPAM** – Linia I – se începe cu 0,25 mg seara și se poate crește progresiv la 3 cp/zi dacă este tolerat.

- **DIAZEPAM, LORAZEPAM, ALPRAZOLAM** – linia a II-a

Efecte adverse: sedare, amețeli, instabilitate.

Contraindicat la vârstnici: confuzie, tulburări de memorie, căderi.

**5. TOXINA BOTULINICĂ tip A** (efect 20% pentru tremorul mâinii și antebrăului, 67% pentru tremorul capului, 22-30% pentru tremorul palatului (vocii) – forme nerresponsive la tratamentele medicamentoase enumerate). (9,10) Scade activitatea musculară și minimizează tremorul.

**ALCOOLUL** în cantitate mică poate ameliora tremorul într-o situație de urgență. Nu trebuie folosit pe termen lung (e nociv, dă dependență). (8)

În intervalul 2005-2014 s-a renunțat, datorită dovezilor ineficiente, la utilizarea tratamentelor cu Levetiracetam, 3,4 Diaminopyridină, Flunarizină, Pregabalin, Zonisamidă, Clozapină.

Tratamentul are drept scop ameliorarea calității vieții pacienților, prin diminuarea severității tremorului (remisiunea fiind imposibilă).

Nu orice tratament e eficient la orice pacient; el trebuie individualizat, un rol important avându-l specialistul neurolog în mișcări involuntare. (9)

## **PROCEDEE NEUROCHIRURGICALE**

Având în vedere că nici un tratament medicamentos nu s-a dovedit atât de eficient în timp pentru TE și 50% din pacienți nu tolerează medicația sau prezintă tremor refractar invalidant în ciuda tratamentului, latura tratamentului chirurgical s-a dezvoltat exponențial. (3)

Se utilizează pentru cazurile de tremor esențial rezistente la tratamente medicamentoase.

Indicații: diagnostic cert de tremor esențial, TE rezistent la tratament și/sau datorită efectelor adverse ale acestuia, RMN cerebral normal, clinic normal din punct de vedere neuropsihologic.

Contraindicații: prezența tulburărilor neuropsihologice până la demență, alte afecțiuni care nu permit o astfel de intervenție chirurgicală.

Riscuri: hemoragie intracerebrală, infecțioase, tulburări cognitive/afective.

**Talamotomie** – terapie lezională.

**Termocoagularea** – lezarea VIM (nucleul ventrointermedius) al talamusului unilateral (nu se recomandă lezarea lui bilaterală datorită riscului de efecte adverse). Este tehnica anilor 1950. Odată cu apariția stimulării cerebrale profunde (deep brain stimulation = DBS) s-a renunțat treptat la această tehnică, menținându-se numai dacă DBS nu obține efectul scontat sau nu se poate efectua. (9)

Nu sunt recomandări pentru utilizarea talamotomiei gamma knife (care utilizează radiații) pentru că nu obține efecte terapeutice imediate; de asemenea, poate produce extinderea leziunii cu deficite neurologice secundare permanente. De aceea, utilizarea acestei tehnici este limitată. (9)

Se dezvoltă o tehnică RMN ghidată cu focus de ultrasunete.

**Stimulare cerebrală profundă** (DBS – deep brain stimulation) – utilizând electrozi implantați în zone ce controlează mișcarea și blochează semnalele nervoase care generează tremor. (7)

În 40-80% din cazuri ameliorează tremorul extremităților, ameliorează și tremorul capului și al vocii, care sunt greu responsive la tratament, ameliorează semnificativ calitatea vieții. (3) Pe termen lung însă 70% din pacienți au pierdut beneficiul terapeutic, fără a se ști exact cauza (toleranța la stimulare sau mai probabil progresia bolii?).

DBS constă în introducerea electrodului în nucleul talamic VIM și montarea unui pacemaker subclavicular. Se efectuează stimulare continuă cu frecvență înaltă a VIM uni- și bilateral.

Se lucrează la crearea unor noi configurații de electrozi și a unor noi pulsgeneratori implantați, a unor baterii reîncărcabile. (3) Se încearcă înlocuirea circuitelor deschise cu unele închise de stimulare adaptativă, cvasi fiziologică, care are ca scop reglarea circuitelor neurologice aberante. (3) Beneficiile ar fi scăderea efectelor adverse, o toleranță mai bună, păstrarea mai îndelungată a vieții bateriei.

Efecte adverse: hemoragie intracerebrală, infecții, dizartrie, parestezii, ataxie.

Sunt necesare centre specializate și lucru în echipă. (9)

**Radiochirurgie stereotaxică** – raze X cu putere mare direcționate pe o mică arie din creier cu scopul corectării tremorului. (7)

Tratamente noi, promițătoare, dar încă în curs de validare sunt:

**Ultrasunete focusate ghidate RMN (MRI-guided Focused Ultrasound = MRgFUS):** intervenție fără incizie, non-invazivă, care produce

leziuni tisulare distructive controlate în timp real prin imagistică termică. Această metodă a fost utilizată până în anul 2009 la Zürich pentru talamotomie centrală la pacienții cu durere neuropată, în tratamentul neoplasmelor ginecologice, urologice și cerebrale.

Recent au fost efectuate studii de siguranță și eficacitate MRgFUS având drept țintă VIM la pacienții cu TE. Metoda produce temperaturi de 40-45°C și induce leziuni ablativă – ținta fiind stabilită cu RMN cu înaltă precizie, iar monitorizarea se face prin imaginerie termică. Rezultatele sunt pozitive asupra scorurilor de tremor și asupra calității vieții.

Efecte adverse: tulburări tranzitorii senzitive, cerebeloase, motorii, de limbaj. Fără sângerări.

**Stimularea cerebrală superficială** – stimularea continuă; descărcări theta la nivelul cortexului motor primar (M1), scăzând amplitudinea tremorului.

**Generator implantabil subdural** – stimularea cortexului motor.

Ar fi mai ușor de efectuat decât DBS, și cu efecte secundare mai puține. (3)

**Stimulare repetitivă magnetică transcraniană a cerebelului** (pentru căile cerebelo-talamo-corticale). Rezultatele sunt contradictorii, fiind puține studii efectuate și pe un număr mic de pacienți.

## EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Evoluția este staționară sau lent progresivă, cu accentuarea tremorului kinetic (postural sau intențional), la membrele superioare în mod special, și extensia la membrele inferioare. Tremorul esențial nu scurtează viața, dar afectează major calitatea ei (calitatea vieții este apreciată printr-un chestionar specific – „QUEST“). Tremorul interferează cu

mișcările voluntare fine, cu activitățile zilnice: mâncat, băut, scris, bărbierit, machiat etc., generând în multe cazuri o dizabilitate severă. (3) Generează iritabilitate și stres, din cauza inabilității de a controla tremorul, are un impact social negativ, crește fatigabilitatea și poate produce scădere ponderală. (8)

Nu este cunoscută cauza agravării TE odată cu avansarea în vârstă. (8)

Investigarea DaTscan – SPECT repetată la un interval de timp nu a evidențiat modificări (așa cum se întâmplă în Boala Parkinson). (11)

Să fie totuși TE o boală neurodegenerativă? Autorii afirmă o ușoară scădere a captării traserului în nucleul caudat în TE prin pierderea unor terminații nervoase dopaminergice. Totuși, evoluția în timp este diferită la TE față de boala Parkinson.

S-a stabilit că există un risc mai mare de a dezvolta boala Parkinson la pacienții cu tremor esențial care evoluează de mai mulți ani. (7,11) Cele două boli, deși distincte din punct de vedere clinicopatologic, pot prezenta uneori semne clinice comune – de graniță (bradikinezie, rigiditate, tulburare de mers, instabilitate posturală, tremor de repaus, hiposmie) – ceea ce face și mai dificil diagnosticul diferențial. (4) Se pot asocia și fenomene non-motorii care pot precede diagnosticul de TE, dar se agravează pe parcurs: tulburări cognitive, depresie, apatie, anxietate, tulburări de personalitate, tulburări de somn. Anatomopatologic, postmortem s-au evidențiat chiar și corpi Lewy în locus coeruleus, în unele cazuri de TE cu debut tardiv. Aceștia ar putea explica legătura între cele două boli. (12)

Având în vedere numărul mare de pacienți suferind de tremor esențial, o atenție sporită ar trebui oferită acestei patologii în vederea diagnosticării și tratării ei precoce și corect.

## BIBLIOGRAFIE

1. Berendse H.N., Van Laar T. Tremor. În Wolters E.Ch., Van Laar T., Berendse H.W. *Parkinsonism and Related Disorders*. Olanda, Amsterdam: VU University Press, 2007: 309-325
2. Hopfner F., Deuschl G. Examining a Patient with Essential Tremor. *Movement Disorders-Clinical Practice*. 2014; 1:1: 87
3. Picillo M., Fasano A. Recent Advances in Essential tremor: Surgical Treatment. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2016; 22:171-175
4. Thenganatt M.A., Jankovic J. The Relationship Between Essential Tremor and Parkinson's Disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2016; 22:162-165
5. White Paper DaTscan for the Differential Diagnosis of Parkinson's Disease: The latest findings. DaTscan. Arlington Heights, Ill: GE Healthcare, april 2011
6. Deuschl G., Volkman J. Cap.19: Tremors: Differential Diagnosis, Pathophysiology and Therapy. În Jankovic J., Tolosa E. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Ed IV. USA, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 270-290
7. Kivi R. Essential tremor. [www.healthline.com](http://www.healthline.com) ; August 2012
8. Better Health Channel. [www.betterhealth.vic.gov.au](http://www.betterhealth.vic.gov.au) 2015; 1-3
9. AAN Guideline Summary for Patients and Their Families. Treatments for Essential Tremor. [www.aan.com](http://www.aan.com); [www.thebrainmatters.org](http://www.thebrainmatters.org)
10. Zesiewicz T.A. Evidence-based guideline update: Treatment of essential tremor: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011; 77:1752-1755
11. Isaías I.U., Marotta G., Hirano S., et al. Imaging Essential Tremor. *Movement Disorders*. 2010; 25(6):679-686
12. Louis E.D. Non-motor Symptoms in Essential tremor: A Review of the Current Data and State of the Field. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2016; 22:115-118