

Orthostatische tremor: wankelen bij stilstaan

KLINISCHE LES

21-05-2012

Natalie J. Wiendels en Selma C. Tromp

Dames en Heren,

Orthostatische tremor is een bewegingsstoornis van de benen die vaak niet herkend wordt door zowel patiënt als dokter. De patiënt heeft eerder last van een wankel gevoel dan van trillen en de tremor is niet goed zichtbaar met het blote oog. Bij stilstaan ontstaat een fijne tremor in de beenspieren wat een gevoel van instabiliteit geeft; deze tremor vermindert bij lopen en verdwijnt bij zitten. Zie hieronder een filmpje van een patiënt met een orthostatische tremor. Ouderen krijgen daardoor angst om te vallen, met een ernstige beperking in mobiliteit tot gevolg. De prevalentie van deze zeldzame aandoening is niet bekend, maar ze komt waarschijnlijk vaker voor dan gedacht en hoort thuis in de differentiaaldiagnose van een balansstoornis. **Het is een klassiek voorbeeld van 'luister naar de patiënt, hij vertelt u de diagnose'**. Vervolgens is de diagnose eenvoudig te bevestigen door palpatie en auscultatie van de beenspieren.

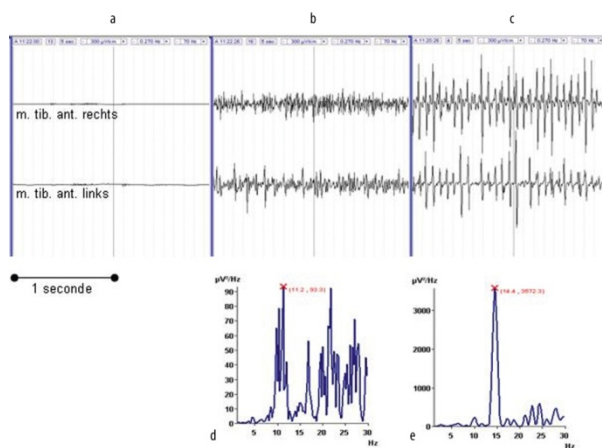
In deze les beschrijven wij 3 patiënten met orthostatische tremor die pas laat gediagnosticeerd werden.

Patiënt A is een 47-jarige vrouw die 14 jaar geleden voor het eerst bij de neuroloog kwam vanwege aanhoudende hoofdpijnklachten na een trauma capitis door een val op het ijs. Ze had regelmatig een strak bandgevoel om het hoofd. Ook kon ze niet goed staan, omdat ze zich dan wankel voelde. Zelf dacht ze overspannen te zijn door werkdrukke. Bij neurologisch onderzoek had patiënte drukpijn suboccipitaal links en hypertonie van de nek- en schoudermusculatuur aan de linkerkzijde. De neuroloog dacht aan spierspanningshoofdpijn.

Nu meldt patiënte zich weer bij de neuroloog met dezelfde hoofdpijnklachten. Daarnaast heeft ze sinds het ongeval last van 'duizeligheid': zij 'deint', vooral als ze stilstaat, waardoor ze zich altijd vast moet houden. Zij heeft continu een moe gevoel in de benen en het gevoel erg gejaagd te zijn. Ze heeft geen klachten van vertigo of een licht gevoel in het hoofd. De laatste tijd zijn de klachten erger geworden, mogelijk gerelateerd aan spanningen in het gezin. Inmiddels is bij haar de ziekte van Graves vastgesteld die met medicatie goed onder controle is. Bij neurologisch onderzoek valt een snelle tremor in de bovenbenen op, waardoor patiënte zich moeilijk staande kan houden. De neuroloog vraagt een tremorregistratie aan, waarbij met behulp van oppervlakte-elektroden op de benen een tremor van 15 Hz wordt geregistreerd tijdens staan. Hiermee wordt de diagnose 'orthostatische tremor' gesteld. Patiënte wil hiervoor nog geen behandeling.

Patiënt B, een 68-jarige man met longemfyseem en een prostatectomie in de voorgeschiedenis, wordt door de huisarts naar de neuroloog verwezen vanwege een progressieve tremor in de benen tijdens stilstaan. Sinds 6 jaar heeft hij in toenemende mate last van trillingen, aanvankelijk in de armen, later ook in de benen. Hij ervaart hier zelf geen hinder van en het lopen gaat goed. Echtgenote is echter bang dat hij valt, wat een enkele keer is gebeurd na opstaan uit bed of stoel. Zij vindt dat hij loopt als een hark. Ook is hij toenemend vergeetachtig. Propranolol had geen enkel effect op de tremor. Bij neurologisch onderzoek is de bloeddruk 165/85 mmHg in rugligging en daalt deze naar 120/60 mmHg in staande positie met versnelling van de pols, passend bij orthostatische hypotensie. In zithouding en in rugligging zijn er geen tremoren aanwezig. Bij staan ontstaat binnen enkele seconden een symmetrische tremor in de benen en armen. Verder is er een lichte hypertonie van de armen en benen met levendige maar niet pathologische peesreflexen. De neuroloog denkt differentiaaldiagnostisch aan multipele systeematrofie of primaire orthostatische tremor. Het MRI-onderzoek van de hersenen is niet-afwijkend. De bevindingen bij tremorregistratie van de armen zijn: een tremor in houding, synchroon van karakter met een relatief hoge frequentie die iets afneemt in frequentie bij belasting, passend bij een versterkte fysiologische tremor. In de benen is er een tremor van 14 Hz tijdens staan, die direct afneemt bij zitten. Na een teleurstellende proefbehandeling met clonazepam 0,25 mg 1 dd start patiënt met gabapentine 300 mg 1 dd wat een goed effect heeft. Wegens de bijwerking slaperigheid wordt de behandeling uiteindelijk gestaakt.

Patiënt C, een 63-jarige vrouw, is bij de neuroloog bekend vanwege een lumbale hernia, waarvoor zij is geopereerd, en een herseninfarct in de rechter hemisfeer. Ze vertelt sinds 1 jaar last te hebben van de benen bij staan, beginnend met een zwaar gevoel onderin de rug, uitzakkend naar beide benen aan de laterale zijde, waarna zij zich instabiel voelt. Het is alsof ze griep heeft. De klachten zijn er alleen bij stilstaan, niet bij lopen. Bij het starten met lopen heeft ze het gevoel elk been uit de grond te moeten trekken. Minimale houvast met bijvoorbeeld slechts enkele vingers vermindert de klachten; vermoeidheid verergert ze. Bij neurologisch onderzoek is er een sokvormige hypesthesie met een gestoorde vibratiezin aan de tenen en zijn de achillespeesreflexen afwezig, passend bij een distale sensibele polyneuropathie. Bij staan wordt onregelmatig schokken en trillen van de benen gezien, waarbij patiënte onzeker wordt en met de handen steun probeert te zoeken. Op de MRI-scan van de hersenen zijn geen structurele afwijkingen te zien. Ook laat de ¹²³I-FP-CIT-'single photon'-emissie-CT(SPECT)-scan geen stoornissen in het dopaminerge systeem zien. Met een MRI-scan van de lumbosacrale wervelkolom wordt een kanaalstenose uitgesloten. Bij tremorregistratie is er een tremor in de benen bij staan met een frequentie van 14-15 Hz (figuur), waarna de diagnose 'orthostatische tremor' wordt gesteld. Patiënte heeft duidelijk baat bij gabapentine 600 mg 3 dd.



FIGUUR Tremorregistratie van de benen van patiënt C. Sieractiviteit wordt gemeten met behulp van oppervlakte-elektroden op de M. tibialis anterior rechts en links. (a) in rust, (b) bij willekeurige dorsiflexie van de voeten en (c) bij staan. Daaronder een frequentieanalyse (fast-fouriertransformatie) van de tremorregistratie. (d) Bij willekeurige aanspanning is geen duidelijke piekfrequentie te zien, maar (e) bij staan wordt een duidelijke piekfrequentie van 14,4 Hz gevonden. Zo'n hoogfrequentie tremor alleen bij staan is pathognomonisch voor een orthostatische tremor.

Beschouwing

Orthostatische tremor komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. Patiënten kunnen voor het eerst klachten krijgen op verschillende leeftijden, beginnend vanaf 20 jaar.^{1,2} Opvallend bij de beschreven casussen is de lange tijd tot de

diagnose werd gesteld. Waarschijnlijk had patiënte A al een orthostatische tremor toen zij voor het eerst bij de neuroloog kwam. Omdat zij hoofdpijnklachten had en zelf het 'trillen' in verband bracht met stress, ging de neuroloog hier niet verder op in. Pas 14 jaar later was het deinende gevoel zodanig toegenomen dat het de belangrijkste hulpvraag werd, waarna de neuroloog dit verder onderzocht. Patiënten met orthostatische tremor klagen vaak niet over trillen van de benen, maar omschrijven eerder het gevolg hiervan, namelijk een instabiel of deinend gevoel bij stilstaan. Kenmerkend is dat de tremor een balansstoornis veroorzaakt bij stilstaan, maar geen loopstoornis. Differentiaaldiagnostisch moet gedacht worden aan een al dan niet sensibele polyneuropathie, een achterstrengstoornis of parkinsonisme. Een groot deel van de patiënten heeft ook een tremor in de armen; dit is meestal een versterkte fysiologische tremor, zoals bij patiënt B. Soms beweegt de tremor in de benen door naar boven waarbij er (sub)harmonische frequenties gezien kunnen worden in de armen en het hoofd. Alcohol heeft doorgaans geen effect op een orthostatische tremor.

Tremorregistratie

Bij oriënterend neurologisch onderzoek is de fijne en hoogfrequente tremor in de benen meestal niet te zien, maar wel te voelen bij palpatie van de kuiten of bovenbenen in staande positie. Ook is hij op dezelfde plaatsen te horen met de klok van de stethoscoop; het geluid lijkt op een helikopter op afstand.³ Een tremorregistratie kan de diagnose bevestigen. Hierbij worden elektroden op antagonistische spieren geplakt, meestal de M. gastrocnemius en M. tibialis anterior. In zittende houding is er geen tremor, maar zodra de patiënt gaat staan, ontstaat binnen enkele seconden een snelle tremor van 13-18 Hz; dit is pathognomonisch voor orthostatische tremor. Als de tremor secundair aan een andere aandoening optreedt, kan de tremorfrequentie veel lager liggen. Er kan ook een tremor in de armen optreden bij leunen op de armen, naar analogie van het staan op de benen.

App voor smartphone Tegenwoordig is ook een gratis app te downloaden, de zogenoemde iSeismometer (iPhone) of Seismograph (Android). Deze maakt gebruik van de interne accelerometer van de smartphone, waardoor op eenvoudige wijze de tremorfrequentie van een arm of been kan worden bepaald.⁴

Comorbiditeit

Het is belangrijk tijdens de diagnostiek een onderliggende aandoening uit te sluiten. Indien er geen onderliggende aandoening is, spreken we van een primaire, of idiopathische, orthostatische tremor en bij comorbiditeit van een secundaire, of symptomatische, orthostatische tremor. De hyperthyreoïdie bij patiënte A kan een rol hebben gespeeld bij haar tremor. Een orthostatische tremor als eerste symptoom voor de ziekte van Graves is eerder beschreven, waarbij behandeling van de hyperthyreoïdie een goed effect op de tremor had.⁵ Ook is bij haar een verband met het hoofdtrauma niet uitgesloten. Orthostatische tremor is beschreven als direct gevolg van een hersenstamlaesie of cerebellaire degeneratie, waarbij de tremor soms een lagere frequentie heeft dan de typische 13-18 Hz frequentieband.^{6,7} Bij een patiënt die orthostatische tremor als paraneoplastisch symptoom van een kleincellig longcarcinoom ontwikkelde, lag de tremorfrequentie ook veel lager, namelijk 3-5 Hz.⁸

Sommige neurologische aandoeningen zijn geassocieerd met orthostatische tremor, maar een causale relatie is nooit aangetoond. Bij 25% van de 41 patiënten met een orthostatische tremor in een patiëntenserie kwam een andere neurologische aandoening voor, zoals restless-legssyndroom en de ziekte van Parkinson; deze ziekte openbaarde zich pas jaren later.¹ Orthostatische tremor kan een oorzaak zijn van posturele instabiliteit bij de ziekte van Parkinson. Hierbij zijn zowel snelle (13-18 Hz) als langzamere (4-6 Hz) tremorfrequenties beschreven.⁹ In een andere serie van 26 patiënten kwam parkinsonisme niet voor maar wel polyneuropathie en blefarospasme.² Het blijft echter onduidelijk of de tremor secundair is aan deze nevendiaagnosen.

Pathofysiologie

De oorzaak van orthostatische tremor is onbekend. Gezien de grote coherentie van de tremor tussen beide benen en het feit dat transcraniële stimulatie de tremor beïnvloedt, is er vermoedelijk een centrale oscillerende generator in het cerebellum of de hersenstam.¹⁰ Een aandoening van de basale kernen is ook geopperd, omdat de tremor geassocieerd is met de ziekte van Parkinson. Bij patiënten met primaire orthostatische tremor kon met ¹²³I-FP-CIT-SPECT-scans echter geen dopaminerge denervatie worden aangetoond.¹¹ Voor behoud van de stabalans vertrouwen patiënten veel op visuele correctie, wat een defect in de afferente proprioceptieve feedback suggereert.¹² In tegenstelling tot wat vaak gedacht wordt, heeft het ontstaan

van de tremor niets te maken met orthostatische hypotensie. Bij patiënt B was dit een nevendiagnose die mogelijk heeft bijgedragen tot het daadwerkelijk vallen van de patiënt. Patiënten met primaire orthostatische tremor vallen namelijk zelden tot nooit.

Behandeling

Gezien de zeldzaamheid van de aandoening, zijn er geen grote gerandomiseerde studies verricht naar een effectieve behandeling. Traditioneel is de eerstekeusbehandeling clonazepam 1 mg 1 dd,¹³ maar hiervoor is nauwelijks wetenschappelijk bewijs beschikbaar (bewijsniveau C of D). Alleen gabapentine (600-2700 mg 1 dd) was in een kleine gerandomiseerde cross-overstudie bewezen effectiever dan placebo: patiënten ervoeren een symptoomreductie van 50-75% en er was een objectieve verbetering in slingeroppervlak, gemeten tijdens het staan op een balansplatform.¹⁴ Ook is er enig effect beschreven van primidon (bewijsniveau C). Bij patiënten met parkinsonisme kan levodopa een effectieve behandeling zijn, met name als de tremorfrequentie laag is.⁹ In tegenstelling tot bij een essentiële tremor is de behandeling met propranolol niet effectief. Ten slotte valt bij medicatieresistente orthostatische tremor met ernstige invaliditeit diepe hersenstimulatie te overwegen.¹⁵ Daarnaast kan er gedacht worden aan hulpmiddelen, zoals een krukje of uitklapbare stoel, voor wanneer patiënten ergens stil moeten staan.

Dames en Heren, wanneer een patiënt een wankel gevoel tijdens stilstaan beschrijft, moet aan een orthostatische tremor gedacht worden. Door middel van palpatie en auscultatie van de beenspieren of met een smartphone-app kan een tremor worden vastgesteld, waarna de patiënt naar de neuroloog wordt verwezen. De definitieve diagnose wordt gesteld met tremorregistratie waarbij een tremor in de beenspieren van 13-18 Hz pathognomonisch is. Als de tremor secundair aan een andere aandoening optreedt, kan de tremorfrequentie veel lager liggen. Aanvullend onderzoek is gericht op het opsporen van onderliggende, eventueel behandelbare, aandoeningen waarbij minimaal laboratoriumonderzoek – onder andere uitsluiting van hyperthyreoïdie – en zo nodig MRI-hersenen dient te worden verricht. Voor de huidige behandeling is weinig wetenschappelijk bewijs. De meeste ervaring is opgedaan met clonazepam, dat vooralsnog middel van eerste keus is, maar aangezien er wel enig wetenschappelijk bewijs is voor gabapentine, vinden wij het verdedigbaar hiermee te beginnen. Wanneer de aandoening bekender

wordt, zou de vaak grote vertraging in het stellen van de diagnose verminderd kunnen worden. Dit betekent erkenning voor patiënten met deze zeer hinderlijke stoornis in de stabalans.

Leerpunten

- Orthostatische tremor is een fijne tremor in de benen die alleen ontstaat tijdens staan; er is een primaire, of idiopathische, vorm en een secundaire vorm met comorbiditeit.
- Een orthostatische tremor veroorzaakt een balansstoornis bij stilstaan, maar geen loopstoornis. De kenmerkende klacht is een wankel gevoel tijdens stilstaan dat verdwijnt bij lopen of zitten.
- De orthostatische tremor is te voelen en te horen door palpatie en auscultatie van de beenspieren.
- Tremorregistratie bevestigt de diagnose 'orthostatische tremor'; een tremor van 13-18 Hz in de beenspieren tijdens staan is pathognomonisch.
- Onderliggende of geassocieerde aandoeningen, zoals hyperthyreoïdie, de ziekte van Parkinson, en cerebellaire of hersenstamlaesies, dienen te worden uitgesloten met aanvullend onderzoek.
- Bij de behandeling van orthostatische tremor gaat de voorkeur uit naar clonazepam en gabapentine.