

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Essential tremor: epidemiology, etiology, diagnostics and treatment

Evelina Stankevičiūtė¹

¹*Lithuanian University of Health Sciences*

Abstract

Essential tremor (ET) is a progressive neurodegenerative disorder which usually manifests as asymmetrical upper limbs tremor. It is the most common movement disorder and affects about 1% of population worldwide. This disease in most cases affects elderly but also occurs in both young adults and children. More than half of cases have family history of ET and a typical autosomal dominant pattern. Tremor may also present in other locations like head, vocal cords, lower limbs. Essential tremor can cause great difficulties of daily and social activities or even disability as disease progresses. The diagnosis is generally based on detailed assessment of patient's complaints, history and neurological examination. It is essential to differentiate from other tremor associated conditions like Parkinson's disease, psychogenic tremor, hyperthyroidism. Treatment for essential tremor can be grouped in three main categories: pharmacologic, surgical and non-pharmacologic/non-surgical treatment methods. Continuous or intermittent pharmacotherapy is the first line treatment for essential tremor. Propranolol and primidone are considered as a first line medications for treatment of ET. According to studies pharmacotherapy with propranolol or primidone is effective in about 50-70% of patients. Treatment with a combination of propranolol and primidone may be used when monotherapy is not effective. Surgical treatment is recommended if tremor is disabling and refractory to pharmacotherapy. Deep brain stimulation and magnetic resonance imaging guided high intensity focused ultrasound are the two main surgical treatment approaches. Ventral intermedius nucleus of the thalamus is the primary target for surgical treatment approaches. Many patients feel embarrassment and are depressed therefore psychological services and support is of great importance.

Keywords: essential tremor, tremor, diagnostics, treatment.

Esencialinis tremoras: epidemiologija, etiologija, diagnostika ir gydymas

Evelina Stankevičiūtė¹

¹Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas

Santrauka

Esencialinis tremoras (ET) yra progresuojanti neurodegeneracinė liga, dažniausiai pasireiškianti gana simetrišku viršutinių galūnių judesių/padėties tremoru. Tai vienas dažniausių judesių sutrikimų pasaulyje ir dažniausia suaugusiųjų tremoro priežastis. Liga dažniausiai nustatoma vyresnio amžiaus žmonėms, tačiau gali pasireikšti tiek jauniems suaugusiems, tiek vaikams. Daugiau nei pusėje atvejų nustatoma šeiminė ET anamnezė – manoma, kad liga gali būti paveldima autosominiu dominantiniu būdu. Ligai progresuojant gali pasireikšti ir galvos, balso, apatinių galūnių tremoras, taip pat kiti motoriniai/nemotoriniai simptomai. Ši liga gali sukelti didelių kasdienės veiklos ir socialinių sunkumų, progresuodama gali lemti paciento negalią. ET diagnozuojamas detaliai įvertinus paciento nusiskundimus ir anamnezę, atlikus neurologinį ištyrimą, bei atmetus kitas galimas tremoro priežastis. ET reikia diferencijuoti nuo kitų tremorą sukeliančių ligų, tokių kaip Parkinsono ligos, vaistų/toksinų sukulto tremoro, psichogeninio tremoro, hipertiroidizmo, distonijos ir kt. ET gydymui gali būti taikomos medikamentinės, chirurginės bei nemedikamentinės/nechirurginės priemonės. Pirmos eilės gydymas yra nuolatinė ar intermituojanti farmakoterapija. Pirmos eilės medikamentai ET gydymui yra beta-adrenoreceptorių blokatoriai propranololis ir prieštaukulinis vaistas primidonas. Studijų duomenimis farmakoterapija propranololiu ar primidonu yra efektyvi apie 50-70% pacientų. Kai monoterapija nepakankamai efektyvi, gali būti taikomas gydymas propranololio ir primidono deriniu. Kaip antros eilės farmakoterapija gali būti naudojami tokie medikamentai kaip alprazolamas, gabapentinas, topiramatas. Kai medikamentinis gydymas yra neveiksmingas bei liga sukelia sunkią negalią, taikomi chirurginio gydymo būdai, tokie kaip gilioji smegenų stimuliacija ar magnetinio rezonanso tomografija kontroliuojamas fokusuotas ultragarsas. Abiejų chirurginio gydymo metodų atveju pagrindinis taikinytis yra gumburo ventralis intermedius branduolys. Didelė dalis ET sergančių asmenų patiria ryškių socialinių sunkumų, gėdą dėl savo tremoro, depresijos simptomų, todėl itin svarbus ir psichologinių paslaugų prieinamumas.

Raktiniai žodžiai: esencialinis tremoras, tremoras, diagnostika, gydymas.

Įvadas

Esencialinis tremoras (ET) yra dažniausia suaugusiųjų tremoro priežastis bei dažniausias iš visų judesių sutrikimų. Jis dar kartais yra vadinamas „gerybiniu esencialiniu“, „šeiminiu“ tremoru. ET dažniausiai pasireiškia kinetiniu rankų tremoru. Ligai progresuojant, gali atsirasti galvos, balso, apatinių galūnių tremoras [1]. Esencialinis tremoras gali daryti reikšmingą įtaką kasdienio gyvenimo kokybei, paveikdamas tokias veiklas kaip valgymas ar rašymas [2]. Nors anksčiau ET buvo laikomas „gerybiniu“ tremoru, pastaraisiais metais šio termino atsiskaidoma, nes beveik visi juo sergantys žmonės patiria didelių kasdienės veiklos bei socialinių sunkumų [3, 12].

Epidemiologija

Esencialinis tremoras yra vienas dažniausių judesių sutrikimų pasaulyje, pasireiškiantis apie 1% bendrosios populiacijos bei apie 20 kartų dažniau nei Parkinsono liga [3, 16]. *Louis* ir kt. duomenimis, net apie 2.2% Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) populiacijos turi esencialinį tremorą [16]. Ligos pasireiškimo dažnis didėja su amžiumi ir virš 65 metų siekia virš 4% [3, 16]. Nepaisant dažnesnio pasireiškimo vyrseniame amžiuje, liga gali pasireikšti ir jauniems suaugusiems bei vaikams. *Ghosh* ir bendraautorių 2016 metais publikuotoje retrospektyvinėje studijoje buvo tiriami ET sergantys vaikai. Ištyrus 211 vaikų duomenis nustatyta, kad vidutiniškai liga jiems prasidėjo 9,7 metų ($\pm 5,62$) amžiuje. 35% atvejų buvo nustatyta šeiminė ET anamnezė [24].

Etiologija

Tiksli ET etiologija bei patogenezė neaiški. Nėra nustatyta specifinių anatominių ar biocheminių ligos markerių [20]. Daugiau nei 50% atvejų nustatoma šeiminė ET anamnezė [8,9]. Manoma, kad ET paveldimas autosominiu dominantiniu būdu, tačiau dažnai nustatomi ir sporadiniai pasireiškimo atvejai [11]. Manoma, kad didžiausią reikšmę ligos patogenezėje turi smegenėlių bei neurotransmiterio gama-aminosviesto rūgšties (GASR) veiklos disfunkcija [17, 21].

Diagnostika

Esencialinio tremoro diagnostika remiasi detaliu paciento anamnezės, nusiskundimų įvertinimu, bei neurologiniu ištyrimu. Siekiant atmesti kitas ligą sukeliančias priežastis, atliekami laboratoriniai bei radiologiniai tyrimai [4]. ET svarbu atskirti nuo kitų tremorą sukeliančių priežasčių – sustiprėjusio fiziologinio tremoro, vaistų/alkoholio sukkelto tremoro, Parkinsono ligos, distonijos, hipertiroidizmo, psichogeninio, neuropatinio tremoro ir kt. [19].

Esencialinis tremoras dažniausiai pasireiškia izoliuotu, simetrišku viršutinių galūnių kinetiniu/padėties tremoru. Šis tremoras paprastai yra 5-8 Hz dažnio, tęsiasi ilgiau nei 3 metus ir gali apimti kitas lokalizacijas, tokias kaip galva, gerklos (balso tremoras), apatinės galūnės [4, 11, 18]. Viršutinėse galūnėse dominuoja fleksinio-ekstenzinio tipo riešo tremoras [20]. Kartais kartu su tremoro sindromu pasireiškia ir kiti motoriniai/nemotoriniai sutrikimai, tokie kaip ataksija, atminties sutrikimai ir kt. Kai kuriems pacientams (ligai stipriai progresavus) tremoras gali pasireikšti ne tik judesių, bet ir ramybės metu.

Tokiu atveju kartais yra naudojamas „*essential tremor plus*“ terminas [4, 18].

ET svarbu diferencijuoti nuo Parkinsono ligos. Kitaip nei ET atveju, Parkinsono ligos metu dominuoja ramybės tremoras. Parkinsono ligos metu taip pat ryškūs ir kiti simptomai tokie kaip bradikinezija, raumenų rigidiškumas, posturalinis nestabilumas [15, 30]. ET metu gana dažnai pasireiškia ir balso tremoras, tuo tarpu Parkinsono ligos metu jis labai retas. Dažniausiai pirmieji ET simptomai atsiranda vidutiniame amžiuje, tačiau neretai ir vaikystėje. Parkinsono liga dažniausiai pasireiškia vyresniame (apie 60 metų) amžiuje [10].

Pastaraisiais metais vis intensyviau tyrinėjami nemotoriniai ET sergančiųjų simptomai ir jų įtaka pacientų gyvenimo kokybei. Nors daugelį metų ET buvo laikytas tik motoriniu judesių sutrikimu, šiuo metu kai kurie autoriai ET ima laikyti labiau heterogeniška, progresuojančia neurodegeneracine liga [7].

Bologna ir bendraautorių 2019 metais publikuotoje studijoje buvo tiriamas motorinių bei nemotorinių simptomų pasireiškimas tarp 70 į studiją įtrauktų ET sergančių pacientų. Studijos metu buvo nustatyta, jog pacientams, kuriems su viršutinių galūnių tremoru pasireiškė ir galvos tremoras, ryškiau pasireiškė ir įvairūs psichiatriniai sutrikimai [5]. *Louis* 2015 metais publikavo apžvalgą, kurioje buvo tiriamas įvairių nemotorinių simptomų pasireiškimas ET sergantiems pacientams. Apžvelgęs literatūros duomenis autorius padarė išvadą, kad ET sergantiems pacientams dažnai nustatomas ir platus spektras nemotorinių simptomų. Iš jų pagrindiniai yra kognityviniai (nuo lengvos iki sunkios demencijos), psichiatriniai (depresija, apatija, socialinis nerimas), sensoriniai

(klausos, uoslės) bei kiti (pvz. miego) sutrikimai. Autoriaus nuomone, reikalingas detalus tolimesnis šių simptomų tyrinėjimas [6]. Tačiau ne visi tyrėjai sutinka, jog ET reikia laikyti neurodegeneracine liga. *Rajput* ir kt. duomenimis, pomirtiniai ET sirgusių pacientų smegenėlių tyrimai reikšmingai nesiskiria nuo kontrolinės grupės [13, 14].

Gydymas

Esencialinio tremoro gydymo metodus galima suskirstyti į kelias kategorijas: medikamentinis, chirurginis ir nemedikamentinis/nechirurginis gydymas [4]. Pirmos eilės esencialinio tremoro gydymas yra farmakoterapija propranololiu ir/ar primidonu (A lygio įrodymai) [4, 22, 31]. Remiantis *Rajput* ir kt., medikamentinis ET gydymas labiausiai priklauso nuo tremoro sukeltamų kasdienės veiklos ir socialinių sunkumų. Autorius siūlo išskirti keturias gydymo kategorijas: 1) lengvas tremoras, nesukeliantis kasdienės veiklos/socialinių sunkumų ir nereikalaujantis medikamentinio gydymo; 2) lengvas-vidutinis tremoras, reikšmingai pasunkėjantis socialinėse situacijose – taikomas intermituojantis medikamentinis gydymas; 3) sunkus tremoras, sukeliantis nuolatinių kasdienės veiklos sunkumų/negalią, kuriam reikalingas nuolatinis medikamentinis gydymas; 4) tremoras, atsparus medikamentiniam gydymui [20].

Propranololis yra neselektyvus beta-adrenerginių receptorių blokatorius. Manoma, kad propranololis tremorą mažina prisijungdamas ir blokuodamas raumeninių skaidulų beta-adrenoreceptus [25]. Teigiamas atsakas gydant ET propranololiu stebimas apie 50-70% pacientų [33]. Remiantis Amerikos Neurologų Akademijos (*American Academy of Neurology*) rekomendacijomis,

efektyvi propranololio dozė nuolatiniam gydymui yra 60-320 mg / dieną [22, 23, 26]. Vyresniems pacientams gydymas paprastai pradedamas nuo 10-20 mg per dieną ir titruojamas pagal toleravimą bei efektą, tuo tarpu jauniems pacientams gydymą galima pradėti ir didesne doze. Daugumai pacientų pakanka 60-180 mg propranololio per dieną [31]. Intermituojančiam gydymui rekomenduojama 10-20 mg propranololio likus maždaug valandai iki tam tikros socialinės situacijos. Studijų duomenimis, dažniausi propranololio sukeliami nepageidaujami reiškiniai yra galvos svaigimas, silpnumas, bradikardija, impotencija. Propranololis dažniausiai yra pakankamai gerai toleruojamas, tačiau prieš jį skiriant labai svarbu įvertinti galimas kontraindikacijas, tokias kaip bronchinė astma, atrioventrikulinė blokada ar cukrinis diabetas [22, 23, 26]. Primidonas yra prieštraukulinis vaistas, kaip ir propranololis sėkmingai naudojamas esencialinio tremoro gydyme. Teigiamas atsakas gydant ET stebimas 50-70% pacientų [32]. Tremoro gydymui paprastai naudojamos 250-750 mg per dieną dozės, tačiau manoma, jog didesnės nei 300-400 mg per dieną dozės neduoda geresnio gydymo efekto [22, 23, 31]. Gydymas paprastai pradedamas nuo 25 mg primidono prieš miegą [31]. Dažniausi primidono sukeliami nepageidaujami reiškiniai yra silpnumas, mieguistumas, pykinimas, vėmimas, depresija, ataksija, vertigo ir kt. [22, 23]. Porfirija, galutinės stadijos inkstų bei kepenų funkcijos nepakankamumas yra kontraindikacijos skirti primidoną [32]. Kaip antros eilės farmakoterapija gali būti naudojami tokie medikamentai kaip alprazolamas, gabapentinas ar topiramatas (B lygio įrodymai) [22, 23]. Kai monoterapija neefektyvi, galimas gydymas propranololio ir primidono deriniu [31]. Buvo nustatyta, kad ūmios

nepageidaujamos reakcijos dažniau pasireiškia gydant primidonu (32% ir 8% propranololiu), tačiau ilgalaikės terapijos metu primidonas buvo geriau toleruojamas nei propranololis [34].

Kai medikamentinis gydymas yra neveiksmingas, o liga sukelia ryškią paciento negalią, gali būti svarstomi chirurginio gydymo variantai [4]. Iki 1990-ųjų, pagrindinis chirurginis ET gydymo metodas buvo talamotomija - chirurginis gumburo (thalamus) suardymas. Šiuo metu pirmo pasirinkimo chirurginis gydymo metodas yra gilioji smegenų stimuliacija (vienpusė arba apibusė), kurios metu į tam tikras gumburo dalis yra įvedami specialūs elektrodai [27]. Pagrindinis giliaios smegenų stimuliacijos taikinytis yra gumburo *ventralis intermedius* (lot.) branduolys [26]. *Cury* ir kt. studijos metu buvo tirti 28 pacientai, kuriems dėl farmakoterapijai atsparaus ET buvo atlikta gilioji smegenų stimuliacija. Atitinkamai 66% ir 48% pacientų jautė reikšmingą tremoro sumažėjimą praėjus 1 ir 10 metų po atliktos procedūros [28]. Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) kontroliuojamas fokusuotas ultragarsas yra vienas naujausių ET gydymo metodų. Procedūros metu pagrindinis taikinytis taip pat yra gumburo *ventralis intermedius* branduolys [27]. *Elias* ir kt. atliko dvigubai-aklą, randomizuotą studiją, kurioje buvo tiriama MRT kontroliuojamo ultragarso efektas. Į studiją buvo įtraukti 76 ET sergantys pacientai. Po 3 ir 12 mėnesių, tremoro sumažėjimas buvo stebėtas atitinkamai 47% ir 35% pacientų [29].

Šalia medikamentinių ir chirurginio gydymo metodų, labai svarbi yra ir psichologinė pagalba sergantiesiems. *Louis* su bendraautorais 2015 metais publikavo 1418 ET sergančiųjų apklausos rezultatus. Tik 31.4% apklaustųjų manė, jog jų

gydytojas yra bent jau vidutiniškai gerai susipažinęs su šia liga ir tik 11.8% buvo patenkinti gaunamu gydymu. Labiausiai apklaustieji buvo nepatenkinti psichologinėmis paslaugomis ir parama (33.9% apklaustųjų), labai svarbus buvo ir patiriamų socialinių sunkumų, gėdos aspektas (15.8%) [35]. Remiantis kita *Louis* ir bendraautorijų studija, apie 60% ET sergančiųjų dėl savo ligos patiria gėdą. Studijos duomenimis gėdą patiria net apie pusę apklaustųjų turinčių lengvą-vidutinį rankų tremorą ir neturinčių galvos tremoro. Didesnė patiriama gėda buvo susijusi su ankstyva ligos pradžia bei moteriška lytimi. Vien gėda (nepriklausomai nuo tremoro intensyvumo) buvo susijusi su dvigubai didesnės medikamentų dozės vartojimu. Tyrėjų nuomone, patiriama gėda yra viena svarbiausių ET sukeltos negalios priežasčių [36]. Studijų metu taip pat nustatyta, kad dalis sergančių ET patiria depresijos simptomus, kurie daro dar didesnę įtaką patiriamam gėdos jausmui dėl ligos [37].

Literatūros šaltiniai

1. Liang TW, MD Tarsy D. Essential tremor: Clinical features and diagnosis. Hurtig HI, Eichler AF, redaktoriai. UpToDate. [Internetas]. Waltham, MA: UpToDate Inc. 2019; Prieiga internete: https://www.uptodate-com.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/contents/essential-tremor-clinical-features-and-diagnosis?search=essential%20tremor&topicRef=4898&source=see_link
2. Koller WC, Biary N, Cone S. Disability in essential tremor: effect of treatment. *Neurology* 1986;36:1001–1004.
3. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord*. 2010 Apr 15;25(5):534-41.
4. Haubenberger D, Hallett M. Essential Tremor. *N Engl J Med*. 2018; 378:1802-10.
5. Bologna M, Berardelli I, Paparella G, Ferrazzano G, Angelini L, Giustini P et al. Tremor Distribution and the Variable Clinical Presentation of Essential Tremor. *Cerebellum*. 2019;18(5):866-872.
6. Louis ED. Non-motor symptoms in essential tremor: A review of the current data and state of the field. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;22:115-118.
7. Bonuccelli U. Essential tremor is a neurodegenerative disease. *Journal of Neural Transmission*. 2012; 119:1383–1387.
8. Clark LN, Louis ED. Challenges in essential tremor genetics. *Rev Neurol (Paris)*. 2015;171(6-7):466.
9. Louis ED, Dogu O. Does age of onset in essential tremor have a bimodal distribution? Data from a tertiary referral setting and a population-based study. *Neuroepidemiology*. 2007;29(3-4):208-12.
10. Jankovic J. Distinguishing Essential Tremor From Parkinson's Disease. *Practical Neurology*. 2012;
11. Elble RJ. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology*. 2000; 54: S2-6.
12. Louis ED, Okun MS. It is time to remove the 'benign' from the essential tremor label. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17:516–520.

13. Rajput AH, Adler CH, Shill HA, Rajput A. Essential tremor is not a neurodegenerative disease. *Neurodegener Dis Manag.* 2012;2(3):259–68.
14. Rajput AH, Robinson CA, Rajput ML, Robinson SL, Rajput A. Essential tremor is not dependent upon cerebellar Purkinje cell loss. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(5):626–8.
15. Greenland JC, Barker RA. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications. 2018;
16. Louis ED, Ottman R. How Many People in the USA Have Essential Tremor? Deriving a Population Estimate Based on Epidemiological Data. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2014; 4: 259.
17. Cerasa A, Quattrone A. Linking essential tremor to the cerebellum - neuroimaging evidence. *Cerebellum.* 2016; 15: 263-275.
18. Bhatia KP, Bain P, MD, 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.* 2018 Jan; 33(1): 75–87.
19. Alty JE, Kempster PA. A practical guide to the differential diagnosis of tremor. 2011;
20. Rajput AH, Rajput A. Medical Treatment of Essential Tremor. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2014; 6: 29–39.
21. Shill HA, Adler CH, Beach TG, Lue LF, Caviness JN, Sabbagh MN et al. Brain biochemistry in autopsied patients with essential tremor. *Mov Disord.* 2012 Jan; 27(1): 113–117.
22. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB et al. Practice Parameter: Therapies for Essential Tremor: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2005; 64(12):2008-20.
23. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB et al. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2011;77(19):1752.
24. Ghosh D, Brar H, Lhamu U, Rothner AD, Erenberg G. A Series of 211 Children with Probable Essential Tremor. *Mov Disord Clin Pract.* 2016 Jul 8;4(2):231-236.
25. Abila B, Wilson JF, Marshall RW. The tremorolytic action of beta-adrenoceptor blockers in essential, physiological and isoprenaline-induced tremor is mediated by beta-adrenoceptors located in a deep peripheral compartment. *Br J Clin Pharmacol.* 1985; 20(4): 369–76.
26. Gironell A, Kulisevsky J. Diagnosis and Management of Essential Tremor and Dystonic Tremor. *Ther Adv Neurol Disord.* 2009 Jul; 2(4): 215–222.
27. Shanker V. Essential tremor: diagnosis and management. *BMJ.* 2019;366:1448.
28. Cury RG, Fraix V, Castrioto A, Fernández MA, Krack P, Chabardes S et al. Thalamic deep brain stimulation for tremor in Parkinson disease, essential tremor, and dystonia. *Neurology.* 2017; 89(13):1416-1423.
29. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W et al. A Randomized Trial of

- Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med.* 2016;375(8):730-739.
30. Nunneley CM, Kass JS, Sohur US. Essential Tremor. *Ferri's Clinical Advisor* 2020, 534-535.
31. Reich SG. Essential Tremor. *Medical Clinics of North America.* 2019; 103:351-356.
32. Shah B. Essential Tremor: A Comprehensive Overview. *J Neurol Disord.* 2017; 5:343.
33. Hedera P, Cibulčík F, Davis TL. Pharmacotherapy of Essential Tremor. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2013; 5: 43–55.
34. Koller WC, Vetere-Overfield B. Acute and chronic effects of propranolol and primidone in essential tremor. *Neurology.* 1989;39(12):1587-1588.
35. Louis ED, Rohl B, Rice C. Defining the Treatment Gap: What Essential Tremor Patients Want That They Are Not Getting. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2015;5:331.
36. Louis ED, Rios E. Embarrassment in essential tremor: prevalence, clinical correlates and therapeutic implications. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15(7):535-538.
37. Louis ED, Cosentino S, Huey ED. Depressive symptoms can amplify embarrassment in essential tremor. *J Clin Mov Disord.* 2016; 3:11.