

APSTINENCIJALNI SINDROM NOVOROĐENČETA – PRIKAZ BOLESNIKA

Aleksandra Matić

Apstinencijalni sindrom novorođenčeta (neonatal abstinence syndrome – NAS) predstavlja skup simptoma i znakova koje ispoljava novorođenče majke – narkotičnog zavisnika. NAS je multisistemski poremećaj, koji najčešće uključuje centralni nervni i gastro-intestinalni sistem, sa pojmom iritabilnosti, plačem visokog tonaliteta, hiperaktivnim refleksima, povišenim mišićnim tonusom, tremorom, konvulzijama, poremećajima hranjenja i spavanja, tahikardije, tahipneje, apneje, termolabilnosti i znojenja, učestalog štucanja, zevanja i kijanja, dijareje, povraćanja i dehidracije.

Osim NAS, narkotici mogu dati i druge vidove oštećenja ploda: fetalni distres, prevremeno rođenje, intrauterini zastoj rasta, mikrocefaliju, povećanu incidencu kongenitalnih anomalija (srčane mane, genitourinarne anomalije, rascep nepca, bilijarna atrezija). Takođe je utvrđen signifikantno veći rizik od sindroma iznenadne smrti odojčeta (SIDS), abnormalnog neurokognitivnog i bihevioralnog razvoja kao i deficijentnog motornog razvoja u ovoj subpopulaciji dece.

U radu je prikazan slučaj novorođenčeta sa izraženim simptomima i znacima NAS, te diskusija o dijagnostikovanju i zbrinjavanju ovakve novorođenčadi. *Acta Medica Mediana* 2008;47(1):55-59.

Ključne reči: apstinencijalni sindrom novorođenčeta, novorođenče, zloupotreba narkotika, konvulzije, tremor

Klinika za pedijatriju Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu

Kontakt: Aleksandra Matić
Dušana Vasiljeva 8
21000 Novi Sad
Tel.: 062/200458
E-mail: mematic@nadlanu.com

Uvod

Apstinencijalni sindrom novorođenčeta (neonatal abstinence syndrome – NAS) predstavlja skup simptoma i znakova koje ispoljava novorođenče majke – narkotičnog zavisnika (1). Praktično svaki narkotik korišćen tokom trudnoće prolazi transplacentalno i nakuplja se u fetusu i amionskoj tečnosti (2). Većina ovih supstanci se vezuje za različite receptore u centralnom nervnom sistemu fetusa ili utiče na različite neurotransmitere (2) te i fetus može razviti zavisnost od ovih supstanci. Rođenjem dolazi do naglog prekida transplacentalnog dotoka narkotika, uz istovremeno nastavljanje njegovog metabolisanja i ekskrecije od strane novorođenčeta, što dovodi do rapidnog smanjenja koncentracije narkotika u detetovom organizmu sa konsekutivnim ispoljavanjem apstinencijalnog sindroma novorođenčeta (3).

Broj slučajeva NAS je direktno srazmeran procentu stanovništva koje koristi nedozvoljene i dozvoljene narkotike i taj broj je u savremenom dobu

u stalnom porastu. Jedna četvrtina korisnika narkotika su žene, gotovo sve u fertilnom životnom dobu (4). Prema podacima Nacionalnog pregleda o korišćenju lekova i zdravlju u USA iz 2003. godine, prevalenca korišćenja zabranjenih narkotika je 8,2% a među ženama fertilnog doba (15 – 44 godine) je 4,3%. Marihuana je najčešće korišćen narkotik (1). Prema istraživanju Evropske agencije za rekonstrukciju (EAR) o zloupotrebi droge, u Srbiji najverovatnije ima oko 100000 narkomanova a skoro 11% stanovnika Srbije probalo je bar nekad neku drogu, u 99% slučajeva marihuanu. NAS se javlja kod oko 60% svih fetusa izloženih narkoticima (5), odnosno kod 55-94% novorođenčadi majki – uživaoca opijata ili heroina (6). Incidencu samog NAS je veoma teško utvrditi zbog nepouzdanih podataka o korišćenju narkotika u trudnoći i ograničenih mogućnosti dijagnostikovanja prenatalne izloženosti novorođenčeta narkoticima.

Cilj rada bio je da ukažemo na probleme u dijagnostici i zbrinjavanju novorođenčeta sa NAS.

Prikaz bolesnika

Prikazujemo dečaka rođenog 02.01.2006. u 18,45h na Ginekološko – akušerskoj klinici u Novom Sadu. Prema anamnestičkim podacima dobijenim od majke, to je prvo dete iz prve, kontrolisane trudnoće, tokom koje je majka zbog anemije uzimala oralne preparate gvožđa.

Sve vreme je pušila po kutiju cigareta dnevno. Po savetu ordinirajućeg ginekologa iz doma zdravlja uradila je pretragu na HIV i HbsAg. Oba testa bila su negativna. Dva dana pred porođajem (za proslavu Nove godine) koristila je marihanu. Negira da je ranije uzimala narkotike, niti da je tada koristila bilo šta drugo od narkotika osim kanabisa; negirala je konzumiranje alkohola. Završila je srednju školu, struka građevinski tehničar, ali je sve dok nije saznala za trudnoću radila kao krupije u kazinu. Sa ocem deteta živi u vanbračnoj zajednici. Godište majke: 1978.

Heteroanamnestički podaci (očevi roditelji): nevenčani suprug, kao i majčina sestra su intravenski korisnici narkotika, a po njihovom saznanju i majka deteta ih povremeno koristi.

Porođaj prevremen, 36 4/7 gestacijskih nedelja, načinjena amniotomija, plodova voda zelena mekonijalna. Položaj ploda uzdužni, prezentacija potiljačna. Apgar skor 10/10, porođajna masa 2920g, porođajna dužina 46 cm, obim glave 34 cm (u granicama eutrofičnosti).

Novorođenče je prvih 5 dana lečeno na neonatološkom odeljenju Ginekološko-akušerske klinike u Novom Sadu, odakle je zbog potrebe nastavka dijagnostike i terapije premešteno na naš Institut pod dijagnozama: Neonatus praetemporarius masculinus eutrophicus. Fetal distress. Respiratorični distress. Iritabilitate cerebri. Fractura claviculae.

Fizikalni nalaz pri prijemu: muško novorođenče u 5. danu života, T 37,7 C, koža iktirična sa petehijama po trbuhi, lako sniženog turgora. Plać dugotrajan, povremeno visokog tonaliteta. Pri taktilnoj stimulaciji izražen tremor, lak tremor i bez uznemiravanja, povremeno prisutno mljackanje. Tahipnoičan, R 68/min. Aksijalni i segmentni tonus povišen, Moro refleks naglašen. Naglašavamo da je u momentu prijema dete već na terapiji fenobarbitonom započetom na Ginekološko – akušerskoj klinici.

Dete izolovano u zasebni zamračen boks. Ishrana na 2-3 sata, adaptiranom formulom za prevremeno rođenu novorođenčad, dobro uzimalo obroke.

Zbog prisutnih kliničkih znakova apstinencijalnog sindroma nastavljena terapija Phenobarbitonom u istoj dozi (20 mg/kg TM), uz svakodnevno višekratno (na 2-4 sata) ponavljanje kliničko praćenje stanja deteta putem skorovanja preko modifikovane Fennegan-ove scoring - tabele za apstinencijalni sindrom. Skor se prvog dana lečenja kretao od 12 – 15, a zatim dolazi do postepenog pada; pri tome su dominirali simptomi i znaci hiperaktivnosti centralnog nervnog sistema, dok su digestivne funkcije uredne, uz dobro tolerisanje obroka i napredovanje u telesnoj masi. Uporedo sa poboljšanjem kliničkog nalaza, od uzrasta od 6 dana se postepeno smanjuje doza Phenobarbitona, do potpunog ukidanja terapije. Tokom smanjivanja doze Phenobarbitona, kao i u 48-časovnom periodu nakon ukidanja, nije došlo do provočiranog pogoršanja ili ponovnog javljanja simptoma apstinencijalnog sindroma, već je klinički nalaz u konstantnom poboljšanju, do potpuno urednog kliničkog nalaza poslednjih

dana hospitalizacije. Terapija fenobarbitonom je trajala do 20. dana lečenja.

Odgovarajućim laboratorijskim i mikrobiološkim pretragama isključena hipoglikemija, hipokalcemija, novorođenačka sepsa. Testovi na HIV i hepatitis bili su negativni.

Tokom hospitalizacije, majka nije bila kraj deteta, ali je dolazila redovno u posete i informisala se o detetovom stanju i toku bolesti.

Diskusija

Narkotici koji najčešće daju NAS su opijati, kokain i njegovi derivati, amfetamin (speed) i alkohol (7). No potencijalno ga mogu izazvati i razni drugi narkotici i lekovi: barbiturati, kafein, hloridiazepoksid, diazepam i lorazepam, difenhidramin, marihuanu, fenciklidin (1). Takođe se pominje i neonatalni nikotinski apstinencijalni sindrom (8, 9).

U slučaju korišćenja više potencijalnih uzročnika NAS tokom trudnoće, učestalost i težina neonatalnih tegoba je veća (3). Uz same narkotičke supstance, na tok i ishod trudnoće utiču i stanja često pridružena načinu života zavisnika: seksualno prenosive bolesti, malnutricija, loša prenatalna kontrola (10).

Iako je još nepotpuno dokumentovan ceo spektar mogućih fizičkih oštećenja kod zloupotrebe narkotika, najkritičniji i najviše proučavani su efekti koje korišćenje narkotika od strane majke čini na razvoj fetalnog CNS. Kontinuirana zloupotreba, naročito tokom prve polovine trudnoće, može poremetiti komplikovano stvaranje neuroloških puteva i asocijativnih veza koje omogućavaju da mozak u razvoju uči i sazreva (5).

Osim NAS, narkotici (naročito opijati, kokain, metamfetamin) mogu dati i druge vidove oštećenja ploda: fetalni distres, prevremeno rođenje, intrauterini zastoj rasta, mikrocefaliju, povećanu incidencu kongenitalnih anomalija (srčane mane, genitourinarne anomalije, rascep nepca, bilijarna atrezija) (11,12,13,14,15).

Manifestacije NAS po svojoj težini i vremenu ispoljavanja zavise od raznih faktora: vrste narkotičke supstance, njene doze, učestalosti uzimanja, poslednje intrauterine ekspozicije ploda, majčinog ali i detetovog metabolizma i ekskrecije narkotika i njegovih metabolita (1). Obično se klinička slika NAS ispolji u prvih 48-72 sata života deteta, ali mogu biti odloženi i do 4 nedelje uzrasta. Subakutni znaci NAS mogu da postoje i do uzrasta od 6 meseci (6).

NAS je multisistemski poremećaj, koji najčešće uključuje centralni nervni i gastrointestinalni sistem (1), sa pojmom iritabilnosti, dugotrajnog plača visokog tonaliteta, tremorom, konvulzijama, poremećajima hranjenja i spavanja, tahipnejom, apnejom, tahikardijom, termolabilnošću i znojenjem, učestalim štucanjem, zevanjem i kijanjem, dijarejom, povraćanjem i dehidracijom.

Utvrđena je povezanost između intrauterine izloženosti kokainu i povećane učestalosti nekrotizirajućeg enterokolitisa, i hemoragije i infarkcije centralnog nervnog sistema novorođenčeta (11).

Dugoročni razvoj dece koja su u novorođenčkom uzrastu imala NAS nije lako proceniti, s obzirom na socioekonomiske uslove njihovog odrastanja koji podrazumevaju povećan rizik od zanemarivanja i zlostavljanja deteta (11, 16). Ipak, više studija je kod dece intrauterino izložene narkoticima utvrđilo signifikantno veći rizik od sindroma iznenadne smrti odojčeta (SIDS), (1,11) abnormalnog neurokognitivnog i bihevioralnog razvoja (11,17) kao i deficijentnog motornog razvoja (16). Pri tome, jedna manja studija je pokazala da razvojni skor procenjen Bayley razvojnom skalom nije bio povezan sa težinom samog NAS niti načinom lečenja (6).

Dijagnoza NAS nije jednostavna. Anamneza majke je često nepouzdana, uz negiranje ili minimiziranje korišćenja narkotika tokom trudnoće. Više studija je pokazalo da majke sa pozitivnim kokainskim toksikološkim testom negiraju upotrebu ovog narkotika u 24-63% slučajeva (11). Čak i kada majka prizna korišćenje droga, podaci o učestalosti uzimanja, vrsti supstanci, udruženog uzimanja alkohola i duvana su veoma nepouzdani. Klinička dijagnoza se komplikuje činjenicom da nemaju sva novorođenčad koja su intrauterino bila izložena dejstvu narkotika razvijen NAS, niti imaju odmah po rođenju ispoljenu kliničku sliku NAS, koja opet može varirati u širokom rasponu. Osim toga, treba razlučiti simptome i znake apstinencije od iritabilnosti CNS zbog infekcije ili metaboličkih poremećaja – hipoglikemije, hipokalcemije; nijedan klinički znak ne treba pripisati NAS-u bez odgovarajućih laboratorijskih i mikrobioloških testova kako bi se isključili drugi mogući uzroci (6). Osnov pravovremene dijagnoze NAS je stoga visok nivo suspektnosti, imajući u vidu anamnezu majke i kliničke simptome i znake kod novorođenčeta, koji vode eventualnom laboratorijskom toksikološkom testiranju majke i deteta (11).

Indikatori rizika za intrauterinu ekspoziciju novorođenčeta narkoticima su (6,11):

1. od strane majke: podaci o korišćenju droga u ovoj ili prethodnim trudnoćama, podaci o partneru – korisniku narkotika, beskućništvo, prethodna deca stavljena pod socijalno stvaranje, nagle izrazite promene raspoloženja, prethodne neobjašnjive intrauterine smrti ploda, cerebrovaskularni akcidenti, odsustvo ili nedovoljna prenatalna kontrola, podaci o hepatitisu B, AIDS-u, sifilisu, gonoreji, prostitutici majke, neobjašnjiva abrupcija placente, neobjašnjiv prevremeni porođaj.
2. Karakteristike deteta koje se mogu povezati sa majčinim korišćenjem narkotika: prematuritet, neobjašnjiva intrauterina retardacija rasta, neobihevioralne abnormalnosti, atipični vaskularni i drugi incidenti kod deteta poput cerebrovaskularnih infarkcija ili krvarenja, nekrotični enterokolitis kod inače zdravog terminskog deteta, neobjašnjive konvulzije ili apnee, klinički simptomi i znaci NAS (hipertonija, iritabilnost, konvulzije, tremulacije, mišićna rigidnost, dijareja).

U slučaju postavljanja sumnje na NAS, sagledati mogućnosti toksikološke analize:

1. analiza urina – najšire korišćeni i najdostupniji toksikološki skrining metod; negativna strana

ovog testa je visoka incidenca lažno – negativnih nalaza, jer je test pozitivan samo kod dece sa skorašnjom ekspozicijom (6),

2. analiza mekonijuma - iako ne isključuje NAS u slučaju negativnog nalaza, ima veću verovatnoću da identificuje ovu decu nego analiza urina (6); no test je znatno skuplji i manje dostupan (1),
3. analiza dlake – ovaj metod je skup i dostupan samo u velikim centrima; metaboliti raznih supstanci mogu se detektovati iz detetove dlake 2-3 meseca nakon rođenja (1), ali može „promašiti“ skorašnje uzimanje narkotika jer je rast dlake spor.

Treba misliti i o povećanom riziku od seksualno prenosivih bolesti, te i u tom pravcu uraditi ispitivanja kod novorođenčeta (hepatitis B i C, HIV, hlamidija, sifilis, gonoreja) (1, 5). Takođe treba imati u vidu pravno – socijalne posledice ovakve situacije, te obavestiti nadležne službe (11).

Tretman novorođenčeta sa NAS podrazumeva:

- simptomatsku terapiju i
- medikamentoznu terapiju.

Radi objektivnog ocenjivanja težine stanja deteta sa NAS i njegovog praćenja, najčešće je korišćena modifikovana Fenneganova skoring tabela, koju smo i mi primenjivali u našem slučaju. Kroz ocenu 16 simptoma i znakova, omogućena je semikvantitativna procena stepena kliničke izraženosti NAS. Osim što je vodič o izboru tretmana, ova tabela služi i za praćenje odgovora na terapiju (1). Novorođenčad majki zavisnika od narkotika bi trebalo proceniti prema skoring tabeli 2 sata po rođenju ili ranije, ako su znaci NAS evidentni i određivati ih na svaka 2-4 sata, odnosno $\frac{1}{2}$ do 1 sata nakon hranjenja (2,5). Ukoliko je skor 8 ili više u tri uzastopna skorovanja, postoji indikacija za medikamentoznu terapiju NAS (1,2,5).

Inicijalni tretman novorođenčeta sa NAS treba da bude primarno simptomatski, s obzirom da farmakološka terapija izlaže dete dejstvu jakih sedativa i produžava hospitalizaciju (6). Suportivne mere podrazumevaju boravak deteta u zamračenoj, tihoj sredini kako bi se smanjila senzorna stimulacija i iritabilnost, česti mali obroci hiperkalorijske formule da bi se pokrile dodatne kalorijske potrebe, kao i stalna opservacija ritma spavanja, termostabilnosti, dobijanja ili gubljenja u telesnoj masi, kao i promene u kliničkom statusu koji bi mogli ukazivati i na druge patološke procese (4, 6). Preporučuje se nežno povijanje deteta sa pozicioniranjem u flegisionom položaju, kao i preveniranje i smirivanje ekscesivnog plača varalicama (2). Takođe je nekad u akutnoj fazi potrebna intravenska nadoknada tečnosti i elektrolita da bi se detetovo stanje stabilizovalo i izbegao farmakološki tretman. Veliki broj dece sa NAS povoljno odgovori na ovakve simptomatske mere (6).

U slučaju da, kako je gore navedeno, i pored simptomatskih mera skor u tri uzastopna skorovanja bude veći od 7, indikovan je farmakološki tretman. Farmakoterapija se uključuje i u slučaju pojave konvulzija kod novorođenčeta sa NAS, uz obaveznu evaluaciju drugih mogućih

etiooloških faktora. Izraženo povraćanje, dijareja ili oboje, sa pridruženom dehidracijom i nena-predovanjem u telesnoj masi su relativne indikacije za tretman, čak i u odsustvu visokog Fenne-ganovog skora (6). Najčešće korišćeni lekovi su preparati morfina (paregoric, tinktura opijuma) i fenobarbiton, a redje hlorpromazin, klonidin, diazepam (2). Nekad se pristupa i kombinovanom terapiji – morfin i fenobarbiton, naročito ako je u pitanju korišćenje više različitih narkotičkih supstanci i alkohola. Cilj tretmana je da se postigne ritam hranjenja i spavanja što bliži normalnom, a da se pri tome previše ne sedira dete (2). Nalokson (Narcan) može provocirati akutni NAS kod novorođenčeta izloženog narkoticima, naročito ako postoji depresija disanja i njega stoga u ovakvim slučajevima nikad ne treba davati (1,2,3,4,5,6).

Dojenje, kao najbolji način ishrane sa svim svojim prednostima, uključujući i podsticanje emotivne veze između majke i deteta tako važne

u ovim situacijama, treba podsticati. Kontra-indikovano je ako majka i dalje koristi narkotike ili ima infekcije poput HIV ili hepatitisa (1).

Zaključak

Apstinencijalni sindrom novorođenčeta je s obzirom na rastući problem narkomanije u savremenom društvu potencijalno sve češći u neonatološkoj praksi. Dijagnoza nije jednostavna. Mogućnost NAS treba stalno imati u vidu kako bi se pažljivim prikupljanjem i procenom relevantnih podataka i kliničkih i laboratorijskih nalaza pravovremeno utvrdio. Zbrinjavanje novorođenčadi sa NAS treba da diktira klinički nalaz, a akcenat je na simptomatskim merama. Takođe, treba imati u vidu da je svako novorođenče eksponirano narkoticima u riziku od razvojnih i kognitivnih poremećaja, te je potrebno njihovo dugoročno praćenje kako bi se brzo identifikovao potencijalni deficit (5).

Literatura

1. Belik J, Hawes J. Neonatal Abstinence Syndrome. E-medicine. 2006- elektronsko izdanje (<http://www.emedicine.com/ped/topic2760.htm>)
2. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE. Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases and drugs. New York, 2004:424-33.
3. Bada H S, Bauer C R, S Shankaran S, B Lester B, L Wright LL, Das A, et al. Central and autonomic system signs with in utero drug exposure. Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition 2002;87:106-12
4. Coghlan D, Milner M, Clarke T, Lambert I, Mcdermot C, Mcnally M et al. Neonatal Abstinence Syndrome. Irish Medical Journal, 1999; 92 (1): 232-6.
5. Wang M. Perinatal Drug Abuse and Neonatal Drug Withdrawal. E-medicine. 2004- elektronsko izdanje (<http://www.emedicine.com/ped/topic2631.htm>)
6. American Academy of Pediatrics: Neonatal Drug Withdrawal. Pediatrics 1998;101(6):1079-88
7. Schechner S. Drug abuse and withdrawal. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR, eds. Manual of Neonatal Care, Philadelphia. 2004:223-35.
8. Garcia-Algar O, Puig C, Mendez C, Vall O, Pacifici R, Pichini S. Neonatal nicotine withdrawal syndrome. J Epidemiol Community Health 2001;55:687-8
9. Slotkin T A. Fetal Nicotine or Cocaine Exposure: Which One is Worse? The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1998;285(3):931-45.
10. Savitz D A, Henderson L, Dole N, Herring A, Wilkins D G, Rollins D, Thorp J M Jr. Indicators of Cocaine Exposure and Preterm Birth. Obstet Gynecol 2002;99:458-65.
11. Kwong T C, Ryan R M. Detection of intrauterine illicit drug exposure by newborn drug testing. Clinical Chemistry. 1997;43:235-42.
12. Behnke M, Davis Eyler F, Wilson Garvan C, Wobie K. The Search for Congenital Malformations in Newborns With Fetal Cocaine Exposure. Pediatrics 2001; 107 (5):74.
13. Bada H S, Das A, Bauer C R, Shankaran S, Lester B, Wright L L et al. Gestational Cocaine Exposure and Intrauterine Growth: Maternal Lifestyle Study. Obstetrics & Gynecology 2002;100:916-924.
14. Kelly R H, Russo J, Holt V L, Danielsen B H, Zatzick D F, Walker E, Katon W. Psychiatric and Substance Use Disorders as Risk Factors for Low Birth Weight and Preterm Delivery . Obstetrics & Gynecology 2002;100:297-304.
15. Smith L M, LaGasse L L, Derauf C, Grant P, Shah R, Arria A et al. The Infant Development, Environment, and Lifestyle Study: Effects of Prenatal Methamphetamine Exposure, Polydrug Exposure, and Poverty on Intrauterine Growth. Pediatrics 2006;118:1149-56.
16. Arendt R, Angelopoulos J, Ann Salvator A, Singer L. Motor Development of Cocaine-exposed Children at Age Two Years. Pediatrics 1999; 103 (1): 86-92.
17. Frank D A, Augustyn M, Grant Knight W, Pell T, Zuckerman B. Growth, Development, and Behavior in Early Childhood Following Prenatal Cocaine Exposure. JAMA. 2001;285:1613-25.

NEONATAL ABSTINENCE SYNDROME - CASE REPORT

Aleksandra Matic

Neonatal abstinence syndrome (NAS) refers to the constellation of signs and symptoms exhibited by a newborn of drug-abusing mother. NAS is multisystemic disorder, most frequently involving central nervous and gastrointestinal systems with irritability, high-pitched cry, hyperactive reflexes, increased muscle tone, tremors, generalized convulsions, feeding and sleeping disorders, tachycardia, tachypnea, apnea, termolability and sweating, frequent hiccups, yawning and sneezing, vomiting, diarrhea and dehydration.

Intrauterine narcotic disposition can give some other adverse effects beside NAS: fetal distress, premature birth, intrauterine growth retardation, microcephaly, increased incidence of congenital anomalies (cardiac and genitourinary anomalies, cleft palate, biliar atresia). Significantly increased risks of sudden infant's death syndrome (SIDS), abnormalities in neurocognitive and behavioral development and deficiency in motor functions have also been noticed after the long-term surveys of these children.

This paper is a case report of a newborn with developed clinical signs of NAS, but it also discusses diagnostics and management of such cases *Acta Medica Medianae 2008;47(1):55-59.*

Key words: *neonatal abstinence syndrome, newborn, drug abuse, convulsions tremor*