

KAPITEL
Extrapyramidalmotorische Störungen

Tremor

Entwicklungsstufe: S1
Stand: September 2012
Gültig bis: Dezember 2015
AWMF-Registernummer: 030/011

[COI-Erklärung](#)

Federführend
Prof. Dr. Günter Deuschl; Kiel
g.deuschl@neurologie.uni-kiel.de

15.07.2015: Gültigkeit der Leitlinie nach
Überprüfung durch das Leitliniensekretariat
verlängert bis 29.09.2017

Was gibt es Neues?

Diagnostische Fortschritte

Das Fragile-X-assoziierte Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS) ist eine wichtige Differenzialdiagnose zum essenziellen Tremor. Bei Männern, selten auch bei Frauen, kann hier die Kombination von Tremor und Ataxie auftreten.

Die Differenzialdiagnose zwischen dem Parkinson-Tremor und dem dystonen Tremor kann schwierig sein. Die Verwendung der FP-CIT-SPECT kann dabei helfen.

Essenzieller Tremor

Beim essenziellen Tremor hat eine erste Genom-weite Assoziationsstudie das LINGO1-Gen als möglichen Risikolokus erbracht. Unverändert fehlt aber der Nachweis für ein Gen, das einen monogenetischen essenziellen Tremor auslöst.

Einige neue Therapiestudien sind negativ verlaufen, unter anderem für Levetiracetam, Lacosamid, 3,4-Diaminopyridin und Zonisamid. Für die tiefe Hirnstimulation liegen weitere Studien vor, die Effizienz, Sicherheit und Langzeitwirksamkeit von uni- oder bilateraler Thalamusstimulation beim essenziellen Tremor belegen. Ein Verfahren zum Vergleich des therapeutischen Nutzens der einzelnen Interventionen wurde vorgeschlagen.

Aufgabenspezifische Tremores

Neben Botulinum-Toxin und Propranolol als Therapie wurden Berichte publiziert, die mit Immobilisierung und anschließendem motorischem oder sensorischem Training den Schreibtremor bessern.

Neuropathischer Tremor

Bei schwer ausgeprägtem neuropathischem Tremor wurde eine tiefe Hirnstimulation (Vim) mehrfach erfolgreich durchgeführt.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Ausreichende Evidenz für Behandlungsempfehlungen gibt es nur für den essenziellen Tremor.
- Der verstärkte physiologische Tremor ist häufig. Seine Ursache sollte geklärt werden.

- Die Behandlung des essenziellen Tremors soll mit Primidon oder Propranolol oder der Kombination erfolgen (Erstlinientherapie). Wirkung und Nebenwirkungen limitieren den Einsatz. Topiramal und Gabapentin haben bei manchen Patienten einen guten Erfolg und sollten als Zweitlinientherapie eingesetzt werden. Clonazepam und Botulinum-Toxin können als Reservepräparate erwogen werden. Die tiefe Hirnstimulation ist eine Option bei Therapieresistenz und schwer ausgeprägter Symptomatik. Beim Kopftremor und beim Stimmtremor kann Botulinum-Toxin eingesetzt werden.
- Zur Behandlung des Parkinson-Tremors sollen zunächst die Akinese und der Rigor medikamentös optimal eingestellt werden, was in der Regel auch den Tremor verbessert. Wenn dann noch ein Tremor verbleibt, kann mit Steigerung der dopaminergen Behandlung oder Clozapin (cave: Agranulozytose) behandelt werden. Anticholinergika können bei jüngeren Patienten ohne Gedächtnisprobleme erwogen werden (cave: Kognition). Propranolol oder Budipin sind Reservepräparate bei herzgesunden Patienten (cave: Herzrhythmusstörungen). Die tiefe Hirnstimulation (STN, nur ausnahmsweise Vim) ist wirksam und bei entsprechender Beschwerdeausrprägung gerechtfertigt.
- Eine etablierte Pharmakotherapie des zerebellären Tremors gibt es nicht. Nach entsprechender Vorauswahl kann die thalamische Hirnstimulation erwogen werden.
- Beim orthostatischen Tremor können Gabapentin und mit manchmal geringerem Effekt Clonazepam und Primidon eingesetzt werden.
- Beim dystonen Tremor kann in Analogie zur Behandlung fokaler Dystonien mit Botulinum-Toxin behandelt werden. Dies gilt vor allem für den Kopf- und Stimmtremor. Bei dystonem Tremor im Rahmen generalisierter Dystonien können die Medikamente eingesetzt werden, die auch zur Behandlung der Dystonie herangezogen werden. Hier sollte auch die tiefe Hirnstimulation des Globus pallidus internus (GPI) erwogen werden.
- Beim Holmes-Tremor können Dopaminergika, Anticholinergika, Clozapin und die tiefe Hirnstimulation eingesetzt werden. Sie waren in Einzelfällen wirksam.
- Je nach Symptomen kann der Gaumensegeltremor mit Botulinum-Toxin behandelt werden.
- Beim neuropathischen Tremor steht die Behandlung der Grundkrankheit im Vordergrund. Falls dann ein Tremor verbleibt, kann ein Behandlungsversuch mit Primidon, Propranolol und Pregabalin unternommen werden. Bei schwerster Ausprägung kann die tiefe Hirnstimulation als Option erwogen werden.
- Es gibt keine etablierte Behandlung des psychogenen Tremors. Eine erste Antidepressiva-Studie liegt jetzt vor.

Definition und Klassifikation

Begriffsdefinition

Tremor ist definiert als unwillkürliche rhythmische Oszillation eines oder mehrerer Körperabschnitte. Der Tremor ist ein Symptom und ätiologisch heterogen. Für die Klassifikation ergeben sich daraus besondere Schwierigkeiten. Es lassen sich einerseits bestimmte häufige Krankheiten und andererseits bestimmte ätiologisch heterogene Symptomkonstellationen abgrenzen, die beide zusammen in die Klassifikation aufgenommen wurden. Die Tremorformen werden nach einem Klassifikationsvorschlag der Movement Disorder Society eingeteilt, der auch Grundlage dieser Leitlinie ist (Deuschl et al. 1998).

Klassifikation

Man unterscheidet die verschiedenen Tremorformen unter Zuhilfenahme folgender Kriterien:

- Aktivierungsbedingung (Ruhe, Aktion, Halten, ungerichtete Bewegung, Zielbewegung)
- Frequenz (niederfrequent: 2–4 Hz, mittelfrequent: 4–7 Hz, hochfrequent: > 7 Hz)
- Amplitude
- Dauer der Erkrankung
- Erbllichkeit
- sonstige Symptome und anamnestische Angaben, die zur Aufklärung der Ätiologie der Grunderkrankung nützlich sind (extrapyramidale Symptome wie Rigor oder Akinese oder Polyneuropathien etc.)

Die Tremorsemiologie, die sonstigen Befunde und anamnestische Angaben lassen sich zu spezifischen Tremorsyndromen kombinieren. In erster Linie werden dazu die Aktivierungsbedingungen durch Ruhe-, Halte- und Zielbewegungen und die Frequenz des Tremors herangezogen. Eine Liste der Tremorursachen findet sich bei Deuschl et al. (2002).

Am häufigsten sind der verstärkte physiologische Tremor, der essenzielle Tremor und der Parkinson-Tremor. Eine populationsbasierte Studie bei über 50-Jährigen in Südtirol hat folgende Prävalenzen gefunden (Wenning et al. 2005): verstärkter physiologischer Tremor 9,5 %, essenzieller Tremor 3,06 %, Parkinson-Tremor 2,05 %. Diese Formen werden hier detaillierter behandelt, zu den übrigen Tremorformen werden aus Platzgründen nur Hinweise gegeben.

13.1 Verstärkter physiologischer Tremor

Epidemiologie

Die Prävalenz des verstärkten physiologischen Tremors beträgt bei über 50-Jährigen 9,5 % und ist wahrscheinlich altersabhängig.

Klinik und Diagnosekriterien

Dieser Tremor ist besonders bei Haltebedingungen deutlich sichtbar und hat eine hohe Frequenz (> 6 Hz). Die Ursache des Tremors ist meist reversibel; eine zugrunde liegende neurologische Erkrankung sollte ausgeschlossen werden.

Diese Definition umfasst viele Tremorursachen (► Tab. 13.1). Typisch sind Tremores durch Medikamente, endogene oder exogene Intoxikationen. In jedem Fall sollte mit der Diagnose eines verstärkten physiologischen Tremors die Ursache herausgefunden werden.

Tab. 13.1 Häufige Ursachen des verstärkten physiologischen Tremors und der medikamentös/toxisch induzierten Tremores.

Ursachen für Tremor
Verstärkter physiologischer Tremor
<ul style="list-style-type: none">• Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, Hypokalzämie• Hypoglykämie• Niereninsuffizienz• Vitamin-B₁₂-Mangel• Emotionen und Stress• Erschöpfung• Kälte• Drogenentzug
Medikamentös/toxisch induzierter Tremor
<ul style="list-style-type: none">• Neuroleptika, Reserpin, Tetrabenazin, Metoclopramid• Antidepressiva (v. a. trizyklische A.), Lithium• Sympathikomimetika, Theophyllin, Steroide• Antiarrhythmika (Amiodaron)• Valproat• Mexiletin, Procainamid• Schilddrüsenhormone• Zytostatika, Antiöstrogene (Tamoxifen)• Immunsuppressiva (Ciclosporin A)• Alkohol

Diagnostik

In der Regel sind notwendig:

- neurologische Anamnese (insbesondere Medikamentenanamnese)
- neurologischer Status
- Laboruntersuchungen (Leberwerte, Nierenwerte, TSH, T₃, T₄, Elektrolyte)
- Elektromyogramm (Nachweis oder Ausschluss einer Asterixis)

Im Einzelfall kann eine erhebliche Ausweitung der Diagnostik erforderlich werden mit erweiterten Laboruntersuchungen (Kupfer im 24-Stunden-Urin, Coeruloplasmin, Hormone je nach klinischem Verdacht), internistischen Untersuchungen, Lokalisationsdiagnostik (CT, MRT), Lumbalpunktion.

Therapie

Sofern die Ursache bekannt ist, steht die kausale Therapie im Vordergrund. Falls keine Ursache bekannt ist oder keine Therapie der Grunderkrankung erforderlich wird, kann eine unspezifische Behandlung mit Propranolol (30–320 mg TD) erfolgen. Falls Propranolol relativ kontraindiziert ist, haben sich bei Tremor aufgrund einer Hyperthyreose folgende Betablocker als wirksam gezeigt (Feely u. Peden 1984):

- Atenolol 200 mg TD
- Metoprolol 200 mg TD
- Acebutolol 400 mg TD
- Oxprenolol 160 mg TD
- Nadolol 80 mg TD
- Timolol 20 mg TD

Propranolol verbessert auch den Aktionstremor operierender Ophthalmologen (Elman et al. 1998).

13.2 Medikamentös oder toxisch induzierte Tremores

Auslöser

Einige Medikamente können einen verstärkten physiologischen Tremor auslösen und daher ergeben sich Überschneidungen mit dem vorigen Kapitel. Andere Medikamente lösen aber einen Ruhe- oder einen Intentionstremor aus. Typischerweise gehören dazu der Ruhetremor unter Dopaminrezeptor-Blockern und der Intentionstremor unter Lithium oder einigen Kardiaka (► Tab. 13.1). Auch zahlreiche Toxine lösen Tremor aus.

Therapie

Bei medikamentös oder toxisch induziertem Tremor ist der erste Schritt immer das Ab- oder Umsetzen der auslösenden Medikation oder Noxe. Sollte dies nicht vertretbar oder danach noch weitere Behandlung erforderlich sein, sind die klinischen Charakteristika des Tremors entscheidender für die Auswahl der Medikamente als die Ätiologie. Bei überwiegendem Haltetremor ist unabhängig von der Ätiologie ein Behandlungsversuch mit Propranolol (30–120 mg TD) gerechtfertigt.

In einer offenen Studie bei Patienten mit Valproat-induziertem Tremor wurde ein guter Effekt von Acetazolamid (100–150 mg TD) und Propranolol beschrieben (Perucca 2002). Am häufigsten wird Propranolol eingesetzt. Eine Umstellung auf Slow-Release-Präparate von Valproat ist ebenfalls wirksam und kann erwogen werden (Rinnerthaler et al. 2005). Bei Ruhetremor im Rahmen eines medikamentös induzierten Parkinsonoids können Anticholinergika eingesetzt werden. Bei Haltetremor im Rahmen einer Lithium-Intoxikation werden Betablocker und Primidon empfohlen. Für den zerebellären Tremor nach schwersten Lithium-Intoxikationen gibt es keine Therapieempfehlungen. Nach Einzelerfahrungen kann man Clonazepam versuchen. Für den tardiven Tremor, einem atypischen Tremor nach Langzeitgabe von Neuroleptika, wird Tetrabenazin empfohlen. Nach Einzelerfahrungen ist auch ein Behandlungsversuch mit einer Kombination aus Propranolol und Trihexyphenidyl gerechtfertigt.

13.3 Klassischer essenzieller Tremor

Epidemiologie

Die Angaben zur Prävalenz des klassischen essenziellen Tremors schwanken in der Literatur stark (zwischen 0,014 und 20,5 %) abhängig von der Methodik, der geografischen Region sowie der Ethnien und Demografie der Population (Louis u. Ferreira 2010). Konservativ kann eine Häufigkeit von 0,9 % über alle Altersgruppen und von 4,6 % der über 65-Jährigen angenommen werden (Louis u. Ferreira 2010). Die Störung kann in der Jugendzeit oder erst im Alter beginnen (mittleres Erkrankungsalter ca. 40 Jahre). Bei ca. 60 % ergeben sich Hinweise für eine Vererbung. Die zugrunde liegenden genetischen Ursachen sind noch nicht identifiziert.

Klinik

Der klassische essenzielle Tremor ist eine oft langsam, manchmal aber auch rasch progrediente Erkrankung mit vorwiegendem Halte- und Aktionstremor. Obwohl der Haltetremor in der Regel das dominierende Symptom ist, haben ca. 50 % der Behandelten einen Zielbewegungstremor mit teilweise schwerer Behinderung. Etwa 15 % der Behandelten haben auch einen Ruhetremor. 5 % haben einen einseitigen Tremor. 50–70 % der Patienten stellen eine Reduktion der Tremorstärke nach Alkoholeinnahme fest. Die unterschiedlichen Körperregionen sind verschieden häufig betroffen: Hände 94 %, Kopf 33 %, Stimme 16 %, Gesicht 3 %, Beine 12 % und Rumpf 3 %.

Obwohl die derzeit gültigen Diagnosekriterien einen unauffälligen neurologischen Befund fordern, ist akzeptiert, dass begleitend zum Tremor eine leichte Gangstörung und/oder eine diskrete Extremitätenataxie vorkommen können, allerdings keine relevante Okulomotorikstörung. Neuerdings werden nicht motorische Symptome wie eine defensive Persönlichkeitsstruktur und geringe frontale kognitive Störungen diskutiert.

In populationsbasierten Studien suchen nur etwa 25 % der Patienten einen Arzt wegen des Tremors auf (Louis et al. 1998, Lorenz et al. 2011). Diese Population ist meist schwerer betroffen und leidet stärker unter ihrem Tremor (Lorenz et al. 2011). Fast alle Patienten sind sozial eingeschränkt. Bis zu 25 % der Patienten müssen tremorbedingt ihren Beruf wechseln oder sich berenten lassen (Louis et al. 2001).

Diagnostik

Diagnosekriterien

Notwendige Kriterien für die Diagnose des essenziellen Tremors (Deuschl et al. 1998, Bain et al. 2000) sind:

- bilateraler, meist symmetrischer Tremor unter Halte- und Aktionsbedingungen
- Der übrige neurologische Befund ist regelrecht.
- Ein zusätzlicher oder isolierter Kopftremor kann vorkommen, jedoch ohne Hinweise auf eine kraniozervikale Dystonie.

Unterstützend für die Diagnose eines essenziellen Tremors sind folgende Kriterien:

- langer Verlauf
- positive Familienanamnese
- Besserung der Tremorstärke nach Alkoholgenuss

Folgende Ausschlusskriterien müssen beachtet werden:

- Ausschluss anderer neurologischer Erkrankungen, speziell der Dystonie
- Ausschluss von bekannten Ursachen eines verstärkten physiologischen Tremors, einschließlich tremorogener Medikamente oder eines Entzugssyndroms
- anamnestische oder klinische Hinweise für einen psychogenen Tremor
- plötzlicher Beginn oder schrittweise Verschlechterung des Tremors
- primärer orthostatischer Tremor
- isolierter positions- oder aufgabenspezifischer Tremor
- isolierter Zungen- oder Kinn-tremor
- isolierter Beintremor

Es gibt andere Diagnosekriterien, die überwiegend für wissenschaftliche Fragen genutzt werden (Bain et al. 2000, Louis et al. 2001).

Differenzialdiagnose

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen des essenziellen Tremors sind der verstärkte physiologische Tremor, der beginnende Parkinson-Tremor, der dystone Tremor und der psychogene Tremor. Bilateralität des Tremors wird gefordert, aber eine Asymmetrie ist möglich. Falls eine sehr deutliche Seitenbetonung vorliegt, müssen jedoch durch Zusatzuntersuchungen andere Ursachen ausgeschlossen werden. Der dystone Tremor oder symptomatische Tremorursachen bei verstärktem physiologischem Tremor sind hier die häufigsten Ursachen. Beide zeigen so wie der essenzielle Tremor eine negative FP-CIT-SPECT.

Untersuchungen

Notwendig sind:

- neurologische Anamnese (insbesondere Medikamentenanamnese)
- neurologischer Status
- Laboruntersuchungen (Leberwerte, Nierenwerte, TSH, T₃, T₄, Elektrolyte)

Im Einzelfall können erforderlich sein:

- quantitative Tremoranalyse mit elektrophysiologischen Methoden
- Bildgebung (CT, MRI) bei starker Asymmetrie oder differenzialdiagnostischen Problemen
- FP-CIT-SPECT (Integrität der präsynaptischen dopaminergen Axonterminale im Striatum), selten nötig zur Abgrenzung der Parkinson-Krankheit
- erweiterte Laboruntersuchungen (je nach klinischem Verdacht)
- bei Verdacht genetische Untersuchungen zum Ausschluss anderer Erkrankungen

Bei ungewöhnlichen differenzialdiagnostischen Fragestellungen kann eine stationäre Diagnostik erforderlich sein.

Therapie

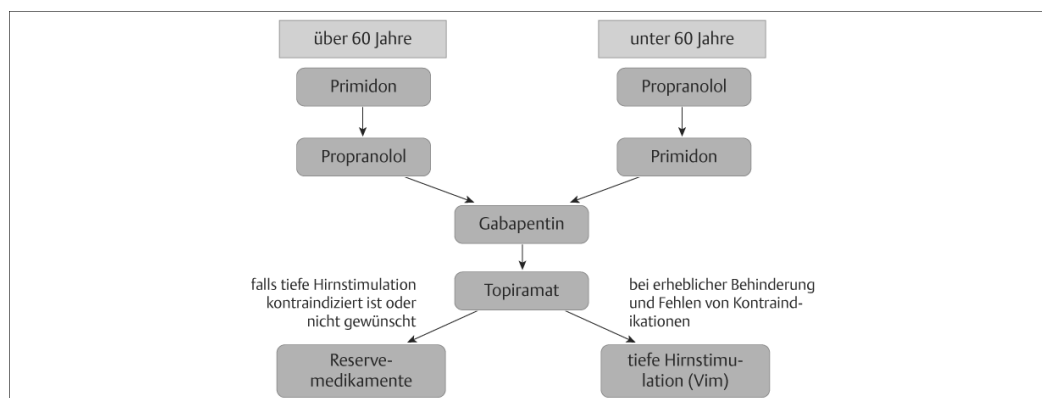
Es gibt mehrere aktuelle Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zur Therapie des essenziellen Tremors (Ferreira et al. 2005, Zesiewicz et al. 2005, Deuschl et al. 2011, Zesiewicz et al. 2011). Zahlreiche geprüfte Medikamente stehen zur Verfügung. Dennoch sprechen Patienten nicht unbedingt auf die Behandlung an, da der essenzielle Tremor heterogen ist. Oft stellen Nebenwirkungen einen limitierenden Faktor dar. In Studien wird eine mittlere Wirksamkeit angegeben, die zum Teil durch apparative Messmethoden ergänzt wird. Durch entsprechende Umrechnungsfaktoren lässt sich das Ausmaß der Tremorbesserung berechnen (► Tab. 13.2) (Deuschl et al. 2011). Im Folgenden wird zwischen Patienten mit vorwiegendem Handtremor (der weit überwiegenden Mehrzahl) und Kopf-/Stimmtremor unterschieden.

Tab. 13.2 Behandlungsmaßnahmen bei essenziellem Handtremor (Deuschl et al. 2011).

Intervention	Dosierung	Tremorbesserung	Expertenmeinung
Propranolol	30–320 mg TD	50 %	1. Wahl
Primidon	30–500 mg TD	60 %	1. Wahl
Kombination: Propranolol + Primidon	maximal tolerierte Dosis		1. Wahl
Gabapentin	1200–2400 mg TD	39 %	2. Wahl
Topiramat	50–400 mg TD	19–41 %	2. Wahl
tiefe Hirnstimulation im Thalamus (Vim)		87–97 %	bei Versagen der medikamentösen Behandlung und schwerer Behinderung
Atenolol	50–100 mg TD	24–38 %	2. Wahl
Sotalol	80–240 mg TD	29–51 %	2. Wahl
Alprazolam	0,75–1,5 mg TD	48–60 %	2. Wahl
Clonazepam	0,75–6 mg TD	?	3. Wahl
Clozapin	Anfangstestdosis: 12,5 mg TD bei Wirksamkeit: 12,5–50 mg TD	?	3. Wahl

Therapie des Handtremors (► Abb. 13.1)

Abb. 13.1 Therapie des essenziellen Handtremors.



Empfehlungen:

- Propranolol: 30– 320 mg TD (Koller 1985)
- Primidon: 30– 500 mg TD (Findley et al. 1985, Gorman et al. 1986, O'Suilleabhain u. Dewey 2002)
- Kombination: Propranolol + Primidon mit maximaler tolerierter Dosis (Koller u. Royse 1986)
- Topiramat: 400–800 mg TD (Connor 2002, Frima u. Grunewald 2006, Ondo et al. 2006, Connor et al. 2008)
- Gabapentin (Monotherapie) : 1200–2400 mg TD (Gironell et al. 1999)
- tiefe Hirnstimulation im Thalamus (Nucleus ventralis intermedius thalami, Vim) (Limousin et al. 1999, Schuurman et al. 2000)

Als Reservemaßnahmen können erwogen werden (Deuschl et al. 2011, Zesiewicz et al. 2011): Atenolol, Sotalol, Alprazolam, Clonazepam, Clozapin, Nadolol, Nimipidin und Botulinum-Toxin sowie auch die Thalamotomie (nur unilateral möglich wegen Dysarthrie, wird praktisch nicht mehr durchgeführt).

Für folgende Substanzen kann aufgrund unzureichender Studienlage derzeit keine Empfehlung abgegeben werden (Deuschl et al. 2011, Zesiewicz et al. 2011): Clonidin, Gabapentin als Kombinationstherapie, Glutethimid, L-Tryptophan/Pyridoxin, Metoprolol, Nicardipin, Octanol, Olanzapin, Phenobarbital, Pregabalin, Quetiapin, T2000, Theophyllin, Tiagabin und Zonisamid.

Nachgewiesenermaßen ineffektive Medikamente, die nicht empfohlen werden, sind (Deuschl et al. 2011, Zesiewicz et al. 2011): Trazodon, Acetazolamid, Amantadin, Carisbamat, Isoniazid, Levetiracetam, Pindolol, 3,4-Diaminopyridine, Methazolamid, Mirtazapin, Nifedipin, Verapamil.

Im Allgemeinen wurden die Therapiestudien bei essenziellem Tremor mit sehr geringen Patientenzahlen durchgeführt. Propranolol und Primidon alleine und in Kombination sind Mittel erster Wahl. Bei der Eindosierung von Primidon kommt es oft zu Nebenwirkungen mit Übelkeit, Schwindel, Müdigkeit, die durch eine sehr vorsichtige Eindosierung von Primidon-Saft vermieden werden können (O'Suilleabhain et al. 2002). Der Wirknachweis für Topiramamat wurde in einer placebokontrollierten Phase-III-Studie erbracht (Ondo et al. 2006). Im indirekten Vergleich mit Propranolol erscheint das Ausmaß des Effekts jedoch eher gering und Nebenwirkungen (Parästhesien, Gewichtsverlust, Geschmacksbeeinträchtigung, Fatigue und Somnolenz) sind häufig. Für Gabapentin gibt es widersprüchliche Doppelblindstudien. Clonazepam soll vor allem bei essenziellem Tremor mit Intentionstremor helfen (Thompson et al. 1984). Clozapin kann manchmal wirksam sein, wenn eine Testdosis eine positive Wirkung zeigt (Pakkenberg u. Pakkenberg 1986, Ceravolo et al. 1999).

Die Hochfrequenzstimulation des ventrolateralen Thalamus (Nucleus ventralis intermedius thalami, Vim) ist in Deutschland zur Behandlung des essenziellen Tremors zugelassen. Die prinzipiell langfristige Wirksamkeit der Stimulation auf den Handtremor gilt als erwiesen, der Kopf-, Stimm- oder Zungentremor spricht nur mit bilateraler Stimulation und manchmal geringer an. Die Gefahr der stimulationsinduzierten Dysarthrophonie wächst mit steigender Reizstärke (Limousin et al. 1999). Die Überlegenheit der tiefen Hirnstimulation gegenüber der Thalamotomie in Bezug auf eine größere funktionelle Verbesserung und geringere unerwünschte Wirkungen konnte in einer randomisierten Studie nachgewiesen werden (Schoorman et al. 2000).

Therapie des Kopf-/Stimmtremors

Kopf- und Stimmtremor sprechen auf Medikamente in den publizierten sehr kleinen Medikamenten-Studien schlechter an als der Händetremor. Danach ist bei Kopftremor Propranolol (160–240 mg TD) wirksam. Primidon zeigt nach Studienlage ein schlechteres Ansprechen. Botulinum-Toxin war in einer kleinen placebokontrollierten Studie nur schwach wirksam (Pahwa et al. 1995), zeigte aber in einer offenen, apparativ kontrollierten Studie eine 60%ige Besserung (Wissel et al. 1997). Die tiefe Hirnstimulation des Vim reduzierte bei bilateraler Stimulation den Kopftremor mit Effektstärken zwischen 65 und 80 % (Deuschl et al. 2011).

Beim Stimmtremor gibt es keine aussagekräftigen Studien mit oraler Behandlung (Koller et al. 1985, Busenbark et al. 1993). Die Wirkung der Stimmlippenapplikation von Botulinum-Toxin wird in sehr kleinen Studien kontrovers beurteilt (Warrick et al. 2000, Adler et al. 2004). Dennoch lohnt sich ein Versuch durch einen speziell erfahrenen Behandler. Verbesserungen um 40–80 % zeigt die bilaterale Vim-Stimulation (Deuschl et al. 2011).

13.4 Tremor bei Parkinson-Syndromen

Definition und Einteilung

Ein Tremor bei Parkinson-Syndromen wird angenommen, wenn der Patient eine Parkinson-Erkrankung entsprechend den Hirnbankkriterien (Hughes et al. 1992) und irgendeine Form eines pathologischen Tremors hat (siehe Leitlinie Parkinson-Syndrome).

Bei der Parkinson-Erkrankung treten verschiedene Tremorformen auf. Deshalb wird die Diagnose des Parkinson-Syndroms als wichtigstes Kriterium für den Parkinson-Tremor eingeführt. Unabhängig davon ist aber akzeptiert, dass der Ruhetremor ein typisches Zeichen der Parkinson-Erkrankung ist (Jankovic et al. 1999). Dieser kommt sonst fast nur noch beim Holmes-Tremor und beim dystonen Tremor vor. Das Vorliegen eines unilateralen klassischen Ruhetremors ist eines der zuverlässigsten Kriterien für die Diagnose des Morbus Parkinson und hat eine diagnostische Trefferquote von über 90 %.

Die verschiedenen Varianten des Tremors werden in folgender Weise unterteilt (Deuschl et al. 1998) :

Typ I, klassischer Parkinson-Tremor: Es handelt sich dabei um einen Ruhetremor und der Patient kann zusätzlich einen posturalen oder kinetischen Tremor haben. Entscheidend ist, dass beide Tremorformen dieselbe Frequenz (Unterschied in der Frequenzanalyse < 1,5 Hz) haben. Ein reiner Ruhetremor ist häufig. Die Frequenz des reinen Ruhetremors liegt oberhalb von 4 Hz. In früheren Stadien können aber auch höhere Tremorfrequenzen bis 9 Hz nachgewiesen werden (Koller et al. 1989). Die Frequenz von Ruhetremor und Tremor unter Haltebedingungen wird als gleich betrachtet, wenn sie nicht um mehr als 1,5 Hz differiert. Typisch für den Typ-I-Tremor ist die Tremorsuppression

beim Übergang von Ruhe zu Halte- oder Aktionsbewegungen.

Typ II, Ruhe- und Haltetremor unterschiedlicher Frequenz: Bei dieser Tremorform liegt neben dem Ruhetremor ein zweiter Tremortyp mit einem Frequenzunterschied von mehr als 1,5 Hz vor. Einige Patienten haben aber eine deutliche und klinische behindernde Ausprägung dieses Haltetremors. Vielleicht handelt es sich dabei um die Kombination eines essenziellen Tremors mit einem Parkinson-Tremor. Diese Variante ist selten (< 10 % der Patienten).

Typ III, reiner Halte- und Aktionstremor: Einige Patienten haben einen reinen Halte- und Aktionstremor mit meist höherer Frequenz > 5 Hz. Diese Tremorformen sind bei der akinetisch-rigiden Variante der Parkinson-Erkrankung häufiger (Raethjen et al. 2005). Die Patienten werden durch diese Form des Tremors meist nicht wesentlich beeinträchtigt.

Monosymptomatischer Ruhetremor:

- reiner oder vorwiegender Ruhetremor (Phänomenologie identisch zum klassischen Parkinson-Tremor),
- die sonstigen klinischen Symptome (Bradykinese, Rigor oder Standstabilität) reichen nicht aus, um eine Parkinson-Erkrankung zu diagnostizieren, und
- Tremordauer von mindestens 2 Jahren

Die klinischen Symptome sprechen bei diesem diagnostisch schwierigen Tremor für einen Parkinson-Tremor. Es fehlen aber die Zusatzsymptome Bradykinese und Rigor. Nach PET-Untersuchungen haben diese Patienten ein dopaminerges Defizit (Brooks et al. 1992). Die Latenz bis zum Auftreten anderer klassischer Parkinson-Symptome kann viele Jahre betragen. Wahrscheinlich entwickeln aber alle Patienten im Langzeitverlauf einen Morbus Parkinson. Sollte ein dopaminerges Defizit in der FP-CIT-SPECT fehlen, muss an einen dystonen Tremor gedacht werden (Bhatia et al. 2010).

Diagnostik

Notwendig sind:

- neurologische Anamnese (insbesondere Medikamentenanamnese)
- neurologischer Status
- Nachweis, dass Akinese und Rigor, meist auch Tremor, auf dopaminerge Substanzen ansprechen

Im Einzelfall erforderlich sind:

- quantitative Tremoranalyse
- erweiterte Laboruntersuchungen (nach klinischem Verdacht)
- FP-CIT-SPECT

Therapie

Sofern eine dopaminerge Behandlung erforderlich ist, wird empfohlen, die Einstellung von Parkinson-Patienten mit den Zielsymptomen Akinese und Rigor vorzunehmen (zur Auswahl der Medikamente, Eindosierung und Kontraindikation siehe Leitlinie Parkinson-Syndrome). Erst wenn die Patienten gut eingestellt sind und dennoch ein relevanter Tremor verbleibt, sollten die in ► Tab. 13.3 angeführten spezifischeren Anti-Tremor-Medikamente verabreicht werden. Die Wirksamkeit der dopaminergen Medikamente auf den Tremor kann nach den vorliegenden Phase-III-Studien als gegeben angenommen werden. Die Dopaminagonisten zeigen in den Tremor-Items der Webster-Skala (für die alten Dopaminagonisten) oder auf der UPDRS (neue Dopaminagonisten) eine gute Wirksamkeit. Es gibt keine Substanz, für die eine doppelblinde Studie mit dem primären Zielkriterium Tremor durchgeführt wurde, mit Ausnahme von Pramipexol (Pogarell et al. 2002) und dem direkten Vergleich von Pramipexol und Pergolid (Navan et al. 2005), der keinen Unterschied zwischen den beiden Dopaminagonisten zeigte. Es gibt aber keinen Grund zu der Annahme, dass andere, nicht untersuchte Dopaminagonisten weniger wirksam sind. Für die Anticholinergika kann man nach einer jüngeren Cochrane-Analyse ebenfalls Wirksamkeit annehmen (Katzenschlager et al. 2003). Es sei ausdrücklich darauf verwiesen, dass Anticholinergika wegen ihrer ungünstigen Wirkung auf die Kognition bei älteren, multimorbiden oder dementen Patienten nicht gegeben werden sollten. Clozapin gehört zu den wirksamen Medikamenten in der Therapie des Parkinson-Tremors (Fischer et al. 1990, Bonuccelli et al. 1997), obwohl die Substanz für diese Indikation nicht zugelassen und wegen der möglichen Nebenwirkungen Agranulozytose und kardiale Toxizität problematisch ist.

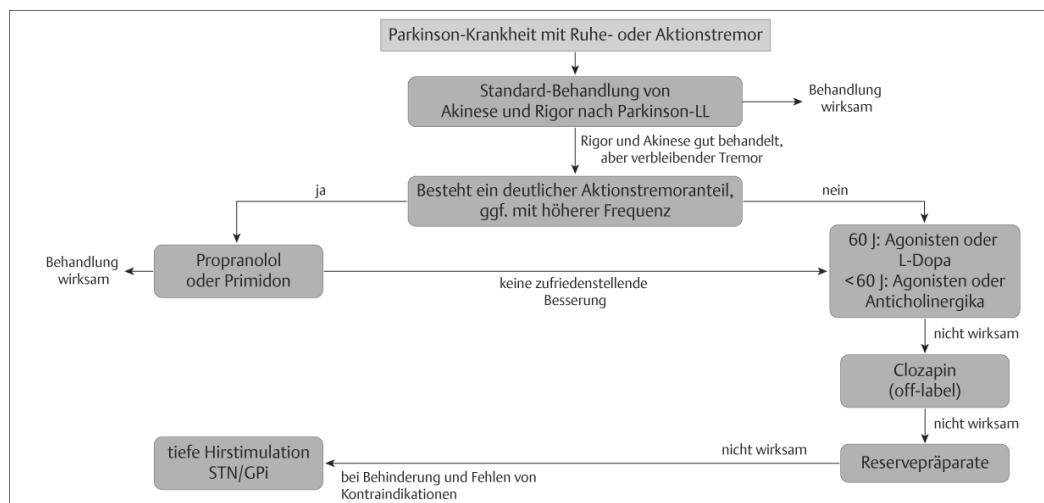
Tab. 13.3 Nicht dopaminerge Medikamente mit Wirkung auf den Parkinson-Tremor.

Substanz	Maximaldosis	Bemerkungen
Biperiden	6–12 mg TD	Anticholinergika nicht bei älteren, multimorbiden oder kognitiv eingeschränkten Patienten
Bornaprin	6–12 mg TD	
Metixen	30–60 mg TD	
Trihexyphenidyl	6–10 mg TD	
Budipin	60–90 mg TD	Die Wirksamkeit des Medikaments ist sehr gut dokumentiert (Spieker et al. 1999). Es kann aber schwere Herzrhythmusstörungen auslösen und wird daher nur noch als Reservemedikament empfohlen
Clozapin	12,5–75 mg TD	Die Wirksamkeit wurde in mehreren Studien belegt (Fischer et al. 1990, Friedman et al. 1997). Cave: Agranulozytose!
Propranolol	30–320 mg TD	signifikanter Effekt in Studien gegen Placebo, Primidon und Clonazepam (Koller u. Herbster 1987)

Die tiefe Hirnstimulation gehört zu den wirksamsten Behandlungen des Parkinson-Tremors und ist bei sonst therapieresistentem Parkinson-Tremor indiziert (Tasker 1998, Schuurman et al. 2000, Follett et al. 2010). Dabei hat sich die Stimulation des Nucleus subthalamicus weitgehend durchgesetzt, weil damit auch Akinese und Rigor behandelt werden (Wenzelburger et al. 2003, Deuschl et al. 2006). Eine jüngere Studie hat mit 2-Jahres-Ergebnissen die Gleichwertigkeit von STN- und GPi-Stimulation gezeigt (Follett et al. 2010). In seltenen Fällen bei reiner Tremordominanz im höheren Lebensalter wird die Vim-Stimulation eingesetzt, weil die Patienten nach Vim-Stimulation einen rascheren und komplikationsärmeren Wirkungseintritt haben und bei sehr langsamer Progression im hohen Alter die Spätstadien nicht mehr erleben. Die Thalamotomie sollte mit dieser Indikation nicht mehr eingesetzt werden.

Die Therapierihenfolge ► Abb. 13.2 stellt eine unter den Autoren und mit dem Kompetenznetz Parkinson (siehe Leitlinie Parkinson-Syndrome) konsentrierte Empfehlung dar.

Abb. 13.2 Therapie des Parkinson-Tremors oder des monosymptomatischen Ruhetremors.



13.5 Andere Tremorformen

Die nachfolgenden Tremorformen treten deutlich seltener auf. Es gibt dazu kaum Therapiestudien, die den modernen Anforderungen gerecht werden.

Primärer orthostatischer Tremor

Definition

Der primäre orthostatische Tremor wird von sekundären Formen abgegrenzt und ist definiert durch:

- eine subjektive Standunsicherheit, die selten auch beim Gehen auftritt. Gelegentlich können die Patienten aus dem Stand hinfallen, haben aber keine Probleme beim Sitzen oder Liegen.
- einen nahezu unauffälligen klinischen Befund bis auf die Standunsicherheit und ein gelegentlich sicht- oder tastbares hochfrequentes Zittern der Beinmuskeln
- den Nachweis eines 14–18-Hz-Musters bei elektromyografischer Ableitung der Beinmuskeln im Stehen

Epidemiologische Daten liegen nicht vor. Es handelt sich um einen zentralen Tremor. Der Oszillator liegt wahrscheinlich im Hirnstamm.

Differenzialdiagnose

Verschiedene Tremores können zu Problemen beim Stehen führen (zerebellärer Tremor, essenzieller Tremor, Parkinson-Tremor) (Leu-Semenescu et al. 2007). In diesen Fällen liegt aber immer eine niedrigere Tremorfrequenz vor. Entscheidend ist daher der elektromyografische Nachweis der hohen Tremorfrequenz. Bei 20–50 % der Patienten finden sich zusätzliche Bewegungsstörungen (Morbus Parkinson, Restless Legs) (Gerschlager et al. 2004).

Therapie

Für Gabapentin wurde in einer verblindeten, placebokontrollierten Studie mit Cross-over-Design eine Besserung von Tremor und Lebensqualität nachgewiesen (Rodrigues et al. 2006). L-Dopa war in einer offenen Studie nicht wirksam (Katzenschlager et al. 2003) und die Wirkung war auch in einer größeren Fallserie – genauso wie jene von Clonazepam und Primidon – oft unbefriedigend (Gerschlager et al. 2004). Levetiracetam ist unwirksam (Hellriegel et al. 2011).

Aufgaben- und positionsspezifische Tremores

Definition

Den aufgaben- oder positionsspezifischen Tremores ist das isolierte Auftreten bei hochspezialisierter motorischer Beanspruchung gemeinsam. Sie kommen daher nur bei der spezialisierten, übertrainierten Tätigkeit vor, nicht aber bei anderen motorischen Aufgaben. Am häufigsten sind der Schreibtremor und der Stimmtremor. Der primäre Schreibtremor ist dadurch charakterisiert, dass er nur beim Schreiben, aber nicht bei anderen Aufgaben mit der dominanten Hand auftritt (Bain et al. 1995). Beim isolierten Stimmtremor ist lediglich die Vokalisation (entweder Frequenz und/oder Amplitude) tremorartig moduliert, während sonst keine weiteren Körperteile einen Tremor aufweisen. Der Stimmtremor im Rahmen eines generalisierten Tremorsyndroms (z. B. bei zerebellärem Tremor oder beim essenziellen Tremor) kommt häufiger vor als der isolierte Stimmtremor. Ein dystoner Stimmtremor ist wahrscheinlich, wenn der Tremor bei emotionaler Sprachproduktion, beim Singen oder Veränderungen der Stimmhöhe sistiert. Beim essenziellen Stimmtremor kommt dies nicht vor.

Therapie

Die pharmakologische Behandlung der aufgabenspezifischen Tremores ist unbefriedigend. Selten sind Propranolol oder Primidon beim Schreibtremor wirksam. Botulinum-Toxin ist bei etwa der Hälfte der Patienten wirksam (Papapetropoulos u. Singer 2006). Ein kombiniertes Verfahren mit Ruhigstellung der Extremität und anschließendem sensorischem oder motorischem Training wurde jüngst mit Erfolg eingesetzt (Zeuner u. Hallett 2003, Zeuner et al. 2005). Spezielle Geräte sollen das Schriftbild deutlich verbessern (Espay et al. 2005). Der Stimmtremor kann nach einem Propranolol-Versuch am besten mit Botulinum-Toxin behandelt werden (Ludlow 1990, Blitzer et al. 1992). Behandlungsvorschläge für den positionsspezifischen Tremor gibt es nicht.

Dystoner Tremor

Definition und Diagnostik

- Tremor in einer Extremität oder einem Körperteil, das zumindest minimale Zeichen einer Dystonie aufweist
- Tremor, der meist fokal beginnt, häufig irreguläre Amplituden oder eine variable Frequenz unter 7 Hz aufweist
- Halte- und Aktionstremor, Ruhetremor selten

Dieser Tremor kommt zwar typischerweise zusammen mit einer Dystonie vor, kann aber der Manifestation der Dystonie vorausgehen. Man ist auf die klinische Diagnostik angewiesen, da es keine Möglichkeit der apparativen Diagnostik gibt (Deuschl 2003). Typisches Beispiel eines dystonen Tremors ist der dystone Kopftremor (oder der tremorartige, spasmodische Tortikollis). Besondere Varianten sind der Kinn-tremor mit Dystonie (Schneider u. Bhatia 2007) und der dystone Schreib- oder Sprech-tremor.

Therapie

Eine etablierte orale pharmakologische Therapie des dystonen Tremors der Extremitäten und des Kopfes gibt es nicht. Die nachfolgenden Empfehlungen basieren auf Expertenmeinung:

- Trihexyphenidyl 3–15 mg TD
- Propranolol 120–240 mg TD
- Lioresal 15–60 mg TD
- Clonazepam 2–6 mg TD

Unterstellt man, dass die dystonen Tremores und die fokalen Dystonien ähnliche Ursachen haben, so kann man in Analogie die Untersuchungsergebnisse für tonische und tremorartige Bewegungsstörungen bei fokalen Dystonien heranziehen und mit der dort erarbeiteten Evidenz mit Botulinum-Toxin behandeln:

- dystoner Kopftremor (Pahwa et al. 1995)
- dystoner Handtremor (Brin et al. 2001)
- dystoner Stimmtremor (Blitzer et al. 1992, Hertegard et al. 2000)

Wenngleich die Wirksamkeit von Botulinum-Toxin für den Handtremor bestätigt ist (Brin et al. 2001), sind die Effekte nur schwach und häufig von Nebenwirkungen überschattet. Der dystone Kopftremor ist nach größeren Fallserien dagegen gut behandelbar (Zesiewicz et al. 2005) und der Stimmtremor wird in erfahrenen Zentren ebenfalls erfolgreich behandelt. Wenn der dystone Tremor im Rahmen einer generalisierten Dystonie auftritt, kann bei entsprechend schwerer Ausprägung der Dystonie die tiefe Hirnstimulation (Vim) erwogen werden (Volkman u. Benecke 2002, Cif et al. 2003, Kupsch et al. 2006).

Zerebelläre Tremorsyndrome

Definition

Der zerebelläre Tremor wird synonym mit Intentionstremor verwendet und wie folgt definiert:

- reiner oder überwiegender uni- oder bilateraler Tremor bei Zielbewegungen
- Tremorfrequenz unter 5 Hz
- posturaler Tremor kann vorkommen, aber kein Ruhetremor

Der niederfrequente proximale Wackeltremor (Titubation) des Rumpfes und Kopfes mit niedriger Frequenz geht wahrscheinlich ebenfalls auf eine Funktionsstörung des Kleinhirns zurück. Der zerebelläre Tremor ist ein symptomatischer Tremor. Zur Verwechslung führt nur der zerebellär imponierende Intentionstremor bei fortgeschrittenem essenziellem oder neuropathischem Tremor. Eine Ursachenabklärung ist daher immer notwendig. Die häufigsten Ursachen sind die Multiple Sklerose und die degenerativen Kleinhirnerkrankungen. Seltener Ursachen siehe ► Tab. 13.1.

Therapie

Es gibt keine etablierte Pharmakotherapie des zerebellären Tremors. Dennoch lohnt sich der Versuch einer medikamentösen Behandlung, da einzelne Patienten gut ansprechen. Kleine Fallserien gibt es zu Clonazepam, Carbamazepin (Sechi et al. 1989), Propranolol, INH, Ondansetron (Gbadamosi et al. 2001) und Topiramate (Sechi et al. 1989).

Die Erfolge der stereotaktischen Behandlung des zerebellären Tremors sind schlechter als bei anderen Tremorformen, aber dennoch erfolgreicher als die pharmakologischen Behandlungsansätze. Die Hochfrequenzstimulation des Nucleus ventralis intermedius thalami (Vim) setzt sich als wichtigste Behandlungsform durch, obwohl die Thalamotomie bei dieser Indikation vielleicht noch eine therapeutische Nische behalten wird (Schoorman et al. 2000). Die Behandlung kommt infrage bei MS-Patienten mit fehlendem Ansprechen auf medikamentöse Therapie, stabilem Krankheitsverlauf mit einem MS-Tremor mit signifikanter Behinderung im Alltag und daraus resultierender Einschränkung der Lebensqualität (Montgomery u. Baker 1999, Schoorman et al. 2000, Hooper et al. 2002). Die Indikationsstellung sollte nur in erfahrenen Zentren erfolgen.

Als pragmatischen Behandlungsansatz kann man pharmakologische Erprobungen mit Propranolol (30–180 mg TD), Carbamazepin (400–600 mg TD), Topiramate (25–100 mg TD) und Clonazepam (1,5–6 mg TD) empfehlen. Falls darunter keine Besserung erzielt werden kann und das Ausmaß des zerebellären Tremors schwer genug ist, sollte man einen funktionell-neurochirurgischen Eingriff erwägen.

Holmes-Tremor und thalamischer Tremor

Definition

Folgende Kriterien charakterisieren den Holmes-Tremor

- Ruhe- und Intentionstremor. Ein posturaler Tremor kann vorkommen. Der Tremor ist oft nicht so rhythmisch wie andere Zitterformen.
- langsame Tremorfrequenz meist unter 4,5 Hz
- Wenn eine umschriebene Hirnläsion identifiziert werden kann (z. B. Hirnstamminsult), dann findet sich zwischen der Läsion und dem Auftreten des Tremors typischerweise eine Latenz (4 Wochen bis 2 Jahre).

Der thalamische Tremor tritt nach Läsionen des dorsolateralen Thalamus auf. Klinisch handelt es sich um eine wechselnd ausgeprägte Kombination aus Ruhe-, Halte-, Intentionstremor und Dystonie. Manchmal ist er klinisch vom Holmes-Tremor nicht unterscheidbar und nur die Bildgebung erlaubt die Differenzialdiagnose.

Therapie

Erfolge der Pharmakotherapie sind auch bei diesen Tremorformen selten, aber doch immer noch häufiger als beim zerebellären Tremor. Bei Einzelfällen wurde beschrieben:

- L-Dopa (< 1200 mg TD), bei Ansprechen Kombination mit Dopaminagonisten
- Trihexyphenidyl (2–12 mg TD)
- Clonazepam (0,5-4 mg TD)
- Clozapin (< 75 mg TD)
- Levetiracetam

Falls die medikamentöse Therapie nicht zum Erfolg führt und eine entsprechend schwere Behinderung besteht, gibt es Einzelfallberichte über erfolgreiche stereotaktischer Behandlungen (Vim-Stimulation oder Thalamotomie). Die Behandlung des thalamischen Tremors mit der tiefen Hirnstimulation ist besonders schwierig, da der Vim meist in der geschädigten Region liegt. Daher wurden zum Teil mit Erfolg kombinierte Stimulationen von 2 Zielregionen vorgenommen.

Gaumensegeltremor

Definition

Der Gaumensegeltremor wird in 2 Formen unterschieden (Deuschl et al. 1994), die unterschiedliche Symptome haben:

Der symptomatische Gaumensegeltremor ist charakterisiert durch rhythmische Gaumensegelbewegungen und häufig anderer Muskeln im Hirnnervenbereich (ein Pendelnystagmus ist häufig) oder der Extremitäten. Es liegt fast immer eine Läsion oder Degeneration im Hirnstamm oder Zerebellum mit nachfolgender olivärer Pseudohypertrophie zugrunde, die in der MRT als T2-Hyperintensität nachgewiesen werden kann. Neben umschriebenen Läsionen ist mittlerweile auch eine degenerative Variante mit Gaumensegeltremor und Ataxie beschrieben worden (Samuel et al. 2004).

Beim essenziellen Gaumensegeltremor liegt eine rhythmische Bewegung des weichen Gaumens mit Aktivität des M. tensor veli palatini vor. Die wesentliche Beschwerde der Patienten ist der Ohrklick. Andere Muskeln im Rachen können auch beteiligt sein. Extremitäten- oder Augenmuskeln sind nicht beteiligt. Eine vorangehende Hirnläsion ist nicht nachweisbar und eine oliväre Pseudohypertrophie lässt sich mittels MRT nicht nachweisen.

Diagnostik

Ursachenklärung mit allen erforderlichen neurologischen Untersuchungsmethoden (stationär oder ambulant je nach Einzelfall).

Therapie

Die Beschwerden beim symptomatischen Gaumensegeltremor entstehen in aller Regel durch die zerebelläre Funktionsstörung dieser Patienten und nicht durch die rhythmische Hyperkinese. Nur die Oszillopsien oder ein begleitender Extremitätentremor sind zu behandeln. Die Oszillopsien können durch lokale Botulinum-Toxin-Injektionen in die Augenmuskeln gemildert werden (Leigh et al. 1992). Der begleitende Tremor entspricht meist einem Holmes-Tremor (Behandlungsmöglichkeiten siehe dort).

Beim essenziellen Gaumensegeltremor ist der Ohrklick ein oft quälendes Symptom für die Patienten. Phenytoin, Carbamazepin, 5-HTP und neuerdings Sumatriptan wurden mit mäßigem und nur kurzfristigem Erfolg gegeben. Bei schwer beeinträchtigten Patienten ist die Behandlung mit Botulinum-Toxin-Injektion in den M. tensor veli palatini mittlerweile in einigen Zentren erprobt. Schluckstörungen sind dabei oft nicht zu vermeiden.

Tremor bei peripherer Neuropathie

Definition

Diese Entität wird angenommen, wenn ein Tremor bei einem Patienten mit einer schweren peripheren Neuropathie auftritt. Diese Tremorform ist selten und tritt vor allem bei demyelinisierenden Neuropathien, besonders bei Gammopathien und der chronischen inflammatorischen Neuropathie (CIDP) auf (Dalakas et al. 1984). Selbst nach erfolgreicher Behandlung kommt es nicht notwendig auch zu einer Besserung des Tremors. Es handelt sich meist um posturale und kinetische Tremores (Bain et al. 1996). Es wird angenommen, dass dieser Tremor auf einer gestörten Interaktion zwischen peripheren und zentralen Strukturen beruht.

Therapie

Mit der immunologischen Behandlung der Dysgammaglobulinämie kann, muss der Tremor aber nicht gebessert werden. Daher kann man im Einzelfall bei den sog. benignen Gammopathien mit Polyneuropathie auch mit dem Zielsymptom Tremor intervenieren (Immunglobuline, Plasmapherese). Der Einsatz von Propranolol kann in Einzelfällen zu einer Erleichterung führen. Bei der HMSN Typ I wurden Besserungen unter Propranolol und Alkohol berichtet. Der Einsatz von Benzodiazepinen bei neuropathischem Tremor bringt nur in seltenen Fällen Besserung. In vereinzelt Fällen wurde eine Tremorlinderung unter Pregabalin beschrieben (Alonso-Navarro et al. 2008, Coltamai et al. 2010). Drei Patienten mit Gammopathie bzw. Roussy-Levy-Syndrom wurden mit einer tiefen Hirnstimulation (Vim) erfolgreich behandelt (Ruzicka et al. 2003, Breit et al. 2009, Weiss et al. 2011).

Als pragmatischen Behandlungsansatz kann man neben der Behandlung der Grundkrankheit pharmakologische Erprobungen mit Propranolol, Primidon oder Pregabalin (30–180 mg TD) versuchen. Falls darunter keine Besserung erzielt werden kann und das Ausmaß des neuropathischen Tremors schwer genug ist, kann man einen funktionell-neurochirurgischen Eingriff erwägen.

Psychogener Tremor

Definition

Der psychogene Tremor hat verschiedene klinische Präsentationen (Kretschmer 1918, Raethjen et al. 2004). Die folgenden Kriterien sprechen für einen psychogenen Tremor:

- plötzlicher Beginn oder plötzliche Remissionen
- unübliche klinische Kombinationen von Ruhe-, Halte- und Intentionstremores
- Sistieren bei Ablenkung
- Abnahme der Tremoramplitude oder Veränderung der Frequenz bei Ablenkung oder bei repetitiven Willkürbewegungen der kontralateralen Hand (Entrainment-Zeichen)
- Koaktivierungszeichen des psychogenen Tremors
- anamnestische Hinweise für eine Somatisierung

Diagnostik

Die Diagnose des psychogenen Tremors ist keine Ausschlussdiagnose, sondern eine positive neurologische Diagnose, basierend auf anamnestischen Daten und klinischen Befunden. Schwierig zu diagnostizierende psychogene Tremores beruhen darauf, dass die Patienten durch Kokontraktion antagonistischer Muskeln den Klonusmechanismus der Extremitäten ausnutzen. Deshalb kommt dem Nachweis des Koaktivierungszeichens beim psychogenen Tremor besondere Bedeutung zu. Es wird geprüft, indem während des Zitterns der Tonus durch Rigorprüfung getestet wird. Beim psychogenen Tremor fällt dann bei der passiven Gelenkbewegung auf, dass die antagonistischen Muskeln gleichzeitig angespannt sind. Zur Testung auf „Entrainment“ wird der Patient aufgefordert, mit der nicht zitternden Hand mit einer anderen Frequenz als der des Tremors zu klopfen. Beim essenziellen oder Parkinson-Tremor können unterschiedliche Rhythmen in beiden Händen existieren. Bei Gesunden, die Tremor imitieren, und bei einem Teil der Patienten mit psychogenem Tremor wird die Tremorfrequenz dann in diesen Klopf-Rhythmus gezogen.

Die psychiatrische Grundstörung ist (nach DSM-IV-Kriterien) in den meisten Fällen einer somatoformen oder dissoziativen (bzw. Konversions-)Störung zuzuordnen, wesentlich seltener ist die Simulation – dementsprechend führt eine Berentung in der Regel auch nicht zu einer Besserung des Tremors. In vielen Fällen wird allerdings auch nach eingehender psychiatrischer Exploration keine erklärende psychische Störung aufgedeckt, ohne dass dies jedoch die Diagnose eines psychogenen Tremors ausschließt.

Therapie

Bei jüngeren Patienten und kurzer Erkrankungsdauer ist die Prognose günstiger. Bei entsprechendem Verdacht sollte frühzeitig auf die Möglichkeit einer psychischen Ursache und die hieraus resultierenden Behandlungsmöglichkeiten hingewiesen werden (Gupta u. Lang 2009). Psychotherapeutische Behandlungsmaßnahmen (z. B. kognitive Verhaltenstherapie, tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie) sollten eigentlich im Vordergrund stehen. Sie werden aber nur von einem Teil dieser Patientengruppe angenommen. Von einigen Kliniken wird ein fallbezogenes

integriertes neurologisch-psychiatrisches Behandlungskonzept angeboten, das Gesprächspsychotherapie und medikamentöse Behandlungsmaßnahmen umfasst. Eine erste Studie mit Antidepressiva hat einen signifikanten Einfluss gezeigt (Voon u. Lang 2005). Zwei weitere nicht kontrollierte Studien zeigten einen potenziellen Nutzen von Psychotherapie (Raff et al. 2006) sowie mildem körperlichem Training (Dallochio et al. 2010). Den Patienten kann außerdem ein motorischer Umlernprozess angeboten werden. Dabei sollte die Krankengymnastik systematische dekontrahierende Maßnahmen einsetzen. Zusätzlich kann die zeitweise Betablocker-Behandlung (Propranolol 30–180 mg TD) zur Reduktion des Klonusmechanismus nützlich sein. Auf diesem Gebiet sind systematische Therapiestudien dringend erforderlich.

Selbsthilfegruppen (Adressen)

Essenzieller Tremor: www.tremor.org

Deutsche Parkinson Vereinigung: parkinsonv@aol.com

Redaktionskomitee

Prof. Dr. Günter Deuschl, Neurologische Klinik der Christian-Albrechts-Universität Kiel
Dr. Kirn Kessler, Neuro-Centrum am Kreiskrankenhaus, Grevenbroich
Prof. Dr. Werner Poewe, Universitäts-Klinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck
Prof. Dr. Jörg B. Schulz, Abteilung Neurodegeneration und Neurorestaurationsforschung, Universität Göttingen
Prof. Dr. Alfons Schnitzler, Neurologische Klinik der Universität Düsseldorf
Dr. Petra Schwingenschuh, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz
PD Dr. Sybille Spieker, Neurologische Klinik, Städtisches Klinikum Dessau
Dr. Francois J. G. Vingerhoets, Service de Neurologie, Département des Neurosciences cliniques, Lausanne

Federführend: Prof. Dr. Günter Deuschl, Neurologische Klinik der Christian-Albrechts-Universität Kiel,
Schittenhelmstraße 10, 24105 Kiel
E-Mail: g.deuschl@neurologie.uni-kiel.de

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S1

Finanzierung der Leitlinie

Die Autoren dieser Leitlinie haben unentgeltlich durch persönliche Arbeit und universitär finanzierte Telefonkonferenzen zu dieser Leitlinie beigetragen.

Methodik der Leitlinienentwicklung

Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Durch den federführenden Autor wurde die Kontaktaufnahme mit den beteiligten neurologischen Fachgesellschaften sowie der DGPPN durchgeführt, welche ihrerseits gebeten wurden Co-Autoren zur Mitwirkung zu benennen.

Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

In der Vorbereitung konnte auf die existierende Leitlinie „Tremor“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (2008) zurückgegriffen werden. Eine systematische Literaturrecherche und Aufarbeitung der kompletten Literatur zur Behandlung des Essentiellen Tremors wurde nicht vorgenommen, da zu dieser Thematik seit der letzten Bearbeitung einerseits ein „Evidence-based guideline update“ der American Academy of Neurology von 2011 (Zesiewicz et al. 2011), sowie ein rezenter systematischer Review (Deuschl et al. 2011) erschienen sind, auf deren Basis die aktuelle Leitlinie ausgearbeitet wurde. Für letzteren (Deuschl et al. 2011) wurde folgende Suchstrategie für die Identifizierung der Evidenz verwendet: Elektronische Datenbanken (Medline, Embase), Datenbank systematischer Übersichtsarbeiten (Cochrane Library) sowie Referenzen relevanter Publikationen wurden durchsucht auf Publikationen in englischer Sprache, zwischen Januar 1970 und August 2010, unter Verwendung der Suchbegriffe „essential tremor“, oder „familial tremor“, alleine und in Kombination mit den Begriffen „treatment“, „surgery“, „thalamotomy“, „deepbrainstimulation“, „gammaknife“, „botulinum“.

Auswahl der Evidenz für die Schlüsselempfehlungen: Bei Medikamenten Vorliegen zumindest einer doppelblinden plazebo-kontrollierten Studie. Studien zu operativen Verfahren waren alle unkontrolliert, beinhalteten aber oft objektive Tremoranalyseverfahren.

Zur Identifizierung der Evidenz für die Therapie der übrigen Tremorsyndrome wurden eine Medline-Recherche durchgeführt sowie Referenzen relevanter Publikationen durchsucht auf Publikationen in englischer Sprache, zwischen Jänner 1970 und September 2011, unter Verwendung der Suchbegriffe „tremor“, „physiologic tremor“, „enhanced physiologic tremor“, „symptomatic tremor“, „Holmes tremor“, „drug induced tremor“, „toxic tremor“, „parkinsonian tremor“, „Parkinson's disease“, „dystonic tremor“, „task specific tremor“, „neuropathic tremor“, „orthostatic tremor“, „cerebellar tremor“, „psychogenic tremor“ und „palatal tremor“ alleine und in Kombination mit den

Begriffen „treatment“, „surgery“, „thalamotomy“, „deepbrainstimulation“, „gammaknife“, „botulinum“.

Auswahl der Evidenz für die Schlüsselempfehlungen: Für den Parkinson-Tremor Vorliegen zumindest einer doppelblinden plazebo-kontrollierten Studie. Für die übrigen Tremores fehlen kontrollierte Studien, daher dienen als Grundlage der Empfehlungen kleine unkontrollierte Studien und Fallserien beziehungsweise Expertenmeinung.

Verfahren zur Konsensfindung

Modifiziertes Delphi-Verfahren. Dabei wurde die Expertengruppe in einer schriftlichen Befragung gebeten, zum Leitlinien-Entwurf Stellung zu nehmen. Die Antworten wurden zusammengefasst und dann erneut an die Teilnehmer versandt. Soweit erforderlich erfolgte eine zweite Abstimmung.

Literatur

- Adler CH, Bansberg SF, Hentz JG et al. Botulinum toxin type A for treating voice tremor. *Arch Neurol* 2004; 61: 1416–1420
- Alonso-Navarro H, Fernandez-Diaz A, Martin-Prieto M et al. Tremor associated with chronic inflammatory demyelinating peripheral neuropathy: treatment with pregabalin. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31: 241–244
- Bain P, Brin M, Deuschl G et al. Criteria for the diagnosis of essential tremor. *Neurology* 2000; 54 (Suppl. 4): S7
- Bain PG, Britton TC, Jenkins IH et al. Tremor associated with benign IgM paraproteinaemic neuropathy. *Brain* 1996; 119: 789–799
- Bain PG, Findley LJ, Britton TC et al. Primary writing tremor. *Brain* 1995; 116: 203–209
- Bhatia K, Schneider SA, Silveira-Moriyama L et al. Distinguishing SWEDDs patients with asymmetric resting tremor from Parkinson's disease: a clinical and electrophysiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: e22
- Blitzer A, Brin MF, Stewart C et al. Abductor laryngeal dystonia: a series treated with botulinum toxin. *Laryngoscope* 1992; 102: 163–167
- Bonuccelli U, Ceravolo R, Salvetti S et al. Clozapine in Parkinson's disease tremor. Effects of acute and chronic administration. *Neurology* 1997; 49: 1587–1590
- Breit S, Wachter T, Schols L et al. Effective thalamic deep brain stimulation for neuropathic tremor in a patient with severe demyelinating neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 235–236
- Brin MF, Lyons KE, Doucette J, Adler CH et al. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Neurology* 2001; 56: 1523–1528
- Brooks DJ, Playford ED, Ibanez V et al. Isolated tremor and disruption of the nigrostriatal dopaminergic system: an 18F-dopa PET study. *Neurology* 1992; 42: 1554–1560
- Busenbark K, Pahwa R, Hubble J et al. Double-blind controlled study of methazolamide in the treatment of essential tremor. *Neurology* 1993; 43: 1045–1047 [published erratum in *Neurology* 1993; 43: 1910]
- Ceravolo R, Salvetti S, Piccini P et al. Acute and chronic effects of clozapine in essential tremor. *Mov Disord* 1999; 14: 468–472
- Cif L, El Fertit H, Vayssiere N et al. Treatment of dystonic syndromes by chronic electrical stimulation of the internal globus pallidus. *J Neurosurg Sci* 2003; 47: 52–55
- Coltamai L, Magezi DA, Croquelois A. Pregabalin in the treatment of neuropathic tremor following a motor axonal form of Guillain-Barre syndrome. *Mov Disord* 2010; 25: 517–519
- Connor GS. A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor. *Neurology* 2002; 59: 132–134
- Connor GS, Edwards K, Tarsy D. Topiramate in essential tremor: findings from double-blind, placebo-controlled, crossover trials. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31: 97–103
- Dalakas MC, Teravainen H, Engel WK. Tremor as a feature of chronic relapsing and dysgammaglobulinemic polyneuropathies. Incidence and management. *Arch Neurol* 1984; 41: 711–714
- Dallochio C, Arbasino C, Klersy C et al. The effects of physical activity on psychogenic movement disorders. *Mov Disord* 2010; 25: 421–425
- Deuschl G. Dystonic tremor. *Rev Neurol (Paris)* 2003; 159: 900–905
- Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord* 1998; 13 (Suppl. 3): 2–23
- Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H et al. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol* 2011; 10: 148–161
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 896–908
- Deuschl G, Toro C, Valls-Sole J et al. Symptomatic and essential palatal tremor. 1. Clinical, physiological and MRI analysis. *Brain* 1994; 117: 775–788
- Deuschl G, Volkmann J. Tremors: Differential diagnosis, pathophysiology and therapy. In: Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Philadelphia: Lippicott & Williams; 2002: 240–255
- Elman MJ, Sugar J, Fiscella R et al. The effect of propranolol versus placebo on resident surgical performance. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1998; 96: 283–291; discussion 291–284
- Espay AJ, Hung SW, Sanger TD et al. A writing device improves writing in primary writing tremor. *Neurology* 2005; 64: 1648–1650

- Feely J, Peden N. Use of beta-adrenoceptor blocking drugs in hyperthyroidism. *Drugs* 1984; 27: 425–446
- Ferreira J, Sampaio C. Essential tremor. *Clin Evid* 2005; 13: 1608–1621
- Findley LJ, Cleaves L, Calzetti S. Primidone in essential tremor of the hands and head: a double blind controlled clinical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 911–915
- Fischer PA, Baas H, Hefner R. Treatment of parkinsonian tremor with clozapine. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1990; 2: 233–238
- Follett KA, Weaver FM, Stern M et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 2077–2091
- Friedman JH, Koller WC, Lannon MC et al. Benzotropine versus clozapine for the treatment of tremor in Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48: 1077–1081
- Frima N, Grunewald RA. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of topiramate in essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 94–96
- Gbadamosi J, Buhmann C, Moench A et al. Failure of ondansetron in treating cerebellar tremor in MS patients – an open-label pilot study. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 308–311
- Gerschlagler W, Munchau A, Katzenschlager R et al. Natural history and syndromic associations of orthostatic tremor: a review of 41 patients. *Mov Disord* 2004; 19: 788–795
- Gironell A, Kulisevsky J, Barbanj M et al. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol* 1999; 56: 475–480
- Gorman WP, Cooper R, Pocock P et al. A comparison of primidone, propranolol, and placebo in essential tremor, using quantitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 64–68
- Gupta A, Lang AE. Psychogenic movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 430–436
- Hellriegel H, Raethjen J, Deuschl G et al. Levetiracetam in primary orthostatic tremor: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Mov Disord* 2011; 26: 2431–2434
- Hertegard S, Granqvist S, Lindestad PA. Botulinum toxin injections for essential voice tremor. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 204–209
- Hooper J, Taylor R, Pentland B et al. A prospective study of thalamic deep brain stimulation for the treatment of movement disorders in multiple sclerosis. *Br J Neurosurg* 2002; 16: 102–109
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181–184
- Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 646–650
- Katzenschlager R, Costa D, Gerschlagler W et al. [123I]-FP-CIT-SPECT demonstrates dopaminergic deficit in orthostatic tremor. *Ann Neurol* 2003; 53: 489–496
- Koller W, Graner D, Mlcoch A. Essential voice tremor: treatment with propranolol. *Neurology* 1985; 35: 106–108
- Koller WC. Long-acting propranolol in essential tremor. *Neurology* 1985; 35: 108–110
- Koller WC, Herbster G. Adjuvant therapy of parkinsonian tremor. *Arch Neurol* 1987; 44: 921–923
- Koller WC, Royse VL. Efficacy of primidone in essential tremor. *Neurology* 1986; 36: 121–124
- Koller WC, Vetere-Overfield B, Barter R. Tremors in early Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12: 293–297
- Kretschmer E. Die Gesetze der willkürlichen Reflexverstärkung in ihrer Bedeutung für das Hysterie- und Simulationsproblem. *Zschr Ges Neurol Psychiat* 1918; 41: 354–385
- Kupsch A, Benecke R, Müller J et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006; 355: 1978–1990
- Leigh RJ, Tomsak RL, Grant MP et al. Effectiveness of botulinum toxin administered to abolish acquired nystagmus. *Ann Neurol* 1992; 32: 633–642
- Leu-Semenescu S, Roze E, Vidailhet M et al. Myoclonus or tremor in orthostatism: an under-recognized cause of unsteadiness in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 2063–2069
- Limousin P, Speelman JD, Gielen F et al. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 289–296
- Lorenz D, Poremba C, Papengut F et al. The psychosocial burden of essential tremor in an outpatient- and a community-based cohort. *Eur J Neurol* 2011; 18: 972–979
- Louis ED, Barnes L, Albert SM et al. Correlates of functional disability in essential tremor. *Mov Disord* 2001; 16: 914–920
- Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* 2010; 25: 534–541
- Louis ED, Ford B, Frucht S et al. Evidence for familial aggregation of tremor in normal individuals. *Neurology* 2001; 57: 110–114
- Louis ED, Ford B, Wendt KJ et al. Clinical characteristics of essential tremor: data from a community-based study. *Mov Disord* 1998; 13: 803–808
- Ludlow CL. Treatment of speech and voice disorders with botulinum toxin. *J Am Med Ass* 1990; 264: 2671–2675
- Montgomery EB jr, Baker KB et al. Chronic thalamic stimulation for the tremor of multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 53: 625–628
- Navan P, Findley LJ, Undy MB et al. A randomly assigned double-blind cross-over study examining the relative anti-parkinsonian tremor effects of pramipexole and pergolide. *Eur J Neurol* 2005; 12: 1–8
- O'Suilleabhain P, Dewey RB jr. Randomized trial comparing primidone initiation schedules for treating essential

- tremor. *Mov Disord* 2002; 17: 382–386
- Ondo WG, Jankovic J, Connor GS et al. Topiramate in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2006; 66: 672–677
 - Pahwa R, Busenbark K, Swanson-Hyland EF et al. Botulinum toxin treatment of essential head tremor. *Neurology* 1995; 45: 822–824
 - Pakkenberg H, Pakkenberg B. Clozapine in the treatment of tremor. *Acta Neurol Scand* 1986; 73: 295–297
 - Papapetropoulos S, Singer C. Treatment of primary writing tremor with botulinum toxin type a injections: report of a case series. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 364–367
 - Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002; 16: 695–714
 - Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 713–720
 - Raethjen J, Kopper F, Govindan RB et al. Two different pathogenetic mechanisms in psychogenic tremor. *Neurology* 2004; 63: 812–815
 - Raethjen J, Pohle S, Govindan RB et al. Parkinsonian action tremor: interference with object manipulation and lacking levodopa response. *Exp Neurol* 2005; 194: 151–160
 - Raff U, Hutchinson M, Rojas GM et al. Inversion recovery MRI in idiopathic Parkinson disease is a very sensitive tool to assess neurodegeneration in the substantia nigra: preliminary investigation. *Acad Radiol* 2006; 13: 721–727
 - Rinnerthaler M, Luef G, Mueller J et al. Computerized tremor analysis of valproate-induced tremor: a comparative study of controlled-release versus conventional valproate. *Epilepsia* 2005; 46: 320–323
 - Rodrigues JP, Edwards DJ, Walters SE et al. Blinded placebo crossover study of gabapentin in primary orthostatic tremor. *Mov Disord* 2006; 21: 900–905
 - Ruzicka E, Jech R, Zarubova K et al. VIM thalamic stimulation for tremor in a patient with IgM paraproteinaemic demyelinating neuropathy. *Mov Disord* 2003; 18: 1192–1195
 - Samuel M, Torun N, Tuite PJ et al. Progressive ataxia and palatal tremor (PAPT): clinical and MRI assessment with review of palatal tremors. *Brain* 2004; 127: 1252–1268
 - Schneider SA, Bhatia KP. The entity of jaw tremor and dystonia. *Mov Disord* 2007; 22: 1491–1495
 - Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000; 342: 461–468
 - Sechi GP, Zuddas M, Piredda M et al. Treatment of cerebellar tremors with carbamazepine: a controlled trial with long-term follow-up. *Neurology* 1989; 39: 1113–1115
 - Spieker S, Eisebitt R, Breit S et al. Tremolytic activity of budipine in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22: 115–119
 - Tasker RR. Deep brain stimulation is preferable to thalamotomy for tremor suppression. *Surg Neurol* 1998; 49: 145–153; discussion 153–144
 - Thompson C, Lang A, Parkes JD et al. A double-blind trial of clonazepam in benign essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 1984; 7: 83–88
 - Volkmann J, Benecke R. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and evaluation. *Mov Disord* 2002; 17 (Suppl. 3): S112–S115
 - Voon V, Lang AE. Antidepressant treatment outcomes of psychogenic movement disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1529–1534
 - Warrick P, Dromey C, Irish JC et al. Botulinum toxin for essential tremor of the voice with multiple anatomical sites of tremor: a crossover design study of unilateral versus bilateral injection. *Laryngoscope* 2000; 110: 1366–1374
 - Weiss D, Govindan RB, Rilk A et al. Central oscillators in a patient with neuropathic tremor: evidence from intraoperative local field potential recordings. *Mov Disord* 2011; 26: 323–327
 - Wenning GK, Kiechl S, Seppi K et al. Prevalence of movement disorders in men and women aged 50–89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study. *Lancet Neurol* 2005; 4: 815–820
 - Wenzelburger R, Kopper F, Zhang BR et al. Subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease preferentially improves akinesia of proximal arm movements compared to finger movements. *Mov Disord* 2003; 18: 1162–1169
 - Wissel J, Masuhr F, Schelosky L et al. Quantitative assessment of botulinum toxin treatment in 43 patients with head tremor. *Mov Disord* 1997; 12: 722–726
 - Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED et al. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005; 64: 2008–2020
 - Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED 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: 1752–1755
 - Zeuner KE, Hallett M. Sensory training as treatment for focal hand dystonia: a 1-year follow-up. *Mov Disord* 2003; 18: 1044–1047
 - Zeuner KE, Shill HA, Sohn YH et al. Motor training as treatment in focal hand dystonia. *Mov Disord* 2005; 20: 335–341

© Deutsche Gesellschaft für Neurologie