

Tremor

Was gibt es Neues?

- **Neue Tremorursachen:** Einige neue und diagnostizierbare Tremorursachen sind entdeckt worden, so zum Beispiel das Fragile-X-assoziierte Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS). Bei Männern, selten auch bei Frauen, kann hier die Kombination von Tremor und Ataxie auftreten. Ebenso kommt ein Tremor mit Ataxie bei neu entdeckten spinocerebellären Ataxien (SCA 12, 16, 21, 27) vor.
- **Genetik:** Erste genetische Loci (ETM1 auf Chromosom 3q13, ETM2 auf Chromosom 2p24.1 und ETM3 auf Chromosom 6p23) wurden kartiert und eine Ser9Gly-Variante des Dopamin-D 3-Rezeptors als Risikofaktor identifiziert.
- **Essentieller Tremor:** Nach Propranolol, Primidon und Gabapentin hat sich nach einer doppelblinden, randomisierten und plazebokontrollierten Studie Topiramate als viertes Medikament etabliert. Hingegen erbrachten medikamentöse Studien mit Levetiracetam, 3,4-Diaminopyridin und Zonisamid keinen überzeugenden Wirksamkeitsnachweis. Klinische Befunde und apparative Untersuchungen weisen darauf hin, dass beim essentiellen Tremor im fortgeschrittenen Stadium eine zerebelläre Störung vorliegt. Ferner zeigen mehrere Studien, dass zusätzlich nichtmotorische Zusatzsymptome (milde kognitive Beeinträchtigungen, Persönlichkeitsveränderungen) auftreten können. Für die tiefe Hirnstimulation liegen weitere Studien vor, die Effizienz, Sicherheit und Langzeitwirksamkeit von uni- oder bilateraler Thalamusstimulation beim essentiellen Tremor belegen.
- **Aufgabenspezifische Tremores:** Neben Botulinumtoxin und Propranolol als Therapie wurden erste Berichte publiziert, die mit Immobilisierung und anschließendem motorischem oder sensorischem Training den Schreibtremor bessern.
- **Orthostatischer Tremor:** Gabapentin ist ein potentes und verträgliches Mittel zur Behandlung des orthostatischen Tremors.
- **Zerebellärer Tremor:** Topiramate wurde in einer kleinen Serie als wirksam beurteilt. Studien zur Thalamotomie und Thalamusstimulation mit positivem Ergebnis wurden publiziert. Die Kriterien für die Indikation zur operativen Behandlung sind noch nicht präzise definiert.
- **Holmes-Tremor:** Medikamentöse Behandlungen umfassen L-Dopa, Anticholinergika und Clozapin. Erste Einzelfallberichte über erfolgreiche Behandlungen mit der tiefen Hirnstimulation liegen vor.
- **Neuropathischer Tremor:** Bei schwer ausgeprägtem neuropathischem Tremor wurde eine tiefe Hirnstimulation (Nucleus ventralis intermedius thalami, VIM) erfolgreich durchgeführt.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Der **verstärkte physiologische Tremor** ist häufig. Seine Ursache sollte geklärt werden.
- Die Behandlung des **essentiellen Tremors** sollte mit Primidon oder Propranolol oder der Kombination erfolgen (**A**). Wirkung und Nebenwirkungen limitieren den Einsatz. Topiramate (**B**), Gabapentin (**B**), Clonazepam und Botulinumtoxin stehen als Reservepräparate zur Verfügung (**C**). Die tiefe Hirnstimulation ist bei Therapieresistenz und schwer ausgeprägter Symptomatik sinnvoll (**A**). Beim Kopftremor und beim Stimmtremor wird Botulinumtoxin eingesetzt (**A**).
- Zur Behandlung des **Parkinson-Tremors** sollten zunächst die Akinese und der Rigor medikamentös optimal eingestellt werden, was in der Regel auch den Tremor verbessert (**A**). Wenn dann noch ein Tremor verbleibt, kann mit Anticholinergika (**B**) (cave: Kognition), Steigerung der Dopaminagonisten (**B**) oder Clozapin (**B**) behandelt werden. Budipin oder Propranolol sind Reservepräparate (**B**). Die tiefe Hirnstimulation (STN, nur ausnahmsweise VIM) ist wirksam und bei entsprechender Beschwerdeausprägung gerechtfertigt (**A**).
- Eine etablierte Pharmakotherapie des **zerebellären Tremors** gibt es nicht. Nach entsprechender Vorauswahl kann die tiefe Hirnstimulation erwogen werden (**B**).
- Beim **orthostatischen Tremor** werden Gabapentin (**B**), Clonazepam (**C**) und Primidon (**C**)

eingesetzt.

- Beim **dystonen Tremor** wird in Analogie zur Behandlung fokaler Dystonien mit Botulinumtoxin behandelt. Dies gilt vor allem für den Kopf- und Stimmtremor (**B**). Bei dystonem Tremor im Rahmen generalisierter Dystonien werden die Medikamente eingesetzt, die auch zur Behandlung der Dystonie herangezogen werden. Hier wird auch die tiefe Hirnstimulation des Globus pallidum internum eingesetzt (**C**).
- Dopaminergika, Anticholinergika und Clozapin und die tiefe Hirnstimulation waren in Einzelfällen beim **Holmes-Tremor** wirksam (**C**).
- Je nach Symptomen kann der Ohrklick beim **Gaumensegeltremor** mit Botulinumtoxin (**C**) behandelt werden.
- Beim **neuropathischen Tremor** steht die Behandlung der Grundkrankheit im Vordergrund. Falls dann ein Tremor verbleibt, wurde mit Primidon und Propranolol behandelt (**C**). Bei schwerster Ausprägung bleibt die tiefe Hirnstimulation als Option (**C**).
- Es gibt keine etablierte Behandlung des **psychogenen Tremors**.

Definition und Einteilung

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, die auch Grundlage dieser Zusammenstellung ist (Deuschl et al. 1998).

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
- Erblichkeit
- 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 essentielle 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%
- Essentieller Tremor 3,06%
- Parkinson-Tremor 2,05%.

Diese Tremorformen werden im Folgenden detailliert behandelt, zu den übrigen Tremorformen werden aus Platzgründen nur Hinweise gegeben.

Verstärkter physiologischer Tremor

Epidemiologie

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

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 muss ausgeschlossen sein.

Diese Definition umfasst viele Tremorursachen (**Tab. 1**). Typisch sind Tremores durch Medikamente, endogene oder exogene Intoxikationen (vgl. **Tab. 2**). Unilaterale Tremores kommen bei fokalen Läsionen unterschiedlicher Ätiologie vor. In jedem Falle muss mit der Diagnose eines verstärkten physiologischen Tremors die Ursache herausgefunden werden.

Tabelle 1 Häufige Ursachen des verstärkten physiologischen Tremors

-
- Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus
 - Hypokalziämie, Hypoglykämie
 - Niereninsuffizienz
 - Vitamin-B12-Mangel
 - Emotionen und Stress
 - Erschöpfung
 - Kälte
 - Drogenentzug
-

Pathophysiologie

Der physiologische Tremor findet sich bei jeder gesunden Normalperson. Er ist in jedem Gelenk nachweisbar, das frei oszillieren kann, und ist physikalisch als gedämpfte Oszillation zu verstehen. Der normale Fingertremor ist gerade sichtbar. Die Frequenz ist für Hände und Finger hoch (6– 20 Hz), jedoch für proximale Gelenke niedrig (< 6Hz). Der physiologische Tremor ist kein Krankheitssymptom, aber die physiologische Grundlage des verstärkten physiologischen Tremors, der durch Reflexverstärkung der gedämpften Oszillationen des physiologischen Tremors oder durch Aktivierung eines zentralen Oszillators entsteht (Elble et al. 2002).

Diagnostik

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-h-Urin, Coeruloplasmin, Hormone und nach klinischem Verdacht), internistische Untersuchungen, Lokalisationsdiagnostik (CT, MRT), Lumbalpunktion. Weitere Untersuchungen je nach Verdachtsdiagnose.

Therapie

Sofern die Ursache bekannt ist, steht die kausale Therapie im Vordergrund. Falls keine Ursache bekannt ist oder eine symptomatische Therapie erforderlich wird, kann eine unspezifische Behandlung mit Betablockern erfolgen (Propranolol: 30– 320 mg/d (↑) (Humayun et al. 1997). Falls Propranolol relativ kontraindiziert ist, haben sich bei Tremor aufgrund einer Hyperthyreose folgende Betablocker als wirksam gezeigt (Feely u. Peden 1984):

- Atenolol: < 200 mg/d (↑)
- Metoprolol: < 200 mg/d (↑)
- Acebutolol: < 400 mg/d (↑)
- Oxprenolol: < 160 mg/d (↑)
- Nadolol: < 80 mg/d (↑)
- Timolol: < 20 mg/d (↑)

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

Medikamentös oder toxisch induzierte Tremores

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. Auch zahlreiche Toxine lösen Tremor aus (Tab. 2).

Tabelle 2 **Medikamente und Toxine, die Tremores induzieren können**

-
- Neuroleptika, Reserpin, Tetrabenazin, Metoclopramid
 - Antidepressiva (vor allem trizyklische A.), Lithium
 - Sympathikomimetika, Theophyllin, Steroide
 - Antiarrhythmika (Amiodaron)
 - Valproat
 - Mexiletin, Procainamid
 - Schilddrüsenhormone
 - Zytostatika, Antiöstrogene (Tamoxifen)
 - Immunsuppressiva (Ciclosporin A)
 - Alkohol
-

Therapie

Bei Ruhetremor im Rahmen eines medikamentös induzierten Parkinsonoids werden Anticholinergika eingesetzt. 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 eigenen Erfahrungen kann man Clonazepam versuchen. Für den tardiven Tremor, einem atypischen Tremor nach Langzeitgabe von Neuroleptika, wird Tetrabenazin empfohlen. Nach eigenen Erfahrungen ist auch ein Behandlungsversuch mit einer Kombination aus Propranolol und Trihexyphenidyl gerechtfertigt.

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

sich nur für wenige Tremorursachen geben. In einer offenen Studie bei Patienten mit Valproat-induziertem Tremor wurde ein guter Effekt von Acetazolamid (100– 150 mg/d) und Propranolol beschrieben (Perucca 2002). Am häufigsten wird Propranolol eingesetzt. Eine Umstellung auf Slow-release-Präparate von Valproat ist ebenfalls wirksam (Rinnerthaler et al. 2005).

Klassischer essentieller Tremor

Epidemiologie und Klinik

Die Prävalenz des klassischen essentiellen Tremors liegt je nach geographischer Region zwischen 0,4 und 5,6% der über 40-Jährigen. Es handelt sich um die zweithäufigste Tremorform. Die Störung kann in der Jugendzeit oder erst im Alter beginnen (mittleres Erkrankungsalter ca. 40 Jahre). Bei 60% ergeben sich Hinweise für eine autosomal-dominante Vererbung. Die zugrunde liegenden genetischen Ursachen sind noch nicht identifiziert, jedoch konnten drei Genorte kartiert und die Ser9Gly-Variante des DRD 3-Rezeptor-Gens als Risikofaktor identifiziert werden (Jeanneteau et al. 2006).

Der klassische essentielle 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 mehr als 20% der Patienten einen Zielbewegungstremor mit teilweise schwerer Behinderung. Sehr selten kommen auch Ruhetremorformen vor. 50– 70% der Patienten stellen eine Reduktion der Tremorstärke nach Alkoholkonsum fest. Die unterschiedlichen Körperregionen sind verschieden häufig betroffen: Hände 94%, Kopf 33%, Stimme 16%, Gesicht 3%, Beine 12% und Rumpf 3%. Manchmal bleibt der Tremor auf eine Region begrenzt (Prototyp: isolierter Kopf- oder Stimmtremor). Fast alle Patienten sind sozial eingeschränkt. Bis zu 25% der Patienten müssen tremorbedingt ihren Beruf wechseln oder sich berenteten lassen (Louis 2001).

Pathophysiologie

Es handelt sich um einen zentralen Tremor, der wahrscheinlich im Bereich der unteren Olive oder des Kleinhirns entsteht. Offenbar kommt es zumindest im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung zu einer Störung von Kleinhirnfunktionen, die die Steuerung von Hand-, Bein- und Augenbewegungen betreffen (Bain et al. 200, Stolze et al. 2001, Helmchen et al. 2003). Kernspinspektroskopische Untersuchungen zeigen degenerationstypische Veränderungen der metabolischen Parameter (Louis et al. 2002, Winkel et al. 1998), was neuerdings zur Diskussion um eine mögliche Neurodegeneration beim essentiellen Tremor geführt hat. Die Voxel-basierte Morphometrie zeigt aber keine krankheitsbedingte Atrophie (Daniels et al. 2006) und die Standard-Pathologie ist ohne konsistente Befunde (Rajput et al. 2004).

Definition/Diagnosekriterien

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

- Bilateraler, meist symmetrischer Tremor unter Halte- und Aktionsbedingungen. Sehr selten kommt ein Ruhetremor vor (Cohen et al. 2003).
- Der übrige neurologische Befund ist regelrecht.
- Ein zusätzlicher oder isolierter Kopftremor kann vorkommen, jedoch ohne abnormale Kopfposition.

Unterstützend für die Diagnose eines essentiellen Tremors sind folgende Kriterien:

- Langer Verlauf
- Positive Familienanamnese
- Besserung der Tremoramplitude nach Alkoholenuss.

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 Entzugsyndroms
- 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 einige weitere Definitionen, die überwiegend für wissenschaftliche Fragen genutzt werden (siehe: Louis 2001, Bain et al. 2000).

Diagnostik

Notwendig

- Neurologische Anamnese (insbesondere Medikamentenanamnese)
- Neurologischer Status
- Laboruntersuchungen (Leberwerte, Nierenwerte, TSH, T3, T4, Elektrolyte)

Im Einzelfall erforderlich

- Quantitative Tremoranalyse mit elektrophysiologischen Methoden
- Bildgebung (CT, MRI) bei starker Asymmetrie oder differenzialdiagnostischen Problemen
- Erweiterte Laboruntersuchungen (nach klinischem Verdacht)
- Bei Verdacht genetische Untersuchungen zum Ausschluss anderer Erkrankungen
- Bei ungewöhnlichen differenzialdiagnostischen Fragestellungen kann eine stationäre Diagnostik erforderlich sein.

Differenzialdiagnose

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen des essentiellen Tremors sind der verstärkte physiologische 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.

Therapie

Für den essentiellen Tremor gibt es zahlreiche geprüfte Medikamente. Dennoch sprechen Patienten nicht unbedingt auf die Behandlung an, da der essentielle Tremor heterogen ist.

- Propranolol: 30– 320 mg/d (↑↑) (Koller 1985)
- Primidon: 30– 500 mg/d (↑↑) (Findley et al. 1985, O' Suilleabhain u. Dewey 2002)
- Kombination: Propranolol + Primidon mit maximaler tolerierter Dosis (↑↑)
- Topiramate: 400– 800 mg/d (↑) (Ondo et al. 2006)
- Gabapentin: 1800– 2400 mg/d (↑) (Pahwa et al. 1998, Gironell et al. 1999, Ondo et al. 2000)
- Tiefe Hirnstimulation im Thalamus (Nucleus ventralis intermedius thalami, Vim) (↑↑) (Limousin et al. 1999, Schuurman et al. 2000)
- Thalamotomie (nur unilateral möglich wegen Dysarthrie, wird praktisch nicht mehr durchgeführt) (↑)

- Arotinolol: 10– 30 mg/d (↑) (Doder et al. 2003)
- Botulinumtoxin bei Kopftremor (↑) (Pahwa et al. 1995)
- Botulinumtoxin bei Stimmtremor (↑) (Hertegard et al. 2000, Warrick et al. 2000)
- Levetiracetam: 1000– 3000 mg/d (↔) (Bushara et al. 2005)
- Amantadin: 200 mg/d (↓) (Gironell et al. 2006)
- 3,4-Diaminopyridin: 20– 40 mg/d (↓) (Lorenz et al. 2006)
- Clonazepam: 0,75– 6 mg/d (↔) (Thompson et al. 1984)
- Zonisamid: 100– 200 mg/d (↔) (Zesiewicz et al. 2007)
- Clozapin: Anfangstestdosis = 12,5 mg/d, bei Wirksamkeit 12,5– 50 mg/d (↔) (Pakkenberg et al. 1986)

Propranolol und Primidon alleine und in Kombination sind Mittel der ersten Wahl. Bei der Eindosierung von Primidon kommt es oft zu Nebenwirkungen mit Übelkeit, Schwindel, Müdigkeit, die durch ansteigende Dosierung von Primidon-Saft vermieden werden können (O' Suilleabhain u. Dewey 2002). Der Wirknachweis für Topiramamat wurde in einer Phase-III-Studie erbracht (Pahwa et al. 1998). Verglichen mit Propranolol ist das Ausmaß des Effekts jedoch eher gering und Nebenwirkungen (Parästhesien, Gewichtsverlust, Geschmacksbeeinträchtigung, Fatigue und Somnolenz) sind häufig. Für Gabapentin gibt es widersprüchliche Doppelblindstudien. Mit Arotinolol wurde erstmals ein neuer Betablocker für wirksam befunden (Doder et al. 2003). Clonazepam soll vor allem bei essentiellen Tremor mit Intentionstremor helfen. Studien zu Amantadin, 3,4-Diaminopyridin, Zonisamid und Levetiracetam waren negativ.

Die Hochfrequenzstimulation des ventrolateralen Thalamus (Nucleus ventralis intermedius thalami, Vim) ist in Deutschland zur Behandlung des essentiellen 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 (Schuurman et al. 2000).

Selbsthilfegruppen

Deutsche Patienteninformationsseite über den essentiellen Tremor: www.tremor.org

Primärer orthostatischer Tremor

Definition

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

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

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

Differenzialdiagnose

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

Diagnostik

Notwendig

- Neurologische Anamnese und Status (insbesondere Medikamentenanamnese)
- Quantitative Tremoranalyse mit Elektromyogramm (Nachweis des 14– 18-Hz-Tremormusters)

Im Einzelfall erforderlich

- Erweiterte Laboruntersuchungen (nach klinischem Verdacht)
- Bildgebung (MRI) bei differenzialdiagnostischen Problemen
- Bei ungewöhnlichen differenzialdiagnostischen Fragestellungen kann eine stationäre Diagnostik erforderlich sein.

Therapie

- Gabapentin: 1200– 2400 mg/d (↑↑) (Rodrigues et al. 2006, Evidente et al. 1998)
- Clonazepam: 1,5– 6 mg/d (↔) (Gerschlager et al. 2004)
- Primidon: 62,5– 500 mg/d (↔) (Gerschlager et al. 2004)

Mit Ausnahme einer Studie für Gabapentin gibt es nur offene Studien, da die Erkrankung selten ist. Die Empfehlungen erreichen daher nur einen niedrigen Evidenzgrad. Für Gabapentin wurde in einer verblindeten, plazebokontrollierten Studie mit Cross-over-Design gezeigt, dass eine Behandlung mit Gabapentin den Tremor und die Lebensqualität verbessert (Rodrigues et al. 2006). L-Dopa ist nicht wirksam (Khan et al. 2005).

Aufgaben- und positionsspezifische Tremores

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. Es gibt solche Tremores bei Sportlern und Musikern in Abhängigkeit von Instrument oder Sportart. Bei einer zweiten Gruppe von Patienten tritt der Tremor nur bei bestimmten Haltungen einer oder mehrerer Extremitäten auf. Man spricht dann vom positionsspezifischen Tremor. Zur Pathophysiologie und Epidemiologie ist wenig bekannt.

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 essentiellen 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 **essentiellen Stimmtremor** kommt dies wohl nicht vor.

Diagnostik

Notwendig

- Neurologische Anamnese (insbesondere Medikamentenanamnese)
- Neurologischer Status
- Laboruntersuchungen (Leberwerte, Nierenwerte, TSH, T3, T4, Elektrolyte)

Im Einzelfall erforderlich

- Erweiterte Laboruntersuchungen (nach klinischem Verdacht)
- Bildgebung bei unklarem klinischem Befund

Therapie

Die pharmakologische Behandlung der aufgabenspezifischen Tremores ist unbefriedigend. Selten ist Propranolol oder Primidon beim Schreibtremor wirksam (\leftrightarrow). Botulinumtoxin ist bei etwa der Hälfte der Patienten wirksam (\uparrow) (Papapetropoulos u. Singer 2006). Ein kombiniertes Verfahren mit Ruhigstellung der Extremität und anschließendem sensorischem oder motorischem Training wurde jüngst mit Erfolg eingesetzt (\uparrow) (Zeuner u. Hallett 2003, Zeuner et al. 2005). Spezielle Geräte sollen das Schriftbild deutlich verbessern (\uparrow) (Espay et al. 2005). Der Stimmtremor wird nach einem Propranolol-Versuch am besten mit Botulinumtoxin behandelt (\uparrow) (Blitzer et al. 1992, Barkmeier et al. 2001). Behandlungsvorschläge für den positionsspezifischen Tremor gibt es nicht.

Dystoner Tremor

Epidemiologie und Klinik

Es gibt keine zuverlässigen Daten zur Epidemiologie. Dieser Tremor kommt typischerweise zusammen mit einer Dystonie vor. Der Tremor kann aber der Manifestation der Dystonie um Jahre vorausgehen. Dann ist man auf die klinische Diagnostik alleine des Tremors angewiesen, da es keine Möglichkeit der apparativen Diagnostik gibt (Deuschl 2003). Das typische Beispiel eines dystonen Tremors ist der dystone Kopftremor (oder der tremorartige spasmodische Tortikollis). Besondere Varianten sind der Kinn-tremor mit Dystonie (Schneider et al. 2007) und der dystone Schreib- oder Sprech-tremor.

Definition/Diagnosekriterien

- 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

Diagnostik

Notwendig

- Neurologische Anamnese (insbesondere Familien- und Medikamentenanamnese)
- Neurologischer Status
- Laboruntersuchungen (Leberwerte, Nierenwerte, TSH, T3, T4, Elektrolyte)
- Bildgebung (MRI)

Im Einzelfall sind erweiterte Laboruntersuchungen zur Klärung der Ursache der Dystonie erforderlich.

Therapie

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

- Trihexyphenidyl: 3– 15 mg/d (↔)
- Propranolol: 120– 240 mg/d (↔)
- Lioresal: 15– 60 mg/d (↔)
- Clonazepam: 2– 6 mg/d (↔)

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 **Botulinumtoxin** behandeln:

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

Wenngleich die Wirksamkeit von Botulinumtoxin für den Handtremor bestätigt ist (Brin et al. 2001), sind die Effekte nur schwach und häufig von Nebenwirkungen überschattet. Der dystone Kopftremor ist dagegen sehr 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, kommt bei entsprechend schwerer Ausprägung der Dystonie eine tiefe Hirnstimulation in Frage (↑) (Cifu et al. 2006, Deuschl et al. 2006, Volkmann u. Benecke 2002).

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, klinische Manifestationsformen des Tremors auf, die unten dargelegt werden. 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). Er kommt sonst fast nur noch beim Holmes-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%. Es handelt sich bei allen Parkinson-Tremores um zentrale Tremores, die wahrscheinlich in den Basalganglien entstehen.

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 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 vor mit einem Frequenzunterschied von mehr als 1,5 Hz. Einige Patienten haben aber eine deutliche und klinische behindernde Ausprägung dieses Haltetremors. Vielleicht handelt es sich dabei um die Kombination eines essentiellen 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 oberhalb von 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:**
 1. Reiner oder vorwiegender Ruhetremor (Phänomenologie identisch mit der des klassischen Parkinson-Tremors)
 2. Die sonstigen klinischen Symptome (Bradykinesie, Rigor oder Standstabilität) reichen nicht aus, um eine Parkinson-Erkrankung zu diagnostizieren.
 3. Tremordauer von mindestens 2 Jahren

Die klinischen Symptome sprechen bei diesem diagnostisch schwierigen Tremor für einen Parkinson-Tremor. Es fehlen aber die Zusatzsymptome Bradykinesie und Rigor. Nach PET-Untersuchungen haben diese Patienten ein dopaminerges Defizit (Brooks et al. 1992). Die Latenz bis zum Auftreten klassischer Parkinson-Symptome kann aber über 20 Jahre betragen. Wahrscheinlich entwickeln aber alle Patienten im Langzeitverlauf einen Morbus Parkinson.

Tabelle 3 Nichtdopaminerge Medikamente mit Wirkung auf den Parkinson-Tremor

	Maximaldosis (mg/d)	Bemerkungen
Biperiden	6– 12 (↔)	Anticholinergika nicht bei älteren, multimorbiden oder kognitiv eingeschränkten Patienten
Bornaprin	6– 12 (↑)	
Metixen	30– 60 (↔)	
Trihexyphenidyl	6– 10 (↔)	
Budipin	60– 90 (↑)	Die Wirksamkeit des Medikamentes 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 (↑)	Die Wirksamkeit ist in mehreren Studien belegt (Fischer et al. 1990, Friedman et al. 1997). Cave: Agranulozytose!
Propranolol	30– 320 (↑)	Signifikanter Effekt in Studie gegen Plazebo, Primidon und Clonazepam (Koller u. Herbster 1987)

Tabelle 4 Therapieempfehlung in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik

Tremortyp	1. Schritt	2. Schritt	3. Schritt	4. Schritt
Klassischer Parkinson-Tremor oder monosymptomatischer Ruhetremor	Einstellung von Akinese und Rigor mit Dopaminergika oder anderen Parkinson-Mitteln.	Anticholinergika	Propranolol, Clozapin	Tiefe Hirnstimulation (STN, selten VIM)
Ruhe- und Haltetremor unterschiedlicher Frequenz	Wenn diese Kernsymptome befriedigend eingestellt sind,	Propranolol, Primidon	Anticholinergika, Clozapin	Tiefe Hirnstimulation (STN, selten VIM)
Isolierter Aktionstremor	werden vor Erhöhung von L-Dopa und Agonisten die folgenden Schritte empfohlen.	Propranolol Anticholinergika	Amantadin	

Diagnostik

Notwendig

- Neurologische Anamnese (insbesondere Medikamentenanamnese)
- Neurologischer Status
- Nachweis, dass die Akinese und der Rigor, meist auch der Tremor, auf dopaminerge Substanzen ansprechen

Im Einzelfall erforderlich

- Quantitative Tremoranalyse
- Erweiterte Laboruntersuchungen (nach klinischem Verdacht)
- DAT-SPECT und/oder IBZM-SPECT

Therapie

Sofern eine **dopaminerge Behandlung** erforderlich ist, wird empfohlen bei der Einstellung von Parkinson-Patienten zunächst die Symptome Akinese und Rigor als Zielsymptome für die Dosierung der dopaminergen Medikation zu benutzen (zur Auswahl der Medikamente, Eindosierung und Kontraindikation siehe Leitlinie Parkinson-Syndrome). Erst wenn diese gut eingestellt sind und dennoch ein relevanter Tremor verbleibt, sollten die in den **Tabellen 3 und 4** angeführten spezifischeren Anti-Tremor-Medikamente eingeführt 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 Tremoritems der Webster-Skala (für die alten Dopaminagonisten) oder auf der UPDRS (neue Dopaminagonisten) eine gute Wirksamkeit. Es gibt mit der 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, keine Substanz für die eine doppelblinde Studie mit dem primären Zielkriterium Tremor durchgeführt wurde. Es besteht aber kein Grund zur Annahme, dass andere, nicht untersuchte Dopaminagonisten weniger wirksam sind. Für die **Anticholinergika** kann man nach einer jüngeren Cochrane-Analyse ebenfalls Wirksamkeit annehmen (Khan et al. 2005). Es sei ausdrücklich darauf verwiesen, dass die 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, Bonucelli et al. 1997), obwohl die Substanz für diese Indikation nicht zugelassen und wegen der möglichen Nebenwirkung Agranulozytose nur Reservemedikament ist.

Die **tiefe Hirnstimulation** gehört zu den wirksamsten Behandlungen des Parkinson-Tremors und ist beim sonst therapieresistenten Parkinson-Tremor indiziert (Schuurman et al. 2000, Tasker 1998). Dabei hat sich die Stimulation des Nucleus subthalamicus weitgehend durchgesetzt, weil damit auch Akinese und Rigor behandelt werden (Deuschl et al. 2006). In seltenen Fällen bei reiner Tremordominanz im höheren Lebensalter wird noch 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 Therapiereihenfolge in **Tabelle 4** stellt eine unter den Autoren und mit dem Kompetenznetz Parkinson (siehe Leitlinie Parkinson-Syndrome) konsentrierte Empfehlung dar.

Selbsthilfegruppen

Deutsche Parkinson Vereinigung e. V.: www.parkinson-vereinigung.de

Zerebelläre Tremorsyndrome

Definition

Der Begriff des zerebellären Tremors wird synonym mit Intentionstremor verwendet und wie folgt definiert:

1. Reiner oder überwiegender uni- oder bilateraler Tremor bei Zielbewegungen
2. Tremorfrequenz unter 5 Hz
3. Posturaler Tremor kann vorkommen, aber kein Ruhetremor.

Der niederfrequente proximale Wackeltremor (Titubation) des Rumpfes und Kopfes mit typischer 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 essentiellen oder neuropathischem Tremor. Eine Ursachenabklärung ist daher immer notwendig. Die häufigsten Ursachen sind die Multiple Sklerose und die degenerativen Kleinhirnerkrankungen. Seltener Ursachen siehe Deuschl et al. 1998.

Diagnostik

Notwendig

- Neurologische Anamnese (insbesondere Medikamentenanamnese)
- Neurologischer Status
- Laboruntersuchungen (Leberwerte, Nierenwerte, TSH, T3, T4, Elektrolyte, Wilson-Diagnostik)

Die Ursachenklärung ist zwingend erforderlich (stationär oder ambulant je nach Einzelfall).

Im Einzelfall erforderlich

- Genetische Untersuchungen (SCA, nach klinischem Verdacht)

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 (↔) (Ghabdamosi et al. 2001)
- Topiramamat (↔) (Sechi et al. 2003)

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 (Schuurman et al. 2000). Die Behandlung kommt in Frage bei MS-Patienten mit fehlendem Ansprechen auf medikamentöse Therapie bei stabilem Krankheitsverlauf, fehlenden schweren Paresen und ohne ausgeprägtes Psychosyndrom mit einem MS-Tremor mit signifikanter Behinderung im Alltag und daraus resultierender Einschränkung der Lebensqualität (Schuurman et al. 2000, Montgomery et al. 1999, Hooper et al. 2002) (↑ bis ↔). Aufgrund bislang fehlender kontrollierter, randomisierter und doppelblinder Studien zum Wirkungsnachweis der tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit MS-Tremor basiert derzeit eine Empfehlung zum Einsatz der tiefen Hirnstimulation bei MS-Tremor weitgehend auf Expertenmeinung und ist unter den o. g. Voraussetzungen im Einzelfall abzuwägen (↔). Die Indikationsstellung sollte nur in erfahrenen neurologischen Zentren erfolgen.

Als pragmatischen Behandlungsansatz kann man pharmakologische Erprobungen mit Propranolol (30 – 180 mg/d) (↔), Carbamazepin (400– 600 mg/d) (↔), Topiramamat (25– 100 mg/d) und Clonazepam (1,5– 6 mg/d) (↔) 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

Definition

Folgende Kriterien charakterisieren diese Tremorform:

1. Ruhe- und Intentionstremor. Ein posturaler Tremor kann vorkommen. Der Tremor ist oft nicht so rhythmisch wie andere Zitterformen.
2. Langsame Tremorfrequenz meist unter 4,5 Hz
3. 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).

Früher wurde dieser Tremor unter den Namen rubraler Tremor, Mittelhirntremor, Myorhythmie, Bendikt-Syndrom geführt. Er geht auf eine Läsion oder Degeneration des ZNS zurück, bei der sowohl das nigrostriatale dopaminerge als auch das zerebellothalamische System gestört ist. 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 erlaubt nur die Bildgebung die Differenzialdiagnose.

Diagnostik

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

- Erweiterte Laboruntersuchungen nach klinischem Verdacht

Therapie

Erfolge der Pharmakotherapie sind auch bei dieser Tremorform selten, aber immer noch häufiger als beim zerebellären Tremor. Bei Einzelfällen wurden beschrieben:

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

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

Gaumensegeltremor

Definition und Einteilung

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

Der **symptomatische Gaumensegeltremor** ist charakterisiert durch rhythmische Bewegungen des Gaumensegels und häufig anderer Muskeln im Hirnnervbereich (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 im MRI 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 **essentiellen Gaumensegeltremor** liegt eine rhythmische Bewegungen 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, ebenso keine oliväre Pseudohypertrophie mittels MRI.

Diagnostik

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

Therapie

Die Beschwerden beim **symptomatischen Gaumensegeltremors** 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 Botulinumtoxin-Injektionen in die Augenmuskeln gemildert werden (Leigh et al. 1992). Der begleitende Tremor entspricht meist einem Holmes-Tremor (Behandlungsmöglichkeiten siehe dort).

Beim **essentiellen Gaumensegeltremor** ist der Ohrklick 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 Botulinumtoxin-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. Meist handelt es sich 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.

Diagnostik

- Neurologische Anamnese (insbesondere Medikamentenanamnese)
- Neurologischer Status
- Elektromyographie und Neurographie
- Laboruntersuchungen (Leberwerte, Nierenwerte, TSH, T3, T4, Elektrolyte)
- Die Ursachenabklärung gelingt oft nur bei stationärer Abklärung mit erweiterten Laboruntersuchungen (nach klinischem Verdacht), Nerv- und Muskelbiopsie.

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 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. Ein Patient mit Gammopathie wurde mit einer tiefen Hirnstimulation erfolgreich behandelt (Ruzicka et al. 2003).

Psychogener Tremor

Definition/Diagnosekriterien

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

1. Plötzlicher Beginn oder plötzliche Remissionen
2. Unübliche klinische Kombinationen von Ruhe-, Halte- und Intentionstremores
3. Sistieren bei Ablenkung
4. Abnahme der Tremoramplitude oder Veränderung der Frequenz bei Ablenkung oder bei repetitiven Willkürbewegungen der kontralateralen Hand (Entrainment-Zeichen)
5. Koaktivierungszeichen des psychogenen Tremors
6. 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.

Beim sog. **Entraiment-(Mitnahme-)Zeichen** wird der Patient aufgefordert, mit der nicht zitternden Hand mit einer anderen Frequenz als der des Tremors zu klopfen. Beim essentiellen oder Parkinson-Tremor können unterschiedliche Rhythmen in beiden Händen existieren. Beim Gesunden und einem Teil der Patienten mit psychogenem Tremor wird der willkürliche Tremor dann in diesen Rhythmus gezogen.

Notwendig

- Neurologische Anamnese (insbesondere Medikamentenanamnese)
- Neurologischer Status
- Laboruntersuchungen (Leberwerte, Nierenwerte, TSH, T3, T4, Elektrolyte)

Im Einzelfall erforderlich

- Erweiterte Laboruntersuchungen (nach klinischem Verdacht)
- Stationäre neurologische Beobachtung und neurologische oder psychiatrische Behandlung

Therapie

Die Kriegszitterer des Ersten Weltkrieges wurden in der ersten Hälfte des 20. Jahrhundert überwiegend mit Hypnose behandelt. Heute ist dieser therapeutische Zugang nicht mehr ausreichend. Die psychiatrische Grundstörung ist nur im Ausnahmefall einer hysterischen Struktur zuzuordnen und die Berentung führt in der Regel nicht zu einer Besserung der Tremorbeschwerden. Dennoch sollte der Versuch unternommen werden, zu einer psychiatrischen Syndromdiagnose zu kommen.

Psychiatrische Behandlungsmaßnahmen sollten eigentlich im Vordergrund stehen. Sie werden aber nur selten von dieser Patientengruppe angenommen. Von einigen Kliniken wird ein Fall-bezogenes 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). Zusätzlich kann man den Patienten einen motorischen Umlernprozess anbieten. Dabei muss die Krankengymnastik systematische dekontrahierende Maßnahmen einsetzen. Außerdem kann die zeitweise Betablocker-Behandlung (Propranolol: 30– 180 mg/d) zur Reduktion des Klonusmechanismus nützlich sein. Auf diesem Gebiet sind systematische Therapiestudien dringend erforderlich.

Expertengruppe

Prof. Dr. Günter Deuschl, Neurologische Klinik der Christian-Albrechts-Universität Kiel

PD Dr. Joseph Ghika, Service de Neurologie, CHUV, Lausanne

Dr. Werner Poewe, Universitäts-Klinik für Neurologie, Innsbruck

Prof. Dr. Jörg B. Schulz, Abteilung Neurodegeneration und Neurorestaurationsforschung, Universität Göttingen

PD Dr. Sybille Spiekler, Neurologische Klinik, Städtisches Klinikum Dessau

Prof. Dr. Alfons Schnitzler, Neurologische Klinik der Universität Düsseldorf

Die Empfehlungen des Arbeitskreises Leitlinien (Kordinatorin: Dr. F. Sixel-Döring) der Arbeitsgruppe Tiefe Hirnstimulation e. V. sind in dieser Leitlinie berücksichtigt.

Federführend: *Prof. Dr. G. Deuschl, Neurologische Klinik der Christian-Albrechts-Universität Kiel, Schittenhelmstraße 10, 24105 Kiel*

E-Mail: g.deuschl@neurologie.uni-kiel.de

Die Konsensbildung erfolgte mittels eines modifizierten Delphi-Verfahrens. 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 versendet. Soweit erforderlich, erfolgte eine zweite Abstimmung.

Literatur

- Bain P, Brin M, Deuschl G, et al. Criteria for the diagnosis of essential tremor. *Neurology* 2000;54(11):S 7.
- Bain PG, Britton TC, Jenkins IH, et al. Tremor associated with benign IgM paraproteinaemic neuropathy. *Brain* 1996;119(Pt 3):789– 799.
- Bain PG, Findley LJ, Britton TC, et al. Primary writing tremor. *Brain* 1995;118(Pt 6):1461– 1472.
- Barkmeier JM, Case JL, Ludlow CL. Identification of symptoms for spasmodic dysphonia and vocal tremor: a comparison of expert and nonexpert judges. *J Commun Disord* 2001;34(1– 2):21– 37.
- Blitzer A, Brin MF, Stewart C, Aviv JE, Fahn S. Abductor laryngeal dystonia: a series treated with botulinum toxin. *Laryngoscope* 1992;102(2):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(6):1587– 1590.
- Brin MF, Lyons KE, Doucette J, et al. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Neurology* 2001;56(11):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(8):1554– 1560.
- Bushara KO, Malik T, Exconde RE. The effect of levetiracetam on essential tremor. *Neurology* 2005;64(6):1078– 1080.
- Cifu DX, Carne W, Brown R, et al. Caregiver distress in parkinsonism. *J Rehabil Res Dev* 2006;43(4):499– 508.
- Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED. Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol* 2003;60(3): 405– 410.
- Dalakas MC, Teravainen H, Engel WK. Tremor as a feature of chronic relapsing and dysgammaglobulinemic polyneuropathies. Incidence and management. *Arch Neurol* 1984;41(7):711– 714.
- Daniels C, Peller M, Wolff S, et al. Voxel-based morphometry shows no decreases in cerebellar gray matter volume in essential tremor. *Neurology* 2006;67(8):1452– 1456.
- Deuschl G. Dystonic tremor. *Rev Neurol (Paris)* 2003;159(10 Pt 1): 900– 905.
- Deuschl G, Bain P, Brin M, Adhoc-Scientific-Committee. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Mov Disord* 1998;13(Suppl 3):2– 23.
- 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(9):896– 908.
- Deuschl G, Toro C, Valls-Sole J, Zeffiro T, Zee DS, Hallett M. Symptomatic and essential palatal tremor. 1. Clinical, physiological and MRI analysis. *Brain* 1994;117(Pt 4):775– 788.
- Deuschl G, Volkmann J. Tremors: Differential diagnosis, pathophysiology and therapy. In: Jancovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson' s disease and movement disorders*. Philadelphia: Lippicott & Williams, 2002:240– 255.
- Doder M, Rabiner EA, Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Tremor in Parkinson' s disease and serotonergic dysfunction: an 11C-WAY 100635 PET study. *Neurology* 2003;60(4):601– 605.
- Eible R, Deuschl G. Tremor. In: Brown WF, Bolton CF, Aminoff MJ, eds. *Neuromuscular function and disease*, vol II. Philadelphia: W.B. Saunders Comp., 2002:1759– 1780.
- 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.
- Espay AJ, Hung SW, Sanger TD, Moro E, Fox SH, Lang AE. A writing device improves writing in primary writing tremor.

- Neurology 2005;64(9):1648– 1650.
- Evidente VG, Adler CH, Caviness JN, Gwinn KA. Effective treatment of orthostatic tremor with gabapentin. *Mov Disord* 1998;13(5): 829– 831.
- Feely J, Peden N. Use of beta-adrenoceptor blocking drugs in hyperthyroidism. *Drugs* 1984;27(5):425– 446.
- Findley LJ, Cleeves L, Calzetti S. Primidone in essential tremor of the hands and head: a double blind controlled clinical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48(9):911– 915.
- Fischer PA, Baas H, Hefner R. Treatment of parkinsonian tremor with clozapine. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1990; 2(3):233– 238.
- Friedman JH, Koller WC, Lannon MC, Busenbark K, Swanson-Hyland E, Smith D. Benzotropine versus clozapine for the treatment of tremor in Parkinson' s disease. *Neurology* 1997;48(4):1077– 1081.
- Gbadamosi J, Buhmann C, Moench A, Heesen C. Failure of ondansetron in treating cerebellar tremor in MS patients – an open-label pilot study. *Acta Neurol Scand* 2001;104(5):308– 311.
- Gerschlager W, Munchau A, Katzenschlager R, et al. Natural history and syndromic associations of orthostatic tremor: a review of 41 patients. *Mov Disord* 2004;19(7):788– 795.
- Gironell A, Kulisevsky J, Barbanj M, Lopez-Villegas D, Hernandez G, Pascual-Sedano B. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol* 1999;56(4):475– 480.
- Gironell A, Kulisevsky J, Pascual-Sedano B, Flamarich D. Effect of amantadine in essential tremor: a randomized, placebo-controlled trial. *Mov Disord* 2006;21(4):441– 445.
- Helmchen C, Hagenow A, Miesner J, et al. Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain* 2003;126(Pt 6):1319– 1332.
- Hertegard S, Granqvist S, Lindestad PA. Botulinum toxin injections for essential voice tremor. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109(2): 204– 209.
- Hooper J, Taylor R, Pentland B, Whittle IR. A prospective study of thalamic deep brain stimulation for the treatment of movement disorders in multiple sclerosis. *Br J Neurosurg* 2002;16(2): 102– 109.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson' s disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(3):181– 184.
- Humayun MU, Rader RS, Pieramici DJ, Awh CC, de Juan E, Jr. Quantitative measurement of the effects of caffeine and propranolol on surgeon hand tremor. *Arch Ophthalmol* 1997;115(3):371– 374.
- Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson' s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(5):646 – 650.
- Jeanneteau F, Funalot B, Jankovic J, et al. A functional variant of the dopamine D 3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(28): 10753– 10758.
- Khan NL, Jain S, Lynch JM, et al. Mutations in the gene LRRK2 encoding dardarin (PARK8) cause familial Parkinson' s disease: clinical, pathological, olfactory and functional imaging and genetic data. *Brain* 2005;128(Pt 12):2786– 2796.
- Koller WC. Long-acting propranolol in essential tremor. *Neurology* 1985;35(1):108– 110.
- Koller WC, Herbster G. Adjuvant therapy of parkinsonian tremor. *Arch Neurol* 1987;44(9):921– 923.
- Koller WC, Vetere-Overfield B, Barter R. Tremors in early Parkinson' s disease. *Clin Neuropharmacol* 1989;12(4):293– 297.
- Kretschmer E. Die Gesetze der willkürlichen Reflexverstärkung in ihrer Bedeutung für das Hysterie- und Simulationsproblem. *Z Ges Neurol Psychiat* 1918;41:354– 385.
- Leigh RJ, Tomsak RL, Grant MP, et al. Effectiveness of botulinum toxin administered to abolish acquired nystagmus. *Ann Neurol* 1992;32(5):633– 642.
- Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66(3):289– 296.
- Lorenz D, Hagen K, Ufer M, Cascorbi I, Deuschl G, Volkmann J. No benefit of 3,4-diaminopyridine in essential tremor: a placebo-controlled crossover study. *Neurology* 2006;66(11):1753– 1755.
- Louis ED. Clinical practice. Essential tremor. *N Engl J Med* 2001; 345(12):887– 891.
- Louis ED, Shungu DC, Chan S, Mao X, Jurewicz EC, Watner D. Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neurosci Lett* 2002;333(1):17– 20.
- Montgomery EB, Baker KB, Kinkel RP, Barnett G. Chronic thalamic stimulation for the tremor of multiple sclerosis. *Neurology* 1999;53(3):625– 628.
- Navan P, Findley LJ, Undy MB, Pearce RK, Bain PG. 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):1– 8.
- Ondo W, Hunter C, Vuong KD, Schwartz K, Jankovic J. Gabapentin for essential tremor: a multiple-dose, double-blind, placebo-controlled trial. *Mov Disord* 2000;15(4):678– 682.

- Ondo WG, Jankovic J, Connor GS, et al. Topiramate in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2006;66(5): 672– 677.
- O’ Suilleabhain P, Dewey RB, Jr. Randomized trial comparing primidone initiation schedules for treating essential tremor. *Mov Disord* 2002;17(2):382– 386.
- Pahwa R, Busenbark K, Swanson-Hyland EF, et al. Botulinum toxin treatment of essential head tremor. *Neurology* 1995;45(4): 822– 824.
- Pahwa R, Lyons K, Hubble JP, et al. Double-blind controlled trial of gabapentin in essential tremor. *Mov Disord* 1998;13(3):465 – 467.
- Pakkenberg H, Pakkenberg B. Clozapine in the treatment of tremor. *Acta Neurol Scand* 1986;73(3):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(6):364– 367.
- Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002;16(10):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(6):713– 720.
- Raethjen J, Kopper F, Govindan RB, Volkmann J, Deuschl G. Two different pathogenetic mechanisms in psychogenic tremor. *Neurology* 2004;63(5):812– 815.
- Raethjen J, Pohle S, Govindan RB, Morsnowski A, Wenzelburger R, Deuschl G. Parkinsonian action tremor: interference with object manipulation and lacking levodopa response. *Exp Neurol* 2005;194(1):151– 160.
- Rajput A, Robinson CA, Rajput AH. Essential tremor course and disability: A clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology* 2004; 62(6):932– 936.
- 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(2):320– 323.
- Rodrigues JP, Edwards DJ, Walters SE, et al. Blinded placebo crossover study of gabapentin in primary orthostatic tremor. *Mov Disord* 2006;21(7):900– 905.
- Ruzicka E, Jech R, Zarubova K, Roth J, Urgosik D. VIM thalamic stimulation for tremor in a patient with IgM paraproteinaemic demyelinating neuropathy. *Mov Disord* 2003;18(10):1192– 1195.
- Samuel M, Torun N, Tuite PJ, Sharpe JA, Lang AE. Progressive ataxia and palatal tremor (PAPT): clinical and MRI assessment with review of palatal tremors. *Brain* 2004;127(Pt 6):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(7):461– 468.
- Sechi G, Agnetti V, Sulas FM, et al. Effects of topiramate in patients with cerebellar tremor. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27(6):1023– 1027.
- 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(8):1113– 1115.
- Spieker S, Eisebitt R, Breit S, et al. Tremorolytic activity of budipine in Parkinson’ s disease. *Clin Neuropharmacol* 1999;22(2):115 – 119.
- Stolze H, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger R, Deuschl G. The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain* 2001;124(Pt 11): 2278– 2286.
- Tasker RR. Deep brain stimulation is preferable to thalamotomy for tremor suppression. *Surg Neurol* 1998;49(2):145– 153; Discussion: 153– 144.
- Thompson C, Lang A, Parkes JD, Marsden CD. A double-blind trial of clonazepam in benign essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 1984;7(1):83– 88.
- Volkmann J, Benecke R. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and evaluation. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 3): S 112-S 115.
- Voon V, Lang AE. Antidepressant treatment outcomes of psychogenic movement disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66(12):1529 – 1534.
- Warrick P, Dromey C, Irish JC, Durkin L, Pakiam A, Lang A. 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(8):1366– 1374.
- 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(12): 815– 820.
- Winkel M, Pagano MA, Allievi A, Kartin D, Lera G. Focal dystonia and tremor secondary to brain stem tuberculoma. *Neurologia*

1998;13(5):250– 253.

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(12): 2008– 2020.

Zesiewicz TA, Ward CL, Hauser RA, Sanchez-Ramos J, Staffetti JF, Sullivan KL. A double-blind placebo-controlled trial of zonisamide (zonegran) in the treatment of essential tremor. *Mov Disord* 2007;22(2):279– 282.

Zeuner KE, Hallett M. Sensory training as treatment for focal hand dystonia: a 1-year follow-up. *Mov Disord* 2003;18(9):1044– 1047.

Zeuner KE, Shill HA, Sohn YH, et al. Motor training as treatment in focal hand dystonia. *Mov Disord* 2005;20(3):335– 341.

Archiv - alte Auflage