AWMF-Registernummer: 030/011

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Tremor

Entwicklungsstufe: S2k

Koordination: Prof. Dr. Günther Deuschl, Kiel,
Assoz. Prof. Dr. Petra Schwingenschuh, Graz

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

unter Mitwirkung der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen

DGN Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten und seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version 1

AWMF-Versionsnr.: 2.0
Vollständig überarbeitet: 1. Juni 2022
Gültig bis: 30. Mai 2027
Kapitel: Extrapyramidalmotorische Störungen

Zitierhinweis

Deuschl G., Schwingenschuh P. et al., Tremor, S2k-Leitlinie, 2022; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

g.deuschl@neurologie.uni-kiel.de
petra.schwingenschuh@medunigraz.at

Im Internet

www.dgn.org
www.awmf.org

DGN

ÖGN

Swiss Neurological Society
Schweizerische Neurologische Gesellschaft
Société Suisse de Neurologie
Società Svizzera di Neurologia

Selbsthilfegruppe
Essentieller Tremor
Köln-Bonn

DGNC
Deutsche Gesellschaft
für Neurochirurgie

DGIM Deutsche
Gesellschaft für
Innere Medizin

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V.

Beteiligte Fachgesellschaften

- Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)
- Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)
- Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)
- Selbsthilfegruppe Essentieller Tremor Köln-Bonn
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM, Minor Review)

Redaktionskomitee

- **Dr. Jos Becktepe**, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (DGN)
- **Dr. Albert Brancato**, Bonn, Deutschland, Patientenvertreter Selbsthilfegruppe Essentieller Tremor, Köln-Bonn
- **Dr. Fabian Buechele**, Zürich, Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz (SNG)
- **Prof. Dr. Günther Deuschl**, Kiel, Deutschland, Department of Neurology, UKSH, Christian-Albrechts-University Kiel, Koordinator (DGN)
- **PD Dr. Franziska Hopfner**, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, John Radcliffe Hospital, University of Oxford, GB und Hannover, Deutschland (DGN)
- **Prof. Dr. Georg Kaegi**, St. Gallen, Kantonsspital St.Gallen, Schweiz (SNG)
- **Dr. Lisa Klingelhoefer**, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitäts-klinikum Carl Gustav Carus / Technische Universität Dresden, Deutschland (DGN)
- **Prof. Dr. Walter Pirker**, Neurologische Abteilung, Wilhleminenspital Wien, Österreich (ÖGN)
- **Prof. Dr. Jan Raethjen**, Kiel, Neurologische Praxis, Kiel, Deutschland (DGN)
- **Prof. Dr. Alfons Schnitzler**, Universitätsklinikum Düsseldorf, Deutschland (DGN)
- **Prof. Dr. Petra Schwingenschuh**, Univ. Klinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz, Österreich, Koordinatorin (ÖGN)
- **Prof. Dr. Jürgen Voges**, Universitätsmedizin, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Deutschland (DGNC)
- **Prof. Dr. Jens Volkmann**, Universitätsklinikum Würzburg, Deutschland (DGN)
- **Prof. Dr. Kirsten Zeuner**, Campus Kiel UKSH, Kiel Deutschland (DGN)

Was gibt es Neues?

- Vom Essentiellen Tremor (ET) wird der Essentieller Tremor plus (ET+) abgegrenzt. Letzterer wird diagnostiziert, wenn eines der folgenden neurologischen Symptome (‚soft signs') vorliegt: leicht gestörter Seiltänzergang, fragliche dystone Symptome, diskrete Gedächtnisstörung, Ruhetremor, andere diskrete neurologische Auffälligkeiten. Für ET und ET plus gelten die gleichen Therapieempfehlungen.
- Neben den etablierten Therapien für den essentiellen Tremor (Propranolol, Primidon) wird Topiramat (Zieldosis ≥ 200 mg TD) unter die empfohlenen Medikamente eingeordnet. Alle drei Medikamente haben unterschiedliche Nebenwirkungsprofile, die maßgeblich für die Indikation sind.
- Die Wirksamkeit von elektromyographisch gesteuerten Botulinumtoxin wurde mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil für den dystonen Armtremor nachgewiesen.
- In der Behandlung des Funktionellen Tremors zeigte sich spezialisierte Physiotherapie mit Aufklärung, Umschulung von Bewegungen und langfristigem Fokus auf Selbstmanagement als wirksam.
- Mit dem MRT gesteuerten fokussierten Ultraschall (MRgFUS) steht eine neue, nicht invasive, läsionelle Therapie zur einseitigen Behandlung des medikamentenresistentem ET und mit bislang ungenügender Evidenz auch des Parkinson-Tremors zur Verfügung.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Nr.	Empfehlung	Empfehlungs-stärke	Konsensstärke
	Essentieller Tremor		
1	Propranolol soll zur Behandlung des essentiellen Tremors (ET/ET+) eingesetzt werden. Typische Nebenwirkungen und Kontraindikationen können den Einsatz begrenzen.	⇑⇑	100 %
2	Primidon soll zur Behandlung des essentiellen Tremors (ET/ET+) eingesetzt werden (off label). Typische Nebenwirkungen und Kontraindikationen können den Einsatz begrenzen.	⇑⇑	100 %
3	Topiramat soll zur Behandlung des ET/ET+ eingesetzt werden (off label). Nebenwirkungen und Kontraindikationen können den Einsatz begrenzen. Hohe Abbruchraten in den Studien sowohl in den Verum als auch in den Placebo-gruppen wegen lästiger, aber nur ausnahmsweise gefährlicher Nebenwirkungen, sind bekannt.	⇑⇑	100 %
4	Medikamente erster Wahl zur Behandlung des essentiellen Tremors sind: Propranolol (30-240 mg), Primidon (62,5-750 mg) (off label) und Topiramat (200-400 mg) (off label). Die Antitremor-Wirksamkeit liegt für die 3 Interventionen im Bereich zwischen 35% und 60%. Die Auswahl der individuell geeigneten Intervention orientiert sich an den Kontraindikationen und der individuellen Verträglichkeit. Die Kombination von Primidon (250 mg) und Propranolol (80 mg) war	⇑	100 %

Nr.	Empfehlung	Empfehlungs-stärke	Konsensstärke
	besser wirksam als jede Behandlung für sich. Die aktuelle Studienlage erlaubt keine gesonderten Therapieempfehlung für die wichtigen Untergruppen junger oder älterer Patienten. Pragmatisch werden bei älteren Patienten häufiger Primidon und bei jüngeren Patienten häufiger Betablocker eingesetzt. Langsame Eindosierungsschemata werden pragmatisch empfohlen. Alternativ kann Topiramat eingesetzt werden. Für Propranolol und Primidon ist eine additive Wirkung gezeigt. Wenn ein Medikament nur unbefriedigend wirksam ist oder Nebenwirkungen zeigt, sollten die verbleibenden Medikamente eingesetzt werden.		
5	Die Behandlung des esentiellen Tremors der Hände mit Botulinumtoxin kann erwogen werden. Die Wirkstärke liegt im Bereich der oralen Medikamente. Sie kann aber mit einer relevanten, reversiblen Muskelschwäche verbunden sein. Die Therapie erfordert eine besondere Ausbildung des Behandlers.i Die Therapie kann daher nur mit diesen Einschränkungen empfohlen werden.	⇔	83,3 %
6	Für die Behandlung des essentiellen Tremors kann auf Atenolol oder Sotalol oder Gabapentin oder Theophyllin wegen nicht überzeugender Wirksamkeit verzichtet werden.	⇔	91,7 %
7	Für die Behandlung des essentiellen Tremors kann auf Clozapin wegen nicht überzeugender Wirkung und potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen verzichtet werden.	⇔	91,7 %
8	Wegen der allgemeinen relativen Kontraindikationen gegen eine Dauertherapie mit Benzodiazepinen sollte der essentielle Tremor nicht mit Alprazolam oder Clonazepam behandelt werden - trotz vorhandener bzw. fraglicher Wirksamkeit. Ausnahme: Bei milden Formen kann Alprazolam als Bedarfsmedikation (streng begrenzt auf max. 1x/ Woche) erwogen werden.	⇓ ⇔	100 %
9	Folgende Medikamente sollen wegen fehlendem oder nicht-signifikantem Nutzen zur Behandlung des essentiellen Tremors nicht eingesetzt werden: Levetiracetam, Trazodon, Pindolol, Acetazolamid, Mirtazapin, 4-Amino-Pyridin, Pregabalin, Nifedipin und Verapamil.	⇓⇓	100 %
10	Die Wirksamkeit von Metoprolol zur Behandlung des essentiellen Tremors ist durch die vorliegenden Studien nicht zweifelsfrei belegt. Daher sollte Metoprolol bei der gegebenen ungünstigen Evidenzlage nicht als Ersatz für Propranolol zur Behandlung des essentiellen Tremors eingesetzt werden.	⇓	100 %
11	Die unilaterale tiefe Hirnstimulation des Thalamus sollte schwer betroffenen Patienten mit medikamentenresistentem essentiellem Tremor angeboten werden. Die Abklärung der individuellen Indikation bleibt den Spezialzentren vorbehalten.	⇑	100 %
12	Die bilaterale tiefe Hirnstimulation des Thalamus sollte schwer betroffenen Patienten mit ET oder ET-Patienten mit schwerem axialem Tremor (Stimmtremor oder Kopftremor) angeboten werden, wenn die Symptome medikamentenresistent sind. Die Abklärung der individuellen Indikation bleibt den Spezialzentren vorbehalten.	⇑	100 %

Nr.	Empfehlung	Empfehlungs-stärke	Konsensstärke
13	Die unilaterale fokussierte Ultraschallbehandlung (MRgFUS) sollte Patienten mit medikamentenresistentem essentiellem Tremor angeboten werden, wenn eine einseitige Behandlung aussichtsreich ist und / oder eine Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten trotz nur unilateraler Tremorreduktion anzunehmen ist. Die Festlegung der individuellen Indikation bleibt den Spezialzentren vorbehalten.	⇑	100 %
14	Die bilaterale fokussierte Ultraschallbehandlung (MRgFUS) kann vorerst - wegen fehlender Studien und der Vorerfahrung schwerer dysarthrischer Nebenwirkungen bei Radiofrequenz-Thalamotomien – nur im Rahmen prospektiver Studien und Register erwogen werden.	⇔	92,3 %
15	Die unilaterale Thalamotomie mit Radiofrequenzläsionen sollte nicht mehr eingesetzt werden außer bei Nichteinsetzbarkeit nebenwirkungsärmerer Methoden in begründeten Ausnahmefällen und in spezialisierten Zentren. Die bilaterale Thalamotomie mit Radiofrequenzläsionen soll nicht eingesetzt werden.	⇓ ⇓⇓	100 %
16	Die Thalamotomie mit Radiochirurgie sollte nicht eingesetzt werden.	⇓	89,0 %
	Verstärkter Physiologischer Tremor		
17	Propranolol kann nicht generell zur Therapie des verstärkten Physiologischen Tremors empfohlen werden, kann aber in Einzelfällen unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils erwogen werden.	⇔	100 %
	Fokale Tremores		
18	Die Standardmedikamente Propranolol, Primidon und Topiramat sind beim essentiellen Kopftremor wahrscheinlich weniger wirksam als beim Händetremor - bei allerdings ungenügender Studienlage. Da die Alternativ-Interventionen aber durchweg invasiv sind, können die Standardmedikamente erprobt werden.	⇔	100 %
19	Beim dystonen Kopftremor kann auf eine Therapie mit Propranolol verzichtet werden.	⇔	100 %
20	Escitalopram sollte nicht zur Behandlung des dystonen Kopftremor eingesetzt werden.	⇓	100 %
21	Die Behandlung des Kopftremors mit lokaler Injektion von Botulinumtoxin ist bei mehr als der Hälfte der Patienten unabhängig von der Ursache (isoliert, dystoner oder essentieller Kopftremor) wirksam. Die Nebenwirkungen können erheblich sein (Kopfhalteschwäche, Nackenschmerzen, Schluckstörung), daher erfordert die Therapie eine besondere Ausbildung des Behandlers.[i] Botulinumtoxin sollte zur Therapie des dystonen Kopftremors eingesetzt werden. Bei erfolgloser oraler Therapie kann die Behandlung mit Botulinumtoxin auch beim nicht-dystonen Kopftremor eingesetzt werden.	⇑ ⇔	100 %
22	Bei ausgeprägtem Medikamenten-resistentem essentiellem Kopftremor sollte die bilaterale Tiefe Hirnstimulation des VIM angeboten werden.	⇑	100 %

Nr.	Empfehlung	Empfehlungs-stärke	Konsensstärke
	Bei ausgeprägtem Medikamenten-resistentem dystonem Kopftremor sollte die bilaterale Tiefe Hirnstimulation des GPI angeboten werden. Alternativ kann VIM als Zielpunkt erwogen werden, wenn der Tremor ausgeprägter ist als die Dystonie.	⇑ ⇔	
23	Die Behandlung des Kopftremors mit MRgFUS befindet sich derzeit in der klinischen Erprobung. Kontrollierte Studien fehlen. Wahrscheinlich ist eine bilaterale Behandlung erforderlich, die möglicherweise erhöhte Risiken hat. Daher kann die Behandlung nur im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien erwogen werden.	⇔	100 %
24	Die selektive chirurgische Denervierung sollte nicht zur Behandlung des dystonen Kopftremors eingesetzt werden.	⇓	100 %
25	Botulinumtoxin kann unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils zur Therapie des Stimmtremors erwogen werden. Die Therapie erfordert eine besondere Ausbildung des Behandlers.[i]	⇔	100 %
26	Die Wirksamkeit von Propranolol und Primidon ist bei ungenügender Studienlage beim Stimmtremor nicht hinreichend belegt. Da die Alternativ-Interventionen aber durchweg invasiv sind, können diese Medikamente im Einzelfall versucht werden.	⇔	100 %
27	Methazolamid sollte nicht zur Behandlung des essentiellen Stimmtremors eingesetzt werden.	⇓	100 %
28	Bei ausgeprägtem Medikamenten-resistentem essentiellem Stimmtremor sollte die bilaterale Tiefe Hirnstimulation des VIM angeboten werden. Bei ausgeprägtem Medikamenten-resistentem dystonem Stimmtremor sollte die bilaterale Tiefe Hirnstimulation des GPI angeboten werden. Alternativ kann der VIM als Zielpunkt erwogen werden, wenn der Tremor ausgeprägter ist als die Dystonie.	⇑ ⇑ ⇔	100 %
	Dystoner Tremor		
29	Botulinumtoxin sollte unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils zur Therapie des behindernden dystonen Händetremors eingesetzt werden. Die Therapie erfordert eine besondere Ausbildung des Behandlers.[i]	⇑	100 %
30	Beim dystonen Händetremor kann auf eine Therapie mit Propranolol verzichtet werden.	⇔	92,3 %
32	Bei schwer betroffenen Patienten mit dystonem Tremor der Hände sollte die unilaterale oder bilaterale tiefe Hirnstimulation empfohlen werden. Die Auswahl des geeigneten Zielpunktes (GPI oder VIM uni oder bilateral) muss individuell erfolgen.	⇑	100 %
32	Es liegen keine belastbaren Daten zum Einsatz der Methode bei dystonem Tremor vor. Bei schwer betroffenen Patienten mit asymmetrischem dystonem Tremor der Hände kann die unilaterale Behandlung mit MRgFUS im VIM im Rahmen von Registern oder Studien erwogen werden.	⇔	100 %
33	Botulinumtoxin kann nicht generell zur Therapie des	⇔	100 %

Nr.	Empfehlung	Empfehlungs-stärke	Konsensstärke
	Aufgabenspezifischen Händetremors empfohlen werden, kann aber in Einzelfällen unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils erwogen werden. Die Therapie erfordert eine besondere Ausbildung des Behandlers.[i]		
34	Propranolol oder Primidon können nicht generell zur Therapie des Aufgabenspezifischen Händetremors empfohlen werden, können aber in Einzelfällen erwogen werden.	⇔	100 %
35	Beim Aufgabenspezifischen Händetremor kann auf eine Therapie mit Trihexyphenidyl verzichtet werden.	⇔	100 %
36	Beim Aufgabenspezifischen Schreibtremor kann nicht generell eine Versorgung mit einer Schreiborthese empfohlen werden. Allerdings können eine ergotherapeutische Beratung und die individuelle Evaluation, ob eine Orthese hilfreich ist, erwogen werden.	⇔	100 %
37	TENS sollte nicht zur Behandlung des Aufgabenspezifischen Schreibtremors eingesetzt werden.	⇓	100 %
38	Bei ausgeprägtem Medikamenten-resistentem aufgabenspezifischem Händetremor kann die unilaterale Tiefe Hirnstimulation im VIM erwogen werden.	⇔	100 %
	Parkinson-Tremor		
39	Statement: Die Therapie des Parkinson-Tremors geht primär konform mit der Therapie anderer motorischer Parkinson-Symptome. Es wird empfohlen die Einstellung mit den Zielsymptomen Akinese und Rigor vorzunehmen, wobei sich meist äquivalent auch der Parkinson-Tremor bessert. Zur Erstbehandlung stehen L-Dopa, MAO-Hemmer und Dopaminagonisten zur Auswahl. Die Wahl der Erstmedikation ist abhängig von klinischen Faktoren wie Alter, Begleiterkrankungen und Schwere der motorischen Symptomatik.		100 %
40	L-Dopa ist das wirksamste Medikament zur Therapie der Symptome der Parkinson-Krankheit und wird in allen Stadien eingesetzt (Übernahme Parkinson-LL). Wird L-Dopa in der Ersteinstellung mit den Zielsymptomen Akinese und Rigor eingesetzt, bessert sich meist äquivalent auch der Parkinson-Tremor. Gegen Parkinson-Tremor, der refraktär gegenüber Standard-Dosen von L-Dopa ist, können im Einzelfall eine Erhöhung der L-Dopa-Tagesdosis oder hohe L-Dopa-Einzeldosen hilfreich sein. Eine dauerhafte Erhöhung der L-Dopa-Dosis bei schwer behandelbarem Tremor sollte jedoch gegen ein erhöhtes Risiko motorischer Komplikationen abgewogen werden.	⇑⇑ ⇔	100 %
41	Die kontinuierliche LCIG-Infusion kann eingesetzt werden, um OFF-Dauer und Dyskinesien bei Patienten mit schweren motorischen Komplikationen zu verbessern. Diese Therapieform sollte nur von darin erfahrenen Ärzten/innen unter Einbeziehung neurologischer und gastroenterologischer Kompetenzen initiiert werden. (Übernahme Parkinson LL) Die kontinuierliche LCIG-Infusion kann unter anderem dazu eingesetzt werden, um OFF-Dauer - und somit auch die Dauer des OFF-	⇔	100 %

Nr.	Empfehlung	Empfehlungs-stärke	Konsensstärke
	assoziierten Tremors - bei Patienten mit schweren motorischen Komplikationen zu bessern. *Diese Therapieform sollte nur von darin erfahrenen Ärzten/innen initiiert werden und bedarf eines entsprechenden Monitorings.		
42	MAO-B-Hemmer als Monotherapie sollten als eine von 3 Alternativen zur Therapie der Symptome der frühen Parkinson-Krankheit, einschließlich des Symptoms Tremor, verwendet werden. (Übernahme Parkinson-LL) COMT-Hemmer und MAO-B-hemmer werden zur adjuvanten Behandlung der Parkinson-Symptome eingesetzt. (Übernahme Parkinson-LL) Selegilin/Rasagilin/Safinamid und Entacapon/Opicapon/Tolcapon sollten in der Kombinationstherapie mit L-Dopa zur Therapie des Parkinson-Tremors erwogen werden.	⇑	100 %
43	Dopaminagonisten sollten zur Therapie der Symptome der Parkinson-Krankheit in Monotherapie (in der Frühphase als eine von 3 Alternativen) und Kombinationstherapie verwendet werden. Es wird empfohlen die Einstellung mit den Zielsymptomen Akinese und Rigor vorzunehmen, wobei sich meist äquivalent auch der Parkinson-Tremor bessert. (Übernahme Parkinson-LL) Bei MAO-B-Hemmer refraktärem Tremor kann ein Umstellen auf einen Dopaminagonisten erwogen werden. Bei L-Dopa refraktärem Tremor kann eine Kombination mit einem Dopaminagonisten erwogen werden.	⇑ ⇔ ⇔	100 %
44	Intermittierende subkutane einzelne Apomorphin-Injektionen und die kontinuierliche subkutane Apomorphin-Infusion mit einem Pumpensystem* können bei Patienten mit schweren motorischen Fluktuationen eingesetzt werden. (Übernahme Parkinson-LL) Die vorliegenden Daten weisen auf eine gute Antitremor-Wirkung von subkutan verabreichtem Apomorphin hin, vergleichbar zu L-Dopa. Für einen über L-Dopa hinausgehenden Antitremor-Effekt von Apomorphin gibt es keinen Hinweis. *Diese Therapieform sollte nur von darin erfahrenen Ärzten/innen initiiert werden und bedarf eines entsprechenden Monitorings.	⇔	100 %
45	Anticholinergika werden bei Parkinson-Patient*innen wegen der anticholinergen Nebenwirkungen nur noch bei anderweitig nicht behandelbarem Tremor eingesetzt. (Übernahme Parkinson-LL) Anticholinergika können bei jüngeren, kognitiv unbeeinträchtigten Patienten bei mit anderen Medikamenten nicht behandelbarem Tremor erprobt werden. Anticholinergika sollen bei geriatrischen und/oder kognitiv eingeschränkten Patient*innen nicht eingesetzt werden.	⇔ ⇓⇓	100 %
46	Amantadin kann in der Frühtherapie der Parkinson-Therapie genutzt werden, sofern die schwache Wirkung auf die Parkinson-Symptome ausreicht. Bei fortgeschrittener Erkrankung kann Amantadin oral zur Behandlung von Dyskinesien und als Infusion zur Behandlung der akinetischen Krise eingesetzt werden. (Übernahme Parkinson-LL) In der Therapie des Parkinson-Tremors kann auf den Einsatz von	⇔	100 %

Nr.	Empfehlung	Empfehlungs-stärke	Konsensstärke
	Amantadin verzichtet werden.		
47	Für die Behandlung der motorischen Parkinson-Symptome außer Tremor sind Betablocker, Primidon und Clonazepam nicht wirksam und haben daher keine übergreifende Indikation. (Übernahme Parkinson-LL) Betablocker können für die Therapie des posturalen Parkinson-Tremors erwogen werden (off-label). Auf den Einsatz von Primidon und Clonazepam kann in der Therapie des Parkinson-Tremors verzichtet werden.	⇔ ⇔	100 %
48	Clozapin hat lediglich zur Behandlung psychotischer Symptome bei der Parkinson-Krankheit eine zugelassene Indikation. (Übernahme Parkinson-LL) Unter Berücksichtigung der möglichen erheblichen Nebenwirkungen kann der Einsatz von Clozapin zur Therapie des Parkinson-Tremors erwogen werden (off-label), wenn andere Medikamente nicht ausreichend wirksam oder kontraindiziert sind, eine chirurgische Parkinson-Therapie noch nicht gewünscht oder kontraindiziert ist und ein adäquates Nebenwirkungsmonitoring gewährleistet ist.	⇔	100 %
49	Zonisamid kann in der allgemeinen Parkinson-Therapie als Zusatz-therapie bei motorischen Fluktuationen eingesetzt werden (off-label). Auf den Einsatz von Zonisamid kann in der Therapie des Parkinson-Tremors verzichtet werden.	⇔	100 %
50	Für die Behandlung der motorischen Parkinson-Symptome außer Tremor ist Botulinumtoxin nicht wirksam und hat daher keine übergreifende Indikation. (Übernahme Parkinson-LL) Botulinumtoxin kann unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils zur Therapie des Therapierefraktären Parkinson-Tremors der Hände erwogen werden. Die Therapie erfordert eine besondere Ausbildung des Behandlers.[i] Der Einsatz von Botulinumtoxin kann in der Therapie des Therapierefraktären Parkinson Kiefertremors und Kinntremors erwogen werden. Die Therapie erfordert eine besondere Ausbildung des Behandlers.[i]	⇔ ⇔	91 %
51	Die bilaterale elektrische Stimulation des Nucleus subthalamicus sollte Patient*innen mit Morbus Parkinson und schwerem, medikamentös nicht kontrollierbarem Parkinson-Tremor als Standard unter den invasiven Verfahren angeboten werden, wenn folgende Voraussetzungen zutreffen (Übernahme Parkinson-LL): ▪ Parkinson-Symptome sprechen auf Levodopa an (> 33% des UPDRS III, Tremor muss nicht ansprechen) ▪ keine Frühsymptome einer Demenz (Mattis Score > 130) ▪ keine signifikante psychische oder somatische Komorbidität ▪ keine neurochirurgischen Kontraindikationen Die Therapie ist mit einem operativen Eingriff und damit besonderen Risiken verbunden, die gegen den Gewinn durch die Therapie individuell abgewogen werden müssen.	⇑	100 %

Nr.	Empfehlung	Empfehlungs-stärke	Konsensstärke
52	Die unilaterale MRgFUS-Therapie im VIM kann zur Behandlung des schweren, medikamentös refraktären Parkinsontremors im Rahmen von klinischen Studien oder Registern erwogen werden.	⇔	100 %
53	Die unilaterale Thalamotomie im VIM durch Gamma-Knife-Behandlung sollte aufgrund der potenziell hohen Risiken für unerwünschte Ereignisse nicht mehr zur Behandlung des schweren, medikamentös refraktären Parkinsontremors empfohlen werden.	⇓	89 %
54	Die unilaterale Thalamotomie mit Radiofrequenzläsionen sollte nicht mehr zur Behandlung des schweren, medikamentös refraktären Parkinsontremors eingesetzt werden außer bei Nichteinsetzbarkeit nebenwirkungsärmerer Methoden in begründeten Ausnahmefällen und in spezialisierten Zentren. Die bilaterale Thalamotomie mit Radiofrequenzläsionen soll nicht eingesetzt werden.	⇓ ⇓⇓	100 %
	Zerebellärer Tremor		
55	Carbamazepin kann zur Therapie des läsionell verursachten zerebellären Tremors erwogen werden (off-label).	⇔	100 %
56	Levetiracetam sollte nicht zur Therapie des zerebellären Tremors eingesetzt werden.	⇓	100 %
57	Tetrahydrocannabinol sollte nicht zur Therapie des zerebellären Tremors eingesetzt werden.	⇓	100 %
58	Ondansetron kann nicht generell zur Therapie des zerebellären Tremors empfohlen werden, ein Therapieversuch kann aber in Einzelfällen erwogen werden (off-label).	⇔	100 %
59	Beim zerebellären Tremor kann auf eine Therapie mit Isoniazid verzichtet werden.	⇔	100 %
60	Beim zerebellären Tremor kann eine Therapie mit Propranolol trotz fehlender Evidenz im Einzelfall erwogen werden.	⇔	100 %
61	Beim zerebellären Tremor kann auf eine Therapie mit Primidon verzichtet werden.	⇔	100 %
62	Beim zerebellären Tremor kann auf eine Therapie mit Topiramat verzichtet werden.	⇔	100 %
63	Die tiefe Hirnstimulation (VIM) kann an spezialisierten Zentren bei Patienten mit einem medikamenten-resistenten zerebellären Tremor in Einzelfällen unter Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen erwogen werden.	⇔	100 %
64	Die radiochirurgische Thalamotomie mit Gamma-Knife sollte nicht zur Therapie des zerebellären Tremors eingesetzt werden.	⇓	100 %
	Orthostatischer Tremor		
65	Gabapentin sollte zur Behandlung des primären orthostatischen Tremors eingesetzt werden (off-label).	⇑	100 %
66	Clonazepam kann nicht generell zur Therapie des primären orthostatischen Tremors empfohlen werden, kann aber in Einzelfällen	⇔	100 %

Nr.	Empfehlung	Empfehlungs-stärke	Konsensstärke
	unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils erwogen werden (off-label).		
67	Perampanel kann in Einzelfällen unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils bei Patienten mit orthostatischem Tremor erwogen werden (off-label).	⇔	100 %
68	Levetiracetam sollte nicht zur Behandlung des primären orthostatischen Tremors eingesetzt werden.	⇓	100 %
69	Botulinumtoxin sollte nicht zur Behandlung des primären orthostatischen Tremors eingesetzt werden.	⇓	100 %
70	L-Dopa sollte nicht zur Behandlung des primären orthostatischen Tremors eingesetzt werden.	⇓	100 %
71	Bei Patienten mit orthostatischem Tremor kann auf eine Therapie mit Pramipexol, Primidon, Propranolol oder Valproat verzichtet werden.	⇔	100 %
72	Die tiefe Hirnstimulation im VIM kann an spezialisierten Zentren bei Patienten mit ausgeprägtem orthostatischem Tremor erwogen werden.	⇔	100 %
73	Auf eine elektrische epidurale Hinterstrangstimulation (spinal cord stimulation, SCS) kann beim primären orthostatischen Tremor verzichtet werden.	⇔	100 %
	Funktioneller Tremor		
74	Medikamentöse Therapien gegen Tremor sollten nicht generell zur Therapie des funktionellen Tremors eingesetzt werden. Antidepressiva können bei entsprechenden Komorbiditäten (Depression, Angststörung) erwogen werden.	⇓ ⇔	100 %
75	Botulinumtoxin soll nicht zur Behandlung des funktionellen Tremors eingesetzt werden.	⇓⇓	100 %
76	Patienten mit funktionellem Tremor sollen eine Spezialisierte Physiotherapie mit Aufklärung, Umschulung von Bewegungen und langfristigem Fokus auf Selbstmanagement erhalten.	⇑⇑	100 %
77	Patienten mit funktionellem Tremor sollten eine Kognitive Verhaltenstherapie und wenn nicht verfügbar eine auf der Kognitiven Verhaltenstherapie basierte Selbsthilfe erhalten.	⇑	100 %
78	Psychodynamische Therapie kann bei Patienten mit funktionellem Tremor und guter Krankheitseinsicht, guter Motivation zur Therapie und vermutetem Auslöser erwogen werden.	⇔	100 %
79	Hypnose kann im Einzelfall im Rahmen eines multidisziplinären Behandlungsprogramms erwogen werden.	⇔	100 %
80	Tremor-Retrainment als Biofeedbackmethode kann zur Therapie des funktionellen Tremors erwogen werden.	⇔	100 %
81	1-Hz-Repetitive Magnetstimulation kann in spezialisierten Zentren mit validierten rTMS-Parametern in Erwägung gezogen werden.	⇔	100 %

[i] Zertifikat des Arbeitskreises Botulinumtoxin (https://www.ak-botulinumtoxin.de/akademie/qualitaetsnachweis-qualifizierte-botulinumtoxintherapie); Zertifizierung zur Anwendung von Botulinumtoxin in neurologischen Indikationen der Österreichische Dystonie- und Botulinumtoxin-Arbeitsgruppe (http://www.botulinum.at/)

Inhalt

1 Einleitung ... 15
1.1 Definition und Klassifikation des Tremors ... 15
1.2 Allgemeine Empfehlungen zum Management von Tremorpatienten ... 16
1.3 Allgemeine Bewertungskriterien für Interventionen ... 17

2 Die Behandlung der Tremorsyndrome ... 18
2.1 Essentielles Tremorsyndrom und Essentieller Tremor-Plus ... 18
2.2 Verstärkter Physiologischer Tremor ... 31
2.3 Fokale Tremores ... 33
2.4 Dystoner Tremor ... 44
2.5 Parkinson-Tremor ... 52
2.6 Zerebellärer Tremor ... 81
2.7 Orthostatischer Tremor ... 89
2.8 Funktioneller Tremor ... 98
2.9 Seltene Tremores ... 112

Literatur ... 116

1 Einleitung

1.1 Definition und Klassifikation des Tremors

Tremor gehört zu den häufigsten Bewegungsstörungen in der Neurologie. Alleine für den essentiellen Tremor werden weltweit 69 Mio Betroffene geschätzt. Tremor ist definiert als „unwillkürliche oszillatorische rhythmische Bewegung“ mindestens eines Körperteils. Es gibt einen fließenden Übergang zwischen dem physiologischen Tremor, der jeder Bewegung zugrunde liegt, und dem pathologischen Tremor. Allerdings wird pragmatisch dann von pathologischem Tremor gesprochen, wenn man im Einzelfall den Tremor mit bloßem Auge sehen kann.

Die Diagnose der unterschiedlichen pathologischen Tremorformen basiert überwiegend auf klinischen Kriterien. Die korrekte Zuordnung des Tremors ist entscheidend für folgende Therapieentscheidungen. Die Tremorklassifikation von 1998 der Internationalen Parkinson und Movement Disorder Society[1] wurde 2018 überarbeitet,[2] um ein konsistentere zweidimensionale Klassifikation zu etablieren. Die Phänomenologie des Tremors wird auf Achse 1 abgebildet und die Ätiologie auf Achse 2. Die Tremorsyndrome sind als mit Kernkriterien diagnostizierbare Symptomkonstellationen von Achse 1 Symptomen definiert. Diesen Tremorsyndromen kommen teilweise klar bekannte Ätiologien zu, meistens sind sie aber mehrdeutig. So kann ein typischer Ruhetremor u.a. auf eine idiopathische Parkinson-Erkrankung oder eine Neuroleptika-Behandlung zurückgehen. Umgekehrt kann sich dieselbe Ätiologie in unterschiedlichen Tremorformen manifestieren. Ein Beispiel dafür ist der Tremor beim Fragile X Tremor Ataxie-Syndrom, das sich mit einem Intentionstremor, einem reinen Aktionstremor oder einem Parkinson-Tremor manifestieren kann.[3] Die Logik dieser Klassifikation geht aus von der Festlegung der Achse 1- Kriterien aus deren Kombination sich im Idealfall eine eindeutige Zuordnung zu einem Tremorsyndrom ableiten läßt. Soweit möglich soll dann aus klinischen Hinweisen oder Zusatzuntersuchungen auf die Ätiologie geschlossen werden (Achse 2).

Die klinische Beschreibung gemäß Achse 1 erfolgt anhand eng definierter klinischer Kriterien.

<u>Alter bei Beginn</u>: Das Alter bei Beginn soll möglichst genau erfasst werden

Heredität: Tremor bei Blutsverwandten sollte erfragt werden. Auch andere Bewegungsstörungen sind wichtig (z.B. Dystonie in der Familie von Tremorkranken)

<u>Aktivierungsbedingung</u>: *Ruhetremor* in Entspannung der Extremität: Hand hängt völlig entspannt über die Armlehne. Ruhetremor von Kopf und Bein muss im Liegen untersucht werden. *Haltetremor* in gleichmäßiger Dauerinnervation. einfacher kinetischer Tremor: Auf- und Abbewegung der Hände bei Armvorhalte. *Intentionstremor* bei Zielbewegungen: Finger-Nase-Versuch, umschütten von Wasser. *Aufgaben- und positionsspezifischer Tremor*: Isoliertes Auftreten unter speziellen Bedingungen. *Orthostatischer Tremor*: Auftreten im Stehen. *Fokale Tremores* je nach betroffener Region.

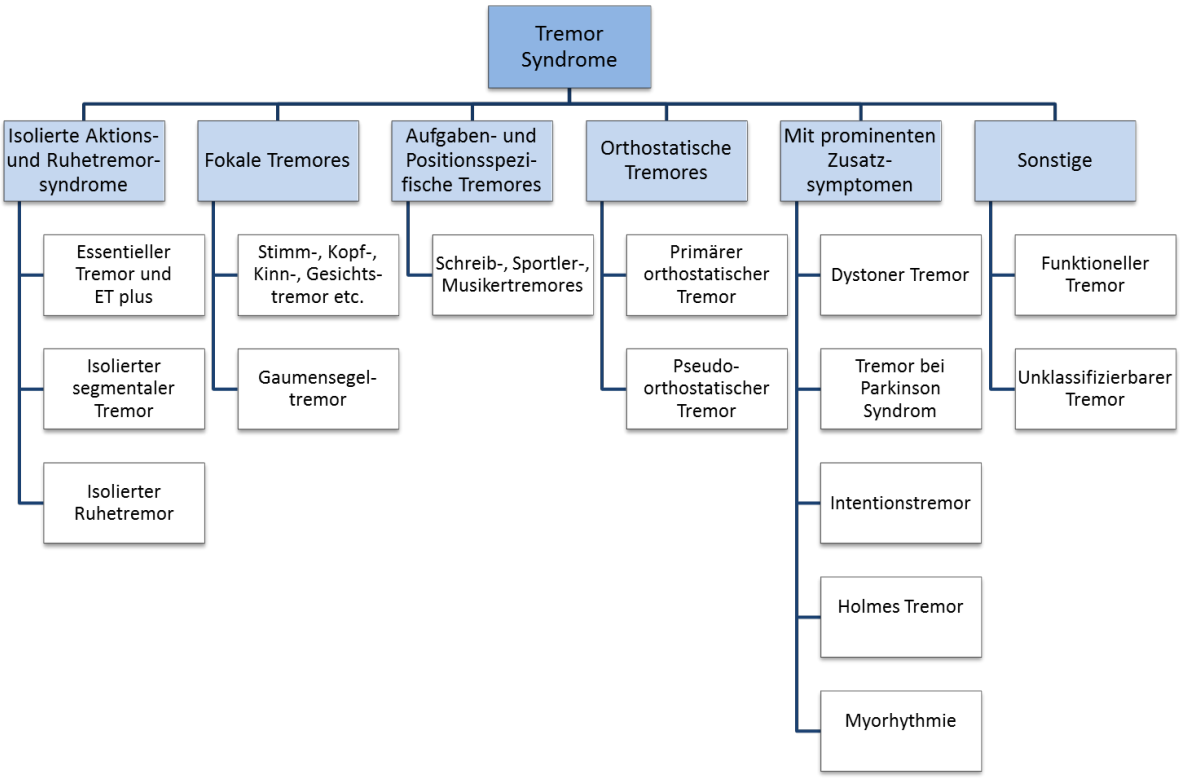
<u>Topographie des Tremors</u>: fokal (Stimme, Kopf, eine Extremität), bi-brachial, segmental (zwei oder mehr zusammenhängende Körperregionen), generalisiert.

Frequenz: Die Tremorfrequenz wird typischerweise in niederfrequent (<4 Hz) mittelfrequent (4-7 Hz) und hochfrequent (>8 Hz) eingeteilt. Frequenz und Amplitude stehen in umgekehrtem Verhältnis.

Weitere Symptome: Eine sorgfältige neurologische Untersuchung ist notwendig, weil zahlreiche neurologische und internistische Syndrome Tremor als fakultatives Symptom haben können (z.B. M. Parkinson-Krankheit, Dystonie-Syndrome, Hyperthyreose)

Diese Untersuchungsergebnisse werden in der Mehrzahl der Fälle ausreichen, um für einen speziellen Patienten eine Syndromdiagnose zu stellen (Siehe Tab. 1). Die Darstellung dieser Leitlinie orientiert sich an diesen diagnostischen Kategorien. Im Einzelfall sind manchmal umfangreiche differentialdiagnostische Untersuchungen zur Diagnose der Tremorätiologie nötig. Dazu wird auf die entsprechenden Lehrbücher verwiesen.

Tabelle 1. Syndromatische Klassifikation des Tremors.



1.2 Allgemeine Empfehlungen zum Management von Tremorpatienten

Vor Behandlung eines Patienten mit Tremor sollten folgende Fragen beantwortet sein:

- Welches Tremorsyndrom liegt vor?
- Haben die diagnostischen Untersuchungen eine behandelbare Ursache erbracht?
- Welche Wünsche und Ansprüche stellt der Patient*in an die Behandlung und welches Risiko ist er/sie bereit einzugehen? Um diese Frage zuverlässig beantworten zu können, ist eine detaillierte Aufklärung mit nachfolgender gemeinsamer Erarbeitung der Behandlungsziele zu empfehlen.

Da die Therapie sich für unterschiedliche Tremorformen und ggf. nach Ätiologie unterscheidet, muss die Frage nach Tremorsyndrom und Ätiologie entschieden werden. Auch wenn die Festlegung des Tremorsyndromes in der Regel gelingt, sind im Zeitverlauf manchmal Diagnose-Änderungen erforderlich. Wenn eine klare Ätiologie vorliegt (Beispiel: Hyperthyreose) wird nach den entsprechenden Leitlinien therapiert. Dies kommt bei wenigen Tremorsyndromen häufig (z.B. Parkinsontremor), sonst eher selten vor. Die Therapieaussichten sind aber auch bei unbekannter Ätiologie besser als ihr Ruf.

Alle Behandlungsansätze des Tremors sind symptomatisch - abgesehen von den wenigen kausal therapierbaren Erkrankungen. Daher ist das Nebenwirkungsspektrum besonders wichtig und das Nutzen-Risiko-Verhältnis muss im Einzelfall abgewogen und mit dem Patienten detailliert besprochen werden. Dies dient auch dazu die Compliance zu erhöhen.

Trotz nachgewiesener Wirksamkeit sind viele Medikamente oder andere Interventionen nicht zur Behandlung des Tremors zugelassen. Daher müssen die Bedingungen für den off-label Gebrauch geprüft werden. Dazu zählen die nachgewiesene Wirksamkeit, ein im Einzelfall günstiges Nutzen-Risikoverhältnis und damit sind die Voraussetzungen für den individuellen Heilversuch erfüllt. In Deutschland wird unter diesen Bedingungen die Kostenersatzpflichtigkeit von den Kassen üblicherweise anerkannt.

1.3 Allgemeine Bewertungskriterien für Interventionen

Die LL-Gruppe hat eine Diskussion zu den Bewertungskriterien geführt. Grundlage aller Bewertungen sind die vorhandenen klinischen Studien und die Feststellung einer statistischen Überlegenheit einer Intervention gegenüber Placebo oder Vergleichspräparat. Für einige der besprochenen Tremorformen gibt es spezifische Schweregrad-Skalen, die in den Studien eingesetzt wurde. Am besten untersucht ist der essentielle Tremor der mit der etablierten Fahn-Skala[4] oder der TETRAS-Skala[5] gemessen werden kann. Der Parkinson Tremor wird meist nur mit den Tremor-Items der Unified Parkinson‘s Disease Rating Scale (UPDRS) bewertet. Neuere spezifischere Skalen liegen für Parkinson-Tremor und orthostatischen Tremor vor, diese sind jedoch bislang noch nicht in größeren klinischen Studien aufgenommen worden. Leider liegen bislang keine klinimetrischen Berechnungen der Schwelle für eine minimale klinische Besserung bei den verschiedenen Tremorformen vor. Die LL-Gruppe hat sich deshalb per consensus auf folgende Aussage festgelegt: Eine Verbesserung der klinischen und/oder accelerometrischen Meßwerte um 40% wird als klinisch relevante Tremorbesserung betrachtet. Wenn Lebensqualitätsmessungen vorliegen, werden diese in die Bewertung aufgenommen. Schwellenwerte lassen sich hier nicht festlegen.

2 Die Behandlung der Tremorsyndrome

2.1 Essentielles Tremorsyndrom und Essentieller Tremor-Plus

2.1.1 Diagnose und Klassifikation

Diagnose: Der essentielle Tremor (ET) ist die häufigste Tremorform mit einer Prävalenz von 1,3 und 5,1 % geschätzt.[6] Unter der Annahme einer minimalen Prävalenz von 0.9% sind in Deutschland etwa 75.000 und weltweit 69 Mio Menschen betroffen. Insgesamt nehmen Prävalenz und Inzidenz des ET ab etwa der 6. Dekade deutlich zu. Oberhalb von 80 Jahren zeigen mehr als 30% der Normalbevölkerung einen pathologischen Tremor.[7] Es gibt keine Geschlechtsbevorzugung.

Diagnostisch ist der essentielle Tremor nach MDS-Konsensus[8] definiert als

1. bilateraler Aktionstremor der oberen Extremitäten mit oder ohne weitere Tremormanifestationen (Kopf, Stimme, Untere Extremitäten charakterisiert.
2. Die Mindestdauer des Tremors beträgt 3 Jahre.
3. Weitere neurologische Symptome wie eine Dystonie, Ataxie, Parkinsonismus, periphere Nervenstörungen sind ausgeschlossen.

Folgende Kriterien unterstützen die Diagnose sind aber nicht obligat: Besserung des Tremors unter Alkohol (50-90% der Patienten) und eine positive Familienanamnese (40-70% der Patienten).

Neuerdings[8] wird der Essentielle Tremor-Plus (ET+) abgegrenzt, der diagnostiziert wird, wenn eines der folgenden neurologischen Symptome (‚soft signs‘) vorliegt: Gestörter Seiltänzergang, Fragliche dystone Symptome, Diskrete Gedächtnisstörung, Ruhetremor, Andere diskrete neurologische Auffälligkeiten. Für all diese Symptome muss gelten, dass sie nicht so deutlich ausgeprägt sind, dass eine andere neurologische Syndromdiagnose gestellt werden kann (z.B. Dystonie, Parkinson, Ataxie). Hintergrund für diese diagnostische Kategorie ist die Annahme, dass bei diesen Patienten sich eine andere Erkrankung manifestieren könnte, die diesen ‚unspezifischen‘ Aktionstremor als Frühsymptom hat. Bisherige Studien[9] haben gezeigt, dass nach dieser Neudefinition mehr als die Hälfte der Patienten in die Kategorie ET+ einzuordnen sind. Entscheidend für diese Leitlinie ist aber, dass alle bislang vorliegenden Studien ET und ET+-Patienten gleichermaßen eingeschlossen haben und es daher bislang keine spezifischen Therapieoptionen für die beiden Untergruppen gibt.

Ätiologisch kommen zahlreiche andere Erkrankungen und genetische Erkrankungen in Frage. Genetische Untersuchungen sollten nur bei klinischem Verdacht durchgeführt werden.

Folgende Feststellungen zur Diagnosestellung des essentiellen Tremors sind derzeit state-of-the-art:

- Die Diagnose des essentiellen Tremors soll gestellt werden, wenn ein bilateraler Halte-und Aktionstremor der oberen Extremitäten mit oder ohne andere topographische Tremorlokalisationen vorliegt, der mindestens 3 Jahre besteht und für dessen Verursachung keine andere zuordenbare Erkrankung gefunden werden kann.

- Nach Hinweisen für das Vorliegen eines ET+ soll gesucht werden. Dazu zählen minimale aber nicht zu einer Syndromdiagnose ausreichende Hinweise auf Parkinsonismus (z.B. leichter Rigor), Dystonie oder Ataxie, gestörter Seiltänzergang, Ruhetremor oder kognitive Einschränkungen.
- Bei Erstdiagnose eines ET/ET+ mit erst kurzem Verlauf (< 3 Jahre) kommt differentialdiagnostisch ein verstärkter physiologischer Tremor in Frage. Am häufigsten ist er bedingt durch Medikamenteneinnahme und Hyperthyreose. Diese Diagnosen sollen ausgeschlossen werden.
- In dieser klinischen Situation kommen zahlreiche seltene genetische Ursachen für das ET/ET+-Syndrom in Frage. Eine ungezielte Abarbeitung dieser Möglichkeiten sollte nicht erfolgen. Untersuchungen sollen nur bei klinischem Verdacht erfolgen.

2.1.2 Medikamentöse Behandlung

PICO-Frage: Führen bei Patient*innen mit Essentiellem Tremor die Medikamente Propranolol, Primidon und Topiramat im Vergleich zu keiner Therapie zu einer klinisch relevanten Tremorreduktion?

Empfehlung (Therapie des ET 1) **Stand 2021**

Propranolol soll zur Behandlung des essentiellen Tremors (ET/ET+) eingesetzt werden. Typische Nebenwirkungen und Kontraindikationen können den Einsatz begrenzen. ⇑⇑

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung (Therapie des ET 2) **Stand 2021**

Primidon soll zur Behandlung des essentiellen Tremors (ET/ET+) eingesetzt werden (off label). Typische Nebenwirkungen und Kontraindikationen können den Einsatz begrenzen. ⇑⇑

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung (Therapie des ET 3) **Stand 2021**

Topiramat soll zur Behandlung des ET/ET+ eingesetzt werden (off label). Nebenwirkungen und Kontraindikationen können den Einsatz begrenzen. Hohe Abbruchraten in den Studien sowohl in den Verum als auch in den Placebo-gruppen wegen lästiger, aber nur ausnahmsweise gefährlicher Nebenwirkungen, sind bekannt. ⇑⇑

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung (Therapie des ET 4) **Stand 2021**

Medikamente erster Wahl zur Behandlung des essentiellen Tremors sind: Propranolol (30-240 mg), Primidon (62,5-750 mg) (off label) und Topiramat (200-400 mg) (off label). Die Antitremor-Wirksamkeit liegt für die 3 Interventionen im Bereich zwischen 35% und 60%. Die Auswahl der individuell geeigneten Intervention orientiert sich an den Kontraindikationen und der individuellen Verträglichkeit. Die Kombination von Primidon (250 mg) und Propranolol (80 mg) war besser wirksam als jede Behandlung für sich.

Die aktuelle Studienlage erlaubt keine gesonderten Therapieempfehlung für die wichtigen Untergruppen junger oder älterer Patienten. Pragmatisch werden bei älteren Patienten häufiger Primidon und bei jüngeren Patienten häufiger Betablocker eingesetzt. Langsame Eindosierungsschemata werden pragmatisch empfohlen. Alternativ kann Topiramat eingesetzt werden. Für Propranolol und Primidon ist eine additive Wirkung gezeigt. Wenn ein Medikament nur unbefriedigend wirksam ist oder Nebenwirkungen zeigt, sollten die verbleibenden Medikamente eingesetzt werden. ⇑

Konsensstärke: 100 %

Propranolol

Der MDS-EBM review hat 13 Level-I-Studien eingeschlossen,[10, 11 12-22] und folgende Ergebnisse erbracht: Einbezogen wurde 13 Level I-Studien mit 255 Patienten mit ET, die Propranolol mit Placebo (n=9), oder aktivem Vergleichspräparat (n=4, langwirksames Propranolol, Metoprolol (n=2) und Olanzapine) untersucht haben. Mittlere Behandlungsdauer 3,5 Wochen (1,5-8 Wochen). Nur zwei Studien hatten ein paralleles design. Mittlere Studienqualität: 67% (53-100%). Unterschiedliche Dosen: bis 240 oder 360mg/TD. Propranolol erbrachte eine signifikante Verbesserung für Akzelerometrie, klinische Skalen für Tremorschweregrad, Aufgabendurchführung, Aktivitäten des täglichen Lebens oder Patientenerhobene Verbesserung. Responder rate: 50-70%. Abbruch wegen Nebenwirkungen (Bronchospasmus, Bradykardie) bei < 10%. Weitere beobachtete klinisch relevante Nebenwirkungen Benommenheit, Müdigkeit, gestörte Sexualfunktion. Kurz- und langwirksames Propranolol waren hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkung vergleichbar.[19]

Seit 2016 ist keine randomisierte, kontrollierte Studie hinzugekommen aber in einer Studie wurde die Wirkung von Propranolol auf Hand- und Kopftremor bei essentiellem versus dystonem Tremor in einem open-label design untersucht hat.[23] (Qualitätsscore: 83%) Diese Studie hat 14 Patienten mit ET und 15 Patienten mit dystonem Tremor eingeschlossen. Die Wirkung einer 14-tägigen stabilen Therapiedauer auf Handtremorscores und Kopftremorscores wurde evaluiert. Die Dosis lag zwischen 40 und 120 mg. Für die Fragestellung ist der Propranolol-Arm relevant. Es fand sich ein signifikanter Effekt auf den Halte- und Aktionstremor in der ET-Gruppe gemessen sowohl mit klinischen wie auch Bewegungssensoren. Die Effektstärke lag bei ca. 50%.

Wirkungsstärke: Aussagen über die Wirkungsstärke von Propranolol sind schwierig, weil die Mehrheit der einbezogenen Studien keine anerkannten klinischen Skalen verwendet hatte. Die Mehrzahl der

Studien zum Propranolol hat akzelerometrische Messungen verwendet. Eine Analyse dieser Studien[24] hat eine mittlere Tremorverbesserung von 41% erbracht (range: 20%-67%).[10, 15, 17, 19, 25-28]

Allgemeine Kontraindikationen: Obstruktive Atemwegserkrankungen, Bradykardie (Ausnahme mit Herzschrittmacher versorgte Patienten), AV-Block zweiten oder dritten Grades. insulinpflichtiger Diabetes mellitus mit Hypoglykämieneigung, da Warnsymptome kupiert werden können, schwere pAVK, orthostatische Hypotonie mit Sturzneigung.

Nebenwirkungen in den Studien: Bradykardie, Hypotonie, Kopfschmerzen, Schwindel. In einer Metaanalyse größerer Studien mit dem Zielsymptom Hypertension wurden Fatigue, Depression, abnehmende Libido, Anorexie und Konzentrationsstörungen signifikant häufiger angegeben und damit eine organische depressive Störung als mögliche Nebenwirkung erwogen.[29]

Primidon

Der MDS-review hat 8 Studien in die Auswertung einbezogen[17, 30-36], die insgesamt 274 Patienten mit ET gegen Placebo (n=6) oder Phenobarbital (n=2) untersuchten. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 10 Wochen (3-52). Nur 2 Studien waren parallel durchgeführt worden. Die mittlere Studienqualität lag bei 66,8% (52,8-78,9). Primidon-Dosen von 150-750 mg wurden erprobt. Signifikante Verbesserungen gegenüber Placebo wurden für akzelerometrische Werte, klinische Skalen für Tremorschwere, Aufgabenausführung und Aktivitäten des täglichen Lebens gefunden. In einer 1-Jahresstudie (250 bzw. 750 mg) wurde keine Toleranzentwicklung nachgewiesen. Im Therapievergleich zwischen Propranolol (120mg TD) gegen Primidon (250-750mg) zogen zwar mehr Patienten Primidon vor, aber Primidon verursachte mehr Nebenwirkungen, besonders Unwohlsein, Schwindel, Standunsicherheit selbst bei initialen Dosen von 62,5 mg[17]. Insgesamt war die häufigste Nebenwirkung (23%) eine akute Reaktion auf Primidon mit Übelkeit, Schwindel, Gangunsicherheit und allgemeinem Krankheitsgefühl[30].

Wirkungsstärke: Vergleichbar zu Propranolol kann die Wirkungsstärke aus früheren akzelerometrisch kontrollierten Studien geschätzt werden. Dies ergab eine mittlere Tremorreduktion von 57% (range: 35-76%) aufgrund von 4 Studien erbracht.[17, 30, 31, 37]

Nebenwirkungen und Kontraindikationen: Bei den Studien sind unspezifische Nebenwirkungen (Sedation, Müdigkeit und Tagesschläfrigkeit) aufgetreten. Bei Therapieeinleitung heftigste akute Reaktionen mit Schwindel, Übelkeit Erbrechen, allgemeinem Krankheitsgefühl auftreten, die so häufig sind dass die Patienten vorgewarnt werden müssen. Anwender empfehlen dies durch sehr niedrige Anfangsdosierungen (<62,5 mg) mit langsamer Steigerung aufzufangen, was allerdings bei einem Vergleich von gelöstem und in Tablettenform gegebenen Primidon (25mg) angezweifelt wurde.[35]

Bei gleicher Wirksamkeit von Propranolol, Primidon, Topiramat soll die Auswahl nach den Bedürfnissen der Patienten - nämlich Verträglichkeit, Beeinflussung von Komorbiditäten und möglichen Wechselwirkungen mit Begleitmedikamenten – erfolgen.

Primidon wirkt als Enzyminduktor über die Cytochrom-P450 Isoenzyme CYP1A2, CYP3A6, CYP2B, CYP2C, CYP3A4 und induziert Uridin-Glucuronosyltransferase. Infolge der Enzyminduktion kommt es

in der Eindosierungsphase zu einer Wirkspiegelabnahme zahlreicher Medikamente die hepatisch metabolisiert werden (u.a. Betablocker und Statine).

Eine Abnahme der antikoagulatorischen Wirkung von Vitamin K-Antagonisten wurde in Fallberichten beschrieben.[38] Die gleichzeitige Anwendung von Primidon und Warfarin bzw. anderen Kumarin-Derivaten verursacht eine deutliche Reduktion der Warfarin- bzw. Kumarinkonzentration. Bei gleichzeitiger Verabreichung ist laut Fachinformation der Gerinnungsstatus zu überwachen und eine entsprechende Dosisanpassung vorzunehmen (siehe Fachinformation).

Die allgemeine klinische Erfahrung mit der gleichzeitigen Verabreichung von Primidon und Nicht-Vitamin K-Antikoagulanzien (NOAKs) ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt begrenzt.[39] Eine Kombination von Primidon und NOAKs sollte aufgrund des Interaktionspotentials mit möglicher Abnahme der antikoagulatorischen Wirkung vermieden werden, zumal ein einfaches Monitoring mit diesen Substanzen im Gegensatz zu Vitamin K-Antagonisten wie Phenprocoumon nicht möglich ist.

In der Abdosierungsphase von Primidon ist auf die mögliche Deinduktion zu achten, die zu steigenden Wirkspiegeln anderer Pharmaka führen kann.

Topiramat

Neben dem MDS EBM review gibt es für Topiramat eine Cochrane Metaanalyse[40]. Der MDS-EBR hat 4 Placebo-kontrollierte Level I-Studien mit 322 Patienten mit ET als Monotherapie oder als add-on-Therapie ausgewertet[41-44]. Die mittlere Studiendauer betrug 10,5 Wochen (2-24 Wo). Die mittlere Studienqualität liegt bei 79,9% (65-90). Die mittlere effektive Dosis lag bei 215-333mg/TD (n=3). Tremorschweregrad und Aktivitäten des täglichen Lebens waren bei drei der 4 Studien verbessert. Hauptnebenwirkungen waren Parästhesien, Konzentrationsstörungen, Gewichtsverlust und Übelkeit. Nebenwirkungen führten in einer der Studien bei 31,9% der Topiramat-Behandelten und bei 9,5% der Placebobehandelten zum Studienabbruch[44] in zwei anderen Studien bei 38%[41] bzw 54%[42]. Die Cochrane Metaanalyse kommt zu dem Ergebnis, dass nur begrenzte Daten sehr niedriger Evidenz vorliegen, die die offensichtliche Wirksamkeit aber behandlungsbegrenzende Nebenwirkungen zeigen.

Wirkungsstärke: Messungen mit der TRS und der TETRAS stehen zur Verfügung aus 3 Studien (n=161 Pat mit Topiramat).[41, 42, 44] Die mittlere Tremorverbesserung liegt bei 36% (range: 26-40%).

Drop-outs wegen Nebenwirkungen: Bei der Behandlung war die drop-out rate (n=170 Patienten)[42, 44] wegen Nebenwirkungen bei 42% in der Verum-Gruppe und bei 20% in der Placebo-Gruppe.[42, 44]

Nebenwirkungen der Kontrollierten Studien: Die wichtigsten Nebenwirkungen der Tremorstudien waren Parästhesien, Übelkeit, Gewichtsabnahme und Konzentrationsstörungen.

Kontraindikationen: Schwangere und gebärfähige Frauen ohne wirksame Kontrazeption. Nierensteine.

PICO-Frage: Führt bei Patient*innen mit Essentiellem Tremor die Behandlung mit Botulinumtoxin im Vergleich zu keiner Therapie zu einer klinisch relevanten Tremorreduktion?

Empfehlung (Therapie des ET 5) **Stand 2021**

Die Behandlung des Händetremors mit Botulinumtoxin kann erwogen werden. Die Wirkstärke liegt im Bereich der oralen Medikamente. Sie kann aber mit einer relevanten, reversiblen Muskelschwäche verbunden sein. Die Therapie erfordert eine besondere Ausbildung des Behandlers.[ii]

Die Therapie kann daher nur mit diesen Einschränkungen empfohlen werden. ⇔

Konsensstärke 83,3 %

Botulinumtoxin

Die Injektion von Botulinumtoxin in den Beuge- und Streckmuskel des Handgelenks wurde in zwei doppelblinden Studien über 16 Wochen getestet.[45, 46] Es wurden fraktionierte Injektionen zwischen 50 und 100 mouse-units verwendet. Die Tremorbesserung betrug zwischen 50% und 68%, wenn akzelerometrische Daten oder klinische Skalen verwendet wurden. Die Verbesserung ging bei 30 % der Niedrigdosis- und 70 % der Hochdosisgruppe mit einer Schwäche einher, die bis zu 30 % der Ausgangsgriffkraft betrug. Zwei weitere Studien mit einem anderen Injektionsschema, signifikanten Verbesserungen und deutlich geringeren Nebenwirkungen wurden inzwischen berichtet[47-49]. Die funktionelle Verbesserung, gemessen mit der sickness impact profil Skala, war nicht signifikant. Es handelt sich um eine Behandlung, die spezialisierte Fähigkeiten des Arztes und viel Erfahrung erfordert. Zusätzlich können der Einsatz der Elektromyographie oder Ultraschallbildgebung zur Injektion das Ergebnis verbessern.[50]

PICO-Frage: Welche weiteren Medikamente sind bei Patient*innen mit Essentiellem Tremor wahrscheinlich oder nachgewiesenermaßen unwirksam oder werden wegen Nebenwirkungen nicht empfohlen?

Empfehlung (Therapie des ET) **Stand 2021**

Für die Behandlung des essentiellen Tremors kann auf Atenolol oder Sotalol oder Gabapentin oder Theophyllin wegen nicht überzeugender Wirksamkeit verzichtet werden. ⇔

Konsensstärke: 91,7 % (11/12)

Empfehlung (Therapie des ET) **Stand 2021**

Für die Behandlung des essentiellen Tremors kann auf Clozapin wegen nicht überzeugender Wirkung und potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen verzichtet werden. ⇔

Konsensstärke: 91,7 %

Empfehlung (Therapie des ET) **Stand 2021**

Wegen der allgemeinen relativen Kontraindikationen gegen eine Dauertherapie mit Benzodiazepinen sollte der essentielle Tremor nicht mit Alprazolam oder Clonazepam behandelt werden - trotz vorhandener bzw. fraglicher Wirksamkeit. ⇓

Ausnahme: Bei milden Formen kann Alprazolam als Bedarfsmedikation (streng begrenzt auf max. 1x/ Woche) erwogen werden. ⇔

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung (Therapie des ET) **Stand 2021**

Folgende Medikamente sollen wegen fehlendem oder nicht-signifikantem Nutzen zur Behandlung des essentiellen Tremors nicht eingesetzt werden: Levetiracetam, Trazodon, Pindolol, Acetazolamid, Mirtazapin, 4-Amino-Pyridin, Pregabalin, Nifedipin und Verapamil ⇓⇓

Konsensstärke: 100 %

Weitere medikamentöse Behandlungen

Andere Betablocker haben sich, wenn auch in kleinen Studien, als nützlich erwiesen. Atenolol wurde in drei Studien untersucht,[26, 51, 52] Sotalol wurde in zwei Studien verwendet.[51, 52] Für Gabapentin wurde in einer Studie keine Wirkung gezeigt[53] und in zwei Studien wurde eine 50%ige Verbesserung festgestellt[21, 54]. Theophyllin hat sich in einer kleinen Doppelblindstudie als wirksam erwiesen[20] ohne dass bislang eine bestätigende Studie vorliegt.

Alprazolam wurde in 2 Studien untersucht[34, 55] und wird von dem MDS-review als möglicherweise wirksam eingestuft. Clonazepam wurde als nützlich bei ET mit Intentionstremor beschrieben,[56] aber eine andere kleine Studie konnte dies nicht reproduzieren.[57] Eine Dauertherapie mit diesen Benzodiazepinen ist aber aufgrund des Suchtpotentials nicht akzeptabel.

Clozapin wurde als wirksam beschrieben, wenn eine Testdosis (6,25 mg) einen positiven Effekt zeigte.[58] Clozapin wird wegen seiner schlafinduzierenden Wirkung nachts verabreicht. Es ist nicht für den essentiellen Tremor zugelassen. Clopazin kann eine Leukopenie, insbesondere für neutrophile Leukozyten bei 5 % der Patienten, selten eine lebensbedrohliche Agranulozytose und in einigen Fällen zusätzlich eine Thrombozytopenie verursachen. Häufige Blutbildkontrollen müssen durchgeführt werden, häufiger in den ersten Wochen und Monaten, aber solange die Behandlung aufrechterhalten wird. Andere möglicherweise wirksame Medikamente wurden berichtet, wie Flunarizin,[59] das auch das Potential für Parkinsonismus als Nebenwirkung hat. Alle diese Medikamente werden in der täglichen Praxis nicht eingesetzt.

Für einige Medikamente wurde keine Wirksamkeit oder kein signifikanter Nutzen nachgewiesen, wie Levetiracetam, Trazodon, Pindolol, Acetazolamid, Mirtazapin, 4-Amino-Pyridin, Pregabalin, Nifedipin und Verapamil.[60]

PICO-Frage: Kann Metoprolol anstatt Propranolol zur Behandlung des Essentiellen Tremors eingesetzt werden?

Empfehlung	Stand 2021
Die Wirksamkeit von Metoprolol zur Behandlung des essentiellen Tremors ist durch die vorliegenden Studien nicht zweifelsfrei belegt. Daher sollte Metoprolol bei der gegebenen ungünstigen Evidenzlage nicht als Ersatz für Propranolol zur Behandlung des essentiellen Tremors eingesetzt werden. ⇓	
Konsensstärke: 100 %	

Metoprolol

Wegen der breiten Verschreibung von Metoprolol für internistische Indikationen (Hypertension, Herzrhythmusstörungen) wurde die Studienlage für Metoprolol evaluiert: Eine erste Studie bei 23 Patienten erbrachte keine signifikanten Ergebnisse[16] war aber von minderer Qualität (44%). In einer weiteren Studie an 23 Patienten[61] wurde 150mg Metoprolol und Propranolol (120 mg) akut gegeben und der Tremor vor und nach Einzelgabe evaluiert. Der Tremorschweregrad wurde mit Akzelerometrie bestimmt. Die signifikante Tremorreduktion betrug für Metoprolol 54% und für Propranolol 57%. Eine weitere Studie fand bei 13 von 23 Patienten eine Wirkung von Metoprolol auf den Tremor (Studienqualität: 44%). Bei einer cross-over Nachfolgestudie an 16 Patienten über je zwei Wochen Behandlungsdauer wurde dieser Befund nicht bestätigt[62](Studienqualität: 22%). 240 mg Propranolol hatte eine bessere Wirkung (K: 45% akzelerometrische Tremorreduktion, $p<0.02$) als 300mg Metoprolol (k: 32% akzelerometrische Tremorreduktion, n.s.) über 2 Wochen. Metoprolol war dabei Placebo nicht überlegen.

Nebenwirkungen der kontrollierten Studien: Die reflektorische Tachykardie beim Aufstehen wurde von Metoprolol und Propranolol im gleichen Umfang reduziert.[61, 62] Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Kurzatmigkeit, Sedierung/Depression waren häufige Nebenwirkungen.

Kontraindikationen: dekompensierte oder manifeste Herzinsuffizienz, AV-Block 2. Oder 3. Grades, Bradykardie, Hypotonie, Azidose, Asthma bronchiale, periphere Durchblutungsstörungen, unbehandeltes Phäochromozytom, gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmern.

2.1.3 Invasive und läsionelle Therapien

Die Behandlung des Tremors mit invasiven Methoden geht zurück auf die 50-er Jahre des letzten Jahrhunderts.[63] Damals wurden Läsionen vorwiegend im Thalamus mit Radiofrequenzerhitzung im Thalamus entwickelt. Das Grundprinzip der selektiven Zerstörung oder elektrischen Modulation von Anteilen der mutmaßlichen Tremorschleife des ZNS wurde mittlerweile mit verschiedenen invasiven Methoden entwickelt und auch in zahlreichen Kerngebieten eingesetzt, von denen einige für die Tremorbehandlung relevant sind. (Eine detaillierte Beschreibung der invasiven Verfahren findet sich im Methodik-Anhang).

Tiefe Hirnstimulation zur Behandlung des essentiellen Tremors (ET/ET+, medikamentenresistent)

PICO-Frage: Führt bei Patient*innen mit Essentiellem Tremor die tiefe Hirnstimulation des Thalamus im Vergleich zur Standardbehandlung zu einer klinisch relevanten Tremorreduktion?

Empfehlung	Stand 2021
Die unilaterale tiefe Hirnstimulation des Thalamus sollte schwer betroffenen Patienten mit medikamentenresistentem essentiellem Tremor angeboten werden. Die Abklärung der individuellen Indikation bleibt den Spezialzentren vorbehalten. ⇑	
Konsensstärke: 100 %	

Empfehlung	Stand 2021
Die bilaterale tiefe Hirnstimulation des Thalamus sollte schwer betroffenen Patienten mit ET oder ET-Patienten mit schwerem axialem Tremor (Stimmtremor oder Kopftremor) angeboten werden, wenn die Symptome medikamentenresistent sind. Die Abklärung der individuellen Indikation bleibt den Spezialzentren vorbehalten. ⇑	
Konsensstärke: 100 %	

Es gibt mehrere prospektive, offene Studien und Fallserien aber keine randomisierte kontrollierte Studie von Vim-DBS gegen medikamentöse Behandlung oder Placebo. Metaanalysen dazu liegen vor. [64-67]. Die Mehrzahl der Studien berichtet Ergebnisse zur unilateralen Stimulation. Die qualitative beste Studie ist eine prospektive, nicht-kontrollierte, multizentrische Studie (n=126 Patienten), mit unilateraler (n=79 oder bilateraler (n=47) Stimulation und Video-verblindeter Hauptoutcome-Messung (QS: 77%).[68] Eine Klasse I-Studie hat die Vim-DBS in einem heterogenen Patientenkollektiv mit der Radiofrequenzthalamotomie verglichen.[69]

Die mittlere Verbesserung durch unilaterale DBS (kumulierte Daten aus 14 Studien[68, 70-80] für den kontralateralen Tremor liegt im Kurzzeitverlauf (≤ 1 Jahr) bei 82 % und für den Gesamttremorscore bei 57 %. Die größte Studie hat eine signifikante Verbesserung des lateralisierten Scores bei video-verblindeter Messung um 65 % nach 6 Monaten und des Gesamtscores um 58 % gezeigt. Bei unverblindeter Messung betrugen diese 74% und 72%.[68] Jüngere Publikationen verwenden auch einen Lebensqualitätsscore (QUEST)[81] und die Verbesserung durch die unilaterale Vim-DBS lag bei 33%.[68, 82]

Die Dauerhaftigkeit der Tremorsuppression bei Patienten mit ET ist noch nicht abschließend geklärt. Die mittlere Besserung des kontralateralen Tremors (lateralisierter Tremorscore) im Vergleich zum Status vor Operation wurde dazu nach 1, 2-5 und > 5 Jahren aus den vorhandenen retrospektiven Studien berechnet. Diese Besserung liegt nach 1 Jahr bei 82%[68, 70-72, 74-76, 79, 80] (n=412 Patienten), nach 2-5 Jahren bei 74%[75, 77, 78, 80] (n=159) und 54%[70, 73, 77, 79, 80, 83, 84] (n=153). Daher gibt es eine Wirkungsreduktion, die von den Patienten auch erkannt wird.[85] Es ist unwahrscheinlich, dass dies nur auf die Krankheitsprogression zurückzuführen ist[79], aber dies muss weiter untersucht werden.[86]

Unabhängig davon gibt es Patienten, die eine kurzfristige Gewöhnung mit einer Abnahme der Wirkung innerhalb von Stunden oder Tagen entwickeln. Dies kann auf eine relative Fehlplatzierung der Elektrode oder andere Gründe zurückzuführen sein, die beeinflußt werden können.[87]

Die unerwünschten Ereignisse der DBS und insbesondere der Vim-DBS bei ET sind besser bekannt als bei jeder anderen invasiven Tremortherapie. Eine aktuelle Übersichtsarbeit[88] fand bei einer gepoolten Analyse von Patienten aus verschiedenen Studien eine durchschnittliche Rate für intrakranielle Komplikationen von 3,4 %. Die jährlichen Hardware-Entfernungsraten lagen bei 2,4 % und die Raten für die Revision der Elektroden lagen bei 2,6 %. Die chirurgischen Nebenwirkungen sind bei den meisten Indikationen ähnlich, unterscheiden sich aber in quantitativer Hinsicht. So treten z.B. Blutungen und Schlaganfälle bei PD-Patienten häufiger auf (2%) als bei ET-Patienten (0,74%). Möglicherweise steigt das Risiko für Blutungen mit der Anzahl der verwendeten Mikroelektroden[88, 89] sicher besteht ein erhöhtes Risiko bei hypertensiven Patienten.[90] Ein weiteres häufiges Problem sind Infektionen, die je nach Studie in 3-10% auftreten[91-94]. Die Infektionsraten variieren in der Literatur stark. Unter den DBS-bedingten Infektionen sind Hautinfektionen und hardwarebedingte Komplikationen die häufigsten. Intrakranielle Infektionen erfordern meist eine Explantation des Systems, was bei Infektionen entlang des Kabels oder um den Impulsgenerator nicht notwendig ist[92-94]. Die DBS-Operation hat eine durchschnittliche Morbiditätsrate von 0,4 %, die hauptsächlich durch intrakranielle Blutungen verursacht wird.[95, 96] Der Einsatz hochentwickelter Behandlungsplanungssoftware in Verbindung mit multiplanarer dreidimensionaler Bildgebung kann die Morbidität erheblich senken. Um die Effizienz zu vergleichen, Hindernisse im Arbeitsablauf zu identifizieren und die Morbiditätsrate zu reduzieren, wurden die wichtigsten Schritte im Arbeitsablauf der DBS-Chirurgie als Standard Operating Procedure beschrieben.[91]

Auch die Stimulation kann unerwünschte Ereignisse verursachen. Muskelkontraktionen, Parästhesien, Dysarthrie, Gliedmaßen- oder Gangataxie werden in der Regel bei der monopolaren Überprüfung des therapeutischen Fensters jedes einzelnen Kontakts früh nach der Operation untersucht. Ziel ist es, die Stimulationsstärke so anzupassen, dass ein zufriedenstellendes Ergebnis der Tremorunterdrückung ohne solche Nebenwirkungen erreicht wird. Dies gelingt auch für die Mehrzahl der Nebenwirkungen. Bei Ataxie und Gangstörungen kann dies schwierig aber sein. Dies ist möglicherweise auf die Stimulation retrograder Fasern zum Kleinhirn zurückzuführen und es handelt sich um eine reversible stimulationsinduzierte Nebenwirkung, die durch eine Absenkung der Stimulationsamplitude reversibel ist.[97] Auch Sprachstörungen sind häufig und wurden in einer Metaanalyse mit 12,3 % nach unilateraler und 41,4 % nach bilateraler Vim-BDS festgestellt[98]. Durch eine Anpassung der Stimulationsstärke sind diese aber ebenfalls reversibel. Manchmal treten Sprachstörungen aber schon bei Stimulationsstärken auf, die gerade eine ausreichende Tremorreduktion bieten. Für die Langzeitbehandlung kann dies eines der Probleme sein, die nicht zufriedenstellend gelöst werden können und 2 Stimulationseinstellungen erfordern, zwischen denen der Patient dann wählen kann.

Insgesamt ist die Vim-DBS eine wirksame und sichere Behandlungsmethode, die derzeit das Standardverfahren darstellt. Die unilaterale tiefe Hirnstimulation im Thalamus ist wirksam zur Behandlung des schweren ET. Bis heute fehlt die letzte Bestätigung der Wirksamkeit durch eine prospektive Vergleichsstudie. Die kontralaterale Tremorreduktion liegt auch mit objektiver Messung

und bei geblindetem Video-rating um 80%. Die Lebensqualität wird wahrscheinlich verbessert. Sie hat ein akzeptables Risikoprofil mit spezifischen operationsbedingten Risiken.

Bilaterale Thalamusstimulation

Zur bilateralen Vim-DBS gibt es nur retrospektive Studien,[79, 84, 99] die eine bessere Wirkung als die unilaterale Stimulation zeigen (70% für den Gesamtscore). Die Verbesserung kontralateral zur operierten Seite war ähnlich wie nach der einseitigen OP auf der Gegenseite.[99] In den zweizeitig durchgeführten Studien treten proportional mehr Nebenwirkungen auf. Nach bilateraler Stimulation wurde eine Verbesserung der Lebensqualität von 38% berichtet.[84] Die unilaterale Stimulation hat aber auf sogenannte Mittellinien-Tremore (Kopftremor, Stimmtremor, Oberkörperwackeln) einen geringeren Einfluss als die bilaterale Stimulation (s.u.).[99, 100]

Bislang fehlen randomisierte Vergleichsstudien der bilateral tiefen Hirnstimulation des Thalamus/zona Incerta gegen die medikamentöse Behandlung. Retrospektive Studien sowie wenige offene, unkontrollierte, prospektive Studien zeigten jedoch übereinstimmend positive Behandlungsergebnisse. In den vergangenen 20 Jahren ist die bilaterale tiefe Hirnstimulation im Vergleich zur unilateralen Stimulation zur Standardbehandlung in den meisten Zentren derdeutschsprachigen Ländern geworden. Damit soll vermieden werden, dass ein zweiter Eingriff erforderlich wird bei dieser in aller Regel bilateral betroffenen Patientengruppe. Unter Einbeziehung der klinischen Wertung und aufgrund der übereinstimmend positiven Behandlungsergebnisse der retrospektiven Studien und der wenigen offenen prospektiven Studien kommt die Konsensusgruppe daher zu dem Ergebnis, dass bilateral schwer betroffenen Patienten oder Patienten mit axialem Tremor (Stimmtremor oder Kopftremor) die bilaterale Vim-Stimulation angeboten werden sollte.

Fokussierte Ultraschallbehandlung zur Behandlung des ET (ET/ET+, medikamentenresistent)

PICO-Frage: Führt bei Patient*innen mit Essentiellem Tremor die Thalamotomie mit der fokussierten Ultraschall-Therapie (Magnetresonanz tomographie-gesteuert; MRgFUS) im Vergleich zur Standardbehandlung zu einer klinisch relevanten Tremorreduktion?

Empfehlung	Stand 2021
Die unilaterale fokussierte Ultraschallbehandlung (MRgFUS) sollte Patienten mit medikamentenresistentem essentiellem Tremor angeboten werden, wenn eine einseitige Behandlung aussichtsreich ist und / oder eine Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten trotz nur unilateraler Tremorreduktion anzunehmen ist. Die Festlegung der individuellen Indikation bleibt den Spezialzentren vorbehalten. ⇑	
Konsensstärke: 100 %	

Empfehlung	Stand 2021
Die bilaterale fokussierte Ultraschallbehandlung (MRgFUS) kann vorerst - wegen fehlender Studien und der Vorerfahrung schwerer dysarthrischer Nebenwirkungen bei Radiofrequenz-Thalamotomien – nur im Rahmen prospektiver Studien und Register erwogen werden. ⇔	
Konsensstärke: 92,3 %	

Obwohl der fokussierte Ultraschall erst vor wenigen Jahren eingeführt wurde, ist die Qualität der Evidenz für die Behandlung am besten, da es eine randomisierte Studie im Vergleich zur Scheinbehandlung gibt.[101] Bisher gibt es verlässliche Daten nur für die unilaterale Stimulation. Diese zeigte eine 70%-ige Verbesserung des lateralisierten Scores im Vergleich zu 3% in der Sham-Gruppe und eine 41%ige Verbesserung des Gesamttremor-Scores im Vergleich zu 2% in der Sham-Gruppe. Die Verbesserungen in den vier Open-Label-Studien[84, 102-104] waren ähnlich und nicht unerwartet sogar besser. Die meisten Studien verwenden den Vim als Ziel, aber wie bei der DBS oder der Radiofrequenz-Läsion verwenden einige Gruppen die Eingangsregion des zerebellothalamischen Trakts[105, 106], die zuerst von Velasco beschrieben wurde[107]. Die Ergebnisse sind für beide Ziele sehr ähnlich.

Es wurden Effekte nach 2 Jahren[108, 109]und bis zu 4 Jahren[110] berichtet. Insgesamt waren die Ergebnisse für diesen Zeitraum stabil mit einem möglichen kleinen Rückgang. Es traten keine zusätzlichen unerwünschten Ereignisse auf.

Scores für Verbesserungen des Kopf- und Stimmtremors werden nicht spezifisch gezeigt, aber einige Studien erwähnen keine[111] oder nur leichte[101, 103] Verbesserung dieser Mittellinien-Tremores.

In einer gepoolten Analyse der Therapiekomplikationen von 170 Patienten[112] wurden selten schwere Nebenwirkungen berichtet (1,7%). Parästhesien, Taubheitsgefühle, Ataxie und Gleichgewichtsstörungen sind bei 18 % der Patienten über 12 Monate persistierend, jedoch meist von geringem Schweregrad. Blutungen und Infektionen traten nicht auf.

Mit der derzeit verfügbaren Technologie kommen nur Patienten für die Behandlung in Frage kommen, bei denen das Schädeldichteverhältnis, ein Maß für die Durchlässigkeit des Schädels für Ultraschall, über 0,35-0,4 liegt.[113] Dieses Maß kann aus Routine-CT-Scans des Kopfes berechnet werden. Im Vergleich zur tiefen Hirnstimulation ist der fokussierte Ultraschall wahrscheinlich kostengünstiger.[114, 115]

Zusammenfassend sollte die unilaterale MRgFUS Patienten angeboten werden, die medikamentös ausbehandelt und schwer betroffen sind und die aufgrund ihrer Symptomkonstellation mutmaßlich eine zufriedenstellende Besserung unter einer unilateralen Behandlung haben werden. Hinzu kommen Patienten, für die die tiefe Hirnstimulation nicht in Frage kommen. Daher sollte dieser Patientengruppe das Behandlungsverfahren angeboten werden. Die individuelle Entscheidung sollte zusammen mit den Spezialzentren getroffen werden.

Radiofrequenzläsionen (ET/ET+, medikamentenresistent)

PICO-Frage: Führt bei Patient*innen mit Essentiellem Tremor die Thalamotomie mit der Radiofrequenztherapie im Vergleich zur Standardbehandlung zu einer klinisch relevanten Tremorreduktion?

Empfehlung	Stand 2021
Die unilaterale Thalamotomie mit Radiofrequenzläsionen sollte nicht mehr eingesetzt werden außer bei Nichteinsetzbarkeit nebenwirkungsärmerer Methoden in begründeten Ausnahmefällen und in spezialisierten Zentren. ⇓	
Die bilaterale Thalamotomie mit Radiofrequenzläsionen soll nicht eingesetzt werden. ⇓⇓	
Konsensstärke: 100 %	

Die Mehrzahl der Studien stammt aus dem letzten Jahrhundert und erfüllt nicht die Kriterien der EBM. Es gibt nur wenige moderne Studien, die ein standardisiertes Assessment verwenden.[116, 117] Die Verbesserung der lateralisierten Outcomes liegt bei 84% und für den Tremor-Gesamtscore bei 74% mit sehr wenigen Daten[69, 116, 117] und weisen trotz der ungenügenden Studienlage auf eine gute Wirksamkeit hin. Die wichtigsten Einschränkungen sind die Irreversibilität des Verfahrens und die höhere Nebenwirkungsrate. Die wichtigsten chirurgischen Nebenwirkungen wurden für die Radiofrequenz-Thalamotomie in einer Klasse I-Studie deutlich häufiger berichtet als für die DBS.[69, 118] Eine Meta-Analyse, die 225 Patienten einschloss, fand Sprachstörungen in 4,5% nach unilateraler und in 13,9% nach bilateraler Läsionierung[98] - häufiger nach links- als nach rechtsseitigen Läsionen. Die Radiofrequenz-Läsion wird daher nur unilateral angewendet.

Die Langzeiteffekte sind umstritten und nur unzureichend dokumentiert [119] aber es ist wahrscheinlich, dass für die ET eine ähnliche Langzeitwirksamkeit besteht wie für die anderen besser untersuchten Verfahren .[120, 121] Die nachgewiesene Wirksamkeit und die geringen Kosten machten dieses Verfahren in der Vergangenheit für die chirurgische Behandlung von Tremor attraktiv [122-124] aber aufgrund der hohen Inzidenz von Nebenwirkungen wurde es fast aufgegeben und steht nur noch für besondere klinische Situationen zur Verfügung.

Zusammenfassend ist die Radiofrequenzthalamotomie wahrscheinlich wirksam in der Behandlung des ET. Sie hat aber nachgewiesenermaßen mehr Nebenwirkungen als konkurrierende invasive Verfahren. Daher sollte das Verfahren nur noch im Einzelfall mit besonderer neurochirurgischer/neurologischer Indikation eingesetzt werden. Dies kann vorkommen z.B. mehrfachen Infektionen eines Stimulationssystems. Die bilaterale Thalamotomie mit Radiofrequenzläsionen soll nicht mehr eingesetzt werden.

PICO-Frage: Führt bei Patient*innen mit Essentiellem Tremor die Thalamotomie mit der Radiochirurgie im Vergleich zur Standardbehandlung zu einer klinisch relevanten Tremorreduktion?

Empfehlung

Die Thalamotomie mit Radiochirurgie sollte nicht eingesetzt werden. ⇓

Konsensstärke: 89,0 %

Radiochirurgie bei ET (ET/ET+, medikamentenresistent)

Die Anwendung der Radiochirurgie ist selten und weltweit auf wenige hochspezialisierte Zentren ohne klare Wachstumstendenz beschränkt, aber Berichte reichen bis in die 90-er Jahre zurück.[125] Eine Besonderheit dieser Behandlung ist, dass Wirkungen und Nebenwirkungen erst nach Wochen oder Monaten zu sehen sind, da die Bestrahlungsreaktionen wie z.B. Gewebsuntergang und Narbenbildung erst mit Verzögerung auftreten. Eine erste verblindete Auswertung von 14 Patienten fand keine signifikante Verbesserung der Tremor-Items, außer einer kleinen Verbesserung der TRS, Teil C. Drei nachfolgende Studien fanden jedoch eine Verbesserung der gesamten TRS von 55,9% und von 81% für Tremor.[126-128] Langzeiteffekte wurden bei 17 von 52 Patienten, die bis zu 4 Jahren nachbeobachtet wurden, als stabil berichtet.[129] Nebenwirkungen werden in einer aktuellen Metaanalyse mit 0,7% als selten angegeben. Zumindest sind sie sehr variabel und Fälle mit progressiven Läsionen (running lesions) und weiteren Komplikationen tauchen in den Berichten nicht auf. Sie werden aber für Einzelfälle berichtet.[130, 131] Die Radiochirurgie wird in der Regel unilateral durchgeführt. Systematische Daten zu bilateralen Eingriffen sind nicht berichtet. Der Eingriff ist im Vergleich zu anderen Methoden kostengünstig. Aufgrund der geringen Anzahl durchgeführter Eingriffe gibt es keine verlässlichen Daten über den Langzeiteffekt des Eingriffs für Zeiträume länger als 4 Jahre.

Zusammenfassend ist die Studienlage für die Radiochirurgie besonders ungünstig. In den wenigen, durchweg retrospektiven Studien werden zwar ähnlich gute Ergebnisse wie für die konkurrierenden Verfahren berichtet. Dennoch sind angesichts zuverlässig reportierter Einzelfälle mit erheblichen Komplikationen gute prospektive, kontrollierte Studien nötig. Derzeit sollte die Radiochirurgie daher nicht zur Behandlung des medikamentös refraktären ET/ET+ eingesetzt werden und wird in der Schweiz und Deutschland nach unserer Kenntnis auch nicht angeboten. Eine besondere Situation besteht in Österreich, wo das Verfahren gelegentlich noch durch langjährig erfahrene Neurochirurgen und Neurologen eingesetzt wird.

2.2 Verstärkter Physiologischer Tremor

2.2.1 Diagnose und Klassifikation

Unter einem verstärkten physiologischen Tremor wird ein Tremor verstanden, der erst seit Wochen bis Monate besteht und meist eine behandelbare Ursache hat. Syndromatisch wird er in der

Tremorklassifikation nicht gesondert aufgeführt, sondern ist als bilateraler Aktions- und Haltetremor zumindest der Hände definiert, der ätiologisch viele Ursachen haben kann, von denen eine Medikamentennebenwirkung oder eine Schilddrüsenüberfunktion am häufigsten sind. Selten sind Intoxikationen. Eine Ursachensuche ist vor Behandlungsbeginn notwendig.

PICO-Frage: Führt Propranolol bei Patienten mit einem verstärkten Physiologischen Tremor im Vergleich zu keiner Behandlung zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Propranolol kann nicht generell zur Therapie des verstärkten Physiologischen Tremors empfohlen werden, kann aber in Einzelfällen unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils erwogen werden. ⇔

Konsensstärke: 100 %

In einer der ersten klinischen Studien zu beta-adrenergen Mechanismen beim verstärkten Physiologischen Tremor wurde an 4 Probanden gezeigt, dass i.v. appliziertes Adrenalin zu einem deutlichen Anstieg der physiologischer Tremoramplitude führt und durch eine Propranolol-Infusion in eine Armarterie auf der so behandelten Seite blockiert werden kann [132]. Das konnte später mehrfach in kleineren Fallserien auch mit Betamimetikum-verstärktem Physiologischen Tremor und systemisch gegebenem Propranolol oder einem anderen nicht-selektiven Betablocker (Sotalol) in ebenfalls kleiner Fallserien bestätigt werden [133, 134], während kardioselektivere Betablocker wie Atenolol oder Metoprolol in einer Placebokontrollierten Studie an 6 Probanden einen deutlich geringeren Effekt auf zeigten [135]. In einer offenen Studie wurde versucht, 32 mit Placebo oder Propranolol behandelte Probanden mit unangenehmen Reizen (elektrische Reize, Präsentation angstbesetzter Gegenstände) und überlagerter Wirkung eines inhalierten Betamimetikums bei gleichzeitiger Konzentration auf eine einfache motorische Aufgabe zu stressen [136]. Der dabei als ein Endpunkt akzelerometrisch mitgemessene Fingertremor unterschied sich nicht signifikant zwischen der Propranolol- und Placebogruppe. Unklar blieb aber, ob der Physiologische Tremor bei den Probanden überhaupt relevant verstärkt werden konnte. Ein Effekt auf den spontanen, gemessenen unverstärkten Physiologischen Haltetremor konnte auch in einer kleinen, Placebokontrollierten Fallserie mit 4 Probanden nicht nachgewiesen werden [137]. In einer größeren Placebokontrollierten Studie an 17 mikrochirurgisch tätigen Ophthalmologen war der Effekt auf den zu Beginn von Operationen gemessenen Physiologischen Haltetremor gering, aber signifikant [138].

Insgesamt reicht die vorhandene Datenlage nicht aus, um die Wirksamkeit von Propranolol beim verstärkten Physiologischen Tremor beurteilen zu können. Auf Grund klinischer Erfahrungen und der auch elektrophysiologisch oft kaum möglichen Abgrenzung von einem beginnenden Essentiellen Tremor, für den der Effekt von Propranolol gut gezeigt ist (s. dort), erscheint ein Behandlungsversuch bei behindernden Tremores gerechtfertigt, sodass eine offene Empfehlung ausgesprochen wurde. Weitere medikamentöse Behandlungen sind nicht untersucht worden.

2.3 Fokale Tremores

2.3.1 Kopftremor

2.3.1.1 Diagnose und Klassifikation

Kopftremor kann isoliert oder eingebunden in ein Tremorsyndrom (z.B. essentieller Tremor, dystoner Tremor) auftreten.[139-141] Er kann als ja-ja oder nein-nein oder als rhythmische Kopfbewegung in wechselnde Richtung auftreten. Der Kopftremor stellt ein häufiges Merkmal des essentiellen Tremors dar und tritt in bevölkerungsbasierten Studien bei rund 20% der Patienten zusätzlich zu einem Tremor der Arme und Hände auf.[139, 140, 142, 143] Der Kopftremor findet sich noch häufiger bei dystonen Syndromen mit einer Prävalenz von 20 bis 80%.[144-146] Der Kopftremor tritt gewöhnlich als posturaler oder kinetischer Tremor aber selten als Ruhetremor auf, eingebettet in einen Symptomkomplex mit Tremor im Bereich verschiedener Körperregionen. Ein den gesamten Kopf betreffender Tremor kommt beim idiopathischen Parkinsonsyndromen selten vor. Es kann aber ein segmentaler Kinntremor oder Kiefertremor auftreten.[147, 148] Dieser segmentale Tremor verschwindet meist beim Kauen und spricht oft auf eine dopaminerger Behandlung an.[149] Demographische Studien weisen auf ein Übergewicht von Frauen gegenüber Männern beim Kopftremor im Rahmen eines essentiellen Tremors sowie eines dystonen Syndroms hin.[139, 144, 146]

Die klinische Erfahrung legt nahe, dass Patienten nicht nur unter den Tremorsymptomen leiden, sondern auch die Lebensqualität eingeschränkt wird. Der Kopftremor ist mit einer Stigmatisierung verbunden, kann aber auch zur Behinderung beim Essen und Trinken führen. Die Indikation zur Therapie des Kopftremors ist daher individuell zu treffen. Eine etablierte standardisierte orale pharmakologische Therapie des Kopftremors gibt es nicht. Die Therapie des Kopftremors richtet sich nach dem Symptomkomplex in den der Kopftremor meist eingebettet ist, i.e. essentieller Tremor, dystoner Tremor.[23]

Bei isoliertem Kopftremor gestaltet sich die ätiologische Einordnung schwierig, da ein isolierter Kopftremor Erstsymptom einer Dystonie sein und für einen langen Zeitraum isoliert bleiben kann, bevor andere Zeichen einer Dystonie sichtbar werden.[150] Aktuelle Studien weisen darauf hin, dass sich die Pathophysiologie isolierter Kopftremores gegenüber der beim essentiellen Tremor unterscheidet, so dass nach der neuen Klassifikation ein isolierter Kopftremor ein Ausschlusskriterium für die Diagnose eines essenziellen Tremors darstellt.[8, 151]

2.3.1.2 Medikamentöse Therapie

PICO Frage: Führen bei Patient*innen mit Essentiellem Kopftremor die Medikamente Propranolol, Primidon und Topiramat im Vergleich zu keiner Therapie zu einer klinisch relevanten Tremorreduktion?

Empfehlung

Die Standardmedikamente Propranolol, Primidon und Topiramat sind beim essentiellen Kopftremor wahrscheinlich weniger wirksam als beim Händetremor - bei allerdings ungenügender Studienlage.

Da die Alternativ-Interventionen aber durchweg invasiv sind, können die Standardmedikamente erprobt werden. ⇔

Konsensstärke: 100 %

Der Kopftremor spricht in den Studien zur Pharmakotherapie von Tremores auf die Therapie allgemein deutlich schlechter (n = 12 Patienten mit isoliertem Kopftremor)[152] bzw. nicht signifikant im Vergleich zu einer Placebogruppe (n= 9 Patienten mit isoliertem Kopftremor,[153] 29 Patienten mit Kopftremor, davon 14 mit ET und 15 mit DT[23]) auf eine Behandlung an als der Arm- und Handtremor.[23] Beim Kopftremor ist Propranolol (160–240 mg/d) in geringem Maße wirksam (23% Tremorreduktion) .[153] Auch Primidon zeigt nach Studienlage nur ein ungenügendes Ansprechen (n= 22 Patienten)[30]. Insgesamt wurde in mehreren Studien eine Verbesserung des Kopftremors um insgesamt 30-50% mit Propranolol und Primidon in Kombination berichtet. [154, 155 156] Topiramat führte in verschiedenen Studien[40] zu einer allgemeinen Verringerung des Tremors und zu einer Verbesserung der Lebensqualität. In entsprechenden Studien waren Patienten mit Kopftremor eingeschlossen – die Wirkung von Topiramat auf den Kopftremor wurde jedoch nicht separat berichtet (n= 4 Patienten mit Kopftremor[41], n= 12 Patenten mit Kopftremor[42]).

PICO Frage: Führt bei Patient*innen mit dystonem Tremor des Kopfes Propranolol im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Beim dystonen Kopftremor kann auf eine Therapie mit Propranolol verzichtet werden. ⇔

Konsensstärke: 100 %

Der Effekt von Propranolol beim dystonen Kopftremor ist nicht gut untersucht. In einer Studie [23] wurden 29 Patienten mit einem Kopf- und einem Extremitätentremor ohne und mit Propranolol-Therapie untersucht. 15 Patienten hatten einen dystonen Tremor und 14 Patienten einen ET. Die mittlere Dosis von Propranolol lag bei 63,3 ± SD 21,93 mg (4-120 mg). Der Kopftremor war bei den Patienten mit einem dystonen Tremor, der Armtremor bei den ET Patienten stärker ausgeprägt. Bei

ET Patienten besserte sich unter Propranolol der Armtremor, der Kopftremor besserte sich jedoch in keiner Gruppe signifikant. [23].

PICO-Frage: Führt bei Patient*innen mit dystonem Tremor des Kopfes Escitalopram im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Escitalopram sollte nicht zur Behandlung des dystonen Kopftremor eingesetzt werden. ⇓

Konsensstärke: 100 %

In einer randomisierten, doppelblinden Studie mit cross-over design wurde die Wirkung von Escitalopram in 53 Patienten mit einem dystonen Tremor bei zervikaler Dystonie untersucht [157]. Die Therapie mit Escitalopram oder Placebo wurde jeweils über sechs Wochen mit einer zweiwöchigen washout Phase durchgeführt. In dem Escitalopram Arm verbesserten sich nach sechswöchiger Behandlung 14/49 Patienten (29%) in der Tremorschwere versus 11/48 (23 %) Patienten im Placeboarm. Dieser Unterschied war nicht signifikant (p=0,77) [157].

PICO Frage: Führt bei Patient*innen mit Kopftremor Botulinum Toxin im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Die Behandlung des Kopftremors mit lokaler Injektion von Botulinumtoxin ist bei mehr als der Hälfte der Patienten unabhängig von der Ursache (isoliert, dystoner oder essentieller Kopftremor) wirksam. Die Nebenwirkungen können erheblich sein (Kopfhalteschwäche, Nackenschmerzen, Schluckstörung), daher erfordert die Therapie eine besondere Ausbildung des Behandlers.

Botulinumtoxin sollte zur Therapie des dystonen Kopftremors eingesetzt werden. ⇑

Bei erfolgloser oraler Therapie kann die Behandlung mit Botulinumtoxin auch beim nicht-dystonen Kopftremor eingesetzt werden. ⇔

Konsensstärke: 100 %

Es existieren keine randomisierten, Placebo-kontrollierten Therapiestudien mit Botulinumtoxin zum Kopftremor. Zudem sind die meisten Studien retrospektiv [158]. 1991 wurde die Botulinumtoxin (Oculinum)-Therapie des Kopf- und des Extremitäten-Tremors unterschiedlichster Ursachen untersucht. Die Injektionen für den Kopftremor erfolgten in den M. splenius capitis und in den M. sternocleidomastoideus. Der Effekt wurde vom Injektor im Mittel mit 3 (moderate Besserung) angegeben und in der Tremoranalyse war die Amplitude signifikant reduziert [159]. In einer weiteres Studie wurde Botulinumtoxin in 34 Patienten mit Torticollis injiziert (23 Patienten hatten einen dystonen Kopftremor) [160]. Es fand sich eine 50 %-ige Verbesserung in der Tsui Skala[161]. Injiziert wurden der M. splenius capitis, der M. sternocleidomastoideus und der M. trapezius, letztere

wurden auch zur Reduktion des Tremors gespritzt. In einer anderen Studie wurde unter EMG Kontrolle AbobotulinumtoxinA (Dysport) bei dystonem Kopftremor (n = 29) und bei Kopftremor ohne Dystonie (n = 14) in den M. splenius capitis, M. sternocleidomastoideus und M. trapezius injiziert. Die Autoren berichten über signifikante Verbesserungen im Tsui Score, der Schmerzen, und über eine Amplitudenreduktion des Tremors [154]. In einer retrospektiven Studie an 118 Patienten mit einer zervikalen Dystonie (38% hatten einen Kopftremor) kam es zu einer signifikanten Verbesserung des Tsui Scores nach einer Behandlung mit entweder OnabotulinumtoxinA (Botox) oder AbobotulinumtoxinA (Dysport). [162] In einer prospektiven, offenen Studie hatten 186 von 516 Patienten mit zervikalen Dystonie einen Kopftremor, welcher sich 45 % der Patienten besserte [163].

Zusammenfassend lassen sich der isolierte Kopftremor und ein Kopftremor eingebunden in ein Tremorsyndrom (dyston, essentiell) bei ca. der Hälfte der Patienten zufriedenstellend durch Botulinum-Toxin behandeln.[154-156, 159] Am häufigsten erfolgten die Injektion in den M. splenius capitis, den M. sternocleidomastoideus und in den M. trapezius. In einer kleinen, monozentrischen Studie kam es nach Injektion des M. obliquus capitis inferior unter Ultraschallkontrolle zu einem deutlich besseren Ergebnis [164].Die Injektion von Botulinum-Toxin kann auch bei Patienten ohne Anzeichen einer zervikalen Dystonie in die Muskeln M. splenius capitis sowie M. sternocleidomastoideus eingebracht werden.[60, 165] Die zeitlichen Abstände zwischen den Injektionsbehandlungen betragen in der Regel 12 Wochen. Nebenwirkungen sind auf die Schwächung der Hals-, sehr selten auch der Schluckmuskulatur begrenzt. Nur ausgebildete und zertifizierte Therapeuten sollten die Behandlung durchführen.

2.3.1.3 Invasive und läsionelle Therapien

Grundsätzlich muss vor der Behandlung mit invasiven Verfahren bei Patienten mit der Hauptindikation Kopftremor zur Diagnose entschieden werden, ob ein ‚wahrscheinlich dystoner' oder ein ‚wahrscheinlich essentieller' Tremor vorliegt, da die beiden Kopftremorformen unterschiedlich behandelt werden. Diese Unterscheidung ist schwierig und nicht in allen Fällen möglich. Meist werden Patienten mit zweifelhafter Zuordnung wie Patienten mit essentiellem Tremor behandelt. Die Entscheidung bleibt den Hochspezialisten vorbehalten.

PICO Frage: Führt bei Medikamenten-resistenten Patient*innen mit Kopftremor die Tiefe Hirnstimulation im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Bei ausgeprägtem Medikamenten-resistentem essentiellem Kopftremor sollte die bilaterale Tiefe Hirnstimulation des VIM angeboten werden. ⇑

Bei ausgeprägtem Medikamenten-resistentem dystonem Kopftremor sollte die bilaterale Tiefe Hirnstimulation des GPI angeboten werden. ⇑ Alternativ kann VIM als Zielpunkt erwogen werden, wenn der Tremor ausgeprägter ist als die Dystonie. ⇔

Konsensstärke: 100 %

Sowohl die Behandlung des essentiellen wie auch die des dystonen Kopftremors mit der **Tiefen Hirnstimulation** haben eine CE-Zulassung in Deutschland, der Schweiz und Österreich. Ähnlich wie für den Händetremor gibt es für Patienten mit essentiellem Kopftremor keinen randomisierten kontrollierten Vergleich zur konservativen Therapie, allerdings mittlerweile eine große nicht-randomisierte prospektive Studie [100] und zahlreiche kleinere Studien, die die Wirksamkeit auch beim Kopftremor berichten. [24, 60, 166-169] Sowohl für den essentiellen wie auch den dystonen Kopftremor haben die behandelten Patienten in den Studien meist ein generalisiertes Tremor- oder dystones Syndrom und die relativ seltenen isolierten Kopftremorsyndrome wurden bislang nicht gut untersucht.

Dennoch lassen die jahrzehntelangen Erfahrungen mittlerweile die Schlussfolgerung zu, dass Patienten mit essentiellem Kopftremor eine leichte Besserung durch eine unilaterale Stimulation erfahren und eine deutlichere Besserung durch eine bilaterale Vim-Stimulation. Exemplarisch hat sich eine unilateral behandelte Kohorte (n=80 Patienten) nach 1 Jahr um 64% verbessert. Bei der Subgruppe, die (wegen mangelnder Wirksamkeit) später noch eine kontralaterale Operation und Stimulation erhielt (n=39) fand sich eine zusätzliche 86% Besserung des Kopftremors.[100] Dies hat den schon aus einer Reihe von nicht-kontrollierten Studien[24, 60, 166-169] bestehenden Eindruck verstärkt, dass eine bilaterale Stimulation bei schwer ausgeprägtem Kopftremor zur zufriedenstellenden Besserung erforderlich ist. Ein bedeutender Unterschied zur medikamentösen Behandlung ist die in etwa gleich gute Wirkung der ViM-DBS auf den Händetremor wie auch den Kopftremor, während bei allen Medikamenten erster Wahl die Wirksamkeit auf den Kopftremor schlechter ist.

Beim dystonen Kopftremor wird der Tremor durch Implantation der Elektroden in den Globus pallidus internus behandelt. Hier stützt sich die Evidenz auf eine Level I Studien bei Patienten mit Kopftremor und cervikaler Dystonie[170] oder generalisierter Dystonie.[171] Auch in diesen Studien wird die Wirkung auf den dystonen Tremor oder gar den dystonen Kopftremor nur nebensächlich hingewiesen. Beim Kopftremor im Rahmen der cervikalen Dystonie findet sich 6 Monate postoperativ eine Besserung des Tremors (Bain Tremor Skala) um 62% bei bilateraler pallidaler Stimulation und um 16% in der Sham Gruppe.[170]

Zusätzlich untersuchte eine größere retrospektive Studie das Ansprechen des dystonen und essentiellen Tremor auf die uni-/bilaterale Tiefe Hirnstimulation mit dem Vim als Zielpunkt. Unter den insgesamt 97 Patienten (ET/DT) mit VIM THS hatten 26 Patienten einen dystonen Tremor. Von diesen 26 Patienten hatten 21 Patienten einen dystonen Kopftremor. Der dystone Kopftremor verbesserte sich signifikant um 68% nach 1 Jahr. Insgesamt war das Ansprechen des dystonen Kopftremor auf eine bilaterale THS via 6 Monate postoperativ signifikant besser als auf eine nur unilaterale THS. [80] In einer kleinen retrospektiven Studie mit 7 Patienten und verblindetem Assessment kam es nach der thalamischen DBS (Voa/Vim) nach 3 Monaten zu einer 57%igen Besserung des Kopftremors. [172]

Unsicherheit über die Zielstruktur der DBS besteht für Patienten, die neben dem Kopftremor nur milde oder strittige dystone Symptome aufweisen.[172-174] Klare Empfehlungen über den wirksamsten Zielpunkt sind aufgrund der spärlichen Literatur und fehlender direkter Vergleiche nicht möglich. Pragmatisch wird bei ausgeprägten dystonen Symptomen meist einer pallidalen Stimulation der

Vorzug gegeben. VIM als Zielpunkt erscheint vor allem dann sinnvoll, wenn der Tremor ausgeprägter ist als die Dystonie. Eine bilaterale Stimulation sowohl im Thalamus wie auch im Pallidum scheint wirksamer zu sein. [172-175]

PICO Frage: Wie effektiv und sicher ist die Behandlung mit MR-gesteuertem fokussiertem Ultraschall (VIM) Vergleich zur medikamentösen Behandlung des Kopftremors?

Empfehlung

Die Behandlung des Kopftremors mit MRgFUS befindet sich derzeit in der klinischen Erprobung. Kontrollierte Studien fehlen. Wahrscheinlich ist eine bilaterale Behandlung erforderlich, die möglicherweise erhöhte Risiken hat. Daher kann die Behandlung nur im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien erwogen werden. ⇔

Konsensstärke: 100 %

Die unilaterale Behandlung des essentiellen Tremors mittels **MRT-gesteuerten fokussierten Ultraschall (MRgFUS)** ist CE-zertifiziert effektiv und mit akzeptablen Risiken verbunden. Für Details der Behandlungsmethode siehe 2.2.2. Dies bezieht sich jedoch auf den Händetremor, beziehungsweise den unilateralen Tremor. Die Level I-Studie zur Wirkung des MRgFUS[101] berichtet nur geringe Wirkungen der unilateralen Stimulation auf den Kopftremor, die auch nicht quantifiziert werden. Basierend auf den umfangreichen Erfahrungen mit der Radiofrequenz-Thalamotomie sind zur Behandlung des Kopftremors bilaterale Läsionen erforderlich.[176] Diese sind bei läsioneller Behandlung in bis zu 40% der Fälle mit einer irreversiblen, behindernden Dysarthrie verbunden.[98] Vor diesem Hintergrund wird die bilaterale Behandlung mit der thalamischen MRgFUS-Läsion mit großer Vorsicht angegangen. Nachdem zwei Fallserien[177, 178] positive Ergebnisse gezeigt haben wurde eine kleine offene prospektive Untersuchung an 10 Patienten mit ebenfalls positivem Ergebnis durchgeführt.[179] Es liegen keine belastbaren Daten über MRgFUS Behandlung bei dystonem Kopftremor vor. Aus diesen Gründen wird die Behandlung des Kopftremors derzeit nur im Rahmen kontrollierter Studien empfohlen.

PICO-Frage: Führt bei Patient*innen mit dystonem Tremor des Kopfes eine selektive Denervierung im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Die selektive chirurgische Denervierung sollte nicht zur Behandlung des dystonen Kopftremors eingesetzt werden. ⇓

Konsensstärke: 100 %

Es existiert eine prospektive Studie zur selektiven Denervierung in 37 Patienten mit einer zervikalen Dystonie, der dystone Kopftremor wurde nach der Rating Scale von Bain [180] gewertet. Es zeigte sich, dass die selektive Denervierung keinen Einfluss auf den Tremor hatte (EBM QA 56%)[181].

2.3.2 Stimmtremor

2.3.2.1 Diagnose und Klassifikation

Der Stimmtremor ist definiert als sichtbares und/oder hörbares Zittern der Stimme und daher des Stimmapparates [182] und charakterisiert durch eine Modulation der Tonhöhe und Lautstärke [183].

Ein isolierter Stimmtremor liegt vor bei Patienten, die keine sonstige Tremormanifestation, keine Dystonie des Stimmapparates und auch sonst keine weiteren neurologischen Symptome aufweisen. Stimmtremor im Rahmen eines Essentiellen Tremors besteht per definitionem in Kombination mit einem bilateralen Aktionstremor der Hände, welcher die Kriterien eines Essentiellen Tremors erfüllt [182].

Ein dystoner Stimmtremor liegt vor bei Dystonie der Stimmlippen (Spasmodische Dysphonie) oder Dystonie in anderen Körperteilen. Die Spasmodische Dysphonie ist eine fokale Dystonie der Stimmlippen, welche isoliert oder in Kombination mit z.B. einer kranialen Dystonie auftreten kann. Ein Viertel der Patienten mit Spasmodischer Dysphonie haben einen begleitenden Stimmtremor. [184].

Die klinische Unterscheidung zwischen einem isolierten/essentiellen Stimmtremor und einer spasmodischen Dysphonie mit (nahezu) rhythmischer Adduktion oder Abduktion der Stimmlippen kann diagnostische Schwierigkeiten bereiten. Hilfreich kann dabei die Untersuchung der Stimme unter verschiedenen Bedingungen sein (gehaltene Vokale, flüssiges Sprechen, Singen). Der dystone Stimmtremor ist dabei prominenter während dem flüssigen Sprechen als während dem Singen oder gehaltenen Vokalen. Zudem bessert er sich ggf. durch einen sensorischen Trick (z.B. Einführen eines flexiblen fiberoptischen Laryngoskopes)[183, 185]. Bei diagnostischer Unsicherheit kann eine Laryngoskopie durchgeführt werden.

2.3.2.2 Medikamentöse Behandlung

PICO Frage: Führt bei Patient*innen mit Stimmtremor die Therapie mit Botulinum Toxin im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Botulinumtoxin kann unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils zur Therapie des Stimmtremors erwogen werden. Die Therapie erfordert eine besondere Ausbildung des Behandlers. **Fehler! Textmarke nicht definiert.** ⇔

Konsensstärke: 100 %

1 Zertifikat des Arbeitskreises Botulinumtoxin (https://www.ak-botulinumtoxin.de/akademie/qualitaets nachweis-qualifizierte-botulinumtoxintherapie); Zertifizierung zur Anwendung von Botulinumtoxin in neurologischen Indikationen der Österreichische Dystonie- und Botulinumtoxin-Arbeitsgruppe (http://www.botulinum.at/)

Es existieren keine randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien zur Therapie des Stimmtremors mit **Botulinumtoxinen**. In mehreren nicht-Placebokontrollierten Beobachtungsstudien wurde jedoch eine signifikante Besserung des Stimmtremors nach Botulinumtoxin-Injektion beschrieben.

In einer open-label cross-over Studie wurden 10 Patienten mit Stimmtremor (Essentieller Stimmtremor, n=6; Stimmtremor mit Spasmodischer Dysphonie, n=4) mit 15 Einheiten Onabotulinumtoxin A unilateral oder 2,5 Einheiten bilateral EMG-gesteuert injiziert. Nach bilateraler Injektion hatten drei von zehn und nach unilateraler Injektion zwei von neun Patienten eine objektivierbare Verbesserung des Stimmtremors. Der Großteil der Patienten berichtete zudem eine subjektive Verbesserung der stimmlichen Belastung.[186] Adler et al. berichteten eine subjektive (Tremor/Disability Selbst-ratings der Patienten) und objektive (verblindete ratings Video-Laryngoskopie, Analyse der Stimm-Modulogramme) Verbesserung des Stimmtremors bei 13 Patienten unter der Behandlung mit 3 verschiedenen Dosierungen von Onabotulinumtoxin A.[187] Gurey et al. berichteten in einer retrospektiven Auswertung eine signifikante objektive Verbesserung des essentiellen Stimmtremors unter der Behandlung mit individualisierten Dosierungen von Onabotulinumtoxin A.[188] Patienten mit horizontalem laryngealem Tremor erhielten Injektionen in beide Mm. thyroarytenoideus und Patienten mit vertikalem laryngealem Tremor zusätzlich in den M. infrahyoideus. Hierunter wurde bei allen Patienten eine Symptombesserung erzielt. [188]

In einer prospektiven Kohortenstudie wurden 18 Patienten mit essentiellem Stimmtremor zunächst mit Propranolol (max. 60 bis 90mg Tagesdosis) und anschließend mit Botulinumtoxin behandelt. Outcome Parameter waren die Voice-Related Quality-Of-Life (VRQOL) Skala, die Quality of life in Essential Tremor (Quest) Skala und ein Assessment des Stimmtremors durch 3 verblindete Rater anhand des Consensus Auditory-Perceptual Evaluation of Voice (CAPE-V). Unter der Botulinumtoxin-Behandlung kam es zu einer signifikanten Besserung des VRQOL, wohingegen CAPE-V und Quest sich nicht signifikant änderten.[189]

In einer prospektiven cross-over Studie wurde die Wirksamkeit von Botulinumtoxin-Injektionen mit Injektions-Augmentation mit gepuffertem Hydrogel bei Patienten mit essentiellem Stimmtremor verglichen. Dabei zeigte sich kein Vorteil der Injektions-Augmentation gegenüber der Botulinumtoxin-Behandlung. [190] Guglielmino et al. verglichen die Wirksamkeit von Botulinumtoxin Typ A (15MU in den linken M. thyroarytenoideus) mit der von Propranolol (80mg Tagesdosis) in der Behandlung von 10 Patienten mit dystonem Stimmtremor und 5 Patienten mit essentiellem Stimmtremor. [191] Dabei fand sich eine signifikante Verbesserung des dystonen Stimmtremors nach Botulinumtoxin-Behandlung im Vergleich zur Propranolol-Therapie. Patienten mit essentiellem Stimmtremor hatten keine signifikante Symptombesserung, weder nach Botulinumtoxin-Therapie noch unter der Propranolol-Medikation.[191]

Als Nebenwirkungen der Botulinumtoxin-Injektionen bei Stimmtremor werden in den aufgeführten Studien Heiserkeit, Dysphagie und Luftnot beschrieben. Diese zeigten sich jedoch innerhalb von 2 Wochen nach der Injektion regredient.

Grundsätzlich zeigt die Spasmodische Dysphonie ein gutes Ansprechen auf eine Behandlung mit Botulinumtoxin A. Die größte Studie untersuchte 81 Patienten mit Spasmodischer Dysphonie und Tremor mit Botulinumtoxin Injektionen entweder in den Musculus thyroarytenoideus oder in den

lateralen cricoarytenoideus Muskel. Ein gutes Ansprechen wurde subjektiv durch den Patienten definiert und wurde nach 4, 8,12 und 16 Wochen in 99%, 80%, 52% und 27% angegeben. [192] Eine retrospektive Studie mit 21 Patienten mit Stimmtremor mit (n=13) oder ohne spasmodische Dysphonie zeigte eine subjektive Verbesserung des Stimmtremors um durchschnittlich 70% (0-100%). Die Patienten mit spasmodischer Dysphonie unterschieden sich nicht hinsichtlich Verbesserung des Stimmtremors im Vergleich zur Gruppe ohne Spasmodische Dysphonie. Bei zusätzlich vertikalen Tremoranteilen zeigte die zusätzliche Injektion der infrahyoidalen Muskulatur einen Zusatznutzen. [193] Eine retrospektive Studie untersuchte den Effekt einer einseitigen im Vergleich zu einer beidseitigen Botulinumtoxin Behandlung bei spasmodischer Dysphonie mit oder ohne Tremor. Eine gute Wirkung (Wirkungsdauer von mindestens 3 Monaten) wurde in 47% der einseitig behandelten Patienten im Vergleich zu 55% bei beidseitiger Behandlung erreicht. Eine optimale Wirkung (Wirkungsdauer von mindestens 3 Monaten und maximal 2-wöchiger Dauer der Nebeneffekte) wurde in 36% der bilateral und 32% der unilateral Behandelten erreicht. Genauere Angaben über die Wirksamkeit in der Gruppe mit Spasmodischer Dystonie mit Tremor wurden nicht gemacht. [194] Ein Vergleich zwischen BTX-A und BTX-B wurde bei einem Kollektiv von Patient*innen mit Spasmodischer Dysphonie vom Adductor-Typ gemacht, welche in ca. 25% zusätzlich einen Stimmtremor aufwiesen. Das Ansprechen auf beide BTX Formen war gut und vergleichbar mit einer Äquivalenzdosis (BTX-B zu BTX-A) von 52.3 U: 1 U. [195]

Zusammenfassend gibt es mehrere Level 2 Studien, die eine Wirkung von Botulinumtoxin A auf den Stimmtremor zeigen, sodass ein Therapieversuch erwogen werden kann.

PICO Frage: Führen bei Patient*innen mit Stimmtremor Propranolol und Primidon im Vergleich zu keiner Therapie zu einer klinisch relevanten Tremorreduktion?

Empfehlung

Die Wirksamkeit von Propranolol und Primidon ist bei ungenügender Studienlage beim Stimmtremor nicht hinreichend belegt.

Da die Alternativ-Interventionen aber durchweg invasiv sind, können diese Medikamente im Einzelfall versucht werden. (⇔)

Konsensstärke: 100 %

In einer älteren, doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten Studie an 7 Patienten mit essentiellem Stimmtremor wurde keine signifikante Verbesserung der Tremorschwere unter Propranolol Therapie im Vergleich zu Placebo gefunden [196].

In einer prospektiven Kohortenstudie wurden 18 Patienten mit essentiellem Stimmtremor zunächst mit Propranolol (max. 60 bis 90mg Tagesdosis) und anschließend mit Botulinumtoxin behandelt. Outcome Parameter waren die Voice-Related Quality-Of-Life (VRQOL) Skala, die Quality of life in Essential Tremor (Quest) Skala und ein Assessment des Stimmtremors durch 3 verblindete Rater anhand des Consensus Auditory-Perceptual Evaluation of Voice (CAPE-V). Dabei zeigte sich unter der Propranolol-Behandlung keine signifikante Verbesserung des VRQOL, keine signifikante Besserung der Quest und keine signifikante Besserung des CAPE-V. [189]

Guglielmino et al. verglichen die Wirksamkeit von Botulinumtoxin mit der von Propranolol (80mg Tagesdosis) in der Behandlung von 10 Patienten mit dystonem Stimmtremor und 5 Patienten mit essentiellem Stimmtremor. [191] Dabei fand sich eine signifikante Verbesserung des dystonen Stimmtremors nach Botulinumtoxin-Behandlung im Vergleich zur Propranolol-Therapie. Patienten mit essentiellem Stimmtremor hatten keine signifikante Symptombesserung, weder nach Botulinumtoxin-Therapie noch unter der Propranolol-Medikation[191].

Zusammengefasst kann Propranolol somit nicht zur Behandlung des Stimmtremors empfohlen werden.

Es existieren keine randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien zur Therapie des Stimmtremors mit Primidon. In einer retrospektiven Auswertung von 30 Patienten mit Stimmtremor (vorwiegend Essentiell) berichteten 54% der Patienten eine subjektive Verbesserung des Stimmtremor um mindestens 50%, 73% entwickelten Nebenwirkungen unter der Therapie (v.a. Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit). Eine objektive Quantifizierung des Stimmtremors unter der Therapie wurde in der Studie nicht erhoben [197]. Studien zum dystonen Stimmtremor fehlen.

Somit gibt es nur eine retrospektive Fallserie zur Behandlung des Stimmtremors mit Primidon, dieschwache Effekte zeigte.

PICO Frage: Führt bei Patient*innen mit Stimmtremor Methazolamid im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Methazolamid sollte nicht zur Behandlung des essentiellen Stimmtremors eingesetzt werden ⇓

Konsensstärke: 100 %

In einer doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten Studie an 9 Patienten mit essentiellem Stimmtremor führte die Behandlung mit Methazolamid zu keiner signifikanten Verbesserung des Stimmtremors gegenüber Placebo [198].

Zusammengefasst kann Methazolamid somit nicht zur Behandlung des Stimmtremors empfohlen werden.

2.3.2.3 Invasive und läsionelle Therapien

Führt bei Patient*innen mit Stimmtremor die Therapie mit DBS im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Bei ausgeprägtem Medikamenten-resistentem essentiellem Stimmtremor sollte die bilaterale Tiefe Hirnstimulation des VIM angeboten werden. ⇑

Bei ausgeprägtem Medikamenten-resistentem dystonem Stimmtremor sollte die bilaterale Tiefe Hirnstimulation des GPI angeboten werden. ⇑ Alternativ kann der VIM als Zielpunkt erwogen werden, wenn der Tremor ausgeprägter ist als die Dystonie. ⇔

Konsensstärke: 100 %

Eine retrospektive Studie bei Patienten mit Essentiellem Tremor untersuchte den Effekt der Vim THS auf den Stimmtremor, welcher bei 20 von den total 77 Patienten vorhanden war. Der Tremor wurde mit dem FTMTRS erfasst inklusive Stimmtremor mit 0 (kein Tremor) bis 4 (schwerer Tremor). Postoperative Verlaufskontrollen wurden nach 1-3 Monaten, 3-6 Monaten, 6-9 Monaten und über 9 Monaten durchgeführt. Von den 20 Patienten hatten 12 eine bilaterale Vim THS und 8 eine unilaterale Implantation. Die durchschnittliche Verbesserung des Stimmtremor im Vergleich zu präoperativ lag bei 80%. Nur bei einem Patienten verbesserte sich der Stimmtremor nicht. Vor der Vim THS hatten alle Patienten entweder Propranolol oder Primidon als Monotherapie oder in Kombination. Am Ende des Follow up waren noch 50% unter einer medikamentösen Behandlung mit Propranolol und oder Primidon. Der Effekt der bilateralen Vim THS versus einer unilateralen Vim THS unterschied sich nicht. Der Effekt hielt über das gesamte Follow up an. Es existieren keine weiteren Angaben hinsichtlich möglicher Spasmodischer Dysphonie. [199]

In einer kleineren Serie von Patienten mit Essentiellem Tremor und Stimmtremor brachte die bilaterale Vim Stimulation im Vergleich zu einer unilateralen Vim Stimulation keinen zusätzlichen Benefit auf den Stimmtremor. Die Autoren beschreiben jedoch eine ausgeprägte Seitendominanz mit einem guten (>60%) Ansprechen bei allen Patienten bei Vim Stimulation auf der sprachdominanten Seite bei gleichzeitig schlechtem oder fehlendem Ansprechen bei Vim Stimulation auf der nicht dominanten Seite. Sie erklären damit das in früheren Studien beschriebene, schwer vorhersehbare Ansprechen des Stimmtremor bei unilateraler Vim Stimulation. [200]

Eine prospektive Studie mit THS im Bereich der Zona incerta bei 26 Patienten mit Essentiellem Tremor untersuchte ebenfalls das Ansprechen des Stimmtremor auf die Stimulation. Ein Stimmtremor wurde bei 13 von 26 Patienten beobachtet. Das Ansprechend des Tremors auf die THS wurde verblindet überprüft. Eine sehr gute Reduktion des Stimmtremors (≥75%) konnte bei 6 von 13 Patienten beobachtet werden. Die restlichen Patienten (7/13) zeigten nur ein marginales Ansprechen. [201]

Eine doppelblinde, randomisierte cross-over Studie untersuchte den Effekt einer bilateralen thalamischen (Vim) Stimulation bei Patienten mit Spasmodischer Dysphonie. Der Anteil des

Stimmtremors wurde dabei ebenfalls bewertet und war bei 4 von den 6 Patienten in mildem bis moderatem Ausmaß vorhanden (anhand des USDRS). Die subjektive Lebensqualität bessere sich um 55% und objektiv verbesserte sich die spasmodische Dysphonie im USDRS um 1.25 Punkte (DBS ON vs OFF) und hielt über 1 Jahr Beobachtungszeitraum an. Aufgrund der kleinen Fallzahl verfehlte die Studie das primäre Outcome. Die Powerkalkulation lässt jedoch einen signifikanten Effekt auf die Lebensqualität ab einer Kohortengrösse von 10 oder mehr. Spezifische Aussagen über das Ansprechen des Stimmtremors wurden jedoch nicht gemacht. [202] Somit liegt keine aussagekräftige Studie zur Wirksamkeit der VIM THS bei dystonem Stimmtremor vor.

2.4 Dystoner Tremor

2.4.1 Definition und Klassifikation

Kennzeichnend für den dystonen Tremor ist, dass er im Bereich der von der Dystonie betroffenen Region (dystoner Tremor – Prototyp: dystoner Kopftremor) oder in einer nicht von der Dystonie betroffenen Region auftritt (Dystonie assoziierter Tremor – Prototyp: Händetremor bei tonischem Torticollis). Es gibt zahlreiche besondere Tremorausprägungen, die aber alle diagnostisch nicht hinreichend sind: Während er sich klinisch eher selten als Ruhetremor präsentiert, findet man überwiegend einen kinetischen oder posturalen Tremor. Dystone Tremores zeigen oft arrhythmische einzelne Tremorausschläge (jerks), ein fokales oder asymmetrisches Auftreten, eine positionsabhängige Verstärkung oder eine Amplitudenreduktion/Sistieren bei einer besonderen Winkelstellung des Gelenkes der zitternden Extremität („Null-Punkt“). Der Tremor kann sich unter Aktivierung der von der Dystonie betroffenen Muskulatur verstärken. Besonders beim Kopftremor, seltener bei anderen Lokalisationen, findet sich eine deutliche Reduktion der Tremoramplitude bei ‚sensorischen Tricks‘, d.h. besondere Berührungen, Bewegungen oder Haltungen der nicht zitternden Hand. Wenn dieses Zeichen vorhanden ist gilt es als gutes Unterscheidungsmerkmal vom essentiellen Tremor[203]. Der dystone Kopftremor kann entweder als nein-nein oder -etwas seltener- als ja-ja Tremor auftreten. Ein dystoner Tremor soll bei 20-50 % der segmentalen und generalisierten Dystonien vorkommen [204].

Der segmentale und generalisierte dystone Tremor ist syndromatisch in der neuen, überarbeiteten Klassifikation der Internationalen Parkinson und Movement Disorder Society[8] bei den kombinierten Tremores abgebildet, während der Kopftremor und andere auf eine Region begrenzte dystone Tremores unter den fokalen Tremores gelistet werden. Ein aufgabenspezischer oder positionsspezifischer Tremor wird als ein weiteres, davon abgegrenztes Syndrom definiert. In der aktuellen Dystonie-Klassifikation ist Tremor ein Bestandteil der neuen Dystoniedefinition [205].

Diagnostisch muss der dystone Tremor vom essentiellen Tremor, vom Parkinson Tremor und vom funktionellen Tremor unterschieden werden. Definitionsgemäß liegt ein dystoner Tremor nur dann vor, wenn der Patient eine zusätzliche Dystonie hat. Die Abgrenzung zum Parkinson Tremor kann erschwert sein, da auch Patienten mit einem dystonen Tremor einen reduzierten Armschwung und eine gewisse Bewegungsverlangsamung aufweisen können. Wenn Unsicherheit besteht, kann eine Dopamin-Transporter SPECT Untersuchung hilfreich sein. [205] Die Abgrenzung vom Essentiellen Tremor setzt eine sichere Dystonie-Diagnose voraus. Ist diese nicht möglich wird man bei Vorliegen

fraglicher Zeichen einer Dystonie, die nicht zu einer definitiven Diagnose ausreichen, den Patienten als essentiellen Tremor mit „soft signs“ (ET+) klassifizieren (siehe 2.2.1.). Beim funktionellen Tremor gibt es eine Reihe von diagnostischen Kriterien (siehe 2.9.1.)

2.4.2 Dystoner Händetremor

2.4.2.1 Medikamentöse Behandlung

Führt bei Patient*innen mit dystonem Extremitätentremor Botulinumtoxin im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Botulinumtoxin sollte unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils zur Therapie des behindernden dystonen Händetremors eingesetzt werden. Die Therapie erfordert eine besondere Ausbildung des Behandlers. ⇑

Konsensstärke: 100 %

Es gibt nur eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie zur Botulinumtoxin Therapie, die in 30 Patienten mit einem dystonen Handtremor durchgeführt wurde [206]. In dieser Studie erfolgte die Injektion elektromyographisch mit einer mittleren Dosis von 63,0 U (SD 28,8 U) Botox®. Als primäre Outcome Parameter fand die Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (TRS) sechs Wochen nach der Injektion Verwendung gefolgt von einem Follow-Up in Woche 12. Als sekundärer Parameter wurde die Writer’s Cramp Rating Scale (WCRS) und die Global Impression of Change (PGIC) Skala ausgewählt. Der Tremor wurde mittels Akzelerometrie quantifiziert. In der mit Botulinumtoxin behandelten Gruppe fand sich eine signifikante Reduktion des Tremors in der TRS und eine Besserung in der Global Impression of Change (PGIC) Skala. Die Auswertung der akzelerometrischen Daten ergab keinen signifikanten Gruppenunterschied. Der Unterschied in der subjektiv wahr genommen Handschwäche war mit 40,6 % bei den mit Botulinumtoxin behandelten im Vergleich zu den mit Placebo behandelten (28,6%) Patienten nicht signifikant ($p = 0.52$). Auch mittels Dynamometer wurde kein signifikanter Gruppenunterschied gefunden. Als Nebenwirkungen traten Schmerzen in beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschied auf. Die Autoren empfehlen eine Behandlung in Patienten mit einem dystonen Handtremor. Dieses ist eine Level 1 Studie (EBM QA 95%).

Jankovic et al. [159] führten 1991 eine Studie zur Wirksamkeit von Botulinumtoxin beim Extremitätentremor durch. Zehn Patienten hatten einen Handtremor unterschiedlicher Ätiologien und nur ein Patient hatte einen dystonen Handtremor. Zudem wurde der Effekt auf einer verbalen Skala von 0 – 4 durch den Injektor gewertet, sodass diese Studie keine Aussagen spezifisch zum dystonen Handtremor liefern konnte. Eine zweite, retrospektive Studie aus dem Jahr in 2018[207] erfasste anhand einer Datenbank insgesamt 91 Patienten, davon hatten 53 Patienten einen essentiellen Tremor, 31 einen dystonen Tremor, 6 einen Parkinson Tremor, und ein Patient einen

zerebellären Tremor. Nur fünf Patienten wurden elektromygraphisch gesteuert injiziert. Die Handgelenksflexoren wurden insgesamt in 89 (97.8%) Patienten, und nur ausschließlich in diese in 74 (81.3%) Patienten injiziert, während in 15 (16.5%) zusätzlich zu den Handgelenksflexoren auch andere Unterarmmuskeln mit behandelt wurden. Bei den 31 Patienten mit einem dystonen Tremor wurden der M. flexor carpi ulnaris (n = 34) und radialis (n = 26) am häufigsten injiziert, gefolgt vom M. abductor pollicis brevis (N = 11), dem M. pronator teres (n= 5), M. flexor digitorum superficialis (n = 4) und M. biceps brachii (n = 3). Die mittlere Dosis lag für alle behandelten Patienten bei 71,8 U OnabotulinumtoxinA, bei denen mit einem dystonen Handtremor bei 77,3 U ± SD 41,0 (27,5–187,5 U). Die Evaluation erfolgte durch die Patienten anhand einer 4-Punkte Skala. Die Beobachtungszeit lag bei 2,5 Jahren. Die Autoren stellten einen signifikanten Anstieg der injizierten Dosis um 21 % in den 91 Patienten fest von initial 65,0 U ± SD 31,2 (n = 91) und im Verlauf von 78,6 U ± SD 51,1 (n = 91). Der Effekt lag bei 80 % und 41 Patienten setzen die Behandlung fort. Die Autoren betonen in ihrer Diskussion, dass nach Möglichkeit nicht die Handgelenksextensoren zu injizieren seien, da dies eine ausgeprägte Parese der Fingerstrecker und der Handgelenksstrecker zur Folge hat. Zudem sollten die Dosierungen möglichst niedrig gehalten werden.

Zusammenfassend gibt es bislang neben mehreren Beobachtungsstudien nur eine die Wirksamkeit belegende Level 1 Studie mit Onabotulinumtoxin. Nebenwirkungen in Form einer Schwäche der Handmuskeln und Schmerzen sind zu berücksichtigen. (s. dazu auch Leitlinie zur Botulinumtoxin Therapie beim essentiellen Tremor).

PICO Frage: Führen bei Patient*innen mit dystonem Handtremor B-Blocker im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Beim dystonen Händetremor kann auf eine Therapie mit Propranolol verzichtet werden. ⇔

Konsensstärke: 92,3 %

In einer nicht randomisierten, nicht Placebo-kontrollierten Beobachtungsstudie von Paparella et al.[23] (EBM QA 59%) wurden insgesamt 29 Patienten mit einem Kopf- und einem Extremitätentremor untersucht, von denen 15 Patienten einen dystonen Tremor hatten. Evaluiert wurde mit der Essential Tremor Rating Assessment Scale (TETRAS) und der Tsui Skala bei Dystonie. Zusätzlich erfolgten ein Videorating und eine kinematische Analyse. Propranolol wurde niedrig eindosiert mit einer Steigerung der Dosis zur maximalen Wirksamkeit ohne Nebenwirkungen. Die mittlere Dosis lag bei 63,3 ± SD 21,93 mg (4-120 mg). Der Kopftremor war in der TETRAS bei den Patienten mit einem dystonen Tremor, der Armtremor bei den ET Patienten stärker ausgeprägt. Im Gegensatz zum essentiellen Tremor führte Propranolol bei Patienten mit einem dystonen Händetremor zu keiner Änderung der Tremoramplitude.

PICO Frage: Führt bei Patient*innen mit dystonem Handtremor Primidon im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Es existieren keine randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien zur Therapie des dystonen Tremors mit Primidon. Ebenso gibt es keine Beobachtungs-Studien mit mehr als 10 Patienten. Somit gibt es weder einen Nachweis zur Wirksamkeit noch einen Nachweis zur fehlenden Wirksamkeit von Primidon beim dystonen Handtremor. Mangels aussagekräftiger Studien kann somit keine Empfehlung abgegeben werden.

PICO Frage: Führt bei Patient*innen mit dystonem Handtremor Trihexyphenidyl im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Es existieren keine randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien zur Therapie des dystonen Tremors mit Trihexyphenidyl. Ebenso gibt es keine Studien mit mehr als 10 Patienten. Somit gibt es keinen Nachweis einer Wirksamkeit von Trihexyphenidyl beim dystonen Handtremor. Mangels aussagekräftiger Studien kann somit keine Empfehlung abgegeben werden.

2.4.2.2 Invasive und läsionelle Therapien

PICO Frage: Führt bei Medikamenten-resistenten Patient*innen mit dystonem Tremor der Hände die Tiefe Hirnstimulation im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Bei schwer betroffenen Patienten mit dystonem Tremor der Hände sollte die unilaterale oder bilaterale tiefe Hirnstimulation empfohlen werden. Die Auswahl des geeigneten Zielpunktes (GPI oder VIM uni oder bilateral) muss individuell erfolgen. ⇑

Konsensstärke: 100 %

Die Literatur über die Tiefe Hirnstimulation bei dystonem Armtremor ist spärlich ohne randomisiert-kontrollierte Evidenz. Die größte Studie zu DBS bei dystonem Tremor ist eine rezente retrospektive Studie über VIM DBS bei Dystonem Tremor und Essentiellem Tremor. [80] Unter den insgesamt 97 Patienten (ET/DT) mit VIM DBS hatten 26 Patienten einen dystonen Tremor. Von diesen 26 Patienten hatten 21 Patienten einen dystonen Kopftremor und 14 Patienten einen dystonen Armtremor. Insgesamt zeigte sich eine signifikante Tremorreduktion von 56.4% nach einem Jahr und eine grenzwertig nicht signifikante Tremorreduktion von 46% nach 6 Jahren. Spezifisch für den Handtremor zeigte sich eine signifikante allgemeine Tremorreduktion von 69.7 % über den gesamten Beobachtungszeitraum von 6 Jahren. Auch der Halte- und Aktionstremor profitierten signifikant von der DBS über den 6-jährigen Beobachtungszeitraum, wo hingegen die Ruhetremorkomponente nur im ersten Jahr ein signifikantes Ansprechen zeigte. Für die ADLs zeigte sich eine signifikante Verbesserung um 55.7% nach 6 Monaten und 56.4% nach einem Jahr. Der Benefit der THS auf die ADLs ging nach 2-3 Jahren verloren im Gegensatz zu den Patienten mit Essentiellem Tremor. Das schlechtere Ansprechen der THS bei DT im Vergleich zu ET im Langzeitverlauf wird dadurch erklärt,

dass beim dystonen Tremor die zusätzlich vorhandene Dystonie zur Beeinträchtigung der ADLs beiträgt. [80]

Entsprechend existieren Fallbeschreibungen und eigene Erfahrungen des Schreibkomitees, dass bei nachlassender Wirkung der VIM-THS auf den dystonen Tremor eine zusätzliche Stimulation im Bereich des Gpi einen guten Zusatznutzen erbringen kann.

PICO Frage: Führt bei Medikamenten-resistenten Patient*innen mit dystonem Tremor der Hände die Behandlung mit MRgFUS im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Es liegen keine belastbaren Daten zum Einsatz der Methode bei dystonem Tremor vor. Bei schwer betroffenen Patienten mit asymmetrischem dystonem Tremor der Hände kann die unilaterale Behandlung mit MRgFUS im VIM im Rahmen von Registern oder Studien erwogen werden. ⇔

Konsensstärke: 100,0 %

Es gibt wenig Daten über Behandlungen von MRgFUS bei dystonem Tremor. In einer Studie über MRgFUS Behandlungen bei nicht-essentiellem Tremor wurden 2 Patienten mit MRgFUS Thalamotomie (VIM) behandelt mit gutem Effekt. [208] Sollte es sich um eine fragliche Dystonie handeln kommt differentialdiagnostisch ein ET+ oder ein dystoner Tremor als Diagnose in Frage. Dies erschwert die Auswahl des Zielpunktes. Langzeitdaten liegen keine vor.

2.4.3 Aufgabenspezifischer Händetremor

2.4.3.1 Medikamentöse Behandlung

PICO Frage: Führt bei Patient*innen mit Aufgabenspezifischem Händetremor Botulinum Toxin im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Botulinumtoxin kann nicht generell zur Therapie des Aufgabenspezifischen Händetremors empfohlen werden, kann aber in Einzelfällen unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils erwogen werden. Die Therapie erfordert eine besondere Ausbildung des Behandlers.[i] ⇔

Konsensstärke: 100 %

Bain et al. untersuchten in einer offenen Beobachtungsstudie 21 Patienten mit einem primären Schreibtremor und charakterisierte diese klinisch und neurophysiologisch[209]. Von diesen 21 Patienten erhielten zwei Botulinumtoxin Injektionen (insgesamt 200 U Dysport) in die Handextensoren und -flexoren. In 2006 folge eine weitere Beobachtungsstudie mit fünf Patienten

mit einem Schreibtremor[210]. Vier Patienten wurden mit Botox® unter elekromyographischer Kontrolle injiziert. Der Effekt wurde auf einer Skala von 0-3 (keine Besserung = 0, mäßige Besserung = 2, deutliche Besserung = 3) angegeben. Injiziert wurden entweder der M. flexor und extensor carpi radialis oder ulnaris mit Dosen zwischen 10-12,5 U pro Muskel. Vier Patienten gaben eine Besserung mit 2, ein Patient mit 3 an. Die Nebenwirkungen werden in der Studie nicht aufgeführt. In einer prospektiven, unkontrollierten Studie erhielten acht Patienten mit einem aufgabenspezifischen Tremor elektromygraphisch gesteuert Dysport® in einer Dosis von 205 U (190–300 IU) in verschieden Oberarm- und Unterarmmuskeln. Das Injektionsschema erfolgte individualisiert. Als Parameter wurden die "clinical global impression (CGI)" Skala von den Patienten mit Werten von 1-5 angegeben. Weitere, sekundäre Outcome Parameter waren der Untersore für die Extremitäten Fahn–Tolosa–Marin Tremor Rating Scale (FTM) und die Aktivitäten des täglichen Lebens „activities of daily living (ADL)"[211]. Vier der acht Patienten berichteten über einen positiven Effekt, zwei weitere über eine deutliche Verbesserung, während zwei Patienten keine Änderung bemerkt hatten. Fünf der sechs Patienten, die einen Effekt bemerkt hatten, berichteten von zusätzlichen positiven Ergebnissen in der ADL, während der FTM abnahm. Nebenwirkungen traten bei drei Patienten in Form einer Muskelschwäche auf. In einer Studie zum aufgabenspezifischen Tremor bei professionellen Musikern wurden fünf professionelle Musiker mit Botulinumtoxin (Dysport® oder Botox®) behandelt. Die Einheiten wurden mit einem Verhältnis von 3:1 umgerechnet. Danach wurden Dosen von 5-23,4 U Botox /pro Muskel injiziert. Vier der fünf Patienten berichteten über eine Besserung des Tremors[212]. Zusammenfassend existieren derzeit nur Fallberichte und Beobachtungsstudien zur Therapie des aufgabenspezifischen Tremors mit Botulinumtoxin. Einzelne Patienten berichten über einen positiven Effekt, eine generelle Wirksamkeit konnte nicht gezeigt werden.

PICO Frage: Führen Propranolol oder Primidon bei Patient*innen mit Aufgabenspezifischem Händetremor im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Propranolol oder Primidon können nicht generell zur Therapie des Aufgabenspezifischen Händetremors empfohlen werden, können aber in Einzelfällen erwogen werden. ⇔

Konsensstärke: 100 %

Bain untersuchte in einer offenen Beobachtungsstudie 21 Patienten mit einem primären Schreibtremor und charakterisierte diese klinisch und neurophysiologisch[209]. Von diesen 21 Patienten erhielten zwölf Patienten Propranolol. Vier Patienten profitierten von Propranolol, während acht Patienten keine Besserung des Tremors zeigten (EBM QA 25 %). In einer weiteren Beobachtungsstudie aus dem Jahre 2014 erhielte 15 professionelle Musiker mit einem aufgabenspezifischen Tremor Propranolol in einer Dosis zwischen 5-80 mg /Tag. Neun Patienten (60 %) stellten eine Besserung des Tremors fest[212]. Zusammenfassend gibt es zur Therapie mit Propranolol nur Einzelfallberichte.

Bain untersuchte in einer offenen Beobachtungsstudie 21 Patienten mit einem primären Schreibtremor und charakterisierte diese klinisch und neurophysiologisch[209]. Von diesen 21

Patienten erhielten vier Patienten Primidon in einer Dosierung von 62,5-125 mg / Tag. Drei Patienten profitierten von Primidon, während ein Patient keine Besserung des Tremors zeigte. In einer Beobachtungsstudie mit 15 professionellen Musikern, die einen aufgabenspezifischen Tremor hatten, wurde Primidon bei vier Patienten in einer Dosis von 60 mg /Tag eingesetzt, von denen drei Patienten profitierten.

PICO-Frage: Führt bei Patient*innen mit Aufgabenspezifischem Händetremor Trihexiphenidyl im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Beim Aufgabenspezifischen Händetremor kann auf eine Therapie mit Trihexyphenidyl verzichtet werden. ⇔

Konsensstärke: 100 %

Zur Therapie mit Trihexyphenidyl beim aufgabenspezifischen Tremor gibt es nur Einzelfallberichte und Serien mit sehr wenigen Patienten. In einer Kohorte mit 15 Musikern erhielten 10 Patienten 6 mg / Tag. Nur zwei Patienten berichteten von einer Verbesserung[212]. Zudem ist das Nebenwirkungsspektrum zu beachten.

2.4.3.2 Nicht-Medikamentöse Behandlung

PICO-Frage: Führt bei Patient*innen mit Aufgabenspezifischem Schreibtremor die Versorgung mit einer Schreiborthese im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Beim Aufgabenspezifischen Schreibtremor kann nicht generell eine Versorgung mit einer Schreiborthese empfohlen werden. Allerdings können eine ergotherapeutische Beratung und die individuelle Evaluation, ob eine Orthese hilfreich ist, erwogen werden. ⇔

Konsensstärke: 100 %

In einer Studie mit neun Patienten wurde eine Schreiborthese eingesetzt, die die Hand unterstützt und den Stift hält. Die Patienten führten eine Zeichen- und eine Schreibaufgabe durch, und unabhängige Untersucher beurteilten anhand einer 10-Punkte visuellen Analogskala (VAS) das Schriftbild hinsichtlich Tremor, Lesbarkeit und Klarheit. Der mittlere VAS stiegt von 2,28 auf 5,05 für die Schreibaufgabe und von 4,49 auf 7,1 (EBM QA 65 %). Langzeitbeobachtungen existieren nicht, da diese spezielle Orthese nicht mehr hergestellt wird[213]. In einer weiteren Studie wurde der Einsatz einer Schreiborthese bei 11 Patienten mit einem Schreibkrampf und vier Patienten mit einem Schreibtremor evaluiert. Als primärer Erhebungsparameter diente die Writer's Cramp Rating Scale (WCRS). Während Schreibkrampfpatienten profitierten, blieb der Effekt bei den Schreibtremorpatienten aus[214].

PICO-Frage: Führt bei Patient*innen mit Aufgabenspezifischem Schreibtremor TENS im Vergleich zu Placeb zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

TENS sollte nicht zur Behandlung des Aufgabenspezifischen Schreibtremors eingesetzt werden. ⇓

Konsensstärke: 100 %

Es gibt eine randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte, Studie im cross-over Design (EBM-QA 83%), die díe Wirkung von 5, 25 und 50 HZ TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation) über zwei Wochen bei neun männlichen Patienten mit einem Schreibtremor untersucht hat[215], nachdem zuvor zwei Studien über einen klinischen und neurophysiologisch positiven Effekt bei Schreibkramp berichtet hatten[216, 217] .Die Studie bestand aus zwei Teilen. Die Patienten erhielt entweder eine Placebo oder eine 5 HZ Stimulation in Teil 1, und in Teil 2 eine 25 oder 50 HZ Stimulation. Der primäre Endpunkt war die Fahn–Tolosa–Marin Tremor Rating Scale (TRS). Während sich bei der Placebo, 5 HZ und 25 HZ Stimulation keine Änderung fand, verschlechterte sich klinisch der Tremor in beiden Subscores der TRS. Die Autoren folgern daraus, dass TENS zur Behandlung des Schreibtremors nicht geeignet ist.

2.4.3.3 Invasive und läsionelle Therapien

PICO Frage: Führt bei Medikamenten-resistenten Patient*innen mit aufgabenspezifischem Händetremor die Tiefe Hirnstimulation im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Bei ausgeprägtem Medikamenten-resistentem aufgabenspezifischem Händetremor kann die unilaterale Tiefe Hirnstimulation im VIM erwogen werden. ⇔

Konsensstärke: 100,0 %

In einer kleinen Fallserie mit THS im Bereich der posterior subthalamischen Area (PSA) ist ein Fall mit einem primären Schreibtremor beschrieben mit exzellentem Ansprechen auf die THS in der PSA kontralateral der betroffenen Hand. Die Tremorreduktion 1 Jahr nach Operation ON /OFF Stimulation betrug 86% (Item 10-13). [218]. Ein anderer case report beim primären Schreibtremor beschreibt ein exzellentes Ansprechen auf die thalamische (VIM) THS. [219]

2.5 Parkinson-Tremor

2.5.1 Diagnose und Klassifikation

Als Parkinson-Tremor wird jede pathologische Tremor-Form bei Patient*innen mit Morbus Parkinson klassifiziert. [8] Der Ruhetremor ist eines der Kardinalsymptome und eines der charakteristischsten Zeichen des M. Parkinson. Er ist das häufigste präsentierende motorische Zeichen des M. Parkinson und tritt im Verlauf der Erkrankung bei etwa ¾ der Patienten auf [220]. Typisch ist das Auftreten des Ruhetremors zunächst in einer oberen, seltener einer unteren Extremität und eine spätere Ausbreitung auf die andere Körperseite. Von Ruhetremor betroffen können auch Lippen, Kiefer- und Kinnregion sein. Eine für den Morbus Parkinson besonders charakteristische Form des Ruhetremors ist der Pillendrehertremor, der durch repetitive Flexionsbewegungen von Daumen und Zeigefinger gekennzeichnet ist. Viele Parkinson-Patienten leiden darüber hinaus unter einem Aktionstremor, entweder in Form eines höherfrequenten Halte- und Bewegungstremors oder in Form eines kurz nach Übergang von Ruhe in Aktion auftretenden Tremors in Ruhetremorfrequenz (Ruhetremordurchbruch, syn. re-emergent tremor) [8] [1].

In der 1998 veröffentlichen Tremor-Klassifikation der Movement Disorder Society (MDS) wurde der 4-6 Hz Ruhetremor mit oder ohne Ruhetremordurchbruch als Typ I Parkinson-Tremor, ein isolierter höherfrequenter Aktionstremor als Typ III Parkinson-Tremor und eine Kombination beider Tremor-Formen als Typ II klassifiziert [1]. Der höherfrequente Aktionstremor scheint schlechter auf dopaminerge Therapie anzusprechen als der klassische Typ I Parkinson-Tremor [221], während das Ansprechen des re-emergent-Tremors jenem des Ruhetremors entspricht [222]. In den klinischen Studien wird in der Regel nicht zwischen Aktionstremor in der Ruhetremorfrequenz und höherfrequentem Aktionstremor differenziert. In der überarbeiteten MDS Tremor-Klassifikation findet sich der Parkinson-Tremor in der Kategorie der Tremorformen mit prominenten zusätzlichen klinischen Zeichen (im Fall des Parkinson-Tremors der Parkinsonismus) [8].

Allgemeiner Behandlungshinweis für den Parkinsontremor

Statement (Siehe DGN-Parkinson-Leitlinie)

Die Therapie des Parkinson-Tremors geht primär konform mit der Therapie anderer motorischer Parkinson-Symptome.

Es wird empfohlen die Einstellung mit den Zielsymptomen Akinese und Rigor vorzunehmen, wobei sich meist äquivalent auch der Parkinson-Tremor bessert. Zur Erstbehandlung stehen L-Dopa, MAO-Hemmer und Dopaminagonisten zur Auswahl.

Die Wahl der Erstmedikation ist abhängig von klinischen Faktoren wie Alter, Begleiterkrankungen und Schwere der motorischen Symptomatik.

Konsensstärke: 100,0 %

Die optimale Behandlung des Parkinson-Tremors ist nicht unabhängig von den geltenden allgemeinen Therapierichtlinien der Parkinson-Krankheit für alle Teilsymptome zu bewerten. Dem

wurde in dieser Leitlinie Rechnung getragen, indem die speziellen Tremor-bezogenen Empfehlungen in die für das jeweilige Stadium geltenden allgemeinen Empfehlungen eingebettet wurden und dies auch in die Empfehlungen aufgenommen wurde. Es wurde aber darauf verzichtet die Allgemeinempfehlungen mit Empfehlungsstärken zu versehen und es wird dazu auf die jeweils gültige Fassung der DGN-Parkinson-LL verwiesen. Großer Wert wurde daraufgelegt auszuweisen, wann eine Behandlungsmaßnahme nur zur Tremor-Besserung hinzugezogen werden kann.

2.5.2 Medikamentöse Behandlung

Führt bei Patient*innen mit Parkinson-Tremor L-Dopa im Vergleich zu Placebo zu einer klinisch relevanten Tremorreduktion?

Empfehlung

L-Dopa ist das wirksamste Medikament zur Therapie der Symptome der Parkinson-Krankheit und wird in allen Stadien eingesetzt (Übernahme Parkinson-LL). Wird L-Dopa in der Ersteinstellung mit den Zielsymptomen Akinese und Rigor eingesetzt, bessert sich meist äquivalent auch der Parkinson-Tremor. ⇑⇑

Gegen Parkinson-Tremor, der refraktär gegenüber Standard-Dosen von L-Dopa ist, können im Einzelfall eine Erhöhung der L-Dopa-Tagesdosis oder hohe L-Dopa-Einzeldosen hilfreich sein. Eine dauerhafte Erhöhung der L-Dopa-Dosis bei schwer behandelbarem Tremor sollte jedoch gegen ein erhöhtes Risiko motorischer Komplikationen abgewogen werden. ⇔

Konsensstärke: 100 %

Hintergrundtext

L-Dopa gilt als wirksamste orale Substanz in der Therapie motorischer Symptome der Parkinson-Krankheit. [223] Die dosisabhängige Wirksamkeit von L-Dopa/Carbidopa beim frühen M. Parkinson wurde durch die doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte ELLDOPA-Studie, deren Ziel allerdings die Untersuchung eines allfälligen Einflusses von L-Dopa auf die Krankheitsprogression war, bestätigt. [224] Die Studie unterstrich aber auch das dosisabhängige Risiko für das Auftreten motorischer Komplikationen unter L-Dopa. Zur Wirksamkeit von L-Dopa spezifisch auf den Parkinson-Tremor liegen nur wenige kontrollierte Studien vor.

Koller präsentierte eine doppelblinde Kurzzeit-Vergleichsstudie (Therapiedauer jeweils 2 Wochen) zur Wirkung von L-Dopa/Carbidopa, Trihexiphenidyl und Amantadin auf den Parkinson-Tremor. [225] Die Reduktion der Tremoramplitude betrug 59% unter Trihexiphenidyl, 55% unter L-Dopa und 23% unter Amantadin. Von den 9 bis dahin unbehandelten Patienten präferierten nach der blinden Phase 5 Trihexiphenidyl, 4 Patienten L-Dopa und kein Patient Amantadin.

Tedeschi et al. untersuchten in einem einfach verblindeten Crossover-Design den akuten Effekt von 250mg L-Dopa (plus Carbidopa) im Vergleich zu Placebo auf Ruhe- und Haltetremor bei 10 Parkinson-Patienten mit gutem Ansprechen und ohne Fluktuationen 4 Stunden nach der letzten

vorangegangenen Medikation auf den akzelerometrisch gemessenen Fingertremor auf der stärker betroffenen Seite. Die L-Dopa-Gabe führte zu einer signifikant stärkeren Besserung von Ruhe- und Haltetremoramplitude als Placebo. [226]

Hughes et al. untersuchten den akuten Effekt von L-Dopa und Apomorphin auf den Ruhetremor bei 20 Tremor-dominanten Parkinson-Patienten, davon 12 mit Fluktuationen und schwerem Off-Tremor, 5 nicht-fluktuierenden Patienten mit schwer behandelbarem Tremor und 3 de novo Patienten. [227] Behandelte Patienten erhielten nach >12h-iger Pausierung der Parkinson-Medikation eine Einzeldosis 250/25mg L-Dopa/Carbidopa und am Folgetag sequenziell 1,5mg, dann 3mg und schließlich 4,5mg Apomorphin sc.. Die Beurteilung der Tremorschwere erfolgte an einer eigens entwickelten, nicht validierten 4-Punkte-Skala. 19/20 Patienten sprachen vergleichbar auf beide Therapien an, bei 10 Patienten klang der Tremor passager völlig ab. Im Durchschnitt kam es zu einer 50%-igen Besserung des Ruhetremors.

Hendersen et al. untersuchten die Wirkung von L-Dopa und Propranolol versus Placebo auf die akzelerometrisch gemessene Amplitude von Parkinson-Ruhe- und -Haltetremor. [228] 11 L-Dopa-responsive Parkinson-Patienten (davon „die Hälfte mit Fluktuationen“) erhielten > 12h nach Einnahme der letzten Parkinson-Medikation randomisiert und verblindet sukzessiv steigernde Einzeldosen L-Dopa/Benserazid (100/25, 200/50 bzw. 300/75mg), Propranolol (20, 40 bzw. 80mg) oder Placebo. L-Dopa führte dosisabhängig zu einer signifikant stärkeren Reduktion der Ruhe- und Haltetremoramplitude als Placebo. Die höchste L-Dopa-Dosis führte bei 5/11 Patienten zu einer >50%-igen und bei 3 dieser Patienten zu einer >95%-igen Abnahme der Ruhe- und Haltetremoramplitude. Propranolol führte bei 3/11 Patienten zu einer >30%-igen Besserung der Ruhetremoramplitude und bei 4/11 Patienten zu einer >30%-igen Besserung der Haltetremoramplitude.

Eine rezente offene, nicht-randomisierte Single-dose Studie aus Indien verglich den Effekt einer Einzeldosis von L-Dopa/Carbidopa mit einer Einzeldosis Trihexiphenidyl. [229] Dazu wurden 20 mit Trihexiphenidyl vorbehandelte und unter L-Dopa-Therapie stehende Patienten ohne Kontraindikationen für Anticholinergika ausgewählt. Die im Mittel 58 Jahre alten Patienten mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von ca. 5 Jahren erhielten im definierten Off (≥12h nach der letzten Medikation) zunächst 4mg Trihexiphenidyl und nach 2 Tagen, ebenfalls im definierten Off 200mg L-Dopa/Carbidopa. Die Veränderung des UPDRS Motor Scores diente als primärer Zielparameter. L-Dopa führte zu einer ca. 60%-igen, Trihexiphenidyl zu einer ca. 24%-igen Besserung des UPDRS Motor Scores. Während das Ausmaß der Besserung der einzelnen motorischen Kardinalsymptome unter L-Dopa vergleichbar war, besserte sich unter Trihexiphenidyl vor allem der Tremor-Subscore (UPDRS Motor Subscore Items 20 und 21). Auch die Besserung des Tremor-Subscores war unter L-Dopa ausgeprägter als unter Trihexiphenidyl (ca. 67% vs. ca. 46%). Bei 11 Patienten führte L-Dopa zu einer stärkeren Abnahme des Tremors, nur bei 4/20 Patienten Trihexiphenidyl, wobei diese Patienten einen niedrigeren Tremor-Subscore im Off hatten. (Cave: Siehe Empfehlung zu Anticholinergika)

Eine weitere rezente Single-dose Studie untersuchte den Effekt von 200mg L-Dopa/Benserazid bei 76 Parkinson-Patienten im definierten Off (≥12 h nach ihrer letzten L-Dopa-Dosis). [230] Bradykinese und

Rigor mussten auf L-Dopa ansprechen und die Patienten einen Ruhetremor an zumindest einer oberen Extremität zeigen. Die L-Dopa-Einzeldosis führte im Mittel zu einer vergleichbaren Besserung von Bradykinese (43%), Rigor (45%) und Tremor (50%). Mittels Cluster-Analyse konnten die Autoren zwischen drei Clustern mit gutem, intermediärem und schlechtem Ansprechen des Tremors auf L-Dopa differenzieren. Ein, wenn auch geringerer, Unterschied der Antwort auf L-Dopa in dieselbe Richtung fand sich für Bradykinese und Rigor. Patienten mit guter Tremor-response hatten im Vergleich zu Tremor-resistenten Patienten eine deutlich stärkere motorische Behinderung im Off, einen ausgeprägteren Tremor im Off, eine längere Krankheitsdauer, eine höhere habituelle L-Dopa-Äquivalenzdosis und eine höhere Frequenz von Dyskinesien, so dass die drei Cluster nur bedingt vergleichbar sind.

Zusammenfassung:

Insgesamt liegen somit Daten aus 3 Placebo-kontrollierten Single-dose Studien vor [226 227 228] (Tedeschi et al. 1990; Hughes et al. 1990; Hendersen et al. 1994). Diese zeigen im Einklang mit der klinischen Erfahrung einen guten Effekt von L-Dopa auf den Parkinson-Tremor. Dies gilt für Ruhe- und Aktionstremor. Aus den vorliegenden Daten lässt sich nicht ableiten, wie hoch der Anteil der auf L-Dopa schlecht ansprechenden Patienten mit Parkinson-Tremor ist. Auch liegen keine Studiendaten zum Effekt höherer L-Dopa-Dosen auf den mit Standard-Dosen schlecht behandelbaren Parkinson-Tremor vor. Die klinische Erfahrung zeigt, dass der gegen Standard-Dosen refraktäre Parkinson-Tremor im Einzelfall gut auf eine Erhöhung der L-Dopa-Tagesdosis oder auf hohe L-Dopa-Einzeldosen (auch in löslicher Form) anspricht.

Führt bei Patient*innen mit Parkinson-Tremor die kontinuierliche intrajejunale L-Dopa-Therapie (Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel (LCIG)) im Vergleich zu Placebo zu einer klinisch relevanten Tremorreduktion?

Empfehlung

Die kontinuierliche LCIG-Infusion kann eingesetzt werden, um OFF-Dauer und Dyskinesien bei Patienten mit schweren motorischen Komplikationen zu verbessern. Diese Therapieform sollte nur von darin erfahrenen Ärzten/innen unter Einbeziehung neurologischer und gastroenterologischer Kompetenzen initiiert werden. (Übernahme Parkinson LL)

Die kontinuierliche LCIG-Infusion kann unter anderem dazu eingesetzt werden, um OFF-Dauer – und somit auch die Dauer des OFF-assoziierten Tremors – bei Patienten mit schweren motorischen Komplikationen zu bessern. ⇔

*Diese Therapieform sollte nur von darin erfahrenen Ärzten/innen initiiert werden und bedarf eines entsprechenden Monitorings.

Konsensstärke: 100 %

Führen bei Patient*innen mit Parkinson-Tremor MAO B- oder COMT-Hemmer im Vergleich zu Placebo zu einer klinisch relevanten Tremorreduktion?

Empfehlung

MAO-B-Hemmer als Monotherapie sollten als eine von 3 Alternativen zur Therapie der Symptome der frühen Parkinson-Krankheit, einschließlich des Symptoms Tremor, verwendet werden. (Übernahme Parkinson-LL)

COMT-Hemmer und MAO-B-hemmer werden zur adjuvanten Behandlung der Parkinson-Symptome eingesetzt. (Übernahme Parkinson-LL)

Selegilin/Rasagilin/Safinamid und Entacapon/Opicapon/Tolcapon sollten in der Kombinationstherapie mit L-Dopa zur Therapie des Parkinson-Tremors erwogen werden. ⇑

Konsensstärke: 100 %

Hintergrundtext

Zum Effekt von Selegilin als Zusatz zu L-Dopa auf den Parkinson-Tremor liegen Daten aus einer kleinen doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Crossover-Studie vor. Zwei Therapiephasen von jeweils 8 Wochen waren dabei durch eine möglicherweise zu kurze (4 Wochen) Washout-Phase getrennt. Trotz Reduktion der L-Dopa-Dosis im 10mg Selegilin-Arm wurde während der Selegilin-Behandlungsphase eine Besserung des Tremors beobachtet, woraus die Autoren schlossen, dass eine Zusatztherapie mit Selegilin eine Therapieoption für den Parkinson-Tremor sein könnte (Sivertsen et al., 1989).

Lew publizierte 2013 eine Posthoc-Analyse von 4 Zulassungsstudien von Rasagilin auf den Parkinson-Tremor. Als Outcome diente jeweils der kumulative UPDRS Tremor-Subscore (Item 16 Tremor-Frage in den ADLs, Item 20 entspr. Ruhetremor und Item 21 entspr. Aktionstremor). In den beiden Rasagilin-Monotherapie-Studien (TEMPO, ADAGIO) war die Änderung des kumulativen Tremor-Scores am Ende der der Placebo-kontrollierten Phase unter Rasagilin signifikant unterschiedlich von Placebo. In absoluten Zahlen war die Änderung des kumulativen Tremor-Scores jedoch gering (ca. 0,5 Punkte Verschlechterung unter Placebo gegenüber keiner relevanten Änderung unter Rasagilin über die Studiendauer von 6 bzw. 9 Monaten). In den Rasagilin-Add on-Studien bei Patienten mit Fluktuationen (PRESTO, LARGO) führte Rasagilin zu einer signifikant stärkeren Abnahme des kumulativen Tremor-Scores als Placebo. Eine nahezu identische Besserung des Tremorscores zeigte sich in der LARGO-Studie unter Entacapon. Auch in diesen Studien war die absolute Abnahme des Tremor-Scores in der Gesamtgruppe der behandelten Patienten gering, in einer Subgruppe von Patienten mit starkem Tremor deutlicher. Diese Daten zeigen, dass Rasagilin in der Monotherapie und Rasagilin und Entacapon als Add on zu L-Dopa zu einer Besserung des Parkinson-Tremors führen können.

Zusammenfassung:

Die Hemmung des L-Dopa- bzw. Dopamin-Abbaus mit MAO B- oder COMT-Hemmern als Add-on Therapie zu L-Dopa kann im Vergleich zu Placebo zu einer Besserung des Parkinson-Tremors führen.

Dies steht im Einklang mit der klinischen Erfahrung, dass der gegen Standard-Dosen von L-Dopa refraktäre Parkinson-Tremor im Einzelfall gut auf eine Erhöhung der L-Dopa-Tagesdosis anspricht. Hinsichtlich des Ausmaßes der Tremor-Verbesserung lassen die vorliegenden Daten keinen eindeutigen Schluss zu.

Führen bei Patient*innen mit Parkinson-Tremor Dopaminagonisten im Vergleich zu Placebo beziehungsweise im Vergleich zu L-Dopa zu einer klinisch relevanten Tremorreduktion?

Empfehlung

Dopaminagonisten sollten zur Therapie der Symptome der Parkinson-Krankheit in Monotherapie (in der Frühphase als eine von 3 Alternativen) und Kombinationstherapie verwendet werden. Es wird empfohlen die Einstellung mit den Zielsymptomen Akinese und Rigor vorzunehmen, wobei sich meist äquivalent auch der Parkinson-Tremor bessert. (Übernahme Parkinson-LL)

Bei MAO-B-Hemmer refraktärem Tremor kann ein Umstellen auf einen Dopaminagonisten erwogen werden. ⇔

Bei L-Dopa refraktärem Tremor kann eine Kombination mit einem Dopaminagonisten erwogen werden. ⇔

Konsensstärke: 100 %

Hintergrundtext

Die Wirkung von Dopaminagonisten auf die motorische Parkinson-Symptomatik insgesamt ist schwächer als jene von L-Dopa. [231] Bei seltenen Einzelfällen scheint der Parkinson-Tremor jedoch stärker auf Dopaminagonisten als auf L-Dopa anzusprechen. Zur Wirkung von oralen Dopaminagonisten in der Behandlung des schwer behandelbaren Parkinson-Tremors liegen zwei randomisierte kontrollierte Studien vor.

Pogarell et al. behandelten 84 Parkinson-Patienten mit erheblichem, laut Autoren therapierefraktärem Tremor (mediane L-Dopa-Dosis allerdings nur 300mg) randomisiert mit Pramipexol (n=44) oder Placebo (n=40) als Zusatztherapie. [232] Die Dauer der Aufdosierungsphase betrug bis zu 7 Wochen, die Dauer der Erhaltungsphase 4 Wochen. Primärer Endpunkt war die absolute Änderung des Tremor-Scores, bestehend aus Items 16 (ADL), 20 und 21 (Ruhe- und Aktionstremor im Motor Score) der UPDRS. Nur 2 Patienten in der Placebo-Gruppe brachen die Studie ab. Die mittlere Pramipexol-Dosis in der Erhaltungsphase lag bei 4,1mg Pramipexol-Salz. Pramipexol führte zu einer signifikant stärkeren Abnahme des Tremor-Scores (-5,5 bzw. 48% gegenüber Baseline) als Placebo (-1,5 bzw. 14% gegenüber Baseline). Die Besserung war sowohl für Ruhe- als auch Aktionstremor signifikant. Die Besserung des Tremors unter Pramipexol wurde während der Dosistitration ausgeprägter und blieb während der Erhaltungsphase stabil. Auch die sekundären Endpunkte waren durchwegs positiv. Das Nebenwirkungsspektrum entsprach jenem von non-Ergot-Dopaminagonisten in anderen Studien. Wichtigster Kritikpunkt der Studie ist, dass die mediane L-Dopa-Tagesdosis niedrig war und die Mehrheit der Patienten daher wohl nicht als gegen

L-Dopa therapierefraktär einzustufen ist. Als weitere Kritikpunkte sind anzuführen, dass die Patientenzahl relativ niedrig und die Therapiedauer kurz waren.

Navan et al. behandelten 30 Parkinson-Patienten mit zumindest mäßiggradigem Parkinson-Tremor randomisiert und doppelblind mit Pramipexol (n=10), dem Ergot-Dopaminagonisten Pergolid (n=10) oder Placebo (n=10) in einem Parallelgruppendesign. [233] Die Therapiedauer betrug inklusive einer Aufdosierungsphase von bis zu 10 Wochen insgesamt drei Monate. Die Maximaldosis betrug 4,5mg Pramipexol-HCl bzw. 4,5mg Pergolid. Als primärer Outcome-Parameter diente die jeweilige Änderung eines von den Autoren entwickelten Tremorscores von 0-10 jeweils für Ruhetremor, Haltetremor und Spirographie der jeweils stärker betroffenen oberen Extremität. Zu den sekundären Zielpunkten zählten unter anderem der UPDRS Motor Score und eine akzelerometrische Tremor-Messung. Die Mehrheit der Patienten stand bereits unter stabiler Parkinson-Medikation. Etwa die Hälfte der Patienten standen unter L-Dopa, wobei die mittleren Tagesdosen in den einzelnen Therapiearmen zwischen 383 und 550mg lagen. Eine Vorbehandlung mit Dopaminagonisten war nicht erlaubt. 2 Patienten in der Placebogruppe schieden aus der Studie aus. 4 Patienten in der Pergolid-Gruppe und kein Patient in der Pramipexol-Gruppe schieden wegen Nebenwirkungen aus. Je ein zusätzlicher Patient in der Pergolid- und Pramipexol-Gruppe erreichte auf Grund von Nebenwirkungen nicht die Zieldosis und wurde nicht in der Wirksamkeitsanalyse berücksichtigt. 8/9 Placebo-Patienten und 18/20 Patienten unter Dopaminagonisten erkannten zu Ende der Studie richtig, dass sie unter Placebo bzw. aktiver Studienmedikation standen. Pramipexol und Pergolid führten zu einer signifikant stärkeren Abnahme des Tremor Index und des UPDRS Motor Scores als Placebo. Der Unterschied zwischen beiden Dopaminagonisten war nicht signifikant. Die Akzelerometrie zeigte eine signifikante Änderunge lediglich des Haltetremors unter Pergolid. Während die Studie belegt, dass der Antitremor-Effekt von Dopamin-Agonisten wohl ein Klasseneffekt sein dürfte, stellen die geringe Patientenzahl, die hohe Dropout-Rate vor allem unter Pergolid, der ungewöhnliche primäre Endpunkt der Studie und der potentielle Entblindungseffekt erhebliche Limitationen der Studie dar. [233]

Schrag et al. untersuchten den Effekt von Ropinirol durch eine retrospektive Analyse von drei randomisierten, doppelblinden Multicenter-Studien, die insgesamt 844 unbehandelte Patienten einschlossen. [234] Der Effekt einer Monotherapie mit Ropinirol, L-Dopa, Bromocriptin bzw. Placebo auf Ruhe- und Aktionstremor, gemessen an Items 20 und 21 des UPDRS Motor Scores wurden verglichen. Ropinirol, Bromocriptin und L-Dopa, aber nicht Placebo führten zu einer signifikanten Besserung des Ruhetremors. Kein Unterschied auf den Ruhetremor fand sich zwischen Ropinirol, Bromocriptin und L-Dopa. Bei niedrigen Baseline-Aktionstremor-Scores führte Ropinirol in der Placebo-kontrollierten Studie zu keiner signifikanten Abnahme des Aktionstremor-Scores. Der Unterschied der anderen Verum-Behandlungsarme auf den Aktionstremor war nicht signifikant unterschiedlich von Ropinirol. Der Effekt von Ropinirol auf den Parkinson-Tremor war in der L-Dopa-kontrollierten Studie ident mit jenem von L-Dopa.

Zusammenfassung:

Orale Dopaminagonisten führen im Vergleich zu Placebo sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit L-Dopa zu einer relevanten Besserung des Parkinson-Tremors. Wie L-Dopa dürften

Dopaminagonisten sowohl den Ruhe- als auch auf den Aktionstremor verbessern. Die Antitremor-Wirkung von Dopaminagonisten auf den Tremor dürfte ein Klasseneffekt von Dopaminagonisten sein.

Der motorische Effekt von Dopaminagonisten ist insgesamt schwächer als jener von L-Dopa. Die vorliegenden Daten erlauben keinen sicheren Schluss über die Effektgröße von Dopaminagonisten auf den Parkinson-Tremor, insbesondere ob sie gleich groß oder schwächer ist als jene von L-Dopa. Es liegt schwache Evidenz dafür vor, dass Dopaminagonisten einen Zusatzeffekt bei mit L-Dopa unzureichend behandeltem Parkinson-Tremor haben dürften. Ob dies auch bei Vorbehandlung mit hochdosiertem L-Dopa der Fall ist, ist nicht belegt.

Eine hohe L-Dopa-Dosis wird insbesondere bei jüngeren Patienten mit schwer behandelbarem Parkinson-Tremor wegen des Risikos für die Auslösung motorischer Komplikationen vielfach vermieden. Eine Kombinationstherapie von L-Dopa mit Dopaminagonisten kann bei individuell guter Verträglichkeit sinnvoll sein, um die L-Dopa-Dosis in einem niedrigeren Bereich halten zu können. Zu bedenken ist aber, dass die Rate anderer, insbesondere neuropsychiatrischer Nebenwirkungen wie z.B. Impulskontrollstörungen, unter oralen Dopaminagonisten deutlich höher ist als unter L-Dopa.

Die klinische Erfahrung zeigt, dass der Parkinson-Tremor in Ausnahmefällen stärker auf eine äquivalente Dosis eines Dopaminagonisten als auf L-Dopa anspricht. Welche Therapie (Agonist oder L-Dopa) in welcher Dosis und in welcher Kombination gewählt wird, muss daher für jeden Patienten individuell entschieden werden.

Führt bei Patient*innen mit Parkinson-Tremor Apomorphin im Vergleich zu Placebo zu einer klinisch relevanten Tremorreduktion?

Empfehlung

Intermittierende subkutane einzelne Apomorphin-Injektionen und die kontinuierliche subkutane Apomorphin-Infusion mit einem Pumpensystem* können bei Patienten mit schweren motorischen Fluktuationen eingesetzt werden. (Übernahme Parkinson-LL)

Die vorliegenden Daten weisen auf eine gute Antitremor-Wirkung von subkutan verabreichtem Apomorphin hin, vergleichbar zu L-Dopa. Für einen über L-Dopa hinausgehenden Antitremor-Effekt von Apomorphin gibt es keinen Hinweis. ⇔

*Diese Therapieform sollte nur von darin erfahrenen Ärzten/innen initiiert werden und bedarf eines entsprechenden Monitorings.

Konsensstärke: 100 %

Hintergrundtext

Apomorphin ist ein subkutan zu verabreichender Dopamin D1-, D2- und D3-Rezeptor-Agonist. Es handelt sich um die einzige Substanz in der Parkinson-Therapie mit einer mit L-Dopa vergleichbaren Wirkstärke auf motorische Symptome. Klinisch wird Apomorphin in Form von Einzelinjektionen zur

Behandlung der morgendlichen Akinese oder schwerer Off-Phasen oder zur subkutanen Dauerinfusion („Apomorphin-Pumpe“) eingesetzt.

Hughes et al. untersuchten den akuten Effekt von Apomorphin versus L-Dopa auf den Ruhetremor bei 20 Tremor-dominanten Parkinson-Patienten, davon 12 mit Fluktuationen mit schwerem Off-Tremor, 5 nicht-fluktuierende Patienten mit schwer behandelbarem Tremor und 3 de novo Patienten. [227] Behandelte Patienten erhielten nach >12h-iger Pausierung der Parkinson-Medikation eine Einzeldosis 250/25mg L-Dopa/Carbidopa und am Folgetag sequenziell 1,5, dann 3 und schließlich 4,5mg Apomorphin s.c. Die Beurteilung der Tremorschwere erfolgte an einer eigens entwickelten 4-Punkte-Skala. 19/20 Patienten sprachen auf Apomorphin und L-Dopa an, bei 10 Patient klang der Tremor passager völlig ab. Im Durchschnitt kam es zu einer 50%-igen Besserung des Ruhetremors.

Schrag et al. untersuchten den akuten Effekt der individuell wirksamen Apomorphin-Dosis (subkutan) und einer fixen Dosis des Anticholinergikums Biperiden (5mg iv.) auf Bradykinese, Rigor und Tremor. Eingeschlossen war eine sehr heterogene Gruppe von 17 M. Parkinson-Patienten mit Tremor, davon 10 mit Fluktuationen. [235] Alle mit L-Dopa-behandelten Patienten sprachen sehr gut auf die Therapie an. Die Apomorphin- bzw. Biperiden-Injektionen erfolgten in einem randomisierten Crossover-Design nach >12h-iger Pausierung der Parkinson-Medikation. Amplitude und Frequenz von Ruhe-, Halte- und Bewegungstremor in der stärker betroffenen oberen Extremität wurden akzelerometrisch gemessen. Die Änderung der UPDRS Motor Subscores für Bradykinese (Items 16, 23-26) und Rigor (Item 22) gegenüber Baseline dienten als weitere Endpunkte. Apomorphin führte bei allen, Biperiden bei 16/17 Patienten zu einer Besserung von Ruhe-, Halte- und Bewegungstremor-Amplitude. Keine der beiden Substanzen hatte einen Einfluss auf die Tremorfrequenz. Das Ausmaß der Reduktion des Ruhetremors lag bei 98 bzw. 67%, des Haltetremors bei 60 bzw. 65% und des Bewegungstremors bei 62 bzw. 79% für Apomorphin bzw. Biperiden. Nur Apomorphin führte zu einer signifikanten Besserung von Rigor und Bradykinese (um 58 bzw. 48%). Eine Limitation ist, dass alle L-Dopa-behandelten Patienten ausgezeichnete Responder auf dopaminerge Therapie waren und ein gutes Ansprechen auf Apomorphin daher zu erwarten war.

Hellmann et al. untersuchten die akute Wirkung von Apomorphin in steigenden Einzeldosen (1, 2 und 4mg) auf Bradykinese, Rigor und Tremor. [236] Eingeschlossen waren 18 Parkinson-Patienten ohne Fluktuationen. Die Apomorphin-Injektionen erfolgten nach >12h-iger Pausierung der Parkinson-Medikation. Die Änderung des gesamten UPDRS Motor Scores und der Subscores für Extremitäten-Bradykinese (Items 23-26), -Rigor (Item 22) und Ruhe- plus Aktionstremor (Items 20 und 21) gegenüber Baseline diente als Outcome-Parameter. 15 Patienten tolerierten 4mg, ein Patient nur 2mg und zwei Patienten 1mg. Die höchste tolerierte Apomorphin-Dosis führte zu einer Besserung des UPDRS Motor Scores von 31,5 auf 20 Punkte. Tremor, Rigor und Bradykinese besserten sich ohne signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen motorischen Symptomen.

Zusammenfassung:

Es liegen keine Daten aus Placebo-kontrollierten Studien zur spezifischen Anti-Tremor-Wirkung von Apomorphin vor. Die vorliegenden Daten und die klinische Erfahrung weisen jedoch auf eine gute Anti-Tremorwirkung von Apomorphin, vergleichbar zur Wirkung auf andere motorische Symptome

und im Ausmaß vergleichbar zu L-Dopa hin. Für einen über L-Dopa hinausgehenden Antitremor-Effekt von Apomorphin gibt es keinen Hinweis.

Führen bei Patient*innen mit Parkinson-Tremor Anticholinergika im Vergleich zu Placebo zu einer klinisch relevanten Tremorreduktion?

Empfehlung

Anticholinergika werden bei Parkinson-Patient*innen wegen der anticholinergen Nebenwirkungen nur noch bei anderweitig nicht behandelbarem Tremor eingesetzt. (Übernahme Parkinson-LL)

Anticholinergika können bei jüngeren, kognitiv unbeeinträchtigten Patienten bei mit anderen Medikamenten nicht behandelbarem Tremor erprobt werden. ⇔

Anticholinergika sollen bei geriatrischen und/oder kognitiv eingeschränkten Patient*innen nicht eingesetzt werden. ⇓⇓

Konsensstärke: 100 %

Hintergrundtext

Anticholinergika gelten gemeinhin als besonders wirksam in der Therapie des Parkinson-Tremors. Die Evidenz für eine spezifische Wirkung von Anticholinergika auf den Parkinson-Tremor ist jedoch sehr gering und der Einsatz dieser Substanzen beim Morbus Parkinson aufgrund des hohen Nebenwirkungsrisikos auf junge, kognitiv intakte Patienten mit anderweitig schlecht kontrollierbarer Symptomatik limitiert. [237] Bei älteren und multimorbiden Patienten sind Anticholinergika kontraindiziert. Es besteht der Verdacht, dass Anticholinergika das Risiko für eine Demenz erhöhen.[238, 239]

Koller päsentierte eine doppelblinde Kurzzeit-Vergleichsstudie (Therapiedauer jeweils 2 Wochen) zur Wirkung von L-Dopa/Carbidopa, Trihexiphenidyl und Amantadin auf den Parkinson-Tremor. Die Reduktion der Tremoramplitude betrug 59% unter Trihexiphenidyl, 55% unter L-Dopa und 23% unter Amantadin. Von den 9 bis dahin unbehandelten Patienten präferierten nach der blinden Phase 5 Trihexiphenidyl, 4 Patienten L-Dopa und kein Patient Amantadin. [225]

Eine Einzeldosisstudie, die die Wirkung einer fixen Dosis des Anticholinergikums Biperiden (5mg iv.) mit einer individuell wirksamen Apomorphin-Dosis auf Bradykinese, Rigor und Tremor untersuchte, ergab eine vergleichbare Besserung akzelerometrisch gemessenen Amplitude von Ruhe-, Halte- und Bewegungstremor unter beiden Therapien. Dagegen war eine signifikante Besserung von Rigor und Bradykinese nur nach Apomorphin zu beobachten. [235]

Ein Review der Cochrane Collaboration fand kein überzeugend stärkeres Ansprechen des Parkinson-Tremors auf Anticholinergika als auf andere motorische Kardinalsymptome. [240] Neun Studien mit insgesamt 221 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien dieses Cochrane Reviews. Alle eingeschlossenen Studien hatten ein doppelblindes Crossover-Design mit einer Studiendauer zwischen 5 und 20 Wochen. Die untersuchten Substanzen waren Benzhexol (mittlere Dosis 8 bis 20

mg/Tag), Orphenadrin, Benztropin, Bornaprin (8 bis 8,25 mg/Tag), Benapryzin (200 mg/Tag) und Methixin (45 mg/Tag). Die Outcomeparameter variierten stark und die Studienmethodik genügte gegenwärtigen Kriterien in keinem Fall. Fünf Studien nutzten Tremor und andere Parkinsonsymptome als Outcomeparameter. Diese Studien ergaben stark variable Resultate von einer signifikanten Besserung nur des Tremors bis zu einer Besserung anderer Symptome, aber nicht des Tremors. Abgesehen von einer Studie mit Methixin zeigten alle Studien eine Besserung zumindest eines Outcome-Parameters unter Anticholinergika. [240]

Eine rezente offene, nicht-randomisierte Single-dose Studie aus Indien verglich den Effekt einer Einzeldosis von L-Dopa/Carbidopa mit einer Einzeldosis Trihexiphenidyl. [229] Dazu wurden 20 mit Trihexiphenidyl vorbehandelte und unter L-Dopa-Therapie stehende Patienten ohne Kontraindikationen für Anticholinergika ausgewählt. Die im Mittel 58 Jahre alten Patienten mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von ca. 5 Jahren erhielten im definierten Off (≥12h nach der letzten Medikation) zunächst 4mg Trihexiphenidyl und nach 2 Tagen, ebenfalls im definierten Off 200mg L-Dopa/Carbidopa. Die Veränderung des UPDRS Motor Scores diente als primärer Zielparameter. L-Dopa führte zu einer ca. 60%-igen, Trihexidyl zu einer ca. 24%-igen Besserung des UPDRS Motor Scores. Während das Ausmaß der Besserung der einzelnen motorischen Kardinalsymptome unter L-Dopa vergleichbar war, besserte sich unter Trihexidyl vor allem der Tremor-Subscore (UPDRS Motor Subscore Items 20 und 21). Auch die Besserung des Tremor-Subscores war unter L-Dopa ausgeprägter als unter Trihexiphenidyl (ca. 67% vs. ca. 46%). Bei 11 Patienten führte L-Dopa zu einer stärkeren Abnahme des Tremors, nur bei 4/20 Patienten Trihexiphenidyl, wobei diese Patienten einen niedrigeren Tremor-Subscore im Off hatten.

Zusammenfassung:

Die vorliegenden Studiendaten legen eine Wirksamkeit von Anticholinergika gegen motorische Kardinalsymptome des M. Parkinson nahe. Einzelne Studien weisen auf eine stärkere Wirkung auf den Parkinson-Tremor als auf Rigor und Bradykinese hin. Die Effektgröße von Anticholinergika auf den Parkinson-Tremor dürfte schwächer als jene von L-Dopa sein. Eine Zusatztherapie kann bei Patienten mit durch Dopaminergika nicht gut kontrolliertem Parkinson-Tremor erwogen werden. Der Einsatz von Anticholinergika beim Morbus Parkinson ist aufgrund des hohen Nebenwirkungsrisikos auf junge, kognitiv intakte Patienten limitiert.

Führt bei Patient*innen mit Parkinson-Tremor Amantadin im Vergleich zu Placebo zu einer klinisch relevanten Tremorreduktion?

Empfehlung

Amantadin kann in der Frühtherapie der Parkinson-Therapie genutzt werden, sofern die schwache Wirkung auf die Parkinson-Symptome ausreicht. Bei fortgeschrittener Erkrankung kann Amantadin oral zur Behandlung von Dyskinesien und als Infusion zur Behandlung der akinetischen Krise eingesetzt werden. (Übernahme Parkinson-LL)

In der Therapie des Parkinson-Tremors kann auf den Einsatz von Amantadin verzichtet werden. ⇔

Konsensstärke: 100 %

Hintergrundtext

Haupteinsatzgebiet des Glutamat NMDA-Rezeptor-Blockers Amantadin beim M. Parkinson ist heute die Behandlung motorischer Komplikationen, insbesondere Dyskinesien. Die meisten Studien zur symptomatischen Wirkung von Amantadin bei Patienten ohne motorische Komplikationen wurden im Zeitraum 1970 bis 1975 durchgeführt und genügen gegenwärtigen methodischen Standards nicht. Wiederholte systematische Reviews der MDS stufen Amantadin in Mono- oder Kombinationstherapie als lediglich wahrscheinlich wirksam in der symptomatischen Kontrolle der Parkinson-Symptomatik ein. [223] [241] Nur in wenigen Studien finden sich Angaben zum Ausmaß des Antitremor-Effekts.

Parkes et al. verglichen den Effekt des Anticholinergikums Benzhexol (8 mg/Tag) mit Amantadin (Tagesdosis 200mg) und der Kombination beider Substanzen in einem randomisierten, doppel-blinden Crossover-Design mit 4-wöchigen Behandlungszyklen. Diesen folgte eine 6-monatige offene individuelle Aufdosierung von L-Dopa (ohne Decarboxlasehemmer) auf 750 bis 3000mg. Die Patienten erhielten während der Zeit der L-Dopa-Therapie dreimal täglich 10mg Metoclopramid gegen gastrointestinale Nebenwirkungen. Eingeschlossen waren 17 Patienten, davon 15 mit M. Parkinson. Die Besserung des Tremors betrug 17% unter Amantadin, 4% unter Benzhexol, 35% unter der Kombinationstherapie und 52% unter L-Dopa. [242]

Eine Studie untersuchte den Effekt von Amantadin-Hydrochlorid (Tagesdosis 200mg) vs. Placebo bei 30 Parkinson-Patienten, von denen 27 die bisherige Parkinson-Medikation pausierten und 3 eine Komedikation mit Anticholinergika bzw. Antihistaminika beibehielten. In einem Crossover-Design wurde zweimal über jeweils 2 Wochen randomisiert Amantadin oder Placebo verabreicht. Bei den 26 Patienten, die die Studie abschlossen, kam es zu einer 17%-igen Besserung des Parkinson-Tremors (gegenüber 8% unter Placebo). [243]

Koller päsentierte 1986 eine doppelblinde Kurzzeit-Vergleichsstudie (Therapiedauer jeweils 2 Wochen) zur Wirkung von L-Dopa/Carbidopa, Trihexiphenidyl und Amantadin auf den Parkinson-Tremor. Die Reduktion der Tremoramplitude betrug 59% unter Trihexiphenidyl, 55% unter L-Dopa

und 23% unter Amantadin. Von den 9 bis dahin unbehandelten Patienten präferierten nach der blinden Phase 5 Trihexiphenidyl, 4 Patienten L-Dopa und kein Patient Amantadin. [225]

Hochqualitative Studien mit einer neuen retardierten Amantadin-Formulation zeigten eine signifikante Reduktion der Off-Zeit unter Amantadin, (Pahwa et al 2017) was einen Effekt auf Tremor bei fluktuierenden Parkinson-Patienten im Rahmen von Off-Phasen vermuten lässt.

Zusammenfassung:

Die vorliegenden Daten legen einen schwachen Effekt von Amantadin auf den Parkinson-Tremor, der deutlich unter jenem von L-Dopa und von Anticholinergika liegen dürfte, nahe. Hinsichtlich eines Effekts auf den gegen ausreichend dosiertes L-Dopa refraktären Tremor liegen keine belastbaren Daten vor.

Führen bei Patient*innen mit Parkinson-Tremor Betablocker, Primidon und/oder Clonazepam im Vergleich zu Placebo zu einer klinisch relevanten Tremorreduktion?

Empfehlung

Für die Behandlung der motorischen Parkinson-Symptome außer Tremor sind Betablocker, Primidon und Clonazepam nicht wirksam und haben daher keine übergreifende Indikation. (Übernahme Parkinson-LL)

Betablocker können für die Therapie des posturalen Parkinson-Tremors erwogen werden (off-label). ⇔

Auf den Einsatz von Primidon und Clonazepam kann in der Therapie des Parkinson-Tremors verzichtet werden. ⇔

Konsensstärke: 100 %

Hintergrundtext

Betablocker wie Propranolol können kleineren Studien nach zu einer Besserung des Ruhe- und Aktionstremors beim M. Parkinson führen. [244] [245] [246] [228]

Koller et al. verglichen bei 10 mit L-Dopa vorbehandelten Patienten die Wirkung von retardiertem Propranolol (160 mg/Tag), Primidon (250mg zur Nacht) und Clonazepam (4mg/Tag) auf den Parkinson-Tremor. Die drei Substanzen wurden in einem randomisierten geblindeten Crossover-Design verabreicht, das aber gegenwärtigen Qualitätsanforderungen an Medikamentenstudien keineswegs genügt. 8/10 Patienten nahmen subjektiv eine deutliche Besserung des Tremors unter Propranolol wahr und präferierten diese Substanz, während nur jeweils ein Patient Primidon bzw. Clonazepam den Vorzug gab. Propranolol führte zu einer durchschnittlichen Reduktion der Ruhe- bzw. Haltetremoramplitude um 70% bzw. 50%. Weder Primidon noch Clonazepam führten zu einer relevanten Reduktion der Tremoramplitude. [246]

Hendersen et al. untersuchten die Wirkung von Einzeldosen L-Dopa und Propranolol versus Placebo auf die akzelerometrisch gemessene Amplitude von Parkinson-Ruhe- und -Haltetremor. 11 L-Dopa-

responsive Parkinson-Patienten (davon „die Hälfte mit Fluktuationen“) erhielten > 12h nach Einnahme der letzten Parkinson-Medikation randomisiert und verblindet sukzessiv steigernde Einzeldosen L-Dopa/Benserazid (100/25, 200/50 bzw. 300/75mg), Propranolol (20, 40 bzw. 80mg) oder Placebo. L-Dopa führte dosisabhängig zu einer signifikant stärkeren Reduktion der Ruhe- und Haltetremoramplitude als Placebo. Die höchste L-Dopa-Dosis führte bei 5/11 Patienten zu einer >50%-igen und bei 3 dieser Patienten zu einer >95%-igen Abnahme der Ruhe- und Haltetremoramplitude. Propranolol führte bei 3/11 Patienten zu einer >30%-igen Besserung der Ruhetremoramplitude und bei 4/11 Patienten zu einer >30%-igen Besserung der Haltetremoramplitude. [228]

Ein Cochrane Review zur Therapie des Parkinson-Tremors mit Betablockern unter Einschluss der Studie von Hendersen et al. [228] ergab keine hinreichende Evidenz für eine Wirkung beim Parkinson-Tremor. [247] Die vier Studien (zwei mit Oxprenolol, zwei mit Propranolol) mit insgesamt 72 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien dieses Cochrane Reviews. Alle vier Studien hatten gravierende methodische Mängel. Eine zuverlässige Abschätzung eines typischen Effekts auf den Tremor ist aus diesen Studien nicht möglich.

Zusammenfassung:

Die klinische Erfahrung weist im Einzelfall auf eine Wirkung von Propranolol in der Indikation Parkinson-Tremor hin. Die Evidenz aus klinischen Studien dafür ist jedoch schwach. Kontraindikationen für Betablocker müssen in der Indikation Parkinson-Tremor streng beachtet werden. [237]

Basierend auf der extrem limitierten verfügbaren Evidenz, scheinen Primidon und Clonazepam nicht hilfreich in der Behandlung des Parkinson-Tremors zu sein.

Führt bei Patient*innen mit Parkinson-Tremor Clozapin im Vergleich zu Placebo zu einer klinisch relevanten Tremorreduktion?

Empfehlung

Clozapin hat lediglich zur Behandlung psychotischer Symptome bei der Parkinson-Krankheit eine zugelassene Indikation. (Übernahme Parkinson-LL)

Unter Berücksichtigung der möglichen erheblichen Nebenwirkungen kann der Einsatz von Clozapin zur Therapie des Parkinson-Tremors erwogen werden (off-label), wenn andere Medikamente nicht ausreichend wirksam oder kontraindiziert sind, eine chirurgische Parkinson-Therapie noch nicht gewünscht oder kontraindiziert ist und ein adäquates Nebenwirkungsmonitoring gewährleistet ist. ⇔

Konsensstärke: 100 %

Hintergrundtext

Erste offene Studien zum Ansprechen des Parkinson-Tremors auf Clozapin wurden zwischen Mitte der 80-er und 90-er Jahre publiziert. [248] [249] [250] [251] Drei dieser offenen Studien hatten lediglich

Patienten mit medikamentös therapie-refraktärem (d.h. auch Anticholinergika-refraktärem) Parkinson-Tremor eingeschlossen [249 250 251]. Aus dem Jahr 1997 liegen zwei randomisierte, kontrollierte Studien zur Wirkung von Clozapin auf den Parkinson-Tremor vor. In einem Fall erfolgte ein Vergleich von Clozapin mit dem Anticholinergikum Benztropin [252]. Im Rahmen der zweiten Studie wurde der akute Effekt einer Einzeldosis Clozapin auf den Parkinson-Ruhe- und -Haltetremor nach >12-stündiger Pausierung der Parkinson-Medikation verglichen [253]. Aus dem Jahr 1998 liegt eine relativ große retrospektive Studie zur Wirkung von Clozapin auf nicht-motorische und motorische Symptome beim M. Parkinson einschließlich des Parkinson-Tremors vor [254]. Darüber hinaus zeigte eine Zulassungsstudie von Clozapin bei der Parkinson-Psychose [250] eine Besserung des Parkinson-Tremors im Vergleich zu Placebo. Keine Studie zeigte eine Verschlechterung der anderen motorischen Parkinson-Symptomen durch Clozapin.

Friedman et al. führten eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Crossover-Studie zum Vergleich von Clozapin mit dem Anticholinergikum Benztropin auf den Parkinson-Tremor durch. [252] Eine 6-wöchige Behandlungsphase mit Clozapin bzw. Benztropin war von einem 2-wöchigen washout und einer 6-wöchigen Behandlung mit der jeweils anderen Substanz gefolgt. Nach Aufhebung der Verblindung konnten sich die Patienten für eine offene Therapie mit Clozapin oder Benztropin entscheiden. Die Anfangsdosierungen und wöchentlichen Dosissteigerung betrugen 12,5mg für Clozapin und 0,75mg für Benztropin. Die mögliche Maximaldosis lag bei 75mg Clozapin bzw. 4,5mg Benztropin. Die Tagesdosis wurde auf jeweils 2 Einzeldosen aufgeteilt. Die UPDRS ADL Tremor-Frage (Item 16 der UPDRS) und der Fahn-Tolosa-Marin-Tremor Score dienten als primäre Outcome-Parameter. Nebenwirkungen wurden systematisch erfasst.

Von den 22 eingeschlossenen Patienten brachen 2 die Studie wegen Nebenwirkungen, ein weiterer aus anderen medizinischen Gründen ab. Tremor-Ratings zu Baseline unterschieden sich nicht signifikant von den Tremor-Ratings zu Ende der Washout Phase. Tremor-Scores besserten sich unter einer mittleren Clozapin-Dosis von 39mg und einer mittleren Benztropin-Dosis von 3,0mg um jeweils ein Drittel. Ein geblindetes Videorating ergab die beste Tremorkontrolle bei 9/19 Patienten unter Clozapin, bei 9/19 Patienten unter Benztropin. Benztropin löste häufiger zumindest moderate Nebenwirkungen als Clozapin aus. An vorderster Stelle der Benztropin-induzierten Nebenwirkungen standen Mundtrockenheit und kognitive Defizite. 4/19 Patienten entschieden sich nach der blinden Studienphase für eine Open-label Therapie mit Clozapin, 5/19 für die Open-label Therapie mit Benztropin.

Die Autoren schließen, dass 1. der Antitremor-Effekt von Benztropin und Clozapin beim Parkinson-Tremor vergleichbar ist, 2. ein Teil der Patienten aus unklaren Gründen stärker auf Clozapin, ein anderer Teil stärker auf Benztropin anspricht und 3. das Nebenwirkungsspektrum der Substanzen sehr unterschiedlich und die Nebenwirkungsrate unter dem Anticholinergikum Benztropin höher ist.

Bonucelli et al. untersuchten die akute Wirkung von 12,5mg Clozapin auf Ruhetremor und Haltetremor höherer Frequenz (also nicht Reemergent Tremor) bei 17 Parkinson-Patienten (davon 5 mit/12 ohne Fluktuationen) > 12h nach Einnahme der letzten Parkinsonmedikation.[253] Die Abnahme des kumulativen UPDRS-Werts von Ruhe- und Haltetremorscore an der rechten oberen Extremität unter Therapie diente als Outcome Parameter, wobei nicht klar ist, ob dies im Protokoll vordefiniert

war. Die Gabe erfolgte randomisiert, kontrolliert gegen Placebo. Clozapin führte im Zeitraum von 0,5 bis 5h nach Einnahme zu einer signifikant stärkeren Abnahme des Tremors als Placebo. Die Besserung von Ruhe- und Haltetremor war vergleichbar. 15/17 Patienten zeigten eine Besserung des Tremor-Scores > 50%. Sedierung als Nebenwirkung hielt etwas kürzer an als der Antitremor-Effekt. Die 15 Ansprecher erhielten anschließend offen 25 bis 75mg Clozapin, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen (mittlere Dosis 45mg) über durchschnittlich 15,5 Monate. Clozapin führte in der offenen Phase bei allen Patienten ab Therapiebeginn zu einer Besserung des Tremors. Die sedierenden Nebenwirkungen besserten sich lt. Autoren einige Wochen nach Therapiebeginn. Kein Patient entwickelte über den Studienverlauf eine Toleranz gegen den Antitremoreffekt von Clozapin.

Erwähnenswert ist eine retrospektive Studie von Trosch et al., die den Effekt von Clozapin beim M. Parkinson auf motorische Symptome einschließlich des Tremors und nicht-motorische Symptome in einer multizentrischen Kohorte von 172 Patienten untersuchte.[254] 106/172 Patienten litten auch unter einem Ruhetremor, bei 26 Patienten war der Tremor die Indikation für die Einstellung auf Clozapin. Die mittlere Erhaltungsdosis lag bei 31mg. Clozapin führte bei 42% der behandelten Patienten zu einer deutlichen Besserung, bei 16% zu einem Abklingen, bei 41% zu keiner Änderung des Tremors.

Zusammenfassung:

Clozapin führt im Vergleich zu Placebo zu einer Besserung von Ruhe- und Haltetremor beim Morbus Parkinson. Eine Wirksamkeit wurde in offenen Studien auch bei gegen andere Medikamente, insbesondere Anticholinergika, refraktärem Parkinson-Tremor gezeigt. Eine offene Nachbeobachtung zeigt keine Toleranzentwicklung über mehr als ein Jahr.

Limitierend für den Einsatz von Clozapin ist das Nebenwirkungssprektrum der Substanz (Yaw et al., 2015), an erster Stelle das Agranulozytoserisiko von ca. 1%. Dieses ist dosisunabhängig und am höchsten innerhalb der ersten 18 Therapiewochen. Weitere relevante Nebenwirkungen sind Sedierung, vermehrter Speichelfluss, orthostatische Hypotension, Schwindel und QT-Zeitverlängerung. Die bei psychiatrischen Patienten häufig beobachteten metabolischen Nebenwirkungen (Gewichtszunahme, Hypercholesterinämie, Insulinresistenz, Diabetesentwicklung und vaskuläre Folgeerkrankungen) sind dosisabhängig, spielen für Parkinson-PatientInnen eine geringere Rolle als für Schizophrenie-PatientInnen, können aber auch beim M. Parkinson therapielimitierend sein. Das Anfallsrisiko unter Clozapin ist dosisabhängig. Das höchste Anfallsrisiko besteht bei hohen Dosen und rascher Aufdosierung. Während das tatsächliche Anfallsrisiko unter den für Parkinson-PatientInnen üblichen Clozapin-Dosen gering sein dürfte, können EEG-Veränderungen mit Auftreten Epilepsie-typischer Potentiale auch bei Parkinson-PatientInnen zu differenzialdiagnostischen Problemen führen. Myokarditis als Clozapin-Nebenwirkung wurde ebenfalls in erster Linie bei rascher Aufdosierung in hohe Dosisbereiche beobachtet. Weitere Nebenwirkungen sind eine erhöhte Thromboembolierate und interstitielle Nephritis.

Führt bei Patient*innen mit Parkinson-Tremor Zonisamid im Vergleich zu Placebo zu einer klinisch relevanten Tremorreduktion?

Empfehlung

Zonisamid kann in der allgemeinen Parkinson-Therapie als Zusatztherapie bei motorischen Fluktuationen eingesetzt werden (off-label).

Auf den Einsatz von Zonisamid kann in der Therapie des Parkinson-Tremors verzichtet werden.

⇔

Konsensstärke: 100 %

Hintergrundtext

Zonisamid, ein Sulfonamid, ist ein in Japan entwickeltes Antikonvulsivum. 2001 wurde erstmals über eine Antiparkinson-Wirkung bei einem Einzelfall und eine Besserung der Parkinson-Symptomatik bei 7 von 9 offen mit bis zu 200mg Zonisamid behandelten Patienten berichtet [255]. Ein Effekt auf die globale motorische Parkinson-Symptomatik und Fluktuationen wurde in einer doppelblinden randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie unter Zonisamid beobachtet. Dabei kam es unter den Dosisgruppen 25 und 50mg zu einer Verbesserung der Motorik (UPDRS Motor Score) im On und unter 50 und 100mg zu einer Reduktion der täglichen Off-Zeit [256]. In einer weiteren großen doppelblinden randomisierten Studie wurde der Effekt von 25 bzw. 50mg Zonisamid vs. Placebo über 3 Monate auf motorische Fluktuationen untersucht [257]. Die 50mg-Dosis führte zu einer signifikanten Reduktion der täglichen Off-Zeit (um etwa 0,7h). Basierend auf dieser Studie wird Zonisamid von der MDS als wirksam und klinisch hilfreich in der Therapie motorischer Fluktuationen eingeschätzt. [241]

Eine Besserung des Parkinson-Tremors wurde in einer offenen Studie einer anderen japanischen Gruppe bei 7 von 9 Patienten mit therapierefraktärem Tremor unter Zonisamid (in den meisten Fällen 100mg tgl.) beobachtet. [258] In einer offenen Studie an 6 Patienten mit Tremor-dominantem M. Parkinson und vorbestehendem Essenziellen Tremor aus Spanien wurde unter bis zu 200mg Zonisamid bei 4 Patienten eine Besserung von Ruhe-, Halte- und Aktionstremor beobachtet. [259] Eine Besserung von Ruhe- und Aktionstremor wurde in einer Aktigrafie-Studie an 9 Parkinson-Patienten mit trotz Polytherapie (inklusive 300mg L-Dopa Tagesdosis) störendem Tremor beobachtet. Der Effekt hielt über den Studienzeitraum von 12 Monaten an. Die Zonisamid-Dosis ist in der Publikation nicht angegeben. [260]

Kaplan und Tarsy berichteten in einem 2012 publizierten Review über eine im Allgemeinen schwache Wirkung von Zonisamid auf den Parkinson-Tremor. Die Substanz führte bei einzelnen von den Autoren behandelten Patienten jedoch zu einer deutlichen und unter Tagesdosen von 400-500mg im Einzelfall zu einer dramatischen Besserung des Parkinson-Tremors. [261] Ein illustrativer Video-dokumentierter Einzelfall mit sehr gutem Ansprechen wurde von einer japanischen Gruppe publiziert. [262]

Zusammenfassung:

Es besteht klare Evidenz für eine Wirkung von Zonisamid auf motorische Fluktuationen, aber sehr geringe Evidenz für eine Anti-Tremor-Wirkung. Insbesondere liegen keine Daten aus Placebo-kontrollierten Studien vor. Basierend auf Fallberichten und kleinen offenen Fallserien ist zumindest in Einzelfällen von einer Wirkung auf den Parkinson-Tremor auszugehen. Zu achten ist auf sedierende und kognitive Nebenwirkungen.

Führt bei Patient*innen mit Parkinson-Tremor Botulinumtoxin im Vergleich zu Placebo zu einer klinisch relevanten Tremorreduktion?

Empfehlung

Für die Behandlung der motorischen Parkinson-Symptome außer Tremor ist Botulinumtoxin nicht wirksam und hat daher keine übergreifende Indikation. (Übernahme Parkinson-LL)

Botulinumtoxin kann unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils zur Therapie des Therapierefraktären Parkinson-Tremors der Hände erwogen werden. ⇔

Die Therapie erfordert eine besondere Ausbildung des Behandlers.

Der Einsatz von Botulinumtoxin kann in der Therapie des Therapierefraktären Parkinson Kiefertremors und Kinntremors erwogen werden. Die Therapie erfordert eine besondere Ausbildung des Behandlers. ⇔

Konsensstärke: 91 %

Hintergrundtext

Zur Wirkung von Botulinumtoxin A (BoNT-A) auf den Parkinson-Tremor an den oberen Extremitäten liegen 4 offene Studien [159 263 264 265] und eine randomisierte kontrollierte Placebo-kontrollierte Studie [266] vor. Zur Behandlung des Kiefertremors bei M. Parkinson liegt eine kleine Fallserie vor [267].

Trosch und Pullman et al. behandelten 12 Parkinson-Patienten mit behinderndem Tremor der oberen Extremitäten in einem open-label Design einmalig mit BoNT-A (Onabotulinumtoxin A; Botox®). [263] Injiziert wurden EMG-gezielt Ober- und Unterarmmuskeln der jeweils stärker betroffenen oberen Extremität mit durchschnittlich 107 U Onabotulinumtoxin A. 6/12 Patienten ohne initiale Wirkung erhielten nach 3 Wochen Booster-Injektionen. Die Kontrolle 6 Wochen nach der primären Injektion zeigte keine signifikante Änderung mit standardisierten Messinstrumenten. 5/12 Patienten gaben eine mäßige bis starke subjektive funktionelle Verbesserung an. Bei 4/12 Patienten wurde nach 6 Wochen eine leichte Muskelschwäche, bei einem weiteren Patienten eine erhebliche Schwäche der Fingerextensoren beobachtet.

Pullmann et al. berichteten im Rahmen einer Übersichtsarbeit über die einmalige open-label Behandlung von 15 PD Patienten mit behinderndem Tremor der oberen Extremitäten mit BoNT-A (Onabotulinumtoxin A; Botox®). Die Ansprechrate für den Parkinson-Tremor wurde mit 36% angegeben. [264]

Rahimi et al. behandelten 28 Parkinson-Patienten in einem open-label, prospektiven Design 3 mal im Intervall von jeweils 16 Wochen mit BoNT-A (Incobotulinumtoxin A; Xeomin®). [265]Injiziert wurden Schulter-, Ober- und Unterarmmuskeln der jeweils stärker betroffenen oberen Extremität. Die Muskelauswahl basierte auf einer individuellen kinematischen Tremoranalyse. Muskelauswahl und Dosis konnten von Injektion zu Injektion adaptiert werden. Fahn–Tolosa–Marin (FTM) Tremor Rating Scale Scores jeweils zum Injektionszeitpunkt und nach 6 Wochen sowie der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Score für Ruhetremor und Aktionstremor der betroffenen und jeweils kontralateralen oberen Extremität zum Injektionszeitpunkt dienten als primäre Outcome-Parameter.

15/28 Patienten beendeten die Studie. Bei 6/15 Patienten (21% der Teilnehmer) erfolgte der Studienabbruch aufgrund einer relevanten Schwäche der injizierten Extremität. Die jeweils injizierte Gesamtdosis lag zwischen 80 und 390 U Incobotulinumtoxin A, die mittlere Dosis zum Zeitpunkt der ersten, zweiten und dritten Sitzung 174, 200 bzw. 187 U. Im Durchschnitt wurden 8 Muskel pro Sitzung injiziert. Die Behandlung führte zu einer signifikanten Reduktion des UPDRS Ruhetremor-Scores in der injizierten Extremität von im Mittel 2,7 (Woche 9) auf 2,0 (Woche 16) und 2,1 Punkte (Woche 32), nicht aber des UPDRS Aktionstremor-Scores. Zusätzlich zeigte sich eine globale Reduktion der Tremorschwere, gemessen mit Teil A der FTM-Skala von Woche 0 zu Woche 6, die über den weiteren Studienverlauf anhielt. Bei jenen 7/28 Patienten, bei denen der Tremor der oberen Extremitäten das am stärksten behindernde Parkinson-Symptom war, bestand ein Trend für eine funktionelle Verbesserung, gemessen anhand einzelner Subscores von Teil C der FTM-Skala. Akzelerometrisch gemessene Tremor-Amplituden nahmen nach der Injektion zum Teil signifikant ab. Die maximale Griffstärke nahm 6 Wochen nach der ersten Injektion um 25% ab, normalisierte sich aber jeweils bis zur jeweils nächsten Injektion. Zusammenfassend zeigt diese offene Studie eine z.T. funktionell relevante Besserung des Parkinson-Arm-Hand-Tremors durch BoNT-A. Als limitierende Nebenwirkung erwies sich wie in anderen Studien die muskuläre Schwäche nach Injektion. Die Autoren diskutieren, dass trotz des bereits stark individualisierten Injektionsschemas eine weitere Verbesserung der Injektionstechnik anzustreben wäre. [265]

Samotus et al. [49]präsentierten 2-Jahres-Ergebnisse dieser kanadischen Studie. 15/28 der ursprünglich von Rahimi et al. [265] berichteten Patienten erhielten nach 80 Wochen die 6. BoNT-A Injektion (Behandlungsintervall 16 Wochen). Die Besserung des Tremors hielt über den Beobachtungszeitraum im Wesentlichen an, wobei eine kritische Beurteilung durch die gleichzeitige Präsentation von Langzeitdaten von Patienten mit Essenziellem Tremor erschwert ist. Die BoNT-Behandlung führte bei Parkinson-Patienten zu keiner Besserung der anhand einer visuellen Analogskala gemessenen Lebensqualität.

Mittal et al. präsentierten die erste randomisierte kontrollierte Placebo-kontrollierte Studie zur Behandlung des Parkinson-Tremors der oberen Extremitäten mit BoNT. [266] 34 Patienten erhielten in einem Cross over Design zunächst BoNT-A (Incobotulinumtoxin A; Xeomin®) oder Placebo, nach 12 Wochen die jeweils andere Therapie. Die Patienten erhielten 7-12 (im Mittel 9) Injektionen in Unterarm- und Handmuskeln einschließlich der Mm. lumbricales. Die Injektionen erfolgten EMG-gezielt. Obwohl in der Publikation nicht expressis verbis erwähnt, wurde nur die jeweils stärker betroffene obere Extremität behandelt (persönliche Mitteilung des Erstautors). Die Muskelauswahl basierte auf klinischer Beobachtung. Die klinische Beurteilung erfolgte jeweils zu Baseline und 4 und

8 Wochen nach jeder Injektion. Die Änderung des UPDRS Scores für Ruhetremor 4 und 8 Wochen nach BoNT-A bzw. Placebo diente als primärer Endpunkt. Als sekundäre Outcome Parameter dienten die subjektive Tremorschwere (UPDRS ADL Score für Tremor, Item 16 der UPDRS), der UPDRS Score für Aktionstremor, der NIH Collaborative Genetic Criteria (NIH CGC) Tremor Score, der Patienteneindruck (Patient Global Impression of Change, PGIC) und die Lebensqualität (PDQL).

30/34 der randomisierten Patienten beendeten die Studie. Bei keinem Patienten erfolgte der Studienabbruch aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweils injizierte Gesamtdosis lag zwischen 85 und 110 U Incobotulinumtoxin A, die mittlere Dosis bei 100 U. BoNT-A führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Reduktion des UPDRS Ruhetremor-Scores nach 4 und 8 Wochen (mediane Besserung jeweils um 1 Punkt vs. 0 Punkte unter Placebo). Die Besserung des Aktionstremors unter BoNT vs. Placebo war signifikant 8 Wochen nach der Injektion. UPDRS ADL Tremor Score, NIH CGC Tremor Score und subjektiver Patienteneindruck (PGIC) waren 4 und 8 Wochen nach der Injektion im Vergleich zu Placebo gebessert. Die Besserung der Lebensqualität unter BoNT war nicht signifikant. Die maximale Griffstärke nahm unter BoNT-A nicht signifikant ab, die Studie war diesbezüglich aber möglicherweise underpowered. 10/27 Patienten unter BoNT-A zeigten eine relevante Schwäche in der Ergometrie. Diese wurde von 5 Patienten nicht, von 3 Patienten als diskret, von 2 Patienten als mäßig bis stark wahrgenommen. Auch unter Placebo gab ein Patient eine mäßige bis ausgeprägte Schwäche an. Limitationen der Studie sind die geringe Patientenzahl, die nur einmalige Verum-Behandlung und die kurze Behandlungsdauer in jedem Arm (12 Wochen), die einen Carry over Effekt der primär mit BoNT-A behandelten Patienten denkbar erscheinen lässt. [266]

Schneider et al. berichteten über die einmalige open-label Behandlung von 3 Parkinson-Patienten mit behinderndem Kiefertremor mit BoNT-A (Abobotulinumtoxin A; Dysport®). Eine bilaterale Injektion einer mittleren Dosis von 53 U pro Massetermuskel führte bei allen drei Behandelten nach einigen Wochen zu einer Video-dokumentierten erheblichen Verbesserung des Tremors ohne Nebenwirkungen. [267]

Zusammenfassung:

Die gezielte, individualiserte Behandlung des behindernden Parkinson-Tremors einer oberen Extremität mit BoNT-A kann im Vergleich zu Placebo zu einer klinischen, teilweise funktionell relevanten Besserung führen. Bei gezielter Injektionstechnik und zurückhaltender Dosierung (insbesondere im Bereich der Hand- und Fingerextensoren) kann das Risiko einer relevanten Schwäche geringgehalten werden. Die Behandlung ist jedoch zeitaufwändig und setzt eine hohe Expertise voraus. Welche und wie viele Patienten von dieser Behandlung profitieren können und wie hoch das Ausmaß der zu erwartenden Besserung ist, muss in prospektiven randomisierten Studien geklärt werden.

Obwohl die wissenschaftliche Evidenz dafür sehr gering ist, scheint BoNT-A eine vielversprechende Therapieoption für den Kiefertremor bei Morbus Parkinson zu sein. Zur Behandlung des Kinntremors beim M. Parkinson mit Botulinumtoxin liegt keinerlei Literatur vor. Basierend auf positiven Einzelerfahrung bei Patienten mit hereditärem Kinntremor scheint eine Wirkung von Botulinumtoxin auf den Kinntremor auch beim M. Parkinson denkbar.

2.5.3 Invasive und läsionelle Therapien

Ist die tiefe Hirnstimulation im Vergleich zur medikamentösen Behandlung bei der Behandlung des Parkinson-Tremors wirksam und sicher?

Welches ist die effektivste Form der tiefen Hirnstimulation in der Behandlung des Parkinson-Tremors?

Empfehlung

Die bilaterale elektrische Stimulation des Nucleus subthalamicus sollte Patient*innen mit Morbus Parkinson und schwerem, medikamentös nicht kontrollierbarem Parkinson-Tremor als Standard unter den invasiven Verfahren angeboten werden, wenn folgende Voraussetzungen zutreffen (Übernahme Parkinson-LL):

- Parkinson-Symptome sprechen auf Levodopa an (> 33% des UPDRS III, Tremor muss nicht ansprechen)
- keine Frühsymptome einer Demenz (Mattis Score > 130)
- keine signifikante psychische oder somatische Komorbidität
- keine neurochirurgischen Kontraindikationen

Die Therapie ist mit einem operativen Eingriff und damit besonderen Risiken verbunden, die gegen den Gewinn durch die Therapie individuell abgewogen werden müssen. ⇑

Konsensstärke: 100,0 %

Empfehlung

Die uni- oder bilaterale Stimulation des Nucleus ventralis intermedius des Thalamus (VIM) kann bei Patient*innen mit Morbus Parkinson und medikamentös nicht kontrollierbarem Parkinson-Tremor und Kontraindikationen gegen die STN-Stimulation als Behandlungsoption erwogen werden. (Übernahme Parkinson-LL) ⇔

Konsensstärke: 100,0 %

Hintergrundtext

Die tiefe Hirnstimulation (THS) gilt als ein etabliertes Verfahren zur Behandlung von Patient*innen mit Morbus Parkinson, die medikamentös nicht behandelbare motorische Fluktuationen und Dyskinesien oder einen medikamentös nicht kontrollierbaren Tremor haben (siehe auch LL Parkinson). Bei der überwiegenden Zahl der Patienten wird die THS im Nucleus subthalamicus (STN) vorgenommen. Als alternative anatomische Zielpunkte kommen in der Parkinson-Therapie der Nucleus ventralis intermedius (VIM) oder der Globus pallidus internus (GPi) in Frage.

STN-THS: Randomisierte, kontrollierte Studien zum Vergleich der THS mit der besten medikamentösen Behandlung (best medical treatment, BMT) liegen nur für die STN THS vor. [268 269 270]

[271 272 273]. Diese RCTs zeigen, dass die STN-THS im Vergleich zu BMT wahrscheinlich zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität, einer deutlichen Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens, einem deutlichen Rückgang der motorischen Beeinträchtigung, Besserung der Dyskinesien, Zunahme der täglichen On-Zeit und Reduktion der OFF Zeit führt. Kognition und Depression scheinen nicht wesentlich beeinflusst. Schwerwiegende Nebenwirkungen waren in der chirurgisch behandelten Patientengruppe (25%) häufiger als in der BMT-Gruppe (11%). Die meisten operationsbedingten Nebenwirkungen waren reversibel. Patienten, die sich für eine DBS entscheiden, haben mehr Suizidgedanken und Suizide als die Allgemeinbevölkerung [274] aber die Raten in der behandelten Gruppe unterscheiden sich nicht von der Vergleichsgruppe der BMT [275], was darauf hindeutet, dass dies keine Wirkung der Behandlung ist.

Nur in der Studie von Williams et al. wurde eine spezifische Wirksamkeit in Bezug auf den Parkinson Tremor angegeben. So zeigte sich in einer Subgruppen Analyse von Patienten, bei denen die Indikation der STN THS vor allem aufgrund des Parkinson Tremors gestellt wurde (jeweils 40% der Studienpopulation), ein signifikanter Effekt mit einer Reduktion der mittleren Punktzahl im PDQ-39 um 4,9±1,6 in der Gruppe der Patienten mit STN THS und BMT im Vergleich zu einer Reduktion der mittleren Punktzahl um 0,8±1,3 in der Gruppe der Patienten mit BMT. [269]

In einer prospektiven, nicht randomisierten sowie nicht verblindeten Studie [276] wurde die Effektivität der STN THS auf den Tremor bei 15 Parkinson Patienten vom Äquivalenztyp mit motorischen Fluktuationen untersucht. Der Ruhetremor verbesserte sich durchschnittlich um 82% und Aktionstremor um 78% bei Beurteilung nach ein bis 12 Monaten.

Bei den meisten der unkontrollierten Langzeitstudien zur Untersuchung des Effektes der STN THS auf die Parkinsonsymptome ist der Effekt auf den Ruhetremor aufgeführt. Beim Vergleich des postoperativen versus des präoperativen OFF-Zustandes wird eine mittlere Verbesserung in Studien über 5 von 21,7% und in Studien über 8 bis 10 Jahre von 16,3% angegeben.

Randomisierte, kontrollierte Studien zum Vergleich der Wirksamkeit der STN THS gegenüber der VIM THS gibt es nicht.

VIM-THS: Die Wirksamkeit der VIM THS auf den Parkinson Tremor ist nur in unkontrollierten Studien untersucht worden. Es gibt fünf Studien [277 278 279 280 281] mit Nachbeobachtungszeiten bis zu 13 Monaten. In allen fünf Studien wurde die VIM THS als effektiv in Bezug auf die Kontrolle des Parkinson Tremors beurteilt bei jeweils signifikanten Verbesserungen des Tremors unter Stimulation. Eine vollständige Kontrolle des Tremors wurde bei 31,6% bis 88,5% der Parkinson Patienten beschrieben während bei 0% bis 4,2% kein Effekt auf den Tremor beobachtet wurde. Anhaltende Effekte der Tremor Kontrolle über 12 Monate wurden beobachtet. [279 281]

In fünf Studien wurde die Wirksamkeit der VIM THS auf den Parkinson Tremor ab 1 Jahr bis zu 21 Jahre nachbeobachtet [282 283 284 73] (Tabelle 2). Alle fünf Studien zeigten eine signifikante Verbesserung des Parkinson Tremors auf der stimulierten Körperseite unter THS AN mit anhaltenden Effekten bis zu 21 Jahre.

Bei unilateraler THS wurde eine Verbesserung des Tremors um 65% nach 1 Jahr, um 85% nach 5 Jahren, um 59% nach 11-15 Jahren sowie nach 16-21 Jahren beschrieben. Bei bilateraler THS wurde

eine Verbesserung des Tremors um 74% bis 76% nach 1 Jahr, um 71% nach 2 Jahren, um 64% bis 100% nach 5-7 Jahren, um 65% nach 11-15 Jahren und um 52% nach 16-21 Jahren berichtet.

Unter bilateraler VIM THS wurde eine signifikante Verbesserung anderer motorischer Symptome beschrieben. So wurde eine zusätzlich signifikante mäßige Verbesserung der Akinesie bzw. der Rigidität nach 3 Monaten (um je 36%) und nach 1 Jahr (um 34% bzw. 16%) berichtet. [281]Hier muss bei einer offenen Bewertung zwischen THS AN und THS AUS ein Placebo-Effekt mit in Betracht gezogen werden. Eine signifikante Verbesserung der motorischen Symptomatik (UPDRS Teil III) wurde um 28% nach 1 Jahr, um 15% nach 6 Jahren und um 44% nach 10 Jahren, jeweils nur unter THS AN beschrieben [284 73] Allerdings wurde eine relevante Verbesserung der funktionellen Behinderung bei den Alltags-aktivitäten nur nach 1 Jahr, nicht aber nach 5-6 Jahren im Vergleich zu vor THS beschrieben [284 284]. Daher wurde die VIM THS bei Parkinson Patienten nur als sinnvoll erachtet, wenn der Tremor zu einer relevanten funktionellen Behinderung beiträgt. Hiermit vereinbar wurde in einer Studie berichtet, dass sich die LEDD nach 1 Jahr unter VIM THS nicht ändert[73].

Unerwünschte Wirkungen der VIM THS wurden mehrheitlich als mild und Stimulationsassoziiert mit Verbesserung nach Anpassung der THS Parameter beschrieben. Diese traten vorwiegend im ersten postoperativen Jahr während der THS Programmierung auf. Hierzu gehörten Dysästhesien (bis 45%), Schmerzen (bis 41%), das Auftreten einer Dysarthrie (bis 75%), Gang- und Gleichgewichtsstörungen (bis 93%) und eine Dystonie (bis 0,9%). Operation bzw. Geräte assoziierte Komplikationen waren insgesamt seltener und ebenfalls vorwiegend im ersten postoperativen Jahr. Hierzu gehörten intrazerebrale Blutungen (bis 1,9%), extrazerebrale Blutungen (bis 4%), Infektionen (bis 3,8%) und Hardware Probleme (bis 3,78%). Auch chirurgische Revisionen wurden beschrieben (bis 27%). Eine Operationsassoziierte Mortalität trat nicht auf, was aber an der im Vergleich zur STN-Stimulation deutlich geringeren Zahl publizierter Fälle liegen könnte.

Die VIM THS führt bei Parkinson Patienten mit Tremor zu einer nachweisbaren signifikanten Tremorreduktion mit anhaltenden Effekten bis zu 21 Jahren. Da es nur im ersten postoperativen Jahr zu einer relevanten Verbesserung der funktionellen Behinderung bei den Alltagsaktivitäten kommt und ein Langzeiteffekt auf den Parkinson Tremor nicht durch prospektive Studien belegt ist, kommen für eine VIM THS nur Parkinson Patienten mit funktionell behinderndem Tremor in Frage.

Ist die tiefe Hirnstimulation bei der Behandlung des Parkinson-Tremors im Vergleich zu den Pumpentherapien (Apomorphinpumpe, intrajejunales L-Dopa) wirksam und sicher?

Es gibt keine randomisierte, kontrollierte Studie in der die drei fortgeschrittenen Therapieverfahren – tiefe Hirnstimulation, Apomorphin Pumpe und intrajejunales L-Dopa – zur Wirksamkeitsprüfung miteinander verglichen werden.

In einer prospektiven multizentrischen Kohortenstudie wurden die Effekte der Therapie mit tiefer Hirnstimulation, Apomorphin Pumpe und intrajejunalen L-Dopa auf die Lebensqualität sowie motorische und nicht-motorische Symptome bei Patienten mit Parkinsonsyndrom vor und 6 Monate nach Intervention untersucht[285]. 173 Patienten wurden eingeschlossen, 101 Patienten erhielten eine STN THS, 33 Patienten eine intrajejunale L-Dopa Pumpe und 39 Patienten eine Apomorphin Pumpe. Die motorischen Komplikationen (erhoben mit UPDRS Teil IV) verbesserten sich signifikant, während

sich die motorische Symptomatik im On (erhoben mit UPDRS Teil III) bei Vergleich vor und 6 Monate nach Intervention unter allen drei Therapieverfahren nicht signifikant änderte. Die Effekte auf den Parkinson Tremor wurden nicht explizit untersucht, so dass keine Empfehlung über die vergleichende Wirksamkeit der drei fortgeschrittenen Therapieverfahren im Vergleich auf den Parkinson Tremor möglich ist.

Führt die läsionelle Thalamotomie im Ncl. ventralis intermedius bei Patienten mit medikamentös-therapierefraktärem Parkinsontremor im Vergleich zu einer Scheinbehandlung zu einer klinisch relevanten Tremorreduktion?

Empfehlung

Die unilaterale MRgFUS-Therapie im VIM kann zur Behandlung des schweren, medikamentös refraktären Parkinsontremors im Rahmen von klinischen Studien oder Registern erwogen werden. ⇔

Konsensstärke: 100,0 %

Empfehlung

Die unilaterale Thalamotomie im VIM durch Gamma-Knife-Behandlung sollte aufgrund der potenziell hohen Risiken für unerwünschte Ereignisse nicht mehr zur Behandlung des schweren, medikamentös refraktären Parkinsontremors empfohlen werden. ⇓

Konsensstärke: 89 %

Empfehlung

Die unilaterale Thalamotomie mit Radiofrequenzläsionen sollte nicht mehr zur Behandlung des schweren, medikamentös refraktären Parkinsontremors eingesetzt werden, außer bei Nichteinsetzbarkeit nebenwirkungsärmerer Methoden in begründeten Ausnahmefällen und in spezialisierten Zentren. ⇓

Die bilaterale Thalamotomie mit Radiofrequenzläsionen soll nicht eingesetzt werden. ⇓⇓

Konsensstärke: 100 %

Die Thalamotomie bezeichnet eine therapeutische Läsionierung primär des Nucleus ventralis intermedius (VIM) bzw. seiner unmittelbar angrenzenden Verbindungsstrukturen zur Tremorbehandlung. Äquivalent zum Essentiellen Tremor (siehe 2.2.2.) wurden auch beim Parkinsontremor diverse Thalamotomieverfahren in Studien untersucht.

Die unilaterale MR-gesteuerte fokussierte Ultraschall (MRgFUS)-basierte Thalamotomie für die für den Patienten primär relevante Körperhälfte wurde in einer kleinen randomisierten, kontrollierten Level-I Studie [286] und in 3 prospektiven unkontrollierten Fallserien (Level-III) untersucht [287-289].

Die doppelt-verblindete Level-I Studie von Bond et al. [290], randomisierte 27 Patienten mit schwerem, medikamentös-therapierefraktären Parkinsontremor in einem 2:1 Verhältnis entweder in die MRgFUS-Behandlungsgruppe (n=20) oder eine Scheinbehandlungsgruppe (n=7) mit identischer Durchführung, jedoch ohne Energieapplikation. Die Gesamtstudiendauer war 1 Jahr, wobei die Studie über 3 Monate verblindet durchgeführt wurde mit anschließender Entblindung und Möglichkeit für die Scheinbehandlungsgruppe, eine MRgFUS-Behandlung zu erhalten. Primärer Endpunkt war die Veränderung eines Hand-Tremor-Scores der behandelten Seite (Clinical Rating Scale for Tremor (CRST) Teil A und B) nach 3 Monaten im Vergleich zur Baselineuntersuchung jeweils im medikamentösen ON. Hierbei zeigte sich eine Verbesserung nach MRgFUS im Durchschnitt um 62%, was signifikant mehr war als die Verbesserung nach Scheinbehandlung um 22% (p=0.04). Auch die sekundären Endpunkte mit Erhebung der Alltagsfunktionalität und der Lebensqualität zeigten sich nach MRgFUS gebessert. Ein Jahr nach MRgFUS fand sich bei 55-65% der Patienten ein Ansprechen (definiert als Tremorverbesserung >50% im Vergleich zu Baseline). Die Studie liegt mit nur 7 Patienten in der Kontrollgruppe unter der für diese Leitlinie gewählten Untergrenze von 10 Patienten pro Gruppe.

An Nebenwirkungen wurden ein Jahr nach MRgFUS-Thalamotomie in 19% der Fälle (4 Patienten) persistierende orofaziale Parästhesien beschrieben, in 8% (2 Patienten) eine leichte persistierende Hemiparese und in jeweils 4% (jeweils 1 Patient) eine leichte Ataxie bzw. Parästhesien in den Fingern.

In der prospektiven, nicht-kontrollierten, Untersucher-verblindeten Level-III-Studie von Fasano et al. [208] fand sich bei 6 Patienten mit «nicht-essentiellem Tremor» (davon 3 Patienten mit Parkinsontremor, 3 Patienten mit Dystonie-assoziiertem Tremor) eine unilaterale Tremorreduktion um durchschnittlich 52% nach 6 Monaten. Einer der 3 Parkinsonpatienten erfuhr einen nachlassenden Tremor-suppressiven Effekt im Beobachtungszeitraum (jedoch nicht auf Ausgangniveau); ein anderer zeigte eine persistierende Hemiparese und Hyp-/Parästhesie als Komplikation nach 6 Monaten.

Zwei prospektive, nicht-kontrollierte Level-III-Studien ergaben insgesamt deutlich bessere Ergebnisse: Die Studie von Zaaroor et al. [103] (Beobachtungszeitraum 3-24 Monate) zeigte bei 9 Parkinsonpatienten eine deutliche Verbesserung des unilateralen Armtremors (Aktionstremor um ca. 90% gebessert, Ruhetremor um ca. 80% gebessert) sowie der allgemeinen Lebensqualität, wobei der Effekt bei 2 Patienten (22%) nach 3 bzw. 6 Monate nachließ. Nach 6 Monaten hatte kein Patient persistierende Nebenwirkungen.

In der Studie von Schlesinger et al. [287] zeigte sich bei 7 Parkinsonpatienten nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 7.3 Monaten ein vollständiges und anhaltendes Sistieren des Tremors unilateral, mit signifikanter Verbesserung eines Lebensqualitätsscores (PDQ-39). An Nebenwirkungen kam es bei einem Patienten zu einer bleibenden Geschmacksstörung, bei 2 Patienten zu einer transienten Gangunsicherheit, die sich im Verlauf spontan zurückbildete.

Insgesamt ergibt sich v.a. aus der kleinen qualitativ hochwertigen Level-I Studie von Bond et al., dass die unilaterale MRgFUS-Thalamotomie im Ncl. ventralis intermedius zur Behandlung des schweren, medikamentös-therapierefraktären Tremors <u>wahrscheinlich effizient</u> ist mit einer Tremorreduktion von >50%. Die Effizienzdaten der verfügbaren Studien unterscheiden sich zwischen verblindet (ca.

60% Tremorreduktion) und offen erhobenen Outcomeparametern (>80% Tremorreduktion). Auch bezüglich des Risikos bleibender Komplikationen ist die Studienlage heterogen, was unterstreicht, dass die Methodik weiter optimiert und besser standardisiert werden muss, ausserdem sind größere kontrollierte Studien unbedingt erforderlich.

Neben dem Ncl. ventralis intermedius wurde der Ncl. subthalamicus im Rahmen einer doppelblind durchgeführten, randomisierten, kontrollierten Level-I-Studie von Martinez-Fernandez et al. [291] mittels MRgFUS unilateral läsioniert («Subthalamotomie») und mit einer Scheinbehandlung verglichen. Es wurden 40 Parkinsonpatienten in einem 2:1-Verhältnis randomisiert, wobei 27 Patienten eine MRgFUS-Subthalamotomie und 13 Patienten eine Scheinbehandlung erhielten. Hier zeigte sich, analog zu den Ergebnissen der tiefen Hirnstimulation in diesem Kerngebiet, nach 4 Monaten eine Verbesserung sämtlicher motorischer Parkinson-Kardinalsymptomen (vgl. Leitlinien M. Parkinson). Auch eine deutliche, gegenüber der Scheinbehandlung statistisch signifikante Tremorreduktion um 83% im medikamentösen OFF bzw. 93% im medikamentösen ON ließ sich erreichen. An Komplikationen bestanden neu aufgetretene ON- und OFF-Dyskinesien bei jeweils 6 Patienten (22%), die bei 3 Patienten (11%) bzw. 1 Patient (4%) nach 4 Monaten persistierten. Ferner kam es zu einer Hemiparese bei 5 Patienten (19%) (persistierend bei 2 Patienten (7%) nach 4 Monaten), zu einer neu aufgetretenen Dysarthrie bei 15 Patienten (56%) (persistierend bei 3 Patienten (11%) nach 4 Monaten) und zu einer neu aufgetretenen Gangataxie bei 13 Patienten (48%) (2 (7%) nach 4 Monaten). Nach 1 Jahr bestanden bei insgesamt noch 6 Patienten (22%) bleibende Komplikationen (2 Patienten (7%) mit ON-Dyskinesien, 2 Patienten (7%) mit diskreter Hemiparese mit Ungeschicklichkeit und verändertem Gangbild aber normalen Kraftgraden, jeweils 1 Patient (4%) mit Dysarthrie und Gangataxie.

Neben den genannten MRgFUS-Studien existieren mehrere nicht-kontrollierte Level-III Studien zur unilateralen Thalamotomie im Ncl. ventralis intermedius durch Gamma-Knife-Behandlung.

In der Studie von Raju und Kollegen von 2017 [292] wurden retrospektiv 33 Patienten mit therapierefraktärer tremordominanter Parkinsonerkrankung über eine mittlere Beobachtungszeit von 23 Monaten (9-144 Monate) nachverfolgt. Nach der Behandlung zeigte sich eine durchschnittliche Verbesserung des Tremors um 93.9%, wobei der tremorsuppressive Effekt bei 96.8% der Patienten bis zur letzten Studienvisite anhielt (nur 1 Patient mit Tremorrekurrenz). Bei 2 Patienten (6%) wurden verzögert einsetzende Nebenwirkungen beschrieben (1 Patient mit Sensibilitätsstörung im Gesicht 1 Monat nach Behandlung; 1 Patient mit Hemiparese und Dysphagie 8 Monate nach Behandlung), die sich im Verlauf vollständig zurückbildeten (nach 7 bzw. 28 Monaten).

In der prospektiven Untersucher-verblindeten Studie (Video-basiertes Assessment nach 1 Jahr) von Witjas und Kollegen [127] wurden neben 36 Patienten mit Essentiellem Tremor auch 14 Patienten mit Tremor-dominantem Parkinsonsyndrom eingeschlossen, wobei beide Patientengruppen gemeinsam ausgewertet wurden. Hier zeigte sich eine durchschnittliche Tremorverbesserung um 54.2% nach 1 Jahr, wobei der Behandlungseffekt im Mittel nach 5.3 Monaten einsetzte. Fragebogenbasiert wurde eine Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens um 72% festgestellt, was mit der Tremorverbesserung korrelierte. Weder die Tremorausprägung bei Baseline noch die zugrundeliegende Erkrankung (ET versus Parkinson) hatte statistisch einen Einfluss auf das Ergebnis.

An Komplikationen wurde nur bei einem Patienten eine transiente Hemiparese beschrieben, die sich 12 Monate nach der Behandlung einstellte und innert 3 Wochen spontan regredient war.

In der prospektiven nicht-kontrollierten multizentrischen Studien (6 Zentren in Japan) von Ohye et al. [293] wurden 72 Patienten mit Tremor-dominanter Parkinsonerkrankung (n=59) oder Essentiellem Tremor (n=13) mittels unilateraler Gamma-Knife-Thalamotomie behandelt. Hiervon wurden 53 Patienten über die gesamte Studiendauer von 2 Jahren nachverfolgt. 81% dieser Patienten hatten am Ende der Evaluation ein „exzellentes“ (komplette / fast-komplette Tremorkontrolle) oder „gutes“ (>50%ige Tremorkontrolle) Therapieergebnis. Bleibende Komplikationen wurden nicht beschrieben.

In der prospektiven nicht-kontrollierten, Untersucher-verblindeten (Video-basiert) Studie von Lim et al. [294] wurden 14 Patienten mit ET und 3 Patienten mit Tremor-dominantem Parkinsonsyndrom über eine mittlere Beobachtunsdauer von 19.2 Monaten nachverfolgt. Hier zeigte sich kein signifikanter tremorsuppressiver Effekt in den verblindeten Videoassessments, jedoch eine signifikante Verbesserung der tremorassoziierten Alltagsfunktionalität. 3 Patienten (21%) erlitten verzögert eintretende, persistierende Komplikationen (1 Patient mit Einblutung unter Warfarin und Hemiparese, 2 Patienten mit Sensibilitätsstörungen in Finger / Gesicht).

Zusammengefasst gibt es für die Gamma-Knife-Thalamotomie im Ncl. ventralis intermedius nur nicht-kontrollierte Level-III-Studien, die zu heterogenen Ergebnissen bezüglich Effektivität und Sicherheit kommen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2. Darstellung der Fallserien zur Wirksamkeit der Gamma-Knife Thalamotomie im VIM

Studie	Raju 2017	Witjas 2015	Ohye 2012	Lim 2010
Patienten	33 PD	14 PD, 36 ET	59 PD, 13 ET	3 PD, 11 ET
Art	VIM unilateral	VIM unilateral	VIM unilateral	VIM unilateral
Beobachtungs-zeit	23 Monate (9-144)	12 Monate	24 Monate	19 Monate (7-30)
Studiendesign	Retrospektiv	Prospektiv	Prospektiv	Prospektiv
Beurteilung	Fahn-Tolosa-Marin-Score für Beurteilung Tremor	Verblindete Video-basierte Erhebung Fahn-Tolosa-Marin-Score für Beurteilung Tremor. Beurteilung Alltagsfunktionen gem. Bain-Fragebogen.	Unverblindete Erhebung UPDRS Teil II (Item 16) und III (Item 20, 21) bei allen Patienten, verblindete Video-basierte Erhebung bei 17 Patienten. EMG bei 41 Patienten. 53 der 72 Patienten (73%) wurden nach 24 Monaten beurteilt	Verblindete Video-basierte Erhebung Fahn-Tolosa-Marin-Score für Beurteilung Tremor.
Effekt bei PD Patienten	Signifikante Tremorreduktion um 93.9%. 70% der Patienten mit komplettem bis fast-komplettem Tremorarrest.	Signifikante Tremorreduktion um 54.2% nach 1 Jahr für gesamtes Studienkollektiv (ET/PD). Zugrundeliegende	81% der Patienten „exzellentes“ (komplette / fast-komplette Tremorkontrolle) oder „gutes“ (>50%ige Tremorkontrolle) Therapieergebnis gem.	Keine signifikante Tremorreduktion.

Studie	Raju 2017	Witjas 2015	Ohye 2012	Lim 2010
	Anhaltender Effekt bis zur letzten Visite bei 96.8% der Patienten.	Erkrankung ohne signifikanten Einfluss auf Ergebnis.	UPDRS III (Idem 20, 21). Im Video-basierten Assessment nur 65% mit „exzellentem“ oder „gutem“ Ergebnis. 29% mit Verschlechterung. Keine Unterscheidung PD / ET. Signifikante Verbesserung des Rigors (jedoch nicht von Bradykinese).	
Sicherheit	Verzögert einsetzende Nebenwirkungen bei 2 Patienten (6%): 1 Patient mit Sensibilitätsstörung im Gesicht 1 Monat nach Behandlung (regredient nach 7 Monaten); 1 Patient mit Hemiparese und Dysphagie 8 Monate nach Behandlung (regredient nach 28 Monaten)	Verzögert einsetzende Nebenwirkung bei 1 Patient (3%) mit transienter Hemiparese 12 Monate nach Behandlung (innert 3 Wochen spontan regredient).	Verzögert einsetzende Nebenwirkung bei 1 Patient (6%) mit transienter Hemiparese 3 Monate nach Behandlung (innert 6 Monaten spontan regredient).	Verzögert einsetzende Nebenwirkung bei 3 Patienten (21%). 1 Patient mit verzögerter Einblutung im Zielgebiet (unter Phenprocoumon) mit Hemiparese 14 Monate nach Behandlung. 2 weitere Patienten mit Sensibilitätsstörung in den Fingern /Gesicht nach 18 bzw. 19 Monaten.
Zusammen-fassung	Deutlicher anhaltender tremorsuppressiver Effekt im Mittel um 93.9% über mittlere Beobachtungszeit von 23 Monate, keine bleibenden Nebenwirkungen.	Signifikanter tremorsuppressiver Effekt im Mittel um 54.2% nach 1 Jahr. Keine bleibenden Nebenwirkungen. Keine gesonderte Darstellung für Parkinsontremor.	Sign. Verbesserung des Tremors (ohne Prozentangabe), mit „exzellentem“ oder „gutem“ Ergebnis bei 81% der Patienten nach 2 Jahren. Dazu diskordant, geringere Effektivität bei verblindet beurteilten Patienten. Keine bleibenden Nebenwirkungen. Keine gesonderte Darstellung für Parkinsontremor. Signifikante Rigorreduktion.	Keine signifikante Verbesserung des Tremors. 21% bleibende Nebenwirkungen.

Bezüglich anderer läsioneller Verfahren zur Thalamotomie im Ncl. ventralis intermedius sind die qualitativ hochwertigen Studien von Schuurman et al. zu nennen. Es existiert eine randomisierte, kontrollierte Studie zur tiefen Hirnstimulation (THS) des Nucleus ventralis intermedius (VIM) im

Vergleich zur unilateralen stereotaktischen Thalamotomie zur Therapie des Armtremors beim Morbus Parkinson. [69] Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung des Frenchay Aktivitäts Index Wertes von vor Intervention zu 6 Monaten nach Intervention zwischen den Behandlungsgruppen definiert. Als sekundäre Endpunkte wurden folgende Parameter definiert: eine verblindete Video basierte Beurteilung des Armtremors an Hand des UPDRS; die Rate an Komplikationen; die Patientenbeurteilung zur Veränderung Ihrer Fähigkeit komplexe Aktivitäten durchzuführen. 68 Patienten (45 mit Parkinsonsyndrom, 13 mit Essentiellem Tremor, 10 mit Multipler Sklerose) wurden eingeschlossen; von den Parkinson Patienten kamen 14 in die Thalamotomie und 18 in die VIM THS Gruppe. Bei Einschluss aller Patienten zeigte sich eine Verbesserung des Frenchay Aktivitäts Index, wobei ein signifikanter Unterschied mit einer Verbesserung um 4,4 Punkte beim Vergleich der Thalamotomie und der VIM THS Gruppe zu Gunsten der letzteren festgestellt wurde. Bei Untersuchung der Parkinson Patienten war der Unterschied mit 4,7 Punkten noch größer und erneut zu Gunsten der VIM THS Gruppe. Die verblindete Video basierte Beurteilung des Armtremors erbrachte eine vollständige oder nahezu vollständige Tremorkontrolle bei 79% der Patienten in der Thalamotomie und bei 91% der Patienten in der VIM THS Gruppe. Bei der Patientenbeurteilung stellte sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der VIM THS im Vergleich zur Thalamotomie dar. So schätzten signifikant mehr Patienten nach VIM THS (55%) ihre Fähigkeit komplexe Aktivitäten durchzuführen als verbessert ein als Patienten nach Thalamotomie (24%). Des Weiteren gaben 65% der Thalamotomie versus 39% der VIM THS Patienten keine Veränderung und 12% der Thalamotomie versus 6% der VIM THS Patienten eine Verschlechterung ihrer Fähigkeit komplexe Aktivitäten durchzuführen an.

In einer offenen, longitudinalen Verlaufsstudie konnten 2 und 5 Jahre nach Intervention 48 Patienten (22 mit Thalamotomie, davon 14 mit Parkinsonsyndrom; 26 mit VIM THS, davon 18 mit Parkinsonsyndrom) erneut untersucht werden [295]. Es wurden die gleichen primären und sekundären Endpunkte wie bei der Beurteilung nach 6 Monaten definiert. Bei Einschluss aller Patienten zeigte sich eine Verbesserung des Frenchay Aktivitäts Index um 3,3 Punkte nach 2 Jahren und um 4,0 Punkten nach 5 Jahren beim Vergleich der Thalamotomie und der VIM THS Gruppe, jeweils zu Gunsten der VIM THS. Bei Untersuchung der Parkinson Patienten war der Unterschied mit 4,1 Punkten nach 2 Jahren und mit 7,0 Punkten nach 5 Jahren noch größer und erneut zu Gunsten der VIM THS Gruppe. Somit blieb der Unterschied der funktionellen Verbesserung bei Parkinson Patienten nach VIM THS im Vergleich zur Thalamotomie über 5 Jahre erhalten. Die Beurteilung des Armtremors erbrachte eine vollständige oder nahezu vollständige Tremorkontrolle bei 91% bzw. 93% der Patienten in der Thalamotomie Gruppe 2 bzw. 5 Jahre nach Intervention und bei 89% bzw. 88% der Patienten in der VIM THS Gruppe 2 bzw. 5 Jahre nach Intervention. Zwei und 5 Jahre nach VIM THS schätzten signifikant mehr Patienten Ihre Fähigkeit komplexe Aktivitäten durchzuführen als verbessert ein im Vergleich zu Patienten nach Thalamotomie.

Die Rate an Nebenwirkungen 6 Monate, 2 Jahre und 5 Jahre nach Intervention war signifikant höher nach Thalamotomie im Vergleich zur VIM THS. Die Stimulations-assoziierten Nebenwirkungen in der VIM THS Gruppe waren regredient mit Abstellen der THS. Geräte assoziierte Komplikationen traten bis zu 5 Jahre nach Operation auf. Es wurde ein Operations-assoziierter Todesfall berichtet. In der Thalamotomie Gruppe traten objektivierbare kognitive Beeinträchtigungen auf. Auch bestanden

häufiger und stärker ausgeprägte Dysarthrien und Gang-/Gleichgewichtsstörungen, welche sich im zeitlichen Verlauf besserten.

Zusammenfassend kommt es nach VIM THS und stereotaktischer Thalamotomie zu einer vergleichbaren Verbesserung des Tremors, welche bis zu 5 Jahre nach Intervention erhalten bleibt. Die Tremorkontrolle nach VIM THS ist in der objektiven und subjektiven funktionellen Beurteilung größer und bleibt größer bis zu 5 Jahre nach Intervention. Einschränkend ist zu erwähnen, dass in dieser Studie und in der Nachbeobachtung immer eine einseitige Thalamotomie mit der VIM THS verglichen wurde. Von den ursprünglich 34 Patienten in der Thalamotomie Gruppe litten 13 unter einem bilateralen und 21 unter einem unilateralen Tremor. In der THS Gruppe wurde dagegen der bilaterale Tremor bei 17 der 34 Patienten mit bilateraler THS behandelt. Dies könnte den größeren funktionellen Benefit in der THS Gruppe erklären. Ungeachtet dessen bleibt die entscheidende Beobachtung, dass die Rate an bleibenden Nebenwirkungen nach Thalamotomie größer ist als nach VIM THS. Die unilaterale stereotaktische Thalamotomie ist wirksam in der Behandlung des Parkinson-Tremors. Sie hat aber nachgewiesenermaßen mehr Nebenwirkungen als konkurrierende invasive Interventionen. Daher wird das Verfahren nur noch im Einzelfall mit besonderer neurochirurgischer/neurologischer Indikation durchgeführt.

2.6 Zerebellärer Tremor

2.6.1 Definition und Klassifikation

Nach der neuen syndromatischen Tremorklassifikation [8] fallen alle Tremores unter diese Bezeichnung, die mit eindeutigen zerebellär, ataktischen Symptomen einhergehen. Dabei können die Ursachen zerebellärer Störungen läsionell, degenerativ oder auch toxisch bedingt sein. Unabhängig von der Ätiologie können alle Kleinhirnschädigungen mit verschiedenen Tremorformen einhergehen. Typisch für eine zerebelläre Störung ist der Intentionstremor mit deutlicher Amplitudenzunahme bei gezielten Bewegungen in der finalen Annäherung. Der ebenfalls bei Kleinhirnerkrankungen auftretende Haltetremor und einfach kinetische Tremor (z.B. beim Auf- und Abbewegen der Hände) ist eher unspezifisch. Gelegentlich setzen sich höheramplitudige Tremores auch unter Ruhebedingungen fort, ein klassischer Ruhetremor gehört aber nicht zum typischen Spektrum zerebellärer Tremores [296]. Neben den Händen, kann auch der Kopf und der Rumpf, seltener die Beine beteiligt sein.

Die häufigste Ursache ist die Multiple Sklerose (MS) mit entzündlichen zerebellären Läsionen. Bei der MS ist Tremor ein so häufiges Symptom (ca. 25-50% der MS-Patienten [297]), dass diese Tremorform auch als ‚MS-Tremor' bezeichnet wird.

Die Diagnose eines zerebellären Tremorsyndroms wird klinisch anhand eindeutig vorliegender Kleinhirnsymptome gestellt. Schwierigkeiten kann die diagnostische Zuordnung bereiten, wenn diese Symptome gering ausgeprägt sind. Die klinische Unterscheidung von einer begleitenden Ataxie und einer Intentionskomponente beim Essentiellen Tremorsyndrom, die nach der syndromatischen Klassifikation auch als ‚ET plus' bezeichnet wird kann bei einer beginnenden, noch leichtgradigen primären Kleinhirnschädigung Schwierigkeiten bereiten. Deshalb ist in jedem Fall eine MR-

Bildgebung notwendig, die eine läsionelle Kleinhirnaffektion (z.b. entzündliche Herde) fast immer aufdeckt, im Anfangsstadium einer degenerativen Erkrankung aber noch oft unauffällig ist. Ein weiterer Hinweis kann die Frequenz des Haltetremors sein, der bei zerebellären Ursachen oft sehr niedrig (<= 4 Hz) liegt, hier kann in Einzelfällen eine Tremormessung mit Frequenzbestimmung hilfreich sein [298]. Wichtig für die Therapieentscheidung kann die Abgrenzung rein ataktischer Veränderungen der zielgerichteten Bewegungen (Dysmetrie) vom Intentionstremor sein. Dabei spielt die meist klinisch sichtbare Rhythmizität des Tremors eine wichtige Rolle. In schwierigen Fällen kann auch hier eine Frequenzanalyse der Zielbewegung (z.B. akzelerometrisch) helfen, dabei spricht ein klares Maximum im Frequenzspektrum um oder oberhalb 3 Hz eher für ein Tremor, Frequenzen darunter eher für eine reine Dysmetrie [298].

2.6.2 Medikamentöse Behandlung

PICO-Frage: Führt Carbamazepin bei Patienten mit zerebellärem Tremor im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Carbamazepin kann zur Therapie des läsionell verursachten zerebellären Tremors erwogen werden (off-label). ⇔

Konsensstärke: 100,0 %

Es gibt dazu eine kleinere Placebo-kontrollierte, doppelblinde cross-over Studie mit 10 zerebellären Tremorpatienten, 7 davon mit einer MS, 3 mit einem zerebellären Schlaganfall (EBM-QA 92,5%) [299]. Alle Patienten wurden randomisiert entweder zuerst mit Placebo und dann mit max. 600mg Carbamazepin oder zuerst mit Carbamazepin und dann mit Placebo für jeweils 1 Monat behandelt. Eine akzelerometrische Tremormessung und eine verblindete klinisch Einschätzung wurde jeweils am 15. und 30. Tag beider Behandlungsphasen durchgeführt. Auf der klinischen Tremor- Skala (0-4) verringerte sich unter der maximalen Dosis Carbamazepin sowohl der Haltetremor als auch der Intentionstremor im Mittel um mehr als 1 Punkt. Die akzelerometrisch gemessenen Tremoramplituden verringerten sich um 40-50% der Amplitude unter Placebo.

PICO-Frage: Führt Levetiracetam bei Patienten mit zerebellärem Tremor im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Levetiracetam sollte nicht zur Therapie des zerebellären Tremors eingesetzt werden. ⇓

Konsensstärke: 100,0 %

Zu dieser Frage existiert eine Placebo-kontrollierte, doppelblinde, cross-over Studie mit 18 MS Patienten mit zerebellärem Tremor (Aktions- und Intentionstremor) (EBM-QA 97,3%) [300]. In dieser

Studie wurden die Pat. jeweils 6 Wochen auf 2000mg Levetiracetam Tagesdosis auftitriert und nach einer wash-out Phase 6 Wochen mit Placebo behandelt oder vice versa. Zu Beginn, in Woche 4 (Erreichen der Maximaldosis in der Verum-Phase) und am Ende (Woche 6) der jeweiligen Behandlungsphase wurden jeweils die Teile A-C der Fahn-Skala von verblindeten Untersuchern bewertet, ein Nine-hole Pegboard Test durchgeführt, die Durchführbarkeit der Aktivitäten des täglichen Lebens wurde auf einer Skala, die Wirksamkeit auf einer visuellen Analogskala bewertet und eine Analyse der gezeichneten Spiralen durchgeführt. Für keinen dieser Endpunkte zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Woche 4 oder 6 der Verumphase im Vergleich zur Placebophase.

In dieser Level-I Studie ließ sich also keine Tremorreduktion durch eine Behandlung mit ausreichenden Dosen von Levetiracetam nachweisen, so eine Empfehlung gegen den Einsatz beim zerebellären MS Tremor abgegeben wurde.

PICO-Frage: Führt Cannabis bei Patienten mit zerebellärem Tremor im Vergleich zu keiner Behandlung zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Tetrahydrocannabinol sollte nicht zur Therapie des zerebellären Tremors eingesetzt werden. ⇓

Konsensstärke: 100,0 %

Dazu liegt ebenfalls eine doppelblinde, Placebokontrollierte cross-over Studie vor, in die 14 Patienten mit zerebellärem Tremor bei MS eingeschlossen wurde (EBM-QA 94,7%) [301]. Die Patienten wurden je 14 Tage mit einem Cannabis Extrakt (Tetrahydrocannabinol, THC) und dann 14 Tage mit einem Placebo behandelt oder in umgekehrter Reihenfolge. Jeweils zu Beginn und am Ende der 14-tägigen Behandlungsphasen wurde die Stärke des Halte- und Intentionstremors auf einer validierten Tremorskala (0-10) eingeschätzt, akzelerometrsich gemessen, ein nine-hole Pegboard Test durchgeführt und gezeichnete Spiralen analysiert. In keinem dieser Endpunkte zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Cannabis- und Placebobehandlung.

Auf Basis der Level-I Studie wurde eine Empfehlung gegen die Behandlung des zerebellären Tremors im Rahmen einer MS mit Cannabis ausgesprochen, zumal auch in einer vorhergehenden offenen Fallserie nur bei 2 von 8 Patienten ein leichter objektivierbarer Effekt nachgewiesen werden konnte [302]. Die in Untersuchungen zur Wirkung von Cannabis leichtgradig besser ausfallende subjektive Einschätzung der Wirkung ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den psychotropen Effekt der Substanz zurückzuführen.

PICO-Frage: Führt Ondansetron bei Pat. mit zerebellärem Tremor im Vergleich zu keiner Behandlung zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Ondansetron kann nicht generell zur Therapie des zerebellären Tremors empfohlen werden, ein Therapieversuch kann aber in Einzelfällen erwogen werden (off-label). ⇔

Konsensstärke: 100,0 %

In einer kontrolliert, doppelblinden, randomisierten cross-over Studie an 15 MS-Patienten, 3 Patienten mit einer zerebellären Degeneration und einem Patienten mit einer Lithium-Intoxikation wurde ein einmaliger Bolus von entweder 8mg Ondansetron und Placebo im Abstand einer Woche intravenös verabreicht, mit randomisierter Reihenfolge der beiden Behandlungen (81,5%) [303]. In dem Zeitfenster zwischen 15 und 90 Minuten nach den Injektionen wurden die Patienten aufgefordert Spiralen zu zeichnen, die verblindet bewertet wurden, und ein 9-hole-pegboard-Test durchgeführt. Die Spiralen verbesserten sich in signifikant mehr Patienten unter Verum im Vergleich zum Placebo, was auch der subjektiven Einschätzung der Patienten entsprach.

Diese Level-I Studie ist damit zwar positiv, in einer unkontrollierte Studie an 14 unverblindeten MS Patienten mit exakt gleichem Verabreichungsmodus sowie den gleichen Endpunkten [304] konnte das allerdings nicht bestätigt werden. Ohnehin lässt das fehlende Follow-up nach einmaliger intravenöser Verabreichung keine Aussage über einen nachhaltigen Effekt in der klinischen Anwendung zu. Ein Therapieversuch kann in Einzelfällen erwogen werden.

PICO-Frage: Führt Isoniazid bei Patienten mit zerbellärem Tremor im Vergleich zu keiner Behandlung zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Beim zerebellären Tremor kann auf eine Therapie mit Isoniazid verzichtet werden. ⇔

Konsensstärke: 100,0 %

In einer doppelblinden cross-over‘ Studie mit 10 MS-Patienten, in der nur eine freie klinische Einschätzung der Tremorverbesserung durch die verblindeten Bewerter und keine etablierte Tremorskala verwendet wurde, zeigte sich bei der Mehrzahl der Patienten allenfalls eine minimale, funktionell als nicht relevant eingeschätzte Verbesserung unter Isoniazid [305]. Das war zuvor in einer kleineren Untersuchung mit 6 Patienten und ähnlichem Design schon so vorbeschrieben [306]. In einer unkontrollierten, offenen Fallserie von 13 MS-Patienten mit Tremor war bei 10 von 13 Patienten ebenfalls eine leichte Reduktion des Tremors unter Isomiazid beschrieben worden [307]. Eine frühere, kleine verblindete Untersuchung [308] im cross-over Design an insgesamt 6 Patienten (3 MS, 3 Zerebelläre Degeneration) hatte dagegen keinerlei positiven Effekt von Isoniazid gefunden.

Insgesamt gibt es also keine ausreichend große Level-I Studie mit adäquat dokumentiertem klinischem Effekt von Isoniazid auf zerebelläre Tremores und die vorhandenen Studien kommen zum Teil zu widersprüchlichen Ergebnissen. Somit besteht für die Empfehlung eines Behandlungsversuchs mit Isoniazid keine ausreichende Evidenz und es wurde eine offene Empfehlung gegen den Einsatz ausgesprochen.

PICO-Frage: Führt Propranolol bei Patienten mit zerbellärem Tremor im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Beim zerebellären Tremor kann eine Therapie mit Propranolol trotz fehlender Evidenz im Einzelfall erwogen werden. ⇔

Konsensstärke: 100 %

Zu der Frage existieren keine ausreichend großen kontrollierten Studien, in nur einer kleinen doppelblinden cross-over Studie mit 6 Patienten [308] konnte kein Effekt nachgewiesen werden. Zum jetzigen Zeitpunkt kann anhand der vorliegenden Studien die Wirksamkeit von Propranolol auf Tremores mit deutlicher zerebellärer Symptomatik nicht beurteilt werden. Basierend auf der vorhandenen Literatur wurde eine offene Empfehlung gegen den Einsatz abgegeben.

PICO-Frage: Führt Primidon bei Patienten mit zerebellärem Tremor im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Beim zerebellären Tremor kann auf eine Therapie mit Primidon verzichtet werden. ⇔

Konsensstärke: 100,0 %

Hierzu gibt es nur eine publizierte offene, unkontrollierte Fallserie von 10 MS-Patienten, die eine leichte Besserung des Tremors auf der Fahn-Skala gegenüber Baseline gezeigt hat [309]. Bei fehlenden kontrollierten Studien ergibt sich aber auch hier keine ausreichende Evidenz für die Therapie mit Primidon, sodass eine offene Empfehlung gegen den Einsatz abgegeben wurde. Wie beim Propranolol kann auch beim Primidon in diagnostisch noch unklaren Aktionstremorsyndromen der probatorische Einsatz unter der Vorstellung eines beginnenden ET-plus Syndroms (s. dort) trotzdem gerechtfertigt sein und für diese Ausnahme wurde eine offene befürwortende Empfehlung abgegeben.

PICO-Frage: Führt Topiramat bei Pat. mit zerebellärem Tremor im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Beim zerebellären Tremor kann auf eine Therapie mit Topiramat verzichtet werden. ⇔

Konsensstärke: 100,0 %

In einer kleinen, unkontrollierten Fallserie mit insgesamt 9 Pat. (5 MS, 2 zerebelläre Degeneration, 1 paraneoplastisches Syndrom, 1 zerebelläre Ischämie) zeigte sich in der verblindeten Bewertung des Tremors auf der Tremorskala ein signifikanter Effekt [310]. In einem weiteren Einzelfallbericht eines MS Patienten wird ein funktionell relevanter Effekt von Topiramat auf den Tremor beschrieben [311]. Bei fehlenden Level-I-Studien zu dieser Fragestellung besteht aktuell aber keine ausreichende Evidenz für eine Empfehlung eines Therapieversuchs mit Topiramat, sodass eine offene Empfehlung gegen den Einsatz abgegeben wurde.

Wie Propranolol und Primidon gehört Topiramat aber zu den oft wirksamen Medikamenten beim Essentiellen Tremor Syndrom (s. dort), so dass bei (noch) nicht sicher von einem ET + Syndrom abgrenzbaren Tremores mit zerebellärer Begleitsymptomatik ein Behandlungsversuch sinnvoll sein kann und für diese Ausnahme wurde eine offene befürwortende Empfehlung abgegeben.

PICO-Frage: Führt Clonazepam bei Patienten mit einem zerebellären Tremor im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Insgesamt 3 Fälle mit zerebellärem Tremor (MS und degenerativ) wurden beschrieben [312, 313], die in einem offenen klinischen Setting auf eine Therapie mit Clonazepam angesprochen haben. Kontrollierte, doppelblinde Studien existieren nicht, so dass aktuell anhand der vorliegenden Studien die Wirksamkeit von Clonazepam auf den zerebellären Tremor nicht beurteilt werden kann.

PICO-Frage: Führen Aminopyridine oder Aminoleucine bei Patienten mit zerebellärem Tremor im Vergleich zu keiner Behandlung zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Während beide Substanzen mit zunehmender Evidenz zur Verbesserung verschiedener ataktischer Symptome eingesetzt werden (nicht Gegenstand dieser Leitlinie), gibt es nur einen Fallbericht, in dem ein klarer Effekt von 4-Aminipyridin (Dalfampridin) auf den cerebellären Tremor eines MS-Patienten beschrieben wird [314]. In einer doppelblinden, randomisierten Studie an Patienten mit Essentiellem Tremorsyndrom (s. dort) hatte 3,4-Diaminopyridin keinen relevanten Effekt gezeigt [315]. Für beide Substanzgruppen liegen aber keine kontrollierten Studien vor, die eine Aussage über ihre Effektivität auf den Tremoranteil zerebellärer Syndrome zulassen würde, so dass aktuell anhand der vorliegenden Studien die Wirksamkeit von 4-Aminipyridin oder Aminoleucine auf den zerebellären Tremor nicht beurteilt werden kann.

2.6.3 Invasive und läsionelle Therapien

PICO-Frage: Führt bei medikamenten-resistenten Patienten mit einem zerebellären Tremor die Tiefe Hirnstimulation oder die invasive Thalamotomie im ventrolateralen Thalamus im Vergleich zu keiner Behandlung zur einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Die tiefe Hirnstimulation (VIM) kann an spezialisierten Zentren bei Patienten mit einem medikamenten-resistenten zerebellären Tremor in Einzelfällen unter Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen erwogen werden. ⇔

Konsensstärke: 100,0 %

Es gibt keine doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studien zu dieser Fragestellung. Die größte publizierte retrospektive Fallsammlung zur nur unilateral durchführbaren Thalamotomie bei zerebellärem Tremor umfasste 55 Patienten, davon 46 mit MS [316]. Es zeigte sich ein guter Effekt auf die Werte der klinischen Tremorskala, wobei die Dauer der klinischen Nachverfolgung der Patienten heterogen war, und die Bedeutung für die motorischen Alltagsfunktionen unklar blieb. In einer kleineren Fallserie mit 13 MS-Patienten konnte über den Effekt auf die klinische Tremorstärke hinaus auch eine verbesserte Armfunktion kontralateral zur operierten Seite gezeigt werden [317]. In einer späteren prospektiven Fallserie mit gematchter Kontrollgruppe (jeweils 13 Pat.), die parallel, ohne Intervention beobachtet und mit der Interventionsgruppe unverblindet verglichen wurde [318], bestätigte sich ein klarer Effekt auf die klinische Tremorstärke, die Maße für Aktivitäten des täglichen Lebens verbesserten sich ebenfalls aber in geringerem Ausmaß.

Einige Fallserien zur unilateralen Tiefen Hirnstimulation im ventrolateralen Thalamus mit insgesamt > 50 Patienten [319, 320] konnten einen Effekt auf den kontralateralen zerebellären Tremor und die dadurch bedingte motorische Behinderung bei MS auch bei dieser Art der Intervention bei der Mehrzahl der Patienten nachweisen. Das war in einzelnen Studien auch bei verblindeter Tremorbewertung der Fall [321, 322], wobei das Ausmaß der Besserung begrenzt [323] und bei systematischer Bewertung der Alltagsaktivitäten und Lebensqualität der Pat. in einer Fallserie kein relevanter Effekt nachweisbar war [321].

Zum Langzeiteffekt der Interventionen beim zerebellären Tremor gibt es eine Studie zur unilateralen Tiefen Hirnstimulation, die für 11 von 18 Armen eine anhaltende, permanente Reduktion des Tremors bei MS-Patienten fand [324]. In einer anderen langfristigen Follow-up-Studie zeigten sich meist nur kurzzeitig anhaltende Effekte auf ausgeprägte Tremores (Median<3 Monate) in einer kleineren Gruppe von MS-Patienten, die teilweise thalamotomiert (n=6) und teilweise mit einem Tiefen Hirnstimulator (n=3) versorgt wurden [325]. Dabei war die Varianz erheblich, auch in dieser Fallserie hatten zwei der stimulierten Patienten über 5 Jahre eine fast vollständige Tremorreduktion.

In einer direkten Vergleichsstudie zwischen Thalamotomie und unilateraler thalamischer Stimulation war der Tremoreffekt der Thalamotomie der der Stimulation überlegen (72% vs. 36%

Tremorreduktion) [326] , wobei die Komplikationsrate bei der Thalamotomie deutlich höher war (60% vs 20%, reversible Nebenwirkungen, 30% vs. 10% irreversible Nebenwirkungen).

Insgesamt sind die Ergebnisse zu diesen interventionellen Therapien beim zerebellären Tremor heterogen, die Effekte sind sehr unterschiedlich und nicht mit denen beim Essentiellen Tremorsyndrom oder beim Parkinson-Tremor vergleichbar. Für eine allgemeine Empfehlung als Option zur Therapieeskalation reicht die Evidenz nicht aus.

Auf Grund der sehr begrenzten medikamentösen Therapiemöglichkeiten und dem oft extrem behindernden Intentionstremor kann im Rahmen einer Einzelfallentscheidung in entsprechend spezialisierten Zentren und nach ausführlicher Abwägung mit den Patienten eine solche Intervention gerechtfertigt sein. Um die Komplikationsrate gering zu halten, sollte in erster Linie die Tiefe Hirnstimulation erwogen werden, die auch bilateral mit vertretbarem Risiko möglich ist und damit auch beidseitige zerebelläre Tremores und einen Kopf- und Rumpftremor lindern kann. Für die Indikationsstellung in diesen Fällen muss möglichst sauber zwischen ataktischer Dysmetrie, die auf die Interventionen nicht anspricht, und dem Zielsymptom (Intentions)tremor unterschieden werden. Mit den genannten Einschränkungen wurde eine offene Empfehlung ausgesprochen.

PICO-Frage: Führt bei medikamenten-resistenten Patienten mit einem zerebellären Tremor die radiochirurgische Thalamotomie mit Gamma-Knife im ventrolateralen Thalamus im Vergleich zu keiner Behandlung zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Die radiochirurgische Thalamotomie mit Gamma-Knife sollte nicht zur Therapie des zerebellären Tremors eingesetzt werden.⇓

Konsensstärke: 100,0 %

Eine weniger invasive Methode einer Thalamusläsion ist eine gezielte radioaktive Gewebsschädigung mittels Gamma-Knife. Zum Einsatz dieser Methode beim zerbellären Tremor bei MS-Patienten liegen nur zwei unkontrollierte Fallserien vor. Mathieu et al. [327] beschrieben 6 MS-Patienten, die alle nach der Intervention einen teilweise deutlich verbesserten Tremorscore hatten, wobei im Rahmen einer sich ausweitenden radiogenen Läsion bei einem Pat. nach 4 Monaten eine Schädigung der Inneren Kapsel mit entsprechender Halbseitenstörung auftrat. In einer größeren Fallserie zeigte sich bei 13 von 15 MS-Patienten eine funktionell relevante Verbesserung des zerebellären Tremors, bei 2 Patienten dehnten sich auch hier die Läsionen im Verlauf von einigen Monaten auf andere Strukturen aus, was zu irreversiblen Halbseitensymptomen führte [328].

Eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit ist basierend auf der vorhandenen Literatur nicht möglich. Unter Berücksichtigung des möglichen Nebenwirkungsprofils, wurde eine Empfehlung gegen den Einsatz der radiochirurgischen Thalamotomie mit Gamma-Knife abgegeben.

PICO-Frage: Führt bei medikamenten-resistenten Patienten mit einem zerebellären Tremor die Thalamotomie mittels MR-gesteuertem fokussierten Ultraschall (MRgFUS) im ventrolateralen Thalamus im Vergleich zu keiner Behandlung zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Zur Anwendung dieser neuen Methode beim zerebellären Tremor gibt es nur einen Fallbericht [329], einer so behandelten MS-Pat. Der Aktionstremor war nach der Behandlung um 80% reduziert, dieser Effekt hielt über 12 Monate Nachbeobachtung an. Bleibende Nebenwirkungen entstanden nicht.

Therapieempfehlungen für diese Methode beim zerebellären Tremor lassen sich aktuell daraus nicht ableiten.

2.7 Orthostatischer Tremor

2.7.1 Definition und Klassifikation

Das gemeinsame Kennzeichen orthostatischer Tremores ist das Auftreten in der Beinmuskulatur ausschließlich im Stehen. Der primäre orthostatische Tremor ist ein isoliertes Tremorsyndrom und 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 weitgehend unauffälligen klinischen Befund bis auf die Standunsicherheit und ein gelegentlich sicht- oder tastbares hochfrequentes Zittern der Beinmuskeln
- den Nachweis einer charakteristischen 13–18 Hz Aktivität in der elektromyografischen Ableitung der Beinmuskeln im Stehen mit einer hohen Kohärenz zwischen bilateral homologen Muskeln

Pathophysiologisch handelt es sich beim primären OT um einen zentralen Tremor, dem ein oszillatorisches Netzwerk unter Einschluss des Hirnstammes zugrunde liegt. Orthostatischer Tremor ist selten, die Prävalenz ist aber wegen fehlender epidemiologischer Studien nicht bekannt.

Tritt ein orthostatischer Tremor mit den genannten EMG Charakteristika zusammen mit anderen neurologischen Syndromen auf, spricht man nach der neuen MDS Tremorklassifikation von einem primären orthostatischen Tremor plus [8].

Davon abzugrenzen ist ein orthostatischer Tremor mit einer EMG Frequenz unter 13 Hz und niedriger Kohärenz zwischen homologen Muskelpaaren. Er wird als langsamer orthostatischer Tremor oder pseudo-orthostatischer Tremor bezeichnet und ist häufig vergesellschaftet mit weiteren neurologischen Syndromen wie Parkinson, Ataxie oder Dystonie, kann aber auch isoliert vorkommen[330].

Für die Diagnose des orthostatischen Tremors sind das charakteristische klinische Beschwerdebild und die elektromyographische Ableitung von Beinmuskeln im Stehen entscheidend.

Vom orthostatischen Tremor ist der orthostatische Myoklonus zu unterscheiden, der klinisch ebenfalls das Beschwerdebild einer Standunsicherheit zeigt. Im EMG lassen sich irreguläre myoklonische Bursts mit einer Dauer um 50 ms und einer medianen Frequenz zwischen 6 und 15 Hz

lassen[331]. Orthostatischer Myoklonus kann isoliert oder im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen wie neurodegenerativen Syndromen, Enzephalopathien oder paraneoplastischen Syndromen auftreten.

Verschiedene andere Tremorsyndrome können zu Problemen beim Stehen führen (zerebellärer Tremor, essenzieller Tremor, Parkinson-Tremor, medikamentös-induzierte Aktionsmyklonien)[331]. Meist ist in diesen Fällen die Symptomatik nicht auf die Beine beschränkt. Für die differenzialdiagnostische Abgrenzung ist der EMG Befund ausschlaggebend.

2.7.2 Medikamentöse Behandlung

PICO Frage: Führt bei Patient*innen mit primärem orthostatischem Tremor Gabapentin im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Symptombesserung?

Empfehlung

Gabapentin sollte zur Behandlung des primären orthostatischen Tremors eingesetzt werden (off-label). ⇑

Konsensstärke: Konsensstärke: 100,0 %

Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Crossover Studie untersuchte an vier Patienten mit primärem OT die Wirkung von Gabapentin im Vergleich zu Placebo[332]. Die Dosis wurde in drei Tagen auf 900 mg täglich eintitriert und nach 4-wöchiger Behandlung auf 1800 mg (in einem Fall bis 2400 mg) täglich titriert. Nach 8 Wochen Behandlung mit Gabapentin erfolgte eine 8-wöchige Behandlung mit Placebo und danach erneut eine 8-wöchige Behandlung mit Gabapentin. Outcome Parameter waren die Veränderungen auf einer Tremorskala und einer Selbstbeurteilungsskala sowie Veränderungen in der Amplitude des Tremor EMGs. In den beiden Behandlungsphasen mit Gabapentin kam es im Vergleich zur Placebophase dosisabhängig zu einer Reduktion des Tremors in der Tremorskala von 3 Punkten unter Placebo, auf 2 Punkte unter 900 mg Gabapentin und auf 1 Punkt unter 1800 bis 2400 mg Gabapentin. In der Selbstbeurteilung zeigte sich eine signifikante Besserung nur unter höchsten Gabapentindosis. Im EMG zeigten sich signifikante Reduktionen der Tremoramplitude unter beiden Dosierungen. Als Nebenwirkungen beklagten 2 Patienten einen vorübergehenden Schwindel.

Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte cross-over Studie untersuchte an sechs Patienten mit primärem orthostatischen Tremor die Wirkung von Gabapentin im Vergleich zu Placebo [333]. Die maximal wirksame Gabapentin-Dosierung wurde für jeden Patienten während einer ersten Dosis-Titrierungsphase bestimmt. Nach einer 7-tägigen Washout- Phase erhielten die Patienten dann Gabapentin in individueller Dosierung (zwischen 600 und 900 mg 3x täglich) oder Placebo für zwei Wochen mit anschließendem Cross-over zur zweiten 2-wöchigen Behandlungsperiode. Andere Medikamente zur Behandlung von OT (wie Clonazepam oder Primidon) wurden unverändert fortgesetzt. Als primäre Outcome Parameter wurden posturographisch gemessene Haltungsschwankungen und Tremor vor und nach Behandlung analysiert. Unter

Gabapentin verringerte sich die Tremoramplitude statistisch nicht-signifikant auf 79% ± 11% und die Schwankungsfläche signifikant auf 71% ± 11% im Vergleich zu Placebo. Während der Gabapentin-Behandlungsphase berichteten die Patienten über eine durchschnittliche Reduktion der Symptome um 62 % im Vergleich zum Ende der Washout-Phase. Kein Patient berichtete über einen symptomatischen Nutzen unter Placebobehandlung. Der klinische Effekt blieb während der gesamten anschließenden Nachbeobachtungszeit (durchschnittlich 19 Monate) erhalten. Die Lebensqualität verbesserte sich bei allen Patienten, es wurden keine Nebenwirkungen festgestellt.

In einer offenen Studie[334] wurde bei sieben Patienten mit primärem OT Gabapentin von 300 mg abends in Abhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkung bis zu einer Maximaldosis von 3x 600 mg täglich (im Mittel 1080 mg täglich) eindosiert und im Mittel über 11 Monate behandelt. Alle Patienten gaben eine relative Symptomverbesserung unter der Behandlung an, die zwischen 60% und 80%. In einer weiteren offenen Studie erhielten sechs Patienten mit primärem OT eine Behandlung mit 3 mal 300 mg Gabapentin über drei Wochen[335]. Auf einer Skala von 0-100 gaben 4 Patienten eine subjektive Symptomverbesserung von im Mittel 67% an, bei zwei Patienten ergab sich subjektiv keine Änderung der Symptome. Die EMG-Tremoraktivität verringerte sich in fünf Fällen und erhöhte sich in einem Fall. Posturographisch zeigten drei von vier Patienten eine Verminderung und ein Patient eine Akzentuierung der Haltungsschwankungen. In einer retrospektiven Studie [336] wurden die Befunde von 184 Patienten mit orthostatischem Tremor aus der klinischen Datenbank der Mayo Clinic von 1976-2013 ausgewertet. Die Tremorfrequenzen lagen im MIttel bei 15,7 Hz (zwischen 12,5 und 20 Hz). Bei 45 Patienten war die Wirkung einer Behandlung mit Gabapentin mit mindestens einer Nachbeobachtung qualitativ als „keine“, „leichte“, „mäßige“ oder „ausgeprägte“ Wirkung dokumentiert worden. 29 Patienten (64,4%) hatten über keinen therapeutischen Nutzen und 15 Patienten (33,3%) über einen mindestens leichten Nutzen berichtet. Dauer und Dosis der Behandlung wurden nicht angegeben.

Zusammenfassend führte Gabapentin in zwei kleinen randomisierten Placebo-kontrollierten Studien zu klinischen Besserungen, in zwei weiteren unkontrollierten offenen Studien zeigten sich subjektive Symptombesserungen und in einer retrospektiven Analyse hatten 1/3 der Patienten zumindest einen leichten Effekt gezeigt.

PICO Frage: Führt bei Patient*innen mit primärem orthostatischem Tremor Clonazepam im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Symptombesserung?

Empfehlung

Clonazepam kann nicht generell zur Therapie des primären orthostatischen Tremors empfohlen werden, kann aber in Einzelfällen unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils erwogen werden (off-label). ⇔

Konsensstärke: 100,0 %

Es existieren keine prospektiven Studien zur Therapie des primären orthostatischen Tremors mit Clonazepam.

In einer retrospektiven Studie analysierten[336] die Befunde von 184 Patienten mit OT aus der klinischen Datenbank der Mayo Clinic von 1976-2013. Die klinischen und elektrophysiologischen Kriterien für orthostatischen Tremor nach[1] waren erfüllt. Die Tremorfrequenzen lagen im Mittel bei 15,7 Hz (zwischen 12,5 und 20 Hz). Bei 124 Patienten war die Wirkung einer Behandlung mit Clonazepam mit mindestens einer Nachbeobachtung qualitativ als „keine“, „leichte“, „mäßige“ oder „ausgeprägte“ Wirkung dokumentiert worden. 57,3% der mit Clonazepam behandelten Patienten hatten über einen therapeutischen Nutzen berichtet (24,2 % leicht, 17,7% mäßig, 15,3% ausgeprägt). Dauer und Dosis der Behandlung wurden nicht angegeben.

Eine retrospektive Studie analysierte 41 Patienten mit OT aus der klinischen Datenbank des National Hospital for Neurology and Neurosurgery London zwischen 1986 und 2001 [337]. Die klinischen und elektrophysiologischen Kriterien für orthostatischen Tremor nach[1] waren erfüllt. Die Tremorfrequenzen lagen zwischen 13 und 18 Hz. 19 Patienten waren mit Clonazepam mit einer mittleren Tagesdosis von 1,6 mg behandelt worden. Bei 6 Patienten (31,6%) wurde qualitativ eine initial mäßige bis gute Wirkung beschrieben, nur bei 3 Patienten war diese langanhaltend über 2 Jahre. 8 Patienten (42,1%) hatten keine Wirkung, 5 Patienten (26,3%) hatten nicht tolerierbare Nebenwirkungen (Müdigkeit, Schwindel).

Zusammenfassend existieren nur retrospektive Fallserien und eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit von Clonazepam ist nicht möglich. Unter Berücksichtigung der Studienlage und einer Nutzen/Risiko Evaluierung wurde eine offene Empfehlung für den Therapieversuch mit Clonazepam ausgesprochen.

PICO Frage: Führt bei Patient*innen mit primärem orthostatischem Tremor Perampanel im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Symptombesserung?

Empfehlung

Perampanel kann in Einzelfällen unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils bei Patienten mit orthostatischem Tremor erwogen werden (off-label). ⇔

Konsensstärke: 100,0 %

Es existieren keine randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien zur Therapie des primären orthostatischen Tremors mit Perampanel.

In einer offenen Studie an 20 Patienten mit primärem orthostatischem Tremor wurde zwischen Januar 2018 und Januar 2019 die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perampanel untersucht [338]. Die Diagnose erfolgte klinisch ohne EMG Ableitung. Die Behandlung erfolgte über 3 Monate, die Dosierung betrug im ersten Monat 2 mg Perampanel und wurde dann in einigen Fällen auf 4 mg erhöht. 17 Patienten hatten zusätzlich weitere Anti-Tremormedikamente (Clonazepam, Gabapentin, etc.). Die klinische Wirkung wurde auf einer Selbstbeurteilungsskala von -3 (deutliche Verschlechterung) bis +3 (deutliche Verbesserung) nach einem Monat und drei Monaten erhoben. Nach 1 Monat zeigten 11 Patienten eine Verbesserung der OT-Symptome: drei Patienten bewerteten ihre Verbesserung als deutlich, sechs als mäßig und zwei als leicht. Ein Patient berichtete über keine

Veränderung. Nach drei Monaten berichteten 10 Patienten eine Verbesserung, wobei nur noch ein Patient eine deutliche, vier eine mäßige und fünf Patienten eine leichte Verbesserung zeigten. Zwei Patienten gaben keine Veränderung an. Der mittlere Score auf der Selbstbeurteilungsskala betrug nach einem Monat 1,9 ± 0,9 und fiel nach drei Monaten auf 0,9 ± 1,3. 50 % der Patienten gaben ein Nachlassen der Wirkung nach drei Monaten an. Acht Patienten (40%) brachen die Behandlung nach durchschnittlich 10 ± 5 Tagen wegen unerwünschter Wirkungen ab (Schwindel und Instabilität mit vermehrten Stürzen, Gewichtszunahme, Depression).

Zum jetzigen Zeitpunkt kann anhand der vorliegenden Studien die Wirksamkeit von Perampanel auf den orthostatischen Tremor nicht abschließend beurteilt werden. Zusammenfassend existieren derzeit nur eine Beobachtungsstudie und Fallberichte zur Therapie mit Perampanel, so dass die Therapie allenfalls in Einzelfällen erwogen werden kann und eine offene Empfehlung ausgesprochen wurde. Das Nebenwirkungsspektrum ist zu beachten.

PICO Frage: Führt bei Patient*innen mit primärem orthostatischem Tremor Levetiracetam im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Symptombesserung?

Empfehlung

Levetiracetam sollte nicht zur Behandlung des primären orthostatischen Tremors eingesetzt werden. ⇓

Konsensstärke: 100,0 %

Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Crossover Studie untersuchte an 12 Patienten mit primärem OT die Wirkung einer oralen Behandlung mit Levetiracetam in Dosierungen von 1000 mg, 2000 mg und 3000 mg täglich über 2 Wochen [339]. Als primärer Endpunkt wurde die maximale Standzeit gemessen, definiert als die Zeit des freien Stehens, bevor ein Gefühl der Unsicherheit die Patienten zwang, sich zu setzen. Als sekundäre Endpunkte wurden die posturale Instabilität auf einer Posturographie-Kraftplattform und die Tremoraktivität in Position mittels Akkzelerometrie aufgezeichnet. Für die primären und sekundären Endpunkte ergab die Behandlung mit Levetiracetam in keiner der drei Dosierungen signifikante Unterschiede zur Behandlung mit Placebo. Es existieren keine weiteren Studien zur Behandlung des primären orthostatischen Tremors mit Levetiracetam.

Unter Berücksichtigung der Studienlage und einer Nutzen / Risiko Evaluierung wurde eine Empfehlung gegen den Einsatz von Levetiracetam beim primären orthostatischen Tremor ausgesprochen.

PICO Frage: Führt bei Patient*innen mit primärem orthostatischem Tremor AbobotulinumtoxinA im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Symptombesserung?

Empfehlung

Botulinumtoxin sollte nicht zur Behandlung des primären orthostatischen Tremors eingesetzt werden. ⇓

Konsensstärke: 100,0 %

Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Crossover Studie untersuchte an 8 Patienten mit primärem orthostatischen Tremor die Wirkung einer Injektion von 200 mU AbobotulinumtoxinA im Vergleich zu Pazebo (0,9%ige Kochsalzlösung) in den M. tibialis anterior bilateral [340]. Das Crossover erfolgte 20 Wochen nach der ersten Injektion. Klinische und elektrophysiologische Untersuchungen wurden vor und 6 Wochen nach jeder Injektion durchgeführt. Als primäre Outcomeparameter wurden die Zeit bis zum Auftreten deutlicher Standunsicherheit und der Schweregrad der Symptome gemessen anhand eines mit Patiententagebuch erhobenen subjektiven Standunsicherheitsscores (VAS Skala) erhoben. Sieben Patienten schlossen die Studie ab. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen AbobotulinumtoxinA und Placebo bezüglich der primären Endpunkte und weiterer sekundärer Outcome Parameter gefunden. Die Injektion von AbobotulinumtoxinA (Dysport®) war damit in dieser Studie nicht wirksam.

Es existieren keine weiteren Studien zur Behandlung des primären orthostatischen Tremors mit AbobotulinumtoxinA oder mit anderen Botulinumtoxinpräparaten.

Unter Berücksichtigung der Studienlage und einer Nutzen / Risiko Evaluierung wurde eine Empfehlung gegen den Einsatz von Botulinumtoxin beim primären orthostatischen Tremor ausgesprochen.

PICO Frage: Führt bei Patient*innen mit primärem orthostatischem Tremor L-Dopa im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Symptombesserung?

Empfehlung

L-Dopa sollte nicht zur Behandlung des primären orthostatischen Tremors eingesetzt werden. ⇓

Konsensstärke: 100,0 %

Es existieren keine randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien zur Therapie des primären orthostatischen Tremors mit L-Dopa.

In einer offenen Studie[341] erhielten 5 Patienten mit primärem orthostatischen Tremor dreimal täglich L-Dopa 200mg/Benserazid 50mg (Madopar) über 8 Wochen einschließlich einer Titrationsphase von 2 Woche. Outcome Parameter waren (1) die Zeit, die toleriert wurde, um still zu stehen, vor und nach dem Behandlungszeitraum; und (2) die Selbsteinschätzung der Patienten auf einer visuellen

Analogskala (0 - 10) für die allgemeine Auswirkung des Tremors auf ihr Leben, und auf einer Skala von 0 bis 3 für die Auswirkung auf das Stehen in Warteschlangen und das Einkaufen. 4 Patienten schlossen die Behandlung ab. 1 Patient brach die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab. In keinem Outcome Parameter zeigten sich signifikante Unterschiede nach 8-wöchiger L-Dopa Einnahme.

Eine retrospektive Studie analysierte 41 Patienten mit OT aus der klinischen Datenbank des National Hospital for Neurology and Neurosurgery London zwischen 1986 und 2001 (17%) [337]. Die klinischen und elektrophysiologischen Kriterien orthostatischen Tremor nach[1] waren erfüllt. Die Tremorfrequenzen lagen zwischen 13 und 18 Hz. 15 Patienten waren mit einer mittleren Tagesdosis von 425 mg Levodopa behandelt worden. Bei 2 Patienten (13,3%), die zusätzlich ein Parkinsonsyndrom hatten, wurde qualitativ ein anhaltender therapeutischer Nutzen beschrieben. In 7 Fällen (46,6%) zeigte sich ein vorübergehender Effekt für einige Monate.

In einer retrospektiven Studie analysierten[336] die Befunde von 184 Patienten mit orthostatischem Tremor aus der klinischen Datenbank der Mayo Clinic von 1976-2013 (EBM-QA 21%). Die klinischen und elektrophysiologischen Kriterien für orthostatischen Tremor nach[1] waren erfüllt. Die Tremorfrequenzen lagen im Mittel bei 15,7 Hz (zwischen 12,5 und 20 Hz). Bei 33 Patienten war die Wirkung einer Behandlung mit Levodopa mit mindestens einer Nachbeobachtung qualitativ als „keine“, „leichte“, „mäßige“ oder „ausgeprägte“ Wirkung dokumentiert worden. 97% der mit Levodopa behandelten Patienten hatten keinen therapeutischen Nutzen berichtet. Dauer und Dosis der Behandlung wurden nicht angegeben. Diese retrospektive Fallserie wurde mit 21% bewertet.

Zusammenfassend ist L-Dopa auf der Basis einer offenen Studie und von 2 größeren Fallserien bei orthostatischem Tremor als unwirksam einzustufen und es wurde eine Empfehlung gegen den Einsatz abgegeben.

PICO Frage: Führen bei Patient*innen mit primärem orthostatischem Tremor Pramipexol, Primidon, Propranolol oder Valproat im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Symptombesserung?

Empfehlung

Bei Patienten mit orthostatischem Tremor kann auf eine Therapie mit Pramipexol, Primidon, Propranolol oder Valproat verzichtet werden. ⇔

Konsensstärke: 100,0 %

Es existieren keine randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien zur Therapie des primären orthostatischen Tremors mit Pramipexol, Primidon, Propranolol oder Valproat.

In einer retrospektiven Studie analysierten[336] die Befunde von 184 Patienten mit orthostatischem Tremor aus der klinischen Datenbank der Mayo Clinic von 1976-2013. Die klinischen und elektrophysiologischen Kriterien für orthostatischen Tremor nach[1] waren erfüllt. Die Tremorfrequenzen lagen im Mittel bei 15,7 Hz (zwischen 12,5 und 20 Hz). Die Wirkung einer medikamentösen Behandlung war im Verlauf mit mindestens einer Nachbeobachtung qualitativ als

„keine“, „leichte“, „mäßige“ oder „ausgeprägte“ Wirkung dokumentiert worden. 10 von 12 (83,3%) mit Pramipexol, 24 von 31 (77,4%) mit Primidon, 27 von 38 (71,1%) mit Propranolol und 30 von 37 (81,1%) mit Valproat behandelte Patienten hatten über keinen therapeutischen Nutzen berichtet. Dauer und Dosis der Behandlung wurden nicht angegeben.

Zusammenfassend liegt kein Wirksamkeitsnachweis zur Therapie des primären orthostatischen Tremors mit Pramipexol, Primidon, Propranolol oder Valproat vor und es wurde eine offene Empfehlung gegen den Einsatz beim orthostatischem Tremor ausgesprochen.

2.7.3 Invasive und läsionelle Therapien

PICO Frage: Führt bei Patient*innen mit primärem orthostatischem Tremor die tiefe Hirnstimulation im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Symptombesserung?

Empfehlung

Die tiefe Hirnstimulation im VIM kann an spezialisierten Zentren bei Patienten mit ausgeprägtem orthostatischen Tremor erwogen werden. ⇔

Konsensstärke: 100,0 %

Es existieren keine randomisierten, kontrollierten Studien zur tiefen Hirnstimulation bei primärem orthostatischen Tremor.

In einer systematischen Übersichtsarbeit zur tiefen Hirnstimulation (THS) bei seltenen Tremorsyndromen identifizierten[342] neun Studien (sechs Einzelfallberichte und drei Fallserien), die über insgesamt 18 Patienten mit OT berichteten, die mit THS des Vim behandelt wurden.

17 Patienten erhielten bilaterale Vim-THS, ein Patient erhielt unilaterale Vim-THS.

Die Stimulationsfrequenzen lagen zwischen 130 und 185 Hz, die Stimulationsamplituden zwischen 1,5 und 4,0 V, und die Pulsbreite zwischen 60 und 90 µs. Bei 15/18 Patienten (83,3 %) wurde eine Reduktion der Tremoramplitude und/oder eine verlängerte Latenzzeit bis zum Symptombeginn im Stehen berichtet. Ein Patient mit bilateraler Vim-THS hatte keine Verbesserung. Der Patient mit unilateraler Vim-THS berichtete nur eine vorübergehende Verbesserung, die weniger als sechs Monate anhielt. Häufig wurde ein Nachlassen des therapeutischen Effektes im Laufe der Zeit beobachtet. Die Nachbeobachtungsdauer reichte von 6 bis 102 Monaten. Insgesamt wurden 14 Nebenwirkungen bei 13/18 Patienten (72,2 %) berichtet (eine Hautinfektion über dem IPG, zwei chirurgische Revisionen wegen zervikaler Schmerzen und Elektrodendislokation, ein generalisierter tonisch-klonischer Anfall postoperativ, zwei vorübergehende Parästhesien, zwei Gangataxien, eine einseitige Fußdystonie, einmal Schwindel, viermal Dysarthrie).

Athauda et al. [343] berichten eine Serie von drei Patienten mit primärem OT mit kohärentem 16-17 Hz Beintremor, die eine beidseitige Vim-THS erhielten. Die Trajektorie der quadripolaren DBS-Elektroden wurde so geplant, dass der unterste Kontakt in der kaudalen Zona incerta und der oberste Kontakt im thalamischen ViM-Areal lag, während die beiden mittleren Kontakte im subthalamischen

Bereich direkt unterhalb des ViM lagen. Alle drei Patienten zeigten eine deutliche Symptomverbesserung mit einer Verlängerung der Standzeit bis zum Auftreten von Standunsicherheit. Zwei Patienten hatten mit Nachbeobachtungszeiten von 12 und 24 Monaten eine anhaltend gute Wirkung. Beim dritten Patienten musste ein Monat nach der Operation das THS System wegen Infektion explantiert werden. Die Stimulationsfrequenzen lagen bei 130 Hz, die Stimulationsamplituden zwischen 1,5 und 3,0 V, und die Pulsbreite zwischen 60 µs. Die effektivste Stimulation wurde durch die Kontakte im subthalamischen Bereich erreicht.

[344] berichten von 2 Patienten, die nach erfolgloser SCS eine Vim-THS erhielten und darunter beim offenen Vergleich zwischen aus- und eingeschaltetem Stimulator eine deutliche Verlängerung ihrer Stehzeit von 58 s auf 108 s und von 30 s auf 5 Minuten erfuhren.

Zusammenfassend gibt es zur Therapie mit Vim-THS nur kleine Fallserien und Einzelfallberichte. Ein Therapieversuch ist daher nur im Einzelfall zu erwägen, und für letztere eine offene Empfehlung ausgesprochen.

PICO Frage: Führt bei Patient*innen mit primärem orthostatischem Tremor die elektrische epidurale Hinterstrangstimulation (spinal cord stimulation, SCS) im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Symptombesserung?

Empfehlung

Auf eine elektrische epidurale Hinterstrangstimulation (spinal cord stimulation, SCS) kann beim primären orthostatischen Tremor verzichtet werden. ⇔

Konsensstärke: 100,0 %

Blahak et al.[345] untersuchten in einer offenen Studie an 4 Patienten mit primärem OT die Wirkung einer elektrischen epiduralen Hinterstrangstimulation (spinal cord stimulation, SCS) in Höhe TH11/12. Outcome Parameter waren die Zeitdauer, still stehen zu können, und eine Patienten-Selbstbewertungsskala (PSR) (0 = schlecht bis 6 = ausgezeichnet). Außerdem wurden EMG Ableitungen verschiedener Beinmuskeln durchgeführt, um Tremoraktivität mit und ohne SCS postoperativ abzuschätzen. Postoperative Teststimulationen zeigten, dass sich die Stehzeit bei allen vier Patienten verbesserte, wenn stimulationsinduzierte Parästhesien der Beine wahrgenommen wurden. Die Stimulationsparameter wurden individuell für jeden Patienten optimiert. Alle Patienten erhielten eine bipolare Stimulation mit einer Frequenz von 130 Hz. Die Pulsbreite lag zwischen 120 und 300 µs und die Spannung variierte zwischen 2,5 und 7,0 V. Mit chronischer SCS zeigten alle vier Patienten eine Symptomverbesserung. Die mittlere Stehzeit verbesserte sich von 51 ± 47 s, (Bereich 4-120 s) präoperativ auf 220 ± 184 s (Bereich 10-480 s) mit SCS bei der letzten verfügbaren Nachuntersuchung. Tremor-Aktivität im EMG des vorderen Schienbeinmuskels reduzierte sich um 30-60 % mit SCS im Vergleich zu ohne SCS. Die Nachbeobachtungszeiträume lagen zwischen 34 und 133 Monaten. Hinsichtlich der Selbsteinschätzung bewertete ein Patient das Ergebnis als sehr gut (PSR 5), zwei Patienten als gut (PSR4), und ein Patient als mäßig (PSR 3). Es wurden keine Nebenwirkungen berichtet.

Chiang et al.[344] berichten von 2 Patienten mit OT, die durch eine SCS keine klinische Besserung erfuhren.

Zusammenfassend gibt es zur Therapie mit SCS nur 2 kleine Fallserien. Eine Aussage zur Wirksamkeit kann nicht getroffen werden. Es wurde eine offene Empfehlung gegen den Einsatz beim orthostatischen Tremor abgegeben.

2.8 Funktioneller Tremor

2.8.1 Definition und Klassifikation

Definition: Funktionelle Bewegungsstörungen gehören zum Spektrum der funktionellen neurologischen Störungen, die zu den häufigsten Erkrankungen im klinischen Alltag zählen (Siehe auch S3-Leitlinie "Funktionelle Körperbeschwerden", AWMF-Registernr. 051/001). In der älteren Literatur werden verschiedene Bezeichnungen für funktionellen neurologischen Störungen verwendet, unter anderem Konversionsstörung, psychogene-, dissoziative-, somatoforme-, nicht-organische, und medizinisch nicht erklärbare Störung.

Funktionelle Bewegungsstörungen sind definiert als klinische Syndrome die durch abnormale und vom Betroffenen als unwillkürlich wahrgenommene Bewegungen gekennzeichnet sind, die aber inkonsistent, ablenkbar und inkongruent mit „organischen“ Bewegungsstörungen sind. Zwischen 2 und 25% der Patienten in Bewegungsstörungsambulanzen haben eine funktionelle Bewegungsstörung. In ungefähr 10% begleiten funktionelle Bewegungsstörungen eine organische Bewegungsstörung.

Der funktionelle Tremor ist die häufigste funktionelle Bewegungsstörung. Die Diagnosestellung erfolgt nicht per Ausschluss, sondern anhand definierter positiver Kennzeichen aus Anamnese und klinischer Untersuchung. Wie auch bei den meisten ‚organischen‘ Tremores existiert kein einzelnes diagnosesicherndes Zeichen, es muss immer das Gesamtbild beurteilt werden. Als positive Hinweise aus der Anamnese gelten plötzlicher Tremor-Beginn, Triggerfaktoren (physischer Natur wie z.B. ein Unfall oder eine akute Erkrankung oder aktuelle Belastungen), Fluktuationen im Verlauf (eventuell mit Remissionen), Variabilität der Beschwerden im Verlauf, Komorbidität mit psychischen Erkrankungen (vor allem Angst, Depression) sowie andere funktionelle Begleitbeschwerden (häufig Schmerzen und Fatigue).

Positive Symptome und Zeichen in der klinischen Untersuchung sind ungewöhnliche Kombinationen aus Ruhe, Halte- und kinetischem Tremor, Variabilität in der Phänomenologie während der Untersuchung und erhöhte Aufmerksamkeit zum betroffenen Körperteil. Wichtigstes Kennzeichen des funktionellen Tremors ist eine Änderung der Tremor-Charakteristika bis hin zum Sistieren des Tremors während kognitiver oder motorischer Ablenkungsaufgaben. Ebenfalls charakteristisch ist das sogenannte ‚Entrainment‘ (Anpassung der Tremorfrequenz an die Frequenz einer mit einem anderen Körperteil durchgeführten repetitiven Aufgabe). Manchmal lässt sich der funktionelle Tremor durch suggestive Maßnahmen beeinflussen. Es gilt auch als typisch für den funktionellen Tremor, wenn Ablenkungsaufgaben nicht korrekt durchgeführt werden können. Weitere positive Zeichen sind Ko-

Kontraktion von Agonisten und Antagonisten sowie Synchronizität des Tremors bei mehreren betroffenen Körperteilen. [346]

Klassifikation: In der aktuellen Tremorklassifikation wird Tremor entlang zweier Achsen klassifiziert. Achse 1 beschreibt die klassischen Merkmale des funktionellen Tremors wie plötzliches Auftreten des Tremors, schwankender Verlauf, Inkonsistenz und Inkongruenz der Symptome. [8] Ätiologisch wird der Funktionelle Tremor klar abgegrenzt von willkürlich produzierten Tremores (Simulation, Artifizielle Störung). Ihre Unterscheidung bleibt schwierig, Simulation gilt in der klinischen Praxis jedoch als selten. [347]

Ergänzende Untersuchungen: In schwierigen Fällen ist ergänzend zur klinischen Untersuchung eine Tremor-Analyse mit Akzelerometrie und Oberflächen-EMG hilfreich. Eine Vielzahl von elektrophysiologischen Techniken sind in der Differentialdiagnostik des funktionellen Tremors nützlich. Diese werden hauptsächlich verwendet, um die elektrophysiolgischen Korrelate der klinischen Untersuchung wie Entrainment, Ablenkbarkeit, Fehler bei Durchführung motorischer Aufgaben, Co-Kontraktion, Synchronizität und Amplitudenzunahme des Haltetremors bei Verwendung eines Gewichtes zu demonstrieren und zu objektivieren. [348] Zur Unterscheidung vom Parkinson-Tremor kann in unklaren Fällen ein DaT-SPECT sinnvoll sein. [346] Wichtig zu bedenken ist, dass die Diagnose eines funktionellen Tremors nicht das Vorhandensein einer anderen neurologischen Störung ausschließt, denn Komorbiditäten sind keine Seltenheit. [349]

Allgemeine Hinweise zur Behandlung funktioneller Körperbeschwerden: hierzu möchten wir auf die aktuelle S3 Leitlinie "Funktionelle Körperbeschwerden" verweisen. Die Diagnose eines funktionellen Tremors wird im Allgemeinen von einer Neurologin oder einem Neurologen gestellt. Eine empathische und erklärende Diagnosevermittlung gilt als entscheidender erster Therapieschritt. Eine kurze Latenz bis zur Diagnosestellung und Diagnoseakzeptanz begünstigt die Diagnose. [346] Eine professionell-empathische Haltung, eine reflektierte Kommunikation und Information, ein sorgfältiger, zurückhaltender Umgang mit Diagnostik und eine gute interdisziplinäre Kooperation sowie vor allem aktive und auf Selbstwirksamkeit zielende Interventionen sind meist wirksamer als passive und organbezogene Maßnahmen (siehe S3 Leitlinie "Funktionelle Körperbeschwerden). Eine multimodale Therapie unter Einbeziehung von Psychiater, Psychosomatiker, Psychotherapeuten, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten und anderen Komponenten kann je nach Schweregrad der Beeinträchtigung und abhängig von Komorbiditäten in einem ambulanten Setting, teilstationär oder stationär erfolgen, wobei der behandelnde Neurologe der Hauptansprechpartner bleibt.

2.8.2 Medikamentöse Behandlung

Führt bei Patient*innen mit Funktionellem Tremor eine bestimmte medikamentöse Therapie im Vergleich zu keiner zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Medikamentöse Therapien gegen Tremor sollten nicht generell zur Therapie des funktionellen Tremors eingesetzt werden. ⇓

Antidepressiva können bei entsprechenden Komorbiditäten (Depression, Angststörung) erwogen werden. ⇔

Konsensstärke: 100,0 %

Hintergrundtext

Lediglich eine kleine unkontrollierte Kohortenstudie untersuchte den Effekt antidepressiver Therapie auf psychogene Bewegungsstörungen (EBM QA 33%). [350] 16 von 23 eingeschlossenen Patienten hatten einen psychogenen Tremor. 15 Patienten willigten in eine Therapie mit einem Antidepressivum ein und erhielten Citalopram oder Paroxetin, beziehungsweise bei fehlendem Ansprechen nach vier Wochen Venlafaxin. Vier Patienten erhielten zusätzlich unterstützende Psychotherapie oder Familienintervention. 18 Patienten (78%) hatten zusätzlich zur somatoformen Diagnose mindestens 1 Achse-I-Diagnose und 3 Patienten (13%) hatten eine Somatisierungsstörung. Fünf (22 %) hatten zuvor psychiatrischen Kontakt. Neun Patienten (39 %) waren zuvor mit Antidepressiva behandelt worden, aber nur vier (17 %) hatten adäquate Therapieversuche (Dosierung/Dauer) erhalten. Es bestanden keine signifikanten Gruppen Unterschiede in den Patientencharakteristika. Bei den behandelten Patienten verbesserte sich der Depressionsscore (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) signifikant gegenüber dem Ausgangswert ($p < 0{,}01$). Zwei behandelte Untergruppen wurden identifiziert: 10 Patienten (67 %) hatten eine primäre Konversionsstörung, von denen acht deutliche motorische und globale Verbesserungen mit 7 vollständigen Remissionen aufwiesen; fünf (33 %) hatten eine primäre Hypochondrie, Somatisierungsstörung oder eine wahrscheinliche vorgetäuschte Störung/Simulation, von denen sich keiner verbessert hat. Alle Patienten mit primärer Konversionsstörung hatten eine aktuelle oder frühere depressive Störung oder Angststörung im Vergleich zu 40% (N = 2) der Patienten mit zusätzlichen somatoformen Diagnosen. Die Autoren schlussfolgerten, dass chronische funktionelle Bewegungsstörungen mit primären Konversionssymptomen und mit kürzlich aufgetretenen oder aktuellen Depressionen oder Angstzuständen auf Antidepressiva ansprechen können.

Die Wirkung von Tremor-Medikamenten, die bei anderen Tremor-Erkranken wie Parkinson oder Essentiellem Tremor indiziert sind, wurde beim funktionellen Tremor nicht überprüft.

Zusammenfassung:

Eine pharmakologische Behandlung spielt bei funktionellen Bewegungsstörungen nur bei Begleiterkrankungen wie Depressionen, Angstzustände und chronische Schmerzen eine Rolle. [351] Die

Behandlung mit Antidepressiva hat in einer kleinen unkontrollierten Kohortenstudie in der Subgruppe von Patienten mit reiner funktioneller Bewegungsstörung (Konversionsstörung) und begleitender Depression / Angststörung zur Verbesserung motorischer und globaler Outcome-Parameter geführt. [350] Randomisierte kontrollierte oder ausreichend gepowerte Studien wurden bisher nicht durchgeführt. Die Daten reflektieren jedoch die klinische Erfahrung, dass Patienten mit funktionellem Tremor und begleitender Depression / Angststörung im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzeptes von pharmakologischer Intervention profitieren können. Daher wurde eine offene Empfehlung für den Einsatz von Antidepressiva bei funktionellem Tremor bei entsprechenden Komorbiditäten.

Aufgrund der Ätiologie und Pathophysiologie des funktionellen Tremors werden Anti-Tremor-Medikamente zur Therapie des funktionellen Tremors von der Leitliniengruppe nicht als sinnvoll erachtet und es gilt die Patienten vor möglichen Nebenwirkungen vermutlich nicht wirksamer Interventionen zu schützen. Daher wurde trotz fehlender Studiendaten eine starke Empfehlung gegen den Einsatz von Tremor-Medikamenten ausgesprochen. Vorbestehende Tremor-Medikamente, die die Patienten mit funktionellem Tremor aufgrund von Fehldiagnosen oder Verlegenheitsdiagnosen erhalten haben, sollten abgesetzt werden. Es ist oft hilfreich mit dem Ausschleichen der Medikamente zuzuwarten, bis der Patient andere Behandlungsmodalitäten einnimmt und Strategien erlernt hat, um mit sich verschlechternden oder wieder auftretenden Symptomen umzugehen. [351]

Führen bei Patient*innen mit Funktionellem Tremor Botulinumtoxin im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Botulinumtoxin soll nicht zur Behandlung des funktionellen Tremors eingesetzt werden. ⇓⇓

Konsensstärke: 100,0 %

Hintergrundtext

Botulinumtoxin hat sich in den letzten Jahrzehnten als nützliche Therapie in der Behandlung von Bewegungsstörungen im Zusammenhang mit Muskelüberaktivität, wie der Dystonie, aber auch Tics und Tremor, etabliert. Botulinumtoxin hemmt sie vesikuläre Freisetzung von Acetycholin aus Nervenendigungen und führt somit zu einer passageren Chemodenervation cholinerger Synapsen an glatter und quergestreifter Muskulatur bzw. Drüsengewebe. Der Wirkungsmechanismus von Botulinumtoxin ist jedoch. So gibt es in der Dystonie zum Beispiel Hinweise für Botulinumtoxin induzierte plastische Veränderungen im Gehirn. [352]

Es liegt eine doppelblinde, randomisierte, Placebokontrollierte Studie mit offener Extensionsphase zur Wirksamkeit von Botulinumtoxin bei funktionellem Tremor und funktionellem Myoklonus vor (EBM QA 88%). Zuvor hatten Fallberichte über vielversprechende Wirkungen von Botulinumtoxin bei funktionellen Bewegungsstörungen berichtet. Insbesondere bei funktioneller Dystonie traten auch

große Placebo-Effekte auf. Die Autoren hypothesierten, dass Botulinumtoxin die Wiederherstellung des abnormalen Bewegungsmusters bewirkt und daher wirksamer als Placebo ist.

48 Patienten mit chronischen funktionellen Beschwerden (Tremor, Jerks) wurden randomisiert zu zwei Folgebehandlungen mit Botulinumtoxin oder Placebo mit einem Abstand von 3 Monaten.

Der primäre Endpunkt wurde von geblindeten Untersuchern auf der dichotomisierten Clinical Global Impression-Improvement Scale (CGI-I) (Verbesserung vs. keine Veränderung oder Verschlechterung) nach 4 Monaten bewertet. Anschließend wurden alle Patienten in einer zehnmonatigen Open-Label-Phase mit Botulinumtoxin behandelt. Es wurde kein Unterschied zwischen Botulinumtoxin (65.0%) und Placebo (56.5%) bezüglich des primären Endpunkts gefunden (p=0.77). Auch die sekundären Endpunkte (Schwere der Symptome, Krankheitslast, Behinderung, Lebensqualität und psychiatrische Symptome) zeigten keine Gruppenunterschiede. Als Limitation ist zu erwähnen, dass nur 20% der gescreenten Patienten eingeschlossen wurde, womit die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse in Frage zu stellen ist. Die offene Phase zeigte eine Verbesserung des CGI-I bei 19/43 (44,2 %) der verbleibenden Patienten mit einer Gesamtverbesserung von 35/43 (81,4 %) im Vergleich zum Ausgangswert. Somit wurden in dieser randomisierten kontrollierten doppelblinden Studie keine Hinweise auf verbesserte Ergebnisse bei Patienten mit funktionellem Tremor /funktionellem Myoklonus, die mit Botulinumtoxin im Vergleich zu Placebo behandelt wurden gefunden. Die Reaktion auf Placebo war jedoch sehr groß. Die Studie unterstreicht das Verbesserungspotenzial von Patienten mit chronischen funktionellen Bewegungsstörungen. Trotz der möglichen ethischen Probleme plädieren die Autoren für die weitere Erforschung von Placeboähnlichen Therapien bei funktionellen Bewegungsstörungen.

Zusammenfassung:

In einer randomisierten kontrollierten doppelblinden Studie fanden sich keine Hinweise auf verbesserte Ergebnisse bei Patienten mit funktionellem Tremor /funktionellem Myoklonus, die mit Botulinumtoxin im Vergleich zu Placebo behandelt wurden gefunden. [352] Die Reaktion auf Placebo war jedoch sehr groß. Placebo-Therapien bei funktionellen neurologischen Störungen bringen ethische Probleme mit sich und die Wirksamkeit von klar als solchen definierten Placebo-Therapien beim funktionellen Tremor wurde nicht untersucht. Unter Berücksichtigung der Studienlage und einer Nutzen/Risiko Evaluierung wurde eine starke Empfehlung gegen den Einsatz von Botulinumtoxin beim funktionellen Tremor ausgesprochen.

2.8.3 Nicht medikamentöse Therapien

Führt bei Patient*innen mit Funktionellem Tremor spezialisierte Physiotherapie im Vergleich zu keiner Therapie oder Standard-Physiotherapie zu einer nachweisbaren klinischen Verbesserung?

Empfehlung

Patienten mit funktionellem Tremor sollen eine Spezialisierte Physiotherapie mit Aufklärung, Umschulung von Bewegungen und langfristigem Fokus auf Selbstmanagement erhalten. ⇑⇑

Konsensstärke: 100,0 %

Hintergrundtext

Es gibt zunehmend evidenzbasierte Hinweise, dass Patienten mit funktionellen motorischen Störungen von körperlicher Rehabilitation profitieren. 2015 wurde von einer Expertengruppe aus Physiotherapeuten, Neurologen und Neuropsychiatern eine Konsensempfehlung basierend auf vorhandener Evidenz und Expertenmeinung verfasst. Die Autoren empfehlen physiotherapeutische Behandlung basierend auf einem biopsychosozialen ätiologischen Modell mit Fokus auf Krankheitsüberzeugungen, fehlgesteuerter Aufmerksamkeit auf betroffene Körperregionen und abnormalen Bewegungsmustern. Die Behandlung umfasst Edukation, Bewegungsumschulung („movement retraining“) und Selbstmanagementstrategien in einem positiven, empathischen und nicht wertenden Kontext. Im Konsensuspaper werden auch konkret Strategien zur Behandlung des funktionellen Tremors vorgestellt. [353]

In einer prospektiven unkontrollierten ungeblindeten Kohortenstudie (EBM QA 39%) wurden Praktikabilität und Outcome eines 5-tägigen Pilot-Physiotherapieprogramms überprüft. [354] 47 Patienten mit funktionellen motorischen Störungen (davon hatten 9 Patienten einen funktionellen Tremor) wurden aus einer Spezialambulanz für Bewegungsstörungen rekrutiert und zur Baseline, Ende der Intervention und nach 3 Monaten untersucht. Die Intervention bestand aus spezialisierter Physiotherapie mit Aufklärung und Umschulung von Bewegungen mit einem langfristigen Fokus auf Selbstmanagement. Jeder Patient erhielt innerhalb von 5 Tagen bis zu 8 Physiotherapie-Sitzungen in einem tagesklinischen Setting. 47 Patienten beendeten das Programm und 65% bewerteten ihre Symptome als „sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“, was sich nach 3 Monaten auf 55% verringerte. Bei der Nachuntersuchung gab es eine signifikante Verbesserung der physischen Domänen des SF-36, der Berg Balance Scale und des 10 Meter Timed Walking Tests. Die erhobenen Skalen zur psychischen Gesundheit haben sich nicht geändert. [354]

Dieselbe Gruppe führte in weiterer Folge eine große randomisierte monozentrische Machbarkeits-Studie zu spezialisierter Physiotherapie durch (EBM QA 75%). [355] Patienten mit einer klinisch etablierten Diagnose einer funktionellen motorischen Störung nach dem Zufallsprinzip der Intervention (spezialisierte Physiotherapie) oder einer Behandlung wie gewohnt unterzogen. Messungen der Durchführbarkeit und des klinischen Ergebnisses wurden nach 6 Monaten gesammelt und bewertet. 60 Personen wurden über einen Zeitraum von neun Monaten rekrutiert. 29 Patienten in der Interventionsgruppe (davon 5 mit funktionellem Tremor) und 28 Kontrollteilnehmer (davon

vier mit funktionellem Tremor) beendeten die Studie. Das Programm bestand aus acht Sitzungen spezialisierter Physiotherapie an fünf aufeinander folgenden Tagen mit einer Dauer von jeweils 45 bis 90 Minuten in tagesklinischem Setting. Jede Sitzung umfasste Aufklärung, Umschulung von Bewegungen und die Entwicklung eines Managementplans. Patienten in der Kontrollgruppe wurden zu ambulanter neurologischer Physiotherapie überwiesen, wobei kein Versuch zur Standardisierung unternommen wurde. Die Akzeptanz der Intervention war hoch und es gab keine unerwünschten Ereignisse. Mit dem Vorbehalt, dass die Studie in erster Linie als Machbarkeitsstudie durchgeführt wurde, berichteten die Autoren über einen moderaten bis großen Behandlungseffekt. Nach 6 Monaten bewerteten 72% der Interventionsgruppe ihre Symptome als verbessert, verglichen mit 18% in der Kontrollgruppe. Es gab einen moderaten bis großen Behandlungseffekt über eine Reihe von Endpunkten, einschließlich drei von acht Short Form 36 (SF36) -Domänen (d = 0,46–0,79). Die physikalische Funktion von SF36 erwies sich als geeignetes primäres Ergebnismaß für eine zukünftige Studie. [355] Zusammenfassend zeigte diese Machbarkeitsstudie hohe Rekrutierungs-, Retentions- und Akzeptanzraten und eine große Wahrscheinlichkeit kosteneffektiv zu sein. Die Größe des klinischen Effekts war moderat bis groß bei nur wenig oder keiner Änderung im Kontrollarm. Die Rekrutierung für eine große multizentrische randomisierte kontrollierte Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit der spezialisierten Physiotherapie bei Patienten mit funktionellen motorischen Störungen (Physio4FMD) begann Ende 2018. Geplant ist der Einschluss von 264 Patienten mit funktionellen motorischen Störungen und Randomisierung in Studienintervention (spezialisiertes Physiotherapieprotokoll) oder die Behandlung wie gewohnt (Überweisung zur ambulanten Physiotherapie mit Eignung für Menschen mit neurologischen Symptomen). Die Intervention besteht aus neun Sitzungen innerhalb von drei Wochen plus einer Follow-Up-Visite nach 3 Monaten. [356]

In einer retrospektiven Kohortenstudie (EBM QA 40%) untersuchten die Autoren den Zusammenhang zwischen Therapie-Adhärenz und dem klinischen Ergebnis in einem ambulanten krankenhausbasierten Physiotherapieprogramm. Die medizinischen Aufzeichnungen von 50 konsekutiven Patienten mit funktionellen motorischen Störungen (davon 12 mit funktionellem Tremor) wurden überprüft. Die physikalische Therapie umfasste eine einstündige Erstbewertung und die Entwicklung individueller Behandlungspläne, die sich an veröffentlichten Konsensempfehlungen orientierten. Die Anzahl der Sitzungen war nicht vordefiniert. Im Allgemeinen wurden wöchentliche Sitzungen mit einem Ziel von 6 bis 12 Sitzungen angestrebt. Die Daten wurden über einen Zeitraum von 4 Monaten analysiert. Das primäre Ergebnis war eine klinische Verbesserung, definiert als die Fähigkeit, eine letzte Sitzung asymptomatisch zu tolerieren, oder der Nachweis einer „deutlichen Verbesserung“ in der letzten Sitzung. In univariaten Analysen gab es eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen der Anzahl der besuchten Sitzungen und der klinischen Verbesserung.

Zusammenfassung:

Zum jetzigen Zeitpunkt kann anhand der vorliegenden Studien die Wirksamkeit eines spezialisierten Physiotherapie-Programms im Vergleich zu Standard-Physiotherapie bei Patienten mit funktionellem Tremor nicht abschließend beurteilt werden kann. Die vorliegenden Studien, unter anderem eine gut konzipierte randomisiert kontrollierte Machbarkeitsstudie, weisen jedoch auf eine Überlegenheit der spezialisierten Physiotherapie mit Aufklärung und Umschulung von Bewegungen mit einem langfristigen Fokus auf Selbstmanagement bei Patienten mit motorischen funktionellen Störungen

einschließlich funktionellem Tremor hin. [354, 355] Die Anzahl der Sitzungen in den genannten Studien war 8-9 Sitzungen an 5 aufeinanderfolgenden Tagen. Ein positiver Zusammenhang zwischen Anzahl der besuchten Sitzungen und der klinischen Verbesserung wurde gefunden. [357] Es traten keine Nebenwirkungen auf, sodass nach Abwägung von Nutzen und Schaden der Intervention eine starke Empfehlung ausgesprochen wurde.

Führt bei Patient*innen mit Funktionellem Tremor eine spezielle psychotherapeutische Verfahren im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Generell werden bei funktionellen Körperbeschwerden wissenschaftlich gut fundierte psychotherapeutisches Verfahren, wie beispielsweise eine (kognitive) Verhaltenstherapie, psychodynamische Psychotherapie oder Hypnotherapie empfohlen (siehe S3 Leitlinie "Funktionelle Körperbeschwerden").

(Kognitive) Verhaltenstherapie

Empfehlung

Patienten mit funktionellem Tremor sollten eine Kognitive Verhaltenstherapie und wenn nicht verfügbar eine auf der Kognitiven Verhaltenstherapie basierte Selbsthilfe erhalten. ⇑

Konsensstärke: 100,0 %

Hintergrundtext

Kognitive Verhaltenstherapie (CBT) ist eine strukturierte, zeitlich begrenzte Therapie, die Patienten darin unterstützt zu erkennen, wie sich das Denken auf emotionale Zustände oder bestimmte Verhaltensweisen auswirkt, mit dem Ziel Veränderungen in der Wahrnehmung und im Verhalten in Bezug auf Bewegungen und zwischenmenschliche Funktionen hervorzurufen. Während diese Behandlung in der Regel strukturiert durchgeführt wird, kann sie auf den individuellen Patienten aufgrund dessen Erfahrungen und kognitiven Rahmenbedingungen zugeschnitten werden.

Fünfzehn Patienten mit funktionellem Tremor wurden vor und nach 12 Wochen CBT klinisch und mittels funktioneller MRT mit motorischen und Emotionsaufgaben unterzogen (EBM QA 67%). [358] Der fMRI-Ausgangswert wurde mit denen von 25 gesunden Kontrollen verglichen. Der wichtigste klinische Endpunkt war der von einem verblindeten Arzt erhobene Tremor-Score aus der Bewertungsskala für funktionelle (psychogene) Bewegungsstörungen (PMDRS). CBT-Responder wurden als solche mit einer PMDRS-Score-Reduktion> 75% definiert. Die Intervention bestand aus 12 wöchentlichen ambulanten einstündigen CBT-Sitzungen gefolgt von einer bestimmten Hausaufgabe, die auf den Ergebnissen der jeweiligen Sitzung aufbaute. Der Schwerpunkt lag auf Perioden der Tremor-Exazerbation zwischen den Sitzungen, wobei diese als Gelegenheit genutzt wurden, in Zusammenhang stehende automatisierte Gedanken mittels Gedankenüberwachung zu erfassen und mögliche kognitive Verzerrungen zu untersuchen, die ihnen möglicherweise vorausgegangen sind.

Die CBT reduzierte den Schweregrad des Tremors deutlich ($p < 0{,}01$), wobei in 73,3% der Kohorte eine Remission / Beinahe-Remission erreicht wurde. Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zeigten

Patienten mit funktionellem Tremor während der Verarbeitung von Emotionen zu Studienbeginn eine erhöhte Aktivierung im anterioren cingulären / paracingulären Kortex und eine verringerte Aktivierung nach CBT (p = 0,012 für CBT-Responder), wobei die Aktivitätsveränderung mit der Ausprägung der Baseline-Depression korrelierte (r = 0,75, p <0,01). Die Studie bietet Klasse III Evidenz für die Wirksamkeit von CBT bei funktionellem Tremor.

Oft gibt es in der Praxis große Hindernisse in der Verfügbarkeit / Bereitstellung von CBT für Patienten mit funktionellen Beschwerden. In einer randomisierte kontrollierte Parallelgruppenstudie, in welche 127 Patienten mit funktionellen neurologischen Symptomen (19 davon hatten einen funktionellen Tremor) eingeschlossen wurden, wurde daher die Wirksamkeit einer Zusatztherapie mit CBT-basierter geführter Selbsthilfe im Vergleich zur Standard-Versorgung untersucht (EBM QA 72%). [359] Die CBT- basierte geführte Selbsthilfe umfasste ein Selbsthilfehandbuch und 4 halbstündige Beratungssitzungen. Das primäre Ergebnis war die selbstbewertete Gesundheit auf einer 5-Punkte-Skala zur klinischen globalen Verbesserung (CGI) nach 3 Monaten. Sekundäre Endpunkte wurden nach 3 und 6 Monaten erhoben. Im aktiven Studienarm berichteten Patienten über eine größere Verbesserung des primären Ergebnisses (angepasste Odds Ratio für den CGI 2,36 [95% - Konfidenzintervall 1,17–4,74; p=0,016]). Der absolute Unterschied im Verhältnis „besser“ oder „viel besser“ betrug 13% (die zur Behandlung benötigte Anzahl betrug 8). Nach 6 Monaten war der Behandlungseffekt für den CGI statistisch nicht mehr signifikant, zeigte sich jedoch in einer Verbesserung der Symptome und in der körperlichen Funktionsfähigkeit. Diese Studie liefert Evidenz der Klasse III, dass eine CBT-basierte geführte Selbsthilfe die allgemeine Gesundheit, gemessen am CGI, bei Patienten mit funktionellen neurologischen Symptomen verbessert und dass deren Einsatz machbar ist.

Zusammenfassung:

Zum jetzigen Zeitpunkt kann anhand der vorliegenden Studien die Wirksamkeit von Kognitiver Verhaltenstherapie (CBT) auf den funktionellen Tremor nicht abschließend beurteilt werden kann. In einer prospektiven nicht kontrollierten Studie, an der 15 Patienten mit funktionellem Tremor fand sich nach 12 wöchentlichen Sitzungen mit Kognitiver Verhaltenstherapie (CBT) eine signifikante Tremor-Reduktion. Eine (Beinahe-)Remission fand sich bei 73.3% der Patienten. [358] In einer randomisierte kontrollierte Parallelgruppenstudie fand sich bei Zusatztherapie mit CBT-basierter geführter Selbsthilfe im Vergleich zur Standard-Versorgung nach drei Monaten eine signifikante klinisch globalen Verbesserung. [359] Nach Nutzen-Risiko-Abwägung wurde eine Empfehlung ausgesprochen.

Psychodynamische Psychotherapie

Empfehlung

Psychodynamische Therapie kann bei Patienten mit funktionellem Tremor und guter Krankheitseinsicht, guter Motivation zur Therapie und vermutetem Auslöser erwogen werden.
⇔

Konsensstärke: 100,0 %

Hintergrundtext

Die Psychodynamische Therapie (PDP) beginnt mit der Erforschung früher Lebenserfahrungen und der Atmosphäre rund um die Herkunftsfamilie des Patienten. Anschließend wird untersucht, ob diese Erfahrungen mit den aktuellen Lebenserfahrungen, problematischen Emotionen und Verhaltensweisen des Patienten korrelieren.

Ziel ist es zunächst, das Bewusstsein für die mögliche Beziehung zwischen historischen Erfahrungen und heutigen Problemen und Symptomen zu schärfen. Zweitens besteht das Ziel darin, neue Denkmuster und Bewältigungsstrategien zu entwickeln, die die Symptome reduzieren.

Von 20 konsekutiven Patienten mit funktioneller Bewegungsstörung willigten 10 zur Teilnahme an einer einfach-geblindeten klinische Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit von PDP bei funktionellen Bewegungsstörungen ein (EBM QA 54%). [360] Acht von neun Patienten die die Studie beendeten hatten einen funktionellen Tremor. Die Änderung der Gesamtpunktzahl in der PMDRS war als primäre Outcome Variable definiert. Sekundäre Endpunkte waren Veränderungen der GAF (Global Assessment of Function), der Hamilton-Depression und der Beck-Angstskala. Die Behandlung umfasste 12 Wochen (1 h / Woche) individuelle ambulante PDP mit demselben Studienpsychiater. Der Psychiater verwendete nach seinem klinischen Urteil auch Antidepressiva oder angstlösende Medikamente, um gleichzeitig bestehende Angstzustände oder Depressionen wirksam zu behandeln. Der PMDRS-Gesamtscore und auch der Funktionsscore verbesserten sich signifikant nach der Behandlung. Sieben Patienten zeigten eine Verbesserung um 52-100% (Mittelwert 75%), bei zwei Patienten kam es zu einer Verschlechterung im PMDRS bei gleichbleibendem oder verbessertem GAF-Score.

Eine kleine randomisierte 6-monatige Cross-Over-Studie wurde bei 15 Patienten mit funktionellen Bewegungsstörungen beendet, um die Wirkung einer 3-monatigen PDP gefolgt von 3-monatiger Beobachtung durch den Neurologen (n=7) versus 3-monatiger Beobachtung durch den Neurologen gefolgt von 3-monatiger PDP (n=8) zu bewerten (EBM QA 31%). [361] Die Patienten wurden zu Studienbeginn, nach 3 und nach 6 Monaten untersucht. Die Veränderung ihrer Bewegungsstörung wurde anhand einer Änderung der klinischen globalen Abdruckskala (CGI-c), Depressionen und Angstzuständen anhand der Hamilton-Depressionsskala (HAM-D) und des Beck-Angstinventars (Beck-A) bewertet. Während der sechsmonatigen Studie waren die funktionelle Bewegungsstörung, Depressionen und Angstzustände signifikant verbessert, aber die Zeit war der bestimmende Faktor ohne einen Effekt der Behandlungszuordnung. Wichtige Limitationen sind die fehlende Standardisierung der PDP, weiters waren nur 40% der gescreenten Patienten bereit zu einer Studienteilnahme und 35% brachen die Teilnahme verfrüht ab, schließlich waren auch medikamentöse Änderungen während der Studienzeit erlaubt. Zusammenfassend zeigte diese Studie, die alle Patienten über 6 Monate in einem medizinischen System hielt, eine Verbesserung der funktionellen motorischen Symptome, Depressionen und Angstzustände ohne spezifischen zeitlichen Zusammenhang mit PDP im Vergleich zu neurologischer Beobachtung und Unterstützung. [361]

Eine retrospektive Kohorten-Studie analysierte die Daten-Analyse von 30 Patienten mit funktionellen Bewegungsstörungen, davon 13 mit funktionellem Tremor, die von 2008 bis 2014 am Emory University Medical Center zur PDP überwiesen wurden (EBM QA 23%). [362] PDP-Sitzungen wurden in 3

Gruppen unterteilt (1 Besuch, 2–5 Besuche, >5 Besuche). Nach Einschätzung durch einen Bewegungsstörungs-Spezialisten war der Therapieerfolg bei 10 Patienten gut (nahezu Symptomfreiheit), bei 8 mäßig (geringe Besserung) und bei 9 schlecht (keine Besserung). Die mittlere Dauer der Symptome zwischen zwei Gruppen („gut“ gegen „schlecht“) war statistisch nicht signifikant (p = 0,11), die mittlere Anzahl der PDP-Besuche zeigte einen Trend zur Signifikanz (p = 0,053). In allen Fällen mit guten Ergebnissen wurden Auslöser identifiziert, und eine Mehrheit (60%) war für die Diagnose empfänglich und hatte gute Einsicht. Die Studie umfasste nur Patienten, die bereit waren PDP zu versuchen. Die Anzahl jener Patienten denen PDP empfohlen wurde, die dies jedoch nicht umsetzten, wurde nicht untersucht. Ob der Erfolg auf eine Reaktion auf PDP, auf einen Placebo-Effekt oder eine unterstützende Behandlung zurückzuführen ist bleibt unklar. Die Autoren schlussfolgerten, dass das Ansprechen auf PDP bei 60% der Patienten ein ermutigendes Ergebnis ist. [362]

Zusammenfassung:

Zum jetzigen Zeitpunkt kann anhand der vorliegenden Studien die Wirksamkeit von Psychodynamischer Therapie (PDP) auf den funktionellen Tremor nicht abschließend beurteilt werden. In einer randomisierten Cross-over Studie fand sich keine überlegene Wirkung einer 3-monatigen PDP im Vergleich zu 3-monatiger Beobachtung durch den Neurologen.[361] In einer nicht-kontrollierten Studie wurde eine signifikante motorische Verbesserung nach 12 wöchentlichen PDP Sitzungen gefunden, [360] ebenso fand sich in einer retrospektiven Studie eine Verbesserung von 60% der Patienten nach PDP. [362] Vorherzusehen, welche Patienten mit funktionellem Tremor auf eine Behandlung mit PDP ansprechen werden bleibt eine Herausforderung. Größere und längere kontrollierte Studien sind erforderlich, um diese Fragen zu klären. Unter Berücksichtigung der Studienlage und einer Nutzen/Risiko Evaluierung wurde eine offene Empfehlung vor allem für Patienten mit guter Krankheitseinsicht, guter Motivation zur Therapie und vermutetem Auslöser ausgesprochen.

Hypnotherapie

Empfehlung

Hypnose kann im Einzelfall im Rahmen eines multidisziplinären Behandlungsprogramms erwogen werden.⇔

Konsensstärke: 100,0 %

Hintergrundtext

Eine randomisierte kontrollierte Studie untersuchte den zusätzlichen Effekt von Hypnose bei Patienten mit funktionellen motorischen Störungen, die an einem stationären achtwöchigen umfangreichen Behandlungsprogramm teilnahmen (EBM QA 53%). [363] Letzteres umfasste Gruppentherapien bestehend aus Gruppenpsychotherapie, Training sozialer Kompetenzen, einer Planungsgruppe (zur Formulierung und Bewertung von Behandlungszielen), kreativer Therapie und Sport. Von 49 eingeschlossenen Patienten, wurde die Studie von 45 Patienten (davon hatten sieben

einen funktionellen Tremor) beendet. Die aktive Gruppe (n=24) erhielt zusätzlich zur „Kontrollbehandlung“ (n=21) hypnotische Behandlungen mit 8 wöchentlichen Sitzungen von je 1 h Dauer. Die primären Ergebnismaße waren die Video-Bewertungsskala für motorische Konversionssymptome, ICD -„Disability Code Items“ und Symptom-Checkliste-90. Für die Gesamtgruppe wurden klinisch signifikante Behandlungsergebnisse für alle primären Ergebnismaße gefunden. Die Anwendung von Hypnose hatte keinen zusätzlichen Einfluss auf das Behandlungsergebnis. Die Hypnotisierbarkeit war nicht prädiktiv für das Behandlungsergebnis. Die Autoren schlussfolgerten, dass ein umfassendes Behandlungsprogramm mit oder ohne Hypnose bei Patienten mit langjährigen funktionellen Symptomen wirksam ist.

Zusammenfassung:

Zum jetzigen Zeitpunkt kann anhand der vorliegenden Studien die Wirksamkeit von Hypnotherapie auf den funktionellen Tremor nicht abschließend beurteilt werden. In einer randomisierten kontrollierten Studie fand sich kein zusätzlicher Effekt von Hypnose bei Patienten mit funktionellen motorischen Störungen, die an einem multimodalen stationären Behandlungsprogramm teilnahmen. [363] Eine Generalisierbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund des speziellen Settings nicht möglich. Unter Berücksichtigung der Studienlage und einer Nutzen/Risiko Evaluierung wurde eine offene Empfehlung ausgesprochen.

Führt bei Patient*innen mit Funktionellem Tremor Biofeedback im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

Tremor-Retrainment als Biofeedbackmethode kann zur Therapie des funktionellen Tremors erwogen werden. ⇔

Konsensstärke: 100,0 %

Hintergrundtext

Bei Biofeedback werden Körperfunktionen mit geeigneten Geräten gemessen und rückgemeldet. Dadurch können die Veränderungen im eigenen Körper von Moment zu Moment wahrgenommen werden. Die Rückmeldung ("Feedback") erfolgt meist über einen Computerbildschirm oder über Lautsprecher und ermöglicht diese Funktionen unter willentliche Kontrolle zu bringen.

Bisher wurde eine Machbarkeits-Studie zur Wirksamkeit von Biofeedback bei Funktionellem Tremor publiziert (EBM QA 39 %). [364] 10 Patienten mit funktionellem Tremor wurden in die Studie eingeschlossen. „Retrainment“ wurde geschult durch taktile und auditive externe Hinweise und visuelles Echtzeit-Feedback auf einem Computerbildschirm. Die taktile Stimulation mit visuellem Feedback wurde bei ungefähr 2/3 der Baseline-Tremor-Frequenz für ungefähr 60 Minuten und für weitere 60 Minuten bei 1/3 der Baseline-Tremor-Frequenz verabreicht. Die Patienten wurden angewiesen, Flexion-Extension-Handgelenksbewegungen mit der am stärksten betroffenen Hand entsprechend der Gerätestimulation auszuführen. Während der Ausführung der extern stimulierten

Handgelenkbewegungen wurde das Eindringen des Baseline-Tremors vermieden. Wenn sich der Tremor am Ende einer einzigen 2-stündigen Umschulungssitzung nicht wesentlich besserte, nahm der Patient an einer zweiten und ggf. an einer dritten Sitzung teil. Der primäre Endpunkt war die Subskala Tremor der Ratingskala für psychogene Bewegungsstörungen. Der Tremor verbesserte sich von 22,2 ± 13,39 auf 4,3 ± 5,51 (p = 0,0019) am Ende der Umschulung. Die Besserung hielt bei 6 Patienten für mindestens 1 Woche und bis zu 6 Monate an, wobei bei 4 Patienten zwischen 2 Wochen und 6 Monaten Rückfälle auftraten. Drei Probanden erreichten Tremorfreiheit. Die Autoren schlussfolgerten, dass Tremor-Retraining eine wirksame kurzfristige Behandlungsstrategie bei funktionellem Tremor sein kann. Studien zu langfristigem Nutzen eines Tremor-Retrainings als Ergänzung zu Psychotherapie oder spezialisierter Physiotherapie liegen nicht vor. Insgesamt stärkt die hier untersuchte Umschulungsintervention die Rolle von Rehabilitationsprotokollen bei funktionellen Bewegungsstörungen.

Zusammenfassung:

Zum jetzigen Zeitpunkt kann anhand der vorliegenden Studien die Wirksamkeit von Biofeedback zur Behandlung des funktionellen Tremors nicht abschließend beurteilt werden. In einer kleinen nicht-kontrollierten Studie, an der 10 Patienten mit funktionellem Tremor „Retrainment“ als Biofeedback-Methode erhielten eine signifikante Verbesserung des Tremors. [364] Unter Berücksichtigung der Studienlage und einer Nutzen/Risiko Evaluierung wurde eine offene Empfehlung ausgesprochen.

Führt bei Patient*innen mit Funktionellem Tremor die transkranielle Magnetstimulation (TMS) im Vergleich zu keiner Therapie zu einer nachweisbaren Tremorreduktion?

Empfehlung

1-Hz-Repetitive Magnetstimulation kann in spezialisierten Zentren mit validierten rTMS-Parametern in Erwägung gezogen werden. ⇔

Konsensstärke: 100,0 %

Hintergrundtext

Es wurden zwei Studien publiziert, die die therapeutischen Effekte repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) bei Patienten mit funktionellem Tremor untersuchten.

In einer prospektiven randomisierten Placebo-kontrollierten Studie mit Cross-over Design aus dem Jahr 2017 wurden 33 Patienten mit funktionellen Bewegungsstörungen (13/33 hatten einen Tremor) eingeschlossen (EBM QA 67%). [365] Die Intervention bestand aus repetitiver niederfrequenter (0,25 Hz) Magnetstimulation (rTMS) über dem Kortex kontralateral zu den Symptomen oder über die Spinalwurzeln (RMS- root magnetic stimulation) homolateral zu den Symptomen. Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert: Gruppe 1 erhielt RMS an Tag 1 und TMS an Tag 2, während Gruppe 2 die gleichen Behandlungen in umgekehrter Reihenfolge erhielt. Vor und nach jeder Stimulationssitzung wurde von einem verblindetem Untersucher der Schweregrad der Bewegungsstörungen bewertet. Die Magnetstimulationssitzungen führten bei 22 Patienten (66 %) zu

einer signifikanten Verbesserung (>50%) ohne Unterschied zwischen TMS und RMS. Die Autoren schlussfolgerten, dass der therapeutische Nutzen von TMS bei Patienten mit funktionellen Bewegungsstörungen eher auf einem kognitiven Verhaltenseffekt als auf einer kortikalen Neuromodulation beruht. Dieser kognitiv-behaviorale Effekt könnte durch zwei Hauptmechanismen erfolgen, nämlich durch motorisches Wiedererlernen und Suggestion.

Ziel einer randomisierten, doppelblinden, zweiarmigen, parallel kontrollierten Studie war es, die Wirkung von aktiver und Schein- (Sham)-rTMS auf den funktionellen Tremor zu vergleichen und zu untersuchen, ob die Zugabe von Hypnose dazu beitragen könnte, einen durch rTMS induzierten therapeutischen Effekt zu verlängern (EBM QA 75%). [366] Die Wirkung von 5 aufeinanderfolgenden täglichen Sitzungen aktiver versus Schein rTMS auf den funktionellen Tremor nach 1 und 2 Monaten wurde bei 18 Patienten verglichen. In einer zweiten Open-Label-Phase erhielten alle Patienten 3 wöchentliche Hypnosesitzungen kombiniert mit Einzelsitzungen einer echten rTMS. Der primäre Endpunkt war eine Veränderung der Bewertungsskala für psychogene Bewegungsstörungen nach Monat 1 im Vergleich zum Ausgangswert. Einen Monat nach der Intervention war der mittlere Wert auf der Bewertungsskala für psychogene Bewegungsstörungen in beiden Gruppen gesunken, aber die Unterschiede zum Ausgangswert waren nur in der Gruppe mit aktiver rTMS signifikant ($p < 0{,}001$). Dies blieb nach Monat 2 signifikant ($P < 0{,}001$).

Die signifikante Abnahme der Bewertungsskala für psychogene Bewegungsstörungen und der Tremor-Subscores wurde in den Monaten 6 und 12 für die Gruppe mit aktiver repetitiver transkranieller Magnetstimulation aufrechterhalten. Für die Kontrollgruppe war der Score der Bewertungsskala für psychogene Bewegungsstörungen bis Monat 2 fast auf seinen Ausgangswert zurückgekehrt und blieb in den Monaten 6 und 12 unverändert. Diese Studie war die erste, die die Auswirkungen einer Schein- mit einer echten Spule auf funktionellen Tremor validierten rTMS-Parametern verglich, von denen bekannt ist, dass sie langanhaltende hemmende Veränderungen der Erregbarkeit des motorischen Kortex induzieren. Der stärkere und längere Nutzen, der in den Real- versus Sham-Gruppen bei Monat 1 und Monat 2 beobachtet wurde, könnte daher ein vorläufiger Beweis für eine rTMS-induzierte Neuromodulation des motorischen Kortex (Abnahme der neuronalen Erregbarkeit) sein, die langfristige depressionsähnliche synaptische Plastizitätsmechanismen beinhaltet. Die Autoren schlussfolgerten, dass die repetitive transkranielle Magnetstimulation eine wertvolle therapeutische Option in der Behandlung des funktionellen Tremors darstellen könnte.

Zusammenfassung:

Zum jetzigen Zeitpunkt kann anhand der vorliegenden Studien die Wirksamkeit von repetitiver Magnetstimulation (rTMS) zur Behandlung des funktionellen Tremors nicht abschließend beurteilt werden. In einer prospektiven randomisierten Placebo-kontrollierten Studie mit Cross-over Design führte fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen rTMS und Root-Stimulation, was zur Schlussfolgerung führte, dass der in beiden Gruppen nachgewiesene therapeutische eher auf einem kognitiven Verhaltenseffekt als auf einer kortikalen Neuromodulation beruht. [365] In einer rezenten Studie wurde eine signifikante Wirksamkeit von 1-Hz-rTMS im Vergleich zu Scham-(Schein)-Stimulation auf den funktionellen Tremor gefunden. [366] Unter Berücksichtigung der Studienlage und

einer Nutzen/Risiko Evaluierung wurde eine offene Empfehlung für den Einsatz von etablierten inhibitorischen rTMS Protokollen an spezialisierten Zentren ausgesprochen.

2.9 Seltene Tremores

Hier werden 3 Tremorformen zusammengefasst, die durchweg sehr selten sind und für die keine etablierten Behandlungen bekannt sind. Die wenigen therapeutischen Hinweise werden dennoch hier zusammengestellt. Empfehlungen können aber nicht gegeben werden.

2.9.1 Gaumensegeltremor

2.9.1.1 Diagnose und Klassifikation

Beim Gaumensegeltremor werden Muskel die am weichen Gaumen inserieren rhythmisch aktiviert was eine sichtbare Bewegung hervorruft. Zwei Varianten des Gaumensegeltremors werden unterschieden, die eine unterschiedliche klinische Symptomatik, Pathophysiologie und Behandlungsansätze haben[367].

Der essentielle Gaumensegeltremor ist vor allem mit einem Ohrklick verbunden, der in der Regel durch den M. tensor veli palatini entsteht. Das führt zu einer typischen Anhebung des Daches des weichen Gaumens. Die Patienten haben sonst keine relevanten neurologischen Auffälligkeiten und kernspintomographische Veränderungen des Hirnstammes mit einer Pseudohypertrophie der unteren Olive finden sich nicht. Weitere Symptome außer dem Ohrklick sind nicht beschrieben. Dies ist Zielsymptome der Therapie. Die Pathophysiologie ist unklar, Fälle mit funktioneller Ursache sind beschrieben.

Der symptomatische Gaumensegeltremor geht auf eine Läsion im Guillain-Mollaret Dreieck zurück, die in der Regel im Kernspintomogramm nachweisbar sind und mit eine Pseudohypertrophie der unteren Olive verbunden ist. Wichtigster aktivierter Muskel ist der levator veli palatini, der eine rhythmische Bewegung des Randes des Gaumensegels erzeugt. Zugeordneter rhythmischer Tremor kann als Pendelnystagmus der Augen oder als Extremitätentremor auftreten. Die Pathophysiologie wird mit der Pseudohypertrophie der Olive erklärt. Die zugrundeliegende Läsion erzeugt in der Regel die Hauptsymptome, die Hirnstamm- und Kleinhirnsymptome zur Folge haben[368, 369]. Sofern möglich müssen also diese behandelt werden. (Leitlinie Ataxien).

Differentialdiagnostisch gibt es noch weitere seltene Mittelohr Dyskinesien, die andere Symptomenkonstellationen haben und abgegrenzt werden müssen.[370]

2.9.1.2 Medikamentöse Behandlung

Zur Behandlung des sehr lästigen Ohrklicks gibt es keine randomisierten kontrollierten Studien. Einzelfälle sind beschrieben worden, die auf Memantin, Gabapentin, 4-Aminopyridin, Baclofen, Clonazepam, Trihexyphenidyl oder Valproat angesprochen haben[371]. Die überzeugendsten Besserungen wurde mit lokalen Injektionen von Botulinumtoxin in den M. tensor veli palatini

erreicht[372, 373]. Allerdings ist diese Therapie erfahrenen Behandlern vorbehalten, da erhebliche Nebenwirkungen mit Schluckstörungen auftreten können.

2.9.1.3 Invasive und läsionelle Therapien

Früher wurden immer wieder invasive Maßnahmen wie eine Stapedius-Durchtrennung berichtet, die aber den Pathomechanismus nicht treffen und daher wirkungslos sind.

2.9.2 Holmes Tremor

2.9.2.1 Diagnose und Klassifikation

Der Holmes Tremor weist einen Ruhe- und Intentionstremor niedriger Frequenz (<5 Hz) auf. Häufig kommt ein Haltetremor hinzu und ist das Syndrom von Zusatzsymptomen begleitet. Es geht in der Regel auf eine Hirnläsion zurück (Okulomotorikstörungen bei pararubralen Läsionen oder anderen überwiegend dystonen Hyperkinesen bei thalamischen Läsionen).

In der Literatur existieren verschiedene Bezeichnungen dieser Tremorform (Mittelhirntremor, Brachium-conjunctivum-Tremor, Ruber-Tremor, Benedikt-Syndrom), welche jedoch fälschlicherweise eine eindeutige topographische Lokalisierbarkeit suggerieren. Ursächlich liegen Läsionen im Bereich des Hirnstammes insbesondere im Mittelhirn, Thalamus und Kleinhirn zugrunde, nicht selten sind auch mehrere unterschiedlich lokalisierte Schädigungen nachweisbar.[374, 375] Wahrscheinlich ist die Ruhetremorkomponente des Holmes Tremor auf die nigrostriatale und die Aktions-/Intentionstremorkomponente auf die cerebello-thalamische Schädigung zurückzuführen [376, 377]. Im Allgemeinen tritt der Holmes Tremor gemeinsam mit weiteren fokalneurologischen Zeichen einer Hirnstamm- oder Kleinhirnschädigung auf, eine isolierte Tremorsymptomatik ist selten. [374] Bei Läsionen im Bereich des Thalamus kann es zu einem sehr ähnlichen Tremor kommen, der oft als „thalamischer Tremor“ bezeichnet wird [378]. Typischerweise zeigt sich hier eine zusätzliche Dystonie der Extremität und das klinische Bild reicht von einer reinen Dystonie bis hin zu einem isolierten Holmes Tremor [379]. Die Latenz zwischen dem auslösenden Ereignis und Auftreten der Symptome liegt im Durchschnitt bei etwa 2 Monaten, kann allerdings auch wenige Tage und bis zu vielen Jahren betragen [374]. Bei der klinischen Untersuchung ist auf das Vorliegen weiterer neurologischer Auffälligkeiten zu achten, insbesondere zerebelläre Zeichen, Dystonie, Rigor/Bradykinese und sensible Ausfälle. Eine strukturelle Bildgebung (cMRT, falls nicht möglich CCT) sollte im Rahmen der Ursachendiagnostik erfolgen. In einigen Fällen kann eine Dopamin-Rezeptor Szintigraphie (DAT-Scan) sinnvoll sein.

2.9.2.2 Medikamentöse Behandlung

Es existieren keine randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien zur Behandlung von Patienten mit Holmes Tremor und zudem keine Studien mit mehr als 10 Patienten.

Aus Einzelfallberichten und kleineren Fallserien ist bekannt, dass dieser Tremor auf Dopaminagonisten, Levodopa, Anticholinergika, Levetiracetam, Amantadin, Clozapin und

Clonazepam ansprechen kann. In einer aktuellen Übersichtsarbeit zur Therapie des Holmes Tremors wurde für Levetiracetam, Levodopa und Trihexyphenidyl eine vergleichbare Wirksamkeit auf die Tremoramplitude gezeigt, allerdings sind die Daten aufgrund der niedrigen Fallzahlen nur bedingt aussagekräftig.[380] In der bis dato größten retrospektiven Auswertung von 29 Patienten mit Holmes Tremor zeigten 54% eine graduelle Besserung des Tremors unter der medikamentösen Therapie mit Levodopa. Zusammengefasst erscheint ein Therapieversuch mit Levodopa und alternativ Levetiracetam oder Trihexyphenidyl gerechtfertigt.

2.9.2.3 Invasive und läsionelle Therapien

Es gibt keine doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studien zu dieser Fragestellung und zudem keine Studien mit mehr als 10 Patienten.

Es gibt eine Vielzahl von Einzelfallberichten und Fallserien, welche eine erfolgreiche operativ stereotaktische Therapie mittels Stimulation des Ncl. ventralis intermedius im Thalamus oder des Globus pallidus internus (GPI) berichten [374, 381, 382]. In einigen wenigen Fällen war für eine ausreichende Tremorkontrolle eine kombinierte Stimulation im VIM und Ncl. subthalamicus, VIM und GPI oder VIM und Ncl. ventralis oralis anterior (VOA) notwendig [374, 383, 384]. In einer aktuellen Übersichtsarbeit wurde eine effektivere Reduktion der Tremoramplitude nach GPI Stimulation gegenüber der VIM- oder VOA-Stimulation gezeigt.[380] Aufgrund der insgesamt niedrigen Fallzahlen in der Literatur sowie dem Fehlen von direkten Vergleichsstudien lassen sich hinsichtlich der optimalen Zielpunkt-Planung jedoch keine klaren Empfehlungen ableiten.

Zusammengefasst erscheint eine tiefe Hirnstimulation zur Behandlung des gegenüber der medikamentösen Therapie refraktären Holmes Tremors gerechtfertigt.

2.9.3 Myorhythmie

2.9.3.1 Diagnose und Klassifikation

Die Myorhythmie ist eine seltene hyperkinetische Bewegungsstörung mit langsamen (1-4 Hz), rhythmischen Bewegungen der Gesichts-, Extremitäten- und/oder Rumpfmuskulatur in Ruhe und seltener auch bei Aktion.[8] Die Phänomenologie, Pathophysiologie und Therapie der Myorhythmie wurden in Reviews zusammengefasst [371, 385].

Phänomenologisch ist die Myorhythmie abzugrenzen vom Parkinsontremor (höhere Frequenz, regelmässiger), dem dystonen Tremor (höhere Frequenz, ggf. haltungsspezifische Tremormodulation), dem Holmes Tremor (Auftreten in Ruhe und Aktion, betrifft nie das Gesicht) und dem kortikalen Myoklonus (höhere Frequenz, anderes elektromyographisches Muster). Bei vordergründiger Affektion des Gesichts ist die Myorhythmie von fazialen Tics (prämotorische Sensationen, willkürliche Unterdrückbarkeit, fehlende Rhythmizität, anderweitige Ticphänomene) und tardiven oromandibuläre Dyskinesien mit rhythmischen Mund- und Lippenbewegungen (sog. «Rabbit-Syndrom», typischerweise höhere Frequenz) bei Gebrauch von Dopamin-Antagonisten wie Antipsychotika abzugrenzen. Der Gaumensegeltremor wird von einigen Autoren innerhalb des

Myorhythmie-Spektrums gesehen aufgrund der ähnlichen Frequenz (2-3 Hz), des möglichen gemeinsamen Auftretens und eines anzunehmenden gemeinsamen Pathomechanismus mit Affektion des Giullain-Mollaret'schen Dreiecks [385].

In der Regel ist die Myorhythmie mit weiteren klinischen Hirnstammzeichen wie etwa Augenbewegungsstörungen assoziiert und einer spezifischen Ätiologie zuzuordnen [8]. Aus diesem Grund sind die frühe korrekte syndromale Einordung und die vollständige ätiologische Aufarbeitung essentiell. Differentialätiologisch kommen entzündliche, ischämische oder toxische (z.B. zerebelläre Degeneration bei Alkoholüberkonsum, Phenytoin-, Alpha-Interferon 2A-Therapie) Ursachen in Betracht[371]. Hervorzuheben sind – auch aufgrund der kausalen Behandelbarkeit – die entzündlichen Erkrankungen. Hier ist einerseits die Whipple-Erkrankung durch Infektion mit Tropheryma whipplei zu nennen, die sich charakterischerweise durch eine sogenannte okulomastikatorische Myorhythmie auszeichnet, welche als pathognomonisch für die Whipple-Erkrankung bezeichnet wurde [386, 387]. Letztere beschreibt eine Myorhythmie der Kaumuskulatur mit synchronem horizontalem Konvergenz-Divergenz-Pendelnystagmus (oder vertikaler Nystagmus). Auch anderweitige synchrone Bewegungen der Zunge (Zungenprotrusion /-retraktion) bzw. anderer Muskeln im Kopf-Hals-Bereich sowie der Extremitäten sind möglich. Anderseits sind auch autoimmun-entzündliche (Multiple Sklerose, NMDA- oder IgLON5-Enzephalitis) bzw. paraneoplastische Ursachen (Hodgkin-Lymphom) zu nennen.

2.9.3.2 Medikamentöse Behandlung

Bezüglich der symptomatischen Therapie der Myorhythmie existieren keine kontrollierten Studien. Einzelfallberichte bzw. Fallserien beschreiben keine signifikanten Effekt bei Gabe von Baclofen, Benztropin, Carbamazepin, Clonazepam, Diazepam, Lorazepam, Dopaminagonisten, L-Dopa, Trihexyphenidyl, Haloperidol, Fluoxetin, Vigabatrin oder Tetrabenazin [385]. Eine kausale Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung entscheidend, wie z.B. eine leitliniengerechte Antibiose bei der Whipple-Erkrankung, eine immunmodulatorische Therapie bei einem Autoimmunprozess oder das Absetzen des auslösenden Medikaments. Einzelfallberichte beschreiben bei Patienten mit Whipple-Erkrankung unter antibiotischer Therapie einen möglichen zusätzlichen symptomatischen Effekt von Proponolol, Benzodiazepinen und Valproat [385]. Es wird auf eine rezente Zusammenstellung bislang beschriebener Therapien verwiesen[371].

Zusammengefasst besteht keine Evidenz, die eine Empfehlung für eine symptomatische Therapie der Myorhythmie rechtfertigt. Entscheidend ist die frühe ätiologische Zuordnung und möglichst kausale Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung. Besonders bei den Autoimmunerkrankungen sind Fortschritte zu erwarten. Eine neurochirurgische Behandlungsoption besteht nicht.

Literatur

1. 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.
2. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, et al. Consensus statement on the classification of tremors, from the Task Force on Tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society Movement Disorders 2017, im Druck.
3. Apartis E, Blancher A, Meissner WG, et al. FXTAS: new insights and the need for revised diagnostic criteria. Neurology 2012;79(18):1898-1907.
4. Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. Parkinson's disease and movement disorders. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993:271-280.
5. Elble R, Comella C, Fahn S, et al. Reliability of a new scale for essential tremor. Movement Disorders 2012;27(12):1567-1569.
6. 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(5):534-541.
7. Deuschl G, Petersen I, Lorenz D, Christensen K. Tremor in the elderly: Essential and aging-related tremor. Mov Disord 2015;30(10):1327-1334.
8. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Mov Disord 2018;33(1):75-87.
9. Rajalingam R, Breen DP, Lang AE, Fasano A. Essential tremor plus is more common than essential tremor: Insights from the reclassification of a cohort of patients with lower limb tremor. Parkinsonism Relat Disord 2018.
10. Calzetti S, Findley LJ, Perucca E, Richens A. Controlled study of metoprolol and propranolol during prolonged administration in patients with essential tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1982;45(10):893-897.
11. Koller WC. Propranolol therapy for essential tremor of the head. Neurology 1984;34(8):1077-1079.
12. Dupont E, Hansen HJ, Dalby MA. Treatment of benign essential tremor with propranolol. A controlled clinical trial. Acta Neurol Scand 1973;49(1):75-84.
13. Tolosa ES, Loewenson RB. Essential tremor: treatment with propranolol. Neurology 1975;25(11):1041-1044.
14. Jefferson D, Jenner P, Marsden CD. Relationship between plasma propranolol concentration and relief of essential tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1979;42(9):831-837.
15. Baruzzi A, Procaccianti G, Martinelli P, et al. Phenobarbital and propranolol in essential tremor: a double-blind controlled clinical trial. Neurology 1983;33(3):296-300.

16. Koller WC, Biary N. Metoprolol compared with propranolol in the treatment of essential tremor. Arch Neurol 1984;41(2):171-172.

17. Gorman WP, Cooper R, Pocock P, Campbell MJ. A comparison of primidone, propranolol, and placebo in essential tremor, using quantitative analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986;49(1):64-68.

18. Koller W, Biary N, Cone S. Disability in essential tremor: effect of treatment. Neurology 1986;36(7):1001-1004.

19. Cleeves L, Findley LJ. Propranolol and propranolol-LA in essential tremor: a double blind comparative study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;51(3):379-384.

20. Mally J, Stone TW. Efficacy of an adenosine antagonist, theophylline, in essential tremor: comparison with placebo and propranolol. J Neurol Sci 1995;132(2):129-132.

21. Gironell A, Kulisevsky J, Barbanoj 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.

22. Yetimalar Y, Irtman G, Kurt T, Basoglu M. Olanzapine versus propranolol in essential tremor. Clin Neurol Neurosurg 2005;108(1):32-35.

23. Paparella G, Ferrazzano G, Cannavacciuolo A, et al. Differential effects of propranolol on head and upper limb tremor in patients with essential tremor and dystonia. J Neurol 2018;265(11):2695-2703.

24. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. Lancet Neurol 2011;10(2):148-161.

25. Calzetti S, Findley LJ, Perucca E, Richens A. The response of essential tremor to propranolol: evaluation of clinical variables governing its efficacy on prolonged administration. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983;46(5):393-398.

26. Larsen TA, Teravainen H, Calne DB. Atenolol vs. propranolol in essential tremor. A controlled, quantitative study. Acta Neurol Scand 1982;66(5):547-554.

27. Winkler GF, Young RR. Efficacy of chronic propranolol therapy in action tremors of the familial, senile or essential varieties. The New England journal of medicine 1974;290(18):984-988.

28. Calzetti S, Findley LJ, Gresty MA, Perucca E, Richens A. Effect of a single oral dose of propranolol on essential tremor: a double-blind controlled study. Ann Neurol 1983;13(2):165-171.

29. Patten SB. Propranolol and depression: evidence from the antihypertensive trials. Can J Psychiatry 1990;35(3):257-259.

30. 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.

31. Findley LJ, Calzetti S. Double-blind controlled study of primidone in essential tremor: preliminary results. Br Med J (Clin Res Ed) 1982;285(6342):608.

32. Koller WC, Royse VL. Efficacy of primidone in essential tremor. Neurology 1986;36(1):121-124.

33. Sasso E, Perucca E, Calzetti S. Double-blind comparison of primidone and phenobarbital in essential tremor. Neurology 1988;38(5):808-810.

34. Gunal DI, Afsar N, Bekiroglu N, Aktan S. New alternative agents in essential tremor therapy: double-blind placebo-controlled study of alprazolam and acetazolamide. Neurol Sci 2000;21(5):315-317.

35. O'Suilleabhain P, Dewey RB, Jr. Randomized trial comparing primidone initiation schedules for treating essential tremor. Mov Disord 2002;17(2):382-386.

36. Serrano-Duenas M. Use of primidone in low doses (250 mg/day) versus high doses (750 mg/day) in the management of essential tremor. Double-blind comparative study with one-year follow-up. Parkinsonism Relat Disord 2003;10(1):29-33.

37. Sasso E, Perucca E, Fava R, Calzetti S. Quantitative comparison of barbiturates in essential hand and head tremor. Mov Disord 1991;6(1):65-68.

38. Rindone JP, Mellen CK. Warfarin resistance from primidone in patient with essential tremor. Eur J Clin Pharmacol 2018;74(3):377-378.

39. Taha M, Li W, Schmidt CM, Gonzalez-Castellon M, Taraschenko O. The interactions between anticonvulsants and non-vitamin K antagonist oral anticoagulant agents: A systematic review. Epilepsy Res 2020;162:106304.

40. Bruno E, Nicoletti A, Quattrocchi G, et al. Topiramate for essential tremor. Cochrane Database Syst Rev 2017;4:CD009683.

41. Connor GS. A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor. Neurology 2002;59(1):132-134.

42. Connor GS, Edwards K, Tarsy D. Topiramate in essential tremor: findings from double-blind, placebo-controlled, crossover trials. Clin Neuropharmacol 2008;31(2):97-103.

43. Frima N, Grunewald RA. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of topiramate in essential tremor. Clin Neuropharmacol 2006;29(2):94-96.

44. Ondo WG, Jankovic J, Connor GS, et al. Topiramate in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 2006;66(5):672-677.

45. 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.

46. Jankovic J, Schwartz K, Clemence W, Aswad A, Mordaunt J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate botulinum toxin type A in essential hand tremor. Mov Disord 1996;11(3):250-256.

47. Mittal SO, Machado D, Richardson D, Dubey D, Jabbari B. Botulinum toxin in essential hand tremor - A randomized double-blind placebo-controlled study with customized injection approach. Parkinsonism Relat Disord 2018.

48. Samotus O, Kumar N, Rizek P, Jog M. Botulinum Toxin Type A Injections as Monotherapy for Upper Limb Essential Tremor Using Kinematics. Can J Neurol Sci 2018;45(1):11-22.

49. Samotus O, Lee J, Jog M. Long-term tremor therapy for Parkinson and essential tremor with sensor-guided botulinum toxin type A injections. PLoS One 2017;12(6):e0178670.

50. Zeuner KE, Knutzen A, Kuhl C, et al. Functional impact of different muscle localization techniques for Botulinum neurotoxin A injections in clinical routine management of post-stroke spasticity. Brain injury 2017;31(1):75-82.

51. Jefferson D, Jenner P, Marsden CD. beta-Adrenoreceptor antagonists in essential tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1979;42(10):904-909.

52. Leigh PN, Jefferson D, Twomey A, Marsden CD. Beta-adrenoreceptor mechanisms in essential tremor; a double-blind placebo controlled trial of metoprolol, sotalol and atenolol. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983;46(8):710-715.

53. Pahwa R, Lyons K, Hubble JP, et al. Double-blind controlled trial of gabapentin in essential tremor. Mov Disord 1998;13(3):465-467.

54. 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.

55. Huber SJ, Paulson GW. Efficacy of alprazolam for essential tremor. Neurology 1988;38(2):241-243.

56. Biary N, Koller W. Kinetic predominant essential tremor: successful treatment with clonazepam. Neurology 1987;37(3):471-474.

57. 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.

58. Ceravolo R, Salvetti S, Piccini P, Lucetti C, Gambaccini G, Bonuccelli U. Acute and chronic effects of clozapine in essential tremor. Mov Disord 1999;14(3):468-472.

59. Biary N, al Deeb S, Langenberg P. The effect of flunarizine on essential tremor. Neurology 1991;41:311-312.

60. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, et al. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. Mov Disord 2019;34(7):950-958.

61. Calzetti S, Findley LJ, Perucca E, Richens A. Metoprolol in essential tremor. Lancet 1981;2(8257):1227.

62. Calzetti S, Findley LJ, Gresty MA, Perucca E, Richens A. Metoprolol and propranolol in essential tremor: a double-blind, controlled study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1981;44(9):814-819.

63. Spiegel EA, Wycis HT. Principles and applications of stereoencephalotomy. J Int Coll Surg 1950;14(4):394-402.

64. Hopfner F, Deuschl G. Managing Essential Tremor. Neurotherapeutics 2020;17(4):1603-1621.

65. Dallapiazza RF, Lee DJ, De Vloo P, et al. Outcomes from stereotactic surgery for essential tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019;90(4):474-482.

66. Schreglmann SR, Krauss JK, Chang JW, Bhatia KP, Kagi G. Functional lesional neurosurgery for tremor: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018;89(7):717-726.

67. Elble RJ, Shih L, Cozzens JW. Surgical treatments for essential tremor. Expert review of neurotherapeutics 2018;18(4):303-321.

68. Wharen RE, Jr., Okun MS, Guthrie BL, et al. Thalamic DBS with a constant-current device in essential tremor: A controlled clinical trial. Parkinsonism Relat Disord 2017;40:18-26.

69. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. The New England journal of medicine 2000;342(7):461-468.

70. Blomstedt P, Hariz GM, Hariz MI, Koskinen LO. Thalamic deep brain stimulation in the treatment of essential tremor: a long-term follow-up. British journal of neurosurgery 2007;21(5):504-509.

71. Blomstedt P, Sandvik U, Linder J, Fredricks A, Forsgren L, Hariz MI. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus versus the zona incerta in the treatment of essential tremor. Acta Neurochir (Wien) 2011;153(12):2329-2335.

72. Blomstedt P, Sandvik U, Tisch S. Deep brain stimulation in the posterior subthalamic area in the treatment of essential tremor. Mov Disord 2010;25(10):1350-1356.

73. Cury RG, Fraix V, Castrioto A, et al. Thalamic deep brain stimulation for tremor in Parkinson disease, essential tremor, and dystonia. Neurology 2017;89(13):1416-1423.

74. Fytagoridis A, Astrom M, Samuelsson J, Blomstedt P. Deep Brain Stimulation of the Caudal Zona Incerta: Tremor Control in Relation to the Location of Stimulation Fields. Stereotact Funct Neurosurg 2016;94(6):363-370.

75. Fytagoridis A, Sandvik U, Astrom M, Bergenheim T, Blomstedt P. Long term follow-up of deep brain stimulation of the caudal zona incerta for essential tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83(3):258-262.

76. Hariz GM, Lindberg M, Bergenheim AT. Impact of thalamic deep brain stimulation on disability and health-related quality of life in patients with essential tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72(1):47-52.

77. Holslag JAH, Neef N, Beudel M, et al. Deep Brain Stimulation for Essential Tremor: A Comparison of Targets. World Neurosurg 2018;110:e580-e584.

78. Lee JY, Kondziolka D. Thalamic deep brain stimulation for management of essential tremor. J Neurosurg 2005;103(3):400-403.

79. Paschen S, Forstenpointner J, Becktepe J, et al. Long-term efficacy of deep brain stimulation for essential tremor: An observer-blinded study. Neurology 2019;92(12):e1378-e1386.

80. Tsuboi T, Jabarkheel Z, Zeilman PR, et al. Longitudinal follow-up with VIM thalamic deep brain stimulation for dystonic or essential tremor. Neurology 2020;94(10):e1073-e1084.

81. Troster AI, Pahwa R, Fields JA, Tanner CM, Lyons KE. Quality of life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST): development and initial validation. Parkinsonism Relat Disord 2005;11(6):367-373.

82. Sandvik U, Hariz GM, Blomstedt P. Quality of life following DBS in the caudal zona incerta in patients with essential tremor. Acta Neurochir (Wien) 2012;154(3):495-499.

83. Elble RJ, Pullman SL, Matsumoto JY, Raethjen J, Deuschl G, Tintner R. Tremor amplitude is logarithmically related to 4- and 5-point tremor rating scales. Brain 2006;129(Pt 10):2660-2666.

84. Huss DS, Dallapiazza RF, Shah BB, Harrison MB, Diamond J, Elias WJ. Functional assessment and quality of life in essential tremor with bilateral or unilateral DBS and focused ultrasound thalamotomy. Mov Disord 2015;30(14):1937-1943.

85. Shih LC, LaFaver K, Lim C, Papavassiliou E, Tarsy D. Loss of benefit in VIM thalamic deep brain stimulation (DBS) for essential tremor (ET): how prevalent is it? Parkinsonism Relat Disord 2013;19(7):676-679.

86. Fasano A, Helmich RC. Tremor habituation to deep brain stimulation: Underlying mechanisms and solutions. Mov Disord 2019;34(12):1761-1773.

87. Favilla CG, Ullman D, Wagle Shukla A, Foote KD, Jacobson CEt, Okun MS. Worsening essential tremor following deep brain stimulation: disease progression versus tolerance. Brain 2012;135(Pt 5):1455-1462.

88. Engel K, Huckhagel T, Gulberti A, et al. Towards unambiguous reporting of complications related to deep brain stimulation surgery: A retrospective single-center analysis and systematic review of the literature. PLoS One 2018;13(8):e0198529.

89. Park JH, Chung SJ, Lee CS, Jeon SR. Analysis of hemorrhagic risk factors during deep brain stimulation surgery for movement disorders: comparison of the circumferential paired and multiple electrode insertion methods. Acta Neurochir (Wien) 2011;153(8):1573-1578.

90. Gorgulho A, De Salles AA, Frighetto L, Behnke E. Incidence of hemorrhage associated with electrophysiological studies performed using macroelectrodes and microelectrodes in functional neurosurgery. J Neurosurg 2005;102(5):888-896.

91. Abosch A, Timmermann L, Bartley S, et al. An international survey of deep brain stimulation procedural steps. Stereotact Funct Neurosurg 2013;91(1):1-11.

92. Kim MS, Jeong JS, Ryu HS, Choi SH, Chung SJ. Infection related to deep brain stimulation in patients with Parkinson disease: Clinical characteristics and risk factors. J Neurol Sci 2017;383:135-141.

93. Pepper J, Zrinzo L, Mirza B, Foltynie T, Limousin P, Hariz M. The risk of hardware infection in deep brain stimulation surgery is greater at impulse generator replacement than at the primary procedure. Stereotact Funct Neurosurg 2013;91(1):56-65.

94. Thrane JF, Sunde NA, Bergholt B, Rosendal F. Increasing infection rate in multiple implanted pulse generator changes in movement disorder patients treated with deep brain stimulation. Stereotact Funct Neurosurg 2014;92(6):360-364.

95. Beric A, Kelly PJ, Rezai A, et al. Complications of deep brain stimulation surgery. Stereotact Funct Neurosurg 2001;77(1-4):73-78.

96. Voges J, Hilker R, Botzel K, et al. Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. Mov Disord 2007;22(10):1486-1489.

97. Reich MM, Brumberg J, Pozzi NG, et al. Progressive gait ataxia following deep brain stimulation for essential tremor: adverse effect or lack of efficacy? Brain 2016;139(11):2948-2956.

98. Alomar S, King NK, Tam J, Bari AA, Hamani C, Lozano AM. Speech and language adverse effects after thalamotomy and deep brain stimulation in patients with movement disorders: A meta-analysis. Mov Disord 2017;32(1):53-63.

99. Ondo W, Almaguer M, Jankovic J, Simpson RK. Thalamic deep brain stimulation: comparison between unilateral and bilateral placement. Arch Neurol 2001;58(2):218-222.

100. Mitchell KT, Larson P, Starr PA, et al. Benefits and risks of unilateral and bilateral ventral intermediate nucleus deep brain stimulation for axial essential tremor symptoms. Parkinsonism Relat Disord 2019;60:126-132.

101. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, et al. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. N Engl J Med 2016;375(8):730-739.

102. Elias WJ, Huss D, Voss T, et al. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. N Engl J Med 2013;369(7):640-648.

103. Zaaroor M, Sinai A, Goldsher D, Eran A, Nassar M, Schlesinger I. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor: a report of 30 Parkinson's disease and essential tremor cases. J Neurosurg 2018;128(1):202-210.

104. Harary M, Segar DJ, Hayes MT, Cosgrove GR. Unilateral Thalamic Deep Brain Stimulation Versus Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. World Neurosurg 2019;126:e144-e152.

105. Gallay MN, Moser D, Rossi F, et al. Incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound in essential tremor: cerebellothalamic tractotomy. Journal of therapeutic ultrasound 2016;4:5.

106. Schreglmann SR, Bauer R, Hagele-Link S, et al. Unilateral cerebellothalamic tract ablation in essential tremor by MRI-guided focused ultrasound. Neurology 2017;88(14):1329-1333.

107. Velasco FC, Molina-Negro P, Bertrand C, Hardy J. Further definition of the subthalamic target for arrest of tremor. J Neurosurg 1972;36(2):184-191.

108. Chang JW, Park CK, Lipsman N, et al. A prospective trial of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: Results at the 2-year follow-up. Ann Neurol 2018;83(1):107-114.

109. Meng Y, Solomon B, Boutet A, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment of essential tremor: A 2-year outcome study. Mov Disord 2018;33(10):1647-1650.

110. Park YS, Jung NY, Na YC, Chang JW. Four-year follow-up results of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. Mov Disord 2019;34(5):727-734.

111. Mohammed N, Patra D, Nanda A. A meta-analysis of outcomes and complications of magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor. Neurosurg Focus 2018;44(2):E4.

112. Fishman PS, Elias WJ, Ghanouni P, et al. Neurological adverse event profile of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. Mov Disord 2018;33(5):843-847.

113. D'Souza M, Chen KS, Rosenberg J, et al. Impact of skull density ratio on efficacy and safety of magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment of essential tremor. J Neurosurg 2019:1-6.

114. Ravikumar VK, Parker JJ, Hornbeck TS, et al. Cost-effectiveness of focused ultrasound, radiosurgery, and DBS for essential tremor. Mov Disord 2017;32(8):1165-1173.

115. Igarashi A, Tanaka M, Abe K, Richard L, Peirce V, Yamada K. Cost-minimisation model of magnetic resonance-guided focussed ultrasound therapy compared to unilateral deep brain stimulation for essential tremor treatment in Japan. PLoS One 2019;14(7):e0219929.

116. Zirh A, Reich SG, Dougherty PM, Lenz FA. Stereotactic thalamotomy in the treatment of essential tremor of the upper extremity: reassessment including a blinded measure of outcome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;66(6):772-775.

117. Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, et al. Comparison of thalamotomy to deep brain stimulation of the thalamus in essential tremor. Mov Disord 2001;16(1):140-143.

118. Tasker RR, Munz M, Junn FS, et al. Deep brain stimulation and thalamotomy for tremor compared. Acta Neurochir Suppl 1997;68:49-53.

119. Mohadjer M, Goerke H, Milios E, Etou A, Mundinger F. Long-term results of stereotaxy in the treatment of essential tremor. Stereotact Funct Neurosurg 1990;54-55:125-129.

120. van Manen J. Stereotaxic operations in cases of hereditary and intention tremor. Acta Neurochir (Wien) 1974;Suppl 21:49-55.

121. Tasker RR. Deep brain stimulation is preferable to thalamotomy for tremor suppression. Surg Neurol 1998;49(2):145-153; discussion 153-144.

122. Martinez-Moreno NE, Sahgal A, De Salles A, et al. Stereotactic radiosurgery for tremor: systematic review. J Neurosurg 2018:1-12.

123. Perez-Suarez J, Torres Diaz CV, Lopez Manzanares L, et al. Radiofrequency Lesions through Deep Brain Stimulation Electrodes in Movement Disorders: Case Report and Review of the Literature. Stereotact Funct Neurosurg 2017;95(3):137-141.

124. Prajakta G, Horisawa S, Kawamata T, Taira T. Feasibility of Staged Bilateral Radiofrequency Ventral Intermediate Nucleus Thalamotomy for Bilateral Essential Tremor. World Neurosurg 2019;125:e992-e997.

125. Pan L, Dai JZ, Wang BJ, Xu WM, Zhou LF, Chen XR. Stereotactic Gamma thalamotomy for the treatment of parkinsonism. Stereotact Funct Neurosurg 1996;66(Suppl 1):329-332.

126. Kooshkabadi A, Lunsford LD, Tonetti D, Flickinger JC, Kondziolka D. Gamma Knife thalamotomy for tremor in the magnetic resonance imaging era. J Neurosurg 2013;118(4):713-718.

127. Witjas T, Carron R, Krack P, et al. A prospective single-blind study of Gamma Knife thalamotomy for tremor. Neurology 2015;85(18):1562-1568.

128. Young RF, Li F, Vermeulen S, Meier R. Gamma Knife thalamotomy for treatment of essential tremor: long-term results. J Neurosurg 2010;112(6):1311-1317.

129. Young RF, Jacques S, Mark R, et al. Gamma knife thalamotomy for treatment of tremor: long-term results. J Neurosurg 2000;93 Suppl 3:128-135.

130. Okun MS, Stover NP, Subramanian T, et al. Complications of gamma knife surgery for Parkinson disease. Arch Neurol 2001;58(12):1995-2002.

131. Siderowf A, Gollump SM, Stern MB, Baltuch GH, Riina HA. Emergence of complex, involuntary movements after gamma knife radiosurgery for essential tremor. Mov Disord 2001;16(5):965-967.

132. Marsden CD, Foley TH, Owen DA, McAllister RG. Peripheral beta-adrenergic receptors concerned with tremor. Clinical science 1967;33(1):53-65.

133. Arnold JM, McDevitt DG. An assessment of physiological finger tremor as an indicator of beta-adrenoceptor function. British journal of clinical pharmacology 1983;16(2):167-174.

134. Pickles H, Perucca E, Fish A, Richens A. Propranolol and sotalol as antagonists of isoproterenol-enhanced physiologic tremor. Clinical pharmacology and therapeutics 1981;30(3):303-310.

135. Perucca E, Pickles H, Richens A. Effect of atenolol, metoprolol, and propranolol on isoproterenol-induced tremor and tachycardia in normal subjects. Clinical pharmacology and therapeutics 1981;29(4):425-433.

136. Tyrer PJ, Lader MH. Physiological and psychological effects of +/--propranolol, +-propranolol and diazepam in induced anxiety. British journal of clinical pharmacology 1974;1(5):379-385.

137. Zilm DH, Sellers EM. The effect of propranolol on normal physiologic tremor. Electroencephalography and clinical neurophysiology 1976;41(3):310-313.

138. 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.

139. Chen W, Hopfner F, Szymczak S, et al. Topography of essential tremor. Parkinsonism Relat Disord 2017;40:58-63.

140. Louis ED, Dogu O. Isolated head tremor: part of the clinical spectrum of essential tremor? Data from population-based and clinic-based case samples. Mov Disord 2009;24(15):2281-2285.

141. Louis ED. When do essential tremor patients develop head tremor? Influences of age and duration and evidence of a biological clock. Neuroepidemiology 2013;41(2):110-115.

142. Louis ED, Borden S, Moskowitz CB. Essential tremor centralized brain repository: diagnostic validity and clinical characteristics of a highly selected group of essential tremor cases. Mov Disord 2005;20(10):1361-1365.

143. Louis ED, Ford B, Frucht S, Barnes LF, M XT, Ottman R. Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study. Ann Neurol 2001;49(6):761-769.

144. Defazio G, Gigante AF, Abbruzzese G, et al. Tremor in primary adult-onset dystonia: prevalence and associated clinical features. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84(4):404-408.

145. Defazio G, Conte A, Gigante AF, Fabbrini G, Berardelli A. Is tremor in dystonia a phenotypic feature of dystonia? Neurology 2015;84(10):1053-1059.

146. Erro R, Rubio-Agusti I, Saifee TA, et al. Rest and other types of tremor in adult-onset primary dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014;85(9):965-968.

147. Roze E, Coelho-Braga MC, Gayraud D, et al. Head tremor in Parkinson's disease. Mov Disord 2006;21(8):1245-1248.

148. Erer S, Jankovic J. Hereditary chin tremor in Parkinson's disease. Clin Neurol Neurosurg 2007;109(9):784-785.

149. Rossi M, Wilken M, Morisset P, Farina S, Cerquetti D, Merello M. Facial tremors in patients with and without parkinsonism. Neurol Sci 2016;37(12):1999-2002.

150. Albanese A, Sorbo FD. Dystonia and Tremor: The Clinical Syndromes with Isolated Tremor. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y) 2016;6:319.

151. Conte A, Ferrazzano G, Manzo N, et al. Somatosensory temporal discrimination in essential tremor and isolated head and voice tremors. Mov Disord 2015;30(6):822-827.

152. Song IU, Kim JS, Lee SB, et al. Effects of zonisamide on isolated head tremor. Eur J Neurol 2008;15(11):1212-1215.

153. Calzetti S, Sasso E, Negrotti A, Baratti M, Fava R. Effect of propranolol in head tremor: quantitative study following single-dose and sustained drug administration. Clin Neuropharmacol 1992;15(6):470-476.

154. Wissel J, Masuhr F, Schelosky L, Ebersbach G, Poewe W. Quantitative assessment of botulinum toxin treatment in 43 patients with head tremor. Mov Disord 1997;12(5):722-726.

155. Pahwa R, Busenbark K, Swanson-Hyland EF, et al. Botulinum toxin treatment of essential head tremor. Neurology 1995;45(4):822-824.

156. Mittal SO, Lenka A, Jankovic J. Botulinum toxin for the treatment of tremor. Parkinsonism Relat Disord 2019;63:31-41.

157. Zoons E, Booij J, Delnooz CCS, et al. Randomised controlled trial of escitalopram for cervical dystonia with dystonic jerks/tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018;89(6):579-585.

158. Fasano A, Bove F, Lang AE. The treatment of dystonic tremor: a systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014;85(7):759-769.

159. Jankovic J, Schwartz K. Botulinum toxin treatment of tremors. Neurology 1991;41(8):1185-1188.

160. Boghen D, Flanders M. Effectiveness of botulinum toxin in the treatment of spasmodic torticollis. Eur Neurol 1993;33(3):199-203.

161. Tsui JK, Eisen A, Stoessl AJ, Calne S, Calne DB. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. Lancet 1986;2(8501):245-247.

162. Godeiro-Junior C, Felicio AC, Aguiar PC, Borges V, Silva SM, Ferraz HB. Head tremor in patients with cervical dystonia: different outcome? Arq Neuropsiquiatr 2008;66(4):805-808.

163. Hefter H, Kupsch A, Mungersdorf M, Paus S, Stenner A, Jost W. A botulinum toxin A treatment algorithm for de novo management of torticollis and laterocollis. BMJ Open 2011;1(2):e000196.

164. Schramm A, Huber D, Mobius C, Munchau A, Kohl Z, Baumer T. Involvement of obliquus capitis inferior muscle in dystonic head tremor. Parkinsonism Relat Disord 2017;44:119-123.

165. Fink G, Gold R, Berlit P. Standard Operating Procedures Neurologie. Stuttgart: Thieme, 2018.

166. Moscovich M, Morishita T, Foote KD, Favilla CG, Chen ZP, Okun MS. Effect of lead trajectory on the response of essential head tremor to deep brain stimulation. Parkinsonism Relat Disord 2013;19(9):789-794.

167. Pandey S, Sarma N. Tremor in dystonia. Parkinsonism Relat Disord 2016;29:3-9.

168. Wilkes BJ, Wagle Shukla A, Casamento-Moran A, et al. Effects of ventral intermediate nucleus deep brain stimulation across multiple effectors in essential tremor. Clin Neurophysiol 2020;131(1):167-176.

169. Krack P, Volkmann J, Tinkhauser G, Deuschl G. Deep Brain Stimulation in Movement Disorders: From Experimental Surgery to Evidence-Based Therapy. Mov Disord 2019;34(12):1795-1810.

170. Volkmann J, Mueller J, Deuschl G, et al. Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. Lancet Neurol 2014;13(9):875-884.

171. Kupsch A, Benecke R, Muller J, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. N Engl J Med 2006;355(19):1978-1990.

172. Pauls KA, Hammesfahr S, Moro E, et al. Deep brain stimulation in the ventrolateral thalamus/subthalamic area in dystonia with head tremor. Mov Disord 2014;29(7):953-959.

173. Hedera P, Phibbs FT, Dolhun R, et al. Surgical targets for dystonic tremor: considerations between the globus pallidus and ventral intermediate thalamic nucleus. Parkinsonism Relat Disord 2013;19(7):684-686.

174. Morishita T, Foote KD, Haq IU, Zeilman P, Jacobson CE, Okun MS. Should we consider Vim thalamic deep brain stimulation for select cases of severe refractory dystonic tremor. Stereotact Funct Neurosurg 2010;88(2):98-104.

175. Torres CV, Moro E, Dostrovsky JO, Hutchison WD, Poon YY, Hodaie M. Unilateral pallidal deep brain stimulation in a patient with cervical dystonia and tremor. J Neurosurg 2010;113(6):1230-1233.

176. Hirai T, Miyazaki M, Nakajima H, Shibazaki T, Ohye C. The correlation between tremor characteristics and the predicted volume of effective lesions in stereotaxic nucleus ventralis intermedius thalamotomy. Brain 1983;106 (Pt 4):1001-1018.

177. Martinez-Fernandez R, Mahendran S, Pineda-Pardo JA, et al. Bilateral staged magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for the treatment of essential tremor: a case series study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2021;92(9):927-931.

178. Fukutome K, Hirabayashi H, Osakada Y, Kuga Y, Ohnishi H. Bilateral Magnetic Resonance Imaging-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. Stereotact Funct Neurosurg 2021:1-9.

179. Iorio-Morin C, Yamamoto K, Sarica C, et al. Bilateral Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor (BEST-FUS Phase 2 Trial). Mov Disord 2021;36(11):2653-2662.

180. Bain PG, Findley LJ. Assessing Tremor Severity. London: Smith-Gordon, 1993.

181. Munchau A, Palmer JD, Dressler D, et al. Prospective study of selective peripheral denervation for botulinum-toxin resistant patients with cervical dystonia. Brain 2001;124(Pt 4):769-783.

182. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, et al. Consensus statement on the classification of tremors, from the task force on tremor of the international Parkinson and movement disorder society. Movement Disorders 2018.

183. Barkmeier-Kraemer JM. Isolated Voice Tremor: A Clinical Variant of Essential Tremor or a Distinct Clinical Phenotype? Tremor and other hyperkinetic movements (New York, NY) 2020;10:10.7916/tohm.v7910.7738.

184. Blitzer A, Brin MF, Stewart CF. Botulinum toxin management of spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): a 12-year experience in more than 900 patients. Laryngoscope 1998;108(10):1435-1441.

185. Merati AL, Heman-Ackah YD, Abaza M, Altman KW, Sulica L, Belamowicz S. Common movement disorders affecting the larynx: a report from the neurolaryngology committee of the AAO-HNS. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2005;133(5):654-665.

186. 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. The Laryngoscope 2000;110(8):1366-1374.

187. Adler CH, Bansberg SF, Hentz JG, et al. Botulinum toxin type A for treating voice tremor. Archives of neurology 2004;61(9):1416-1420.

188. Gurey LE, Sinclair CF, Blitzer A. A new paradigm for the management of essential vocal tremor with botulinum toxin. The Laryngoscope 2013;123(10):2497-2501.

189. Justicz N, Hapner ER, Josephs JS, Boone BC, Jinnah HA, Johns III MM. Comparative effectiveness of propranolol and botulinum for the treatment of essential voice tremor. The Laryngoscope 2016;126(1):113-117.

190. Estes C, Sadoughi B, Coleman R, Sarva H, Mauer E, Sulica L. A prospective crossover trial of botulinum toxin chemodenervation versus injection augmentation for essential voice tremor. The Laryngoscope 2018;128(2):437-446.

191. Guglielmino G, Moraes BTd, Villanova LC, Padovani M, Biase NGD. Comparison of botulinum toxin and propranolol for essential and dystonic vocal tremors. Clinics 2018;73.

192. Maronian NC, Waugh PF, Robinson L, Hillel AD. Tremor laryngeal dystonia: treatment of the lateral cricoarytenoid muscle. Ann Otol Rhinol Laryngol 2004;113(5):349-355.

193. Nelson RC, Silva Merea V, Tierney WS, Milstein C, Benninger MS, Bryson PC. Laryngeal Botulinum Toxin Injection for Vocal Tremor: Utility of Concurrent Strap Muscle Injection. Laryngoscope 2019;129(6):1433-1437.

194. Dharia I, Bielamowicz S. Unilateral versus bilateral botulinum toxin injections in adductor spasmodic dysphonia in a large cohort. Laryngoscope 2020;130(11):2659-2662.

195. Blitzer A. Botulinum toxin A and B: a comparative dosing study for spasmodic dysphonia. Otolaryngol Head Neck Surg 2005;133(6):836-838.

196. Koller W, Graner D, Mlcoch A. Essential voice tremor. Treatment with propranolol 1985;35(1):106-106.

197. Nida A, Alston J, Schweinfurth J. Primidone Therapy for Essential Vocal Tremor. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2016;142(2):117-121.

198. Busenbark K, Ramig L, Dromey C, Koller WC. Methazolamide for essential voice tremor. Neurology 1996;47(5):1331-1332.

199. Kundu B, Schrock L, Davis T, House PA. Thalamic Deep Brain Stimulation for Essential Tremor Also Reduces Voice Tremor. Neuromodulation 2018;21(8):748-754.

200. Avecillas-Chasin JM, Poologaindran A, Morrison MD, Rammage LA, Honey CR. Unilateral Thalamic Deep Brain Stimulation for Voice Tremor. Stereotact Funct Neurosurg 2018;96(6):392-399.

201. Hagglund P, Sandstrom L, Blomstedt P, Karlsson F. Voice Tremor in Patients with Essential Tremor: Effects of Deep Brain Stimulation of Caudal Zona Incerta. J Voice 2016;30(2):228-233.

202. Honey CR, Kruger MT, Almeida T, et al. Thalamic Deep Brain Stimulation for Spasmodic Dysphonia: A Phase I Prospective Randomized Double-Blind Crossover Trial. Neurosurgery 2021;89(1):45-52.

203. Masuhr F, Wissel J, Muller J, Scholz U, Poewe W. Quantification of sensory trick impact on tremor amplitude and frequency in 60 patients with head tremor. Mov Disord 2000;15(5):960-964.

204. Govert F, Becktepe J, Deuschl G. [The new tremor classification of the International Parkinson and Movement Disorder Society : Update on frequent tremors]. Nervenarzt 2018;89(4):376-385.

205. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. Mov Disord 2013;28(7):863-873.

206. Rajan R, Srivastava AK, Anandapadmanabhan R, et al. Assessment of Botulinum Neurotoxin Injection for Dystonic Hand Tremor: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol 2020.

207. Niemann N, Jankovic J. Botulinum Toxin for the Treatment of Hand Tremor. Toxins (Basel) 2018;10(7).

208. Fasano A, Llinas M, Munhoz RP, Hlasny E, Kucharczyk W, Lozano AM. MRI-guided focused ultrasound thalamotomy in non-ET tremor syndromes. Neurology 2017;89(8):771-775.

209. Bain PG, Findley LJ, Britton TC, et al. Primary writing tremor. Brain 1995;118 (Pt 6):1461-1472.

210. 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.

211. Saifee TA, Teodoro T, Erro R, Edwards MJ, Cordivari C. A Pilot Study of Botulinum Toxin for Jerky, Position-Specific, Upper Limb Action Tremor. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y) 2016;6:406.

212. Lee A, Furuya S, Altenmuller E. Epidemiology and treatment of 23 musicians with task specific tremor. J Clin Mov Disord 2014;1:5.

213. 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.

214. Singam NV, Dwivedi A, Espay AJ. Writing Orthotic Device for the Management of Writer's Cramp. Front Neurol 2013;4:2.

215. Meunier S, Bleton JP, Mazevet D, et al. TENS is harmful in primary writing tremor. Clin Neurophysiol 2011;122(1):171-175.

216. Tinazzi M, Farina S, Bhatia K, et al. TENS for the treatment of writer's cramp dystonia: a randomized, placebo-controlled study. Neurology 2005;64(11):1946-1948.

217. Tinazzi M, Zarattini S, Valeriani M, et al. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on motor cortex excitability in writer's cramp: neurophysiological and clinical correlations. Mov Disord 2006;21(11):1908-1913.

218. Blomstedt P, Fytagoridis A, Tisch S. Deep brain stimulation of the posterior subthalamic area in the treatment of tremor. Acta Neurochir (Wien) 2009;151(1):31-36.

219. Lyons M, Shneyder N, Evidente V. Primary writing tremor responds to unilateral thalamic deep brain stimulation. Turk Neurosurg 2013;23(1):122-124.

220. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. Arch Neurol 1993;50(2):140-148.

221. 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.

222. Belvisi D, Conte A, Cutrona C, et al. Re-emergent tremor in Parkinson's disease: the effect of dopaminergic treatment. Eur J Neurol 2018;25(6):799-804.

223. Goetz CG, Koller W, Poewe W. Management of Parkinson’s disease: an evidence-based review. Mov Disord 2002;17:S1-166.

224. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. The New England journal of medicine 2004;351(24):2498-2508.

225. Koller WC. Pharmacologic treatment of parkinsonian tremor. Arch Neurol 1986;43(2):126-127.

226. Tedeschi G, Sasso E, Marshall RW, Bonavita V. Tremor in Parkinson disease: acute response to oral levodopa. Ital J Neurol Sci 1990;11(3):259-263.

227. Hughes AJ, Lees AJ, Stern GM. Apomorphine in the diagnosis and treatment of parkinsonian tremor. Clin Neuropharmacol 1990;13(4):312-317.

228. Henderson JM, Yiannikas C, Morris JG, Einstein R, Jackson D, Byth K. Postural tremor of Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 1994;17(3):277-285.

229. Sahoo LK, Holla VV, Batra D, et al. Comparison of effectiveness of trihexyphenidyl and levodopa on motor symptoms in Parkinson's disease. J Neural Transm (Vienna) 2020;127(12):1599-1606.

230. Zach H, Dirkx MF, Roth D, Pasman JW, Bloem BR, Helmich RC. Dopamine-responsive and dopamine-resistant resting tremor in Parkinson disease. Neurology 2020;95(11):e1461-e1470.

231. Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2008(2):CD006564.

232. 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.

233. Navan P, Findley LJ, Jeffs JA, Pearce RK, Bain PG. Randomized, double-blind, 3-month parallel study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on Parkinsonian tremor. Mov Disord 2003;18(11):1324-1331.

234. Schrag A, Keens J, Warner J, Ropinirole Study G. Ropinirole for the treatment of tremor in early Parkinson's disease. Eur J Neurol 2002;9(3):253-257.

235. Schrag A, Schelosky L, Scholz U, Poewe W. Reduction of Parkinsonian signs in patients with Parkinson's disease by dopaminergic versus anticholinergic single-dose challenges. Mov Disord 1999;14(2):252-255.

236. Hellmann MA, Sabach T, Melamed E, Djaldetti R. Effect of subcutaneous apomorphine on tremor in idiopathic Parkinson's disease. Biomed Pharmacother 2008;62(4):250-252.

237. Tolosa E, Marti MJ, Katzenschlager R. Pharmacologic management of Parkinson’s disease. Philadelphia, USA: Wolters, Kluver

2015.

238. Taylor-Rowan M, Edwards S, Noel-Storr AH, et al. Anticholinergic burden (prognostic factor) for prediction of dementia or cognitive decline in older adults with no known cognitive syndrome. The Cochrane database of systematic reviews 2021;5:CD013540.

239. Woodford HJ, Stevenson JM. Anticholinergic drugs and dementia: time for transparency in the face of uncertainty. The Cochrane database of systematic reviews 2021;9:ED000154.

240. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2003(2):CD003735.

241. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord 2018;33(8):1248-1266.

242. Parkes JD, Baxter RC, Marsden CD, Rees JE. Comparative trial of benzhexol, amantadine, and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1974;37(4):422-426.

243. Butzer JF, Silver DE, Sahs AL. Amantadine in Parkinson's disease. A double-blind, placebo-controlled, crossover study with long-term follow-up. Neurology 1975;25(7):603-606.

244. Marsden CD, Parkes JD, Rees JE. Letter: Propranolol in Parkinson's disease. Lancet 1974;2(7877):410.

245. Foster NL, Newman RP, LeWitt PA, Gillespie MM, Larsen TA, Chase TN. Peripheral beta-adrenergic blockade treatment of parkinsonian tremor. Ann Neurol 1984;16(4):505-508.

246. Koller WC, Herbster G. Adjuvant therapy of parkinsonian tremor. Arch Neurol 1987;44(9):921-923.

247. Crosby NJ, Deane KH, Clarke CE. Beta-blocker therapy for tremor in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2003(1):CD003361.

248. Pakkenberg H, Pakkenberg B. Clozapine in the treatment of tremor. Acta Neurol Scand 1986;73(3):295-297.

249. Friedman JH, Lannon MC. Clozapine-responsive tremor in Parkinson's disease. Mov Disord 1990;5(3):225-229.

250. Parkinson Study G. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The New England journal of medicine 1999;340(10):757-763.

251. Jansen EN. Clozapine in the treatment of tremor in Parkinson's disease. Acta Neurol Scand 1994;89(4):262-265.

252. Friedman JH, Koller WC, Lannon MC, Busenbark K, Swanson-Hyland E, Smith D. Benztropine versus clozapine for the treatment of tremor in Parkinson's disease. Neurology 1997;48(4):1077-1081.

253. 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.

254. Trosch RM, Friedman JH, Lannon MC, et al. Clozapine use in Parkinson's disease: a retrospective analysis of a large multicentered clinical experience. Mov Disord 1998;13(3):377-382.

255. Murata M, Horiuchi E, Kanazawa I. Zonisamide has beneficial effects on Parkinson's disease patients. Neurosci Res 2001;41(4):397-399.

256. Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, Japan Zonisamide on PDSG. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease: a randomized, double-blind study. Neurology 2007;68(1):45-50.

257. Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, et al. Zonisamide improves wearing-off in Parkinson's disease: A randomized, double-blind study. Mov Disord 2015;30(10):1343-1350.

258. Nakanishi I, Kohmoto J, Miwa H, Kondo T. [Effect of zonisamide on resting tremor resistant to antiparkinsonian medication]. No To Shinkei 2003;55(8):685-689.

259. Bermejo PE. Zonisamide in patients with essential tremor and Parkinson's disease. Mov Disord 2007;22(14):2137-2138.

260. Mochio S, Sengoku R, Kono Y, et al. Actigraphic study of tremor before and after treatment with zonisamide in patients with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2012;18(7):906-908.

261. Kaplan S, Tarsy D. Initial treatment of Parkinson's disease: an update. Curr Treat Options Neurol 2013;15(4):377-384.

262. Iijima M, Osawa M, Kobayashi M, Uchiyama S. Efficacy of zonisamide in a case of Parkinson's disease with intractable resting and re-emergent tremor. Eur J Neurol 2011;18(4):e43-44.

263. Trosch RM, Pullman SL. Botulinum toxin A injections for the treatment of hand tremors. Mov Disord 1994;9(6):601-609.

264. Pullman SL, Greene P, Fahn S, Pedersen SF. Approach to the treatment of limb disorders with botulinum toxin A. Experience with 187 patients. Arch Neurol 1996;53(7):617-624.

265. Rahimi F, Samotus O, Lee J, Jog M. Effective Management of Upper Limb Parkinsonian Tremor by IncobotulinumtoxinA Injections Using Sensor-based Biomechanical Patterns. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y) 2015;5:348.

266. Mittal SO, Machado D, Richardson D, Dubey D, Jabbari B. Botulinum Toxin in Parkinson Disease Tremor: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a Customized Injection Approach. Mayo Clin Proc 2017;92(9):1359-1367.

267. Schneider SA, Edwards MJ, Cordivari C, Macleod WN, Bhatia KP. Botulinum toxin A may be efficacious as treatment for jaw tremor in Parkinson's disease. Mov Disord 2006;21(10):1722-1724.

268. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. The New England journal of medicine 2006;355(9):896-908.

269. Williams A, Gill S, Varma T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. Lancet Neurol 2010;9(6):581-591.

270. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. The New England journal of medicine 2013;368(7):610-622.

271. Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. Lancet Neurol 2012;11(2):140-149.

272. Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. JAMA 2009;301(1):63-73.

273. Vitek JL, Jain R, Chen L, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation with a multiple independent constant current-controlled device in Parkinson's disease (INTREPID): a multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled study. Lancet Neurol 2020;19(6):491-501.

274. Xu Y, Yang B, Zhou C, et al. Suicide and suicide attempts after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Neurol Sci 2021;42(1):267-274.

275. Weintraub D, Duda JE, Carlson K, et al. Suicide ideation and behaviours after STN and GPi DBS surgery for Parkinson's disease: results from a randomised, controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84(10):1113-1118.

276. Krack P, Benazzouz A, Pollak P, et al. Treatment of tremor in Parkinson's disease by subthalamic nucleus stimulation. Mov Disord 1998;13(6):907-914.

277. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. Lancet 1991;337(8738):403-406.

278. Hubble JP, Busenbark KL, Wilkinson S, et al. Effects of thalamic deep brain stimulation based on tremor type and diagnosis. Mov Disord 1997;12(3):337-341.

279. Koller W, Pahwa R, Busenbark K, et al. High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. Ann Neurol 1997;42(3):292-299.

280. Ondo W, Jankovic J, Schwartz K, Almaguer M, Simpson RK. Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor. Neurology 1998;51(4):1063-1069.

281. 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.

282. Rehncrona S, Johnels B, Widner H, Tornqvist AL, Hariz M, Sydow O. Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. Mov Disord 2003;18(2):163-170.

283. Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, et al. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. J Neurosurg 2006;104(4):506-512.

284. Hariz MI, Krack P, Alesch F, et al. Multicentre European study of thalamic stimulation for parkinsonian tremor: a 6 year follow-up. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79(6):694-699.

285. Dafsari HS, Martinez-Martin P, Rizos A, et al. EuroInf 2: Subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. Mov Disord 2019;34(3):353-365.

286. Bond AE, Elias WJ. Predicting lesion size during focused ultrasound thalamotomy: a review of 63 lesions over 3 clinical trials. Neurosurg Focus 2018;44(2):E5.

287. Schlesinger I, Eran A, Sinai A, et al. MRI Guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Moderate-to-Severe Tremor in Parkinson's Disease. Parkinsons Dis 2015;2015:219149.

288. Schlesinger I, Sinai A, Zaaroor M. Assessing Tremor and Adverse Events in Patients With Tremor-Dominant Parkinson Disease Undergoing Focused Ultrasound Thalamotomy. JAMA Neurol 2018.

289. Fasano A, Lozano AM, Cubo E. New neurosurgical approaches for tremor and Parkinson's disease. Curr Opin Neurol 2017;30(4):435-446.

290. Bond AE, Shah BB, Huss DS, et al. Safety and Efficacy of Focused Ultrasound Thalamotomy for Patients With Medication-Refractory, Tremor-Dominant Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol 2017;74(12):1412-1418.

291. Martinez-Fernandez R, Manez-Miro JU, Rodriguez-Rojas R, et al. Randomized Trial of Focused Ultrasound Subthalamotomy for Parkinson's Disease. The New England journal of medicine 2020;383(26):2501-2513.

292. Raju SS, Niranjan A, Monaco EA, III, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic Radiosurgery for Intractable Tremor-Dominant Parkinson Disease: A Retrospective Analysis. Stereotact Funct Neurosurg 2017;95(5):291-297.

293. Ohye C, Higuchi Y, Shibazaki T, et al. Gamma knife thalamotomy for Parkinson disease and essential tremor: a prospective multicenter study. Neurosurgery 2012;70(3):526-535; discussion 535-526.

294. Lim SY, Hodaie M, Fallis M, Poon YY, Mazzella F, Moro E. Gamma knife thalamotomy for disabling tremor: a blinded evaluation. Arch Neurol 2010;67(5):584-588.

295. Schuurman PR, Bosch DA, Merkus MP, Speelman JD. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. Mov Disord 2008;23(8):1146-1153.

296. Lenka A, Louis ED. Revisiting the Clinical Phenomenology of "Cerebellar Tremor": Beyond the Intention Tremor. Cerebellum 2019;18(3):565-574.

297. Koch M, Mostert J, Heersema D, De Keyser J. Tremor in multiple sclerosis. J Neurol 2007;254(2):133-145.

298. Raethjen J, Deuschl G. Differenzialdiagnose des Tremors. DGNeurologie 2020;3(4):335-345.

299. 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.

300. Feys P, D'Hooghe M B, Nagels G, Helsen WF. The effect of levetiracetam on tremor severity and functionality in patients with multiple sclerosis. Mult Scler 2009;15(3):371-378.

301. Fox P, Bain PG, Glickman S, Carroll C, Zajicek J. The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis. Neurology 2004;62(7):1105-1109.

302. Clifford DB. Tetrahydrocannabinol for tremor in multiple sclerosis. Ann Neurol 1983;13(6):669-671.

303. Rice GP, Lesaux J, Vandervoort P, Macewan L, Ebers GC. Ondansetron, a 5-HT3 antagonist, improves cerebellar tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;62(3):282-284.

304. 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.

305. Bozek CB, Kastrukoff LF, Wright JM, Perry TL, Larsen TA. A controlled trial of isoniazid therapy for action tremor in multiple sclerosis. J Neurol 1987;234(1):36-39.

306. Hallett M, Lindsey JW, Adelstein BD, Riley PO. Controlled trial of isoniazid therapy for severe postural cerebellar tremor in multiple sclerosis. Neurology 1985;35(9):1374-1377.

307. Duquette P, Pleines J, du Souich P. Isoniazid for tremor in multiple sclerosis: a controlled trial. Neurology 1985;35(12):1772-1775.

308. Koller WC. Pharmacologic trials in the treatment of cerebellar tremor. Arch Neurol 1984;41(3):280-281.

309. Naderi F, Javadi SA, Motamedi M, Sahraian MA. The efficacy of primidone in reducing severe cerebellar tremors in patients with multiple sclerosis. Clin Neuropharmacol 2012;35(5):224-226.

310. 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.

311. Schroeder A, Linker RA, Lukas C, Kraus PH, Gold R. Successful treatment of cerebellar ataxia and tremor in multiple sclerosis with topiramate: a case report. Clin Neuropharmacol 2010;33(6):317-318.

312. Sandyk R. Successful treatment of cerebellar tremor with clonazepam. Clinical pharmacy 1985;4(6):615, 618.

313. Trelles L, Trelles JO, Castro C, Altamirano J, Benzaquen M. Successful treatment of two cases of intention tremor with clonazepam. Ann Neurol 1984;16(5):621.

314. Schniepp R, Jakl V, Wuehr M, et al. Treatment with 4-aminopyridine improves upper limb tremor of a patient with multiple sclerosis: a video case report. Mult Scler 2013;19(4):506-508.

315. 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.

316. Shahzadi S, Tasker RR, Lozano A. Thalamotomy for essential and cerebellar tremor. Stereotact Funct Neurosurg 1995;65(1-4):11-17.

317. Critchley GR, Richardson PL. Vim thalamotomy for the relief of the intention tremor of multiple sclerosis. Br J Neurosurg 1998;12(6):559-562.

318. Alusi SH, Aziz TZ, Glickman S, Jahanshahi M, Stein JF, Bain PG. Stereotactic lesional surgery for the treatment of tremor in multiple sclerosis: a prospective case-controlled study. Brain 2001;124(Pt 8):1576-1589.

319. Geny C, N'Guyen JP, Cesaro P, Goujon C, Brugieres P, Degos JD. Thalamic stimulation for severe action tremor after lesion of the superior cerebellar peduncle. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;59(6):641-642.

320. Montgomery EB, Jr., Baker KB, Kinkel RP, Barnett G. Chronic thalamic stimulation for the tremor of multiple sclerosis. Neurology 1999;53(3):625-628.

321. Berk C, Carr J, Sinden M, Martzke J, Honey CR. Thalamic deep brain stimulation for the treatment of tremor due to multiple sclerosis: a prospective study of tremor and quality of life. J Neurosurg 2002;97(4):815-820.

322. Oliveira JO, Jr., Jorge Cecilio SA, Fernandes Oliveira M, et al. VIM thalamotomy in the treatment of Holmes' tremor secondary to HIV-associated midbrain lesion: a case report. Journal of neurosurgical sciences 2017;61(5):544-546.

323. Torres CV, Moro E, Lopez-Rios AL, et al. Deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus for tremor in patients with multiple sclerosis. Neurosurgery 2010;67(3):646-651; discussion 651.

324. Thevathasan W, Schweder P, Joint C, et al. Permanent tremor reduction during thalamic stimulation in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011;82(4):419-422.

325. Hassan A, Ahlskog JE, Rodriguez M, Matsumoto JY. Surgical therapy for multiple sclerosis tremor: a 12-year follow-up study. Eur J Neurol 2012;19(5):764-768.

326. Bittar RG, Hyam J, Nandi D, et al. Thalamotomy versus thalamic stimulation for multiple sclerosis tremor. J Clin Neurosci 2005;12(6):638-642.

327. Mathieu D, Kondziolka D, Niranjan A, Flickinger J, Lunsford LD. Gamma knife thalamotomy for multiple sclerosis tremor. Surgical neurology 2007;68(4):394-399.

328. Raju SS, Niranjan A, Monaco EA, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for medically refractory multiple sclerosis-related tremor. J Neurosurg 2018;128(4):1214-1221.

329. Manez-Miro JU, Martinez-Fernandez R, Del Alamo M, et al. Focused ultrasound thalamotomy for multiple sclerosis-associated tremor. Mult Scler 2020;26(7):855-858.

330. Hassan A, Caviness J. Slow Orthostatic Tremor: Review of the Current Evidence. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y) 2019;9.

331. Erro R, Bhatia KP, Cordivari C. Shaking on Standing: A Critical Review. Movement disorders clinical practice 2014;1(3):173-179.

332. Onofrj M, Thomas A, Paci C, D'Andreamatteo G. Gabapentin in orthostatic tremor: results of a double-blind crossover with placebo in four patients. Neurology 1998;51(3):880-882.

333. 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.

334. Evidente VG, Adler CH, Caviness JN, Gwinn KA. Effective treatment of orthostatic tremor with gabapentin. Mov Disord 1998;13(5):829-831.

335. Rodrigues JP, Edwards DJ, Walters SE, et al. Gabapentin can improve postural stability and quality of life in primary orthostatic tremor. Mov Disord 2005;20(7):865-870.

336. Hassan A, Ahlskog JE, Matsumoto JY, Milber JM, Bower JH, Wilkinson JR. Orthostatic tremor: Clinical, electrophysiologic, and treatment findings in 184 patients. Neurology 2016;86(5):458-464.

337. 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.

338. Gironell A, Marín-Lahoz J. Primary Orthostatic Tremor: Experience of Perampanel Use in 20 Patients. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y) 2019;9.

339. Hellriegel H, Raethjen J, Deuschl G, Volkmann J. Levetiracetam in primary orthostatic tremor: a double-blind placebo-controlled crossover study. Mov Disord 2011;26(13):2431-2434.

340. Bertram K, Sirisena D, Cowey M, Hill A, Williams DR. Safety and efficacy of botulinum toxin in primary orthostatic tremor. J Clin Neurosci 2013;20(11):1503-1505.

341. Katzenschlager R, Costa D, Gerschlager W, et al. [123I]-FP-CIT-SPECT demonstrates dopaminergic deficit in orthostatic tremor. Ann Neurol 2003;53(4):489-496.

342. Artusi CA, Farooqi A, Romagnolo A, et al. Deep brain stimulation in uncommon tremor disorders: indications, targets, and programming. J Neurol 2018;265(11):2473-2493.

343. Athauda D, Georgiev D, Aviles-Olmos I, et al. Thalamic-Caudal Zona Incerta Deep Brain Stimulation for Refractory Orthostatic Tremor: A Report of 3 Cases. Movement disorders clinical practice 2017;4(1):105-110.

344. Chiang HL, Tai YC, McMaster J, Fung VS, Mahant N. Primary orthostatic tremor: is deep brain stimulation better than spinal cord stimulation? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88(9):804-805.

345. Blahak C, Sauer T, Baezner H, et al. Long-term follow-up of chronic spinal cord stimulation for medically intractable orthostatic tremor. J Neurol 2016;263(11):2224-2228.

346. Schwingenschuh P, Deuschl G. Functional tremor. Handb Clin Neurol 2016;139:229-233.

347. Bartl M, Kewitsch R, Hallett M, Tegenthoff M, Paulus W. Diagnosis and therapy of functional tremor a systematic review illustrated by a case report. Neurol Res Pract 2020;2:35.

348. Schwingenschuh P, Saifee TA, Katschnig-Winter P, et al. Validation of "laboratory-supported" criteria for functional (psychogenic) tremor. Mov Disord 2016;31(4):555-562.

349. Schwingenschuh P. Functional Tremor. In: Testa CM, Haubenberger D, eds. Tremors. New York: Oxford University Press, 2021.

350. Voon V, Lang AE. Antidepressant treatment outcomes of psychogenic movement disorder. J Clin Psychiatry 2005;66(12):1529-1534.

351. LaFaver K. Treatment of Functional Movement Disorders. Neurol Clin 2020;38(2):469-480.

352. Dreissen YEM, Dijk JM, Gelauff JM, et al. Botulinum neurotoxin treatment in jerky and tremulous functional movement disorders: a double-blind, randomised placebo-controlled trial with an open-label extension. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019;90(11):1244-1250.

353. Nielsen G, Stone J, Matthews A, et al. Physiotherapy for functional motor disorders: a consensus recommendation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86(10):1113-1119.

354. Nielsen G, Ricciardi L, Demartini B, Hunter R, Joyce E, Edwards MJ. Outcomes of a 5-day physiotherapy programme for functional (psychogenic) motor disorders. J Neurol 2015;262(3):674-681.

355. Nielsen G, Buszewicz M, Stevenson F, et al. Randomised feasibility study of physiotherapy for patients with functional motor symptoms. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88(6):484-490.

356. Nielsen G, Stone J, Buszewicz M, et al. Physio4FMD: protocol for a multicentre randomised controlled trial of specialist physiotherapy for functional motor disorder. BMC Neurol 2019;19(1):242.

357. Maggio JB, Ospina JP, Callahan J, Hunt AL, Stephen CD, Perez DL. Outpatient Physical Therapy for Functional Neurological Disorder: A Preliminary Feasibility and Naturalistic Outcome Study in a U.S. Cohort. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2020;32(1):85-89.

358. Espay AJ, Ries S, Maloney T, et al. Clinical and neural responses to cognitive behavioral therapy for functional tremor. Neurology 2019;93(19):e1787-e1798.

359. Sharpe M, Walker J, Williams C, et al. Guided self-help for functional (psychogenic) symptoms: a randomized controlled efficacy trial. Neurology 2011;77(6):564-572.

360. Hinson VK, Weinstein S, Bernard B, Leurgans SE, Goetz CG. Single-blind clinical trial of psychotherapy for treatment of psychogenic movement disorders. Parkinsonism Relat Disord 2006;12(3):177-180.

361. Kompoliti K, Wilson B, Stebbins G, Bernard B, Hinson V. Immediate vs. delayed treatment of psychogenic movement disorders with short term psychodynamic psychotherapy: randomized clinical trial. Parkinsonism Relat Disord 2014;20(1):60-63.

362. Sharma VD, Jones R, Factor SA. Psychodynamic Psychotherapy for Functional (Psychogenic) Movement Disorders. J Mov Disord 2017;10(1):40-44.

363. Moene FC, Spinhoven P, Hoogduin KA, van Dyck R. A randomised controlled clinical trial on the additional effect of hypnosis in a comprehensive treatment programme for in-patients with conversion disorder of the motor type. Psychother Psychosom 2002;71(2):66-76.

364. Espay AJ, Edwards MJ, Oggioni GD, et al. Tremor retrainment as therapeutic strategy in psychogenic (functional) tremor. Parkinsonism Relat Disord 2014;20(6):647-650.

365. Garcin B, Mesrati F, Hubsch C, et al. Impact of Transcranial Magnetic Stimulation on Functional Movement Disorders: Cortical Modulation or a Behavioral Effect? Front Neurol 2017;8:338.

366. Taib S, Ory-Magne F, Brefel-Courbon C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for functional tremor: A randomized, double-blind, controlled study. Mov Disord 2019;34(8):1210-1219.

367. Deuschl G, Wilms H. Clinical spectrum and physiology of palatal tremor. Mov Disord 2002;17(Suppl 2):S63-66.

368. Shaikh AG, Hong S, Liao K, et al. Oculopalatal tremor explained by a model of inferior olivary hypertrophy and cerebellar plasticity. Brain 2010;133(Pt 3):923-940.

369. 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.

370. Ellenstein A, Yusuf N, Hallett M. Middle ear myoclonus: two informative cases and a systematic discussion of myogenic tinnitus. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y) 2013;3.

371. Ure RJ, Dhanju S, Lang AE, Fasano A. Unusual tremor syndromes: know in order to recognise. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016.

372. Deuschl G, Lohle E, Heinen F, Lucking C. Ear click in palatal tremor: its origin and treatment with botulinum toxin. Neurology 1991;41(10):1677-1679.

373. Penney SE, Bruce IA, Saeed SR. Botulinum toxin is effective and safe for palatal tremor : A report of five cases and a review of the literature. J Neurol 2006;253(7):857-860.

374. Raina GB, Cersosimo MG, Folgar SS, et al. Holmes tremor: Clinical description, lesion localization, and treatment in a series of 29 cases. Neurology 2016;86(10):931-938.

375. Joutsa J, Shih LC, Fox MD. Mapping Holmes' tremor circuit using the human brain connectome. Ann Neurol 2019.

376. Vidailhet M, Jedynak CP, Pollak P, Agid Y. Pathology of symptomatic tremors. Mov Disord 1998;13 Suppl 3:49-54.

377. Deuschl G, Bergman H. Pathophysiology of nonparkinsonian tremors. Mov Disord 2002;17 Suppl 3:S41-48.

378. Krystkowiak P, Martinat P, Cassim F, et al. Thalamic tremor: correlations with three-dimensional magnetic resonance imaging data and pathophysiological mechanisms. Mov Disord 2000;15(5):911-918.

379. Lehericy S, Grand S, Pollak P, et al. Clinical characteristics and topography of lesions in movement disorders due to thalamic lesions. Neurology 2001;57(6):1055-1066.

380. Wang KL, Wong JK, Eisinger RS, et al. Therapeutic Advances in the Treatment of Holmes Tremor: Systematic Review. Neuromodulation: Technology at the Neural Interface 2020.

381. Kudo M, Goto S, Nishikawa S, et al. Bilateral thalamic stimulation for Holmes' tremor caused by unilateral brainstem lesion. Mov Disord 2001;16(1):170-174.

382. Nikkhah G, Prokop T, Hellwig B, Lucking CH, Ostertag CB. Deep brain stimulation of the nucleus ventralis intermedius for Holmes (rubral) tremor and associated dystonia caused by upper brainstem lesions. Report of two cases. J Neurosurg 2004;100(6):1079-1083.

383. Aydin S, Abuzayed B, Kiziltan G, et al. Unilateral thalamic vim and GPI stimulation for the treatment of holmes' tremor caused by midbrain cavernoma: case report and review of the literature. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg 2013;74(4):271-276.

384. Coumou AD, van Dijk JM, De Vries JJ, Leenders KL, Kuijlen JM. Successful surgical treatment of an arachnoid cyst inducing a Holmes' tremor. Mov Disord 2012;27(8):964.

385. Baizabal-Carvallo JF, Cardoso F, Jankovic J. Myorhythmia: phenomenology, etiology, and treatment. Mov Disord 2015;30(2):171-179.

386. Schwartz MA, Selhorst JB, Ochs AL, et al. Oculomasticatory myorhythmia: a unique movement disorder occurring in Whipple's disease. Ann Neurol 1986;20(6):677-683.

387. Louis ED, Lynch T, Kaufmann P, Fahn S, Odel J. Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. Ann Neurol 1996;40(4):561-568.

---

[i] Zertifikat des Arbeitskreises Botulinumtoxin (https://www.ak-botulinumtoxin.de/akademie/qualitaetsnachweis-qualifizierte-botulinumtoxintherapie); Zertifizierung zur Anwendung von Botulinumtoxin in neurologischen Indikationen der Österreichische Dystonie- und Botulinumtoxin-Arbeitsgruppe (http://www.botulinum.at/)

[ii] Zertifikat des Arbeitskreises Botulinumtoxin (https://www.ak-botulinumtoxin.de/akademie/qualitaetsnachweis-qualifizierte-botulinumtoxintherapie); Zertifizierung zur Anwendung von Botulinumtoxin in neurologischen Indikationen der Österreichische Dystonie- und Botulinumtoxin-Arbeitsgruppe (http://www.botulinum.at/)

Impressum

© 2022 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Kommission Leitlinien der DGN

Vorsitzende
Prof. Dr. med. Helmuth Steinmetz
PD Dr. med. Oliver Kastrup (stellv.)

Mitglieder
Prof. Dr. med. Christian Gerloff
Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann
Prof. Dr. med. Dagny Holle-Lee
Prof. Dr. med. Günter Höglinger
Prof. Dr. med. Susanne Knake
Prof. Dr. med. Thomas Lempert
Prof. Dr. med. Matthias Maschke (Vertreter der Chefärzte)
Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen)
Prof. Dr. med. Hans-Walter Pfister
Prof. Dr. med. Thomas Platz
Prof. Dr. med. Heinz Reichmann
Prof. Dr. med. Peter Sandor (Vertreter der SNG)
Prof. Dr. med. Christiane Schneider-Gold
Prof. Dr. med. Claudia Sommer
Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff
Prof. Dr. med. Götz Thomalla
Prof. Dr. med. Lars Timmermann
Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch
Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN)
Prof. Dr. med. Christian Weimar
Prof. Dr. med. Michael Weller
Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

Editorial Office der DGN

Redaktion:	Katja Ziegler, Sonja van Eys, DGN Dienstleistungsgesellschaft mbH, Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin
Clinical Pathways:	Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt
Kontakt:	leitlinien@dgn.org