

P

aktuell

Newsletter der Österreichischen Parkinson-Gesellschaft

TREMOR – Update zu Diagnose und Therapie

AutorInnen

im Namen der
Österreichischen Parkinsongesellschaft



Petra Schwingenschuh

petra.schwingenschuh@medunigraz.at

Univ. Klinik für Neurologie,
Medizinische Universität Graz



Walter Pirker

walter.pirker@gesundheitsverbund.at

Neurologische Abteilung,
Wilhelminenspital, Wien

Sehr geehrte Frau Kollegin, Sehr geehrter Herr Kollege!

Es bereitet uns eine Freude, Ihnen eine neue Ausgabe des P-Aktuell präsentieren zu können und möchten uns bei den beiden Autor:innen Prof. Dr. Petra Schwingenschuh und Prof. Dr. Walter Pirker für den hervorragenden Artikel zur Therapie des Tremors bedanken.

In dem exzellenten Übersichtsartikel werden alle Aspekte der Behandlung des Tremors beschrieben. Dabei wird fundiert auf die Klassifikation der unterschiedlichen Tremorformen und die jeweiligen Therapien eingegangen. Auch die chirurgischen oder läsionellen Behandlungsmöglichkeiten werden nach aktueller Studienlage vorgestellt.

Wir danken den Autor:innen für den ausgezeichneten Überblick zum Thema und wünschen Ihnen, liebe Leser:innen viel Vergnügen bei der Lektüre!

Als Herausgeber sind wir wie immer dankbar für Anregungen und Kritik.

Viele Grüße.

Christof Brücke und Florian Krismer



Einleitung

Tremor, definiert als unwillkürliche, rhythmische, oszillatorische Bewegung eines Körperteils, ist mit ca. 15% der Fälle die häufigste Bewegungsstörung im klinischen Alltag.¹ Das häufigste Tremor-Syndrom, der Essenzielle Tremor, betrifft bis zu 5,6% der Weltbevölkerung. Die Parkinson-Krankheit, von der weltweit etwa 10 Millionen Menschen betroffen sind, tritt ebenfalls häufig mit Tremor als einem von drei Kardinalsymptomen auf. Die dritthäufigste Bewegungsstörung, die Dystonie, an der weltweit circa 3 Millionen Menschen leiden, geht in 50% der Fälle mit Tremor einher.²

2018 wurde die neue Tremor-Klassifikation der Tremor-Task Force der International Parkinson and Movement

Disorder Society veröffentlicht.³ Die wichtigsten Änderungen im Vergleich zur Konsenserklärung aus dem Jahr 1998 sind:

- 1) die Klassifizierung des Tremors nach klinischer Manifestation (Achse 1) und Ätiologie (Achse 2) und damit die Verwendung eines Syndrom-orientierten Ansatzes;
- 2) die Definition des Essenziellen Tremors (ET) als Syndrom;
- 3) die Definition der neuen Kategorie des sogenannten Essenziellen Tremor plus (ET-plus), die sich aus der unklaren Bedeutung neurologischer „soft signs“ ergibt, die häufig mit ET assoziiert sind.

Dieses P-Aktuell bezieht sich auf die neue Tremor-Klassifikation und fasst die wichtigsten Updates zu den einzelnen Tremor-Syndromen, mit Fokus auf die Therapie zusammen. Im Jahr 2022 wurde die neue DGN-Tremor-Leitlinie unter Beteiligung von P. Schwingenschuh und W. Pirker veröffentlicht. Viele der Stellungnahmen in diesem narrativen Review beziehen sich auf diese Leitlinie.⁴

Tremor-Klassifizierung

Bei der Untersuchung von Patienten mit Bewegungsstörungen besteht der erste Schritt immer darin, den vorherrschenden Typ der Bewegungsstörung und seine klinischen Merkmale zu identifizieren.⁵ Zweitens ist es wichtig zu erkennen, ob die dominante Bewegungsstörung isoliert auftritt oder ob sie mit anderen neurologischen und systemischen Zeichen kombiniert ist.

Die spezifische Kombination der Symptome und Anzeichen ermöglicht die Erkennung des klinischen Syndroms. Sobald das klinische Syndrom definiert ist, werden die möglichen Ursachen erforscht. Manchmal reicht das Muster aus, um eine Diagnose zu stellen, in anderen Fällen sind Zusatzuntersuchungen erforderlich.⁵

Nach diesem allgemein für Bewegungsstörungen gültigen Konzept, folgt nun auch die Klassifizierung des Tremors der Idee, dass die klinischen Merkmale für die Definition eines bestimmten Tremor-Syndroms entscheidend sind (Achse 1). In weiterer Folge soll die diagnostische Abklärung die zugrundeliegende Ätiologie identifizieren (Achse 2). Ein Tremor-Syndrom kann mehrere Ätiologien haben und eine bestimmte Ätiologie kann zu verschiedenen klinischen Syndromen führen.³

Gemäß der Achse 1 kann der Tremor in zwei große Kategorien unterteilt werden³: isolierter Tremor, bei dem Tremor das einzige abnorme Zeichen ist, und kombinierter Tremor, bei dem andere abnorme Anzeichen vorhan-

den sind. Ein weiteres wichtiges Achse-1-Merkmal ist der im Vordergrund stehende Aktivierungszustand. Darunter versteht man die Position, in der der Tremor am stärksten ausgeprägt ist im Gegensatz zu anderen Positionen, in denen er nicht oder weniger stark auftritt, sowie die Frage, ob bestimmte Handlungen ihn hervorrufen. Daher ist die Unterscheidung zwischen Aktionstremor (Haltetremor, kinetischer Tremor, Intentionstremor), Ruhetremor und aufgaben- und positionsspezifischen Tremores entscheidend. In einem weiteren Schritt wird die Tremor-Topografie, also die Intensität des Tremors in verschiedenen Körperteilen, sowie die ungefähre Tremor-Frequenz beschrieben.

In der aktuell gültigen Konsensklärung werden 7 Hauptsyndrome vorgeschlagen.³

- **Isolierter Aktions- oder Ruhetremor**
 - ET, ET plus
- **Fokale Tremores**
 - Stimm-, Kopf-, Kinn-, Gesichtstremor, Gaumensegeltremor
- **Aufgaben- und positions-spezifische Tremores**
 - Schreib-, Sportler-, Musikertremores
- **Orthostatische Tremores**
 - Primärer OT, Pseudoorthostatischer Tremor
- **Tremor mit prominenten Zusatzsymptomen**
 - Dystoner Tremor, Tremor bei Parkinsonsyndrom, Intentionstremor, Holmes-Tremor, Myorhythmie
- **Funktioneller Tremor**
- **Unklassifizierbarer Tremor**

Ein Vorteil dieser Klassifizierung ist, dass sie dynamisch ist und ermöglicht, die Diagnose entsprechend der Entwicklung der klinischen Merkmale im Laufe der Zeit anzupassen. In [Tabelle 1](#) sind die wichtigsten Merkmale der im nächsten Kapitel beschriebenen Tremor-Syndrome zusammengefasst (adaptiert nach Marsili L et al.⁴).

Tabelle 1

Wichtigsten Merkmale der Tremor-Syndrome

Tremor-Typ	Hauptmerkmale
Physiologischer und verstärkter physiologischer Tremor	Hochfrequenter Aktionstremor
Essentieller Tremor	Bilateraler Aktionstremor der oberen Extremitäten
Dystoner Tremor	Posturaler/kinetischer unregelmäßiger Tremor in einer von Dystonie betroffenen Körperregion
Parkinson-Tremor	Ruhetremor oft in Verbindung mit anderen Parkinson-Symptomen
Medikamenteninduzierter Tremor	In Verbindung mit der Einnahme von Medikamenten (siehe Tabelle 3)
Primärer Schreibtremer	Aufgabenspezifischer oder positionsspezifischer Tremor
Orthostatischer Tremor	Hochfrequenter Beintremor, der nur im Stehen auftritt
Intentionstremor	Niederfrequenter Tremor, der sich bei Annäherung an ein Ziel verschlimmert
Funktioneller Tremor	Inkonsistenz und Inkongruenz mit anderen Tremores; Entrainment; Variabilität der Frequenz; Ablenkbarkeit; variable Amplitude häufig

Essenzieller Tremor und Essenzieller Tremor plus (ET-plus)

Der Essenzielle Tremor gilt nun als Syndrom. Die Diagnose darf gestellt werden bei Vorhandensein eines bilateralen Aktionstremors der Hände und Verlauf von mindestens 3 Jahren. Andere Körperteile wie Kopf, Stimme oder Beine können zusätzlich betroffen sein. Andere neurologische Symptome oder Zeichen sind jedoch nicht erlaubt.³

Laut einer systematischen Aufarbeitung und Meta-Analyse von 29 Artikeln, die zwischen 2001 und 2019 veröffentlicht wurden, steigt die Prävalenz des ET mit zunehmendem Alter, besonders deutlich jedoch bei Menschen ab 60 Jahren. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die ET bei Männern über die gesamte Lebensspanne hinweg häufiger auftritt als bei Frauen. Im Jahr 2020 lag die weltweite Gesamtprävalenz von ET in der Allgemeinbevölkerung bei 0,32% und reichte von 0,04% bei Menschen unter 20 Jahren bis zu 2,87% bei Menschen im Alter von 80 Jahren und darüber.⁷

Folgende Kriterien unterstützen die Diagnose, sind aber nicht verpflichtend: Besserung des Tremors unter Alkohol (50–90% der Patienten) und eine positive Familienanamnese (40–70% der Patienten). Das Erkrankungsalter zeigt ein bimodales Verteilungsmuster. ET-Fälle mit jungem Erkrankungsalter haben häufiger eine positive Familienanamnese und Ansprechen auf Alkohol, während bei ET mit spätem Beginn die Krankheit oft schneller fortschreitet.

Nach der neuen Tremor-Klassifikation wird bei Vorliegen folgender diskreter neurologischer Symptome („soft signs“)

der ET-plus abgegrenzt: gestörter Seiltänzerengang, fragile dystone Symptome, diskrete Gedächtnisstörung, Ruhetremor oder stark lateralisierter, im Extremfall sogar unilateraler Tremor (nach Ausschluss symptomatischer Ursachen). Diese Symptome dürfen nicht so deutlich ausgeprägt sein, dass eine andere neurologische Syndromdiagnose gestellt werden kann.

Bei ET mit erst kurzem Verlauf (<3 Jahre) kommt differentialdiagnostisch ein verstärkter physiologischer Tremor in Frage. Dieser tritt am häufigsten in Zusammenhang mit einer Medikamenteneinnahme oder Hyperthyreose auf, weshalb beides zu Beginn ausgeschlossen werden sollte.

ET ist eine fortschreitende Erkrankung. Die Amplitude des Tremors nimmt im Laufe der Erkrankung zu und kann zu Behinderungen mit Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens führen.

Die genaue Ursache und Entstehungsmechanismen des ET sind noch nicht vollständig geklärt. Es gibt aber zunehmend neue Hinweise auf neurodegenerative Veränderungen im Kleinhirn. Es wird postuliert, dass pathologische Veränderungen in Purkinje-Zellen das frühe und mittlere, Veränderungen in anderen Kleinhirnneuronen wie Korbzellen und Kletterfasern spätere Stadium der Kaskade der Neurodegeneration darstellen.

Neue Studien haben auch eine verringerte Anzahl von GABA-Rezeptoren im Nucleus dentatus dokumentiert. Auch

Bildgebungsstudien weisen auf eine Beteiligung von Kleinhirnstrukturen an der Pathogenese des ET hin.

Bislang gibt es keine krankheitsmodifizierenden Therapien für ET. Es gibt jedoch verschiedene pharmakologische und chirurgische Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung, wobei aufgrund der aktuellen Studienlage keine getrennten Therapieempfehlungen für ET oder ET-plus gegeben werden können.^{8,9}

Therapie

Nach der aktuellen DGN-Tremor-Leitlinie stehen für die Behandlung des Essenziellen Tremors der Hände drei Medikamente erster Wahl zur Verfügung: Propranolol, Primidon und Topiramamat. Die Auswahl der individuell geeigneten Intervention orientiert sich an den Kontraindikationen und der individuellen Verträglichkeit (siehe [Abbildung 1](#)).⁹

Propranolol (30–240 mg) führte in Studien zu einer mittleren Tremor-Verbesserung von 41% und einer Responder-Rate von 50–70%. Die Drop-out Rate aufgrund von Nebenwirkungen (Bronchospasmus, Bradykardie) lag bei unter 10%. Weitere Nebenwirkungen sind Bradykardie, Hypotonie, Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit und gestörte Sexualfunktion. Kontraindikationen sind obstruktive Atemwegserkrankungen, Bradykardie (Ausnahme mit Schrittmacher versorgte Patienten), AV-Block 2. oder 3. Grades, insulinabhängiger Diabetes mellitus mit Hypoglykämieeigung (Warnsymptome können kupert werden), schwere pAVK und orthostatische Hypotonie mit Sturzneigung. Propranolol kann bei milden Formen auch in niedriger Dosis als Bedarfsmedikation gegeben werden.

Primidon (62,5–750 mg; „off label“) führte in Studien zu einer mittleren Tremor-Verbesserung von ca. 57%. Die häufigste Nebenwirkung war mit 23% eine akute Reaktion auf Primidon mit Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Gangunsicherheit und allgemeinem Krankheitsgefühl. Andere Nebenwirkungen sind Sedierung, Müdigkeit, Tagesschläfrigkeit, Unwohlsein, Schwindel und Standunsicherheit. Daher wird ein sehr langsames Aufdosieren, beginnend mit einer abendlichen Einzeldosis von 62,5 mg Primidon empfohlen.

Topiramamat (200–400 mg; „off label“) führte in Studien zu einer mittleren Tremorverbesserung um 36%. Als Nebenwirkungen traten Parästhesien, Übelkeit, Gewichtsabnahme und Kon-

Primidon ist ein Cytochrom-P450 Pa-ninduktor. In der Einleitungsphase kann es daher zu einer Wirkspiegelabnahme zahlreicher Medikamente die hepatisch metabolisiert werden (u.a. Betablocker und Statine) kommen. Unter anderem kann es auch zu einer Reduktion der Warfarin- bzw. Kumarinkonzentration kommen, weshalb auf engmaschige Überwachung und bei Bedarf Dosisanpassung zu achten ist. Die Gabe von Primidon bei NOAK-Therapie sollte aufgrund des potentiellen Interaktionspotentials und fehlender Monitoringmöglichkeit vermieden werden. Umgekehrt kann es in der Abdosierungsphase zur Cytochrom-P450 Deinduktion kommen.

Topiramamat (200–400 mg; „off label“) führte in Studien zu einer mittleren Tremorverbesserung um 36%. Als Nebenwirkungen traten Parästhesien, Übelkeit, Gewichtsabnahme und Kon-

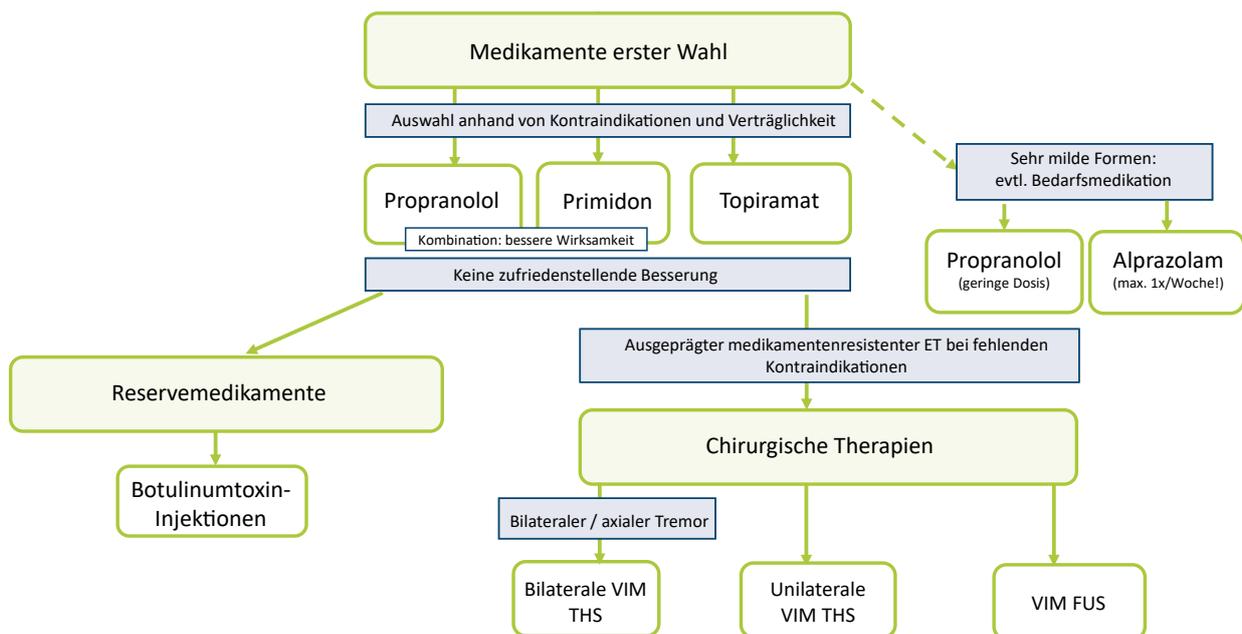


Abbildung 1 – Medikamentöse und chirurgische Therapieoptionen des Händetremors bei ET / ET-plus

zentrationstörungen auf. Die Drop-out Rate wegen Nebenwirkungen war mit ca. 40% hoch (20% bei Placebo). Topiramate ist bei schwangeren und gebärfähigen Frauen ohne hochwirksame Kontrazeption sowie bei Nierensteinen kontraindiziert. Entsprechend des Rote Hand Briefs für Migräne und Epilepsie, sollte auch die Einleitung von Topiramate in der Indikation ET von einem in der Behandlung von Tremor erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Notwendigkeit einer Behandlung sollte mindestens einmal jährlich neu beurteilt werden. Aufgrund einer möglichen Wechselwirkung sollte Frauen, die systemische hormonelle Kontrazeptiva anwenden, geraten werden, zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die derzeit Topiramate anwenden, sollte die Behandlung neu bewertet werden, um sicherzustellen, dass das Verhütungsprogramm konsequent eingehalten wird.

Die Kombination von Primidon (250mg) und Propranolol (80mg) war besser wirksam als jede Behandlung für sich. Die aktuelle Studienlage erlaubt keine gesonderte 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 Topiramate eingesetzt werden. Wenn ein Medikament nur unbefriedigend wirksam ist oder Nebenwirkungen zeigt, sollten die verbleibenden Medikamente eingesetzt werden.

Diese Standardtherapien können auch beim Kopftremor im Rahmen eines essenziellen Tremors versucht werden, wobei die Wirksamkeit beim Kopftremor geringer sein dürfte.⁹ Ein Teil der Patienten mit Kopftremor

spricht gut auf die Lokalthherapie mit Botulinumtoxin-Injektionen an. In einer rezenten multizentrischen, randomisierten Placebo-kontrollierten Studie erhielten 117 Patientinnen und Patienten mit isoliertem bzw. essentiellem Kopftremor elektromyographisch gesteuerte Botulinumtoxin-Injektionen in den M. splenius capitis bds. (2x im Abstand von 12 Wochen).¹⁰ Die Response-Rate in Woche 18 war in der Botulinumtoxin-Gruppe (31%) signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (9%). Ähnlich wie in anderen Studien, hatte fast die Hälfte der Patienten in der Botulinumtoxin-Gruppe unerwünschte Ereignisse auf, darunter lokale Schmerzen, Nackenschwäche und Dysphagie.¹⁰

Die Behandlung des Händetremors mit Botulinumtoxin-Injektionen kann bei unzureichender Wirkung der Standardtherapien durch spezialisierte Anwender unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils in Erwägung gezogen werden (siehe [Abbildung 1](#)). Botulinumtoxin kann manchmal auch beim Stimmtremor zu einer Besserung führen.⁹

Wegen der allgemeinen relativen Kontraindikationen gegen eine Dauertherapie mit Benzodiazepinen sollte der ET 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. 1-mal/Woche) erwogen werden.⁹

Die tiefe Hirnstimulation (THS) ist mittlerweile ein etabliertes Therapieverfahren bei einer Reihe von Bewegungsstörungen. Bei einer schweren Beeinträchtigung durch ET kann eine THS in den Zielgebieten Nucleus ventralis intermedius (VIM) / posteriore subthalamische Area (PSA) eine aus-

sichtsreiche Therapieoption sein, wobei die Wirksamkeit sowohl auf den Extremitäten- aber auch axialen Tremor (Gesicht, Zunge, Stimme, Kopf) nachgewiesen wurde. Für VIM – als erstes⁹ Target für THS bei therapierefraktärem ET – zeigte eine Meta-Analyse mit 1714 Patienten eine gepoolte Verbesserung des Tremor-Scores von 61% bei einer mittleren Nachbeobachtung von 20 Monaten.¹¹

Die häufigsten stimulationsinduzierten Nebenwirkungen waren Dysarthrie (11%), Parästhesien (6%), Hemiparese (6%) und Kopfschmerzen (7%). Die VIM-THS-Effizienz nimmt im Laufe der Zeit ab (50% Verbesserung nach 2-3 Jahren, 45-46% Verbesserung nach 4-5 Jahren und 33-48% Verbesserung nach ≥ 6 Jahren), wobei sowohl Krankheitsprogression als auch Habituation als Ursachen vermutet werden. Um der Habituation entgegenzuwirken, soll die Stimulation in der Nacht pausiert werden.

Es gab in den letzten Jahren eine Reihe von Studien in Bezug auf die Bestimmung des optimalen Stimulationsortes. Dabei kristallisiert sich der Dentato-rubro-thalamische Trakt (DRTT) als weitere interessante anatomische Zielstruktur heraus. 12 Rezenten Studien weisen auf eine mögliche Überlegenheit der PSA-THS gegenüber der VIM-THS hin.¹³

Laut aktueller DGN-Tremor-Leitlinie sollte die unilaterale tiefe Hirnstimulation des Thalamus (VIM/PSA) schwer betroffenen Patienten mit medikamentenresistentem ET angeboten werden. Die Abklärung der individuellen Indikation bleibt den Spezialzentren vorbehalten. Die bilaterale tiefe Hirnstimulation des Thalamus sollte schwer betroffenen Patienten mit ET oder ET-Patienten mit schwerem axialem Tremor (Stimmtremor oder Kopf-

tremor) angeboten werden, wenn die Symptome medikamentenresistent sind (siehe **Abbildung 1**). Die Abklärung der individuellen Indikation bleibt den Spezialzentren vorbehalten.⁹

Der Magnetresonanz(MR)-gesteuerte fokussierte Ultraschall (MRgFUS) ist ein seit April 2023 auch in Österreich (Universitätsklinik für Neurochirurgie Wien) verfügbares Verfahren zur interventionellen Neuromodulation. Die FDA-Zulassung erfolgte bereits 2016. Mithilfe eines Ultraschallgeräts erfolgt in einem MRT-Gerät beim wachen Patienten ohne Eröffnung der Schädeldecke eine gezielte Läsion von Hirnarealen durch Erhitzung. Bei Erwärmung des Zielgebietes (VIM bei ET) auf rund 50 Grad kommt es zu einer Besserung des Tremors. Gleichzeitig wird auf mögliche Nebenwirkungen geachtet. Ist das Verhältnis aus Wirkung und

Nebenwirkungen (idealerweise keine) günstig, erfolgt eine weitere Erwärmung des Gewebes, was schließlich zu einer anhaltenden Gewebsschädigung und damit zur Behandlung des Tremors führt. In einer randomisierten kontrollierten Studie reduzierte die unilaterale MRgFUS-Thalamotomie den kontralateralen Armtremor bei 56 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem ET um durchschnittlich 47% ohne Verringerung des ipsilateralen Tremors und bei minimaler Verbesserung des axialen Tremors.¹⁴

Akute Nebenwirkungen waren Gangstörungen bei 36% der Patienten und Parästhesien oder Taubheitsgefühle bei 38%. Diese unerwünschten Ereignisse blieben bei 9% bzw. 14% der Patienten nach 12 Monaten bestehen.

Laut aktueller DGN-Tremor-Leitlinie

sollte die unilaterale fokussierte Ultraschallbehandlung (MRgFUS) Patienten mit medikamentenresistentem ET angeboten werden, wenn eine einseitige Behandlung aussichtsreich ist und/oder eine Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten trotz nur unilateraler Tremor-Reduktion anzunehmen ist (siehe **Abbildung 1**). Die Festlegung der individuellen Indikation bleibt den Spezialzentren vorbehalten.⁹

Die bilaterale gestaffelte fokussierte Ultraschallbehandlung kann bei derzeit noch schwacher Evidenz unter bestimmten Bedingungen im Rahmen prospektiver Studien und Register erwogen werden.⁹

In einer kürzlich veröffentlichten prospektiven offenen Studie wurden konsekutiv 16 ET-Patienten untersucht, bei denen mindestens ein Jahr zuvor eine

Table 2

THS versus MRgFUS: Faktoren zur Priorisierung adaptiert nach ¹⁷

Substanz	MRgFUS (einseitig)	THS (einseitig)	THS (beidseitig)
Kopftremor			+
Rumpftremor			+
Beidseitiger schwerer Armtremor			+
Einseitig betonter Armtremor	+	+	
Erhöhtes OP-Risiko	+		
Höheres Alter	+		
Kontraindikationen für die THS	+		
Kontraindikation gegen MRT oder Implantate Nähe Zielgebiet		+	+
CT Schädel-Dichte-Verhältnis von > 0,45	+		

unilaterale MRgFUS-Thalamotomie durchgeführt worden war. Fünf Patienten wurden aufgrund einer leichten kognitiven Beeinträchtigung oder einer Gangstörungen ausgeschlossen. Das Sprach-Item der SARA zeigte zu Beginn keine Beeinträchtigung. Elf Patienten unterzogen sich der MRgFUS-Thalamotomie der zweiten Seite. Der Tremor der Zielhand verbesserten sich nach der Intervention signifikant. Bei vier Patienten persistierten leichte Thalamotomie-assoziierte periorale oder Finger-Parästhesien, die keine Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hatten, bis zur Nachuntersuchung nach bis zu 6 Monaten. 15 Gemessen am SARA, kam es in der operierten Gruppe zu einer geringfügigen Verschlechterung des

Gangs. Vier Patienten berichteten über leichte bis mäßige Gleichgewichtsstörungen, zu denen auch ein Sturz gehörte. Auf Gruppenniveau trat keine signifikante Veränderung der Sprachverständlichkeit auf. Ein Patient beklagte eine leichte, vorübergehende Dysphagie und subjektive Wortfindungsschwierigkeiten auf. Eine Veränderung des Geschmackssinns wurde passager bei einem und persistierend bei drei Patienten beschrieben. Es traten keine signifikanten Veränderungen der kognitiven Funktionen auf.

Zukünftige multizentrische Langzeitstudien müssen datengestützte Zulassungskriterien und Vorhersagen zu Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkten für die bilaterale gestaffelte

MRgFUS-Thalamotomie liefern.¹⁶

Der Vorteil der THS ist die kontinuierliche Möglichkeit der Anpassung der Einstellungen, die potentielle Reversibilität und die Evidenz für die Sicherheit von bilateralen Behandlungen. THS ist jedoch invasiv, erfordert die Implantation von Hardware und birgt höhere chirurgische Risiken. MRgFUS ist weniger invasiv, weniger kostenintensiv und erfordert keine Wartung der Hardware.¹⁷

Table 2 beschreibt Faktoren, die in Therapieentscheidung zwischen THS und MRgFUS hilfreich sind (adaptiert nach ¹⁷).

Physiologischer und Verstärkter Physiologischer Tremor

Der physiologische Tremor ist ein in erster Linie mechanisch bedingtes, unvermeidbares Begleitsymptom jeder muskulären Aktivität.⁴ Er ist durch hohe Frequenz und sehr niedrige Amplitude charakterisiert. Ein physiologischer Haltetremor der Finger kann nur mit instrumenteller Hilfe (z.B. Akzelerometrie) wahrgenommen werden. Der verstärkte physiologische Tremor ist dagegen mit freiem Auge wahrnehmbar. Pathophysiologisch ist er als mechanischer Reflaxtremor, bedingt durch eine erhöhte Sensitivität der Muskelspindeln, einzustufen.⁴

Klinisch tritt der verstärkte physiologische Tremor als bilateraler, weitgehend symmetrischer Haltetremor der Hände und Finger hoher Frequenz und niedriger Amplitude in Erscheinung. Dieser kann von einem mildem Be-

wegungstremor, nicht aber von einem Intentionstremor begleitet sein. Ein milder Stimmtremor kann auftreten, nicht aber ein Kopftremor. Der Tremor besteht typischerweise seit Stunden, Tagen oder einigen Monaten.¹⁸

Es finden sich keine Hinweise für eine zugrunde liegende neurologische Erkrankung. Auslöser können Angst, emotionale Anspannung, Hyperthyreose, andere metabolische Störungen, systemische Erkrankungen und Entzugssyndrome sein. Die meisten Formen von Medikamenten-induziertem Tremor sind am ehesten als verstärkter physiologischer Tremor einzustufen. Bei Gewichtsbelastung der Handgelenke nimmt die Frequenz des verstärkten physiologischen Tremors ab. Die Frequenz des Essenziellen Tremors ändert sich unter Gewichts-

belastung dagegen nicht. Der Tremor ist reversibel, wenn die auslösende endogene oder exogene Ursache (z.B. β 2-Mimetika, siehe **Table 3**) beseitigt wird. Im Fall von Medikamenten (z.B. bei Psychopharmaka, Antikonvulsiva, Asthmamittel, Glukokortikoide) ist dies nicht immer möglich. In seltenen Fällen kann eine symptomatische Therapie mit einer niedrigen Dosis Propranolol oder die bedarfsweise Einnahme von Propranolol sinnvoll sein.¹⁸

Parkinson-Tremor

Als Parkinson-Tremor wird jede pathologische Tremor-Form beim Morbus Parkinson und Parkinson-Syndromen klassifiziert.³ 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.¹⁹ 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, Unter-

kiefer und Kinnregion sein. Eine für den Morbus Parkinson besonders charakteristische Form des Ruhetremors ist der Pillendrehertrremor, der durch repetitive Flexionsbewegungen von Daumen und Zeigefinger gekennzeichnet ist. Die Frequenz des Ruhetremors liegt bei 4 bis 6 Hz, kann aber insbesondere im Frühstadium höher liegen. Die meisten Parkinson-Patienten leiden auch unter einem Aktionstremor, entweder in Form eines höherfrequenten Halte- und Bewegungstremors niedriger Amplitude oder in Form eines kurz (1-30 Sekunden) nach Übergang von Ruhe in Aktion auftretenden Tremors

in Ruhetremorfrequenz (Ruhetremordurchbruch, syn. re-emergent tremor).^{20,3}

Der höherfrequente Aktionstremor scheint schlecht auf dopaminerge Therapie anzusprechen, während das Ansprechen des re-emergent-Tremors jenem des Ruhetremors entspricht.²¹ Ein gelegentlich während des Stehens auftretender Tremor der Beine wird pseudoorthostatischer Tremor bezeichnet, weil seine Frequenz in der Regel niedriger ist als jene des Orthostatischen Tremors. Stress, kognitive Aufgaben und Bewegungen anderer Körperabschnitte können das Auftreten des Ruhetremors provozieren. So ist mitunter ein Ruhetremor der Hände mitunter nur beim Gehen auffällig.

Schwere und Progredienz des Tremors gehen nicht konform mit jener anderer motorischer Symptome des M. Parkinson. Mitunter ist der Ruhetremor sogar stärker auf der weniger von Bradykinese und Rigor betroffenen Körperseite ausgeprägt („wrong sided tremor“). Die Pathophysiologie des Parkinson-Tremors ist nicht völlig geklärt.²² Die dopaminerge Degeneration ist eine Voraussetzung für das Auftreten des Ruhetremors, es besteht jedoch keine Korrelation zwischen Tremorschwere und dem Grad der dopaminergen Degeneration.

Das Ansprechen des Parkinson-Tremors auf dopaminerge Therapie ist weniger konsistent als jenes der Kardinalsymptome Bradykinese und Rigor. Dies hat zur weit verbreiteten Meinung geführt, dass der Parkinsontremor generell mit anderen Substanzen als L-Dopa, also z. B. mit Dopaminagonisten oder Anticholinergika, behandelt werden sollte.

Table 3

Tremor-auslösende Substanzen

Verstärkter physiologischer Tremor

β2-mimetisch wirksame Bronchodilatoren

Theophyllin

Coffein

Valproinsäure

Cyclosporin A

Amiodaron

Steroide

Antidepressiva, bes. Trizyklika

Lithium

Parkinson-Tremor

Antipsychotika

Flunarizin, Cinnarizin

Reserpin, Tetrabenazin

Im Durchschnitt sprechen jedoch alle drei Kardinalsymptome des M. Parkinson gleich stark auf L-Dopa an.²³ Die Behandlung des Parkinson-Tremors geht Hand in Hand mit der Behandlung anderer Parkinson-Symptome. Die Ersteinstellung hängt von klinischen Faktoren wie Alter, Kognition, Persönlichkeit, sozialer und beruflicher Situation ab. L-Dopa ist der Goldstandard in der Parkinson-Therapie und Therapie der Wahl für die Ersteinstellung der meisten Parkinson-Patienten. Dies gilt auch für den Tremor-dominanten Parkinson. Nur bei PatientInnen mit frühem Krankheitsbeginn, guter Kognition, ohne Neigung zu Impulskontrollstörungen und ohne Tagesmüdigkeit kommt eine primäre Einstellung auf einen Dopaminagonisten infrage.²⁴

Der Anteil der Parkinson-Patienten mit tatsächlich L-Dopa-refraktärem Tremor wurde niemals systematisch untersucht. In vielen Fällen kann ein zunächst nicht oder schlecht L-Dopa responsiver Tremor durch eine schrittweise Steigerung der L-Dopa-Tagesdosis verbessert werden. Dabei können in Einzelfällen hohe D-Dopa-Einzeldosen wirksamer sein als zahlreiche niedrigdosierte Einzelgaben. Auch die Einnahme von L-Dopa in zeitlicher Distanz zu Mahlzeiten, COMT- und MAO-B Hemmer führen zu höheren striatalen Dopaminspiegeln und damit zu einer Verbesserung des Tremors.²²

Die Wirkung von oralen und transdermalen Dopaminagonisten auf die motorische Parkinson-Symptomatik ist insgesamt schwächer als jene von L-Dopa. Dies gilt vermutlich auch für den Parkinson-Tremor. Die Evidenz für eine generelle, spezifische Wirkung von Dopaminagonisten auf den Parkinson-Tremor ist sehr schwach. Bei einzelnen Patienten scheint der Parkinson-Tremor jedoch stärker auf Dopaminagonisten als auf L-Dopa anzusprechen. Die Antitremor-Wirkung von subkutan verabreichtem Apomorphin ist vergleichbar zu jener von L-Dopa. Indikation für Apomorphin sind schwer behandelbare motorische Fluktuationen.

Anticholinergika wurden in der Vergangenheit häufig in der Behandlung des Parkinson-Tremors eingesetzt. Die Evidenz für eine spezifische Wirkung von Anticholinergika auf den Parkinson-Tremor ist jedoch gering und der Einsatz dieser Substanzen beim Morbus Parkinson aufgrund des hohen Nebenwirkungsrisikos auf junge, kognitiv intakte Patienten mit anderweitig schlecht kontrollierbarer Symptomatik limitiert. Der Effekt von Amantadin auf den Parkinson-Tremor ist basierend auf wenigen verfügbaren Studiendaten deutlich schwächer als jener von L-Dopa, Dopaminagonisten und Anticholinergika. Amantadin ist aber eine gute Therapieoption bei Patienten mit

gleichzeitigen Fluktuationen und/oder Dyskinesien.

Propranolol führt beim M. Parkinson zu Besserung von Ruhe- und Aktionstremor. Die Effektgröße auf beide Tremorformen ist jedoch geringer als jene von L-Dopa. Propranolol stellt unter Beachtung der Kontraindikationen eine Therapieoption für den mit dopaminergen Medikamenten schlecht kontrollierbaren Parkinson-Tremor dar. Clozapin ist wirksam gegen den Ruhe- und Aktionstremor beim Morbus Parkinson. Eine Wirksamkeit besteht auch bei gegen Anticholinergika refraktärem Parkinson-Tremor. Der Parkinson-Tremor stellt jedoch eine off-label-Indikation für Clozapin dar. Einstellung und Therapiemonitoring sollten daher in der Hand von Spezialisten erfolgen.

Für Patienten mit tatsächlich medikamentös therapierefraktärem Tremor und Betroffene, welche die infrage kommenden Medikamente nicht in adäquater Dosierung tolerieren, stellen chirurgische Verfahren wie die tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus, Globus pallidus, Nucleus ventralis intermedius oder angrenzender Regionen sowie die läsionelle Thalamotomie z. B. mit fokussiertem Ultraschall (MRgFUS) hochwirksame Therapieoptionen dar (siehe ²² und [Abbildung 2](#)).

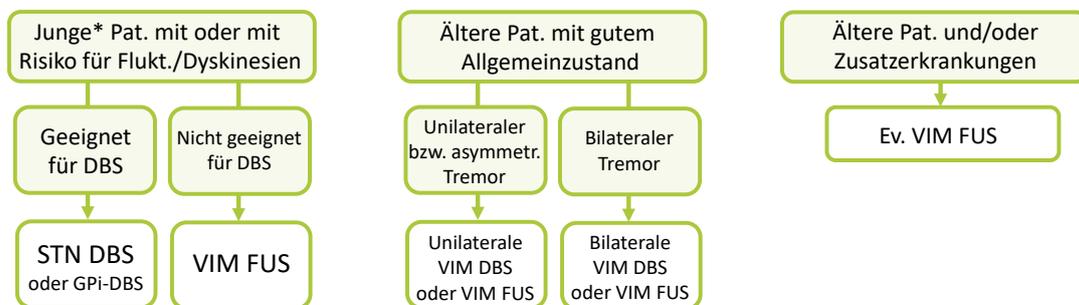


Abbildung 2 – Chirurgische Therapieoptionen bei schwer behandelbarem Parkinson-Tremor

*Alterslimit für STN DBS für Patienten mit motorischen Komplikationen 70-75 Jahre / Abkürzungen: STN, Nucleus subthalamic; GPI, Globus pallidus internus; DBS, Deep brain stimulation; VIM, Nucleus ventralis intermedius des Thalamus; FUS, Fokussierter Ultraschall. Adaptiert von Pirker et al. J Parkinson Dis 2023;13:127-144.

Dystoner Tremor

Dystoner Tremor wird gemäß der MDS 2018 Task Force als kombiniertes Tremor-Syndrom definiert, bei dem Dystonie und Tremor die wichtigsten neurologischen Zeichen sind.³ Die Gesamtprävalenz des klinisch sichtbaren Tremors bei Dystonie beträgt 53%.²⁵ Es werden zwei Subtypen des Tremors bei Dystonie unterschieden: der dystone Tremor (DT), bei dem der Tremor im von der Dystonie betroffenen Körperteil auftritt und Tremor assoziiert mit Dystonie (TAWD), bei dem der Tremor in einem nicht-dystonen Bereich auftritt.³ Bei DT ist der Kopftremor die am meisten betroffene Region, während bei TAWD häufig Kopf- und Armtremor beschrieben werden.^{25, 26}

Patienten mit DT haben meist einen unregelmäßigen und ruckartigen („jerky“) Tremor, während Patienten mit TAWD häufig regelmäßige und sinusförmige Komponenten aufweisen. Gemischte Tremor-Typen wurden jedoch sowohl bei DT als auch bei TAWD dokumentiert.⁴ Die unregelmäßigen und ruckartigen Merkmale der DT sind bei der

klinischen Untersuchung manchmal schwer zu beurteilen und müssen von Myoklonus und funktionellem Tremor (FT) unterschieden werden, bei denen die Bewegungen meist unregelmäßig sind. Die Unterscheidung zwischen DT/TAWD und essentiellen Tremor (ET) und insbesondere ET plus, der durch zusätzliche Anzeichen unklarer Signifikanz wie fragwürdige dystone Körperhaltung gekennzeichnet ist, ist bei Patienten mit regelmäßigem und sinusförmigem Tremor noch schwieriger, insbesondere wenn die Dystonie subtil ist. Dementsprechend ist die differentialdiagnostische Übereinstimmung zwischen verschiedenen Klinikern oft schlecht.²⁷

Tremor bei Dystonie tritt häufig während einer Aktion auf oder ist aufgabenspezifisch, kann aber auch in Ruhe auftreten, ohne aufgabenspezifisch zu sein, und zwar an der unilateralen oberen Extremität, die den Parkinson-Tremor und ET plus imitiert. In unklaren Fällen kann die klinische Neurophysiologie hilfreich sein.⁴

Die lokale Injektion von Botulinumtoxin ist Mittel erster Wahl zur Behandlung des dystonen Kopftremors.⁹ Botulinumtoxin sollte unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils auch zur Therapie des behindernden dystonen Händetremors eingesetzt werden. Die Therapie erfordert eine besondere Ausbildung des Behandlers.⁹

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.⁹

Es liegen weniger Daten zum Einsatz der MRgFUS-Thalamotomie 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.⁹

Funktioneller Tremor

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 anderen Tremores existiert kein einzelnes diagnosesicherndes Zeichen, es muss immer das Gesamtbild beurteilt werden. Als positive Hinweise aus der Anamnese gelten plötzlicher Tremor-Beginn, Triggerfaktoren (phy-

sischer 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).²

Positive Symptome und Zeichen in der klinischen Untersuchung sind unge-

wöhnliche 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 Co-Kontraktion von Agonisten und Antagonisten sowie Synchronizität des Tremors bei mehreren betroffenen Körperteilen.²

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 elektrophysiologischen 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.^{28,29}

Zur Unterscheidung vom Parkinson-Tremor kann in unklaren Fällen ein DAT-SPECT sinnvoll sein. Wichtig zu bedenken ist, dass die Diagnose eines funktionellen Tremors nicht das Vorhandensein einer anderen neurologischen Störung ausschließt, denn Komorbiditäten sind keine Seltenheit.³⁰

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. 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. 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

Medikamentöse Therapien gegen Tremor sollten nicht generell zur Therapie des funktionellen Tremors eingesetzt werden. Antidepressiva können bei entsprechenden Komorbiditäten (Depression, Angststörung) erwogen werden.⁹

Patienten mit funktionellem Tremor sollen eine spezialisierte Physiotherapie mit Aufklärung, Umschulung von Bewegungen und langfristigem Fokus auf Selbstmanagement erhalten. Ebenfalls hilfreich ist die Kognitive Verhaltenstherapie und wenn nicht verfügbar eine auf der Kognitiven Verhaltenstherapie basierte Selbsthilfe. Psychodynamische Therapie kann bei Patienten mit funktionellem Tremor und guter Krankheitseinsicht, guter Motivation zur Therapie und vermutetem Auslöser erwogen werden. Hypnose kann im Einzelfall im Rahmen eines multidisziplinären Behandlungsprogramms erwogen werden. Tremor-Retrainment als Biofeedbackmethode kann zur Therapie des funktionellen Tremors erwogen werden.⁹

Zerebellärer Tremor

Klassisch ist der ein- oder beidseitige Intentionstremor. Er ist die einzige Tremor-Form, die in der aktuellen internationalen Tremor-Klassifikation als cerebellärer Tremor geführt wird.³ Die Frequenz des bei zielgerichteten Bewegungen auftretenden Intentionstremors ist typischerweise niedrig (< 5 Hz), die Amplitude nimmt vor Erreichen des Ziels zu. Grundlage ist eine Läsion des cerebellothalamischen

Outflows. Weitere Tremorformen bei cerebellären Läsionen sind ein mitunter proximal betonter (also besonders in der sogenannten wing beating-Position wahrnehmbarer) Haltetremor, ein einfacher Bewegungstremor und Positions-spezifische Tremorformen.³¹ Eine weitere cerebelläre Störung ist die Titubation. Dabei handelt es sich um einen niedrigfrequenter Haltetremor von Kopf oder Rumpf oder ganzem

Körper in anterior-posteriorer Richtung niedriger Frequenz. Die Titubation tritt typischerweise bei Läsionen des Kleinhirnvorderlappens auf. Der cerebelläre Tremor ist als symptomatisch im weiteren Sinn einzustufen. Zu den häufigeren Ätiologien zählen Multiple Sklerose („MS-Tremor“), Alkohol-bedingte oder hereditäre Kleinhirndegenerationen. Für die diagnostische Einordnung ist das Vorhandensein weiterer cerebel-

lärer Zeichen richtungsweisend. In der Abgrenzung von einer gleichzeitig bestehenden Dysmetrie bzw. Ataxie ist die Rhythmisierbarkeit das entscheidende Argument dafür, dass es sich um einen Tremor handelt. Ein klar wahrnehmbarer cerebellärer Tremor sollte bildgebend abgeklärt werden. Für eine Wirkung von Medikamenten beim ce-

rebellen Tremor besteht keine klare Evidenz. Propranolol, Primidon und Topiramaten werden nicht empfohlen. Der gelegentlich empfohlene Einsatz von Carbamazepin ist kritisch zu sehen, da die Substanz ein CYP-450-Induktor ist. Während eine gewisse Evidenz für die Wirkung von 4-Aminopyridin bei Ataxie besteht, liegt zur Wirkung beim

Tremor nur ein einzelner Fallbericht vor. Die tiefe Hirnstimulation im VIM-Kern des Thalamus und die Thalamotomie z.B. mit fokussiertem Ultraschall führen mitunter zu einer deutlichen Besserung des Tremors und können im Einzelfall erwogen werden, wenn der Tremor gegenüber der Ataxie klar dominiert.

Holmes Tremor

Diese in der früheren Literatur als rubraler oder Mittelhirn-Tremor bezeichnete Störung ist eine symptomatische Tremorform mit niedrigfrequentem, oft irregulärem Ruhe-, Halte- und Intentionstremor niedriger Frequenz (<5 Hz). Die proximalen Abschnitte der oberen Extremität sind besonders stark betroffen. Der Tremor tritt mit einer Latenz von wenigen Tagen bis Jahren nach einer Läsion von Kleinhirn oder Hirnstamm auf. Pathophysiologisch dürfte bei der Mehrheit der Fälle von

Holmes-Tremor sowohl eine Läsion des dopaminergen nigrostriatalen als auch des cerebellothalamischen Systems vorliegen, was das gleichzeitige Auftreten von Intention- und Ruhetremor erklären könnte.¹⁸ Für ein illustratives Beispiel siehe [Abbildung 3](#). Häufig finden sich andere Hirnstamm- oder Kleinhirnzeichen. Thalamische Läsionen können zu einer ähnlichen Phänomenologie führen, wobei besonders eine gleichzeitige Dystonie oder eine Störung der Propriozeption weist auf

den Thalamus als Läsionsort hinweisen. Basierend auf Einzelfallberichten und kleinen Fallserien können L-Dopa, Levetiracetam oder Anticholinergika zu einer Besserung führen. Die tiefe Hirnstimulation im Globus pallidus bzw. im VOA- oder VIM-Kern des Thalamus führten in Einzelfällen zu einer Besserung des Holmes-Tremors und kann erwogen werden.⁹ Wie bei allen seltenen Indikationen für invasive Verfahren ist von einem erheblichen Publikationsbias auszugehen.

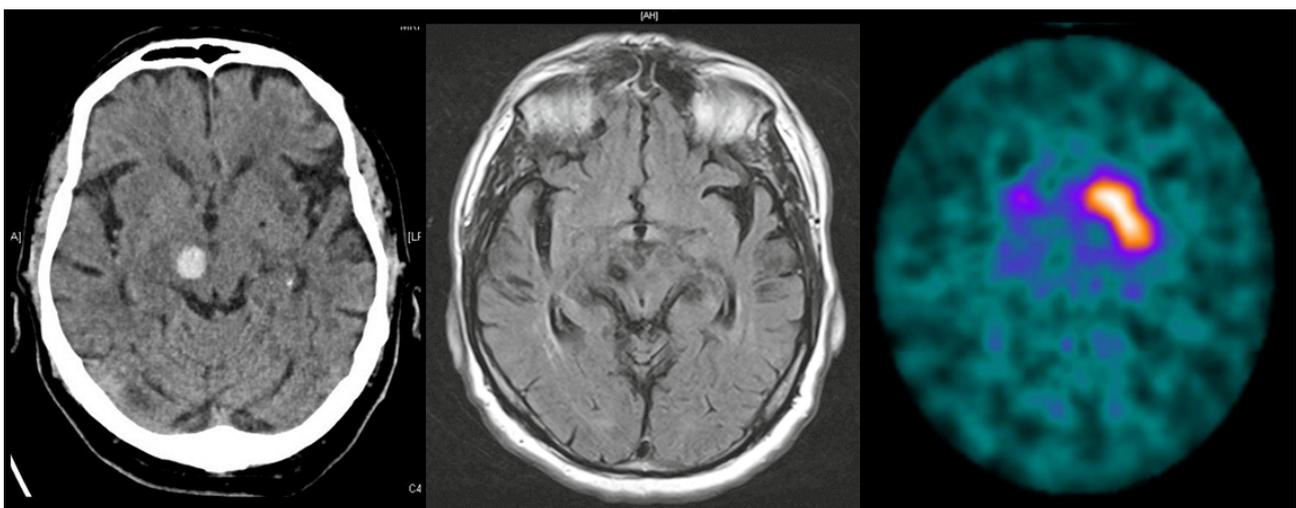


Abbildung 3 – Bildgebung bei Holmes Tremor

Ein 67-jähriger Patient mit Kavernom-Blutung im rechten Mittelhirn entwickelte einige Wochen nach der akuten Blutung einen niedrigfrequenten Ruhe-, Halte- und Intentionstremor der linken OE. Suszeptibilitätsartefakt im MR (FLAIR) und nahezu völliger Verlust der rechtsseitigen nigrostriatalen Projektionen in der DAT SPECT 9 Monate nach der akuten Blutung. © W. Pirker

Orthostatischer Tremor

Der orthostatische Tremor ist eine seltene, aber schwer behindernde neurologische Störung unklarer Ursache. Der neurologische Befund im Sitzen und Liegen ist unauffällig. Beim Aufstehen tritt ein hochfrequenter (13-18 Hz), klinisch häufig nicht mit freiem Auge sichtbarer Tremor in der Muskulatur der unteren Extremitäten und des Rumpfes auf, der zu einer massiven Haltungsunsicherheit mit Sturzangst, seltener auch zu Stürzen führt. Das Gehen ist deutlich weniger einge-

schränkt als das Stehen. Naturgemäß wird die Störung häufig als psychogen eingestuft, was die Patienten zusätzlich belastet. Gelegentlich kann der Tremor mit einem über Oberschenkeln oder Waden platzierten Stethoskop wahrgenommen werden („helicopter sign“). Die Diagnose erfolgt durch ein Oberflächen-EMG der Kniestrecker. Da der Tremor in verschiedenen Muskeln synchron ist, geht man von einem zentralen Oszillator als Tremorquelle aus. Vom orthostatischen Tremor ab-

zugrenzen sind Beintremorformen langsamerer Frequenz beim Stehen wie sie z.B. beim Morbus Parkinson zu beobachten sind („pseudoorthostatischer Tremor“). Mittel der ersten Wahl beim orthostatischen Tremor ist Gabapentin. Im Einzelfall können Clonazepam oder Perampanel erwogen werden. Die tiefe Hirnstimulation im VIM-Kern des Thalamus kann im Einzelfall zu einer Besserung führen.⁹

Genetische Tremorsyndrome

Tremor ist ein häufiges Begleitsymptom neurogenetischer Erkrankungen. Er kann ein führendes Symptom beim Morbus Wilson, FXTAS und manchen spinocerebellären Ataxien sein. Der wing beating-Tremor ist als die prototypische Tremorform beim Morbus Wilson beschrieben. Tatsächlich kann bei der Erkrankung praktisch jede Tremorform auftreten. Wilson-Patienten haben aber praktisch immer zusätzlich andere richtungsweisende neuropsychiatrische Symptome. Bei jeder unklaren, vor dem 50. Lebensjahr auftretenden Bewegungsstörung sollte der autosomal rezessiv vererbte Morbus Wilson in die Differenzialdiagnose einbezogen werden. Richtungsweisend sind Signalintensitätsveränderungen auf T2- und FLAIR-gewichteten MRT-Sequenzen.

Das Fragile X-assoziierte Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS) ist eine dominant vererbte Prämutation mit einer Triplet

repeat-Expansion in einer nicht-kodierenden Region des Fragile X-Gens. Kinder von Betroffenen können infolge einer weiteren Repeatexpansion unter mentaler Retardierung leiden. Betroffen sind überwiegend Männer im Alter von über 50 Jahren. Klinisch finden sich in der Regel Kombinationen von Tremor (meist Intentionstremor, in zweiter Linie andere Aktionstremorformen), Ataxie und kognitiven Defiziten, manchmal auch Parkinsonismus, z. T. auch mit Ruhetremor. Einzelfälle können einen Aktionstremor der oberen Extremitäten zeigen, der klinisch nicht vom Essenziellen Tremor zu unterscheiden ist. Richtungsweisend für die Diagnose sind Hyperintensitäten in den mittleren Kleinhirnstielen auf T2- und FLAIR-gewichteten MRT-Sequenzen. Insbesondere bei Frauen kann verstärktes periventriculäres Lining, besonders auffällig im Splenium des Corpus callosum die einzige Auf-

fälligkeit in der MRT sein. Insbesondere bei Patienten mit einem Essenziellen Tremor-Phänotyp können Propranolol, Primidon oder Topiramamat versucht werden. Über ein gutes Ansprechen auf VIM-Stimulation wurde in Einzelfällen berichtet.¹⁸

Unter den spinocerebellären Ataxien stehen die SCA12 und die SCA2 als besonders häufig mit Tremor assoziiert hervor. Die vor allem in Nordindien vorkommende SCA12 ist durch einen phänomenologisch häufig lange nicht von einem Essenziellen Tremor zu differenzieren. Prominentestes Symptom SCA2, die mit einer dopaminergen Degeneration einhergeht, kann ein Halte- oder Intentionstremor sein. Auch bilaterale Holmes-Tremor-artige Manifestationen mit bilateralem Ruhe-, Halte- und Intentionstremor wurden beschrieben.³²

Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Differenzialdiagnose von Tremor-Syndromen fußt noch immer in erster Linie auf Anamnese und genauer klinischer Beobachtung der Phänomenologie des Tremors. Dabei ist gerade die Beobachtung des Tremors bei Aktivitäten wie Schreiben, Spiralenzeichnen, Trinken aus einer Tasse, Umschütten etc. oft sehr hilfreich. Bildgebende Untersuchungen können bei bestimmten Fragestellungen (Differenzierung zwischen Tremor-dominantem M. Parkinson und anderen Tremor-Syndromen mit DAT SPECT, Detektion von läsionellen Tremor-Syndromen in der MRT) zur Differenzialdiagnose beitragen. Elektrophysiologische Untersuchungen sind abgesehen von der einfachen EMG-Untersuchung der Beinmuskulatur beim orthostatischen Tremor Speziallabors vorbehalten.

Der Parkinson-Tremor ist, obwohl eine Subgruppe der Betroffenen einen medikamentös schwer behandelbaren Tremor hat, vermutlich die am besten therapierbare Tremorform. L-Dopa ist die wirksamste Substanz in der

Therapie des Parkinson-Tremors. Das Ansprechen des Essenziellen Tremors auf die Mittel der ersten Wahl, Propranolol, Primidon und Topiramate ist variabel und zusätzliche medikamentöse Therapieoptionen wären dringend erforderlich.

Im Augenblick richtet sich die Hoffnung vor allem auf allosterische GABA A-Rezeptor-Modulatoren. Für den Medikamenten-refraktären Essenziellen Tremor und Parkinson-Tremor stellen chirurgische Verfahren wichtige und hochwirksame Therapieverfahren dar. Neben der tiefen Hirnstimulation wird die Thalamotomie mittels Fokussiertem Ultraschall in den kommenden Jahren zunehmende Bedeutung gewinnen. Die Limitation für die FUS-Thalamotomie stellt die Verstärkung der Gangunsicherheit bei etwa 10% der Patienten dar. Die nächsten Jahre werden zeigen, ob technische Weiterentwicklungen von tiefer Hirnstimulation und fokussiertem Ultraschall mit Modifikationen des Targets noch zu besseren Outcomes führen können.

Medieninhaber & Herausgeber:

Österreichische Parkinson-Gesellschaft
Priv.-Doz. Dr. Regina Katzenschlager,
Hermangasse 18/1, 1070 Wien, Austria
www.parkinson.at

EditorInnen:

Dr. Christof Brücke, PhD
Medizinische Universität Wien, Abteilung für Neurologie,
Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien, Austria
christof.bruecke@meduniwien.ac.at

Gestaltung & Druck:

GC - GÖSSERINGER. Creative Communication.
Agentur für kreative Kommunikation.
Doberniggstraße 26, 9065 Ebenthal, Austria
www.goesseringer.at

Priv.-Doz. Dr. Florian Krismer, PhD
Univ.-Klinik für Neurologie, Medizinische Universität
Innsbruck Anichstrasse 35, 6020 Innsbruck, Austria
florian.krismer@i-med.ac.at

Referenzen

1. Wenning GK, Kiechl S, Seppi K, et al. Prevalence of movement disorders in men and women aged 50-89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study. *The Lancet Neurology* 2005;4:815-820.
2. Schwingschuh P, Espay AJ. Functional tremor. *J Neurol Sci* 2022;435:120208.
3. 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;33:75-87.
4. Deuschl G, Becktepe JS, Dirx M, et al. The clinical and electrophysiological investigation of tremor. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2022;136:93-129.
5. Abdo WF, van de Warrenburg BP, Burn DJ, Quinn NP, Bloem BR. The clinical approach to movement disorders. *Nat Rev Neurol* 2010;6:29-37.
6. Marsili L, Bologna M, Mahajan A. Diagnostic Uncertainties in Tremor. *Semin Neurol* 2023;43:156-165.
7. Song P, Zhang Y, Zha M, et al. The global prevalence of essential tremor, with emphasis on age and sex: A meta-analysis. *J Glob Health* 2021;11:04028.
8. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, et al. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Mov Disord* 2019;34:950-958.
9. Deuschl G, Schwingschuh P. Tremor, S2k-Leitlinie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie [serial online] 2022.
10. Marques A, Pereira B, Simonetta-Moreau M, et al. Trial of Botulinum Toxin for Isolated or Essential Head Tremor. *The New England journal of medicine* 2023;389:1753-1765.
11. Lu G, Luo L, Liu M, et al. Outcomes and Adverse Effects of Deep Brain Stimulation on the Ventral Intermediate Nucleus in Patients with Essential Tremor. *Neural Plast* 2020;2020:2486065.
12. Petry-Schmelzer JN, Dembek TA, Steffen JK, et al. Selecting the Most Effective DBS Contact in Essential Tremor Patients Based on Individual Tractography. *Brain Sci* 2020;10.
13. Nowacki A, Barlately S, Al-Fatly B, et al. Probabilistic Mapping Reveals Optimal Stimulation Site in Essential Tremor. *Annals of neurology* 2022;91:602-612.
14. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, et al. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *The New England journal of medicine* 2016;375:730-739.
15. Scantlebury N, Rohringer CR, Rabin JS, et al. Safety of Bilateral Staged Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *Mov Disord Clin Pract* 2023;10:1559-1561.
16. Scantlebury N, Rabin JS, De Schlichting E, et al. Reply: Evaluating the Scope and Safety of Bilateral MRgFUS Thalamotomy for Essential Tremor: A Critical Analysis. *Mov Disord Clin Pract* 2024;11:320-321.
17. Ferreira Felloni Borges Y, Cheyuo C, Lozano AM, Fasano A. Essential Tremor - Deep Brain Stimulation vs. Focused Ultrasound. *Expert Rev Neurother* 2023;23:603-619.
18. Louis ED. Tremor. *Continuum (Minneapolis)* 2019;25:959-975.
19. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993;50:140-148.
20. 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.
21. Belvisi D, Conte A, Cutrona C, et al. Re-emergent tremor in Parkinson's disease: the effect of dopaminergic treatment. *Eur J Neurol* 2018;25:799-804.
22. Pirker W, Katzenschlager R, Hallett M, Poewe W. Pharmacological Treatment of Tremor in Parkinson's Disease Revisited. *J Parkinsons Dis* 2023;13:127-144.
23. Frequin HL, Schouten J, Verschuur CVM, et al. Levodopa Response in Patients With Early Parkinson Disease: Further Observations of the LEAP Study. *Neurology* 2023;100:e367-e376.
24. Pringsheim T, Day GS, Smith DB, et al. Dopaminergic Therapy for Motor Symptoms in Early Parkinson Disease Practice Guideline Summary: A Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology* 2021;97:942-957.
25. Shaikh AG, Beylergil SB, Scorr L, et al. Dystonia and Tremor: A Cross-Sectional Study of the Dystonia Coalition Cohort. *Neurology* 2021;96:e563-e574.
26. Defazio G, Gigante AF, Abbruzzese G, et al. Tremor in primary adult-onset dystonia: prevalence and associated clinical features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:404-408.
27. Becktepe J, Govert F, Balint B, et al. Exploring Interrater Disagreement on Essential Tremor Using a Standardized Tremor Elements Assessment. *Mov Disord Clin Pract* 2021;8:371-376.
28. Edwards MJ, Koens LH, Liepert J, et al. Clinical neurophysiology of functional motor disorders: IFCN Handbook Chapter. *Clin Neurophysiol Pract* 2024;9:69-77.
29. Schwingschuh P, Saifee TA, Katschnig-Winter P, et al. Validation of "laboratory-supported" criteria for functional (psychogenic) tremor. *Mov Disord* 2016;31:555-562.
30. Zeuner KE, Schwingschuh P. [Additional functional symptoms in Parkinson's disease and tremor syndromes]. *Nervenarzt* 2024.
31. Lenka A, Louis ED. Revisiting the Clinical Phenomenology of "Cerebellar Tremor": Beyond the Intention Tremor. *Cerebellum* 2019;18:565-574.
32. Pirker W, Back C, Gerschlag W, Laccone F, Alesch F. Chronic thalamic stimulation in a patient with spinocerebellar ataxia type 2. *Mov Disord* 2003;18:222-225.