

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

Leitlinienreport

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 (DGN)**

unter Mitwirkung der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen

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: 31. Mai 2027

Kapitel: Extrapiramidalmotorische Störungen

Zitierhinweis

Deuschl G., Schwingenschuh P. et al. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. 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

Herausgeber

- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- 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)

Inhalt

1	Geltungsbereich und Zweck	5
1.1	Zielsetzung und Fragestellung.....	5
1.2	Versorgungsbereich.....	5
	Ambulant und stationär. Primärärztliche und spezialisierte Versorgung.....	5
1.3	Patient*innenzielgruppe	5
1.4	Adressaten.....	5
2	Wichtige Forschungsfragen	5
3	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	5
3.1	Patient*innen/Bürger*innenbeteiligung.....	6
3.2	Methodische Begleitung.....	6
4	Informationen zu dieser Leitlinie	7
4.1	Methodische Grundlagen.....	7
4.2	Systematische Recherche, Auswahl und kritische Bewertung der Evidenz.....	7
4.3	Strukturierte Konsensfindung	28
4.4	Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke.....	28
5	Redaktionelle Unabhängigkeit	29
5.1	Finanzierung der Leitlinie	29
5.2	Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten.....	29
6	Externe Begutachtung und Verabschiedung	30
7	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	30
8	Verwendete Abkürzungen	31
9	Anhang: Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	32

1 Geltungsbereich und Zweck

1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel ist eine Optimierung der klinischen Versorgung von Patient*innen mit Tremor hinsichtlich medikamentöser, invasiver und läsioneller Therapien. Es handelt sich um eine Aktualisierung der vorhandenen S1 Leitlinie unter Berücksichtigung der zwischenzeitlich publizierten Arbeiten mit Anhebung sowie Upgrade auf das S2k-Niveau mit neuer systematischer Literaturrecherche.

1.2 Versorgungsbereich

Ambulant und stationär. Primärärztliche und spezialisierte Versorgung.

1.3 Patient*innenzielgruppe

Erwachsene Patienten mit Tremor

1.4 Adressaten

Primäre Anwenderzielgruppe sind Neurologen, da diese bei dieser Erkrankung für Aktivitätsbestimmung und die Steuerung von Diagnostik und Therapie zuständig sind. Die Leitlinie soll aber auch als Orientierung/zur Information für Fachärzte für Neurochirurgie und Allgemeinmedizin (und erwachsene Patienten) dienen.

2 Wichtige Forschungsfragen

Wirksamkeit der einzelnen medikamentösen, invasiven und läsionellen Therapien bei den unterschiedlichen Tremorsyndromen (siehe PICO Fragen der Tremor-LL).

3 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

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 Klingelhofer**, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitäts-klinikum Carl Gustav Carus / Technische Universität Dresden, Deutschland (DGN)
- **Prof. Dr. Walter Pirker**, Neurologische Abteilung, Wilhlemenspital 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)

Eine Mitarbeit der DEGAM wurde angefragt. Es konnten keine Valenzen zur Mitarbeit gestellt werden.

Die Leitlinie wurde der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) zur Kommentierung (Minor Review) vorgelegt. Die DGIM hat der Leitlinie in der vorliegenden Form zugestimmt.

Leitliniensekretariat:

Editorial Office Leitlinien der DGN
Katja Ziegler, Sonja van Eys,
DGN Dienstleistungsgesellschaft mbH,
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

3.1 Patient*innen/Bürger*innenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Patienten(vertreter*innen) erstellt. Herr Dr. Albert Brancto, Selbsthilfegruppe Essentieller Tremor Köln-Bonn, war stimmberechtigt und an der Erstellung der Leitlinie beteiligt.

3.2 Methodische Begleitung

Frau Dr. rer. Medic Susanne Blödt, AWMF

4 Informationen zu dieser Leitlinie

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. Die LL Tremor befasst sich mit der Therapie folgender Tremor Syndrome: Essentieller Tremor, Fokale Tremores (Kopftremor, Stimmtremor), Dystoner Tremor, Parkinson-Tremor, Zerebellärer Tremor, Orthostatischer Tremor, Funktioneller Tremor, Seltene Tremores (Gaumensegeltremor), Holmes Tremor und Myorhythmie.

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 oder der TETRAS-Skala 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.

4.1 Methodische Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF-Regelwerk (Version 1.1 vom 27.02.2013).

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) – Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012.
<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>

4.2 Systematische Recherche, Auswahl und kritische Bewertung der Evidenz

In dieser LL wurden gemeinsame Prinzipien für die systematische Literatursuche, Auswahl und kritische Bewertung der Evidenz eingesetzt. Hierbei wurden grundlegend die Regeln des EBM-MDS Reviews zur Therapie des Essentiellen Tremors übernommen (siehe Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, et al. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Mov Disord* 2019; 34(7): 950-8.)

Im Folgenden wird das genaue Vorgehen für jeden Leitlinienteil vorgestellt:

4.2.1 Essentieller Tremor

MDS EBM review Kriterien. Suchperiode: 1948–2016

Einschlusskriterien:

- (1) Pharmakologische, chirurgische und nicht-pharmakologische Interventionen für die es mindestens eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) gibt.
- (2) nichtrandomisierte kontrollierte oder nichtkontrollierte prospektive oder retrospektive Studien mit verblindetem Rating für die Wirksamkeits-Parameter bei chirurgischen Studien.
- (3) Patienten mit der Diagnose essentieller Tremor
- (4) Minimum von 10 eingeschlossenen Patienten pro Arm
- (5) Minimum von 2 Wochen Behandlung
- (6) Nutzung etablierter Rating Skalen oder einem anderen genau definierten Maß für den outcome als Endpunkt.
- (7) Tremorschwere und/oder Behinderung durch den Tremor als outcome gemessen mit klinischen rating scales oder Selbstevaluation durch die Patienten.
- (8) Englischsprachige Artikel

Ausschlusskriterien:

- (1) Einzeldosis-Studien;
- (2) Fehlende oder unklare Diagnose eines essentiellen Tremors;
- (3) Mehrfachpublikation;
- (4) Unklare Informationen über die technische Durchführung oder unklare oder fehlende Evaluation der outcome parameter
- (5) Verwendung unüblicher Outcome Parameter;
- (6) unklare follow-up Dauer;
- (7) Unklare Darstellung der Patienten-Untergruppen (z.B. welche Patienten hatten ET oder andere Diagnosen, oder welche Patienten hatten ein oder beidseitige Prozeduren.
- (8) Abstracts, reviews oder Buchkapitel.

Die Kriterien 4 (n = 10) und 5 (minimal 2 Wochen Behandlung) wurden entsprechend nach dem MDS-EBM review für Parkinson angepasst (n = 20 und minimal 4 Wochen Behandlung) . Die Verwendung strikterer Kriterien hätte zum Ausschluss von 50% der Studien geführt.

Für die vorliegende Leitlinie wurden die o.g. Kriterien des MDS-EBM reviews übernommen

Der MDS EBM review ist die Grundlage der gegenwärtigen Leitlinie zum essentiellen Händetremor. Die Suche nach neuer Literatur wurde auf den Zeitraum 2017-May 2020 begrenzt.

Stichworte 'essential tremor', 'treatment', 'year'. Verwendete Datenbank: Pubmed. Insgesamt wurden 617 neue Treffer identifiziert (Pubmed: 2017: 172; 2018: 217; 2019: 169; 2020: 59). Die Reduktion auf der Basis der Abstracts ergab 212 papers. Das zusätzliche Stichwort 'controlled studies' führte zu 19 Arbeiten, die anhand der MDS-Kriterien durchsucht und geratet wurden.

Der MDS EBM-review hat Kopf und Stimmtremor wegen zu geringer Studienzahl ausgeschlossen. Diese GL hat diese wegen der klinischen Bedeutung aber aufgenommen. Dazu wurde die frühe Literatur 1948 bis 2010 einer früheren Arbeit¹ entnommen, deren Literatursuche 1948-2010 eingeschlossen hatte. Ab 2010 wurden neue Studien gesucht.

Neben den empfohlenen Medikamenten wurde Metoprolol wegen seines hochfrequenten Einsatzes für kardiologische Indikationen in die Evaluation aufgenommen.

Eingeschlossene Studien Händetremor:

MDS EBM review (bis 2016):

1. Baruzzi A, Procaccianti G, Martinelli P, Riva R, Denoth F, Montanaro N, Lugaesi E. Phenobarbital and propranolol in essential tremor: a double-blind controlled clinical trial. *Neurology* 1983; 33(3): 296-300.
2. Biary N, al Deeb S, Langenberg P. The effect of flunarizine on essential tremor. *Neurology* 1991; 41: 311-2.
3. Biary N, Koller W. Kinetic predominant essential tremor: successful treatment with clonazepam. *Neurology* 1987; 37(3): 471-4.
4. Brin MF, Lyons KE, Doucette J, Adler CH, Caviness JN, Comella CL, Dubinsky RM, Friedman JH, Manyam BV, Matsumoto JY, Pullman SL, Rajput AH, Sethi KD, Tanner C, Koller WC. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Neurology* 2001; 56(11): 1523-8.
5. Bruno E, Nicoletti A, Quattrocchi G, Allegra R, Filippini G, Colosimo C, Zappia M. Topiramate for essential tremor. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017; 4: CD009683.
6. 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): 893-7.
7. 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): 468-72.
8. Cleaves L, Findley LJ. Propranolol and propranolol-LA in essential tremor: a double blind comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51(3): 379-84.

9. Connor GS. A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor. *Neurology* 2002; 59(1): 132-4.
10. 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.
11. 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.
12. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, Benito-Leon J, Tan EK, Abbruzzese G, Hallett M, Haubenberger D, Elble R, Deuschl G, Tremor MDSTFo. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Mov Disord* 2019; 34(7): 950-8.
13. 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.
14. 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): 911-5.
15. Frima N, Grunewald RA. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of topiramate in essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29(2): 94-6.
16. 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): 475-80.
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): 64-8.
18. 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): 315-7.
19. Huber SJ, Paulson GW. Efficacy of alprazolam for essential tremor. *Neurology* 1988; 38(2): 241-3.
20. 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): 250-6.
21. Jefferson D, Jenner P, Marsden CD. beta-Adrenoreceptor antagonists in essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979a; 42(10): 904-9.
22. Jefferson D, Jenner P, Marsden CD. Relationship between plasma propranolol concentration and relief of essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979b; 42(9): 831-7.
23. Koller W, Biary N, Cone S. Disability in essential tremor: effect of treatment. *Neurology* 1986; 36(7): 1001-4.

24. Koller WC. Propranolol therapy for essential tremor of the head. *Neurology* 1984; 34(8): 1077-9.
25. Koller WC, Biary N. Metoprolol compared with propranolol in the treatment of essential tremor. *Arch Neurol* 1984; 41(2): 171-2.
26. Koller WC, Royse VL. Efficacy of primidone in essential tremor. *Neurology* 1986; 36(1): 121-4.
27. Larsen TA, Teravainen H, Calne DB. Atenolol vs. propranolol in essential tremor. A controlled, quantitative study. *Acta Neurol Scand* 1982; 66(5): 547-54.
28. 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): 710-5.
29. Mally J, Stone TW. Efficacy of an adenosine antagonist, theophylline, in essential tremor: comparison with placebo and propranolol. *J Neurol Sci* 1995; 132(2): 129-32.
30. O'Suilleabhain P, Dewey RB, Jr. Randomized trial comparing primidone initiation schedules for treating essential tremor. *Mov Disord* 2002; 17(2): 382-6.
31. 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): 678-82.
32. Ondo WG, Jankovic J, Connor GS, Pahwa R, Elble R, Stacy MA, Koller WC, Schwarzman L, Wu SC, Hulihan JF, Topiramate Essential Tremor Study I. Topiramate in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2006; 66(5): 672-7.
33. Pahwa R, Lyons K, Hubble JP, Busenbark K, Rienenrth JD, Pahwa A, Koller WC. Double-blind controlled trial of gabapentin in essential tremor. *Mov Disord* 1998; 13(3): 465-7.
34. Sasso E, Perucca E, Calzetti S. Double-blind comparison of primidone and phenobarbital in essential tremor. *Neurology* 1988; 38(5): 808-10.
35. 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.
36. Thompson C, Lang A, Parkes JD, Marsden CD. A double-blind trial of clonazepam in benign essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 1984; 7(1): 83-8.
37. Tolosa ES, Loewenson RB. Essential tremor: treatment with propranolol. *Neurology* 1975; 25(11): 1041-4.
38. Yetimallar Y, Irtman G, Kurt T, Basoglu M. Olanzapine versus propranolol in essential tremor. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 108(1): 32-5.

Neu aufgenommene Arbeiten Jan 2017- May 2020:

1. Chang JW, Park CK, Lipsman N, Schwartz ML, Ghanouni P, Henderson JM, Gwinn R, Witt J, Tierney TS, Cosgrove GR, Shah BB, Abe K, Taira T, Lozano AM, Eisenberg HM, Fishman PS, Elias WJ. 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): 107-14.
2. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, Schwartz M, Hynynen K, Lozano AM, Shah BB, Huss D, Dallapiazza RF, Gwinn R, Witt J, Ro S, Eisenberg HM, Fishman PS, Gandhi D, Halpern CH, Chuang R, Butts Pauly K, Tierney TS, Hayes MT, Cosgrove GR, Yamaguchi T, Abe K, Taira T, Chang JW. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med* 2016; 375(8): 730-9.
3. Halpern CH, Santini V, Lipsman N, Lozano AM, Schwartz ML, Shah BB, Elias WJ, Cosgrove GR, Hayes MT, McDannold N, Aldrich C, Eisenberg HM, Gandhi D, Taira T, Gwinn R, Ro S, Witt J, Jung NY, Chang JW, Rosenberg J, Ghanouni P. Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurology* 2019; 93(24): e2284-e93.
4. Handforth A, Tse W, Elble RJ. A Pilot Double-Blind Randomized Trial of Perampanel for Essential Tremor. *Movement disorders clinical practice* 2020; 7(4): 399-404.
5. 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.
6. Olfati N, Shoeibi A, Abdollahian E, Ahmadi H, Hoseini A, Akhlaghi S, Vakili V, Foroughipour M, Rezaeitalab F, Farzadfard MT, Layegh P, Naseri S. Cerebellar repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for essential tremor: A double-blind, sham-controlled, crossover, add-on clinical trial. *Brain Stimul* 2020; 13(1): 190-6.
7. Pahwa R, Dhall R, Ostrem J, Gwinn R, Lyons K, Ro S, Dietiker C, Luthra N, Chidester P, Hamner S, Ross E, Delp S. An Acute Randomized Controlled Trial of Noninvasive Peripheral Nerve Stimulation in Essential Tremor. *Neuromodulation* 2019; 22(5): 537-45.
8. 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.
9. Shin HW, Hallett M, Sohn YH. Cerebellar repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2019; 64: 304-7.
10. Wharen RE, Jr., Okun MS, Guthrie BL, Uitti RJ, Larson P, Foote K, Walker H, Marshall FJ, Schwalb J, Ford B, Jankovic J, Simpson R, Dashtipour K, Phibbs F, Neimat JS, Stewart RM, Peichel D, Pahwa R, Ostrem JL, Group SDES. Thalamic DBS with a constant-current device in essential tremor: A controlled clinical trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 40: 18-26.
11. Zeuner KE, Knutzen A, Kuhl C, Moller B, Hellriegel H, Margraf NG, Deuschl G, Stolze H. 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.

4.2.2 (Verstärkter) Physiologischer Tremor

Mit Hilfe der Suchfunktion im Programm endnote wurde in der Datenbank PUBMED für den Zeitraum 1947 bis Dezember 2020 nach folgenden Stichwortkombinationen in allen Feldern ('all fields') nacheinander gesucht (entspricht dem PUBMED advanced search): 1. 'physiologic' and 'tremor' and 'treatment', 2. 'physiologic' and 'tremor' and 'therapy', 3. 'physiological' and 'tremor' and 'treatment', 4. 'physiological' and 'tremor' and 'therapy'. Die vielen doppelten Treffer auf Grund der überlappenden Suchstrategie wurden gelöscht. Insgesamt wurden so 491 Arbeiten identifiziert. Nach Durchsicht der Titel und abstracts erfüllte keine der Arbeiten die MDS Kriterien

4.2.3 Dystoner Tremor

Eine Literatursuche mit dem Ziel „Identifizierung der existierenden Literatur zur Therapie des Dystonen Tremors für den Zeitraum 1947 bis Dezember 2020 wurde durchgeführt. PubMed Advanced Search Builder wurde zur Literatursuche verwendet und Trial registry Websites (eg, clinicaltrials.gov and ISRCTN.com) wurden ergänzend durchsucht. Folgende Suchbegriffe wurden verwendet: (all fields) ""dystonia, tremor, "clinical trials"", "dystonic hand tremor, treatment", "dystonic hand tremor, therapy", "dystonic hand tremor, deep brain stimulation", "dystonic tremor, deep brain stimulation", "dystonic hand tremor, MRgFUS", "dystonic tremor, MRgFUS", "dystonic limb tremor, clinical trials", "dystonic limb tremor, therapy", "dystonic limb tremor, treatment", "dystonic limb tremor AND medication", "dystonic limb tremor, clinical trials", "tremor, head tremor, dystonic", "head tremor, treatment", "(dystonic head tremor) AND (treatment) OR (therapy)", dystonic head tremor and "clinical trials"", dystonic head tremor, treatment and "clinical trials", dystonic haed tremor, deep brain stimulation", "dystonic head tremor, MRgFUS". "Vocal tremor, therapy, vocal tremor", "treatment, voice tremor, treatment", "voice tremor, vocal tremor", "botulinum toxin, voice tremor", "botulinum toxin, therapy, vocal tremor", "deep brain stimulation, voice tremor", "deep brain stimulation", "vocal tremor, MRgFUS", "voice tremor, MRgFUS". Studien, welche den Stimmtremor als eindeutig Essentiell klassifizierten, wurden in dieser Leitlinie nicht berücksichtigt. filters: Language (English or german); full text. Die Referenzlisten der identifizierten Artikel wurden ergänzend manuell nach zusätzlichen relevanten Publikationen durchsucht. Aufgrund der insgesamt schlechten Datenlage zur medikamentösen oder invasiven Therapie des dystonen Händetremors wurden neben prospektiven randomisierten kontrollierten Studien auch prospektive unkontrollierte Studien und auch retrospektive Studien berücksichtigt. Für den aufgabenspezifischen Tremor wurden folgende Suchbegriffe verwendet: „tremor, task specific“, „tremor, task specific, treatment“, „tremor, task specifc „clinical trials““, „task specific tremor AND treatement OR therapy“, „positional tremor, treatment“, „positional tremor, "clinical trials““. Hierzu wurden fast nur case reports gefunden, sodass nur die Studien, die mindestens neun Patienten eingeschlossen hatten, berücksichtigt wurden.

Zur nicht-invasiven Therapie wurden nach diesen Kriterien letztlich folgende Studien in die Evaluation aufgenommen:

Dystoner Tremor der Hände:

1. Rajan R, Srivastava AK, Anandapadmanabhan R, et al. Assessment of Botulinum Neurotoxin Injection for Dystonic Hand Tremor: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020.
2. 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.
3. Dystoner Kopftremor:
4. Jankovic J, Schwartz K. Botulinum toxin treatment of tremors. *Neurology* 1991;41(8):1185-1188.
5. Boghen D, Flanders M. Effectiveness of botulinum toxin in the treatment of spasmodic torticollis. *Eur Neurol* 1993;33(3):199-203.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

Schreibtremor:

1. Bain PG, Findley LJ, Britton TC, et al. Primary writing tremor. *Brain* 1995;118 (Pt 6):1461-1472.
2. 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.
3. Meunier S, Bleton JP, Mazevet D, et al. TENS is harmful in primary writing tremor. *Clin Neurophysiol* 2011;122(1):171-175.

Stimmtremor:

1. 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.

2. Dharia I, Bielamowicz S. Unilateral versus bilateral botulinum toxin injections in adductor spasmodic dysphonia in a large cohort. *Laryngoscope* 2020;130(11):2659-2662.
3. 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.
4. Gurey LE, Sinclair CF, Blitzer A. A new paradigm for the management of essential vocal tremor with botulinum toxin. *Laryngoscope* 2013;123(10):2497-2501.
5. Adler CH, Bansberg SF, Hentz JG, et al. Botulinum toxin type A for treating voice tremor. *Arch Neurol* 2004;61(9):1416-1420.
6. Warrick P, Dromey C, Irish JC, Durkin L, Pakiam A, Lang A. Botulinum toxin for essential tremor of the voice with multiple anatomical sites of tremor: a crossover design study of unilateral versus bilateral injection. *Laryngoscope* 2000;110(8):1366-1374.
7. Blitzer A. Botulinum toxin A and B: a comparative dosing study for spasmodic dysphonia. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2005;133(6):836-838.
8. Guglielmino G, Moraes BT, Villanova LC, Padovani M, Biase NG. Comparison of botulinum toxin and propranolol for essential and dystonic vocal tremors. *Clinics (Sao Paulo)* 2018;73:e87.
9. Justicz N, Hapner ER, Josephs JS, Boone BC, Jinnah HA, Johns MM, 3rd. Comparative effectiveness of propranolol and botulinum for the treatment of essential voice tremor. *Laryngoscope* 2016;126(1):113-117.

Folgende Studien zu invasiven Therapieverfahren wurden bewertet:

Dystoner Tremor der Hände:

1. 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.
2. 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.
3. 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.

Dystoner Kopftremor:

1. 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.

2. 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.

Stimm-tremor:

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

4.2.4 Parkinson-Tremor

Methodik: Es wurden keine existierenden internationalen Leitlinien zur Behandlung des Parkinson-Tremors identifiziert. Die Literatur betreffend den Abschnitt „Parkinson-Tremor“ aus der Vorversion der DGN Leitlinie „Tremor“ von September 2012 wurde übernommen. Weiters wurden Referenzen zur Behandlung des Parkinson-Tremors aus international publizierten Reviews zum Thema gesichtet (Wasielewski 1998; Marjama-Lyons 2000; Goetz 2002; Crosby 2003; Katzenschlager 2003; Fishman 2008; Jimenez 2012; Nonnekes 2016; Fox 2018). Eine umfassende Literatursuche mit dem Ziel „Identifizierung der existierenden Literatur zur Therapie des Parkinson-Tremors bis Ende Dezember 2021“ wurde durchgeführt. PubMed Advanced Search Builder wurde zur Literatursuche verwendet. Folgende Suchbegriffe wurden verwendet: (all fields) „parkinson tremor AND treatment AND trial“. 952 Abstracts wurden nach Studien zu symptomatischen, pharmakologischen Therapien des Parkinson-Tremors gescreent. Aufgrund der geringen Zahl an prospektiven, randomisierten Studien zum Thema wurden neben randomisierten Phase 3 Studien auch Post hoc-Analysen von Phase 3 Studien, Single-dose und, falls nur solche verfügbar waren, auch offene Studien berücksichtigt. Die Referenzlisten der 38 identifizierten Artikel wurden ergänzend manuell nach zusätzlichen relevanten Publikationen durchsucht. In einem nächsten Schritt wurden die Suchbegriffe „tremor AND levodopa AND trial“, „tremor AND rasagiline AND trial“, „tremor AND selegiline AND trial“, „tremor AND deprenyl AND trial“, „tremor AND safinamide AND trial“, „tremor AND tolcapone AND trial“, „tremor AND entacapone AND trial“, „tremor AND opicapone AND trial“, „tremor AND pramipexole AND trial“, „tremor AND ropinirole AND trial“, „tremor AND rotigotine AND trial“, „tremor AND piribedil AND trial“, „tremor AND apomorphine AND trial“, „tremor AND amantadine AND trial“ verwendet. Da die Therapie des Parkinson-Tremors durch Beta-Blocker bzw. Anticholinergika bis 2003 von zwei entsprechenden Cochrane Reviews übernommen werden konnte (Crosby 2003; Katzenschlager 2003) wurde nur für Literatur ab 2003 die Suchbegriffe „tremor AND

anticholinergic AND trial“, „tremor AND beta-blocker AND trial“ und „tremor AND propranolol AND trial“ verwendet.

Ergänzend wurden Trial registry Websites (eg, clinicaltrials.gov and ISRCTN.com) nach registrierten Studien zum Thema „parkinson AND tremor“ durchsucht. Unter den insgesamt 423 identifizierten Studien fanden sich jeweils eine offene Studie zur Therapie des Parkinson-Tremors mit Cannabidiol bzw. und Cannabis und eine doppelblinde, randomisierte Studie zur Behandlung des Parkinson-Tremors der oberen Extremität mit Botulinumtoxin sowie eine zurückgezogene Studie zur Behandlung des Parkinson-Tremors mit dem T-Typ Calcium-Kanal Modulator CX 8998. Da für keine der beschriebenen Studien Resultate vorlagen, wurden diese Studien nicht berücksichtigt.

Studien betreffend die Behandlung des Parkinson-Tremors mit Budipin wurden ausgeschlossen, da die Substanz seit 2019 nicht mehr verfügbar ist. Desweiteren wurden Studien mit Ergot-Dopaminagonisten als einziger aktiver Substanz und mit Substanzen, die weder in Europa noch Nordamerika zugelassen sind, nicht berücksichtigt. Insgesamt wurden damit für die vorliegende Leitlinie 65 Studien zur symptomatischen, pharmakologischen Therapie des Parkinson-Tremors ausgewählt.

1. Yahr MD, Duvoisin RC, Schear MJ, Barrett RE, Hoehn MM. Treatment of parkinsonism with levodopa. Arch Neurol. 1969 Oct;21(4):343-54.
2. Koller WC. Pharmacologic treatment of parkinsonian tremor. Arch Neurol. 1986 Feb;43(2):126-7. doi: 10.1001/archneur.1986.00520020020009.
3. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. Mov Disord. 2010 Nov 15;25(15):2649-53.
4. Tedeschi G, Sasso E, Marshall RW, Bonavita V. Tremor in Parkinson disease: acute response to oral levodopa. Ital J Neurol Sci. 1990 Jun;11(3):259-63.
5. Hughes AJ, Lees AJ, Stern GM. Apomorphine in the diagnosis and treatment of parkinsonian tremor. Clin Neuropharmacol. 1990 Aug;13(4):312-7.
6. Henderson JM, Yiannikas C, Morris JG, Einstein R, Jackson D, Byth K. Postural tremor of Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol. 1994 Jun;17(3):277-85.
7. Sahoo LK, Holla VV, Batra D, Prasad S, Bhattacharya A, Kamble N, Yadav R, Pal PK. Comparison of effectiveness of trihexyphenidyl and levodopa on motor symptoms in Parkinson's disease. J Neural Transm (Vienna). 2020 Dec;127(12):1599-1606.
8. Zach H, Dirx MF, Roth D, Pasman JW, Bloem BR, Helmich RC. Dopamine-responsive and dopamine-resistant resting tremor in Parkinson disease. Neurology 2020;95:e1461-e1470.
9. Frequin H, Schouten J, de Bie R, LEAP-study group. The Levodopa in Early Parkinson's disease (LEAP) study: Post-hoc analyses [abstract]. Mov Disord. 2020; 35 (suppl 1). <https://www.mdsabstracts.org/abstract/the-levodopa-in-early-parkinsons-disease-leap-study-post-hoc-analyses/>.

10. Sivertsen B, Dupont E, Mikkelsen B, Mogensen P, Rasmussen C, Boesen F, Heinonen E. Selegiline and levodopa in early or moderately advanced Parkinson's disease: a double-blind controlled short- and long-term study. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1989;126:147-52.
11. Lew MF. Rasagiline treatment effects on parkinsonian tremor. *Int J Neurosci.* 2013 Dec;123(12):859-65. doi: 10.3109/00207454.2013.812085. Epub 2013 Jul 9.
12. Cattaneo C, Sardina M, Bonizzoni E. Safinamide as Add-On Therapy to Levodopa in Mid- to Late-Stage Parkinson's Disease Fluctuating Patients: Post hoc Analyses of Studies O16 and SETTLE. *J Parkinsons Dis.* 2016;6(1):165-73.
13. Elble RJ. Tremor and dopamine agonists. *Neurology.* 2002 Feb 26;58(4 Suppl 1):S57-62.
14. Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, Spieker S, Pollentier S, Meier D, Oertel WH. 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 Jun;72(6):713-20.
15. 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 Nov;18(11):1324-31.
16. Schrag A, Keens J, Warner J; Ropinirole Study Group. Ropinirole for the treatment of tremor in early Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2002 May;9(3):253-7.
17. Möller JC, Oertel WH, Köster J, Pezzoli G, Provinciali L. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Mov Disord.* 2005 May;20(5):602-10.
18. Rascol O, Dubois B, Caldas AC, Senn S, Del Signore S, Lees A; Parkinson REGAIN Study Group. Early piribedil monotherapy of Parkinson's disease: A planned seven-month report of the REGAIN study. *Mov Disord.* 2006 Dec;21(12):2110-5.
19. Nomoto M, Iwaki H, Kondo H, Sakurai M. J Efficacy and safety of rotigotine in elderly patients with Parkinson's disease in comparison with the non-elderly: a post hoc analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Neurol.* 2018 Feb;265(2):253-265.
20. Hellmann MA, Sabach T, Melamed E, Djaldetti R. Effect of subcutaneous apomorphine on tremor in idiopathic Parkinson's disease. *Biomed Pharmacother.* 2008 Apr-May;62(4):250-2.
21. 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 Mar;14(2):252-5.
22. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD003735. Review.
23. Brumlik J, Canter G, De la Torre R, Mier M, Petrovick M, Boshes B. A critical analysis of the effects of trihexyphenidyl (artane) on the components of the parkinsonian syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1964;138:424–431.

24. Cantello R, Riccio A, Gilli M, Delsedime M, Scarzella L, Aguggia M, Bergamasco B. Bornaprine vs placebo in Parkinson disease: double-blind controlled cross-over trial in 30 patients. *Ital J Neurol Sci* 1986;7:139–143.
25. Iivainen M. KR 339 in the treatment of parkinsonian tremor. *Acta Neurol Scand* 1974;50:469–470.
26. Kaplan HA, Machover S, Rabiner A. A study of the effectiveness of drug therapy in parkinsonism. *J Nerv Dis* 1954;119:398–411.
27. Norris JW, Vas CJ. Mehexene hydrochloride and parkinsonian tremor. *Acta Neurol Scand* 1967;43:535–538.
28. Piccirilli M, D’Alessandro P, Testa A, Piccinin GL, Agostini L. [Il bornaprine nel trattamento del tremore parkinsoniano]. *Riv Neurol* 1985;55:38–45.
29. Tourtelotte WW, Potvin AR, Sydulko K, Hirsch SB, Gilden ER, Potvin JH, Hansch EC. Parkinson’s disease: Cogentin with sinemet, a better response. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat* 1982;6:51–55.
30. Vicary DJ, Horrocks PM, Rees JE, Parkes JD, Marsden CD. The treatment of patients with Parkinson’s disease receiving levodopa. A comparison of benapryzine (brizine) and benzhexol. *Clin Trials J* 1973;1:3–6.
31. Whyte RK, Hunter KR, Laurence DR, Stern GM, Armitage P. Levodopa and orphenadrine hydrochloride in parkinsonism. *Europ J Clin Pharmacol* 1971;4:18–21.
32. J D Parkes, R C Baxter, C D Marsden, J E Rees. Comparative Trial of Benzhexol, Amantadine, and Levodopa in the Treatment of Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974 Apr;37(4):422-6.
33. Hauser RA, Mehta SH, Kremens D, Chernick D, Formella AE. Effects of Gocovri (Amantadine) Extended-Release Capsules on Motor Aspects of Experiences of Daily Living in People with Parkinson's Disease and Dyskinesia. *Neurol Ther*. 2021 Dec;10(2):739-751.
34. Butzer JF, Silver DE, Sahs AL. Amantadine in Parkinson’s disease. *Neurology* 1975; 25: 603-6
35. Pahwa R, Tanner CM, Hauser RA, Isaacson SH, Nausieda PA, Truong DD, Agarwal P, Hull KL, Lyons KE, Johnson R, Stempien MJ. ADS-5102 (Amantadine) Extended-Release Capsules for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson Disease (EASE LID Study): A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2017 Aug 1;74(8):941-949.
36. Marsden CD, Parkes JD, Rees JE. Propranolol in Parkinson’s disease. *Lancet* 1974; 2: 410.
37. Foster NL, Newman RP, LeWitt PA, Gillespie MM, Larsen TA, Chase TN. Peripheral beta-adrenergic blockade treatment of parkinsonian tremor. *Annals of Neurology* 1984; 16: 505–508.
38. Claveria LE, Vakil SD, George CF, Reid JL, Calne DB, Petrie A. Oxprenolol in Parkinsonism. *The Journal of Clinical Pharmacology* 1975;15(1):66–68.

39. Corbett JL. Efficacy of oxprenolol in the treatment of essential and Parkinsonian tremor - a description of two controlled trials and a review of the literature. In: Kielholz P editor(s). Beta blockers and the central nervous system. An International Symposium. Bern: Huber, 1976:200–217.
40. Koller WC, Herbster G. Adjuvant therapy of parkinsonian tremor. *Archives of Neurology* 1987; 44: 921–923.
41. Crosby NJ, Deane KH, Clarke CE. *Clinical Neuropharmacology* 1994; 17: 277–285. Beta-blocker therapy for tremor in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD003361.
42. Pakkenberg H, Pakkenberg B. Clozapine in the treatment of tremor. *Acta Neurol Scand* 1986;73:295-297.
43. Friedman JH, Lannon MC. Clozapine-responsive tremor in parkinson's disease. *Mov Dis* 1990;5:225-229.
44. Fischer PA, Bass H, Hefner R. Treatment of parkinsonian tremor with clozapine. *J Neural Transm (PD Sect)* 1990;2:
45. Jansen ENH. Clozapine in the treatment of tremor in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1994;89:262-265.
46. 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 Apr;48(4):1077-81.
47. Bonuccelli U, Ceravolo R, Salvetti S, D'Avino C, Del Dotto P, Rossi G, Murri L. Clozapine in Parkinson's disease tremor. Effects of acute and chronic administration. *Neurology.* 1997 Dec;49(6):1587-90.
48. Trosch RM, Friedman JH, Lannon MC, Pahwa R, Smith D, Seeberger LC, O'Brien CF, LeWitt PA, Koller WC. Clozapine use in Parkinson's disease: a retrospective analysis of a large multicentered clinical experience. *Mov Disord.* 1998 May;13(3):377-82.
49. The Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999;340:757–763.
50. Murata M, Horiuchi E, Kanazawa I. Zonisamide has beneficial effects on Parkinson's disease patients. *Neurosci Res.* 2001 Dec;41(4):397-9.
51. Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I; Japan Zonisamide on PD Study Group. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease: a randomized, double-blind study. *Neurology.* 2007 Jan 2;68(1):45-50.
52. Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, Fukasaka J, Kochi K, Shimazu R. Zonisamide improves wearing-off in Parkinson's disease: a randomized, double-blind study. *Mov Disord* 2015;30:1343-1350.

53. Nakanishi I, Kohmoto J, Miwa H, Kondo T.[Effect of zonisamide on resting tremor resistant to antiparkinsonian medication]. *No To Shinkei*. 2003 Aug;55(8):685-9.
54. Bermejo PE. Zonisamide in patients with essential tremor and Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 Oct 31;22(14):2137-8.
55. Mochio S, Sengoku R, Kono Y, Morita M, Mitsumura H, Takagi S, Kamiyama T, Oka H. Actigraphic study of tremor before and after treatment with zonisamide in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Aug;18(7):906-8.
56. Kaplan S, Tarsy D. Initial treatment of Parkinson's disease: an update. *Curr Treat Options Neurol*. 2013 Aug;15(4):377-84. doi: 10.1007/s11940-013-0236-7.
57. 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 Apr;18(4):e43-4.
58. Berger AA, Winnick A, Welschmeyer A, Kaneb A, Berardino K, Cornett EM, Kaye AD, Viswanath O, Urits I. Istradefylline to Treat Patients with Parkinson's Disease Experiencing "Off" Episodes: A Comprehensive Review. *Neurol Int*. 2020 Dec 8;12(3):109-129.
59. W Bara-Jimenez, A Sherzai, T Dimitrova, A Favit, F Bibbiani, M Gillespie, M J Morris, M M Mouradian, T N Chase. Adenosine A(2A) receptor antagonist treatment of Parkinson's disease. *Neurology*. 2003 Aug 12;61(3):293-6.
60. Trosch RM, Pullman SL. *Mov Disord*. Botulinum toxin A injections for the treatment of hand tremors. 1994 Nov;9(6):601-9.
61. 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 Jul;53(7):617-24.
62. 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 Oct 30;5:348.
63. 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 Jun 6;12(6):e0178670. doi: 10.1371/journal.pone.0178670. eCollection 2017.
64. 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 Sep;92(9):1359-1367.
65. 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 Oct;21(10):1722-1724.

Invasive Therapieverfahren des Parkinson-Tremors

Methodik: Es wurden keine existierenden internationalen Leitlinien zur invasiven Behandlung des Parkinson-Tremors mittels Tiefer Hirnstimulation identifiziert. Die Literatur betreffend den Abschnitt „2.5 Weitere Schlüsselfragen“ aus der DGN „S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom“ von 2016 sowie aus der DGN Leitlinie „Tremor“ von September 2012 wurde übernommen. Eine umfassende Literatursuche mit dem Ziel „Identifizierung der existierenden Literatur zur invasiven Therapie des Parkinson-Tremors bis Ende März 2021“ wurde durchgeführt. PubMed Advanced Search Builder wurde zur Literatursuche verwendet. Folgende Suchbegriffe und Einstellungen wurden verwendet: 1945 bis März 2021, review und systemic review für “deep brain stimulation AND parkinson tremor“ mit 157 Abstracts; 1945 bis März 2021, randomised controlled trials für “deep brain stimulation AND parkinson tremor“ mit 20 Abstracts. Alle Abstracts wurden nach Studien sowie die Referenzlisten der Review Artikel manuell nach weiteren relevanten Studien zu symptomatischen, invasiven Therapien des Parkinson-Tremors durchsucht. Aufgrund der geringen Zahl an prospektiven, randomisierten Studien zum Thema wurden auch Phase 3 Studien, offene Studien und Fallberichte berücksichtigt.

Referenzen zur invasiven Behandlung des Parkinson-Tremors - Originalarbeiten:

1. Benabid, A.L., et al., Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*, 1991. 337(8738): p. 403-6.
2. Cury, R.G., et al., Thalamic deep brain stimulation for tremor in Parkinson disease, essential tremor, and dystonia. *Neurology*, 2017. 89(13): p. 1416-1423.
3. Dafsari, H.S., et al., EuroInf 2: Subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2019. 34(3): p. 353-365.
4. Deuschl, G., et al., A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2006. 355(9): p. 896-908.
5. Hariz, M.I., et al., Multicentre European study of thalamic stimulation for parkinsonian tremor: a 6 year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008. 79(6): p. 694-9.
6. Hubble, J.P., et al., Effects of thalamic deep brain stimulation based on tremor type and diagnosis. *Mov Disord*, 1997. 12(3): p. 337-41.
7. Koller, W., et al., High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann Neurol*, 1997. 42(3): p. 292-9.
8. Krack, P., et al., Treatment of tremor in Parkinson's disease by subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord*, 1998. 13(6): p. 907-14.
9. Limousin, P., et al., Multicenter European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999. 66(3): p. 289-96.
10. Okun, M.S., 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): p. 140-9.

11. Ondo, W., et al., Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor. *Neurology*, 1998. 51(4): p. 1063-9.
12. Pahwa, R., et al., Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *J Neurosurg*, 2006. 104(4): p. 506-12.
13. Rehncrona, S., et al., Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. *Mov Disord*, 2003. 18(2): p. 163-70.
14. Schuepbach, W.M., et al., Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*, 2013. 368(7): p. 610-22.
15. Schuurman, P.R., et al., A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med*, 2000. 342(7): p. 461-8.
16. Schuurman, P.R., et al., Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Mov Disord*, 2008. 23(8): p. 1146-53.
17. Weaver, F.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): p. 63-73.
18. Williams, A., 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): p. 581-91.

Referenzen zur invasiven Behandlung des Parkinson-Tremors - relevante international publizierte Reviews:

1. Fox, S.H., et al., International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement disorders*, 2018;33(8):p. 1248-1266.
2. Krack P., et al., Deep Brain Stimulation in Movement Disorders: From Experimental Surgery to Evidence-Based Therapy. *Movement disorders*, 2019;34(12):p. 1795-1810.
3. Hariz M.I., et al., Therapeutic stimulation versus ablation. *Handb Clin Neurol* 2013;p. 116:63-71.
4. Kleiner-Fisman G., et al., Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. 2006;21 Suppl 14:S290-304.

4.2.5 Zerebellärer/MS Tremor

Mit Hilfe der Suchfunktion im Programm endnote wurde in der Datenbank PUBMED für den Zeitraum 1947 bis Dezember 2020 nach folgenden Stichwortkombinationen in allen Feldern ('all fields') nacheinander gesucht (entspricht dem PUBMED advanced search): 1. 'cerebellar' and 'tremor'

and 'treatment', 2. 'cerebellar' and 'tremor' and 'therapy', 3. 'Multiple sclerosis' and 'tremor' and 'treatment', 4. 'Multiple sclerosis' and 'tremor' and 'therapy', 5. 'MS' and 'tremor' and 'treatment', 6. 'MS' and 'tremor' and 'therapy'. Die vielen doppelten Treffer auf Grund der überlappenden Suchstrategie wurden gelöscht. Insgesamt wurden so 1278 Arbeiten identifiziert. An Hand der Titel und abstracts entstand unabhängig von den MDS-Kriterien ein Überblick über die relevanten Themen, die dann zur Formulierung der PICO-Fragen herangezogen wurden. Es konnten aber nur 4 Arbeiten extrahiert werden, welche die MDS Kriterien erfüllen. In allen 4 Arbeiten wurden medikamentöse Therapien untersucht

1. Sechi, G.P., et al., Treatment of cerebellar tremors with carbamazepine: a controlled trial with long-term follow-up. *Neurology*, 1989. 39(8): p. 1113-5.
2. Feys, P., et al., The effect of levetiracetam on tremor severity and functionality in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2009. 15(3): p. 371-8
3. Fox, P., et al., The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 2004. 62(7): p. 1105-9.
4. Rice, G.P., et al., Ondansetron, a 5-HT₃ antagonist, improves cerebellar tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997. 62(3): p. 282-4.

4.2.6 Orthostatischer Tremor

Eine Literatursuche mit dem Ziel „Identifizierung der existierenden Literatur zur Therapie des orthostatischen Tremors von 1984 bis Ende Dezember 2020“ wurde durchgeführt. PubMed Advanced Search Builder wurde zur Literatursuche verwendet

Stichworte all fields: 'orthostatic tremor', 'treatment or therapy'; filters: Language (English)
Insgesamt wurden 119 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss von Reviews ergaben sich 81 Treffer. Davon wurden manuell anhand von Abstracts und Volltexten prospektive und retrospektive pharmakologische und nicht-pharmakologische Studien, Fallserien und systematische Übersichtsarbeiten unter Berücksichtigung folgender Ausschlusskriterien extrahiert:

1. Fehlende oder unklare Diagnose eines primären orthostatischen Tremors
2. Einzelfallstudien
3. Einzeldosis-Studien
4. Mehrfachpublikation
5. Unklare Informationen über die Durchführung oder unklare oder fehlende Evaluation der outcome parameter

Mit diesem Selektionsprozess wurden schließlich die folgenden 16 Publikationen identifiziert:

1. Artusi CA, Farooqi A, Romagnolo A, et al. Deep brain stimulation in uncommon tremor disorders: indications, targets, and programming. *J Neurol*. 2018 265: 2473-2493.
2. 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. *Mov Disord Clin Pract*. 2017 4: 105-110.
3. 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: 1503-1505.
4. 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: 2224-2228.
5. 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: 804-805.
6. Evidente VG, Adler CH, Caviness JN, Gwinn KA. Effective treatment of orthostatic tremor with gabapentin. *Mov Disord*. 1998 13: 829-831.
7. Gerschlager W, Münchau A, Katzenschlager R, et al. Natural history and syndromic associations of orthostatic tremor: a review of 41 patients. *Mov Disord*. 2004 19: 788-795.
8. Gilmore G, Murgai A, Nazer A, Parrent A, Jog M. Zona incerta deep-brain stimulation in orthostatic tremor: efficacy and mechanism of improvement. *J Neurol*. 2019 266: 2829-2837.
9. Gironell A, Marín-Lahoz J. Primary Orthostatic Tremor: Experience of Perampanel Use in 20 Patients. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2019 9.
10. 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: 458-464.
11. Hellriegel H, Raethjen J, Deuschl G, Volkmann J. Levetiracetam in primary orthostatic tremor: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Mov Disord*. 2011 26: 2431-2434.
12. Katzenschlager R, Costa D, Gerschlager W, et al. [123I]-FP-CIT-SPECT demonstrates dopaminergic deficit in orthostatic tremor. *Ann Neurol*. 2003 53: 489-496.
13. 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: 880-882.
14. 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: 865-870.
15. Rodrigues JP, Edwards DJ, Walters SE, et al. Blinded placebo crossover study of gabapentin in primary orthostatic tremor. *Mov Disord*. 2006 21: 900-905.
16. Wills AJ, Brusa L, Wang HC, Brown P, Marsden CD. Levodopa may improve orthostatic tremor: case report and trial of treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 66: 681-684.

4.2.7 Funktioneller Tremor

Methodik: Eine Literatursuche mit dem Ziel „Identifizierung der existierenden Literatur zur Therapie des Funktionellen Tremors bis Ende Dezember 2020“ wurde durchgeführt. Es wurden keine existierenden Leitlinien zur Behandlung des funktionellen Tremors identifiziert. PubMed Advanced Search Builder wurde zur Literatursuche verwendet und Trial registry Websites (eg, clinicaltrials.gov and ISRCTN.com) wurden ergänzend durchsucht. Folgende Suchbegriffe wurden verwendet: (all fields) “functional tremor OR psychogenic tremor OR functional movement disorders OR psychogenic movement disorders OR functional neurological disorders” AND “treatment” (translations: therapeutics, treatments, therapy, treatment's); filters: Language (English or German); full text. Die Referenzlisten der identifizierten Artikel wurden ergänzend manuell nach zusätzlichen relevanten Publikationen durchsucht. Aufgrund der insgesamt schlechten Datenlage zur Therapie des funktionellen Tremors wurden neben prospektiven randomisierten kontrollierten Studien auch prospektive unkontrollierte Studien und auch retrospektive Kohortenstudien berücksichtigt. Nur drei der identifizierten klinischen Studien hatten als alleiniges Einschlusskriterium die Diagnose „Funktioneller Tremor“. Die meisten Studien schlossen Patienten mit verschiedenen funktionellen Bewegungsstörungen oder funktionellen motorischen Störungen ein und dies wird sich auch aufgrund der vermuteten gemeinsamen zugrundeliegenden Pathophysiologie auch in zukünftigen Studien nicht ändern. Wir haben daher als pragmatische Lösung jene Studien zur weiteren Bewertung ausgewählt, die entweder ausschließlich oder unter anderem Patienten mit funktionellem Tremor eingeschlossen haben (für letztere war eine Mindestzahl an eingeschlossenen Patienten mit funktionellem Tremor von fünf gefordert). Als Voraussetzung galt außerdem das Vorhandensein eines für Funktionellen Tremor oder für funktionelle motorische Störungen anerkannten Outcome Parameters. Insgesamt wurden anhand der genannten Kriterien die folgenden 14 Publikationen identifiziert und bewertet.

1. Espay AJ, Edwards MJ, Oggioni GD, et al. Tremor retraining as therapeutic strategy in psychogenic (functional) tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20(6): 647-50.
2. Espay AJ, Ries S, Maloney T, et al. Clinical and neural responses to cognitive behavioral therapy for functional tremor. *Neurology* 2019; 93(19): e1787-e98.
3. 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): 1210-9.
4. 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): 674-81.
5. 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): 484-90.
6. 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): 85-9.

7. Sharma VD, Jones R, Factor SA. Psychodynamic Psychotherapy for Functional (Psychogenic) Movement Disorders. *J Mov Disord* 2017; 10(1): 40-4.
8. Sharpe M, Walker J, Williams C, et al. Guided self-help for functional (psychogenic) symptoms: a randomized controlled efficacy trial. *Neurology* 2011; 77(6): 564-72.
9. 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): 60-3.
10. 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): 177-80.
11. 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.
12. Voon V, Lang AE. Antidepressant treatment outcomes of psychogenic movement disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(12): 1529-34.
13. 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): 1244-50.
14. 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.

4.2.8 Myorhythmie

Eine Literatursuche mit dem Ziel „Identifizierung der existierenden Literatur zur Therapie der Myorhythmie bis Ende März 2021“ wurde durchgeführt. PubMed Advanced Search Builder wurde zur Literatursuche verwendet. Folgende Suchbegriffe und Einstellungen wurden verwendet: 1945 bis März 2021, review und systemic review für „myorhythmia“ (16 Abstracts) bzw. „myorhythmia AND treatment“ (12 Abstracts) sowie clinical trial und randomized controlled clinical trial für „myorhythmia“ (kein Abstract). Da keine kontrollierten Studien, sondern nur Einzelfallberichte bzw. Fallserien vorliegen, beschränkte man sich auf das Review von Baizabal-Carvalho und Kollegen.

1. Baizabal-Carvalho, J. F., F. Cardoso and J. Jankovic (2015). "Myorhythmia: phenomenology, etiology, and treatment." *Mov Disord* 30(2): 171-179.

4.3 Strukturierte Konsensfindung

Die strukturierte Konsensusfindung fand im Umlaufverfahren mittels Delphi-Technik und Zoom-Konferenzen unter neutraler Moderation durch Katja Ziegler, Editorial Office Leitlinien der DGN, und unter neutraler Schriftführung durch Dr. Karoline Wenzel unter den Mitgliedern der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen statt.

Der zur Erstellung der Empfehlungen der Leitlinie notwendige Konsensprozess wurde durch die Kombination zweier formalisierter Konsensverfahren erzielt. Die hierzu eingesetzten Verfahren sind der nominale Gruppenprozess und die Delphi-Technik.

Die Diskussionsvorschläge einzelner Mitglieder wurden von den Koordinatoren in 3 Runden (von 1.2.2021 bis 28.2.2022) an die Mitglieder der Arbeitsgruppe versendet und diese abgestimmt. Alternativvorschläge oder Kommentare wurden in den Text eingearbeitet und/oder erneut zur Abstimmung gestellt. Empfehlungen, die in den Delphi-Runden keinen starken Konsens (>95% Zustimmung und/oder inhaltliche Änderungsvorschläge enthielten, wurden in 2 virtuellen Konsensuskonferenzen jeweils am 28.01.2022 und 29.02.2022 unter Moderation strukturiert diskutiert und jeweils abgestimmt bis starker Konsens (>95%) und in einigen wenigen Empfehlungen mindestens Konsens (>75%) erreicht wurde.

Die Empfehlungen wurden unter neutraler Moderation wie nach folgendem Schema abgestimmt:

1. Präsentation der zu konsentierenden Aussagen/Empfehlungen
2. Stille Notiz: Welcher Empfehlung/Empfehlungsgrad stimmen Sie nicht zu? Ergänzung, Alternative?
3. Registrierung der Stellungnahmen im Umlaufverfahren und Zusammenfassung von Kommentaren durch den Moderator (noch keine Diskussion)
4. Vorabstimmung über Diskussion der einzelnen Kommentare – Erstellung einer Rangfolge
5. Debattieren/Diskussion der Diskussionspunkte
6. Endgültige Abstimmung über jede Empfehlung und ggf. Alternativen

4.4 Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke

Feststellung der Konsensstärke

Zur Ermittlung der Feststellung der Konsensstärke erhielten die Mitglieder 3 Antwortmöglichkeiten: „stimme zu“, „stimme nicht zu“ und „Enthaltung aufgrund COIs“. Die Konsensstärke wurde prozentual aus den Zustimmungen ermittelt, den Werten nach der Tabelle zugeordnet und in der Übersichtstabelle aufgeführt.

Die Konsensstärke wurde gemäß Tabelle 1 klassifiziert.

Tab. 1: Feststellung der Konsensstärke

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75–95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50–75 % der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50 % der Stimmberechtigten

Empfehlungsgraduierung

Die Empfehlungsgraduierung wurde gemäß Tabelle 2 klassifiziert.

Tab. 2: Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Beschreibung	Ausdrucksweise	Symbol (fakultativ)
Starke Empfehlung	Soll/Soll nicht	↑↑ / ↓↓
Empfehlung	Sollte/sollte nicht	↑ / ↓
Empfehlung offen	Kann erwogen/verzichtet werden	↔

5 Redaktionelle Unabhängigkeit

5.1 Finanzierung der Leitlinie

Die Leitlinie wurde durch die Mitglieder ehrenamtlich und ohne Zahlung von Honoraren erstellt. Eine Finanzierung durch Dritte erfolgte nicht.

5.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben) vollständig ausgefüllt bei den Koordinatoren und beim Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht. Die Bewertung der Interessenerklärungen auf thematischen Bezug zur Leitlinie erfolgte durch die Koordinatoren Petra Schwingenschuh und Günther Deuschl, deren Interessen wurden von einem unabhängigen, neutral arbeitenden Interessenkonfliktbeauftragten der DGN bewertet.

Die Angaben wurden im Hinblick auf einen vorliegenden thematischen Bezug, thematische Relevanz, Art und Intensität der Beziehung sowie auf die Höhe der Bezüge durchgesehen.

Als *geringer* Interessenkonflikt wurden gewertet: Vortrags- und Autorentätigkeiten zu Produkten der Pharmaindustrie oder Drittmittel aus staatlicher Förderung, welche in der LL empfohlen werden.
Konsequenz: keine

Als *moderater* Interessenkonflikt wurden gewertet: Ad-Board-, Berater- und Gutachter-Interessen zu Produkten der Pharmaindustrie, die in der LL besprochen werden. Des Weiteren Industrie-Drittmittel in verantwortlicher Position, welche in der LL empfohlen werden. Konsequenz: Enthaltung bei thematisch relevanten Abstimmung/en

Als *hoher* Interessenkonflikt wurden gewertet: Eigentümerinteressen; Besitz von Geschäftsanteilen; Patentbesitz aus Verfahren oder Produkten mit Bezug zur LL; verwandtschaftliche Beziehungen zu einer Firma, die ein Produkt vermarktet, welches in der LL behandelt wird. Konsequenz: keine, da nicht vorgekommen.

Ergebnisse bei festgestellten Interessen moderater Relevanz

Den betreffenden Mitwirkenden wurde im Vorfeld mitgeteilt, wenn Enthaltungen zu Abstimmungen erforderlich waren. Zu Beginn jeder virtuellen Konsensuskonferenz wurde von der Moderation auf die Interessenkonflikt-Kriterien und die ggf. erforderlichen Konsequenzen (Enthaltung) hingewiesen. Die Sachverhalte wurden Gruppen-intern diskutiert. Enthaltungen wurden protokolliert und bei Abstimmungen nicht zur Grundgesamtheit gezählt.

Ein Mitglied wies Interessenkonflikte in Bezug auf Botulinumtoxin und hat sich bei den Abstimmungen enthalten. Ein Mitglied wies Interessenkonflikte in Bezug auf Tiefe Hirnstimulation und MRgFUS) und hat sich bei den Abstimmungen zu MRgFUS enthalten. Ein Mitglied wies moderate Interessenkonflikte in Bezug auf Tiefe Hirnstimulation (DBS) auf und hat nicht abgestimmt.

Als protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikte entgegenwirken, können die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation, die Diskussion zu den Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten zu Beginn der Leitlinienarbeit und ein Review durch unabhängige Experten der DGN-Leitlinienkommission gewertet werden.

6 Externe Begutachtung und Verabschiedung

Nach Erstellung der Leitlinie durch die Autoren wurde die Leitlinie den genannten Gesellschaften bzw. deren Vorständen zur Begutachtung vorgelegt.

Diese Leitlinie ist von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sowie von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

7 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist ab 1.6.2022 bis 31.5.2027 gültig.

Dringender Änderungsbedarf wird gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat gesendet werden.

Editorial Office Leitlinien der DGN: leitlinien@dgn.org

8 Verwendete Abkürzungen

PICO	Akronym für „Patient/Population (Patient und sein Problem), Intervention (Behandlung), Comparator (Alternativmaßnahme oder keine Behandlung), Outcome (Behandlungsziel)
Mio	Million
MDS	Movement Disorder Society
EBM	Evidenced based medicine (Evidenzbasierte Medizin)
ET	Essentieller Tremor
ET+	Essentieller Tremor Plus
THS	Tiefe Hirnstimulation (englisch DBS ‚Deep Brain Stimulation‘)
VIM	Nucleus ventralis intermedius des Thalamus
STN	Nucleus subthalamicus
GPI	Globus pallidus internus
MRgFUS	Magnetresonanztomographie-gesteuerte fokussierte Ultraschalltherapie
L-Dopa	Levodopa
MS	Multiple Sklerose
CBT	Kognitive Verhaltenstherapie

9 Anhang: Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Leitlinienkoordinatoren/Steuergruppe: Petra Schwingenschuh, Günther Deuschl

AWMF-Registernr.: 030/011, Datum: August 2022

Die Originale der vollständig ausgefüllten Interessenerklärungen sind bei den Leitlinienkoordinatoren/Editorial Office Leitlinien hinterlegt.

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen der Autoren als standardisierte tabellarische Zusammenfassung dargestellt mit den Ergebnissen der Interessenkonfliktbewertung. In der tabellarischen Zusammenfassung werden nur die Angaben aufgeführt, für die ein thematisch relevanter Bezug zur Leitlinie festgestellt wurde. Die Erklärungen der Koordinatoren/Steuergruppe wurden von einem anonym arbeitenden, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN gesichtet und bewertet, die weiteren Erklärungen der LL-Gruppe von den Koordinatoren.

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
Petra Schwingenschuh	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ÖPG, ÖGN, MDS wissenschaftliche Tätigkeiten: Klärung Pathophysiologie Tremorerkrankungen; Funktionelle Bewegungsstörungen; Funktioneller Tremor klinische Tätigkeiten: Bewegungsstörungen inklusive Tiefer Hirnstimulation Univ. Klinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz, Austria	keine

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
Günther Deuschl	nein	Asarina, Cavion (Tremormedikamente, die in Phase II-Studien kommen, aktuell kein Col)	nein	nein	nein	nein	MDS, EAN wissenschaftliche und klinische Tätigkeiten: Movement Disorders Anwendung des MRgFUS-Verfahrens als eine der zwei Kliniken in Deutschland emeritiert, Department of Neurology, UKSH, Christian-Albrechts-University Kiel	Wegen MRgFUS-Anwenderstatus bei ET, dystonen Tremor und Parkinson-Tremor moderat Bei allen Empfehlungen mit Bezug zu MRgFUS Enthaltung
Jos Steffen Becktepe	nein	nein	nein	Thieme-Verlag (Buchkapitel "Tremor")	nein	nein	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel	keine
Albert Brancato (Patientenvertreter)	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	keine

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schultätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
Fabian Büchele	nein	nein	nein	nein	nein	nein	<p>MDS, SMDS</p> <p>wissenschaftliche Tätigkeiten: Neurodegeneration und Schlaf, Schädel-Hirn-Trauma, nicht-motorische Parkinsonsymptome, Tremor, Stammzelltherapie der Parkinson-Erkrankung</p> <p>MRgFUS bei Tremor</p> <p>klinische Tätigkeiten: Bewegungsstörungen</p> <p>federführende Beteiligung: Uni Zürich</p> <p>Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich</p>	keine

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
Franziska Hopfner	nein	nein	nein	nein	nein	nein	<p>DGN</p> <p>wissenschaftliche Tätigkeiten: Genetik von Tremor-syndromen, Molekularbiologie neurodegenerativer Syndrome</p> <p>klinische Tätigkeiten: Klinische Neurologie</p> <p>federführende Beteiligung: Christian-Albrechts-Universität Kiel</p> <p>Nuffield Department of Clinical Neurosciences, John Radcliffe Hospital, University of Oxford</p>	keine

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
Georg Kägi, SNG	nein	nein	nein	nein	Nein	nein	<p>MDS, SMDS, SHG, ESO, SNS, Parkinson Schweiz</p> <p>wissenschaftliche Tätigkeiten: Hyperkinet. Bewegungsstörungen, Parkinson, Post-stroke Dysphagie</p> <p>MRgFUS bei Tremor</p> <p>klinische Tätigkeiten: Hyperkinetische Bewegungsstörungen, Parkinson, Stroke</p> <p>Kantonsspital St.Gallen (Schweiz)</p>	keine

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schaltungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
Lisa Klingelhöfer	nein	nein	nein	nein	nein	nein	<p>EAN, IPMDS</p> <p>wissenschaftliche Tätigkeiten: Bewegungsstörungen, Nicht-motorische Symptome bei Parkinsonerkrankung und Dystonie</p> <p>klinische Tätigkeiten: Bewegungsstörungen, Tiefe Hirnstimulation</p> <p>federführende Beteiligung: Med. Fakultät, TUD</p> <p>Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus / Technische Universität Dresden</p>	keine

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schaltungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
Walter Pirker, ÖGN	nein	nein	Grünenthal bzw. Stada (ApoGo), Stada (Lecigimon), AbbVie (Duodopa), Teva (Rasagilin ratiopharm), AOP Orphan (Tetmodis), Bial (Ongentys)	nein	nein	nein	ÖPG, ECNP wissenschaftliche und klinische Tätigkeiten: M. Parkinson und Bewegungsstörungen Neurologische Abteilung, Klinik Ottakring Wien	Vorträge gering keine
Jan Raethjen	nein	nein	nein	nein	nein	nein	DGN, MDS, DPG, BVDN wissenschaftliche Tätigkeiten: Tremor klinische Tätigkeiten: Allgemeine Neurologie, Elektrophysiologie Institut für Angewandte Neurologie IFAN GmbH	keine

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
Alfons Schnitzler	nein	nein	nein	nein	nein	nein	GBC wissenschaftliche Tätigkeiten: Oszillatorische Netzwerke, Mechanismen der DBS klinische Tätigkeiten: Neurologische Bewegungsstörungen Universitätsklinikum Düsseldorf	keine
Jürgen Voges DGNC	nein	nein	nein	nein	nein	nein	DGNC, AG-THS wissenschaftliche und klinische Tätigkeiten: Funktionelle Neurochirurgie Universitätsmedizin, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg	keine
Jens Volkmann	nein	Newronika, Boston Scientific, Medtronic (Tiefe Hirnstimulation), Abbvie (Levodopa Infusion)	St. Jude (Tiefe Hirnstimulation)	nein	BMBF / DFG (Tiefe Hirnstimulation), Boston Scientific (Tiefe Hirnstimulation bei Demenz)	nein	UK Würzburg	Tiefe Hirnstimulation moderat Bei allen Empfehlungen Enthaltung

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/ Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie/ thematische Relevanz Bewertung von Interessenkonflikten Konsequenz
Kirsten Zeuner	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte	Ipsen, Merz	nein	nein	nein	nein	DGN, AK Botulinumtoxin, DGKN, AAH wissenschaftliche Tätigkeiten: Dystonie, Botulinumtoxintherapie, Parkinson, Tremor klinische Tätigkeiten: Bewegungsstörungen, Botulinumtoxintherapie Campus Kiel, UKSH	Botulinumtoxintherapie ET, dystonen Tremor, Parkinson-Tremor moderat Bei allen Empfehlungen zu Botulinumtoxintherapie Enthaltung

Gesamtbewertung der Leitliniengruppe in Bezug auf die 50%-Regel der DGN:

Die 50%-Regel der DGN (d.h., mindestens die Hälfte der Mitwirkenden darf keine oder nur geringe themenbezogene, für die Leitlinie relevante Interessenkonflikte besitzen) wurde eingehalten.

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 Chefarzte)
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

Versionsnummer: 7.0

Erstveröffentlichung: 01/1997

Überarbeitung von: 06/2022

Nächste Überprüfung geplant: 05/2027

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online