

Tremor – Abklärung und Therapie

Häufigste Bewegungsstörung in der Praxis

Ein Tremor ist eine regelmässige oszillierende Auslenkung eines Körperteils um einen Mittelpunkt. Neben der betroffenen Körperregion charakterisieren Frequenz, Amplitude und Regelmässigkeit den Tremor. Die Pathogenese von Tremor ist komplex, je nach Art des Tremors verschieden und bei weitem nicht vollständig erforscht. Der Einfluss zentraler Oszillatoren sowie des peripheren Reflexbogens sind von besonderer Bedeutung. Der Artikel soll ein Leitfaden für den Grundversorger sein im Umgang mit seinen Tremorpatienten und die wesentlichsten Differentialdiagnosen, Abklärungsschritte und Behandlungsmöglichkeiten darstellen.

Tremor ist einerseits ein Symptom, das im Rahmen zahlreicher Krankheiten auftreten kann, andererseits sind einige Tremorarten auch Diagnosen an sich, wie z.B. der essentielle Tremor. Tremor ist ein sehr häufiges Problem in der Praxis, die Differentialdiagnose ist breit und die Behandlung oft schwierig. Zwar wird ein Tremor oft als ein «banales» oder «gutartiges» Symptom aufgefasst, die funktionelle Einschränkung und die durch die Sichtbarkeit des Symptoms bedingte Stigmatisierung können aber zu einem sehr hohen Leidensdruck führen. Die Abklärung eines Tremors umfasst nebst der klinischen Charakterisierung, der grosse Bedeutung zukommt, Laboruntersuchungen, manchmal auch eine Bildgebung und Elektrophysiologie. Es ist sinnvoll, bei der Abklärung eines Tremors einen Neurologen mit Erfahrung in Bewegungsstörungen beizuziehen.

Klinische Charakterisierung und Untersuchung

Man unterscheidet Tremor, der in Ruhe vorhanden ist (Ruhetremor, z.B. bei Morbus Parkinson), und Tremor, der in Aktion auftritt (Aktionstremor). Der Aktionstremor wird weiter unterteilt in den Haltetremor (posturalen Tremor), den kinetischen oder Bewegungstremor und den Zieltremor oder Intentionstremor. Sonderformen des Aktionstremors sind der aufgabenspezifische und der isometrische Tremor.

Den *Ruhetremor* untersucht man am entspannten, meistens sitzenden Patienten. Oft muss man ihn auffordern, eine willkürliche Kontraktion zur Unterdrückung des Tremors zu unterlassen. Dazu ist es günstig, die Hände in den Schooss legen zu lassen mit den Handflächen nach oben und die Beine etwas nach vorne zu positionieren, dass die Fusssohlen nicht mit der ganzen Fläche auf den Boden aufsetzen. Bei mentaler Belastung (Konzentration, Emotionen) nimmt der Ruhetremor zu, auch bei Aktivierung eines anderen Körperteils (z.B. Zunahme des Handtremors beim Gehen). Bei Willkürinnervation verschwindet der Ruhetremor und setzt einige Sekunden nach Einnehmen einer Halteposition wieder ein («reemerging»).

Den *posturalen Tremor* beobachtet man im Armvorhalteversuch – mit ausgestreckten Armen nach Mingazzini für den distalen Tremor, in Schwimmerstellung für den proximalen Tremor – und im Beinhalteversuch. Der *kinetische Tremor* ist während der Bewegung zu beobachten, z.B. im Verlauf des Finger-Nase- oder Finger-Finger-Versuchs; diese Versuche sollen daher mit einer grossen



PD Dr. med.
Michael Schüpbach
Bern

Bewegungsamplitude ausgeführt werden. Nimmt der Tremor zu bei der Annäherung an das Ziel, besteht ein *Zieltremor*; dieser weist auf eine zerebelläre Störung hin und ist Anlass, weitere zerebelläre Symptome zu suchen (Dysmetrie, Ataxie, Rebound, Dysarthrie, Hypotonie, Nystagmus etc.). Der *isometrische Tremor* entsteht bei tonischer Anspannung von Agonisten und Antagonisten, d.h. ohne eigentlichen Bewegungseffekt mit manchmal kaum sichtbarem feinschlägigem Zittern. Dies kommt bei grosser Anspannung (vermehrter physiologischer Tremor), bei funktionellem Tremor und beim orthostatischen Tremor (nur im ruhig Stehen) vor.

Die verschiedenen Tremorsemiologien können isoliert oder kombiniert auftreten. Bei der diagnostischen Einordnung helfen allfällig weitere vorhandene oder typischerweise fehlende (neurologische) Symptome, wie z.B. die Bradykinese, die ein Kardinalsymptom des Morbus Parkinson ist und beim essentiellen Tremor fehlt.

Differentialdiagnose

Bei der Abklärung eines Tremors müssen wegen der therapeutischen Konsequenz zunächst die symptomatischen Ursachen gesucht werden. Sind diese gesucht und nicht nachgewiesen worden, ist eine der wichtigsten Unterscheidungen die zwischen Parkinson-Tremor und essentiellen Tremor; und letztlich ist der funktionelle Tremor als häufigste funktionelle Bewegungsstörung von grosser Bedeutung in der täglichen Praxis.

Zu den Differentialdiagnosen von Tremor gehören

1. Nebenwirkungen von Medikamenten und toxische Einflüsse
2. Endokrine und metabolische Störungen
3. Periphere Affektionen des Nervensystems
4. Zentrale Affektionen des Nervensystems mit struktureller Läsion
5. Idiopathische isolierte Tremores ohne strukturelle Läsion

Abklärung

Aus den möglichen Differentialdiagnosen ergeben sich die erforderlichen Abklärungen, die zu einem wesentlichen Teil bereits durch den Hausarzt erfolgen können.

Medikamentöse und toxische Ursachen von Tremor

Zahlreiche Medikamente können einen Tremor, häufig einen Haltetremor, auslösen: Antidepressiva (v.a. Trizyklika), Lithium, Betamimetika, Theophyllin, Adrenokortikosteroide, Progesteron, Antiöstrogene, Valproat, Amiodaron, Calciumantagonisten, Cyclosporin, Tacrolimus, Vincristin nebst vielen weiteren. Die Medikamentenanamnese ist von grosser Bedeutung, und ein Auslassversuch kann Klärung schaffen. Auch in euthyreot substituierter Stoffwechsellage kann es unter Thyroxin zu einem Tremor kommen. Genussmittel und Drogen können zu

Tremor führen (Tein, Kaffein, Kokain, Alkohol), aber auch der Entzug von Substanzen kann zu Tremor führen (v.a. Alkohol, Benzodiazepine, Opiate). Wird einem Patienten mit unterschwelligem dopaminergem Defizit, d.h. beginnendem Parkinsonsyndrom ein dopaminergem Antagonist (Metoclopramid; alle Neuroleptika, auch atypische, ausser Clozapin und Quetiapin <100 mg/d) verabreicht, kann es typischerweise zu einem Ruhetremor kommen, der nicht eine Nebenwirkung des Medikaments im engeren Sinne ist, sondern eine Demaskierung des präklinischen Parkinsonsyndroms. Toxische Ursachen sind – von Alkohol und Nikotin abgesehen – selten; Laborabklärungen machen meistens nur Sinn, wenn anamnestisch ein Verdacht besteht, z.B. auf eine Intoxikation mit Schwermetallen (Pb, As, Hg, Mn) oder Kohlenmonoxid.

Endokrine und metabolische Ursachen für Tremor

Hyperthyreose, Hypoglykämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie, Hypokaliämie, Urämie und hepatische Enzephalopathie als Ursachen eines Tremors können durch die entsprechenden Laboruntersuchungen als Basisuntersuchung gut durch den Hausarzt abgeklärt werden. Weitergehende Laborabklärungen auf Hyperparathyreoidismus (Parathormon), Phäochromozytom (Plasma- und Urinkatecholamine), adrenokortikale Überfunktion (Kortisol) und Morbus Wilson (Kupferrückbildung im 24-Stunden-Urin unter kupferarmer Diät), die alle zu einem Tremor führen können, machen nur im entsprechenden klinischen Kontext Sinn.

Periphere Affektionen des Nervensystems als Ursache für Tremor

Bei Polyneuropathien und auch beim komplexen regionalen Schmerzsyndrom führt eine Schädigung des peripheren Nervensystems zu einem Tremor. Entsprechende ätiologische Laborabklärungen sind je nach klinischem Kontext sinnvoll.

Zentrale Affektionen des Nervensystems mit struktureller Läsion

Parkinsonsyndrome, Dystonien, zerebelläre Erkrankungen und Affektionen des Mittelhirns können typischerweise zu Tremor führen (s.u.). Zur Abklärung eines Tremors gehört daher – wenn nicht bereits eine andere symptomatische Ursache gefunden wurde – ein MRI des Gehirns. Eine strukturelle Schädigung von Mesencephalon und Cerebellum kann bei Tumor, Multipler Sklerose, Trauma, Blutung oder Ischämie vorkommen, aber auch bei hereditären oder idiopathischen neurodegenerativen Erkrankungen. Je nach Ausmass und Ort der Schädigung sind neben dem Tremor weitere Symptome vorhanden. Die häufigste zerebelläre Schädigung ist allerdings toxisch durch Alkohol bedingt.

Beim Morbus Parkinson ist das gängige MRI ohne spezielle volumetrische Analysen unauffällig, bei den atypischen Parkinsonsyndromen können aber pathologische Befunde vorliegen. Auch bei der Dystonie gibt es Formen mit und solche ohne strukturelle Läsion des Gehirns.

Idiopathische isolierte Tremores ohne strukturelle Läsion im MRI

Die ätiologische Unterscheidung zwischen essentiellen Tremor, dystonem Tremor mit normalem MRI, orthostatischem Tremor, Parkinson-Tremor, (verstärktem) physiologischem Tremor und funktionellem Tremor muss klinisch und ex juvantibus erfolgen. Elektrophysiologische und nuklearmedizinische Abklärungen sollten in gezielter Indikation vom Spezialisten veranlasst werden.

Klinik und Therapie

Bei symptomatischen Ursachen ergibt sich die Therapie durch die Beseitigung des Tremor-auslösenden Problems. Bei den primären Tremores ist die Therapie je nach Diagnose unterschiedlich:

Essentieller Tremor

Klinik: Der essentielle Tremor zeichnet sich v.a. durch einen meist mittelfrequenten Halte- und Aktionstremor v.a. der Hände aus ohne weitere neurologische Symptome; einzig ein Zahnradphänomen ist erlaubt. Kopf und Stimme sind häufig mitbetroffen, die Beine nur selten. Bei schwerer Ausprägung kann der Tremor auch in Ruhe persistieren, was für die Differentialdiagnose zum Parkinson-Tremor erschwerend ist. Oft spricht der essentielle Tremor – im Gegensatz zum Parkinson-Tremor – auf Alkohol an. Trotz typischer familiärer Häufung und Heredität in über 60% ist die Forschung bisher die genetische Erklärung des essentiellen Tremors schuldig geblieben. Eine Untergruppe von Patienten mit (schwer ausgeprägtem) essentiellen Tremor weist auch einen Intentionstremor und weitere zerebelläre Zeichen auf, die im langjährigen Verlauf zunehmen können. Zudem ist das Zusammentreffen von essentiellen Tremor und Morbus Parkinson statistisch etwas überzufällig. Es ist daher davon auszugehen, dass nebst der häufigeren «reinen» Form des essentiellen Tremors, der tatsächlich als einziges Symptom einen Tremor aufweist, in weniger häufigen, meistens schwer ausgeprägten und langjährig verlaufenden Fällen auch Übergangs- und Mischformen existieren, einerseits zur zerebellären Ataxie, andererseits zum Morbus Parkinson.

Therapie: Als Therapie der ersten Wahl können Betablocker eingesetzt werden mit möglichst geringer intrinsischer sympathomimetischer Aktivität. Propranolol ist die erste Wahl und in der Wirkung auf den Tremor dem Atenolol und Metoprolol überlegen. Eine Umstellung von letzteren auf Propranolol ist daher durchaus gerechtfertigt. Allerdings setzt die kardiale (negativ chronotroper und dromotroper Effekt) und pulmonale (Bronchokonstriktion) Verträglichkeit dieser Therapie Grenzen. Weitere oft limitierende Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Gewichtszunahme, Nausea, Diarrhoe, erektile Dysfunktion und depressive Verstimmung. Eine sehr langsame Steigerung der Dosis kann die Verträglichkeit wesentlich verbessern. Es empfiehlt sich ein Beginn mit 20 mg/d und Erhöhung um 20 mg/d alle 2–4 Wochen oder nach Massgabe der Verträglichkeit noch langsamer. Eine Erhöhung über 240 mg/d bringt meist keinen zusätzlichen Nutzen auf den Tremor. Als weiteres wirksames Medikament kann Primidon eingesetzt werden. Auch hier ist ein sehr langsames Aufdosieren entscheidend für die Verträglichkeit. Da in der Schweiz lediglich Tabletten zu 250 mg verfügbar sind, sollte entweder ¼-Tablettenweise in einer Dosis morgens und abends erhöht werden, beginnend mit ¼-Tablette abends, oder aber in einer Magistralrezeptur Primidon-Kapseln zu 25 mg durch den Apotheker hergestellt werden lassen. Leider treten oft vor Erreichen einer klinisch nützlichen Wirkung auf den Tremor Sedierung, Schwindel, Ataxie, Kopfschmerzen oder gastrointestinale Beschwerden auf. Als dritte Substanz kann Topiramat eingesetzt werden, auch dies in einer Morgen- und Abenddosis in kleinsten Schritten und langsamer Aufdosierung. Die medikamentöse Therapie des essentiellen Tremors ist mässig befriedigend. Vor allem bei schwererem Tremor ist auch eine ausgebaute Medikation ungenügend wirksam. Wenn die Kombination von Betablocker und Primidon (oder Topiramat) in maximaler gut verträglicher Dosierung keine befriedigende Wirkung auf den Tremor hat, sollte der Patient dem Zentrum zugewiesen werden zur Information über eine Tiefe Hirnstimulation. Die thalamische DBS («deep brain stimulation») kann bis ins hohe Alter mit geringer Morbidität appliziert werden, hat eine sehr potente Wirkung auf den Tremor und ist eine der meist-vernachlässigten guten therapeu-

tischen Optionen bei schwerem Tremor. Allerdings handelt es sich um eine invasive Methode mit neurochirurgischem Eingriff.

Tremor bei Morbus Parkinson

Klinik: Ca. 75% der Patienten mit Morbus Parkinson haben einen Tremor, meistens einen Ruhetremor, der mehr oder weniger ausgeprägt sein kann und typischerweise einseitig beginnt und im Verlauf oft lange seitenbetont bleibt. Im Gegensatz dazu ist die Seitenbetonung beim essentiellen Tremor geringer. Der Parkinson-Tremor betrifft nicht den Kopf und die Stimme und spricht nicht auf Alkohol an. Beim Initiieren einer Willkürbewegung stoppt der Ruhetremor bei Parkinson typischerweise und tritt beim Einnehmen einer Halteposition oft nach einer Latenz von einigen Sekunden typischerweise wieder auf («reemerging»). Die Bezeichnung «tremordominanter» Morbus Parkinson ist den Formen vorbehalten, bei denen der Tremor sehr ausgeprägt und als Hauptsymptom eindeutig im Vordergrund steht. In den übrigen Fällen, in denen die akinetorigide Symptomatik ebenfalls ins Gewicht fällt, ist es sinnvoller von einem Morbus Parkinson «mit Tremor» zu sprechen. Die Parkinson-Formen mit Tremor haben eine eher bessere Prognose langfristig hinsichtlich Geschwindigkeit des Fortschreitens und Auftretens Levodopa-resistenter axialer Symptome. Halte- und Aktionstremor können auch vorkommen bei Morbus Parkinson und sprechen nicht gegen diese Diagnose. Bei atypischen Parkinsonsyndromen ist der Tremor weniger häufig als beim Morbus Parkinson. Die Diagnose eines Morbus Parkinson wird ex juvantibus durch das Ansprechen auf Levodopa erhärtet. Gerade aber der Tremor bei Parkinson, v.a. wenn er etwas ausgeprägter ist, spricht nicht oder erst auf hohe Dosen Levodopa an, sodass trotz Behandlungsversuch mit Levodopa oft Unsicherheit besteht zu Beginn der Erkrankung.

Therapie: Die Therapie des Morbus Parkinson mit Tremor unterscheidet sich nicht grundsätzlich von derjenigen der rein akinetorigiden Form. Ist aber der Parkinson-Tremor sehr ausgeprägt, so haben oft erst hohe Dosen Levodopa eine Wirkung auf den Tremor. Die dopaminerge Medikation kann bei persistierendem Tremor ergänzt werden durch Propranolol, das auch auf den Parkinson-Tremor wirkt. Auch Anticholinergika (Biperiden, Trihexyphenidyl) können eingesetzt werden, werden aber oft (v.a. bei älteren Patienten mit kognitiven Defiziten) sehr schlecht vertragen. Eine ausgeprägte Wirkung auf den Tremor hat auch Clozapin, das aber eine engmaschige Kontrolle des weissen Blutbilds erfordert wegen des Risikos für eine Agranulozytose. Der Tremor wird kaum die einzige Indikation für Clozapin sein; sollte aber Clozapin wegen psychotischen Symptomen eingesetzt werden, ist der begleitende positive Effekt auf Tremor und Dyskinesien sehr willkommen und oft ein Argument, diese Substanz dem Quetiapin, das keine Blutbildkontrollen erfordert, doch vorzuziehen. Der auf medikamentöse Therapie refraktäre Tremor bei Parkinson ist eine gute Indikation für eine Tiefe Hirnstimulation, sei es im Nucleus subthalamicus, dem Globus pallidus internus oder im Thalamus (Nucleus ventralis intermedius). Die Patienten sollten für die Diskussion dieser Option in ein entsprechendes Zentrum zugewiesen werden. Die thalamische Stimulation wirkt ausschliesslich auf den Tremor, kann aber – im Gegensatz zur subthalamischen Stimulation – auch bei Hochbetagten eingesetzt werden.

Tremor bei Dystonie

Tremor, der im Rahmen einer Dystonie auftritt, manifestiert sich am Ort der Dystonie und kann typischerweise durch einen «geste antagoniste» verbessert werden. Dabei kann die Herausforderung darin bestehen, dass die Dystonie nur milde ausgeprägt ist und neben

dem prominenten Symptom des Tremors übersehen wird. So kann ein aufgabenspezifischer Tremor beim Schreiben z. Bsp. einem dystonen Tremor bei Schreibkrampf entsprechen. Die Behandlung der Dystonie führt zu einer Besserung des dystonen Tremors. Je fokaler die Dystonie und damit der dystone Tremor sind, desto besser sind sie einer Behandlung mit Botulinumtoxin-Injektionen zugänglich (z.B. Kopftremor bei zervikaler Dystonie). Bei Patienten, die wegen der Dystonie mit Tiefer Hirnstimulation behandelt wurden, spricht auch der dystone Tremor gut an, allerdings mit einer recht langen Latenz von Wochen bis Monaten.

Funktioneller Tremor

Klinik: Der funktionelle Tremor ist die häufigste funktionelle Bewegungsstörung. Sie wird heute nach DSM-V der neuen Kategorie «somatic symptom and related disorders» zugerechnet, in der – wie in den früheren diagnostischen Entitäten (somatoforme Störung, Konversion) – der Ausschluss einer somatischen Ursache gefordert wird. Es ist daher sehr wichtig, die Diagnose anhand positiver Kriterien zu stellen. Typisch sind dabei für einen funktionellen Tremor der plötzliche Beginn, der fluktuierende Verlauf mit Spontanremissionen und Exazerbationen, ein unplausibler Auslöser, eine psychosoziale Belastungssituation, die dramatische Schilderung und Ablehnung einer psychosomatischen Ursache, die Gegenübertragung bei der Untersuchung (unpassender Affekt anstatt Empathie), die Variabilität von Amplitude und Frequenz, die Ablenkbarkeit und Suggestibilität des Symptoms, das «Entrainment» (die Tremorfrequenz übernimmt einen vom Untersucher vorgegebenen Rhythmus, der vom Patienten geklopft wird).

Therapie: Die Behandlung funktioneller Bewegungsstörungen muss interdisziplinär zwischen Hausarzt, Neurologen und Psychotherapeuten erfolgen.

PD Dr. med. Michael Schüpbach

Zentrum für Bewegungsstörungen, Universitätsklinik für Neurologie
Inselspital, 3010 Bern
michael.schuepbach@insel.ch

Interessenkonflikt: Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Tremor ist die häufigste Bewegungsstörung. Die Ursachen sind vielfältig
- ◆ Symptomatische Ursachen müssen gesucht werden. Bei negativem Resultat ist meist ein MRI des Gehirns indiziert. Zur weiteren Abklärung soll ein mit Bewegungsstörungen erfahrener Neurologe beigezogen werden
- ◆ Der Parkinson-Tremor ist typischerweise (aber nicht ausschliesslich) ein Ruhetremor und spricht erst auf hohe Dosen Levodopa an
- ◆ Die medikamentöse Behandlung des essentiellen Tremors ist eine Herausforderung. Wenn Propranolol und Primidon zusammen in der höchsten ohne Nebenwirkungen tolerierten Dosis nicht erfolgreich sind, sind weitere medikamentöse Versuche wenig erfolgversprechend. Beginn mit tiefen Dosen und sehr langsames Erhöhen verbessern die Verträglichkeit entscheidend
- ◆ Alle auf die medikamentöse Therapie refraktären Tremores können mit der Tiefen Hirnstimulation wirksam verbessert werden
- ◆ Der funktionelle Tremor ist die häufigste funktionelle Bewegungsstörung und erfordert eine interdisziplinäre Therapie in Zusammenarbeit zwischen Hausarzt, Neurologen und Psychotherapeuten