

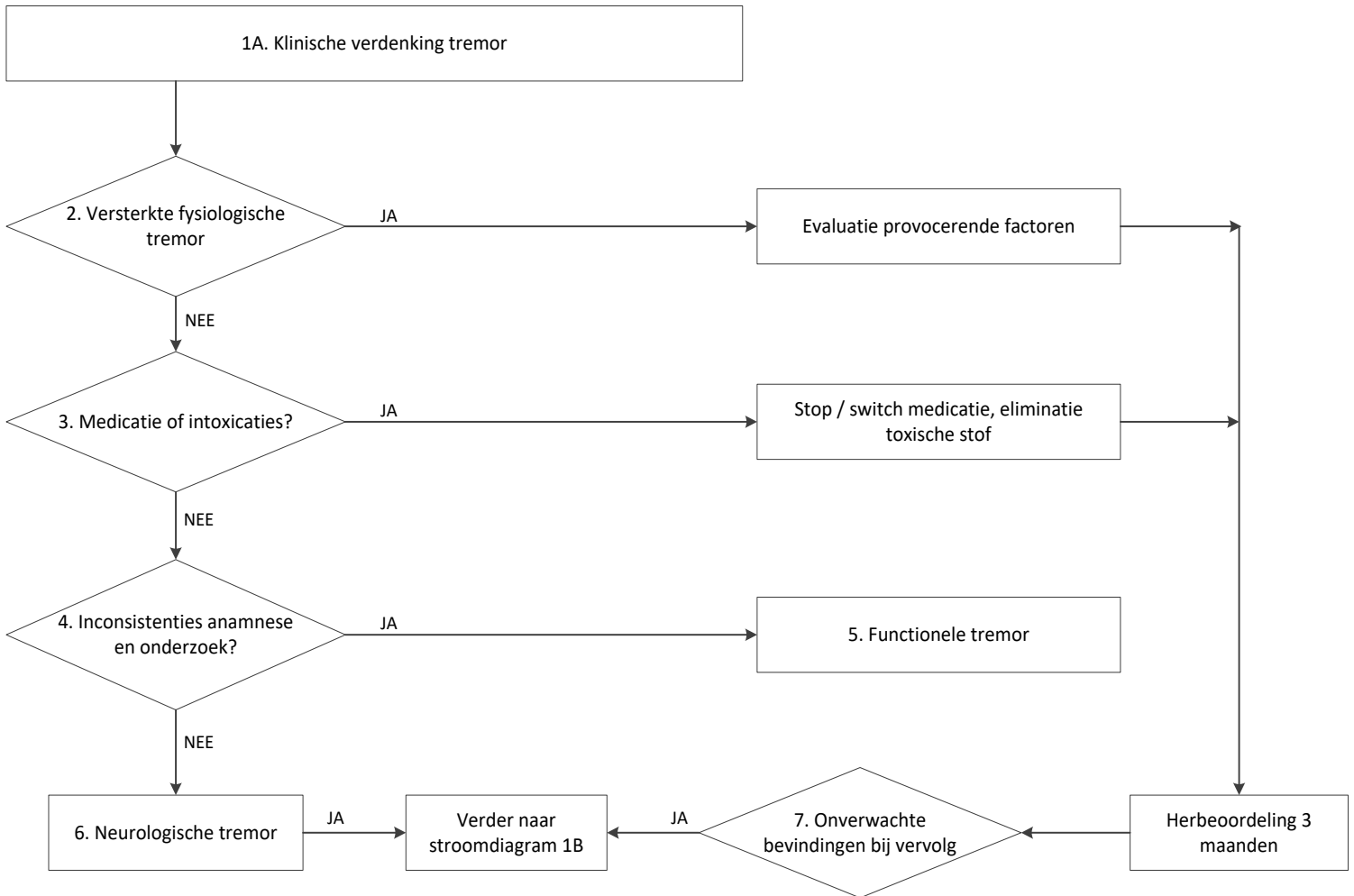
Richtlijn Tremoren: diagnostiek en behandeling

1e versie maart 2010 JWK de Beukelaar / AJW Boon: Richtlijn 'Essentiële Tremor'

Revisie M Schuur / AJW Boon

Datum: 10 februari 2015. Revisie 2020

Stroomdiagram 1A: Klinische verdenking tremor

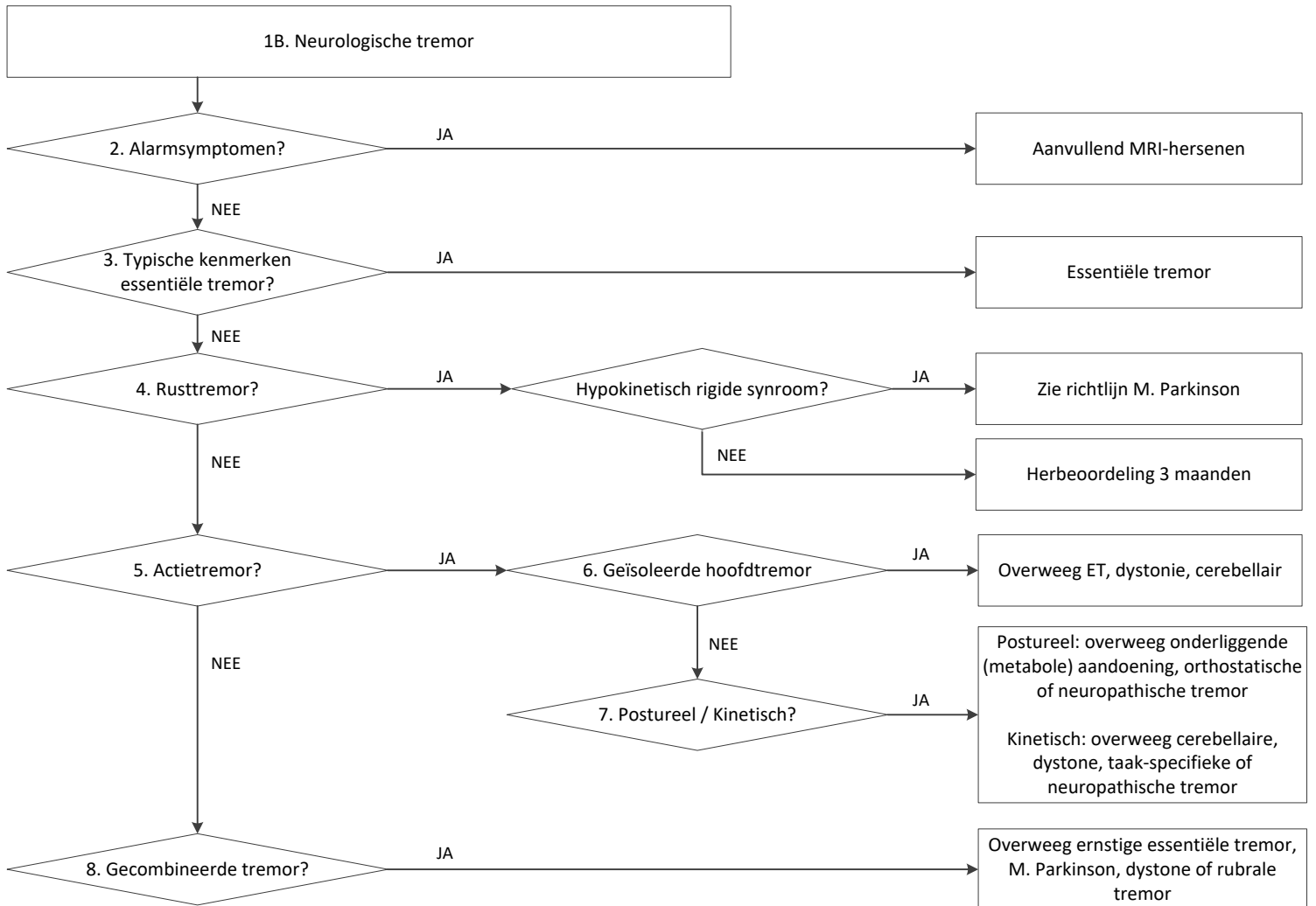


Disclaimer

1 januari 2015

De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attentie op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen

Stroomdiagram 1B: Neurologische tremor



Toelichting stroomdiagram 1A: Klinische verdenking tremor

1A. Tremoren

Specifieke anamnese, lichamelijk en neurologisch onderzoek: zie tekst richtlijn

2. Versterkte fysiologische tremor

Er is geen verder onderzoek nodig bij een duidelijke anamnese (zie tekst richtlijn).

Bij twijfel bloedonderzoek: eenmalig TSH-screening en nuchter glucose.

Beleid: staken koffie, reductie stress en na 3 maanden herbeoordelen; evt tremorregistratie.

3. Medicatie geïnduceerde tremor of tremor bij intoxicatie

Er is groot aantal (genees)middelen dat tremor kan geven (zie Tabel 1 in de richtlijn).

Indien mogelijk staken medicatie en eliminatie toxische stof (meest voorkomend alcohol en cafeïne), indien niet mogelijk dosisreductie of switch naar ander geneesmiddel. Herbeoordelen na 3 maanden.

4. Inconsistenties bij anamnese en onderzoek

Inconsistenties in de anamnese of het neurologische onderzoek, een in frequentie en in as wisselende tremor kunnen wijzen op een functionele tremor. Specifiek bij onderzoek: 'entrainment' en 'loading' (zie tekst richtlijn).

5. Functionele tremor

Bij twijfel of het een functionele tremor betreft, kan een tremorregistratie worden overwogen.

6. Neurologische tremor

Tremoren die vallen onder de neurologische tremor syndromen (zie toelichting bij stroomdiagram 1B).

7. Onverwachte bevindingen bij vervolg

Bij progressie van de tremor of het ontstaan van andere neurologische symptomen bij onderzoek dient de eerder gestelde diagnose heroverwogen te worden. Dit geldt zowel voor patiënten die teruggezien worden ter controle, als voor patiënten die opnieuw verwezen worden.

Blijf alert op een andere (tremor)diagnose.

Toelichting stroomdiagram 1B: Neurologische tremor

1B. Neurologische tremor

De tremoren zijn ingedeeld naar moment van optreden (zie Tabel 2 in de richtlijn).

2. Alarmsymptomen

Acuut begin; Snelle progressie; Andere onverklaarde symptomen

3. Typische kenmerken voor essentiële tremor

De criteria zijn samengevat in onderstaande Tabel. Bij alle patiënten eenmalig TSH-screening.

Tabel: Diagnostische criteria essentiële tremor

Verplichte kenmerken	Ondersteunende kenmerken	Kenmerken pleitend tegen ET
Bilaterale manifestatie (geen rusttremor)	Positieve familie-anamnese	Focale-, taak-, of positie-afhankelijke tremor
Hoofdzakelijk symmetrisch	Duur langer dan 3-5 jaar	Sterke asymmetrie
Posturale tremor ±(simpel) kinetische tremor	Zeer langzaam progressief	Niet-ritmiciteit
Betrokkenheid van handen en onderarmen	Verbetering bij alcohol	Alleen bij stress en/of bij koffie inname
Eventuele betrokkenheid hoofd, stem, benen, kin, tong, romp (geen dystonie)	Frequentie 4-12 Hz	Geïsoleerde tremor van hoofd, tong, kin, kaak of benen
Geen of alleen zeer geringe andere neurologische afwijkingen*	Begin op middelbare leeftijd (mediaan 45 jaar)	Andere neurologische verschijnselen Leeftijd <40 jaar en negatieve familie-anamnese Acuut ontstaan, stapsgewijze verslechtering Bekend met aandoening gepaard gaand met tremor Tremorgene medicatie Gebruik/onttrekking van verslavende middelen Voorgeschiedenis en/of kliniek passend bij functionele tremor
	Verbetering met propranolol	

*: niet op de voorgrond staande rust-of intentietremor zonder hypermetrie, tandradfenomeen (NB: hier de waarneembare tremor bij passief bewegen van de extremiteit van de patiënt, dus niet als teken van rigiditeit), lichte houdingsinstabiliteit of lichte ataxie

4. Rusttremor

Treedt op in een lichaamsdeel dat ontspannen is en volledig ondersteund wordt tegen de zwaartekracht. Verergert doorgaans bij mentale stress of beweging van een ander lichaamsdeel en neemt af bij bewuste bewegingen. Veelal betreft het een tremor van 1 arm of been in het kader van de ziekte van Parkinson. Als er bij neurologisch onderzoek aanwijzingen zijn voor een hypokinetisch rigide syndroom: verdere analyse en behandeling volgens de richtlijn 'M. Parkinson'.

Als er verder een normaal neurologisch onderzoek is: patiënt vervolgen en herbeoordelen na 3 maanden.

5. Actietremor

Treedt op bij bewuste, doelgerichte beweging.

Bij alle patiënten eenmalig een TSH-screening en nuchter glucose .

Bij patiënten < 50 jaar ceruloplasmine bepalen in bloed. Bij sterke verdenking op M. Wilson aanvullen met 24-uurs urine op koper (ook bij normaal serum ceruloplasmine) en verwijzing naar internist bij afwijkende waarden. Verder metabool en toxisch onderzoek op geleide van anamnese en neurologisch onderzoek: zie tekst richtlijn.

6. Geïsoleerde hoofdtremor

Er is alleen een tremor van het hoofd. Cave subtiele tremor van stem en/of handen en dystone houdingen of de aanwezigheid van cerebellaire symptomen. DD: ET, dystonie, in het kader van cerebellair syndroom.

7. Posturale en/of kinetische tremor

Een posturale tremor treedt op in een lichaamsdeel dat houding/positie aanneemt tegen de zwaartekracht. Een kinetische tremor treedt op bij bewuste beweging, hiertoe behoren o.a. de simpele kinetische tremor (tremor tijdens het hele traject); intentietremor (bij naderen van het doel); en taak-specifieke tremor (alleen bij een specifieke handeling, bijvoorbeeld schrijven, muziekinstrument spelen). Indien patiënt bekend is met een metabole stoornis of andere onderliggende aandoening waarbij tremor optreedt: herbeoordeling na behandeling van de betreffende aandoening.

Bij verdenking orthostatische tremor: tremorregistratie.

Bij neuropathische tremor: aanvullend bloedonderzoek en EMG volgens de richtlijn 'Polyneuropathie'.

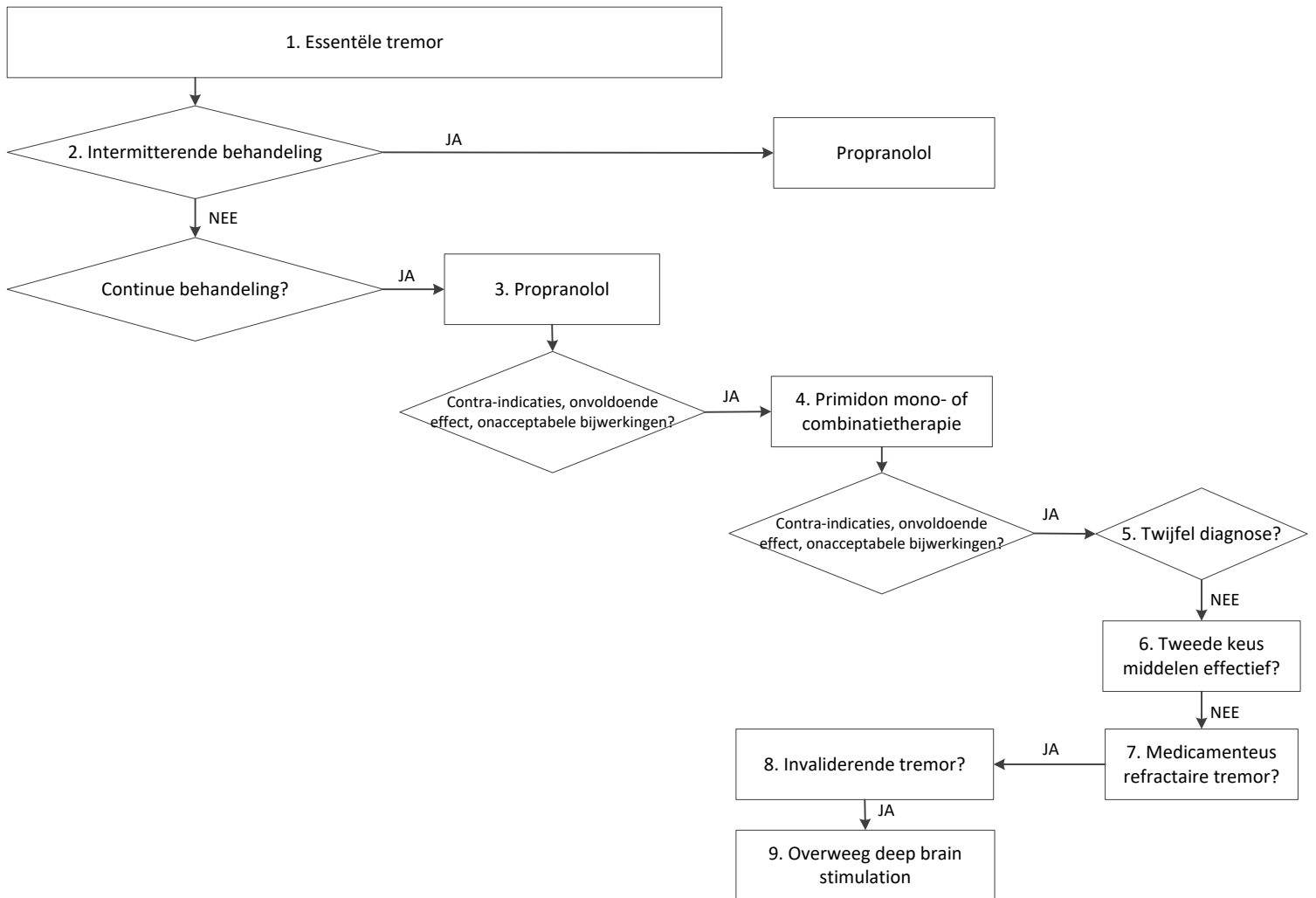
Bij een intentietremor: altijd beeldvorming (bij voorkeur MRI-hersenen), met name om pathologie in de achterste schedelgroeve op te sporen.

Verder onderzoek op geleide van bevindingen bij neurologisch onderzoek (zie tekst richtlijn).

8. Gecombineerde tremor

Bij een gecombineerde tremor: altijd beeldvorming (bij voorkeur MRI-hersenen).

Stroomdiagram 2: behandeling essentiële tremor



Toelichting stroomdiagram 2: behandeling essentiële tremor

1. Waarschijnlijkheidsdiagnose essentiële tremor

Zie toelichting stroomdiagram 1B en Tabel 3.

Wens en doelstelling van de behandeling met patiënt van tevoren bespreken. Voor alle middelen geldt: 'start low, go slow'.

2. Wens tot intermitterende behandeling

Eerste keus: Propranolol 10-40mg, 30-60 minuten voor de gebeurtenis (*bewijsniveau 3*).

Voorzorg: bij COPD, sinusbradycardie, AV-blok, hartfalen of DM: evt. consult longarts, cardioloog of internist. Bij contra-indicatie Propranolol: Alprazolam in eenmalige lage dosering (0,50 mg) (*bewijsniveau 3*) [1].

3. Wens tot continue behandeling met Propranolol

Behandeling met Propranolol (*bewijsniveau 1*). Voorzorg: Bij COPD, sinusbradycardie, AV-blok, hartfalen, symptomatische hypotensie, of DM: evt. consult longarts, cardioloog of internist. Contra-indicatie indien longarts, cardioloog of internist adviseert *geen* Propranolol te gebruiken. Matige bijwerkingen bij 30% (meer bij chronisch gebruik): hypotensie, bradycardie, impotentie, glucose schommelingen.

Starten Propranolol 1dd 40mg, als na 4 weken onvoldoende effect ophogen naar 1dd 80mg retard, hierna desgewenst iedere 4-6 weken ophogen tot max 1dd 320mg retard.

4. Behandeling met Primidon mono- of combinatietherapie

Bij onacceptabele bijwerkingen of contra-indicatie Propranolol start Primidon monotherapie. Bij onvoldoende effect van Propranolol (indien er bij 6 weken gebruik van maximale dosis geen verbetering is opgetreden), start combinatietherapie met Primidon (*bewijsniveau 2*). Start Primidon monotherapie (Propranolol in 1-3 weken afbouwen) (*bewijsniveau 1*) bij onacceptabele bijwerkingen van combinatietherapie.

Voorzorg: (i) controleer interactie andere medicatie zoals verminderde werkzaamheid Acenocoumerol- en anticonceptiva; (ii) bereid patiënten voor op de bijwerkingen in de eerste 3 weken; leg uit dat de bijwerkingen daarna afnemen. Mild- tot ernstige bijwerkingen bij >30%, met name optredend in eerste drie weken en bij hogere dosis (750mg/d), bestaande uit o.a. nausea, verwardheid, paresthesieën, ataxie. Contra-indicaties: o.a. verwardheid of dementie, gebruik orale anticoagulantia waarbij moeilijk instelbare INR, ernstige nier- en leverfunctiestoornissen, depressie, alcohol misbruik [2].

Dosis Primidon: 1^e week 1dd 10mg a.n., 2^e week 2dd10mg; 3^e week 3dd10mg. Na 6 weken zonodig naar 1dd62,5mg, daarna geleidelijk verder ophogen naar maximaal 3dd250mg.

5. Twijfel over diagnose?

Wanneer de tremor niet reageert op Propranolol of Primidon dient men kritisch naar de diagnose te kijken alvorens naar stap 6 te gaan.

6. Tweede keus middelen

Primidon in 3-4 wkn afbouwen indien middel na 6 wkn maximale dosis onvoldoende effect heeft.

Switchen naar tweede keus middel in de volgende volgorde:

- a) *Topiramaat* (*bewijsniveau 2*). Voorzorg: controleer op somberheid- en zelfmoordgedachten tijdens Topiramaat gebruik. Matige bijwerkingen bij 30%: o.a. paresthesieën, anorexie, somberheid, concentratie- en geheugenstoornissen, verhoogd risico op nierstenen. Contra-indicaties: cognitieve stoornis, ondergewicht, ernstige depressie [2]. Starten 1e week 25mg/d,

2e week 2dd 25mg. Z.n. na 4 weken verder ophogen met 25mg per week tot max 400mg/d. In 3 wkn afbouwen indien na 4-6 wkn maximale dosis onvoldoende effect.

- b) *Gabapentine (bewijsniveau 2)*. Voorzorg: controleer op somberheid- en zelfmoordgedachten tijdens Gabapentin gebruik. Milde bijwerkingen bij 20% (moeheid, misselijkheid, duizeligheid, somberheid). Starten dag 1: 1dd 100mg, dag 3: 2dd 100mg, dag 5: 3dd 100mg. Z.n. na 4 wkn met stappen van 300mg per week ophogen tot 3dd1200mg. In 3 wkn afbouwen indien middel na 4-6 wkn maximale dosis onvoldoende effect.
- c) *Alprazolam (bewijsniveau 2)*. Voorzorg: cave benzodiazepine-afhankelijkheid [3, 4]. Bijwerken bij 0-50%: sedatie, moeheid; bij ouderen verwardheid, ontremming en verhoogd valrisico [2]. Starten Alprazolam 0,125mg, zo nodig wekelijks te verhogen met 0,125mg tot max 3mg/d.

7. Medicamenteus refractaire tremor

Indien nee: continueer behandeling

8. Invaliderende tremor

Indien niet invaliderend: overweeg de medicatie te staken indien geen/ nauwelijks effect. Zonodig psychologisch ondersteuning via huisarts of intern: drs. B. v.d. Feen, Tel 31491; b.vanderfeen@erasmusmc.nl

9. Deep brain stimulation

Bij medicamenteus refractaire, invaliderende ET: Deep Brain Stimulation (DBS) (effectief, *bewijsniveau 2*). Contra-indicaties: dementie, ernstige stemmingsstoornis en/of psychose, algemene gezondheidstoestand die een groot chirurgisch risico geeft, leeftijd > 70 jaar (relatieve contra-indicatie), ADL- afhankelijkheid. Zie verder tekst deze richtlijn.

ACHTERGRONDINFORMATIE DEEL I DIAGNOSTIEK TREMOREN

Kader:

Deze richtlijn beperkt zich tot tremoren bij volwassenen. Er is gekozen voor een overzicht van tremoren die in de dagelijkse praktijk gezien worden, waarbij de meest voorkomende tremoren uitgebreider besproken zullen worden.

Tremoren in het kader van M. Parkinson en dystonie, zullen niet uitgebreid aan de orde komen, zie hiervoor de richtlijnen 'ziekte van Parkinson' en 'Dystonie'.

Achtergrond en definities:

Tremor is een ritmische oscillerende beweging van een lichaamsdeel (-delen), met meestal een constante frequentie en variabele amplitude [5]. De beweging wordt veroorzaakt door asynchrone of synchrone contracties van antagonerende spieren.

De diagnose tremor is gebaseerd op klinische informatie door een zorgvuldige anamnese en uitgebreid neurologisch onderzoek [6]. Er is geen diagnostische standaard om onderscheid te maken tussen de verschillende typen tremoren.

Epidemiologie

Tremor is de meest voorkomende bewegingsstoornis, waarbij de incidentie toeneemt met de leeftijd [6, 7]. De prevalentie is moeilijk in te schatten, omdat niet iedereen medische hulp zoekt [8, 9].

Classificatie

Tremoren kunnen worden ingedeeld naar moment van optreden (Tabel 2). De eerste onderverdeling hierin is rusttremor versus actietremor [6, 10]. De meeste tremoren zijn actietremoren, welke op hun beurt worden onderverdeeld in posturele, kinetische en isometrische tremoren [10]. Isometrische tremor treedt op tijdens een spieractie tegen een stationaire weerstand (bijvoorbeeld tegen een muur drukken). Bij veel aandoeningen is er sprake van een gecombineerde tremor [11].

Tremortypen

De verschillende typen tremoren en hun kenmerken zijn samengevat in de Tabel in de bijlage van deze richtlijn.

Versterkte fysiologische tremor

De meest voorkomende tremor is de fysiologische tremor (frequentie 5-12 Hz, lage amplitude) [12, 13]. Het betreft een bilaterale posturele en/of kinetische tremor die vooral in de handen en vingers zit [14]. Er is een typische toename bij angst, stress en moeheid [6, 14].

Toxische / medicamenteuze tremor

Er is een variabele kliniek, meestal betreft het een actietremor (postureel) [8]. Er is een groot aantal medicijnen en toxische stoffen (oa alcohol) die tremor kunnen induceren of verergeren (Tabel 1) [5, 6]. Bij een nieuwe tremor dient altijd naar medicatie-gebruik gevraagd te worden, met name naar medicatie die net is gestart voor het ontstaan van de tremor, maar ook naar genotmiddelen in ruime zin, zoals cafeïne [6].

Functionele tremor

Van de functionele bewegingsstoornissen is dit de meest voorkomende, ongeveer 10-30% van de nieuwe patiënten op een bewegingsstoornissen poli [8]. Het betreft vaak een complexe (niet-ritmische) rust- of actietremor met veranderlijke tremorkarakteristieken (grote variaties in frequentie en amplitude, wisselende as) [14, 15]. Het geheel aan symptomen vormt vaak een bizar patroon wat niet gezien wordt in de bekende tremortypen en bijna altijd is er een buitenproportionele functionele beperking [6, 16, 17]. Zie verder onder 'Benadering' in deze richtlijn.

Essentiële tremor (ET)

Dit is de meest voorkomende neurologische tremor met een 'overall' prevalentie van 0,4-0,9% en een prevalentie >60 jaar van 4,6% [13, 18]. De incidentie neemt toe met de leeftijd, maar zeker in familiale ET komt het ook bij jonge patiënten voor [8]. Het betreft een actietremor met gemiddelde frequentie, meestal postureel, maar ook kinetische en rusttremoren zijn beschreven [6]. De tremor is vooral gelokaliseerd in de handen, polsen en onderarmen (het beste zichtbaar als patiënten hun handen voor zich uit houden), maar kan ook voorkomen in hoofd, benen en stem [6]. In het algemeen manifesteert het zich bilateraal, is het aanwezig tijdens verschillende taken en interfereert het met dagelijks leven [6]. Er is een geleidelijke langzame progressie, al is er een grote variatie in klachten, variërend van relatief milde posturele tremor tot een beperkende ernstige kinetische of intentietremor, waarbij zowel de handen als het hoofd betrokken zijn [6, 13]. Doorgaans neemt de tremor af bij het drinken van alcohol en neemt toe bij stress en spanningen [15]. In tegenstelling tot de fysiologische tremor, neemt de tremor in ET niet toe door koffie.

Er is een autosomaal dominante overerving in 50% van de gevallen [5, 6]. Er is tot nu toe geen gen bekend, studies tonen inconsistente resultaten met aanwijzingen dat complexe genetische risicofactoren samen met omgevingsfactoren van invloed zijn op de ontwikkeling van ET [13, 19, 20]. De pathofysiologie is grotendeels onopgehelderd. Neuropathologisch onderzoek toont afwijkingen in de hersenstam (celverlies in locus coeruleus) bij 25% van de patiënten en in het cerebellum bij 75% van de patiënten [13, 14, 21]. In de hersenstam werden 'Lewy bodies' en verlies van gepigmenteerde neuronen gevonden en in het cerebellum verlies van Purkinje cellen, axonale zwelling en meer gliose [13, 22, 23].

Parkinson tremor

De meest voorkomende rusttremor is de Parkinsontremor [9]. Het komt voor bij meer dan 70% van de patiënten met M. Parkinson [6]. Kenmerkend is een asymmetrische rusttremor (soms posturele component) met een afname bij bewegen (frequentie 4-6 Hz) en klinisch tekenen van een hypokinetisch rigide syndroom [6, 8, 12]. Zie verder richtlijn 'M. Parkinson'.

Neuropathische tremor

Er is een variabel tremor type, postureel of kinetisch, met een variabele frequentie, gelokaliseerd in de extremiteiten. Bij onderzoek zijn er andere tekenen van neuropathie [12, 14]. Vaak geassocieerd met inflammatoire polyneuropathieën [10, 24].

Orthostatische tremor

Typisch klinisch beeld met hoge tremorfrequentie (12-18 Hz) in de benen en romp wanneer de patiënt rechtop staat en waardoor houdingsinstabiliteit ontstaat [5, 12, 14]. Bij 60% van de patiënten is er tevens een posturele tremor van de armen [25]. Vaak wordt het door patiënten niet ervaren als tremor, maar meer als instabiliteit [15]. Kliniek: instabiel gevoel bij staan, verbetering tijdens lopen met normaal neurologisch onderzoek, op palpabele trillingen in de benen na (ook te horen met stethoscoop: helikopter geluid).

Cerebellaire tremor

Het kan zowel een posturele of intentietremor betreffen, in ernstige gevallen ook rusttremor. Er is een lage frequentie (<5 Hz), met tevens ataxie en dysmetrie bij neurologisch onderzoek [5, 10, 12]. Titubatie van hoofd en nek wordt vaak gezien bij cerebellaire tremor, het kan onderscheiden worden van ET door de aanwezigheid van andere cerebellaire symptomen.

Deze tremor ontstaat meestal door lesies in het cerebellum of hersenstam, waarbij multiple sclerose veruit de meest voorkomende oorzaak is [9]. Andere oorzaken zijn: herseninfarcten, -bloedingen, hersenstamtumoren; infecties; ernstige vormen van ET, de ziekte van Wilson, lood-intoxicatie, spinocerebellaire ataxieën en andere degeneratieve, metabole of neoplastische aandoeningen, soms idiopathisch [5, 6, 14].

Dystone tremor

Dystonie is een zeldzame aandoening met een prevalentie van 0,03% [6]. Het betreft een focale, hoofdzakelijk posturele/kinetische tremor in patiënten met dystonie [5, 8, 14]. Tremorkarakteristieken zijn een vaak unilateraal, asymmetrisch voorkomen, een atypische rusttremor, een tremor in een pro-supinatie beweging, irregulaire langzame focale tremor en een 'jerky' tremor [5, 13]. De tremor kan verergeren bij een bepaalde houding, dit in tegenstelling tot ET waarbij de kinetische component min of meer stabiel is ongeacht houding [5, 8]. Een taak-specifieke tremor kan een vorm van dystone tremor zijn. Dit is een kinetische tremor die optreedt bij specifieke taken, voorbeelden hiervan zijn beroepsgerelateerde tremoren (musici) en primaire schrijftremor [10].

De diagnose kan alleen worden gesteld als er andere symptomen van dystonie zijn. Dit kunnen milde verschijnselen zijn, zoals een kleine verandering in de stem in het kader van spasmodische dysfonie, een lichte torticollis of de neiging van de vingers of duim om naar beneden te richten als de armen uitgestrekt worden [6, 14, 15]. De aanwezigheid van een 'sensory trick' kan helpen, dit is aanwezig bij 90% van de patiënten met cervicale dystonie en niet in patiënten met ET [13, 26].

Zie verder de richtlijn 'Dystonie' tav diagnostiek dystonie.

Holmes tremor of rubrale tremor

Dit is een heel zeldzame gecombineerde tremor (rust- en intentietremor), vaak in een arm, geassocieerd met ipsilaterale cerebellaire of hersenstam symptomen [12, 14, 15]. Sommige patiënten hebben bijkomend een posturele tremor (vaak in proximale spieren) [14]. De tremor wordt veroorzaakt door lesies in de cerebello-thalame banen. Het is een laagfrequente tremor (onder de 4-5 Hz) [14], die niet ten tijde van de lesie ontstaat, maar met een vertraging van 1 maand tot 2 jaar. Het heeft een grote amplitude, waardoor aangedane ledematen nauwelijks bruikbaar zijn. Meest voorkomende oorzaken zijn herseninfarcten of -bloedingen en trauma [8, 14].

Ziekte van Wilson

Dit is een zeldzame autosomaal recessieve aandoening, voornamelijk in jonge patiënten (<50 jaar). Alle tremortypen kunnen het presenterende symptoom zijn van de ziekte van Wilson [14]. Het meest voorkomend zijn rusttremoren en posturele tremoren. De typische proximale 'wing beating tremor' is er vaak nog niet in de vroege stadia. De andere ziektekenmerken zijn heel variabel. Vroege kenmerken zijn dysartrie en persoonlijkheidsveranderingen, typische kenmerken zoals Kayser-Fleischer ringen en veranderingen op MRI zijn vaak moeilijk te ontdekken of zelfs afwezig [14].

Overige tremoren

Palatum tremor

Onderverdeeld in symptomatische palatum tremor en essentiële palatum tremor [13]. Symptomatische tremor wordt veroorzaakt door ritmisch samentrekken van de m. levator veli palatini, soms met

ritmische bewegingen van de ogen en andere lichaamsdelen [13]. Meestal ten gevolge van focale hersenstam of cerebellaire lesies (infarct, bloeding, trauma), soms als neurodegeneratief syndroom met progressieve ataxie of door onduidelijke oorzaak [14]. Een essentiële palatum tremor is vaak asymptomatisch, op een klik in het oor na [13]. Patiënten ervaren een storend klik geluid als spieren in de buurt van de buis van Eustachius worden aangespannen [14].

Thalame tremor

Posturale, intentie- en zelden rusttremor, vaak geassocieerd met dystonie ontstaand weken tot maanden na een thalame lesie [13].

Tremoren als gevolg van structurele lesies

Lesies in cerebrale gebieden die betrokken zijn in tremorgenese, kunnen ook tremor veroorzaken [14]. Deze lesies kunnen optreden als gevolg van trauma, herseninfarcten, -bloedingen, tumoren, infecties en andere aandoeningen [14]. Bijvoorbeeld ernstige trauma capitis met betrokkenheid van hersenstam, kan tot rust- en actietremor leiden van proximale, axiale spieren [8]. Meestal worden deze oorzaken duidelijk in de anamnese, omdat ze in korter tijdsbestek ontstaan [14].

Benadering:

Leidraad bij anamnese en onderzoek:

a: is het een rust- of actietremor?

b: is het een posturale, kinetische, intentie- of gecombineerde tremor?

c: waar zit de tremor?

Andere karakteristieken van tremor, zoals de frequentie, amplitude, ritmiciteit, verergerende en verlichtende factoren en het al dan niet aanwezig zijn van andere neurologische symptomen helpen om de tremor verder in te delen [14]. Dit is zelden specifiek voor één bepaald type tremor.

Anamnese

- Vragen naar: lokalisatie van de tremor, komt het voor in rust of bij actie
- Leeftijd waarop de klachten begonnen zijn, het beloop in de tijd. Eventueel handschrift vergelijken met eerder om het begin van de symptomen nauwkeuriger te kunnen bepalen.
- Voorgeschiedenis (bv herseninfarct, trauma capitis, onderliggende ziekte)
- Familie-anamnese (vragen naar wie en wat trilt)
- Intoxicaties en medicatie-gebruik (Tabel 1)
- Vragen naar factoren die de klachten verergeren of verbeteren (koffie, alcohol, medicatie, inspanning, moeheid, stress), met name het effect van alcohol-inname bij verdenking ET.
- Hinder in dagelijks leven (met het oog op eventuele behandeling, zie deel II van deze richtlijn)
- Vragen naar bijkomende symptomen (bv aanwijzingen voor polyneuropathie, tekenen van hyperthyreoïdie (excessief zweten, gewichtsverlies) of diabetes) [27]

Lichamelijk en neurologisch onderzoek

- Observatie tremor tijdens anamnese (vaak meer tremor door stress aan begin bezoek of meer uitgesproken wanneer de patiënt met andere taken bezig is (bv lopen en praten))
- Observatie zittend, liggend, staand, lopend en tijdens doelgerichte bewegingen.
- Beoordeling rusttremor: armen volledig laten rusten op armléuningen en bij voorkeur liggend. Afleiding of vragen de ogen te sluiten kan helpen de rusttremor op te wekken [11]. Het kan voorkomen dat de tremor alleen zichtbaar is als de patiënt loopt ('dependent tremor').
- Beoordeling posturele tremor: armen vooruitgestrekt houden met zowel rechte als gebogen armen. Bij de test met gebogen armen zowel met de handpalmen naar caudaal gericht, als met de handpalmen naar de borst gericht)
- Beoordeling kinetischetremor: tijdens top-neus-proef en top-top proef, tijdens water in bekertjes overgieten en drinken, en bij tekenen spiraal van Archimedes of schrijven
- Beoordeling stemtremor: aanhoudende toon (aa, ee) laten zeggen
- Beoordeling functionele tremor: letten op inconsistenties, bizar patroon, afname bij afleidmanoeuvres, wisselingen in as en frequentie van tremor; verandering in frequentie bij 'entrainment'
 - Ritmische bewegingen laten uitvoeren met de contralaterale ledemaat met een andere frequentie dan de tremor (entrainment).
 - Verschillende houdingen bekijken om veranderingen in as te beoordelen
 - Eventueel verzwaren van de armen: de amplitude neemt toe of blijft gelijk ('loading'), terwijl deze bij een organische tremor juist afneemt.
- Ernst tremor vastleggen door te schrijven en spiraal van Archimedes te tekenen.
 - Actie- en taak-specifieke tremor nemen toe; Parkinsontremor vaak geen tremor tijdens schrijven, maar traagheid en micrografie, overigens wel terugkeer van de rusttremor als de pen bijna stil staat ('re-emergent' tremor).
- Andere neurologische verschijnselen: cerebellaire ataxie; oogbewegingsstoornissen; bradykinesie, hypokinesie en rigiditeit; dystone houding van de ledematen; andere focale afwijkingen. NB bij ET mag er een gering breedbasisch looppatroon zijn.
- Afwijkingen die wijzen op onderliggende ziekte: Kayser-Fleischer ringen bij de ziekte van Wilson; torticollis, blepharospasmen, orofaciale dyskinesieën bij dystonie; stoornissen van de spraak (cerebellaire dysartrie, spasmodische dysfonie)
- Sommige tremoren (bv ortostatische tremor) zijn beter te voelen dan te zien: palpatie van de betrokken spieren kan dan zinvol zijn, in rust en bij beweging.

NB. Een rusttremor kan optreden in elke positie van het aangedane lichaamsdeel, zelfs als dit een positie is waarbij het lichaamsdeel actief tegen de zwaartekracht wordt opgehouden, waardoor het op een posturele tremor lijkt. De rusttremor bij de ziekte van Parkinson bijvoorbeeld, kan worden gezien wanneer de armen recht vooruit gestrekt worden. Het onderscheid tussen een rusttremor en een posturele tremor kan worden gemaakt door goed te letten op hoe snel de tremor verschijnt nadat de nieuwe positie is aangenomen, dit gebeurt meteen bij een posturele tremor, maar er is een vertraging bij een rusttremor (enkele seconden, dit fenomeen wordt 'resetting' of 're-emergent' tremor genoemd). De frequentie van een 're-emergent' tremor is hetzelfde als de frequentie van de rusttremor [11].

NB. het poli-bezoek is een momentopname (tremoren hebben vaak een wisselend beloop in de tijd en zijn sterk afhankelijk van emoties), (hetero-)anamnese is daarom van groot belang of het maken van een video onder verschillende omstandigheden als het tijdens het polibezoek niet goed zichtbaar was.

Aanvullende diagnostiek

Meest belangrijk zijn anamnese en lichamelijk onderzoek, vaak is uitgebreid aanvullend onderzoek niet nodig.

Specifiek bloedonderzoek

- TSH-screening en nuchter glucose bij alle patiënten, die geen medicatie-/intoxicatie-geïnduceerde of functionele tremor hebben
- Ceruloplasmine in bloed: bij leeftijd <50 jaar en er geen typische ET kenmerken zijn
- Koper in 24-uurs urine bij patiënten <50jaar bij wie er klinisch een sterke verdenking is op M. Wilson
- Toxisch onderzoek bij verdenking hierop (bv zware metalen als kwik, lood of arseen)
- Metabool en specifiek bloedonderzoek op geleide van klinische verschijnselen en voorgeschiedenis. Bij een rusttremor volgens de richtlijn 'M. Parkinson'. Bij een actietremor overweeg bepaling magnesium, calcium, natrium, vitamine B12, ASAT, ALAT, gamma-GT, creatinine, ureum. Eventueel catecholaminen in 24-uurs urine bij verdenking op een feochromocytoom. Als er bijkomende neuropathische verschijnselen zijn: paraproteïnen en verder volgens de richtlijn 'Polyneuropathie'. Bij een intentietremor aanvullend vitamine E.

Specifiek aanvullend onderzoek

Beeldvorming

- MRI-hersenen
 - o bij alarmsymptomen en bij klinische verdenking op structurele oorzaak van de tremor, bv ziekte van Wilson, trauma, herseninfarct, ruimte-innemend proces, demyelinisatie en bij iedereen met een cerebellaire tremor.
- FP-CIT SPECT scan
 - o Als er twijfel bestaat tussen M. Parkinson, ET met rusttremor en dystone tremor.
 - o Dit onderzoek is normaal bij ET en dystonie (hoge sensitiviteit en specificiteit voor het aantonen van nigrostriatale dysfunctie; afwijkend bij patiënten met M. Parkinson [28-30]).

Tremorregistratie

- o Classificatie van het tremor type (wanneer visuele beoordeling niet met zekerheid tot de juiste classificatie leidt).
- o Met dit onderzoek wordt onder meer de tremorfrequentie, -amplitude bepaald, met extra toepassingen zoals 'loading', 'entrainment', afleidmanoeuvres, specifieke taken en houdingen.
- o Doel: specifieke tremor diagnose te ondersteunen, waarbij de meest voorkomende toepassing het onderscheid tussen een organische en functionele tremor is.

Consulten

- Oogarts en internist bij sterke verdenking op ziekte van Wilson
- Andere consulten op geleide van kliniek

ACHTERGRONDINFORMATIE DEEL II BEHANDELING TREMOREN

Behandeling:

Ondersteunende therapie, in de vorm van fysiotherapie, Mensendieck, logopedie, ergotherapie, is bij alle vormen van tremor zinvol [8].

Behoudens in ET en Parkinsontremor zijn er geen randomized controlled trials verricht en zijn de aanbevelingen gebaseerd op retrospectieve studies en case reports.

Versterkte fysiologische tremor

Over het algemeen niet-farmacologische behandeling. De behandeling is gericht op eliminatie van verergerende factoren, omgang met stress, angst, moeheid. Bij sommige patiënten kan Propranolol in bepaalde situaties gegeven worden, met name wanneer de tremor beperkend is in professionele setting, zoals bij spreken in het openbaar.

Toxische / medicamenteuze tremor

Vaak dosis-afhankelijk, dus dosisreductie kan geprobeerd worden, als de medicatie niet gestopt of geswitched kan worden [14]. Medicatie-switch in overleg met voorschrijver en zonodig in overleg met apotheker.

Functionele tremor

Snelle diagnostiek is van belang voor succesvolle behandeling, waarbij het meeste effect kan worden verwacht van een multidisciplinaire aanpak (waaronder cognitieve gedragstherapie en fysio-/ergotherapie). Sommige patiënten kunnen baat hebben bij antidepressiva [31].

Zie verder de (te verschijnen) richtlijn 'Somatisch onvoldoende verklaarde lichamelijke klachten (SOLK)'.

Essentiële tremor

Eerste keus middelen (bewijsniveau 1) [9, 32]:

1. Propranolol
2. Primidon

Bij monotherapie met middelen is er een tremorreductie van >50% beschreven [8]. Tot 30% van de patiënten heeft geen respons of ontoelaatbare bijwerkingen [8, 32], waarbij ongeveer 56% van de patiënten stopt met medicatie [8]. Onze ervaring is dat met een goede uitleg en langzaam opbouwen het middel over het algemeen goed verdragen wordt.

Er is enig bewijs (*bewijsklasse 2*) dat combinatietherapie van beide middelen meer effect heeft dan monotherapie. Een kleine studie toonde een 35% afname van tremoramplitude met Propranolol monotherapie, tegenover een afname van 60-70% met Propranolol-Primidon combinatietherapie. Combinatietherapie overwegen indien monotherapie onvoldoende effect heeft. Er worden niet meer bijwerkingen gevonden [33].

Tweede keus middelen (bewijsniveau 2):

Vanwege de werkzaamheid en het bijwerkingprofiel adviseren wij om de middelen in onderstaande volgorde te gebruiken, tenzij er redenen zijn om van deze volgorde af te wijken:

a) Topiramaat [32, 34-38]

- Vier gerandomiseerde placebo gecontroleerde studies: drie lieten 22-37% verbetering zien bij matig tot ernstige ET [34, 35, 38]; één studie liet geen effect zien [36]. De laatste onderzocht een lagere dagelijkse dosering (<100mg) dan de 3 positieve studies (>200mg) [9, 15].

- Niet effectiever dan / vergelijkbaar effect als Propranolol en Primidon [13].
- b) Gabapentine monotherapie (*bewijsniveau 2*) [32]
 - Drie placebo gecontroleerde studies: studie I: duidelijk effect van gabapentin (gemiddeld 77% verbetering accelerometrie en 33% verbetering klinische schalen) [39]; studie II: enig effect op ET [40]; studie III: geen effect op ET [41].
- c) Alprazolam (*bewijsniveau 2*) [32]
 - Twee placebo-gecontroleerde (klasse I- en II) studies tonen 25-35% verbetering ET [33].

Andere beta-blokkers zijn niet bewezen effectiever dan Propranolol, en kunnen overwogen worden wanneer Propranolol gecontra-indiceerd is of als er onacceptabele bijwerkingen zijn [9]. Waarbij er voor Atenolol en Sotalol aanwijzingen zijn dat ze waarschijnlijk effectief zijn [9] (*bewijsniveau 2*) [32]. Mogelijk effectieve middelen: Nadolol, Nimodipine en Clonazepam (*bewijsniveau 3*) [32].

Medicamenteus refractaire en invaliderende essentiële tremor:

Uni- of bilaterale Deep Brain Stimulation (DBS) (*bewijsniveau 2*)

- Er zijn geen dubbel-blind gerandomiseerde placebo-gecontroleerde trials [9]
- Electrode in contralaterale nucleus ventralis intermedius van de thalamus (VIM) [32].
- Andere gebieden, als subthalamus nucleus, zona incerta, prelemniscus gebieden, posterior subthalamus gebieden zijn onderzocht en lijken effectief [42]
- Effect van DBS: Unilaterale DBS is even effectief als unilaterale thalamotomie, maar het brengt minder complicaties met zich mee. Dit zelfde geldt voor bilaterale DBS versus bilaterale thalamotomie [33, 43].
- Unilaterale DBS geeft 60-90% verbetering van de contralaterale tremor [33, 43]. Bilaterale DBS geeft 67% onderdrukking van de bilaterale posturele- en kinetische tremor.
- Meestal is het postoperatief mogelijk de medicatie af te bouwen, dan wel deze volledig te staken [44]. Op termijn neemt de onderdrukking van de tremor door DBS enigszins af (15-20% van de patiënten), maar tien jaar na interventie wordt nog een tremor reductie van 41 tot 76% bewerkstelligd [42, 45-47].
- Operativerisico's unilaterale- of bilaterale DBS [43, 45-48]:
 - o Per- of postoperatief <2 weken: 1-4% intracraniale bloeding (asymptotisch tot fataal); 15% voorbijgaande hoofdpijnklachten, 5-15% postoperatieve delier- en psychose; infectie
 - o > 6 mnd: 10-30% problemen rondom apparatuur- of verplaatsing van de elektrode (soms leidend tot heroperatie), 1-5% infectie, 1-3% blijvende cognitieve verslechtering, 3-11% spraakproblemen, 3% evenwichtsstoornissen.
 - o Stimulatie kan worden aangepast bij stimulatie-gerelateerde bijwerkingen (zoals paresthesieën, dysartrie, parese, balansstoornissen) [8, 49].
 - o Ongeveer 10% heeft geen adequate tremor controle met DBS [42].
- Exclusie-criteria: dementie, ernstige stemmingsstoornis en/of psychose, algemene gezondheidstoestand met een groot chirurgisch risico, leeftijd > 70 jaar (relatieve contra-indicatie), ADL- afhankelijkheid (dan valt wel unilaterale thalamuschirurgie te overwegen).

Psychologische ondersteuning

Patiënten met ET kunnen baat hebben bij psychologische ondersteuning (*bewijsniveau 3*).

NB. Het behandelingsadvies voor patiënten met een op de voorgrond staande hoofdtremor staat vermeld in Bijlage 1.

NB. Middelen met onvoldoende werkzaamheid- of onvoldoende bewijs voor werkzaamheid staan vermeld in Bijlage 2.

Parkinson tremor

Zie richtlijn 'M. Parkinson'.

Neuropathische tremor

Behandeling onderliggend aandoening, voor zover mogelijk. Verder symptomatisch. Behandeling met Propranolol en Pregabalin (30-80 mg) wordt genoemd (*bewijsniveau U*) [50, 51].

DBS is in erfelijke neuropathieën in enkele patiënten effectief gebleken (*bewijsniveau U*) [31, 52-54].

Orthostatische tremor

Gabapentin is effectief bevonden in case-series en kleine gecontroleerde studies (*bewijsniveau 3*) [13, 15, 55-57]. Clonazepam wordt vaak gebruikt, maar er is geen systematische studie naar dit middel, het zou effectiever zijn dan Gabapentin, maar heeft meer bijwerkingen op de lange-termijn (*bewijsniveau U*) [9, 15, 58-60]. In lage dosering beginnen (0.5 mg en op te hogen naar 3dd2mg) [61].

Slechts een klein deel van de patiënten heeft baat bij andere middelen (zoals valproaat, acetazolamide, mirtazapine, primidone, levodopa) [13, 25, 59]. Levetiracetam had geen effect in een kleine gecontroleerde studie (*bewijsniveau U*) [62].

DBS (VIM) kan effectief zijn, maar slechts in een paar casus en het lijkt minder effectief dan in de toepassing bij andere tremortypen (*bewijsniveau U*) [9, 13, 63, 64].

Hulpmiddelen zoals een draagbare kruk of rollator, kunnen helpen [61].

Cerebellaire tremor

Er is geen specifieke effectieve medicamenteuze behandeling beschikbaar. Benzodiazepines, Propranolol en anti-epileptica (Carbamazepine, Topiramaat, Primidone) zijn het proberen waard, omdat ze effect kunnen hebben bij individuele patiënten [14, 15], echter onvoldoende bewijs om effectiviteit te claimen (*bewijsniveau U*) [9].

Botuline toxine toonde significante effecten in 23 patiënten met een MS gerelateerde tremor (*bewijsniveau 3*) [31].

In zeldzame gevallen (patiënten met ernstige intentie tremor met nauwelijks tot geen ataxie kunnen baat hebben bij DBS (VIM) (*bewijsniveau U*) [9, 15, 65]. DBS heeft voornamelijk effect op de tremor (niet op dysartrie, dysmetrie, ataxie) [66].

Dystone tremor

Er is vrijwel geen effect van orale medicatie (<40%). Anticholinergica hebben het meeste effect, Propranolol een matig effect (*bewijsniveau U*) [9, 67, 68].

Bij tremor van het hoofd is Botuline Toxine A het middel van eerste keus, zie richtlijn 'Dystonie' (*bewijsniveau 1*).

Indien dit niet effectief of toepasbaar is: DBS (*bewijsniveau U*) [9, 14]. Patiënten komen hier voor in aanmerking als zowel behandeling met Botuline Toxine als farmacologische behandeling geen effect hebben gehad.

Taak-specifieke tremor

Indien mogelijk vermijden van de tremor inducerende taak.

Er is geen bewezen therapie [69], al zijn er aanwijzingen dat Propranolol (effectief in ongeveer één derde van de patiënten) en Primidon (vergelijkbaar effect als Propranolol) wat verlichting kunnen geven van de klachten bij een primaire schrijftremor (*Bewijsniveau 3*) [70, 71]. Er zijn enkele studies die een goed effect van DBS hebben beschreven in kleine aantallen patiënten [72].

Verder kan een schrijfhulpmiddel helpen of leren schrijven met de andere hand (10-20% ontwikkelt echter uiteindelijk ook een tremor in die hand) [72].

Er zijn geen studies die verschillende behandelingen met elkaar vergelijken.

Holmes tremor

Er zijn alleen case-reports, waarin effect wordt beschreven van Levodopa, Trihexyphenidyl (2-12 mg), Clonazepam (0,5-4 mg), Clozapine (<75 mg) of Levetiracetam (*bewijsniveau U*) [9].

Indien refractair voor farmaco-therapie valt DBS te overwegen (*bewijsniveau U*) [9].

Samenvattend

Tremor is een symptoom of klacht met verschillende onderliggende neurologische aandoeningen. Er is steeds meer bekend over de pathofysiologie en er zijn meer behandelopties, waarbij het onderzoek de laatste jaren zich met name op DBS heeft gericht. De exacte oorzaak van tremoren is echter nog niet opgehelderd en er is een grote behoefte aan effectievere behandelingen voor tremoren en de onderliggende neurologische aandoeningen [14].

TABELLEN

Tabel 1: medicatie en toxische stoffen waarbij tremor kan optreden

Medicament	Type tremor	Extrapiramidale verschijnselen
Valproïnezuur	Posturale en kinetische tremor	Zelden
Lithium, SSRIs, Tricyclische antidepressiva	Rust- en posturale tremor	Frequent
Metoclopramide	Rusttremor	Frequent
Flunarizine, Cinnarizine	Rusttremor	Frequent
Fenytoïne	Intentietremor	Nee
Amiodarone	Posturale tremor	Zelden
Beta-adrenerge agonisten: bronchodilatoren	Versterkte fysiologische tremor	Nee
Adrenaline	Versterkte fysiologische tremor	Nee
Procainamide	Diverse tremoren beschreven	Nee
Prednisolon	Diverse tremoren beschreven	Nee
Insuline	Tremor optredend bij hypoglycemie	Nee
Amfetamines	Diverse tremoren beschreven	Zelden
Cafeïne	Versterkte fysiologische tremor	Nee
Carbamazepine	Posturale tremor	Zelden
Cyclosporine	Posturale tremor	Zelden
Haloperidol	Diverse tremoren beschreven	Frequent
Methylfenydaat	Diverse tremoren beschreven	Nee
Theophylline	Diverse tremoren beschreven	Nee
Thyroid hormonen	Diverse tremoren beschreven	Zelden
Verapamil	Diverse tremoren beschreven	Zelden
Zware metalen (kwik, lood, arseen)	Diverse tremoren beschreven	-

[6, 14]

Tabel 2: classificatie van tremoren naar moment van optreden

Moment van optreden			Kenmerken	Voorbeeld	Kenmerken
In rust			Lichaamsdeel wordt volledig ondersteund tegen zwaartekracht	Ziekte van Parkinson	Versterkt bij cognitieve taken of motore taken, onderdrukt bij vrijwillige aanspanning
Bij actie	Postureel		In lichaamsdeel dat houding aanneemt tegen zwaartekracht in	Versterkt fysiologisch, stress, intoxicaties, metabool, essentiële tremor, orthostatische tremor	
	Kinetisch	Simpel Intentie Taakspecifiek	Tijdens het hele traject Bij naderen van een doel Alleen bij specifieke handeling	Essentiële tremor Cerebellaire tremor Dystone tremor	Spreken, schrijven Primaire schrijftremor, tremor bij musici
	Isometrisch		Tijdens willekeurige spiercontractie tegen stationaire weerstand	Fysiologisch	
Combinaties				Ernstige essentiële tremor, parkinsonisme, dystone tremor, rubrale tremor	

[6, 12, 14]

Bijlage 1. Behandelingsadvies voor ET met een op de voorgrond staande hoofdtremor:

- In het algemeen kan gesteld worden dat er weinig goede studies zijn verricht naar de behandeling van ET met een op de voorgrond staande hoofdtremor [33]. Onderstaande adviezen zijn dan ook grotendeels gebaseerd op *bewijsniveau 3*. Wij adviseren behandeling in de hieronder gestelde volgorde:
- 1. Propranolol.
Een klasse 1 studie: 50% verbetering bij accelerometrie [33]. Een klasse 2 -en een klasse 3 studie vonden geen tremorreductie[33]. Doseringen: zie eerder in deze richtlijn.
- 2. Primidon. Doseringen: zie eerder in deze richtlijn.
- 3. Botuline Toxine A. In een klasse 2 studie werd een tendens van een mild- tot matig effect bij vijf van de tien onderzochte patiënten gevonden. Een klasse 3 studie toonde een significante verbetering. Bijwerkingen: pijn bij injectieplaats en tot 70% van de patiënten zwakte van de nekspieren.
- 4. Zonisamide. Een klasse 3 studie en een klasse 4 studie toonden een reductie van hoofdtremor aan[73, 74]. Dosis: 50mg/d, zn. iedere twee weken de dagdosis met 50mg ophogen naar max. 200mg/d. Bijwerkingen: > 10% aanzienlijke bijwerkingen o.a. slaperigheid en anorexie. Voorzorg: uitleg dat bij ontstaan huidafwijkingen het middel direct gestaakt dient te worden.
- 5. Van gabapentine, topiramaat en alprazolam is onvoldoende bewijs beschikbaar om toepassing bij het behandelen van voornamelijk een hoofdtremor aan- of af te raden.
- 6. DBS. Een klasse 3 studie vond geen verbetering van de hoofdtremor na unilaterale DBS. Een andere klasse 3 studie vond verbetering van de hoofdtremor bij 71% van de patiënten na unilaterale DBS. Een klasse vier studie toonde 90% verbetering na bilaterale DBS [33]. Complicaties: als eerder in deze richtlijn beschreven.

Bijlage 2.

Middelen met onvoldoende werkzaamheid- of nog onvoldoende bewijs voor werkzaamheid bij tremoren van ledematen[33]:

- Waarschijnlijk niet effectief en/of veel bijwerkingen: trazodon, acetazolamide, isoniazide, pindolol, 3,4-diaminopyridine, levetiracetam (*bewijs niveau 2*) [8, 32].
- Mogelijk niet effectief: methazolamide, mirtazapine, nifedipine, verapamil, flunarazine, amantadine (*bewijs niveau 3*) [32].
- Er kan door gebrek aan bewijs geen aanbeveling worden gedaan ten aanzien van het gebruik van clonidine, clozapine, glutethimide, L-tryptophan/pyridoxine, metoprolol, nifedipine, olanzapine, oxcarbazepine, fenobarbital, pregabaline, quetiapine, natriumoxybate, theophylline, tiagabine, zonisamide (*bewijsniveau U*) [32].
- Wat betreft chirurgische behandeling is er (nog) onvoldoende bewijs voor (bewijsniveau U) [32]: superioriteit van DBS ten opzichte van thalamotomie; effectiviteit van thalamotomie na onvoldoende effectieve DBS [75]; relatieve voor- of nadelen van unilaterale versus bilaterale DBS; directe subthalamische stimulatie en/of zona incerta/prelemniscule stimulatie en voor gamma knife thalamotomie. Dit geldt ook voor het effect van DBS bij hoofdtremor en stemtremor [33].
- Recente ontwikkelingen: transcraniële niet-invasieve methode waarin met energie van geluidsgolven (echo) onder MR bewaking een lesie wordt toegebracht in de thalamus [8, 9]. In twee pilot-studies werd een verbetering van tremor aangetoond [67, 76]. Er is geen studie die deze methode direct vergelijkt met DBS [77].

Bijlage Tabel: tremor typen

Soort tremor	Freq (Hz)	Voorkomen						Kenmerken
		Rust	Actie					
			Postureel	Kinetisch			Isometrisch	
	Simpel	Intentie		Taakspecifiek				
Versterkt fysiologische tremor	5-12	-	+			±	+	Lage amplitude. Toename bij angst, stress en vermoeidheid
Toxische tremor	2-10	±	+			±		
Functionele tremor	4-9	+	+			±		Bizar patroon, verandering bij entrainment, loading en wisselingen in as
Essentiële tremor	4-12 (hoofdtremor lager)	±	+	+		±		Meestal bilateraal armen, soms hoofd, stem, zelden benen Afname bij alcohol, toename bij spanningen en stress
Parkinson tremor	4-6	+	±			±		Hypokinetisch rigide syndroom Re-emergent tremor
Neuropatische tremor	4-8	-	+	±		±		Bijkomende neuropathie
Orthostatische tremor	12-18	-	+			±		In benen en romp als patiënt rechtop staat Palpatie; helikopter geluid bij auscultatie
Cerebellaire tremor	3-5	-	±		+			Bij onderzoek tekenen van cerebellaire
Dystone tremor	4-7	±	+	+		+		Bij onderzoek tekenen van dystonie; 'sensory trick'; 'jerky' tremor
Holmes / rubrale tremor	2-5	+	±			+		Ontstaat maanden na lesie cerebello-thalame banen (vb herseninfarcten-bloedingen, trauma)

[10, 78, 79]

Referentias

1. Ibanez, J., et al., *Effects of alprazolam on cortical activity and tremors in patients with essential tremor*. PLoS One, 2014. **9**(3): p. e93159.
2. Abboud, H., A. Ahmed, and H.H. Fernandez, *Essential tremor: choosing the right management plan for your patient*. Cleve Clin J Med, 2011. **78**(12): p. 821-8.
3. Verster, J.C. and E.R. Volkerts, *Clinical pharmacology, clinical efficacy, and behavioral toxicity of alprazolam: a review of the literature*. CNS Drug Rev, 2004. **10**(1): p. 45-76.
4. Huber, S.J. and G.W. Paulson, *Efficacy of alprazolam for essential tremor*. Neurology, 1988. **38**(2): p. 241-3.
5. Clarke, C.H., Robin; Rossor, Martin; Shorvon, Simon, *Neurology: a Queen Square textbook*, ed. C. Clarke. 2009: Wiley-Blackwell.
6. Crawford, P. and E.E. Zimmerman, *Differentiation and diagnosis of tremor*. Am Fam Physician, 2011. **83**(6): p. 697-702.
7. Jankovic, J. and S. Fahn, *Physiologic and pathologic tremors. Diagnosis, mechanism, and management*. Ann Intern Med, 1980. **93**(3): p. 460-5.
8. Elias, W.J. and B.B. Shah, *Tremor*. JAMA, 2014. **311**(9): p. 948-54.
9. Schneider, S.A. and G. Deuschl, *The treatment of tremor*. Neurotherapeutics, 2014. **11**(1): p. 128-38.
10. Deuschl, G., P. Bain, and M. Brin, *Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee*. Mov Disord, 1998. **13 Suppl 3**: p. 2-23.
11. Parees, I., et al., *Believing is perceiving: mismatch between self-report and actigraphy in psychogenic tremor*. Brain, 2012. **135**(Pt 1): p. 117-23.
12. Elble, R.J., *Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis*. Neurology, 2000. **54**(11 Suppl 4): p. S2-6.
13. Elble, R. and G. Deuschl, *Milestones in tremor research*. Mov Disord, 2011. **26**(6): p. 1096-105.
14. Puschmann, A. and Z.K. Wszolek, *Diagnosis and treatment of common forms of tremor*. Semin Neurol, 2011. **31**(1): p. 65-77.
15. Botzel, K., V. Tronnier, and T. Gasser, *The differential diagnosis and treatment of tremor*. Dtsch Arztebl Int, 2014. **111**(13): p. 225-35; quiz 236.
16. Koller, W., et al., *Psychogenic tremors*. Neurology, 1989. **39**(8): p. 1094-9.
17. Deuschl, G., et al., *Diagnostic and pathophysiological aspects of psychogenic tremors*. Mov Disord, 1998. **13**(2): p. 294-302.
18. Louis, E.D. and J.J. Ferreira, *How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor*. Mov Disord. **25**(5): p. 534-41.
19. Tanner, C.M., et al., *Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology*. Neurology, 2001. **57**(8): p. 1389-91.
20. Jasinska-Myga, B. and C. Wider, *Genetics of essential tremor*. Parkinsonism Relat Disord, 2012. **18 Suppl 1**: p. S138-9.
21. Louis, E.D., *Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry*. Lancet Neurol, 2010. **9**(6): p. 613-22.
22. Louis, E.D., et al., *Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls*. Brain, 2007. **130**(Pt 12): p. 3297-307.
23. Shill, H.A., et al., *Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects*. Neurology, 2008. **70**(16 Pt 2): p. 1452-5.
24. Saifee, T.A., et al., *Tremor in inflammatory neuropathies*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013. **84**(11): p. 1282-7.

25. Yaltho, T.C. and W.G. Ondo, *Orthostatic tremor: a review of 45 cases*. Parkinsonism Relat Disord, 2014. **20**(7): p. 723-5.
26. Delnooz, C.C.S.v.d.W., B.P.C., *De 'sensory trick'*. Tijdschrift Neurologie Neurochirurgie, 2013. **114**: p. 85-87.
27. Erro, R., et al., *Rest and other types of tremor in adult-onset primary dystonia*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014. **85**(9): p. 965-8.
28. Ba, F. and W.R. Martin, *Dopamine transporter imaging as a diagnostic tool for parkinsonism and related disorders in clinical practice*. Parkinsonism Relat Disord.
29. De Rosa, A., et al., *Screening for dopa-responsive dystonia in patients with Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficiency (SWEDD)*. J Neurol, 2014. **261**(11): p. 2204-8.
30. O'Sullivan, J.D., et al., *SPECT imaging of the dopamine transporter in juvenile-onset dystonia*. Neurology, 2001. **56**(2): p. 266-7.
31. Van Der Walt, A., et al., *A double-blind, randomized, controlled study of botulinum toxin type A in MS-related tremor*. Neurology, 2012. **79**(1): p. 92-9.
32. Zesiewicz, T.A., et al., *Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology, 2011. **77**(19): p. 1752-5.
33. Zesiewicz, T.A., et al., *Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology, 2005. **64**(12): p. 2008-20.
34. Ondo, W.G., et al., *Topiramate in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled trial*. Neurology, 2006. **66**(5): p. 672-7.
35. Connor, G.S., K. Edwards, and D. Tarsy, *Topiramate in essential tremor: findings from double-blind, placebo-controlled, crossover trials*. Clin Neuropharmacol, 2008. **31**(2): p. 97-103.
36. Frima, N. and R.A. Grunewald, *A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of topiramate in essential tremor*. Clin Neuropharmacol, 2006. **29**(2): p. 94-6.
37. Zesiewicz, T.A., *Low-dose topiramate (topamax) in the treatment of essential tremor*. Clin Neuropharmacol, 2007. **30**(4): p. 247-8.
38. Connor, G.S., *A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor*. Neurology, 2002. **59**(1): p. 132-4.
39. Gironell, A., et al., *A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor*. Arch Neurol, 1999. **56**(4): p. 475-80.
40. Ondo, W., et al., *Gabapentin for essential tremor: a multiple-dose, double-blind, placebo-controlled trial*. Mov Disord, 2000. **15**(4): p. 678-82.
41. Pahwa, R., et al., *Double-blind controlled trial of gabapentin in essential tremor*. Mov Disord, 1998. **13**(3): p. 465-7.
42. Larson, P.S., *Deep brain stimulation for movement disorders*. Neurotherapeutics, 2014. **11**(3): p. 465-74.
43. 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.
44. Favilla, C.G., et al., *Impact of discontinuing tremor suppressing medications following thalamic deep brain stimulation*. Parkinsonism Relat Disord, 2013. **19**(2): p. 171-5.
45. 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.
46. Halpern, C., et al., *Deep brain stimulation in neurologic disorders*. Parkinsonism Relat Disord, 2007. **13**(1): p. 1-16.
47. Blomstedt, P., et al., *Thalamic deep brain stimulation in the treatment of essential tremor: a long-term follow-up*. Br J Neurosurg, 2007. **21**(5): p. 504-9.

48. Kenney, C., et al., *Short-term and long-term safety of deep brain stimulation in the treatment of movement disorders*. J Neurosurg, 2007. **106**(4): p. 621-5.
49. Barbe, M.T., et al., *Individualized current-shaping reduces DBS-induced dysarthria in patients with essential tremor*. Neurology, 2014. **82**(7): p. 614-9.
50. Kassavetis, P., et al., *Joint hypermobility syndrome: a risk factor for fixed dystonia?* Mov Disord, 2012. **27**(8): p. 1070.
51. Bain, P.G., et al., *Tremor associated with benign IgM paraproteinaemic neuropathy*. Brain, 1996. **119 (Pt 3)**: p. 789-99.
52. Ruzicka, E., et al., *VIM thalamic stimulation for tremor in a patient with IgM paraproteinaemic demyelinating neuropathy*. Mov Disord, 2003. **18**(10): p. 1192-5.
53. Weiss, D., et al., *Central oscillators in a patient with neuropathic tremor: evidence from intraoperative local field potential recordings*. Mov Disord, 2011. **26**(2): p. 323-7.
54. Breit, S., et al., *Effective thalamic deep brain stimulation for neuropathic tremor in a patient with severe demyelinating neuropathy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009. **80**(2): p. 235-6.
55. Rodrigues, J.P., et al., *Blinded placebo crossover study of gabapentin in primary orthostatic tremor*. Mov Disord, 2006. **21**(7): p. 900-5.
56. Evidente, V.G., et al., *Effective treatment of orthostatic tremor with gabapentin*. Mov Disord, 1998. **13**(5): p. 829-31.
57. Onofrj, M., et al., *Gabapentin in orthostatic tremor: results of a double-blind crossover with placebo in four patients*. Neurology, 1998. **51**(3): p. 880-2.
58. Heilman, K.M., *Orthostatic tremor*. Arch Neurol, 1984. **41**(8): p. 880-1.
59. Gerschlagner, W., et al., *Natural history and syndromic associations of orthostatic tremor: a review of 41 patients*. Mov Disord, 2004. **19**(7): p. 788-95.
60. Poersch, M., *Orthostatic tremor: combined treatment with primidone and clonazepam*. Mov Disord, 1994. **9**(4): p. 467.
61. Jones, L. and P.G. Bain, *Orthostatic tremor*. Pract Neurol, 2011. **11**(4): p. 240-3.
62. Hellriegel, H., et al., *Levetiracetam in primary orthostatic tremor: a double-blind placebo-controlled crossover study*. Mov Disord, 2011. **26**(13): p. 2431-4.
63. Guridi, J., et al., *Successful thalamic deep brain stimulation for orthostatic tremor*. Mov Disord, 2008. **23**(13): p. 1808-11.
64. Espay, A.J., et al., *Deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus in medically refractory orthostatic tremor: preliminary observations*. Mov Disord, 2008. **23**(16): p. 2357-62.
65. Thevathasan, W., et al., *Permanent tremor reduction during thalamic stimulation in multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011. **82**(4): p. 419-22.
66. Montgomery, E.B., Jr., et al., *Chronic thalamic stimulation for the tremor of multiple sclerosis*. Neurology, 1999. **53**(3): p. 625-8.
67. Elias, W.J., et al., *A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor*. N Engl J Med. **369**(7): p. 640-8.
68. Schwingenschuh, P., et al., *Distinguishing SWEDDs patients with asymmetric resting tremor from Parkinson's disease: a clinical and electrophysiological study*. Mov Disord, 2010. **25**(5): p. 560-9.
69. Hai, C., et al., *Advances in primary writing tremor*. Parkinsonism Relat Disord. **16**(9): p. 561-5.
70. Bain, P.G., et al., *Primary writing tremor*. Brain, 1995. **118 (Pt 6)**: p. 1461-72.
71. Lee, A., et al., *Characteristics of Task-specific Tremor in String Instrument Players*. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y), 2014. **4**: p. 198.
72. Hai, C., et al., *Advances in primary writing tremor*. Parkinsonism Relat Disord, 2010. **16**(9): p. 561-5.

73. Song, I.U., et al., *Effects of zonisamide on isolated head tremor*. Eur J Neurol, 2008. **15**(11): p. 1212-5.
74. Morita, S., H. Miwa, and T. Kondo, *Effect of zonisamide on essential tremor: a pilot crossover study in comparison with arotinolol*. Parkinsonism Relat Disord, 2005. **11**(2): p. 101-3.
75. Bahgat, D., et al., *Thalamotomy as a treatment option for tremor after ineffective deep brain stimulation*. Stereotact Funct Neurosurg, 2013. **91**(1): p. 18-23.
76. Lipsman, N., et al., *MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study*. Lancet Neurol. **12**(5): p. 462-8.
77. Karas, P.J., et al., *Deep brain stimulation: a mechanistic and clinical update*. Neurosurg Focus, 2013. **35**(5): p. E1.
78. Hengstman, G.J.D.B., P.J.; de Laat, K.F.; Bloem, B.R.; Zwarts, M.J., *Polymyografie een waardevol hulpmiddel bij de differentiële diagnostiek van tremoren*. Tijdschrift voor neurologie en neurochirurgie, 2006. **107**(5): p. 222-228.
79. Elble, R.J., *Origins of tremor*. Lancet, 2000. **355**(9210): p. 1113-4.