



IQWiG-Berichte – Nr. 1156

**Transkranialer
Magnetresonanz-gesteuerter
fokussierter Ultraschall
(TK-MRgFUS) zur
Behandlung des essenziellen
Tremors**

Addendum zum Auftrag H20-05

Addendum

Auftrag: H21-04
Version: 1.0
Stand: 05.07.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Transkranialer Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall (TK-MRgFUS) zur Behandlung des essenziellen Tremors – Addendum zum Auftrag H20-05

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

21.05.2021

Interne Auftragsnummer

H21-04

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Simone Ohlwein
- Julia Kreis
- Martina Lietz
- Dorothea Sow
- Sibylle Sturtz

Schlagwörter: Hochintensiv fokussierte Ultraschallablation, Magnetresonanztomographie, essenzieller Tremor, Gerätezulassung, Risikoabschätzung, Nutzenbewertung

Keywords: High-Intensity Focused Ultrasound Ablation, Magnetic Resonance Imaging, Essential Tremor, Device Approval, Risk Assessment, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Kurzfassung	vi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Methoden	3
3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	3
3.2 Informationsbeschaffung	4
3.2.1 Bibliografische Literaturrecherche	4
3.2.2 Studienregister	4
3.2.3 Systematische Übersichten	5
3.2.4 Selektion relevanter Studien	5
3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse	5
4 Ergebnisse	6
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	6
4.1.1 Bibliografische Datenbanken	6
4.1.2 Studienregister	7
4.1.3 Systematische Übersichten	7
4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	7
4.2 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien	7
4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien	7
4.4 Zusammenfassung	7
5 Fazit	8
6 Literatur	9
Anhang A – Studienlisten	10
A.1 – Liste der gesichteten systematischen Übersichten	10
A.2 – Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	10
Anhang B – Suchstrategien	17
B.1 – Bibliografische Recherche	17
B.2 – Suche in Studienregistern	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Im Rahmen der §-137h-Bewertung für die vorliegende Fragestellung herangezogene abgeschlossene Studien	1
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	4

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienelektion.....	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CRST	Clinical Rating Scale for Tremor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IPD	individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
QUEST	Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
THS	Tiefe Hirnstimulation
TK-MRgFUS	Transkranieller Magnetresonanztomografie-gesteuerter fokussierter Ultraschall
UE	unerwünschte Ereignisse
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 21.05.2021 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Ergänzung des Auftrags H20-05 beauftragt, die Aussagen der Bewertung gemäß § 137h SGB V zu Nutzen, Schädlichkeit und Unwirksamkeit der Methode Transkranieller Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall (TK-MRgFUS) zur Behandlung des essenziellen Tremors zu überprüfen.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für die TK-MRgFUS-Therapie zur Behandlung des essenziellen Tremors festzustellen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung H20-05 herangezogenen Unterlagen weitere, relevante Studien existieren. Dabei war die Fragestellung beschränkt auf die Anwendung des TK-MRgFUS zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit medikamenten-resistentem essenziellen Tremor, die für eine Tiefe Hirnstimulation infrage kommen (entsprechend Fragestellung 2 in H20-05). Im Falle zusätzlicher relevanter Studien war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung für die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit erkennbar sind. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen oder zur Schädlichkeit oder zur Unwirksamkeit der Methode zu liefern.

Methoden

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sowie prospektiv vergleichende Kohortenstudien eingeschlossen, die die Methode TK-MRgFUS zur Behandlung des essenziellen Tremors im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte untersuchten und nicht bereits im Rahmen der Bewertung gemäß § 137h herangezogen worden waren.

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database. Die letzte Suche fand am 01.06.2021 statt. Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister und die Sichtung von Referenzlisten. Die Selektion relevanter Studien erfolgte durch 2 Reviewerinnen oder Reviewer unabhängig voneinander.

Ergebnisse

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen oder laufenden Studien identifiziert, die sich auf die vorliegende Fragestellung bezogen.

Fazit

Nach systematischer Überprüfung sind für die TK-MRgFUS-Therapie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit medikamenten-resistentem essenziellen Tremor, die für eine THS infrage kommen, weiterhin weder Nutzen noch Unwirksamkeit oder Schädlichkeit erkennbar. Über die bereits in der §-137h-Bewertung berücksichtigten Studien hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis von Nutzen, Unwirksamkeit oder Schädlichkeit zu liefern.

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in einem Beschluss nach § 137h SGB V festgestellt, dass für die Methode Transkranieller Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall (TK-MRgFUS) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit medikamentenresistentem essenziellem Tremor, die für eine Tiefe Hirnstimulation (THS) infrage kommen, weder Nutzen noch Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist (Beschluss vom 20.05.2021 [1]). Darüber hinaus hat der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 21.05.2021 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag H20-05 (Bewertung gemäß § 137h der Methode TK-MRgFUS zur Behandlung des essenziellen Tremors) beauftragt.

Gegenstand dieser Beauftragung war, die Aussagen zu Nutzen, Schädlichkeit und Unwirksamkeit der gemäß § 137h SGB V bewerteten Methode

- TK-MRgFUS zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit medikamentenresistentem essenziellem Tremor, die für eine THS infrage kommen, (entsprechend Fragestellung 2 in H20-05)

zu überprüfen.

Die im Rahmen der §-137h-Bewertung für die hier vorliegende Fragestellung herangezogenen Studien sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Im Rahmen der §-137h-Bewertung für die vorliegende Fragestellung herangezogene abgeschlossene Studien

Studie	Referenzen	Studientyp
Huss 2015	[2]	retrospektiv vergleichende Kohortenstudie
Kim 2017	[3]	retrospektiv vergleichende Kohortenstudie
Langford 2018	[4]	indirekter Vergleich

Neben den abgeschlossenen Studien wurden im Übermittlungsformular 11 laufende Studien genannt, wobei es sich um 10 nicht vergleichende Studien bzw. um 1 prospektiv vergleichende Kohortenstudie ohne relevanten Vergleich handelte (vergleiche Tabelle 1 sowie Abschnitt 2.3.2 in der §-137h-Bewertung H20-05).

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für die TK-MRgFUS-Therapie zur Behandlung des essenziellen Tremors festzustellen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung H20-05 herangezogenen Unterlagen weitere, relevante Studien existieren. Dabei war die Fragestellung beschränkt auf die Anwendung des TK-MRgFUS zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit medikamenten-resistentem essenziellen Tremor, die für eine Tiefe Hirnstimulation infrage kommen (entsprechend Fragestellung 2 in H20-05). Im Falle zusätzlicher relevanter Studien war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung für die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit erkennbar sind. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen oder zur Schädlichkeit oder zur Unwirksamkeit der Methode zu liefern.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

3 Methoden

3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde geprüft, ob zusätzliche abgeschlossene Studien identifiziert werden können, die die getroffene Einschätzung, dass für die gegenständliche Methode in der untersuchten Fragestellung weder der Nutzen noch die Schädlichkeit noch die Unwirksamkeit erkennbar sind, infrage stellen beziehungsweise ihren Nutzen, ihre Schädlichkeit oder ihre Unwirksamkeit bereits hinreichend belegen könnten. Darüber hinaus wurde geprüft, ob zusätzliche laufende Studien identifiziert werden, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen, zur Schädlichkeit oder zur Unwirksamkeit der Methode zu liefern.

RCTs liefern in der Regel die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung von Nutzen, Schädlichkeit oder Unwirksamkeit einer medizinischen Intervention. Für die vorliegende Fragestellung ist die Durchführung von RCTs aufgrund der vermuteten Therapiepräferenzen aufseiten der Patientinnen und Patienten sowie der behandelnden Personen als sehr schwierig anzusehen. Zudem ist die Zielpopulation relativ klein. Gleichzeitig könnten in dieser Fragestellung auch nicht randomisierte Studien eventuell hinreichende Aussagekraft besitzen. Daher wird der Studieneinschluss auf nicht randomisierte prospektive vergleichende Studien mit Störgrößen-Adjustierung erweitert.

Anhand von Studien bis zur Evidenzstufe IIb gemäß der VerFO (prospektive vergleichende Kohortenstudien [5]) sollte geprüft werden, ob zusätzliche Studien identifiziert werden, die die in der Bewertung H20-05 getroffenen Einschätzungen hinsichtlich des Nutzens, der Schädlichkeit und der Unwirksamkeit infrage stellen.

Es ergaben sich die folgenden Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung:

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Erwachsene mit medikamenten-resistentem essenziellen Tremor
E2	Prüfintervention: Transkranialer Magnetresonanztomografie-gesteuerter fokussierter Ultraschall
E3	Vergleichsintervention: Tiefe Hirnstimulation
E4	patientenrelevante Endpunkte, insbesondere <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reduktion des Tremors ▪ Aktivitäten des täglichen Lebens ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ unerwünschte Ereignisse ▪ Krankenhausverweildauer
E5	Studientypen: randomisierte kontrollierte Studie oder prospektive vergleichende Kohortenstudie
E6	Dokument nicht bereits im Rahmen der §-137h-Bewertung herangezogen ^a
E7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E8	Vollpublikation verfügbar ^b oder laufende Studie
<p>a. Hierzu zählen sämtliche relevanten, im Rahmen der Informationsübermittlung eingereichten Dokumente, einschließlich systematischer Übersichtsarbeiten sowie zusätzlich zur systematisch ermittelten Literatur eingereichte Unterlagen</p> <p>b. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht [6] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [7], TREND- [8] oder STROBE-Statements [9] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluation with Nonrandomized Designs</p>	

3.2 Informationsbeschaffung

3.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Studien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanten Studien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database

3.2.2 Studienregister

Die folgenden Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

3.2.3 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien gesichtet.

3.2.4 Selektion relevanter Studien

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen Beiden aufgelöst. Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten wurden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Auch die Informationen aus Studienregistern wurden von 2 Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet.

3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den in den Allgemeinen Methoden [10] des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

4.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang B.1. Die letzte Suche fand am 01.06.2021 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang A.

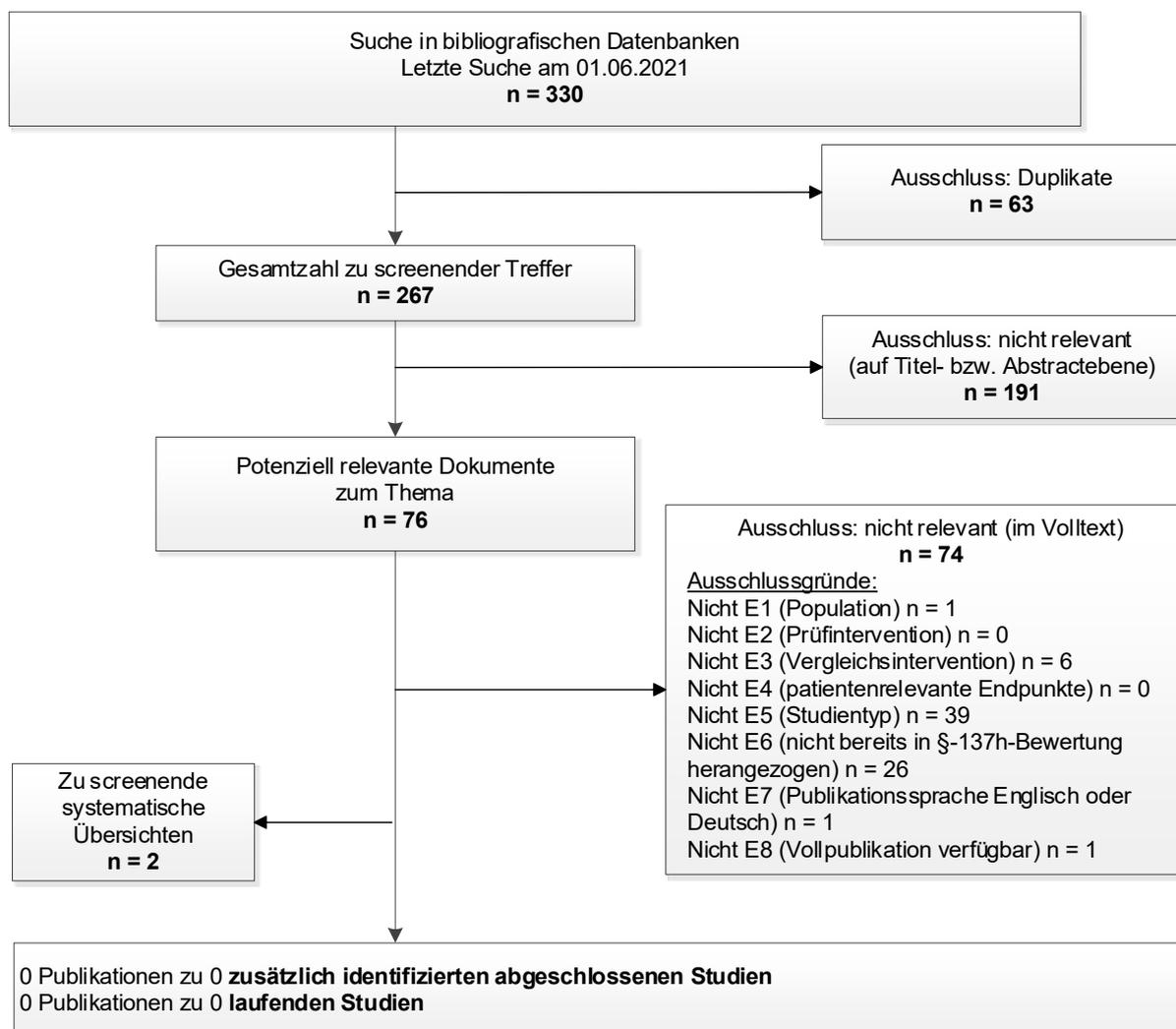


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

4.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Anhang B.2. Die letzte Suche fand am 01.06.2021 statt.

4.1.3 Systematische Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Anhang A.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Durch die Informationsbeschaffung im Rahmen des vorliegenden Addendums wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen Studien identifiziert. Zusätzliche laufende Studien wurden ebenfalls nicht identifiziert.

4.2 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien

Es wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen Studien identifiziert.

4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien

Es wurden keine zusätzlichen laufenden Studien identifiziert.

4.4 Zusammenfassung

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen oder laufenden Studien identifiziert, die sich auf die vorliegende Fragestellung bezogen.

5 Fazit

Nach systematischer Überprüfung sind für die TK-MRgFUS-Therapie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit medikamenten-resistentem essenziellen Tremor, die für eine THS infrage kommen, weiterhin weder Nutzen noch Unwirksamkeit oder Schädlichkeit erkennbar. Über die bereits in der §-137h-Bewertung berücksichtigten Studien hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis von Nutzen, Unwirksamkeit oder Schädlichkeit zu liefern.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über das Bewertungsergebnis nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V: Transkranieller Magnetresonanzen-gesteuerter fokussierter Ultraschall zur Behandlung des essentiellen Tremors [online]. 2021 [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4849/2021-05-20_137h_BVh-20-005_MRgFUS-Tremor.pdf.
2. Huss DS, Dallapiazza RF, Shah BB et al. Functional assessment and quality of life in essential tremor with bilateral or unilateral DBS and focused ultrasound thalamotomy. *Mov Disord* 2015; 30(14): 1937-1943. 1937. <https://dx.doi.org/10.1002/mds.26455>.
3. Kim M, Jung NY, Park CK et al. Comparative Evaluation of Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Surgery for Essential Tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 2017; 95(4): 279-286. <https://dx.doi.org/10.1159/000478866>.
4. Langford BE, Ridley CJA, Beale RC et al. Focused Ultrasound Thalamotomy and Other Interventions for Medication-Refractory Essential Tremor: An Indirect Comparison of Short-Term Impact on Health-Related Quality of Life. *Value Health* 2018; 21(10): 1168-1175. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2018.03.015>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
6. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline; structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 18.11.2020]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
7. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
8. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366. <https://dx.doi.org/10.2105/ajph.94.3.361>.
9. Von Elm E, Altman DG, Egger M et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.

Anhang A – Studienlisten

A.1 – Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Wang KL, Ren Q, Chiu S, Patel B, Meng FG, Hu W et al. Deep brain stimulation and other surgical modalities for the management of essential tremor. *Expert Rev Med Devices* 2020; 17(8): 817-833.
2. Giordano M, Caccavella VM, Zaed I, Foglia Manzillo L, Montano N, Olivi A et al. Comparison between deep brain stimulation and magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor: a systematic review and pooled analysis of functional outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91(12): 1270-1278.

A.2 – Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1 – Studienpopulation

1. Monteith SJ, Elias WJ. Response. *J Neurosurg* 2015; 123(1): 289-290.
<https://dx.doi.org/10.3171/2012.11.Jns122202>.

Nicht E3 – Vergleichsintervention

1. Agrawal M, Garg K, Samala R et al. Outcome and Complications of MR Guided Focused Ultrasound for Essential Tremor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol* 2021; 12: 654711. <https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2021.654711>.
2. Chang JW, Park CK, Lipsman N et al. A prospective trial of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: Results at the 2-year follow-up. *Ann Neurol* 2018; 83(1): 107-114. <https://dx.doi.org/10.1002/ana.25126>.
3. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG et al. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med* 2016; 375(8): 730-739.
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1600159>.
4. Halpern CH, Santini V, Lipsman N et al. Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurology* 2019; 93(24): e2284-e2293.
<https://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000008561>.
5. Kim MJ, Park SH, Chang KW et al. Technical and operative factors affecting magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: experience from 250 treatments. *J Neurosurg* 2021: 1-9. <https://dx.doi.org/10.3171/2020.11.Jns202580>.
6. Park YS, Jung NY, Na YC et al. Four-year follow-up results of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Mov Disord* 2019; 34(5): 727-734.
<https://dx.doi.org/10.1002/mds.27637>.

Nicht E5 – Studientyp

1. Focused ultrasound thalamotomy shows early promise for treatment of essential tremor. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 542. <https://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2013.189>.
2. Exablate Neuro for essential tremor. *The Medical Letter* 2017; 59(1517): 52-53.

3. Abe K, Horisawa S, Yamaguchi T et al. Focused Ultrasound Thalamotomy for Refractory Essential Tremor: A Japanese Multicenter Single-Arm Study. *Neurosurgery* 2021; 88(5): 751-757. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyaa536>.
4. Benito-Leon J, Louis ED. Movement disorders: New hope for medically-refractory essential tremor? *Nature Reviews Neurology* 2016; 12(11): 618-619. <https://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.162>.
5. Bruno F, Catalucci A, Varrassi M et al. Bilateral MRgFUS thalamotomy for tremor: A safe solution? Case report and review of current insights. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2020; 197: 106164. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106164>.
6. Chang JW, Min BK, Kim BS et al. Neurophysiologic correlates of sonication treatment in patients with essential tremor. *Ultrasound Med Biol* 2015; 41(1): 124-131. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2014.08.008>.
7. Cohen-Inbar O, Snell J, Xu Z et al. What Holds Focused Ultrasound Back? *World Neurosurg* 2016; 91: 661-665. <https://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2016.04.007>.
8. Elias WJ. The author replies. *N Engl J Med* 2016; 375(22): 2202-2203. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1612210>.
9. Fomenko A, Lozano AM. Neuromodulation and ablation with focused ultrasound - Toward the future of noninvasive brain therapy. *Neural Regeneration Research* 2019; 14(9): 1509-1510. <https://dx.doi.org/10.4103/1673-5374.255961>.
10. Gasca-Salas C, Guida P, Piredda R et al. Cognitive safety after unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90(7): 830-831. <https://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2018-320129>.
11. Giammalva GR, Gagliardo C, Maugeri R et al. Transcranial MRgFUS for movement disorder: Toward a wider and affordable employment for functional neurosurgery through 1.5-T MRI? *J Neurosurg* 2018; 129(3): 843. <https://dx.doi.org/10.3171/2018.4.Jns18830>.
12. Guridi J, Gonzalez-Quarante LH. Revisiting Forel Field Surgery. *World Neurosurg* 2021; 147: 11-22. <https://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2020.11.143>.
13. Hariz M. Focused ultrasound thalamotomy improves essential tremor. *Mov Disord* 2013; 28(13): 1803-1803. <https://dx.doi.org/10.1002/mds.25695>.
14. Henderson J. Comment. *Neuromodulation* 2014; 17(3): 241. <https://dx.doi.org/10.1111/ner.12075>.
15. Iacopino DG, Giugno A, Maugeri R et al. Is there still a role for lesioning in functional neurosurgery? Preliminary Italian (and world-first) experience with a trans-cranial MRI-guided focused ultrasound surgery system operating at 1.5 Tesla. *J Neurosurg Sci* 2017; 61(6): 681-683. <https://dx.doi.org/10.23736/s0390-5616.16.03312-9>.

16. Izadifar Z, Chapman D, Babyn P. An introduction to high intensity focused ultrasound: Systematic review on principles, devices, and clinical applications. *J Clin Med* 2020; 9(2): 460. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9020460>.
17. Jankovic J. Movement disorders in 2016: Progress in Parkinson disease and other movement disorders. *Nat Rev Neurol* 2017; 13(2): 76-78. <https://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.204>.
18. Jenne JW. Non-invasive transcranial brain ablation with high-intensity focused ultrasound. *Front Neurol Neurosci* 2015; 36: 94-105. <https://dx.doi.org/10.1159/000366241>.
19. Kobus T, McDannold N. Update on Clinical Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2015; 23(4): 657-667. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mric.2015.05.013>.
20. Krishna V, Sammartino F, Rezai A. A Review of the Current Therapies, Challenges, and Future Directions of Transcranial Focused Ultrasound Technology: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Neurology* 2018; 75(2): 246-254. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3129>.
21. Landhuis E. Ultrasound for the brain. *Nature* 2017; 551(7679): 257-259. <https://dx.doi.org/10.1038/d41586-017-05479-7>.
22. Lipsman N, Mainprize TG, Schwartz ML et al. Intracranial applications of magnetic resonance-guided focused ultrasound. *Neurother* 2014; 11(3): 593-605. <https://dx.doi.org/10.1007/s13311-014-0281-2>.
23. Martino D, Rockel CP, Bruno V et al. Dystonia following thalamic neurosurgery: A single centre experience with MR-guided focused ultrasound thalamotomy. *Parkinsonism Relat Disord* 2020; 71: 1-3. <https://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.11.019>.
24. Miller WK, Becker KN, Caras AJ et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment for essential tremor shows sustained efficacy: a meta-analysis. *Neurosurg Rev* 2021. <https://dx.doi.org/10.1007/s10143-021-01562-w>.
25. Mohammed N, Patra D, Nanda A. Erratum. A meta-analysis of outcomes and complications of magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor. *Neurosurg Focus* 2018; 45(1): E16. <https://dx.doi.org/10.3171/2018.5.FOCUS17628a>.
26. Onder H. Efficacy of focused ultrasound thalamotomy in essential tremor. *Turk Noroloji Dergisi* 2018; 24(1): 103-104. <https://dx.doi.org/10.4274/tnd.60963>.
27. Osterholt T, McGurrin P, Bedard P et al. Thalamic Tremor Following Focused Ultrasound Thalamotomy for the Treatment of Essential Tremor. *Mov Disord Clin Pract* 2021; 8(1): 139-141. <https://dx.doi.org/10.1002/mdc3.13097>.
28. Purrer V, Keil VC, Grotz S et al. [Magnetic resonance-guided focused ultrasound : A new option for tremor treatment]. *Nervenarzt* 2019; 90(4): 408-411. <https://dx.doi.org/10.1007/s00115-018-0627-9>.

29. Riccio A, Pilitsis JG. Comments. *Neurosurgery* 2015; 77(5): E837. <https://dx.doi.org/10.1227/neu.0000000000000906>.
30. Scantlebury N, Meng Y, Lipsman N et al. Change in some quality of life domains mimics change in tremor severity after ultrasound thalamotomy. *Mov Disord* 2019; 34(9): 1400-1401. <https://dx.doi.org/10.1002/mds.27774>.
31. Schlesinger I, Zaaroor M. A trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2016; 375(22): 2201-2202. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1612210>.
32. Tuleasca C, Bolton T, Regis J et al. Thalamotomy for tremor normalizes aberrant pre-therapeutic visual cortex functional connectivity. *Brain* 2019; 142(11): E57. <https://dx.doi.org/10.1093/brain/awz299>.
33. Tuleasca C, Regis J, Najdenovska E et al. Visually-sensitive networks in essential tremor: Evidence from structural and functional imaging. *Brain* 2018; 141(6): e47. <https://dx.doi.org/10.1093/brain/awy094>.
34. Walters H, Shah BB. Focused Ultrasound and Other Lesioning Therapies in Movement Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019; 19(9): 66. <https://dx.doi.org/10.1007/s11910-019-0975-2>.
35. Wang TR, Dallapiazza RF, Moosa S et al. Thalamic Deep Brain Stimulation Salvages Failed Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor: A Case Report. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 96(1): 60-64. <https://dx.doi.org/10.1159/000486646>.
36. Yamamoto K, Ito H, Fukutake S et al. Ventralis intermedius thalamotomy with focused ultrasound for patients with low skull density ratio. *Mov Disord* 2019; 34(8): 1239-1240. <https://dx.doi.org/10.1002/mds.27726>.
37. Yang AI, Chaibainou H, Wang S et al. Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor in the Setting of a Ventricular Shunt: Technical Report. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 2019; 17(4): 376-381. <https://dx.doi.org/10.1093/ons/opz013>.
38. Zaaroor M, Sinai A, Schlesinger I. Response. *J Neurosurg* 2018; 129(3): 843-844. <https://dx.doi.org/10.3171/2018.5.Jns181124>.
39. Zrinzo L. Thalamotomy using MRI-guided focused ultrasound significantly improves contralateral symptoms and quality of life in essential tremor. *Evid Based Med* 2017; 22(2): 64. <https://dx.doi.org/10.1136/ebmed-2016-110589>.

Nicht E6 – Dokument nicht bereits im Rahmen der §-137h-Bewertung herangezogen

1. Altinel Y, Alkhalfan F, Qiao N et al. Outcomes in Lesion Surgery versus Deep Brain Stimulation in Patients with Tremor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* 2019; 123: 443-452.e8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2018.11.175>.

2. Chang WS, Jung HH, Kweon EJ et al. Unilateral magnetic resonance guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: practices and clinicoradiological outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86(3): 257-264. <https://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2014-307642>.
3. Dallapiazza RF, Lee DJ, De Vloo P et al. Outcomes from stereotactic surgery for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90(4): 474-482. <https://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2018-318240>.
4. Elble RJ, Shih L, Cozzens JW. Surgical treatments for essential tremor. *Expert Rev Neurother* 2018; 18(4): 303-321. <https://dx.doi.org/10.1080/14737175.2018.1445526>.
5. Elias WJ, Huss D, Voss T et al. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2013; 369(7): 640-648. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1300962>.
6. Fernandez-Garcia C, Alonso-Frech F, Monje MHG et al. Role of deep brain stimulation therapy in the magnetic resonance-guided high-frequency focused ultrasound era: current situation and future prospects. *Expert Rev Neurother* 2020; 20(1): 7-21. <https://dx.doi.org/10.1080/14737175.2020.1677465>.
7. Fishman PS, Elias WJ, Ghanouni P et al. Neurological adverse event profile of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Mov Disord* 2018; 33(5): 843-847. <https://dx.doi.org/10.1002/mds.27401>.
8. Gallay MN, Moser D, Jeanmonod D. MR-guided focused ultrasound cerebellothalamic tractotomy for chronic therapy-resistant essential tremor: anatomical target reappraisal and clinical results. *J Neurosurg* 2020: 1-10. <https://dx.doi.org/10.3171/2019.12.Jns192219>.
9. Gallay MN, Moser D, Rossi F et al. Incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound in essential tremor: cerebellothalamic tractotomy. *Journal of Therapeutic Ultrasound* 2016; 4: 5. <https://dx.doi.org/10.1186/s40349-016-0049-8>.
10. Harary M, Segar DJ, Hayes MT et al. Unilateral Thalamic Deep Brain Stimulation Versus Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *World Neurosurg* 2019; 126: e144-e152. <https://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2019.01.281>.
11. Health Quality Ontario. Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Neurosurgery for Essential Tremor: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2018; 18(4): 1-141.
12. Hori H, Yamaguchi T, Konishi Y et al. Correlation between fractional anisotropy changes in the targeted ventral intermediate nucleus and clinical outcome after transcranial MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: results of a pilot study. *J Neurosurg* 2019; 132(2): 568-573. <https://dx.doi.org/10.3171/2018.10.Jns18993>.
13. Huss DS, Dallapiazza RF, Shah BB et al. Functional assessment and quality of life in essential tremor with bilateral or unilateral DBS and focused ultrasound thalamotomy. *Mov Disord* 2015; 30(14): 1937-1943. <https://dx.doi.org/10.1002/mds.26455>.

14. Iacopino DG, Gagliardo C, Giugno A et al. Preliminary experience with a transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery system integrated with a 1.5-T MRI unit in a series of patients with essential tremor and Parkinson's disease. *Neurosurg Focus* 2018; 44(2): E7. <https://dx.doi.org/10.3171/2017.11.Focus17614>.
15. Jung NY, Park CK, Chang WS et al. Effects on cognition and quality of life with unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurosurg Focus* 2018; 44(2): E8. <https://dx.doi.org/10.3171/2017.11.Focus17625>.
16. Kim M, Jung NY, Park CK et al. Comparative Evaluation of Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Surgery for Essential Tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 2017; 95(4): 279-286. <https://dx.doi.org/10.1159/000478866>.
17. Krishna V, Sammartino F, Cosgrove R et al. Predictors of Outcomes After Focused Ultrasound Thalamotomy. *Neurosurgery* 2020; 87(2): 229-237. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyz417>.
18. Langford BE, Ridley CJA, Beale RC et al. Focused Ultrasound Thalamotomy and Other Interventions for Medication-Refractory Essential Tremor: An Indirect Comparison of Short-Term Impact on Health-Related Quality of Life. *Value Health* 2018; 21(10): 1168-1175. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2018.03.015>.
19. Lipsman N, Schwartz ML, Huang Y et al. MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study. *Lancet Neurol* 2013; 12(5): 462-468. [https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70048-6](https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70048-6).
20. Meng Y, Solomon B, Boutet A et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment of essential tremor: A 2-year outcome study. *Mov Disord* 2018; 33(10): 1647-1650. <https://dx.doi.org/10.1002/mds.99>.
21. Mohammed N, Patra D, Nanda A. A meta-analysis of outcomes and complications of magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor. *Neurosurg Focus* 2018; 44(2): E4. <https://dx.doi.org/10.3171/2017.11.Focus17628>.
22. Pineda-Pardo JA, Urso D, Martinez-Fernandez R et al. Transcranial Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy in Essential Tremor: A Comprehensive Lesion Characterization. *Neurosurgery* 2020; 87(2): 256-265. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyz395>.
23. Pouratian N, Baltuch G, Elias WJ et al. American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery Position Statement on Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound for the Management of Essential Tremor. *Neurosurgery* 2020; 87(2): E126-E129. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyz510>.
24. Schreglmann SR, Krauss JK, Chang JW et al. Functional lesional neurosurgery for tremor: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89(7): 717-726. <https://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2017-316302>.

25. Sinai A, Nassar M, Eran A et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a 5-year single-center experience. J Neurosurg 2019; 1-8. <https://dx.doi.org/10.3171/2019.3.Jns19466>.

26. Zaaroor M, Sinai A, Goldsher D et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor: a report of 30 Parkinson's disease and essential tremor cases. J Neurosurg 2018; 128(1): 202-210. <https://dx.doi.org/10.3171/2016.10.Jns16758>.

Nicht E7 – Publikationssprache Deutsch oder Englisch

1. Benguria -Arrate G, Galnares-Cordero L, Asua Batarrita J. HIFU —High intensity focused ultrasound— en temblor esencial [online]. 2018 [Zugriff: 15.04.2021]. URL: https://www.euskadi.eus/web01-a2aznscp/es/k75aWebPublicacionesWar/k75aObtenerPublicacionDigitalServlet?R01HNoPortal=true&N_LIBR=052097&N_EDIC=0001&C_IDIOM=es&FORMATO=.pdf.

Nicht E8 – Vollpublikation verfügbar oder laufende Studie

1. NIHR HSC. ExAblate Neuro MR guided focused ultrasound for Parkinson's disease, essential tremor and neuropathic pain. 2013.

Anhang B – Suchstrategien

B.1 – Bibliografische Recherche

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to May Week 4 2021,
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update May 28, 2021

#	Searches
1	Essential Tremor/
2	Tremor/
3	(essential adj3 tremor*).ti,ab.
4	or/1-3
5	exp Ultrasonic Therapy/
6	Ultrasonography, Interventional/
7	Magnetic Resonance Imaging, Interventional/
8	(focus* adj3 ultrasound*).ti,ab.
9	(mrgfus* or hifu*).ti,ab.
10	or/5-9
11	and/4,10
12	11 not (exp animals/ not humans.sh.)
13	12 not (comment or editorial).pt.
14	13 and (english or german).lg.

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations May 28, 2021

#	Searches
1	(essential and tremor*).ti,ab.
2	(focus* and ultrasound*).ti,ab.
3	(mrgfus* or hifu*).ti,ab.
4	or/2-3
5	and/1,4
6	5 not (exp animals/ not humans.sh.)
7	6 not (comment or editorial).pt.
8	7 and (english or german).lg.

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2021 May 28

#	Searches
1	essential tremor/
2	(essential adj3 tremor*).ti,ab.
3	or/1-2
4	exp ultrasound therapy/
5	(focus* adj3 ultrasound*).ti,ab.
6	(mrgfus* or hifu*).ti,ab.
7	or/4-6
8	and/3,7
9	8 not medline.cr.
10	9 not (exp animal/ not exp human/)
11	10 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
12	11 and (english or german).lg.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 5 of 12, May 2021
- Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 6 of 12, June 2021

#	Searches
#1	[mh ^"Essential Tremor"]
#2	[mh ^"Tremor"]
#3	(essential NEAR/3 tremor*):ti,ab
#4	#1 or #2 or #3
#5	[mh "Ultrasonic Therapy"]
#6	[mh ^"Ultrasonography, Interventional"]
#7	[mh ^"Magnetic Resonance Imaging, Interventional"]
#8	(focus* NEAR/3 ultrasound*):ti,ab
#9	(mrgfus* or hifu*):ti,ab
#10	#5 or #6 or #7 or #8 or #9
#11	#4 and #10
#12	#11 not (*clinicaltrial*gov* or *who*trialssearch* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so

#	Searches
#13	#12 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
#14	#13 in Cochrane Reviews
#15	#13 in Trials

4. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: *INAHTA*

#	Searches
1	Essential Tremor[mh]
2	Tremor[mh]
3	essential and tremor*
4	#3 OR #2 OR #1
5	Ultrasonic Therapy[mhe]
6	Ultrasonography, Interventional[mh]
7	Magnetic Resonance Imaging, Interventional[mh]
8	focus* and ultrasound*
9	mrgfus* or hifu*
10	#9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5
11	#10 AND #4

B.2 – Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie

((focus AND ultrasound) OR exablate) AND essential tremor

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie

magnetic AND ultrasound AND essential tremor OR exablate AND essential tremor OR mrgfus AND essential tremor OR hifu AND essential tremor OR focus* AND ultrasound AND essential tremor
