

Die Wirkung von Bupranolol bei Patienten mit essentiellen Tremor

F. Gerstenbrand, H. J. Hoppe, C. Kozma,
B. Pfeifer, H. Rainer

In: Betablocker. 1. Betadrenol-Symposium,
Frankfurt 1977. S. 61 - 64.
Hrg. v. K.H. Rahn und A. Schrey.
Urban und Schwarzenberg, München - Wien
Baltimore 1978.

Einleitung

Der essentielle Tremor ist ein Krankheitsbild, das sich durch Haltungstremor, geringen ausgeprägten Ruhetremor an den oberen und unteren Extremitäten sowie auch durch Intentionstremor, durch Tremor des Kopfes, des Kinns und auch des Rumpfes äußert und vor allem an den oberen Extremitäten lokalisiert ist. Welche Veränderungen im Nervensystem für dieses monosymptomatische Krankheitsbild verantwortlich sind, konnte bis heute nicht voll geklärt werden. Bisher ließen sich keine spezifischen neuropathologischen Schäden feststellen. Der Tremor tritt verstärkt unter emotionellem Streß, bei Erregung und physischer Ermüdung auf.

In den letzten 10 Jahren erschienen zahlreiche Veröffentlichungen über die Wirkung von β -Blockern bei essentiellen Tremor. Mehrere Autoren haben berichtet, daß durch die Behandlung mit β -Blockern, insbesondere mit Propranolol (Winkler 1974, Sinn 1975, Tolosa 1975, Teravainen 1976), der essentielle Tremor günstig zu beeinflussen ist.

Andere Autoren konnten den positiven Therapieeffekt mit dieser Medikamentengruppe bestätigen (Forster 1973, Sweet 1974). In einer der berichteten Studien wurde bei 20 Patienten mit essentiellen Tremor Bupranolol im Doppelblindverfahren therapeutisch angewendet. Dem

vorliegenden Bericht liegen die ausgewerteten Behandlungsergebnisse von 18 Patienten zugrunde. 2 Patienten erschienen nicht regelmäßig zu den vorgesehenen Kontrolluntersuchungen und wurden daher bei der Auswertung der Studie nicht berücksichtigt.

Die Diagnose eines essentiellen Tremors wurde gestellt, wenn fünf Kriterien erfüllt waren, und zwar: manifester Tremor seit mindestens einem Jahr, vorwiegend in Form eines Haltungstremors, Fehlen von Parkinson-Symptomen, Ausschluß von Alkohol als ätiologischer Ursache sowie einer Schilddrüsenfunktionsstörung und eines medikamentös bedingten Tremors wie durch Lithium etc.

Patienten und Behandlungsmethode

Unter den 18 Patienten mit essentiellen Tremor waren 14 Männer und 4 Frauen. 6 Patienten waren älter als 60 Jahre, die anderen waren unter 50 Jahre alt. Bis auf 5 lag bei allen Patienten ein hereditär essentieller Tremor vor.

Die 4 bis 5 Wochen dauernde Studie wurde unter Doppelblindbedingungen mit Placebo im Cross-over-Verfahren ambulant durchgeführt (Abb. 1). Nach der Voruntersuchungsphase, in die Diagnosestellung, internistische Untersuchung zum Ausschluß einer Kontraindikation

V = VORUNTERSUCHUNGSPHASE

B = BUPRANOLOL

P = PLACEBO

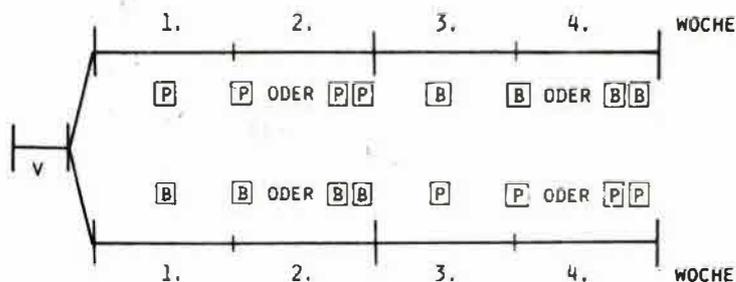


Abb. 1. Programm der Studie.

gegen β -Blocker-Therapie, Laboruntersuchungen etc. fielen, wurden die 18 Patienten randomisiert in die Gruppen I und II eingeteilt.

Gruppe I (11 Patienten), erhielt täglich morgens eine Tablette Placebo für eine Woche. In der zweiten Woche erfolgte bei 10 Patienten dieser Gruppe eine Verdoppelung der Dosis. Bei einem weiteren Patienten wurde die Dosissteigerung aus medizinischen Überlegungen nicht durchgeführt.

In der dritten Woche erhielten die Patienten 100 mg, in der vierten Woche 200 mg Bupranolol pro Tag. Die 7 Patienten der Gruppe II begannen in der ersten Woche mit der Tagesdosis von 100 mg Bupranolol. In der zweiten Woche wurde eine Steigerung der Tagesdosis (mit Ausnahme eines Patienten) auf 200 mg durchgeführt. In der zweiten Periode von 14 Tagen erhielten die Patienten eine bzw. zwei Tabletten Placebo.

Alle behandelten Patienten wurden verpflichtet, in wöchentlichem Abstand die Klinik aufzusuchen. Es wurden die folgenden 5 Untersuchungen durchgeführt: und zwar Tremor-Rating durch den Arzt, der motorische Test nach Grünberger, der Stecktest, ein Schreib- und Zeichentest sowie die Hamilton-Skala zur Beurteilung

der Angst. Täglich zu gleichen Tageszeit hatten die Patienten eine Selbstbeurteilung des Tremors durchzuführen, einen Schreib- und Zeichentest anzufertigen und Selbstbeurteilung von eventuellen Angstreaktionen zu vermerken.

Ergebnisse

In der Auswertung der Studie wurden alle durchgeführten Testuntersuchungen zusammengefaßt, die in ihrem Ergebnis durch den Tremor beeinflußt werden können, den Tremor aber nicht direkt zu messen vermögen. Als Besserung wurde eine Minderung des Tremors um mehr als 10% gegenüber der Placebo-Behandlung gewertet.

Im Tremor-Rating des Arztes, in dem Ruhezhaltens- und Intentionstremor beurteilt wurden, ergab sich, daß bei insgesamt 13 Patienten eine Besserung einer der Tremorformen im Vergleich von Placebo zu Bupranolol zugunsten des β -Blockers eingetreten war. Bei 8 Patienten hatte der Ruhetremor, bei 6 der Haltungstremor und bei 8 der Intentionstremor abgenommen. Als Besserung wurde angesehen, wenn die in der Tremorbeurteilung vergebenen Punkte eine Änderung um mehr als 25 Prozent aufwiesen.

Beim motorischen Test nach Grünberger verbesserten sich 8 Patienten, das sind 44% (Abb. 2). Im Stecktest zeigte sich unter Bupranolol bei 7 Patienten eine Verbesserung gegenüber Placebo, das entspricht 39% des Patientenkollektivs.

Beim Schreib- und Zeichentest verminderte sich der Tremor nach Gabe von Bupranolol im Vergleich zu Placebo bei 12 Patienten (67%). Die Abbildung 3 zeigt die Besserung im Zeichentest bei einer Patientin vor der Studie, nach Placebo und nach der Bupranolol-Behandlung (Abb. 3). Die Besserung im Schreib- und Zeichentest der gleichen Patientin zeigt die Abbildung 4. Gegenüber den wöchentlichen Testkontrollen in der Klinik, die in Anwesenheit des Arztes erfolgten, ergaben sich bessere Resultate im Schreib- und Zeichentest, der zu Hause durchgeführt wurde.

Bei der Auswertung der täglichen Selbstbeurteilung des Tremors durch den Patienten zeigte sich bei 8 Patienten eine Verbesserung nach Gabe von Bupranolol (Abb. 5).

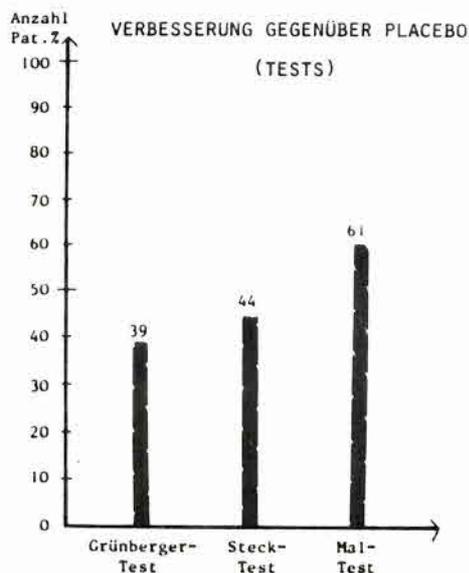
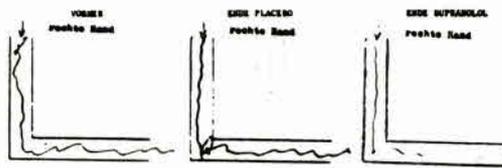
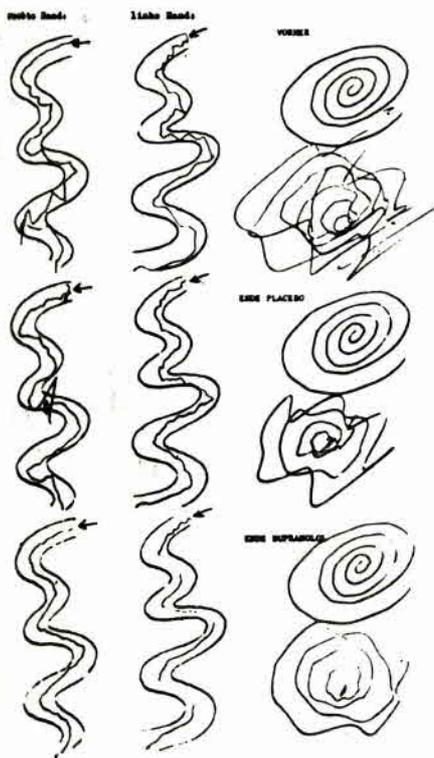


Abb. 2. Prozentualer Anteil des Patientenkollektivs, der nach den Testergebnissen eine Verbesserung unter Bupranolol-Therapie gegenüber Placebo erreichte (n = 18).



VORHER
~~mengen ist nicht möglich~~

ENDE PLACEBO
~~mengen ist nicht möglich~~

ENDE BUPRANOLOL
~~mengen ist nicht möglich~~

Abb. 4. Zeichen- und Schreibtest der Patientin H. L. vor Beginn der Studie, am Ende der Placebophase und am Ende der Behandlungsphase mit Bupranolol.

Abb. 3. Zeichentest der Patientin H. L. vor Beginn der Studie, am Ende der Placebophase und am Ende der Behandlungsphase mit Bupranolol.

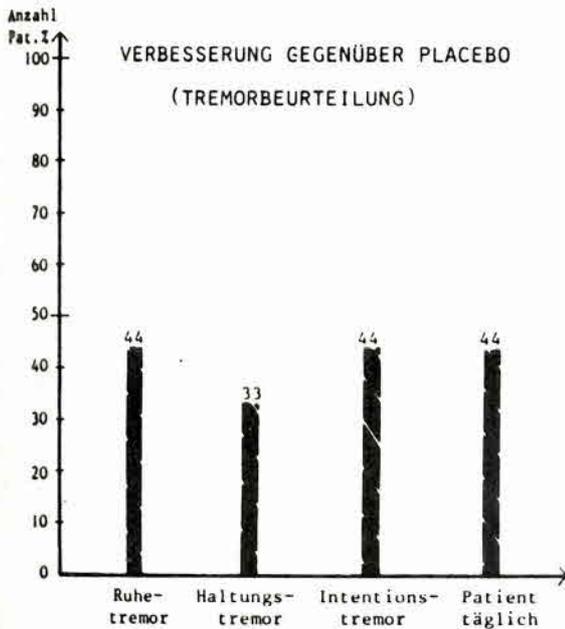


Abb. 5. Prozentualer Anteil des Patientenkollektivs, bei dem nach Beurteilung des Arztes und des Patienten eine Verbesserung des Tremors nach Bupranolol-Behandlung im Vergleich zu Placebo erzielt wurde.

11 Patienten zeigten aufgrund der Gesamtbeurteilung durch den Arzt durch die Bupranolol-Medikation eine deutliche Minderung des

Tremors. 15 Patienten gaben als Gesamteindruck über den Behandlungserfolg in den beiden Therapiephasen an, daß ihr Tremor unter Bupranolol deutlich schwächer (als unter Placebo) ausgeprägt war. Insgesamt wurde eine positive Wirkung von Bupranolol dann angenommen, wenn von drei Kriterien (Arzt-Rating, Patienten-Selbstbeurteilung und zusammengefaßte Testergebnisse) zwei eine deutliche Besserung des Tremors erkennen ließen. Nach dieser Bewertungsmethode ergab sich bei 10 von 18 Patienten eine positive Wirkung von Bupranolol im Vergleich zu Placebo (Abb. 6).

Nach den Ergebnissen der Hamilton-Skala (Angst) und der täglichen Selbstbeurteilung der Patienten auf mögliche Angstreaktionen wurde beobachtet, daß bei 8 bzw. 5 Patienten eine Verminderung der Angstsymptome nach Bupranolol-Gabe eintrat.

Im einzelnen ist zu vermerken, daß bei einem Patienten der Tremor unter dem Einfluß von Bupranolol gänzlich verschwunden war, zwei Patienten konnten wieder deutlich schreiben („wie schon seit 40 Jahren nicht mehr“). Eine Patientin konnte wieder ihren Haushaltsbeschäftigungen nachgehen, was vor der Studie nur in stark

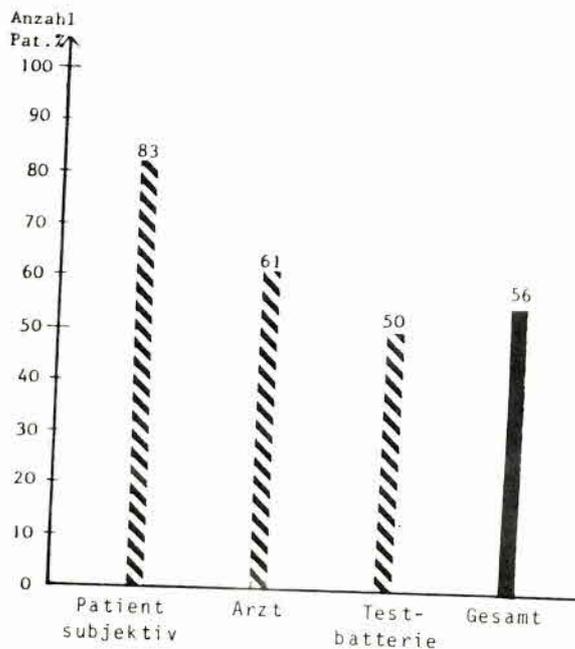


Abb. 6. Prozentualer Anteil der Patienten ($n = 18$), der insgesamt eine Verbesserung unter Bupranolol-Therapie nach den angegebenen Kriterien erreichte.

eingeschränkter Form möglich war. 11 der 18 Patienten wollten spontan Bupranolol weiternehmen.

An Nebenwirkungen haben die Patienten über leichten Schwindel, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Ein- und Durchschlafstörungen, vermehrtes Träumen und Kopfschmerzen berichtet, Beschwerden, die durchwegs vorübergehend waren und nur von einem Patienten als störend empfunden wurden. Ein Großteil der Patienten erwähnte das Gefühl einer inneren Ruhe und Gelassenheit.

Diskussion

Die berichteten Resultate lassen sich mit den Behandlungsergebnissen vergleichen, die Winkler und Mitarbeiter (1974) bei Patienten mit essentiellen Tremor nach Behandlung mit Propranolol in einer Tagesdosis von 60 bis 240 mg feststellen konnten. Unter Verwendung eines Akzelerometers hat der Autor bei 75% der Patienten eine Verbesserung des Tremors feststellen können. Dupont und Mitarbeiter (1973) konn-

ten bei Verwendung eines Zeichen- und Schreibtests, Steekttests sowie Arzt- und Patientenbeurteilung in einem zweimonatigen Doppelblindversuch mit Propranolol (Tagesdosis 120 mg) bei 20 von 30 Patienten mit essentiellen Tremor eine Besserung des Tremors beobachten. Bei 5 dieser Patienten war der Tremor fast vollständig verschwunden.

In einer noch notwendigen ergänzenden Untersuchung sollte die Dosis-Wirkungs-Beziehung von Bupranolol in der Behandlung des essentiellen Tremors und die Wirkung bei prolongierter Therapie näher untersucht werden. Es fehlen außerdem vergleichende Studien zwischen Bupranolol und anderen β -Blockern.

Zusammenfassung

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Doppelblindstudie, in der Patienten mit essentiellen Tremor mit Bupranolol behandelt wurden, ließ sich bei 10 von 18 Patienten eine deutliche positive Wirkung auf den Tremor feststellen. Die tägliche Dosis betrug 100 bis 200 mg Bupranolol. Die Behandlungsergebnisse lassen außerdem auf eine anxiolytische Wirkung des β -Blockers schließen. In einer weiteren Studie sollte die individuelle therapeutische Dosis und das Verhalten bei Langzeitanwendung von Bupranolol untersucht werden.

Literatur

- Dupont, E. H., J. Hansen and M. A. Dalby: Treatment of benign essential tremor with propranolol. *Acta Neurol. Scand.* 49, 75-84 (1973)
- Foster, J. B., B. P. Longley and E. G. Steward-Wynne: Propranolol in essential tremor. *Lancet* I, 1455 (1973)
- Sinn, M. und R. Schiffer: Die Behandlung des essentiellen Tremors mit Propranolol. *Akt. neurol.* 2, 37-41 (1975)
- Sweet, R. D., J. Blumberg, J. E. Lee and McDowell: Propranolol treatment of essential tremor. *Neurology (Minneapolis)* 24, 64-67 (1974)
- Teravainen, H., R. Fogelholm and A. Larsen: Effect of propranolol on essential tremor. *Neurology* 26, 27-30 (1976)
- Tolosa, E. G. and R. B. Leowenson: Essential tremor: Treatment with propranolol. *Neurology* 1041 (1975)
- Winkler, G. F. and R. R. Young: Efficacy of chronic propranolol therapy in action tremors of the familial, senile or essential varieties. *N. Engl. Med.* 290, 984-988 (1974)

Betablocker

I. Betadrenol-Symposion,
Frankfurt 1977

Herausgegeben
von K. H. Rahn
und A. Schrey

Urban &
Schwarzenberg

Betablocker. 1. Betadrenol-Symposion, Frankfurt 1977. Hrsg. von Karl Heinrich Rahn , Alfred Schrey. Erscheinungsjahr: 1978., Verlag/Ort: München , Wien , Baltimore : Urban u. Schwarzenberg., Mit 122 Abb. u. 55 Tab. VII, 122 S. OPbd. m. Schutzumschlag. 28x20 cm. (Versandstufe 1). - sehr gut erhalten

Prof. Dr. K.H. Rahn:

Erscheinungsdatum 1978.