

Behandlung des durch Parkinsonsche Krankheit bedingten Tremors mit Bupranolol

F. Gerstenbrand, H.-J. Hoppe, C. Kozma und J. Rainer

Neuronen des hinteren Anteils des ventrolateralen Thalamuskerns geben, gleichsam als „Schrittmacher“, rhythmische, synchrone, tremorgene Impulse via thalamokortikale Bahnsysteme zur motorischen Rinde ab. Diese Aktivität des Thalamus wird beim Gesunden durch dopamin gesteuerte Hemmung von striothalamischen Neuronen ausbalanciert. Durch Degeneration von Zellen der Substantia nigra entsteht beim Parkinson-Syndrom ein Dopamindefizit, das zu einer Überaktivität der striothalamischen Neuronen führt und sich in der Erscheinung des Ruhetremors äußert.

Wie beim physiologischen und beim essentiellen Tremor vergrößert sich auch beim Parkinson-Tremor die Amplitude durch emotionelle Belastung und durch Infusion von Adrenalin, Noradrenalin oder Isoprenalin. Der Mechanismus der Tremorantwort auf emotionelle Belastung ist allerdings noch nicht genau geklärt. Jung und Hassler konnten 1960 nachweisen, daß bei präfrontaler Leukotomie die emotionell bedingte Verstärkung des Tremors unterdrückt wird.

Es gibt aber auch eine Reihe von Hinweisen auf einen Zusammenhang zwischen einer gestörten Funktion der *Formatio reticularis* und dem Parkinson-Tremor. Die einzige reversible Situation, in der der Tremor verschwindet, ist der Schlaf, der in enger Beziehung zum retikulären System des Hirnstamms steht. Barkroft (1952) konnte die Wirkungslosigkeit von Adrenalininfusionen auf den Tremor bei schlafenden Parkinson-Kranken nachweisen. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, daß die durch Emotionen hervorgerufene Verschlechterung des Tremors durch kortikotugale Beeinflussung auf das retikuläre System entsteht.

Marsden und Mitarbeiter haben 1966 einen zusätzlichen, bis jetzt noch nicht geklärten Aspekt in die Diskussion über die Ursachen des

In: Betablocker. 1. Betadrenol-Symposium Frankfurt 1977. S. 65-68.
Hrg. v. K.H. Rahn und A. Schrey, Urban u. Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore 1978.

Tremors gebracht. Von den Autoren wird die Hypothese aufgestellt, daß in der Peripherie β -adrenerge Rezeptoren existieren, die im Rahmen der Tonusregulierung den physiologischen Tremor rückkoppelnd über das ZNS beeinflussen.

Die Wirksamkeit von Emotionen, Adrenalin, Noradrenalin und Isoprenalin auf den Tremor hat Barkroft schon 1952 veranlaßt, auf die Möglichkeit hinzuweisen, adrenerge Rezeptorenblocker in die Behandlung des Tremors einzuführen. Herring berichtete 1964 von einer leichten Verbesserung des Parkinson-Tremors nach i. v. Applikation von Pronethalol, dem mittlerweile wegen karzinogener Wirkung bei Mäusen aus dem Handel gezogenen Alderlin. Owen und Marsden (1965) konnten in einer kontrollierten Studie nachweisen, daß Propranolol die durch Adrenalin verursachte Verschlechterung des Parkinson-Tremors aufzuheben vermag. Derselbe Effekt zeigte sich auch bei oraler Verabreichung dieses β -Blockers. Elf von sechzehn untersuchten Patienten zeigten eine signifikante Verbesserung, doch schwankten die Ergebnisse stark.

Andererseits fand Vas ein Jahr später keinen signifikanten Unterschied zwischen i. v. Applikation desselben β -Blockers und einem Placebo, genauso wie auch Strang (1965), der keinen deutlichen therapeutischen Effekt nachweisen konnte. Während Owen und Marsden eine Doppelblindstudie mit 90 mg β -Blocker pro Tag und Langzeit-Tremorregistrierung über Stunden durchführten, hat Strang seine Untersuchungsergebnisse aus einer Studie unter Einfachblindbedingungen mit verschiedenen hoher Dosierung (60-90 mg pro Tag) und mit Tremorregistrierung vor und 3 Minuten nach i. v. Injektion ermittelt. Owen und Marsden kamen zu dem Schluß, daß der psychische Streß durch die Manipulation am Patienten zu sehr den Effekt der

Wirksubstanz überlagert und daß es innerhalb einer derart kurzen Zeitspanne nicht möglich ist, einen signifikanten Erfolg zu beobachten.

Sandler (1975) berichtet, daß Oxprenolol keine signifikante Wirkung auf den Tremor hat, Thompson (1972) fand das Gegenteil.

In unserer derzeit noch nicht abgeschlossenen Studie an zehn Patienten mit Parkinson-Syndrom wird die Wirksamkeit von Bupranolol auf den Parkinson-Tremor geprüft. Die Untersuchung ist als randomisierte Doppelblindstudie konzipiert. Alle Patienten waren auf ein Levodopa-Präparat (Madopar[®], Sinemet[®]) als Basistherapie eingestellt.

Bei der Auswahl der Patienten galt als Kriterium das Vorliegen eines Parkinson-Syndroms – ein medikamentös bedingtes Parkinson-Syndrom wurde ausgeschlossen – mit einer Verlaufszeit von über einem Jahr. Ausgeschlossen wurden außerdem beidseitig stereotaktisch operierte Patienten, Parkinson-Patienten mit bestehender oder vorangegangener psychotischer Reaktion, Patienten mit Epilepsie, mit Levodopa-Dyskinesie und mit internistischen Kontraindikationen.

Während der Studie, die insgesamt vier Wochen dauerte, behielten die Patienten ihre individuelle Levodopa-Medikation bei. Alle Patienten wurden nach den Ergebnissen der Anamnese, einer neurologischen und einer internistischen Untersuchung einschließlich der Laborwerte zum Ausschluß einer Kontraindikation ausgewählt und erklärten die freiwillige Teilnahme an der Studie.

An speziellen Prüfmethode wurden täglich die Selbstbeurteilung von Tremor und Emotion sowie Schreib- und Zeichentest durchgeführt. Wöchentlich überprüfte der Arzt Tremor, Rigor, Akinesie und Vegetativum nach einer 4stufigen Rangskala. Außerdem wurden wöchentlich der

motorische Test nach Grünberger, der Durchstreichetest nach Brickenkamp, der Drehtest nach Berger, der Hölzchenstecktest und zur Beurteilung der Angstreaktion die Hamilton-Skala durchgeführt.

Im Cross-over-Verfahren unter Doppelblindbedingungen erhielten die Patienten 2 Wochen Bupranolol und 2 Wochen Placebo. Dabei wurde in der ersten Woche täglich morgens entweder 100 mg Bupranolol (1 Tabl.) oder Placebo verabreicht. Abhängig vom Prüfergebn wurde die Dosis in der zweiten Woche auf 2 Tabl. erhöht. In der dritten Woche wurde die Dosis je nach Gruppe auf 1 Tabl. Placebo oder Bupranolol herabgesetzt und in der vierten Woche auf 2 Tabl. erhöht, falls es das Untersuchungsergebnis erforderte (Abb. 1).

Zur Zeit des Berichtes liegen die Untersuchungsergebnisse von 5 Patienten vor. In der Auswertung ist dann eine Besserung angenommen worden, wenn es zur Minderung der Symptomatik in einem Ausmaß von mindestens 25% gegenüber den Werten nach Placebogabe gekommen ist. Die Parkinson-Symptomatik wurde in 4 Schweregrade unterteilt (0–IV).

Im folgenden sollen die 5 Fälle kurz im Detail angeführt werden, wie sie sich nach der Beendigung des Cross-over-Verfahrens analysieren ließen. Es wurde die Beurteilung des Tremors in den Mittelpunkt gestellt, aber auch der Gesamtzustand und die emotionelle Wirkung wurden analysiert.

Fall 1: J. L., 40 Jahre, männl. Seit 7 Jahren Parkinson-Syndrom, Grad II, Tremorform. Einstellung auf 200 mg Bupranolol. Subjektiv und objektiv leichte Besserung des Ruhetremors (25%), leichte Besserung des Haltungstremors (25%). Keine Besserung des Gesamtzustandsbildes, mäßige anxiolytische Wirkung.

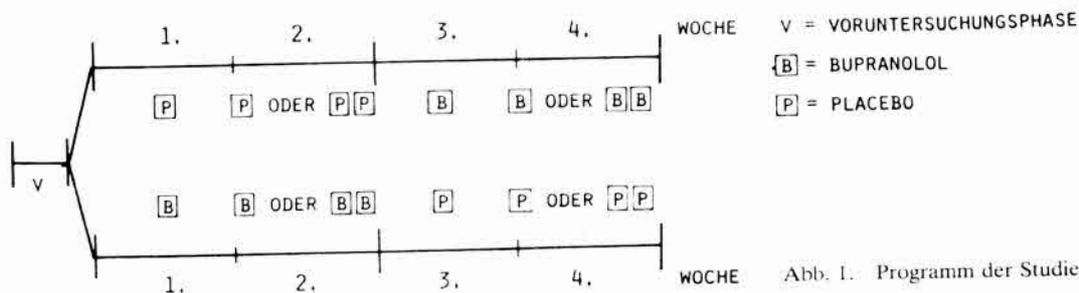


Abb. 1. Programm der Studie.

Fall 2: H. A., 51 Jahre, weibl. Seit 8 Jahren Parkinson-Syndrom, Grad II, Tremorform. Einstellung auf 100 mg Bupranolol. Subjektiv und objektiv deutliche Besserung des Ruhetremors (65%), deutliche Besserung des Haltungstremors (50%), leichte Besserung des Gesamtzustandsbildes, mäßige anxiolytische Wirkung.

Fall 3: H. D., 56 Jahre, weibl. Seit 8 Jahren Parkinson-Syndrom, Grad II, gemischte Form. Einstellung auf 200 mg Bupranolol. Subjektiv leichte, objektiv deutliche Besserung des Ruhetremors (50%), leichte Besserung des Haltungstremors (25%), gute Besserung der gesamten Parkinson-Symptomatik, ausgeprägte anxiolytische Wirkung.

Fall 4: N. G., 62 Jahre, weibl. Seit 10 Jahren Parkinson-Syndrom, Grad III, Tremorform. Einstellung auf 200 mg Bupranolol. Subjektiv und objektiv deutliche Besserung des Haltungstremors (50%), des Ruhetremors (30%), leichte Besserung der übrigen Parkinson-Symptome, leichte anxiolytische Wirkung.

Fall 5: S. K., 51 Jahre, weibl. Seit 3 Jahren Parkinson-Syndrom, Grad III, gemischte Form. Einstellung auf 200 mg Bupranolol. Subjektiv leichte, objektiv deutliche Besserung des Ruhetremors (50%) und des Haltungstremors (50%), gute Besserung der übrigen Parkinson-Symptomatik, leichte anxiolytische Wirkung.

An Nebenwirkungen gaben zu Beginn der Behandlung mit Bupranolol von den 5 in der Studie belassenen Patienten 2 leichten Schwindel und Müdigkeit an, 1 Patient klagte über Appetitminderung, 1 Patient über Kopfdruck. In den Laborkontrollen nach Ende der Studie fanden sich keine pathologischen Veränderungen.

Die folgenden 2 Abbildungen zeigen das Gesamtergebnis der mit Bupranolol behandelten Parkinson-Patienten im Vergleich zu Placebo (Abb. 2, 3). Eine deutliche Besserung des Ruhetremors zeigten 4 von 5 Patienten, bei 2 Patienten verbesserte sich in befriedigendem Ausmaß auch der Haltungstremor. In der Tremor-Selbstbeurteilung gaben 4 von 5 Patienten eine Besserung an. Aus der Analyse der subjektiven Beurteilung des allgemeinen Zustandes ergab sich, daß alle 5 Patienten eine Besserung angaben, die bei 3 als gut, bei 2 als leicht zu bezeichnen war. Im Arzt-Rating zeigten 4 von 5 Patienten eine Besserung, davon 2 mit gut faßbarer Form. In

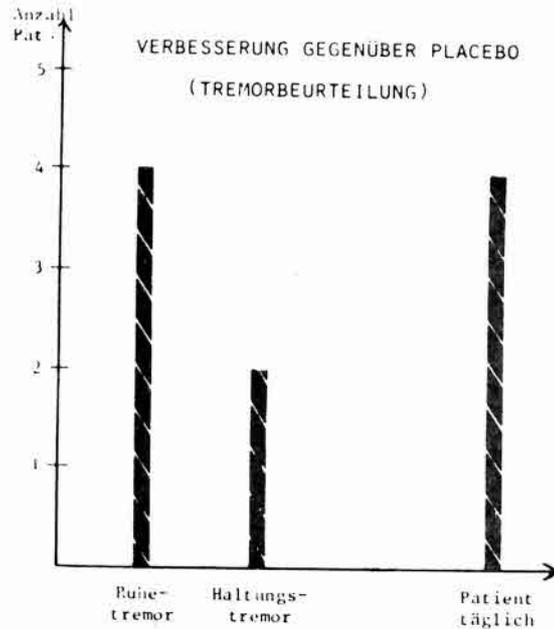


Abb. 2. Anzahl der Patienten, bei denen sich der Parkinson-Tremor durch Bupranolol-Behandlung im Vergleich zu Placebo verbessert hat (n = 5).

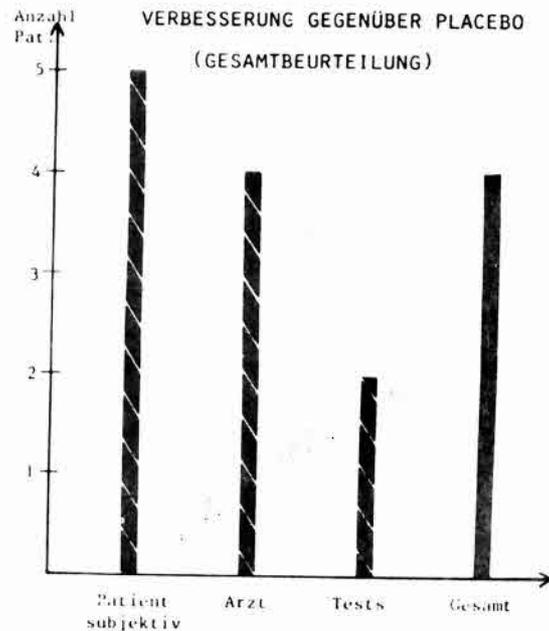


Abb. 3. Anzahl der Patienten, bei denen sich in der Gesamtbeurteilung eine Verbesserung durch Bupranolol-Behandlung im Vergleich zu Placebo ergeben hat (n = 5).

den verschiedenen motorischen Tests waren 2 der 5 Fälle in ihrer Parkinson-Symptomatik gebessert. In der Gesamtbeurteilung (Selbst-Rating, Arzt-Rating, Tests) ließ sich in 4 Fällen

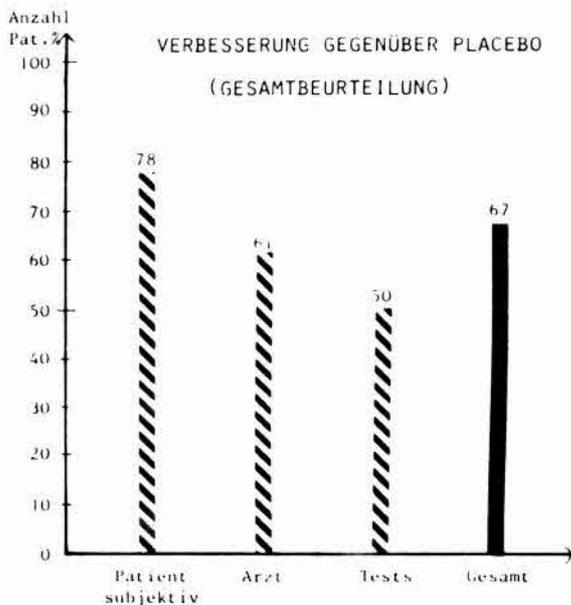


Abb. 4

eine Besserung der Parkinson-Symptome feststellen. Alle 5 Patienten verlangten nach Abschluß der Studie spontan das Medikament zur Weiterbehandlung.

Bei 2 Patienten außerhalb der 5 analysierten Fälle wurde die Studie abgebrochen, da sie eine Bradykardie zeigten. Nach Öffnung des Schlüssels ergab sich, daß beide Patienten 100 mg Bupranolol erhalten hatten. Beide hatten sowohl subjektiv als auch objektiv nach einer Woche Behandlung eine deutliche Verbesserung des Ruhetremors gezeigt. Sie bedauerten sehr, das Medikament nicht mehr weiternehmen zu dürfen. Wir beabsichtigen, diesen Patienten unabhängig von der Studie auf Bupranolol in niedrigerer Dosis einzustellen.

Abschließend ist zu sagen, daß die bisherigen Ergebnisse in der Behandlung mit Bupranolol beim Parkinson-Tremor weitgehend den von Abramsky und Mitarbeitern (1971) und auch den von Kissel und Mitarbeitern (1974) mitgeteilten Resultaten entsprechen.

Die Kombination von Levodopa mit einem β -Blocker in der vorliegenden Studie mit Bupranolol erbrachte einen zusätzlichen therapeutischen Effekt auf den Parkinson-Tremor gegenüber einer Levodopa-Monotherapie.

Literatur

1. Abramsky, O., Carmon, A., Lavy, S.: Combined Treatment of parkinsonian tremor with propranolol and Levodopa. *J. neurol. Sci.* 14, 491-494 (1971).
2. Barcroft, H., Peterson, E., Schwab, R. S.: Action of adrenaline and noradrenaline on the tremor in Parkinson's disease. *Neurology* 2, 154 (1952).
3. Herring, A. B.: Action of pronethalol on parkinsonian tremor. *Lancet* II, 1964.
4. Jung, R., Hassler, R.: The extrapyramidal motor system. *Handbook phys. neurophys.* 2, 1960.
5. Kissel, P., Tridon, P., André, J. M.: Levodopa-propranolol therapy in parkinsonian tremor. *Lancet* 3, 1974.
6. Marsden, C. D., Owen, D. A. L.: Mechanisms underlying emotional variation in parkinsonian tremor. *Neurology* 17, 711-715 (1967).
7. Marsden, C. D., Foley, T. H., Owen, D. A. L., McAllister, R. G.: Peripheral β -adrenergic receptors concerned with tremor. *Clin. sci.* 53, 65 (1967).
8. Owen, D. A. L., Marsden, C. D.: Effect of adrenergic β -blockade on parkinsonian tremor. *Lancet* 1965 Dez., 1259-1262.
9. Sandler, M., Calne, D. B., Findley, L. J.: Oxprenolol on levodopa in parkinsonian patients. *Lancet* 1, 1975.
10. Strang, R. R.: Clinical trial with a beta-receptor antagonist (propranolol) in Parkinsonism. *Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 28, 1965.
11. Thompson, M. K.: Effect of oxprenolol on parkinsonian tremor. *Lancet* 8, 1972.

Betablocker

1. Betadrenol-Symposium,
Frankfurt 1977

Herausgegeben
von K. H. Rahn
und A. Schrey

Urban &
Schwarzenberg

Betablocker. 1. Betadrenol-Symposium, 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