

*Originalien***Therapie des essentiellen Tremors unter besonderer Berücksichtigung der Verwendung von Beta-Blockern**

F. Gerstenbrand, D. Klingler und W. Poewe

Neurologische Universitätsklinik Innsbruck (Vorstand: Prof. Dr. F. Gerstenbrand) und Neurologisch Psychiatrische Abteilung des Allgem. öffentlichen Krankenhauses der Stadt Linz (Vorstand: Prim. Dr. D. Klingler)

Therapy of Essential Tremor with Special Reference to the Use of Beta-Adrenergic Blocking Agents

Zusammenfassung. Die medikamentöse Therapie des essentiellen Tremors (ET) hat mit Einführung der Betablocker einen wesentlichen Fortschritt erfahren. Nach einem Überblick über die pharmakologischen Eigenschaften der Betablocker wird über betablockierende Substanzen wie Propranolol, Oxprenolol, Sotalol und Metoprolol berichtet, die in kontrollierten Studien verwendet wurden, als auch über die eigenen Ergebnisse mit dem nichtkardioselektiven Betablocker Propranolol an 51 Patienten mit einem ET, mit Bupranolol bei 18 Patienten und schließlich über die Ergebnisse mit einem neuen Betablocker LT 31-200 (Sandoz). Die Besserungsrate für Propranolol, Bupranolol und LT 31-200 beträgt beim ET ca. 65%. Die Verabreichung der Tagesdosis von Bupranolol und LT 31-200 einmalig morgens stellt einen Vorteil dar. In einer Dosierung, die für den ET einen optimalen Wirkungsbereich bedeutet, sind bei Berücksichtigung der Kontraindikationen für Betablocker die Nebenwirkungen von geringem Ausmaß. Ein Absetzen der Betablocker soll nur allmählich erfolgen.

Einleitung

Sehr zahlreich und mannigfaltig waren die bisherigen Therapieversuche, den essentiellen Tremor (ET) zu beeinflussen. Dementsprechend unterschiedlich sind die berichteten Therapieergebnisse. Chlordiazepoxyd [15], Medazepam [61] sowie andere Tranquilizer [18] führen ebenso wie Alkoholgenuß [28, 43, 55, 61] zu einer Verminderung des Tremors. Aber auch das linsäurereiche Öl der Kürbiskerne sollte einen positiven Effekt auf den familiären Tremor haben [37]. Vergebliche Versuche wurden dagegen mit dem Belladonna-Gesamtextrakt [54] und Anticholinergika [24, 41] mit Amantadine [15], Pyridoxin und Tryptophan [45] sowie mit Monosodiumglutamat, einer Vorstufe der GABA [2], ebenso wie mit Laevodopa-Präparaten

unternommen. Laevodopa kann sogar zu einer Verstärkung des Tremors führen [5, 50].

Außerhalb der medikamentösen Behandlung des ET hat Shee befriedigende Resultate mit verhaltenstherapeutischen Methoden, vor allem mit der progressiven relaxierenden Technik von Jacobson, beobachtet und dies 1972 mitgeteilt [61].

Durch stereotaktische Eingriffe im ventrolateralen Thalamuskern und im hinteren Subthalamus konnten Riechert und Richter [55] in 98% der so behandelten Patienten eine wesentliche Besserung erzielen, in einzelnen Fällen davon hat sich nach den Autoren der ET gänzlich beseitigen lassen. Ähnlich positive Ergebnisse berichten Bertrand et al. [7] und Blacker et al. [8]. Heute gilt allerdings die Meinung, daß wegen der teilweise günstigen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten eine chirurgische Intervention nur bei schweren Fällen in Erwägung gezogen werden soll, und zwar dann, wenn alle medikamentösen Behandlungsversuche keinen befriedigenden Erfolg gezeigt haben, bzw. eine medikamentöse Therapie aus interistischen Gründen nicht möglich ist.

In den letzten 10 Jahren haben in der Therapie des ET die Betablocker zunehmend eine zentrale Stellung erlangt. Ihre hohe positive Erfolgsrate bei geringen bzw. fehlenden Nebenwirkungen stellen sie heute an die erste Stelle der Behandlungsmöglichkeiten des ET.

Therapie des ET mit Betablockern

Aufgrund positiver Berichte von Owen und Marsden [49] über die Anwendung des Betablockers Propranolol bei Parkinson-Patienten wurde von Dupont 1965 [17] die gleiche Substanz bei Patienten mit einem ET erstmalig mit gutem Erfolg angewendet. Eine Besserung des ET hat auch Sevitt [59] bei Patienten gefunden, die Propranolol aus einer kardialen Indikation erhielten. In einer weiteren kontrollierten Studie konnte Sevitt [60] die positiven Resultate bestätigen. Oxprenolol wurde von Corbett [13] und Thomson [68] als wirksam auf den ET erkannt. Pindolol haben Teraväinen et al. [67] und Bupranolol Gerstenbrand et al. [25] beim ET mit gutem Erfolg verwendet.

Die Wirkungsweise der Substanzen mit betablokierendem Effekt auf den ET, ebenso wie auf andere Tremorformen im Rahmen von extrapyramidalen Erkrankungen ist bisher nicht aufgeklärt. Die Existenz adrenerger Betarezeptoren im Gehirn wird als gesichert angesehen [1, 3, 9, 12, 34, 38]. Im Tierexperiment ließ sich feststellen, daß einige zentral ausgelöste adrenerge Funktionen durch Betablocker wieder aufgehoben werden können [12, 34, 42, 63]. Betablocker gelangen über eine passive Diffusion in das Gehirn. Dabei erreicht Propranolol, eine sehr lipophile Substanz, in kürzerer Zeit höhere Konzentrationen im Gehirn als bspw. das weniger lipophile Oxprenolol, das wegen seiner sowohl membranstabilisierenden Wirkung als auch Lipophilie pharmakologisch eine Zwischenstellung unter den Betablockern einnimmt [13]. Aufgrund chininähnlicher, membranstabilisierender und anästhetischer Eigenschaften, aber auch durch chemisch erfaßbare Metaboliten, wie dies z.B. beim Propranolol der Fall ist, wird für verschiedene blockierende Substanzen eine zentrale, unspezifisch sedierende Wirkungsweise angenommen [63, 3, 13, 34].

Die vergleichbare Wirkung von Atenolol, Propranolol und Sotalol auf den ET veranlaßte Jefferson et al. [23] zur Annahme, daß es eher nicht die membranstabilisierende und chininähnliche Eigenschaft der Substanzen sein dürfte, die den Effekt bewirkt. Sotalol, mit nahezu fehlender membranstabilisierender Eigenschaft [64], hat die gleiche Wirkung auf den ET wie Propranolol mit seiner guten membranstabilisierenden Aktivität. Atenolol und Sotalol erreichen dazu auch bei einer Langzeitverabreichung kaum nennenswerte Konzentrationen im Zentralnervensystem [16, 24]. Bei der gleichen Studie äußern Jefferson et al. [3] die Meinung, daß Betablocker vermutlich primär auf periphere Beta-2-Adrenorezeptoren in den Muskelfasern oder Muskelspindeln wirksam sind, zumal Atenolol ein Beta-1-Blocker, bei gleicher Wirkung auf die Herztätigkeit, wie Propranolol und Sotalol, praktisch keinen Einfluß auf den ET zeigen. Practolol, das die Bluthirnschranke ebenfalls wie Atenolol und Sotalol nahezu nicht passiert, hat wiederum eine gute tranquilisierende Wirkung [34]. Der Umfang, in welchem die drei Komponenten, die spezifische oder unspezifische zentrale Wirkung bzw. die periphere Wirkung mit dem feed-back-Mechanismus an der Wirksamkeit der Betablocker auf den ET beteiligt sind, dürfte bei den einzelnen Betablockern verschieden sein.

Erwähnenswert sind noch die paradoxe Betarezeptoren aktivierende Wirkung der Betablocker, die sogenannte „intrinsic activity“, die zu einem sympathikomimetischen Effekt führt, wie auch die Hemmung der Lipolyse und Glykolyse mit den von Leren et al. [36] beobachteten Nebeneffekten im Sinne der Reduktion der HDL-Lipoproteide im Serum, sowie der Erhöhung der Gesamttriglyzeride und des Harnsäurespiegels.

Der bisher in der Behandlung des ET am häufigsten angewandte Betablocker ist das *Propranolol*. Neben Dupont [17] und Sevitt [59] haben in weiteren kontrollierten Studien Sinn und Schiffter [62], Winkler und Young [72, 73], Murray [46, 47], Morgan [44], Barbeau [5], Rajput [52], Gilligan et al. [26, 27], Pakkenberg [50], Teraväinen et al. [66, 67] und Tolosa und Liewenson [69] die Wirkung von Propranolol auf den ET bestätigt.

Andere Autoren wie Balle [4], Förster et al. [23], Sweet et al. [65] und Scopa et al. [58] konnten demgegenüber die Wirksamkeit von Propranolol nicht nachweisen.

In einer eigenen nicht kontrollierten Studie der letzten 4 Jahre konnte bei 51 mit Propranolol behandelten Patienten mit einem sporadischen als auch familiären ET in 34% der Fälle ein sehr guter Erfolg und bei 45% eine merkliche und zufriedenstellende Reduktion des Tremors erzielt werden. Nur bei 21% blieb der Tremor im wesentlichen unbeeinflusst. Das Optimum der Wirkung von Propranolol wurde in der Regel innerhalb von 2–3 Tagen erreicht. In 9 Fällen war, was später auch unter Bupranolol beobachtet werden konnte, nach 3–4 Wochen eine weitere leichtgradige Besserung eingetreten. Im Laufe der Behandlung konnte nach Wochen und Monaten bei einzelnen Fällen wiederholt die Dosis ohne Wirkungsverlust reduziert werden. Ein 34 Jahre alter Mann hatte nach einer fünfmonatigen erfolgreichen Behandlung Propranolol abgesetzt, ohne daß ein nennenswerter Tremor während der nunmehr dreijährigen Beobachtungszeit aufgetreten war.

Als günstige Dosierung wird für Propranolol eine Tagesdosis von 60–360 mg in 3–4 Einzelgaben angegeben. Die besten Ergebnisse werden aber bei einer Tagesdosis von 120–240 mg berichtet, eine Dosierung, die nach Jefferson et al. [33] die optimale Plasmakonzentration von 20–40 mg/ml (0,077–0,154 $\mu\text{mol/l}$) bedingt. Höhere Dosen, bzw. eine höhere Plasmakonzentration erbrachten nach diesen Autoren in den meisten Fällen keine weitere Besserung.

Bei der genannten Dosierung werden unter Berücksichtigung der Kontraindikationen nur selten, und wenn, nur geringe Nebenwirkungen im Sinne von Bradykardie, Schlafstörungen und Schwindelgefühl beobachtet. Ein signifikanter Blutdruckabfall wird bei der Dosierung von 30–120 mg/d Propranolol nahezu nie beobachtet. Zu Beginn der Therapie kann bei Patienten, die zu hypotonen Reaktionen neigen, diese verstärkt werden. Nach eigenen Erfahrungen stabilisiert sich aber die Tendenz zur hypotonen Kreislaufregulation allmählich.

Nicht gleich zahlreich sind die Berichte über *Oxprenolol*. In einem randomisierten, gekreuzten Doppelblindversuch mit getrennten Kollektiven fand Corbett [13] für Oxprenolol in einer Dosierung von 4×40 –80 mg gegenüber Placebo im Tremorogramm eine statistisch signifikante Besserung auf dem 2%-Niveau. Von 26 Patienten, die in die Studie aufge-

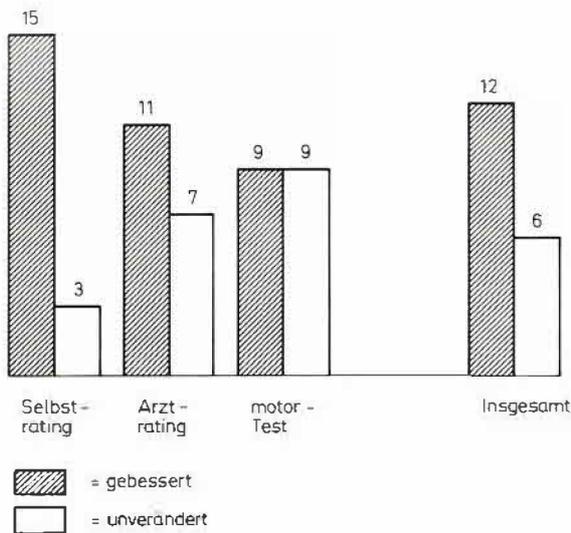


Abb. 1. Besserung des ET bei 18 Patienten unter Bupranolol gegenüber Placebo. Aus Pfeifer 1979 [51]

nommen waren, mußte bei 2 die Substanz wegen der Übelkeit und Schwindel ohne orthostatische Hypotonie vorzeitig abgesetzt werden. An weiteren Nebenwirkungen wurde über Schlaflosigkeit und unangenehme Träume, sowie über Verstopfung und Blähungen berichtet. Corbett konnte übrigens in der gleichen Studie eine statistisch signifikante Besserung des Parkinsontremors durch Oxprenolol nachweisen. Eine Bestätigung für die Wirksamkeit des Oxprenolol auf den ET, in einer Dosierung von 2×40 mg, wird von Thompson erbracht. Das ziemlich lange Wirkungsintervall von Oxprenolol (7 Tage) erklärt Corbett durch die membranstabilisierende Wirkung.

Schon 1971 haben in einer Doppelblindstudie an 25 Patienten Floru et al. [22] über eine deutliche Abnahme des neuroleptisch induzierten Parkinsontremors unter *Bupranolol* berichtet. In einer gekreuzten Doppelblindanordnung wurde von Gerstenbrand et al. [25] bei 18 Patienten die Wirksamkeit von Bupranolol auf den ET untersucht. Die Tagesdosis von Bupranolol betrug 100 mg in der 1. und 200 mg in der 2. Woche, einmal morgens verabreicht. Für die objektive Beurteilung des Behandlungserfolges auf den Tremor wurde neben dem klinischen und Selbst-rating eine Batterie motorischer Tests (Grünberger-Test, Steck-Test, Schreib- und Zeichentest) verwendet. Aus den Resultaten geht hervor, daß eine merkliche Verminderung des Tremors bei 12 von 18 Patienten (67%) mit Bupranolol gegenüber Placebo eintrat (Tabelle 1, Abb. 1). Eine Verschlechterung war in keinem Fall zu beobachten gewesen. Bei 2 Patienten war während der kontrollierten Studie und auch später eine ausgeprägte Schreibstörung praktisch voll abgeklungen, bei einem weiteren Patienten ist der Tremor unter Bupranolol gänzlich verschwunden. Eine Patientin mit starker Beeinträchtigung ihrer Arbeitsfähigkeit konnte unter Bupranolol ihren Haushalt wieder voll versorgen. An Nebenwirkungen kam es ver-

Tabelle 1. Besserung des essentiellen Tremors gegenüber Placebo unter Bupranolol. 0 = keine Besserung, + = Besserung. (Für das Test-Gesamtergebnis und das zusammenfassende Ergebnis mußten 2 der 3 Kriterien positiv sein). Aus Pfeifer 1979 [51]

Pat.-Nr.	Grünberger-Test	Steck-Test	Mal-Test	Test-Gesamtergebnis	Pat.-Rating	Arzt-Rating	Zusammenfassendes Ergebnis
1	0	0	+	0	+	+	+
2	+	+	0	+	+	+	+
3	0	0	+	0	+	+	+
4	0	0	0	0	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+
6	0	0	+	0	+	+	+
7	0	0	+	0	+	0	0
8	+	+	0	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+	+	+
10	0	0	+	0	0	+	0
11	+	+	+	+	+	0	+
12	+	0	+	+	+	0	+
13	0	+	+	+	0	0	0
14	+	0	+	+	+	+	+
15	0	+	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	+	0	0
17	+	0	+	+	+	+	+
18	0	0	0	0	+	0	0
Zus.:	8	7	12	9	15	11	12

einzeln zu Klagen über leichtes Schwindelgefühl, Appetitlosigkeit, Ein- und Durchschlafstörungen, vermehrtes Träumen und Kopfschmerzen. Zwei der Patienten wiesen eine leichte Bradykardie auf. Eine Hypotonie wurde nie festgestellt. Durchwegs ließ sich eine anxiolytische Wirkung von Bupranolol beobachten. Bei den Patienten mit positivem Behandlungsergebnis ist die Bupranolol-Therapie fortgesetzt worden. Weitere klinische Erfahrungen an 12 Patienten außerhalb der kontrollierten Studie haben die gewonnenen Resultate voll bestätigt.

Eine Besserung des ET mit *Sotalol*, dem nicht cardioselektiven Betablocker ohne sympathikomimetischer Eigenwirkung und mit unspezifischer Membranwirkung wurde von Rangel-Guerra [53], Rinne und Kaltaniemi [57] und Teraväinen et al. [67] berichtet. Von Jefferson et al. [32] konnte in einer vergleichenden Studie festgestellt werden, daß durch Bupranolol und Sotalol bessere Ergebnisse als durch Atenolol zu erzielen sind.

Über gute Ergebnisse mit *Metoprolol*, einem cardioselektiven vorwiegend Beta-1-Adrenoceptorenblocker ohne sympathikomimetische Eigenwirkung, wurde bei einzelnen Patienten mit Bronchospasmen, bzw. mit pulmonalen Komplikationen auf Propranolol von Riley und Pleet [56], Newman and Jakobs [48] sowie Britt und Peters [11] berichtet. Einen ausgezeichneten Erfolg bei einem Patienten mit einem sehr schweren ET und Alkoholabusus haben Turnbull und Shaw [70] unter einer Dosierung von 50 mg Metoprolol beobachtet. Während einer Beobachtungszeit von 4-12 Monaten berichtet Ljung [39] über eine Reduk-

tion des essentiellen und familiären Tremors bei 19 von 22 Patienten mit Metoprolol. Die Tagesdosis, in drei Einzelgaben betrug 50 mg. Drei Patienten, die auf Metoprolol nicht ansprachen, zeigten auch mit Propranolol (3mal täglich 40 mg) keinen Erfolg. 2 Fälle wurden aufgrund der Nebenerscheinungen mit Propranolol (Bronchospasmen, Halluzinationen) auf Metoprolol mit gutem Erfolg umgestellt.

In einer weiteren Untersuchung an 11 Patienten mit essentiellem Tremor in Form einer offenen Studie wurde LT 31-200 das Pindololnachfolgepräparat der Firma Sandoz hinsichtlich seiner klinischen Wirksamkeit bei diesem Krankheitsbild untersucht. Es handelt sich bei der verwendeten Substanz um einen nicht selektiven Betaadrenozeptorantagonisten, der im Vergleich zu Propranolol oder Bupranolol eine längere Wirkungsdauer besitzt, so daß eine orale Behandlungsform mit einer einzelnen morgendlichen Dosis möglich ist. Seine betarezeptorblockierende Wirkung im kardiovaskulären System ist ungefähr 10fach stärker

als die von Pindolol oder Propranolol, so daß relativ niedrige Dosen benötigt werden.

Es konnten insgesamt drei Frauen und acht Männer im Alter zwischen 26 und 70 Jahren mit einem essentiellen Tremor der sporadischen (3 Fälle) bzw. der familiären Form (8 Fälle) in einer offenen klinischen Studie über zwei Wochen behandelt werden. Die Substanz wurde in einer Dosierung zwischen 4 und 8 mg als einzelne Morgendosis gegeben. Zur Überprüfung der klinischen Wirksamkeit wurde neben einem ärztlichen Tremorrating, sowie einem Selbstratingsystem der Patienten eine motorische Testbatterie nach Schuhfried angewandt. Der psychologische Status wurde an Hand der Zung-Skala für Depression vor und nach der Behandlungsphase beurteilt. Regelmäßige Puls- und Blutdruckkontrollen wurden durchgeführt, ebenso wie Kontrollen der einschlägigen Laborparameter vor und nach der Behandlungsphase.

Bei 10 der 11 Patienten konnte eine Besserung des

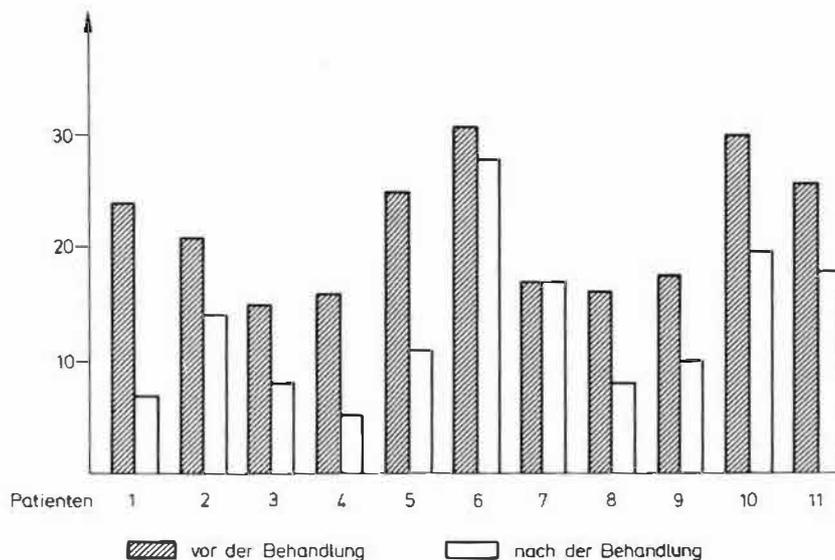


Abb. 2. Zusammengefaßte Ergebnisse des ärztlichen Tremorratings, sowie des Selbstratings bei 11 Patienten mit essentiellem Tremor vor und nach 14tägiger Behandlung mit LT 31-200

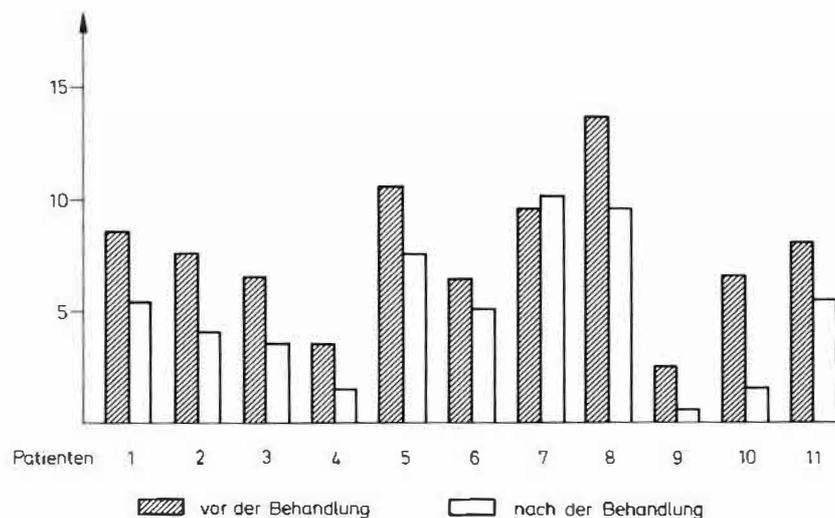


Abb. 3. Ergebnisse des „Steadiness-Tests“ nach Schuhfried (Ordinate gleich Zahl der elektrischen Kontakte während der Untersuchungszeit). Abnahme des Score bedeutet Tremorabnahme bei 11 Patienten mit essentiellem Tremor vor und nach 14tägiger Behandlung mit LT 31-200

Tremors nach 14tägiger Behandlungszeit festgestellt werden (Abb. 2). Das Ausmaß der klinischen Besserung war bei einem der 10 gebesserten Patienten als mäßig zu bezeichnen, bei allen anderen als gut. In gleicher Weise kam es in den tremor-abhängigen Teilen der motorischen Testbatterie zu einer Besserung bei 10 der 11 behandelten Patienten (Abb. 3).

Bei keinem der behandelten Patienten wurden Veränderungen in den Routinelaborparametern nach der Behandlungsphase gefunden. Auch blieben unerwünschte Kreislauffeffekte wie Hypotonie oder Bradykardie aus. Bei 2 der behandelten Patienten bestand eine labile Hypertonie, die sich während der Untersuchung günstig beeinflussen ließ. Nur 1 Patient klagte bei einer Dosis von 8 mg täglich über Schwindelgefühl.

Diskussion

Aus den bisherigen Erfahrungen ist, wie einleitend festgestellt, das Schwergewicht der Behandlung des ET auf die medikamentöse Therapie zu legen. Dabei stehen heute ohne Zweifel die verschiedenen betablockierenden Substanzen im Vordergrund der Auswahl. Nur in schweren Fällen sollte bei erfolgloser Behandlung mit Medikamenten oder bei bestehender Kontraindikation für eine medikamentöse Therapie eine stereotaktische Intervention durchgeführt werden.

Von den betablockierenden Substanzen konnten mit Propranolol und Bupranolol bisher die meisten Erfahrungen in der Behandlung des ET gewonnen werden. Zwischen Propranolol und Bupranolol besteht eine Ähnlichkeit in der chemischen Struktur. Es ist auch die Wirksamkeit auf den ET vergleichbar. Die Besserung des ET unter Bupranolol in 67% nach eigenen Untersuchungen entspricht den positiven Ergebnissen unter Propranolol, wie sie von Winkler und Young [72, 73], Dupont et al. [17], Sinn und Schiffter [62] sowie Sevitt [59, 60] berichtet wurden. Die Dosierung von Propranolol liegt zwischen 120 und 240 mg bei dreimaliger Verteilung über den Tag. Eine einmalige Verabreichung von Propranolol am Tag scheint nur selten zufriedenstellend zu wirken. Die Dosierung von Bupranolol liegt zwischen 100 und 200 mg, ebenfalls mehrmals auf den Tag verteilt. Mit dieser Substanz wurde jedoch in der eigenen Studie auch durch einmalige Tagesration der gewünschte Erfolg erzielt.

LT 32-200 (Sandoz), das chemisch unterschiedlich zu den zwei vorgenannten Substanzen ist, zeigt nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen beim ET eine dem Propranolol und Bupranolol vergleichbare Wirkung. Der Wirkungseffekt scheint allerdings in Korrelation zu den Nebenerscheinungen günstiger zu sein. Es liegen bisher außer der eigenen Studie keine weiteren Untersuchungen vor. Die Tagesdosis von LT 31-200 liegt zwischen 4 und 8 mg, einmal morgens verabreicht.

Ob Propranolol, Bupranolol bzw. Sotalol, Oxprenolol oder andere nicht cardioselektive Betablocker,

wie Pindolol, Alprenolol, Timolol, Lt 31-200 etc. ohne oder mit sympathikomimetischer Eigenwirkung oder cardioselektiven Substanzen, wie Metoprolol, Atenolol etc. der Vorzug gegeben werden soll, ist derzeit noch nicht eindeutig zu sagen. Vergleichende Studien über die Einzelsubstanzen liegen in ausreichender Form noch nicht vor. Ebenso ist auch über die Langzeitwirkung aller dieser Präparate noch keine entsprechende Erfahrung vorhanden. Murray [47] berichtet über eine Beobachtungszeit von 2-4 Jahren bei 21 Patienten, die wegen eines ET mit Propranolol behandelt wurden. Ausgezeichnet war der Erfolg innerhalb der genannten Zeit bei 4 Patienten, gut bei weiteren 4 und gering bis mäßiggradig bei 10 Patienten. Die Wirksamkeit von Propranolol zeigte im Laufe der Zeit eine Tendenz zur Abnahme, wie auch die Ansprechbarkeit mit zunehmendem Alter abnahm. Pakkenberg [50] hat bei 8 von 12 Patienten eine Besserung nach 2 Jahren mit 120 mg Propranolol täglich beobachten können. Nach eigenen Erfahrungen mit Propranolol aber auch mit Bupranolol läßt sich bei einzelnen Fällen ein bleibender Stabilisierungseffekt auf den ET durch Betablocker feststellen. So konnte in einem Fall mit wesentlicher Besserung auf Propranolol nach Monaten die Betablockertherapie abgesetzt werden, ohne daß eine Verschlechterung eintrat.

Bei einem Teil der Patienten mit ET zeigt sich nach eigenen Erfahrungen in der 3. und 4. Woche bei gleichbleibender Dosierung von Propranolol, Bupranolol und LT 31-200 ein weiterer Besserungseffekt, was Corbett [13] auch für Oxprenolol feststellen konnte. Nach dieser Zeit war bei Einzelfällen auch eine Dosisreduktion möglich. Dies steht allerdings im Widerspruch zu den schon genannten Ergebnissen von Murray [47] und denen von Floru et al. [22], die über eine Abnahme der Wirksamkeit im genannten Zeitraum berichtet haben.

An Nebeneffekten durch die Betablockertherapie mit günstiger Auswirkung ist die Angabe über das Eintreten einer inneren Ruhe und Gelassenheit sowie einer Besserung des Allgemeinbefindens zu vermerken, was mit dem anxyolitischen Effekt der betablockierenden Substanzen erklärt wird. Die unerwünschte Nebenerscheinung von Propranolol, Bupranolol und LT 31-200 in den angegebenen Dosierungen sind nach eigenen Erfahrungen gering und führen fast nie zur Unterbrechung der Behandlung. Unter Bupranolol ist gelegentlich ein leichtes Schwindelgefühl, Appetitlosigkeit, Ein- und Durchschlafstörungen sowie vermehrtes Träumen zu beobachten, ebenso vorübergehend eine leichte Bradykardie. Ein Abfall der Blutdruckwerte wird in der genannten Dosierung nicht zum Problem, dies allerdings unter Berücksichtigung der Kontraindikationen für nicht cardioselektive Betablocker. Bei Vorliegen eines Asthma bronchiale wird der Betablocker Metoprolol empfohlen [56, 48, 11]. Das Betaadrenorezeptorenblocker-Entzugssyndrom mit Tachycardie, Schwitzen, Tremor und allgemeinem Unwohlsein dürfte, wie dies von Kristensen

et al. [35] gezeigt werden konnte, auf einen Anstieg des Trijodthyronins zurückzuführen sein. Ein nicht abruptes Absetzen betablockierender Substanzen ist daher zu empfehlen.

Literatur

- Alexander RW, Davis JN, Lefkowitz RJ (1975) Direct identification and characterisation of β -adrenergic receptors in rat brain. *Nature (Lond)* 285: 437
- Andermann F, Vanasse M, Wolfe LS (1976) Shuddering attacks in children: essential tremor and monosodium glutamat. *N Engl J Med* 295 (3):174
- Bainbridge JG, Greenwood DT (1971) Tranquillizing effects of propranolol demonstrated in rats. *Neuropharmacology* 10:453
- Balla JI (1973) Treatment of essential tremor with propranolol. *Lancet* 1:205
- Barbeau A (1969) L-dopa therapie in Parkinson's disease. A critical review of nine years experience. *Can Med Assoc J* 101:791-800
- Berger M. Ein einfaches Gerät zur Qualifizierung der Diadochokinese. *Neurologie Innsbruck* (bisher noch nicht veröffentlicht)
- Bertrand C, Hardy J, Molina-Negro P, Martinez SN (1969) Tremor of attitude. *Confinia Neurologica* 31:37-41
- Blaeker HM, Bertrand C, Martinez N, Hardy J, Molina-Negro P (1968) Hypotonia accompanying the neurosurgical relief of essential tremor. *J Nerv Ment Dis* 147:49-55
- Bloom FE, Hofer BJ, Siggins GR (1972) Norepinephrine mediated cerebellar synapses: a model system for neuropsychopharmacology. *Biol Psychiatry* 4:157
- Brickenkamp R (1962) Aufmerksamkeitsbelastungstest. Test d-2 Göttingen, Hofegete
- Britt CW Jr, Peters BH (1979) Metoprolol for Essential Tremor. *N Engl J Med* 301 (6):331
- Brunner H (1978) Zur Pharmakologie der Betablocker. In: Kielholz P (Hrsg) *Betablocker und Zentralnervensystem*. Huber, Bern Stuttgart Wien, S 11-19
- Corbett JL (1978) Die Behandlung des essentiellen und des Parkinsontremors mit Oxprenolol. In: Kielholz P (Hrsg) *Betablocker und Zentralnervensystem*. Huber, Bern Stuttgart Wien, S 203-222
- Critchley E (1949) Observation on essential (heredofamilial) tremor. *Brain* 72:113-136
- Critchley E (1972) Clinical manifestations of essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 35:365-372
- Day MD, Hemsworth BA, Street JA (1977) The central uptake of β -adrenoceptor antagonists. In: *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 29, Supplement 52
- Dupont E (1976) The effect of beta-adrenergic blockade (Propranolol) on different tremors. *Adv Clin Pharmacol* 12:65-71
- Dupont E, Hanses HJ, Dalby MA (1973) Treatment of benign essential tremor with propranolol. *Acta Neurol Scand* 49:75-84
- Floru L (1971) Klinische Behandlungsversuche des lithiumbedingten Tremors durch einen Beta-Rezeptorenantagonisten (Propranolol) *Int Pharmacopsychiatry* 6:197-222
- Floru L, Tegler J (1974) Therapeutische Behandlung der Beta-Rezeptorenblockade bei lithiumbedingtem Tremor. *Med Welt* 25(11):450
- Floru L (1977) Die Anwendung Beta-blockierender Substanzen in der Psychiatrie und Neurologie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 45(2):112-127
- Floru L, Brosteanu ER, Lehmann E, Schottenfeld Y (1979) Die Behandlung des neuroleptikabedingten Tremors mit dem Beta-Blocker Bupranolol. *Arzneim Forsch* 29(1):142
- Forster JB, Longley BP, Stewart-Wynne EG (1973) Propranolol in essential tremor. *Lancet* 1:1455
- Garvey HL, Ram N (1975) Comparative antihypertensive effects and tissue distribution of β -adrenergic blocking drugs. In: *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 194:220-233
- Gerstenbrand F, Hoppe HJ, Kozma C, Pfeifer B, Rainer H (1978) Die Wirkung von Bupranolol bei Patienten mit essentiellem Tremor. In: Rahn KH, Schrey H (Hrsg) *Betablocker. Erstes Betadrenol Symposium Frankfurt 1977*. Urban und Schwarzenberg, Wien München Baltimore, S 61-64
- Gilligan B (1972) Propranolol in essential tremor. *Lancet* 2:980
- Gilligan B, Veale JL, Wodaek J (1972) Propranolol in the treatment of tremor. *Med J Aust* 1:320-2
- Growdon JH, Shahani BT, Young RR (1975) The effect of alcohol on essential tremor. *Neurol (Minneapolis)* 25:259-262
- Grünberger J (1967) Klinisch-psychologische Teststudie an Alkoholkranken (Test zur Prüfung der Motorik). In: Kryspin-Exner K (Hrsg) *Die offene Anstalt für Alkoholkranken in Wien-Kalksburg*. Verlag Brüder Hollinek, Wien, S 139-154
- Hamilton M (1976) Hamilton Anxiety Scale. In: Guy W (ed) *ECIDEN Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rev Ed Rockville, Maryland, p 193-8
- Imhof PR (1976) Die Betablocker - Gegenwart und Zukunft. Schweizer W (ed) Huber, Bern Stuttgart Wien, S 39
- Jefferson D, Jenner P, Marsden CD (1979) Beta-adrenoceptor antagonists in essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42(10):904-9
- Jefferson D, Jenner P, Marsden CD (1979) Relationship between plasma propranolol concentration and relief of essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42(9):831-7
- Koella WP (1978) Die zentralen Wirkungen der Betablocker - anatomische, physiologische und pharmakologische Befunde. In: Kielholz P (Hrsg) *Betablocker und Zentralnervensystem*. Huber, Bern Stuttgart Wien, S 20-34
- Kristensen BO, Steiness E, Weeke J (1979) The pathogenesis of propranolol-withdrawal syndrome in essential hypertension. *Clin Sci* 57 Suppl 5:417-420
- Leren P, Helgeland A, Holme I, Foss PO, Hjermmann I, Lund-Larsen PG (1980) Effect of propranolol and prazosin on blood lipids. *Lancet* V:4-6
- Lieb J (1980) Linoleic acid in the treatment of Lithium toxicity and familial tremor. *Prostaglandins Med* 4:275-9
- Livett BG (1973) Histochemical visualisation of peripheral and central adrenergic neurones. *Br Med Bull* 29:93
- Ljung O (1979) Treatment of essential Tremor with Metoprolol *N Engl J Med* 301(18):1005
- Lydtin H, Lohmöller G (1977) *Beta-Rezeptoren-Blocker*. Aesopus-Verlag, München
- Magee KR (1965) Essential tremor. *Diagnoses and treatment*. *Clin Med* 1:33-41
- Margules LD (1969) Noradrenergic synapsis for the suppression of feeding behavior. *Life Sci* 8:693
- Minor L (1925) Über hereditären Tremor. *Zbl Ges Neurol Psychiatry* 99:586-633
- Morgan MH, Hewer RL, Cooper R (1973) Effect of the beta blocking agent Propranolol on essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 36:618-624
- Morris CE, Prange AJ, Hall CD, Weiss E (1972) Inefficacy of tryptophan/pyridoxin in essential tremor. *Lancet* 2:165-6
- Murray TJ (1972) Treatment of essential tremor with Propranolol. *Can Med Assoc J* 107:984-6
- Murray TJ (1977) Long-term therapy of essential tremor with Propranolol. *Can Med Assoc J* 115(9):892-4
- Newman RP, Jakobs L (1980) Metoprolol in essential tremor. *Arch Neurol* 37:596-7
- Owen DAL, Marsden CD (1965) Effect of adrenergic beta-blockade on Parkinsonian tremor. *Lancet* 2:1259-1962
- Pakkenberg H (1972) Propranolol in essential tremor. *Lancet* 1:633
- Pfeifer B (1979) *Essentieller Tremor. Klinik und Therapie*. Inaugural-Dissertation. Med Fakultät der Albert Ludwig-Universität Freiburg i.B.
- Rajput AH (1972) Propranolol in essential tremor. *Lancet* 1:117
- Rangel-Guerra R (1974) Treatment of benign essential tremor with a beta-adrenergic blocking agent (sotalol). *Excerpta Med* 341:62-6

54. Riebold G (1940) Über die Behandlung des familiären Tremors, der Multiplen Sklerose und der Paralysis agitans mit Radix Belladonnae Teep. *MMW* 87:1183-84
55. Riechert T, Richter D (1972) Operative Behandlung des Tremors der Multiplen Sklerose und des essentiellen Tremors. *MMW* 114:2025-28
56. Riley T, Pleet AB (1979) Metoprolol tartrate for essential tremor. *N Engl J Med* 301(12):663
57. Rinne UK, Kaltaniemi P (1974) Sotalol in the treatment of essential tremor. *Excerpta Med* 341:56-61
58. Scopa J, Longley BP, Forster JB (1973) Beta-adrenergic blockers in benign essential tremor. *Current Therapeutic Research* 15:48-51
59. Sevitt J (1971) The effect of adrenergic beta-receptor blocking drugs on tremor. *Practitioner* 207:677-8
60. Sevitt J (1974) A comparison of propranolol and benzhexol in essential tremor. *Practitioner* 213:91-6
61. Shee JC (1972) Propranolol in essential tremor. *Lancet* 1:111
62. Sinn M, Schiffner R (1975) Die Behandlung des essentiellen Tremors mit Propranolol. *Acta Neurol* 2:37-41
63. Speizer Z, Weinstock M (1973) The influence of propranolol on abnormal behaviour induced in rats by prolonged isolation - an animal model for mania. *Br J Pharmacol* 48:348
64. Stanton HC, Kirchgessner T, Parmenter F (1965) Cardiovascular pharmacology of two new beta adrenergic receptor antagonists. In: *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 149:172-1982
65. Sweet RD, Blumberg J, Lee JE (1974) Propranolol treatment of essential tremor. *Neurol (Minneap)* 24:64-7
66. Teräväinen H, Fogelholm R, Larsen A (1976) Effect of propranolol on essential tremor. *Neurol (Minneap)* 26:27-30
67. Teräväinen H, Larsen A, Fogelholm R (1977) Comparison between the effects of pindolol and propranolol on essential tremor. *Neurol (Minneap)* 27:439-442
68. Thompson MK (1978) Oxprenolol in der Behandlung des Tremors senilis. In: Kielholz P (ed) *Betablocker und Zentralnervensystem*. Huber, Bern Stuttgart Wien, S 223-6
69. Tolosa ES, Liewenson RB (1975) Essential tremor: Treatment with propranolol. *Neurol (Minneap)* 25:1041-44
70. Turnbull DM, Shaw DA (1980) Metoprolol in essential tremor. *Lancet* 1:95
71. Wake A (1974) Treatment of essential tremor by behaviour therapy. Use of Jakobson's progressive relaxation method. *Psychiatr Neurol Jpn* 76:509-517
72. Winkler GF, Young RR (1971) Propranolol also for tremors. *Med World New* 12:32
73. Winkler GF, Young RR (1974) Efficacy of chronic propranolol therapy in action tremor or familial, senile of essential varieties. *N Engl J Med* 290:984-8
74. Zung WWK (1971) A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics* 12:371

Univ.-Prof. Dr. F. Gerstenbrand
Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck
Anichstraße 35
A-6020 Innsbruck