

*Ergebnisse und Kasuistik*

**Der essentielle Tremor, Phänomenologie und Epidemiologie**

F. Gerstenbrand, D. Klingler und B. Pfeiffer

Universitätsklinik für Neurologie Innsbruck (Vorstand: Prof. Dr. F. Gerstenbrand) und Neurologisch-Psychiatrische Abteilung des Allgemeinen öffentlichen Krankenhauses Linz (Vorstand: Prim. Dr. D. Klingler)

## Essential Tremor: Phenomenology and Epidemiology

**Zusammenfassung.** Symptomatik, Verlauf und Epidemiologie des essentiellen Tremors (ET) werden nach eingehender Analyse des Krankheitsbildes von 84 Patienten aus einem Kollektiv von 430 Fällen mit einem Tremor besprochen. Bevorzugt waren vom Tremor die oberen Extremitäten, weniger der Kopf und die unteren Extremitäten, selten Rumpf, Kinn, Augenlider und Mund betroffen. Ruhe- und Haltungstremor zeigten sich deutlich stärker als der Intentionstremor. Die Abgrenzung zum Parkinsontremor, wie auch zum zerebellären Tremor ist in den meisten Fällen problemlos. Mitunter ergeben sich Schwierigkeiten in der Differentialdiagnose zum psychogenen Tremor sowie zum Unfalls- oder Kriegszittern. Der senile Tremor wurde wegen seiner gleichartigen Symptomatik, Lokalisation und Verlaufsförmigkeit als ET des Alters aufgefaßt und in der epidemiologischen Analyse dem ET eingegliedert. Eine Gipfelprägung um das 15. und 60. Lebensjahr ist beim Auftreten des ET zu erkennen. In der Vererblichkeit finden sich im eigenen Beobachtungsgut Variabilitäten. In einzelnen Familien mit einem ET war die Krankheit nur bei männlichen Mitgliedern aufgetreten, bei anderen ET-Familien bestand eine abgeschwächte Penetranz. Die Mehrheit der Familien mit ET wies jedoch eine autosomal dominante Vererbung auf. Obwohl bei keinem der untersuchten Patienten eine Invalidität entstand, war ein Drittel stark, der Rest durch den Tremor leicht behindert. Auf die moderne Behandlungsmöglichkeit des ET wird in einer weiteren Arbeit eingegangen.

---

Obwohl die Symptomatik des Essentiellen Tremors (ET) keine schweren Ausfälle hervorruft, wird in vielen Fällen die Lebensqualität des Betroffenen beeinträchtigt, mitunter kann es sogar zur Invalidität kommen. Durch die Fortschritte in der Parkinsontherapie mit Einführung der Laevodopa-Substitutionsbehandlung sind Fragen der Differentialdiagnose zwi-

sehen ET und Tremordominanzform des Parkinsonsyndroms aktuell geworden. Patienten mit einem ET fürchten an einer Parkinsonerkrankung zu leiden und rasch invalid zu werden, andererseits kann es bei nicht exakter diagnostischer Abgrenzung zum Parkinson, durch eine Behandlung mit Laevodopapräparaten zur Verschlechterung der ET-Symptomatik kommen. Schließlich ist es durch die Möglichkeiten einer erfolgreichen medikamentösen Intervention berechtigt, das bis jetzt therapiemäßig nicht als sehr erfolgreich geltende Krankheitsbild des ET in seiner klinischen Symptomatik aber auch in den epidemiologischen Gegebenheiten darzulegen. Daneben scheint es wichtig, die örtliche Häufung von Fällen mit einem ET aufzuzeigen und auf die Kombination dieses Krankheitsbildes mit anderen neurologischen Erkrankungen hinzuweisen.

In dem Begriff des ET werden nicht nur familiär auftretende Fälle, sondern auch sporadisch nachweisbare Erkrankungen subsummiert. Synonyma für den ET sind Morbus Minor, Tremophilie, für die Untergruppe der familiären Form erbliches Zittern, essentieller heredodegenerativer Tremor und Tremor essentialis hereditaris. Im anglo-amerikanischen Sprachgebrauch wird die Bezeichnung hereditary tremor, tremor of attitude, nervous tremor, essential (heredofamilial) tremor und action tremor verwendet. In der französischen Literatur finden sich Bezeichnungen wie Tremblement héréditaire, Tremblement essentiel (type Minor), Tremblement isolé und Tremblement des dégénérés.

Das sogenannte erbliche Zittern wurde von Most bereits 1836 [39] angeführt. Parkinson allerdings hat schon 1817 [44], Chareot 1876 [6] zwischen dem Tremor der Paralysis agitans und der senilen Variante des ET unterschieden. Die ersten eingehenden Beschreibungen haben Dana 1877 [10] bzw. Eulenburg 1887 [14] niedergelegt, die Erbllichkeit des ET wurde von Flatau 1908 [16] und Pelnar 1913 [45] nachgewiesen. Minor hat in den Zwanzigerjahren in verschiedenen Publikationen, zuletzt 1936 [36] die meisten klinischen Fälle erfassen können. Deswegen erhielt die Krankheit auch den Namen Morbus Minor. Vom

Autor wurden Langlebigkeit und Kinderreichtum in Familien mit einem ET besonders erwähnt. Dies hat Kehrer [28] allerdings bestritten. Wichtige Übersichtsarbeiten haben Taranto [55], Critchley [8], Hassler [25] und Marshall [35] veröffentlicht.

### Symptomatologie und Verlauf

Das einzige Symptom dieser Krankheit ist das unwillkürliche Zittern von Extremitäten, Rumpf, Kopf aber auch des Kinns, der Zunge und des Kehlkopfes bzw. der Stimmlippen. Die Diagnose eines ET läßt sich durch Lokalisation, Frequenz und die Dynamik des Tremors sowie durch die Begleitbefunde festigen. Der ET beginnt im Allgemeinen an den Fingern und Händen und greift dann auf die übrigen Anteile der oberen Extremitäten zum Teil aber auch auf Kopf und Augenlider über, Zunge, periorale Muskel und Larynx sind bei manchen Patienten ebenfalls betroffen und bedingen die zitterige Sprache. Die unteren Extremitäten sowie der übrige Körper werden selten erfaßt. Der Tremor kann aber auch nur auf einen Körperteil, zumeist auf beide oberen Extremitäten beschränkt bleiben oder den Muskulus mentalis betreffen [17, 20, 57, 58], eine Form die Ganner und Vonburn [18] als erbliches Kinnzittern in einer Tiroler Talschaft beschrieben haben. Relativ häufig kommt ein isolierter Kopftremor vor [16, 36, 37].

Nach Marshall [35] ist der ET ein verstärkter physiologischer Tremor, der zuerst intermittierend bei Aufregung auftritt, um dann im Laufe der Zeit in eine Kontinuität ohne Unterbrechung überzugehen. Die Frequenz des Tremors nimmt bei langsam größer werdender Amplitude mit zunehmendem Alter ab. Beim Kind bzw. Jugendlichen beträgt die Frequenz 8 Hz, bei Erwachsenen 10 Hz und beim senilen Tremor ca. 5–6 Hz [35]. Nach Flatau [16], Hassler [25], Sigwald und Mannier [52], Larsson und Sjörgen [32] sowie Koch [30] liegt die Frequenz zwischen 4–12, meistens jedoch zwischen 4–6 Schwingungen pro Sekunde.

In der Dynamik ist der ET in erster Linie ein Haltungstremor. Bei intendierten Bewegungen kann es zu einer beträchtlichen Zunahme, in manchen Fällen bis zum Ausfahren und Schleudern kommen [5]. Der Bewegungsablauf bleibt aber zielbezogen. Der Ruhetremor ist nicht immer vorhanden. Gegenüber dem Haltungs- und Intentionstremor ist er jedoch weniger deutlich ausgeprägt. Der Tremor tritt besonders durch Spreizen der Finger und Hochheben der Arme in Predigerhaltung hervor, was Guyot et al. [21] als „Attitude du sermet“ bezeichnet. Durch sensible, sensorische und emotinelle Reize verstärkt sich das Zittern erheblich, bzw. tritt erst überhaupt in Erscheinung, so bei Streßsituationen, bei der Untersuchung oder wenn sich der Patient beobachtet fühlt. Der Tremor wird durch Bewegungen die Präzision erfordern [12, 16, 23, 27, 40] verstärkt, auch durch körperliche Anstrengungen, Adrenalin, Koffein, Ni-

kotin und durch Chinin, ferner durch die Kohabitation und durch Temperaturveränderungen [7, 16, 33, 40]. Der ET kann in Ruhe sistieren, im Schlaf erlischt er jedoch immer [4, 12, 25, 35]. Klucke [29] und Koch [30] beschrieben Tagesschwankungen mit morgendlichem Maximum.

Der ET zeigt eine Progredienz die verschieden stark ist, aber auch fehlen kann. Vor allem im Alter kann eine Verschlechterung auftreten und die Progredienz zunehmen. Neben psychischer Ablenkung ist es der Alkohol, der den ET auch über längere Perioden bessern kann. Bei längerem bzw. laufendem Alkoholgenuß kommt es allerdings in Folge einer toxischen Tremorkomponente zur Verstärkung des ET.

Der ET wird häufig von einer Hypotonie der Muskulatur, dagegen nie von einer Hypertonie begleitet. Sonstige klinische Begleitsymptome fehlen. Liquor und EEG sind normal. Die Computertomographie ergibt keine Hinweise auf Veränderungen in den extrapyramidalen Zentren. Eine gelegentlich feststellbare Hirnatrophie ist altersäquat.

Spezielle psychische Veränderungen sind im allgemeinen nicht vorhanden. Bei manchen Patienten stellt sich aber durch die Belastung des Tremors eine depressive Verstimmung ein. Die Patienten mit ET zeigen Tendenzen zur Isolation [20], was wieder eine Verstärkung des Tremors hervorruft. Eine Demenz oder andere organische Wesensveränderungen sind für den ET atypisch, können aber Folge eines begleitenden arteriosklerotischen oder senilen Hirnprozesses sein.

Das Erkrankungsalter des ET liegt nach Elsässer [13] bei 40% der Patienten vor dem 10. Lebensjahr, bei mehr als 50% vor dem 20. Lebensjahr. Feldmann [15] konnte ähnliches feststellen. Ein Erkrankungsbeginn nach der 5. Dekade führt zu Schwierigkeiten in einer differentialdiagnostischen Abgrenzung zum senilen Tremor, der allerdings von manchen Autoren dem ET als Altersvariante zugerechnet wird. Damit verschiebt sich naturgemäß das Haupterkrankungsalter. Critchley [8] und Sutherland et al. [54] verzeichneten ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 35 Jahren. Larsson und Sjörgen [32] errechneten das Haupterkrankungsalter auf das 50. Lebensjahr, wobei als spätestes Beginn des Tremors das 70. Lebensjahr festgestellt wurde. Hornabrook und Nagurney [26] beobachteten bei einer Papua-Population ebenfalls einen späten Krankheitsbeginn, ohne daß vom Autor der senile Tremor abgegrenzt wurde.

Der ET wird häufig nur zufällig entdeckt, da der Patient den Arzt meist aus einem anderen Grund aufsucht. Das liegt zum großen Teil an dem geringen Krankheitswert, den die Patienten, vor allem bei der familiären Form dem Tremor beimessen. Dagegen bezeichnen die selteneren, solitär erkrankten Patienten, speziell „sensible Personen“, den Tremor meist als sehr störend. Wahrscheinlich liegt die Morbiditätsrate des ET viel höher als angenommen wird, wie dies aus den Zahlen von Larsson und Sjörgen [32]

mit einer Krankheitshäufigkeit für Nordschweden von 1:470 und der von Hornabrook und Nagurney [23] für die Papua-Population mit 3,5:1000 hervorgeht.

### Epidemiologische Aspekte

Flatau 1908 [16] und Pelnář 1913 [45] haben die Erbllichkeit des ET nachgewiesen und Critchley [8] die autosomal dominante Vererbung des ET aufgrund von Stammbaumanalysen postuliert. Sigwald und Mannier [52], Davis und Kunkle [11], Larsson und Sjörgen [32] sowie Hassler [25] bestätigten diesen autosomal dominanten Erbgang anhand eigener Untersuchungen. Schadé konnte 1956 bei 22 Tremorpatienten einer Familie Unregelmäßigkeiten und Expressivitätsschwankungen sowie unterschiedliche Penetranz erkennen. Gleiches haben von Velander [56] sowie Minor [36] und Curtius [9] hervorgehoben. Meist jedoch ist die Ausprägungsart und die Lokalisation des Tremors innerhalb einer Sippe gleichartig. So kann nur ein Tremor des Mentalmuskels oder ein Wackeltremor des Kopfes allein bestehen. Nach Larsson und Sjörgen [32] sowie nach Sigwald und Mannier [52] erkranken Männer häufiger als Frauen, was auf eine mögliche Manifestationshemmung beim weiblichen Geschlecht hinweist. Hornabrook und Nagurney [26] fanden dagegen bei der Papua-Population 70% Frauen unter 175 Tremorfällen, allerdings ohne Abtrennung des senilen ET. Baughman et al. [2] konnten 1973 feststellen, daß bei Geschlechtschromosomen-Anomalien (XYY, XXY, XXXY, XXXXY) gehäuft ein ET auftritt.

Der ET kann spontan bzw. solitär in sonst gesunden Familien zu finden sein. Die in der Literatur mitgeteilten Krankheitsfälle lassen sich zu zwei Dritteln in erbliche und ein Drittel in Einzelfälle aufteilen. Jugendliche scheinen häufiger eine familiäre Belastung zu haben [25]. Ein familiärer ET mit autosomal dominanter Vererbung kommt auch bei Tieren zur Beobachtung. Beschreibungen liegen bei der Hauskatze [42], einer Fasanenfamilie [49] und bei Kaninchen, Mäusen und Ratten [41] vor. Im Innsbrucker Alpenzoo war eine Murmeltierfamilie mit Tremor beheimatet, im Stubaital in Tirol sind wildlebende Murmeltiere mit Tremor und dunklerer Pelzfärbung bekannt.

### Morphologie und Pathophysiologie

Das erbliche Zittern beruht auf einer fleckförmigen Degeneration der kleinen Striatumzellen (Hassler [24], Mylle und Van Bogaert [40]). Bevorzugt betroffen sind die dorsalen und lateralen zwei Drittel des Putamen und die dorsale Hälfte des Caput caudale. Nachdem diese fleckförmigen Lichtungen vorwiegend um die kleinen Gefäße lokalisiert sind nimmt Hassler [25] als Erbfaktor eine Gefäßanomalie im Stammganglienbereich als Krankheitssubstrat an. Die somatotopi-

sehe Gliederung der Stammganglien, als auch die Feststellung, daß einzelne Tremorlokalisierungen auch mit einem verschiedenen Schwergewicht der Zelllichtungen innerhalb des Striatums einhergehen haben Hassler zu der Hypothese einer umschriebenen, topistophilen, primären Erkrankungsdisposition bestimmter Gefäße, erblich bedingt veranlaßt. Die Bestätigung anhand von Autopsien jugendlicher Tremorfälle ist ausständig. Die Arteriosklerose und toxische Einflüsse (Alkohol, Quecksilber, Mangan) dürften im Krankheitsverlauf eine favorisierende Rolle spielen. Beim Alterstremor kann morphologisch, aufgrund einer durch Arteriosklerose bedingten umschriebenen und multifokalen Läsionen eine strenge Differenzierung zum erblichen Tremor nicht vorgenommen werden. Als Bahnen die im pathophysiologischen Geschehen eine Rolle spielen, werden nach einem Zitat bei Hassler [25] sowohl aufsteigende Verbindungen des Striatums zum motorischen Cortex, als auch efferente nigroretikulo-spinale Bahnen, sowie die Pyramidenbahn diskutiert. Ein Haltungstremor konnte tierexperimentell durch Läsionen in der Mittelhirnhaube zwischen Niger und Ruber erzeugt werden [3, 47].

### Differentialdiagnose

Häufig wird versucht den ET anderen Krankheiten zuzuordnen. Dies vor allem deswegen, weil eine Reihe neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen mit einem Tremor vergesellschaftet sind. So weist das Roussy-Levy-Syndrom in der klassischen Form einen Tremor auf. Der Torticollis spasticus und die erbliche Form der Torsionsdystonie können mit einem Tremor einhergehen. Auch bei Depressionen und schizophrenen Prozeßpsychosen kann mitunter ein Tremor beobachtet werden. Ein kausaler Zusammenhang mit anderen Erkrankungen wird aber von Autoren wie Critchley [8], Ederle [12], Hassler [25], Larsson und Sjörgen [32] abgelehnt.

Diagnostische bzw. terminologische Schwierigkeiten ergeben sich bei der Trennung des ET vom senilen Tremor. Histologisch ist nach Hassler [24, 25] wie erwähnt der senile Tremor kaum vom ET abzugrenzen. Nur durch die späte Manifestation, eventuell durch fehlende familiäre Häufung und durch die häufigere Lokalisation des senilen Tremors an Kopf, Zunge, Lippen und Beinen, in Regionen die seltener vom ET betroffen sind [32] sowie durch neurologische Symptome des cerebralen Abbaues kann der ET vom senilen Tremor getrennt werden. In der Literatur wird von verschiedener Seite der senile Tremor dem ET als Altersform zugeordnet und in therapeutische Studien miteinbezogen.

Differentialdiagnostisch ist die Abgrenzung des ET vom Parkinsontremor von besonderer Wichtigkeit. Hassler [25] fand bei einer kritischen Untersuchung unter 150 Parkinsonpatienten 11 ET-Fälle. Von ebenfalls 11 ET-Patienten, welche Pakkenberg [43]

einer Therapie unterzog, sprachen 4, die später als Parkinsonsyndrom diagnostiziert wurden, nicht an. Besonders bei beginnendem Morbus Parkinson (MP) mit einem Tremor als einzigem sicheren Symptom, kann die Abgrenzung zum ET Schwierigkeiten bereiten, sodaß der weitere Verlauf abgewartet werden sollte. Im Gegensatz zum ET vermindert sich der wesentlich stärker ausgebildete Ruhe-Tremor des MP beim statischen Halten und bei Bewegungen. Allgemein läßt sich jedoch das Parkinson-Syndrom durch die übrige Symptome eindeutig differentialdiagnostisch abgrenzen. Allerdings kommen in Familien mit erblicher Paralysis agitans auch reine „Zitterfälle“ vor. Sie werden von Kehrer [28] und Mjõnes [38] als „forme fruste“ des MP aufgefaßt. Eine Abgrenzung wird durch die Levodopa-Substitutionstherapie erleichtert, die beim ET fast immer zur Verschlechterung führt, diesen Tremor jedenfalls nicht verbessert [1, 43].

Schwere Formen des ET können im Bewegungsablauf mit einem cerebellären Intentionstremor verwechselt werden. Andererseits kann ein starker Tremor cerebellären Ursprungs auch ein statisches Element enthalten [52], was ebenfalls zu diagnostischen Fehlschlüssen führen kann. Der cerebelläre Tremor läßt sich im allgemeinen beim Zielversuch durch die Verstärkung, welche bis zu ausführenden Bewegungen reicht und durch die Endstückataxie vom ET trennen. Weitere klinische Befunde, wie positiver Unterberger-Tretversuch, Romberg-Versuch usw., helfen den cerebellären vom ET zu unterscheiden. Nach Hassler [25] kommen allerdings auch ein rein erblicher Intentionstremor sowie abortive Tremorformen cerebellären Ursprungs vor.

Das sogenannte „Kriegszittern“, das vor allem nach dem 1. Weltkrieg aber auch das „Unfallzittern“, die sogenannte „Zitterneurose“ oder der „Rententremor“, werden heute nur mehr selten beobachtet [25]. Als Auslösung für das erste Auftreten dieser Tremorformen, die auch in Ruhe nicht verschwinden, geben die Patienten ein schockierendes Erlebnis, wie Granateinschlag in unmittelbarer Nähe, schreckliches Erleben beim Unfallshergang und ähnliches an. Nach Enderle [12] verschwindet der psychogene Tremor bei Ablenkung, was beim ET nach Flatau [16] und anderen Autoren nur vereinzelt vorkommt. Mitunter ist die Unterscheidung sowohl nach dem Ablauf der rhythmischen Bewegungen als auch aufgrund des EMG schwierig.

Vom psychogenen Tremor ist der simulierte Tremor zu unterscheiden, bei welchem nach Pelnár [45] während einer längeren Untersuchung der Patient die Frequenz des Tremors ändert und das Zittern in bestimmten Körperstellungen nicht beibehalten kann.

Postenzephalitischer Tremor, alkoholischer Tremor und andere toxisch bedingte Tremorformen (M. Basedow, chronische Quecksilbervergiftung, Lithium usw.) lassen sich vor allem auch anamnestisch vom ET abgrenzen. Während ein Tremor bei der hepato-

lenticulären Degeneration sowie bei Multipler Sklerose durch die übrige Symptomatik diagnostisch klar zu differenzieren ist.

Physiologisch kann ein Kälte-, Anstrengungs-, Ermüdungs- und Aufregungszittern auftreten, Tremorformen welche nur in extremen Situationen und dabei meist mehr in leichter Form zu beobachten sind. Ein hochfrequenter, 20–24 Hz Fingertremor ist ebenfalls als physiologisch aufzufassen [25, 34].

### Eigenes Krankengut

Aus dem Krankengut der Universitätsklinik für Neurologie Innsbruck wurden die Krankengeschichten von 430 Patienten mit einem Tremor gesichtet. Die Diagnose essentieller Tremor wurde als gegeben angesehen, wenn der Tremor seit mindestens 1 Jahr manifest war, es sich vorwiegend um einen Haltungstremor handelte, Parkinsonsymptome fehlten, ein chronischer Alkoholismus und eine Schilddrüsenüberfunktion, sowie ein medikamentös bedingter Tremor (z.B. Lithium) ausgeschlossen werden konnten. Auch der Nachweis von weiteren Tremorfällen in der Familie wurde als wichtiges diagnostisches Kriterium herangezogen.

Da der senile Tremor in seinem Phänotyp weitgehend dem ET entspricht und wie vorher erwähnt, sich prinzipiell nur durch zusätzliche vasculäre oder altersbedingte cerebrale Abbauzeichen unterscheidet, wurde die Patientengruppe des sogenannten senilen Tremors als Altersform des ET in die vorliegende Studie mit aufgenommen. Dies korreliert mit der Auffassung anderer Autoren [26, 51, 54]. Patienten mit fehlender hereditärer Komponente, bei denen ein psychogener Tremor nicht voll ausgeschlossen werden konnte, wurden nicht berücksichtigt. Aus dem gesamten Krankengut der 430 Tremorfälle erfüllen 84 die oben genannten Kriterien. Das Alter lag zwischen 16 Monaten und 80 Jahren, 34 Patienten davon konnten einer Nachuntersuchung unterzogen werden.

Bei der Aufschlüsselung der Symptomatik wurde die Lokalisation des Tremors, tremorauslösende oder verstärkende Faktoren, das Erkrankungsalter, die Geschlechtsverteilung, der Krankheitsverlauf und die Heredität zur Analyse herangezogen. In einer Vorstudie ist über das Krankengut Mitteilung gemacht worden [46].

Es soll in laufender Folge über Symptomatologie, Krankheitsverlauf und Alters- und Geschlechtsverteilung, schließlich über die bekanntgewordenen Daten des Erbganges berichtet werden. Die Untersuchungsergebnisse sind tabellarisch zusammengefaßt (Tabelle 1).

Ein Tremor der oberen Extremitäten allein hat bei 81 der 84 Patienten (96,4%) bestanden (Tabelle 1) und ließ sich durchwegs als Ruhe- und Haltungstremor klassifizieren. Bei 39 Patienten davon (46,4%) war der Tremor das einzige Symptom. Typischerweise

Tabelle 1. Lokalisation des Tremors bei 84 Patienten mit ET

Hände	Kopf	Beine	Rumpf	Kinn	Augen- lider	Mund	Stimme
81	22	21	12	9	4	3	3

zeigte der Tremor unter Beobachtung durch die Umgebung, beim Essen oder bei Aufregung eine mitunter erhebliche Zunahme. Ein Intentionstremor z.T. mit größerer Amplitude als vor allem die des Haltungstremors, wurde bei 35 Patienten (41,7%) beobachtet. Beim Zeichnen und Schreiben mußten solche Patienten manchmal, infolge der Verstärkung des Tremors öfters ansetzen. Auch beim Finger- Nasenversuch trat bei diesen Fällen die intendierende Komponente des Tremors deutlich in Erscheinung. Gelegentlich konnte ein leichtes Vorbeizeigen beobachtet werden. Unterberger-Tretversuch, Romberg-Versuch, Gang, Blindgang etc. ergaben keine Hinweise auf eine cerebelläre Komponente. Eine Häufung des Tremors an den oberen Extremitäten ließ sich weder bei der hereditären noch bei der solitären Form des ET feststellen.

Ein Kopftremor war bei 22 Patienten (26,2%) vorhanden (Tabelle 1). Die Betroffenen waren dabei meist nicht und manchmal nur durch den Hinweis Dritter irritiert. Eine Patientin fühlte sich durch den Nein-Tremor ihres Kopfes beim Essen beeinträchtigt. Ein 39-jähriger Patient wurde beim Hornblasen durch den Ja-Tremor seines Kopfes empfindlich gestört.

Einen Tremor der Beine, in Form eines Haltungstremors, welcher von den Patienten zum Großteil gar nicht bemerkt wurde, wiesen 21 Fälle (25,0%) auf. Ein Intentionstremor der Beine war nur 14mal (16,6%) nachzuweisen, ein Ruhetremor 8mal (10%). Bei 9 Patienten (10,7%) bestand ein Kinn-tremor, der nur in 3 Fällen beim Sprechen zunahm. Ein Tremor des Rumpfes war 12mal vorhanden und veränderte sich nahezu regelmäßig in der Bewegung. Ein Tremor der Augenlider war 4mal, des Mundes 3mal nachzuweisen. Ein Tremor der Stimmblätter fand sich in 3 Fällen, durchwegs bei Frauen über 60 Jahre.

Eine Seitendifferenz des Tremors war bei der Mehrzahl nicht nachzuweisen. 17 Patienten (20,2%) zeigten eine Linksbetonung, eine Rechtsbetonung des Tremors war ebenfalls 17mal vorhanden.

Bei der Untersuchung über mögliche Tagesschwankungen zeigte sich, daß über ein morgendliches Pessimum von 24 Patienten (28,6%) geklagt wurde. Ein Patient war der Meinung, daß der Tremor am Nachmittag am stärksten ist, 3 Patienten verspürten den Tremor abends am ausgeprägtesten. Den übrigen 53 Patienten (66,7%) war keine Tagesschwankung aufgefallen. Bei allen Patienten sistierte der ET in völliger Ruhe und im Schlaf.

Eine Progredienz des Tremors hatten 35 Patienten (41,7%) beobachtet. Im höheren Alter war bei 16 Patienten davon der bis dahin im wesentlichen kon-

stant gebliebene Tremor stärker geworden. Zusätzlich zum Tremor der Hände war bei 12 der 16 Fälle ein Kopftremor, Zungentremor sowie ein Tremor der Beine und des Kinns aufgetreten. In 2 Fällen besserte sich das Zittern nach einem apoplektischen Insult. In einem Fall davon verschwand der Tremor auf der paretischen Seite völlig und blieb auf der kontralateralen Seite unverändert bestehen.

Auf Benzodiazepinderivate, einigen Mischpräparaten und Belladonna-Extract wurde eine Besserung des Tremors von einzelnen Patienten berichtet. Alkoholgenuß führte ebenfalls in einzelnen Fällen zur Besserung des Tremors. 19 Patienten gaben an, daß am Tag nach Alkoholgenuß der Tremor stärker ausgeprägt war.

Das Erkrankungsalter wies 2 Häufigkeitsgipfel auf (Abb. 1). Der eine lag um das 15. der andere um das 60. Lebensjahr. 26 Patienten (28,5%) beiderlei Geschlechts erkrankten bis zum 20. Lebensjahr und 39 Patienten (46,6%) jenseits des 51. Lebensjahres. Nach dem 70. Lebensjahr hatten nur 5% einen ET bekommen. Auffällig war, daß bei den 20, ab dem 50. Lebensjahr erkrankten Frauen 13, das sind 65% dieser Altersgruppe, einen Tremor des Kopf oder des Kinns aufwiesen. In der Altersgruppe der über 60-jährigen Patientinnen lag dieser Prozentsatz sogar bei 91%. Von den in jüngeren Jahren erkrankten Patienten waren nur 2 Frauen (14,3%) die einen Kopf- oder Kinn-tremor zeigten. Eine Häufung von Solitäre-fällen ohne hereditäre Komponente ergab sich dabei nicht. Beim männlichen Geschlecht ließ sich eine altersabhängige Häufung von Kopf- und Kinn-tremor nicht beobachten.

Von den 84 Patienten mit einem ET waren 50 männlichen Geschlechts (59,5%) und 34 weiblichen Geschlechts (40,5%). Daraus resultiert eine Geschlechtsverteilung von männlich zu weiblich von 3:2. Aus Abbildung 1 ist zu ersehen, daß sich die Geschlechtsverteilung bei Berücksichtigung des Lebensalters bzw. Erkrankungsalters ändert. Die Geschlechtsverteilung ist bis zum 40. Lebensjahr 3:1 für das männliche Geschlecht. Jenseits des 40. Lebensjahres ist die Verteilung weiblich zu männlich 8:7. Im Alter ist somit ein geringes Überwiegen der Frauen zu erkennen (Abb. 1).

Eine Heredität ließ sich bei 43 Patienten sichern, bei 24 war eine solche wahrscheinlich. Als Solitäre-fälle waren 17 Patienten zu klassifizieren. Ein zahlenmäßiges Überwiegen von Solitäre-fällen im höheren Alter konnten nicht nachgewiesen werden, was durch die Einbeziehung der Fälle mit sogenanntem senilen Tremor eventuell zu erwarten gewesen wäre (Abb. 2).

Der Erbgang der familiären Form des ET konnte bei 6 Familien über Generationen verfolgt werden. Nur ein Teil der erkrankten Patienten wurde in die Untersuchung aufgenommen. Es zeigte sich, daß der Erbgang nicht immer autosomal dominant ist. Wie der Stammbaum der Familie Fo zeigt (Abb. 3), sind nur männliche Personen mit ET erkrankt. Bei anderen

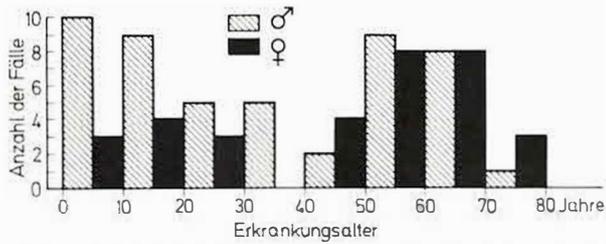


Abb. 1. Erkrankungsalter männlicher und weiblicher Patienten mit ET (N=84) (inkl. seniler Tremor)

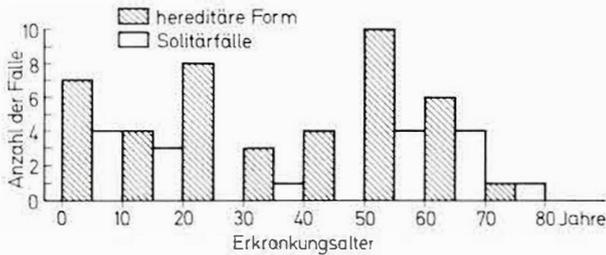


Abb. 2. Erkrankungsalter in Abhängigkeit von der Heredität (seniler Tremor miteinbezogen) (N=60), aus Pfeifer, 1979

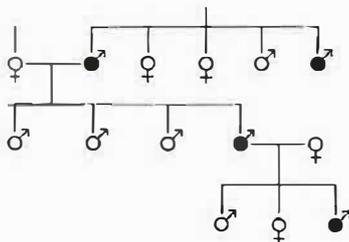


Abb. 3. Stammbaum der Familie Fo. ● = Merkmalsträger, ○ = gesund

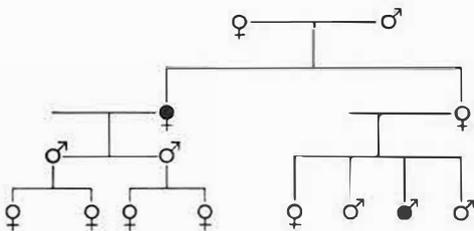


Abb. 4. Stammbaum der Familie E. unvollständige Penetranz. ● = Merkmalsträger, ○ = gesund

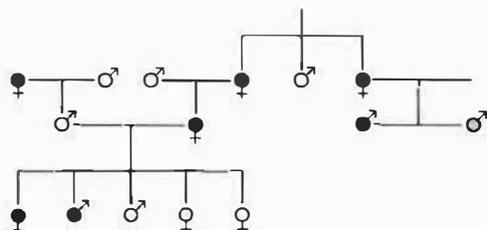


Abb. 5. Stammbaum der Familie Fr. autosomal dominanter Erbgang. ● = Merkmalsträger, ○ = fraglicher Merkmalsträger, ○ = gesund

Familien dagegen sind nur 2 oder 3 Tremorfälle, in der sonst kinderreichen Familie bekannt geworden. Eine unvollständige Penetranz ergab sich aus dem Stammbaum der Familie E (Abb. 4) Der Stammbaum der Familie Fr läßt dagegen eine deutliche autosomal dominante Vererbung erkennen (Abb. 5). Das gleiche zeigten weitere Familien.

**Diskussion**

Wie die dargelegten Untersuchungsergebnisse an 84 Patienten mit einem ET ausweisen, werden vom essentiellen Tremor vor allem die oberen Extremitäten in Form eines Ruhe und Haltungstremors betroffen (96,4%), bei 46,4% der Patienten war dies das einzige Symptom. Die Art dieses Tremors, die Minderung und auch Aktivierung durch bestimmte Umstände und besondere Belastung, z.B. beim Schreiben und anderen gezielten Bewegungen entsprechen den aus der Literatur bekannten Gegebenheiten. Bei 41,7% des eigenen Untersuchungskollektivs war die Intentionstremorkomponente stärker als der Ruhe- und Haltungstremor. Auch Corbett [7] weist auf das teilweise Vorliegen eines ausgeprägteren Intentionstremors hin. Dieser Umstand wirft gleich die Frage nach der Ätiopathologie des ET im Zusammenhang mit einer cerebellären Störung auf. Schrader [53] faßt in dieser Diskussion den ET sogar als hereditäre Ataxie auf. Kreiss [31] und Rabe [48] teilen bei ihren Patienten mit ET cerebelläre Symptome mit. Auch Hassler [25] erwähnt einen Zusammenhang des Tremors beim ET mit cerebellären Störungen.

An 2. Stelle in der Lokalisation des Tremors stand der Kopftremor mit 26,2% der gegenüber dem Tremor der oberen Extremitäten als wesentlich weniger belastend angegeben wurde. Das gleiche gilt für den Tremor der unteren Extremitäten mit 25%, der seinerseits zum Großteil von den Patienten nicht als Krankheitssymptom eingestuft wurde. Der Beintremor zeigte sich vornehmlich als Haltungstremor, in einer höheren Verteilung (3:12) im Vergleich zu den oberen Extremitäten. Der Ruhetremor war dagegen nur bei weniger als einem Drittel der Fälle vorhanden. Ein Tremor des Rumpfes bestand in 14,3%. Zum Unterschied des Extremitätentremors zeigte er eine Verminderung bei aktiver Bewegung, was wieder gegen die Theorie einer cerebellären Ätiologie des ET spricht. Einen Kinn-tremor zeigten 9 Patienten, beim Sprechen kam es bei 3 Patienten zu einer Verstärkung des Kinn-tremors. Ein Augentremor war nur 4mal, ein Mund- und Stimmtremor nur dreimal nachzuweisen. Der Stimmtremor bestand nur bei älteren Frauen.

Aus der Phänomenologie des Tremors beim ET lassen sich somit keine Hinweise auf eine cerebelläre Ätiologie des ET aber auch kein sicherer Zusammenhang mit cerebellären Störungen ableiten. Eine Seitendifferenz des Tremors der Extremitäten bestand bei 20% der Fälle, gleichverteilt auf links und rechts.

obere und untere Extremitäten miteingeschlossen. Bei 28,6% lag ein morgendliches Pessimum des Tremors aller Formen vor. Nur ein Patient glaubte, eine Verschlechterung am Nachmittag zu beobachten, drei am Abend. Bei den übrigen 66% der Patienten waren Tagesschwankungen nicht nachzuweisen gewesen. Auf Tagesschwankungen haben auch Klucke [29] und Koch [30] hingewiesen.

Eine Progredienz des Tremors war überraschender Weise nur in 41,7% der Fälle nachzuweisen, bei 16 davon traten diese erst im Alter auf und zwar ab dem 60. Lebensjahr. Über lange Jahre blieb bei diesen Patienten der ET ohne Therapie unverändert.

Eine Abgrenzung zwischen ET und senilem Tremor ist nach der Symptomatik nicht möglich gewesen. Es kann aber eine Vorselektion des gesamten Krankengutes nicht ausgeschlossen werden, wie dies durch den Ausfall von bestimmten Patientengruppen entstehen kann, so durch Fälle mit einem Kinntremor oder Tremor der Hände im Alter, die nicht zur Behandlung ihres Tremors kommen oder dadurch daß bei anderen neurologischen Erkrankungen, wie einer organischen Demenz aber auch beim apoplektischen Insult der Tremor als eigenes Krankheitsbild nicht abgegrenzt wird.

Ein Gipfel des Erkrankungsalters fand sich in früher Jugend (15. Lebensjahr) ein zweiter um das 60. Lebensjahr. Nach dem 70. Lebensjahr waren nur noch 5% der Patienten an einem ET erkrankt. Auch Hassler [25] erwähnt 2 Erkrankungsgipfel, wogegen Elsässer [13] einen frühen, Hornabrook und Nagurney [26] und Larsson und Sjörgen [32] einen Gipfel nach dem 50. Lebensjahr fanden.

Eine beobachtete Besserung bei zwei Patienten nach einem apoplektischen Insult der betroffenen Extremität wird von Haebler [22], Mylle und von Bogaert [40] bestätigt.

Die Geschlechtsverteilung war im eigenen Untersuchungsgut zu Gunsten der Männer mit 60% und einem Verteilungsverhältnis von 3:2 gegeben. Ab dem 40. Lebensjahr trat die Krankheit jedoch etwas häufiger bei Frauen in einer Verteilung von 8:7 auf. Letzteres entspricht den Untersuchungsergebnissen von Hornabrook und Nagurney [26] bei einer Papua-Population unter Einbeziehung des Tremors bei älteren Patienten, das Gesamtverhältnis den Literaturangaben. Das Vorherrschen der Frauen bei Späterkrankungen aber auch die auffällig seltenere Erkrankungshäufigkeit der weiblichen Patienten jüngeren und mittleren Alters im Vergleich zu den männlichen Erkrankten der gleichen Altersgruppe sowie die unterschiedliche Penetranz wie bei der beschriebenen Familie Fo, in welcher nur männliche Individuen vom ET betroffen waren, würde die These einer Manifestationshemmung bei Frauen stützen. Als familiär-hereditäre Fälle waren mit Sicherheit 43 Patienten, als Solitärefälle 17 zu klassifizieren. Die übrigen 24 waren als eher hereditärfamiliär einzustufen. Der Erbgang der familiären Fälle zeigte sich nicht immer streng

autosomal dominant. Bei einer Familie erkrankten nur männliche Mitglieder, eine andere Familie wies eine unvollständige Penetranz auf. Die Mehrzahl der familiären Fälle stammen aus Familien mit einer deutlichen autosomal dominanten Vererblichkeit.

Kein Patient der familiären oder solitären Gruppe stammte aus einer Parkinson-Familie. Auch sonstige familiäre Belastungen durch neurologische degenerative Erkrankungen, wie durch ein Roussy-Levy-Syndrom, waren nicht nachweisbar.

Insgesamt hat die Analyse der 84 Patienten mit der Diagnose eines ET ergeben, daß dieses Krankheitsbild keineswegs so selten ist, allerdings sich nur in einem geringen Prozentsatz als Krankheitsbelastung auswirkt, was für die Frage der Indikation zu einer Behandlung von Bedeutung ist. Die Behandlungsnotwendigkeit hängt natürlich auch mit dem Alter des Patienten und seinen Berufsaufgaben zusammen. Keiner der Untersuchten war wegen seines ET arbeitsunfähig, bzw. mußte seine Arbeit aufgeben. Eine Behinderung durch den Tremor gaben allerdings in direkter oder indirekter Form alle 84 Patienten an. Bei einem Drittel davon war die Behinderung stark ausgeprägt.

Was die klinische Zuordnung des ET betrifft, so muß nach dem Symptombild, dem Verlauf und den epidemiologischen Gegebenheiten ein eigenständiges Krankheitsbild angenommen werden, das sich durch einen speziellen Tremor auszeichnet. Dieser zeigt sich in den Extremitäten als Ruhe-, Haltungs- und Intentionstremor. Dadurch ergibt sich sowohl zum Parkinsonsyndrom als auch zum cerebellären Tremor eine Abgrenzung. In Einzelfällen ist allerdings eine Kombinationsmöglichkeit zwischen dem Syndrom des ET und dem Parkinsonsyndrom nicht auszuschließen. Dafür spricht das Auftreten eines ET in Familien mit einem Parkinsonsyndrom und umgekehrt, ein Phänomen, das in unserem Untersuchungsgut allerdings nicht nachweisbar war. Die Frage scheint offen, ob bei Krankheitsbildern wie Roussy-Levy-Syndrom, Torticollis spasticus oder erbliche Torsionsdystonie der auftretende Tremor nicht ein Kombinationssyndrom von 2 verschiedenen Erkrankungen, von denen eines einem ET entspricht, deklariert werden muß. Phänomenologisch trifft dies beim Roussy-Levy-Syndrom zu, das häufig ohne Tremor verläuft, noch mehr für den Torticollis spasticus und die erbliche Torsionsdystonie. Einen Beweis konnten morphologische und biochemische Untersuchungsergebnisse bisher noch nicht liefern.

In den letzten Jahren konnte durch die Verwendung von betablockierenden Substanzen ein wesentlicher Fortschritt in der Therapie des ET erzielt werden, was vor allem von Marsden et al. [33] und der eigenen Gruppe [19, 46] festgestellt werden konnte. Andererseits führt eine L-Dopatherapie zu einer, mitunter deutlichen Verschlechterung des ET. Wegen der eingangs schon hingewiesenen Möglichkeit einer erfolgreichen Therapie bzw. der negativen Folgeerscheinungen

nungen bei einer nicht spezifischen Behandlung, so durch Laevo-Dopa, erscheint es notwendig eine klare Diagnose des ET zu erstellen.

## Literatur

- Barbeau A (1960) L-dopa therapie in Parkinson's disease. A critical review of nine years experience. *Can Med Assoc J* 101:791-800
- Baughman FA, Higgins JV, Mann JD (1973) Sex chromosome anomalies and essential tremor. *Neurology (Minneapolis)* 23:623-5
- Bishop GH, Clare MH, Preece J (1948) Pattern of tremor of normal and pathological conditions. *J Appl Physiol* 1:123-132
- Bodechtel G (1974) Kurzgefaßtes Handbuch der Neurologie. Thieme, 3. Aufl S616 und 653
- Brasch M (1895) Über das erbliche Zittern. *Dtsch Zeitschr Nervenheilkunde*, Bd VII:444-464
- Charcot JM, Bourneville DM (1876) Du tremblement sénile. *Progrès Médecine* 4:815-6
- Corbett JL (1978) Die Behandlung des essentiellen und des Parkinsons-tremors mit Oxprenolol. In: Kielholz (Hrsg) Beta-blocker und Zentralnervensystem. Huber, Bern, 203-222
- Critchley E (1949) Observations on essential (heredofamilial) tremor. *Brain* 72:113-136
- Curtius F (1935) Die Organischen und funktionellen Erbkrankheiten des Nervensystems. Stuttgart
- Dana CL (1887) Hereditary tremor, a hitherto undescribed form of motor neurosis. *Am J Med Sci* 94:386-393
- Davis CH, Kunkle EC (1951) Benign essential (heredofamilial) tremor. *Arch Intern Med* 87:808-816
- Ederle W (1960) Tremor: In: Klinik der Gegenwart, Bd X, 405-411, Urban & Schwarzenberg, München
- Elsässer G (1941) Erblicher Tremor. *Fortschr Erbpath Rassenhyg* 5:117-135
- Eulenburg A (1887) Ziemssen's Handbuch d spez Path u Ther, 2. Aufl Bd XII, 2, 402
- Feldmann P (1950) About the problem of hereditary idiopathic tremor. *Harvuh* 38:195-212
- Flatau G (1908) Über hereditären essentiellen Tremor *Arch Psychiatr* 44:306-340
- Frey E (1930) Ein streng dominantes erbliches Kinnmuskelzittern *Dtsch Zeitschr Nervenheilkunde* 115:9-27
- Ganner H, Vonburn A (1935) Erbliches Kinnzittern in einer Tiroler Talschaft. *Arch Rassbio* 29:121-131
- Gerstenbrand F, Hoppe HJ, Kozma C, Pfeiffer B, Rainer J (1978) Die Wirkung von Propranolol bei Patienten mit essentiellen Tremor (ET). In: Rahn KH, Schrey H (Hrsg) Beta-blocker, erstes Betadrenol Symposium Frankfurt 1977, Urban und Schwarzenberg, Wien München Baltimore S65-68
- Grossmann B (1957) Trembling of the chin. An inheritant dominant character. *Pediatrics* 19:453-465
- Guyot G, Brion S, Fardeau M, Molina P (1960) Dyskinesie volitionelle d'attitude suprimée par la coagulation thalamo capsulaire. *Rev Neurol* 102:220-229
- Haebler (1888) Ein Fall von Tremor hereditarius mit eigentümlichem Verlauf. *Berl Klin Wochenschr* 42:851-852
- Hamilton M (1976) Hamilton Anxiety Scale. In: Guy W (ed) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rev Ed Rockville, Maryland 193-198
- Hassler R (1939) Zur pathologischen Anatomie des senilen und parkinsonistischen Tremor. *J Psychol Neurol* 49:193-213
- Hassler R (1953) Der essentielle Tremor. In: Handbuch der inneren Medizin Springer, 4. Aufl Bd V/3, S859-866
- Hornabrook RW, Nagurny JT (1976) Essential tremor in Papua New Guinea. *Brain* 99:659-672
- Jung R (1941) Physiologische Untersuchungen über den Parkinson-tremor und andere Zitterformen beim Menschen. *J Neurol* 173:263-332
- Kehrer F (1930) Über das erbliche Zittern und die Bedeutung von Langlebigkeit, Kinderreichtum und Zwillingsgeburten mit heredogenerativen Nervenleiden. *Dtsch Z Nervenheilkunde* 114:165-208
- Klucke (1904) Über den essentiellen Tremor. *Dtsch Militärärztl Zeitschr* Bd 33:412-420
- Koch G (1963) Human-Genetik Bd V/1, Becker PE (Hrsg) Thieme, Stuttgart 171-175
- Kreiss Ph (1912) Über hereditären Tremor. *Dtsch Z Nervenheilkunde* 44:111-123
- Larsson T, Sjörgen T (1960) Essential tremor. A clinical and genetic study. *Acta Psychiatr Scand* 36 Suppl. 144
- Marsden CD, Foley Th, Owen DAL, McAllister RG (1967) Peripheral beta-adrenergic receptors concerned with tremor. *Clin Sci* 33:53-65
- Marshall J (1962) Observations on essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 25:122-125
- Marshall J (1968) Tremor. In: Vinken PJ (Hrsg) Handbook of Clinical Neurology, Bruyn, Amsterdam 6:809-825
- Minor L (1936) Erblicher Tremor. In: Bumke und Foerster (Hrsg) Handbuch der Neurologie Springer, Berlin 16:974-1005
- Mitchell JK (1903) Report of a Case of Familial Tremor of Head. *J Nerv Ment Dis* 22:158-159
- Mjones H (1940) Paralysis agitans. A clinical and genetic study. *Acta Psychiatr Suppl*
- Most R (1936) Encyclop de med Paris
- Mylle G, Bogaert L, van (1940) Etudes anatomo-clinique de syndromes hypercinétiques complexes. I. Sur le Tremblement familial. *Mshr Psychiatr Neurol* 103:28-43
- Nachtsheim H (1939) Erleiden des Nervensystems bei Säugtieren. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd V/1, 1
- Nagy A (1890) Über hereditären juvenilen Tremor. *Neurol Zbl* 18:557-559
- Pakkenberg H (1972) Propranolol in essential tremor. *Lancet* 1:633-640
- Parkinson J (1817) An essay on the shaking palsy. Whittingham and Rowland, London
- Pelnár J (1913) Das Zittern. Berlin
- Pfeiffer B (1979) Essentieller Tremor. Inaugural-Dissertation Med. Fakultät der Albert-Ludwig-Universität, Freiburg i B
- Peterson EW, Magoun HW, Culloch WS, Lindsley DB (1949) Production of postural tremor. *J Neurophysiol* 12:372-379
- Rabe WE, Arfken E (1969) Über monosymptomatischen Tremor. *Nervenarzt* 40:372-379
- Raymond et Thaon (1905) Tremblement congenital. *Soc Neur Paris*
- Schadé H (1956) Vererbungsfragen bei einer Familie mit essentiellen hereditären Tremor. *Zschr menschl Vererb Konstit-Lehre* 33:355-364
- Sevitt J (1974) A comparison of propranolol and benzhexol in essential tremor. *Practitioner* 213:91-96
- Sigwald J, Mannier M (1936) Syndrome thalamohypothalamique avec tremblement. *Revue neur* 66:616-636
- Schrader A (1957) Tremor. In: Klinik der Gegenwart, Urban und Schwarzenberg, München Bd IV, S603-640
- Sutherland JM, Edwards VE, Eadie MJ (1975) Essential hereditary or senile tremor. *Med J Aust* 2:44-47
- Taranto E (1934) Le tremblement hereditaire. Ed Redstein, Paris
- Velander FGH (1931) Ärtflighrs studier inom twenne släkter med heredetär tremor. *Nord Med Tidskr* 3:102-108
- Westphal A (1938) Über einen Stammbaum mit erblichem Kinnmuskelzittern. *J Neurol* 161:S265
- Zemánkova M (1975) Essential tremor of the m. mentalis. *Cesk Neurol Neurochir* 38:243-246

Univ. Prof. Dr. F. Gerstenbrand  
Vorstand der Neurologischen Univ.-Klinik Innsbruck  
Anichstr. 35  
A-6020 Innsbruck