

Mecanismes adrenèrgics en la fisiopatologia del tremolor essencial

J. Baños * i E. Tolosa **

Introducció

L'expressió tremolor essencial o tremolor essencial benigne s'empra per descriure una síndrome neurològica caracteritzada per la presència gairebé exclusiva d'un tremolor posicional predominant a les extremitats superiors.

El tremolor essencial pot aparèixer en qualsevol edat, però generalment ho fa abans dels 40 anys i progressa lentament. Aproximadament en la meitat dels casos la malaltia és hereditària i es transmet de forma autosòmica dominant. Aquests casos es descriuen també com tremolor familiar benigne.

Clínicament es manifesta com un tremolor posicional del tipus flexió-extensió, que es localitza preferentment en mans, però que també pot afectar cap i coll (moviments laterals de negació, i flexió-extensió d'afirmació), mandíbula, llengua o veu. Normalment s'inicia en mans i braços i progressa lentament en alguns pacients fins afectar la resta de localitzacions. De vegades només afecta el cap o la veu³. El tremolor essencial augmenta si el malalt el vol controlar de forma conscient o en les situacions de tensió física o emocional. De vegades limita de forma important activitats com menjar, beure o escriure. Al contrari del tremolor de la malaltia de Parkinson, desapareix amb el repòs. Es presenta quasi sempre de forma monosimptomàtica o associat a altres trastorns neurològics com la malaltia de Charcot-Marie-Tooth, la torticoli espasmòdica, el nistagme² o la malaltia de Parkinson⁴. La taula I mostra els criteris diagnòstics del tremolor essencial⁵. L'estudi acceleromètric mostra un ritme regular, amb una freqüència típica de 5-9 Hz (fig. 1).

L'amplitud varia d'un dia a un altre en un mateix malalt i s'observen diferències de vegades superiors al triple entre dues mesures. En cara que el tremolor essencial ha estat assenyalat com un procés benigne, en alguns casos pot convertir-se en una patologia greument invalidant, ja que dificulta els actes normals de la vida personal del pacient.

* Departament de Farmacologia i Terapèutica. Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona, i Servei de Farmacologia Clínica, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona.

** Servei de Neurologia, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona. Correspondència: J. Baños, Departament de Farmacologia i Terapèutica. Universitat Autònoma de Barcelona. Campus de Bellaterra. Cerdanyola (Vallès Occidental).

Paraules claus: tremolor essencial, trastorns del moviment, fisiopatologia, catecolamines, fàrmacs beta-blocadors adrenèrgics.

Ann Med (Barc) 1987; 73: 199-204

La prevalença del tremolor essencial és variable. La taula II resumeix alguns dels estudis epidemiològics sobre el tema⁶. Els resultats mostren una prevalença entre el 0,35 % i el 5,6 %, encara que aquestes diferències poden explicar-se en part pels diferents criteris diagnòstics emprats. De fet, el tremolor essencial és més freqüent en adults de més de 40 anys que en joves, sense que s'estableixin diferències consistents entre sexes. Per altra banda, alguns estudis han permès establir una freqüència més elevada de malalties com la hipertensió i les alteracions cardiovasculars en malalts afectes de tremolor essencial⁶.

Diversos estudis han mostrat la seva incapacitat d'establir una relació entre la malaltia i una alteració anatomopatològica visible⁷. No s'ha evidenciat cap alteració a nivell dels ganglis de la base o de la via cerebelo-olivar, ni tampoc els estudis experimentals en simis han permès concloure que les lesions cerebeloses induïdes en aquests animals i que produeixen un tremolor semblant a l'essencial puguin compartir un substrat anatòmic similar en l'home⁸. Per tant, ni l'anatomia patològica ni els models experimentals no han donat cap orientació vàlida en l'estudi de la fisiopatologia de la malaltia. La informació que sobre aquest aspecte es disposa, en l'actualitat prové dels estudis clínics realitzats amb fàrmacs.

Fàrmacs beta-blocadors i tremolor essencial

El tremolor essencial (TE) constitueix un clar exemple de com els assaigs clínics permeten establir hipòtesis per explicar la fisiopatologia d'una malaltia, un dels objectius històrics de la farmacologia com a ciència experimental.

La substància emprada inicialment en el TE fou l'alcohol, i això prové del fet que molts malalts afectes de la patologia esmentada s'assabentaren de la millora que els suposava la ingesta de petites quantitats de begudes alcohòliques. Possiblement aquest efecte era degut a l'acció central de l'alcohol, ja que l'administració intraarterial no millora el TE¹⁰. El risc de produir dependència física ha fet que no sigui aconsellada la ingesta d'alcohol com un tractament rutinari del TE, encara que alguns autors¹¹ assenyalen la seva utilitat en períodes curts i en petites quantitats, sobretot quan es necessita una millora ràpida del tremolor. No s'ha establert un risc superior d'alcoholisme en els malalts sotmesos a aquest tipus de tractament¹².

L'aparició dels fàrmacs beta-blocadors adrenèrgics en els principis dels anys seixanta originà la seva àmplia

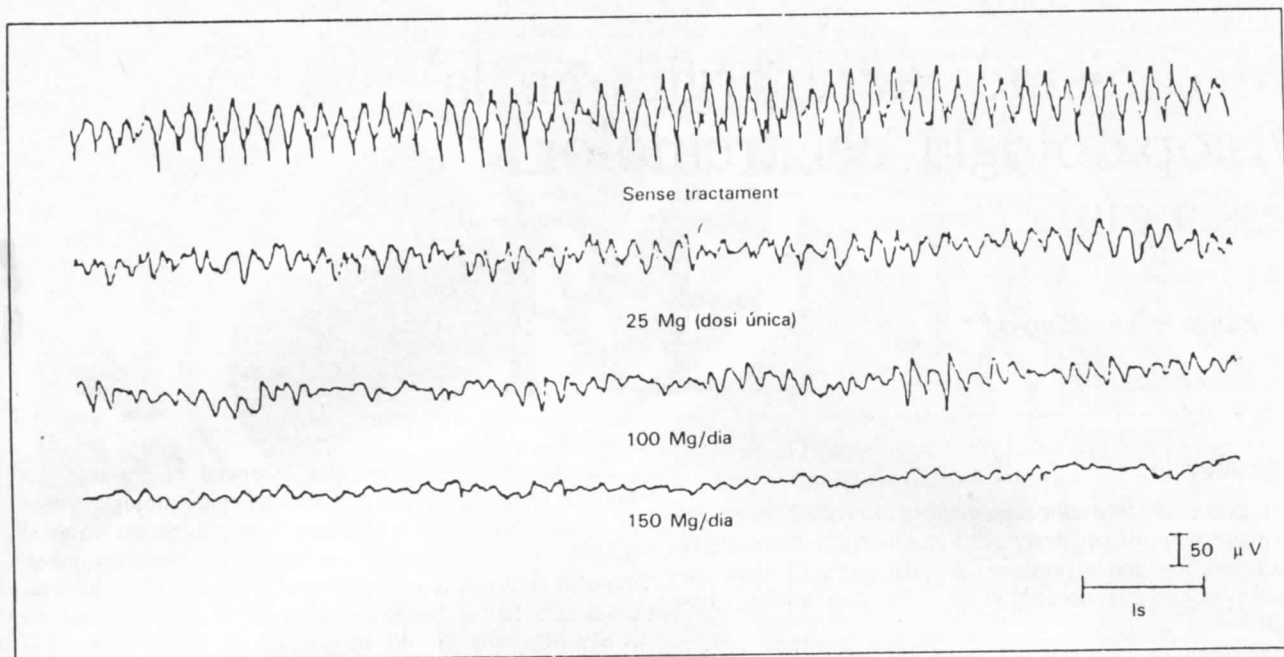


Fig. 1. Registre acceleromètric del tremolor essencial i la seva millora amb metoprolol²².

TAULA I
Críteris diagnòstics en el tremolor essencial.
 (Rautakorpi et al 1982)⁵

- 1) Història de tremolor recurrent i freqüent (almenys diverses vegades a la setmana) o constant, en extremitats i/o cap
- 2) En l'examen clínic, presència de tremolor postural o d'acció en extremitats i/o cap, de vegades amb un component intencional lleuger
- 3) Absència de malaltia sistèmica o neurològica de la qual es coneixi la seva associació a tremolor
- 4) Manca d'utilització de fàrmacs o substàncies amb coneguda acció tremorigena
- 5) La presència de tremolor similar en la família del pacient ajuda al diagnòstic

TAULA II
Estudis epidemiològics del tremolor essencial
 (Rautakorpi et al 1984)⁶

País	Prevalença (%)	
	Població total	Població > 40 anys
Suècia	1,7	3,73
Nova Guinea	0,35	1,64
Finlàndia	-	5,55
EUA	-	0,45 dones raça blanca
	0,31	0,41 homes raça blanca
		0,41 dones raça negra
		0,53 homes raça negra

utilització. Així, en 1964, Henry demostrà la utilitat del pronetolol en el tremolor parkinsonià, i Stray confirmà aquest mateix efecte pel propranolol un any després¹³. El 1967, Marsden et al¹⁴ assenyalaven la capacitat de l'adrenalina per augmentar el tremolor fisiològic i la capacitat del propranolol per blocar aquest increment. Recollint aquestes experiències, Sevitt¹⁵ assenyalà anys després la millora dels pacients afectes de TE i tractats amb beta-blocadors, i Winkler et al¹⁶ publicaven al mateix temps

TAULA III
Propietats farmacològiques d'alguns fàrmacs beta-blocants adrenèrgics emprats en el tractament del tremolor essencial

	Cardioselectivitat	Activitat estabilitzant de membrana	Activitat agonista parcial	Liposolubilitat	Eficàcia en el TE
Atenolol	Sí	No	No	No	+
Metoprolol	Sí	Sí	No	Sí	+
Nadolol	No	No	No	No	++
Pindolol	No	Sí	Sí	Sí	+
Practolol	Sí	No	Sí	No	+
Propranolol	No	Sí	No	Sí	+++
Sotalol	No	No	No	No	++
Timolol	No	No	No	Sí	++

els resultats beneficiosos observats en el tremolor essencial d'un malalt sotmès a tractament amb beta-blocadors per un problema cardíac. Aquests resultats estimulen la realització de nombrosos treballs, que confirmen les impressions inicials i fan que el propranolol es converteixi en el fàrmac d'elecció en el tremolor essencial^{17,18}. Posteriorment, hom ha observat que no tots els beta-blocadors adrenèrgics obtenen una millora similar en el tremolor. Això comporta l'estudi sistemàtic de la caracterització del mecanisme alterat en el tremolor essencial mitjançant les diferències en les característiques farmacològiques de cada beta-blocador adrenèrgic¹³ (vegeu taula III).

Les propietats farmacològiques estudiades han estat:

1) *Cardioselectivitat*. Els beta-blocadors poden comportar-se com cardioselectius (afinitat similar per ambdós receptors), encara que sovint aquesta diferència és un problema de dosificació, i a dosis elevades els primers perden la seva cardioselectivitat. Els estudis realitzats amb fàrmacs que presentessin aquesta propietat o no, permetrien esbrinar si l'activitat terapèutica del fàrmac venia donada per la seva actuació a nivell de receptor beta₁ o beta₂. Els fàrmacs emprats han estat sobretot els cardiose-

lectius metoprolol i atenolol, i els no cardioselectius propranolol, sotalol, timolol i nadolol. Així, l'atenolol ha mostrat una activitat similar a la del propranolol¹⁹, però aquest fet no ha estat confirmat per altres autors^{20,21}. Això no obstant, la seva superioritat davant el placebo suggereix que els receptors beta₁ podrien mitjançar parcialment en aquest efecte¹³. Des de 1979, diversos estudis²²⁻²⁴ han suggerit que el metoprolol podia ser emprat amb eficàcia en el TE, sobretot en aquells pacients en els quals la presència de processos pulmonars desaconselli l'administració de propranolol. L'eficàcia del metoprolol ha volgut confirmar la importància dels receptors beta₁ en el TE, però aquesta possibilitat ha estat criticada pel fet que les dosis emprades podrien suposar una pèrdua de la cardioselectivitat. A més, s'ha demostrat que el metabòlit actiu del metoprolol, l'alfa-hidroximetoprolol podria ser el responsable de l'acció del fàrmac, i no s'ha descartat que el metabòlit tingui accions farmacològiques diferents a les del fàrmac original. L'estudi esmentat assenyalava la correlació entre els nivells plasmàtics del metabòlit i l'acció tremorolítica²⁵. També s'ha demostrat que l'efecte del metoprolol desapareix en els tractaments de llarga durada (superior a una setmana), mentre que les seves accions es mantenen a nivell cardíac, cosa que qüestiona seriosament la utilitat terapèutica del metoprolol en el TE²⁶.

Per altra banda, s'ha demostrat de forma repetida l'eficàcia dels beta-blocadors no selectius en millorar el TE. A més del propranolol, han demostrat un efecte positiu el sotalol²⁷, el nadolol²⁸ i el timolol²⁹. Recentment diversos estudis semblen assenyalar el paper predominant dels receptors beta₂. Els resultats obtinguts amb antagonistes selectius dels esmentats receptors, com el LI-32-468³⁰ i l'ICI 118 551³¹ són comparables, i fins i tot superiors als del propranolol.

2) *Activitat estabilitzant de membrana.* El propranolol és un fàrmac que té aquesta propietat, i per aquest motiu hom ha estudiat la influència que pot tenir el seu efecte tremorolític. Això no obstant, no sembla que la presència d'aquesta propietat en els diferents beta-blocadors adrenèrgics tingui un paper important en la seva eficàcia en el tremolor essencial. Així el sotalol té una acció tremorolítica superior al metoprolol³² i similar a la del propranolol³³, cosa que suggereix que la manca de cardioselectivitat és més important. Un altre fàrmac sense activitat estabilitzant de membrana com el timolol, fou superior al placebo però inferior al propranolol²¹, encara que aquestes diferències poden explicar-se més per diferències de liposolubilitat que per la presència de l'esmentada propietat en el propranolol. A més, Calzetti i Findley³⁴ han estudiat l'eficàcia del propranolol racèmic i del D-propranolol, en base a que el segon no té efecte sobre els receptors beta-adrenèrgics, però conserva la seva activitat estabilitzant de membrana³⁵. Els resultats obtinguts mostren que el D-propranolol és molt inferior al propranolol racèmic en el seu efecte tremorolític, i a més no es diferencia significativament del placebo. Això confirmaria les impressions que aquesta propietat no té importància en els mecanismes dels fàrmacs blocadors beta-adrenèrgics en el TE.

3) *Activitat agonista parcial* (activitat simpaticomimètica intrínseca). Teräväinen³⁶ demostrà el 1977 que el pindolol és menys potent que el propranolol i superior al placebo, però produeix un augment de l'amplitud del tremolor superior a aquest. Per això, la presència d'activi-

TAULA IV
Efectes de diverses dosis de propranolol en la millora del tremolor³⁸

Dosis (Mg/dia)	Nombre de pacients	Percentatge de reducció del tremolor (mitjana ± error estàndar)	Nivells plasmàtics de propranolol en ng/ml (mitjana ± error estàndar)
80	15	15,2 ± 6,7	103,2 ± 47,2
160	14	36,9 ± 6,0	179,6 ± 57,2
320	13	38,5 ± 7,8	301,6 ± 84,3
480	12	29,8 ± 6,9	467,0 ± 79,4
640	11	27,2 ± 5,9	672,3 ± 99,0
800	9	24,3 ± 5,6	945,5 ± 88,6

tat agonista parcial pot suposar un inconvenient a l'hora d'escollir un fàrmac per tractar el tremolor essencial.

4) *Liposolubilitat.* Hom ha assenyalat que aquesta propietat establiria la capacitat de determinats fàrmacs d'arribar al sistema nerviós central. Aquesta relació sembla en la actualitat una mica simplista. En general hom ha observat que els fàrmacs liposolubles són generalment tan eficaços com els hidrosolubles. Així el sotalol²¹ ha demostrat ser equipotent al propranolol en un estudi de llarga durada i el metoprolol fou tan eficaç com l'atenolol²⁴. Tanmateix, altres fàrmacs hidrosolubles com el nadolol²⁸ i el practolol²⁹ han demostrat ser superiors al placebo. Aquesta manca de relació absoluta entre liposolubilitat i efecte tremorolític ha fet pensar que potser no existeix la necessitat de ser més liposoluble perquè s'observi el seu efecte terapèutic. No obstant això, hi ha certes evidències que no permeten menysprear del tot aquesta possibilitat. Això en general; els fàrmacs liposolubles són lleugerament més actius que els hidrosolubles quan es consideren en cada grup per separat segons el seu grau de cardioselectivitat. A més, alguns autors han assenyalat que el propranolol per via oral precisa d'un temps de latència per produir el seu efecte tremorolític³⁷. Aquest període és superior al necessari per observar el seu efecte cardíac. Però l'evidència més recent assenyalava que el propranolol per via oral pot actuar en un període curt de temps³⁸. No ha pogut establir-se una relació directa entre els nivells plasmàtics del propranolol i el seu efecte tremorolític^{38,39} (taula IV) i és dubtós que algun metabòlit del propranolol pugui ser el responsable de la seva acció terapèutica³⁸, encara que en el cas del metoprolol, el seu metabòlit alfa-hidroximetoprolol té acció tremorolítica i existeix un paral·lelisme entre aquest efecte i els nivells plasmàtics²⁵.

Però, a la llum de les evidències actuals, aquesta relació no pot plantejar-se, i alguns autors han suggerit la possibilitat que els beta-blocadors adrenèrgics hagin de passar a un compartiment especial per produir el seu efecte. Recentment, Abila et al⁴⁰ han assenyalat que els beta-adrenoceptors implicats en el tremolor essencial estarien localitzats en un compartiment profund perifèric que podria ser el fus muscular (múscle *spindle*), estructura que ha estat assenyalada com posseïdora de receptors beta₂^{41,42}. Arribaren a aquesta conclusió en observar que l'atenolol era inferior en el seu efecte tremorolític al timolol i al sotalol, i aquests dos també eren superiors al propranolol. Basat en el seu coeficient de partició, el propranolol és 2.000 vegades més liposoluble que l'atenolol, 1.000 vegades més que el sotalol i unes 16 més que el timolol.

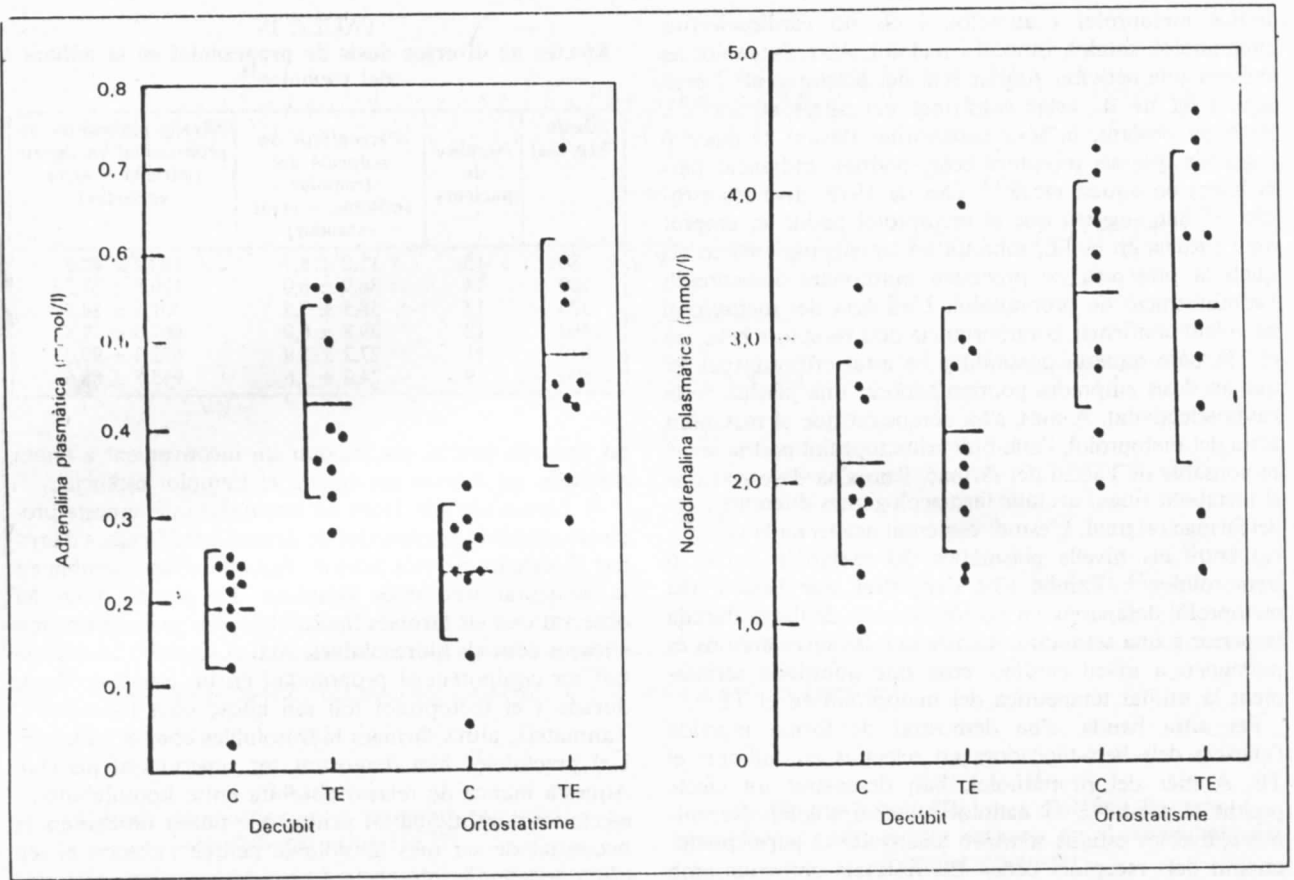


Fig. 2. Nivells plasmàtics d'adrenalina i noradrenalina en pacients afectes de tremolor essencial⁴⁴, durant el decúbit i l'ortostatisme. C = individus controls, TE = pacients amb tremolor essencial. Les línies horitzontals mostren la mitjana ± desviació estàndar.

Aquest paper dels receptors beta-adrenèrgics no sembla trobar-se en relació amb una activitat elevada de les catecolamines o del sistema simpàtic a nivell perifèric. Això no obstant, en un estudi retrospectiu recent en 119 pacients afectes de TE, hi hagué un 26 % de malalts amb hipertensió, mentre que en la població control aquesta xifra era només del 7 %⁴¹. A més, en un grup de pacients afectes d'una varietat familiar del TE, s'observà un augment significatiu de l'adrenalinèmia, tant en situació basal com en estrès lleuger⁴⁴ (fig. 2). De tota manera aquestes dades precisen de confirmació en experiències més àmplies. Tampoc no s'ha pogut demostrar la presència d'una sensibilitat major dels receptors beta-adrenèrgics a l'adrenalina endògena⁴⁵. Altres estudis realitzats en limfòcits no han mostrat l'existència d'un dèficit qualitatiu en els receptors beta d'aquestes cèl·lules, cosa que no exclou la presència d'un defecte d'aquests receptors a nivell perifèric⁴¹. En la unió neuromuscular, existeixen receptors adrenèrgics en el múscul (β_2), neurona (alfa) i fus muscular (β_2)^{42,43}. Com ja s'ha esmentat, només aquests darrers semblen estar implicats en la fisiopatologia del TE.

Es pot concloure afirmant:

- 1) L'efecte tremorolític dels fàrmacs beta-blocadors adrenèrgics en el TE depèn poc de la presència d'activitat estabilitzant de membrana.
- 2) És possible la implicació d'un receptor beta-adrenèrgic

del tipus β_2 , encara que els receptors β_1 poden tenir un paper en la fisiopatologia del TE.

- 3) Encara que els fàrmacs liposolubles no són generalment més actius que els hidrosolubles, quan aquesta propietat està present en fàrmacs no selectius, té una gran importància.
- 4) L'activitat agonista parcial suposa una disminució de l'efecte tremorolític.
- 5) És possible que l'actuació dels fàrmacs beta-blocadors adrenèrgics precisi del pas a un compartiment perifèric profund, que podria ser el fus muscular.

Recentment diversos treballs han suggerit la implicació de mecanismes adrenèrgics de tipus alfa. El 1981, Mai i Olsen⁴⁶ van descriure l'eficàcia de la timoxamina, un blocador alfa-adrenèrgic específic, en reduir el TE. Estudis posteriors⁴⁷ assenyalaren que la timoxamina disminueix el TE, però augmenta el tremolor fisiològic i l'induit per isoprenalina (fig. 3), al contrari del que succeeix amb els blocadors beta-adrenèrgics. Sembla que l'acció de la timoxamina es produeix per actuació a nivell del sistema nerviós central, encara que es desconeix si actua a nivell de la medul·la espinal o de centres superiors, i és més eficaç en els tremolors essencials de baixa freqüència, com també passa amb els beta-blocadors. A més, també s'ha descrit l'eficàcia de la clonidina, un agonista dels receptors alfa₂ adrenèrgics, a dosis de 0,9 mg/dia, en alguns pacients després de l'administració durant 15-20 dies⁴⁸ (fig. 4), i el

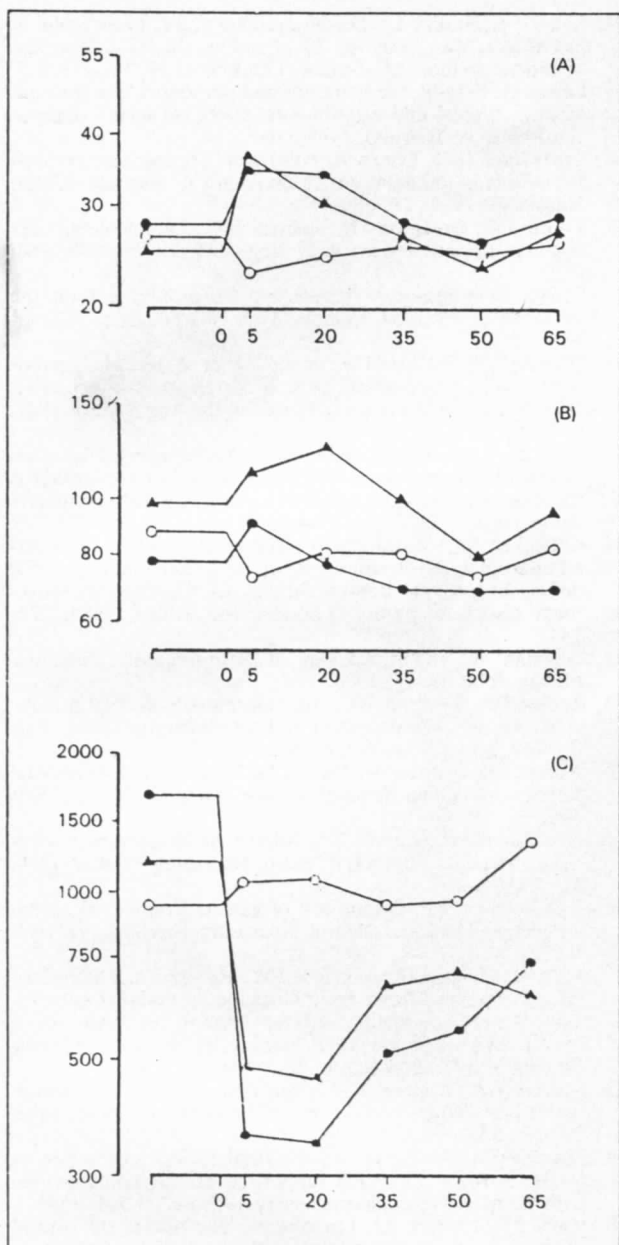


Fig. 3. Efectes de la timoxamina en el tremor fisiològic (A), induït per isoprenalina (B) i essencial (C), (○) placebo, (●) 0,1 mg/kg, (▲) 0,15 mg/kg. Els punts diferents significativament del placebo estan marcats amb * si $p < 0,05$ i ** si $p < 0,01$. En abscisses: temps després de la injecció (minuts) i en ordenades: força del tremor (mg^2/s)⁴⁷.

seu mecanisme sembla ser també central. Els dos estudis esmentats semblen assenyalar la importància d'agents que frenin el to simpàtic en el tractament del TE. Altres patologies que donen tremor fisiològic augmentat com l'ansietat⁴⁹ i la síndrome d'abstinència a l'alcohol⁵⁰ també poden tenir una implicació de mecanismes noradrenergics.

En resum, és difícil assenyalar que només una via adrenergica de tipus beta es troba afectada en la fisiopatologia del TE, ja que altres semblen estar implicades també en el fenomen. A més, es pot descartar la possibilitat de considerar el TE com un tremor fisiològic exagerat, i és

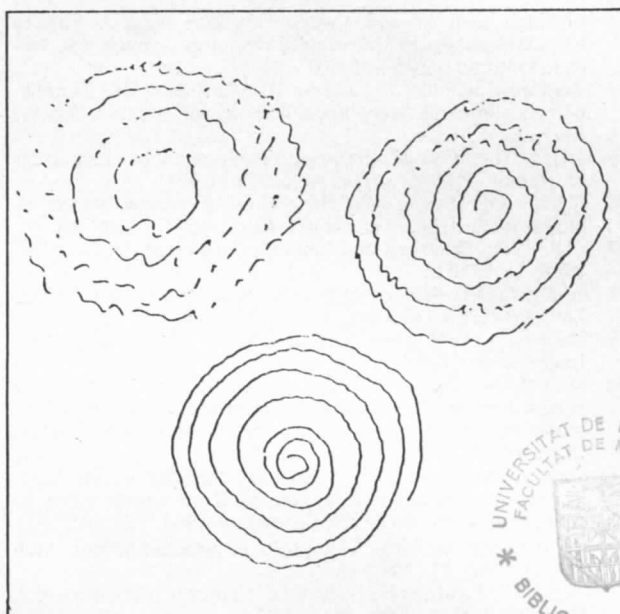


Fig. 4. Espiral d'Arquímedes. Esquerra: abans del tractament. Dreta: després de 15 dies de clonidina. Sota: després d'un mes de tractament⁴⁸.

molt possible que els estudis clínics realitzats amb la infusió d'isoprenalina tinguin un valor limitat en l'estudi dels mecanismes fisiopatològics. Molt recentment (1986) hom ha descrit un model experimental de tremor en la rata que respon a l'administració de fàrmacs beta-blocadors adrenergics⁵¹. És molt d'hora encara per afirmar si serà una prova experimental vàlida per l'estudi del TE en un model animal.

Bibliografia

1. Tolosa ES, Baños JE. Neurofarmacología del temblor esencial. V Reunión del grupo de Estudio de Movimientos Anormales (Sociedad Española de Neurología). Barcelona, 1987.
2. Findley LJ, Gresty MA. Essential tremor: Introductory remarks. Findley LJ, Capildeo R, ed. Movement disorders: tremor. Londres, Mc Millan, 1984; 207-209.
3. Salisachs P. Charcot-Marie-Tooth disease associated with essential tremor. J Neurol Sci, 1970; 28: 17-40.
4. Geraghty JJ, Jankovic J, Zetuský WJ. Association between Essential Tremor and Parkinson's disease. Ann Neurol, 1985; 17: 329-333.
5. Rautakorpi I, Marttila RJ, Sievers K, Rinne UK. Essential tremor in a finnish population. Acta Neurol Scand, 1982; 66: 58-67.
6. Rautakorpi I, Marttila RJ, Rinne UK. Epidemiology of essential tremor. Findley LC, Capildeo R, ed. Movement disorders: tremor. Londres, Mc Millan, 1984; 211-218.
7. Mylle G, Van Bogaert L. Du tremblement essentiel non familial. Michr Psychiat Neurol, 1984; 115: 80.
8. Young RR, Wiegner AW. Tremor. Swash M, Kennard C, ed. Scientific Basis of Clinical Neurology. Edinburgh, Churchill-Livingston, 1985 (en premsa).
9. Zarranz JJ, Martínez Lage JM, Obeso JA. Terapéutica del temblor esencial y otros temblores. Flórez y Martínez Lage JM. Neurofarmacología Fundamental y Clínica, Vol 1. Pamplona, Santander, EUNSA 1983; 491-508.
10. Growdon JH, Shahani BT, Young RR. The effect of alcohol on essential tremor. Neurology 1975; 25: 259-262.
11. Koller WC, Biary N. Effect of alcohol on tremors: comparison with propranolol. Neurology 1984; 34: 221-222.
12. Koller WC. Alcoholism in essential tremor. Neurology 1983; 33: 1.074-1.076.
13. Wilson JF, Marshall RW, Richens A. Essential tremor:

- treatment with beta-adrenoceptor blocking drugs. A: Findley LJ, Capildeo R, ed. Movement disorders: tremor. Mc Millan, Londres, 1984; 245-260.
14. Marsden CD, Foley TH, Owen AL, Mc Allister RG. Peripheral beta-adrenergic receptors concerned with tremor. *Clin Sci* 1969; 33: 53-65.
 15. Sevit I. The effect of adrenergic beta-receptor blocking drugs on tremor. *Practitioner* 1971; 207: 677-678.
 16. Winkler GF, Young RR. The control of essential tremor by propranolol. *Trans Am Neurol Assoc*, 1971; 96: 66-68.
 17. Koller WC. Diagnosis and treatment of tremor. *Neurol Clin*, 1984; 2: 499-514.
 18. Editorial. Beta-adrenoceptor antagonists in essential tremor. *Lancet* 1983; 2: 1.234-1.235.
 19. Larsen TA, Teräväinen H. Beta-blockers in essential tremor. *Lancet* 1981; 2: 553.
 20. Dietrichson, Espen E. Effect of timolol and atenolol on benign essential tremor. Placebo-controlled studies based on quantitative tremor recording. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1981; 44: 677-683.
 21. Abila B, Marshall RW, Wilson JF, Richens A. Do beta-adrenoceptor blockers have peripheral or central effect in essential tremor? *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16: 210.
 22. Newman RP, Jacobs L. Metoprolol in essential tremor. *Arch Neurol* 1980; 37: 596-597.
 23. Ljung U. Treatment of essential tremor with metoprolol. *New Eng J Med* 1979; 301: 1.005.
 24. Turnbull DM, Shau DA. Metoprolol in essential tremor. *Lancet* 1980; 1: 95.
 25. Gengo FM, Ulatowski JA, Mc Hug WB. Metoprolol and alpha-hydroxymetoprolol concentrations and reduction in essential tremor. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36: 320-325.
 26. Calcetti S, Findley LJ, Perucca E, Richens A. Controlled study of metoprolol and propranolol during prolonged administration in with essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1982; 45: 893-897.
 27. Leigh PN, Jefferson D, Twomey A, Marsden CD. Beta-adrenoceptor mechanism in essential tremor: double blind placebo controlled trial of metoprolol, sotalol and atenolol. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1983; 46: 710-715.
 28. Koller WC. Nadolol in the treatment of essential tremor. *Neurology* 1983; 33: 1.076-1.077.
 29. Richens A. Propranolol in the control of tremor. A review of available evidence. A: The developing future of «Inderal» (propranolol) in CNS disorders. Macclesfield: ICI Ltd, 1977.
 30. Cleaves L, Findley LJ. Beta-adrenoceptor mechanism in essential tremor: a comparative single dose-study of the effect of a non-selective and a beta 2-selective adrenoceptor antagonists. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1984; 47: 976-982.
 31. Huttunen J, Teräväinen H, Larsen TA. Beta-adrenoceptor antagonists in essential tremor. *Lancet* 1984; 1: 856-857.
 32. Leigh PN, Marsden DD, Twomey A, Jefferson D. Beta-adrenoceptor antagonists in essential tremor. *Lancet* 1981; 1: 1.106.
 33. Jefferson D, Jenner P, Marsden CD. Beta-adrenoceptor antagonists in essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1979; 42: 904-909.
 34. Calzetti S, Findley LJ. DL-propranolol and D-propranolol in essential tremor. Findley LJ, Capildeo R, ed. Movement disorders: tremor. Mc Millan, London, 1984; 261-269.
 35. Larsen A. Beta-blockers: tremor and neuromuscular transmission. A clinical and experimental study (Academy dissertation) Univ of Helsinki, Finlandia.
 36. Taräväinen MD, Larsen A, Fogelhom. Comparison between the effects of pindolol and propranolol in essential tremor. *Neurology* 1977; 27: 439-442.
 37. Young RR, Growdon JH, Shahani BT. Beta-adrenergic mechanism in action tremor. *N Eng J Med* 1975; 239: 950-953.
 38. Koller. Does-response relationship of propranolol on the treatment of essential tremor. *Arch Neurol* 1986; 43: 42-43.
 39. Sorensen PS, Paulson OB, Steiness E et al. Essential tremor treated with propranolol: Lack of correlation between clinical effect and plasma propranolol levels. *Ann Neurol* 1981; 9: 53-57.
 40. Abila B. Tremorolytic action of beta-adrenoceptor blockers in essential physiological and isoprenaline induced tremor is mediated by beta-adrenoceptors located in a deep peripheral compartment. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 369-376.
 41. Kilfeather SA, Massarella A, Turner P, Findley LJ. Beta-adrenoceptor involvement in tremor production: possible defects in essential tremor. Findley LJ, Capildeo R. Movement disorders: tremor. Londres, Mc Millan, 1984; 225-244.
 42. Bowman WC. Pharmacology of Neuromuscular Junction, Bristol, John Wiley, 1980.
 43. Rooger IW, Bowman WC. Adrenoceptors in skeletal muscle. G Kunos, ed. Adrenoceptors and catecholamine action. Part B. New York, John Wiley, 1983.
 44. Warren JB, O'Brien M, Dalton N, Turner CT. Sympathetic activity in benign familial tremor. *Lancet* 1984; 1: 461-462.
 45. Teräväinen MD, Larsen TA. Adrenergic beta-receptor sensitivity in essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1984; 47: 1.216-1.218.
 46. Mai J, Olsen RB. Depression of essential tremor by alpha-adrenergic blockade. *Neurol Neurosurg Psychiat* 1981; 44: 1.171.
 47. Abila B, Wilson JF, Marshall FW, Richens A. Differential effects of alpha-adrenoceptor blockade on essential, psychological and isoprenaline-induced tremor: evidence for a central origin of essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1985; 48: 1.031-1.036.
 48. Caccia MR, Mangoni A. Clonidine in essential tremor: preliminary observations from a open trial. *J Neurol*, 1985; 232: 55-57.
 49. Charney DS, Redmond DE. Neurobiological mechanism in human anxiety. Evidence supporting central noradrenergic hyperactivity. *Neuropharmacology* 1983; 22: 1.531-1.536.
 50. Major LF, Hawley RJ, Linnoila M. The role of the central noradrenergic nervous system in the mediation of the ethanol intoxication and ethanol withdrawal syndrome. *Psychopharmacology*, 1984; 20: 487-493.
 51. Hallberg H. Central beta-adrenoceptors can modulate 5-hydroxy tryptamine-induced tremor in rats. *Br J Pharmacol*, 1986; 87: 403-408.