

## Über die depressogene Wirkung von Physostigmin

Jiří Modestin, Jürgen Hunger und Reinicke Burkhardt Schwartz

Psychiatrische Universitätsklinik Bern (Direktor: Prof. Dr. H. Walther-Büel)

Eingegangen am 26. Juli 1973

### On the Depressogenic Effect of Physostigmine

*Summary.* The emotional effects of the acetylcholinesterase inhibitor physostigmine and neostigmine were compared in 68 patients by means of a double-blind and a cross-over trial. Of the 68 patients, 24 were depressive, 4 were manic, and 40 currently had no affective symptoms. The emotional effects were assessed with the aid of rating scales, and the statistical data were subjected to the Mann-Whitney Test.

Physostigmine had a depressogenic effect in subjects who were emotionally stable at the beginning of the test, and exacerbated existing depression. Depressive reactions often took an agitated form. However, the difference between the effects of physostigmine and neostigmine was not significant until after the second dose, which was given in the afternoon in each case. Physostigmine had no unequivocal effect on the manic symptomatology.

*Key words:* Depression — Physostigmine — Central Cholinergic System.

*Zusammenfassung.* Bei 68 Patienten wurde die psychische Wirkung des Acetylcholinesterasehemmers Physostigmin im Doppelblindversuch und im Cross-over-Verfahren gegen Neostigmin untersucht. 24 Patienten waren depressiv, 4 manisch und 40 ohne aktuelle affektive Auffälligkeiten. Die Beurteilung der psychischen Wirkung erfolgte anhand von Abschätzungsskalen, die statistische Bearbeitung mit Hilfe des Mann-Whitney-Testes.

Physostigmin zeigte einen depressogenen Effekt bei vorbestehender affektiver Ausgeglichenheit und auch eine depressionsvertiefende Wirkung. Die depressive Reaktion hatte oft eine agitierte Färbung. Eine statistische Signifikanz für diese Wirkungen von Physostigmin gegenüber Neostigmin konnte nur in der jeweils 2. Abgabe, die am Nachmittag erfolgte, nachgewiesen werden. Die manische Symptomatik ließ sich durch Physostigmin nicht eindeutig beeinflussen.

*Schlüsselwörter:* Depression — Physostigmin — Zentrales cholinergisches System.

### 1. Einleitung

Während unserer Untersuchung über die Beeinflussbarkeit deliranter Zustände durch Physostigmin (Modestin) beobachteten wir, daß zwei von insgesamt 15 Patienten unmittelbar nach der Physostigmin-Applikation eine kurzdauernde, deutlich depressive Reaktion entwickelten. Bei beiden Fällen ließ sich die depressive Reaktion durch nochmalige Physostigmin-Applikation reproduzieren. Diese Beobachtung und ein

Bericht von Janowsky *et al.* (1972a) über die erfolgreiche Beeinflussung manischer Symptome durch Physostigmin veranlaßten uns, die psychischen Wirkungen von Physostigmin auf breiterer Basis zu untersuchen.

## 2. Durchführung der Untersuchung

### a) Versuchsanordnung

Die Untersuchung wurde als Doppelblindversuch im Cross-over-Verfahren 1972 durchgeführt. Physostigmin, ein sowohl zentral wie auch peripher wirkender reversibler Acetylcholinesterasehemmer, wurde in einer ersten Etappe mit Neostigmin, einem nur peripher wirkenden reversiblen Acetylcholinesterasehemmer, verglichen. In einer zweiten Etappe wurden Physostigmin und Neostigmin, jeweils unter Zusatz von Methylscopolamin, einem nur peripherer wirkenden Parasympathicolyticum verglichen. Der Versuch wurde bei jedem Patienten an einem Tag durchgeführt; die erste Medikamentenabgabe erfolgte in den Vormittags-, die zweite in den Nachmittagsstunden. Die beiden Medikamente wurden in einer randomisierten Reihenfolge verabreicht.

### b) Dosierung

In der ersten Etappe wurden Physostigmin bzw. Neostigmin in der Dosis von 0,75–1,0 mg gegeben. In der zweiten Etappe ermöglichte der gleichzeitige Zusatz von 0,25–0,30 mg Methylscopolamin eine Erhöhung der Dosis von Physostigmin bzw. Neostigmin auf 1,25–1,50 mg ohne Zunahme der unerwünschten somatischen Wirkungen. Alle Medikamente wurden ausschließlich intravenös appliziert. Die Medikamente wurden intraindividuell stets gleich hoch dosiert, interindividuell hingegen die Dosen geringfügig variiert mit Rücksicht auf Alter und Konstitution des jeweiligen Patienten.

### c) Krankengut

Insgesamt wurden 68 Patienten in die Untersuchung einbezogen. Sie waren in der Regel jünger als 60 Jahre. In einer somatischen Abklärung war vorher besonders auf mögliche Kontraindikationen einer parasympathicomimetischen Medikation (Magenulcus, Asthma, Herzrhythmusstörungen usw.) geachtet worden.

Das Gesamtkrankengut setzte sich aus drei Gruppen zusammen:

Gruppe A: 24 depressive Patienten (10 in der I., 14 in der II. Etappe)

Gruppe B: 40 „normale“ Patienten (20 in der I., 20 in der II. Etappe)

Gruppe C: 4 manische Patienten (3 in der I., 1 in der II. Etappe).

Die depressiven Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Untersuchung ein deutlich depressives Syndrom auf einer endogenen oder psychogenen Basis. Die „Normal-Gruppe“ wurde als Gruppe nicht psycho-

Tabelle 1. Geschlecht, Alter und diagnostische Unterteilung von 68 Pat.

	I. Etappe	II. Etappe
<b>A. Depressive Gruppe</b>		
Alter	18—69 Jahre (Durchschnitt 44,7 J.)	23—57 Jahre (Durchschnitt 47,4 J.)
Geschlecht	1 ♂ 9 ♀	4 ♂ 10 ♀
Diagnose	Endogene D.: 7 Psychogene D.: 3	Endogene D.: 9 Psychogene D.: 5
<b>B. Normal-Gruppe</b>		
Alter	14—58 Jahre (Durchschnitt 22,7 J.)	17—54 Jahre (Durchschnitt 32,9 J.)
Geschlecht	12 ♂ 8 ♀	8 ♂ 12 ♀
Diagnose	Neurotiker: 4 Alkoholiker: 2 Toxikomane: 7 Psychopathen: 7	Neurotiker: 2 Alkoholiker: 11 Toxikomane: 7 Psychopathen: 0
<b>C. Manische Gruppe</b>		
Alter	35, 59, 60 Jahre	35 Jahre
Geschlecht	3 ♀	1 ♀

tischer, zum Zeitpunkt der Untersuchung affektiv nicht auffälliger, insbesondere nicht depressiver Patienten definiert und setzte sich aus einem gemischten Krankengut von Neurotikern, Alkoholikern, Toxikomanen und Psychopathen zusammen. Die manischen Patienten wiesen ein endogen-manisches Syndrom auf.

Die Angaben über Alter, Geschlecht und diagnostische Unterteilung sind der Tab. 1 zu entnehmen.

#### *d) Erfassung der klinischen Wirkungen*

Der Zustand der Patienten wurde jeweils unmittelbar vor und 20 min nach der Medikamentenapplikation beurteilt. Gemäß unseren früheren Erfahrungen erfolgt der Wirkungseintritt ca. 5 bis 10 min, das Wirkungsmaximum ca. 20 min nach der intravenösen Gabe. Die Beurteilung der psychischen Wirkungen bei den depressiven Patienten erfolgte mit Hilfe der modifizierten Abschätzungsskala für klinische Quantifizierung der depressiven Reaktionen nach Cutler u. Kurland (1961). Dieselbe Abschätzungsskala wurde auch für die Beurteilung der Normal-Gruppe benutzt. Außerdem füllten die Patienten dieser Gruppe jeweils die subjektive Befindlichkeitsskala nach von Zerssen *et al.* (1970) aus. Die manischen Patienten wurden mit Hilfe der modifizierten Abschätzungsskala für manische Zustände nach Beigel *et al.* (1971) beurteilt.

Die subjektiv angegebenen und die objektiv beobachteten somatischen Wirkungen wurden registriert und mit Hilfe einer sechsstufigen Skala global beurteilt (1 = keine, 2 = leichte subjektive, 3 = leichte objektive, 4 = schwere subjektive, 5 = mäßige objektive, 6 = schwere objektive somatische Wirkungen).

#### *e) Statistische Auswertung<sup>1</sup>*

Die Resultate der Gruppe der Depressiven und der Normal-Gruppe wurden statistisch ausgewertet. In einer Voruntersuchung wurde zunächst mit Hilfe des Mann-Whitney-Testes geprüft, ob die Reihenfolge der Medikamentenabgabe einen Einfluß auf die resultierenden Scorewertdifferenzen (nach-vor Applikation) hatte. Sodann wurde mit dem Mann-Whitney-Test geprüft, ob in jeder der vier Patientengruppen (Gruppe der Depressiven und Normal-Gruppe in der I. und II. Etappe) und für jede der untersuchten Variablen (Scorewertdifferenzen) signifikante Unterschiede zwischen den beiden Medikamenten vorhanden sind, wobei der Unterschied zwischen den beiden Medikamentenwirkungen getrennt für die erste und die zweite Abgabe untersucht wurde. Die ursprünglich geplante geschlossene Auswertung der Cross-over-Struktur, z. B. mittels Varianzanalyse nach passender Transformation der Scorewerte, war wegen des häufigen Auftretens von Nullwerten nicht möglich.

### **3. Ergebnisse**

#### *a) Resultat der statistischen Voruntersuchung*

Die Reihenfolge der Medikamentenabgabe hatte keinen Einfluß auf die Scorewertdifferenzen; eine Nachwirkung des jeweils zuerst abgegebenen Medikamentes auf das zweite bzw. ein „Lerneffekt“ von der ersten zur zweiten Abgabe war somit nicht vorhanden.

#### *b) Gruppe der depressiven Patienten*

Das Resultat ist der Tab. 2 zu entnehmen. Die Tabelle zeigt die durchschnittlichen Gesamtscoreveränderungen unter den beiden Präparaten, getrennt für die I. und II. Etappe und für die 1. und 2. Abgabe.

Bei depressiven Patienten kam es unter Physostigmin und Physostigmin + Methyloscopolamin ganz überwiegend zu einer Verschiebung der Grundstimmung im Sinne der Vertiefung der bestehenden Depression mit einer Zunahme des entsprechenden Summenscores. Ein Unterschied in der depressogenen Wirkung zwischen den beiden Medikamenten Physostigmin versus Neostigmin bzw. Physostigmin + Methyloscopolamin

---

<sup>1</sup> Für die statistische Auswertung sind wir Herrn Dr. K. Abt, Medizinisch-Biologische Forschungsabteilung der Sandoz AG Basel, zu großem Dank verpflichtet.

Tabelle 2. Durchschnittliche Summenscoreveränderungen in der Gruppe der Depressiven. Positive Scorewertdifferenzen: Zunahme der Depression (n.s. = nicht signifikant; \*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.01$ )

Depressive Patienten		1. Abgabe		2. Abgabe	
		Durchschnittliche Score-veränderung	Signi-fikanz	Durchschnittliche Score-veränderung	Signi-fikanz
I. Etappe	Physo-stigmin	2,0	n.s.	1,6	*
	Neostigmin	0,0		0,0	
II. Etappe	Physo-stigmin + Methyl-scopolamin	2,7	n.s.	7,57	**
	Neostigmin + Methyl-scopolamin	— 1,0		— 0,29	

versus Neostigmin + Methylscopolamin war in beiden Etappen, d. h. auch bei niedriger Dosis vorhanden, statistisch signifikant beide Male jedoch nur in der 2. Abgabe. Die Veränderungen betrafen einerseits Symptome, die das eigentlich Depressive charakterisieren (Pessimismus, Traurigkeit, Angstgefühle), anderseits auch Symptome, die für die Agitiertheit charakteristisch sind (sprachliche Erregung, äußere Anzeichen innerer Spannung, motorische Unruhe). In bezug auf einzelne Merkmale war jedoch der Unterschied zwischen den beiden Präparaten nur in der II. Etappe während der 2. Abgabe für das Merkmal „äußere Anzeichen innerer Spannung“ statistisch signifikant ( $P < 0.01$ ).

### c) Normal-Gruppe

Das Resultat stellt die Tabelle 3 dar. Sie zeigt wiederum die mit Hilfe der subjektiven und der objektiven Abschätzungs-Skala gewonnenen durchschnittlichen Gesamtscoreveränderungen unter den beiden Präparaten, getrennt für die I. und II. Etappe und für die 1. und 2. Abgabe.

Bei einer Reihe von Patienten wurden nach der Applikation von Physostigmin bzw. Neostigmin keine deutlichen psychischen Veränderungen beobachtet, vor allem nicht in der I. Etappe, d. h. bei niedriger Dosierung. Bei einzelnen Patienten wurde jedoch vor allem in der II. Etappe und überwiegend unter Physostigmin + Methylscopolamin eine ausgeprägte Veränderung des psychischen Zustandes im Sinne der Entwicklung einer kurzdauernden depressiven Reaktion mit Symptomen

Tabelle 3. Durchschnittliche Summenscoreveränderungen in der Normal-Gruppe. Positive Scorewertdifferenzen: Zunahme der Depression (n.s. = nicht signifikant; \*\* =  $P < 0,01$ )

Normal-Gruppe	1. Abgabe		2. Abgabe	
	Durchschnittliche Scoreveränderungen	Signifikanz	Durchschnittliche Scoreveränderungen	Signifikanz
I. Etappe	Subjektive Skala			
	Physostigmin	- 1,2	6,6	n.s.
	Neostigmin	2,2	8,2	
	Objektive Skala			
	Physostigmin	0,2	1,3	n.s.
	Neostigmin	0,6	0,6	
II. Etappe	Subjektive Skala			
	Physostigmin + Methyloscopolamin	5,4	14,4	**
	Neostigmin + Methyloscopolamin	- 1,2	- 1,7	
	Objektive Skala			
	Physostigmin + Methyloscopolamin	5,5	10,1	**
	Neostigmin + Methyloscopolamin	2,7	0,9	

von Traurigkeit, Pessimismus/Hoffnungslosigkeit, Gefühl des Energiemangels, Angst und auch Weinen und äußere Anzeichen innerer Spannung registriert. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Präparaten ergaben sich für die Merkmale „Traurigkeit“ ( $P < 0,01$ ), „Klagen über Energiemangel“ ( $P < 0,05$ ) und „äußere Anzeichen innerer Spannung“ ( $P < 0,05$ ). Alle diese Veränderungen erfolgten zugunsten von Physostigmin + Methylscopolamin und kamen wiederum nur während der 2. Abgabe zustande. Bemerkenswert war, daß die meisten Patienten keinen Grund für ihre depressive Reaktion anzugeben vermochten und spontan auch nicht einen Zusammenhang mit dem applizierten Medikament erwogen.

#### *d) Gruppe der manischen Patienten*

Bei 4 manischen Patienten wurden insgesamt 8 Kreuzversuche durchgeführt. Nur in zwei dieser Versuche, und zwar bei 2 verschiedenen Patienten, wurde unter Physostigmin eine deutlichere, über das Ausmaß der auch unter Neostigmin beobachteten Veränderungen hinausgehende Beeinflussung der manischen Symptome im Sinne einer Verminderung registriert.

#### *e) Beziehungen zwischen den psychischen Wirkungen und somatischen Effekten, Alter, Geschlecht und diagnostischen Unterteilungen*

Die Verträglichkeit von Physostigmin und Neostigmin war in bezug auf die bekannten somatischen Effekte individuell sehr unterschiedlich. Im allgemeinen traten die somatischen Wirkungen unter Physostigmin etwas ausgeprägter auf. Ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Medikationen wurde nur in der Normal-Gruppe während der II. Etappe festgestellt. Eine Korrelation zwischen der Intensität der beobachteten psychischen Wirkungen und dem Ausprägungsgrad der somatischen Effekte und damit eine Abhängigkeit der psychischen Veränderungen von den somatischen Effekten wurde nicht gefunden. Dies veranschaulichen beispielsweise die Abb. 1 und 2. Abb. 1 zeigt die Beziehung zwischen den psychischen Veränderungen (ausgedrückt in Summenscoredifferenzen der benutzten objektiven Abschätzungsskala) und den somatischen Wirkungen bei den depressiven Patienten in der II. Etappe. Abb. 2 zeigt die gleiche Beziehung bei der Normal-Gruppe in der II. Etappe, hier unter Verwendung der subjektiven Abschätzungsskala.

Eine Beziehung zwischen dem Grad der psychischen Veränderungen und dem Alter sowie dem Geschlecht wurde an unserem Krankengut der depressiven und „normalen“ Patienten nicht festgestellt. Über eine mögliche Beziehung zwischen dem Grad der psychischen Veränderungen und einzelnen diagnostischen Untergruppen kann aufgrund unseres

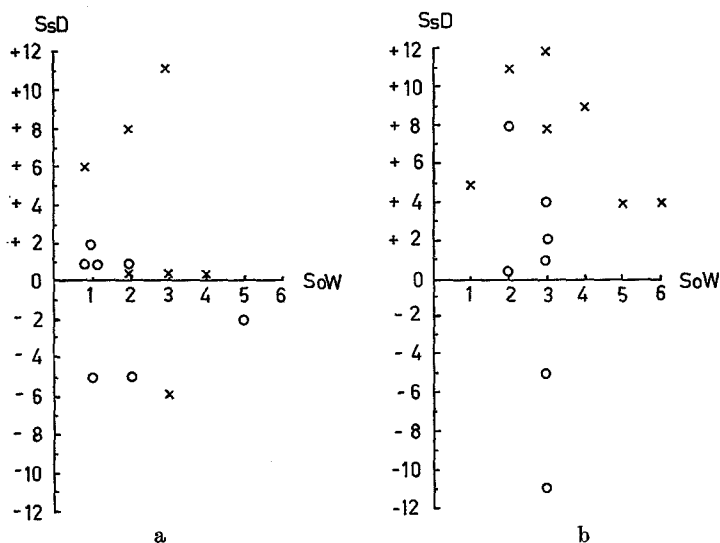


Abb. 1a und b. Summenscoredifferenzen (*SsD*) bei depressiven Patienten in der II. Etappe, bezogen auf den Ausprägungsgrad der somatischen Wirkungen (*SoW*). a = 1. Abgabe, b = 2. Abgabe. Die positiven Summenscoredifferenzen bedeuten Zunahme der Depressivität. × = Physostigmin + Methylscopolamin; o = Neostigmin + Methylscopolamin. Die Differenzen zwischen beiden Medikamenten sind in der 2. Abgabe statistisch signifikant ( $P < 0,01$ )

relativ kleinen und wenig homogenen Patientengutes keine Aussage gemacht werden.

#### 4. Diskussion

Unsere Untersuchung zeigt, daß das Parasympathicomimeticum Physostigmin, ein reversibler Acetylcholinesterasehemmer, intravenös im akuten Versuch appliziert, zu einer Vertiefung der Depressivität bei bereits depressiven Patienten führen und auch bei einzelnen nicht-psychotischen und nicht-depressiven Klinikpatienten kurzdauernde depressive Reaktionen hervorrufen kann. Diese Wirkung scheint bei höherer Dosis ausgeprägter aufzutreten.

Ähnliche psychische Veränderungen wurden früher unter allerdings irreversiblen Acetylcholinesterasehemmern bereits beschrieben. Gershon u. Shaw (1961) beobachteten die Entwicklung von depressiven Zuständen nach chronischer Intoxikation mit Organophosphat-Insektiziden, Grob *et al.* (1947) depressive Symptomatik nach akuter Verabreichung von DFP, Grob u. Harvey (1957) nach akuter Verabreichung von Sarin, Bowers *et al.* (1964) nach akuter Verabreichung von einem anderen Organophosphat EA-170 an gesunde freiwillige Versuchspersonen.



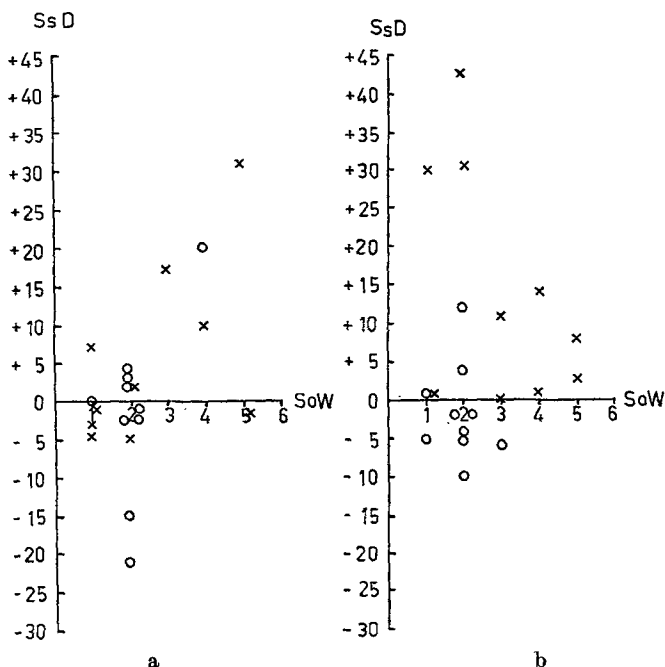


Abb. 2a und b. Summenscoredifferenzen ( $SsD$ ) in der subjektiven Abschätzungsskala bei der Normal-Gruppe in der II. Etappe, bezogen auf den Ausprägungsgrad der somatischen Wirkungen ( $SoW$ ). a = 1. Abgabe, b = 2. Abgabe. Die positiven Summenscoredifferenzen bedeuten zunehmende Depressivität.  $\times$  = Physostigmin + Methylscopolamin;  $o$  = Neostigmin + Methylscopolamin. Die Differenzen zwischen beiden Medikamenten sind in der 2. Abgabe statistisch signifikant ( $P < 0,01$ )

sonen. Die beobachteten psychischen Veränderungen trugen nach den Beschreibungen ein organisches Gepräge. Die emotionellen Veränderungen äußerten sich vor allem in einer zunehmenden inneren Spannung, Ängstlichkeit, emotionellen Labilität und Unruhe.

Rowntree *et al.* (1950) verabreichten DFP über längere Zeit an psychiatrische Patienten und normale Versuchspersonen. Der einzige depressive Patient aus diesem Kollektiv, der sich in einer Remissionsphase befand, reagierte wie auch die Normalen mit der Entwicklung eines depressiven Zustandsbildes, ein einziger depressiver Patient mit Vertiefung seiner Depression. Die Autoren beobachteten eher eine Abnahme einer Spannung. Störungen der Orientierung, des Gedächtnisses und der intellektuellen Fähigkeiten wurden nicht registriert. Diese letzte Beobachtung und erst recht die depressogene und depressionsvertiefende Wirkung entsprechen auch unseren Resultaten. Darüber hinaus sahen

wir eine Zunahme bzw. eine Entwicklung der für eine Agitiertheit charakteristischen Symptome unter dem reversiblen Acetylcholinesterasehemmer Physostigmin.

Von 6 manischen Patienten von Rowntree *et al.* (1950) zeigten 4 nach DFP eine Besserung der manischen Symptomatik. Bei 3 Patienten von Janowsky *et al.* (1972a) verschwanden die manischen Symptome nach intravenös verabreichtem Physostigmin. Carroll *et al.* (1973) wiesen aufgrund ihrer vier Beobachtungen darauf hin, daß es sich dabei mehr um eine Beeinflussung der manischen Psychomotorik als der Stimmung handelt. Unser eigenes, wenig eindeutiges Resultat bei manischen Patienten betont die Notwendigkeit weiterer entsprechender Untersuchungen.

In einer weiteren Studie konnten wir zeigen, daß schizophrene Symptome durch Physostigmin nicht beeinflußt werden (Modestin *et al.*).

Daß das Auftreten der psychischen Veränderungen nicht von den unerwünschten somatischen Effekten abhängig ist, wurde bereits von Grob u. Harvey (1957) und Bowers *et al.* (1964) angegeben. Diese Autoren, die mit irreversiblen Inhibitoren der Acetylcholinesterase arbeiteten, beobachteten nämlich, daß die psychischen Symptome zeitlich vor den somatischen Symptomen auftraten. Auch diese Beobachtung hat sich uns in einigen Fällen bestätigt. Unsere Resultate stützen zudem die Annahme, daß die psychischen Veränderungen nach Physostigmin-Applikation auch tatsächlich auf dessen zentraler Wirkung beruhen, indem diese nach Neostigmin nicht vergleichbar auftreten.

Die Tatsache, daß alle signifikanten Veränderungen nur nach der 2. Abgabe, die stets am Nachmittag erfolgte, festgestellt wurden, ist überraschend. Zwar wurden in allen Gruppen vor der 1. Abgabe höhere Ausgangsscorewerte gefunden, wahrscheinlich infolge einer Erwartungsunsicherheit vor dem Test, doch eine Abhängigkeit der psychischen Veränderungen vom Ausgangsscore bestand nicht. Eine Erklärung für dieses Resultat fehlt uns. Immerhin möchten wir die Möglichkeit in Erwägung ziehen, daß gewisse — an die Tagesperiodik gebundene — körperliche Veränderungen im Spiel sind.

Die Bedeutung unserer Resultate sehen wir vor allem darin, daß hier unseres Wissens zum erstenmal eine pharmakogene depressive Reaktion demonstriert wird, welche im akuten Versuch nach einer einmaligen Medikamentengabe auftritt und welche außerdem aufgrund eines relativ klar definierten Eingriffes zustande kommt. Unser Befund, daß das zentral wirkende, die Acetylcholinesterase blockierende Parasympathicomimeticum Physostigmin einen bestehenden depressiven Zustand vorübergehend vertiefen und bei affektiv ausgeglichenen Patienten eine vorübergehende depressive Reaktion hervorrufen kann, weist nachdrücklich darauf hin, daß auch dem zentralen parasympathischen System in

der Regulation der Affektivität eine bedeutsame Rolle zukommt. Er liefert damit einen weiteren direkten Beitrag zu der cholinergisch-adrenergischen Hypothese der Maniodepressivität (Janowsky *et al.*, 1972 b).

### Literatur

- Beigel, A., Murphy, D. L., Bunney, W. E., Jr.: The Manic-state rating scale. Arch. gen. Psychiat. **25**, 256—262 (1971)
- Bowers, M. B., Goodman, E., Sim, V. M.: Some behavioral changes in man following anticholinesterase administration. J. nerv. ment. Dis. **138**, 383—389 (1964)
- Carroll, B. J., Frazer, A., Schless, A., Mendels, A.: Cholinergic reversal of manic symptoms. Lancet **1973 I**, 427—428
- Cutler, R. P., Kurland, H. D.: Clinical quantification of depressive reactions. Arch. gen. Psychiat. **5**, 88—93 (1961)
- Gershon, S., Shaw, F. H.: Psychiatric sequelae of chronic exposure to organophosphorus insecticides. Lancet **1961 I**, 1371—1374
- Grob, D., Harvey, A. M., Langworthy, O. R., Lilienthal, J. L., Jr.: The administration of di-isopropyl fluorophosphate (DFP) to man. Bull. Johns Hopk. Hosp. **81**, 217—292 (1947)
- Grob, D., Harvey, J. C.: Effects in man of the anticholinesterase compound sarin (isopropyl methyl phosphonofluoridate). J. clin. Invest. **37**, 350—368 (1958)
- Janowsky, D. S., El-Yousef, M. K., Davis, J. M., Hubbard, B., Sekerke, H. J.: Cholinergic reversal of manic symptoms. Lancet **1972 I**, 1236—1237
- Janowsky, D. S., El-Yousef, M. K., Davis, J. M., Sekerke, H. S.: A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. Lancet **1972 II**, 632—635
- Modestin, J.: Zur Pathogenese deliranter Zustände. Psychiat. clin. (Basel) im Druck
- Modestin, J., Schwartz, R. B., Hunger, J.: Zur Frage der Beeinflussung schizophrener Symptome durch Physostigmin. Pharmakopsychiat. (im Druck)
- Rowntree, D. W., Nevin, S., Wilson, A.: The effects of diisopropylfluorophosphate in schizophrenia and manic depressive psychosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. **13**, 47—62 (1959)
- v. Zerssen, D., Koeller, D.-M., Rey, E.-R.: Die Befindlichkeits-Skala (B-S) — ein einfaches Instrument zur Objektivierung von Befindlichkeitsstörungen, insbesondere im Rahmen von Längsschnittuntersuchungen. Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) **20**, 915—918 (1970)

Dr. J. Modestin  
Psychiatrische Universitätspoliklinik  
Hügelweg 2  
CH-3000 Bern, Schweiz