

Behandlung von akuten schizophrenen Psychosen mit Beta-Rezeptoren-Blockern

W. Rackensperger, R. Gaupp, D. J. Mattke,
D. Schwarz und K. H. Stutte

Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München

Eingegangen am 6. Dezember 1973

Treatment of Acute Schizophrenic Psychosis with Beta-Adrenergic Blocking Agents

Summary. Five patients with acute schizophrenia were treated with high doses of an adrenergic beta-receptor blocking agent; either oxprenolol or propranolol was used. There was no improvement in two catatonic schizophrenics and one hebephrenic patient. In two patients with "schizo-affective psychosis" there was slight improvement of maniform symptoms, whereas paranoid symptoms tended to increase. Besides the symptoms of peripheral beta-receptor blockade we observed the following side effects: increased blood pressure, disturbed sleep, toxic psychosis and increased thirst. The question of whether beta-adrenergic blocking agents have a specific antimanic effect is discussed with reference to the results of other authors.

Key words: Adrenergic Beta Receptor Blockade — Schizophrenia — Schizo-affective Psychosis.

Zusammenfassung. Fünf akut schizophrene Patienten wurden mit hohen Dosen eines adrenergen Beta-Rezeptoren-Blockers (Propranolol oder Oxprenolol) behandelt. Drei dieser Patienten, zwei katatone Schizophrene und ein Hebephrener, besserten sich nicht. Bei zwei an einer schizo-affektiven Psychose maniformen Typs erkrankten Patienten fand sich eine geringe Besserung maniformer Symptome, während paranoide Symptome eher verstärkt zum Vorschein kamen. An Nebenwirkungen wurden außer den durch die periphere Beta-Rezeptoren-Blockade bedingten Symptomen eine toxische Psychose, Blutdruckanstieg, Schlafstörung und vermehrter Durst beobachtet. In Verbindung mit den Befunden anderer Autoren wird eine möglicherweise vorhandene spezifisch anti-manische Wirkung der adrenergen Beta-Rezeptoren-Blocker diskutiert.

Schlüsselwörter: Adrenerge Beta-Rezeptoren-Blockade — Schizophrenie — Schizoaffektive Psychose.

In einer kurzen Mitteilung im Lancet hatten Atsmon u. Blum (1970) über die erfolgreiche Behandlung einer akuten intermittierenden Porphyrie mit dem adrenergen Beta-Rezeptoren-Blocker Propranolol be-

Wir danken der Firma Ciba-Geigy AG für die Bereitstellung von Oxprenolol (Trasicor®) und für finanzielle Unterstützung.

richtet. Unter dieser Behandlung waren auch psychotische Symptome verschwunden. Auf Grund dieser Erfahrungen behandelten Atsmon u. Mitarb. (1971) eine kleine Gruppe von Patienten mit endogenen Psychosen ebenfalls mit Propranolol und berichteten bei akuten Schizophrenien wie bei Manien über Erfolge, die wesentlich schneller und bei geringeren Nebenwirkungen eintraten als unter der üblichen Neuroleptatherapie.

Einer der Autoren dieses Berichtes konnte in einer kontrollierten Einzelfallstudie den Erfolg Atsmons an einer Porphyriepsychose wiederholen und eine prophylaktische Wirkung bei Langzeitbehandlung nachweisen (Schwarz u. Martin, 1973). So lag es nahe, auch die Wirkungen der Beta-Rezeptoren-Blocker auf endogene Psychosen zu überprüfen. Eine solche Wirkung wäre nicht nur von praktisch-therapeutischem, sondern vor allem auch von großem theoretischem Interesse.

Wir haben daher zunächst in einer offenen Vorstudie die Wirkung von Beta-Rezeptoren-Blockern auf akute schizophrene Psychosen untersucht; eine ähnliche Untersuchung bei Manien wird zur Zeit durchgeführt.

Methodik

Für unser methodisches Vorgehen waren zwei Gesichtspunkte entscheidend: Atsmon u. Mitarb. (1971) hatten sehr hohe Dosen von Propranolol benutzt und unter dieser Medikation mehrfach einen krisenhaften Blutdruckanstieg beobachtet. Wie legten deshalb größten Wert auf eine kontinuierliche Überwachung der Patienten. Wir verzichteten auf Placebokontrolle und Doppelblindmethode, da diese wegen der akuten Symptomatik und der aufwendigen Überwachungsmaßnahmen, die dann auch während der Placeboperiode erforderlich gewesen wären, kaum durchführbar waren. Dieser Verzicht war auch dadurch gerechtfertigt, daß ein völliges Verschwinden der psychotischen Symptomatik von Atsmon beschrieben wurde und demnach auch für die jetzige Untersuchung erwartet werden konnte.

Für die Untersuchung wurden nur körperlich gesunde Patienten mit akuter schizophrener Psychose ausgewählt, die möglichst nicht vorbehandelt waren. Patienten mit Defektzustand vor Ausbruch der akuten Psychose wurden nicht einbezogen. Die Patienten wurden 3 Tage lang medikamentenfrei gehalten und in dieser Zeit gründlich internistisch und neurologisch untersucht. Dazu gehörten auch Elektroencephalogramm, Echoencephalogramm, Röntgenaufnahme von Thorax und Schädel, EKG, Blutbild, Harnstatus, Serumelektrolyte sowie die Untersuchung von Leber-, Nieren- und Schilddrüsenfunktion.

Die Patienten wurden dann entweder mit Oxprenolol (Trasicor®) oder mit Propranolol (Dociton®) behandelt. Das Medikament wurde vierstündlich gegeben. Die Dosis wurde gesteigert, bis der Puls der Patienten auf Werte unter 60 abfiel oder starke Nebenwirkungen auftraten. Während der Behandlung standen die Patienten unter kontinuierlicher Beobachtung durch ausgewähltes Pflegepersonal. Außerdem war Tag und Nacht ein am Projekt beteiligter Arzt in der Klinik erreichbar. Puls und Blutdruck wurden ein- bis vierstündlich kontrolliert. Täglich wurde wenigstens ein EKG abgeleitet.

Auffälligkeiten im Verhalten der Patienten notierte das Pflegepersonal. Täglich wurde von einer Schwester ein Stations-Beobachtungsbogen (NOSIE) ausgefüllt.

Zwei der am Projekt beteiligten Ärzte explorierten den Patienten täglich und legten bei einigen der Patienten den Befund regelmäßig in einer LORR-Skala fest. Das Urteil über Erfolg oder Nichterfolg der Behandlung wurde von den beteiligten Ärzten auf Grund der eigenen Beobachtungen und der Beobachtungen des Pflegepersonals gefällt.

Ergebnisse

Es wurden fünf Patienten mit akuten schizophrenen Psychosen untersucht, bei zwei Patienten handelte es sich um schizoaffective Psychosen maniformen Typs. Im folgenden soll der Behandlungsverlauf für jeden einzelnen Patienten kurz beschrieben werden. Danach werden die Ergebnisse in einer Tabelle zusammengefaßt dargestellt.

1. Fall

37jährige Frau mit dem 3. Schub einer katatonen Schizophrenie (ICD-Nr. 295.2). Im Vordergrund des Krankheitsbildes stand eine starke psychomotorische Unruhe mit bizarren Verhaltensweisen im Wechsel mit Negativismus und psychomotorischer Hemmung. Außerdem traten optische und akustische Halluzinationen auf. Die Patientin wurde über eine Periode von 8 Tagen mit dem Beta-Rezeptoren-Blocker Oxprenolol behandelt. Die maximale Tagesdosis betrug 4720 mg. Obwohl der Puls von Werten bis zu 150 auf Werte unter 60 sank und etwa fünf Tage lang meist bei Werten zwischen 50 und 70 lag, eine periphere Beta-Rezeptoren-Blockade also erreicht war, besserte sich die Psychose nicht. Unter den Maximaldosen stieg die Pulsfrequenz auf Werte über 80 an; (wir führten dieses Phänomen auf die bekannte substanz eigene Beta-Rezeptoren-stimulierende Wirkung zurück). An Nebenwirkungen wurde ein allmählicher Blutdruckanstieg auf 160/100 bei gleichbleibendem Puls von etwa 60 unter einer Dosierung von 720 mg Oxprenolol pro die beobachtet. Nach Regitin 10 mg i.v. sank der Blutdruck wieder. Als weitere Nebenwirkung trat eine deutliche Schlafstörung auf. Unter der anschließenden Haloperidolbehandlung besserte sich die Psychose innerhalb weniger Tage.

2. Fall

30jährige Frau mit dem 3. Schub einer katatonen Schizophrenie (ICD-Nr. 295.2). Bei der Untersuchung fiel eine starke innere Gespanntheit bei gleichzeitig vorliegender psychomotorischer Hemmung auf, verbunden mit Déjà-vu-Erlebnissen und akustischen Halluzinationen. Die maximale Tagesdosis von Oxprenolol betrug 4160 mg; unter dieser Dosis trat ein delirantes Bild mit optischen Halluzinationen, Echolalie und apraktischen Störungen auf, das sich nach Dosisreduktion zurückbildete. Außerdem wurde eine Störung des Schlafes bis zu völliger Schlaflosigkeit beobachtet. Die Behandlung wurde nach 5 Tagen, als trotz Pulssenkung auf Werte um 65 keine Besserung eintrat, abgebrochen. Unter Haloperidol anschließend Besserung der Psychose.

3. Fall

22jähriger Hebephrener (ICD-Nr. 295.1) mit inadäquatem Affekt, akustischen Halluzinationen und psychomotorischer Hemmung. Der Patient wurde mit Propranolol, der von Atsmon verwandten Substanz, behandelt. Obwohl eine Tagesdosis von 880 mg gegeben und eine Pulssenkung auf 50–60/min erreicht wurde, trat keine Besserung der psychotischen Symptomatik auf. Die Therapie wurde nach

4 Tagen abgebrochen. Als Nebenwirkung wurde ebenfalls eine Störung des Schlafes beobachtet. Anschließend unter Haloperidol nur leichte Besserung, so daß eine Heilkrampfbehandlung durchgeführt wurde. Auch diese Behandlung blieb jedoch ohne wesentlichen Erfolg, und der Patient konnte erst nach weiteren 6 Monaten in unvollständiger Remission entlassen werden.

4. Fall

30jährige Frau mit starkem psychomotorischen Erregungszustand, anfangs als Manie, später als schizo-affektive Psychose (ICD-Nr. 295.7) diagnostiziert. Die Patientin wurde ebenfalls mit Propranolol behandelt. Unter Dosen bis zu 960 mg pro die wurde eine Pulssenkung auf Werte zwischen 50 und 60 erreicht. Es trat eine angedeutete Besserung der manischen Symptome auf. Die Behandlung wurde nach 3 Tagen abgebrochen. Als Nebenwirkung trat ebenfalls eine Störung des Schlafes auf.

5. Fall

35jähriger Mann mit der 2. Phase einer schizo-affektiven Psychose maniformen Typs (ICD-Nr. 295.7). Neben Euphorie, Gereiztheit, Rededrang und Ideenflucht bestanden ausgeprägte Wahnvorstellungen. Der Patient glaubte, eine Rolle bei der Abwehr extraterrestrischer Flugobjekte zu spielen. Im Rahmen dieses Wahns traten Beziehungsideen und Beeinflussungserlebnisse auf. Der Patient wurde 14 Tage lang mit Oxprenolol behandelt. Unter Tagesdosen von 1200—1680 mg zeigte sich über einige Tage hinweg eine leichte Verminderung des psychomotorischen Antriebs mit Besserung des Affektes. Die Wahnsymptomatik blieb unbeeinflusst, schien sich eher etwas zu verfestigen. Bei weiterer Erhöhung der Dosis bis auf 2400 mg pro die wurde auch die manische Symptomatik erneut deutlicher. Der Puls sank unter den Maximaldosen lediglich auf Werte zwischen 65 und 70 Schläge pro Minute. Auffallend war bei diesem Patienten auch eine Besserung des Schlafes, während bei den übrigen Patienten der Schlaf sich unter den Beta-Rezeptoren-Blockern verschlechtert hatte. An Nebenwirkungen wurde ein Blutdruckanstieg bei gleichbleibender Pulsfrequenz beobachtet, außerdem klagte der Patient über vermehrten Durst.

In Tabelle 1 sind unsere Ergebnisse noch einmal zusammenfassend dargestellt.

Bei den drei Patienten mit akuten Schizophrenien haben wir trotz hoher Dosierung und Pulssenkung auf Werte um 60 keine Besserung der psychotischen Symptome gesehen. Die beiden Patienten mit maniformen schizo-affektiven Psychosen zeigten eine angedeutete bis leichte Besserung maniformer Symptome, die paranoiden Symptome nahmen jedoch eher zu.

Von Oxprenolol waren höhere Dosen erforderlich als von Propranolol, um eine Pulssenkung zu erreichen. Unter sehr hohen Dosen von Oxprenolol wurde eine erneute Steigerung der Pulsrate beobachtet. Als Nebenwirkungen wurden in vier Fällen Schlafstörungen, bei zwei Patienten Blutdruckanstieg, einmal ein delirantes Bild beobachtet. Biochemische Veränderungen in den üblichen Laboruntersuchungen oder EEG-Veränderungen wurden nicht beobachtet.

Tabelle 1

Pat.Nr.	Diagnose	Geschlecht	Alter (Jahre)	Dauer der Behandlg. (Tage)	Substanz	Maximale Tagesdosis	Besserung	Nebenwirkungen
1	Katatone Schizophrenie	weiblich	37	8	Oxprenolol	4720 mg	keine	Pulsanstieg unter hohen Dosen, RR-Anstieg, Schlafstörungen
2	Katatone Schizophrenie	weiblich	30	5	Oxprenolol	4160 mg	keine	unter hohen Dosen delir. Bild, Schlafstörungen
3	Hebephrenie	männlich	22	4,	Propranolol	880 mg	keine	Schlafstörungen
4	Schizoaffective Psychose	weiblich	30	3	Propranolol	960 mg	geringe Besserung der mani- schen Symptome	Zunahme von Wahnsym- ptomen und Halluzinationen; Schlafstörungen
5	Schizoaffective Psychose	männlich	35	14	Oxprenolol	2400 mg	Besserung v. Affekt u. Antrieb	Zunahme der Wahnsymptome, RR-Anstieg, vermehrter Durst

Diskussion

Die in den verschiedenen Arbeiten von Atsmon *u. Mitarb.* (1970, 1971, 1972) niedergelegten Erfahrungen über die Behandlung endogener Psychosen mit Beta-Rezeptoren-Blockern können folgendermaßen zusammengefaßt werden: Unter hohen Dosen von Propranolol (400–4280 mg pro die) besserte sich die psychotische Symptomatik bei akuten schizophrenen und bei manischen Psychosen oft innerhalb von 24–48, Std. Beeinflußt wurden psychomotorische Erregung, Angst, Denkstörungen, Affekt und Halluzinationen. An Nebenwirkungen wurden initiale Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, hypertensive Krisen und toxische Psychosen beobachtet. Die Besserung der psychotischen Symptomatik trat parallel zu einer deutlichen Pulssenkung auf. Es wurde eine Blockade zentraler adrenerger Beta-Rezeptoren als Ursache der antipsychotischen Wirkung diskutiert.

Diese Ergebnisse können durch unsere allerdings bisher begrenzten Erfahrungen nur zum Teil bestätigt werden. Wir haben in keinem unserer Fälle eine Beeinflussung schizophrener Symptomatik erzielt, obwohl wir hohe Dosen eines Beta-Rezeptoren-Blockers gaben und die von Atsmon beschriebene Pulsreduktion auf 60/min erreichten. Bei zwei schizo-affektiven Psychosen kam es sogar zu einer Zunahme von Wahnsymptomatik und Halluzinationen. Dagegen konnten auch wir eine ange-deutete bis leichte Besserung maniformer Symptome beobachten, und zwar bei unseren schizo-affektiven Fällen, unabhängig von der Zunahme schizophrener Symptome. Der Wirkungseintritt erfolgte im gleichen Dosisbereich wie bei den von Atsmon berichteten Fällen. Abgesehen von Schlafstörungen und subjektiven Herzbeschwerden wurden unter Propranolol-Behandlung keine Nebenwirkungen beobachtet. Die unter Oxprenolol beobachteten Nebenwirkungen entsprechen zum Teil den von Atsmon geschilderten: es wurden Blutdruckanstieg und eine toxische Psychose beobachtet. Darüber hinaus kam es zu Schlafstörungen, vermehrtem Durst und zu der schon erwähnten Zunahme schizophrener Symptomatik.

Eine weitgehende Übereinstimmung findet sich hingegen zwischen unseren Ergebnissen und den von Volk *u. Mitarb.* (1972) publizierten Erfahrungen. Diese Autoren berichten über eine Besserung der überwiegend maniformen Symptomatik unter dem Beta-Rezeptoren-Blocker Oxprenolol bei drei manischen Patienten und zwei Patienten, deren Erkrankung als „Schizophrenie mit maniformem Gepräge“ diagnostiziert wurde.

Letztere Diagnose dürfte unserer Diagnose „schizo-affektive Psychose“ entsprechen. Auch Volk *u. Mitarb.* (1972) beobachteten bei einem Patienten mit paranoider Schizophrenie eine Zunahme der Verbalisi-

sierung paranoider Symptomatik, bei einer anderen maniform-schizophrenen Patientin und einer agitiert depressiven Patientin ebenfalls trotz Pulssenkung keine Besserung der Psychose. In Übereinstimmung mit Volk *u. Mitarb.* und auch Atsmon *u. Mitarb.* haben auch wir in einer noch laufenden Untersuchung Erfolge bei Patienten mit manischer Psychose gesehen.

Gardos *et al.* (1973) behandelten 8 therapieresistente hospitalisierte Schizophrene, ohne einen Behandlungserfolg feststellen zu können. Dabei handelte es sich allerdings um chronisch schizophrene Patienten und die Medikation wurde nur dreimal täglich in einer Dosierung von 40–240 mg pro dosi verabfolgt.

Atsmon *u. Mitarb.* sowie Gardos *u. Mitarb.* haben ihre Patienten mit Propranolol behandelt, Volk *u. Mitarb.* haben Oxprenolol verwandt. Wir haben beide Substanzen benutzt. Auffallend ist eine weniger deutliche Reduktion der Pulsrate unter Oxprenolol; wir haben in zwei Fällen unter hohen Dosen von Oxprenolol sogar einen erneuten Pulsanstieg beobachtet. Diese hohe Pulsrate war sehr stabil und kaum abhängig von der Aktivität des Patienten. Wir nehmen an, daß es sich dabei um die bereits beschriebene Beta-Rezeptoren-stimulierende Komponente des Oxprenolol handelt.

Alle bisherigen Untersuchungen stimmen dahingehend überein, daß maniforme Symptomatik bei endogenen Psychosen, sowohl bei Manien als auch bei schizo-affektiven Psychosen, durch adrenerge Beta-Rezeptoren-Blocker gebessert werden kann. Die Wirkung auf „schizophrene Symptomatik“ bleibt jedoch fraglich. Hier sei erwähnt, daß wir unter „maniformer Symptomatik“ nicht nur einen psychomotorischen Erregungszustand verstehen, sondern den für die Manie typischen Zustand mit Euphorie oder gereizt-aggressiver Stimmung, Größenideen oder synthymer Wahnbildung. Auch zwei unserer schizophrenen Patienten waren zeitweise psychomotorisch stark erregt, ohne daß dieser Zustand durch die Behandlung mit einem Beta-Rezeptoren-Blocker beeinflußt werden konnte. Es erscheint also möglich, daß mit den Beta-Rezeptoren-Blockern Stoffe vorliegen, die selektiv manische Symptomatik beeinflussen. Da der Wirkungsmechanismus dieser Substanzen bekannt ist, würde diesem Befund, sollte er sich in weiteren Untersuchungen bestätigen, große Bedeutung für eine Theorie der endogenen Psychosen zukommen.

Von Atsmon *u. Mitarb.* (1971, 1972) sowie von Volk *u. Mitarb.* (1972) wird angenommen, daß es sich bei der Wirkung der Beta-Rezeptoren-Blocker auf endogene Psychosen um eine Wirkung auf zentrale Beta-Rezeptoren handle. Es wird jedoch nicht ausgeschlossen, daß es sich bei den gegebenen hohen Dosen auch um eine für diese Substanzen bekannte „lokalanästhetische“ Membranwirkung handeln könne. Wir

halten letztere Hypothese mit Atsmon auf Grund verschiedener Fakten und Überlegungen für unwahrscheinlich. Zunächst und vor allem spricht die Spezifität der klinischen Wirkung sowie im Zusammenhang damit das Fehlen sedierender Nebenwirkungen gegen eine allgemeine Membranwirkung. Für eine spezifische Wirkung auf zentrale adrenerge Beta-Rezeptoren spricht das Einsetzen der Wirkung auf psychotische Symptome im zeitlichen Zusammenhang mit dem Einsetzen einer Blockade der peripheren Beta-Rezeptoren, beobachtet am Absinken der Pulsfrequenz. An dieser Stelle soll auch auf experimentelle Untersuchungen hingewiesen werden, deren Befunde auf das Vorhandensein von adrenergen Beta-Rezeptoren im Zentralnervensystem von Säugetieren hinweisen (Leibowitz, 1970; Goldman u. *Mitarb.*, 1971; Kral u. *Mitarb.*, 1972; Margules, 1970, 1971).

Literatur

- Atsmon, A., Blum, J.: Treatment of acute porphyria variegata with propranolol. *Lancet* **1970**, 196—197
- Atsmon, A., Blum, J., Wijsenbeek, H., Maoz, B., Steiner, M., Ziegelman, G.: The short-term effect of adrenergic blocking agents in a small group of psychotic patients. *Psychiat. Neurol. Neurochir. (Amst.)* **74**, 251—258 (1971)
- Atsmon, A., Blum, J., Steiner, M., Latz, A., Wijsenbeek, H.: Further studies with propranolol in psychotic patients. *Psychopharmacologia (Berl.)* **27**, 249—254 (1972)
- Gardos, G., Cole, J. O., Orzack, M. H., Volicer, L.: Propranolol in treatment-resistant schizophrenics. *Psychopharmacol. Bull.* **9**, Nr. 1, 43—44 (1973)
- Goldman, H. W., Lehr, D., Friedman, E.: Antagonistic effects of alpha and beta adrenergically coded hypothalamic neurons on consummatory behaviour in the rat. *Nature (Lond.)* **231**, 453—455 (1971)
- Kral, P. A., Omer, V. V. St.: Beta-adrenergic receptor involvement in the mediation of learned taste aversions. *Psychopharmacologia (Berl.)* **26**, 79—83 (1972)
- Leibowitz, S. F.: Hypothalamic beta-adrenergic satiety system antagonizes an alpha-adrenergic hunger system in the rat. *Nature (Lond.)* **226**, 963—964 (1970)
- Margules, D. L.: Beta-adrenergic receptors in the hypothalamus for learned and unlearned taste aversions. *J. comp. physiol. Psychol.* **73**, 13—21 (1970)
- Margules, D. L.: Alpha- and beta-adrenergic receptors in amygdala: reciprocal inhibitors and facilitators of punished operant behaviour. *Europ. J. Pharmacol.* **16**, 21—26 (1971)
- Schwarz, D., Martin, J.: Die Anwendung von Propranolol bei der akuten intermittierenden Porphyrrie. *Nervenarzt* **44**, 644—651 (1973)
- Volk, W., Bier, W., Braun, J. P., Grüter, W., Spiegelberg, U.: Behandlung von erregten Psychosen mit einem Beta-Rezeptoren-Blocker (Oxprenolol) in hoher Dosierung. *Nervenarzt* **43**, 491—492 (1972)

Dr. W. Rackensberger
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
D-8000 München 40
Kraepelinstr. 10
Bundesrepublik Deutschland