

Wirkung des Beta-Rezeptoren-Blockers Propranolol auf Manien *

W. RACKENSPERGER, W. FRITSCH, D. SCHWARZ, K. H. STUTTE
und D. v. ZERSSEN**

Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Kraepelinstraße 10,
D-8000 München 40, Bundesrepublik Deutschland

Eingegangen am 15. April 1976

THE EFFECT OF THE BETA-ADRENERGIC BLOCKING AGENT PROPRANOLOL IN MANIA

SUMMARY. Six patients with the diagnosis of acute mania were treated with high doses of the beta-adrenergic blocking agent propranolol. One of these patients was treated during two manic phases. Psychopathologic change during treatment was rated daily by a psychiatrist not informed on the patients medication. The IMPS (Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale) was used. Three cases were placebo-controlled under double blind conditions. Four times we had a second medication period, twice with propranolol and once with oxprenolol and dexopropranolol respectively.

Propranolol was administered every 4 h (six times per day), starting with single doses of 20-40 mg. Doses were increased individually under control of pulse rate, blood pressure, and ECG. Augmentation of doses was continued until an effect on manic symptomatology was undoubtedly seen or until therapy had to be discontinued because of side-effects.

* Der Firma Rhein-Pharma danken wir für die Bereitstellung von Propranolol (Dociton®-) Tabletten und Placebos sowie Dexopropranolol, Herrn Oberarzt Dr. Huhn und Dr. Thoma vom Städtischen Krankenhaus München-Schwabing für die Beurteilung der EKGs und dem Pflegepersonal für den Einsatz bei der Durchführung der Untersuchung.

** Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. D. v. Zerssen.

In four patients definite improvement of manic symptomatology could be achieved during altogether five manic phases within usually two treatment periods of 5-15 days. Manic behavior disappeared completely in two of these patients. The effective dosage of propranolol varied between 280 and 2320 mg per day. All of the improved patients relapsed after discontinuation of the drug. In the only case on dexpropranolol.(5 days up to 900 mg daily) the effect was questionable.

No extrapyramidal side-effects were observed. In one patient treatment was discontinued because of lack of cooperation, in another because of extrasystoles. Gastrointestinal bleeding occurred in the patient who received dexpropranolol. This complication was possibly due to other medication. Other side-effects were insomnia, hypertension, precordial pain, abdominal pain as well as the expected hypotension and bradycardia.

The significance of these results regarding the catecholamine hypothesis of manic-depressive illness is discussed.

KEY WORDS. Adrenergic Beta Receptor Blockade - Mania - Propranolol - Dexpropranolol.

ZUSAMMENFASSUNG. Sechs Patienten mit der Diagnose einer akuten Manie wurden mit hohen Dosen des Beta-Rezeptoren-Blockers Propranolol behandelt. Bei zwei Patienten mußte die Behandlung abgebrochen werden, in einem Fall wegen einsetzender Extrasystolie, im zweiten Fall wegen mangelnder Kooperation des Patienten. Bei den übrigen vier Patienten, dabei in einem Fall bei zwei getrennten manischen Phasen, zeigte sich klinisch und anhand mehrerer Faktoren der IMPS nach Lorr et al. eine deutliche Besserung der manischen Symptomatik. Extrapyramidal Symptome, Sedierung oder andere für Neuroleptika charakteristische Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Ein erster Behandlungsversuch mit Dexpropranolol in einem Fall mußte nach wenigen Tagen abgebrochen werden; zu diesem Zeitpunkt war die Wirksamkeit nicht sicher zu beurteilen.

SCHLÜSSELWÖRTER. Adrenerge Beta-Rezeptoren-Blockade - Manie - Propranolol - Dexpropranolol.

In einer vorausgehenden Untersuchung (Rackensperger et al., 1974) hatten wir die Befunde von Atsmon et al. (1971, 1972), Steiner et al. (1972) über eine therapeutische Wirkung hoher Dosen des Beta-Rezeptoren-Blockers Propranolol (Dociton[®]) bei akuten schizophrenen Psychosen nicht bestätigen können. Lediglich bei zwei Patienten mit maniformen schizo-affektiven Psychose hatten wir den Eindruck einer leichten Besserung der maniformen Symptomatik. Ähnliche Ergebnisse waren von Volk et al. (1972 und 1975) berichtet worden, die die Ergebnisse Atsmans nur bei manischen Psychose und zwei "Schizophrenien mit maniformem Gepräge" bestätigen konnten. Die Arbeitsgruppe von Volk hatte mit Oxprenolol (Trasicor[®]) gearbeitet, wir selbst hatten Propranolol bzw. Oxprenolol benutzt.

Diese Befunde legten die Hypothese nahe, daß Beta-Rezeptoren-Blockern eine spezifische Wirkung auf manische Psychose sowie maniforme

Symptomatik eigen ist. Nach den bisherigen Berichten scheint diese Wirkung erscheinungsbildlich von der Wirkung der Neuroleptika verschieden zu sein. Wir haben daher versucht, in Einzelfallstudien die Wirkung eines Beta-Rezeptoren-Blockers auf manische Psychosen möglichst genau zu erfassen. Es war nicht unser Ziel, die praktische therapeutische Anwendbarkeit dieser Substanz zu untersuchen; wir beabsichtigten vielmehr, eine Beeinflussung manischer Symptomatik unter kontrollierten Bedingungen nachzuweisen und die psychopathologischen Veränderungen unter der Behandlung mit Propranolol möglichst exakt zu beschreiben. Darüber hinaus wäre zu prüfen (Jefferson, 1974), ob einer antimanischen Wirkung des Propranolol eine Blockade zentraler Beta-Rezeptoren oder ein unspezifischer - z. B. der bekannte membranstabilisierende (vgl. Greenblatt & Shader, 1972, u. a.) - Effekt zugrunde liegt. Deshalb haben wir neben dem Propranolol-Racemat auch das nicht beta-adrenolytisch wirkende rechtsdrehende Isomer Dexopropanol eingesetzt. Dies war uns erst in einer, unserer bisher letzten Fallstudie möglich, die aus medizinischen Gründen abgebrochen werden mußte. Dieser mit Propranolol und mit Dexopropanol behandelte Fall wird hier wegen seiner prinzipiellen Bedeutung dennoch mitgeteilt (siehe dazu auch v. Zerssen, 1976).

Dem Nachweis der Wirksamkeit dienten (soweit klinisch möglich) intra-individuelle Placebekontrollen, der Versuch einer Replikation der Wirkung beim gleichen Patienten und eine standardisierte Beurteilung der Psychopathologie durch einen nicht über die Medikation informierten Arzt. Letztere erfolgte mit Hilfe der IMPS (Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale, Lorr et al., 1963). Diese Skala ist auch für den deutschen Sprachraum bereits mehrfach untersucht worden (Behrends et al., 1971; Bender, 1974; Jacobi, 1974; Mombour et al., 1973; Mombour, 1974).

METHODIK

In die Untersuchung aufgenommen wurden alle Patienten, die während des Untersuchungszeitraumes mit der Diagnose einer endogenen Manie (ICD-Nr. 296.1 oder 296.3) in der Psychiatrischen Abteilung des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie behandelt wurden, zwischen 18 und 50 Jahren alt und körperlich gesund waren. Die Patienten und deren Angehörige wurden über den experimentellen Charakter der Behandlung unterrichtet. Nur diejenigen wurden mit Propranolol behandelt, die schriftlich ihre Zustimmung gaben.

Soweit möglich, wurde das folgende Behandlungsschema eingehalten: Die Patienten wurden einige Tage ohne Medikation beobachtet, vorher gegebene Neuroleptika wurden abgesetzt. Während dieser Zeit durfte nur Diazepam oder Chloralhydrat verordnet werden. Gelegentlich zwang die Schwere der manischen Symptomatik dazu, mit der experimentellen Behandlung zu beginnen, bevor die Wirkung der vorher gegebenen Neuroleptika völlig abgeklungen war. Propranolol wurde 4-stündig gegeben, beginnend mit einer Einzeldosis von 20-40 mg. Die Tagesdosis wurde pro Tag um 240 bis 480 mg gesteigert, bis eine Wirkung eintrat oder bis der Puls auf Werte unter

50 sank. Wenn nach dem Urteil der behandelnden Ärzte eine sichere Wirkung nachweisbar war, wurde Propranolol durch Placebo ersetzt. Bei Wiederauftreten der Symptomatik gaben wir erneut Propranolol (in einem Fall Oxprenolol, in einem anderen Dexpropranolol), um am gleichen Patienten die Wirkung der Substanz zu kontrollieren. Danach wurde Propranolol abgesetzt und die Behandlung mit Neuroleptika, evtl. in Kombination mit einem Lithium-Präparat, fortgesetzt, da uns der Überwachungsaufwand für eine Dauerbehandlung mit hohen Dosen einer solchen Substanz zu groß war.

Die Patienten wurden klinisch fortlaufend überwacht. Vor Beginn der Behandlung erfolgte eine eingehende körperliche Untersuchung einschließlich Röntgenaufnahmen von Thorax und Schädel, EEG- und EKG-Ableitungen sowie Laboruntersuchungen zum Ausschluß körperlicher Erkrankungen. Während der Behandlung kontrollierten wir Puls und Blutdruck ein- bis vierständig; in der Phase der Dosissteigerung leiteten wir täglich ein Extremitäten-EKG ab.

Die Patienten wurden täglich von einem Arzt exploriert, der im Anschluß an die Exploration die IMPS ausfüllte. In vier von sechs Fällen, von denen einer während zweier manischer Phasen behandelt wurde, war dieser Untersucher nicht über die Art der Medikation informiert. Außerdem wurde täglich von einer Schwester der Stations-Beobachtungsbogen NOSIE (Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation, Honigfeld & Klett, 1965; Honigfeld, 1974) ausgefüllt. Der Versuch, die motorische Aktivität mit Hilfe eines Pedometers zu registrieren, mißlang, da die Patienten das Instrument nicht regelmäßig trugen bzw. es sogar zerstörten. Der Schlaf wurde durch halbstündliche direkte Beobachtung von einer Schwester registriert.

ERGEBNISSE

Im Untersuchungszeitraum wurde bei sechs Patienten anhand der beschriebenen Kriterien eine Behandlung mit Propranolol begonnen. Der Krankheitsverlauf unter Propranolol soll für jeden der sechs Patienten kurz beschrieben werden. Bei vier Patienten werden Medikation, Puls und zum manischen Syndrom gehörende Faktoren der IMPS (Lorr, 1974) graphisch dargestellt. Diese Faktoren bezeichnen psychomotorische Erregung ("excitement"), feindseliges und aggressives Verhalten ("hostile belligerence"), expansives Verhalten und Größenideen bis zum Größenwahn ("grandiose expansiveness") sowie formale Denkstörungen ("conceptual disorganization"). Um die Abbildungen übersichtlich zu halten, wurden nur die IMPS-Faktoren dargestellt, die die manische Symptomatik des jeweiligen Patienten am zutreffendsten wiedergaben. Bei drei Patienten wird wegen des typischen Verlaufs auch der Faktor "paranoid projection", der paranoidie Symptomatik zusammenfaßt und von Lorr et al. nicht als zum manischen Syndrom gehörend beschrieben wird, in die Darstellung aufgenommen.

1. Fall

a) Erste Behandlung. 45-jährige Frau in der 18. (manischen) Phase einer überwiegend unter dem Bild einer periodischen Manie verlaufenen affektiven Psychose (ICD-Nr. 296.3) mit zeitweise erheblichem Nikotin-, Alkohol- und Medikamentenabusus auch außerhalb der Phasen. Bei der Aufnahme befand sich die Patientin in einem ausgeprägten manischen Erregungszustand. Ihre Stimmungslage war sehr labil, eher dysphorisch gereizt als gehoben, in sprunghaften Gedanken-gängen tauchten megalomane Ideen auf. Die Patientin robbte auf den Knien durch das Zimmer, schob Betten hin und her und schleuderte Kleidungsstücke anderer Patienten umher. Sie wurde zunächst drei Wochen lang mit einer Kombination von Haloperidol bis zu 20 mg pro die und Laevomepromazin (Neurocil®) bis zu 150 mg pro die behandelt. Erst nach zwei Wochen war unter dieser Behandlung die manische Symptomatik mäßig gedämpft.

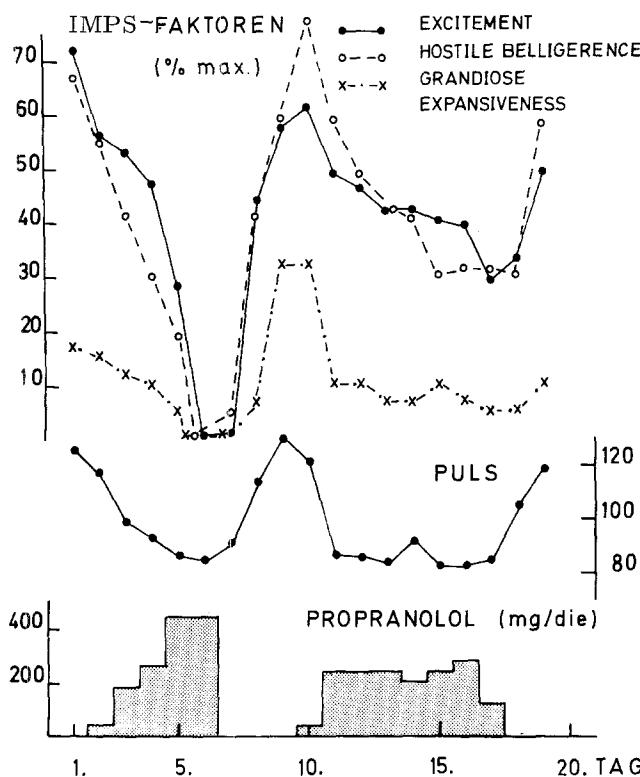


Abb. 1. Fall 1a. Manie bei 45-jähriger Frau: Verlauf der IMPs-Faktoren (Prozentwert des Maximal-Scores) und der Pulsfrequenz (Tagesmittelwert) unter der Behandlung mit Propranolol

Nach nur einem medikamentenfreien Tag mußte wegen des extrem manischen Erregungszustandes mit der Propranolol-Behandlung begonnen werden. Der Verlauf der experimentellen Behandlung ist in Abbildung 1 graphisch dargestellt. Der Puls fiel mit steigender Propranolol-Dosis auf Werte um 80, parallel dazu sanken die Werte der dargestellten IMPs-Faktoren auf ein sehr niedriges Niveau ab.

Am 4., 5. und 6. Tag wirkte die Patientin klinisch unauffällig. Die maximale Propranolol-Dosis betrug nur 440 mg pro die. Der Schlaf der Patientin verschlechterte sich allerdings bis zu völliger Schlaflosigkeit während zweier Nächte. Einmal wurde eine Blutdrucksteigerung unter Propranolol auf 150/100 mm Hg mit Blässe und Schwitzen beobachtet, die sich jedoch durch Phentolamin beherrschten ließ. Unter der maximalen Propranolol-Dosis traten in der Intensität zunehmende subjektive Herzbeschwerden auf, die uns schließlich, obwohl im EKG keine Veränderungen zu beobachten waren, dazu veranlaßten, das Präparat abzusetzen.

Am ersten medikamentenfreien Tag war die Patientin noch unauffällig, an den beiden folgenden Tagen kam die manische Symptomatik wieder deutlich zum Vorschein. Wir gaben erneut Propranolol in der Absicht, die Patientin über längere Zeit damit zu behandeln. Die Symptomatik wurde erneut positiv beeinflußt, wenn auch nicht in gleichem Ausmaß wie beim ersten Behandlungsversuch. Wiederum war auch eine Störung des Schlafes zu beobachten. Erneut auftretende Herzbeschwerden hinderten uns daran, die Dosis über 280 mg pro die hinaus zu steigern und zwangen schließlich zum Absetzen. Danach kam es noch einmal zu einem ausgeprägten manischen Bild, das sich erst nach 6-wöchiger neuroleptischer Therapie zufriedenstellend besserte.

b) Zweite Behandlung. Zwei Jahre nach der hier geschilderten Behandlung kam die jetzt 47-jährige Patientin wegen einer erneuten manischen Phase auf eigene Initiative wiederum in unsere Klinik. In der Zwischenzeit war ihr Ehemann gestorben, sie hatte zwei Suicidversuche unternommen und war in zwei anderen Nervenkrankenhäusern behandelt worden.

Bei der Aufnahme - eine Woche, nachdem die jetzige Phase mit Schlaflosigkeit, Redelust und Umrückigkeit begonnen hatte - war die etwas verwahrloste Patientin wiederum in einem gereizten manischen Zustand; diesmal bestand aber eher ein Mischbild mit wechselnd ausgeprägten depressiven und deutlich paranoiden Zügen (ICD-Nr. 296.8). Der körperliche Zustand war im Vergleich zur vorangehenden Aufnahme reduziert. Die Voruntersuchungen ergaben einen latenten Diabetes mellitus, einen labilen Hypertonus und ein intertriginöses Ekzem. Wegen eines Sudeck-Syndroms in der rechten Hand (als Folge des zweiten Suicidversuchs) erhielt die Patientin auf Anraten des hinzugezogenen Internisten Indometacin (Amuno®), 150 mg tgl., und Aescin (Reparil®); zudem verordneten wir bei Bedarf Laxantien und - vorsichtshalber - β -Acetyldigoxin (Novodigal®) 0,3 mg tägl.

Nach 4 Untersuchungstagen, an denen die Patientin lediglich Chloralhydrat bzw. Diazepam erhalten hatte, war die manische Symptomatik noch deutlicher geworden: Öfters tanzte und schrie die

Patientin über die Station und verteilte ihre Kleidungsstücke, dann wieder war sie gereizt, manchmal auch klagsam, forderte sofortige Behandlung ihrer Herzbeschwerden, die sie dann wieder als "fingiert" bezeichnete. Am 4. und 5. Tag gaben wir Placebo, vom 6. Tag an Propranolol (siehe Abb. 2). Am 2. Tag der Propranolol-Behandlung wirkte sie bei einer Tagesdosis von 240 mg für Stunden rein depressiv, in der übrigen Zeit bestand in wechselnder Ausprägung

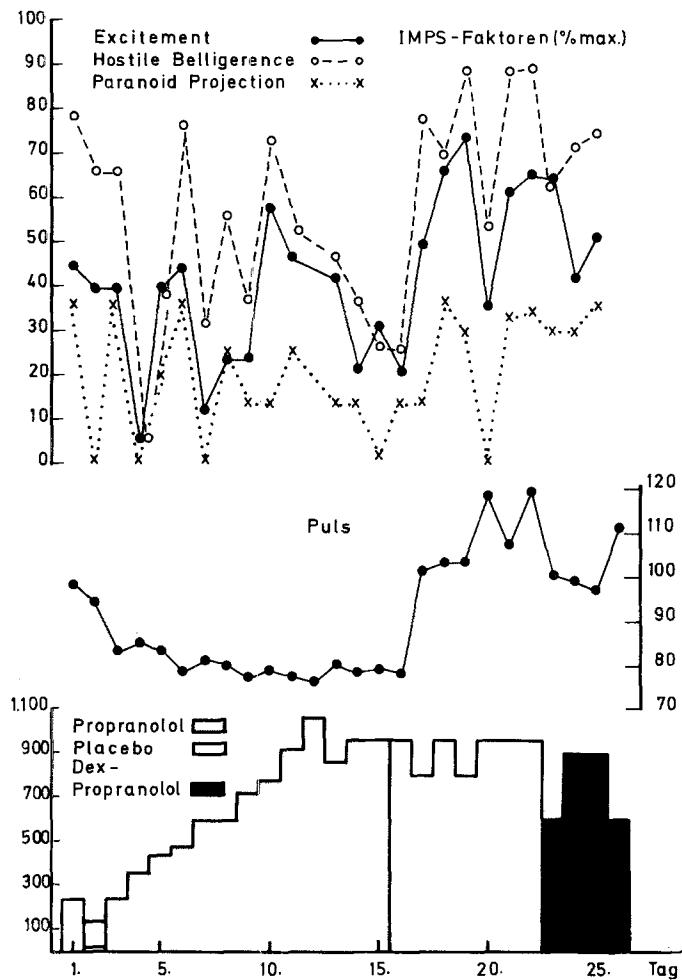


Abb. 2. Fall 1 b. Erneute Manie bei der inzwischen 47-jährigen Patientin von Fall 1 a; Verlauf der IMPS-Faktoren (Prozentwerte der Maximal-Scores) und der Pulsfrequenz (Tagesmittelwert) unter der Behandlung mit Propranolol, Placebo und Dexpropranolol

das beschriebene gereizt-manische Bild mit wiederholten Äußerungen paranoider Ideen (sie solle vergast oder eingefroren werden etc.). Herzbeschwerden, wie bei der Behandlung zwei Jahre zuvor, wurden kaum geklagt; das EKG blieb normal. Vom 9. Tag der Propranolol-Behandlung an bei einer Tagesdosis von 780 mg und mehr, wirkte sie über immer längere Zeiträume ruhiger, vernünftig und zugewandt. Vom 11. -14. Behandlungstag, bei Tagesdosen zwischen 860-1060 mg Propranolol, war sie durchgehend gut gebessert, geordnet, lediglich noch leicht distanzlos und klagsam. Der Puls war erst auf Tagesmittelwerte zwischen 70-80 pro Min. gesunken. Im Verlauf des 15. Tages ersetzten wir das Propranolol durch Placebo: Bereits am folgenden Tag exazerbierte die manische Symptomatik und blieb unter Schwankungen über 6 Tage unverändert, die Pulswerte stiegen auf 100-119 pro Min an.

In der zweiten Behandlungsperiode setzten wir erstmals Dexpropranolol, das rechtsdrehende Isomer ein, das keine betablockierenden Eigenschaften hat. Nachdem wir 600 bzw. 900 mg tgl. gegeben hatten, kam es am 4. Tag dieser Behandlung zu einer einmaligen gastro-intestinalen Blutung mit Bluterbrechen und Abfall des Hämaglobingehaltes von 12,0 auf 8,5 g/100 ml. Obwohl wir keinen Zusammenhang zwischen dieser Blutung und der Therapie mit Dexpropranolol annahmen, sondern sie auf eine Vorschädigung durch Alkohol und Nikotin und auf die Indometacin-Medikation zurückführten, brachen wir das Projekt ab. Zu diesem Zeitpunkt war die Patientin trotz des reduzierten Allgemeinzustandes noch eindeutig manisch (überwiegend gereizt), wenn auch nicht mehr so ausgeprägt wie in der vorangegangenen Placeboperiode; zwischenzeitlich traten auch depressive und paranoide Symptome auf; eine sichere Beurteilung der Wirksamkeit des Dexpropranolol auf die Manie war jedoch nicht möglich.

Unter der anschließenden Behandlung der Blutungsanämie und der Gabe von Neuroleptika und Lithium waren nach weiteren 10 Tagen Allgemeinzustand und manische Symptomatik gut gebessert.

Nach weiteren 3 Wochen wurde die Patientin auf eine Abteilung für physikalische Medizin verlegt, die manischen und paranoiden Symptome hatten sich vollständig zurückgebildet.

2. Fall

40-jährige Patientin in der seit zwei Wochen bestehenden 6. manischen Phase im Rahmen einer Zyklothymie (ICD-Nr. 296.3). Die Patientin wirkte bei der Aufnahme verwahrlost. Ihre Stimmungslage war läppisch-euphorisch; Rededrang und Größenideen standen im Vordergrund des klinischen Bildes. Nach zwei medikamentenfreien Tagen wurde eine Behandlung mit Propranolol begonnen. Der Puls sank schon bei Tagesdosen von 200 mg auf Werte unter 60, es traten jedoch gehäuft supraventrikuläre Extrasystolen auf, weswegen wir die Dosis nicht weiter erhöhten. Bei konstanter Tagesdosis stieg der Mittelwert des Pulses auf Werte zwischen 60 und 70 an. Das klinische Bild besserte sich während der 1-wöchigen Behandlung nicht. Dagegen traten Beziehungsideen und paranoide Züge im Sinne eines

Verfolgungswahns auf. Während der Behandlung klagte die Patientin einmal über Übelkeit und Angst.

Unter Fluphenazin (Lyogen®) besserte sich das Bild innerhalb weniger Tage. Die Patientin wurde auf Lithium eingestellt. Nach etwa vier Wochen trat eine drei Wochen dauernde depressive Nachschwankung auf, nach deren Abklingen die Patientin entlassen werden konnte.

3. Fall

31-jähriger Mann in der 2. Phase einer periodischen Manie (ICD-Nr. 296.1). Die manische Phase hatte etwa sechs Wochen vor der stationären Aufnahme begonnen. Der Patient hatte in dieser Krankheitsphase bereits seine Stelle verloren, sich mit einem 14-jährigen Mädchen verlobt und Kaufverträge für zwei Luxuswagen abgeschlossen. Bei der Aufnahme wechselte die Stimmung des neuroleptisch behandelten Patienten zwischen euphorisch und dysphorisch, er war mäßig antriebsgesteigert und leicht ideenflüchtig, sein Selbstwertgefühl war deutlich gehoben.

Während einer 6-tägigen medikamentenfreien Periode veränderte sich die Symptomatik nicht. Unter Propranolol wurde der Patient vom 4. Behandlungstag an ruhiger. Zeitweise verschwanden die manischen Symptome bis auf eine leichte Gereiztheit und Distanzlosigkeit. Nach dem Absetzen des Präparates kam es zum Auftreten von Erregung, Rededrang und Ideenflucht. Über die Verschlechterung im Befinden des Patienten beklagten sich auch seine Angehörigen spontan.

Der Verlauf der IMPS-Faktoren (Abb. 3) entspricht in etwa dem geschilderten klinischen Bild. Eine ausgeprägte Bradykardie veranlaßte uns trotz subjektiven Wohlbefindens des sportlich trainierten Patienten, die Propranolol-Dosis zu senken, dabei stiegen die dargestellten IMPS-Faktoren leicht an, sanken aber am 10. Tag nach erneuter leichter Dosis-Steigerung deutlich ab. Auch der Faktor "conceptual disorganization", lediglich aus Gründen der Übersichtlichkeit auf der Abbildung nicht mit dargestellt, zeigt einen ähnlichen Verlauf.

Als Nebenwirkung fiel außer der erwähnten ausgeprägten Bradykardie nur kurz andauerndes Schwitzen auf. Der Schlaf normalisierte sich unter der Behandlung nicht. Die Schlafdauer schwankte zwischen 0 und 8 Stunden pro Nacht. Unter anschließender Therapie mit Haloperidol und Lithium bildete sich die manische Symptomatik vollständig zurück; eine depressive Nachschwankung trat nicht auf. 5 Wochen nach Beendigung der Propranolol-Therapie wurde der Patient psychopathologisch unauffällig (unter fortgesetzter Lithium Medikation) nach Hause entlassen.

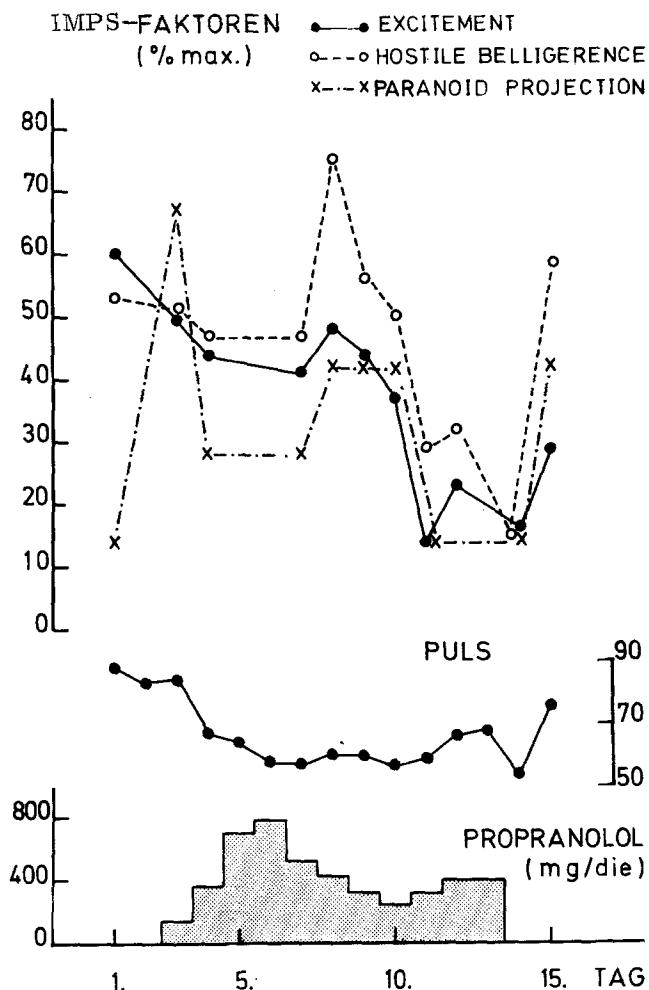


Abb. 3. 3. Fall: Manie bei 31-jährigem Mann; Verlauf der IMPS-Faktoren (Prozentwert des Maximal-Scores) und der Pulsfrequenz (Tagesmittelwert) unter der Behandlung mit Propranolol

4. Fall

31-jährige Frau in der 3. manischen Phase einer Zyklothymie (ICD-Nr. 296.3). Die jetzige Phase hatte sich bereits zwei Monate vor der stationären Aufnahme zunächst durch vermindertes Schlafbedürfnis bemerkbar gemacht. Allmählich hatte sich dann das ausgeprägte Bild entwickelt, das bei der Aufnahme bestand: Die Patientin war euphorisch, ideenflüchtig, ihr Redefluß war nur schwer zu unterbrechen, sie sprach recht distanzlos über sexuelle Wünsche. Auffallend war die Neigung der Patientin, Personen ihrer Umgebung

z. B. als bekannte Filmschauspieler zu erkennen und überall Verwandtschaftsbeziehungen zu sehen. Im Zusammenhang mit diesen, meist eher spielerisch anmutenden Vorstellungen traten wahnhafte Größenideen auf: So gab sie sich zeitweise als Schwester von Liz Taylor aus.

Im Verlauf von vier medikamentenfreien Tagen änderte sich das psychopathologische Bild kaum. Während der gesamten Behandlungszeit von 15 Tagen, bei Propranolol-Dosen bis zu 1360 mg pro die, wirkte die Patientin vom 3. Behandlungstag an über zunehmend größere Zeitabschnitte deutlich ruhiger. Es traten jedoch, wenn auch zunehmend seltener, immer wieder kurz dauernde Episoden mit ausgeprägter manischer Symptomatik auf. Auffallend war eine deutliche Zunahme der verbalisierten Größen- und Beziehungsideen. Zeitweise wirkte die Patientin unter Propranolol im Affekt eher starr bei

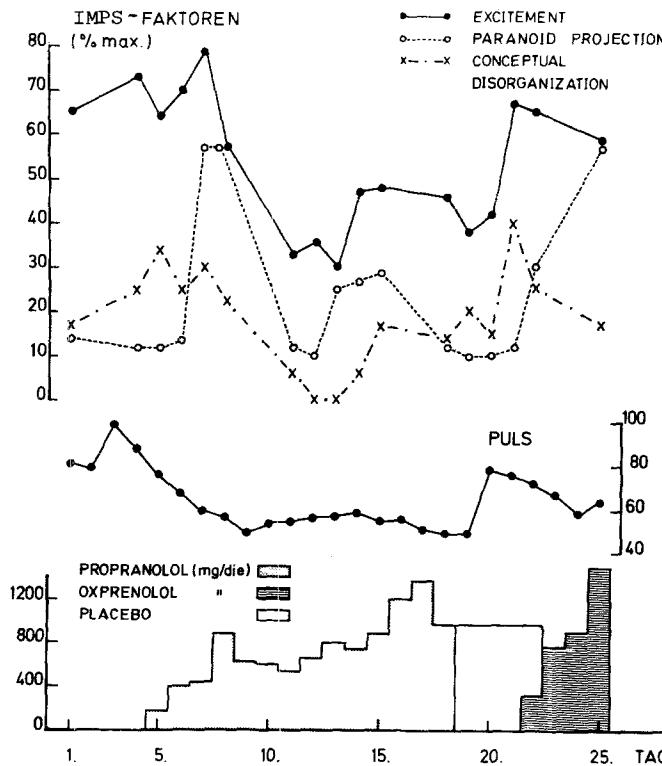


Abb. 4. 4. Fall: Manie bei 31-jähriger Frau; Verlauf der IMPS-Faktoren (Prozentwert des Maximal-Scores) und der Pulsfrequenz (Tagesmittelwert) unter Propranolol, Placebo und Oxprenolol

deutlicher paranoider Symptomatik, so daß vom aktuellen Bild her an eine schizo-affektive Psychose gedacht wurde. Wie Abbildung 4 zeigt, sank unter Propranolol der Pulsmittelwert auf Werte unter 50 ab und hielt sich dann über 12 Tage im Bereich zwischen 50 und 60. Parallel zum Pulsabfall verliefen unter der Behandlung auch die Skalenwerte der Faktoren "excitement" und "conceptual disorganization", der erstere blieb jedoch relativ hoch. Der Faktor "paranoid projection" stieg unter der Behandlung vorübergehend an. Der Verlauf der IMPS-Faktoren spiegelte deutlich den geschilderten klinischen Eindruck wider.

Beschwerden, die wohl als Nebenwirkungen der Medikation zu betrachten sind, waren: Schwitzen, Schmerzen in den Beinen, ungeklärte Schwellung der Fußgelenke. Der Schlaf blieb deutlich gestört.

Nach Umsetzen von Propranolol auf Placebo nahm die manische Symptomatik eindeutig zu. Ein erneuter Behandlungsversuch mit Oxprenolol (Trasicor[®]), einem anderen Beta-Rezeptoren-Blocker, mußte nach vier Tagen bei einer Dosis von 1480 mg pro die aus äußeren Gründen abgebrochen werden, ohne daß ein sicherer Effekt zu erkennen war. Als Nebenwirkungen traten an zwei Tagen Blässe, Übelkeit und Brechreiz auf.

Die Patientin wurde anschließend noch über acht Wochen hochdosiert neuroleptisch behandelt, wurde danach depressiv und konnte erst drei Monate nach dem Ende der Beta-Blocker-Behandlung aus der Klinik entlassen werden.

5. Fall

40-jährige Frau mit der 3. manischen Phase im Rahmen einer Zyklothymie (ICD-Nr. 296.3). Die Phase begann bereits etwa drei Monate vor der stationären Aufnahme. Bei der Aufnahme fiel neben Rededrang und motorischer Unruhe eine ausgeprägte synthyme Wahnbildung sowie ein sehr gespanntes und teilweise aggressives Verhalten auf. Die Patientin war völlig krankheitsunsichtig, und es gelang erst nach 10 Tagen, sie zur Einnahme von Propranolol zu bewegen. Die Dosis konnte auf 760 mg pro die gesteigert werden. Nach vier Tagen mußte die Behandlung abgebrochen werden, da die Patientin immer wieder die Einnahme von Propranolol verweigerte. Ein Effekt war in dieser kurzen Zeit nicht zu sehen. Als Nebenwirkung kam es einmal zu einer hypotonen Kreislaufsymptomatik mit Blässe und Schwitzen. Die Schlafdauer sank in der zweiten Propranolol-Nacht auf zwei Stunden und blieb für die Dauer der Propranolol-Gabe gestört. Erst innerhalb von 10 Wochen klang unter hochdosierter Neuroleptikum-Therapie die Manie ab. Ein Jahr später wurde die Patientin in einer erneuten manischen Phase nochmals 6 Wochen stationär bei uns behandelt, diesmal von vornherein mit Neuroleptika.

6. Fall

25-jährige Frau in der 5. Phase einer periodischen Manie (ICD-Nr. 296.1). Die jetzige Phase begann etwa drei Wochen vor der stationären Aufnahme. Zum Zeitpunkt der Aufnahme war die Patientin ausgeprägt euphorisch, ideenflüchtig, psychomotorisch stark erregt. Während der 3-tägigen Placebo-Periode mußte sie mehrmals im Einzelzimmer isoliert werden. Sie tanzte über die Station und goß sich mit einer Blumenvase Wasser über den Kopf, um nur einige ihrer zahlreichen exaltierten Verhaltensweisen zu nennen.

Am 4. Tag begannen wir mit der Propranolol-Gabe. Abbildung 5 zeigt, daß der Puls bei Dosen von 760 mg Propranolol pro die Mittelwerte von 60 erreicht. Parallel zum Pulsabfall sahen wir einen Abfall der IMPS-Faktoren "excitement" und "conceptual disorganization". Bei etwa gleichbleibender Medikation vom 8. Behandlungstag an stiegen die Pulsmittelwerte leicht an und parallel dazu die genannten IMPS-Faktoren. Nach dem klinischen Eindruck und den Protokollen des Pflegepersonals war die Patientin vom 5. Behandlungstag an zeitweise ruhig, nachdenklich, fast unauffällig, zeitweise trat jedoch wieder ein deutlich manisches Verhalten auf, allerdings in einer verminderten Intensität. Während dieser ersten Behandlungsphase klagte die Patientin einmal über Herzschmerzen. Andere Nebenwirkungen wurden nicht festgestellt. Der Schlaf besserte sich leicht. Nach Absetzen des Propranolol und Übergang auf Placebo trat schon in der ersten Nacht die manische Symptomatik wieder so deutlich in Erscheinung, daß vom diensthabenden Arzt Haloperidol i. v. gegeben wurde. Beide IMPS-Faktoren zeigten, ebenso wie der Puls, in der Placebo-Periode einen deutlichen Anstieg.

Beim 2. Behandlungsversuch konnten wir Propranolol bis auf eine maximale Tagesdosis von 2320 mg erhöhen. An den ersten Behandlungstagen wechselten wieder Zeiten unauffälligen Verhaltens mit Zeiten manischen Verhaltens; während der letzten Behandlungswoche war die Patientin klinisch nahezu unauffällig. Sicher manische Verhaltensweisen wurden nicht mehr beobachtet. Es bestand jedoch der Eindruck, daß die manische Verstimmung nicht völlig abgeklungen war. Während dieser Woche stieg der Excitement-Faktor der IMPS nie über 20 Prozent des theoretischen Maximalwertes an, alle anderen Faktoren lagen konstant unter 10 Prozent. Als Nebenwirkungen wurden an zwei Tagen von der Patientin Übelkeit und Magenschmerzen angegeben.

Beim Übergang auf Placebo trat schon am ersten medikamentenfreien Tag stark ausgeprägtes manisches Verhalten auf, das dazu zwang, die Patientin zu isolieren und eine neuroleptische Behandlung zu beginnen. Die Patientin konnte erst 6 Wochen später in remittiertem Zustand entlassen werden.

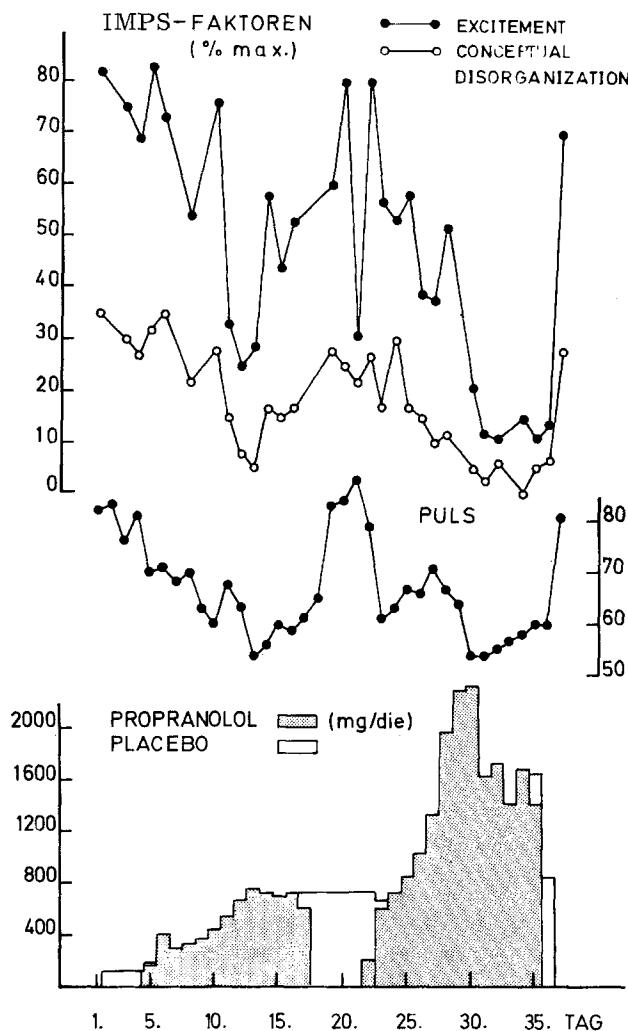


Abb. 5. 6. Fall: Manie bei 25-jähriger Frau; Verlauf von IMPs-Faktoren (Prozentwert des Maximal-Scores) und Pulsfrequenz (Tagesmittelwert) unter Propranolol und Placebo

Die Behandlungsergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Bei 5 von 7 Behandlungen kam es unter Propranolol zu einer deutlichen Besserung der manischen Symptomatik. Bei allen erfolgreich behandelten Patienten trat nach Absetzen der Medikation oder Umsetzen auf Placebo die Symptomatik erneut auf. Bei zwei dieser Patienten wurde der positive Effekt unter erneuter Propranolol-Gabe bestätigt. Bei zwei Fällen sahen

Tabelle 1

Pat. -Nr.	Diagnose ICD-Nr.	Geschlecht (Jahr e)	Alter (Jahr e)	Dauer der Behandlung (Tage) ^a	Maximale Dosis ^b in 24 h (mg)	Besserung ^a	Nebenwirkungen
1 a	Manie 296.3	weiblich	45	5/8	440/280	sehr gut / gut	Blutdruck-Anstieg, subj. Herzbeschwerden, Schlafstörung
1 b	Manie 296.8	weiblich	47	15/5	1060 / (Dex: 900)	gut/ fraglich	gastro-intest. Blutung Herzschmerzen?
2	Manie 296.3	weiblich	40	8	200	keine	Extrasystolen, Übelkeit, Angst, Verfolgungswahn? Schlafstörung
3	Manie 296.1	männlich	31	11	780	gut	Schwitzen, Schlafstörung
4	Manie 296.3	weiblich	31	15/5	1360 / (Ox: 1480)	gut/keine	Verstärkung v. Beziehungs- ideen, Schwitzen, Glieder- schmerzen, Schwellung d. Fußgelenke, Schlafstörung
5	Manie 296.3	weiblich	40	4	760	keine	Blässe, Schwitzen, Schlaf- störung
6	Manie 296.1	weiblich	25	13/14	760/2320	gut / sehr gut	Übelkeit, Magenschmerzen Herzschmerzen

a Angaben für zwei Behandlungsperioden durch Schrägstrich getrennt

b Dosisangaben für Propranolol; in der 2. Behandlungsperiode wurde bei Fall 1 b Dexpranolol, bei Fall 4 Oxprenolol gegeben

wir keinen Effekt: Bei einer Patientin konnte die Tagesdosis nicht über 200 mg erhöht werden, da Extrasystolen auftraten; bei einer anderen Patientin mußten wir die Behandlung nach vier Tagen abbrechen, da die Patientin es ablehnte, das Medikament weiter einzunehmen.

Die beobachtete Wirkung bestand in den vier erstgenannten Fällen in einem Nachlassen der Intensität der manischen Symptomatik, zum Teil bis zum völligen Verschwinden. Wie der Verlauf der dargestellten IMPS-Faktoren zeigt, wurden sowohl psychomotorische Erregung als auch formale und inhaltliche Denkstörungen beeinflußt. Zu Beginn der Behandlung kam es gelegentlich zu einer Zunahme der inhaltlichen Denkstörungen. Eine ausgeprägte psychomotorische Einengung wurde nicht beobachtet, auch nicht unter sehr hohen Dosen. Parkinsonistische Nebenwirkungen, wie sie unter der Behandlung mit Neuroleptika auftreten, haben wir unter Propranolol nie gesehen.

Subjektiv wurde die Wirkung des Propranolol von den Patienten als angenehm empfunden, auch im Vergleich mit der neuroleptischen Behandlung. Nach Abschluß der Propranolol-Behandlung verlangten einige Patienten wiederholt danach, erneut mit dieser Substanz behandelt zu werden. Auffallend war, daß trotz Besserung der übrigen Symptomatik der Schlaf außer in einem Fall sich nicht normalisierte, sondern die Schlafstörungen gelegentlich sogar zunahmen. Die übrigen beobachteten Nebenwirkungen (siehe Tabelle 1) verschwanden in der Regel nach Dosisreduktion und persistierten nie nach Absetzen des Präparates. Einmal mußten wir einen Blutdruckanstieg mit Phentolamin behandeln (Fall 1a); Extrasystolen zwangen einmal zum Absetzen des Propranolol (Fall 2), und Herzbeschwerden ohne organischen Befund waren zweimal limitierender Faktor für eine weitere Dosis-Steigerung (Fälle 1a und 6). Bei einer Patientin trat eine Schwellung der Fußgelenke auf, obwohl eine manifeste Herzinsuffizienz nicht bestand (Fall 4). Bei zwei unserer Patienten (Fälle 3 und 4) kam es zu einer ausgeprägten Bradykardie mit Pulswerten unter 50 Schlägen pro Minute ohne subjektive Beschwerden.

Der gravierendste Zwischenfall war eine einmalige gastro-intestinale Blutung bei der zweiten Behandlung von Fall 1. -Die Blutung trat nach 15-tägiger Propranolol-Behandlung und einer 5-tägigen Placeboperiode am 4. Tag einer Dexpropranolol-Therapie auf. Es dürfte sich hierbei aber um eine zufällige zeitliche Koinzidenz von gasto-intestinaler Blutung und Dexpropranolol-Behandlung gehandelt haben.

DISKUSSION

Wir haben, an nur wenigen Fällen zwar, aber unter kontrollierten Bedingungen, nachgewiesen, daß manische Psychosen durch hohe Dosen des Beta-Rezeptoren-Blockers Propranolol gebessert werden können. Diese antimanische Wirkung der Substanz war in unseren Fällen dosisabhängig und setzte innerhalb weniger Tage ein; die manische Symptomatik trat nach Absetzen der Substanz erneut auf. Unsere Befunde bei Patienten mit manischen Psychosen stimmen im wesentlichen mit den Ergebnissen von Atsmon und Mitarbeitern (1971, 1972) sowie von Volk und Mitarbeitern (1972, 1975) überein. Eine eindeutige Wirkung auf schizophrene Psychosen

wurde bisher von Atsmons Arbeitsgruppe und kürzlich auch von Yorkston und Mitarbeitern (1974) beschrieben, während Gardos et al. (1973) (siehe auch: Orzack et al., 1973 und wir selbst (Rackensperger et al., 1974) eine solche Wirkung nicht nachweisen konnten. Von Steiner und Mitarbeitern (1973) wurde kürzlich auch eine Wirkung auf post partum-Psychosen beschrieben, die der des Chlorpromazin überlegen sein soll. Außerdem wurde eine antipsychotische Wirkung von Propranolol bei der seltenen Porphyrie-Psychose übereinstimmend von Atsmon & Blum, (1970) und uns (Schwarz & Mertin, 1973) beobachtet.

Im Erscheinungsbild unterscheidet sich die antimanische Wirkung des Propranolol deutlich von der Wirkung der Neuroleptika. Am auffallendsten ist das Fehlen jeglicher extrapyramidalen Nebenwirkung. Es kommt zu einem Nachlassen der Intensität aller manischen Symptome einschließlich formaler und inhaltlicher Denkstörungen, ohne daß die Patienten psychomotorisch eingeengt wirken wie unter neuroleptischer Medikation. Das Verhalten der Patienten scheint sich ihrem Normalverhalten außerhalb der manischen Phase anzunähern. Wir konnten dieses von den bisherigen Untersuchern beschriebene Ergebnis teilweise unter Doppelblindbedingungen objektivieren und anhand der IMPS-Faktoren quantitativ beschrieben. Vom Erscheinungsbild her ähnelt die antimanische Wirkung des Propranolol am ehesten der des Lithium (Schou, 1974); sie tritt jedoch wesentlich schneller ein.

Außer der erwarteten Bradykardie und Blutdrucksenkung sahen wir vegetative Symptome und bei vier Patienten eine Zunahme der Schlafstörung. Schlafstörungen sind als Nebenwirkung von Propranolol bekannt (siehe Greenblatt & Shader, 1972); auffallend bei unseren Patienten war jedoch, daß die manischen Schlafstörungen trotz Besserung der übrigen Symptomatik zunahmen. Toxische Psychosen, wie sie wiederholt beschrieben wurden (Atsmon et al., 1971; Hinshelwood, 1969, Rackensperger et al.; 1974; Stephen, 1966; Yorkston et al., 1974; Voltolina et al., 1971), haben wir bei diesen Patienten nicht beobachtet, wohl aber eine Verstärkung vorbestehender Wahnideen bzw. das Hinzukommen paranoider Ideen (Fall 4 bzw. 2). Letzteres stimmt überein mit Beobachtungen bei schizoaffektiven Psychosen (Rackensperger et al., 1974) bzw. bei paranoider Psychose (Volk et al., 1972; siehe auch v. Zerssen 1976).

Die gastrointestinale Blutung (Fall 1b) wurde wahrscheinlich nicht durch die experimentelle Therapie verursacht, jedenfalls ist u. W. kein Wirkungsmechanismus von d-Propranolol oder auch der vorausgegangenen Medikation mit d/l-Propranolol bekannt, der auf einen kausalen Zusammenhang schließen ließe. Allerdings berichteten Gardos et. al. (1973) über die letale Blutung aus einem Duodenalulcus unter d/l-Propranololbehandlung bei einem chronisch Schizophrenen; einen Zusammenhang mit der Beta-blocker-Medikation verneinten die Autoren auch an anderer Stelle (Orzack et al., 1973).

Obwohl bei unseren Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen - außer der gastro-intestinalen Blutung - nicht aufraten, können wir die Behandlung der Manie mit Propranolol auch unter klinischen Bedingungen nicht als Routine-Therapie empfehlen. Es sind sehr hohe Dosen einer in verschiedenen Systemen stark wirksamen Substanz erforderlich, die vor allem bei bestimmten Vorerkrankungen zu schweren Komplikationen führen können (siehe z. B. Chung, 1974; Greenblatt & Koch-Weser, 1974; Keller, 1973; Zacharias et al., 1972).

Theoretisch erscheinen unsere Befunde jedoch bedeutsam, da sie Hinweise auf die Pathogenese der Zyklothymie erlauben könnten. Zur Diskussion des Wirkungsmechanismus von Propranolol bei der Manie stellt sich die Frage, ob es sich bei der antimanicischen Wirkung des Propranolol um eine Blockade zentraler adrenerger Beta-Rezeptoren handelt. Für eine direkte zentralnervöse Wirkung bei der Manie spricht die nachgewiesene Beeinflussung von Verstimmungszustand und (formalen wie inhaltlichen) Denkstörungen, die man über periphere Mechanismen nicht erklären kann. Auch unter den maximalen Propranolol-Dosen waren die Patienten kaum körperlich beeinträchtigt und bewegten sich frei auf der Station wie die übrigen Patienten, so daß auch die Abnahme der psychomotorischen Erregung keinesfalls durch einen körperlichen Erschöpfungszustand zu erklären ist. Daß diese Substanz eine direkte Wirkung auf das ZNS hat, belegt eine Reihe experimenteller Befunde anderer Autoren. So hatten schon Masuoka und Hanson (1967) autoradiographisch bei Mäusen und Ratten eine schnelle Aufnahme der Substanz in das ZNS und eine hohe Konzentration in Cortex, Thalamus und Hippocampus nachgewiesen. Auf weitere tierexperimentelle Befunde (Goldman et al., 1971; Kral & Omer, 1972; Leibowitz, 1970; Margules, 1970, 1971) sind wir schon in der vorausgehenden Arbeit (Rackensperger et al., 1974) eingegangen. Inzwischen wurden weitere experimentelle Arbeiten über zentrale Wirkungen von Propranolol publiziert. Reid et al. (1974) konnten zeigen, daß bei nicht narkotisierten Kaninchen intraventrikulär appliziertes Propranolol zu einer Blutdrucksenkung führt; diese Wirkung hatte lediglich die l-, nicht die d-Form der Substanz. Saelens et al. (1974) haben für einen Metaboliten von Propranolol eine anti-konulsive Wirkung nachgewiesen. (Übersichten zur Wirkung adrenerger Beta-Blocker auf das ZNS bei Greenblatt & Shader, 1972; Jefferson, 1974, und Schwarz, 1975).

Die Frage, ob der antimanicischen Wirkung von Propranolol eine Blockade zentraler Beta-Rezeptoren zugrunde liegt, läßt sich aus unserer Untersuchung nicht beantworten. Die zeitliche Parallelität von Pulssenkung und Wirkung auf die manische Symptomatik läßt sich als Hinweis darauf nehmen. Die experimentelle Literatur ist widersprüchlich bezüglich einer zentralen beta-rezeptoren-blockierenden Wirkung. Anden & Strömbom (1974) z.B. glauben nachgewiesen zu haben, daß die zentrale Wirkung des Propranolol nicht auf einer Blockade zentraler Beta-Rezeptoren beruht, Reid et al. (1974) hingegen sind der Meinung, daß die blutdrucksenkende Wirkung des Propranolol über zentrale Beta-Rezeptoren vermittelt wird. Wir haben zur weiteren Klärung dieser Frage begonnen, auch das d-Isomer der Substanz zu verwenden, das keine beta-rezeptoren-blockierende, aber - ebenso wie das Racemat - eine membranstabilisierende Eigenschaft hat.¹ Sollte das d-Isomer ebenfalls eine antimanische Wirkung haben, so dürfte diese nicht durch Blockade zentraler Beta-Rezeptoren zu erklären sein. Hat nur das Racemat eine antimanische Wirkung, so wäre diese als Effekt der im Racemat enthaltenen l-Form anzusehen, und dies wäre ein weiterer Hinweis auf eine zentrale Beta-Rezeptoren-Blockade.

¹ Für die Anregung zu diesem Versuch sind wir Herrn Prof. Herz, Leiter der Neuropharmakologischen Abteilung unseres Instituts, zu Dank verpflichtet. Die Ausführungen von Jefferson (1974) legen ein ähnliches Vorgehen nahe.

Wie erwähnt (Fall 1b) mußten wir den ersten Behandlungsversuch mit Dexpropranolol am 5. Tag abbrechen. Zu diesem Zeitpunkt war die manische Symptomatik nicht mehr so deutlich wie unter der Placebogabe; eine zuverlässige Beurteilung über Wirksamkeit oder Wirkungslosigkeit war aber nicht möglich.

Seit rund einem Jahrzehnt hat die Katecholamin-Hypothese der affektiven Psychosen (Schildkraut, 1965 u. a.) die biochemische Forschung bestimmt (vgl. Matussek, 1972). Sollte es sich bestätigen, daß die antimanische Wirkung der Beta-Rezeptoren-Blocker auf einer zentralen Beta-Rezeptoren-Blockade beruht, so erlaubte das eine weitere Spezifizierung der Noradrenalin-Hypothese in dem Sinne, daß es sich bei der Manie um eine Störung an beta-adrenergen zentralen Synapsen handelt (v. Zerssen, 1976).

Diese eingeengte Hypothese bliebe von heuristischem Wert. Sie fordert neurochemische und neuropharmakologische Untersuchungen heraus, um sie zu bestätigen oder zu verwerfen.

LITERATUR

- Anden, N. -E., Strömbom, U.: Adrenergic receptor blocking agents: effects on central noradrenaline and dopamine receptors and on motor activity. *Psychopharmacologia* (Berl.) 38, 91-103 (1974)
- Atsmon, A., Blum, J.: Treatment of acute porphyria variegata with propranolol. *Lancet* 1970, 196-197
- Atsmon, A., Blum, J., Steiner, M., Latz, A.; Wijsenbeek, H.: Further studies with propranolol in psychotic patients. *Psychopharmacologia* (Berl.) 27, 249-254 (1972)
- 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)
- Behrends, K., Flegel, H., Helmchen, H., Hippius, H., Höffken, K.D., Schacht, L., Schulte, P. W.: Quantifizierung psychotischer Symptome unter transkulturellen Aspekten. *Soc. Psychiat.* 6, 66-72 (1971)
- Bender, W.: Studie zur Reliabilität und differentiellen Validität der Lorr-Skala (IMPS). *Med. Diss.*, Univ. Hamburg 1974
- Chung, E. K.: Beta-blockers in the treatment of disturbances in cardiac rhythm. In: Schweizer W. (ed.): *Beta-blockers - present status and future prospects*. Bern, Stuttgart, Vienna: H. Huber 1974
- Gardos, G., Cole, J.O., Volicer, L., Orzack, M., Oliff, A.C.: A dose-response study of propranolol in chronic schizophrenics. *Curr. ther. Res.* 15, 314-323 (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)
- Greenblatt, D. J., Koch-Weser, J.: Adverse reactions to β -adrenergic receptor blocking drugs: A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Drugs* 7, 118-129 (1974)
- Greenblatt, D. J., Shader, R. I.: On the psychopharmacology of beta-adrenergic blockade. *Curr. ther. Res.* 14, 615-625 (1972)

- Hinshelwood, R. D. : Hallucinations and propranolol. Brit. Med. J. 2, 445 (1969)
- Honigfeld, G. : NOSIE-30, History and current status of its use in pharmacopsychiatric research. In: Psychological measurements in psychopharmacology. Mod. Probl. Pharmacopsychiat. Vol. 7, 238-263 (1974)
- Honigfeld, G., Klett, C. J. : The nurses' observation scale for inpatient evaluation. A new ward behavior rating scale. J. clin. Psychol. 21, 65-71 (1965)
- Jacobi, P. : Untersuchungen zur Faktorenstruktur, Zuverlässigkeit und Gültigkeit einer deutschen Bearbeitung der IMPS nach Lorr. Med. Diss., Univ. Hamburg 1974
- Jefferson, J. W. : Beta-adrenergic receptor blocking drugs in psychiatry. Arch. Gen. Psychiat. 31, 681-691 (1974)
- Keller, M. F. : Nebenwirkungen, Kontraindikationen und antagonistische Maßnahmen bei der Anwendung von Beta-Rezeptoren-Blockern (BRB) Schweiz. Rundschau Med. 62, 987-991 (1973)
- 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)
- Lorr, M. : Assessing psychotic behaviour by the IMPS. Mod. Probl. Pharmacopsychiat. 7, 50-63 (1974)
- Lorr, M., Klett, C. J., McNair, D. M., Lasky, J. J. : Inpatient multidimensional psychiatric scale. Manual. Palo Alto/Calif. : Psychological Press 1963. (Deutsch: Multidimensionale psychiatrische Skala für Klinikpatienten von Maurice Lorr, Douglas M. McNair, C. James Klett und Julian J. Lasky, übers. von H. Flegel und Margarete Mäder)
- 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)
- Masuoka, D., Hansson, E. : Autoradiographic distribution studies of adrenergic blocking agents. II l-propranolol, a beta-receptor-type blocker. Acta Pharmacol. Toxicol. 25, 447-455 (1967)
- Matussek, N. : Biochemie der Depression. J. neural Transmission 33, 223-234 (1972)
- Mombour, W. : Syndrome bei psychiatrischen Erkrankungen. Eine vergleichende Untersuchung mit Hilfe von zwei Schätzskalen für den psychopathologischen Befund (IMPS und AMP-Skala). Arch. Psychiat. Nervenkr. 219, 331-350 (1974)
- Mombour, W., Gammel, G., Heyse, H., v. Zerssen, D. : Die Objektivierung psychiatrischer Syndrome durch multifaktorielle Analyse des psychopathologischen Befundes. Nervenarzt 44, 352-358 (1973)
- Orzack, M. H., Branconnier, R., Gardos, G. : CNS effects of Propranolol in man. Psychopharmacologia (Berl.) 29, 299-306 (1973)

- Rackensperger, W., Gaupp, R., Mattke, D. J., Schwarz, D., Stutte, K. H.: Behandlung von akuten schizophrenen Psychosen mit Beta-Rezeptoren-Blockern. Arch. Psychiat. Nervenkr. 219, 29-36 (1974)
- Reid, J. L., Lewis, P. J., Myers, M. G., Dollery, C. T.: Cardiovascular effects of intracerebro-ventricular d-, l-, and dl-propranolol in the conscious rabbit. J. Pharmacol. Exp. Ther. 188, 394-399 (1974)
- Saelens, D. A., Walle, T., Privitera, P. J., Knapp, D. R., Gaffney, T.: Central nervous system effects and metabolic disposition of a glycol metabolite of propranolol. J. Pharmacol. Exp. Ther. 188, 86-92 (1974)
- Schildkraut, J. J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders; A review of supporting evidence. Amer. J. Psychiat. 122, 509-522 (1965)
- Schou, M.: Heutiger Stand der Rezidivprophylaxe bei endogenen affektiven Erkrankungen. Nervenarzt 45, 397-418 (1974)
- Schwarz, D.: Die Anwendung von Beta-Rezeptoren-Blockern in Neurologie und Psychiatrie. In: Lydtin, H. und Meesmann, W. (Hrsg.): Kardiale Sympathikolyse als therapeutisches Prinzip. Stuttgart, Georg Thieme 1975
- Schwarz, D., Mertin, J.: Die Anwendung von Propranolol bei der akuten intermittierenden Porphyrie. Nervenarzt 44, 648-651 (1973)
- Steiner, M., Blum, I., Wijsenbeek, H., Atsmon, A.: Results of the treatment of psychoses with propranolol. Kupat Holim Yearbook, 2, 1972
- Steiner, M., Latz, A., Blum, J., Atsmon, A., Wijsenbeek, H.: Propranolol versus chlorpromazine in the treatment of psychoses associated with childbearing. Psychiat. Neurol. Neurochir. (Amst.) 76, 421-426 (1973)
- Stephen, S. A.: Unwanted effects of propranolol. Amer. J. Cardiol. 18, 463-472 (1966)
- 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)
- Volk, W., Bier, W., Braun, J. P., Spiegelberg, U.: Klinische Beobachtungen bei hochdosierter Behandlung endogener Psychosen mit einem Beta-Rezeptorenblocker. In: Lydtin, H. u. Meesmann, W. (Hrsg.): Kardiale Sympathikolyse als therapeutisches Prinzip. Stuttgart: Georg Thieme 1975
- Voltolina, E. J., Thompson, S. I., Tisue, J.: Acute organic brain syndrome with propranolol. Clin. Toxicol. 4, 357-361 (1971)
- Yorkston, N. J., Zaki, S. A., Malik, M. K., Morrison, R. C., Havard, C. W. H.: Propranolol in the control of schizophrenic symptoms. Brit. med. J. 4, 633-635 (1974)
- Zacharias, F. J., Cowen, K. J., Prestt, J., Vickers, J., Wall, B. G.: Propranolol in hypertension: A study of long-term therapy, 1964-1970. Amer. Heart J. 83, 755-761 (1972)
- Zerssen, D. v.: Beta-Adrenergic Blocking Agents in the Treatment of Psychoses. A Report on 17 Cases. In: C. Carlsson, J. Engel and L. Hansson (Eds.): CNS-Symposium Copenhagen 1975. Suppl. ad J. clin. Pharmacol. (1976)