

## EEG-Veränderungen akut manischer Patienten unter hohen Dosen Propranolol

Klaus Coulin, Olga Simon, Hinderk M. Emrich\* und Detlev von Zerssen

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

### The EEG of Patients with Acute Manic Psychoses Before, During and After Treatment with High Doses of d-Propranolol and dl-Propranolol

**Summary.** Six manic patients, drug-free for at least 10 days, were treated with high doses (up to 3,000 mg/day, corresponding serum levels up to 1,600 ng/ml) of d-propranolol or dl-propranolol in a double-blind, placebo-controlled study. The EEG's of these patients were studied over a maximum period of 21 days. All 82 EEG's were normal, they showed neither epileptic patterns nor any other signs for hypersynchronisation, as a possible side-effect of propranolol, nor other abnormalities, due to the manic condition. Analysis by fast-fourier-transformation produced no difference between the effect of d-propranolol or dl-propranolol on EEG compared intra- and inter-hemispherically by power-spectra, cross-spectra, phase-differences and coherences. At high serum levels (more than 1,000 ng/ml) there was a corresponding increase of power and a drop in frequency of the alpha-activity, maximally –1.1 c/s, which probably depended on the serum level. This result is in agreement with the hypothesis of a direct antimanic effect of the drug and comparable to the clinical effect of lithium, which produces similar changes in EEG. A comparison of the propranolol-induced EEG changes with EEG changes usually induced by sedative drugs, contradicts the hypothesis that the antimanic properties of propranolol are caused by unspecific sedation.

**Key words:** Manic psychoses – d-Propranolol – dl-Propranolol – EEG – Power-spectrum – Epileptic seizures

**Zusammenfassung.** Die EEGs von 6 akut manischen Patienten ohne medikamentöse Vorbehandlung wurden an bis zu 21 Tagen abgeleitet. In dieser Zeit wurde eine durch Placebo kontrollierte Behandlung mit bis zu 3 000 mg Propranolol pro Tag (entsprechende Serumspiegel bis zu 1600 ng/ml) im

\* Heisenberg-Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Doppelblindversuch durchgeführt. Sämtliche 82 EEGs zeigten normale Befunde – es fanden sich weder Hinweise für eine Erhöhung der zerebralen Anfallsbereitschaft als denkbare Nebenwirkung der Medikation noch EEG-Veränderungen, die mit dem manischen Zustand in Zusammenhang gebracht werden konnten. Ein unterschiedlicher Effekt von d-Propranolol und -Racemate auf das EEG ließ sich nicht erkennen. Untersucht wurden Powerspektren, Cross-Spektren, Phasenwinkelverschiebungen und Kohärenzen mit Hilfe der Fast-Fourier-Transformation. Unter hohen Serumspiegeln (über 1000 ng/ml) ließ sich im Powerspektrum eine reversible Verlangsamung der Alphaaktivität um bis zu  $-1,1$  c/s feststellen, die als Argument für eine unmittelbare zentralnervöse Wirkung von d-Propranolol und -Racemate gewertet werden muß und Parallelen zu den EEG-Veränderungen unter Lithium zeigt. Aus einem Vergleich mit den EEG-Veränderungen, die üblicherweise von Sedativa ausgelöst werden, läßt sich schließen, daß die antimanische Wirkung von Propranolol möglicherweise einen spezifischen Effekt darstellt und nicht nur durch eine allgemeine Sedierung erklärt werden kann.

**Schlüsselwörter:** Manische Psychosen – d-Propranolol – dl-Propranolol – EEG – Powerspektrum – zerebrale Anfälle

## Einleitung

Seit der ersten klinischen Beobachtung einer antipsychotischen Wirkung von Propranolol in einem Fall von akuter Porphyrie-Psychose (Atsmon und Blum 1970) wurden wiederholt Studien zur Frage nach einem generellen antipsychotischen Effekt einer hochdosierten Beta-Rezeptorenblocker-Behandlung durchgeführt. Die von Atsmon u. Mitarb. (1971, 1972) und Steiner u. Mitarb. (1972) erhobenen günstigen Befunde bei schizophrenen Psychosen konnten nur von einigen Untersuchern bestätigt werden (Hanssen u. Mitarb. 1980; Hirsch u. Mitarb. 1981; Lindström und Persson 1980; Yorkston u. Mitarb. 1976; Yorkston u. Mitarb. 1981), von anderen dagegen nicht (Belmaker 1978; Gardos u. Mitarb. 1973; Rackensperger u. Mitarb. 1974; v. Zerssen 1976). Unbestritten ist jedoch eine antimanische Wirksamkeit hoher Propranolol-Dosen (Rackensperger u. Mitarb. 1976; v. Zerssen 1976); eine vergleichbare Wirkung für Oxprenolol konnten Volk u. Mitarb. (1972) nachweisen. In Untersuchungen zur Wirkungsweise von Beta-Rezeptorenblockern bei Manien konnte gezeigt werden, daß nicht nur das Racemate von Propranolol (50% l-Form, 50% d-Form), sondern auch die isolierte Verabreichung von d-Propranolol, das keine Beta-Rezeptoren blockierende Wirkung besitzt, eine antimanische Wirkung hat (Emrich u. Mitarb. 1979; Möller u. Mitarb. 1979). Hieraus wurde geschlossen, daß von der peripheren Beta-Rezeptorenblockade unabhängige zentralnervöse Mechanismen an der therapeutischen Wirkung von Propranolol beteiligt sein müssen. Insbesondere wurden Effekte auf GABA-Neurone diskutiert (Emrich u. Mitarb. 1980).

Mit dem elektroenzephalographischen Bild (EEG) unter dem Einfluß von Beta-Blockern, speziell Propranolol, befassen sich mehrere Studien. Fast aus-

schließlich jedoch wurde die Wirkung einer einmaligen Dosis auf gesunde Versuchspersonen (Lader und Tyrer 1974; Moglia u. Mitarb. 1977; Roubicek 1977; Tyrer und Lader 1974) oder im Tierversuch (Tartara u. Mitarb. 1977) untersucht. Pathologisch zu bewertende EEG-Veränderungen wurden von diesen Autoren nicht beschrieben. Dagegen berichtete v. Zerssen (1976) über zwei Patienten, die unter hohen Dosen Propranolol generalisierte zerebrale Krampfanfälle als Nebenwirkung boten, obwohl beide Patienten vor Behandlungsbeginn ein normales EEG gezeigt hatten und in ihrer Anamnese keinerlei Hinweise für eine erhöhte Anfallsbereitschaft aufwiesen. Der erste dieser Patienten hatte den Anfall am 39. Behandlungstag unter einer Dosis von 2800 mg Propranolol-Racemat, die Tagesdosis der zweiten Patientin war am Vortag des Anfalls wegen anderweitiger Nebenwirkungen von 4100 mg/d auf 2100 mg/d d-Propranolol reduziert worden.

Ziel dieser Arbeit war es deshalb, durch häufig wiederholte EEG-Ableitungen während der Behandlung akut manischer Patienten mit hohen Propranololdosen die vermutete zentralnervöse Wirksamkeit von Propranolol zu dokumentieren, möglicherweise unterschiedliche Auswirkungen des Racemats und der d-Form auf das EEG festzustellen und eventuell eine Korrelation zwischen klinischen und neurophysiologischen Variablen zu finden, wenn sich auch der spezifisch antimanische Effekt nicht aus dem Pharma-EEG erschließen lässt.

Ferner sollte geklärt werden, ob eventuell Hinweise auf eine mögliche Erhöhung der zerebralen Anfallsbereitschaft unter dieser Behandlung zu erhalten sind und ob durch eine rechtzeitige Dosisminderung gegebenenfalls zerebrale Anfälle als Nebenwirkung verhindert werden könnten.

Darüber hinaus sollten durch die vorliegende Studie EEG-Daten unbehandelter akut manischer Patienten gewonnen werden.

## Patienten und Methode

Die Untersuchung wurde an 6 Patienten mit akut manischer Symptomatik durchgeführt. Im einzelnen handelte es sich um einen 51jährigen männlichen und 5 weibliche Patienten im Alter zwischen 22 und 39 Jahren (Durchschnittsalter der Frauen: 31 Jahre). Mindestens während 10 Tagen vor der ersten EEG-Ableitung hatten die Patienten keinerlei Medikamente eingenommen, eine eingehende internistische und neurologische Untersuchung hatte normale Befunde gebracht.

Das EEG wurde unipolar nach dem ten-twenty-system von folgenden Punkten abgeleitet: C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub>, O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> gegen A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub>. Zusätzlich wurden ein Elektrookulogramm (EOG), ein Oberflächen-Myogramm (EMG) und ein Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet. Alle polygraphischen Ableitungen wurden auf Papier registriert und gleichzeitig auf Analogband aufgenommen.

Nach visueller Auswertung und klinischer Beurteilung wurde eine Analyse der EEGs mit Hilfe der Fast-Fourier-Transformation (FFT) vorgenommen. Um einen Einfluß anderer Variablen (Vigilanz) als den des Propranolol weitgehend auszuschalten, wurde im einzelnen so vorgegangen: Aus den jeweils zur gleichen Tageszeit abgeleiteten Kurven wurden artefaktfreie Stücke nach Lidschluß ausgewählt. Zum Ausschluß eines Rebound-Effekts wurde der Beginn dieser Abschnitte eine Sekunde nach Lidschluß festgelegt. Die maximale Dauer dieser Abschnitte betrug 25 s. Die Abschnitte wurden mit einer Rate von 10 ms digitalisiert, anschließend wurden durch erneute visuelle Kontrolle letzte Artefakte ausgefällt. Die FFT lieferte Power- und Cross-Spektren, Kohärenzen und Phasenwinkelverschiebungen. Jede

Ableitung erstreckte sich über 20 min, im Wechsel 5 min mit offenen und 5 min mit geschlossenen Augen, mit jeweils mindestens zehnmaligem Augenöffnen bzw. -schließen für jeweils mindestens 10 s.

Der Behandlungsplan folgte einem A-B-A-B-A-Design, dabei steht A für Placebo und B für das Medikament. In jeder Placebophase waren mindestens zwei Ableitungen an verschiedenen Tagen vorgesehen. In den Behandlungsphasen wurde die oral verabreichte Dosis des Propranolol bzw. d-Propranolol um 600 mg/d bis zu 3 000 mg/d gesteigert, diese Maximaldosis drei Tage beibehalten und anschließend innerhalb von fünf Tagen wieder auf 0 reduziert. EEG-Ableitungen waren täglich vorgesehen. Frühestens drei Monate nach Beendigung der Behandlung mit Propranolol-Racemat oder seiner d-Form und einem vorausgehenden medikamentenfreien Zeitraum von 10 Tagen wurde eine weitere Ableitung vorgesehen.

## Ergebnisse

Klinisch ließ sich ein deutlicher therapeutischer Effekt des Propranolol an allen Patienten nachweisen, die sehr spezifisch antimanische klinische Wirkung der verwendeten hohen Propranolol-Dosen wurde an anderer Stelle bereits ausführlich beschrieben (Emrich u. Mitarb. 1979; Möller u. Mitarb. 1979). Die Rückbildung der manischen Symptome wurde mit Hilfe der IMPS (Lorr u. Mitarb. 1962) und der NOSIE (Honigfeld und Klett 1965) objektiviert. Eine Minderung der Vigilanz ließ sich nicht beobachten. Mit drei ruhigeren Patienten gelang es, das geplante Versuchsdesign einzuhalten und Ableitungen an 21, 21 bzw. 11 Tagen zu gewinnen. Zwei dieser Patienten erhielten in beiden Medikamentenphasen d-Propranolol, während im dritten Fall in der ersten Behandlungsphase Propranolol-Racemat und in der zweiten d-Propranolol verabreicht wurde. Bei drei psychomotorisch äußerst unruhigen Patienten konnte das EEG immerhin an 14, 8 bzw. 7 Tagen abgeleitet werden. Diese Patienten erhielten in der 1. Behandlungsphase d-Propranolol, in der 2. Behandlungsphase Propranolol-Racemat. Alle 82 EEGs enthielten genügend lange artefaktfreie Strecken, um eine Beantwortung der Frage nach einer eventuellen Erhöhung der zerebralen Anfallsbereitschaft durch Propranolol zu ermöglichen: In keinem der abgeleiteten EEGs fanden sich unter Dosen von bis zu maximal 3 000 mg/d (entsprechend Serumspiegeln von bis zu 1600 ng/ml) Veränderungen der normalen Ausgangs-EEGs, die auf eine Erhöhung der Anfallsbereitschaft schließen lassen konnten; überhaupt mußte keines der abgeleiteten EEGs als nicht normal befundet werden. Allenfalls ließ sich eine leichte Unregelmäßigkeit der Alphaaktivität im Hinblick auf die Wellenform an den Tagen feststellen, an denen die Patienten über kreislaufbedingte Nebenwirkungen wie Schwindel oder leichte Übelkeit klagten.

Die EEGs aller Patienten ließen eine einheitliche, reversible Tendenz zur Verlangsamung der Alphaaktivität unter Propranolol erkennen. Da keinerlei unterschiedliche Wirkungen von d-Propranolol bzw. -Racemat auf das EEG gefunden werden konnten, wird bei der folgenden Darstellung der Ergebnisse nicht mehr zwischen den beiden Isomeren bzw. dem Racemat unterschieden.

Die unter Anwendung der FFT gewonnenen Daten und die vorgenommene Datenreduktion sollen zunächst anhand des 51jährigen Patienten exemplarisch dargestellt werden. Dieser Patient hatte in beiden Behandlungsphasen d-Propranolol erhalten. Ein Vergleich jeweils 10 s langer Analyseabschnitte eines Tages zeigte eine beachtliche Stabilität des Powergipfels im Alpha-Frequenzbereich

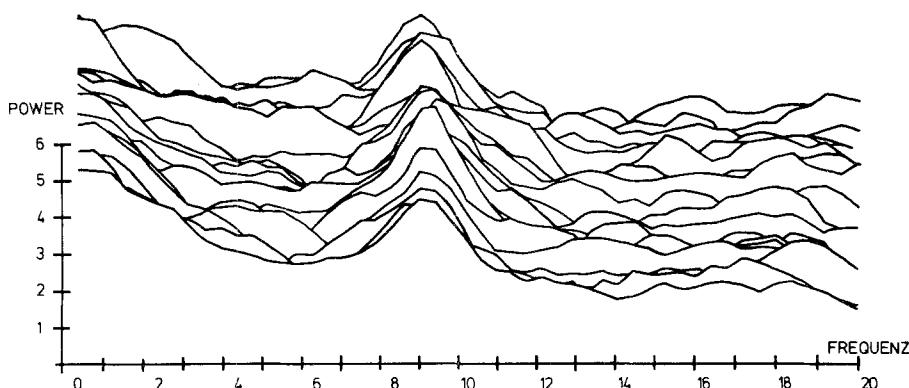


Abb. 1. Powerspektren einer Ableitung (6. Versuchstag, orale Dosis d-Propranolol 2720 mg, entsprechende Serumkonzentration 1200 ng/ml). Jedes Profil entspricht 10 s EEG. Einheitliche Vigilanz durch besondere Auswahl der Abschnitte. Profile jeweils um  $\frac{1}{2}$  (relative) Einheit nach oben verschoben

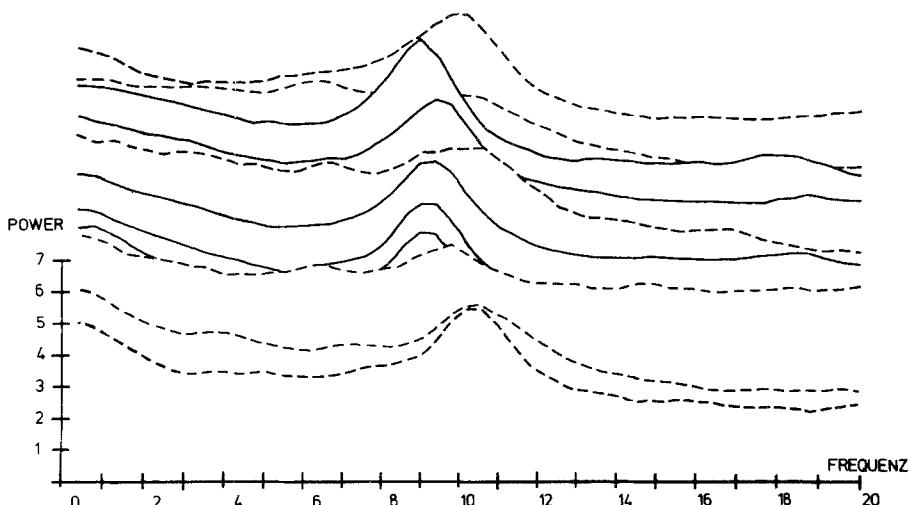


Abb. 2. Powerspektren der verschiedenen Versuchstage, jedes Profil entspricht einer Ableitung. Dargestellt sind von unten nach oben: 1., 2. und 3. Tag der ersten Placebophase (unterbrochene Linie) – 6., 7. und 8. Versuchstag aus der ersten Medikamentenphase mit Serumspiegeln von jeweils mehr als 1000 ng/ml (durchgezogene Linie) – 10. Versuchstag aus der zweiten Placebophase (unterbrochene Linie) – 12. und 14. Versuchstag aus der zweiten Medikamentenphase mit Serumspiegeln von jeweils über 1000 ng/ml (durchgezogene Linie) – 18. und 19. Versuchstag der dritten Placebophase (unterbrochene Linie). Profile in der Y-Achse jeweils um  $\frac{1}{2}$  (relative) Einheit nach oben verschoben

sowohl in der Placebophase als auch während der Gabe von Propranolol (s. Abb. 1). In den Placebophasen und in der Nachuntersuchung lag der Powergipfel bei ca. 10,1 c/s, während er sich – möglicherweise dosisabhängig – unter Propranolol um  $-1,1$  c/s auf ca. 9,0 c/s verschob (s. Abb. 2). Dieses Ergebnis zeigte sich auch, wenn alle Powerspektren von Tagen mit einem Serumspiegel

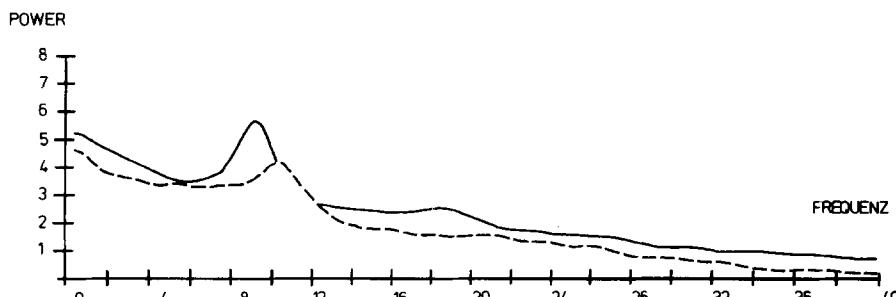


Abb. 3. Vergleich der Powerspektren aller Placebotage (unterbrochenes Profil) und aller Tage mit einem Serumspiegel von über 1000 ng/ml (durchgezogenes Profil). Identische Y-Achse beider Profile

von 0 ng/ml (Placebo) und alle Powerspektren von Tagen mit einem Serumspiegel von über 1000 ng/ml bis zu 1600 ng/ml zusammengefaßt wurden (s. Abb. 3).

Eine Tendenz gleicher Richtung ließ sich bei den beiden anderen ruhigeren Patienten feststellen; die Verschiebungen der Powergipfel unter Propranolol betrugen allerdings nur  $-0,5$  c/s bzw.  $-0,2$  c/s; die bei vergleichbarer oraler Dosis (maximal 2700 bzw. 1200 mg/d) erreichten Serumspiegel lagen aber auch deutlich niedriger, nämlich bei maximal 900 ng/ml bzw. 700 ng/ml. Besonders erwähnt werden soll, daß sich das EEG der Nachuntersuchung (mindestens 3 Monate nach Behandlungsende) weder bei visueller noch bei Auswertung mit der FFT vom Ausgangs-EEG unterschied. Die EEGs der drei unruhigeren Patienten wurden nicht mit der FFT ausgewertet. Die Berechnung der Cross-Spektren, der Kohärenzen und der Phasenwinkelverschiebungen ließ keine einheitliche Tendenz erkennen.

## Diskussion

Wenn auch der vermutete spezifische antimanische Wirkungsmechanismus von Propranolol noch nicht aufgeklärt ist (Cuche und Deniker 1980), und sich die spezifisch antimanische Wirkung eines Medikaments nicht durch spezielle EEG-Veränderungen nachweisen läßt, so sind doch folgende Überlegungen sinnvoll (vergl. Kielholz 1977): Die Veränderungen des EEGs (wie eventuell auch der klinischen Symptomatik) könnten hervorgerufen sein durch

- a) einen feedback-Mechanismus mit Blockade der peripheren adrenergen Beta-Rezeptoren;
- b) eine Zustandsänderung und damit eine Änderung des EEGs infolge der Remission der Psychose;
- c) eine Blockierung zentraler adrenerger Rezeptoren;
- d) direkte zentrale Einflüsse, die jedoch nichts mit der Blockade zerebraler beta-adrenerger Rezeptoren zu tun haben, z. B. eine lokalanästhetische Wirkung (durch Membranstabilisierung) oder Wirkungen auf GABA-erge bzw. serotoninerge Neurone;
- e) andersartig bedingte sedierende Eigenschaften der Substanz.

Die Möglichkeit peripherer Beta-Blockade kann aufgrund der dem Propranolol-Racemat weitgehend entsprechenden antimanischen Wirkung von d-Propranolol ausgeschieden werden.

Während die Reaktion des EEGs manischer Patienten auf Medikamente bisher nicht in Längsschnittstudien untersucht wurde, kann nach den bisher bekannten Befunden mit hoher Sicherheit angenommen werden, daß sich das native EEG dieser Patienten im visuellen Befund nicht von dem gesunder Vergleichspersonen unterscheiden läßt (Hynek 1972). Auch aus den in der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Daten ergeben sich keinerlei Hinweise auf EEG-Veränderungen als Folge des manischen Zustandsbildes, wie sie z. B. von Flor-Henry (1979) in Form einer reduzierten Kohärenz über der linken Hemisphäre beschrieben wurde.

Nicht alle betablockierenden Substanzen zeigen Auswirkungen auf das EEG. So konnten z. B. Bender u. Mitarb. (1979) unter viertägiger Applikation von Sotalol (in Dosen zwischen 320 und 960 mg/d) keine Veränderung im Power-Spektrum des EEGs gesunder Versuchspersonen feststellen. Dieser Befund dürfte auf die vergleichsweise geringe Permeabilität der Blut-Hirnschranke für diese Substanz zurückzuführen sein (Barret 1971; Brunner 1977). Unter Propranolol, das die Blut-Hirnschranke am besten von allen Beta-Rezeptorenblockern passieren soll, wurde in tierexperimentellen Studien (vergl. z. B. Tartara u. Mitarb. 1977) ebenso wie in Studien am Menschen eine Zunahme langsamer Frequenzen im EEG gefunden. Wenn sich auch die Ergebnisse mancher Untersuchungen z. T. widersprechen, beschreiben doch die meisten Arbeiten eine Zunahme der Alphaaktivität in Amplitude, Ausprägung und Ausbreitung (Moglia u. Mitarb. 1977), die sich in der FFT in einer Erhöhung der Power ausdrückt. Allerdings wurden, wie schon erwähnt, fast ausschließlich gesunde Versuchspersonen unter dem Einfluß einmaliger und vergleichsweise geringer Dosen Propranolol untersucht (Lader und Tyrer 1974; Orzack u. Mitarb. 1973; Tyrer und Lader 1974). Ein unmittelbarer Vergleich einzelner Ergebnisse aus verschiedenen Studien wird erschwert durch die sehr unterschiedlichen Versuchsanordnungen und Auswertemethoden.

Nachdem andere – vor allem durch Vigilanz bedingte – Einflüsse durch die Anlage des dieser Arbeit zugrunde liegenden Versuchs und die Art der Auswertung weitgehend ausgeschaltet werden konnten, muß die in der vorliegenden Untersuchung beobachtete Zunahme der Power im Alphafrequenzbereich und die Verschiebung des Powergipfels zum Langsameren hin auf eine direkte zentralnervöse Wirkung von Propranolol zurückgeführt werden.

Für die Annahme einer unmittelbar zentralnervösen Wirkung scheint auch die Tatsache der von v. Zerssen (1976) berichteten zerebralen Krampfanfälle als Nebenwirkung zu sprechen: Die unter einer sehr hohen Tagesdosis bzw. nach einer raschen Dosisminderung beobachteten Krampfanfälle könnten eine gemeinsame Erklärung in der kurzen Halbwertszeit des Propranolol von ca. 2 Stunden finden, die die Krampfanfälle der tierexperimentell eher antikonvulsiv wirkenden Substanz (Saelens u. Mitarb. 1974) als durch schnell sinkende Plasmaspiegel bedingt interpretieren ließe.

Die in der vorliegenden Studie beobachteten EEG-Veränderungen zeigen Parallelen zu den Veränderungen des EEGs unter Lithium, das in niedriger

Dosierung ebenfalls eine Verlangsamung und Amplitudenzunahme der Hintergrundaktivität hervorruft, während sich andere Veränderungen erst unter höheren Dosen einstellen (Maletzky und Blachly 1971; Mayfield und Brown 1966). Da Lithium nicht nur sedierend wirkt, ist es denkbar, daß auch Propranolol nicht nur eine sedierende Wirkung besitzt, wofür auch die klinischen Beobachtungen sprechen. Da neuere Untersuchungen GABA-erge Effekte von Lithium zeigen (Brennan 1981), erscheint es immerhin denkbar, daß die zentralnervösen Wirkungen von d-Propranolol auf einer Aktivierung von GABA-Neuronen beruhen. Ein solcher Wirkungsmechanismus von Propranolol wird auch nach neuesten Daten von Bernasconi (1980) und aufgrund klinischer Überlegungen (Emrich u. Mitarb. 1980) postuliert.

*Danksagung.* Die Autoren danken Frau I. Hoffmann und Frau I. Parik für technische Hilfe und Herrn F. X. Mayer für die Überlassung des Computerprogramms.

## Literatur

- Atsmon A, Blum I (1970) Treatment of acute porphyria variegata with propranolol. *Lancet* 1: 196-197
- Atsmon A, Blum I, Wijsenbeek H, Maoz B, Steiner M, Ziegelman G (1971) The short-term effects of adrenergic-blocking agents in a small group of psychotic patients. *Psychiatr Neurol Neurochir* 74: 251-258
- Atsmon A, Blum I, Steiner M, Latz A, Wijsenbeek H (1972) Further studies with propranolol in psychotic patients. *Psychopharmacol* 27: 249-254
- Barett AM (1971) The pharmacology of practolol. *Postgrad Med J* 47: 7-14
- Belmaker RH (1978) Persönliche Mitteilung
- Bender W, Greil W, Rüther E, Schnelle K (1979) Effects of the beta-adrenoceptor blocking agent sotalol on CNS: Sleep, EEG and psychophysiological parameters. *J Clin Pharmacol* 19: 505-512
- Bernasconi R (1980) Persönliche Mitteilung
- Brennan MJW (1981) GABA autoreceptors: structure-activity relationship for antagonists. In: Di Chiara G (ed) *GABA and benzodiazepines receptors and glutamate as a neurotransmitter*. Raven Press, New York, pp 157-167
- Brunner H (1977) Observations on the pharmacology of the beta-blockers. In: Kielholz P (ed) *Beta-blockers and the central nervous system*. Hans Huber Publishers, Bern Stuttgart Wien, pp 11-20
- Cuche H, Deniker P (1980) Psychiatric uses of beta-blockers. *Pharmakopsychiat* 13: 267-272
- Emrich HM, Zerssen D v, Kissling W, Möller H-J, Windorfer A (1980) Effect of sodium valproate on mania. *Arch Psychiatr Nervenkr* 229: 1-16
- Emrich HM, Zerssen D v, Möller H-J, Kissling W, Cording C, Schietsch HJ, Riedel E (1979) Action of propranolol in mania: comparison of effects of the d- and the l-stereoisomer. *Pharmakopsychiat* 12: 295-304
- Flor-Henry P, Koles ZJ, Howarth BG, Burton L (1979) Neurophysiological studies of schizophrenia, mania and depression. In: Gruzelier J, Flor-Henry P (eds) *Hemisphere asymmetries of function in psychopathology. Developments in psychiatry*, Vol 3. Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam New York Oxford, pp 189-222
- Gardos G, Cole JO, Volicer L, Orzack M, Oliff AC (1973) A dose-response study of propranolol in chronic schizophrenics. *Curr Ther Res Clin Exp* 15: 314-323
- Hanssen T, Heyden T, Sundberg I, Alfredsson G, Nybäck H, Wetterberg L (1980) Propranolol in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 37: 685-689
- Hirsch SR, Manchanda R, Weller MPI (1981) Dextro-propranolol in schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol* 4: 633-637

- Honigfeld G, Klett CJ (1965) The nurses' observation scale for inpatient evaluation. A new ward behavior rating scale. *J Clin Psychol* 21: 65-71
- Hynek K (1971) Some notes on the effect of psychotropic drugs and mental diseases on the reactivity of alpha-rhythm. *Arch Nerv Sup (Praha)* 14: 181-182
- Kielholz P (1977) Beta-blockers and the central nervous system. Hans Huber Publishers, Bern Stuttgart Wien, p 9
- Lader MH, Tyrer PJ (1970) Central and peripheral effects of propranolol and sotalol in normal human subjects. *Br J Pharmacol* 45: 557-560
- Lindström LH, Persson E (1980) Propranolol in chronic schizophrenia: A controlled study in neuroleptic-treated patients. *Br J Psychiatr* 137: 126-130
- Lorr M, Klett CJ, McNair DM, Lasky JJ (1962) Inpatient multidimensional psychiatric scale. Consulting Psychologists Press, Palo Alto/California
- Maletzky B, Blachly PH (1971) The use of lithium in psychiatry. Butterworths, London
- Mayfield D, Brown RG (1966) The clinical laboratory and electroencephalographic effects of lithium. *J Psychiatr Res* 4: 207
- Möller H-J, Zerssen D v, Emrich HM, Kissling W, Cording C, Schietsch HJ, Riedel E (1979) Action of d-propranolol in manic psychoses. *Arch Psychiatr Nervenkr* 227: 301-317
- Moglia A, Arrigo A, Tartara A, Savoldi F, Bo P (1977) EEG research in man on the central effects of beta-blocking drugs. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 42: 438
- Orzack MH, Branconnier R, Gardos G (1973) CNS-Effects of propranolol in man. *Psychopharmacol* 29: 299-306
- Rackensperger W, Gaupp R, Mattke DJ, Schwarz D, Stutte KH (1974) Behandlung von akuten schizophrenen Psychosen mit Beta-Rezeptoren-Blockern. *Arch Psychiatr Nervenkr* 219: 29-36
- Rackensperger W, Fritsch W, Schwarz D, Stutte KH, Zerssen D v (1976) Wirkung des Beta-Rezeptoren-Blockers Propranolol auf Manien. *Arch Psychiatr Nervenkr* 222: 223-243
- Roubicek J (1977) The EEG profile of beta adrenoceptor blockers. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 42: 438
- Saelens DA, Walle T, Privitera PJ, Knapp DR, Gaffney T (1974) Central nervous system effects and metabolic disposition of a glycol metabolite of propranolol. *J Pharmacol Exp Ther* 188: 86-92
- Steiner M, Blüm I, Wijsenbeek H, Atsmon A (1972) Results of the treatment of psychoses with propranolol. The implications on the biochemical mechanisms of psychotic disorders. *Kupat Holim Yearbook* 2: 201-209
- Tartara A, Bo P, Savoldi F, Moglia A (1977) Experimental EEG study on beta adrenoceptor blocking drug effects in rabbits. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 42: 438
- Tyrer PJ, Lader MH (1974) Physiological and psychological effects of dl-propranolol, d-propranolol and diazepam in induced anxiety. *Brit J Clin Pharmacol* 1: 379-385
- Volk W, Bier W, Braun JP, Grüter W, Spiegelberg U (1972) Behandlung von erregten Psychosen mit einem Beta-Rezeptoren-Blocker (Oxprenolol) in hoher Dosierung. *Nervenarzt* 43: 491-492
- Yorkston NJ, Zaki SA, Themen JFA, Haward CWH (1976) Propranolol to control schizophrenic symptoms: 55 patients. In: Carlsson C, Engel J, Hansson L (eds) *Neuropsychiatric effects of adrenergic beta-receptor blocking agents*. Urban und Schwarzenberg, München Berlin Wien, pp 91-105
- Yorkston NJ, Zaki SA, Weller MP, Gruzelier JH, Hirsch SR (1981) DL-propranolol and chlorpromazine following admission for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 63: 13-27
- Zerssen D v (1976) Beta-adrenergic blocking agents in the treatment of psychoses. A report on 17 cases. In: Carlsson C, Engel J, Hansson L (eds) *Urban und Schwarzenberg, München Berlin Wien*, pp 105-115