

Aus der Psychiatrischen Klinik der Medizinischen Akademie
und dem Rheinischen Landeskrankenhaus Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. F. PANSE)

Zur Methodik der Untersuchung antidepressiv wirksamer Medikamente unter besonderer Berücksichtigung von Imipramin (Tofranil) und Desmethylimipramin (Pertofran)

Von

H.-J. HAASE, H. KOESTER, M. KÖNIG und A. BLEKER

(Eingegangen am 1. Juni 1963)

Die Beurteilung psychotroper Medikamente bei endogenen depressiven Psychosen erweist sich als äußerst schwierig, will man über allgemein klinische Eindrücke hinaus zu verbindlichen Ergebnissen gelangen. Es soll im folgenden diese Problematik unter Berücksichtigung der Literatur über das bisherige wirkungsvollste Antidepressivum Imipramin sowie bei der Bewertung einer eigenen Untersuchungsreihe mit einem Imipraminmetaboliten erörtert werden. In dieser Untersuchungsreihe wurden — aus einer Bevölkerung von 1—1,5 Millionen Menschen — diejenigen Frauen erfaßt, die wegen einer depressiven Psychose der stationären Behandlung bedurften und während dreier Monate in das zuständige Landeskrankenhaus eingewiesen wurden. In dieser Zeit war täglich und ganztätig ein Untersucher ausschließlich zur Registrierung der Befunde freigestellt, zwei weitere Nervenärzte, sowie ein Augenarzt, ein Hals-, Nasen-, Ohren-Arzt, ein Internist hielten diese Patienten unter laufender Kontrolle, Pflegepersonal und Laborantinnen wurden erheblich belastet. Trotz des großen Einzugsgebietes und des geschilderten Aufwandes bei der Untersuchung der Patienten unterstreicht das folgende Ergebnis die ganze Schwierigkeit der Bewertung eines solchen Medikamentes: Mindestens die vierfache Beobachtungszeit, d. h. ein ganzes Jahr, wäre bei diesem Aufwand an Untersuchern und der Erfassung der endogen depressiven Frauen des erwähnten Einzugsgebietes notwendig gewesen, um die Mehrzahl der Ergebnisse statistisch zu sichern. So kann und soll unser Beitrag vorwiegend den Zweck erfüllen, Anregungen zur Materialsammlung und Materialbewertung hinsichtlich medikamentöser Behandlung depressiver Psychosen zu geben.

Die Untersuchungen wurden nach folgendem Untersuchungsschema täglich durchgeführt:

Untersuchungsmethodik

A. Psychiatrisch-klinischer Eindruck

Die Änderungen des klinischen Zustandes wurden nach folgenden Gesichtspunkten auf entsprechend angefertigten Formularen täglich registriert:

1. Verhalten

a) Ausdruck = Mimik, Gestik normal — depressiv gehemmt — agitiert, Sprache normal — mit depressivem Ausdruck

b) Erscheinungsbild = Kleidung normal — vernachlässigt, Frisur normal — vernachlässigt, Make-up normal — kein — übertrieben

c) Beziehung zur Umwelt, Kontakt mit Pflegepersonal normal — gering — kein, Kontakt mit anderen Patienten normal — gering — kein, Kontakt mit Verwandten und Bekannten normal — gering — kein

2. Psychomotorische Aktivität

a) Spontanbewegung normal — gehemmt — gesteigert

b) Gang normal — gehemmt — träge — schwerfällig — gelockert — erregt

c) Reaktion auf Fragen normal — gehemmt — gesprächig

d) Konversation normal — gehemmt — gesprächig

e) Beschäftigung normal — reduziert — keine — lebhaft

3. Psychosomatische Symptome

a) Schwankungen im Tagesablauf morgens — mittags — abends

b) Abnorme Leibgefühle Schmerzen — Druckgefühl — wechselnde Empfindungen — innere Unruhe — Lokalisation — keine

c) Schlaf normal — geringfügig gestört — Einschlafen gestört — Dauerschlaf gestört — erheblich gestört

d) Appetit normal — gering — kein — mäßig — Patient ißt nur unter Aufsicht

e) Exkretion Stuhlgang normal — obstipiert — Diarrhoe, Miktion normal — reduziert — Pollakisurie

f) Gewicht unverändert — Verlust — Zunahme

g) Menstruation normal — gestört

4. Depressives Erleben

a) Furcht der eigenen Existenz gegenüber: Pessimismus — Verarmungs-ideen — nihilistische Ideen — Insuffizienzgefühle

b) Furcht im Hinblick auf die „Seele“: Schuldgefühle (unsittliches Verhalten) — Schuldgefühle der Gemeinschaft gegenüber — Furcht wegen ungenügender Pflichterfüllung

c) Furcht den Körper betreffend: hypochondrische Ideen — Furcht vor unheilbarer Krankheit — starke Reaktion auf Körpermißempfindungen

d) Selbstwertgefühl: Minderwertigkeitsgefühle — Kleinheitsideen

5. Färbung des Depressionsbildes

a) Traurigkeit — Angst — Furcht — Mutlosigkeit — Hilflosigkeit — Verzweiflung — Suicidbereitschaft — Depersonalisationserlebnis — Halluzinationen — Initiativmangel

b) Einsicht in den Depressionszustand: keine — geringfügige — gute — auf-
fallend starke

c) Stärke der Hemmung: gering — mäßig — stark

d) Stärke der Agitation: gering — mäßig — stark

6. Art des auslösenden Momentes

Nichts Auffallendes — Situation des Alleinstehens durch Verlust oder Trennung von nahestehenden Personen — persönliche Kränkung — finanzielle Schwierigkeiten — andere Milieuschwierigkeiten — körperliche Erkrankung — hormonelle Umstellung.

Das Zustandsbild jeder Patientin wurde im vorausgehenden medikamentfreien Intervall festgehalten. Damit war die Vergleichsmöglichkeit gegenüber Symptomveränderungen im Krankheitsbild während der laufenden Versuchsreihe gegeben. Jede Patientin wurde täglich morgens, mittags und abends, bei höherer Dosierung oder bei sehr schwankendem Depressionscharakter auch während der Zwischenzeit kontrolliert, befragt und betreut, so daß Tagesschwankungen, Wechsel im Arbeits- und Lebensrhythmus und das Auftreten von Nebensymptomen eingehend erfaßt werden konnten. Um Veränderungen innerhalb eines Krankheitsbildes, etwaige Verbesserungen oder Verschlechterungen nicht nur von ärztlicher Seite aus beurteilen zu müssen, wurde ein Benotungssystem verwandt, das dem Untersucher die Möglichkeit gibt, Veränderungen im Krankheitsbild eines Patienten durch eine kurze Unterhaltung, wie sie z.B. während der Visite üblich ist, quantitativ zu erfassen. Das System hat 6 Benotungsstufen:

VI. Stärkste Hemmung. Keine Spontanbewegungen; stark gehemmter, träger, schwerfälliger Gang; schwerst depressive Mimik; minimales Augenspiel; Gestik nicht vorhanden; völlige Kontaktlosigkeit; keine Beteiligung am Umweltgeschehen; totale innere Leere.

V. Starke Hemmung. Spontanbewegungen nur angedeutet; träger, schwerfälliger Gang, VI. gegenüber nur gering verändert; depressive Mimik, bewegungslos, kein ausgeprägtes Starrgesicht wie bei VI.; Augen zieltastender; nur auf das Notwendigste beschränkte Gestik, kaum vorhanden; Kontaktaufnahme äußerst schwach; Patient spricht eventuell, aber nur auf dringende Befragung hin.

IV. Mäßige Hemmung. Spontanbewegungen vorhanden, aber noch gehemmt und spärlich; wenig energiereicher Gang; bewegliches aber gehemmtes Mienenspiel; Gestik vorhanden, aber sehr sparsam; Kontakt wird hergestellt, aber mühsam und schnell nachlassend; gering vorhandene Initiative, keine Ausdauer.

III. Mäßig-schwache Hemmung. Spontanbewegung weitgehend normalisiert; Gang schon straff und mäßig energiereich, bestimmt; unwesentlich gehemmte Gestik, ausholender und elanreicher; andeutungsweise depressive Mimik; Kontakt wird gesucht, Abkapselung selten; Beteiligung am Umweltgeschehen ist vorhanden; Patient beschäftigt sich und hilft dem Zustand entsprechend; depressive Symptome sind noch gut feststellbar, aber insgesamt gedämpft.

II. Weitgehende Normalisierung im Verhalten und psychomotorischer Aktivität. Depressive Symptomatik nur noch andeutungsweise vorhanden.

I. Völlige Normalisierung.

B. Körperliche Untersuchungen

Vor der Behandlung — sowie in jedem Behandlungsmonat mindestens einmal — wurden zur Erfassung körperlicher Begleit- oder unerwünschter Nebenwirkungen folgende Kontrolluntersuchungen durchgeführt:

1. Laboruntersuchungen: Differential-Blutbild, BKS, Harnbefund (spez. Gewicht, Reaktion auf Eiweiß, Zucker, Urobilinogen, Bilirubin, Aceton, Acetessigsäure, Sedimentbefund), Leberfunktionsprüfungen (Weltmann, Takata, Frimmer, Thymol, Cadmium, Bilirubin direkt und indirekt), papierelektrophoretische Serumuntersuchung.

2. Fachinternistische Untersuchung einschließlich EKG.
3. HNO-fachärztliche Untersuchung.
4. Augenfachärztliche Untersuchung.

Ferner wurden mindestens wöchentlich fachneurologische Kontrollen einschließlich Untersuchung der Feinmotorik durchgeführt und täglich diejenigen — insbesondere vegetativen — Symptome registriert, die von den Patienten entsprechend einer systematischen Befragung nach folgenden Gesichtspunkten angegeben wurden:

Transpiration (Schwitzen), Speichelsekretion, Kälte- und Wärmeempfinden, Miktion (Harndrang, Harnverhalten), Akkomodation, Gleichgewichtsempfinden, Magen-Darm-Symptome, kardio-vasculäre Symptome.

Medikament. Es wurde Desmethylimipramin (Pertofran)*, ein Stoffwechselprodukt (Metabolit III) des Imipramin (Tofranil), verwendet. Imipramin wird gut resorbiert nach peroraler Verabreichung, wird aber auch rasch metabolisiert und tritt deshalb und wegen seiner Organaffinität im Blut nur in geringer Konzentration auf. Man ging daher den Metaboliten des Imipramin nach und stellte fest, daß sie ebenfalls eine hohe Organaffinität besitzen und zum Teil in höherer Konzentration vorhanden sind als Imipramin. Obwohl man bisher fünf Metabolite des Imipramin papierchromatographisch und analytisch dargestellt hat, ist man der Überzeugung, daß die Metabolite I und III die wesentlichen Abbaustufen des Imipramin sind. Als wirksame Substanz kommt aber der Metabolit I kaum in Betracht, da er leicht glucuronisiert und damit harnfähig gemacht wird. Bleibt also der Metabolit III, das Desmethylimipramin, mit dem wir unsere Versuchsreihe durchführten. Die Frage, ob dieser Metabolit III eben wegen seiner größeren Konzentration in den Geweben für den Wirkungsmechanismus des Imipramin eine entscheidende Rolle spielt und ob durch Überspringen einzelner Abbaustufen die Wirkung dieser Substanz eventuell beschleunigt oder verstärkt wird, kann teilweise durch die Resultate unserer Versuchsreihe beantwortet werden.

Dosierung. Die Behandlung wurde in allen Fällen mit einer Ausnahme durch parenterale Applikation eingeleitet, die dann über eine kombinierte Übergangsphase durch orale Medikation ersetzt wurde. Sowohl die intramuskuläre als auch die orale Applikation wurde von allen Patientinnen gut vertragen.

Im einzelnen wurde so vorgegangen, daß an den ersten beiden Behandlungstagen $2 \times \frac{1}{2}$ Ampulle = 25 mg des Medikamentes tief intraglutäal injiziert wurden. Am dritten Behandlungstag wurde die Dosis auf $3 \times \frac{1}{2}$ Ampulle der Wirkungssubstanz erhöht. Am 5. Behandlungstag wurde die Dosis auf 3×1 Ampulle = 75 mg gesteigert. Danach erfolgte eine je nach dem therapeutischen Effekt und dem Ausmaß der Nebenwirkungen individuelle Dosierung. Sie lag im Durchschnitt bei 100–200 mg. Die Maximaldosis lag in Einzelfällen bei 300 mg.

Auswertung der Untersuchungsergebnisse

Bei der Auswertung der Behandlungsergebnisse mit dem neuen antidepressiven Medikament Desmethylimipramin (DMI) gingen wir nach folgenden Gesichtspunkten vor:

A. Überblick über Therapieerfolge,

* Der Firma Geigy sei für die freundliche Überlassung des Medikamentes, Herrn Dr. ROTHWEILER sowie den Herren der statistischen Abteilung Geigy für ihre bereitwillige Unterstützung gedankt.

B. Beeinflussung der Medikamentenwirkung durch Faktoren, die in unmittelbarem Zusammenhang mit der depressiven Erkrankung stehen (z.B. Zahl früherer Phasen, Dauer der jetzigen Phase usw.),

C. Beeinflussung der Medikamentenwirkung durch Faktoren, die in keinem sicheren Zusammenhang mit der depressiven Erkrankung stehen (z.B. Konstitution, Lebensalter usw.),

D. Untersuchung der körperlichen Begleitwirkungen und der Verträglichkeit.

A. Überblick über Therapieerfolge

Die Durchsicht der Behandlungsergebnisse mit DMI bei den 22 weiblichen Patienten unserer Klinik ergibt in 13 Fällen (59,1%) positive Resultate, in 5 Fällen (22,7%) kam es dabei zur vollkommenen Remission. 9 Patienten (40,9%) sprachen nicht oder nur unzureichend auf das Medikament an. Die Vergleichszahlen mit 6 anderen psychiatrischen Kliniken in der Schweiz und in Deutschland nach BATTEGAY⁸ bringt Tab.1.

Tabelle 1. Behandlungsergebnisse mit DMI an 7 psychiatrischen Kliniken

Klinik	Fallzahl	Remission %	gebessert %	ungebessert %
Basel	48	31,3	20,8	47,9
Berlin	18	22,2	38,9	38,9
Genf	55	9,1	52,7	38,2
Mainz	18	33,3	16,7	50,0
Münster	25	24,0	36,0	40,0
St. Urban (Schweiz)	62	32,3	27,4	40,3
Düsseldorf	22	22,7	36,4	40,9
Gesamtzahl	248	23,4	34,7	41,9

In einer Studie, die von MANN⁶⁶ vorgelegt wurde, finden sich 75% positive Ergebnisse, davon 68% geheilt oder sehr weitgehend gebessert.

Wirkungseintritt. Was den Wirkungseintritt anbelangt, so findet sich für die Muttersubstanz Imipramin im Durchschnitt ein Zeitraum von 2—4 Wochen, zum Teil kommt schon ein Ansprechen innerhalb der ersten Tage vor. Da DMI im Tierversuch neben größerer Aktivität auch eine geringere Latenzzeit bei der Umkehrung der Reserpineffekte bietet^{14,32}, ist von Interesse, ob diese Eigenschaft auch bei der klinischen Anwendung in Erscheinung tritt. Erste Untersuchungen schienen die tierexperimentellen Befunde zu bestätigen¹⁴; im Einzelfall wurde ein therapeutischer Effekt schon nach 24—48 Std beschrieben^{14,66}. BATTEGAY⁸ konnte in seiner Übersicht keinen eindeutig schnelleren Wirkungseintritt feststellen. In unserer Beobachtungsreihe zeigte sich der erste Therapieeffekt zwischen dem 2.—17. Tag.

B. Beeinflussung der Medikamentenwirkung durch Faktoren, die in unmittelbarem Zusammenhang mit der depressiven Erkrankung stehen

Der Therapieerfolg kann einmal von solchen Faktoren beeinflusst werden, die primär im Zusammenhang mit der depressiven Erkrankung stehen. Dabei müssen neben der nosologischen Zuordnung die Symptome des depressiven Krankheitsbildes berücksichtigt werden, weiterhin Zahl früherer Phasen, Zeitpunkt des Behandlungsbeginns innerhalb der jetzt ablaufenden Phase, Schwere der Depression und Krankheitseinsicht. Wichtig ist außerdem die Heranziehung der Krankengeschichten vorhergehender Phasen, um den individuellen Spontanverlauf vergleichen zu können. FLEGEL²⁹ verglich besonders die Wirkung anderer Behandlungsverfahren (Elektroschock, verschiedene Neuroleptica) mit den Ergebnissen der Imipramintherapie. Nur bei Kenntnis des Spontanablaufes der Depression bei einem Individuum läßt sich ein Anhalt dafür gewinnen, ob ein Mittel einen phasenverkürzenden Effekt besitzt.

Für DMI liegen Untersuchungen dieser Art noch nicht vor, aber für die Muttersubstanz Imipramin wurde in verschiedenen Arbeiten ein Teil dieser Gesichtspunkte berücksichtigt. ANGST³ legte eine eingehende Studie über 200 Patienten vor, die in einen Zeitraum von 1½ Jahren an der Züricher Psychiatrischen Klinik mit Imipramin behandelt wurden. Über Spontanverlauf und Prognose der depressiven Psychose berichtete KINKELIN⁵¹ in neuerer Zeit ausführlich. Einen Überblick über den jetzigen Stand der Psychopharmakatherapie gibt CORNU²³.

Diagnose und Symptomatik. Nach allgemeiner Ansicht werden mit Imipramin besonders günstige Erfolge bei den endogenen manisch-depressiven Psychosen und den Depressionen im Klimakterium und Rückbildungsalter erzielt, während reaktive, neurotische und psychogene Depressionsformen schlechter ansprechen. Die angegebenen durchschnittlichen Erfolgszahlen liegen zwischen 60—80%. HOFFET⁴⁵ beschreibt allerdings eine Beeinflussung der depressiven Stimmungslage durch Imipramin unabhängig von der nosologischen Zuordnung. Innerhalb der Kerngruppe der depressiven Psychosen sollen die periodischen Verlaufsformen etwas besser ansprechen als die cyclischen^{3,49,82}. Bei den Involutionsdepressionen gehen die Ansichten auseinander, einige Autoren sahen gleichgute Resultate wie bei den eigentlichen endogenen Depressionen^{3,45,74}, FREYHAN^{30,31} fand dagegen bei solchen Formen, die erstmals im höheren Alter auftreten, nicht so günstige Ergebnisse.

Unsere Fallzahl erwies sich für eine statistische Auswertung zu dieser Frage als zu klein. Es wären hierzu rund 100 Fälle erforderlich gewesen. In der Zusammenstellung der Resultate sieben verschiedener Kliniken von BATTEGAY⁸ beträgt die Erfolgsziffer 61% bei periodischen und cyclischen Depressionen, 60% bei Involutionsdepressionen und 81% bei hirnganisch bedingten Depressionsformen. Depressionen anderer

Genese, so die depressiven Schizophrenien, zeigen 55% und die Depressionen im Gefolge anderer neuropsychiatrischer Erkrankungen nur 41% positive Ergebnisse. Das gute Ansprechen der psychogenen Formen (64%) glaubt BATTEGAY auf die hohe Spontanremissionstendenz bei diesen Patienten zurückführen zu dürfen.

Als Leitsymptome für Imipramin gelten vor allem psychomotorische Hemmung und vitale Verstimmung mit Insuffizienz- und Versündigungsgefühlen und Tagesschwankungen. Bei Agitation und starker Angst nehmen die Erfolgszahlen ab, zum Teil tritt sogar Verschlechterung ein. Dies gilt in noch stärkerem Maße für DMI, was schon die Tierversuche^{14,32} vermuten ließen. Auch wir stellten schon nach den ersten Behandlungen fest, daß Unruhe und Getriebenheit durch das Mittel eine wesentliche Verstärkung erfahren, so daß es noch eindeutiger als Imipramin für die Therapie der gehemmten Depressionsformen in Frage kommt.

Zahl früherer Phasen. Was den Spontanverlauf anbetrifft, so werden für die durchschnittliche Länge unbehandelter Phasen folgende Zeiträume angegeben: KRAEPELIN 6—8 Monate⁵², LANGE 6—8 Monate⁵⁸, PANSE 28,2 Wochen⁷⁵; dabei können Phasen von Wochen bis Jahren vorkommen^{12,51,73}. KINKELIN⁵¹ gibt eine Zunahme der durchschnittlichen Phasenlänge bei periodischen Depressionen von 8 auf 16 Monate von der ersten bis zur vierten Phase an, bei zirkulären Formen von 10 auf 20 Monate bis zur fünften Attacke. Die darauffolgenden Phasen sind im Durchschnitt wieder kürzer. Auch bei anderen Autoren finden sich Hinweise auf eine Zunahme der Dauer rezidivierender Phasen mit dem Alter^{58,62,71,79,81}. Diese Tendenz muß man bei der Beurteilung der Wirkung antidepressiver Medikamente in Rechnung setzen.

Für Imipramin wird von verschiedenen Autoren eine Abnahme der Erfolgsquote bei späteren Erkrankungen beschrieben*. So sollen bei der ersten Phase durchschnittlich in 50%, bei späteren Erkrankungen nur noch in 40% positive Resultate erzielt werden^{30,31}. ANGST³ gibt von der dritten Phase statistisch signifikant schlechtere Ergebnisse an. Bei unterschiedlicher medikamentöser Therapie wurde von PFEIFFER⁷⁶ eine Behandlungsdauer von 10 Wochen bei der ersten Phase und von 13,6 Wochen bei späteren Phasen registriert. Andere Autoren fanden keine Beziehungen zwischen Behandlungsergebnis und der Zahl der vorangegangenen depressiven Phasen^{37,70}.

Bei unseren Untersuchungen überwiegen die negativen Ergebnisse in der Gruppe mit einer Zahl von 1—4 vorangegangenen depressiven Phasen, während bei Ersterkrankungen und langdauernden Depressionen mit häufigen Attacken bessere Resultate zu verzeichnen waren. Wiederum zeigen jedoch die Berechnungen, daß die Fallzahl zur Ermittlung eines signifikanten Ergebnisses zu dieser Frage zu klein ist.

* 3,30,31,55,74,82,84,86.

Behandlungsbeginn innerhalb der laufenden Phase. Diesem Punkte wird in verschiedenen Untersuchungen große Bedeutung zugemessen. Hier spielt die Frage einer Phasenverkürzung hinein, wobei zum Teil die Ansicht vertreten wird, daß durch Imipramin ein Behandlungsbeginn bei den ersten Anzeichen der Depression die Entwicklung der Phase abfangen oder zumindest abschwächen könne und eine Normalisierung der Stimmung zu erreichen sei^{4,6,82}. Bessere Erfolge bei frühzeitigem Therapiebeginn wurden auch von anderen Untersuchern beschrieben^{2,53}, während ein Einsetzen der Behandlung auf dem Tiefpunkt der Depression die Dauer des Klinikaufenthaltes verdoppeln soll⁸². Statistisch signifikant schlechtere Erfolgsaussichten nach 1 Jahr wurden von KILOH⁵⁰ und ANGST³ ermittelt. Von den meisten Autoren wurden die Ergebnisse dahingehend gedeutet, daß Imipramin eine Unterdrückung der Phase bewirkt, aber keine echte Phasenverkürzung^{6,13,20,25,45,48}. Die Kipprezidive nach Absetzen der Droge bestätigen diese Ansicht*, weshalb eine Medikation bis zum spontanen Ablauf der Phase für notwendig erachtet wird. Tab. 2 gibt unsere Therapieerfolge in Relation zum Behandlungsbeginn innerhalb der laufenden Phase wieder.

Tabelle 2. *Behandlungsbeginn innerhalb der laufenden Phase und Therapieerfolg*

Behandlungsbeginn nach Einsetzen der Depression	Fallzahl	Remission	gebessert	ungebessert
unter 1 Monat	9	4	4	1
1—12 Monate	8	—	4	4
über 12 Monate	5	1	—	4

Obwohl das Material wiederum nicht für eine statistische Berechnung ausreicht, läßt sich die Tendenz ablesen, daß bei sofortiger oder frühzeitiger Behandlung die Zahl der positiven Ergebnisse ansteigt.

Schwere der Depression. In der Literatur findet sich immer wieder der Hinweis, daß für die besonders schweren Formen der depressiven Psychose noch immer der Elektroschockbehandlung der Vorzug zu geben sei, auch schon wegen des schnelleren Wirkungseintrittes bei suizidgefährdeten Patienten. Es sollen die schweren Depressionsgrade auf Imipramin auch weniger gut ansprechen^{2,40,53}. KILOHs Untersuchungen⁵⁰ bestätigen dies mit statistisch signifikanten Werten. CLEVELAND u. Mitarb.¹⁸ fanden ein Überwiegen der positiven Resultate bei schweren Erkrankungen, sehen aber die entscheidende Ursache dafür in der klaren Diagnose einer endogenen Depression bei dieser Patientengruppe.

Nach dem im methodischen Teil gegebenen Untersuchungsschema wurden alle Fälle vor und während der Behandlung nach ihrem Schweregrad in ein sechsstufiges Beurteilungssystem eingeordnet, wobei Stufe VI

* 1,25,48,55,60,78,80.

dem Grad stärkster Hemmung und Depression entspricht. Tab.3 zeigt die Beziehungen zwischen Schweregrad der Depression und Behandlungserfolg.

Tabelle 3. *Schweregrad der Depression und Behandlungserfolg*

Schweregrad	Fallzahl	Remission	gebessert	ungebessert
Stufe VI*	2	—	—	2
Stufe V	6	—	4	2
Stufe IV—V	3	1	1	1
Stufe IV	11	4	3	4

* Stufe VI: sehr schwer, Stufe V: schwer, Stufe IV—V: mäßig bis schwer, Stufe IV: mäßig.

Das Zahlenmaterial erlaubt wiederum keine statistische Auswertung, doch deutet sich entsprechend den Angaben in der Literatur ein Überwiegen der positiven Ergebnisse bei den weniger schweren Depressionsformen an, vor allem kommen sämtliche Remissionen in diesen Gruppen vor.

Einsicht in den Krankheitszustand. Für eine Bedeutung der Krankheitseinsicht im Hinblick auf den Therapieerfolg bei Depressionen konnten in der Literatur keine Angaben gefunden werden. SCHMITT⁸² beschreibt nur, daß bei besonders gut auf Imipramin ansprechenden Patienten, nämlich solchen, die die Zeichen der vital gehemmten Depression aufweisen, eine Krankheitseinsicht meist vorhanden ist. Wir stellten bei 11 Patienten mit guter Krankheitseinsicht 7 positive und 4 negative Behandlungsergebnisse fest, während bei den Kranken mit ungenügender oder fehlender Krankheitseinsicht 4 Besserungen 3 Versager gegenüberstehen.

Überblickt man die Einflüsse der verschiedenen mit der depressiven Erkrankung in Zusammenhang stehenden Faktoren, so fand sich bei Durchsicht der Literatur für die Imipraminbehandlung eine teilweise auch statistisch gesicherte Beziehung zwischen günstigem Therapieerfolg und gehemmter Form der Depression, geringer Zahl früherer Phasen, frühzeitigem Therapiebeginn innerhalb der laufenden Phase und geringem Schweregrad der Erkrankung. Unsere Arbeit versucht, auf verschiedene bei der Beurteilung eines neuen Medikamentes zu berücksichtigende Daten hinzuweisen und macht gleichzeitig deutlich, daß auch für eine Klinik mit großem Einzugsgebiet und Patientendurchgang bei der Erfassung aller Frauen mit depressiven Psychosen erst nach einer Beobachtungszeit von mindestens 12 Monaten differenzierte statistisch verwertbare Ergebnisse zu erzielen sind. Doch scheinen nach unseren vorläufigen Resultaten mit Desmethylimipramin die gleichen Faktoren einen Einfluß auf den Therapieerfolg zu haben.

C. Beeinflussung der Medikamentenwirkung durch Faktoren, die in keinem sicheren Zusammenhang mit der depressiven Erkrankung stehen

Hierzu zählen verschiedene dem Individuum eigene Merkmale, die unter Umständen auch den Behandlungserfolg beeinflussen können, nämlich Geschlecht, Alter, Körperbau und Persönlichkeitsstruktur und Intelligenzgrad. Da in unserer Versuchsreihe nur weibliche Patienten erfaßt wurden, bleibt der erste Punkt unberücksichtigt.

Alter. Für den Spontanverlauf scheint die Tendenz zunehmender Phasenlänge bei höherem Alter zu bestehen^{75,79}. KINKELIN⁵¹ gibt ein Überwiegen langer Krankheitsabläufe nach dem 50. Lebensjahr an. Was die Schwere des Krankheitsbildes anbetrifft, so sollen besonders die Phasen zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr am häufigsten eine Hospitalisierung erforderlich machen⁵¹.

Für die Imipraminbehandlung sind die Ansichten geteilt. Eine Reihe von Autoren beschreibt ein besseres Ansprechen der jüngeren Patientengruppe*, andere sehen keinen Einfluß des Alters auf die Medikamentenwirkung**, wobei zum Teil eingeräumt wird, daß im Alter aber die Zahl der weniger gut ansprechenden agitierten Depressionsformen prozentual zunimmt⁸² und daß die Nebenwirkungen häufiger und stärker in Erscheinung treten^{3,37}. Es finden sich auch Angaben über eine größere Wirksamkeit des Pharmakons nach dem 40. Lebensjahr^{2,50}, und HOFFER⁴⁵ verzeichnete sogar besonders gute Erfolge nach dem 61. Lebensjahr. Bei unserem Material zeigt die Aufschlüsselung nach Altersgruppen keine Häufung der Besserung in einem bestimmten Alter, doch ist in Anbetracht der niedrigen Fallzahl damit nichts Entscheidendes zu dieser Frage ausgesagt.

Körperbau. Da nach der Kretschmerschen Typenlehre*** die manisch-depressiven Psychosen bei Pyknikern häufiger sind, hat dieser Gesichtspunkt bei verschiedenen Autoren Beachtung gefunden. Eine Affinität der Erkrankung zum pyknischen Körperbau wurde wiederholt bestätigt^{58,71}, besonders im Hinblick auf die zirkulären Formen⁵¹. MAUZ⁶⁸ stellte bei den prognostisch günstigen Fällen ein Überwiegen dieses Körperbautyps fest. Eine Beziehung zwischen Therapieerfolg mit Imipramin und körperlichem Habitus soll nicht bestehen^{3,37}, andererseits fand sich auch ein Hinweis auf ein besonders rasches und gutes Ansprechen der Pykniker mit zylothymen Wesensart¹⁶. Unsere Untersuchungen mit DMI deuten ein Überwiegen guter Resultate beim Vorliegen eines pyknischen Habitus an, siehe Tab.4.

* 29–31,41,55,64.

** 3,15,18,20,37,61,68,69,82.

*** Vgl. hierzu KRETSCHMER, E.: Körperbau und Charakter. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 23./24. Aufl.

Intelligenz und Persönlichkeitsstruktur. Ebenso wie für die Spontanprognose²⁸ scheint auch für den Therapieerfolg¹⁸ der Grad der Intelligenz nicht von entscheidendem Einfluß zu sein. Wir stellten unter DMI etwas günstigere Behandlungsergebnisse bei differenzierteren und begabteren Patientinnen fest, aber eine Schlußfolgerung läßt die Kleinheit des Untersuchungsmaterials nicht zu.

Tabelle 4. *Körperbau und Behandlungsergebnis*

Körperbau	Fallzahl	Remission	gebessert	ungebessert
pyknisch	11	3	6	2
leptosom	8	2	2	4
Mischtyp	3	—	—	3

Von den Faktoren, die nicht primär mit der depressiven Erkrankung in Zusammenhang stehen, scheint also nur das Lebensalter einen Einfluß auf den Behandlungserfolg unter medikamentöser Therapie zu haben.

D. Untersuchung der körperlichen Begleitwirkungen und der Verträglichkeit

Neurovegetative und zentralnervöse Nebenwirkungen. Die vom Imipramin her bekannten Nebenwirkungen wurden auch unter DMI-Medikation beobachtet. BATTEGAY⁸ deutet in seiner Übersicht über die Resultate aus 7 verschiedenen Kliniken die Möglichkeit geringerer Intensität der Begleiteffekte mit DMI an, während MANN⁶⁶ weder qualitative noch quantitative Unterschiede feststellen konnte. Bei unseren Untersuchungen trat besonders ein feinschlägiger Tremor hervor, der leichtgradig bei allen Patienten vorhanden war. Die angefertigten Schriftproben zeigten ein deutliches Unsicherwerden des Schriftzuges bei Stärkerwerden des Tremors. Während nach HAASE³⁴⁻³⁶ die neuroleptische Wirkung unabdingbar an das Auftreten einer feinmotorischen extrapyramidalen Hypokinesie geknüpft ist, wurde erwartungsgemäß bei DMI wie auch bei anderen antidepressiven Medikamenten diese Hypokinesie von ihm nicht festgestellt. 20 der 22 Patienten klagten über Mundtrockenheit, die dosisabhängig schien. Weiterhin wurden Hitze-wallungen (12mal), Schwitzen (10mal), Schwindelgefühl (9mal), Kältegefühl (8mal), Erbrechen und Übelkeit (5mal), Harnverhaltung (3mal), Harndrang (2mal), Augenflimmern und Hauterythem (je 1mal) beobachtet. Diese Symptome traten besonders im ersten Behandlungsmonat auf, selbst stärkere Dosiserhöhung im zweiten und dritten Monat ließ kein weiteres Ansteigen der Begleitwirkungen erkennen.

Wirkungen auf das kardiovaskuläre System. Kardiovaskuläre Störungen treten unter Imipramin bekanntlich am stärksten in den Vordergrund. Neben Tachykardie und subjektiv als störend empfundenem Herzklopfen kommt es zu orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen,

besonders bei älteren Menschen und bei bestehenden Herz- oder Gefäß-erkrankungen*. Bei Hypertonikern wurden Blutdrucksenkungen um 60–70 mm Hg systolisch angegeben. Stenokardische Beschwerden, Coronarthrombosen und Infarkte beschrieben verschiedene Autoren**. Venenthrombosen kommen gelegentlich vor^{55,88}. Untersuchungen über EKG-Veränderungen wurden von KRISTIANSEN⁵⁴ und LUNN⁶⁵ ausgeführt. Bei etwa 70% zeigten sich dabei unter Imipramin EKG-Veränderungen, zum Teil nur bei Belastung in Erscheinung tretend. Es handelt sich dabei vorwiegend um Erregungsrückbildungsstörungen. Blutdrucksenkungen kamen nur zum Teil, Störungen im Kaliumhaushalt überhaupt nicht als Ursache der elektrokardiographischen Befunde in Betracht, so daß eine spezifische Wirkung von Imipramin auf den Herzmuskel erwogen wurde. CLEVELAND¹⁸ fand in einigen Fällen eine Besserung des vorher pathologischen EKG bei vorsichtig einschleichender Dosierung.

Wir fanden unter DMI im Laufe der ersten 14–21 Tage eine durchschnittliche Blutdrucksenkung von 20 mm Hg. In einem Falle mit starker Hypertonie mit anfänglichen Blutdruckwerten von 240/100 mm Hg fiel der systolische Druck um 40 mm Hg ab. Eine Tachykardie trat bei 5 Patienten auf. Nach 4 Wochen waren im allgemeinen die initialen Blutdruckwerte wieder erreicht. Stärkere Kreislaufregulationsstörungen und Kollapszustände beobachteten wir nicht. Die alle 4 Wochen durchgeführten EKG-Untersuchungen (Med.-Rat Dr. MENDEN) ergaben insgesamt keine größeren Veränderungen. Pathologische Zeichen im EKG vor Behandlungsbeginn blieben unverändert. Bei 5 Patienten war mit der Besserung des klinischen Bildes sogar eine Normalisierung des vorher pathologischen EKG nachweisbar.

Wirkungen auf das Blutbild. Über Einwirkung von Imipramin auf das Blutbild finden sich vielfache Angaben in der Literatur. Schon KUHN⁶⁶ führte bei der ersten Erprobung des Medikamentes Blutbildkontrollen durch. Er stellte einen leichten Anstieg der Eosinophilen fest, nur in 2 Fällen beobachtete er einen Abfall der Neutrophilen unter 4000. Nach HIPPIUS⁴³, der 7-wöchige Längsschnittuntersuchungen vornahm, zeigen Hb und Ery eine fallende Tendenz, erreichen aber keine pathologischen Werte. Auch er registrierte eine Vermehrung der Eosinophilen, ein Befund, der von weiteren Autoren bestätigt wurde^{2,4,44,63,67}. Einen Fall von extremer Eosinophilie mit 61% im Blut und 50% im Knochenmark beschreibt JOYNT⁴⁷. Für die Neutrophilen wurde in der ersten Woche eine steigende Tendenz beobachtet, anschließend kam es zu einem Absinken mit relativer Lymphocytose⁴³. Andererseits finden sich auch Angaben über eine Leukocytenvermehrung auf 10–20000 bei 50% der untersuchten Fälle⁶⁷. In ganz seltenen Fällen kamen Agranulocytosen vor^{10,20,33}.

Unter DMI soll nach BATTEGAY⁸ die Erhöhung der Eosinophilen weniger häufig sein. Wir beobachteten nach dem ersten Monat bei

* 20,25,26,54,55,72,88 u. a.

** 5,18,20,39,59,72,88.

2 Patientinnen einen Anstieg der Eosinophilen auf 9 $\%$ und bei 5 Kranken eine Vermehrung der Leukocyten auf 10—15000. Nach weiteren 4 Wochen lagen alle Werte wieder im Normbereich. Die durchschnittliche Abweichung der Leukocyten und auch die geringgradige Vermehrung von Hb und Ery sind statistisch nicht signifikant.

Wirkung auf den Serumchemismus. Die Frage des Einwirkens von Imipramin und anderen Psychopharmaka auf die Bluteiweißkörper wurde eingehend von CONSRUCH u. FAUST^{21,22} und CORNU^{23,23a} untersucht. Sie stellten dabei übereinstimmend innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen drei verschiedene Verhaltensweisen fest: 1. Bei normaler Ausgangslage kommt es zu einem Abfall der Albumine und zum Anstieg der Alpha-, besonders der Alpha-2-Globuline. 2. Liegt als Ausgangswert ein reduzierter Albumingehalt vor, so erfolgt ein Anstieg der Albumine und der relative Anteil der Alpha-Globuline sinkt ab. 3. Es zeigt sich kein Ansprechen des Plasmaorgans. Gegenregulatorische Tendenzen werden von CONSRUCH u. FAUST^{21,22} zwischen dem 6.—12. Tag, von CORNU^{23a} zwischen dem 7.—14.—21. Behandlungstag angegeben. Nach 1 Monat war eine Normalisierung der Werte eingetreten. CONSRUCH u. FAUST fanden eine positive Korrelation zwischen der Reaktion der Bluteiweißkörper und der klinischen Besserung, dieser Befund konnte indessen durch CORNU nicht bestätigt werden. Abfall der Albumine und Vermehrung der Alpha-Globuline wurde auch andererseits beschrieben⁴³.

Die Auswertung der in monatlichen Abständen durchgeführten Elektrophoreseuntersuchungen bei allen 22 von uns mit DMI behandelten Patienten ließ in 17 Fällen (77,3 $\%$) eine fortlaufende leichte Erhöhung der Albuminwerte erkennen. Nach dem ersten Monat war dabei der relative Albuminanteil bei diesen 17 Kranken im Mittel um 4,7 $\%$ angestiegen. Nach der Literatur^{23,27} können jedoch erst Verschiebungen von wenigstens $\pm 5,0$ rel- $\%$ als außerhalb der physiologischen Schwankungsbreite liegend angesehen werden. Parallel mit der Zunahme der Albumine lief ein leichtes Absinken der Alpha-1- und Gamma-Globuline. Auch diese Werte überschreiten im Mittel nicht den normalen Streubereich. Auffallend ist jedoch der große Anteil von Patienten mit relativ niedrigen Albumin-Ausgangswerten, die sich im Laufe der Behandlung in den Normbereich einspielten.

Nach allgemeiner Ansicht soll Imipramin keine oder nur sehr geringe lebertoxische Eigenschaften besitzen. Die vielfach durchgeführten Leberfunktionsproben und Untersuchungen des Serumbilirubins zeigten keine Abweichungen von der Norm*. Eine leichte Erhöhung der GPT ohne Veränderung des Thymol-Trübungstestes wurde beschrieben. Ikterusfälle traten gelegentlich auf^{2,59,88}. COLE²⁰ gibt eine Gelbsucht in 0,5—1,0 $\%$ der Fälle an, ein Leberschaden anderer Ätiologie ist aber dabei nicht auszuschließen. HIPPUS⁴² fand wie für andere Psychopharmaka einen Anstieg der alkalischen Serumphosphatase unter Imipramin, doch ist dieser weniger von der Art des Medikamentes als von der Höhe

* 1,6,7,10,17,46,55,56,59,72,85.

des Ausgangswertes und der Natur der Erkrankung abhängig. Depressive Syndrome zeigen die stärkste Vermehrung des Phosphataseaktivität, was eher auf einen zentralen als peripheren Angriffspunkt der Medikamente hindeutet. ALZHEIMER^{1a} stellte in 2 Fällen mit chronischer Hepatitis und Hyperbilirubinämie keine Verschlechterung des Zustandes unter Imipramin fest.

Unsere Untersuchungen auf direktes und indirektes Bilirubin und die Ergebnisse der Serumlabilitätsproben zeigten bei allen Kontrollen keine Besonderheiten während der ganzen Behandlungszeit.

Wirkung auf Harnstatus und Nierenfunktion. Neben den Miktionsstörungen werden in der Literatur auch Hemmungen der Diurese nach Imipramin beschrieben^{38,38a,77}, und zwar soll diese sich bei Wasserbelastungsversuchen bei Zweidrittel aller Patienten zeigen und bei einzelnen Kranken eine 80%ige Einschränkung der Diurese bewirken. Es wird dabei ein Effekt des Medikamentes auf die zentralen Regulationsmechanismen des Wasserhaushaltes angenommen. Anstieg der Calciumausscheidung im Urin mit dem Maximum in der 3. Woche, zeitlich mit dem Beginn der klinischen Besserung zusammenfallend, wurde von COIRAULT u. Mitarb.¹⁹ ermittelt.

Wir fanden ebenfalls eine leichte Calciumerhöhung im Urin nach 4wöchiger Therapie mit DMI bei 40,9% der Patienten. Die anderen Urinwerte (spezifisches Gewicht, Untersuchung auf Eiweiß, Zucker, Bilirubin, Aceton und Acetessigsäure) blieben bei allen Kontrollen im Normbereich.

Psychische Begleitwirkungen. Für das Auftreten von Erregungszuständen unter Imipramin finden sich viele Hinweise*. Bilder einer Psychose vom exogenen Reaktionstyp traten dabei teilweise in Erscheinung^{2,3,37,55,56}. Ebenfalls sollen visuelle Halluzinationen vorkommen^{25,26,59}. Umschlag in hypomanische und manische Zustände konnten häufiger beobachtet werden**. Desmethylimipramin mit seiner im Vergleich zu Imipramin verstärkten antriebssteigernden Komponente führt häufiger zu Schlaflosigkeit, ängstlicher Getriebenheit und Unruhe⁸.

Auch wir stellten vor allem bei solchen Kranken, bei denen schon vor der Behandlung eine leichte innere Ruhelosigkeit vorhanden war, unter DMI eine Erregungssteigerung früher und in stärkerem Ausmaße als unter Imipramin fest. Es war deshalb in 5 Fällen eine Kombinationstherapie mit Chlorpromazin notwendig, bei 13 Kranken mußten wir wegen der starken Schlafstörungen zusätzlich ein Hypnoticum (Dormopan, 1–2 Tbl.) verabfolgen. Hypomanische Zustandsbilder beobachteten wir nicht, was vielleicht auf die vorsichtig einschleichende Dosierung zurückgeführt werden darf.

Versucht man einen Vergleich zwischen den Nebenwirkungen von Imipramin und Desmethylimipramin hinsichtlich der Qualität, der Häufigkeit und Stärke zu ziehen, so fanden wir keine wesentlichen Unterschiede.

* 3, 9, 34–26, 29, 55, 59, 82.

** 2, 3, 17, 20, 25, 30, 45, 57, 59, 78, 83, 84, 86.

Zusammenfassung

Im Hinblick auf die Untersuchungsmethodik antidepressiv wirksamer Medikamente werden Probleme der Materialsammlung und Materialauswertung im einzelnen berücksichtigt.

Zur Materialsammlung wurde ein Untersuchungsschema entworfen, das bei der Behandlung depressiver Psychosen psychopathologische Zustandsänderungen sowie körperliche Begleiterscheinungen und Nebenwirkungen erfaßt.

Unter Berücksichtigung der in der Literatur niedergelegten Erfahrungen mit Imipramin (Tofranil) und an Hand einer Untersuchungsreihe mit dem Imipraminmetaboliten Desmethylimipramin (DMI, Pertofran) an 22 weiblichen Patienten, die nach dem erwähnten Schema untersucht wurden, werden die Probleme der Sammlung von Ergebnissen im einzelnen aufgezeigt.

Bei der Materialauswertung wurden sowohl Faktoren berücksichtigt, die in direktem Zusammenhang mit der depressiven Erkrankung stehen, wie auch solche, bei denen eine sichere Beziehung zur Psychose nicht vorhanden ist.

Folgende Ergebnisse sind am ehesten gesichert, bedürfen aber noch weiterer Bestätigung: Positive Beziehungen lassen sich zwischen günstigem Therapieerfolg und gehemmtem Erscheinungsbild der depressiven Psychose, geringer Zahl vorangehender Phasen, frühzeitigem Behandlungsbeginn innerhalb der laufenden Phase und geringerem Schweregrad der Depression herstellen.

Zusammenhänge zwischen Lebensalter, Körperbau und medikamentöser Beeinflussung der depressiven Psychose sind noch nicht sicher zu beurteilen, während Intelligenz, Persönlichkeitsstruktur sowie Einsicht in den Krankheitszustand möglicherweise keinen Einfluß auf den medikamentösen Therapieeffekt haben.

Die Schwierigkeit der Erhebung verbindlicher Einzelergebnisse wird durch die statistischen Berechnungen des Materials unterstrichen. Danach wäre bei Erfassung aller Frauen mit depressiven Psychosen im zuständigen Landeskrankenhaus aus einem Einzugsgebiet von 1—1,5 Millionen Menschen eine Untersuchungsdauer von mindestens 1 Jahr erforderlich, um zu statistisch signifikanten Werten in bezug auf die Wirkungen nur einer Substanz zu gelangen.

Die körperlichen Begleitwirkungen und die Verträglichkeit wurden nach folgenden Gesichtspunkten erfaßt: Zentralnervensystem, neurovegetatives, kardiovaskuläres System, Blutbild, Serumchemismus, Nierenfunktion, psychische Begleitwirkungen.

Der Imipraminmetabolit DMI erwies sich der Muttersubstanz Imipramin insgesamt als nicht überlegen. Die Schließung der pharmakologischen Lücke in der Behandlung der depressiven Psychosen bleibt also weiterhin ein wesentliches Ziel.

Literatur

- ¹ ALNAES, R., u. A. ASLANOV: Die Wirkung von Imipramin auf die höhere Nerventätigkeit des Menschen. Arch. Psychiatr. Nervenkr. **204**, 133—141 (1963).
- ^{1a} ALZHEIMER, O.: Zur Pharmakotherapie depressiver Erkrankungen. Med. Welt **1960**, 1918—1920, 1923—1926.
- ² ANDERSEN, H., and E. S. KRISTIANSEN: Tofranil-treatment of endogenous depressions. Acta psychiat. scand. **34**, 387—397 (1959).
- ³ ANGST, J.: A clinical analysis of the effects of Tofranil in depression. Psychopharmacologia (Berl.) **2**, 381—407 (1961).
- ⁴ ANGYAL, L.: Erfahrungen mit Tofranil in der Behandlung depressiver Zustandsbilder. Wien. med. Wschr. **110**, 781—790 (1960).
- ⁵ ATSMON, A., and J. PINKHAS: Cardiovascular complication during treatment with Tofranil (Imipramine). Harefuah **60** (5), 148—150 (1961).
- ⁶ AYD, F. J.: The current status of major antidepressants. Amer. psychiat. Ass. dist. Branches Pub. **1**, 213—223 (1960).
- ⁷ AZIMA, H.: Imipramine (Tofranil): a new drug for the depressed. Canad. med. Ass. J. **80**, 535—540 (1959).
- ⁸ BATTEGAY, R.: Vergleichende Bewertung antidepressiv wirksamer Psychopharmaka unter besonderer Berücksichtigung von Pertofran (Desmethylimipramin, G 35020). Ref. 3. Kongreß C.I.N.P. München. 2.—5. Sept. 1962.
- ⁹ BERMANN, S., A. M. T. DE URQUIJO et A. D. DE RESSIA: Neustra experiencia en la utilización clínica de la imipramina (Tofranil). Acta neuropsiquiát. argent. **7**, 112—113 (1961).
- ¹⁰ BLAIR, D.: Treatment of severe depression by imipramine (Tofranil). J. ment. Sci. **106**, 891—895 (1960).
- ¹¹ BLEKER, A.: Desmethylimipramin bei depressiven Psychosen. Dis. med. Düsseldorf 1962.
- ¹² BLEULER, E.: Lehrbuch der Psychiatrie. Berlin: Springer 1943.
- ¹³ BOARDMAN, R. H., and A. G. FULLERTON: Imipramine (letter). Lancet **1959** II, 467.
- ¹⁴ BRODIE, B. B., P. DICK, P. KIELHOLZ, W. PÖLDINGER and W. THEOBALD: Preliminary pharmacological and clinical results with desmethylimipramine (DMI, G 35020), a metabolite of imipramine. Psychopharmacologia (Berl.) **2**, 467 bis 474 (1961).
- ¹⁵ BRUCE, E. M., N. CRONE, G. FITZPATRICK, S. J. FREWIN, A. GILLIS, C. F. LASCELLES, L. J. LEVENE and H. MERSKEY: A comparative trial of ECT and Tofranil. Amer. J. Psychiat. **117**, 76 (1960).
- ¹⁶ BRZEZICKI, E.: Iminodibenzyl derivative und typologische Konstitution. Wien. med. Wschr. **110**, 716—718 (1960).
- ¹⁷ CARES, R., and CH. BUCKMANN: A survey of side-effects and/or toxicity of newer psychopharmacologic agents. Dis. nerv. Syst. **22** (Nr. 4), 97—106 (1961).
- ¹⁸ CLEVELAND, E. J., and F. R. TOWNSEND: Home treatment of depression with imipramine (Tofranil). Canad. med. Ass. J. **83**, 532—537 (1960).
- ¹⁹ COIRAULT, R., S. DESCLOS-DE-LA-FONCHAIS, P. RAMEL et R. NEIGER: Les variations du calcium sanguin total, du calcium sanguin ionisé et du calcium urinaire (24 heures au cours de la sismothérapie et des traitements chimiothérapeutiques à action anxiolytique (Imipramine et Nialamide). Med. exp. **1**, 178—186 (1959).
- ²⁰ COLE, J. O., R. T. JONES, and G. L. KLERMAN: Drug Therapy. Progr. Neurol. Psychiat. **16**, 539—574 (1961).
- ²¹ CONSBRUCH, U., u. C. FAUST: Serotonin- und Eiweißstoffwechsel, psychotischer Zustand und medikamentöse Psychosetherapie. Wien. klin. Wschr. **72**, 285 bis 289 (1960).

- ²² — — Vergleichende Längsschnittbetrachtung der Serumeiweißverhältnisse bei exogenen traumatischen Psychosen und bei endogenen Psychosen unter der Behandlung mit Reserpin, Iminodibenzylderivat und Phenothiazinen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **197**, 279—287 (1958).
- ²³ CORNU, F.: Psychopharmakotherapie. In: (Hrsg. H. W. GRUHLE, R. JUNG, W. MAYER-GROSS u. M. MÜLLER) *Psychiatrie der Gegenwart*, S. 495—659. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1963.
- ^{23a} —, u. K. SEILLEI-BIRO: Zur Bedeutung der Serumeiweißverschiebungen unter psychiatrischer Pharmakotherapie. *Med. exp.* **3**, 161—168 (1960).
- ²⁴ DANEMAN, E. A.: Imipramine in office management of depressive reactions. A double blind clinical study. *Dis. nerv. Syst.* **22**, 213—217 (1961).
- ²⁵ DELAY, J., P. DENIKER et T. LEMPIÈRE: Les nouvelles chimiothérapies des états dépressifs et mélancoliques: L'Imipramine. *Presse méd.* **67**, 923—926 (1959).
- ²⁶ — — et D. GINESTET: Deux années d'expérience de l'Imipramine. *Ann. med. psychol.* **119** I, 235—248 (1961).
- ²⁷ Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl. (1960).
- ²⁸ DUNCAN, G.: Mental deficiency and manic-depressive insanity. *J. ment. Sci.* **82**, 635—641 (1936).
- ²⁹ FLEGEL, H.: Vergleichende pharmakotherapeutische Untersuchungen antidepressiver Mittel mit besonderer Berücksichtigung von Tofranil. *Dtsch. med. Wschr.* **85**, 1601—1605 (1960).
- ³⁰ FREYHAN, F. A.: The modern treatment of depressive disorders. *Amer. J. Psychiat.* **116**, 1057—1064 (1960).
- ³¹ — Zur modernen psychiatrischen Behandlung der Depressionen. *Nervenarzt* **31**, 112—118 (1960).
- ³² GILLETTE, J. R., J. V. DINGELL, F. SULSER, R. KUNTZMAN and B. B. BRODIE: Isolation from rat brain of a metabolic product, Desmethyylimipramine, that mediates the antidepressant activity of Imipramine (Tofranil). *Experientia (Basel)* **17**, 417 (1961).
- ³³ GOODMAN, H. L.: Agranulocytosis associated with Tofranil. *Ann. intern. Med.* **55**, 321—323 (1961).
- ³⁴ HAASE, H.-J.: Über Vorkommen und Deutung des psychomotorischen Parkinsonsyndroms bei Megaphen- bzw. Largactil-Dauerbehandlung. *Nervenarzt* **25**, 486—492 (1954).
- ³⁵ — Das therapeutische Achsensyndrom neuroleptischer Medikamente und seine Beziehungen zu extrapyramidalen Symptomen. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **29**, 245—268 (1961).
- ³⁶ — Die Beeinflussung psychomotorischer Aktivität bei neuroleptischer und antidepressiver Behandlung. *Nervenarzt* **33**, 116—124 (1962).
- ³⁷ HANSON, L. C. F., u. N. G. PUNELL: Behandlung depressiver Zustände im höheren Alter mit Imipramin (Tofranil). *Nervenarzt* **32**, 22—25 (1961).
- ³⁸ HARREK, G.: Zur Chemotherapie der Depressionen. *Wien. med. Wschr.* **110**, 255—259 (1960).
- ^{38a} — Imipramin und Wasserhaushalt. *Med. exp.* **5**, 285—290 (1961).
- ³⁹ HAŠKOREK, L.: Contribution to the problem of the clinical action of Tofranil. *Čs. Psychiat.* **56**, 184—187 (1960).
- ⁴⁰ HIFT, ST.: Die Behandlung der endogenen Depression an der Wiener Klinik. *Wien. klin. Wschr.* **72**, 289—290 (1960).
- ⁴¹ —, u. K. KRYPSIN: Tofranil in der Therapie der Depressionen. *Wien. med. Wschr.* **109**, 453—461 (1960).

- ⁴² HIPPIUS, H., K. KANIG u. H. SELBACH: Zur Spezifität der Serumphosphatase-Veränderungen während der Behandlung mit Psychopharmaka. *Neuro-Psychopharm.* **2**, 244—250 (1961).
- ⁴³ — — — Humorale Veränderungen unter psychiatrischer Pharmakotherapie. *Med. exp.* **2**, 110—122 (1960).
- ⁴⁴ HÖHN, R., G. M. GROSS, M. GROSS and L. LASAGNA: A double-blind comparison of placebo and Imipramine in the treatment of depressed patients in a state hospital. *J. Psychiat. Res.* **1**, 76—91 (1961).
- ⁴⁵ HOFFET, H.: Typologische Gliederung depressiver Syndrome und somatotherapeutische Indikationsstellungen. *Suppl. Bibl. Psych. Neurol.* Karger Basel: 1962.
- ⁴⁶ HOLT, J. P., E. R. WRIGHT and A. O. HECKER: Comparative clinical experience with five antidepressants. *Amer. J. Psychiat.* **117**, 533—538 (1960).
- ⁴⁷ JOYNT, R. J., and J. CLANCY: Extreme eosinophilia during Imipramine therapy. *Amer. J. Psychiat.* **118**, 170—171 (1961).
- ⁴⁸ KIELHOLZ, P.: Der heutige Stand der ambulanten Behandlung depressiver Zustandsbilder. *Münch. med. Wschr.* **102**, 2200—2205 (1960).
- ⁴⁹ —, u. R. BATTEGAY: Behandlung depressiver Zustandsbilder unter spezieller Berücksichtigung von Tofranil, einem neuen Antidepressivum. *Schweiz. med. Wschr.* **31**, 763 (1958).
- ⁵⁰ KILOH, L. G., J. R. B. BALL and R. F. GARSIDE: Prognostic factors in treatment of depressive states with Imipramine. *Brit. med. J.* **5287**, 1225—1227 (1962).
- ⁵¹ KINKELIN, H.: Verlauf und Prognose des manisch-depressiven Irreseins. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.* **73**, 100—146 (1954).
- ⁵² KRAEPELIN, E.: *Lehrbuch der Psychiatrie.* Leipzig 1904.
- ⁵³ KRISTIANSEN, E. S.: A comparison of treatment of endogenous depression with electroshock and with imipramine (Tofranil). *Acta psychiat. scand.* **37**, Suppl. **162**, 179—188 (1961).
- ⁵⁴ — Cardiac complications during treatment with Imipramine (Tofranil). *Acta psychiat. scand.* **36**, 427—442 (1961).
- ⁵⁵ KUHN, R.: Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzyl-derivat (G 22355). *Schweiz. med. Wschr.* **87**, 1135—1140 (1957).
- ⁵⁶ — The treatment of depressive states with G 22355 (Imipramine-Hydrochloride). *Amer. J. Psychiat.* **115**, 459—464 (1958).
- ⁵⁷ — Probleme der praktischen Durchführung der Tofranil-Behandlung. *Wien. med. Wschr.* **110**, 245—250 (1960).
- ⁵⁸ LANGE, J.: Die endogenen und reaktiven Gemütskrankheiten und die manisch-depressive Konstitution. In BUMKE: *Handb. d. Geisteskrankh.* Bd. VI (1928).
- ⁵⁹ LEHMANN, H. E., CH. CAHN and R. L. DE VERTEUIL: The treatment of depressive conditions with Imipramine (G 22355). *Canad. psychiat. Ass. J.* **3**, 155—164 (1958).
- ⁶⁰ LENZ, H.: Einführung in die Problematik der Diagnose und der Therapie der Depressionen. *Wien. klin. Wschr.* **72**, 217—222 (1960).
- ⁶¹ LESSE, ST.: The evaluation of Imipramine Hydrochloride in the ambulatory treatment of depressed patients. *J. Neuropsychiat.* **1**, 246—252 (1960).
- ⁶² LEWIS, A.: Melancholia, prognostic study and case material. *J. ment. Sci.* **82**, 488—558 (1936).
- ⁶³ LEYBERG, J. T., and J. C. DENMARK: The treatment of depressive states with Imipramine Hydrochloride (Tofranil). *J. ment. Sci.* **105**, 1123—1126 (1959).
- ⁶⁴ LUNDQUIST, G.: Klinische Erfahrungen mit verschiedenen Antidepressiva. *Wien. med. Wschr.* **110**, 721—722 (1960).
- ⁶⁵ LUNN, V., u. E. S. KRISTIANSEN: Kardiale Komplikationen bei der Tofranil-Behandlung. *Wien. med. Wschr.* **110**, 754—756 (1960).

- ⁶⁶ MANN, A. M.: Desmethylimipramine (G 35020) in the treatment of depression, pilot study in a general hospital and outpatient setting. *Canad. med. Ass. J.* **86**, 495—498 (1962).
- ⁶⁷ —, and A. S. MACPHERSON: Clinical experience with Imipramine (G 22355) in the treatment of depression. *Canad. psychiat. Ass. J.* **4**, 38 (1959).
- ⁶⁸ MAUZ, F.: Die Prognostik der endogenen Psychosen. Leipzig: Thieme 1930.
- ⁶⁹ MEUSERT, W.: Die Behandlung endogen-depressiver Verstimmungszustände in der psychiatrischen Praxis. *Medizinische* **1959**, 2582—2585.
- ⁷⁰ MEYER, H. H.: Die Therapie der manisch depressiven Erkrankungen. *Psychiatrie d. Gegenw.* Bd. 2, *Klinische Psychiatrie*, S. 119—146. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1960.
- ⁷¹ MÜLLER, M.: Prognose und Therapie der Geisteskrankheiten. Leipzig: Thieme 1936.
- ⁷² MÜLLER, O. F., N. GOODMAN and S. BELLET: The hypotensive effect of Imipramine Hydrochloride in patients with cardiovascular disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2**, 300—307 (1961).
- ⁷³ OLTMAN, J., and S. FRIEDMAN: Life cycles in patients with manic-depressive psychosis. *Amer. J. Psychiat.* **119**, 174—176 (1962).
- ⁷⁴ PAKESCH, E., F. HLADIK u. H. ZELSKO: Das Tofranil in der klinischen Behandlung der Melancholie. *Wien. med. Wschr.* **110**, 268—269 (1960).
- ⁷⁵ PANSE, F.: Untersuchungen über Verlauf und Prognose beim manisch-depressiven Irresein. *Mshr. Psychiat. Neurol.* **56**, 15—32 (1924).
- ⁷⁶ PFEIFFER, W. M., u. D. BENTE: Zur Behandlungsdauer bei der medikamentösen Therapie der Depressionen. *Med. exp.* **5**, 280—284 (1961).
- ⁷⁷ PICHLER, E.: Zur ambulatorischen Behandlung von Depressionszuständen mit Psychopharmaka. *Wien. klin. Wschr.* **72**, 223—244 (1960).
- ⁷⁸ POENSELER, A., u. P. KRAUSS: Erfahrungen mit der Tofranil-Behandlung depressiver Verstimmungszustände. *Dtsch. med. Wschr.* **84**, 2249—2253 (1959).
- ⁷⁹ POLLOCK, H. M.: Recurrence of attacks in manic-depressive psychoses. *Amer. J. Psychiat.* **88**, 567—574 (1931).
- ⁸⁰ REISNER, H.: Eigene Erfahrungen mit Tofranil. *Wien. med. Wschr.* **110**, 752 bis 753 (1960).
- ⁸¹ RENNIE, TH.: Prognosis in manic-depressive psychosis. *Amer. J. Psychiat. Neurol.* **98**, 801—814 (1942).
- ⁸² SCHMITT, W.: Die Pharmakotherapie depressiver Psychosen mit einem Iminodibenzyl-Derivat. *Nervenarzt* **30**, 5—14 (1959).
- ⁸³ SCHORER, C. E.: Report of hypomanic excitement with Imipramine treatment of depression. *Amer. J. Psychiat.* **116**, 844—845 (1960).
- ⁸⁴ SELBACH, H.: Klinische und theoretische Aspekte der Pharmakotherapie des depressiven Syndroms. *Wien. med. Wschr.* **110**, 264—268 (1960).
- ⁸⁵ SLOANE, R. B., A. HABIB and U. E. BATT: The use of Imipramine (Tofranil) for depressive states in open ward settings of a general hospital: a preliminary report. *Canad. med. Ass. J.* **80**, 540—546 (1959).
- ⁸⁶ STRAUSS, H.: Ambulatory treatment of depressive patients: Possibilities and limitations. *Acta neuropsychiát. argent.* **6**, 225—233 (1960).
- ⁸⁷ TÉLLEZ, A., e J. BRZOVIC: El Tofranil (G 22355), nuevo tratamiento de la depresión en medicina general. *Acta neuropsychiát. argent.* **6**, 293—299 (1960).
- ⁸⁸ ZILLINGER, G.: Erfahrungen mit Tofranil (G 22355) bei der Behandlung depressiver Zustände. *Medizinische* **1959 II**, 1762—1765.

Doz. Dr. Dr. H.-J. HAASE,

Psychiatrische Klinik der Medizinischen Akademie, Rheinisches Landeskrankenhaus,
4 Düsseldorf-Gerresheim Postfach 410