

Aus dem psychiatrischen Krankenhaus, Lier, Norwegen
(Direktor: OTTAR LINGJÆRDE)

Desipramin (Pertofran®*) in der Behandlung der Depressionen mit einer psycho-dynamischen Analyse der therapeutischen Wirkung

Von
RANDOLF ALNÆS und JUEL KRISTIANSEN

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 20. November 1963)

Einleitung

Als der Elektroschock im Jahre 1938 in die Therapie eingeführt wurde, war die Behandlung der Depression mit Opium schon über 2000 Jahre bekannt. Der neuen Therapie wurde mit ebenso großem Optimismus begegnet wie dem Aufkommen der Phenothiazine etwa 12 Jahre später. Auch heute wird noch von vielen Psychiatern die Schockbehandlung als die aussichtsreichste Therapie einer endogenen Depression angesehen. Diese Therapie hat aber auch ihre Nachteile; so werden organische Gehirnschädigungen in der Literatur beschrieben²¹.

Weckamine und andere euphorisierende Medikamente wurden eine Zeitlang auch versucht, erwiesen sich aber als wenig erfolgreich. Im Jahre 1952 wurde von den Tuberkulostatika aus der Reihe der Monoaminoxidase-Hemmer berichtet, daß deren euphorisierende, als Nebenwirkung bekannt gewordene Komponente sich bei Depressionen günstig auswirkt²⁴. Ernste Schädigungen durch diese Stoffe führten jedoch dazu, sie aus der Reihe der Antidepressiva wieder auszuklammern. Es war somit notwendig nach anderen Medikamenten zu suchen, und in der Folge wurden die Phenothiazine intensiv auf eine allfällige antidepressive Wirkung untersucht.

Im Jahre 1958 wurde Imipramin (Tofranil®) eingeführt, ein Iminodibenzyl-Derivat, das chemisch gewisse Analogien zu den Phenothiazinen aufweist (Abb. 1). KUHN²⁵ beschrieb als erster die günstige Wirkung bei Depressionen, die von vielen Autoren bestätigt werden konnte. Bezüglich Elektroschock wurde beschrieben, daß einzelne Fälle, die auf die erstgenannte Behandlung nicht reagieren, gleichwohl auf Imipramin ansprechen können³⁴. Genau wie andere Medikamente hat Imipramin neben erwünschten auch in der Behandlung störende Wirkungen; schwere Komplikationen scheinen aber doch recht selten zu sein. Nach Imipramin wurden weitere Antidepressiva bekannt, und es hat sich heute ein gewisses Gleichgewicht zwischen Schockbehandlung und medikamentöser Therapie eingestellt.

In neuerer Zeit sind mehrere Berichte über ein neues Iminodibenzyl-Derivat erschienen, nämlich Desipramin (als Versuchspräparat bekannt

* Eingetragenes Warenzeichen der J. R. Geigy A.G., Basel.

unter G 35020), das mit der Markenbezeichnung Pertofran® eingeführt worden ist*. Es handelt sich um ein normales Abbauprodukt von Imipramin, das vornehmlich von biochemischer Seite als das eigentlich wirksame Prinzip einer Behandlung mit Imipramin angesehen wird¹². Auch sollte dieses Abbauprodukt gewisse Vorteile gegenüber der Muttersubstanz haben, u. a. eine kürzere Latenzzeit bis zum Eintritt der Wirkung, welche bekanntlich bei Imipramin oft erst nach 10–20 Tagen voll in Erscheinung tritt.

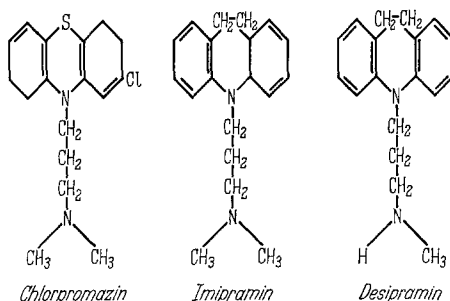


Abb. 1. Die Strukturformeln der einzelnen Präparate zum Vergleich

Chemisch handelt es sich um: 5-(γ -Methylamino-propyl)-iminodibenzylum hydrochloricum. Eine eingehende Publikation über die pharmakologischen Eigenschaften dieses Stoffes im Vergleich zu Imipramin und anderen ähnlichen Präparaten ist in Vorbereitung. Vermerkt sei nur, daß die Strukturformel von Desipramin sich nur durch Abspaltung einer CH_2 -Gruppe von Imipramin unterscheidet (siehe Abb. 1). Wesentlich erscheint die verglichen mit Imipramin stärkere Potenzierung von Adrenalin und Noradrenalin und der ausgeprägte Antagonismus gegenüber gewissen Effekten von Reserpin bei bestimmten pharmakologischen Testen.

Zur Wirkungsweise von Imipramin und Desipramin

Über biochemische und physiologische Überlegungen zur Wirkung von Imipramin hat ALNÆS u. ASLANOV an anderer Stelle publiziert². Bei gesunden Versuchspersonen konnte eine diphasische Wirkung nachgewiesen werden, wobei der sedative Effekt im Vordergrund stand. Bei depressiven Personen dagegen, also mit anderer Ausgangslage, hat der Stoff eine mehr „stimmungsaufhellende“ Wirkung. SIRNES³⁵ meint dazu, daß eine Steigerung gewisser, für die depressive Symptomatik maßgebender Hemmungsmechanismen in bestimmten Gehirnabschnitten (z. B. im Cortex) im Endergebnis zu einer Stimulation subcorticaler Strukturen führen kann. DECKWITZ¹⁸ konnte bei Normalpersonen bei längerer Verabreichung von Imipramin (über 3 Wochen) sowohl stimulierende als auch parallel dazu neuroleptische Effekte nachweisen, die in verschiedener Mischung wechselten, so daß unter der Medikation vier Zustandsphasen zu beobachten waren. Auch GRÜNTAL¹¹ beschrieb bereits früher bei Normalpersonen das Aufkommen einer Gleichgültigkeit durch eine Distanzierung vom affektiven Erleben: „Man ist den Erlebnissen gegenüber wie ein kalter Beobachter.“ STRAAND³⁶ konnte mittels des Rorschach-Testes eine Herabsetzung der affektiven Resonanz nachweisen.

* 6, 8, 9, 12, 23, 30–32.

Mehrere Autoren, u. a. AZIMA⁵, BENTE¹⁰, FEVERS et al.¹⁵ wiesen bereits auf die psycho-dynamischen Aspekte in der Therapie mit Imipramin hin. So hebt AZIMA besonders die Veränderungen hervor, welche Schuldgefühle und aggressive Tendenzen und ebenso die libidinösen Objektrelationen unter der Therapie erfahren. Das introvertierte Verhalten wird umgemodelt, der Patient von seinen Zwangssymptomen und hysterieformen Reaktionen befreit, er findet wieder den Kontakt. BENTE führt gleichzeitig eine gewisse Verminderung des affektiven Erlebens an. Er spricht von einer Resonanzdämpfung auf subjektiv quälende Erlebnisse.

Imipramin wirkt somit auf die psycho-dynamische Verflechtung der Symptome ein, was sich auf die Kontaktfunktion auswirkt. Der Patient setzt seine psycho-pathologischen Phänomene im Verhalten zur Umwelt nicht mehr aktiv ein. Bei vielen Patienten erleichtert die Medikamentwirkung den affektiven Rapport. FEVERS et al.¹⁵ verglichen die Tofranil-Wirkung bei Gesunden und Kranken. Bei Normalpersonen wirkte das Medikament aktivierend auf die Initiative und Selbstgefühl bei gleichzeitiger Herabsetzung der Affektivität. Während einige Versuchspersonen die Distanzierung von ihren inneren Affekten als angenehm empfanden, wurde diese von anderen als unangenehmes Entfremdungsgefühl erlebt. Letzteres war bei cycloiden Pyknikern der Fall, während die angenehm empfundene Reaktion bei introvertierten Personen mit depressiven Neigungen und bei schizoiden Charakteren aber auch bei einigen Pyknikern (KRETSCHMERS Typus 3 — stille, ruhige, empfindliche Menschen) auftrat.

Liegt eine Depression vor mit Schuld und Vernichtungsideen, so kann sich die oben beschriebene „negative“ Erlebnisweise positiv auswirken. Dies bedingt zum Teil die guten Ergebnisse bei klassischen Depressionen, wo sich dieser Effekt in erster Linie offenbart in einer Beseitigung von Angst und depressiven Gedanken, von Schuld- und Untergangsideen.

Auch in der Dosierung zeigten sich gewisse konstitutionsabhängige Faktoren, indem z. B. Astheniker größere Dosen benötigten als Pykniker. Verschiedene Untersucher wiesen darauf hin, daß der Stimmungsumschlag begleitet sein kann von Agitation oder einer Steigerung bereits vorhandener Exzitationssymptome. Diese Erscheinungen können interpretiert werden als eine ungenügende, für die Stimmungsänderung nicht ausreichende Aktivierung unspezifischer Art; bekanntlich können auch Neuroleptica einen Stimmungsumschwung hervorrufen.

PÖLDINGER³² hat Desipramin mit Imipramin bei Normalpersonen verglichen und auch mit der Wirkung bei Depressiven. Er beschreibt teilweise antagonistische Effekte, indem Desipramin bei Gesunden vorwiegend als Sedativum wirkte und zwar erst nach längerer Latenzzeit, während die Wirkung sich bei depressiven Patienten rasch einstellte. In eigenen Untersuchungen (bedingte Reflexe, Assoziationsversuche) konnten wir dies aber nicht bestätigen³, indem gesunde Versuchspersonen

sonen bei unserer Methodik auf Desipramin rascher reagierten als auf Imipramin. Auch wurde bei Imipramin² eine zweiphasige Wirkung gefunden, aber in umgekehrter Reihenfolge: zuerst Stimulation und dann Sedierung.

Allgemeines zur Prüfung neuer Medikamente

Die Schwierigkeiten und Unsicherheitsfaktoren bei der Abschätzung des therapeutischen Wertes eines neuen Medikamentes sind zahlreich. Besonders die Deutung der gemachten Beobachtungen ist problematisch. Man muß bei der Deutung klinischer Beobachtungen scharf unterscheiden zwischen Hoffnung, Wissen und Glauben. Die Korrelierbarkeit verschiedener Untersuchungsmethoden ist ein besonderes Problem, und der Schluß vom Tierexperiment auf die Wirkung beim Menschen mit Vorsicht zu ziehen (JACOBSEN²²). DE BOOR¹¹ betont den Unterschied zwischen physiologischen Wirkungen, die sich registrieren lassen, und psychischen Änderungen, bei deren Erfassung man auf Vermutungen angewiesen ist, die einer psychopathologischen oder anthropologischen Kritik nur bedingt standhalten können. So liegen somatische Symptome und seelische Konflikte auf zwei zu verschiedenen Ebenen, um einer Registrierung in gleicher Weise zugänglich zu sein. FLYNN u. HIRSCH¹⁶ erörtern besonders die Schwierigkeiten bei der Erprobung von Antidepressiva: Im allgemeinen werden Untersucher nur dann über neue Medikamente berichten, wenn die Resultate für die Therapie Günstiges gezeigt haben. Unter anderem führen die genannten Autoren folgendes an:

a) Viele oder gar die meisten Depressionen sind zeitlich begrenzt und verlaufen episodisch, so daß Remissionen auch ohne Therapie eintreten. Gerade bei einer längeren Behandlung können somit Besserungen fälschlicherweise auf das Medikament zurückgeführt werden.

b) Verschiedene andere, bei der Beurteilung der Medikamentenwirkung nicht in Betracht gezogene Faktoren können die Depression bessern.

c) Die Aufgliederung in einzelne, die Besserung mitbedingende Teilfaktoren kann die Gesamtbesserung größer erscheinen lassen als sie tatsächlich ist.

Außerdem kommen verschiedene, an sich nicht beabsichtigte psychotherapeutische Einflüsse dazu: Ein von Arzt und Pflegepersonal genauer beobachteter Patient wird das vermehrte Interesse spüren, selbst wenn er affekt- und kontaktarm ist. Dies und auch häufigere einfache Untersuchungen, wie Messung von Puls und Blutdruck, häufigere Befragung usw., bestärken den Patienten in seinem Gefühl, daß die Umwelt mit ihm vermehrten Kontakt sucht, worauf er auch mit Symptomenänderungen reagiert, die wir als Besserung registrieren²⁰. Solche unspezifischen therapeutischen Faktoren, die teils einem Placeboeffekt gleichkommen, können mit dem doppelten Blindversuch nur teilweise eliminiert werden²¹. Mehrere Autoren, z.B. ROULET et al.³⁴, betonen aber die Notwendigkeit des doppelten Blindversuches bei der Beurteilung antidepressiver Mittel, während sich andere wiederum dazu ziemlich skeptisch äußern. Dies wurde u. a. auf dem III. internationalen Kongreß für Neuropsychopharmakologie in München 1962¹ zum Ausdruck gebracht. Auch bei dem doppelten Blindversuch ist nicht ausgeschaltet, daß der aktive Stoff an seinen Nebenwirkungen zu erkennen ist. Man ist allerdings auf größere Patientenzahlen mit annähernd identischer Symptomatik angewiesen. Auch sind Bedenken gegen die Anwendung von Placebos bei schwer erkrankten depressiven Patienten anzumelden. Das Vorgehen des „Crossing-over“* mit verschiedenen Stoffen ist bei Depressionen wegen Phasenverschiebung und Spontanremission wenig geeignet.

* Hierbei handelt es sich um einen doppelten Blindversuch mit differenten Medikamenten.

Eigene Versuche

Der Zweck unserer Untersuchungen war, festzustellen:

1. Ob Desipramin rascher wirkt als Imipramin.
2. Ob der Stoff bei den Depressionen wirkt, bei denen die Erfolge mit Imipramin erfahrungsgemäß geringer sind.
3. Ob Desipramin Vorteile gegenüber anderen Antidepressiva hat.

Dabei achteten wir besonders auf die psycho-pathologischen Veränderungen unter der Therapie, während der Besserung, und berücksichtigten auch die Faktoren, von denen wir wissen, daß die den Krankheitsverlauf mitbestimmen. In diagnostischer Hinsicht folgten wir den Angaben von LUNDQUIST²¹. Die übrigen Therapiemaßnahmen waren für alle Patienten gleich. Die Änderungen im Verhalten der Patienten wurden unabhängig voneinander durch Personal und Arzt protokolliert und später miteinander korreliert. Das Ergebnis wurde als zufriedenstellend beurteilt wenn

1. eine Besserung der subjektiven Symptome, z. B. von Verstimmtheit und Angst, sowie auch
2. eine Besserung der objektiv faßbaren Symptome eintrat, bewertet am Verhalten im Gespräch mit dem Patienten.

Die psychopathologischen Veränderungen wurden nach einer leicht modifizierten Bewertungsskala von LEHMANN²⁶ beurteilt (siehe Tab. 3).

Da unser Hauptziel darin bestand, einen allfälligen rascheren Wirkungseintritt von Desipramin festzustellen, begrenzten wir die Behandlungszeit auf 3 Wochen, da von Imipramin bekannt ist, daß die Wirkung in dieser Zeit eintritt. Auch zeigten FLYNN u. HIRSCH¹⁵, daß bei einer längeren Versuchsperiode die Anzahl der Unsicherheitsfaktoren zunimmt.

Unser Patientengut umfaßt 32 weibliche Depressive im Alter von 37—67 Jahren. Die Patienten wurden nicht ausgewählt, dagegen während 1 Woche vor Behandlungsbeginn beobachtet, um die Diagnosen zu sichern, deren Aufteilung aus Tab. 1 zu ersehen ist.

Dosiert wurde mit 3×25 mg Desipramin i.m. während 2 Tagen, anschließend 3×50 mg oral. Später erfolgte eine Reduktion der Dosen je nach Zustand des Patienten. Bei 5 Patienten wurde abends Chlorprothixene bzw. Lévomépromazine gegeben.

Resultate. Von den 32 Patientinnen besserten sich 24 während der dreiwöchigen Behandlung, 10 Patientinnen zeigten nach 3 Tagen einen Stimmungsumschlag (Tab. 1). Werden endogene, konstitutionelle und involutive Depressionen zusammengefaßt, so ergeben sich 18 Besserungen auf 21 Patientinnen. Nur bei 3 Patientinnen (manisch-Depressiven und 2 Involutionidepressiven), die nach 8 Tagen keine Änderungen zeigten, benötigten wir eine Kombination mit Elektroschock (2—5 Behandlungen). Diese und 5 weitere Patientinnen (4 Neurosen und 1 Schizophrenie) wurden als Versager registriert. Die Nichtreagierenden waren

Tabelle 1. Die Wirkung von Desipramin auf die verschiedenen Depressionstypen

Depressionstyp		Anzahl der Tage bis zum Eintritt der Besserung				unverändert
		3	7	14	21	
Endogene*	6	3	4	4	5	1
(manisch-melancholisch)						
Konstitutionelle**	4	1	2	3	4	0
Involution	11	3	7	8	9	2
Neurotische***	8	2	3	4	4	4
Organische	2	1	1	2	2	0
Schizophrene (hebephrene Verlaufsform)	1	0	0	0	0	1
Anzahl der Patienten	32	10	17	21	24	8

* Kerngruppe der Cyclothymie; ** Randgruppe der Cyclothymie; *** Depressive Erlebnisreaktionen.

Astheniker, demgegenüber waren unter den positiv ansprechenden Neurosen cycloide Charakterzüge mehr ausgeprägt. Gebesserte und ungebesserte Patientinnen verteilten sich gleichmäßig auf alle Altersstufen.

Bei den meisten Patientinnen wurde nach 3 Wochen kombiniert mit Imipramin oder nur mit Imipramin weiterbehandelt, ohne daß diese subjektiv einen Unterschied feststellen konnten. Die eine Schizophrene und die 4 neurotischen Patientinnen mit negativem Ergebnis zeigten auch bei Imipramin keine Reaktion. Fünf früher mit Elektroschock behandelte Depressive reagierten diesmal auf Desipramin rascher. Ein Abgleiten in manische Phasen war nie zu beobachten. In Übereinstimmung mit anderen Untersuchern^{8,9,23,32} erhielten wir den Eindruck, daß Desipramin schneller wirkt als Imipramin.

Nebenwirkungen. Astheniker klagten mehr als andere Patienten über Nebenwirkungen, die aber im ganzen weniger ausgeprägt waren als bei Imipramin. Insgesamt wurden bei sechs Patientinnen Nebeneffekte registriert (Tab. 2), Steigerung der Angst und Zunahme einer paranoid-aggressiven Haltung. Schlafstörungen wurden nicht gesehen.

Bei täglicher Kontrolle fanden wir eine Pulsfrequenzsteigerung von 15–50/min. Initial zeigte der Blutdruck systolisch ebenfalls eine Zunahme bis zu 40 mm/Hg, besonders bei älteren Patientinnen. Dieser hypertensive Initialeffekt ging in der Regel später über in eine Drucksenkung von durchschnittlich 20–30 mm/Hg unter dem Ausgangswert. Im Zusammenhang mit diesen Drucksenkungen klagten verschiedene Patienten über Schwindel.

Tabelle 2. Anzahl der Patienten mit Nebenwirkungen im Verlauf der Desipramin-Therapie

nach Tagen	3	7	14	21
Tachykardie, Schwindel	2	3	3	4
Leichter Tremor	2	3	4	6
Reizbarkeit	2	2	2	3
Paranoische Tendenzen	0	2	3	5
Angst	2	2	2	3
Gesamtzahl der Patienten	2	4	5	6

Urin- und Blutuntersuchungen (Elektrophorese, Serumproteine, Blutbild und Transaminase (S.G.P.T.) zeigten keine Veränderungen. Über das Verhalten des Plasma-Cortisonspiegels, dessen Erhöhungen bei Depressiven beschrieben wurde¹¹, wird in einer späteren Arbeit gesondert berichtet.

Diskussion

Wie schon erwähnt bemühten wir uns, das Fehlen einer Kontrolle, wie sie im doppelten Blindversuch gegeben werden können, aufzuwiegen durch eine nähere *phänomenologische Beschreibung und Analyse der Erlebnisinhalte der Patientinnen* in der Besserungsphase. Die Anhebung der Stimmung erfolgte im allgemeinen gleichmäßig, wobei ein Drittel der Untersuchten schon nach 3 Tagen ansprach, andere sogar nach nur 24 Std., vor allem solche mit starker psychomotorischer Hemmung. Der Übergang war teils dramatisch und wurde von den Patientinnen als eine Befreiung erlebt von qualvollen Schuldgefühlen und Gedanken an Verlust und Verderbnis.

Mit dem Erreichen einer besseren Stimmungslage trat stufenweise eine Umstrukturierung der Symptome ein. Die Wirkung erreichte ein gewisses Plateau, worauf sich oft eine Periode der „Stagnation“ anschloß, bevor eine endgültige Remission eintrat.

Bei anderen Patientinnen ging die psychomotorische Aktivierung der Besserung der depressiven Grundstimmung voraus, die noch eine Zeitlang erhalten blieb, bevor die Distanzierung vom depressiven Denkinhalt deutlich wurde. Mit dem Wegfall der Hemmung war ein verbessertes Reagieren, eine Erleichterung des Kontakts und eine Zunahme des Interesses an der Umgebung, der Arbeit und dem persönlichen Aussehen verbunden. Diese Besserungen prägten sich in der Regel deutlich in der Mimik aus (Tab.3).

Teils wurden das Gefühl der Befreiung und Entlastung angegeben („der Druck ist weg“). Bei asthenischen Patientinnen mit Angst, Unruhe

Tabelle 3. Anzahl der gebesserten Patienten in bezug auf die einzelnen Symptome

Symptome	vor der Behandlung	nach				unverändert
		3 Tage	7 Tage	14 Tage	21 Tage	
Depressive Stimmung	32	7	12	14	24	8
Depressiver Gesichtsausdruck	32	9	12	12	17	15
Motorische Hemmung mit Verslossenheit	27	13	16	19	21	6
Ängstlichkeit	24	6	8	10	15	13
Schuldgefühle Wert-Hoffnungslosigkeit, nihilistische Wahnideen	21	10	13	15	18	3
Schlafstörungen	9	4	5	5	8	1
Appetitlosigkeit mit Gewichtsverlust	20	9	13	14	17	3
Interesselosigkeit gegenüber der Umgebung und sich selbst	30	13	20	21	23	9

und Insuffizienzgefühle wurde dieses Gefühl weniger empfunden. Es kam vor, daß die Patientinnen ihre Besserung nicht eingestanden, obgleich objektiv eine Verbesserung des sozialen Kontakts wahrzunehmen war. In diesen Fällen konnte die Beseitigung der psychomotorischen Hemmung eine Zunahme des Angstgefühls bewirken, was möglicherweise als Ausdruck unbewußter Konflikte gedeutet werden kann. Dabei könnte auch die pharmako-dynamische Dämpfung des Medikamentes mit einer Schwächung der Verteidigung gegen die eigene Angst, eine Rolle spielen. Das Gefühl der „Veränderung“ führte zu paranoid-aggressiven Äußerungen teils mit einem vermehrten Erleben somatischer Begleitsymptome und wurden als „Verschlimmerungen“ projiziert, vornehmlich bei Asthenikern und cycloiden Persönlichkeiten mit prämorbid paranoiden Charakterzügen.

Eine psycho-dynamische Interpretation verlangt auch, daß die unter der Medikamentwirkung zustandekommende Dissoziation des depressiven Symptomenkomplexes berücksichtigt wird. Erst wenn das Affekt-erleben reorganisiert ist, kann die Besserung emotional realisiert werden. Das Aufkommen von Angst und Aggression kann in dieser Beziehung als Abwehrreaktion gegen die pharmakologische „Entfärbung“ des Ichs, als eine Verteidigung gegen das Bewußtwerden der Krankheit verstanden werden. Ein geschwächtes Ich wird zudem Nebenwirkungen nur schwer assimilieren und diese eher als Verschlechterung paranoid umdeuten.

Bei Neurosen war manchmal eine Akzentuierung der Konflikte festzustellen, wobei eine gleichzeitige Psychotherapie angewendet werden

muß, vor allem weil die Kranken erfahrungsgemäß den Widerstand gegen die Behandlung erst aufgeben müssen. Dieses ist oft durch die Furcht vor dem Verlust des Krankheitsgewinns bedingt.

Ergänzend sei an die Bedeutung der oralen Symbolik der Einnahme eines Medikamentes erinnert. Die Phase der medikamentösen Therapie kann ein regressives, infantiles Stadium mit gesteigerter Suggestibilität Abhängigkeits- und Unterwerfungstendenzen einleiten. In der Regel wird sich dies für die psychotherapeutischen Bemühungen günstig auswirken. Es kann aber auch die Fähigkeit zur Introspektion abnehmen. Die Stärkung des Ich kann das „Es“ überdecken, und die Probleme werden getarnt. Im umgekehrten Fall bei Patienten mit geschwächten Ichfunktionen wo das „Es“ dominiert, kann sich das günstig auswirken, weil die Fähigkeit zur Introspektion größer wird (Abnahme von „Es“-induzierten Impulsen wie Furcht, Zwänge u. ä.). Im konkreten Fall darüber Bescheid zu wissen ist entscheidend, weil die Therapie danach ausgerichtet werden muß.

Fassen wir die analytische Betrachtungen zusammen so ergibt sich, daß Desipramin entscheidend in psycho-dynamische Mechanismen eingreift. Dies vor allem bei depressiven Psychosen durch eine affektive Distanzierung, aber auch bei depressiven Erlebnisreaktionen kann das Medikament dazu beitragen, verdrängte Affekte, Schuldkomplexe und Angst aufzulösen. Ebenso bei Neurosen, d. h. allgemein gesagt bei Fehlhaltungen infolge einer nichtgemeisterten Lebenssituation, kann das Medikament die Psychotherapie entscheidend unterstützen.

Eine Entlastung von inneren persönlichen Schwierigkeiten und introvertierter Haltung durch die medikamentöse Therapie führt zu einer Neutralisierung von negativen Erlebnissen aus der Vergangenheit und hat eine Stabilisierung der Persönlichkeit zum Endergebnis. Dies wirkt sich synergistisch zur psycho-therapeutischen Zielsetzung aus.

Schlußfolgerungen

1. Aus unseren Untersuchungen ergibt sich, daß Desipramin auf wesentliche funktionelle Strukturen der Psyche wirkt, wie Antrieb und Initiative, Stimmung, Grundstimmung usw., woraus sich auch die Einwirkung auf psychopathologische Erscheinungen ableiten läßt.

2. Der Patient reagiert auf diese Wirkung in einer persönlichen, seiner Konstitution entsprechenden Art. Das veränderte Erleben wiederum wirkt zurück auf das Verhalten gegenüber seiner Umgebung.

Desipramin hat eine gute antidepressive Wirkung, die häufig rascher eintritt als bei Imipramin, was oft von großem Vorteil ist. Auch ist die aktivierende Komponente ausgeprägter, wobei aber die Tendenz zur Steigerung einer vorhandenen Aggressivität geringer zu sein scheint. Für vital-gehemmte endogene Depressionen scheint Desipramin das Medikament der Wahl zu sein.

Die gleichzeitige Verabreichung beider genannter Medikamente kann vorteilhaft sein, aber auch die vorausgehende alleinige Anwendung von Desipramin im Sinn einer Stoßwirkung.

Zusammenfassung

Nach allgemeinen Betrachtungen über die Pharmakologie und den schon von anderen Autoren diskutierten Wirkungsmechanismus von Desipramin wurde über dessen therapeutische Effekte bei 32 depressiven Patientinnen berichtet und auf die Schwierigkeiten hingewiesen, die einer Beurteilung eines neuen Medikamentes entstehen. Bei einer Dosierung bis zu maximal 150 mg pro die oral besserten sich 24 der Patientinnen während der dreiwöchigen Beobachtungszeit. Die Wirkung von Desipramin trat oft rascher ein (so war ein Stimmungsumschwung bei 10 Patientinnen schon nach 3 Tagen feststellbar) als diejenige des Vergleichspräparates Imipramin, und seine aktivierende Komponente ist ausgeprägter. Speziell bei der Kern- und der Randgruppe endogener Depressionen sowie bei Involutionsdepressionen waren (von 21) 18 Patientinnen gebessert. Nur bei 3 Patientinnen war eine Kombination mit Elektroschock notwendig. Nebenerscheinungen vorwiegend vegetativer Art waren nur bei 6 Patientinnen zu registrieren.

Die Resultate bei Patientinnen mit depressiven Erlebnisreaktionen waren dagegen nicht so deutlich. Die Wirkungsart von Desipramin wurde einer psychodynamischen Analyse unterworfen und der Wert einer solchen Betrachtungsweise gegenüber der rein statistischen Auswertung betont.

Summary

The purpose of the investigation was to study the "acute" therapeutic effects of DMI compared with imipramine. First a review of the pharmacology and the mode of action of DMI and imipramine is given.

Thirtytwo female inpatients with depressive states of various etiology received DMI for three weeks in maximal daily dosage of 50 mg t.i.d. Twentyfour patients (75%) improved during the trial. In 10 patients a sudden change in the depressive state was observed already after 3 days. Of 21 patients diagnosed as endogenous, constitutional or involutional depressions 18 (86%) improved. Only in 3 patients additional treatment with electroshock was needed. In the neurotic depressions improvement was obtained in 4 out of 8 patients. Five patients, who in earlier depressive phases had received electroshocktreatment, seemed to improve faster on DMI. Patients with pronounced asthenic constitutions seemed to benefit poorly from the treatment. Compared with imipramine DMI seemed to have a faster onset of action, with a reduced initial "waitingperiod", which is an advantage especially in endogenous depressions. The activating effect was more pronounced. DMI is therefore especially indicated

in endogenous depressions with a pronounced vital inhibition. Change to a manic state was not observed. Side-effects seem to be less pronounced than with imipramine. A reduction of the increased plasma-cortisol level was found during the treatment.

It is probable that the imipramine metabolite DMI is responsible for the antidepressive effect of the former. The treatment is discussed from a psychodynamic point of view the reaction of the patients to the drug-effect in relation to the constitutional type and the change of the psychopathologic phenomena in connection with the recovery-process.

The dissociation in the drug action (both neuroleptic and activating effect) is probably of importance for the release of anxiety and developing of paranoid-aggressive reactions. Finally the relationship between drug-therapy and psychotherapy as well as the transference- and substitutional neurose which may occur in the combination of psycho- and pharmacotherapy, is discussed.

Literatur

- ¹ ALNÆS, R.: 3. Internasjonale kongress for neuropsyko-farmakologi i München, 2. til, 5. september 1962. T. norske Lægeforen. **83**, 558—559 (1963).
- ² — Den farmakologiske virkning av desmethylimipramin på høyere nerveaktivitet hos mennesker. (Im Druck.)
- ³ —, u. A. ASLANOV: Die Wirkung von Imipramin auf die höhere Nerventätigkeit des Menschen. Arch. Psychiat. Nervenkr. **204**, 133—141 (1963).
- ⁴ ANGST, J.: Clinical analysis of the effects of tofranil in depression. Psychopharmacologia (Berl.) **2**, 381—407 (1961).
- ⁵ AZIMA, H.: Psychodynamic and psychotherapeutic problems in connection with imipramine (Tofranil) intake. J. ment. Sci. **107**, 74—82 (1961).
- ⁶ — A. SILVER, and D. ARTHURS: Effects of G-33040 (Ensidon) and G-35020 (Pertofran) on depressive states. Canad. med. Ass. J. **87**, 1224—1228 (1962).
- ⁷ AYD, F.: The current status of major antidepressants. Amer. psychiat. ass. Dist. Branches Pub. **1**, 213—223 (1960).
- ⁸ BAN, T., and H. LEHMANN: Clinical trial with desmethylimipramine (G-35020) a new antidepressive compound. Canad. med. Ass. J. **86**, 1030—1031 (1961).
- ⁹ BATTEGAY, R.: Vergleichende Bewertung antidepressiv wirksamer Psychopharmaka unter besonderer Berücksichtigung von Pertofran. (Desmethylimipramine G-35020). Proc. 3. Int. congr. Neuro-Psychopharmacol. München 1962. Amsterdam: Elsevier 1963.
- ¹⁰ BENTE, D.: Psychodynamische Aspekte der neurologischen Behandlungsverfahren. Z. Psychother. med. Psychol. **8**, 127—132 (1958).
- ¹¹ BOOB, W. DE: Die Psychopharmakologie und die seelischen Probleme des heutigen Menschen. Universitas **17**, 375—384 (1962).
- ¹² BRODIE, 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—474 (1961).
- ¹³ DEGWITZ, R.: Über die Tofranil-Wirkung bei langfristigen Selbstversuchen. Med. exp. **5**, 233—238 (1961).
- ¹⁴ DELAY, J., B. LAINÉ et J.-F. BUISSON: Note concernant l'action de l'isonicotinylhydrazide dans le traitement des états dépressifs. Ann. méd.-psychol. **110**, 689—692 (1952).

- ¹⁵ FERVERS, C., D. HUTHMACHER u. K. Reiling: Medizinisch-psychologische Untersuchungen über Tofranil-Wirkung bei Gesunden und Kranken. *Z. Psychother. med. Psychol.* **11**, 127—142 (1961).
- ¹⁶ FLYNN, P., and S. HIRSCH: Antidepressants and electroshock. *Amer. J. Psychiat.* **17**, 375—384 (1962).
- ¹⁷ GIBBONS, J., and P. McHUGH: Plasma cortisol in depressive illness. *Psychiat. Res.* **1**, 162—171 (1962).
- ¹⁸ GREENBLATT, M., G. GROSSER, and H. WECHSLER: A comparative study of selected antidepressant medications and EST. *Amer. J. Psychiat.* **119**, 144 bis 153 (1962).
- ¹⁹ GRÜNTAL, E.: Untersuchungen über die besondere psychologische Wirkung des Tofranils. *Psychiat. et Neurol. (Basel)* **136**, 402—406 (1958).
- ²⁰ HANKOFF, L., D. ENGELHARDT, N. FREEDMANN, D. MANN, and R. MARGOLIS: The doctor-patient relationship in a psychopharmacological setting. *J. nerv. ment. Dis.* **131**, 165—170 (1960).
- ²¹ HEIDRICH, R.: Ventrikelerweiterungen nach Elektrokramphtherapie. *Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Lpz.)* **11**, 165—170 (1959).
- ²² JACOBSEN, E.: En farmakolog ser på psykofarmakologiske tests. *Nord. psykiat. T.* **16**, 4—15 (1962).
- ²³ KIELHOLZ, P.: Kritische Beurteilung des gegenwärtigen Standes und der zukünftigen Möglichkeiten der pharmakologischen Depressionsbehandlung. *Proc. 3. Int. Congr. Neuro-Psychopharmacol. München 1962. Amsterdam: Elsevier 1963.*
- ²⁴ KLEIN, D., and M. FINK: Psychiatric reaction patterns to imipramine. *Amer. J. Psychiat.* **119**, 432—438 (1962).
- ²⁵ KUHN, R.: Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzyl-derivat. (G-22355) *Schweiz. med. Wschr.* **87**, 1135 (1957).
- ²⁶ LEHMANN, H. E., C. CAHN, and R. VERTEUIL: The treatment of depressive conditions with imipramine. (G-22355). *Canad. psychiat. Ass. J.* **3**, 155—164 (1958).
- ²⁷ LESSE, S.: Psychotherapy in combination with antidepressant drugs. *Amer. J. Psychother.* **16**, 407—423 (1962).
- ²⁸ LINGJAERDE, O.: Litt om behandlingsforsøk med nye psykofarmaka. *Sykepleien* **47**, 498—501 (1960).
- ²⁹ LUNDQUIST, G.: Klinisk bedömning av nye psykofarmaka. *Nord. psykiat. T.* **16**, 33—37 (1962).
- ³⁰ MANN, A.: Desmethyylimipramine (G-3502) in the treatment of depression: Pilot study in a general hospital and outpatient setting. *Canad. med. Ass. J.* **86**, 495—498 (1962).
- ³¹ OLTMAN, J., and S. FRIEDMAN: Preliminary investigation of desmethyylimipramine (G-35030). *Amer. J. Psychiat.* **119**, 370—371 (1962).
- ³² PÖLDINGER, W.: Comparison between imipramin and desipramin in normal subjects and their action in depressiv patients. *Psychopharmacologia (Berl.)* **4**, 302—307 (1963).
- ³³ REMVIG, J.: Medikamentell antidepressiv terapi. *Nord. psykiat. T.* **15**, 121—138 (1961).
- ³⁴ ROULET, N., R. ALVAREZ J. DUFFY, L. LENKOSKI, and T. BIDDER: Imipramine in depression: a controlled study. *Amer. J. Psychiat.* **119**, 427—431 (1962).
- ³⁵ SIRNES, T.: Farmakologiske forskjeller og likheter mellom thymoleptica og neuroleptica. *T. norske Lægeforen* **83**, 559—561 (1963).
- ³⁶ STRAAND, A.: Prüfung von Tofranil (Imipramin) an geistig und körperlich gesunden Personen. *Acta psychiat. scand.* **38**, Suppl. 166 (1962).