

Die Behandlung von depressiven Kranken mit Chlorimipramin-Infusionen

H. BIEBER und J. KUGLER

Nervenklinik der Universität München (komm. Direktor: Prof. Dr. M. Kaess)

Eingegangen am 6. August 1969

Chlor-Imipramine Infusions as a Treatment for Depressive Illness

Summary. 1. Sixty patients between the ages of 17 and 72 were treated systematically with Chlor-Imipramine (Anafranil®) infusions (daily dose: between 25 and 75 mg).

2. In almost two thirds of the cases the results were favourable. Patients with psychoreactive and endogenic depressions reacted especially well.

3. Chlor-Imipramin has a broad spectrum of indications, but the best results are seen in anxious and agitated rather than in inhibited and apathetic cases.

4. The side effects are comparable to those of other thymoleptic drugs, and the possibility of hypotonic reactions and the risk of thrombophlebitic symptoms must be taken into account.

5. The technique of infusion therapy has also psychological value.

Key-Words: Psychopharmaca — Depression — Electroencephalographie.

Zusammenfassung. 1. Wir haben 60 Kranke im Alter von 17—72 Jahren systematisch mit Chlorimipramin-Infusionen (Dosis 25—75 mg täglich) behandelt.

2. Bei fast zwei Dritteln der Kranken wurde ein günstiger Behandlungserfolg festgestellt. Besonders gut sprachen Kranke mit psychoreaktiven und endogenen Depressionsformen an.

3. Hervorzuheben ist das weite Wirkungsspektrum von Chlorimipramin¹; es zeigen sich allerdings bessere Behandlungserfolge bei den ängstlich-agitierteren Krankheitsformen als bei den gehemmt-apathischen.

4. Die Nebenwirkungen waren denen anderer Thymoleptica vergleichbar. Allerdings müssen als Begleiterscheinungen die Möglichkeiten hypotoner Reaktionen und das Risiko thrombophlebitischer Zeichen berücksichtigt werden.

5. Die mit der Technik der Infusionsbehandlung verbundenen Suggestivfaktoren erweisen sich als Vorzug dieser Behandlungsart.

Schlüsselwörter: Psychopharmaka — Depression — Elektroenzephalographie.

¹ Chlorimipramin = generic name Chlomipramin, Handelsbezeichnung Anafranil® (Dr. Karl Thomae GmbH, 7950 Biberach, Herstellung und Vertrieb pharmazeutischer Spezialitäten der J. R. Geigy AG., Basel).

I. Problem

Trotz der in den letzten Jahren entwickelten Psychopharmaka sind wir nicht in der Lage, alle Psychosen befriedigend zu behandeln. Bei der Aufnahme von depressiven Kranken, bei denen eine ambulante Behandlung versagte, stehen wir häufig vor der Notwendigkeit, möglichst rasch eine Wende im Krankheitsverlauf herbeiführen zu müssen. Dazu diente in vergangenen Jahrzehnten die Elektrokonvulsionsbehandlung und in den letzten Jahren die Gabe von Antidepressiva in hoher Dosis. Es standen uns bisher wenige Mittel zur Verfügung, die i.v. gegeben werden konnten und ohne größere Nebenwirkungen einen raschen Wirkungseintritt erwarten ließen. Deshalb haben wir, die bisherigen Erfahrungen zugrundelegend [1, 3, 11, 13–18], die Möglichkeit zur kurmäßigen Infusionsbehandlung mit Chlorimipramin ausgenutzt. Es gilt nunmehr, unsere Erfahrungen mit dieser Behandlungsart zusammenzustellen.

II. Methode und Material

Wir haben bei 60 Kranken (16 Männern und 44 Frauen) im Alter von 17 bis 72 Jahren eine Infusionsbehandlung mit Chlorimipramin durchgeführt.

Bei diesen Kranken handelte es sich um Depressionen aller Schweregrade, unterschiedlicher Ätiologie und syndromaler Prägung (gehemmt-apathische, gehemmt-ängstliche und agitiert-ängstliche Formen). Die nosologische Aufgliederung ergibt sich aus der nachfolgenden Tabelle (Tab. 1).

Tabelle 1. Nosologische Aufgliederung der depressiven Erkrankungen bei den behandelten Patienten

Diagnose	Zahl der Patienten
Endogene Depressionen	29
monophasisch	21
cyclisch (atyp. cycloid)	8
Involutionsdepressionen	12
Psychogene Depressionen	14
reakтив (endo-reakтив)	6
neurotisch	8
Sonstige Depressionsformen	5
organisch	3
bei Schizophrenie	1
bei chron. Alkoholismus	1
Total	60

Bei der kurmäßigen Behandlung wurden in der Regel anfangs 50 mg (bei einigen Kranken 25 mg) Chlorimipramin mit 250 ml 5%iger Glucoselösung binnen 90 min täglich vormittags in der Zeit von 9—11 Uhr infundiert. Bei mehreren Patienten wurde im Verlauf der Kur die Dosis bis auf 75 mg gesteigert. Die Behandlung dauerte 7—25 Tage (Mittelwert 19 Tage).

Bei 20 dieser Kranken (8 Männer und 12 Frauen) im Alter von 24—64 Jahren wurden neurophysiologische Untersuchungen durchgeführt. Dabei erfolgten in bestimmten Zeitabständen bei bestimmten Infusionen Aufzeichnungen von EKG, EEG, Oculogramm, Atmung und Mechanogramm; in bestimmten Zeitabständen wurde der Blutdruck systematisch kontrolliert [9, 10, 12]. Bei diesen Kranken wurden auch systematisch Protokolle über klinische und psychiatrische Befunde und subjektive Angaben der Kranken angelegt.

Bei einer Vergleichsgruppe von 20 depressiven Patienten (1 Mann, 19 Frauen) im Alter von 17—62 Jahren erfolgten in der Anordnung eines Doppelblindversuches Glucoseinfusionen. Bei diesen Kranken war der Anteil reaktiver und neurotischer Depressionen [9] größer als der der rein endogenen Formen [7].

Bei allen Patienten wurden die klinischen Befunde und die Urteile über das Befinden der Kranken sowie deren psychischer Zustand vom behandelnden Arzt bewertet. Aufgrund dieser Angaben erfolgte ein Vergleich der Behandlungsergebnisse.

Die thymoleptische Wirkung wurde nach einer Skala beurteilt, welche die definierten Wertungen „sehr gut — gut — mäßig — gering — ohne Erfolg“ enthielt. Als gebessert wurden nur solche Patienten bezeichnet, bei denen das therapeutische Ergebnis eine der Wertungen sehr gut, gut oder mäßig erreichte [2].

Nach Abschluß der Infusionen wurde die Behandlung bei den meisten Patienten mit kombinierten Gaben von Chlorimipramin-Dragees und intramuskulären Injektionen zum Erhalten des Erfolges fortgesetzt. Bei einigen der therapieresistenten Patienten war eine weitere Elektrokonvulsionsbehandlung nötig. Einige Patienten mußten aus äußeren Gründen nach Abschluß der Infusionsbehandlung entlassen werden.

Bei den meisten der Patienten waren vor der Infusionsbehandlung bereits verschiedene Mittel (überwiegend tricyclische Pharmaka) erfolglos gegeben worden. Auch während der Behandlungszeit war die zusätzliche Gabe anderer Mittel (Neuroleptica, Kreislaufmittel, Schlafmittel) bei den meisten Patienten unvermeidbar. Für die Auswahl der Kranken war jedoch maßgebend, daß die Gabe solcher Mittel nicht zugleich mit der Chlorimipramin-Behandlung, sondern schon längere Zeit zuvor begonnen wurde. Keiner der Patienten erhielt während der Infusionsbehandlung andere Thymoleptica.

III. Ergebnisse

1. Befunde während der einzelnen Infusionen

Bei den 20 neurophysiologisch kontrollierten Patienten konnten wir während der Chlorimipramin-Infusionen an den Mittelwerten der gemessenen Blutdrücke ein geringfügiges Absinken des systolischen Druckes, wie auch der systolisch-diastolischen Blutdruckdifferenz mit Maximum in der 60. min der Infusion feststellen. Dieses Absinken des Blutdruckes war jedoch unter den Bedingungen der Untersuchung von

keinen klinischen Erscheinungen begleitet. Das Absinken der systolischen Druckwerte erreichte nur bei 1 Patienten ein Maximum von 25 mm Hg.

Die Ergebnisse dieser Messungen wurden bei den 20 Patienten mit den Resultaten von zwischengeschalteten Glucose-Infusionen ohne Wirkstoff verglichen. Bei diesen ergab sich eine Konstanz der systolischen Druckwerte, bisweilen ein geringfügiges Ansteigen des systolischen Druckes, den wir mit der Zufuhr der Flüssigkeitsmenge von 250 ml erklären, und ein geringfügiges Schwanken der systolisch-diastolischen Druckdifferenzen.

Die Pulsfrequenz zeigte zu Beginn der Infusionen bei allen 20 untersuchten Patienten höhere Werte als im weiteren Infusionsverlauf.

Die Atemfrequenz zeigte keine messbaren Änderungen. Das EEG ergab nach der Auswertung des Wachheitsgrades (Vigilanzniveau) durch ein bestimmtes Verfahren eine geringfügige, sedierende Wirkung, die bei den Glucose-Infusionen nicht im gleichen Maße nachweisbar war [7].

2. Befunde während der Infusions-Serie

Bei 35 der 60 behandelten Patienten wurden subjektiv als unangenehm empfundene Begleiteffekte des Chlorimipramin während der Infusionsbehandlungen festgestellt. Sie bestanden aus:

Feinschlägiger Tremor der Hände bei 12 Patienten, hypotone Reaktionen mit subjektiven Begleitphänomenen bei 9 Patienten. Bei einer Patientin kam es unmittelbar nach Abschluß einer Infusion beim Erheben aus der horizontalen Lage zu einem Kreislaufkollaps mit Bewußtlosigkeit und anschließendem Erbrechen.

Angst im Verlauf mehrerer Infusionen bestand bei einer Patientin. Bei dieser Patientin bestand neben den depressiven Zeichen eine ängstlich-neurotische Grundhaltung.

Als geringere Begleiteffekte wurden während mehrerer Infusionen Müdigkeit und Schläfrigkeit (13), Mundtrockenheit (8), Kopfschmerzen (3), thrombophlebitische Beschwerden (3), allergische Exantheme (3), Brechreiz und Übelkeit (2), Tachykardie (2), Akkomodationsstörungen (2), Schlafstörungen (2), nervöse Unruhe (2), Schweißausbruch (1), Ohrensausen (1), Brustdrücken (1) beobachtet.

Bei einem Patienten kam es zur Aktivierung eines bereits bestehenden depressiven Wahns.

3. Beobachtungen nach Behandlungsabschluß

Bei 37 der 60 Behandelten konnte ein ausreichender Effekt der Infusionen festgestellt werden (Abb. 1).

Unter nosologischen Gesichtspunkten geordnet, fanden sich bei den ausreichend gebesserten Patienten relativ viele mit reaktiven und

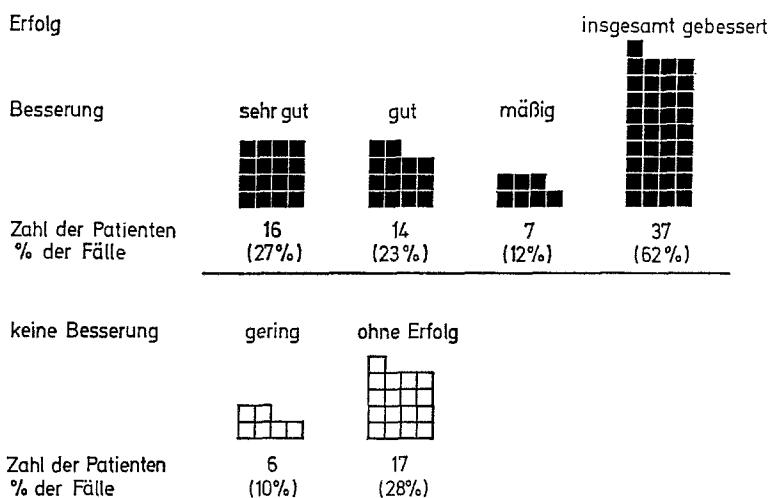


Abb. 1. Behandlungsresultate bei der Infusionstherapie mit Anafranil

endoreaktiv-neurotischen Depressionen (10 von insgesamt 14) und endogenen Depressionen (17 von insgesamt 29).

Unter symptomatischen Gesichtspunkten geordnet, ergab sich ein etwas besserer Erfolgsanteil bei den agitiert-ängstlichen Depressionen (15 von insgesamt 22) als bei den gehemmt-apathischen (17 von insgesamt 30). Der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Bei den meisten der Patienten, die auf die Infusionsbehandlung in irgendeiner Art ansprachen, waren erste Zeichen der Besserung innerhalb der ersten 12 Tage mit einer Häufung um den 7.—9. Tag feststellbar. Deutliche Zeichen der Besserung, die die Patienten spontan anzugeben vermochten, waren vom 1.—15. Behandlungstag verteilt. Es gab nur wenige Patienten, die auch bei einer Behandlung über den 15. Tag hinaus noch Zeichen einer Besserung boten.

Eine Steigerung der einzelnen Infusionsdosen über 75 mg hinaus haben wir bei den therapieresistenten Fällen nicht vorgenommen.

Bei der Symptomanalyse ergab sich bei den erfolgreich Behandelten ein verhältnismäßig günstiger Einfluß auf ängstliche Agitiertheit (21 von 29) und depressive Grundstimmung (38 von 58). Eine Besserung der Antriebshemmung wurde dagegen seltener (21 von 51) beobachtet.

Begleiterkrankungen wie: Gefäßprozesse, Lungenödem mit beginnender kardialer Dekompensation usw., die als peristatische Faktoren einer Besserung im Wege standen, fanden sich bei 6 der Kranken ohne Behandlungserfolg.

Bei den Patienten ohne Behandlungserfolg befanden sich 6, bei denen äußere Gründe zu einem vorzeitigen Abbruch der Infusionsbehandlung zwangen.

Im Verlauf der Beobachtung nach Abschluß der Infusionsserie kam es bei 2 Patienten zu einer Verschlechterung. Bei 32 Patienten gelang es, 2–11 Monate (im Mittel 6) nach Abschluß der Infusionsbehandlung schriftliche oder mündliche Auskünfte über den weiteren Krankheitsverlauf zu erhalten: 13 der Kranken waren seit Behandlungsabschluß beschwerdefrei, bei 10 war es zu keinem endgültigen Ausklingen der depressiven Phase gekommen, — sie bedurften deshalb weiterer ambulanter Betreuung, und bei 9 war eine neuere depressive Phase eingetreten.

Eine sichere Beziehung zwischen der Art der Vorbehandlung und dem Erfolg der Chlorimipraminbehandlung ließ sich nicht feststellen. Der Behandlungserfolg schien aber bei den ausschließlich neuroleptisch vorbehandelten Patienten besser zu sein als bei allen anderen.

Zwischen dem Behandlungserfolg und dem Lebensalter der erkrankten Patienten zeigte sich eine Beziehung. Sie ergibt sich aus der nachfolgenden Tabelle (Tab. 2).

Tabelle 2
Zahl der behandelten und der gebesserten Patienten in den einzelnen Altersgruppen

Altergruppe	Zahl der Behandelten	Zahl der Gebesserten
11–20	3	3
21–30	13	11
31–40	15	10
41–50	14	6
51–60	8	4
61–70	6	3
über 70	1	0
Summe	60	37

Die Tabelle zeigt, daß der Quotient der Besserung mit zunehmendem Lebensalter geringer wird.

Analog hierzu bestand eine Beziehung zwischen der Besserung und der Anzahl der zuvor eingetretenen depressiven Phasen. Das zeigte sich besonders deutlich bei der Auswahl einer Gruppe von involutiven Depressionen. Von 7 Patienten mit einer ersten Erkrankungsphase

konnten 5 gebessert entlassen werden, von 5 mit mehreren Erkrankungsphasen konnte nur einer gebessert entlassen werden. Eine Beziehung zwischen dem Schweregrad der Depression und dem Behandlungserfolg ließ sich nicht sichern.

Eine Beziehung zwischen der Chlorimipramindosis in den einzelnen Infusionen und der Schwere oder Häufigkeit von Nebenwirkungen bestand nicht.

Bei den 20 Kranken der Vergleichsgruppe, die nur mit Glucose-Infusionen behandelt worden waren, befanden sich 8 mit befriedigender Besserung. Die Anteile der Besserung waren bei den verschiedenen Depressionsformen annähernd gleich.

IV. Diskussion

Die klinischen Beobachtungen zeigten übereinstimmend mit den elektroenzephalographischen Kontrollen des Wachheitsgrades (Vigilanzniveaus) einen geringfügigen sedierenden Effekt von Chlorimipramin während der 90 min dauernden Infusion. Daraus wird verständlich, daß ein antriebssteigernder Effekt im unmittelbaren Anschluß an die Infusionen weit seltener beobachtet wurde als eine beruhigende Wirkung bei den Zeichen ängstlicher Agitiertheit. Auch bei der Erfolgsbeurteilung zeigte sich, daß agitierte Depressionsformen bei Abschluß der Infusionskur besser angesprochen hatten als gehemmte Formen. Offenbar wurde die Förderung von Antrieb, Spontaneität und Umweltzuwendung durch den sedierenden Effekt hintangehalten. Dafür ist aber sicherlich nicht nur der pharmakodynamische Effekt des Mittels, sondern auch die Ruhigstellung des Patienten in den Stunden des Vormittags und eine davon unabhängige Beeinflussung des Kreislaufes und auch eine nachfolgende Änderung des Schlafcyclus verantwortlich.

Eine senkende Wirkung von Chlorimipramin auf den systolischen Blutdruck und auf die systolisch-diastolische Druckdifferenz ist durch den Vergleich mit Glucose-Infusionen gesichert. Daß sie keine klinischen Störungen zur Folge hatte, kann z. T. dadurch erklärt werden, daß die Patienten während der Wirkungsdauer der Chlorimipramin-Infusionen Bettruhe einhielten und keinen orthostatischen Belastungen ausgesetzt waren. Das Beispiel einer Patientin mit Kollaps nach Abschluß einer Infusion zwingt als Regel zu beachten, daß stärkere orthostatische Belastungen nach Infusionsende vermieden werden müssen.

Die Begleitwirkungen während der Infusionsserien unterscheiden sich nicht wesentlich von denen anderer Thymoleptica. Eine Aktivierung von Angst wurde nicht beobachtet [4].

Die bei 3 Patienten beobachteten thrombophlebitischen Beschwerden weisen auf das zusätzliche Risiko der Infusionsbehandlungen [5].

In Anbetracht der allgemeinen Problematik von Vergleichen der Behandlungsresultate ist es unmöglich, Vor- oder Nachteile einer Infusionsbehandlung mit Chlorimipramin gegenüber anderen Behandlungsmethoden in Zahlen auszudrücken. Doch vermag diese neue Behandlungsart neben den klassischen Methoden ihren Platz zu behaupten. Die Infusionsbehandlung verlangt technischen Aufwand und eine besonders intensive Zuwendung der Ärzte und des Pflegepersonals dem Kranken gegenüber. Dadurch wird ein Suggestivfaktor vorteilhaft ausgenützt. Er erklärt, daß der Erfolg bei den durch Umweltfaktoren beeinflußbaren reaktiven und neurotisch geprägten Depressionsformen verhältnismäßig gut war. Andererseits haben die Kranken mit endogenen Depressionen und Symptomen ängstlicher Agitiertheit Vorteil vom sedierenden pharmakodynamischen Chlorimipramineffekt. Daraus wird das breite Wirkungsspektrum der Infusionsbehandlungen mit Chlorimipramin verständlich. Im Gegensatz zu den Prinzipien der medikamentösen Behandlung bietet die Infusionsbehandlung den Vorteil, daß sie bei agitierten Kranken ohne neuroleptische Vorbereitung begonnen werden kann.

Depressionen mit häufigen Rezidiven haben einen schlechteren Behandlungserfolg gezeigt als Ersterkrankungen. Diese Tatsache scheint uns untrennbar verbunden mit dem schlechteren Behandlungserfolg bei den höheren Altersgruppen. Offenbar spielen bei den Depressionen im höheren Lebensalter peristatische Faktoren mit besonderer Beteiligung von Abbauvorgängen, extracerebralen Begleitkrankheiten und Sozialfaktoren eine bedeutende Rolle. Bei vielen älteren Menschen ist die Depression das Begleithänen eines cerebralsklerotisch bedingten Involutionsvorganges, zu dem sich Verlust an Umweltbeziehungen, Sinnesreizentzug usw. gesellen. Offenbar ist die schlechte Stoffwechsel- und Kreislaufflage beim Menschen im höheren Lebensalter eine Ursache für stärker zutage tretende Nebenwirkungen, die das Ausnützen eines günstigen pharmakodynamischen Effektes eines Thymoleptikums verhindern.

Nebenwirkungen scheinen eher von einer persönlichen Disposition abzuhängen als von der infundierten Chlorimipramindosis. Allerdings beschränken sich unsere Erfahrungen auf Maximaldosen von 75 mg pro die.

Die Unterschiede der Behandlungserfolge bei der Vergleichsgruppe sind nur sehr beschränkt verwertbar, da diese Patienten in ihrer Geschlechts- und Altersverteilung und nosologischen sowie syndromalen Aufteilung der Depressionen mit den nach Chlorimipramin-Infusionen

untersuchten Kranken nicht ausreichend übereinstimmen. Gleichheit der Gruppen ist bei solchen langfristigen Behandlungen nicht zu erzielen.

Literatur

1. Bain, G. A. F., F. G. Spear, and A. Garcia Rodriguez: Some Preliminary investigations of monochlorimipramine. Vortrag IV. Weltkongr. Psychiat. Madrid, 5.—11. 9. 1966. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation (im Druck).
2. Bieber, H.: Klinische Ergebnisse der Infusionsbehandlung mit Chlorimipramin. In: Die Infusionsbehandlung von depressiven Kranken, hrsg. v. D. Fontanari, J. Kugler u. H. Lechner. (In Vorbereitung) (1969).
3. Brandner, M.: Methoden zur Beurteilung antidepressiv wirksamer Substanzen mit spezieller Berücksichtigung von Mono-Chlor-Imipramin G 34586. Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat. **93**, 137—149 (1964).
4. Delay, J., P. Pichot, T. Lemperiere et J. Piret: Etude clinique des effets thérapeutiques du chlorhydrate de 3-chloro-5-(3-dimethylaminopropyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo-(b,f)azepine (G. 34.586). IV. Weltkongr. Psychiat. Madrid 1966.
5. Dickhaut, H. H., u. P. Galatsatos: Neuartige Wege in der Pharmakotherapie von Verstimmungszuständen mit Anafranil. Nervenarzt **39/12**, 552—556 (1968).
6. Fischbach, R., G. Harrer, u. H. Harrer: Vegetative Eigenwirkung antidepressiv wirksamer Substanzen. Arzneimittel-Forsch. **19**, 443—444 (1969).
7. Fontanari, D., J. Kugler u. H. Lechner: Die Infusionsbehandlung von depressiven Kranken, II. Venezianisches Symposium, Venedig, 14.—15. 6. 1968 (In Vorbereitung).
8. Jovanovic, U. J., u. H. Sattes: Die Behandlung der endogenen Depression mit Chlorimipramin (Anafranil). Schweiz. med. Wschr. **97/48**, 1617 (1967).
9. Kreul, M.: Behandlung von depressiven Kranken mit Anafranil-Infusionen. Inaugural-Diss., München: Ludwig-Maximilians-Universität 1968.
10. Kugler, J.: Monochlorimipramin-Infusionen bei depressiven Kranken — Neurophysiologische Befunde und Behandlungsergebnisse. Arzneimittel-Forsch. **19**, 441—442 (1969).
11. Kuhn, R.: Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzyl-derivat (G 22355). Schweiz. med. Wschr. **87**, 1135—1140 (1957).
12. Mitzkeit, H.: EEG und okzipitale Reizantworten nach mehrtägiger Behandlung mit Monochlorimipramin. Inaugural-Diss., München: Ludwig-Maximilians-Universität 1969.
13. Morel-Maroger, A.: Traitement des syndromes dépressifs par le G 34586. IV. Weltkongr. Psychiat., Madrid, 1966. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation (im Druck).
14. Pakesch, E.: Zur Therapie depressiver Hemmungszustände. In: IV. Weltkongr. Psychiat. Madrid, 1966. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation (im Druck).
15. Pichler, E., R. Schigutt u. H. Suchanek-Fröhlich: Über Infusionsbehandlung von Depressionszuständen mit Chlorimipramin, Arzneimittel-Forsch. **19**, 493—494 (1969).

338 H. BIEBER und J. KUGLER: Die Behandlung von depressiven Kranken

16. Sigwald, J., et Cl. Raymondeaud: Le traitement des états dépressifs par la chlorimipramine (G 34586) administrée en perfusions veineuses lentes. Presse med. **74**, 2809—2810 (1966).
17. Symes, H.: Monochlor-Imipramine. In: IV. Weltkongr. Psychiat., Madrid 1966. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation (im Druck).
18. Theobald, W., O. Büch, H. A. Kunz u. Cl. Morpurgo: Zur Pharmakologie des Antidepressivums 3-Chlor-5-(3-dimethylaminopropyl)-10,11-dihydro-5H-Dibenz(b,f)azepin. HCL., Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) **17**, 561—564 (1967).

Prof. Dr. J. Kugler
Nervenklinik der Universität München
8000 München 15
Nußbaumstraße

Dr. H. Bieber
8000 München
Geiselgasteigstr. 105