

## Depressive Reaktionen unter antihypertensiver Behandlung

D. Schwarz, D. Michel und F. Strian

Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München

Eingegangen am 12. Mai 1973

### Depressive Effects during Treatment with Antihypertensive Drugs

*Summary.* Reports of depressive reactions during treatment with antihypertensive drugs are controversial and are mainly based on single case studies. The aim of the present investigation was to evaluate depressive reactions during treatment with reserpine and clonidine under controlled conditions.

80 patients treated with reserpine and 40 treated with clonidine were compared with 40 placebo controls and 20 non-hypertensive patients. Changes in mood during a 4-week treatment period were investigated by different rating scales. The results were subjected to statistically evaluation and showed that a reserpine-induced depressive reaction does exist, which is independent of duration of hypertonia, dosage, age, and cerebral sclerosis in the patients. In contrast, clonidine and placebo cause no depressive reactions.

*Key words:* Antihypertensive Drugs — Depressive Reactions — Rating Scales.

*Zusammenfassung.* Unter antihypertensiver Behandlung auftretende Depressionen, über welche vorwiegend kasuistische Berichte mitgeteilt wurden, werden in der Literatur unterschiedlich bewertet. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung derartiger Reaktionen unter definierten Bedingungen: 80 mit Reserpin behandelte und 40 mit Clonidin behandelte Patienten wurden mit 40 placebo-behandelten Hypertonikern und 20 nichthypertonischen Patienten verglichen. Die Veränderungen in der Stimmungslage während einer 4wöchigen Behandlung wurden mit verschiedenen Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen untersucht. Die statistisch gesicherten Ergebnisse zeigen, daß Reserpin eindeutig zu depressiven Reaktionen führt, die von Dauer der Hypertonie, der Dosierung, dem Alter und der zerebralen Gefäßsklerose der Patienten unabhängig sind.

Im Gegensatz dazu kam es unter Clonidin und Placebo zu keinen depressiven Reaktionen.

*Schlüsselwörter:* Antihypertensiva — Depressive Reaktionen — Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen.

Während der letzten 20 Jahre erschienen in der Literatur zahlreiche Berichte über depressive Verstimmungen im Verlauf einer Behandlung mit Antihypertensiva (Kass u. Brown, 1955; Ayd, 1958; Jensen, 1959). Zum Teil wurden Syndrome beschrieben, die vom klinischen Bild

einer endogenen Depression kaum mehr abgrenzbar waren (v. Schroetter, 1956). Überwiegend handelte es sich dabei um kasuistische Beschreibungen. Bezogen sich diese Berichte anfangs ausschließlich auf die Behandlung mit Reserpin-haltigen Drogen, so wurden später auch Depressionen unter Verabreichung von Alphanomethyldopa beschrieben (Jensen, 1959; v. Brücke u. Hornykiewicz, 1966). Auf der anderen Seite wurde aber auch über therapieunabhängige depressive Reaktionen bei Patienten mit Hypertonie berichtet (Kielholz, 1966). Untersuchungen über die Persönlichkeitsstruktur von Hypertonikern (Graff u. Katzenstein, 1966) zeigten Ähnlichkeiten mit dem „Typus Melancholicus“ nach Tellenbach (Tellenbach, 1961; v. Zerssen *et al.*, 1970).

In keiner dieser Untersuchungen wurde die Vieldeutigkeit des depressiven Syndroms ausreichend berücksichtigt. In dieser Situation erschien uns eine detaillierte Untersuchung aus folgenden Gründen interessant:

1. Die Hochdruckkrankheit stellt mit 15–20% eine der häufigsten Erkrankungen jenseits des 40. Lebensjahres dar (Michel, 1970). Eine rechtzeitige Behandlung ist wegen der mit dieser Erkrankung verbundenen Komplikationen entscheidend für die Lebenserwartung des Patienten. Der Einsatz antihypertensiver Substanzen in der Frühbehandlung stellt deshalb eine berechtigte Forderung dar. Je länger aber eine Behandlung durchgeführt wird, desto ernster sind medikamentöse Nebenwirkungen zu nehmen. Der Frage, in welchem Ausmaß antihypertensiv wirkende Substanzen depressiogene Nebenwirkungen haben, kommt damit eine besondere Bedeutung zu.

2. Besonderes psychiatrisches Interesse an depressiogenen Nebenwirkungen antihypertensiver Substanzen besteht aufgrund biochemischer Befunde bei depressiven Verstimmungen und antihypertensiven Pharmaka.

Die Biochemie der endogenen Depression ist heute trotz mancher Fortschritte noch nicht ausreichend geklärt. In der Literatur finden sich unterschiedliche Hypothesen (Matussek, 1966; Pfeiffer, 1968). Die meisten Autoren stimmen darin überein, daß sie einen Mangel an Neurotransmittern annehmen. Diskutiert wurden vor allem Veränderungen des ZNS-Stoffwechsels von Noradrenalin. Dopamin und Serotonin (v. Brücke und Hornykiewicz, 1966; Matussek, 1966; Maekawa, 1966; Coppen, 1967).

Die Standardbehandlung der Hypertonie verwendet heute vorwiegend Rauwolfiapräparate, Alphanomethyldopa, Clonidin und Saluretica, oft in Kombinationen. Depressive Reaktionen wurden, wie erwähnt, bisher unter der Behandlung mit Reserpin und Alphanomethyldopa be-

obachtet. Diese Erfahrungen lassen sich mit biochemischen Hypothesen über die Genese der Depression vereinen. Sowohl Reserpin als auch Alphamethyldopa führen, wenn auch auf unterschiedlichen Wegen, zu einer verminderten Neurotransmitterwirkung an den zentralen Synapsen, wie sie auch in den biochemischen Hypothesen über die Entstehung depressiver Verstimmung angenommen wird. Über depressive Reaktionen unter Behandlung mit Saluretica sind uns, soweit sie nicht eine Erklärung in eindeutigen Elektrolytstörungen finden, keine Arbeiten bekannt. Diese Substanzen sind in unserem Zusammenhang auch von geringerem Interesse, da sie einerseits in der Hypertoniebehandlung kaum noch allein Anwendung finden, andererseits ihr Angriffspunkt in der Peripherie gesehen wird (Sturm, 1968). Von größerem Interesse erscheint dagegen das Antihypertensivum Clonidin. Abgesehen von einer passageren Sedierung und gelegentlich auftretenden Schlafstörungen wurden keine wesentlichen psychischen Nebenwirkungen, insbesondere keine Depressionen bei der Behandlung mit diesem Präparat beobachtet (Kobinger u. Walland, 1967; Sturm, 1968). Im Gegensatz zu Reserpin werden durch Clonidin keine Veränderungen im Katecholamingehalt von Herz, Milz und Gehirn bewirkt. Die Ausscheidung der Vanillinmandelsäure (VMS) soll sogar unter Clonidin zunehmen, während für die Depression eine Abnahme der VMS-Ausscheidung berichtet wurde (v. Scheja u. Sturm, 1968). Tierexperimente lassen vermuten, daß Clonidin zentrale Noradrenalin-Rezeptoren stimuliert (Andén, 1970).

Es gibt also gute biochemische Gründe für die Annahme einer durch Reserpin bedingten Depression, während die bisherigen Befunde eher gegen eine solche Wirkung beim Clonidin sprechen. Die bisher vorliegenden klinischen Beobachtungen sind jedoch nicht eindeutig. Meist handelt es sich um kasuistische Berichte und post hoc-Untersuchungen. Eine psychiatrische Anamnese wurde selten erhoben, eine quantitative Erfassung der depressiven Verstimmung nie durchgeführt. Diese methodischen Mängel stellten die Grundlage zahlreicher Einwände gegen die These reserpininduzierter Depressionen dar:

1. Handelt es sich wirklich um pharmakogene Depressionen oder liegt eine zufällige Koinzidenz von endogener depressiver Phase und antihypertensiver Behandlung vor?

2. Wird durch die Koinzidenz von Zerebralsklerose und Hypertonie auf der einen, Hypertonie und Reserpinbehandlung auf der anderen Seite nicht eine pharmakogene Depression vorgetäuscht, wo es sich in Wirklichkeit um eine exogene Depression auf dem Boden einer Arteriosklerose handelt?

3. Wird die höhere Depressivitätsquote von Hypertonikern nicht fälschlich auf das Pharmakon zurückgeführt?

4. Beruhen die Erfahrungen über depressive Reaktionen unter Reserpinbehandlung evtl. auf der früher geübten höheren Dosierung des Pharmakon?

Da diese und weitere Fragen, wie die nach der Geschlechtsspezifität der depressiogenen Wirkung, nur durch prospektive Studien geklärt werden können, untersuchten wir die depressiogene Wirkung der Antihypertensiva Reserpin und Clonidin im Vergleich zu Placebo mit Methoden, die depressive Stimmungsverschiebungen auch im subklinischen Bereich quantitativ erfassen. Clonidin wurde dabei bewußt als Vergleichspräparat gewählt, weil die vorliegenden biochemischen Befunde eine solche Wirkung, im Gegensatz zum Reserpin, nicht erwarten lassen.

### Methodik

1. *Patientengut.* Untersucht wurden insgesamt 180 Patienten aus den inneren Abteilungen des Städtischen Krankenhauses München-Oberföhring, der Stiftsklinik Augustinum in München, des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing, des Klinikums rechts der Isar, München, und der LVA-Kreislaufklinik Höhenried. Eine besondere Auswahl wurde nicht getroffen, ausgeschlossen wurden lediglich Patienten mit schwerer zerebraler Schädigung, die nicht in der Lage waren, die angewandten Fragebögen auszufüllen. 160 von diesen Patienten wurden wegen einer Hypertonie, 20 wegen anderer Erkrankungen stationär behandelt.

2. *Behandlung.* 80 Patienten wurden mit Reserpin (0,05–0,5 mg/die), 40 mit Clonidin (0,15–1,0 mg/die) behandelt. 40 Patienten erhielten Placebo. Der untersuchte Behandlungszeitraum betrug  $30 \pm 4$  Tage.

3. *Befunderhebung.* Vor Beginn der Behandlung wurden eigen- und familienanamnestische Daten mit besonderer Berücksichtigung solcher Faktoren erhoben, die für Hypertonie oder psychische Erkrankungen relevant sind. Die Hypertonie wurde in zwei Schweregrade eingeteilt:

Leichte Hypertonie: diastolischer Blutdruck unter 110 mm Hg, Fundus hypertonicus nicht über II, keine Organkomplikationen.

Schwere Hypertonie: diastolischer Blutdruck über 110 mm Hg, Fundus hypertonicus über III, objektiv nachweisbare Organkomplikationen.

Um einen Eindruck vom Grad einer evtl. vorliegenden zerebralen Gefäßsklerose zu gewinnen, wurde aufgrund verschiedener klinischer Daten (Blutdruckamplitude, Sklerose der Augenhintergrundgefäße, Diabetes mellitus, Röntgenbefund der Aorta und der peripheren Arterien, Angina pectoris bzw. Herzinfarkt, apoplektische Insulte, nachgewiesene Gefäßverschlüsse) ein Skleroseindex bestimmt. Bei einer Spannweite des Index von 0–17 wurden als Nichtsklerotiker Patienten mit einem Index bis zu 2, als Sklerotiker Patienten mit einem Index über 10 definiert.

Die Stimmungslage wurde vor der Behandlung und am  $30. \pm 4$ . Behandlungstag erfaßt. Dabei wurden eine Fremdbeurteilungsskala, nämlich die Rating scale for depression nach Hamilton (1960) und zwei Selbstbeurteilungsbögen, die Befindlichkeitsskala nach v. Zerssen (1970) und die Depressionsskala nach Zimmermann (1970) angewandt. Alle verwandten Skalen gestatten eine quantitative Einschätzung der Depressivität und haben sich bei psychiatrischen und allgemein-medizinischen Fragestellungen bewährt (Schwarz und Strian, 1972).

4. *Statistik.* Die statistische Prüfung der Ergebnisse erfolgte mit nichtparametrischen Verfahren. Angewandt wurden der U-Test nach Wilcoxon, Mann u. Wittney im Vergleich zweier unabhängiger Stichproben und der Vierfeldertest.

### Ergebnisse

1. Die Depressivitätsscores der verschiedenen untersuchten Gruppen (Nicht-Hypertoniker, Hypertoniker unter Placebo, Reserpin und Clonidin) zeigten bei Beginn der Untersuchung keine signifikanten Differenzen.

2. Eindeutige klinisch-manifeste Depressionen wurden bei 8 Patienten beobachtet, die mit Reserpin behandelt worden waren. Bei allen fand sich eine Zunahme des Depressivitätsscores um mehr als 25 Punkte (Bereich 0–56). Bei den mit Clonidin und Placebo behandelten Patienten, sowie bei der Kontrollgruppe der Nicht-Hypertoniker traten keine klinischen Depressionen auf.

3. Bei allen Behandlungsgruppen konnte eine Abnahme des Depressivitätsscores, d.h. eine Besserung der Befindlichkeit beobachtet werden. Diese Befindlichkeitsverschiebung ist jedoch unterschiedlich ausgeprägt. Während unter Clonidin und Placebo eine deutliche Stimmungsaufhellung beobachtet werden kann, ändert sich die Befindlichkeit der Reserpinbehandelten nur geringfügig. Die unterschiedliche Reaktion auf Clonidin bzw. Placebo auf der einen, Reserpin auf der anderen Seite ist statistisch hochsignifikant ( $P < 0,005$ ) (Abb. 1). Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Befindlichkeit der Clonidin- und Placebogruppe läßt sich nicht sichern. Die Besserung des somatischen Befundes war bei allen Gruppen gleichwertig.

4. Geschlechtsunterschiede konnten statistisch nicht gesichert werden. Die Reaktionsbreite lag jedoch bei den Frauen wesentlich höher als bei den Männern, so daß sich eine Häufung von Extremreaktionen im Vierfeldertest nachweisen ließ ( $P < 0,005$ ).

5. Deutliche Unterschiede ergaben sich beim Vergleich verschiedener Schweregrade der Hypertonie. Patienten mit schwerer Hypertonie zeigten unter Reserpinbehandlung geringere depressive Tendenzen als Patienten mit leichtem Hochdruck ( $P < 0,003$ ) (Abb. 2).

6. Ein Einfluß der Reserpindosis auf die Befindlichkeit (Vergleich reserpinbehandelter Patienten mit einer Tagesdosis  $< 2$  mg mit Patienten, die mit einer Dosis  $> 2$  mg behandelt wurden) ließ sich statistisch nicht verifizieren. Auch der Einfluß der Behandlungsdauer mit Reserpin (Vergleich von Patienten, die Reserpin bereits länger als  $\frac{1}{4}$  Jahr erhielten, mit solchen, die erst nach der Aufnahme mit Reserpin behandelt wurden) ließ sich nicht sichern.

7. Dauer der Hypertonie (Vergleich  $< 5$  Jahre gegen  $> 5$  Jahre), Alter der Patienten und Skleroseindex hatten keinen nachweisbaren Einfluß auf die Stimmungslage. Zwischen placebobehandelten Hypertonikern und nichthypertonischen Patienten konnten keine Unterschiede bezüglich der Stimmungslage gefunden werden.

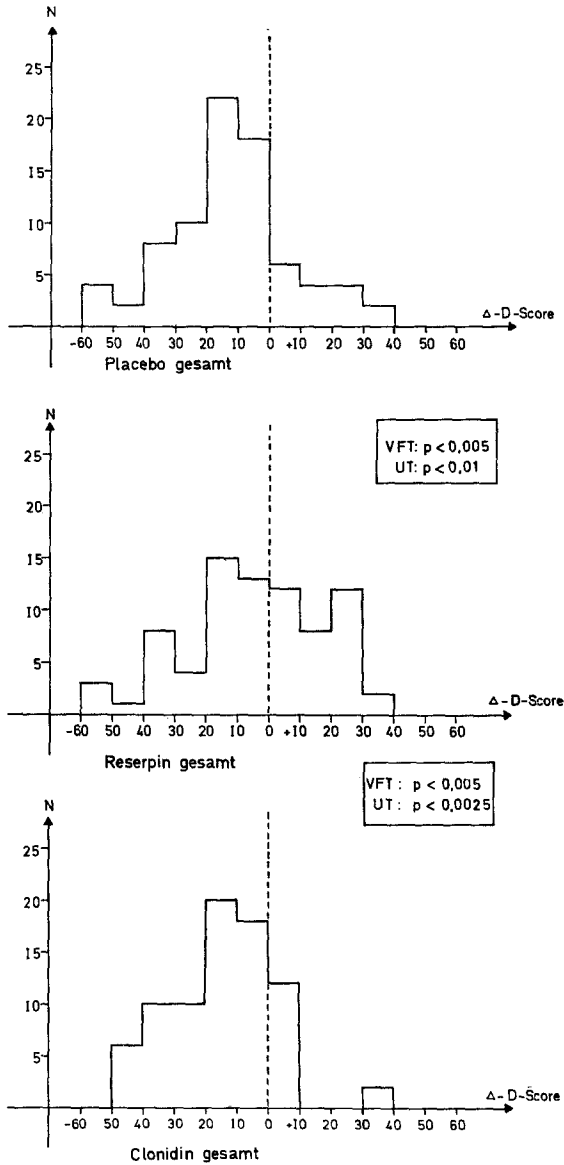


Abb.1. Änderung der Befindlichkeit (Δ-D-Score) im Verlauf einer 4wöchigen Behandlung mit Placebo ( $n = 40$ ), Reserpin ( $n = 80$ ) und Clonidin ( $n = 40$ )

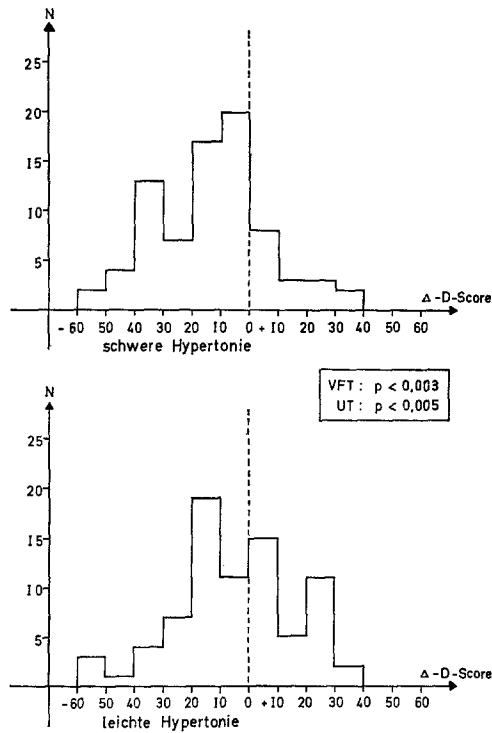


Abb. 2. Änderung der Befindlichkeit bei leichter und schwerer Hypertonie ( $\Delta$ -D-Score) im Verlauf einer 4wöchigen Behandlung mit Reserpin ( $n = 80$ )

### Diskussion

Die Untersuchungen zeigten bei 10% der mit Reserpin, dagegen bei keinem der mit Clonidin oder Placebo behandelten Patienten klinisch depressive Reaktionen. Der Befund entspricht den bisherigen kasuistischen Mitteilungen, in denen eine Häufigkeit bis zu 15% (Coppen, 1967) angegeben wird. Bei genauerer Überprüfung ergeben sich jedoch dieselben Einwände, die auch gegen die in der Literatur niedergelegten kasuistischen Berichte erhoben wurden. 2 Patienten befanden sich in moribundem Zustand. 3 Patienten waren über 70 Jahre alt und boten deutliche Hinweise auf eine zerebrale Gefäßsklerose. Bei den übrigen 3 Patienten handelt es sich um Frauen in den Jahren des beginnenden Klimakteriums. Ein Rückschluß von diesen Beobachtungen auf eine pharmakogene Induktion der depressiven Reaktionen dürfte deshalb fragwürdig sein. Die möglichen Einwände können jedoch durch den in unserem Untersuchungsplan durchgeführten Vergleich von Vor- und Nachbehandlungsstatus

und die Anwendung standardisierter Erhebungsmethoden überprüft werden:

1. Nachdem die verschiedenen behandelten Gruppen bei Beginn der Behandlung keine Unterschiede in der Befindlichkeit aufwiesen, solche Differenzen vielmehr erst unter der Behandlung zutage traten, ist eine Koinzidenz von Hypertonie und depressiver Phase unwahrscheinlich. Auch für eine persönlichkeitspezifische Depressivität von Hypertonikern findet sich in unserem Untersuchungsgut kein Anhalt, da die Depressivitätsscores der nicht-hypertonischen Patienten im selben Bereich wie die der Hypertoniker liegen. Eine verstärkte Ansprechbarkeit von Hypertonikern auf evtl. depressiogene Wirkungen des Reserpins kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, da die nicht hypertontischen Patienten nicht mit Reserpin behandelt wurden.

2. Bei allen Patientengruppen kam es zu einer Abnahme des mittleren Depressivitätsscores, d.h. insgesamt zu einer Stimmungsaufhellung. Dieses Ergebnis scheint unserer Hypothese entgegenzustehen. Man muß dabei aber berücksichtigen, daß die bei allen Gruppen nachzuweisende Besserung des körperlichen Befundes für sich genommen bereits zu einer Stimmungsverbesserung führen sollte. Entscheidend ist vor allem, daß dieser stimmungsaufhellende Effekt der Behandlung sich bei den reserpinbehandelten Patienten nur geringfügig auswirkt. Die Abnahme der Depressivitätsscores unter Reserpin ist wesentlich geringer als die unter Clonidin bzw. Placebo beobachtete. Da der Behandlungseffekt unter Clonidin bzw. Reserpin keine Unterschiede aufweist, und da auf der anderen Seite die Ausgangsbefindlichkeit bei allen Gruppen gleich war, dürfen wir annehmen, daß Reserpin in der Tat eine depressiogene Wirkung entfaltet, die dem stimmungsaufhellenden Effekt der körperlichen Besserung entgegengerichtet ist.

3. In früheren Beobachtungen über reserpininduzierte Depressionen (Kass u. Brown, 1955; Ayd, 1966) waren relativ hohe Reserpindosen verabfolgt worden, wie sie heute kaum noch in der Hypertoniebehandlung Anwendung finden. Gegen die Annahme einer reserpininduzierten Depression wurde deshalb auch die hohe Dosierung ins Feld geführt. Nach unseren Befunden ist eine Dosisabhängigkeit der depressiogenen Auswirkung des Reserpins jedoch nicht anzunehmen.

4. Das Auftreten von Depressionen unter Reserpinbehandlung wurde verschiedentlich mit der Behandlungsdauer in Zusammenhang gebracht (Ayd, 1958; Coppen, 1969). Diese Auffassung konnte durch unsere Beobachtungen nicht bestätigt werden. Zwischen Patienten die bereits seit längerer Zeit (mehr als 3 Monate) mit Reserpin behandelt worden waren und nicht vorbehandelten Patienten fand sich kein Unterschied in den Depressionsscores. Auch die anderen Faktoren, die für die unter Reserpin beobachteten Depressionen verantwortlich gemacht wurden, wie Alter



oder das Ausmaß der zerebralen Gefäßsklerose konnten durch unsere Untersuchungen als relevante Faktoren ausgeschlossen werden. Damit dürfte erwiesen sein, daß die unter Reserpin beobachteten Depressionen in Übereinstimmung mit den Schlußfolgerungen, die sich aus biochemischen Überlegungen ergeben, tatsächlich medikamentbedingt sind.

5. Eine spezifisch thymoleptische Wirkung von Clonidin ist aus unseren Befunden nicht abzuleiten, nachdem die Befindlichkeitsveränderungen unter Clonidin und Placebo sich nicht unterscheiden. Dagegen zeigen die Befunde deutlich, daß Clonidin keine depressiogenen Auswirkungen hat.

### Literatur

- Andén, N. E., Corrodi, H., Fuxe, K., Hökfelt, B., Hökfelt, T., Rydin, C., Svensson, T.: Evidence for a central noradrenaline receptor stimulation by clonidine. *Life Sci.* **9**, 513—523 (1970)
- Ayd, F. J.: Drug induced depression—fact or fallacy? *N.Y. St. J. Med.* **58**, 354 (1958)
- Brücke, D. F. Th., Hornykiewicz, O.: *Pharmakologie der Psychopharmaka*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966
- Coppen, A. J.: The biochemistry of affective disorders. *Brit. J. Psychiat.* **113**, 1237—1264 (1967)
- Coppen, A. J.: Defects in monoamine-metabolism and their possible importance in the pathogenesis of depressive syndroms. *Psychiat. Neurol. Neurochir. (Amst.)* **72**, 173—180 (1969)
- Graff, Ch., Katzenstein, A.: Zu ätiopathogenetischen und therapeutischen Aspekten der arteriellen Hypertoniekrankheit. *Z. ges. inn. Med.* **24**, 21—24 (1969)
- Jensen, K.: Depressions in patients treated with reserpine for arterial hypertension. *Acta psychiat. scand.* **33**, 195 (1959)
- Hamilton, M. A.: Rating scale for depression. *J. Neurol. Neurochir. Psychiat.* **23**, 56—62 (1960)
- Kass, I., Brown, E.: Treatment of hypertensive patients with rauwolfia compounds and reserpine. *J. Amer. med. Ass.* **159**, 1513—1516 (1955)
- Kielholz, P.: *Diagnose und Therapie der Depression für den Praktiker*. München: J. F. Lehmanns 1966
- Kobinger, W., Walland, A.: Kreislaufuntersuchungen mit Catapresan. *Arzneimittel-Forsch. (Drug Res)* **17**, 292—300 (1967)
- Maekawa, M.: The role of catechoamines in the pathogenesis of hypertension. *Jap. Circulat. J.* **30**, 162—166 (1966)
- Matussek, N.: Neurobiologie und Depression. *Med. Mschr.* **20**, 109—112 (1966)
- Matussek, N.: Die Catecholamin- und Serotoninhypothese der Depression. „Das depressive Syndrom.“ Hrsg.: R. Hippus. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1969
- Michel, D.: Klinik und Differentialdiagnose des Hochdrucks. *Herz und Kreislauf* **4**, 161—166 (1970)
- Michel, D.: Depressive Reaktionen unter antihypertensiver Behandlung. *Med. Diss.* München 1973
- Pfeiffer, W.: Depression durch Mangel an Transmittersubstanzen. *Dtsch. Ärztebl.* **46**, 2613 (1968)
- Scheja, v. H., Sturm, A.: Untersuchungen und Wirkungsmechanismen des 2-(2,6-dichlorphenylamino)-2-imidazolin-HCl (Catapresan). *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **74**, 559—562 (1968)

- Schroetter, v. H.: Über die psychischen Auswirkungen hochdosierter und langdauernder Serpasilmedikation. *M Schr. Psychiat. Neurol.* **132**, 5—6 (1956)
- Sturm, A., Jr.: Fortschritte in der Therapie der essentiellen Hypertonie. *Med. Welt* **14**, 849—856 (1968)
- Tellenbach, H.: *Melancholie*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1961
- Schwarz, D., Strian, F.: Psychometrische Untersuchungen zur Befindlichkeit psychiatrischer und intern-medizinischer Patienten. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **216**, 70—81 (1972)
- Zerssen, D. v., Koeller, D. M., Rey, E. R.: Die prämorbidie Persönlichkeit von endogenen Depressiven. *Confin. psychiat. (Basel)* **13**, 156—179 (1970)
- Zerssen, D. v., Koeller, D. M., Rey, E. R.: Die Befindlichkeitsskala (B-S) — ein einfaches Instrument zur Objektivierung von Befindlichkeitsstörungen, insbesondere im Rahmen von Längsschnittuntersuchungen. *Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.)* **20**, 915—918 (1970)
- Zimmermann, J.: Die Messung und Differenzierung von paranoiden und depressiven Tendenzen mit einem item- und faktorenanalysierten Selbstbeurteilungsfragebogen. *Med. Diss., München* 1970

Dr. D. Schwarz  
Max-Planck-Institut für Psychiatrie  
D-8000 München 40  
Kraepelinstraße 10  
Bundesrepublik Deutschland