

## Ergebnisse eines offenen und eines Doppelblindversuches von Nomifensin im Vergleich zu Imipramin

J. Angst, Martha Koukkou, Marianne Bleuler-Herzog und H. Martens

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Forschungsdirektion

Eingegangen am 20. Mai 1974

### Results of an Open and a Double-Blind Study of Nomifensin in Comparison to Imipramin

*Summary.* In an open study 20 depressive patients were treated with Nomifensin in daily doses of 50—100 mg. In a double-blind study, 15 depressive patients were treated with Nomifensin (150 mg/die) and 15 with Imipramin (150 mg/die). Treatment was continued for a maximum period of 30 days. The patients tolerated both substances well and side effects were observed only infrequently.

Both substances had a significant antidepressive effect. The therapeutic profile of Nomifensin and Imipramin demonstrated no significant differences. In a symptom-by-symptom analysis, initial effects of Nomifensin were observed on day 10; there was almost no difference on day 20, and on day 30 Imipramin showed a trend toward a better therapeutic effect. However, this last observation is based on a small number of cases. In an analysis based on AMP-Syndromes, both substances were found to have the identical antidepressive effect on the following AMP-Syndromes: Apathy, Somatic-depressive S., Retarded-depressive S., Hypochondriasis, and Psycho-organic S. The onset of a therapeutic effect was equally quick with both drugs, and as a rule it became significant after day 10.

Thus both substances can be considered as efficient antidepressive drugs.

*Key words:* Imipramin — Nomifensin — Depression — Antidepressants — Drugs.

*Zusammenfassung.* In einer offenen Studie wurden 20 Depressive mit täglich 50—100 mg Nomifensin und in einem anschließenden Doppelblindversuch je 15 depressive Patienten mit 150 mg Nomifensin oder 150 mg Imipramin behandelt. Die Behandlung dauerte maximal 30 Tage. Beide Präparate wurden gut vertragen, vegetative Nebenwirkungen traten nur in geringerem Maße auf.

Beide Substanzen haben eine gesicherte antidepressive Wirkung. Die Wirkungsprofile von Nomifensin und Imipramin lassen sich statistisch nicht voneinander unterscheiden. Bei der Analyse auf Symptomebene ist der Wirkungseintritt von Nomifensin schon am 10. Behandlungstag nachweisbar; am 20. Tag unterscheiden sich die Präparate kaum, und am 30. Tag deutet sich eine bessere Wirkung von Imipramin an; diese letzte Aussage wird aber durch die kleine Fallzahl in ihrer Bedeutung eingeschränkt. Beide Substanzen zeigen eine identische antidepressive Wirkung auf folgende AMP-Syndrome: apathisches Syndrom, somatisch-depressives Syndrom, gehemmt-depressives Syndrom, hypochondrisches Syndrom und

psychoorganisches Syndrom. Der Wirkungseintritt ist gleich rasch und in der Regel nach 10 Behandlungstagen statistisch signifikant.

Beide Substanzen dürfen als wirkungsvolle Antidepressiva bezeichnet werden.

*Schlüsselwörter:* Imipramin — Nomifensin — Depression — Antidepressiva — Drogen.

## 1. Einleitung

HOE 36984 (Nomifensin) ist eine synthetische Substanz, die auf das Zentralnervensystem anregend wirkt. Chemisch handelt es sich um das 8-Amino-2-methyl-4-Phenyl-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-Hydrogenmaleinat.

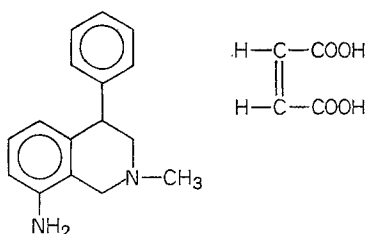


Abb. 1

Substanzen dieser Stoffklasse fanden bisher in der Psychopharmakologie keine Verwendung. Im Tierversuch ähnelt Nomifensin anderen Antidepressiva:

a) Beeinflussung der Reserpin-Wirkung: Nomifensin verursacht bei Ratten eine Zunahme der motorischen Aktivität, Abnahme der Katonie (antikataleptischer Effekt) und Abnahme der Reserpin-Ptosis. Bei Mäusen wird die Reserpin-Hypothermie beeinflusst. Bei Katzen wird das Reserpin-Syndrom durch Nomifensin durchbrochen, abgekürzt oder aufgehoben.

b) Beeinflussung der Tetrabenazin-Wirkung: Nomifensin zeigt bei Mäusen eine deutliche antikataleptische Wirkung und bei Experimenten mit trainierten Ratten (operant-behaviour) eine weitgehende Abschwächung der Tetrabenazin-Wirkung.

c) Beeinflussung von Narkosen: Nomifensin beeinflusst bei Mäusen die Hexobarbital- und Alkohol-Narkose nicht (Hoffmann *et al.*, 1971).

Ziel der klinischen Untersuchung war die Überprüfung der antidepressiven Wirkung und der Nebenwirkungen von Nomifensin an depressiven Patienten. Die allgemeine Pharmakologie der Substanz ließ nur äußerst geringe Nebenwirkungen erwarten.

## 2. Methodik und Stichprobe

In einer offenen Studie wurden 20 Patienten mit Nomifensin und in einem Doppelblindversuch je 15 Patienten mit Nomifensin und Imipramin behandelt.

Tabelle 1. Patienten

	Offene Studie Doppelblind-Studie		
	Nomifensin	Nomifensin	Imipramin
Gesamtzahl	20	15	15
<i>WHO-Diagnose</i>			
295 Depressives Syndrom bei Schizophrenie	4	4	2
296 Depression (MDP)	12	6	9
298 Reaktive und Symptomatische Depression	1	2	—
300.4 Neurotische Depression	3	3	3
Durchschnittsalter	52 ± 15,5	58,2 ± 10,9	46,6 ± 11,5
Geschlechtsverteilung männlich/weiblich	7/13	4/11	5/10

Für die beiden Prüfungen wurden frisch hospitalisierte schwer depressive Patienten ausgewählt.

Die Patienten wurden an den Behandlungstagen 0, 10, 20 und 30 untersucht. Zur Dokumentation wurde das AMP-System (Angst *et al.*, 1969) verwendet, wobei 135 psychische und 55 somatische Symptome auf Vorhandensein und Ausprägungsgrad geprüft wurden. Der psychopathologische Status wurde außerdem mit der Hamilton-Skala dokumentiert. Weiter wurde bei der Doppelblindstudie global der Schweregrad des Zustandsbildes geschätzt. An den Tagen 0, 15 und 30 wurden Gewicht, Blutsenkung, Differentialblutbild, Leber- und Nierenfunktion sowie Urin kontrolliert.

Durchschnittsalter, Geschlechtsverteilung und Diagnosen sind in Tab.1 zusammengestellt.

### 3. Medikation und Behandlungsdauer

Die Tagesdosis in der offenen Studie betrug ca. 80 mg per os, in der Doppelblindstudie mehr als 150 mg per os. Die Durchschnittswerte für den 10., 20. und 30. Tag sind in Tab.2 angegeben.

Tabelle 2. Tagesdosis in Milligramm und Behandlungsdauer

Tag	Offene Studie			Doppelblindstudie					
	Nomifensin			Nomifensin			Imipramin		
	N	$\bar{x}$	SD	N	$\bar{x}$	SD	N	$\bar{x}$	SD
10	20	73,8	19,0	15	163,3	22,8	15	163,3	35,1
20	9	80,6	27,3	14	167,8	24,8	14	157,1	33,1
30	8	81,3	29,1	9	177,7	26,3	10	155,0	28,3

Auf eine Zusatzmedikation wurde verzichtet; als Schlafmittel diente bei Bedarf Chloralhydrat.

Als Behandlungsdauer waren in beiden Studien 20 Tage vorgesehen. In der offenen Studie mußte bei neun Patienten zwischen dem 10. und 20. Tag die Behandlung wegen ungenügender klinischer Wirkung abgebrochen werden, in zwei Fällen aus nicht medizinischen Gründen. In der höher dosierten Doppelblindstudie mußte nur bei je einem Patienten der Nomifensin- und Imipramin-Gruppe die Behandlung wegen ungenügender Wirkung zwischen dem 10. und 20. Tag abgebrochen werden. Patienten, die vor dem 10. Tag ausfielen (wobei mangelnder Behandlungserfolg mitberücksichtigt blieb), wurden ersetzt. In der Nomifensin-Gruppe des Doppelblindversuches mußten so vier und in der Imipramin-Gruppe zwei Patienten ersetzt werden.

#### 4. Globale Behandlungsergebnisse

Der globale Behandlungserfolg nach 20 und 30 Tagen ist in Tab. 3 dargestellt. Es ergibt sich keine deutliche Wirkungsdifferenz zwischen Nomifensin und Imipramin. Wie Tab. 3 zeigt, fand sich nach 30tägiger Behandlung ein Trend zu einer besseren Wirksamkeit von Imipramin. Bei der Überprüfung mit dem Chi-Quadrat-Test ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Nomifensin und Imipramin. Unterschiede in Arbeitsfähigkeit und Entlassungsfähigkeit am 20. Tag bestanden ebenfalls nicht.

Tabelle 3. Globale Resultate (Zahlen in Klammern beziehen sich auf Fälle mit einer kurzen Behandlung)

Tag	Offene Studie		Doppelblindstudie			
	Nomifensin		Nomifensin		Imipramin	
	20 N	30 N	20 N	30 N	20 N	30 N
symptomfrei	3	2 (1)	1	3 (1)	1	3
deutlich besser	2 (1)	2	6	2 (2)	6	4
gering besser	2 (2)	2	1	1	4	2 (1)
nicht besser	2 (7)	2	4 (1)	1 (1)	3	— (2)
schlechter	— (1)	—	2	2 (1)	— (1)	1 (1)
Summe <i>N</i>	9 (+11)	8 (+1)	14 (+1)	9 (+5)	14 (+1)	10 (+4)

#### 5. Behandlungsverlauf gemessen mit der Hamilton-Skala

Angewendet wurde die erweiterte Form der Hamilton-Skala mit 24 Merkmalen. Nur das globale Score wurde berücksichtigt; die Kurven-

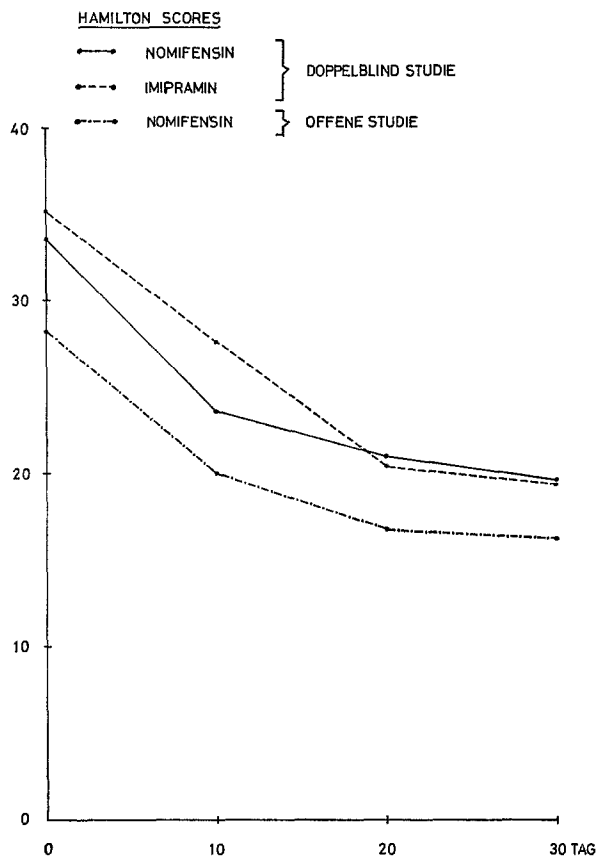


Abb.2. Globale Hamilton-Scores für Nomifensin in der offenen Studie und Nomifensin und Imipramin im Doppelblindversuch

verläufe in den beiden Versuchen sind in Abb.2 wiedergegeben. Abb.2 zeigt etwa gleiche Ausgangswerte für die beiden Gruppen des Doppelblindversuches, und niedrigere Werte für die offene Studie. Dies mag einem tatsächlich leicht unterschiedlichen Ausgangsmaterial entsprechen oder auch durch den anderen Bewerter bedingt sein. Wichtig erscheint, daß der Kurvenverlauf, wenn auch auf der Y-Achse verschoben, etwa den Verläufen in der Doppelblindstudie entspricht. In der offenen Studie und im Doppelblindversuch zeigt sich anhand der Hamilton-Scores eine statistisch gesicherte Besserung. Im Doppelblindversuch zeigt sich ein Trend zu einer etwas besseren Wirkung von Imipramin, die jedoch statistisch nicht signifikant ist (*t*-Test gegenüber dem Ausgangsbefund).

## 6. Veränderung der Symptomatik

Die Symptomatik wurde an den Kontrolltagen anhand eines unstrukturierten Interviews mit dem AMP-System dokumentiert. Jedes beurteilbare Symptom wird danach je nach Ausprägung bewertet als: fraglich, leicht, mittel oder schwer vorhanden. Für jedes Symptom wurde an den Kontrolltagen 0, 10, 20 und 30 die Größe der Ausprägungskoeffizienten und die Signifikanz der Vierfeldertests für Alternativdaten unter Berücksichtigung der Graduierung (0–3) berechnet. Der Ausprägungskoeffizient beschreibt die Beziehung zwischen dem empirischen Punktescore und dem maximal möglichen. Daher bildet er ein Maß für Häufigkeit und gleichzeitig Ausprägung eines Symptoms im Kollektiv und ermöglicht ein differenziertes Bild der Symptomveränderungen im Laufe der Studie (Tab. 4).

Tab. 5 zeigt das Resultat der Signifikanzberechnung für die Änderungen des Ausprägungsgrades des Symptoms an den Kontrolltagen 10, 20 und 30 gegenüber dem Tag 0. Tab. 5 enthält nur diejenigen Symptome, die an irgend einem Kontrolltag bei mindestens 50% der Patienten vorhanden waren oder die trotz verminderter Repräsentanz wichtig sind, z. B. eventuelle Nebenwirkungen. Wegen der verhältnismäßig kleinen Zahl der untersuchten Fälle wurden Signifikanzniveaus ab  $P \leq 0,10$  dargestellt. Die Betrachtung der Tab. 5 läßt erkennen, daß die Symptome, die sich an den Kontrolltagen signifikant gegenüber Tag 0 geändert haben, mit der Zeit zunehmen. Wenn nur psychische Symptome berücksichtigt werden, die sich mit einer Signifikanz von  $P \leq 0,05$  geändert haben, so finden wir, daß sich an den Kontrolltagen 10, 20 und 30 unter Nomifensin 8 bzw. 17, bzw. 7 Symptome änderten, während sich unter Imipramin 4, bzw. 15, bzw. 15 signifikant geändert haben. Es deutet sich also eine initial bessere Wirkung des Nomifensin an, während nach 20 Tagen kein Unterschied besteht und nach 30 Tagen Imipramin eher eine bessere Wirkung zeigt.

Bei einem statistischen Vergleich der Resultate der offenen Studie mit den Resultaten der Doppelblindstudie wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden (Chi-Quadrat-Test).

Im einzelnen zeigt sich, daß am 10. Tag die Wirkung von Nomifensin etwas breiter ist als die von Imipramin. Nomifensin beeinflußt besonders günstig die Störungen der Konzentration und Merkfähigkeit, Verlangsamung und Einengung des Denkens, Gefühl der Gefühlosigkeit und Störungen der Vitalgefühle, ängstliche und innerlich unruhige Verfassung und Antriebsarmut. Nomifensin beeinflußt nach 10 Tagen weniger stark als Imipramin die Symptome ratlos und deprimiert. Imipramin wirkt außerdem auf Hoffnungslosigkeit, Verzweiflung, Insuffizienzgefühle, Antriebshemmung, Suicidtendenzen und Einschlafstörungen.

Tabelle 4

Tage Anzahl Patienten	Impiramin				Nomifensin			
	0 15	10 15	20 14	30 10	0 15	10 15	20 14	30 9
<i>Merkmal</i>								
Konzentrationsstörungen	0,42	0,38	0,21	0,16	0,50	0,31	0,23	0,14
Merkfähigkeitstörungen	0,23	0,14	0,02	0,00	0,31	0,16	0,09	0,07
gehemmt	0,26	0,24	0,11	0,03	0,24	0,22	0,90	0,03
verlangsamt	0,46	0,40	0,16	0,10	0,40	0,26	0,14	0,07
eingengt	0,44	0,40	0,23	0,13	0,51	0,31	0,21	0,22
ratlos	0,75	0,48	0,28	0,16	0,77	0,44	0,33	0,33
gefühlsverarmt/affektarm	0,40	0,31	0,14	0,06	0,11	0,11	0,09	0,00
Gefühl der Gefühlslosigkeit	0,33	0,28	0,07	0,06	0,17	0,02	0,07	0,07
Störung der Vitalgefühle	0,57	0,40	0,28	0,13	0,51	0,31	0,31	0,18
deprimiert/traurig	0,88	0,57	0,40	0,26	0,82	0,60	0,47	0,44
hoffnungslos/verzweifelt	0,71	0,44	0,23	0,13	0,60	0,42	0,26	0,37
ängstlich	0,55	0,44	0,23	0,10	0,62	0,37	0,23	0,37
innerlich unruhig	0,48	0,44	0,26	0,10	0,60	0,37	0,26	0,22
klagsam/jammerig	0,33	0,22	0,21	0,10	0,22	0,13	0,07	0,14
Insuffizienzgefühl	0,57	0,40	0,31	0,23	0,60	0,42	0,26	0,18
Schuldgefühl	0,37	0,28	0,23	0,13	0,55	0,42	0,38	0,29
antriebsarm	0,55	0,44	0,26	0,20	0,64	0,40	0,26	0,22
antriebsgehemmt	0,26	0,08	0,09	0,06	0,31	0,22	0,19	0,07
abends besser	0,15	0,06	0,09	0,13	0,31	0,11	0,04	0,03
Kontakt vermindert	0,51	0,48	0,31	0,13	0,42	0,35	0,28	0,29
Krankheitsgefühl	0,48	0,40	0,23	0,23	0,68	0,55	0,31	0,25
Mangel an								
Krankheitseinsicht	0,35	0,31	0,26	0,13	0,15	0,13	0,07	0,14
Suicidtendenzen	0,48	0,04	0,00	0,10	0,17	0,02	0,07	0,00
Beschäftigung erschwert	0,40	0,31	0,09	0,03	0,33	0,26	0,09	0,29
Einschlafstörungen	0,57	0,33	0,19	0,13	0,44	0,22	0,14	0,14
Durchschlafstörungen	0,64	0,40	0,23	0,23	0,55	0,28	0,16	0,29
Verkürzung der Schlafdauer	0,55	0,35	0,23	0,20	0,51	0,35	0,11	0,07
Müdigkeit	0,31	0,15	0,09	0,06	0,31	0,13	0,11	0,03
Appetit vermindert	0,62	0,37	0,23	0,13	0,51	0,28	0,23	0,18
Durst vermehrt	0,06	0,22	0,26	0,13	0,13	0,11	0,11	0,18
Mundtrockenheit	0,17	0,37	0,45	0,20	0,11	0,15	0,16	0,25
Obstipation	0,31	0,26	0,23	0,26	0,37	0,26	0,26	0,22
Frösteln	0,00	0,02	0,02	0,03	0,02	0,08	0,04	0,00
Schwitzen	0,11	0,08	0,11	0,13	0,04	0,08	0,14	0,33
feinschlägiger Tremor	0,02	0,08	0,11	0,13	0,08	0,11	0,09	0,03

Tabelle 5. Signifikanz der Veränderung einzelner Symptome an den Kontrolltagen im Vergleich mit Tag 0

Tage	Doppelblindstudie					
	Nomifensin			Imipramin		
	10	20	30	10	20	30
<i>Merkmal</i>						
Konzentrationsstörungen	*	**	*		°	*
Merkfähigkeitsstörung	*	*			*	***
gehemmt						
verlangsamt	°	**	*		*	*
eingeeengt	*	**	*			°
ratlos	*	**	*	**	**	*
Gefühl der Gefühlslosigkeit	°				°	°
Störung der Vitalgefühle	*				*	*
deprimiert/traurig	*	*		**	**	**
hoffnungslos/verzweifelt		**		°	**	**
ängstlich	*	**			*	**
innerlich unruhig	*	*				°
Insuffizienzgefühl		*	°	*	*	*
Schuldgefühl						
antriebsarm	°	**	*		*	*
antriebsgehemmt				°	°	
abens besser		*	*			
Kontakt vermindert					*	*
Krankheitsgefühl		*	°		**	*
Suicidtendenzen	°	***	***	**	**	*
Beschäftigung erschwert		*			**	*
Einschlafstörung		*		°	*	°
Durchschlafstörung		*			*	*
Müdigkeit			°			*
Appetit vermindert		°		*	*	**
Durst vermehrt				° ↑	° ↑	
Mundtrockenheit				* ↑	* ↑	
Obstipation		°	°			
Frösteln			***			
Schwitzen						
feinschlägiger Tremor						

*Symbolerklärung.* ° =  $P < 0,10$ ; \* =  $P < 0,05$ ; \*\* =  $P < 0,01$ ; \*\*\* =  $P < 0,001$ ; ↑ = Verschlechterung.

Am 20. Tag zeigen beide Medikamente eine ähnliche Wirksamkeit. Am 30. Tag ergibt sich ein allgemein zugunsten von Imipramin verschobenes Bild; besonders wirksam bessert Imipramin die depressiv-hoffnungslose Stimmung, Ängstlichkeit, Schlafstörungen und Appetitlosigkeit. Die Verlässlichkeit der Aussagen am 30. Tag ist etwas eingeschränkt durch die auf neun bzw. zehn zurückgegangene Zahl der Patienten in den beiden Gruppen.



Bei der Interpretation sind ferner allfällige unterschiedliche Ausgangswerte des Ausprägungsgrades eines Symptomes am Tag 0 zwischen den beiden Versuchsgruppen zu berücksichtigen. Je höher der Ausprägungsgrad vor der Behandlung ist, um so wahrscheinlicher ist die Besserung signifikant nachzuweisen. Bei einer Berücksichtigung des Ausprägungsgrades am Tag 0 ergibt sich folgendes: Die Wirkung beider Präparate auf depressive Denkstörungen (Konzentrationsstörung, Einengung) ist gleich gut. Die Symptome depressiv-traurig und hoffnungslos-verzweifelt wurden durch Imipramin etwas stärker gebessert. Angst, innere Unruhe, Ratlosigkeit und Antriebsarmut wurden durch beide Substanzen günstig beeinflusst.

### 7. Wirkungsvergleich mit Hilfe der AMP-Syndrome

Die Faktoren- und Item-Analyse aller im AMP-System berücksichtigten Symptome führte zur Konstruktion von zwölf Skalen, die klinischen Syndromen entsprechen (Baumann *et al.*, 1974). Die Daten der Doppelblindstudie wurden auf dieser Syndromebene ausgewertet.

Eine Berechnung der unkorrigierten Mittelwerte der zwölf Skalen des AMP-Systems für die beiden Patientengruppen an den Tagen 0, 10, 20 und 30 zeigte, daß die Hauptsyndrome bei beiden Gruppen gleich ausgeprägt sind, nämlich folgende:

Apathisches Syndrom, somatisch-depressives Syndrom, gehemmt-depressives Syndrom, hypochondrisches Syndrom, psychoorganisches Syndrom, vegetatives Syndrom.

Auf Grund einer Varianzanalyse nach Friedman bilden sich, wenn man beide Gruppen getrennt analysiert, die in Tab.6 gezeigten Syndrome signifikant zurück.

Tabelle 6. Wirkung auf AMP-Syndrome (Varianzanalyse nach Friedman)

Syndrome	Nomifensin	Imipramin
Apathisches Syndrom	**	**
somatisch-depressives Syndrom	**	***
katatonies Syndrom	n.s.	*
gehemmt-depressives Syndrom	**	***
hypochondrisches Syndrom	°	**
psychoorganisches Syndrom	**	**

° =  $P < 0,10$ ; \* =  $P < 0,05$ ; \*\* =  $P < 0,01$ ; \*\*\* =  $P < 0,001$ .

Die beiden Präparate sind aufgrund dieser Analyse weitgehend identisch in ihrer Wirkung. Die scheinbar bessere Wirkung von Imipramin auf das katatonie Syndrom ist wahrscheinlich durch den höheren Ausgangswert erklärbar.

Mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben wurde analysiert, an welchem Untersuchungstag sich bereits eine signifikante Besserung einstellte. Es zeigte sich, daß dies fast ausnahmslos am 10. Tag der Fall ist; einzig das hypochondrische Syndrom unter Imipramin und das somatisch-depressive Syndrom unter Nomifensin haben sich erst am 20. Tag signifikant zurückgebildet. Beide Präparate zeigen also auf Syndromebene einen gleich raschen Wirkungseintritt.

Bei einem Vergleich der beiden Medikamentengruppen ergibt die *offene Auswertung* bei einfacher Gegenüberstellung der beiden Gruppen an den verschiedenen Kontrolltagen keinerlei Unterschiede in irgendeiner Dimension (U-Tests, t-Tests). Die Gruppen sind also vor, während und am Ende der Behandlung in ihren Befunden nicht signifikant voneinander zu unterscheiden. Differenzwerte der Skalenwerte zwischen den Untersuchungstagen 10, 20 und 30 gegenüber dem Untersuchungstag 0 (vor der Behandlung) sind ebenfalls für beide Gruppen gleich. Dasselbe gilt für kovarianzanalytische Gegenüberstellungen der beiden Versuchsgruppen an 2 verschiedenen Untersuchungstagen. Eine *geschlossene Auswertung* wurde mit Hilfe einer Zweifach-Kovarianzanalyse durchgeführt, wobei der Ausgangswert vor der Behandlung als Kovariable in die Rechnung einging und alle Dimensionen über die beiden Medikamentengruppen an den Tagen 0, 10, 20 und 30 miteinander verglichen wurden.

Im Längsschnitt bilden sich folgende Syndrome unter den beiden Präparaten auf dem 1%-Niveau signifikant zurück: apathisches Syndrom, somatisch-depressives Syndrom, katatonie Syndrom, gehemmt-depressives Syndrom, hypochondrisches Syndrom, psycho-organisches Syndrom. Es lassen sich keinerlei signifikante Differenzen zwischen den beiden Präparaten und keine Wechselwirkung nachweisen.

Der Vergleich zwischen den beiden Nomifensin-Gruppen aus der offenen Prüfung und der Doppelblindstudie ergab ebenfalls auf Syndromebene keine signifikanten Differenzen.

## 8. Verträglichkeit und somatische Befunde

Die beobachteten globalen, somatischen und psychischen Nebenwirkungen beim Behandlungsabschluß sind in Tab.7 wiedergegeben. Zu bemerken ist die gute Übereinstimmung der Resultate für Nomifensin in der offenen und in der Doppelblindstudie. Im Vergleich mit Imipramin

Tabelle 7. Globale Beurteilung der Nebenwirkungen

	offene-Studie		Doppelblindstudie			
			Nomifensin		Imipramin	
	somatisch	psychisch	somatisch	psychisch	somatisch	psychisch
keine	11	17	8	12	4	13
fraglich	5	2	2	2	2	—
leicht	3	1	4	—	6	—
mittel	1	—	1	—	1	1
schwer	—	—	—	1	2	1
Zahl der Fälle: 20	20		15	15	15	15

deutet sich global eine bessere somatische Verträglichkeit von Nomifensin an.

In der offenen Studie nahm unter Nomifensin der Durst zu und in der Doppelblindstudie nahmen Mundtrockenheit und Durst unter Imipramin zu (Tab. 4 und 5). Andere unter Nomifensin vermehrt beobachtete körperliche Symptome waren: Mundtrockenheit, Frösteln, Schwitzen und feinschlägiger Tremor, jedoch war die Zunahme nicht statistisch signifikant.

Die am Tage 0 und bei Behandlungsabschluß erhobenen laborchemischen Befunde wurden in *t*-Tests für verbundene Stichproben auf Signifikanz der Unterschiede geprüft. In der offenen Studie traten keine signifikanten Unterschiede auf. Beim Doppelblindversuch verursachte das hier höher dosierte Nomifensin eine statistisch signifikante Senkungsbeschleunigung (4,1 mm), Anstieg der segmentkernigen Neutrophilen (+8,30) und der Eosinophilen (+1,6) sowie einen Abfall der Lymphocyten (−10,0) und Erythrocyten (−231 000); Imipramin führte zu einer Erniedrigung des Harnstoffes (−8,29 mg-%).

Die Auswertung der für Nebenwirkungen charakteristischen AMP-Syndromen zeigte bei beiden Medikamenten keine signifikante Veränderung des vegetativen und des neurologischen Syndromes an den Tagen 0, 10, 20 und 30.

### Literatur

- Angst, J., Battegay, R., Bente, D., Berner, P., Broeren, W., Cornu, F., Dick, P., Engelmeier, M. P., Heimann, H., Heinrich, K., Helmchen, H., Hippus, H., Poeldinger, W., Schmidlin, P., Schmitt, W., Weis, P.: Das Dokumentationssystem der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP). *Arzneimittel-Forsch.* **19**, 395—405 (1969)

- Baumann, U.: Zur Validität von Psychopathologie-Skalen. (In Vorbereitung, 1974)
- Hoffmann, I., Erhardt, G., Schmitt, K.: 8-Amino-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline, eine neue Gruppe antidepressiver Psychopharmaka. *Arzneimittel-Forsch.* **21**, 1045 (1971)

Prof. Dr. med. J. Angst  
Psychiatrische Universitätsklinik  
Forschungsdirektion  
Postfach 68  
CH-8029 Zürich  
Schweiz