

## Methodik der Effizienzprüfung in der Psychopharmakologie\*

Pierre Pichot

Clinique des Maladies mentales et de l'Encéphale Université de Paris

Eingegangen am 28. April 1975

### Methodology of Therapeutic Trials in Psychopharmacology

*Summary.* The paper discusses the general methodologic aspects of therapeutic trials in psychopharmacology under three main headings: definition of the concepts of disease, treatment, and healing. In each case, the author discusses the main difficulties, and gives concrete examples. In conclusions, the complexity of the methodologic problems is stressed, but the author considers that the cost of using correct experimental designs is more than balanced by the safety of the statistical conclusions.

*Key words:* Methodology — Psychopharmacology — Therapeutic trials.

*Zusammenfassung.* Die vorgelegte Arbeit behandelt die allgemein methodologischen Aspekte der therapeutischen Versuche in der Psychopharmakologie nach 3 Hauptpunkten: Definition der Krankheitsbegriffe, Behandlung und Heilung. Der Autor geht bei jedem Punkt auf die Hauptschwierigkeiten ein und gibt konkrete Beispiele. Zusammenfassend wird auf die Komplexität der methodologischen Probleme hingewiesen, der Autor ist jedoch der Ansicht, daß die Sicherheit für statistische Schlußfolgerungen die Kosten eines einwandfreien experimentellen Designs mehr als ausgleicht.

*Schlüsselwörter:* Methodologie — Psychopharmakologie — Effizienzprüfung.

Die allgemeine Diskussion über das richtige Verfahren, das es einem erlaubt, die Wirksamkeit der psychotropen Pharmaka zu prüfen, wirft so beträchtlich viele Probleme auf, daß es uns nützlich erscheint, unsere Ausführungen auf einige Punkte zu beschränken, die uns besonders wichtig erscheinen.

Wir werden hier nur von den kontrollierten Versuchen sprechen, bei denen die Anwendung eines geeigneten Versuchsplanes und richtiger statistischer Methoden, die dann den Wahrscheinlichkeitsgrad unserer Aussagen bestimmen und die Behauptung zulassen, ein Pharmakon sei wirksam, oder genauer gesagt, einer Nichtbehandlung oder einer herkömmlichen Behandlung überlegen.

Die allgemeinen Grundlagen der genannten Methoden sind durchaus bekannt, und es ist jetzt 160 Jahre her, daß anno 1814 der Marquis Pierre Simon de Laplace in seinem Werk, „Ein philosophischer Versuch über die Wahrscheinlichkeiten“ [2] schrieb:

„Das Errechnen der Wahrscheinlichkeiten ermöglicht es, die Vor- und Nachteile der Methoden einzuschätzen, die in den Wissenschaften angewendet werden, bei denen man auf Mutmaßungen angewiesen ist“.

---

\* Nach einem Vortrag gehalten auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenheilkunde, München, Oktober 1974.

„Um die beste der gebräuchlichsten Behandlungsmethoden einer Krankheit herauszufinden, genügt es daher, jede von ihnen bei einer gleichen Anzahl von Patienten zu erproben, wobei man jeweils alle Bedingungen vollständig gleich gestaltet: Die Überlegenheit der vorteilhaftesten Behandlungsmethode wird sich immer mehr in dem Maße zeigen, als ihre Zahl wächst; rechnerisch wird man die Wahrscheinlichkeit ermitteln, entsprechend dem Vorteil (der Methode) und der Ursache ihrer Überlegenheit über andere.“

Es hat  $1\frac{1}{2}$  Jahrhunderte gedauert, bis die von dem großen französischen Mathematiker aufgezeigten Grundlagen in die Praxis umgesetzt wurden. Ihre Anwendung in der Psychopharmakologie hat die hierbei zahlreich aufgetretenen Schwierigkeiten ins Licht gerückt.

Ich habe vor, auch wenn es nur einige davon sind, auf 3 Fragen eine Antwort zu geben, die die wesentlichen Teile des Textes von Laplace aufgreifen: Wie ist die Krankheit zu definieren? Wie ist die Behandlung zu definieren? Wie ist die Heilung zu definieren?

### I. Wie ist die Krankheit zu definieren?

An das alte medizinische Axiom „Es gibt keine Krankheiten, es gibt nur Kranke“, schließt sich die Behauptung eines modernen Psychopharmakologen, nämlich Klett, an, für den der therapeutische Versuch zum Ziel hat, uns „the right drug for the right patient“ bestimmen zu lassen.

In einer quantitativen Darstellung wird jeder Kranke durch einen charakteristischen Wert sehr zahlreicher Variablen gekennzeichnet, durch Vorhandensein und der Ausprägung aller möglichen Symptome, aber auch Dauer und Verlauf der Entwicklung der Krankheit, Geschlecht, Alter, sozio-kulturelles Milieu und so weiter, wobei die spezielle Konstellation jedes Individuums als wohl einmalig in seiner Art anzusehen ist. Das Prinzip der wissenschaftlichen Methode besteht darin, nur eine Variable in Betracht zu ziehen und die Rolle aller anderen zu unterbinden, indem man einen geeigneten Versuchsplan heranzieht.

In der Psychopharmakologie stellt die Diagnose gewöhnlich die beibehaltene Variable dar, die Rolle der anderen unterdrückt man im Grunde, indem man den Zufall zu Hilfe nimmt. Die einfachste Anordnung für einen kontrollierten Versuch besteht darin, eine Zahl von  $2N$  gleichartiger Kranker hinsichtlich der Diagnose zusammenzustellen, diese Gruppe mit Hilfe einer Zahlentabelle zufällig in zwei Untergruppen von je  $N$  Kranken zu teilen (dieses Verfahren heißt Randomisierung). Bei einer der Untergruppen (genannt Versuchsgruppe) die zu erprobende Behandlung, bei der anderen (der Kontrollgruppe) die herkömmliche Behandlung anzuwenden und die Ergebnisse zu vergleichen. Man vertritt die Hypothese, daß dann der Zufall bei den bei den Untergruppen den Anteil der Variablen, die nicht in Betracht gezogen wurden, ausgeglichen hat. Die Schwierigkeiten, die diese Methode aufweist, sind zahlreich.

Zuerst muß die Zahl  $N$  der Patienten möglichst groß sein, einerseits weil sich die Wahrscheinlichkeit erhöht, daß die zu berücksichtigenden Variablen gut ausgeglichen werden, andererseits auch, weil die Wahrscheinlichkeit mit der Zahl der Patienten steigt, einen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsmethoden deutlich zu machen. Aber diese Vermehrung der Zahl stößt auf Schwierigkeiten.

In einer früheren Arbeit [5] haben wir untersucht, wie sich die Patienten, die im Laufe eines Jahres in allen psychiatrischen Anstalten Frankreichs aufgenommen wurden, nach ihrer Diagnose aufteilen.

Diese Patienten entfielen auf 446 Kliniken, 133 für Männer, 140 für Frauen, 173 gemischt.

Beispielsweise gibt es pro Jahr 2080 Aufnahmen mit der Diagnose Hebephrenie, das sind durchschnittlich 5,1 pro Klinik, ohne Rücksicht auf das Geschlecht.

Eine therapeutische Studie, für die man — was schon wenig ist — zwei Untergruppen von je 20 Patienten braucht, muß also mit Hilfe von acht solcher Kliniken durchgeführt werden.

Selbst im günstigsten Fall, dem der Depressionen im Rahmen der manisch-depressiven Psychose, beträgt bei den Frauen die durchschnittliche Zahl der Aufnahmen pro Einrichtung nur 11,5.

Gewiß, man kann einwerfen, daß es sich hierbei um Mittelwerte handelt, und daß es besondere Zentren wie die Universitätskliniken gibt, die für bestimmte Bereiche bedeutendere Aufnahmezahlen aufweisen.

Aber andererseits erlaubt die Tatsache, daß Bedingungen existieren, die manche Patienten vom Versuch ausschließen (wie Altersgrenzen, das Vorhandensein organischer Erkrankungen und so weiter), oft nur der Hälfte der theoretisch verfügbaren Patienten die Teilnahme am Programm. Man kann somit aus diesen Zahlen den Schluß ziehen, daß nur in außergewöhnlichen Fällen, wenn man als Variable eine genaue Diagnose benutzt, eine kontrollierte Behandlungsstudie, die sich über 40 neuaufgenommene Patienten erstreckt, niemals im Laufe eines Jahres durch eine einzige psychiatrische Klinik durchgeführt werden kann.

Die zweite Schwierigkeit besteht darin, daß wir nicht wissen, welche Variablen im einzelnen an die Wirksamkeit der Behandlung gebunden sind. Gewöhnlich halten wir uns an die Diagnose und versuchen die Bedeutung aller anderen Variablen durch die Zufallsverteilung auszuschließen. Nun aber gibt es Fälle, bei denen die Hauptvariable nicht in Betracht gezogen wurde. Ein typisches Beispiel liefert uns Rickels [6]: Dieser Autor hat gezeigt, daß es bei den neurotischen Angstzuständen eine Beziehung zwischen der speziellen Wirksamkeit eines Anxiolytikums und einem Placebo gab, die sich nach der sozialen Schicht der Versuchsperson richtete. Die Versuchspersonen aus der mittleren sozialen Schicht reagierten genau entgegengesetzt zu denen aus der unteren sozialen Schicht.

Unter diesen Bedingungen, auch wenn Versuchs- und Kontrollgruppe vollständig zufällig ausgewählt wurden, wird man je nach der sozialen Zusammensetzung der Gesamtgruppe finden, daß das Anxiolytikum dem Placebo überlegen, gleichwertig oder unterlegen ist.

Ohne gleich bis zu diesem Extremfall gehen zu wollen, gibt es aber doch Bereiche, von denen wir wissen, daß Faktoren, die der Zufallsverteilung zugrunde liegen, wichtig sind: zum Beispiel ist es wahrscheinlich, daß die unterschiedliche Reaktionsweise auf Antidepressiva bei Melancholien, die hinsichtlich ihrer Symptomatologie identisch sind, von Unterschieden im Stoffwechsel der Versuchspersonen herrührt.

Allgemein hat die zufällige Verteilung dieser Faktoren zur Folge, daß die Deutlichkeit der Ergebnisse abnimmt. Wenn sich nun unsere Auswahl von Melancholikern aus 50% zusammensetzt, die biochemisch auf das Pharmakon reagieren

(responders) und zu 50% aus solchen, die das nicht tun (non responders), wenn die Besserung, die auf das Pharmakon zurückzuführen ist, 60% der anfänglichen Stärke der Depression ausmacht, und wenn sie bei denen, die darauf nicht biochemisch reagieren, wie auch bei denen die ein Placebo erhielten, 30% beträgt, so macht die Besserung bei unserer Auswahl, responders und non responders, nur noch 45% aus, das heißt, sie nähert sich merklich dem Placeboeffekt.

Die dritte Schwierigkeit und vielleicht die bedeutendste, entsteht durch die Definition der „Krankheit“, d. h. der Diagnose. Ich diskutiere hier nicht im einzelnen das aktuelle Problem der Unterschiede zwischen den nosologischen Kategorien der verschiedenen Länder. Man muß jedoch unterstreichen, daß in einer Epoche, in der die therapeutischen Fortschritte eines Landes schnell in der ganzen Welt verbreitet sind, gerade hierin die Ursache bedeutender Kommunikations-schwierigkeiten liegt. Es erübrigt sich, an die massiven Unterschiede zu erinnern, die bei der Diagnose der Schizophrenie und der Depression zwischen Großbritannien und den U.S.A. gezeigt wurde. Sogar unter den europäischen Ländern, in denen die Universitätskliniken alle das gleiche nosologische System, die internationale Klassifikation der Krankheiten der Weltgesundheitsorganisation (ICD, 8. Revision) benutzen, gibt es mehr oder weniger bedeutende Unterschiede, die bemerkenswert bleiben. In einer gemeinsam mit der Münchener Universitätsklinik, dem Londoner Maudsley-Hospital und unserer Pariser Universitätsklinik durchgeführten Studie [1], wurden 27 diagnostische Interviews, die auf Tonband aufgenommen worden waren, 3 Gruppen, deutschen, englischen und französischen Psychiatern, vorgespielt. Für eine so klassische Diagnose wie die der manisch depressiven Psychose, unterschieden sich die Prozentzahlen hochsignifikant, die Diagnose wurde bei den Engländern in 23,3% der Fälle, bei den Franzosen in 5%, bei den Deutschen dazwischenliegend in 14,2% gestellt. Dieser Unterschied entstand zugleich durch die Diagnose der Depression im Rahmen einer manisch depressiven Psychose (Engländer 16,1%, Deutsche 11,3%, Franzosen 3,9%) wie durch die der Manie (Engländer 6,7%, Deutsche 2,9%, Franzosen 1,1%). Es ist einleuchtend, daß diese in der Praxis vorhandenen diagnostischen Abweichungen schwere Auswirkungen auf eine therapeutische Studie bei einer Gruppe depressiver oder manischer Patienten haben. Man hat vorgeschlagen, diese mangelnde Übereinstimmung durch die Anwendung von Computer-Diagnosen zu vermindern. Tatsächlich kann die Symptomatologie jedes Kranken an Hand einer Rating scale registriert werden. Wenn man andererseits die mittleren Symptomprofile nach den verschiedenen diagnostischen Kategorien (definiert durch die gleiche Rating scale) ordnet, ist es rechnerisch einfach, zu bestimmen, welchem Prototyp oder mittlerem Symptomprofil das individuelle Profil eines Kranken am meisten ähnelt. Auf diese Weise erhält man in bezug auf die Symptomatologie homogene Gruppen. Nun hat man gezeigt, daß es viel einfacher ist, eine Übereinstimmung unter Psychiatern, sogar aus verschiedenen Ländern, zu erreichen, was die Beurteilung der Symptome betrifft (was für die Verwendung einer Rating scale notwendig und ausreichend ist), als für die Definition der Diagnose. Ein klassisches Beispiel, das zu zahlreichen Diskussionen Anlaß gab, erbrachte eine Arbeit von Overall u. Mitarb. [4]. Sie betrifft eine sorgfältig kontrollierte Studie über die Wirkung von Imipramin und Thioridazine bei depressiven Zuständen. In ihrer ersten Veröffentlichung hatten die Autoren keine signifikanten Unterschiede beider Dro-

gen festgestellt, eine Feststellung, die genügend Psychiatern paradox erschien. Betrachten wir ihre Angaben, so haben sie ihre Fälle mittels Computer in 3 Diagnosen unterteilt (deren mittleres Profil mit einer Technik berechnet wurde, über die wir hier nichts hören werden):

ängstliche Depression,  
paranoide Depression,  
gehemmte Depression.

Auf diese Weise waren sie sich einer Homogenität der Symptome in jeder Untergruppe sicher. Unter diesen Bedingungen entstanden folgende Resultate:

	Besserung durch	
	Imipramin	Thioridazine
Ängstliche Depression	7	21,6
Paranoide Depression	22,6	23,6
Gehemmte Depression	19,0	2,0

Mit anderen Worten, Imipramin erschien signifikant wirksamer als Thioridazine bei den gehemmten Depressionen, weniger wirksam bei den ängstlichen Depressionen, bei der paranoiden Depression hatten beide Drogen die gleiche Wirkung. Man kann die Art dieser Arbeit kritisieren, was man zur Genüge getan hat, indem man behauptet, daß wenn die an der Studie beteiligten Psychiater gute Kliniker gewesen wären, hätten sie offensichtlich heterogene Fälle nicht derselben diagnostischen Rubrik „Depression“ zugeordnet. In der Tat müssen die fehlenden Übereinstimmungen, die sich bei der Diagnose durch kompetente Psychiater dreier europäischer Länder herausstellten, uns auf diesem Gebiet bescheiden stimmen und uns die äußerste Schwierigkeit der Definition der variablen „Krankheit“ bewußt machen.

## II. Wie ist die Behandlung zu definieren?

Theoretisch erscheint die Definition einer Behandlung sehr einfach. In der Praxis aber ergeben sich verschiedene Probleme.

Normalerweise geht es bei einer therapeutischen Studie nicht um ein Medikament schlechthin, sondern um eine bestimmte Dosis, und streng genommen sollte man für jede Dosierung einen gesonderten Versuch durchführen, um so die Dosis-Wirkungs-Beziehung zu bestimmen, wie das in der tierexperimentellen Psychopharmakologie gehandhabt wird. Wegen der Aufwendigkeit eines solchen Verfahrens gebraucht man gemeinhin entweder flexible Dosierungen innerhalb bestimmter Grenzen oder aber Standard Dosen.

In diesem Zusammenhang sollte man sich darüber im klaren sein, daß diese Strenge bei der Festlegung einer Therapie weitgehend illusorisch ist, und zwar aus mehreren Gründen. Wichtig ist ja offenbar nur die Menge eines Pharmakons, die tatsächlich an entsprechenden Rezeptoren, d. h. psychopharmakologisch an bestimmte cerebrale Synapsen gelangt. In jedem Falle macht eine solche Dosis immer nur einen minimalen Bruchteil der Dosis aus, die dem Kranken parenteral oder oral verabreicht wird. Das Verhältnis von verabreichter Dosis und eigentlich

wirksamer Dosis, hängt von der Stoffwechselsituation des Kranken ab, und wir wissen heute, daß der Stoffwechsel beträchtlichen Schwankungen unterliegt. Die Untersuchungen über Antidepressiva haben bei einigen dieser Substanzen gezeigt, daß unter gleicher oral applizierter Dosis die Serumkonzentration, also eine Größe, von der am ehesten eine direkte Beziehung zur Dosismenge am Wirkort angenommen werden kann, individuelle Schwankungen bis zu einem Faktor 40 aufweist, wobei letztere teilweise von genetisch determinierten Stoffwechseleigenschaften abhängen. Andererseits entsprechen die eigentlich wirksamen Verbindungen wahrscheinlich nicht dem gegebenen Medikament selbst, sondern bestimmten Stoffwechselprodukten desselben. Sowohl der Substanzumbau als auch der Prozentsatz jeweiliger Bindung an neuronales Gewebe hängen von individuellen Faktoren ab. In einer neueren Untersuchung [3] konnten wir zeigen, daß bei einer täglichen oralen Dosis von 150 mg Imipramin die Serumkonzentrationen des Desmethylimipramins des wahrscheinlich wirksamen Metaboliten, am 14. Tag, dem Zeitpunkt des Eintritts eines steady states, zwischen 50 und 520 ng/ml schwanken. Das Verhältnis des Metaboliten Desmethylimipramin zur Serumkonzentration von Imipramin wechselt in beträchtlichem Maße.

Darüber hinaus weiß jeder Psychiater, der Erfahrung in klinisch therapeutischen Untersuchungen hat, daß die idealen Bedingungen: alleinige Verabreichung eines Medikaments ohne Begleitmedikation, praktisch kaum erfüllbar sind. Im Versuchsverlauf über Antidepressiva ist es gemeinhin unmöglich, die für den Kranken verantwortlichen Ärzte ebenso wie das Pflegepersonal von einer zusätzlichen anxiolytischen oder hypnotischen Therapie abzuhalten. Um Unannehmlichkeiten aus dem Wege zu gehen, macht man im Versuchsprotokoll gewöhnlich Zugeständnisse hinsichtlich eines zusätzlichen Medikaments, dessen Beschaffenheit und Dosis feststehen, und das systematisch allen Kranken gegeben wird. Nun wissen wir inzwischen, daß diese begleitende Medikation ganz erheblich mit dem Metabolismus der im Versuch stehenden Droge interferieren kann. So senken beispielsweise im Fall der Antidepressiva Barbiturate deren Serumspiegel beträchtlich [7], während wir eher umgekehrt gezeigt haben, daß Levomepromazine ihn erhöhen [3].

Wie in Versuchsserien über Neuroleptika in Zusammenarbeit mehrerer Gruppen bewiesen werden konnte, interferiert die „therapeutische Atmosphäre“ einer Klinik, daß heißt ihre Besetzung mit medizinischem und Pflegepersonal, die jeweils optimistische oder pessimistische Haltung der Ärzte usw. mit der Pharmakodynamik des Medikaments.

Zusammenfassend ist, ähnlich wie die Definition einer Krankheit wechselnder Symptomatik mit gewissen Unsicherheiten belastet ist, die Definition ihrer Behandlung wiederum Quelle verschiedenartiger Schwierigkeiten.

### III. Wie ist die Heilung zu definieren?

Bei einigen bestimmten Krankheiten, etwa den Infektions- oder den Krebs-erkrankungen, ist die Definition einer Heilung einfach. Man kann die Wirksamkeit einer Krebstherapie z. B. durch die 5-Jahres-Heilung beschreiben. In der Psychopharmakologie gibt es gewöhnlich keine Heilung im eigentlichen Sinne des Wortes, sondern nur ein Zurückdrängen von Symptomen, wobei übrigens die Ein-

zelemente des initialen Syndroms recht unterschiedlich betroffen sein können. Andererseits könnte man entweder rein symptomatische Kriterien in Erwägung ziehen: derjenige wahnhaft und halluzinierende Kranke ist gebessert, dessen Halluzinationen unter der Behandlung verschwinden, ohne daß sich seine Wahnideen verändert hätten, oder aber rein soziale Kriterien: derjenige Kranke wird als gebessert angesehen, der in Zukunft wieder einer gewissen Erwerbstätigkeit fähig ist, obwohl Wahnideen und Halluzinationen unverändert bestehenbleiben. Es ist in der überwiegenden Zahl der Fälle daher fraglich, den Grad der Besserung an einem einzigen Kriterium messen zu wollen, und meistens ist es notwendig, statistisch multivariable Methoden anzuwenden, das heißt, gleichzeitig mehrere Variablen zu berücksichtigen.

Es ist daher logisch, daß in vielen Fällen unter diesen Bedingungen der Nachweis der Überlegenheit eines Therapeuticums über ein anderes unmöglich zu sichern ist. Denn wie kann man tatsächlich sagen, ob ein angstlösendes Medikament einem anderen über- oder unterlegen ist, das die Verlangsamung eines Depressiven vermindert. Nur in Ausnahmefällen, in denen die Unterschiede zwischen zwei Medikamenten gleichzeitig gerichtet sind, können die Schlußfolgerungen auf eine einfache Art und Weise dargestellt werden.

### Abschließende Bemerkungen

Die Schwierigkeiten, die ich dargestellt habe, stellen nur einige wenige Beispiele unter den zahlreichen Fallstricken dar, denen sich der Psychiater, der sich in klinisch therapeutischen Untersuchungen engagiert, ausgesetzt sieht. Ihre Komplexität, der erforderliche Aufwand an Zeit und Arbeit ist derart, daß häufig genug eine Reihe von Klinikern meint, es bestehe ein Mißverhältnis zwischen notwendigem Aufwand und erzielbaren Resultaten. Dennoch sollte man sich klar machen, daß einzig kontrollierte, unter strengen methodologischen Kriterien durchgeführte Versuche zu Ergebnissen führen, die statistisch abgesichert sind. Wenn man bedenkt, daß in allen Ländern Geisteskranke üblicherweise mit Medikamentenkombinationen behandelt werden, wenn man die Kosten dieser Polypharmazie kennt, und wenn man andererseits weiß, daß in der ganzen Welt, wie unlängst erst wieder Hollister erinnerte, nur eine einzige Arbeit die Überlegenheit einer Drogenkombination über ein isoliert angewendetes Medikament beweist, dann ist daraus zu schließen, daß trotz aller auftretenden Schwierigkeiten kontrollierte klinische Untersuchungen und Versuchsplanungen letztlich Wirtschaftlichkeit und Einsparungen zur Folge haben. Nur Dank nationaler und internationaler Kooperation unter den Psychiatern wird es uns möglich sein, unsere Methodologie besser aneinander anzugleichen, unsere Resultate besser zu sichern, und die Wirkung der Medikamente besser kennenzulernen und somit unsere Kranken besser zu behandeln.

### Literatur

1. Kendell, R. E., Pichot, P., Cranach, M. v.: Diagnostic criteria of english, french, and german psychiatrists. *Psychol. Med.* 4, 187—195 (1974)
2. Laplace, P. S.: Essai philosophique sur les probabilités 1814. In: *Œuvres complètes de Laplace*, 14 vols. Paris: Gauthier Villars 1878—1912

3. Oliver-Martin, R., Marzin, D., Buchsenschutz, E., Pichot, P., Boissier, J.: Concentrations plasmatiques de l'imipramine et de la desmethylimipramine et effet anti-dépresseur au cours d'un traitement contrôlé. *Psychopharmacologia (Berl.)* **41**, 187—195 (1975)
4. Overall, J. E., Hollister, L. E., Johnson, M., Pennington, V.: Nosology of Depression and Differential Response to Drugs. *J. Amer. med. Ass.* **195**, 946—948 (1966)
5. Pichot, P., Debray, H. R.: *Hospitalisation psychiatrique. Statistique descriptive*. Paris: Sandoz Editions 1971
6. Rickels, K.: *Non-specific factors in drug therapy*. Springfield, Ill.: Ch. C. Thomas 1968
7. Sjoqvist, F., Alexanderson, B., Asberg, M., Bertilsson, L., Borga, O., Hamburger, B., Tuck, D.: Pharmacokinetics and biological effects on nortriptyline in man. *Acta pharmacol. (Kbh.)* **29**, 255—280 (1971)

Prof. P. Pichot  
Clinique des Maladies mentales  
et de l'Encéphale  
Hôpital Sainte Anne  
100 rue de la Santé  
F-75014 Paris  
Frankreich