

Klinische Doppelblindstudie mit zwei verschiedenen Dosierungen von Maprotilin (150 und 225 mg pro die)

B. WOGGON, J. ANGST, M. GMUER, K. HESS, E. HURWITZ,
H. MARTENS, R. ROTHWEILER und A. STEINER

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Forschungsdirektion,
Lenggstraße 31, CH-8029 Zürich, Schweiz

Eingegangen am 13. Juni 1975

CLINICAL DOUBLE-BLIND STUDY WITH TWO DIFFERENT DOSAGES OF MAPROTILINE (150 and 225 mg per day)

SUMMARY. Effects and side-effects of 150 mg and 225 mg maprotiline per day were compared by means of a double-blind trial in 20 depressed inpatients. The first 2 days patients received a high initial dosage of 300 mg per day. Patients were examined on days 0, 2, 5, 10, 15, 20, and 30.

Symptoms were evaluated by the AMP system and the Hamilton scale for depressions. Laboratory examinations were carried out on days 0, 10, 20, and 30. Exanthemas developed in five patients, three of whom were on the higher dosage. Moreover, the lower dosage caused less fine hand tremor.

Coinciding with the beginning of treatment a linear decrease of depressive symptoms was noted. This demonstrates the rapid onset of the antidepressant effect. Moreover, contrary to what has been stated for antidepressants generally, the onset of action was frequently noted well before 10-20 days of treatment. Some patients improved within a few days while others needed more time. The time lag until antidepressants influence depressive symptoms shows pronounced individual differences.

No significant difference between the two dosages was found. The profiles show a better antidepressant effect for the higher dosage; however, because of a higher incidence of side-effects on the higher dosage of maprotiline, it cannot be recommended as routine. On the other hand, depressive inpatients should receive a daily dosage of at least 150 mg.

Our findings suggest a dose-effect relationship for maprotiline.

KEY WORDS: Maprotiline - Double-Blind Trial - Two Dosages - Endogenous Depression - AMP System - Hamilton Scale for Depressions.
Maprotiline - generic name.

ZUSAMMENFASSUNG. In einer klinischen Doppelblindstudie mit 150 mg und 225 mg Maprotilin täglich wurden Wirkung und Nebenwirkungen der beiden Dosierungen an je 10 depressiven Patienten miteinander verglichen. Durch hohe Tagesdosen (300 mg/die) an den ersten beiden Behandlungsstadien wurde eine initiale Sättigung angestrebt.

Die Patienten wurden an den Tagen 0, 2, 5, 10, 15, 20 und 30 klinisch untersucht und die Befunde dokumentiert mit dem AMP-System und der Hamilton-Skala für Depressionen. Laboruntersuchungen wurden an den Tagen 0, 10, 20 und 30 durchgeführt. Insgesamt entwickelte sich bei 5 Patienten

ein Exanthem; davon waren 3 mit der höheren Dosierung behandelt worden. Bezüglich der Ausprägung eines feinschlägigen Tremors war die niedrigere Dosierung besser verträglich.

Die von Behandlungsbeginn an zu beobachtende lineare Besserung weist auf den raschen Wirkungseintritt hin. Die häufig behauptete Latenz von 10-20 Tagen bis zum Wirkungsbeginn antidepressiver Substanzen kann nicht bestätigt werden. Einige Patienten besserten sich rasch innerhalb weniger Tage, während bei anderen Patienten erst nach längerer Behandlung eine wesentliche Besserung festzustellen war. Offenbar ist die Geschwindigkeit, mit der depressive Symptome durch ein Antidepressivum beeinflusst werden, individuell recht unterschiedlich.

Statistisch konnte mit Hilfe der Kovarianzanalyse kein Wirkungsunterschied zwischen den beiden Dosierungen festgestellt werden. Die graphische Darstellung der Wirkungsprofile weist auf eine ausgeprägtere antidepressive Wirkung im höheren Dosierungsbereich hin. Da unter der höheren Dosierung jedoch mehr Nebenwirkungen zu beobachten waren, kann die Applikation der höheren Tagesdosis von Maprotilin nicht eindeutig empfohlen werden. Die Applikation von weniger als 150 mg Maprotilin täglich bei hospitalisierten depressiven Patienten scheint uns problematisch zu sein.

SCHLÜSSELWÖRTER: Maprotilin - Doppelblindversuch - 2 Dosierungen - endogene Depression - AMP-System - Hamilton-Skala für Depressionen. Maprotilin - Markenname.

1. EINLEITUNG

Das tetrazyklische Antidepressivum Maprotilin zeigt tierexperimentell im Unterschied zu Imipramin eine sedierende und aggressivitätshemmende Wirkung und potenziert die Amphetaminwirkung nicht; es ist demnach als Antidepressivum mit tranquilisierender Note zu beschreiben (6). Klinisch hat es keine signifikant unterschiedliche Wirkung bei agitierten oder gehemmten Depressionen (11). In Doppelblindprüfungen (1, 3, 5, 7, 8, 14) hatte es sowohl Ähnlichkeit mit Amitriptylin als auch mit Imipramin. Es soll weniger Akkomodationsstörungen und Schweißausbrüche verursachen als Amitriptylin (14). Maprotilin entfaltet seine Wirkung vielleicht rascher als Imipramin (3, 7). Klinisch fiel die appetitsteigernde Wirkung (3) und die gute Wirksamkeit bei funktionellen Störungen des Verdauungstraktes (10) auf. Maprotilin führt zu einer besseren Normalisierung der Schlafperiode bei Depressiven als Imipramin (9). Die gesamte Tagesdosis kann auf einmal appliziert werden (12, 13), zur Vermeidung von Nebenwirkungen am besten abends.

2. FRAGESTELLUNG UND METHODIK

In einer klinischen Doppelblindstudie soll untersucht werden, ob zwischen Tagesdosen von 150 und 225 mg Maprotilin ein Unterschied bezüglich Wirkung und Nebenwirkungen besteht und ob eine initial hohe Dosierung (2 Tage lang 300 mg/die) zu einer Beschleunigung des Wirkungseintrittes führt.

Randomisiert wurden 10 Patienten mit 225 mg und 10 Patienten mit 150 mg Maprotilin täglich behandelt. Die Patienten ohne vorherige antidepressive Medikation wurden 2-3 Tage nach Hospitalisierung und

die mit Antidepressiva vorbehandelten Patienten nach einem medikationsfreien Intervall von 3-7 Tagen den beiden Versuchsgruppen zugeteilt.

An den Tagen 0, 2, 5, 10, 15, 20 und 30 wurden die Patienten untersucht und die Befunde mit dem AMP-System (2) und der Hamilton-Skala für Depressionen dokumentiert. Laboruntersuchungen wurden an den Tagen 0, 10, 20, 30 durchgeführt.

3. PATIENTENAUSWAHL

4 Männer und 6 Frauen (Durchschnittsalter $46,8 \pm 14,2$ Jahre) wurden mit 225 mg und je 5 Männer und Frauen (Durchschnittsalter $50,0 \pm 11,8$ Jahre) mit 150 mg Maprotilin pro die behandelt. Bezüglich des Alters sind beide Patientengruppen vergleichbar.

In Tabelle 1 sind die Diagnosen zusammengestellt.

In der 225 mg-Gruppe waren 4 schizoaffektive Psychosen, während diese Diagnose in der 150 mg-Gruppe fehlt.

4. BEHANDLUNGSDAUER

Die angestrebte Behandlungsdauer von 30 Tagen konnte nicht in allen Fällen erreicht werden (s. Tabelle 2). In der Gruppe mit der höheren Dosierung mußte die Behandlung häufiger vorzeitig abgebrochen werden als unter der niedrigeren Dosierung. Gründe für den vorzeitigen Behandlungsabbruch unter 225 mg Maprotilin waren einmal schlechte Venen (Blutentnahmen waren unmöglich) und dreimal die Entwicklung eines Exanthems. Unter 150 mg pro die mußte die Medikation einmal wegen eines ausgeprägten Brillenoedems beendet werden.

Insgesamt entwickelte sich bei 5 Patienten ein Exanthem!

5. DOSIERUNG

Es standen identisch aussehende Tabletten à 75 mg Maprotilin oder Placebo zur Verfügung. Die Dosierung erfolgte nach einem festen Schema: am 1. und 2. Behandlungstag erhielten alle Patienten morgens und mittags 75 mg und abends 150 mg Maprotilin; vom 3. Tag an erhielt die erste Gruppe morgens 75 mg und abends 150 mg Maprotilin, die zweite Gruppe morgens Placebo und abends 150 mg Maprotilin. Vom 3. Tag an konnte Maprotilin in der Dosierung 225 mg gegen 150 mg täglich verglichen werden.

6. GLOBALES BEHANDLUNGSERGEBNIS

Der globale Behandlungserfolg ist in Tabelle 3 dargestellt. Symptombfrei wurde nur ein Patient, der 225 mg Maprotilin täglich erhalten hatte. Insgesamt besserten sich 6 Patienten aus der Gruppe mit der höheren Dosierung und 7 aus der Gruppe mit der niedrigeren Dosierung.

Interessant ist die Beurteilung der Arbeitsfähigkeit (Tabelle 4), die von mehr Patienten mit niedriger Dosierung erreicht wurde. Dieser Unterschied konnte statistisch nicht nachgewiesen werden (Fisher-Yates-Test), was bei den kleinen Zahlen auch nicht zu erwarten war.

Tabelle 1. Diagnosen

Diagnosen	Maprotilin 225 mg	Maprotilin 150 mg
295.7 Schizoaffective Psychose	4	-
296.0 Involutionen Depression	2	4
296.2 Endogene Depression	2	4
298.0 Reaktive depressive Psychose	-	1
300.4 Depressive Neurose	2	-
301.1 Zyklotyme Persönlichkeit	-	1
	10	10

Tabelle 2. Behandlungsdauer in Tagen

Tage	Maprotilin (225 mg pro die)	Maprotilin (150 mg pro die)
4	-	1
10	1	-
11	1	-
16	2	-
30	6	9
	10	10

Tabelle 3. Globaler Behandlungserfolg

Behandlungserfolg	Maprotilin 225 mg	Maprotilin 150 mg
symptomfrei	1	-
deutliche Besserung	3	5
geringe Besserung	2	2
keine Besserung	4	3
Verschlechterung	-	-
	10	10

Tabelle 4. Arbeitsfähigkeit

Arbeitsfähigkeit	Maprotilin 225 mg	Maprotilin 150 mg
keine	6	2
beschränkt	2	5
voll	2	3
	10	10

7. HAMILTON-SKALA

Wir verwendeten die ECDEU-Version der Hamilton-Skala von 1966 (24 Items).

Die niedrigere Dosierungsgruppe hatte einen signifikant niedrigeren Summenscore als Ausgangswert ($P \leq 0,05$).

Mit Hilfe der Kovarianzanalyse konnte, unter Berücksichtigung des Ausgangswertes, kein Unterschied im Verlauf zwischen den beiden Dosierungsgruppen festgestellt werden. Die während der Behandlung aufgetretenen Veränderungen sind für den Gesamtscore der Items 1-24 in Abbildung 1 dargestellt.

Schon nach 2 Behandlungstagen ist eine Besserung des Gesamtscores feststellbar. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer linearen Besserung. Dieser Befund steht im Widerspruch zu der häufigen Behauptung, daß der Wirkungseintritt der Antidepressiva erst nach einer Latenz von 10-20 Tagen erfolgt.

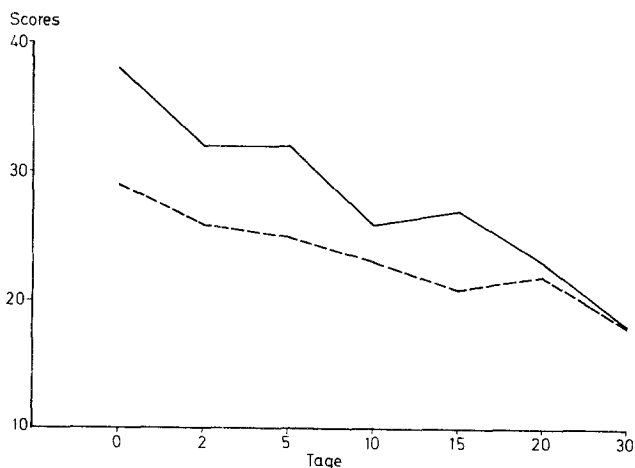


Abb. 1. Hamilton-Skala (Total Score). — 225 mg Maprotilin;
----- 150 mg Maprotilin

8. PSYCHOPATHOLOGISCHER AUSGANGSBEFUND, ERFASST MIT DEM AMP-SYSTEM

Die Berechnung der absoluten Häufigkeit und des Ausprägungskoeffizienten der einzelnen Symptome des AMP-Systems zeigen, daß vor Behandlungsbeginn folgende Symptome im Vordergrund standen: Konzentrationsstörungen, Verlangsamung und Einengung des Gedankenganges, Ratlosigkeit, Störung der Vitalgefühle, deprimiert/traurig, hoffnungslos/verzweifelt, ängstlich, innerlich unruhig, Insuffizienzgefühl, Antriebsarmut, Krankheitsgefühl, Erschwerung der Beschäftigung, Durchschlafstörung und Appetitverminderung.

Die 123 psychischen und 58 somatischen Symptome des AMP-Systems lassen sich 12 Syndromen zuordnen, deren Mittelwerte an den Kontrolltagen in Tabelle 5 zusammengestellt sind. bei diesen Mittelwerten handelt es sich nicht um Skalenrohwerte, sondern um T-transformierte Werte, die zwischen 33 und 80 liegen ($M = 50$, $s = 10$). Vor Behandlungsbeginn lagen folgende Syndrome über dem Mittelwert von 50: apathisches, hypochondrisches, gehemmt-depressives, vegetatives, somatisch-depressives und psychoorganisches Syndrom (s. Tabelle 5).

Der Ausgangsbefund war durch eine zusammenfassend als gehemmt-depressiv zu bezeichnende Symptomatik gekennzeichnet.

9. PSYCHOPATHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN, ERFASST MIT DEM AMP-SYSTEM

9.1. Symptomebene

Die Berechnung von Häufigkeit und Ausprägungskoeffizienten der einzelnen Symptome ergab, daß sich die überwiegende Mehrzahl der Symptome im Verlauf der Behandlung zurückgebildet haben. Unter 150 mg Maprotilin täglich blieben allerdings auch nach 30tägiger Behandlung so wichtige Symptome wie Gehemmtheit und Ängstlichkeit unverändert.

Mit dem Chi-Quadrat-Test wurde überprüft, welche Symptome sich während der Behandlung signifikant verändert haben (Tabelle 6). Eine statistisch gesicherte Besserung der charakteristischen depressiven Symptome fand sich meist erst am 10. Behandlungstag. Vergleicht man diesen Befund mit der Behauptung, Antidepressiva würden erst nach 10-20tägiger Latenzzeit ihre Wirkung entfalten, so handelt es sich doch um eine frühzeitig auftretende Besserung.

Wichtige Symptome wie Gehemmtheit und innerliche Unruhe bildeten sich nicht signifikant zurück.

9.2. Syndromebene

Von den 12 AMP-Syndromen haben sich unter 150 mg Maprotilin 3 und unter 225 mg Maprotilin 5 Syndrome signifikant zurückgebildet. Zur besseren Veranschaulichung der Wirkung auf die AMP-Syndrome ist in Tabelle 7 das Ergebnis der Varianzanalyse nach Friedman dargestellt. Besonders interessant ist die stärkere Besserung des apathischen Syndroms unter 225 mg Maprotilin. Das somatisch-depressive Syndrom wurde von beiden Dosierungen gleich gut beeinflusst ($P \leq 0,001$). Die Rückbildung des gehemmt-

Tabelle 5. Mittelwerte der AMP -Syndrome

Syndrome des AMP-Systems	Maprotilin 225 mg					Maprotilin 150 mg								
	Tag	0	2	5	10	15	20	Tag	0	2	5	10	15	20
1. apathisches		60	58	57	56	52	52		57	57	56	56	53	52
2. halluzinatorisch- desintegratives		45	44	44	41	41	41		42	44	44	44	44	43
3. Hostilitäts-Syndrom		47	46	48	44	43	43		47	45	43	43	44	43
4. manisches		45	44	45	44	44	44		46	45	44	43	46	47
5. somatisch-depressives		57	53	51	52	49	47		57	50	51	48	45	46
6. paranoides		45	44	43	42	42	41		42	43	44	43	42	41
7. katatonies		56	53	51	48	48	46		51	50	51	49	47	46
8. gehemmt-depressives		59	57	56	55	53	51		57	53	54	52	47	49
9. hypochondrisches		60	56	57	55	52	52		52	54	53	55	53	52
10. psychoorganisches		57	52	51	50	49	49		46	47	48	47	45	45
11. vegetatives		58	54	56	56	54	54		55	54	53	53	52	53
12. neurologisches		54	50	51	51	56	53		52	47	48	46	46	46

Tabelle 6. Signifikante Symptomveränderungen

P \leq	Maprotilin 225 mg	Maprotilin 150 mg
0, 01	antriebsarm Beschäftigung erschwert	deprimiert/traurig
0, 05	Konzentrationsstörungen Gefühl der Gefühllosigkeit Störung der Vitalgefühle ängstlich Insuffizienzgefühl antriebsgehemmt Kontakt vermindert Einschlafstörung Durchschlafstörung	Beschäftigung erschwert Verkürzung der Schlafdauer Störung der Vitalgefühle Müdigkeit Insuffizienzgefühl Appetit vermindert Einschlafstörung Durchschlafstörung
0, 1	Merkfähigkeitsstörungen verlangsamt hoffnungslos affektstarr Krankheitsgefühl Verkürzung der Schlafdauer	eingengt Schuldgefühl hoffnungslos antriebsarm Suizidtendenzen

depressiven Syndromes (Abb. 2) konnte unter der kleineren Dosierung auf einem höheren Signifikanzniveau ($P < 0,001$) nachgewiesen werden als unter der größeren Dosierung ($P < 0,05$). Das unterschiedliche Signifikanzniveau beim gehemmt-depressiven Syndrom zeigt, daß die Wahrscheinlichkeit für einen nicht zufälligen zeitlichen Verlauf bei der Gruppe mit der niedrigeren Besserung größer ist als bei der Gruppe mit der höheren Dosierung; dabei ist der Unterschied der Mittelwerte zwischen erstem und letztem Rating bei beiden Gruppen gleich. 225 mg Maprotilin bewirken zusätzlich eine signifikante Besserung des katatonen und psychoorganischen Syndroms.

Kovarianzanalytisch konnte zwischen den beiden Dosierungen in bezug auf die Beeinflussung der depressiven Syndrome kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Tabelle 7. Varianzanalyse nach Friedman

Syndrom	Maprotilin 225 mg	Maprotilin 150 mg
1. apathisches	***	*
2. halluz. -desintegr.	n. s.	n. s.
3. Hostilitäts-Syndrom	n. s.	n. s.
4. manisches	n. s.	n. s.
5. somatisch-depr.	***	***
6. paranoides	n. s.	n. s.
7. katatonies	**	n. s.
8. gehemmt-depr.	**	***
9. hypochondrisches	n. s.	n. s.
10. psychoorganisches	**	n. s.
11. vegetatives	n. s.	n. s.
12. neurologisches	n. s.	n. s.

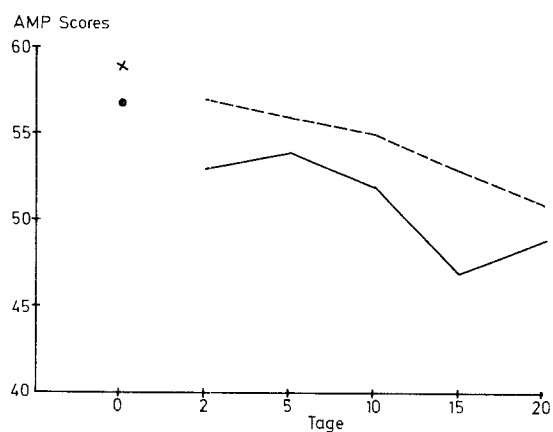


Abb. 2. Verlauf des gehemmt-depressiven Syndroms unter: — Maprotilin 150 mg pro Tag; ● Kovariable; - - - - - Maprotilin 225 mg pro Tag; x Kovariable

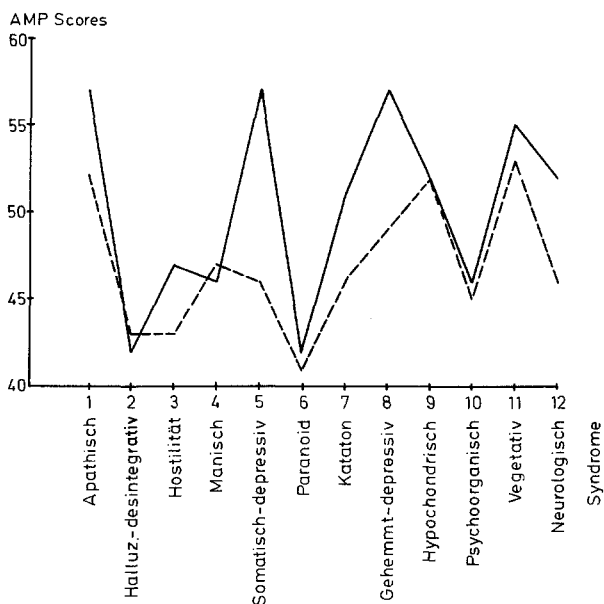


Abb. 3. Maprotilin:
Syndromprofile am
Tage 0 — und 20 ---;
150 mg

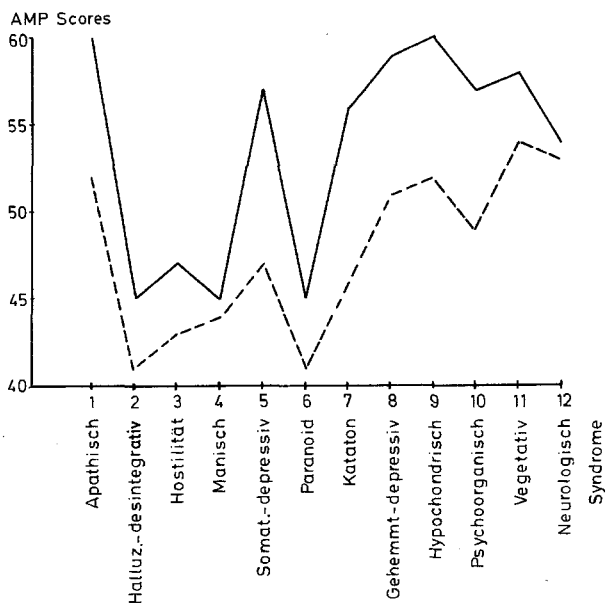


Abb. 4. Maprotilin
Syndromprofile am
Tage 0 — und 20 ---;
225 mg

Das Gesamtwirkungsprofil der höheren Dosierung stellt sich eindrücklicher dar als das der niedrigeren Dosierung (Abb. 3 und 4). Im höheren Dosierungsbereich scheint Maprotilin demnach eine etwas bessere Wirkung zu entfalten. Ebenso wie bei der Auswertung der Hamilton-Skala ist auch hier eine lineare Besserung vom Behandlungsbeginn an nachweisbar.

10. NEBENWIRKUNGEN

Tabelle 8 zeigt die Häufigkeit somatischer und psychischer Nebenwirkungen. Bei den schweren somatischen Nebenwirkungen, die unter 225 mg Maprotilin täglich auftraten, handelt es sich um 2 Exantheme und ein schweres orthostatisches Syndrom mit mehrfachem Kollaps. Insgesamt entwickelten sich bei 5 Patienten Exantheme; davon waren 3 mit der höheren Dosis behandelt worden. Der Verlauf des neurologischen Syndroms (Abb. 5) veranschaulicht, daß unter 150 mg Maprotilin täglich die neurologischen Symptome eher abnehmen, während sie unter 225 mg nach vorübergehender Rückbildung wieder zum Ausgangswert ansteigen. Es handelt sich dabei vor allem um feinschlägigen Tremor. Unter beiden Dosierungen nahm die Mundtrockenheit (nicht signifikant) zu.

Sämtliche Labormesswerte (Blutsenkung, alkalische Phosphatase, Hämoglobin, Differentialblutbild, Harnstoff, Kreatinin, Bilirubin, SGOT und SGPT) sowie Gewicht, Blutdruck und Puls wurden mit Hilfe des t-Tests für verbundene Stichproben über das ganze Kollektiv statistisch ausgewertet.

Unter der niedrigeren Dosis waren am 10. Tag die Eosinophilen signifikant ($P \leq 0,01$) von 2,7 auf 5,1% gestiegen, normalisierten sich dann jedoch wieder. Unter der höheren Dosis zeigten die Eosinophilen am 30. Tag eine Tendenz ($P \leq 0,1$) zum Anstieg (von 2,0 auf 4,7%). Die alkalische Phosphatase stieg unter der Behandlung mit 150 mg Maprotilin innerhalb von 30 Tagen signifikant ($P \leq 0,05$) von 124 auf 138.

Tabelle 8. Häufigkeit von Nebenwirkungen

	Maprotilin 225 mg		Maprotilin 150 mg	
	somatisch	psychisch	somatisch	psychisch
keine	1	6	2	7
fraglich	-	2	-	1
leicht	4	1	5	-
mittel	2	1	3	1
schwer	3	-	-	1
	10	10	10	10

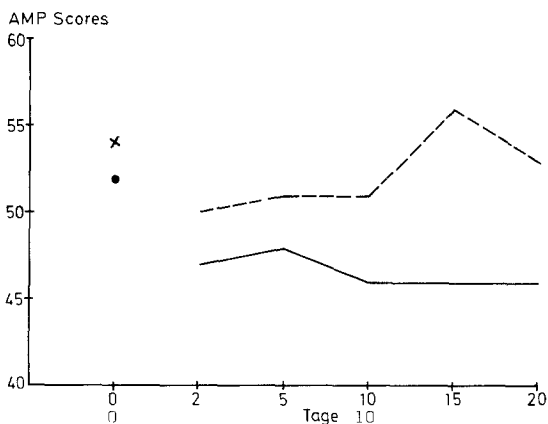


Abb. 5. Verlauf des neurologischen Syndroms unter: — Maprotilin 150 mg pro Tag; ● Kovariable; ---- Maprotilin 225 mg pro Tag; x Kovariable

LITERATUR

1. Amin, M., Brahm, E., Bronheim, L.A., Klingner, A., Ban, T.A., Lehmann, H.E.: A double-blind, comparative clinical trial with Ludiomil (Ciba 34.276-Ba) and Amitriptyline in newly admitted depressed patients. *Curr. ther. Res.* 15, 691-699 (1973)
2. Angst, J., Battegay, R., Bente, D., Berner, P., Broeren, W., Cornu, F., Dick, P., Engelmeier, M.-P., Heimann, H., Heinrich, K., Helmschen, H., Hippus, H., Pöldinger, W., Schmidlin, P., Schmitt, W., Weis, P.: Das Dokumentations-System der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP). *Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.)* 19, 399-405 (1969)
3. Angst, J., Frei, M., Lehmann, M., Padrutt, A., Vetter, P.: Doppelblindversuch zum Wirkungsvergleich von Maprotilin (Ludiomil) und Imipramin (Tofranil) bei endogenen Depressionen. In: *Depressive Zustände - Erkennung, Bewertung, Behandlung*, hrsg. von Kielholz, P., S. 246-253, Bern-Stuttgart-Wien: Hans Huber 1972
4. Angst, J., Rothweiler, R.: Blood levels and clinical effects of maprotiline (Ludiomil). A preliminary study. In: *Angst, J.: Classification and prediction of outcome of depression*, pp. 237-244, Stuttgart/New York: Schattauer 1974
5. Balestrieri, A., Benassi, P., Cassano, G.B. et al.: Clinical comparative evaluation of maprotiline, a new antidepressant drug. A multicenter study. *Int. Pharmacopsychiat. (Basel)* 6, 236-248 (1971)
6. Delini-Stula, A.: Zur Pharmakologie von Ludiomil. In: *Depressive Zustände - Erkennung, Bewertung, Behandlung*, hrsg. von Kielholz, P., S. 113-124, Bern-Stuttgart-Wien: Hans Huber 1972
7. Guz, I.: Ein Doppelblindversuch mit getrennten Patientenkollektiven zum Vergleich von Ciba 34.276-Ba und Imipramin bei der Behandlung depressiver Zustände. In: *Depressive Zustände - Erkennung, Bewertung, Behandlung*, hrsg. von Kielholz, P., S. 235-245, Bern-Stuttgart-Wien: Hans Huber 1972

8. Heim, E., Joyce, C.R.B., Martin, K.H.: Dosierungsvarianten von Antidepressiva im offenen und im Blindversuch - eine vergleichende Studie. In: Depressive Zustände - Erkennung, Bewertung, Behandlung, hrsg. von Kielholz, P., S. 222-228, Bern-Stuttgart-Wien: Hans Huber 1972
9. Jovanovic, U.J., Brocker, E., Duerrigl, V., Hajnsek, F., Kirst, D., Rogina, V., Rouik, J., Stojanovic, V., Tan-Eli, B.: Vigilanz und Schlaf bei Gesunden und Depressiven unter Wirkung von Maprotilin (Ludiomil). In: Depressive Zustände - Erkennung, Bewertung, Behandlung, hrsg. von Kielholz, P., S. 180-194, Bern-Stuttgart-Wien: Hans Huber 1972
10. Kuhn, R.: Klinische Erfahrungen mit einem neuen Antidepressivum. In: Depressive Zustände - Erkennung, Bewertung, Behandlung, hrsg. von Kielholz, P., S. 195-200, Bern-Stuttgart-Wien: Hans Huber 1972
11. Nahunek, K., Kamenicka, V., Rodova, A., Svestka, J., Misurec, J.: Clinical experience with maprotiline in endogenous depression. *Activ. nerv. sup.* (Prag) 15, 108-110, (1973)
12. Paprocki, J., Carvalho Neto, E.: Maprotiline: short and long term therapy. Free Communication presented at the IX. International Congress of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum, 7-12 July, 1974, Paris, France
13. Riess, W., Rajagopalan, T.G., Keberle, H.: Metabolismus und Pharmakokinetik von Ludiomil (Maprotilin). In: Depressive Zustände - Erkennung, Bewertung, Behandlung, hrsg. von Kielholz, P., S. 140-160, Bern-Stuttgart-Wien: Hans Huber 1972
14. Welner, J.: Eine internationale multizentrische Doppelblindprüfung eines neuen Antidepressivums. In: Depressive Zustände - Erkennung, Bewertung, Behandlung, hrsg. von Kielholz, P., S. 209-219, Bern-Stuttgart-Wien: Hans Huber 1972