

Aus dem Gaustad-Hospital, Oslo, Norwegen (Direktor: Prof. Ø. ØDEGÅRD)

## Die Wirkung von Imipramin auf die höhere Nerventätigkeit des Menschen\*

Eine experimentelle Untersuchung mit der Methodik der bedingten Reflexe

Von

RANDOLF ALNAES und ANATOLI ASLANOV

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 7. November 1962)

Im Jahre 1957 gab KUHN eine Orientierung über die klinischen Untersuchungen von verschiedenen Iminodibenzylderivaten, wobei die Aufmerksamkeit besonders auf das Präparat G 22355, das einen ausgeprägten antidepressiven Effekt hatte, gerichtet wurde. Der Stoff Imipramin wurde im Handel „Tofranil®“ genannt. Von chemischer Seite wurde bereits 1954 über diese und verwandte Substanzen berichtet (SCHINDLER u. HAEFLIGER).

Später wurden viele klinische Arbeiten publiziert, so von AZIMA u. VISPO, KIELHOLZ u. BATTEGAY, SCHMITT, STRAAND, TSCHUDIN u. a., die über positive Resultate bei der Behandlung von depressiven Zuständen mit Tofranil® berichten. Über kontrollierte Versuche mit „double blind test“ wird unter anderem in den Arbeiten von LEHMANN et al., LINFORD REES et al. und ROSS ASHBY u. COLLINS berichtet.

Mehrere Autoren haben die Wirkung des Präparates auf das Zentralnervensystem untersucht. Die Frage des Wirkungsmechanismus und der neurophysiologischen Basis der antidepressiven Wirkung des Stoffes ist aber nicht geklärt.

### Chemie und Pharmakologie

Chemisch ist Tofranil® ein Iminodibenzylderivat mit folgender Konstitutionsformel:

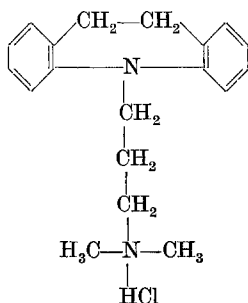


Abb. 1. Tofranil, Imipramin

zum Vergleich die  
Strukturformel von  
Chlorpromazin:

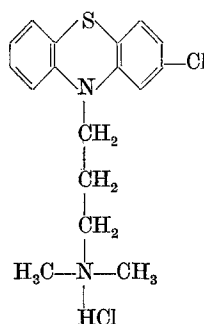


Abb. 2. Largactil, Chlorpromazin

Wir sehen, daß der Iminodibenzylkern sich von den Phenothiazinderivaten dadurch unterscheidet, daß das Schwefelatom durch 2  $\text{CH}_2$ -Gruppen ersetzt ist.

\* Nach einem Vortrag, gehalten auf dem V. internationalen Kongreß für Psychotherapie in Wien, August 1961,

Die Toxizität ist für verschiedene Tierarten untersucht worden. Die LD<sub>50</sub> beträgt nach i.v. Injektion 18–35 mg/kg je nach Tierart (Maus, Ratte, Kaninchen), während nach peroraler Verabreichung die Werte bei der Ratte 625 mg/kg betragen. Ein sicherer analgetischer und sedativer Effekt wird beim Tierversuch nur mit subtoxischen Dosen erreicht (AZIMA u. VISPO).

### Näheres über den Wirkungsmechanismus

Tofranil® unterscheidet sich von den früher bekannten antidepressiven Präparaten. Die Wirkung ist nicht direkt stimulierend wie z.B. bei Amphetaminen, Coffein oder Ritalin; es kann auch nicht als ein Monoaminoxidasehemmer, wie z.B. Marsilid, betrachtet werden. Tofranil® scheint einer neuen pharmakologischen Gruppe (Thymolepticum) mit spezifischem depressionslösendem Effekt anzugehören (LABHARDT).

DOMENJOZ u. THEOBALD haben gezeigt, daß Tofranil® antagonistisch gegenüber Histamin, Acetylcholin, Adrenalin, Noradrenalin und Serotonin und außerdem spasmolytisch wirkt. Der Grundumsatz wird gesenkt. Es erzeugt eine Neigung zur Blutdrucksenkung, und die Pulsfrequenz steigt mehr an als der Kompensation des erniedrigten Blutdrucks entspricht. Signifikante Respirationsänderungen wurden nicht festgestellt.

Bei Elektrolytuntersuchungen wurde von COIRAULT et al. eine raschere Ausscheidung von Kalium, Natrium und Calcium und eine langsamere Ausscheidung von Magnesium nachgewiesen.

SIGG stellt die Hypothese auf, daß die antidepressive Wirkung von Tofranil® eine Sensibilisierung der adrenergischen Synapsen in der *Formatio reticularis* des Hirnstammes als Ursache hat. Die Hypothese gründet sich auf Tierversuche, wonach Tofranil® die Wirkung von Noradrenalin auf das periphere autonome Nervensystem sensibilisierend beeinflusst. Eine Herabsetzung der Konzentration von Noradrenalin in den Synapsen führt zu einer Depression. Es ist deshalb möglich, daß die antidepressive Wirkung eine Beziehung zum Antiacetylcholineffekt von Tofranil® hat.

FINK hat Veränderungen im EEG gefunden und eine deutliche Desynchronisierung mit nachfolgendem erniedrigtem und verlangsamtem Alparhythmus nachgewiesen. Er deutet dies als eine Art von Weckwirkung, als Aktivierung der Patienten während der Tofranil®-Medikation. LEHMANN et al. haben aber auf Grund ihres Materials keine sicheren Schlüsse in dieser Richtung ziehen können.

Bei *psychologischen Tests* konnte GRUNTHAL eine Abstumpfung des Gefühlslebens in Form einer herabgesetzten affektiven Beeinflussbarkeit und einer verminderten Konzentrationsfähigkeit nachweisen. Zugleich hat er aber auch eine vergrößerte Initiative und Entschlußfähigkeit festgestellt. Dementsprechend schienen die Versuchspersonen objektiv gesehen etwas apathisch und gleichgültig zu sein, hatten aber trotzdem eine größere Handlungsfreiheit.

LEHMANN u. CSANK zeigten, daß die meisten perceptiven, cognitiven und psychomotorischen Funktionen durch Tofranil® gehemmt wurden. Dieser corticale Effekt war stärker als bei Reserpin und Phenothiazinderivaten. Höhere cerebrale Funktionen, z.B. gemessen an der „word fluency“ (die Fähigkeit, in kurzer Zeit die größtmögliche Anzahl z.B. runder Gegenstände zu nennen), steigen bei normalen Versuchspersonen unter dem Einfluß von Tofranil® signifikant an.

AZIMA hat eine interessante Studie über psychodynamische und psychotherapeutische Probleme publiziert, in der besonders die Befreiung von Aggressionstendenzen und deren therapeutische Bedeutung diskutiert wird.

Die vorliegende Untersuchung prüft die pharmakologische Wirkung einer einzelnen Dosis Tofranil® (25 mg als Dragée verabreicht) auf

physiologische und psychologische Vorgänge beim gesunden Menschen, d.h. auf einige Kriterien der höheren Nerventätigkeit und vegetativer Funktionen besonders im Hinblick auf den Hemmungs- und Stimulierungseffekt.

### Material und Methode

Die Wirkung von Tofranil® wurde bei 14 freiwilligen Versuchspersonen mit Hilfe der bedingt reflektorischen Methodik experimentell untersucht, und zwar bei 8 Frauen und 6 Männern (Krankenschwestern und Studenten) die vorher keine Kenntnisse über das Medikament hatten. Als Kriterien der höheren Nerventätigkeit wurden bestimmte Bewegungsreaktionen, mit der Korrekturmethode gemessen, verwendet, ferner Wortverbindungen im Assoziationsexperiment und die persönliche Beschreibung des Versuchsablaufs. Als Kriterien der niedrigen Nerventätigkeit wurden Puls, Blutdruck und die Schwelle der Verteidigungsreaktion gegenüber einem Elektroimpuls verwendet.

Mit den Untersuchungen wurde jeweils vormittags begonnen, alle Versuchspersonen waren ausgeruht und in guter Verfassung. *Assoziationsversuche* wurden ausgeführt, um Änderungen im 2. Signalsystem und in der Wechselwirkung zwischen beiden Signalsystemen nachweisen zu können. (Bedingte Reaktionen auf verbale Stimuli werden Reaktionen im 2. Signalsystem, bedingte Reaktionen auf direkte Stimuli Reaktionen im 1. Signalsystem genannt.) Es wurde die Assoziationsmethode von JUNG mit freien Assoziationen verwendet. Auf Empfehlung von ASTRUP benutzten wir eine Assoziationstabelle mit 50 verschiedenen Worten aus der Assoziationsreihe von SMIRNOV. Die Worte, sogenannte Reizworte oder Probeworte, waren Substantive oder Verben, konkrete oder abstrakte Worte, die unter dem Gesichtspunkt einer möglichst großen Neutralität mit Bezug auf die affektive Wirkung ausgewählt wurden. Die Tabellen wurden so eingeteilt, daß jeder Assoziationsversuch eine Assoziationsreihe von 10 Worten umfaßte, wobei Wort Nr. 2 in jedem Assoziationsversuch immer konstant war („Tag“), während das 6. und 7. Wort eine variables, abstraktes war. Die anderen waren verschiedene konkrete Worte. Wir haben versucht, allen Untersuchungen den gleichen Schwierigkeitsgrad zu geben. Es wurden insgesamt fünf Untersuchungen mit dem Assoziationsversuch vorgenommen, ein Versuch vor Einnahme von Tofranil, die weiteren mit Intervallen von 1 Std. Bei jeder Versuchsperson wurde die gleiche Assoziationsreihe verwandt.

Die *Reaktionszeit* für die Antworten auf die Reizworte wurde mit einer Stoppuhr mit  $\frac{1}{10}$  sec-Einteilung bestimmt. Wenn alle zehn Antwortreaktionen des Assoziationsversuches vorlagen, wurden gleich die Zeitreaktionen für die Reproduktion jeder Antwort gemessen und die Richtigkeit derselben notiert. Nach JUNG liegt der wahrscheinliche Mittelwert für die Reaktionszeit unter 2 sec. Längere Reaktionszeiten werden als Ausdruck einer Hemmung im 2. Signalsystem gedeutet (IWANOW-SMOLENSKI nimmt 2,4 sec an). Auch die Qualität der Wort-Reaktion wurde eingeschätzt. Primitivreaktionen wie z. B. Mehrwort-Reaktionen, Echolalie, Benutzung von Fremdworten, Reaktionen in Frageform und verspätete Reproduktion wurden ebenso als Ausdruck für Hemmung oder allgemeine Trägheit des 2. Signalsystems gewertet. Eine Reaktionszeit von mehr als 20 sec wurde als Komplexwirkung des Reizwortes gedeutet und nicht mitgewertet. (Induktionshemmung wegen Komplexstruktur.)

Die *Korrekturmethode* wurde ausgeführt, um die Wirkung von Tofranil auf den cortex cerebri näher zu untersuchen. Wir haben eine sogenannte „Korrekturtabelle“ oder Ausstreichtabelle verwandt, die aus einer Buchstabenreihe bestimmter Zusammensetzung besteht (BOURDON). Mit Hilfe dieses Testes prüft man corticale Funktionen, wie Konzentration, Aufmerksamkeit, und Eigenschaften, wie

Sorgfalt und Ausdauer. In unserem Versuch wurde eine Differenzierungsaufgabe gegeben. Die Versuchspersonen wurden gebeten, in dieser Tabelle alle Buchstaben *a* zu unter-, und alle Buchstaben *d* durchzustreichen. Die Aufgabe war bei jedem Versuch gleich. Es wurden eine Frist von 2 min gesetzt und die Fehler gezählt.

Die *Stromreizversuche* wurden als Test auf unbedingte Reaktionen (Verteidigungsreflexe) und damit indirekt auf die subcorticalen Funktionen ausgeführt. Durch eine Metallplatte wurde Strom von zunehmender Stärke geleitet. Die Versuchspersonen wurden gebeten, mit ihrem rechten Zeigefinger die Platte zu berühren, und aufgefordert, so lange wie möglich auszuhalten. Die maximale Stromstärke beim Zurückziehen des Fingers wurde aufgeschrieben. — Als Test auf die subcorticalen Aktivität wurden auch Puls und Blutdruck gemessen. Alle Untersuchungen wurden vor und 1, 2, 3 und 4 Std nach Einnahme von Tofranil® vorgenommen.

### Ergebnisse

Die maximale Wirkung von Tofranil® auf die psycho-physiologische Testresultate wurde ca. 2 Std nach der Einnahme gesehen. Nach 3—4 Std waren in der Regel die hervorgerufenen Änderungen weniger deutlich, und die Verhältnisse normalisierten sich. Dieselbe Tendenz wurde in dem „klinischen“ Zustand der Versuchspersonen bemerkt.

Nach 2 Std war die *Reaktionszeit* für bedingte Reaktionen im 2. Signalsystem der Sprache bei abstrakten Worten merklich verlängert (Tab. 1).

Tabelle 1. *Durchschnittliche Reaktionszeiten in Sekunden bei abstrakten Worten*<sup>1</sup>

Zeitpunkt der Untersuchung	Direkte Antwort		Reproduktion	
	Mittelwerte	Streuwerte	Mittelwerte	Streuwerte
Vor der Einnahme von Tofranil	2,2	(0,9 — 6,4)	0,9	(0,5—1,7)
1 Std nach Einnahme von Tofranil	2,6	(1,0 — 3,0)	0,9	(0,5—1,5)
2 Std nach Einnahme von Tofranil	3,1	(1,0—10,0)	1,0	(0,8—1,5)
3 Std nach Einnahme von Tofranil	2,3	(0,8 — 4,5)	1,6	(0,6—3,5)
4 Std nach Einnahme von Tofranil	2,4	(1,0 — 4,0)	1,4	(0,8—3,5)

<sup>1</sup> Die Tabellen zeigen Mittel- und Streuwerte der Reaktionszeiten bei direkter Antwort und Reproduktion bei 14 Versuchspersonen. Es liegen insgesamt fünf Untersuchungen mit Assoziationsversuch — vor Einnahme von Tofranil® (25 mg) und später mit Intervallen von je 1 Std — vor. Für jeden Assoziationsversuch wurden 10 Reizworte aufgestellt — 1 konstantes Wort, 2 abstrakte und 7 konkrete Worte — die in jedem Versuch verschieden sind. Die Mittel- und Streuwerte (größte und kürzeste Reaktionszeit) bei abstrakten und konkreten Worten sind auf der Grundlage der Durchschnittswerte bei den einzelnen Versuchspersonen berechnet.

Ein signifikanter Unterschied ( $P < 0,05$ ) wurde beim Wilcoxon non-parametric Test nachgewiesen (SNEDECOR). Auch war die Qualität einzelner Antwortreaktionen herabgesetzt (Antwort in fremder Sprache, falsche Reproduktion). Die durchschnittliche Reaktionszeit für bedingte Reaktionen bei konkreten Worten (Tab. 2) und beim konstanten Wort „Tag“ (Tab. 3) zeigte keine signifikante Verlängerung. Die durchschnittliche Reaktionszeit für Wortassoziationen bei Reproduktion der Antwort

zeigte ebenfalls keine Verlängerung (Tab. 1, 2 und 3). Sämtliche Teilnehmer gaben größere Schwierigkeiten bei der Antwort auf abstrakte als auf konkrete Worte an. Die durchschnittlichen Zeitreaktionen bei direkter Antwort und bei Reproduktion der Antworten sind in den

Tabelle 2. *Durchschnittliche Reaktionszeiten in Sekunden bei konkreten Worten*

Zeitpunkt der Untersuchung	Direkte Antwort		Reproduktion	
	Mittelwerte	Streuwerte	Mittelwerte	Streuwerte
Vor der Einnahme von Tofranil	1,3	(0,7—2,0)	0,8	(0,6—1,1)
1 Std nach Einnahme von Tofranil	1,3	(0,9—1,9)	1,0	(0,8—1,8)
2 Std nach Einnahme von Tofranil	1,2	(0,9—2,5)	0,9	(0,6—1,3)
3 Std nach Einnahme von Tofranil	1,3	(0,8—2,8)	1,0	(0,6—1,8)
4 Std nach Einnahme von Tofranil	1,3	(0,9—2,9)	0,8	(0,7—1,0)

Tabelle 3. *Durchschnittliche Reaktionszeiten in Sekunden bei dem konstanten Wort „Tag“*

Zeitpunkt der Untersuchung	Direkte Antwort		Reproduktion	
	Mittelwerte	Streuwerte	Mittelwerte	Streuwerte
Vor der Einnahme von Tofranil	0,9	(0,7—1,0)	0,8	(0,5—2,1)
1 Std nach Einnahme von Tofranil	0,9	(0,6—1,4)	0,7	(0,4—0,8)
2 Std nach Einnahme von Tofranil	0,8	(0,5—1,6)	0,8	(0,5—1,0)
3 Std nach Einnahme von Tofranil	1,0	(0,6—2,5)	1,2	(0,6—4,0)
4 Std nach Einnahme von Tofranil	0,8	(0,7—1,0)	0,8	(0,6—1,0)

Tabellen als Mittelwerte und die Schwankungen zwischen den Einzelreaktionen als Streuwerte aufgeführt. Die Mittel- und Streuwerte bei abstrakten und konkreten Worten sind auf der Grundlage der Durchschnittswerte bei den einzelnen Versuchspersonen berechnet.

Die Untersuchung mit der „Korrekturmethode“ zeigte, daß die Automatisierung der bedingten Bewegungsreaktionen etwas verlangsamt wurde. Obgleich die Aufgabe bei jedem Versuch dieselbe war, wurden die Leistungen schlechter (mehr Fehler, niedrigere Geschwindigkeit), besonders nach 2 Std zu beobachten. Eine Versuchsperson hatte Schwierigkeiten mit der Koordination der motorischen Bewegungen beim Durchstreichen der Buchstaben.

Die gleichzeitige Untersuchung von Puls, Blutdruck und Schwelle der Verteidigungs-Bewegungsreaktion gegenüber elektrischem Strom zeigte, daß Tofranil® in den meisten Fällen nach 1—2 Std eine Reduktion der Pulsfrequenz und eine Hebung der Reizschwelle der Verteidigungsreaktion hervorrief. Die Änderung des Blutdruckes war unbedeutend (5 bis 10 mm Quecksilber).

Die Versuchspersonen wurden regelmäßig mit Bezug auf ihren psychologischen Zustand überprüft. Dabei wurden Müdigkeit und Konzentrationsschwierigkeiten festgestellt. Sonst fühlten sich die Versuchspersonen eher ruhig und gleichgültig. Bei einigen wechselte Müdigkeit am

Ende der Untersuchung mit einem Gefühl der guten Laune, und eine erhöhte Stimmungslage war zu beobachten. Leichte vegetative Erscheinungen wie Mundtrockenheit und vermehrte Schweißsekretion an den Handflächen wurden beobachtet, während Schwindelgefühl, Tachykardie und Akkomodationsstörungen, wie von anderen Verfassern als Nebenwirkungen in klinischen Berichten beschrieben (AZIMA), in unseren Versuchen bei den verwendeten Dosen nicht beobachtet wurden. Die Stärke der Reaktion auf Tofranil war auch in dieser Hinsicht bei unseren Versuchspersonen individuell verschieden.

### Besprechung

Wir haben pharmakologische Einflüsse von Tofranil® auf psychophysiologische Vorgänge der höheren Nerventätigkeit angesehen. Eine vergleichende Analyse der verschiedenen Daten unter psychopathologischen Gesichtspunkten ermöglichte den Nachweis einiger Veränderungen der höheren Nerventätigkeit und der vegetativen Reaktionen des Organismus.

Zwischen der „klinischen“ Beobachtung und den Testergebnissen läßt sich eine deutliche Übereinstimmung nachweisen. Die Untersuchung zeigt, daß Tofranil® in den hier verwendeten Dosen einen *hemmenden Effekt auf den Cortex*, besonders auf komplexe Strukturen, hat. Die klinische Beobachtung zeigt, daß die maximale Wirkung auf physiologische Funktionen in Verbindung mit Müdigkeit nach 2 Std eintritt. Gleichzeitig wird das Konzentrationsvermögen herabgesetzt, was besonders in den verlängerten Zeitreaktionen zum Ausdruck kommt, und die Stimmungslage gedämpft, was zusammen auf eine gesteigerte Hemmung (Hemmungsvorgänge sowohl im Cortex als auch im Subcortex) hindeutet.

Nach 2—3 Std nimmt die Müdigkeit ab, und es scheint eine Erhöhung der Stimmungslage einzutreten. Die Versuchspersonen fühlen sich noch müde und abgespannt, aber in besserer Laune. Der Nachweis dieser *diphasischen Wirkung* oder „Zwischenphasenwirkung“ — sedative Startwirkung und nachfolgende Aufhellung — scheint auch mit klinischen Erfahrungen anderer Verfasser übereinzustimmen. Physiologisch deutet diese Reaktion auf eine Enthemmung der subcorticalen Strukturen hin (Positive Induktion). Die gesteigerte Stimmungslage kann Ausdruck der herabgesetzten aktiven Hemmung sein, wobei die Differenzierungsfähigkeit verlorengeht, aber auch eine fördernde (facilitierende) subcorticale Wirkung ist möglich (Negative Induktion).

Beim Reizversuch mit elektrischem Strom wurde eine höhere Schwelle für Verteidigungsreflexe, d.h. eine Hemmung von unbedingten motorischen Reaktionen nachgewiesen. Dies entspricht der klinischen Erfahrung, daß Tofranil® eine bessere Wirkung bei endogenen als bei reaktiven Depressionen hat. ASTRUP hat festgestellt, daß die Reizschwelle

für Verteidigungsreaktionen gegen elektrischen Strom bei endogenen im Vergleich zu reaktiven Depressionen stärker herabgesetzt ist. Die verlangsamte Automatisierung der bedingten Bewegungsreaktionen und die erhöhte Reizschwelle der Verteidigungsreaktion gegen elektrischen Strom deutet auf eine gesteigerte Hemmung im Cortex hin.

Auf Grund dieser Untersuchungen können wir annehmen, daß die Testergebnisse hauptsächlich für einen *Hemmungseffekt* des Tofranils® sprechen, während der Stimulierungseffekt weniger ausgeprägt ist und im wesentlichen klinisch in Form einer erhöhten Stimmungslage in Erscheinung tritt. Die durchgeführten Untersuchungen lassen aber eine nähere Bestimmung des physiologischen Angriffspunktes und des Verhältnisses zwischen Stimulierungs- und Hemmungseffekten nicht zu.

Wir haben in dieser Untersuchung keine Placebo-Kontrolle gemacht. Die physiologischen Veränderungen des Zustandes der Versuchspersonen — die besonders nach 2 Std aufgetreten waren — sind gegen Ende des Experimentes zurückgegangen. Wir haben deshalb diese Veränderungen als Ausdruck einer Medikamentenwirkung betrachtet.

### Zusammenfassung

Es wird zunächst über die pharmakologische und psychologische Wirkung von Tofranil beim Menschen an Hand der Literatur berichtet. Die eigenen Untersuchungen wurden bei 14 gesunden Versuchspersonen mit der Methodik der *bedingten Reflexe* durchgeführt, um die Wirkung von Tofranil® auf einige Komponenten der höheren Nerventätigkeit zu prüfen, besonders im Hinblick auf den Stimulierungs- und Hemmungseffekt. Der Vergleich der Ergebnisse vor der Einnahme von Tofranil® 25 mg per os und 60, 120, 180 und 240 min danach ermöglichte den Nachweis einiger Veränderungen der höheren Nerventätigkeit und der vegetativen Funktionen des Organismus. Tofranil® hatte einen signifikanten hemmenden Effekt auf abstrakte Verbalreaktionen. Die Automatisierung der bedingten Bewegungsreaktionen wurde herabgesetzt, während die Reizschwelle für Verteidigungsreaktionen gegen elektrischen Strom erhöht wurde. Das Maximum dieser Reaktionen wurde 2 Std nach der Einnahme des Stoffes beobachtet. Die Ergebnisse zeigten eine diphasische Wirkung des Tofranils® und sprachen im wesentlichen für einen Hemmungseffekt, während die direkte stimulierende Wirkung weniger ausgeprägt war. Der Wirkungsmechanismus, die Wechselwirkung zwischen corticalem und subcorticaalem Effekt und die physiologische Basis der klinischen Beobachtungen werden diskutiert.

### Summary

Present investigation was made in 14 subjects with conditional reflex methods, in order to study the effect of Tofranil® on some functions of the higher nervous activity with special regard to the inhibitory

and the excitation effect. By comparing data before taking Tofranil® 25 mg per os and after 60, 120, 180 and 240 min some changes of higher nervous activity and vegetative functions could be demonstrated. Tofranil® has an significant inhibitory effect on abstract verbal reactions. The speed of conditional motor reactions was reduced and the thresholds of defensive reflexes to electrical stimulation increased. The maximum of these reactions was noted two hours after administration of the drug. The results pointed to a diphasic effect of Tofranil®. The inhibition was especially pronounced while the excitation was less marked. The interaction between the cortico-subcortical effect and the physiological basis of the clinical observations are discussed.

### Literatur

- ALNAES, R.: Psykotterapi og betingede reflekser. Nord. Med. **54**, 1319 (1960).
- ASTRUP, C.: Untersuchung mit der Assoziationsmethodik über Störungen im zweiten Signalsystem bei verschiedenen psychopathologischen Zuständen. Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Lpz.) **7**, 326 (1955).
- Erfahrungen mit verschiedenen bedingt-reflektorischen Untersuchungsmethoden an Neurotikern. Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Lpz.) **8**, 161 (1956).
- Experimentelle Untersuchungen über die Störungen der höheren Nerventätigkeit bei Defektschizophrenien. Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Lpz.) **9**, 9 (1957).
- Experimentelle Untersuchungen über die Störungen der höheren Nerventätigkeit bei manisch depressiven Psychosen. Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Lpz.) **9**, 12 (1957).
- AZIMA, H.: Imipramine (Tofranil). A new drug for the depressed. Canad. med. Ass. J. **80**, 535 (1959).
- Psychodynamic and psychotherapeutic problems in connection with imipramine (Tofranil). J. ment. Sci. **107**, 74 (1961).
- , and R. H. VISFO: Imipramine, a potent new anti-depressive compound. Amer. J. Psychiat. **115**, 245 (1958).
- — Effects of imipramine (Tofranil) on depressive states. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) **81**, 658 (1959).
- COIRAULT, R., V. GIRARD, R. JARRET, A. FOURNIER et J. CHAZAUD: Mode d'action du G. 22355. — Chlorhydrate de n-( $\gamma$ -diméthylamino-propyl)-iminodibenzyle — on Tofranil en pathologie mentale. Prod. Ist. Congr. Neuro-Psychopharmacol., Rom 1958, S. 520—526. Amsterdam: Elsevier 1959.
- DOMENJOZ, R., u. W. THEOBALD: Zur Pharmakologie des Tofranils. Arch. int. Pharmacodyn. **120**, 450 (1959).
- FEERVERS, C., K. HUTHMACHER u. H. REILING: Medizinisch-psychologische Untersuchungen über Tofranilwirkung bei Gesunden und Kranken. Z. Psychother. med. Psychol. **11**, 127 (1961).
- FYRK, M.: Electroencephalographie and behavioral effects of Tofranil® aus: Mc. Gill University Conference on Depression and Allied States: Canad. psychiat. Ass. J. Suppl. **4**, 166 (1959).
- GRÜNTAL, E.: Untersuchungen über die besondere psychologische Wirkung des Tofranils. Psychiat. et Neurol. (Basel) **136**, 402 (1958).
- IWANOW-SMOLENSKI, A. G.: Grundzüge der Pathophysiologie der höheren Nerventätigkeit. Berlin: Akademie Verlag 1954.



- JUNG, C. G., u. F. RIKLIN: Diagnostische Assoziationsstudien. I. Beitrag. Experimentelle Untersuchungen über Assoziationen Gesunder. *J. Psychol. Neurol. (Lpz.)* **3**, 55 (1904).
- KIELHOLZ, P., u. R. BATTEGAY: Behandlung depressiver Zustandsbilder. *Schweiz. med. Wschr.* **88**, 763 (1958).
- KUHN, R.: Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzyl-derivat. (G 22355). *Schweiz. med. Wschr.* **87**, 1135 (1957).
- LABHARDT, F.: Die Bedeutung der modernen medikamentösen Therapie für die psychiatrische Klinik und Praxis. *Schweiz. med. Wschr.* **89**, 76 (1959).
- LEHMANN, H. E., and I. CSANK: Differential screening of phrenotropic agents in man: Psychophysiological test data. *J. clin. exp. Psychopat.* **18**, 222 (1957).
- C. H. CAHN and R. K. DE VERTEUIL: The treatment of depressive conditions with imipramine (G. 22355). *Canad. psychiat. Ass. J.* **3**, 155 (1959).
- LINFORD, R., A. C. BROWN and S. BENAÏM: A controlled trial of imipramine ("Tofranil") in the treatment of severe depressive states. *J. ment. Sci.* **107**, 552—559 (1961).
- ROSS ASHBY, W., and G. H. COLLINS: A clinical trial of imipramine ("Tofranil") on depressed patients. *J. ment. Sci.* **107**, 547—551 (1961).
- SCHINDLER, W., u. F. HÄFLIGER: Über Derivate des Iminodibenzyls. *Helv. chim. Acta* **37**, 4155 (1954).
- SCHMITT, W.: Die Pharmakotherapie depressiver Psychosen mit einem Iminodibenzyl-Derivat. *Nervenarzt* **30**, 5 (1959).
- SIGG, E. B.: Pharmacological studies with Tofranil. *Canad. psychiat. Ass. J.* **59**, (Suppl. 4), 75 (1959).
- SNEDECOR, G. W.: Statistical methods, p. 116. The Iowa State College Press. Ames Iowa 1956.
- STRAAND, A.: Behandling av depressive tilstander. *T. norske Lægeforen.* **80**, 69 (1960).
- TSCHUDIN, A.: Die Behandlung depressiver Zustände mit Tofranil. *Praxis* **47**, 1100 (1958).
- WIESENHÜTTER, E.: Medizinische Psychologie für Vorkliniker, S. 127. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1960.

Dr. RANDOLF ALNAES,

Lier psychiatrisches Krankenhaus, Lier bei Oslo (Norwegen)

Dr. ANATOLI ASLANOV,

Institut für höhere Nerventätigkeit, Wissenschaftliche Akademie,  
Moskwa (U.S.S.R.)