

## Die Wirkung der Neuroleptica-Behandlung auf die Antikörperbildung\*

M. ÖZEK, K. TÖRECI, I. AKKÖK und Z. GÜVENER

Psychiatrische Klinik (Direktor: o. Prof. Dr. I.S. Aksel) und Institut für Mikrobiologie  
und Tropische Krankheiten (Direktor: Prof. Dr. Ömer Özek) der Medizinischen  
Fakultät der Universität Istanbul

Eingegangen am 11. Mai 1971

### The Influence of Treatment with Neuroleptics upon the Antibody- Formation

*Abstract.* The Antigen of Salmonella-Nashua-Strain which was never found as a cause of an infection in human, was applied in three groups of test subjects:

a) Patients in acute and subacute schizophrenic psychosis ( $N = 33$ ) under treatment with neuroleptics (Methylperidol or Thioperazin-Thiopropazin or Chlorthiapinum);

b) Patients in schizophrenic defective and end-states without any treatment for last 12 months ( $N = 54$ );

c) healthy test subjects ( $N = 30$ ).

The Formation of immunoglobulins was determined with titration method weekly. The reaction of antibody-development in the group with healthy persons was fastest and highest in comparison with the other two groups. The psychotics under treatment with neuroleptics reacted after a latency period with an intensity very nearly equal to the reaction of healthy test subjects, while ultimately their reaction was even more pronounced. The chronic and defective schizophrenics were producing the antibody apparently more slowly and at a lower level.

These observations can be interpreted as a reflection of a corrected capacity of reaction in organism to build immunoglobulins while under treatment with neuroleptics.

*Key-Words:* Antibody-Formation — Neuroleptics — Immunoglobulins.

*Zusammenfassung.* Bei 3 Versuchsgruppen (akute und subakute Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis unter der Neuroleptica-Behandlung, schizophrene End- und Defektzustände ohne Behandlung und zuletzt gesunde Versuchspersonen) wurde Salmonella Nashua-Antigene verabreicht und die Herstellung der Immunoglobuline mit wöchentlichen Abständen titrierend verfolgt. Die gesunden Vpn reagierten mit der Antikörperbildung am schnellsten und höchsten; die Psychotiker unter der Neuroleptica-Behandlung nach einer Latenzperiode in einem den gesunden Vpn sehr nahestehenden Ausmaß, sogar zum Schluß relativ stärker, obwohl die chronischen und defektiösen Schizophrenen langsamer und eindeutig zögernd sowie niedrig die Antikörper produzierten. Diese Feststellung wurde als Folge einer verbesserten Reaktionsbereitschaft des Organismus unter Neuroleptica-Behandlung interpretiert.

\* Nach einem Vortrag gehalten am Internationalen Kongreß der Collegium Psychoneuropharmacologicum in Prag zwischen 11. und 15. 8. 1970.

Die Beziehungen zwischen dem zentralen Nervensystem und den immunobiologischen Prozessen verdienen von verschiedenen Aspekten aus die Forschungsinteressen. Bei einer ganzen Reihe neurologischer Syndrome insbesondere bei demyelinisierenden spielen die immunobiologischen Vorgänge anscheinend eine wichtige pathogenetische Rolle [6, 13]. Bei den Zustandsbildern aus der Gruppe der Schizophrenien behaupten Health et al. bestimmte Proteine aus dem Gehirn zu isolieren, die bei den gesunden Versuchspersonen psychopathologische Auffälligkeiten hervorrufen oder bei den Affen im Hirnstamm mit tiefen Mikroelektroden feststellbaren Veränderungen verursachen, wobei den autoimmunen und heterogenen Antikörpern bei den Schizophrenien eine pathogenetische Bedeutung zu bemessen sei (u. a. [2—4]).

Der Einfluß des Nervensystems auf die Bildung der Immunoglobuline und seine Reaktion auf die Antikörper stellen ein aktuelles Forschungsthema dar, selbst wenn diesbezügliche Kenntnisse noch sehr unzureichend anzusehen sind [8, 10].

Bei vorliegender Arbeit wurden die Bildung der Immunoglobuline gegen einen bestimmten Impfstoff bei akuten und subakuten schizophrenen Prozessen unter Neuroleptica-Medikation und als Kontrollgruppe bei schizophrenen End- und Defektzuständen ohne medikamentöse oder physikalische Behandlung sowie bei gesunden Versuchspersonen untersucht. Damit wurde beabsichtigt, eine eventuelle und vermutlich hemmende Wirkung seitens der durch die Neuroleptica veränderte Reaktionslage des zentralen Nervensystems auf die Immunkörperbildung festzustellen. Diese Fragestellung scheint auch eine praktische Bedeutung zu besitzen, weil die psychoaktiven darunter neuroleptischen Drogen sehr verbreitet gebraucht werden und die immunobiologischen Vorgänge trotz der Entwicklung der Antibiotica immer noch die wichtigste Grundlage bei der Infektionsbekämpfung repräsentieren, und zwar gerade in den ökonomisch schlecht versorgten Ländern.

### Material und Methodik

Als Impfstoff wurde Salmonella Nashua mit der Antigenformel 28:1, v: e,n,z L5 ausgewählt, weil dieser Salmonella-Serotyp weder in unserem Lande noch anderswo bei den Menschen getroffen wurde und ein anderer Salmonella-Stamm mit den Antigenen dieser Bakterie bisher bei uns nicht isoliert war. Damit wurde die Möglichkeit weitgehend ausgeschlossen, daß die Versuchspersonen die Agglutinine gegen diesen Antigen in höherer Titration vorher besitzen oder während der Untersuchungswochen eine Infektion durch eine Bakterie mit gleichen Antigenen durchmachen.

Die Verabreichung des hergestellten S. Nashua-Impfstoffes bei Kaninchen bewies die gute Antigeneigenschaft dieser Bakterie, die eine rasche Heranbildung der Agglutinine in hoher Titration herbeiführte.

Die Antigenvorbereitung erfolgte durch die Herstellung einer homogenen Suspension in steriler, physiologischer Kochsalzlösung aus dem 18stündigen Wachstum von *S. Nashua* auf dem Agarnährboden, die dann für 1 Std in 70°C erwärmt, für Sterilitätskontrolle im Laufe der 96 Std auf den Agar- und Bouillon-Nährboden bezüglich des Wachstums beobachtet wurde. Die sterile Suspension wurde in der physiologischen Kochsalzlösung mit 0,5% *Acidum phenicum* so verdünnt, daß in standardisierten Nephelometrie-Gläsern ca. 1 Milliarde Bakterien pro Kubikzentimeter verteilt waren. Die Impfstoffe wurden in den mit Gummi- und Metalldeckeln zugeschlossenen Fläschchen im Eisschrank aufbewahrt, nachdem bei jedem Fläschchen die Sterilitätskontrolle wiederholt wurde.

Vor der Anwendung bei den Versuchspersonen erwies sich der Impfstoff bei den Verabreichungen an 5 Meerschweinchen je 1 cm<sup>3</sup> und an 5 Mäusen je 0,5 cm<sup>3</sup> subcutan und intraperitoneal als unschädlich.

Die vorbereiteten Antigene wurden in 3 Gruppen von Versuchspersonen mit 1wöchigen Zeitabständen jeweils 0,5, 1,0, 1,5 und 2,0 cm<sup>3</sup> subcutan verabreicht. Vor der ersten Impfung und dann vor jeder weiteren wurden die Titrations der Agglutinine gegen *S. Nashua* in den  $\frac{1}{40}$ ,  $\frac{1}{80}$ ,  $\frac{1}{160}$ ,  $\frac{1}{320}$ ,  $\frac{1}{640}$ ,  $\frac{1}{1280}$  und  $\frac{1}{2560}$  verdünnten, für 2 Std in 37°C und bis zum nächsten Tag in Zimmertemperatur gelassenen Sera festgestellt.

Das Untersuchungsgut bestand aus 3 Gruppen und zwar

1. 33 — mit einer Ausnahme — männlichen Patienten mit akuten und subakuten schizophrenen Symptomen, die seit mindestens 1 Woche mit einer von 4 verschiedenen Neuroleptica in einem optimalen Dosisbereich (*Clotiapinum* 120—240 mg, *Methylperidol* 15—20 mg, *Thioperazin-Thioproperazin* 15—20 mg, *Chlorpromazin* 125—200 mg/die) behandelt wurden und ein Durchschnittsalter von  $26,7 \pm 6,2$  Jahren zeigten;

2. 54 Patienten mit einem schizophrenen End- und Defektzustand aus einem psychiatrischen Krankenhaus, die seit mindestens 1 Jahr keine medikamentösen oder physikalischen Behandlungen genossen hatten und ein Durchschnittsalter von  $37,7 \pm 7,10$  aufwiesen.

3. 30 männlichen Versuchspersonen, alle 21 Jahre alt, die vorher klinisch und nach routinemäßigen Laboruntersuchungen sich als gesund erwiesen hatten.

Außer leichten Fiebererhöhungen bei 7 Versuchspersonen und allgemeiner Müdigkeit am ersten und zweiten Tag nach den Impfungen haben wir keine unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet. Die serologischen Untersuchungen wurden, ohne die Herkunft jeweiliger Blutproben zu wissen, d. h. quasi blind, durchgeführt.

### Ergebnisse

Die Vermehrung der Agglutinine wurden in den Tabellen 1, 2a, 2b, 3, 4, 5 sowohl als absolute Zahlen wie auch als Vervielfachung der Ausgangswerte aufgestellt, in Abb. 1, 2, 3 und 4 grafisch dargestellt. Nach diesen Ergebnissen reagieren die gesunden Personen am schnellsten und am

Tabelle 1. *Die prozentuale Verteilung der Erhöhung der Antikörpertitration unter den Versuchspersonen*

Die prozentuale Verteilung der Versuchspersonen, welche eine Titration der Agglutinine von mindestens 1/320 zeigten:

	1. Versuchs- gruppe	2. Versuchs- gruppe	3. Versuchs- gruppe
Vor der Impfung	0	3,7	20
Am Ende erster Woche nach erster Impfung	30,3	38,9	66,7
Am Ende erster Woche nach zweiter Impfung	69,7	55,6	93,3
Am Ende erster Woche nach dritter Impfung	90,3	73,6	100,0

Die prozentuale Verteilung der Versuchspersonen, welche eine Titration der Agglutinine von mindestens 1/640 zeigten:

	1. Versuchs- gruppe	2. Versuchs- gruppe	3. Versuchs- gruppe
Vor der Impfung	0	0	3,3
Am Ende erster Woche nach erster Impfung	3	13	33,3
Am Ende erster Woche nach zweiter Impfung	21,2	25,9	70
Am Ende erster Woche nach dritter Impfung	51,6	43,4	80

Die prozentuale Verteilung der Versuchspersonen, welche eine Titration der Agglutinine von mindestens 1/1280 zeigten:

	1. Versuchs- gruppe	2. Versuchs- gruppe	3. Versuchs- gruppe
Vor der Impfung	0	0	0
Am Ende erster Woche nach erster Impfung	0	0	6,7
Am Ende erster Woche nach zweiter Impfung	6	5,6	23,3
Am Ende erster Woche nach dritter Impfung	19,4	9,4	46,7

meisten mit der Antikörperbildung gegen die S. Nashua-Antigene. Die Psychotiker unter der Neuroleptica-Medikation produzieren nach einer relativen Latenzphase die Immunglobuline in einem den gesunden Versuchspersonen sehr nahestehendem Ausmaß und zwar am Ende des Versuchs sogar intensiver, wie es bei der Vervielfachung, Verachtfachung und Versechzehnfachung der Fall ist. Dagegen entwickelt sich die Antikörperbildung bei den Patienten mit einem schizophrenen End- und

Tabelle 2a. *Prozentuale Verteilung der Erhöhung der Antikörpertitration im Vergleich der Ausgangswerte*

Die prozentuale Verteilung der Versuchspersonen, welche eine mindestens 2fache Erhöhung im Vergleich der Ausgangswerte bei der Antikörpertitration zeigten:

	1. Versuchs- gruppe	2. Versuchs- gruppe	3. Versuchs- gruppe
Am Ende erster Woche nach erster Impfung	75,3	57,4	80
Am Ende erster Woche nach zweiter Impfung	93,9	72,2	96,7
Am Ende erster Woche nach dritter Impfung	100	86,8	100

Die prozentuale Verteilung der Versuchspersonen, welche eine mindestens 4fache Erhöhung im Vergleich der Ausgangswerte bei der Antikörpertitration zeigten:

	1. Versuchs- gruppe	2. Versuchs- gruppe	3. Versuchs- gruppe
Am Ende erster Woche nach erster Impfung	27,3	37	43,3
Am Ende erster Woche nach zweiter Impfung	66,7	55,6	76,7
Am Ende erster Woche nach dritter Impfung	93,5	67,9	90

Die prozentuale Verteilung der Versuchspersonen, welche eine mindestens 8fache Erhöhung im Vergleich der Ausgangswerte bei der Antikörpertitration zeigten:

	1. Versuchs- gruppe	2. Versuchs- gruppe	3. Versuchs- gruppe
Am Ende erster Woche nach erster Impfung	12,1	16,7	13,3
Um Ende erster Woche nach zweiter Impfung	42,4	25,9	36,7
Am Ende erster Woche nach dritter Impfung	61,3	39,6	56,7

Tabelle 2b. *Prozentuale Verteilung der Erhöhung der Antikörpertitration im Vergleich der Ausgangswerte*

Die prozentuale Verteilung der Versuchspersonen, welche eine mindestens 16fache Erhöhung im Vergleich der Ausgangswerte bei der Antikörpertitration zeigten:

	1. Versuchs- gruppe	2. Versuchs- gruppe	3. Versuchs- gruppe
Am Ende erster Woche nach erster Impfung	0	5,6	3,3
Am Ende erster Woche nach zweiter Impfung	12,1	7,4	13,3
Am Ende erster Woche nach dritter Impfung	29	15,1	26,7

Die prozentuale Verteilung der Versuchspersonen, welche eine mindestens 32fache Erhöhung im Vergleich der Ausgangswerte bei der Antikörpertitration zeigten:

	1. Versuchs- gruppe	2. Versuchs- gruppe	3. Versuchs- gruppe
Am Ende erster Woche nach erster Impfung	0	1,9	0
Am Ende erster Woche nach zweiter Woche	0	7,4	3,3
Am Ende erster Woche nach dritter Impfung	6,5	7,4	10

Defektzustand fast immer weitgehend langsamer sowie eindeutig weniger als die gesunden und akut schizophrenen Versuchspersonen. Die Zahl der Versuchspersonen der 1. Gruppe erlaubt nicht, eine Unterscheidung der immunbiologischen Reaktion je nach der eingenommenen Neuroleptica.

### Schlussfolgerung

Die Kenntnisse über die zentral-nervösen Steuerungen der immunbiologischen Prozesse bzw. Antikörperbildung sind als gering zu bezeichnen. Kesztyüs ließ die Kaninchen während eines Dauerschlafes mit Rinder- und Hammelerythrocyten immunisieren. Die eindeutigen Unterschiede bezüglich der Antigenwirkung waren je nach dem Ursprung der Erythrocyten nicht festzustellen. Die Vermehrung der Antikörper gegen Erythrocyten war jedoch durch einen Barbiturat-Dauerschlaf gehemmt (beim ersten und zweiten Antigenreiz). Das Arthus-Phänomen wurde durch die Barbituratwirkung bei einem Teil der Kaninchen unterdrückt, obwohl das Schwarzmänn-Phänomen grundsätzlich unbeeinflusst vorging [7].



Tabelle 4. In der 2. Versuchsgruppe (54 Patienten aus der Gruppe der Schizophrenen ohne Medikation) die Höhe der Antikörpertitration vor und nach den Impfungen

Zahl der Vers.-Pers.	Die Zahl der Seren mit Agglutinationen in verschiedener Verdünnung						Die Erhöhung der Titration der Agglutinationen im Vergleich der Ausgangswerte							
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	20	40	80	160	320	640	1280	2560	1 ×	2 ×	4 ×	8 ×	16 ×	32 ×
Vor der Impfung	54	50	36	20	2	0	0	0						
Am Ende erster Woche nach erster Impfung	54	53	49	42	21	7	0	0	23	11	11	6	2	1
Am Ende erster Woche nach zweiter Impfung	45	54	51	47	30	14	3	0	15	9	16	10	0	4
Am Ende erster Woche nach dritter Impfung	53	53	53	49	39	23	5	0	7	10	15	13	4	4

Tabelle 5. In der 3. Versuchsgruppe (30 gesunde männliche Vpn.) die Höhe der Antikörpertitration vor und nach den Impfungen

Zahl der Vers.-Pers.	Die Zahl der Seren mit Agglutinationen in verschiedener Verdünnung						Die Erhöhung der Titration der Agglutinationen im Vergleich der Ausgangswerte							
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	20	40	80	160	320	640	1280	2560	1 ×	2 ×	4 ×	8 ×	16 ×	32 ×
Vor der Impfung	30	30	28	14	6	1	0	0						
Am Ende erster Woche nach erster Impfung	30	30	30	29	20	10	2	0	6	11	9	3	1	0
Am Ende erster Woche nach zweiter Impfung	30	30	30	30	28	21	7	1	1	6	12	7	3	1
Am Ende erster Woche nach dritter Impfung	30	30	30	30	30	24	14	6	0	3	10	9	5	3

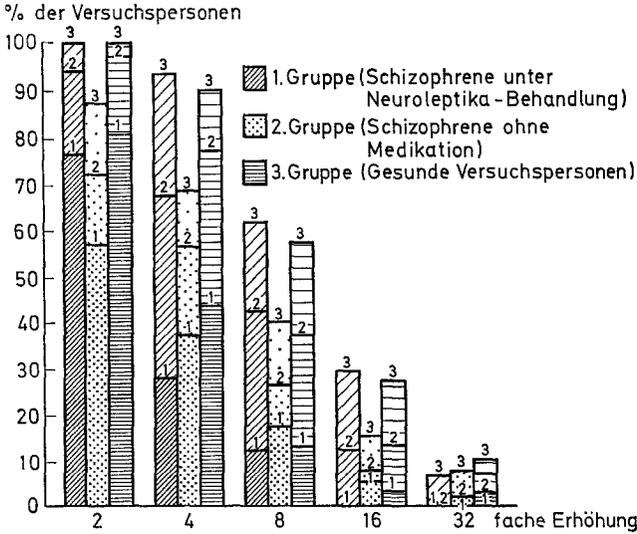


Abb.1. Die Antikörpererhöhung nach den Impfungen in 3 Versuchsgruppen. In unterschiedlichen Versuchsgruppen am Ende der ersten Woche nach jeweiliger Impfung die 2-, 4-, 8-, 16- bzw. 32fache Erhöhung der Antikörpertitration im Vergleich der Ausgangswerte. Die Ziffern über den Säulen beziehen sich auf die Zahl der Impfungen

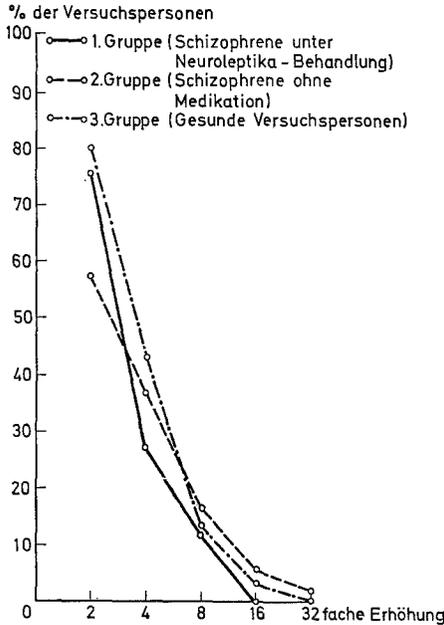


Abb.2. Die prozentuale Verteilung der Erhöhung der Antikörpertitration am Ende der ersten Woche nach erster Impfung im Vergleich der Ausgangswerte der 3 Versuchsgruppen

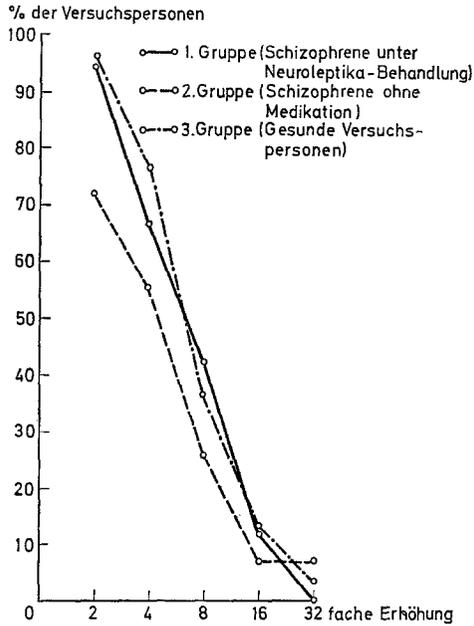


Abb. 3. Die prozentuale Verteilung der Erhöhung der Antikörpertitration am Ende der ersten Woche nach zweiter Impfung im Vergleich der Ausgangswerte der 3 Versuchsgruppen

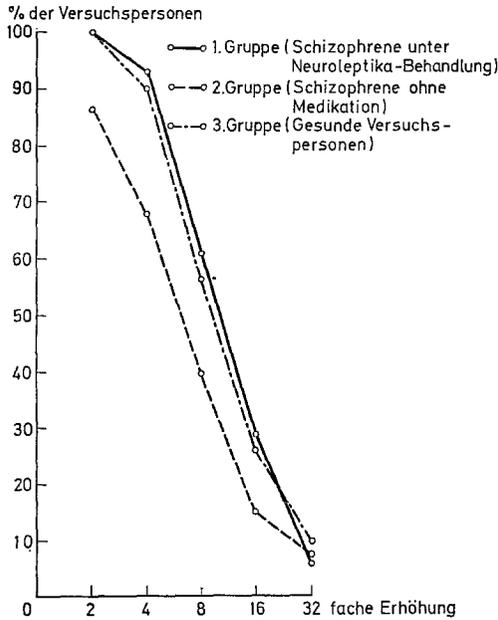


Abb. 4. Die prozentuale Verteilung der Erhöhung der Antikörpertitration am Ende der ersten Woche nach dritter Impfung im Vergleich der Ausgangswerte der 3 Versuchsgruppen

Naumann u. Wilde brachten die Serumeiweißkörper durch Immunisierung bei Katzen in eine gewisse Bewegung und bewirkten unter solchen Bedingungen leichter einen pharmakologischen Effekt von Chlorpromazin und Chloralhydrat an den Elektropherogrammen wahrnehmen zu können [9]. Die alle als Versuchsobjekte verwendeten Hauskatzen wurden nach einem bestimmten Schema am 1., 5. und 9. Versuchstag durch i.m. Injektionen einer hitzeabgetöteten Vaccine von *Bruc-abortus* Bang jeweils in 3 Gruppen immunisiert, und zwar standen den Tieren des Kontrollkollektivs manche unter Chlorpromazinwirkung immunisierten und manche unter Chloralhydratschlaf gehaltenen Katzen. Die Versuchsperioden dauerten 26 bzw. 14 Tage. Die erheblichen Differenzen bei Veränderungen der Albumin- und Globulinfraktionen des Bluteiweißes ließen sich weder im zeitlichen Ablauf noch in quantitativer Hinsicht zwischen den beiden Pharmakakollektiven und den Kontrollkatzen nachweisen. Allerdings bestand eine stärkere Zunahme der  $\alpha_2$ -Globuline bei den mit Chlorpromazin behandelten Tieren im Vergleich zu den Kontrollen, welche doch im Bereich der Streuung lag. Obwohl eine gewisse Bedeutung der  $\alpha$ -Globuline im Beginn des Antigens-Antikörper-Geschehens zukommt, wurde die Zunahmedifferenz eher auf eine Gewebsreizung durch die intramuskuläre Chlorpromazin-Verabreichung zurückgeführt.

Trigos u. McCulloch stellten einen Abfall der Albuminfraktion und einen erheblichen Anstieg der  $\beta$ -Globuline im Verlauf der Chlorpromazin-Behandlung bei Schizophrenen fest [12]. Zu einem ähnlichen Befund gelangten Hippius, Kanig u. Selbach, als sie bei 157 Patienten vor einer 8–12 wöchigen Phenothiazinkur mit 300 mg/die Chlorpromazin eine Erniedrigung der Albumine und einen Anstieg der Globulinfraktionen im Vergleich zu der gesunden Vergleichsgruppe beobachteten, was sie nach anfänglicher Verschlechterung unter der Therapie wieder normalisierte [5].

Die relativ rasche und intensive Immunoglobulinvermehrung bei unseren Versuchspersonen läßt sich nicht damit erklären, daß sie vorher hohe Agglutinintitrationen besaßen oder im Laufe der 3 wöchigen Untersuchungszeit eine Infektion mit einem Keim in gleichem Antigenbau wie *S. Nashua* durchgemacht hatten, weil *S. Nashua* bisher bei den Menschen nicht festgestellt wurde und in unserem Lande von Menschen ein *Salmonella*-Serotyp mit gleichen Antigenen nicht abgesondert werden konnte. Lediglich von den Schildkröten konnten *S. Nashua* in der Türkei isoliert werden.

Die vorliegenden Resultate, daß die Patienten mit schizophrenen Symptomen grundsätzlich niedrigere Titrationen für die gegen *S. Nashua*-Antigen gerichteten Agglutinine produzieren, wobei die Neuroleptica-Medikation keine weitere Hemmung dieses Prozesses, sondern im Gegenteil eine relative Förderung ausübt, läßt sich sicher nicht ohne weiteres generalisieren und für andere Antigene ebenfalls geltend machen. Daraus

folgend ist eine prinzipielle immunbiologische Störung für die schizophrenen Prozesse zu verallgemeinern und die Ansichten von Health et al. zu unterstützen, wäre sicher auch nicht angebracht.

Von diesen Feststellungen neigen die Autoren zu postulieren, daß die Neuroleptica vielleicht durch die gebesserte Reaktionsbereitschaft der subcorticalen Hirnstrukturen eine bessere Antikörperproduktion hervorruft, welche bei den defektiösen Schizophrenen aus schwer erklärbaren, möglicherweise sekundären Gründen als gestört scheinen. Eine im voraus gedachte Unterdrückung der Immunglobulinbildung bzw. der prophylaktischen Maßnahmen des Organismus seitens der Neuroleptica läßt sich nicht bestätigen.

### Literatur

1. Cohen, S.: The immune response in relation to the nervous system. In: Biochemical aspects of neurological disorders; third series, pp. 10—22. J. N. Cumings and M. Kremer (ed.). Oxford-Edinburgh: Blackwell 1968.
2. Health, R. G., Krupp, I. M.: Schizophrenia as an immunologic disorder: I-Demonstration of antibrain globulins by fluorescent antibody techniques. Arch. gen. Psychiat. **16**, 1 (1967).
3. — — Byers, W. L., Liljekvist, J. I.: II-Effects of serum protein fractions on brain function. Arch. gen. Psychiat. **16**, 10—23 (1967).
4. — Leach, B. E., Byers, L. W.: Taraxein: Mode of action. In: Serological fractions in schizophrenia, pp. 107—125. R. G. Health, ed.: New York: Paul B. Hoeber Inc., Medical Division Harper and Row 1963.
5. Hippus, H., Kanig, K., Selbach, H.: 2. Weltkongreß für Psychiatrie, Zürich 1957 (zit. nach Naumann u. Wilde).
6. Kremer, M.: Some neurological disorders in relation to autoimmunity. In: Biochemical aspects of neurological disorders; third series, pp. 1—9. J. N. Cumings and M. Kremer (ed.). Oxford-Edinburgh: Blackwell 1968.
7. Keszyüs, L.: Immunität und Nervensystem. Budapest: Akad. Kiado 1967.
8. Mischer, P., Vorländer, K. O.: Immunpathologie in Klinik und Forschung. Stuttgart: G. Thieme 1960.
9. Naumann, G., Wilde, S.: Untersuchungen zur Frage der pharmakologischen Beeinflussung des Bluteiweißspektrums. Ärztl. Forsch. **12**, 476—481 (1958).
10. Özek, Ö., Çetin, E. T., Ang, Ö., Töreci, K.: Die Bedeutung der Schildkröten für Salmonella-Epidemiologie (Türkisch). Tıp Fakült Mec. **28**, 1 (1965).
11. — — — Die zum ersten Male in unserem Lande getroffenen und aus den Schildkröten isolierten Salmonella-Serotype-V: Salmonella hermannswerder, Salmonella halle, Salmonella nashua und Salmonella hofit (Türkisch). Yeni Tıp Alemi **15**, 25 (1966).
12. Trigos, G., McCulloch, W. M.: The protein profile in Chlorpromazin therapy. Dis. nerv. Syst. **16**, 309—311 (1955).
13. Zilkha, K. J.: "Autoimmune" demyelinating disorders. In: Biochemical aspects of neurological disorders; third series, pp. 23—43. J. N. Cumings and M. Kremer (ed.). Oxford-Edinburgh: Blackwell 1968.

Prof. Dr. med. Metin Özek  
Psychiatrie Univ.-Klinik  
Istanbul, Türkei  
(P.K. 23-Teşvikiye)

Prof. Dr. med. Kurtulus Töreci  
Institut für Mikrobiologie  
und Tropische Medizin  
der Universität Istanbul  
Üniversite/Istanbul, Türkei