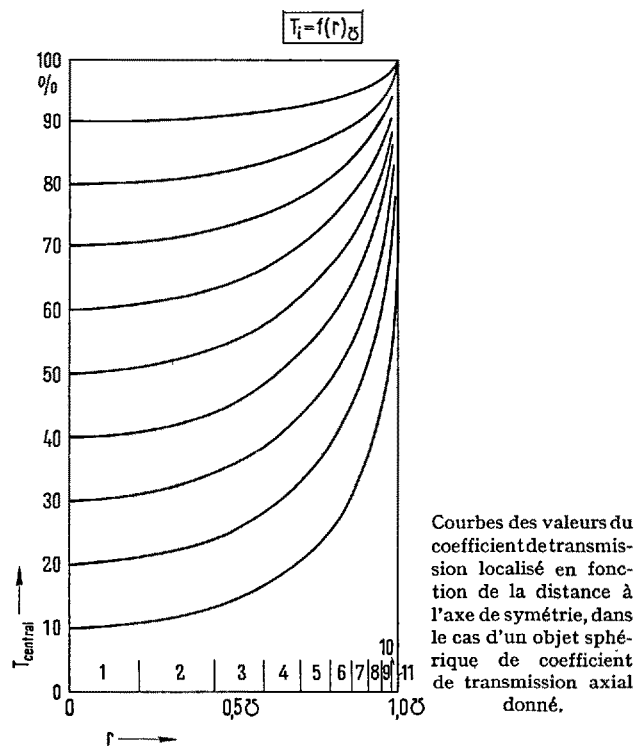


Pour conclure, mentionnons que ces calculs font appel aux théories physiques suivantes: a) diffusion; b) absorption; c) décroissance exponentielle et valeur moyenne des fonctions correspondantes; d) diffraction par des écrans circulaires; e) réfraction et déformation correspondante des lobes de figures de diffraction; f) circuits électroniques non linéaires.

Nous avons étudié en outre le problème de l'automatisme<sup>5,6</sup> en microphotométrie et avons pu établir que l'automatisation d'un microphotomètre ne peut se faire qu'au dépens de la précision des mesures ou de la rapidité du travail, sans pour cela offrir des garanties accrues de validité des résultats scientifiques obtenus<sup>7</sup>.



J. P. VIRET<sup>8</sup>

Laboratoire de Microscopie appliquée Wild, Heerbrugg (Suisse), le 8 janvier 1960.

### Summary

The author deals with the errors occurring in microphotometric measurements and their correction. Even in measurements for comparative purposes, they are unavoidable.

## STUDIORUM PROGRESSUS

### Serologische Versuche zum Nachweis von «Taraxein»

**Einleitung.** Die schon im Altertum von der hippokratischen Schule geäußerte Ansicht einer humoralen Ätiologie der Geisteskrankheiten hat sich im Zeitalter der exakten Wissenschaften nur zögernd einzuführen vermocht. Versuche, die Pathogenese endogener Psychosen durch somatische Veränderungen zu begründen, sind zwar schon vor Ende des letzten Jahrhunderts von GRIESINGER<sup>1</sup>

und THUDICHUM<sup>2</sup> unternommen worden; es waren jedoch erst die auf den frühen Befunden von BUSCAINO<sup>3</sup>, GEORGI<sup>4</sup>, BERINGER<sup>5</sup>, GJESSING<sup>6</sup> und anderen aufbauenden Untersuchungen der letzten 2 bis 3 Jahrzehnte, welche die Vorherrschaft der psychopathologischen und hirnanatomischen Betrachtungsweise brachen und zur biochemischen Erforschung der Psychosen anreizten. Eine nicht geringe Rolle spielten dabei auch die seit jener Zeit und bis heute in stets sich mehrender Zahl entdeckten Halluzinogene, meist pflanzliche Indolalkaloide und ihre chemischen Abwandlungsprodukte. Deren Einnahme ermöglicht es, bei normalen Probanden modellmässig eine vorübergehende Psychose zu erzeugen und deren Mechanismus und Symptomatologie zu studieren.

Die heutige Situation der biochemischen Schizophrenieforschung ist charakterisiert durch eine Vielfalt «konkurrierender» Arbeitshypothesen, welche die Pathogenese dieser Erkrankung durch Stoffwechselstörungen – sei es im Bereiche niedermolekularer Körper (Amine, Indole, Catechole usw.), sei es im Bereiche hochmolekularer Wirkstoffe (Hormone, Eiweisse, insbesondere Enzyme) – zu erklären versuchen. Keine dieser Hypothesen ist bisher über das Stadium unbewiesener Annahmen hinaus gediehen<sup>7</sup>.

Die 1957 von HEATH<sup>8</sup> vorgebrachte «Taraxein»-Hypothese dürfte eine Zeitlang als besonders attraktiv gelten, schien es doch erstmals gelungen, aus Körperflüssigkeiten Schizophrener einen chemisch umschreibbaren Stoff, genannt Taraxein, zu isolieren, der im Modellrauschversuch an gesunden Freiwilligen kurzfristig zu einem schizophräieähnlichen Zustand führt. Taraxein habe die Eigenschaft einer Phenolase und soll zur Bildung abartiger, toxischer Stoffwechselprodukte führen oder indirekt durch Beeinflussung der Blut-Hirnschranke wirken<sup>9</sup>. Es wird bei der Fraktionierung der Serumproteine mittels Ammoniumsulfat neben Coeruloplasmin in der Gruppe der  $\alpha$ -2-Globuline erhalten. Sein Molekulargewicht soll nach HEATH und MARTENS etwas grösser sein (etwa 180 000) als dasjenige von Coeruloplasmin (etwa 150 000)<sup>10</sup>. Als Eiweisskörper müsste Taraxein antigen wirken.

Mit Hilfe der Immunelektrophorese ist es möglich, Coeruloplasmin neben weiteren 18–19 Eiweissfraktionen nachzuweisen<sup>11–13</sup>. Die Methode gestattet, bei Verwendung nativen Serums als Antigengemisch, niedrige Eiweiss-Konzentrationen bis etwa 10 mg% (entsprechend 0,1  $\gamma$  pro Ansatz) zu erfassen<sup>14</sup>. Auf Grund dieser Überlegungen schien es gegeben, im Serum Schizophrener eventuell vorhandenes Taraxein immunelektrophoretisch

<sup>1</sup> R. GRIESINGER, *Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten* (Wreden, Braunschweig 1845).

<sup>2</sup> J. W. L. THUDICHUM, *A Treatise on the Chemical Constitution of the Brain* (Balliere, Tindall and Cox, London 1884).

<sup>3</sup> V. M. BUSCAINO, *Riv. pat. nerv. ment.* 27, 178 (1922).

<sup>4</sup> F. GEORGI, *Arch. Psychiat.* 71, 55 (1924).

<sup>5</sup> K. BERINGER, *Der Mezcalinrausch* (Springer, Berlin 1927).

<sup>6</sup> R. GJESSING, *Arch. Psychiat.* 96, 319 (1932).

<sup>7</sup> Zusammenfassende Übersicht siehe S. S. KETY, *Science* 129, 3362 (1959).

<sup>8</sup> R. G. HEATH, S. MARTENS, B. E. LEACH, M. COHEN und C. ANGEL, *Amer. J. Psych.* 114, 14 (1957).

<sup>9</sup> R. G. HEATH, *Internat. Rev. Neurobiol.* 1, 300 (1959).

<sup>10</sup> R. G. HEATH und S. MARTENS, persönliche Mitteilung.

<sup>11</sup> P. GRABAR und C. WILLIAMS, *Biochem. biophys. Acta* 10, 193 (1953).

<sup>12</sup> J. J. SCHEIDEGGER, *Int. Arch. Allergy* 7, 103 (1955).

<sup>13</sup> J. URIEL, H. GOTZ und P. GRABAR, *J. suisse Méd.*, Suppl. 14, 431 (1957).

<sup>14</sup> E. GUGLER, G. VON MURALT und R. BUETLER, *Schweiz. med. Wschr.* 89, 703 (1959).

festzustellen; dies erachteten wir für umso wichtiger, als sich die Angaben über die Nachweisbarkeit des Taraxeins bei Schizophrenen in der Literatur stark widersprechen<sup>8, 15–21</sup>.

Neben der Immunelektrophorese bedienten wir uns der passiven Hämagglutination<sup>22</sup> und der Latex-Agglutinationsmethode<sup>23</sup>. Vor allem bietet erstere den Vorteil, dass noch kleinere Antigenmengen – 0,03  $\gamma$  – bestimmt werden können.

**Material und Methode.** Serum von 13 nicht behandelten akut Schizophrenen wurde gemischt und tiefgefroren aufbewahrt. Mit der elektrophoretischen Bestimmung nach Tiselius konnten keine von der Norm abweichenden Befunde des Serumeiweißgehalts erhoben werden: Albumin = 58,1; Globuline:  $\alpha_1 = 4,8$ ;  $\alpha_2 = 7,5$ ;  $\beta_1 = 9,6$ ;  $\beta_2 = 4,0$ ;  $\gamma = 16,0$  rel. %<sup>24</sup>.

3 Kaninchen wurden nach folgendem Schema immunisiert: 1. Tag: pro Tier 2 subkutane Injektionen à 2 ml einer Emulsion von Serum und Freundschem Adjuvans (complete) 1:1. – 4. Tag: pro Tier 4 subkutane Injektionen à 2 ml einer Emulsion von Serum und Freundschem Adjuvans (incomplete) 1:1. – Wiederholung am 8. und 22. Tag. Entblutung am 28. Tag in Barbitursäurenarkose; das Serum eines Kaninchens zeigte im Kontrollversuch gegen normales Menschen Serum 14 Präzipitationslinien (Abb. 1).

Dieses «Anti-Total-Schizophrenenserum» wurde mit menschlichem Normalserum abgesättigt, worauf theoretisch der Antitaraxeinkörper als nicht normaler Serumbestandteil allein immunologisch wirksam bleiben und im immunelektrophoretischen Versuch gegen Schizophrenenserum zum Nachweis gelangen musste.

**Passive Hämagglutination:** Nach der üblichen Technik von Boyden wurden die tannierte Erythrozyten mit dem mit menschlichem Normalserum absorbierten «Anti-Total-Schizophrenenserum» beladen und gegen Normal- und Schizophrenenserum getestet.

**Latex-Agglutination:** Technik nach Singer und Plotz unter Verwendung aller drei handelsüblichen Latexpartikelgrößen.

**Ergebnisse.** Keine der oben beschriebenen Versuchsanordnungen konnte den Nachweis eines für die Schizophrenie typischen Serumeiweißes erbringen. Im immunelektrophoretischen Verfahren war nach Absättigung des am Kaninchen gewonnenen Immunsersums mit normalem Menschen Serum keine Präzipitation bei Verwendung von Schizophrenenserum als Antigen mehr nachweisbar. Kontrollversuche mit dem Agardiffusionstest nach OUCHTERLONY<sup>25</sup> führten zum selben negativen Befund, während Coeruloplasmin als Beispiel eines in niedriger Konzentration im Serum vorliegenden Globulins mittels eines geeigneten Antiserums stets nachweisbar war (Abb. 2).

Die passive Hämagglutination führte zu keinen verwertbaren Resultaten, da die beladenen Erythrozyten häufig spontan agglutinierten. Dieser Umstand brachte es mit sich, dass ein allfälliger Unterschied zwischen dem Serum von Schizophrenen und Gesunden nicht festzustellen war.

Die Latex-Methode erlaubte eindeutige Rückschlüsse; analog dem immunelektrophoretischen Verfahren war auch hier der Nachweis eines zusätzlichen antigenen Eiweißkörpers nicht zu erbringen.

**Diskussion.** Der negative Ausfall unserer Untersuchungen über die Existenz des von anderen Autoren im Serum Schizophrener vermuteten zusätzlichen  $\alpha_2$ -Globulins (Taraxein) lässt annehmen, dass bei dieser Krankheit ein solcher Eiweißkörper nicht besteht.

Immerhin sind noch andere Deutungen der von uns erhobenen Befunde denkbar:

a) Taraxein kommt zwar vor, aber in Konzentrationen, die niedriger sind als die Schwellenwerte der von uns benutzten Nachweisverfahren.

b) Taraxein stellt einen normalen Serumbestandteil dar; die Schizophrenie könnte dann höchstens durch abnorm hohe Konzentrationen gekennzeichnet sein.

c) Die von uns zur Erzeugung von Immuns Serum verwendeten Tiere sind zur Antikörperbildung gegen Taraxein ungeeignet. Schliesslich, wenn auch unwahrscheinlich:

d) Taraxein ist nicht antigen wirksam.

Ob die Gültigkeit unserer Feststellung, dass die angewandten immunologischen Versuche das Bestehen von Serumtaraxein bei Schizophrenie verneinen, durch eine dieser Möglichkeiten beeinträchtigt wird, lässt sich auf Grund der mitgeteilten Ergebnisse nicht beurteilen.

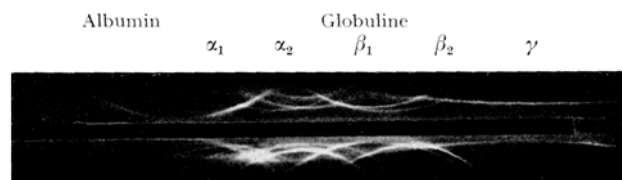


Abb. 1. Immunelektrophorese eines normalen menschlichen Blutsersums. Als Antiserum diente ein Kaninchen-Immuns Serum (siehe Text).

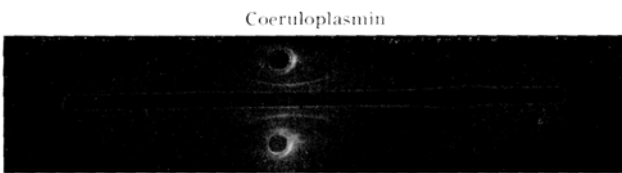


Abb. 2. Immunelektrophorese eines normalen menschlichen Blutsersums. Als Antiserum wurde ein Anti-Coeruloplasmin-Immuns Serum vom Kaninchen (Behring-Werke, Marburg) verwendet.

H. P. RIEDER, G. RITZEL,  
H. SPIEGELBERG und F. GNIRSS

Forschungslaboratorium der Neurologischen Universitäts-Poliklinik, Laboratorium des Schularztamtes, Medizinische Universitäts-Poliklinik und Psychiatrische Universitäts-Klinik, Basel, 16. August 1960.

#### Summary

In the serum of acute schizophrenic patients, Taraxein could not be detected by means of immuno-electrophoresis, tanned cell hemagglutination and the latex-particle agglutination test.

<sup>15</sup> R. G. HEATH, B. E. LEACH und M. COHEN, Proc. Ass. Res. Nerv. Ment. Disease 37, 397 (1959).

<sup>16</sup> H. I. LIEF, Arch. Neurol. Psychiatr. 78, 624 (1957).

<sup>17</sup> L. B. MEKLER, N. N. LAPTEVA und D. V. LOZOVSKII, Zh. Nevropat. 58, 703 (1958).

<sup>18</sup> B. MELANDER und S. MARTENS, Dis. Nerv. System 19, 478 (1958).

<sup>19</sup> B. MELANDER und S. MARTENS, Acta psychiatr. neurol. scand. 34, Suppl. 136, 344 (1959).

<sup>20</sup> E. ROBINS, Trans. Fourth Macy Conf. of Neuropharmacology, Josiah Macy jr. Foundation (New York 1958).

<sup>21</sup> S. KETY, Third Internat. Symposium of Neurochemistry (Strassburg 1958).

<sup>22</sup> ST. BOYDEN, J. exp. Med. 93, 107 (1951).

<sup>23</sup> J. M. SINGER und C. M. PLOTZ, Amer. J. Med. 21, 888 (1956).

<sup>24</sup> Wir danken Herrn Dr. WIEDEMANN, Sandoz AG., für die Durchführung dieser Untersuchung.

<sup>25</sup> O. OUCHTERLONY, H. ERICSON und C. NEUMÜLLER, Acta med. scand. 138, 76 (1950).