

ZİHNİ YETERSİZLİKLERDE PYRITHIOXIN TATBİKATI

Dr. Fuat Aziz Göksel *

Dr. Nermin Farfar **

Zekâ gerilikleri, zihnî kapasitede yetersizlikle vasıflı, psiko - defektif sendromların en tanınmış örneğidir. Zekâ gelişmesinde bir duraklama veya gecikmenin ifadesi olan bu kapasite zaafı, gerçek bir zekâ yıkılması olan demanslardaki gibi, akut ve kronik beyin sendromlarının bir sekeli olarak görülür. Yapısal (substantiel) karakterdeki bir bozukluğun belirtisi olan bu yetersizlik; biyolojik restitüsyon kabiliyetine sahip olmayan, çok diferansiye, sinir hücrelerinin definitif bozukluğundan ileri gelir. Bu yüzden, ortaya çıkan ruhi defekt, çok kere, sabit görünümündür.

Yeterli ve etkili bir intibak sağlayıcı molar davranışın, yani ruhi aktivitenin, sorumlusu olan ve milyarlarca kontrol ünitesinden kurulu bir integrasyon şebekesi teşkil eden beyin dokusunda hücre düşmeleri gibi, (Schade'nin deneysel olarak gösterdiği) dendritik veya sinaptik fakirleşme (1) gibi yapısal faktörlerin yanı sıra; hücrelerin fizyolojik enkapasitesi de zihnî yetersizlik doğurur nedenler arasındadır. Nitekim fenil - ketünüri galaktozüri, bazı amino - asidüri'ler ve genuin epilepsi ile birlikte görülen bazı zekâ geriliklerinde yetersizliğin sebebi, fonksiyonel seviyedeki, bu fizyolojik malûliyetir. Bunlarda hereditör karakterde enzimatik defektler, nöronal metabolizmayı olumsuz şekilde etkileyerek, tenbih iletiminin düzen ve dengesini bozarlar. Sebep ne olursa olsun, psiko - defektif sendromların anatomo - fizyolojik substratunu şöyle bir teşbihle özetlenebilir :

«Arabanın iki atından biri işe yaramaz hale gelmiştir.»

Defektif sendromların farmakolojik tedavisinde, hipotetik olarak, şu üç imkân düşünülebilirdi :

* A. Ü. Tıp Fakültesi Psikiyatri Kürsüsü Doçenti.

** A. Ü. Tıp Fakültesi Psikiyatri Kürsüsü Uzman - Asistanı.

1 — Morfolojik restitüsyonu sağlayacak bir müdahale; meselâ mitotik aktiviteyi veya hücre gelişmesini kamçılایıcı ilâçlar vermek (ayakta kalan atın yavrulamasını temin etmek);

2 — Fakirleşmiş olan integrasyon şebekesindeki tenbih iletim hacmini genişleterek yetersizliği telâfi etmek (ayakta kalan atı iki misli koşturacak derecede kırbaçlamak);

3 — Fonksiyonel aksaklık gösteren nöronların fizyolojik kapasitesini artırarak dengeyi sağlamaya çalışmak (topallayan atı besleyerek gücünü artırmaya gayret etmek).

Bu üç yoldan birincisi belki ideal sonuca götürürdü; fakat sinir dokusunun gelişme özellikleri hekimliği, bugün için, böyle bir metodun sonuçlarını elde etmekten alıkoyuyor. Daha önce belirtildiği gibi, çok diferansiye bir karakter gösteren nöronlarda bu tarzda bir restitüsyon hemen imkânsızdır. Nitekim beynin miyelinizasyonu da ilk birkaç yaş içinde tamamlanmakta, başlangıçta önlenmesi mümkün olan enzimatik menşeli geriliklerde bile gecikmiş diyet tedavisi morfolojik restitüsyonu sağlayamamaktadır.

Birçok yetersizlik sendromlarında ikinci tedavi yolu denenmiştir. Psiko - stimülan drogların, bilhassa ruhî yorgunluk ve depresyon sırasında görülen enkapasiteye karşı, tatbik edildikleri bilinmektedir. Nitekim amphetamine'ler intikal hızını çoğaltmak, çağrışımları kolaylaştırmak, iş kapasitesini artırmak gibi bazı özelliklere sahip olmalarına rağmen, onların bu etkisi gelip geçicidir. Ayrıca, bu ilâçlar emosyonel dengeyi bozmak, iştahı azaltmak, alışkanlık yapmak ve uykuyu kaçırmak gibi nahoş özelliklere sahiptir. Bir süre için performans seviyesini yükselten ve ruhî verimi artıran bu maddelerin, defektif sendromlarda intibakı mükemmelleştirecek sürekli bir etkiye sahip olmadıkları anlaşılmıştır.

Nihayet üçüncü yol olarak, beyin sendromlarında fonksiyonel kapasiteyi destekleyici farmakolojik tedaviler bir süreden beri uygulanmaktadır. Akut beyin sendromlarında B grubu vitaminlerin kullanılması buna örnek gösterilebilir. Beyin hücrelerinde normal bir fonksiyonu olduğu bilinen gama - amino - butirik asit (GABA) ile çalışmalar da yapılmıştır. Nitekim, eskiden zekâ geriliklerinde çok tavsiye edilmiş olan, glutamik asit bu GABA'nın prekürsörü olan bir

maddedir. Ancak bugün, yüksek dozda intravenöz GABA enjeksiyonlarının dahi kan - beyin seddini aşamadığı tesbit edilmiştir (2).

Son olarak, bu çalışmanın konusunu teşkil eden, Pyrithioxin üzerinde durmak yerinde olacaktır.

Pyrithioxin; iki adet Pyridoxin molekülünün birer uçlarından, iki kükürtlü bir thio - zinciri ile, birleşmesi sonucu teşekkül eder. Bu madde, B₆ vitaminin geçitli şekilleri olan, Pyridox ve di - Hydroxy - pyridoxamine ile çok aşıkâr bir yapı benzerliğine sahiptir. Fakat Pyrithioxin'in vitamin etkisi göstermediği, sıçanlarda yapılan karans tecrübeleri sonucunda anlaşılmıştır. Toksik olmayan dozlarda davranış kapasitesini artırdığı tesbit edilmiştir. Hotovy ve arkadaşlarına göre bu ilâç sıçanlarda yorgunluğa karşı tahammülü artırmakta (3), sıhhatli veya yorgun insan deneklerde psikomotor aktiviteyi çoğaltmaktadır (4, 5).

Pyrithioxin'in kan - beyin seddi üzerine etkisi de incelenmiştir. Pyridoxin ve Pyridoxal gibi B₆ substanslarından farklı olarak, bu madde, sodyum iyonunun bu bariyerden geçişini kolaylaştırmakta; buna karşılık fosfat intikalini azaltmaktadır. Quadbeck, bu bulguyu serebral biyolojik faaliyetin artmış olmasına bağlanmaktadır (6). Aynı müellifin araştırma grubu, radyoaktif karbon izotopu ile işaretlenmiş glikoz ile yaptıkları deneylerde, daha önemli bir sonuca varmışlardır. Pyrithioxin, nöronal metabolizmada en lüzumlu yakıt olan glikozun hücre içindeki anabolik görevini artırmaktadır. Glikoza ait karbon atomlarının hücrenin lipid fraksiyonu içinde bulunmaları ve bu birikmenin pyrithioxin ile artırılması, bahis konusu ilâcın hücredeki konstrüktif olaylara müsbet etkisini ortaya koymuştur. Beyindeki sentetik biyolojik faaliyetin uyarılmasından başka, dejeneratif süreçleri önlediği de, klinik deneylere ve beyin dokusundaki lipofuscin konsantrasyonuna dayanarak, ileri sürülmüştür (6, 7, 8).

Yukarıda özetlenen fonksiyonları dikkate alınacak olursa bu ilâcın, etki mekanizması bakımından, psiko - stimülan maddelerden farklı olduğu görülür. Psiko - aktif ilâçlar, genellikle, ya sinaptik mediatörleri ya da sinir lifindeki uyarı iletim hızını etkilemek suretiyle müessir olurlar. Halbuki Pyrithioxin'in nörodinamizan etkisinin hücre içi metabolizma ve enerjizan maddeler birikimi yolu ile

gerçekleştiği anlaşıyor. İlâcın hücre içi ekonomisini etkilediği fikri, kimyasal yapı bakımından bu maddenin yakın benzeri olan, B₆ vitamini substansları üzerine tekrar dikkati çekiyor. Amino asitlerin ve keto asitlerin dekarboksilasyon ve transaminasyon teamüllerine giren bu maddeler, beyinde GABA birikimi ile yakın bir ilişki göstermektedirler. Bunlar, doku içindeki GABA konsantrasyonunu azaltan thio - semicarbazide'in konvülsif etkisini de ortadan kaldırmaktadırlar. Vitaminik tesir göstermemesine rağmen, Pyrithioxin'in beyin metabolizmasına olumlu etkisi dikkate alınarak, bu ilâcın aldehid miyarları ile antagonizması yönünde yapılacak araştırmaların verimli olabileceği düşünülür.

Bozulmuş olan hücre metabolizmasını düzeltmek, hiç şüphesiz, artma istidadı gösteren bir kapasite bozukluğunun olumlu yönde düzelebilmesi için beyin fonksiyonlarına yardımcı olacaktır. O halde Pyrithioxin'in gelişme halindeki aktif patolojik süreçlerde tedavi edici bir etki göstermesi beklenir.

Nitekim, birçok akut ve kronik beyin sendromlarında ilâcın olumlu tesirini ortaya koyan hayli araştırmalar yayınlanmıştır. Menges'in postkommosyonel sendromlarda (9), Birkmayer'in merkezi sinir sisteminin lokal, difüz metabolizma bozukluklarında (10, 11), Teijeira ve arkadaşlarının alkol zehirlenmesinde (12); Dies (13), Goas (14) ve başkalarının epileptik, arteriosklerotik, psikozlarla çeşitli ansefalopatilerde; Gross ve arkadaşlarının organik psiko - sendromlarda (15) yapmış oldukları geniş uygulamalar bu görüşü doğrulamıştır. Ayrıca, Fünfgeld'in (16), Ambrozi'nin (17) Saufert'in (18) parkinsonlularda; Nievoll'un iltiabi karakterdeki postnatal beyin bozukluklarında (19), Adam'ın kafa travmalarında (20) aldıkları sonuçların çok müsait olduğu bildirilmektedir.

Pyrithioxin'in definitif sayılan serebral sendromlarda ne derece etkili olabileceği, incelemeğe değer bir konudur. Dış uyarımları algılama kapasitesini artırdığı, uyku ritmini düzenlediği ve emosyonel harmoninin temini yolunda faydalı olduğu ileri sürülen bu ilâç; sekel karakterdeki oligofreni vak'alarında da denenmiştir. Calderon'un suç sebebiyle yatırılmış 15 oligofren çocuk üzerinde 1960'da yaptığı çalışma ilk örneklerden biridir (21). Burada ümit verici bir performans artışının yanı sıra, EEG traselerinde düzelme de kaydedilmişti. Kohl-

mann ve Ret'in embesil çocuklarda ve debil adolesanlarda batarya değerlendirmesi yolu ile kişiliği ve performans değişikliklerini incelemeleri de ilgi çekicidir (22). Lustig üç idyo'da ilccın müsait etkisini bildirmiştir (23). Özek'in 1964'deki araştırmasında; multidimansiyonel bir yaklaşım gerektiren oligofreni probleminde Pyrithioxin tedavisinin terapötik bir interaksyonu kolaylaştırması imkânı üzerinde durulmuştur (24). Hoffecker de bilhassa ağır geri zekâlı bazı küçük çocuklarda çok ümit verici sonuçlar alınabildiğini aynı yıl belirtmiştir (25).

Halihazır çalışma ise, Pyrithioxin'in, bilhassa özel eğitim endikasyonu almış bulunan, debilite seviyesindeki geri zekâlı çocukların performans kapasitesi üzerindeki etkisini araştırmak üzere yapılmıştır.

MATERYEL VE METOD

Hepsi ambulâtuvar olan vak'aların bir kısmı grup testleri ile, bir kısmı da ferdi testlerle incelemeye tâbi tutulmuştur. 9.10.1965 ve 1.7.1967 tarihleri arasında yapılmış olan bu çalışma 100 denek üzerine plânlanmış ise de, vak'aların 33 tanesi birinci testi aldıktan ve ilaç verilmeye başlandıktan sonra tedaviye devam etmemiş, veya başka nedenlerle nihai testi almadığı için değerlendirmeye katılmamıştır.

Tedavi ve değerlendirmeye tabi 67 vak'anın, 45'i erkek ve 22'si kızdır. Vak'aların hepsi Ankara Rehberlik ve Araştırma Merkezinde incelenmiş ve takibedilmiştir. Bu 67 vak'anın 42 tanesi özel sınıf öğrencileri olup, grup testi almışlardır. Bunlara, gerek tedaviden önce ve gerekse tedaviden sonra Thurston Temel Kabiliyetler Testi'nin (5-7 yaş formu) tatbik edilmiştir. Ferdî incelemeye tabi tutulan 25 vak'a ise Binet testi ve Leiter Performans Testi almışlardır. Bu gruptan bazılarına, ilâveten Cattell non-veribal testi de verilmiştir. Ferdî inceleme grubunda, uygulanan bataryaya göre, zekâ bölümü ortalamaları tesbit edilmiştir. Bütün psikometrik değerlendirmeler Ankara Rehberlik ve Araştırma Merkezi Psikometristleri tarafından yapılmıştır. Tedavi için gerekli Pyrithioxin (ENCEPHABOL), 100 mg. lık drajeler halinde ve aynı görünümdeki Placebo ile beraber Merck firması tarafından temin edilmiştir.

İlaç ve placebo şişeleri ayırdedilmiyecek şekilde araştırmacıardan biri tarafından önceden hazırlanıp, ikinci araştırmacının bilgisi dışında harflerle işaretlenmiştir. Şöyle ki, iki seri arften hangisinin placebo olduğunu, ilâcı veren ve klinik müşahedeleri yapan araştırmacı bilmiyordu. Mülakat ve gözlemler öğrenci velileri ve özel sınıf öğretmenleri ile yapılan konuşmalar ile tamamlandı. Vak'alara, vücut ağırlığına göre değişik dozda (günde 2x1 veya 3x1 draje) olmak üzere ilaç verildi. Dört aylık bir tedaviye ve takibe tabi tutulan bu vak'aların yaş ortalaması 10 yıl 2 aydır. En genç vak'a 6 yaş 4 aylık, en büyük yaşta olan ise 12 yaş 5 aylıktır.

BULGULAR

İkinci testin sonucu alındıktan sonra, zekâ bölümü dağılımları deneme grubu ve kontrol grubu için, ayrı ayrı incelendi.

Gerçek Pyrithioxin tedavisine tabi tutulmuş oldukları anlaşılan 39 vak'adan 22 tanesi özel sınıfta incelenen vak'alar grubuna, 17'si ise ferdi testlerle incelenen gruba dahildir. Buna karşılık, placebo alan 28 vak'anın 20'si özel sınıf grubunda, 8'i de ferdi inceleme grubunda çıkmıştır.

Tedaviden önce verilmiş olan test sonuçlarına göre, araştırmanın, zekâ bölümü ortalaması 59.35 olan ve aşağı debilite seviyesinde zekâ geriliğini temsil eden bir grup üzerinde yapıldığı tesbit edildi.

İlaç alan grupta ve placebo alan grupta tedaviden önceki ve sonraki zekâ bölümü ortalamalarını gösteren rakamlar I ve II numaralı tablolarda gösterilmiştir. Aynı tablolarda grup testi alanlar, ferdi test alanlar ve her iki grubun ortalama değerleri, tedaviden önce ve sonraki değer farkları ile birlikte belirtilmiştir.

TABLO : I

	Deneme Grubu (Pyrithioxin Alanlar)		Fark
	Tedaviden önce I. Q. Ortalaması	Tedaviden sonra I. Q. Ortalaması	
Grup Testi Alanlar	61.50	64.50	(+3)
Ferdi Test Alanlar	61.20	65.20	(+4)
Total Grup	61.35	64.85	(+3.5)

Tablo: I — Deneme grubunda tedaviden önce ve tedaviden sonra zekâ bölümü ortalamaları. Grup testi alanlarda, ferdi test alanlarda ve bütün grupta, farklar ile birlikte gösterilmiştir.

TABLO : II

	Kontrol Grubu (Placebo Alanlar)		Fark
	Tedaviden önce I. Q. Ortalaması	I. Q. Ortalaması Tedaviden sonra	
Grup Testi Alanlar	66.25	63.75	(—2.50)
Ferdi Test Alanlar	49.00	48.50	(—0.50)
Total Grup	57.62	56.12	(—1.50)

Tablo: II — Kontrol grubunda tedaviden önce ve tedaviden sonra zekâ bölümü ortalamaları. Grup testi ve ferdi test alanlarda ve bütün grupta, farklar ile birlikte gösterilmiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu tablolar incelendiğinde; 4 ay müddetle Pyrithioxin tedavisine tâbi tutulan grubun zekâ bölümü ortalamasında (+3.5) kadar bir artışa karşılık, placebo alanlarda (—1.5) kadar bir gerileme görülmüştür. Hiç şüphesiz bu gerileme istatistik bakımdan anlamlı sayılamaz. Fakat iki gruba ait fark yekûnunun ∓ 5 olması ve bunun tedavi görenler lehine tecelli etmesi, ilâcın performans kapasitesine etkisi yönünden ilgi çekicidir. Bu bulgu klinik değerlendirilme ile karşılaştırıldığında daha çok anlam kazanmıştır. İlâç alan 39 denek arasında 14 vak'a araştırmacıların dikkatini çekmiş, eskisine oranla daha canlı ve istekli oldukları görülmüştür. Ancak, sadece 8 vak'anın aileleri ilâçtan istifade edildiğini bildirilmiştir. Bir tanesinde süregelen enüresis'in zail olduğu bildirilmiştir. Bir aile hiperaktiviteden şikâyet etmiş, istifade ettiği bildirilen bir vak'ada başağrısı, iki vak'ada kaşıntı tarif edilmiştir.

Görüldüğü gibi, ilâç alan grupta doktorun iyi gördüğü, toplamın 9/14 ü, ailenin iyi gördüğü ise toplamın 8/39 udur.

Placebo alan grupta ana - baba ve öğretmeninin değerlendirmesi, ilâç alan gruptan farklı değildir. Burada iyilik müşahedesi 5/28 dir. Bunun yanı sıra, başağrısı ve burun kanaması gibi iki şikâyet gelmiştir. İyilik belirtileri «uslanma», «uykunun düzelmesi», «sükûnet» gibi terimlerle ifade edilmiştir.

Doktorun bulguları, placebo grubu için ilâç grubundan farklıdır. Bu kontrol grubunda «canlılık» ve «çevreye uyarlık» gibi, sadece iki müsbet belirti dışında herhangi bir değişme tesbit edilememiştir.

Sonuç olarak : Bu araştırmanın bulgularına göre Pyrithioxin kullanan geri zekâlı çocuklarda vuku bulacak aktivite ve canlılığın, onun çevreye uyumunda olumlu bir etkisi olabileceği, ancak sekel haline gelmiş definitif beyin sendromlarında performans kapasitesine yapabileceği katkının sınırlı olduğunu kabul etmek yerinde olur.

SUMMARY

Pyrithioxin in Mental Deficiency

The results of an experimental study on 67 school age children with a mean JQ of 60 is presented in this article.

Fourty - two of these sixty-seven cases were the students of «Special classes for the exceptionals» in various elementary schools of Ankara. The effects of Pyrithioxin and placebo after a four months treatment is investigated with a double - blind technique. Each subject's JQ was tested before and after the treatment. Observing and reporting participants were parents and teachers.

At the end of four months, the JQ tests and the observation reports showed that there had been a marked, although not too significant, improvement in the »behavioral efficiancy of the children who had been treated with the drug.

LİTERATÜR

- 1 — SCHADE, J. P.: Quantitative Analysis of receptive surfaces in neuronal tissue. (Lecture given in Brain Research symposium; İstanbul, Aug., 29, 1967.
- 2 — GOTH, A.: Tibbi farmakoloji. Prensipler ve kavramlar. s. 209. Çev: Kaymakçalan, Ş.; Kayaalp, S. O.; Kıran, B. K.. A. Ü. Tıp Fak. Y. Ankara, Güzel Sanatlar Matbaası, 1966.
- 3 — MÜLLER, H.; CALGAN; HOTOVY, R.: The effect of Pyridoxol and of two Pyridoxol disulfides on the behavior of cats and Rhesus monkeys. Arch. Exp. Path. Pharmk. 243 4: 314 1962.
- 4 — HOTOVY, R. et al.: Pharmacology of vitamin B₆ and its derivatives; second communication: Pyrithioxine. From the Research laboratories of E. Merck, A. G. Darmstadt; 1962.
- 5 — MARTINES, J. M. et al.: Clinical, Electroencephalographic and therapeutic investigation of fatigue. Medicina Clinica 37, 4: 289; 1961.
- 6 — QUADBECK von G; et al.: Der Einfluss von Pyrithioxin auf die Blut-Hirnschranke, Med. Experimentalis. 7: 144. 1962.
- 7 — FÜNFELD, VON E. W.: Zur wirkungsweise von Pyrithioxin bei patienten mit diffusen oder umschriebenen zerebralorganischen Störungen. Med. Klin. 58, 29; 1197; 1963.
- 8 — FÜNFELD, von E. W.: Serebral organik bozukluklar. Arztliche Praxis; (345 - 346). Çeviri: E. Merck bürosu. İstanbul, 1963.
- 9 — MENGES, E.: Erfahrungsbericht über ein dynamisierendes Neurotrophikum (Encephabol). Der Landarzt; Jg. 39, H. 14, s. 608; 1963.

- 10 — BIRKMAYER, W. : Merkezi sinir sisteminin lokal diffüz metabolizma bozuklukları. Nöropsikoyatri Arşivi. Cilt: II, Sayı: 3, 1965.
- 11 — BIRKMAYER, W. : Zerebrale funktions verbesserung durch Pyrithioxin Wiener Med. Woch.; Jg. 114, H. 6, s. 105; 1964.
- 12 — TELJERIRA, J., MARTINEZ, M, LAGE : Protective action of pyrit-hioxin disülfide in acute experimental alchcohol intoxication. Revista Med. del Estudio Gen. de Navarra. 4 : 32; 1960.
- 13 — BADO, J. V.; DIES, J. S. : Control EEG de los epilepticas tratados B - 85. Med. Clinica. 38 : 95 - 104., 1961.
- 14 — GOAS, M. G. : Zur vitamin B₁₂ -behandlung neuropsychiatriche Krankheitsbilder. Med. Welt. 1423 1962.
- 15 — GROSS, H. H. ve Ark. : Encephabol ile alınan klinik neticeler. Wierer Med. Wschr. 162 - 166, 1964, Çev.: Merck. İstanbul, 1964.
- 16 — FÜNFELD, E. W. : Serebral metabolizma üzerine etkili yollar. Arzneimittel Forschung. 601 - 604, 1964. Çev: E. Merck. İstanbul; 1964:
- 17 — AMBROZİ, L., PRAMER, I.: Pyrithioxin ile serebral fonksiyonların düzeltilmesi. Wiener Med. Wschr., 105, 1964. 1964. Çev.: E. Merck: İstanbul; 1964.
- 18 — SEUFERT, W. : Erfahrungen mit encephabol bei zerebralen Gefaßb-törungen Berliner Med.; Jg. 14, H. 12, s. 338; 1963.
- 19 — NIEVOLL, A. :...Serebral araz gösteren çocukların tedavisi :...Artz-liche Praxis, 1964'den Çev : E. Merck. İst.
- 20 — ADAM, D., HAMELRANN, H.: Kafatası travmalarından sonra Pyri-thioxin tedavisi. Münch. Med. Wschr. 1045, 1964. Çev.: Merch. İstanbul; 1964.
- 21 — CALDERON, J. M.: Therapy of oligophrenia and cerebral paralysis in children with Bonifen (B-85). Rev. Practica Med. Quir. Internat. Sept - oct., 1960.
- 22 — KOHLMANN, T.; RETT, A.: Clinical and Psychological investigations on the action of pyrithioxin in cerebrally defective children and adolescent. Die. Med. Welt. 26 Oct., Nr. 43, 1963.
- 23 — LUSTIG, B. : Clinical experiences with Pyrithioxinein Psychiatry. Rep-ro. 9263 (by Merck. Darmstadt).
- 24 — ÖZEK, M. : Yeni bir Nöropsikoaktif drog (Pyrithioxin) hakkında ön-bildirir. Nöropsikiyatri Arş. Cilt : I, Sayı : 4, 1964.
- 25 — HOFFEKER, E. : Erfahrungen mit Encephabol in der kinderarrztlichen Praxis. Therapie der Gegenwart. s. 913, 1964.

(Mecmuaya geldiği tarih: 10 Aralık 1970)