

GERMAN SANCHEZ & POUL ERIK SØGAARD: Nodular regenerative hyperplasia of the liver. A brief review illustrated by a report of a case.

Ugeskr Læger 1981; 143: 1898-1900.

A case of nodular regenerative hyperplasia of the liver and a review of this disease are presented. This disease has a histological entity which is different from that of cirrhosis, but the clinical picture may be very similar to that seen in cirrhosis of the liver.

It is pointed out that the diagnosis of this disease cannot be made with certainty on the biochemical liver tests nor is transcutaneous biopsy reliable. The diagnosis may be established with certainty by a surgical wedge biopsy.

The differential diagnosis from other nodular liver diseases such as partial nodular transformation, adenoma and focal nodular hyperplasia is discussed.

Send reprint requests to POUL ERIK SØGAARD, Samsøgade 76, DK-8000 Århus.

#### Litteratur:

- 1) Baden H. Månedsskr Prakt Lægegern 1978; 56: 408-18.
- 2) Baum J. Lancet 1973; II: 926-8.
- 4) Blendis LM, Ansell ID, Jones KL, Hamilton E, Williams R. Br Med J 1970; I: 131-5.
- 5) Blendis LM, Parkinson MC, Shilken KB, Williams R. Q J Med 1974; 169: 25-32.
- 7) Classen M, Elster K, Pesch HJ, Denmling L. Gut 1970; 11: 245-9.
- 8) Conolly CE, O'Brien MJ. Human Pathol 1977; 8: 350-2.
- 9) Dick AP, Gresham GA. Gut 1977; 13: 289-92.
- 14) Harris M, Rash RM, Dymock IW. J Clin Pathol 1974; 27: 963-6.
- 16) Klatskin G. Gastroenterology 1977; 73: 786-9.
- 17) Knowles DM, Kaye GI, Godman GC. Gastroenterology 1975; 69: 746-51.
- 18) Knowles DM, Wulff M. Human Pathol 1976; 7: 533-45.
- 19) Lurie B, Novis B, Bank S. Gastroenterology 1973; 64: 457-61.
- 20) Maillard JN, Potet F, Benhamou JP. Presse Méd 1967; 75: 2799-2803.
- 22) Miyai K, Bonin ML. Am J Clin Pathol 1980; 73: 267-71.
- 23) Mosener J, Baunsgaard P, Starklint H. Acta Pathol Microbiol Scand A 1977; 85: 113-21.
- 25) Popper H. Am J Pathol 1977; 87: 227-64.
- 26) Poulsen H, Christoffersen P. Atlas of liver biopsies. København: Munksgaard, 1979.
- 28) Rappaport AM. Beitr Pathol 1976; 157: 215-43.
- 32) Scheuer PJ. Liver biopsy interpretation, 3. ed. London: Baillière Tindall, 1980.
- 33) Sherlock S. Gut 1978; 19: 70-81.
- 34) Sherlock S. Am J Surg 1974; 127: 121-33.
- 35) Sherlock S. Diseases of the liver and biliary system. 5. ed. London: Blackwell Scientific Publication, 1975.
- 36) Sherlock S, Feldman CA, Moran B, Scheuer PJ. Am J Med 1966; 40: 195-203.
- 37) Steiner PE. Am J Pathol 1959; 35: 943-53.

En fuldstændig litteraturliste kan rekvireres hos forfatterne.

## Er klorpromazin og andre fenotiaziner tillige kemoterapeutika?

Af JETTE ELISABETH H. KRISTIANSEN

Den udbredte kliniske anvendelse af klorpromazin (CPZ) og andre fenotiaziner skyldes helt overvejende disse stoffers virkninger på psykiatriske sygdomme. Derudover besidder de andre virkninger, således antiemetiske, autonome m.fl. Det har imidlertid længe været kendt — om end ikke påagt — at CPZ også har antibakteriel effekt.

I nærværende arbejde skal først redegøres for resultaterne af egne undersøgelser over nogle vigtige patogene bakteriers følsomhed for CPZ. Derefter beskrives på grundlag af litteraturen hovedtrækkene af fenotiazinernes historiske udvikling. På denne baggrund diskuteres endelig den mulige kliniske betydning af disse stoffers antibiotiske virkning.

### EGNE UNDERSØGELSER

#### Materiale

Bakteriestammer, i alt 121, isoleret i laboratoriets daglige rutine fra undersøgelser af kliniske materialer.

**Medier:** Ekstrakt-agarplader indeholdende: 1 liter demineraliseret vand, 6 g oxid Lab-lemco powder L 29, 12,5 g Orthana-pepton, 5 g NaCl, 9 g Agar-pulver (Japan), 2 ml 10 % CaCl<sub>2</sub>, 2 H<sub>2</sub>O, pH 7,1 autoklaveret tilsat CPZ i varierende koncentrationer.

CPZ (DAK) til injektion. Injectabile chlorpromazini 25 mg/ml (som klorid uden konserveringsmiddel).

**Metode:** Standard inoculum 10<sup>6</sup> organismer per ml. *Minimum inhibitory concentration* (MIC) blev defineret som den laveste koncentration af CPZ, der er i stand til at hæmme bakteriernes vækst, således at der kan iagttages mindre end 10 kolonier på pladerne efter inkubation ved 37°C i 18 timer.

#### Resultater

Aktiviteten af CPZ over for de 121 Gram-positive og Gram-negative stammer spænder fra MIC væsentligt mindre end eller lig med 25 µg/ml til over 400 µg/ml, således at Gram-positive bakterier er de mest følsomme.

I Tabel 1 vises MIC for de 121 stammer. Det er de patogene bakterier, der hyppigst findes ved infektioner af urinveje og hud. Som anført er de Gram-positive bakterier mest følsomme, og af disse er undersøgt 12 *Staph. aureus* stammer, der er meticillinresistente, 10 *Staph. aureus* stammer, der er penicillinfølsomme, og 10 *Staph. aureus* stammer, der er penicillinresistente. Der er ingen sammenhæng mellem stammernes penicillinfølsomhed og deres CPZ-følsomhed. Hvis CPZ-virkningen således lignede penicillin-virkningen, kunne det i øvrigt forventes, at *Streptococcus faecalis* var mere resistent over for CPZ, men dette er ikke tilfældet.

Fra Statens seruminstitut, København, antibiotikaafdelingen, og Københavns universitet, Institut for medicinsk mikrobiologi, klinisk bakteriologisk afdeling.

Blandt de Gram-negative stammer er følsomheden størst hos *E. coli*, *Proteus sp.* og *Salmonella typhimurium*, *Providencia* og *Klebsiella* er mere resistente.

## DISKUSSION

De anførte resultater viser, at CPZ *in vitro* har antibakteriel virkning i kliniske relevante koncentrationer over for en række almindeligt forekommende patogene bakterier. Søger man i litteraturen efter sammenlignelige iagttagelser, finder man, at der med hensyn til fenotiazinernes antibakterielle virkning er en klar linie ned gennem disse stoffers historie. Kliniske iagttagelser er derimod mere sparsomme, men kendes.

Tabel 1. Minimum inhibitory concentration af klorpromazin (CPZ) for 121 bakteriestammer.

Stammer	CPZ.						An-tal
	≤ 25 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	150 µg/ml	200 µg/ml	300 µg/ml	
<i>Micrococcus</i> .....	6						6
<i>Streptococcus faecalis</i> .....	9						9
<i>Streptococcus sp.</i> (β-hæmolytisk) .	12						12
M:R							
<i>Staphylococcus aureus</i> .....	1	11					12
P:S							
<i>Staphylococcus aureus</i> .....	1	9					10
P:R							
<i>Staphylococcus aureus</i> .....	2	8					10
P:S							
<i>Staphylococcus albus</i> .....	6						6
P:R							
<i>Staphylococcus albus</i> .....	5						5
<i>Proteus vulgaris</i> .....				1		3	4
<i>Proteus mirabilis</i> .....					1	4	5
<i>Proteus rettgeri</i> .....						4	4
<i>Escherichia coli</i> ...			3				3
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ....				4	2	1	7
<i>Klebsiella oxytoca</i> .....			5				5
<i>Enterobacter cloacae</i> .....		1				5	6
<i>Serratia marcescens</i> ....		3	3	3			9
<i>Providencia</i> .....					4	1	5
<i>Salmonella typhi</i> .					3		3

M:R — Meticillinresistente  
P:S — Penicillinfølsomme  
P:R — Penicillinresistente

## Fra farvestof til ormemiddel og urinvejsantiseptikum

I 1876 udviklede CARO (4) metylenblåt som farvestof til klædeindustrien. BERNTHSEN undersøgte i 1883 stoffet for at fastlægge dets kemiske opbygning, og herunder fremstillede han tiodifenylamin (Fig. 2), som er den kemiske kerne i metylenblåt og identisk med fenotiazin (2, 3).

Ved afprøvning af farvestoffer til bakteriologisk diagnostik anbefalede EHRlich i 1880 i overensstemmelse med ROBERT KOCH metylenblåt. Dette overgik alle tidligere anvendte stoffer, idet farvningsresultatet var næsten uafhængigt af tiden og den anvendte koncentration (21).

I begyndelsen af 1900-tallet blev der fremstillet en lang række fenotiaziner; nogle af disse fandtes at have virkning som antihelmintika, og i tiden 1912-1940'erne benyttedes de til behandling af både mennesker og dyr (8, 27), men blev på grund af deres toksiske egenskaber (se nedenfor) erstattet med andre midler.

Under arbejdet med fenotiazinernes toksiske virkning på rotter opdagede EDDY ET AL. i 1937 (20), at rotternes urin farvedes rød ved henstand og samtidig forblev steril. De udskilte stoffer (15, 16) viste sig at være fenotiazin samt leukotonal og tional, som udgør et redoxsystem i lighed med leukometylenblåt og metylenblåt, blot meget kraftigere (1). Disse iagttagelser førte til videre undersøgelser på rotter, kaniner og mennesker, og en af de nævnte forskere inficerede sin egen blære og lod sig med succes behandle med fenotiazin. Dette resultat blev udmøntet i klinisk praksis, og i slutningen af 1930'erne benyttedes fenotiazin således til behandling af urinvejsinfektioner, idet det blev givet i gramsdoser (17).

Anvendelsen af fenotiazinerne til behandling af ormsygdomme og urinvejsinfektioner blev ikke udbredt. Landvindingerne i udviklingen af de egentlige kemoterapeutika og antibiotika kom således netop på samme tid, og med deres langt bedre virkning og lavere toksicitet blev de de foretrukne midler ved infektioner. Fenotiazinernes anvendelse som baktericide stoffer ophørte derefter tilsyneladende fuldstændigt i

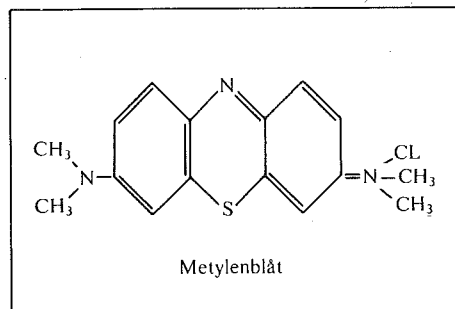


Fig. 1.

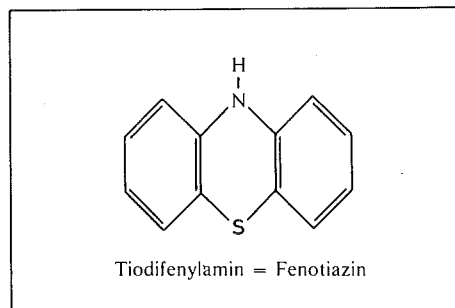


Fig. 2.

1940'erne, da de første antibiotika kom på markedet, repræsenteret af sulfonamider og penicillin.

### Udviklingen af CPZ som psykofarmakon

Det var via et helt andet felt, fenotiazinerne fik deres store udvikling. Nogle af dem viste sig nemlig at have udtalt sedative og antihistamine egenskaber. DAUMAZON & CASSAN (13) forsøgte i 1943 at behandle psykoser med antihistaminer, men uden effekt. Ligeså skuffende var det for GUIRAUD & DAVID i 1950 (28), da de forsøgte at behandle mentalt syge med prometazin (Fig. 3).

I 1948 havde HALPERN ET AL (29) gjort opmærksom på, at fenotiazinderivaterne potenserede barbituraternes hypnotiske effekt, hvilket blev bekræftet af LABORIT & AL i 1952 (35). Igennem 1940'erne havde de mislykkede forsøg på at behandle mentalt syge med antihistaminer dog alligevel skabt en vis forhåbning om, at det var muligt at syntetisere et sedativum med fenotiazin som (kemisk) kerne. På den baggrund syntetiserede CHARPENTIER ET AL i 1950 »4.560 R.P.«, klorpromazin (Fig. 4). DELAY ET AL (18, 19) viste i 1952, at dette stof havde den efterstræbte virkning på mentalt syge, og i 1953 offentliggjorde COURVOISIER ET AL (11) en lang række iagttagelser af CPZ's farmakologiske virkninger. Som det nu er alment kendt, ændredes forholdene totalt for talrige psykotiske patienter, idet mange kunne udskrives og behandles videre ambulant med CPZ. Syntetiseringen af CPZ viste sig således at være en revolution inden for psykofarmakologien og er i de følgende år efterfulgt af udviklingen af en lang række lignende psykofarmaka.

### Fenotiaziner som antibiotika

I 1951 udkom et arbejde af COURMONT & DERIES (10) om udvalgte antihistaminers (specielt prometazin) virkning på tuberkelbacillen. Konklusionen var, at prometazin havde en svag, men ikke negligeeabel effekt på tuberkel-

bacillen sammenlignet med streptomycin. En enkelt ukontrolleret klinisk iagttagelse herpå fremkom i 1954. En psykotisk patient med tbc blev sat i behandling med Largactil® (CPZ), og lungeinfiltraterne svandt samtidig med denne behandling (25). Andre offentliggjorte (40) og personlige meddelelser fra forskere, der arbejder med CPZ, har bekræftet, at TB- bacillen er følsom over for fenotiazin. MIC er fundet til 10 µg/ml, medens totalt drab ses fra 50 µg/ml til 300 µg/ml. I 1956 kom imidlertid en meddelelse fra Israel om, at man ikke kunne finde holdepunkt for, at TB- bacillen kan hæmmes eller dræbes af fenotiazin (45), og forsøg med mus har heller ikke kunnet bekræfte den baktericide effekt af fenotiazin over for TB-bacillen.

Problemet er således uafklaret.

Udover de allerede omtalte meddelelser over fenotiazinernes virkning ved bl.a. urinvejsinfektioner fremkom der i 1953 og 1961 undersøgelser over andre alment patogene bakteriers følsomhed over for fenotiazinderivater af DECOURT ET AL (14) og BOURDON (5); senere gjorde MOLNAR ET AL opmærksom på de varierende opfattelser, der er fremført angående fenotiazinernes antibakterielle virkning, og som de tillagde de vidt forskellige metoder, der har været anvendt til bestemmelserne (39, 40).

I et nyligt arbejde fra 1977 behandler DASH & DASTIDAR (12) den antibiotiske effekt *in vitro* af meprobamat, hydroksyzin, promazin og CPZ. Promazin fandtes mere aktivt end CPZ, hvilket peger i retning af, at den antibiotiske virkning ikke nødvendigvis er forbundet med den iagttagne CNS- virkning. Promazin hæmmer således et stort antal Gram-positive og Gram-negative bakterier i en koncentration af 50- 100 µg/ml, medens *Shigella*, *V. Cholera* og *Staph. aureus* udviser en endnu større følsomhed over for dette stof, helt ned til 6,25 µg/ml. Som det ses af de meddelte bestemmelser fra vort laboratorium, er MIC-værdierne for CPZ noget højere end de af DASH & DASTIDAR (12) fundne, hvilket skulle være i overensstemmelse med, at promazin er mere aktivt som antibiotikum.

### Toksiske egenskaber ved fenotiazinerne

Det er kendt, at mange farmaka, der indeholder en benzenkerne, kan forårsage hæmolytiske reaktioner, og det nære kemiske slægtskab med metylenblåt måtte i øvrigt give formodning om, at fenotiazin kunne give hæmolytisk anæmi (30). Toksikologiske undersøgelser af EDDY ET AL (20) og THOMAS ET AL (46, 47) viste da også, at såvel rotter og kaniner som mennesker kan få reversibel anæmi både efter en enkelt dosis og ved kontinuerlig indtagelse af fenotiazinerne. Anæmien er hovedsagelig af hæmolytisk natur, men samtidig kunne der iagttages leukocytose, som også kan ses ved anæmier forårsaget af fenyldralazin, benzen og metylenblåt. I forsøgsdyrenes knoglemarv fandtes hyperplasi af erytroblastisk art. Konklusionen blev dog, at de doser, der skulle anvendes til behandling af urinvejsinfektioner, var lavere end de doser, der fremkaldte de toksiske reaktioner.

Sulfoksider og andre svovlforbindelser disponerer sammen med fenotiazin til fotosensitiv keratit; disse forbindelser findes især hos kalve og mennesker, men ikke hos får (8). Artsafhængig fotosensitiv keratit er beskrevet, og denne bivirkning er således formentlig forbundet med de metaboliseringsprodukter, der fremkommer hos de forskellige dyr (26, 36).

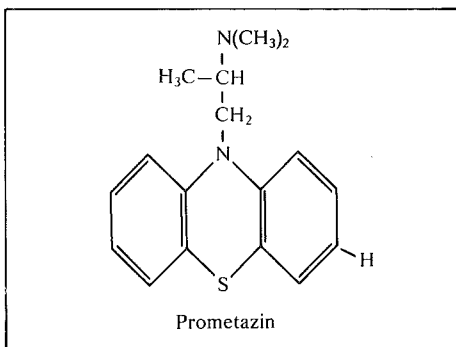


Fig. 3.

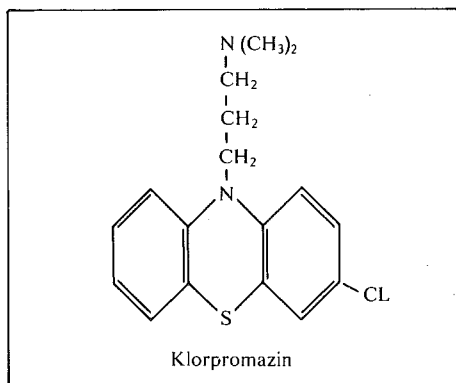


Fig. 4.

### Virkningsmekanismen ved fenotiazinernes antibakterielle effekt

SOHAIR (44) beskriver, at små doser CPZ kan hæmme væksten af *E.coli* uden at dræbe dem, og at de senere gror op igen, en iagttagelse der har kunnet bekræftes med *Staph. aureus* (33), der ligeledes tabte deres pigment, når de var påvirkede med CPZ. Bakterierne er således i stand til at afgifte CPZ, hvis blot koncentrationen er lav nok. Er koncentrationen høj nok, virker CPZ baktericid.

Selve mekanismen bag fenotiazinernes antibiotiske virkning er ikke klar. Der foreligger dog kun enkelte forsøg på at tilvejebringe klarhed herover (50). Tidligere undersøgelser over CPZ's antimikrobielle effekt har ført nogle til den antagelse, at CPZ især virker ved at ændre cellernes permeabilitet, således at antibiotika lettere kan komme til de mikroorganismer, der befinder sig intracellulært (31). Kontrollerede kliniske undersøgelser herover synes imidlertid ikke offentliggjort.

Egne *in vitro* forsøg (ikke publiceret) peger dog i retning af, at der er en synergistisk effekt mellem forskellige penicillinpræparater og CPZ, hvilket også er iagttaget af andre (50).

### Fenotiazin som hæmmere af passive iontransporter

På samme tid som CPZ var under udvikling, begyndte fysiologerne systematisk at undersøge en række stoffers virkning på iontransporten i forskellige dyriske væv.

CPZ kunne henføres til en stor gruppe stoffer, der af nogle benævnes membranstabilisatorer (9, 42, 43), men som her operationelt vil blive benævnt passive iontransporthæmmere.

Karakteristisk for disse stoffer er, at de hæmmer  $K^+$ -effluksen således, at indholdet af vand og  $K^+$  stiger i cellerne. Samtidig hæmmes glukoseomsætningen og aminosyreoptagelsen (9, 32).

CPZ påvirker proteinstrukturen og permeabiliteten af membraner. Disse forandringer fører til øget osmotisk resistens, hvilket har kunnet iagttages hos erythrocytter, der påvirkes med CPZ. Der er holdepunkt for, at CPZ kan hæmme den  $Ca^{2+}$  inducerede hyperpolarisation i røde blodlegemer; dette kan muligvis henføres til CPZ's lokalanæstetiske virkning (24). CPZ's hæmmende effekter på iontransporter er »uspecifikke« reaktioner, idet de samme iagttagelser kan ses ved påvirkning af membransystemer med andre passive iontransporthæmmere (acetylsalicylsyre, barbitursyre, tetrakain, klorokin etc.) (9, 32, 49). Den membranstabiliserende virkning synes ikke at hænge sammen med den antibiotiske virkning (34), men på den anden side er CPZ's evne til at ændre cellernes permeabilitet måske afgørende for en mulig synergisme med egentlige antibiotika (se senere).

Enkelte dyreforsøg antyder den kliniske betydning af CPZ's membranstabiliserende virkning, idet der beskrives en beskyttende virkning mod shock (6).

Af andre klinisk orienterede iagttagelser har der i de senere år været flere undersøgelser, der bekræfter, at CPZ beskytter tarmslimhinden over for choleratoksiner og colienteroksiner, således at sekretionen fra tarmslimhinden hæmmes (37, 38, 41).

CPZ's virkning på dyriske membraner har ført til lignende undersøgelser på bakterielle membransystemer, og der er holdepunkter for lignende effekter som

beskrevet på dyriske membraner (23, 34). Om en eventuel sammenhæng med den antibiotiske virkning er der intet fremkommet, ligesom undersøgelser om andre iontransporthæmmers mulige antibiotiske effekt ikke forefindes.

### Fenotiazinkoncentrationer i organismen

For at kunne være af klinisk betydning må de i organismen opnåelige koncentrationer af f.eks. CPZ være sammenlignelige med de antibakterielle koncentrationer i testsystemet. Der findes ikke mange relevante oplysninger herom.

FORREST ET AL har bestemt koncentrationerne af CPZ og dets omdannelsesprodukter i den menneskelige organisme. På baggrund af resultaterne i et af disse arbejder (22) angives i Tabel 2 de koncentrationer, der kan findes hos mennesket. I overensstemmelse med andre arbejder er affiniteten til stoffet højest i lungevæv, der har således kunnet måles næsten 100 µg CPZ/g vådt lungevæv. Der er næppe tvivl om, at selv 1/4 af denne koncentration vil kunne hæmme en del patogene mikroorganismer, dog under den udtrykkelige forudsætning af den overvejende del er frit (dvs. ubundet af f.eks. protein), hvilket formentlig er tvivlsomt.

Ved en døgndosis på mellem 100 og 600 mg CPZ (en ikke urimelig dosering til psykotiske patienter) vil det være muligt at opnå en koncentration af CPZ og CPZ-metabolitter i urinen på mellem 100 og 600 µg/ml urin, forudsat at fenotiazinringen ikke brydes (48), og forudsat en døgndiurese på ca. 1 liter. Ved sådanne (eller endnu lavere) koncentrationer er det teoretisk muligt at holde urinen steril eller eventuelt at behandle urinvejsinfektion. De anførte kliniske iagttagelser understøtter dette, men det ville være ønskeligt med tidssvarende kliniske undersøgelser. Om den eventuelle antibiotiske effekt af CPZ og andre fenotiaziner i blod (serum) er det ikke på grundlag af den nuværende viden muligt at udtale sig nærmere; som antydnet ovenfor må bindingen af CPZ til proteinerne (op til 99 % i serum) spille en helt afgørende rolle, og *in vitro* undersøgelserne er fortrinsvis foretaget i proteinfrit miljø.

Tabel 2. Fordeling af klorpromazin hos en patient behandlet med 900 mg/døgn (22).

	µg/g vådt væv
<b>Hjernevæv</b>	
Hypofyse .....	11,8
Cerebellum .....	9,5
Thalamus .....	8,6
Substantia nigra .....	3,4
Corpus callosum .....	1,6
<b>Andre væv</b>	
Hår .....	124,0
Lunger .....	97,5
Negle .....	37,0
Blindtarm .....	29,1
Bugspytkirtel .....	21,4
Galdeblære .....	19,7
Testis .....	17,4
Lever .....	13,5
Binyre .....	11,3
Nyre .....	6,9
Tyktarm .....	3,2

## KONKLUSION

Alt tyder på, at CPZ og andre fenotiazinderivater har antibakterielle virkninger, i hvert fald *in vitro*. Teoretisk er der muligheder for, at dette kan udnyttes i klinikken, evt. ved synergisme med sædvanlige antibiotika.

Mekanismen bag fenotiazinernes antibakterielle virkninger synes uafhængig af den antipsykotiske effekt. Formentlig har fenotiazin en helt speciel virkning på bakterievæggen og/eller membranen. Denne antibakterielle virkning er muligvis uafhængig af den iontransporthæmmende virkning, som også er påvist for f.eks. CPZ i visse bakterier. De koncentrationer, som man kan opnå af CPZ og metabolitter i urin efter antipsykotiske doser, er forenelige med en antibakteriel virkning på mange patogene bakterier, mens virkningen af de fundne koncentrationer i organismen i øvrigt bl.a. må afhænge af bindingen til proteinerne.

Der er mange ubesvarede spørgsmål i dette klinisk farmakologiske og klinisk mikrobiologiske uopdyrkede område, og kontrollerede kliniske undersøgelser over fenotiazinernes virkning som (eller i synergisme med) antibiotika mangler helt.

---

## RESUMÉ

Der er undersøgt 121 Gram-positive og Gram-negative patogene bakteriers følsomhed over for klorpromazin.

På baggrund heraf er fenotiazinernes historie kort resumeret, og den mulige kliniske relevans af interaktioner mellem fenotiaziner og antibiotika er diskuteret.

---

Overlæge dr. med. KIRSTEN ROSENDAL takkes for vejledning med hensyn til valg af stafylokokstammerne.  
Overlæge JØRGEN BANG og civilingeniør IDA MORTENSEN takkes for vejledning og hjælp ved MIC-bestemmelserne.  
For kritiske og inspirerende samtaler under litteraturstudierne og manuskriptets udarbejdelse takkes professor dr. med. EIGILL HVIDBERG og afdelingsleder, lektor, dr. med. RENÉ VEJLSGAARD.

---

## SUMMARY

### JETTE ELISABETH H. KRISTIANSEN: Are chlorpromazine and other phenothiazines also chemotherapeutics?

Ugeskr Læger 1981; 143: 1900-4.

The minimum inhibitory concentration (MIC) of chlorpromazine was determined for 121 strains of Gram-positive and Gram-negative pathogenic bacteria. The history of the phenothiazines is briefly reviewed. The possible clinical importance of interaction, in particular synergism, between phenothiazines and antibiotics is discussed.

---

Send reprint requests to JETTE ELISABETH H. KRISTIANSEN, diagnoseafdelingen, Statens seruminstitut, Amager Boulevard 80, DK-2300 København S.

---

## Litteratur:

- 2) Bernthsen A. Chem Ber 1883; 16: 2896-2904.
- 5) Bourdon JL. Ann Inst Pasteur 6.VII. 1961; 101: 876-86.
- 7) Charpentier P, Gailliot P, Jacob R, Gaudechon J & Buisson P. Acad Sci Séance 7.VII.1952: p. 59-60.
- 9) Clausen T, Hartvig H & Dahl-Hansen AB. Biochem Biophys Acta 1973; 298: 393-411.
- 11) Courvoisier S, Fournel J, Ducrot R, Kolsky M & Koetschet P. Arch Int Pharmacodyn 1953: 305-61.
- 12) Dash SK & Dastidar SG. Ind J Exp Biol 1977; 15: 324-6.
- 13) Daumazon G & Cassan L. Ann Méd-Psychol 1943; 101: 432-5.

- 15) De Eds F, Eddy CW & Thomas JO. J Pharmacol Exp Ther 1938; 64: 250-62.
- 18) Delay J & Deniker P. Le traitement des psychoses par une méthode neurolytique dérivée de l'hibernothérapie. I: Cossa P. ed. Congres de Medecins Aliénistes et Neurologistes de France. Mâisson Editeurs Libraires de L'Académie de Médecine, Paris 1952.
- 20) Eddy CW, Cox AJ & De Eds F. J Industr Hyg Toxicol 1937; 19: 574-8.
- 21) Ehrlich P. Collected papers of Paul Ehrlich. Pergamon Press, New York 1950, p. 287-9.
- 22) Forrest MF, Forrest IS & Roizin L. Rev Agressol 1963; 4: 3: 259-64.
- 24) Gárdos G, Lassen UV & Pape L. Biochim Biophys Acta 1976; 448: 559-606.
- 31) Katsilabros Pr L & Katsilabros NL. Proc 6th Int Congr Chemother 1969; Tokio vol 1: 1040-1.
- 33) Kristiansen JEH. Acta Pathol Microbiol Scand Sect B 1979; 87: 317-9.
- 38) Lønroth I, Andreu B, Lange S, Martinsson K & Holmgren J. Infect Immun 1979; 24: 900-5.
- 39) Molnár J, Mándi Y & Király J. Acta Microbiol Acad Sci Hung 1976; 23: 45-54.
- 42) Seeman P, Kvant OW, Goldberg M & Chau-Wong M. Biochem Biophys Acta 1971; 241: 349-55.
- 43) Shanes AM. Pharmacol Rev 1958; 10: 59-164.
- 49) Wieth JO & Brahm J. Ugeskr Læger 1978; 140: 1859-65.
- 50) Yamabe S. Chemotherapy 1978; 24: 81-6.

---

Fuldstændig litteraturliste kan rekvireres hos forf.