

J. LITWIN

ŚRODKI PRZECIWHISTAMINOWE, A PRESYJNE I DEPRESYJNE DZIAŁANIE ADRENALINY U KOTÓW

Z Zakładu Fizjologii Człowieka A. M. w Warszawie
Kierownik: prof. dr F. Czubalski

Z prac licznych autorów (*Eichler i Barfuss 1940; Straub 1946; Went i wsp. 1952, 1954; Csalay, Horvath i Ludany 1954*) wynika, że adrenalina wyzwała w organizmie zwierzęcym i ludzkim poważną ilość histaminy. Istnieją również dane, świadczące o udziale pressoreceptorów zatok szyjnych i łuku tętnicy głównej w mechanizmie mobilizacji endogennej histaminy przez adrenalinę (*Went i wsp. 1952, 1954*), co zdawałoby się sugerować, że wyzwalanie się histaminy może być związane z podrażnieniem nerwów błędnych. Z drugiej strony związek adrenalinowej fazy wtórnego spadku tętniczego ciśnienia krwi z czynnością nerwów błędnych wydaje się niewątpliwy (*v. Euler 1938; Litwin 1955, 1956*). W związku z powyższym prawdopodobne mogłoby być przypuszczenie, że adrenalinowa faza wtórnego spadku ciśnienia tętniczego polega przynajmniej częściowo na wyzwoleniu się endogennej histaminy. Gdyby tak było w istocie, środki przeciwhistaminowe powinny znosić lub przynajmniej wydatnie zmniejszać adrenalinową fazę wtórnego spadku ciśnienia tętniczego. Głównym celem pracy jest wyjaśnienie tego problemu.

METODYKA

Badania przeprowadziłem na 16 dorosłych kotach obu płci, wagi 2—4 kg, w dożylniej narkozie uretanowej (0,8 g/kg uretanu etylowego) lub chloralozowej (80 mg/kg chloralozы firmy Hoffmann La Roche). Tętniczne ciśnienie krwi mierzyłem w prawej tętnicy szyjnej wspólnej przy pomocy rtęciowego manometru Ludwiga. Badałem również czynność oddechową zwierzęcia przy pomocy bębinka Marey'a, połączonego z rurką gumową umieszczoną w tchawicy. Badane substancje wstrzykiwałem do żyły udowej za pośrednictwem długiej igły z mandrynem, pozostającej w żyłę przez cały czas doświadczenia. W doświadczeniu niniejszym stosowałem krajowy preparat adrenaliny (*adrenalinum hydrochloricum* firmy W. Z. F.) w dawkach 25—50 μ /kg. Używałem następujących środków przeciwhistaminowych: 1) N-fenyl-N-benzyl-

aminometyloimidazoliny (Antistine firmy Ciba) w dawkach 5—10 mg/kg; 2) chlorowodoru dwufenohydraminy (Benadryl firmy Parke, Davis and Co.) w dawkach 5—10 mg/kg; 3) prometażyny — tj. N[(dwumetyloamino-2metylo-2)etylo]-dwubenzoparatażyny (Phenergan firmy Specia) w dawkach 1,5—3,5 mg/kg oraz 4) chlorowodoru N-dwumetyloamino-etylo-N-parachlorobenzylod-aminopirydyny (Synopen firmy J. R. Geigy) w dawkach 5—10 mg/kg. Środki przeciwhistaminowe rozcieńczałem 5-krotnie roztworem fizjologicznym NaCl. Wstrzykiwałem je bardzo powoli, przez co mogłem uniknąć gwałtownego działania hipotensyjnego oraz porażenia oddychania, mogących występować przy stosowanych tu dawkach (Hano i współpr. 1956). Przeciwhistaminowe działanie wymienionych preparatów sprawdzałem przy pomocy dożylnego wstrzykiwania histaminy (Ergamine firmy Bourroughs-Wellcome and Co.) w dawkach 3—8 γ /kg. Powyżej wymienione dawki środków przeciwhistaminowych powodowały bardzo znaczne zahamowanie hipotensyjnych efektów egzogennej histaminy. Były to dawki na granicy dawek maksymalnie czynnych, albowiem zwiększenie ich powodowało już tylko nieznaczne dalsze zmniejszenie się efektów histaminy. Stosowanie większych dawek byłoby nie tylko niecelowe, ale utrudniałoby wręcz interpretację wyników doświadczeń. Jak wiadomo, większość środków przeciwhistaminowych wykazuje poza swymi właściwościami antagonistów histaminy jeszcze inne nieswoiste właściwości, ujawniające się zwłaszcza przy zastosowaniu większych dawek tych środków. To różnorodne, nieswoiste działanie środków przeciwhistaminowych mogłoby zaciemnić obraz naszych badań. W każdym doświadczeniu ustalałem na początek kontrolne efekty histaminy i adrenaliny, a następnie wstrzykiwałem środek przeciwhistaminowy i ponownie badałem efekty histaminy i adrenaliny. Efekty tych ciał czynnych, obserwowane po zastosowaniu środków przeciwhistaminowych, porównywałem z ich efektami kontrolnymi.

WYNIKI

A. N-fenylo-N-benzylod-aminometyloimidazolina (Antistina). Doświadczenia wykazały, że dawki antistiny wynoszące 5 mg/kg wyraźnie nasilają i wydłużają w czasie presyjne efekty adrenaliny. Natomiast przy dawkach antistiny, wynoszących 10 mg/kg, występuje już znaczne zmniejszenie się wysokości efektów presyjnych.

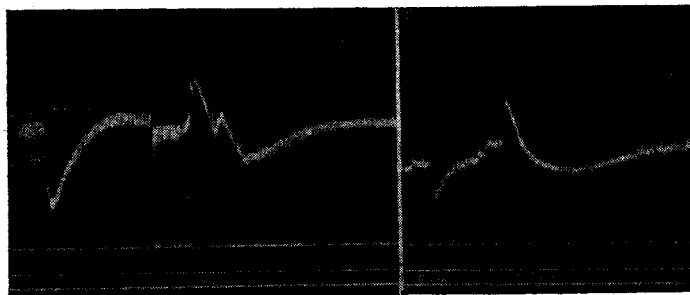
Adrenalinowy *vagus-puls* zmniejsza się wyraźnie lub nawet całkowicie znika już pod wpływem 5 mg/kg antistiny.

W przeciwieństwie do presyjnych efektów adrenaliny, adrenalinowa faza wtórnego spadku tętniczego ciśnienia krwi ulega większym zmianom pod wpływem antistiny. Dawki antistiny, wynoszące 5—10 mg/kg, nie znoszą tej fazy, mimo że wywierają silny wpływ hamujący na hipotensyjne efekty egzogennej histaminy.

Ilustracją powyższego jest ryc. 1 A, B. Ryc. 1 A przedstawia kontrolny efekt histaminy (4 γ /kg) oraz adrenaliny (40 γ /kg). Histamina wywoływała spadek tętniczego ciśnienia krwi o 60 mm Hg (ze 110 na 50 mm Hg). Adrenalina spowodowała wzrost ciśnienia tętniczego o 46 mm Hg. Wzrostowi ciśnienia towarzyszył wyraźny *vagus-puls*. Po przeminięciu adrenalinowej fazy presyjnej pojawiła się faza wtórnego spadku ciśnienia tętniczego

o głębokości 19 mm Hg. Na ryc. 1 B pokazane są efekty tych samych dawek histaminy i adrenaliny po wstrzyknięciu 10 mg/kg antistiny. Hipotensyjny efekt histaminy wyniósł teraz 24 mm Hg (ciśnienie tętnicze spadło ze 100 na 76 mm Hg). Efekt presyjny adrenaliny równy był teraz 32 mm Hg przy czym zniknął adrenalinowy *vagus-puls*. Faza wtórnego spadku tętniczego ciśnienia krwi wykazała głębokość 21 mm Hg.

B. D w u f e n o h y d r a m i n a (Benadryl). Dawki benadrylu, wynoszące 5—10 mg/kg znacznie nasilają presyjne efekty adrenaliny. Wzrostowi



Ryc. 1 A, B. Wpływ antistiny na presyjne i depresyjne działanie adrenaliny. Na krzywych od góry ku dołowi: 1) ciśnienie krwi w prawej tętnicy szyjnej wspólnej; 2) krzywa oddychania; 3) sygnał Depreza; 4) czas (1 działka = 5 sek.). H. — wstrzyknięcie histaminy (4 γ /kg). ADR. — wstrzyknięcie adrenaliny (40 γ /kg). W przerwie pomiędzy ryc. 1 A i 1 B wstrzyknięto antistynę (10 mg/kg). Liczby przy „H.” i przy „ADR.” oznaczają czas, który upłynął od wstrzyknięcia antistiny.

Fig. 1 A, B. The effect of antistine on pressor and depressor action of adrenaline. On the curves from the top downwards: 1) blood pressure in the right common carotid artery; 2) respiration curve; 3) Deprez's signal; 4) time (1 graduation = 5 sec.). H. — injection of histamine (4 γ /kg). ADR. — injection of adrenaline (40 γ /kg). In the interval between fig. 1 A and 1 B antistine (10 mg/kg) was injected. The numbers at „H.” and „ADR.” denote the time elapsed since the application of antistine.

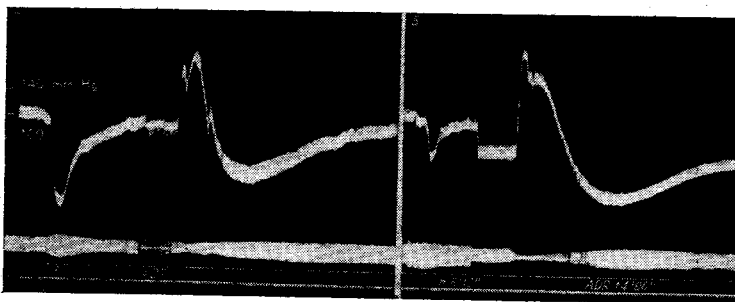
wysokości tych efektów towarzyszy szczególnie znaczne wydłużenie się czasu ich trwania. W niektórych przypadkach czas trwania adrenalinowego efektu presyjnego jest po zastosowaniu benadrylu kilkakrotnie dłuższy od czasu trwania efektu kontrolnego.

Pod wpływem wymienionych dawek benadrylu ulega zmniejszeniu lub zniesieniu adrenalinowy *vagus-puls*.

Natomiast adrenalinowa faza wtórnego spadku tętniczego ciśnienia krwi nie znika, a nawet nie zmniejsza się pod wpływem tychże dawek benadrylu, choć wywierają one silny wpływ hamujący na hipotensyjne efekty wstrzykiwanej dożylnie histaminy.

Wpływ benadrylu na depresyjne działanie adrenaliny ilustruje ryc. 2 A, B. Ryc. 2 A przedstawia kontrolne efekty histaminy (4 γ /kg oraz adre-

naliny (40 γ /kg). Histamina wywołała spadek tętniczego ciśnienia krwi o 68 mm Hg (ze 120 na 52 mm Hg). Adrenalina wywołała wzrost tętniczego ciśnienia krwi o 56 mm Hg. Wzrostowi ciśnienia tętniczego towarzyszył znaczny *vagus-puls*. Efekt presyjny trwał 1 min. 15 sek. Po efekcie presyjnym pojawiła się faza wtórnego spadku ciśnienia tętniczego o maksymalnej głębokości równej 35 mm Hg. Ryc. 2 B przedstawia efekty tych samych dawek histaminy i adrenaliny po wstrzyknięciu benadrylu w dawce 8 mg/kg. Hipotensyjny efekt histaminy wyniósł teraz 28 mm Hg (ciśnienie tętnicze spadło ze 120 na 92 mm Hg). Efekt presyjny adrenaliny osiągnął wysokość aż 76 mm Hg. *Vagus-puls* uległ przy tym zmniejszeniu.



Ryc. 2 A, B. Wpływ benadrylu na presyjne i depresyjne działanie adrenaliny. Oznaczenia na krzywych jak na ryc. 1. H. — wstrzyknięcie histaminy (4 γ /kg). ADR. — wstrzyknięcie adrenaliny (40 γ /kg). W przerwie między ryc. 2 A i 2 B wstrzyknięto benadryl (8 mg/kg). Liczby przy „H.” i „ADR.” oznaczają czas, który upłynął od wstrzyknięcia benadrylu.

Fig. 2 A, B. The effect of benadryl on pressor and depressor action of adrenaline. The designations on the curves as in fig. 1. H. — injection of histamine (4 γ /kg). ADR. — injection of adrenaline (40 γ /kg). In the interval between fig. 2 A and 2 B benadryl (8 mg/kg) was injected. The numbers at „H.” and „ADR.” denote the time elapsed since the application of benadryl.

Czas trwania efektu presyjnego wydłużył się do 1 min. 55 sek. Maksymalna głębokość fazy wtórnego spadku tętniczego ciśnienia krwi wyniosła teraz 34 mm Hg.

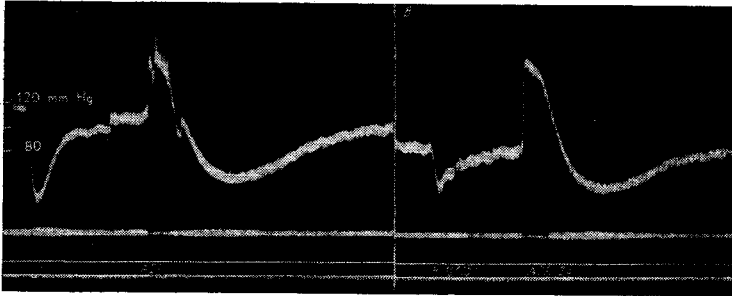
C. N[(d w u m e t y l o a m i n a - 2 - m e t y l o - 2) e t y l o] - d w u b e n z o p a r a t i a z y n a (Fenergan). Dawki fenerganu, wynoszące 1,5—3,5 mg/kg, powodują nasilenie się presyjnych efektów adrenaliny. Zwiększeniu się wysokości tych efektów towarzyszy wydłużanie się czasu trwania.

Adrenalinowy *vagus-puls* ulega zmniejszeniu lub zniesieniu już przy dawkach fenerganu, wynoszących 2,5 mg/kg.

Wymienione powyżej dawki fenerganu nie znoszą adrenalinowej fazy wtórnego spadku ciśnienia tętniczego krwi, mimo, że wywierają silny

hamujący wpływ na hipotensyjne efekty egzogennej histaminy. W przypadkach, w których dochodzi pod wpływem feneganu do znacznego obniżenia ogólnego ciśnienia tętniczego, faza ta może ulegać niewielkiemu spłyceciu.

Ilustracją powyższego jest ryc. 3 A, B. Ryc. 3 A przedstawia kontrolne efekty histaminy (5 γ /kg i adrenaliny 50 γ /kg). Histamina wywołała spadek ciśnienia krwi o 68 mm Hg (ze 114 na 36 mm Hg). Adrenalina podniosła ciśnienie tętnicze o 67 mm Hg (ciśnienie wyjściowe — 106 mm Hg). Wzrostowi ciśnienia tętniczego towarzyszył silny *vagus-puls*. Głębokość fazy



Ryc. 3 A, B. Wpływ feneganu na presyjne i depresyjne działanie adrenaliny. Oznaczenia na krzywych jak na ryc. 1. H. — wstrzyknięcie histaminy (5 γ /kg). ADR. — wstrzyknięcie adrenaliny (50 γ /kg). W przerwie pomiędzy ryc. 3 A i 3 B wstrzyknięto fenegan (2,5 mg/kg). Liczby przy „H.” i „ADR.” oznaczają czas, który upłynął od wstrzyknięcia feneganu.

Fig. 3 A, B. The effect of phenergan on pressor and depressor action of adrenaline. The designations on the curves as in fig. 1. H. — injection of histamine (5 γ /kg). ADR. — injection of adrenaline (50 γ /kg). In the interval between fig. 3 A and 3 B phenergan (2.5 mg/kg) was injected. The numbers at „H.” and „ADR.” denote the time elapsed since the application of phenergan.

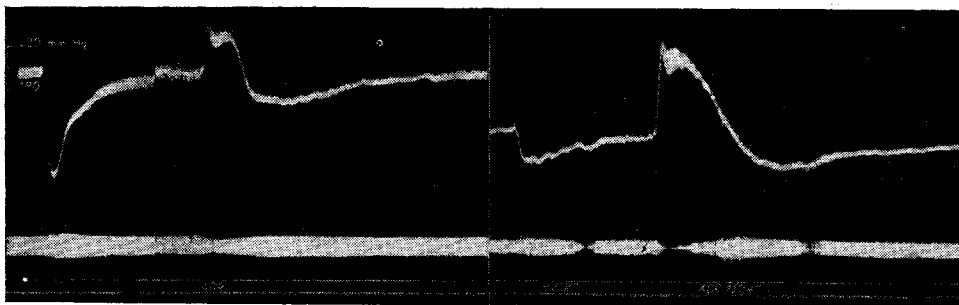
wtórnego spadku tętniczego ciśnienia krwi wyniosła 42 mm Hg. Ryc. 3 B przedstawia efekty tych samych dawek histaminy i adrenaliny po wstrzyknięciu 2,5 mg/kg feneganu. Histamina wywołała teraz spadek ciśnienia tętniczego o 28 mm Hg (z 83 na 55 mm Hg). Wysokość presyjnego efektu adrenaliny wyniosła 71 mm Hg (ciśnienie wyjściowe — 80 mm Hg), przy czym czas trwania tego efektu wydłużył się nieco. *Vagus-puls* znikł całkowicie. Głębokość fazy wtórnego spadku tętniczego ciśnienia krwi wyniosła 30 mm Hg.

D. N-dwumetyloaminoetylo-N-parachlorobenzylaminopirydyna (Synopen). Dawki synopenu, wynoszące 5—10 mg/kg, powodują znaczne nasilenie się presyjnych efektów adrenaliny. Wzrostowi wysokości tych efektów towarzyszy wydłużanie się czasu ich trwania.

Adrenalinowy *vagus-puls* nie znika pod wpływem stosowanych w tych badaniach dawek synopenu.

Dawki te nie znoszą również adrenalinowej fazy wtórnego spadku tętniczego ciśnienia krwi, choć bardzo znacznie zmniejszają hipotensyjne efekty histaminy egzogennej.

Przykładem powyższego jest doświadczenie przedstawione na ryc. 4 A, B. Ryc. 4 A przedstawia kontrolne efekty histaminy (8 γ /kg) oraz adrenaliny (40 γ /kg). Histamina wywołała spadek tętniczego ciśnienia krwi o 90 mm Hg (ze 180 na 90 mm Hg). Wysokość presyjnego efektu adre-



Ryc. 4 A, B. Wpływ synopenu na presyjny i depresyjny działanie adrenaliny. Oznaczenia na krzywych jak na ryc. 1. H. — wstrzyknięcie histaminy (8 γ /kg). ADR. — wstrzyknięcie adrenaliny (40 γ /kg). W przerwie pomiędzy ryc. 4 A i 4 B wstrzyknięto synopen (5 mg/kg). Liczby przy „H.” i „ADR.” oznaczają czas, który upłynął od wstrzyknięcia synopenu.

Fig. 4 A, B. The effect of synopen on pressor and depressor action of adrenaline. The designations on the curves as in fig. 1. H. — injection of histamine (8 γ /kg). ADR. — injection of adrenaline (40 γ /kg). In the interval between fig. 4 A and 4 B synopen (5 mg/kg) was injected. The numbers at „H.” and „ADR.” denote the time elapsed since the application of synopen.

naliny wyniosła 42 mm Hg. Wzrostowi ciśnienia tętniczego towarzyszył wyraźny *vagus-puls*. Głębokość adrenalinowej fazy wtórnego spadku tętniczego ciśnienia krwi równa była 20 mm Hg. Na ryc. 4 B przedstawione są efekty tych samych dawek histaminy i adrenaliny po wstrzyknięciu 5 mg/kg synopenu. Hipotensyjne efekty histaminy zmniejszyły się do 22 mm Hg (ciśnienie wyjściowe — 100 mm Hg). Presyjny efekt adrenaliny osiągnął wysokość 92 mm Hg. Jego długotrwałość wyraźnie zwiększyła się w porównaniu z czasem trwania kontrolnego efektu adrenaliny. *Vagus-puls* nie został zniesiony. Głębokość adrenalinowej fazy spadku ciśnienia tętniczego wyniosła 21 mm Hg.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Przedstawione powyżej wyniki doświadczeń dowodzą, że antistina, benadryl, fenegan i synopen, zastosowane w dawkach bardzo znacznie hamujących hipotensyjne efekty egzogennej histaminy, wywierają wyraźny wpływ na presyjne efekty adrenaliny. Zaobserwowane w powyższych badaniach zwiększanie się wysokości i wydłużenie się czasu trwania presyjnych efektów adrenaliny pod wpływem środków przeciwhistaminowych stanowi właśnie przejaw tego wpływu. Zjawisko to zostało opisane już wcześniej (4, 9, 10). Można to tłumaczyć kilkoma nieswoistymi działaniami środków przeciwhistaminowych. Istnieją dane, że środki przeciwhistaminowe (benadryl, pirybenzamina, antistina, fenegan, F 933, dwubenamina) hamują aktywność oksydazy aminowej wątroby szczurów (12). Jest więc rzeczą prawdopodobną, że zwiększanie się presyjnych efektów adrenaliny pod wpływem tych środków jest po części wynikiem zmniejszonej inaktywacji adrenaliny w organizmie.

Poza tym wiele środków przeciwhistaminowych posiada właściwości vagolityczne i antycholinergiczne (10). I tak antistina jest silnym środkiem vagolitycznym, natomiast jej działanie antycholinergiczne jest słabe. Silniej antycholinergicznie działa benadryl, a zwłaszcza fenegan, natomiast neoanergan pozbawiony jest tego działania. Te właściwości wielu środków przeciwhistaminowych powodują obserwowane w niniejszych doświadczeniach znikanie depresyjnych odruchów sercowych (*vagus-puls*), wywoływane przez adrenalinę, po wszystkich stosowanych tu środkach przeciwhistaminowych z wyjątkiem synopenu, który jest pochodną neoanerganu. Zniesienie tych odruchów sercowych może, rzecz jasna, przyczynić się do wzrostu presyjnych efektów adrenaliny. Wreszcie długotrwałe hipotensyjne działanie środków przeciwhistaminowych może działać nasilająco na te efekty.

Zaobserwowane w moich doświadczeniach zmniejszanie się presyjnych efektów adrenaliny pod wpływem większych dawek antistiny również pozostaje w zgodzie z danymi istniejącymi w literaturze. Z danych tych wynika, że szereg środków przeciwhistaminowych (m. in. antistina, benadryl i fenegan) wykazuje przy bardzo dużych dawkach właściwości adrenolityczne.

Głównym celem tej pracy było — jak powiedziano na wstępie — zbadanie wpływu środków przeciwhistaminowych nie na presyjne efekty adrenaliny, a na jej działanie depresyjne. Okazuje się, że w przeciwieństwie do presyjnego działania adrenaliny jej działanie depresyjne nie ulega wyraźniejszym zmianom pod wpływem tych środków. Nie wywierają one żadnego większego wpływu na wielkość adrenalinowej fazy wtórnego spadku tętniczego ciśnienia krwi, mimo że bardzo znacznie hamują hipo-

tensyjne efekty egzogennej histaminy. Występujące niekiedy po fenerganie niewielkie spłylenie tej fazy należy wiązać raczej nie z przeciw-histaminowym działaniem tego preparatu, ale ze znacznym i długotrwałym spadkiem ogólnego tętniczego ciśnienia krwi, które on wywołuje. Wiadomo, że adrenalinowa faza wtórnego spadku ciśnienia tętniczego ulega znacznemu spłyleniu lub nawet znika całkowicie przy bardzo obniżonym ciśnieniu tętniczym. Za taką interpretacją przemawia fakt, że fenergan w przypadkach w których nie dochodzi do zbyt dużego obniżenia się ciśnienia tętniczego nie powoduje nawet niewielkiego spłylenia adrenalinowej fazy wtórnego spadku i że po innych środkach przeciwhistaminowych spłylenie to nie występuje wcale.

Na podstawie powyższych wyników trzeba zatem, jak się zdaje, przyjąć, że wyzwalenie się endogennej histaminy pod wpływem adrenaliny nie stanowi poważniejszego elementu w mechanizmie powstawania adrenalinowej fazy wtórnego spadku tętniczego ciśnienia krwi.

WNIOSKI

1. Antistina w dawkach 5 mg/kg, benadryl w dawkach 5—10 mg/kg, fenergan w dawkach 1,5—3,5 mg/kg oraz synopen w dawkach 5—10 mg/kg zwiększają wysokość czasu trwania presyjnych efektów adrenaliny, stosowanej w dawkach 25—50 μ /kg. Antistina, benardyl i fenergan powodują przy tym zmniejszenie się lub znikanie adrenalinowego *vagus-pulsu*.

2. Większe dawki antistiny (10 mg/kg) wywołują zmniejszanie się presyjnych efektów adrenaliny.

3. W przeciwieństwie do adrenalinowych efektów presyjnych, wielkość adrenalinowej fazy wtórnego spadku tętniczego ciśnienia krwi nie ulega żadnym wyraźniejszym zmianom pod wpływem antistiny, benadrylu, fenerganu i synopenu, zastosowanych w wymienionych powyżej dawkach.

Г. Литвин

АНТИГИСТАМИНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ПРЕССИОННОЕ И ДЕПРЕССИОННОЕ ДЕЙСТВИЕ АДРЕНАЛИНА У КОШЕК

Содержание

Исследования проводились на взрослых кошках под внутривенным уретановым или хлоралозовым наркозом. Артериальное давление измерялось в правой шейной общей артерии с помощью манометра Людвига. Одновременно исследовалась дыхательная функция животных. Проведенные исследования показали, что антистин в дозах 5 мг/кг, бенадрил 5—10 мг/кг, фенерган в дозах 1,5—3,5 мг/кг и синопен в дозах 5—10 мг/кг повышают и удлиняют прессионный эффект адреналина, применяемого в дозах 25—50 мг/кг. Антистин, бенадрил и фенерган вызывают кроме

того уменьшение либо полное исчезновение „вагус-пульса”. Более высокие дозы антистина (10 мг/кг) вызывают понижение прессионного эффекта адреналина. В отличие от адреналинового эффекта в фазе последовательного адреналинового падения артериального давления не наблюдается каких либо заметных изменений после введения адреналина, бенадрилла, фенергана и синопена в выше указанных дозах.

J. Litwin

ANTIHISTAMINICS AND THE PRESSOR AND DEPRESSOR EFFECTS OF ADRENALINE IN CATS

Summary

The experiments were carried out on adult cats under intravenous urethan or chloralose anaesthesia. Arterial blood pressure was measured in the right common carotid artery with Ludwig's mercury manometer. Respiratory function also was surveyed. The substances investigated were injected into the left femoral vein. Antistine, benadryl, phenergan, and synopen, given in doses of 5.5—10, 1.5—3.5, and 5—10 mg./kg. doses respectively, increased and prolonged the pressor effects of adrenaline given in 25—30 μ /kg. doses. Antistine, benadryl, and phenergan also diminished or suppressed altogether adrenaline vagus puls. Higher doses of antistine (10 mg./kg.), on the other hand, diminished adrenaline pressor effects. Unlike these pressor effects, the phase of secondary blood pressure fall after adrenaline was not visibly affected by antistine, benadryl, phenergan, or synopen administered in the doses referred to above.

PIŚMIENNICTWO

1. Csalay L., Horvath G., Ludany G.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 1954, 6, 19. —
2. Eichler D., Barfuss F.: 1940 — cyt. wg 1. — 3. v. Euler U. S.: J. Physiol., 1938, 92, 11. — 4. Fabinyi-Szenehely M., Szebehely J.: Acta Pharm. (Koh.), 1952, 8, 343. —
5. Hano J., Gieldanowski J., Wilimowski M.: Acta Physiol. Polon., 1956, 7, 65. —
6. Litwin J.: Bull. de l'Acad. Polon. Sci. Cl. II, 1955, 3, 145. 7. Litwin J.: Acta Physiol. Polon., 1956, 7, 141. — 8. Löfgren L. B.: Experientia, 1949, 5, 409. — 9. Reuse J.: C. R. Soc. Biol., 1949, 143, 730. — 10. Straub H.: Schweiz. Med. Wschr., 1946, 76, 818.
11. Ticaner A.: Brit. J. Pharmacol., 1959, 6, 606. — 12. Went I., Varga E.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 1952, 3, 377. — 13. Went S., Varga E., Szucs E., Feher O.: Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmacol., 1952, 215, 129. — 14. Went I., Varga E., Szucs E., Feher O.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 1954, 6, 121.

Otrzymano dnia 27. II. 1959 r.