

ZBIGNIEW KOROLKIEWICZ, JAN KAROL TEUCHMANN

Z BADAŃ NAD TZW. GORĄCZKĄ CENTRALNĄ I OBWODOWĄ
BADANIA NAD WPLYWEM FIZOSTYGMINY, LARGAKTILU
I REZERPINY

Z Zakładu Farmakologii A. M. w Gdańsku
Kierownik: prof. dr J. K. Teuchmann

Podstawowe badania w dziedzinie klasyfikacji gorączek eksperymentalnych zostały przeprowadzone m. in. przez *Dadleza* [6—15] i *Koskowskiego*. Autorzy ci przebadali cały szereg związków chemicznych wywołujących gorączkę. Doszli do przekonania, że niektóre z nich wzmagają przemianę chemiczną ustroju i tą drogą prowadziły do wzmożonego spalania. Posiadały zatem działanie głównie obwodowe.

Ostatnio również *Cameron* i in. [21, 25, 26, 28, 33] badali działanie 2,4 dwunitrofenolu na zwierzętach doświadczalnych. Większość z nich potwierdziła fakt, że związek ten podnosi ciepłotę ciała poprzez podwyższenie przemiany materii. Jedynie *Cameron* zauważyła, że inne nitrofenole nie wzmagają metabolizmu, podnoszą jednak ciepłotę ciała i zwiększają wydalanie CO₂.

Prace *Escobar del Rey* [19, 20] wykazały ponadto znaczne obniżenie poziomu tyroksyny w tkankach pod wpływem dwunitrofenolu.

Liczni autorzy badający działanie chloropromazyny na gorączki eksperymentalne wyrażają dwa poglądy: jedni mówią o mechanizmie działania obwodowym, drudzy o centralnym. Przedstawicielami pierwszej grupy są *Decourt* i *Brunaud* [16, 17], wyrażający pogląd o narkobiotycznym działaniu chloropromazyny, drugiej *Benstz*, który uważa, że hipotermizujące działanie tego związku należy przypisać prawie wyłącznie jego obwodowemu działaniu pobudzającemu układ parasympatyczny. Do grupy mówiącej o działaniu centralnym chloropromazyny możemy zaliczyć *Bobra* i *Rambiesa*, według których chloropromazyna, działając narkotyzująco na termoregulację powoduje powstawanie pseudopoikilotermii u zwierząt.

Himwich twierdzi, że largaktil i rezerpina działają hipotermicznie, poprzez hamujący wpływ na układ współczulny; inni natomiast są zdania,

że w tzw. gorączce obwodowej występuje raczej wzmożone napięcie układu parasympatycznego.

Wreszcie *Cheynol* i *Lewassort*, badając wpływ chloropromazyny na gorączkę wywołaną dwunitrofenolem, w ogóle nie uzyskali wyraźnego efektu.

Poglądy zatem na mechanizm obydwóch typów gorączek nadal są rozbieżne, niektórzy jednak badacze wyraźnie rozróżniają dwa typy tzw. gorączek [6, 14, 30] podwyższonej temperatury ciała: a) gorączkę centralną i b) gorączkę obwodową.

Gorączkę centralną [8, 30] określają oni jako pobudzenie odpowiedniego ośrodka termoregulacji w jądrach podkorowych, co wyraża się z jednej strony wzmożeniem produkcji ciepła, a z drugiej strony zahamowaniem jego wydalania.

Gorączkę obwodową uzależniają autorzy od zwiększonej przemiany materii (na obwodzie) i to głównie przemiany węglowodanów [7, 14].

Zagadnienie tzw. gorączki obwodowej może mieć duże znaczenie praktyczne. Wiele np. zatruc w przemyśle przebiega ze znacznie podwyższoną ciepłotą przypuszczalnie typu obwodowego. W tej grupie należałoby też umieścić spotykane w klinice przypadki tzw. *hyperthermia vegetativa*.

METODYKA

Doświadczenia wykonano na 195 białych szczurach obu płci, które podzielono na kilka grup.

Jednej grupie wprowadzano dożylnie delbecynę i systematycznie notowano wahania temperatury ciała, którą mierzono w odbytnicy. Po 2 godzinach dekapitowano je i ponownie mierzono przebieg temperatury, która opadała w charakterystyczny sposób.

Drugiej grupie wprowadzono dwunitrofenol i również mierzono przebieg temperatury ciała w podobnych odstępach czasu. Po 2 godzinach dekapitowano je w identyczny sposób jak w grupie pierwszej i określano krzywą opadania temperatury ciała.

Trzeciej grupie zwierząt wprowadzano dożylnie delbecynę w celu wywołania tzw. „czystej gorączki” centralnej. Uzyskane wyniki wyrażono graficznie.

Czwartej grupie wstrzykiwano (również dożylnie) dwunitrofenol w celu wywołania tzw. „gorączki obwodowej”. Wyniki przedstawiono graficznie.

Następną serią doświadczeń przeprowadzono na szczurach, którym wstrzykiwano:

- a) bezpośrednio po delbecynie largaktil,
- b) bezpośrednio po delbecynie serpasil,
- c) bezpośrednio po delbecynie fizostygmie.

Identyczną kolejność zachowano przy doświadczeniach z dwunitrofenolem:

a) bezpośrednio po wstrzyknięciu dwunitrofenolu (DNF) wprowadzono dożylnie largaktil,

- b) bezpośrednio po DNF wprowadzono serpasil,
- c) bezpośrednio po DNF wprowadzono fizostygmie.

Po każdym zabiegu mierzono wahania temperatury ciała.

Uzasadnieniem dla takiego postępowania jest przyjęcie tezy o ośrodkowym działaniu delbecyny i obwodowym dwunitrofenolu. Przy czym dążyliśmy do tego, by

wykazać czy środki o silniej wyrażonym punkcie uchwytu działania na obwodzie, takie jak chloropromazyna [2, 16] (largaktil), serpasil [32] i fizostygmina wykażą szczególnie wyraźny antagonizm w stosunku do dwunitrofenolu (czego należało się spodziewać), czy też będą neutralizowały, względnie osłabiały również wpływ delbecyny, środka o ustalonym punkcie uchwytu w ośrodku termoregulacji (co nie powinno mieć miejsca). Układ doświadczeń ilustruje tab. 1.

Tabela 1. Ilość zwierząt w poszczególnych grupach doświadczalnych oraz dawki leków podawanych dożylnie.

Table 1. The number of animals in particular experimental groups and dosage of the drugs given intravenously.

Lp.	Ilość szczyrów w grupie 1)	Rodzaj leku 2)	Dawka leku/kg 3)	Szczyry dekapitowane 5)
1	15	Delbecyna	2 ml	Szczyry dekapitowane 5)
2	15	Dwunitrofenol	30 mg	„
3	15	Delbecyna	2 ml	Szczyry normalne 6)
4	10	Largaktil	5 mg	„
5	15	Delbecyna a następnie largaktil 7)	2 ml 5 mg	„
6	15	Dwunitrofenol	30 mg	„
7	15	Dwunitrofenol a następnie largaktil	30 mg 5 mg	„
8	15	Fizostygmina	0,17 mg	„
9	10	Delbecyna a następnie fizostygmina	2 ml 0,17 mg	„
10	15	Dwunitrofenol a następnie fizostygmina	30 mg 0,17 mg	„
11	15	Serpasil	0,8 mg	„
12	15	Delbecyna a następnie serpasil	2 ml 0,8 mg	„
13	15	Dwunitrofenol a następnie serpasil	30 mg 0,8 mg	„
14	10	Natrium chlorat. sol. 0,9%	2 ml	„

Number of rats in the group 1); Drug 2); Dosage per kg. 3); Notes 4); Decapitated rats 5); Normal rats 6); Delbecine followed by largactil 7).

Wyjaśnienia

1. Dwunitrofenol (DNF) = 2,4- α -dwunitrofenol, sporządzono roztwór 1% w 0,5% roztworze NaHCO₃.

2. Zwierzęta dekapitowano metodą Sherringtona. Sztuczne oddychanie — 45 oddechów/min. przy ciśnieniach —10 i +10 cm słupa wody. Po dekapitacji, o ile stwierdzono akcję serca, przystępowano do właściwego mierzenia ciepłoty ciała. Ciepłotę, po dekapitacji, mierzono co 15 min. przez 1,5 godz.

3. Przy stosowaniu dwóch leków wstrzykiwano je bezpośrednio po sobie w kolejności podanej w tabeli.

4. U zwierząt normalnych temperaturę mierzono bezpośrednio przed wstrzyknięciem leków, a następnie co $\frac{1}{2}$ godz. w ciągu 5 godz.

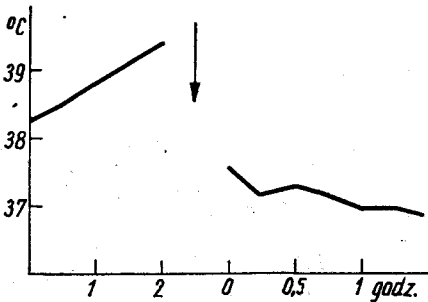
5. Do wykonania pomiarów używano termometru rtęciowego.

6. Temperatura otoczenia wahała się w granicach jednego stopnia — średnio wynosiła 18°C.

WYNIKI I OMÓWIENIE WYNIKÓW

Wyniki podano na rycinach przedstawiających wykresy oparte na średnich arytmetycznych z pomiarów wykonanych u całej grupy zwierząt.

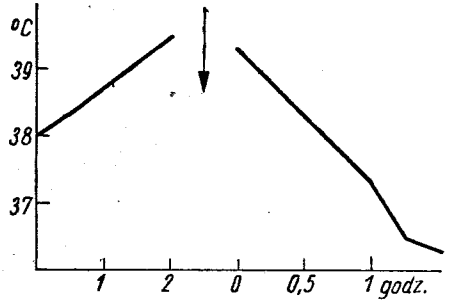
Analizując wykres przebiegu ciepłoty w przypadku gorączki wywołanej delbecyną, widzimy u zwierząt normalnych gwałtowny jej wzrost, a po ich zdekapitowaniu (ryc. 1) gwałtowny spadek ciepłoty o 1,8°. Należałoby



Ryc. 1.

Ryc. 1. Średnia pomiarów temperatury u 15 szczurów po zastosowaniu delbecyny, a następnie dekapitowanych.

Fig. 1. Average temperature in 15 rats after administration of Delbecine and subsequently decapitated.



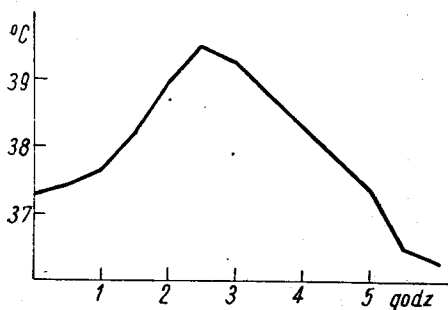
Ryc. 2.

Ryc. 2. Średnia pomiarów temp. u 15 szczurów po zastosowaniu dwunitrofenolu, a nast. dekapitowanych.

Fig. 2. Average temperature in 15 rats after administration of dinitrophenol and subsequently decapitated.

sądzić, że spadek ten wywołany jest nagłym załamaniem się termoregulacji ustrojowej, pozbawionej czynnika nadrzędnego (odpowiednik ośrodków). Dalszy powolny spadek ciepłoty otrzymujemy po ustaleniu się nowej równowagi — jakby nowego punktu homeostazy. Temperatura zwierząt, którym wprowadzano dwunitrofenol, podnosiła się również gwałtownie, jednakże po ich zdekapitowaniu (ryc. 2) na szczycie wzrostu ciepłoty ciała, nie opadła tak gwałtownie jak w doświadczeniu z delbecyną.

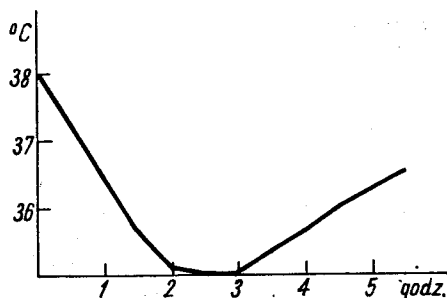
Zjawisko to przy DNF należałoby tłumaczyć „niezależnieniem” się ustroju od wyższych ośrodków, poprzez stworzenie obwodowych źródeł ciepła wywołanych dwunitrofenolem (wzmoczoną przemianą w tkankach).



Ryc. 3.

Ryc. 3. Średnia pomiarów temp. u 15 szczurów po zastosowaniu delbecyny.

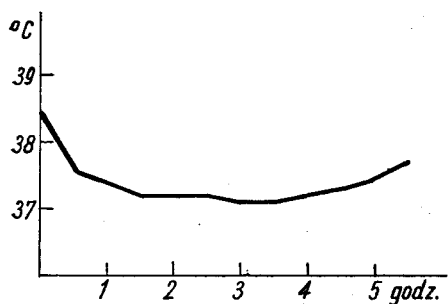
Fig. 3. Average temperature in 15 rats after administration of largactil.



Ryc. 4.

Ryc. 4. Średnia pomiarów temp. u 10 szczurów po zastosowaniu largaktilu.

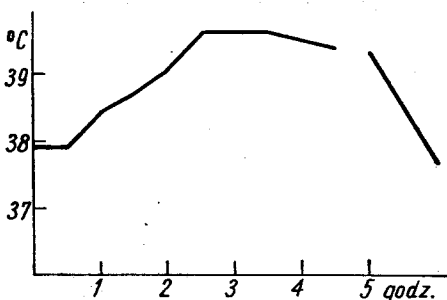
Fig. 4. Average temperature in 10 rats after administration of largactil.



Ryc. 5.

Ryc. 5. Średnia pomiarów temp. u 15 szczurów po zastosowaniu delbecyny, a nast. largaktilu.

Fig. 5. Average temperature in 15 rats after administration of Delbecine and subsequently largactil.



Ryc. 6.

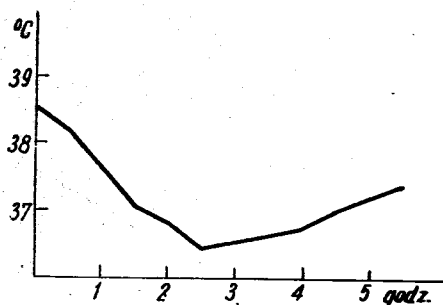
Ryc. 6. Średnia pomiarów temp. u 15 szczurów po zastosowaniu dwunitrofenolu.

Fig. 6. Average temperature in 15 rats after administration of dinitrophenol.

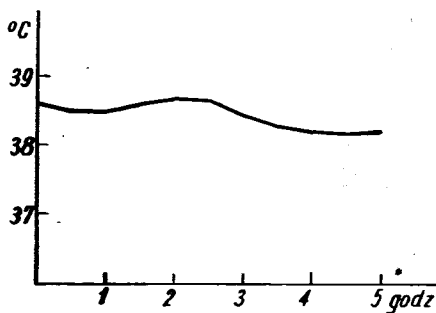
Powyższe eksperymenty nasunęły nam myśl przeprowadzenia dokładniejszej analizy farmakodynamicznej mechanizmu powstawania różnych typów gorączek eksperymentalnych.

Na ryc. 3 przedstawiono wahania ciepłoty ciała u szczurów po zastosowaniu delbecyny. Po $\frac{1}{2}$ godz. od chwili wstrzyknięcia następuje stały wzrost temperatury, który osiąga maksimum po 2,5 godz. ($2,3^\circ$). Od tej chwili następuje spadek, po 4,5 godz. ciepłota ciała jest wyższa od normy o $0,7^\circ$.

Ryc. 6 obrazuje charakterystyczny wpływ dwunitrofenolu na przebieg krzywej ciepłoty. Wzrost temperatury obserwujemy po 1,5 godz., maksimum po 2,5, — przyrost wynosi $1,7^{\circ}$. Temperatura na tym poziomie utrzy-



Ryc. 8.



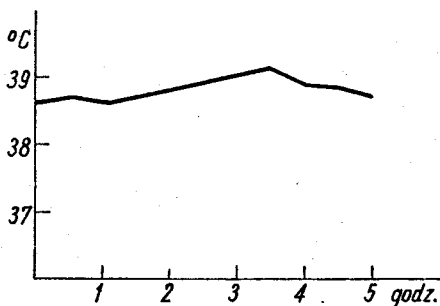
Ryc. 7.

Ryc. 7. Średnia pomiarów temp. u 15 szczurów po zastosowaniu DNF, a nast. larkaktilu.

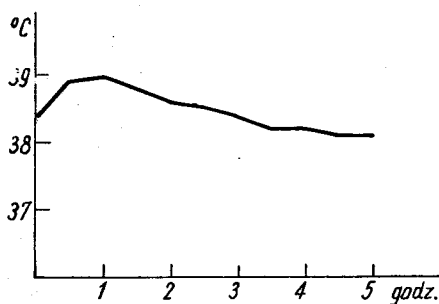
Fig. 7. Average temperature in 15 rats after administration of dinitrophenol and subsequently largactil.

Ryc. 8. Średnia pomiarów temp. u 15 szczurów po zastosowaniu fizostygminy.

Fig. 8. Average temperature in 15 rats after administration of physostigmine.



Ryc. 9.



Ryc. 10.

Ryc. 9. Średnia pomiarów temp. u 10 szczurów po zastosowaniu delbecyny, a nast. fizostygminy.

Fig. 9. Average temperature in 10 rats after administration of Delbecine and subsequently physostigmine.

Ryc. 10. Średnia pomiarów temp. u 15 szczurów po zastosowaniu dwunitrofenolu, a nast. fizostygminy.

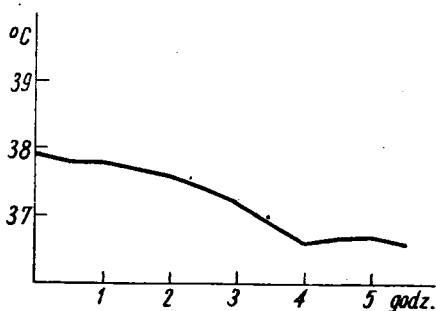
Fig. 10. Average temperature in 15 rats after administration of dinitrophenol and subsequently physostigmine.

muje się dłużej niż w przypadkach delbecyny, spadając po 4 godz. zaledwie o $0,1^{\circ}$, po 12 zaś godzinach przyrost utrzymuje się nadal na poziomie $1,5^{\circ}$, a dopiero po 36 godz. temperatura spada do normy.

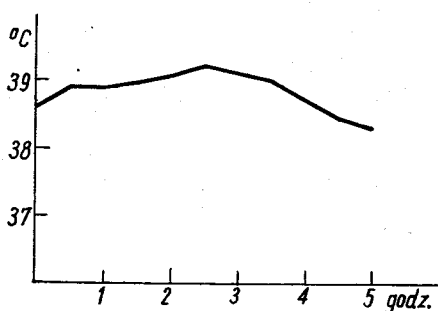
Porównanie obydwóch wykresów nasuwa istotnie przypuszczenie o możliwości istnienia różnych mechanizmów podwyższenia temperatury w obu

przypadkach. Najważniejszą różnicą w ukształtowaniu krzywej ciepłoty jest długotrwała zwyżka po dwunitrofenolu, w porównaniu z wyższą nieco o $0,6^{\circ}$, ale krótkotrwałą, krótszą o 20 godz. zwyżką po zastosowaniu delbecyny. Dwunitrofenol wywołuje zapewne większe zaburzenia funkcji ustroju, które nie dają się tak szybko zrównoważyć.

Largaktil (ryc. 4) po dożylnym wprowadzeniu powoduje znaczny spadek temperatury. W ciągu 2,5 godz. temperatura opada o $2,9^{\circ}$, w ciągu następnych 2,5 godz. temperatura powoli podnosi się. Nasuwa się przypuszczenie, że wykres przedstawiający ten stan przypomina jak gdyby odwrócenie krzywej wzrostu ciepłoty po delbecynie. Po delbecynie zastosowanej wraz z iargaktiliem temperatura nie podnosi się, lecz obniża (ryc. 5), następuje



Ryc. 11.



Ryc. 12.

Ryc. 11. Średnia pomiarów temp. u 15 szczurów po zastosowaniu serpasilu.

Fig. 11. Average temperature in 15 rats after administration of serpasil.

Ryc. 12. Średnia pomiarów temp. u 15 szczurów po zastosowaniu delbecyny, a nast. serpasilu.

Fig. 12. Average temperature in 15 rats after administration of Delbecine and subsequently serpasil.

spadek ciepłoty o $1,3^{\circ}$ w ciągu 3 godz. Spadek ten podobnie jak i powrót do normy przebiega dosyć łagodnie. Porównanie rycin 3, 5 i 6 pozwala stwierdzić, że obraz ryciny 5 przedstawia wyraźnie złagodzone działanie samego largaktilu (ryc. 4), przy czym przebieg krzywej ciepłoty nie wykazuje tak stromego spadku, który wynosi zaledwie $1,6^{\circ}$ (spadek maksymalny po largaktilu minus spadek po delbecynie z largaktiliem) w punkcie maksymalnego obniżenia.

Rycina przedstawiająca działanie largaktilu na gorączkę wywołaną dwunitrofenolem wykazuje wybitniejszy spadek, który osiąga swoje maksimum po 2,5 godz. — $2,2^{\circ}$. Porównanie działania samego dwunitrofenolu i dwunitrofenolu, po którym podano largaktil, może uzasadniać przypuszczenie, że largaktil pokonuje bardziej specyficzne długotrwałe działanie dwunitrofenolu.

Z porównania ryc. 3, 4, 5, 6 i 7 wynika, że largaktil działa bardziej antagonistycznie, jak gdyby specyficznie na gorączkę wywołaną dwunitrofenolem („obwodową”).

Należy podkreślić, że serpasil w porównaniu z largaktiliem wywołuje przedłużony i znacznie łagodniejszy spadek ciepłoty, wynoszący $1,5^{\circ}$ jeszcze po 6 godz.

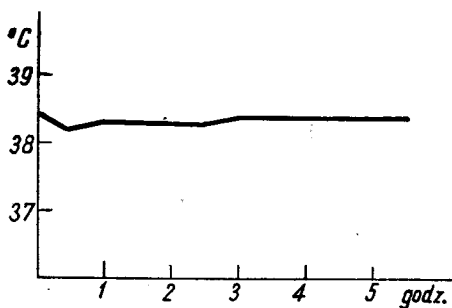
Serpasil po dwunitrofenolu (ryc. 13) wywołuje nieco wyraźniejszy spadek w znacznie słabszym stopniu niż largaktil. Po zastosowaniu delbecyny, a następnie serpasilu następuje wzrost temperatury (a nie spadek) po 2,5 godz. i to tylko o $0,6^{\circ}$. Dopiero po 4,5 godz. ciepłota ciała opada poniżej „normy”.



Ryc. 13.

Ryc. 13. Średnia pomiarów temp. u 15 szczurów po zastosowaniu dwunitrofenolu, a nast. serpasilu.

Fig. 13. Average temperature in 15 rats after administration of dinitrophenol and subsequently serpasil.



Ryc. 14.

Ryc. 14. Średnia pomiarów temp. u 10 szczurów po zastosowaniu Natrium chlorat. sol. 0,9%.

Fig. 14. Average temperature in 10 rats after administration of a 0,9% solution of sodium chloride.

Sespasil po dwunitrofenolu (ryc. 13) wywołuje nieco wyraźniejszy spadek ciepłoty ciała, jednakże również znacznie słabszy od largaktilu, zastosowanego w podobnych warunkach. Po 1,5 godz. obserwujemy obniżenie temperatury poniżej normy, która w 4 godz. osiąga 1° (w stosunku do maksymalnej zwyżki).

Fizostygmina zastosowana sama nie wywołuje wyraźnych zmian ciepłoty ciała. Osłabia działanie zarówno delbecyny jak i dwunitrofenolu. Wzrost ciepłoty ciała po delbecynie i fizostygminie wynosi po 3,5 godz. zaledwie $0,6^{\circ}$. Po delbecynie fizostygmina jedynie obniża nasilenie zwyżki temperatury; po dwunitrofenolu doprowadza ona w 3 godz. do spadku temperatury o $0,2^{\circ}$.

WNIOSKI

1) Stwierdzono różne kształtowanie się krzywej przyrostu ciepłoty ciała po DNF i delbecynie.

2) Po dekapitacji wykonanej w czasie gorączki po dwunitrofenolu następuje łagodny spadek ciepłoty ciała.

3) Po dekapitacji w momencie maksymalnej zwwyżki temperatury wywołanej delbecyną następuje gwałtowny spadek temperatury ciała.

4) Largaktil obniża ciepłotę ciała w każdym przypadku omawianych gorączek eksperymentalnych, co może świadczyć o jego ośrodkowo-obwodowym punkcie uchwytu działania. Należy podkreślić wyraźniejszy spadek ciepłoty przy hipertermii wywołanej dwunitrofenolem (obwodowej). Mechanizm tego działania nie jest jasny, być może zachodzi tu zjawisko antagonizmu z obwodowymi receptorami hormonu tarczycy lub też blokujące działanie na esterazę cholinową.

5) Na podstawie wyników naszych badań można przyjąć, że działanie delbecyny skierowane jest głównie centralnie, a dwunitrofenolu obwodowo.

6) Largaktil, serpasil i fizostygmina mają również działanie ośrodkowo-obwodowe. Najsilniej działa largaktil, a najsłabiej fizostygmina.

7) W przypadkach zatruciu alfa-2,4 dwunitrofenolem i pochodnymi, przebiegającymi z podwyższoną ciepłotą ciała można stosować chloropromazynę.

Za pomoc techniczną w przeprowadzaniu żmudnych i długotrwałych eksperymentów dziękujemy Paniom *Ewie Wierzbowskiej-Rucińskiej* i *Lili-Marji Wittenberg*.

З. Королькевич, Я. К. Тейсманн

ИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ ТАК НАЗ. ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ
ЛИХОРАДКИ
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФИЗОСТИГМИНА, ЛАРГАКТИЛА И РЕЗЕРПИНА

Резюме

В приведенной работе авторы исследовали вопрос экспериментальных температур, так наз. центральной и периферической лихорадки.

Эксперименты проводились на 196 белых крысах, которые были разделены на несколько групп.

Из средств вызывающих так наз. центральную лихорадку, выбран был дельбецин. Образчиком периферической температуры была принята повышенная температура тела после альфа 2,4 двунитрофенола (DNF).

Результаты экспериментов представлены графически. Характерное влияние на кривые теплоты тела, полученные после дельбецина и двунитрофенола таких средств, как ларгактил, серпасил и физостигмин, позволило сделать, после дискуссии, следующие выводы как относительно механизма возникновения таких температур, так

и относительно пункта действия для средств, в данном случае также снижающих теплоту тела (ларгактил, серпасил, физостигмин).

Различная кривая теплоты тела, получена после дунитрофенола у животных с сохранным мозгом и декапитированных, а также действие ларгактила, серпасила и физостигмина, в обоих случаях снижающее температуру, позволяет сделать следующие выводы:

- 1) Ларгактил, серпасил и физостигмин имеют центрально-периферический пункт действия.
- 2) В случае отравления альфа-2,4 дунитрофенолом, проходящего с повышенной температурой тела, ларгактил действует как специфический антидот.
- 3) Проведенные исследования склоняют к принятию тезиса о так наз. смешанной лихорадке (центрально-периферической).

Z. Korolkiewicz, J. K. Teuchmann

STUDIES ON THE SO-CALLED CENTRAL AND PERIPHERAL FEVERS INVESTIGATIONS ON THE EFFECTS OF PHYSOSTIGMINE, LARGACTIL AND RESERPINE

Summary

The authors investigated the subject of experimental fevers—the so-called central and peripheral fevers.

The experiments were made on 195 albino rats, divided into several groups.

Of the preparations generating the so-called central fever, the authors chose Delbecine. As the model of peripheral fever, the pyrexia provoked by α -2,4-dinitrophenol (DNF) was chosen.

The results of the experiments are shown graphically. The characteristic effect of such agents as largactil, serpasil and physostigmine on body temperature curves are discussed, and served to draw further conclusions as to the mechanism responsible for these fevers as well as to the mode of actions of the agents which depress body temperature in the given case.

Differences in the shape of the temperature curve after dinitrophenol and Delbecine in the case of animals with intact brain and decapitated ones, as also the temperature-depressing effects of largactil, serpasil and physostigmine noted under either conditions, warrant the following conclusions:

- 1) Largactil and serpasil have a centro-peripheral mode of action.
- 2) In the case α -2,4-dinitrophenol poisoning with pyrexia largactil acts as a specific antidotum.
- 3) The investigations suggest the thesis of the so-called mixed fever (central-peripheral).

PIŚMIENNICTWO

1. Beck L. V., Redick T. F.: Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 1956, 92, 4, 851.
2. Benstz W.: Acta cardiologica, 1957, 12, 252.
3. Bóbr J., Rambiesza R.: Polski Tyg. Lek. 1956, 24, 1057.
4. Cameron M. A. M.: Brit. J. of Pharmacol. a. Chemotherapy 1958, 13, 25.

5. Cheynol M. J., Lewassort Ch.: *Ann. Pharm. Franç.* 1955, 13, 527.
6. Dadlez J., Koskowski W.: *Polska Gazeta Lekarska* 1929, 413.
7. Dadlez J., Koskowski W.: *Compt. Rend. Soc. Biol.* 1928, 99, 1032.
8. Dadlez J., Koskowski W.: *Compt. Rend. Soc. Biol.* 1929, 100, 1236.
9. Dadlez J., Koskowski W.: *Compt. Rend. Soc. Biol.* 1927, 96, 576.
10. Dadlez J., Koskowski W.: *Compt. Rend. Soc. Biol.* 1929, 100, 1234.
11. Dadlez J., Koskowski W.: *Compt. Rend. Soc. Biol.* 1929, 100, 1238.
12. Dadlez J., Koskowski W.: *Compt. Rend. Soc. Biol.* 1930, 104, 310.
13. Dadlez J., Koskowski W.: *Compt. Rend. Soc. Biol.* 1930, 104, 307.
14. Dadlez J., Koskowski W.: *Compt. Rend. Soc. Biol.* 1928, 99, 1041.
15. Dadlez J., Koskowski W.: *Compt. Rend. Soc. Biol.* 1928, 98, 140.
16. Decourt Ph.: *Compt. Rend. Soc. Biol.* 1953, 147, 19.
17. Decourt Ph.: *Compt. Rend. Soc. Biol.* 1953, 147, 160.
18. Ely T. S., Goldman D. E.: Heat exchange characteristics of animals exposed to 10 cm microwaves. I. R. E. Transactions — Medical Electronics Symposium on Physiologic and Pathologic Effects of Microwaves 38, Febr. 1956.
19. Escobar del Rey F., Morreale de Escobar G.: *Acta Endocrinol.* 1958, 24, 3, 169.
20. Escobar del Rey F.: *Acta Endocrinol.* 1956, 23, 393.
21. Frommel E., Radouco C.: *Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta* 1952, 10, 288.
22. Frommel E., Radouco C.: *Helvet. Physiol. et Pharmacol. Acta* 1952, 10, 292.
23. Flueckiger E., Verzar F.: *Helvet. Physiol. et Pharmacol. Acta* 1952, 10, 349.
24. Himwich H. E.: *Science* 1958, 127, 3289, 59.
25. Jarai I., Lendray B.: *Acta Physiol. Acad. Scient. Hung.* 1958, 13, 148.
26. Jeney A., Ari L.: *Archiv. Pathol. u. Pharmacol.* 1939, 191, 407.
27. Koskowski W., Kubikowski P.: *Compt. Rend. Soc. Biol.* 1930, 104, 531.
28. Shemano I., Nickerson M.: *Canad. J. of Biochem. a. Physiol.* 1958, 36, 1243.
29. Skowroński V.: *Exp. Pathol. u. Pharmakol.* 1929, 146.
30. Szabuniewicz B.: *Fizjologia Człowieka.* 1958.
31. Sramkova J.: *Casopis Lekarů Ceskych* 1957, 297.
32. Woodson R. E.: *Rauwolfia. Botany, pharmacognosy, chemistry a. pharmacology* 1957.
33. Wolff J., Robin L.: *J. Pharmacol. a. Exp. Therap.* 1950, 98, 45.

Otrzymano: 19. IV. 1960.

Adres autorów: Gdańska Akademia Medyczna, Zakład Farmakologii, Gdańsk-Wrzeszcz, ul. Hibnera 1a.