

26. B. SILVESTRINI e R. KOHN. — Azione del meprobamato sull'attività elettrica cerebrale del coniglio e sulle reazioni di allarme e di fuga provocate dalla stimolazione elettrica dei nuclei ipotalamici.

Riassunto. — Gli effetti del meprobamato sono stati studiati nel Coniglio sull'attività elettrica cerebrale, su alcune reazioni evocate in senso caudale e rostrale mediante stimolazione dei nuclei sottocorticali ed infine su alcuni quadri EEG provocati dalla somministrazione di farmaci.

Sull'attività elettrica cerebrale il meprobamato esercita un'azione sincronizzante che ad alte dosi si estrinseca con la comparsa di numerosi potenziali lenti. La reazione di risveglio, che dapprima appare solo di più breve durata, ad alte dosi si trasforma in una reazione caratterizzata dalla comparsa di onde più ampie del normale, simili a quelle che si osservano dopo barbiturici. La reazione di reclutamento viene inibita.

In senso caudale è stato osservato un innalzamento della soglia per la reazione di allarme e di fuga da stimolazione dell'ipotalamo ed una inibizione della risposta muscolare alla somministrazione di nicotina.

Per quanto riguarda gli antagonismi farmacologici elettroencefalografici, nei confronti della nicotina è stata osservata una scomparsa della risposta convulsiva, ma non di quella di desincronizzazione. Viene invece inibita la desincronizzazione indotta dalla somministrazione di eserina, amfetamina e LSD 25.

In base ai dati ottenuti è stato fatto un confronto con la mefenesina ed i barbiturici e sono state discusse le proprietà centrali del meprobamato.

Résumé. — Chez le lapin, l'effet du Meprobamate a été étudié sur l'activité électrique du cerveau, sur les réactions caudales et rostrales déclenchées par les stimulations électriques des noyaux sous-corticaux, et sur les modifications de l'eeg provoquées par divers agents médicamenteux.

Le Meprobamate provoque une synchronisation du tracé eeg, qui, en doses élevées, se traduit par l'apparition de nombreuses ondes lentes; la « réaction de réveil », dont la durée est simplement diminuée à la suite de l'injection de faibles doses de Meprobamate, revêt, à la suite des doses élevées, un aspect caractérisé par l'apparition d'ondes amples, analogues à celles qui s'observent au cours de l'intoxication barbiturique. La réaction de recrutement est inhibée.

En ce qui concerne le comportement du lapin non anesthésié, on observe que l'administration du Meproamate provoque un accroissement du seuil des stimulations hypothalamiques susceptibles d'entraîner une « réaction d'alarme » ou une « réaction de fuite ».

A l'égard des effets exercés par la nicotine sur les centres, le Meproamate exerce un antagonisme vis à vis des manifestations électriques et motrices correspondant à l'action convulsive de l'alcaloïde, sans toutefois modifier l'action désynchronisante corticale.

Le Meproamate prévient ou abolit l'action désynchronisante de l'amphétamine, de l'ésérine et du LSD 25 sur l'eeg.

Les effets exercés par le meproamate sur les centres sont discutés et comparés à ceux exercés par la méphénésine et les barbiturates.

Summary. — The effects of Meproamate on the cerebral electrical activity of the rabbit have been studied. By means of stimulations of the subcortical nuclei, some caudal and rostral reactions have been investigated, as well as the antagonism towards various central drugs.

Meproamate exerted a synchronising effect on the cerebral electrical activity, and with large doses numerous low potentials were observed. The arousal reaction, which was inhibited only with regards to the duration with small quantities, was transformed into a reaction characterised by the appearance of waves of greater voltage similar to those observed under barbiturates when increased doses were employed. The recruiting reaction was inhibited.

As regards the behaviour of the animal, an increase in the threshold was observed for the alarm and flight reaction on hypothalamic stimulation.

A study of the pharmacological EEG antagonism towards nicotine demonstrated an inhibition of the convulsive, but not of the desynchronising response. However the EEG effects induced by the administration of eserine, amphetamine and LSD 25 were inhibited.

The central effects of Meproamate have been discussed and compared with those of mephenesin and barbiturates.

Zusammenfassung. — Am Kaninchen wurde die Wirkung des Meproamats auf die elektrische Aktivität des Gehirns, auf einige caudale und rostrale Reaktionen, nach Stimulation der subcorticalen Kerne untersucht.

Es wurde ferner die Meproamatwirkung auf das E.E.G. nach Verabreichung verschiedener Pharmaka beobachtet.

Meproamat übt eine synchronisierende Wirkung auf die elektrische

Aktivität des Gehirns aus, welche, bei hohen Dosen, sich durch das Erscheinen zahlreicher langsamer Potentiale manifestier. Die « Aufwach Reaktion », welche durch kleine Dosen nur teilweise aufgehoben wird, verwandelt sich in eine Reaktion, mit Wellen höheren Potentials.

Das « recruitment » wird aufgehoben. Was das Verhalten des wachen Tieres anbetrifft so wurde eine Erhöhung des Schwellenwertes für die Allarm- und Fluchtreaktion nach Stimulation des Hypothalamus beobachtet, ferner reagierte der Muskel nicht mehr auf die Administration von Nikotin. Was die pharmakologischen Antagonismen im E.E.G. anbetrifft, so konnten wohl die Convulsionen aufgehoben werden nicht aber die Desynchronisationen. Jedoch wurde die durch Amphëtaamin, Eserin und L.S.D. 25 bedingte Desynchronisation aufgehoben. Die vorliegenden Resultate wurden mit denjenigen nach Maphenesin und Barbitursäurederivaten verglichen. Es wird die zentrale Wirkung des Meprobamats besprochen.

Tra gli analoghi della mefenesina il dicarbamato del 2-metil-2-N-propil-4,3-propanediolo (meprobamato, Miltown) si è rivelato il più interessante, non solo da un punto di vista teorico, ma anche pratico.

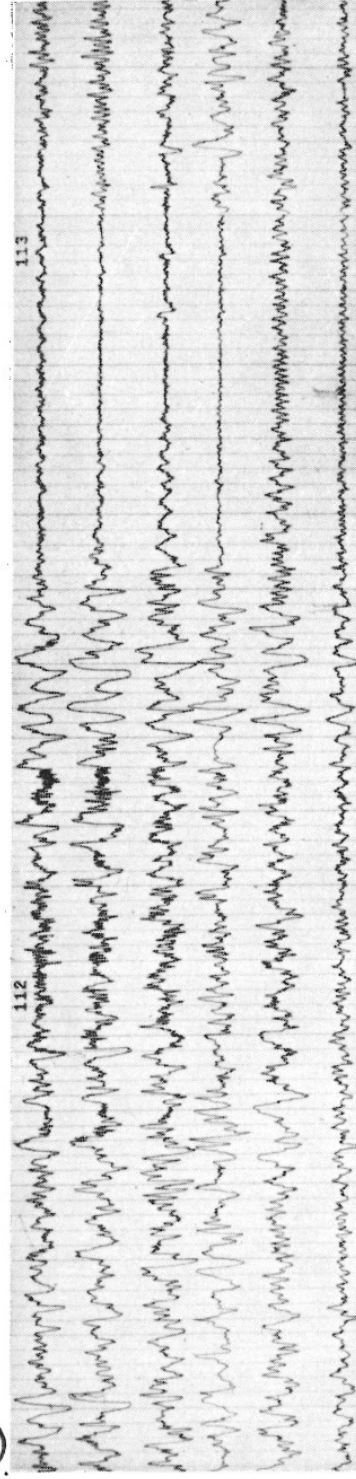
Le principali azioni di questa sostanza, cioè muscolo rilascianti, sedative, bloccanti interneuronali, anticonvulsive, appaiono in generale simili a quelle della mianesina, ma di più lunga durata [BERGER ⁽¹⁾]. Per quanto concerne gli effetti sull'attività elettrica cerebrale sono stati descritti un aumento nel voltaggio ed una diminuzione nella frequenza che sarebbero più evidenti nelle derivazioni talamiche [HENDLEY et al. ⁽²⁾; BERGER et al. ⁽³⁾].

Clinicamente l'uso del meprobamato si è enorme diffuso. Come agente psicoterapeutico esso è stato da ALEXANDER ⁽⁴⁾ classificato tra i farmaci rilascianti. Nella cura di alcune sindromi spastiche esso viene attualmente impiegato con discreti risultati in sostituzione della mefenesina. La sua efficacia nel morbo di Parkinson è discussa. Alcune ricerche tuttora in corso sembrano tuttavia dimostrare che il suo impiego in questa sindrome come terapia « di fondo » potenzi gli effetti dei medicamenti antiparkinsoniani più classici. Giova ricordare che nel morbo di Parkinson buoni risultati con la mefenesina sono stati descritti da GAMMON e CHURCHILL ⁽⁵⁾.

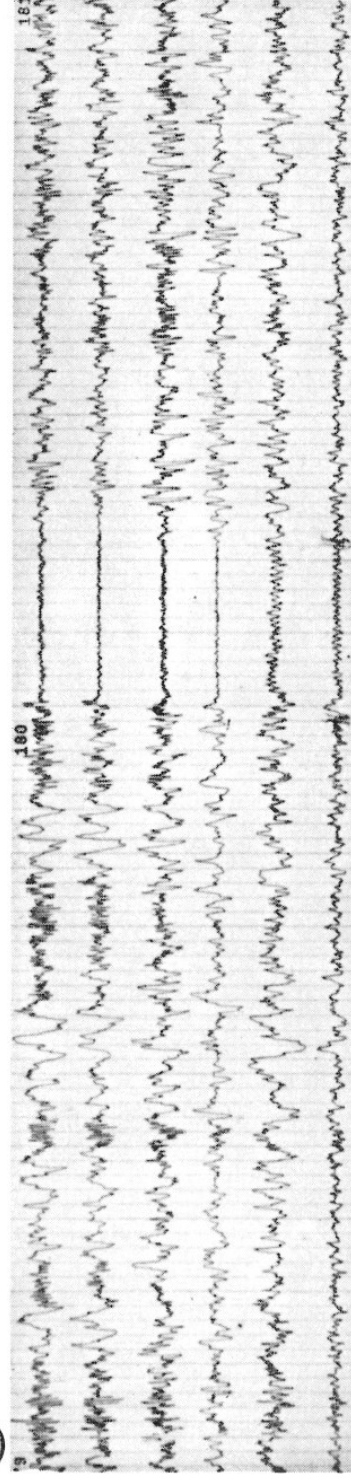
Nel corso di queste ricerche si è tentato di tracciare un quadro generale degli effetti centrali del meprobamato. A questo scopo abbiamo studiato sia l'attività elettrica cerebrale spontanea, sia alcune particolari risposte evocate in senso caudale (reazione di allarme e di fuga da stimolazione ipotalamica, manifestazioni muscolari indotte dalla nicoti-

(A)

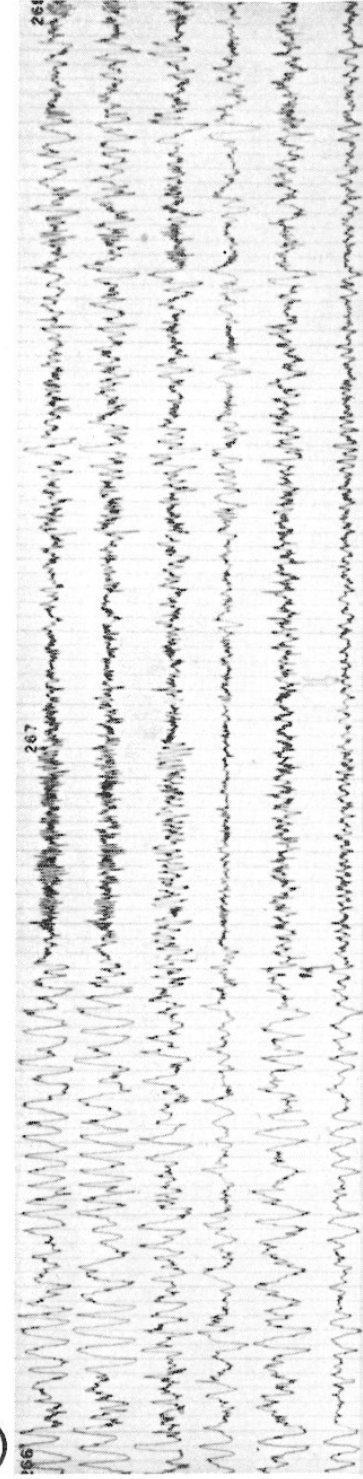
L.fr.
R.fr.
R.par.
Occ.
Thal.
R.F.



(B)



(C)



200 μ V. ,
2 sec.

Fig. 4. - Azione del meprobamato sulla attività elettrica cerebrale e sulla reazione di risveglio. A) Attività normale. Nelle derivazioni frontali e parietali si notano delle onde rapide organizzate in fusi, non molto evidenti, e numerose onde lente. Stimolazioni acustiche (linea nera) provocano una desincronizzazione abbastanza prolungata. B) 8 minuti dopo somministrazione di 20 mg/kg di meprobamato. La reazione di risveglio non si prolunga più oltre la durata dello stimolo. C) 40 minuti dopo somministrazione di 100 mg/kg di meprobamato. Si nota un aumento molto evidente delle onde lente, mentre i fusi di onde rapide non sono più visibili. Stimolazioni acustiche provocano la comparsa di una attività meno rapida ed a maggiore voltaggio di quella che normalmente caratterizza la reazione di risveglio.

na) e rostrale (reazione di risveglio, reclutamento), sia infine gli antagonismi farmacologici nei confronti di sostanze la cui azione centrale è nota.

PARTE SPERIMENTALE

Gli esperimenti sono stati condotti sopra 40 conigli di peso variabile tra 2 e 2,5 kg.

La preparazione dell'animale, che veniva eseguita sotto narcosi eterica, comprendeva l'infissione nella teca cranica di elettrodi superficiali a vite e di elettrodi profondi concentrici, questi ultimi impiantati in corrispondenza della sostanza reticolare mesencefalica, dei nuclei anteriori dell'ipotalamo e dei nuclei mediani del talamo, secondo il metodo di HESS modificato da MONNIER e LAUE (⁶). Si attendeva quindi almeno una ora finchè gli effetti della narcosi fossero completamente dissipati. La registrazione dell'attività elettrica cerebrale veniva eseguita su animali svegli, mantenuti in una cassetta di contenzione che, pur impedendo ogni brusco movimento, consentiva una posizione fisiologica di riposo. È stato utilizzato un elettroencefalografo Grass mod. IV D a 6 penne scriventi. Per le stimolazioni ci siamo serviti di un generatore elettronico di impulsi regolabili in intensità, durata e frequenza. Un trasformatore del tipo 1:1 veniva inserito tra stimolatore ed animale, allo scopo di neutralizzare l'artefatto dello stimolo.

In alcuni casi gli animali sono stati curarizzati mediante Gallamina (5 mg/kg) e quindi soccorsi con respirazione artificiale.

Parte degli esperimenti è stata condotta su animali che portavano elettrodi cronicamente infissi. In queste condizioni è possibile provocare, mediante stimolazione elettrica dei nuclei anteriori dell'ipotalamo, una reazione di allarme, paura e fuga [RANSON (⁷); HESS e BRUGGER (⁸)] che si dimostra particolarmente sensibile all'azione di alcuni farmaci centrali [NAPOLITANO e LONGO (⁹)].

La risposta muscolare alla somministrazione di nicotina è stata registrata chimograficamente, secondo il metodo descritto da LONGO e BOVET (¹⁰).

Tutte le sostanze impiegate sono state iniettate nella vena marginale dell'orecchio.

RISULTATI

Attività elettrica cerebrale spontanea. — Nel Coniglio posto in condizioni di riposo l'EEG si presenta normalmente sincronizzato. Nelle derivazioni anteriori si possono distinguere numerose onde lente (a

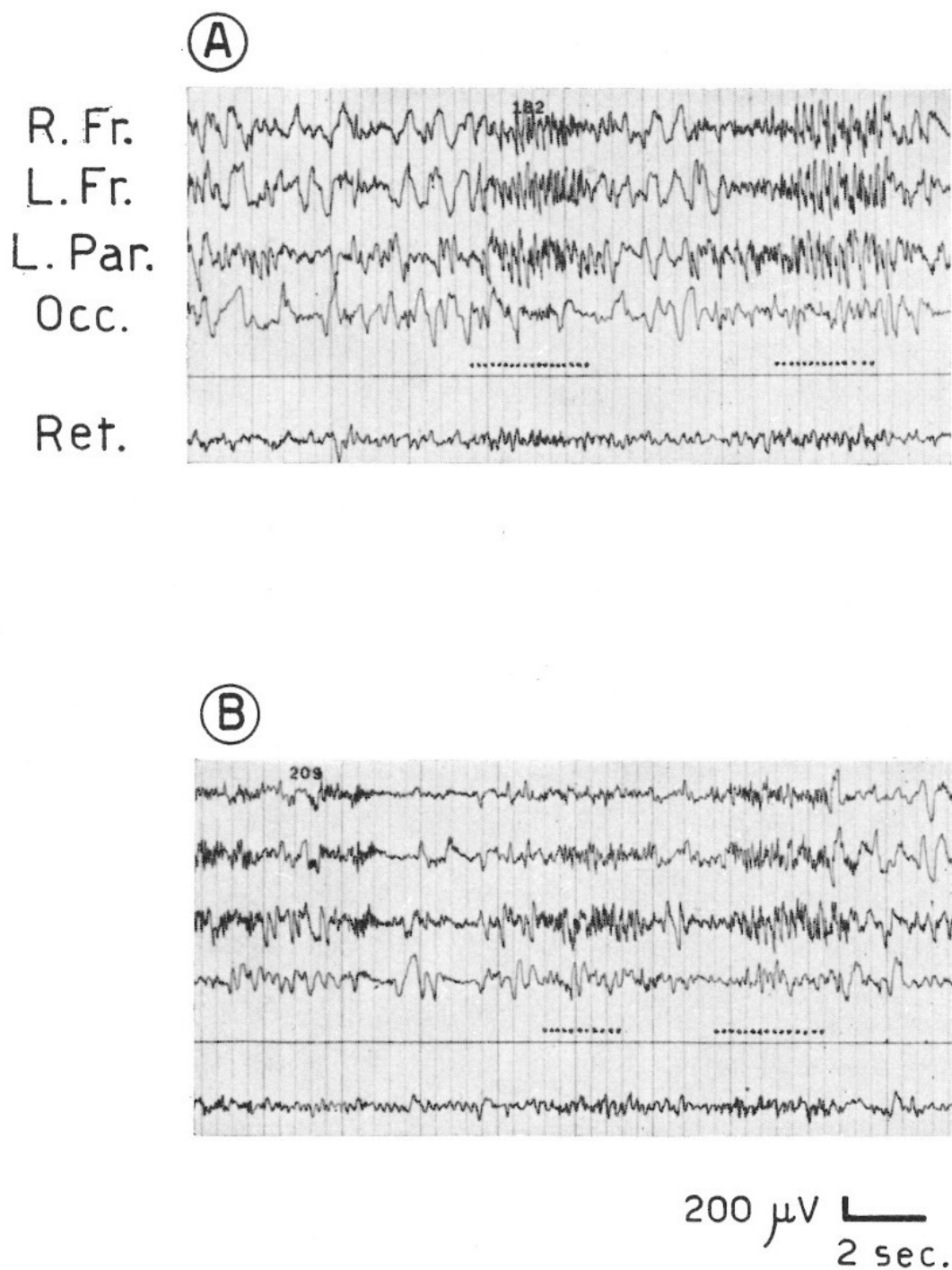


Fig. 2. - Azione del meprobamato sulla risposta di reclutamento. A) Risposte di reclutamento evocate nell'animale normale mediante stimolazione elettrica (1 msec di durata; 3 e 4 V rispettivamente) dei nuclei mediani del talamo. I puntini indicano la frequenza delle stimolazioni. B) 10 minuti dopo somministrazione di 15 mg/kg di meprobamato. La risposta di reclutamento, ottenuta mediante stimolazione aventi le medesime caratteristiche di A, appare inibita.

5-6 c/sec.) alternate ad un'attività fusale (« splindles ») costituita da potenziali a 10-15 c/sec. Dai lobi occipitali si deriva invece un'attività più irregolare, con onde lente (Fig. 1, A). In occasione di movimenti spontanei dell'animale, o talvolta senza causa apparente, si osservano dei periodi di desincronizzazione, caratterizzati dalla comparsa di una attività rapida e a basso voltaggio.

Piccole dosi di meprobamato (10-20 mg/kg) influenzano scarsamente l'attività elettrica cerebrale di riposo (Fig. 1, B). L'unico effetto bene evidente consiste nella scomparsa dei periodi di attivazione spontanea. Dosi maggiori (50-100 mg/kg) provocano un netto aumento dei potenziali lenti mentre i fusi di onde a 10-15 c/sec. diventano più rari.

Reazione di risveglio. — E' stata ottenuta nel corso di questi esperimenti mediante stimolazioni periferiche (acustiche, tattili, dolorifiche) o elettriche (150 c/sec.; 1 msec.; voltaggio variabile) della formazione reticolare e dei nuclei mediani del talamo. Essa è caratterizzata dalla sostituzione del ritmo di riposo con una attività rapida (25-30 c/sec.) e a basso voltaggio (70-100 uV) che in genere si prolunga per qualche tempo oltre la durata dello stimolo (Fig. 1, A).

La somministrazione di dosi di meprobamato comprese tra 10 e 30 mg/kg non inibisce questa risposta se non per quanto concerne la sua durata che non si prolunga più oltre la fine dello stimolo. (Fig. 1, B). A forti dosi (100 mg/kg) compare una reazione di risveglio caratterizzata dalla comparsa di onde di frequenza inferiore a quella che normalmente è caratteristica di questa risposta, e di voltaggio compreso tra 100 e 200 uV. (Fig. 1, C).

Risposta di reclutamento. — E' stata ottenuta mediante stimolazione elettrica (1 msec; 5 c/sec) dei nuclei mediani del talamo. Caratteri peculiari di questa risposta sono il suo progressivo aumento in seguito a stimoli ripetitivi e la sua somiglianza con l'attività fusale spontanea di riposo (Fig. 2, A).

Già in seguito alla somministrazione di 10-15 mg/kg di meprobamato si osserva un innalzamento della soglia per la risposta di reclutamento. Questo effetto appare ancora più evidente in seguito alla somministrazione di dosi maggiori (50 mg/kg). Spesso si osserva una inibizione della risposta di reclutamento per dosi che non deprimono la reazione di risveglio (Fig. 2, B).

Reazione di allarme e di fuga da stimolazione dell'ipotalamo. — La stimolazione elettrica dei nuclei anteriori dell'ipotalamo provoca delle

modificazioni del comportamento dell'animale consistenti in una dilatazione della rima palpebrale, vibrazioni delle narici, movimenti di ricerca col capo. Questa risposta è stata chiamata « reazione di allarme ». Aumentando l'intensità dello stimolo, compare una reazione motoria coordinata di fuga, come se l'animale fosse spaventato da qualcosa (« reazione di fuga »).

In quattro esperimenti è stato osservato, in seguito alla somministrazione di 15-30 mg/kg di meprobamato, un innalzamento di questa soglia fino a valori doppi di quelli normali. Contemporaneamente l'animale appariva molto più tranquillo ed in uno stato di rilasciamento muscolare con l'addome appoggiato a terra. L'effetto si prolungava per oltre un'ora.

Manifestazioni EEG e muscolari prodotte dalla somministrazione intravenosa di nicotina. — Gli effetti della somministrazione intravenosa di nicotina nel coniglio sono stati studiati in dettaglio da BOVET e collaboratori (¹⁰, ¹¹, ¹²). L'iniezione di 1,5 mg/kg di nicotina provoca degli effetti periferici consistenti in contrazioni cloniche e fibrillazione muscolare. Registrazioni EEG eseguite contemporaneamente permettono di distinguere a livello centrale un periodo di desincronizzazione, che si manifesta immediatamente dopo la somministrazione di nicotina e che si prolunga per 30-60 secondi; un periodo di attività convulsiva, che riproduce in pieno il quadro di un attacco di grande male; infine un esaurimento post-convulsivo, caratterizzato da silenzio elettrico e quindi dalla comparsa di potenziali lenti irregolari (Fig. 3).

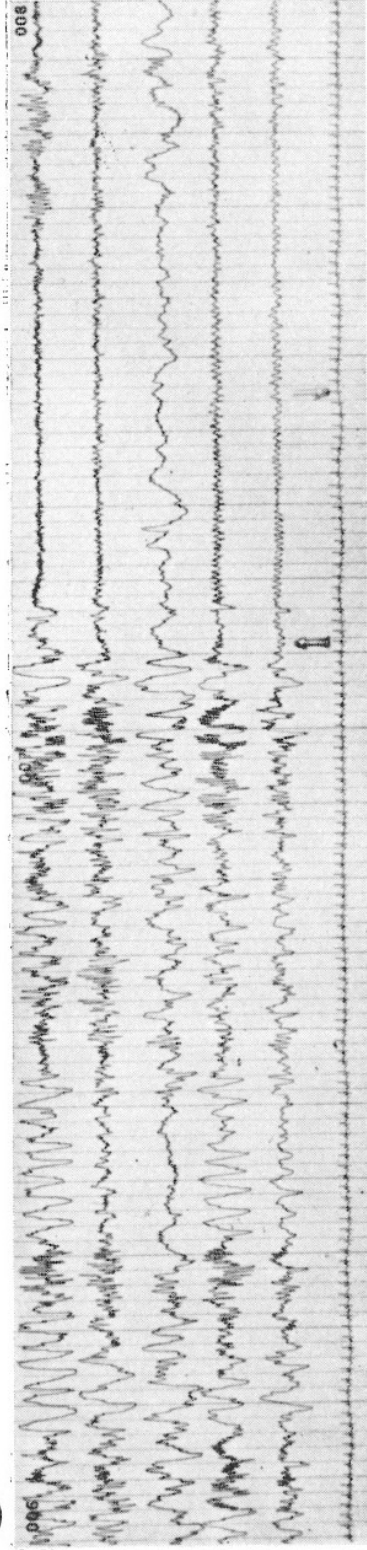
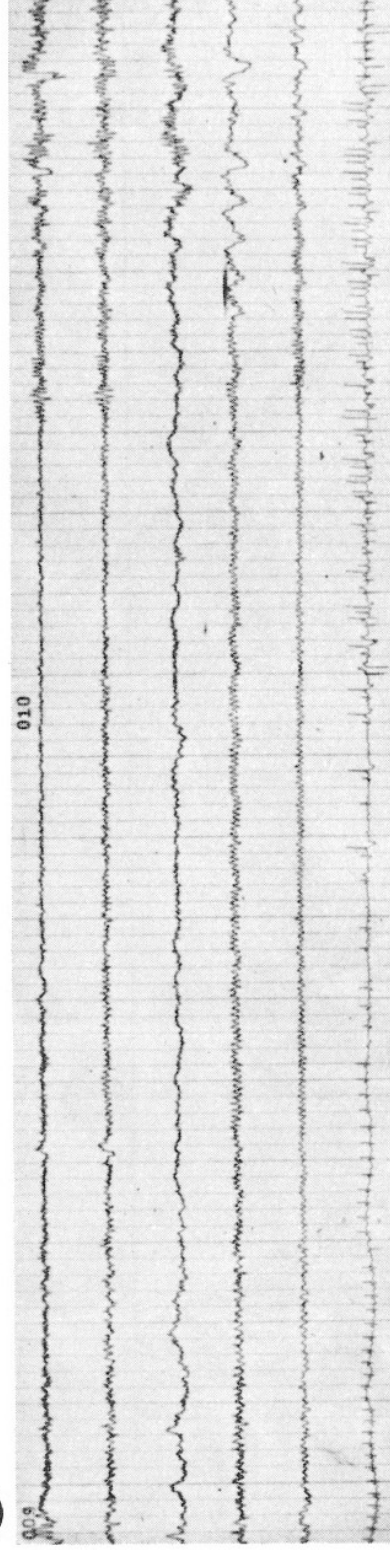
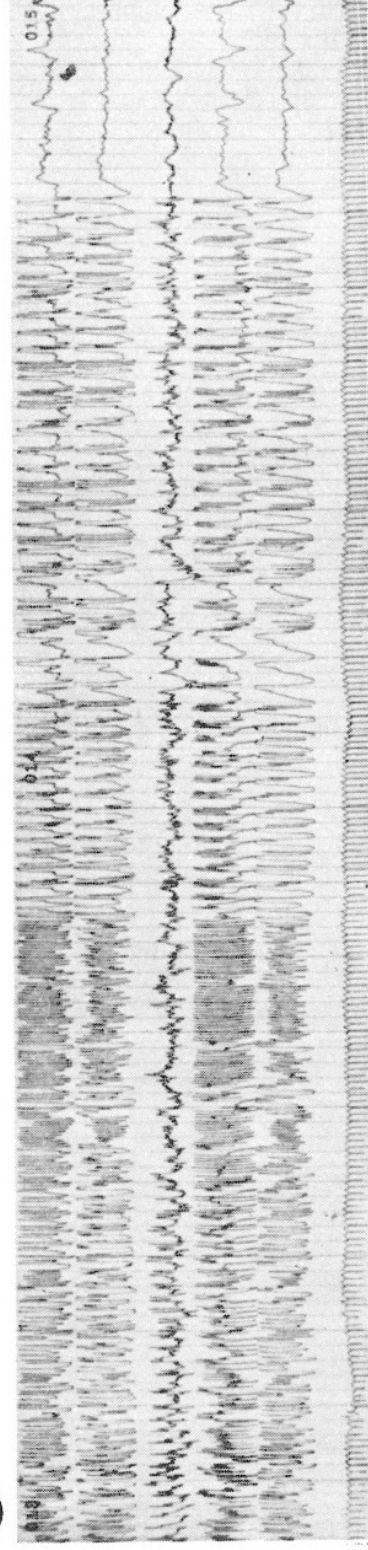
La fase convulsiva EEG corrisponde alla comparsa dei fenomeni muscolari.

Nell'animale trattato con meprobamato (15-20 mg/kg) la somministrazione di 1,5 mg/kg di nicotina provoca una desincronizzazione che si prolunga per 40-80 secondi, alla quale fa seguito la comparsa di ampi ed irregolari potenziali lenti (Fig. 4). Il tracciato riprende le caratteristiche normali dopo 15-30 minuti. Parallelamente all'attività convulsiva EEG risultano completamente inibite le manifestazioni muscolari corrispondenti.

Antagonismi farmacologici nei confronti dell'eserina, amfetamina e LSD 25. — La somministrazione di 0,1-0,2 mg/kg di eserina provoca una desincronizzazione EEG completa e duratura. Un quadro analogo, per quanto spesso meno accentuato, si osserva in seguito alla somministrazione di 1-5 mg/kg di amfetamina. L'LSD 25, in dosi comprese tra 15 e 50 gamma/kg, provoca modifiche EEG consistenti in una desincronizzazione e quindi in un appiattimento del tracciato elettrico cerebrale.

(A)

Fr.
L.fr.par.
Par.
L.par.occ.
Occ.
ECG(I)

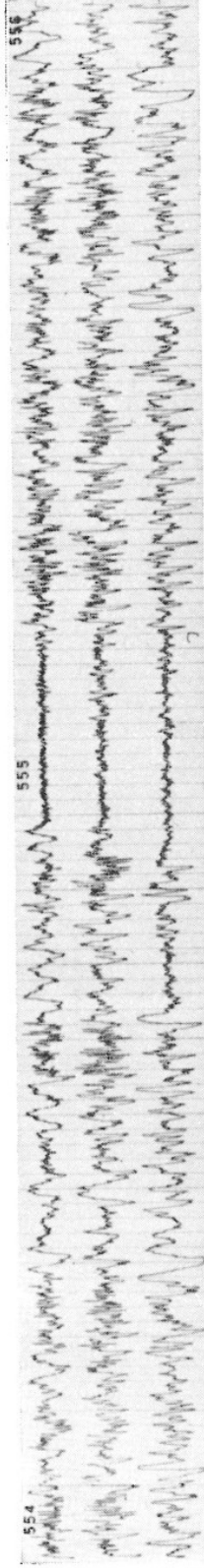
**(B)****(C)**

200 μ V L
2 sec

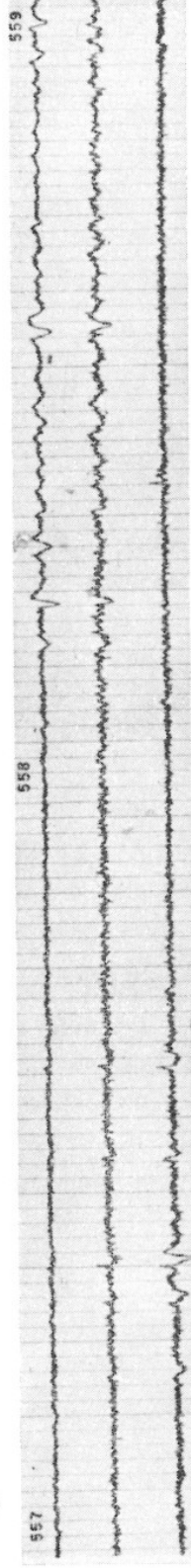
Fig. 3. - Effetti della nicotina sull'attività elettrica cerebrale. A) Attività normale di riposo e reazione di risveglio da stimolazioni esterne. B) 45 secondi dopo la somministrazione di 4,5 mg/kg di nicotina. Si osserva la comparsa di una intensa desincronizzazione. C) 90 secondi dopo l'iniezione: attacco convulsivo conclamato, seguito da silenzio elettrico. Coniglio del peso di kg 2,300 immobilizzato con Gallamina (5 mg/kg) e soccorso con respirazione artificiale.

(A)

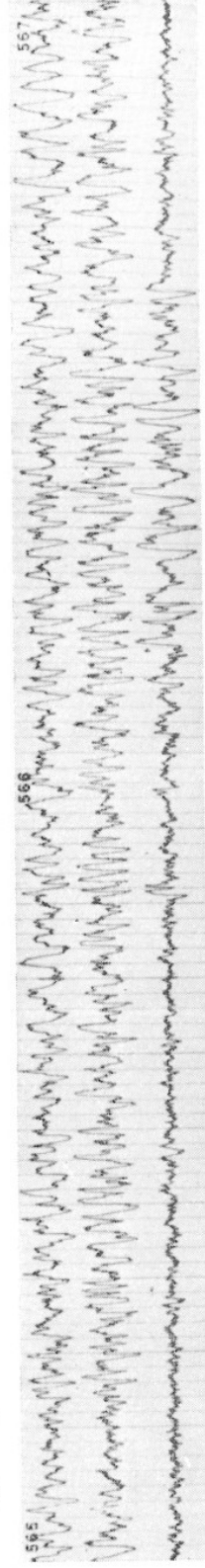
Fr.
Par.
Occ.



(B)



(C)



200 μ V  2 sec

Fig. 4. - Antagonismo del meprobamato contro l'azione convulsivante della nicotina. A) 5 minuti dopo somministrazione di 20 mg/kg di meprobamato. Il tracciato elettrico cerebrale si presenta bene sincronizzato e la reazione di risveglio non si prolunga più oltre la durata della stimolazione acustica. B) 20 secondi dopo somministrazione di 4,5 mg/kg di nicotina. Si nota una intensa desincronizzazione EEG. C) 2 minuti dopo la somministrazione di nicotina. Il tracciato si presenta particolarmente ricco di onde lente. Coniglio del peso di kg 2,400 curarizzato (Gallamina, 5 mg/kg).

Il meprobamato, a dosi comprese tra 15 e 30 mg/kg, provoca una completa regressione di questi quadri EEG.

DISCUSSIONE.

Gli effetti centrali del meprobamato, quali sono emersi nel corso di questi esperimenti, possono essere così riassunti: sincronizzazione della attività elettrica cerebrale, con scomparsa dei periodi di attivazione spontanea; depressione, che mai giunge ad un'inibizione totale, della reazione di risveglio che può essere evocata solo limitatamente alla durata dello stimolo; inibizione della risposta di reclutamento; antagonismo nei confronti di alcuni tipi di desincronizzazione indotti farmacologicamente e delle manifestazioni convulsive centrali e periferiche da nicotina; innalzamento della soglia per la reazione di allarme e di fuga da stimolazioni ipotalamiche.

Questo quadro, per quanto incompleto, permette di stabilire un confronto con la mefenesina, sostanza strettamente imparentata col meprobamato. Innanzi tutto anche quest'ultimo farmaco provoca una sincronizzazione EEG [FUNDEMBURK e UNNA (¹³)]. KING (¹⁴) ha inoltre descritto un'inibizione della risposta di reclutamento per dosi che lasciavano inalterata la reazione di risveglio. DOMINO (¹⁵) ha confermato questi dati osservando inoltre, in modo incostante, la comparsa di una « reazione di deattivazione », che non è tuttavia tipica della mefenesina, e di una reazione di risveglio caratterizzata dalla presenza di potenziali più ampi e meno frequenti del normale. Infine da NAPOLITANO e LONGO (⁹) è stato descritto un innalzamento della soglia per la reazione di allarme e di fuga da stimolazioni ipotalamiche. Esiste quindi una evidente somiglianza negli effetti centrali di queste due sostanze. Tuttavia anche a livello cerebrale l'azione del meprobamato appare più prolungata che non quella della medesima; inoltre le due sostanze dimostrano una diversa elettività d'azione, maggiore sui centri cerebrali per la prima, maggiore sul midollo spinale per la seconda. A questo proposito può essere rammentato che i riflessi spinali vengono inibiti da dosi di mefenesina inferiori a quelle attive sull'attività elettrica cerebrale [FUNDEMBURK e UNNA (¹³), FUNDEMBURK et al. (¹⁶)]; e che il fenomeno contrario si osserva per il meprobamato. Già questi dati potrebbero spiegare i differenti risultati clinici.

I barbiturici, i quali all'azione sincronizzante uniscono proprietà ipnotiche, rivelano sia rispetto alla mefenesina [DOMINO (¹⁵)] che al meprobamato un comportamento inverso nei riguardi della reazione di ri-

sveglia e della risposta di reclutamento. Infatti in questo caso la prima risulta inibita da dosi che potenziano la seconda.

Più difficoltoso appare il tentativo di interpretare, attraverso questi dati, il meccanismo dell'azione centrale del meprobamato. Da questo punto di vista l'antagonismo esercitato nei confronti di sostanze desincronizzanti, come l'eserina, l'amfetamina, l' LSD 25 documenta solo, in modo più evidente, le proprietà sincronizzanti del prodotto. Più significativa è l'inibizione dell'attività convulsiva nicotinic, specie qualora si consideri che si tratta di un fenomeno di origine chiaramente centrale [VON BERGER e LONGO (¹⁷)], che non viene inibito dalla mefenesina [LONGO e BOVET (¹⁸)]. L'inibizione della risposta di allarme da stimolazione dell'ipotalamo potrebbe indubbiamente essere in dipendenza dell'atonia muscolare [NAPOLITANO e LONGO (⁹)]. Tuttavia le piccole dosi di meprobamato sufficienti ad ottenere questo effetto parlano in favore di una contemporanea azione depressiva a livello dell'ipotalamo. L'azione del meprobamato sulla reazione di risveglio acquista interesse dato il particolare significato che alla conduzione extralemniscale degli impulsi afferenti è stato attribuito non solo nel mantenimento dello stato di veglia, ma anche nella percezione delle sensazioni [FRENCH et al. (¹⁸); KING et al. (¹⁹)]. Noi rileveremo solo come la mancanza di una inibizione totale del sistema attivante reticolare ed il raccorciamento del periodo di eccitazione postumo consecutivo alle stimolazioni esterne si accompagnino, nel comportamento dell'animale, alla assenza di uno stato ipnotico e ad una maggiore capacità di svincolamento dalle perturbazioni ambientali. Il significato funzionale del fenomeno del reclutamento, descritto per la prima volta da DEMPSEY e MORISON (^{20, 21}), è tuttora molto imperfettamente conosciuto. Può essere rammentata l'ipotesi di JASPER (²²), che pone nei nuclei reclutanti talamici il substrato anatomico del piccolo male epilettico. Tuttavia non ci risulta sia mai stato trovato un rapporto farmacologico tra inibizione della risposta di reclutamento e proprietà anticonvulsivanti. Più interessante dal nostro punto di vista appare l'ipotesi che la risposta di reclutamento e quella di attivazione utilizzino in parte [secondo STARZL et al. (²³)] la risposta di attivazione può infatti raggiungere la corteccia anche per vie diverse da quella talamica] la stessa via di proiezione diffusa talamica, il che spiegherebbe anche l'antagonismo reciproco esistente tra i due fenomeni. L'inibizione del reclutamento potrebbe quindi, tra le altre cose, indicare un blocco da parte del meprobamato di alcune delle connessioni esistenti a livello talamico tra sostanza reticolare e corteccia.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) BERGER F. M. - J. Pharmacol., 112: 443 (1954).
 - (²) HENDLEY C. D., LYNES T. E. e BERGER F. M. - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 87: 608 (1954).
 - (³) BERGER F. M., CAMPBELL G. L., HENDLEY C. D., LUDWIG B. J. e LYNES T. E. - Ann. N. Y. Acad. Sci., 66: 686 (1957).
 - (⁴) ALEXANDER C. - J. Am. Med. Assoc., 162: 966 (1956).
 - (⁵) GAMMON G. D. e CHURCHILL J. A. - Amer. J. Med. Sci., 217: 143 (1949).
 - (⁶) MONNIER M. e LAUE H. - Helv. Physiol. Acta, 11: 73 (1953).
 - (⁷) RANSON S. W. - Trans Coll. Phys. Philad., 32: 222 (1934).
 - (⁸) HESS W. R. e BRUGGER M. - Helv. Physiol. Acta, 1: 33 (1955).
 - (⁹) NAPOLITANO L. e LONGO V. G. - Arch. int. Pharmacodyn., 110: 142 (1957).
 - (¹⁰) LONGO V. G. e BOVET D. - Il Farmaco, 5: 345 (1949).
 - (¹¹) LONGO V. G. e BOVET D. - Boll. Soc. It. Biol. Sp., 18: 612 (1952).
 - (¹²) LONGO V. G., VON BERGER G. P. e BOVET D. - J. Pharmacol., 111: 349 (1954).
 - (¹³) FUNDEMBURK W. H. e UNNA K. R. - J. Pharmacol., 107: 344 (1953).
 - (¹⁴) KING E. E. - Fed. Proc., 13: 375 (1954).
 - (¹⁵) DOMINO E. F. - J. Pharmacol., 113: 449 (1955).
 - (¹⁶) FUNDEMBURK H. W., KING E. E., DOMINO E. F. e UNNA K. R. - J. Pharmacol., 107: 356 (1953).
 - (¹⁷) VON BERGER G. P. e LONGO V. G. - Boll. Soc. It. Biol. Sp., 19: 431 (1953).
 - (¹⁸) FRENCH J. D., VERZEANO M. e MAGOUN H. W. - A. M. A. Arch. Neurol. and Psychiat., 69: 503 (1953).
 - (¹⁹) KING E. E., NAQUET R. e MAGOUN H. W. - J. Pharmacol., 119: 48 (1957).
 - (²⁰) DEMPSEY E. W. e MORISON R. S. - Amer. J. Physiol., 125: 293 (1942).
 - (²¹) DEMPSEY E. W. e MORISON R. S. - Amer. J. Physiol., 133: 301 (1942).
 - (²²) JASPER H. H. e DROOGLEVER-FORTUYN J. - Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis., 26: 272 (1946).
 - (²³) STARZL T. E., TAYLOR C. W. e MAGOUN H. W. - J. Neurophysiol., 14: 461 (1951).
-