

60. A. BETTSCHART, W. SCOGNAMIGLIO e D. BOVET. — **Potenziamento degli effetti della succinilcolina ad opera del  $\beta$ -dietilamminoetilidifenilpropilacetato (SKF 525-A). Contributo allo studio del meccanismo delle apnee prolungate provocate dalla succinilcolina.**

**Riassunto.** — E' stata studiata l'influenza del  $\beta$ -dietilamminoetilidifenilpropilacetato (SKF 525-A) sull'azione curarica della succinilcolina nel cane e nel coniglio. L'SKF 525-A, privo di attività curarica propria, aumenta e prolunga nettamente l'azione della succinilcolina. Particolarmente interessante per le deduzioni che possono esserne tratte è il fatto che, una volta cessato l'effetto della succinilcolina, una successiva iniezione di SKF 525-A determina nuovamente la comparsa di una azione curarica.

Ne derivano due importanti deduzioni:

1) Nei riguardi della farmacologia della succinilcolina: la cessazione dell'attività curarica di questa sostanza non coincide con l'inattivazione metabolica della molecola farmacologicamente attiva la cui breve durata di azione non deve considerarsi strettamente dipendente dalla scissione della succinilcolina ad opera della colinesterasi. La sostanza ancora in gran parte presente in una forma inattiva reversibile o inibita nella sua azione viene resa nuovamente attiva dall'SKF 525-A.

2) Nei riguardi della farmacologia del meccanismo di azione dell'SKF 525-A: innanzi tutto l'azione di questa sostanza non può dipendere in prima linea da una interferenza nel metabolismo della succinilcolina e si differenzia quindi fundamentalmente dall'azione di un anticolinesterasico.

Il comportamento dell'SKF 525-A nei confronti della succinilcolina potrebbe spiegarsi con uno spostamento da un legame farmacologicamente inattivo della succinilcolina adsorbita su recettori aspecifici.

**Résumé.** — Les Auteurs ont étudié l'effet du diphénylpropylacétate de  $\beta$ -diéthylaminoéthyle (SKF 525-A) sur l'action curarisante de la succinylcholine chez le lapin et le chien. Le produit SKF 525-A, qui ne manifeste aucune action curarisante propre, accroît l'intensité et prolonge la durée de l'action de la succinylcholine. Le fait que l'injection du SKF 525-A provoque une reprise de l'action curarisante lorsque l'injection est réalisée après que les contractions musculaires momentanément paralysées par la succinylcholine ont déjà retrouvé leur amplitude normale, a particulièrement retenu l'attention.

1) En ce qui concerne l'action pharmacologique de la succinylcholine, il signifie que la fin de l'action curarisante provoquée par le curare ne coïncide pas nécessairement avec l'inactivation de la molécule pharmacologiquement active par voie métabolique, et que la brièveté des effets qu'elle exerce ne dépend pas seulement de l'hydrolyse enzymatique de la molécule par les cholinestérases; il est probable au contraire que à la fin de la curarisation, une partie importante de la succinylcholine, présente sous une forme inactive et réversible ou dont l'action se trouve inhibée, puisse être reportée sous sa forme active par le produit SKF 525-A.

2) En ce qui concerne l'action pharmacologique du produit SKF 525-A, il apparaît clairement que l'effet « potentialisant » de ce produit ne peut être attribuée à une inhibition de l'hydrolyse enzymatique de la succinylcholine, et qu'il est à cet égard foncièrement différent du mécanisme de l'action des médicaments anticholinestérasiques. L'effet du produit SKR 525-A sur la succinylcholine peut être attribué à un déplacement de la succinylcholine fixée sous une forme inactive à des récepteurs aspécifiques.

**Summary.** — The influence of  $\beta$ -diethylaminoethyldiphenylpropylacetate (SKF 525-A) upon the curarising action of succinylcholine has been studied in the dog and in the rabbit. The substance SKF 525-A which has no curarising action of its own, increases and prolongs significantly the action of succinylcholine. It was of particular interest to observe that even when the curarising action of succinylcholine had ceased, the subsequent injection of SKF 525-A gave rise to a renewed and substantially increased curarising action.

Two significant deductions may be drawn from these results.

1) Concerning the pharmacological action of succinylcholine: the termination of the curarising action of succinylcholine does not coincide with the metabolic inactivation of the pharmacologically active molecule whose short period of action can not be considered as entirely dependent upon the splitting of succinylcholine by cholinesterase. It is probable that succinylcholine is still present in large amounts in an inactive reversible form or is inhibited in its action and is subsequently activated by SKF 525-A.

2) As regards the pharmacology of the mechanism of action of SKF 525-A it is unlikely that its action depends upon an interference with the succinylcholine metabolism, and may thus be fundamentally differentiated from the action of an anticholinesterase.

The effect of SKF 525-A upon succinylcholine may be attributed to a displacement of succinylcholine fixed in an inactive form on aspecific receptors.

**Zusammenfassung.** — Der Einfluss von Diaethylaminoäthyl-diphenyl-propylazetat (SKF 525-A) auf die Curarewirkung von Succinylcholin wird an Hund und Kaninchen überprüft. SKF 525-A — ohne eigene Curarewirkung — erhöht und verlängert stark die Succinylcholinwirkung. Besonders aufschlussreich ist die Beobachtung, dass nach abgeschlossener Succinylcholinwirkung mit SKF 525-A ein erneuter Curareffekt ausgelöst werden kann. Daraus ergeben sich zwei wesentliche Erkenntnisse.

1) Für die Pharmakologie von Succinylcholin: Das Ende der durch Succinylcholin ausgelösten Curarewirkung fällt nicht mit der metabolischen Zerstörung des pharmakologisch aktiven Moleküls zusammen und die kurzfristige Curarewirkung von Succinylcholin ist nicht in erster Linie mit der Spaltung durch Cholinesterase in Zusammenhang zu bringen. Succinylcholin muss zu einem grossen Teil in einer reversiblen inaktiven Form vorliegen oder wird in seiner Funktion gehemmt. Durch SKF 525-A kann es erneut zur Wirkung gebracht werden.

2) Für die Pharmakologie von SKF 525-A: Die SKF Wirkung kann nicht in erster Linie auf Grund einer Hemmung des Succinylcholinmetabolismus zustande kommen und unterscheidet sich damit grundsätzlich von der Wirkung eines Anticholinesteraticums.

Das Verhalten von SKF 525-A gegenüber Succinylcholin wird mit einer Verdrängung des Succinylcholins aus einer pharmakologisch inaktiven adsorptiven Bindung an aspezifische Rezeptoren erklärt.

---

In seguito alle prime ricerche sulla succinilcolina, un certo numero di osservazioni sperimentali e cliniche hanno suggerito la ipotesi che la brevità d'azione e il rapido ritorno al normale della conduzione neuromuscolare potesse essere messo in rapporto con la facile idrolisi di questo prodotto e la sua distruzione ad opera della colinesterasi.

Accanto alle esperienze realizzate in vitro le quali hanno permesso di dimostrare l'idrolisi della succinilcolina da pseudocolinesterasi serica (<sup>1</sup>, <sup>2</sup>) e da true-colinesterasi (<sup>2</sup>), e d'identificarne i prodotti di decomposizione (<sup>3</sup>), altre prove eseguite in vivo hanno mostrato come, previa som-



ministrazione di un anticolinesterasico, si assisteva ad un aumento della tossicità e della durata (2, 4, 5, 6, 7, 8).

La brevità dell'azione curarizzante esercitata in clinica dalla succinilcolina è stata egualmente attribuita alla facile idrolisi di questo prodotto; nel segnalare casi di apnee prolungate (9, 15, 30), solo alcuni autori hanno fatto notare che in questi ammalati il tasso di colinesterasi era rimasto del tutto normale (31, 32).

Noi stessi (33), abbiamo insistito sul fatto che il blocco della colinesterasi da parte dell'eserina o della prostigmina non prolunga che eccezionalmente al di là di due o tre volte la durata normale della curarizzazione nel cane, cosicchè riesce difficile stabilire un parallelismo tra esperienza realizzata in laboratorio su un animale trattato con un anticolinesterasico e le osservazioni raccolte dagli anestesisti secondo le quali una dose relativamente bassa di succinilcolina può essere in grado di provocare una curarizzazione che si prolunga per molte ore.

Ci siamo proposti di affrontare nuovamente il problema esaminando l'azione di alcuni prodotti il cui potenziamento nei riguardi della succinilcolina non si lascia spiegare alla luce di un semplice effetto anticolinesterasico.

De BEER e coll. (34) e ELLIS e coll. (35) hanno per primi descritto una serie di derivati aminoetilaminici degli acidi dicarbossilici i quali, pur non manifestando di per sè che una assai debole azione sulla giunzione neuromuscolare e non presentando azione anticolinesterasica in vitro, possiedono tuttavia la proprietà di potenziare e di prolungare in modo marcato l'azione curarizzante della succinilcolina nel gatto. L'azione di uno dei derivati più attivi della serie descritta sotto il nome di « Succinylcholine Extender 50-354 » (cloridrato della glutamil-bis(etil-piperidil) amide) è stata recentemente studiata in clinica da HAMPTON e coll. (36) e da ANTONETTI e coll. (37).

D'altra parte in una serie chimica diversa, il cloridrato di  $\beta$ -dietilamminoetildifenilpropilacetato (SKF 525-A si è mostrato in grado di prolungare l'attività di prodotti che esercitano vari effetti farmacologici diversi. E' stato osservato che l'SKF 525-A prolunga l'attività ipnotica di numerosi barbiturici (38, 43, 56), di vari analgesici (44, 45) di alcuni derivati della mefenesina (46), della stricnina (46), della anfetamina (46) e di alcuni antiepilettici (47). Il prodotto SKF 525-A inibisce l'acetilazione della sulfanilammide nel fegato del ratto (48).

Nel corso di una serie di esperimenti su cui si riferisce in questa nota, abbiamo constatato che questo prodotto esercita una marcata azione potenziante anche nei riguardi della attività curarizzante della succinilcolina.

# PARTE SPERIMENTALE

## I. - AZIONE DELL'SKF 525-A SULL'AZIONE CURARIZZANTE (DOSE H.D.) E SULLA TOSSICITA' DELLA SUCCINILCOLINA NEL CONIGLIO.

Nel corso di ricerche precedenti (<sup>49</sup>, <sup>50</sup>) abbiamo messo in evidenza che l'eserina, la quale esercita una azione antagonista più o meno marcata su diversi curari naturali (tubocurarina,  $\beta$ -eritroidina) e di sintesi (Flaxedil, ioduro di decametonio) accresce al contrario la tossicità della succinilcolina nel coniglio.

Nelle esperienze di cui riportiamo qui i risultati, in condizioni analoghe sono state determinate la dose tossica ( $DL_{50}$ ) e la dose curarizzante (dose H.D.<sub>50</sub>) del cloruro di succinilcolina (via e.v.):

a) nel coniglio normale;

b) nel coniglio trattato 10 minuti prima con 0.1 mg/kg di salicilato di eserina i.v.;

c) nel coniglio trattato 3 minuti prima con 10 mg/kg di SKF 525-A i.v.;

d) nel coniglio che aveva successivamente ricevuto 0.1 mg/kg di salicilato di eserina i.v. 10 minuti prima e 10 mg/kg di SKF 525-A 3 minuti prima.

I risultati (Tavola I) indicano che la tossicità della succinilcolina per l'animale normale viene moltiplicata per 1,4 nell'animale eserinizato,

TABELLA I.

|                                         | HD <sub>50</sub> | D.L. <sub>50</sub> |
|-----------------------------------------|------------------|--------------------|
| Succinilcolina cloruro . . . . .        | 0.15             | 0.40               |
| » dieci minuti dopo eserina 0.1 mg/kg . | 0.1              | 0.25               |
| » tre minuti dopo SKF 525-A 10 mg/kg .  | 0.03             | 0.04               |
| » dopo eserina e SKF 525-A . . . . .    | 0.005            | 0.02               |

per 10 nell'animale trattato con SKF 525-A e per 20 per l'animale che aveva ricevuta insieme l'eserina e l'SKF 525-A; l'azione curarizzante si trova essa pure moltiplicata nelle medesime condizioni per 1,5, per 5, per 30.

Durante una seconda serie di esperimenti si è constatato che quando

l'iniezione di una forte dose di succinilcolina (4 mg/kg i.v., corrispondenti a 10 D.L.) in un coniglio soccorso con la respirazione artificiale era stata preceduta dalla somministrazione di SKF 525-A (10 mg/kg. i.v.), la durata della curarizzazione veniva fortemente prolungata passando in media da 17 a 45 minuti.

## II. - AZIONE DELL'SKF 525-A SULL'AZIONE CURARIZZANTE DELLA SUCCINILCOLINA NEL PREPARATO NEUROMUSCOLARE DEL CANE CLORALOSATO.

Le prove realizzate nel coniglio sono state riprese sul cane cloralosato nel quale le contrazioni del muscolo gastrocnemio provocate dalla stimolazione del nervo sciatico vengono regolarmente registrate. Anche in questo caso è apparso chiaro che la somministrazione preliminare di SKF 525-A aumenta considerevolmente e prolunga gli effetti della succinilcolina. Gli esperimenti sono stati realizzati in 8 animali e hanno dato dei risultati esattamente sovrapponibili.

Nella prova illustrata nella figura 1 si vede come l'iniezione di una dose di 0.05 mg/kg, che nell'animale normale provoca una diminuzione del 57% nell'ampiezza della contrazione muscolare, determina una paralisi del 94% nell'animale precedentemente trattato con una dose di 5 mg/kg di SKF 525-A.

Se si modificano le condizioni sperimentali, le prove sul cane permettono di precisare ulteriormente la natura di questo potenziamento.

Se l'SKF 525-A è infatti somministrato dopo la succinilcolina nel momento in cui la curarizzazione, avendo sorpassata la fase massima, è in via di regressione e quando le contrazioni muscolari stanno progressivamente tornando alla loro ampiezza primitiva, si constata che l'iniezione di questa sostanza provoca non solo un prolungamento ma anche una ripresa netta della curarizzazione, cosicchè la curva passa successivamente per due minimi.

L'azione potenziante dell'SKF 525-A è già visibile in seguito all'iniezione di 1 e 2 mg del prodotto, particolarmente quando l'iniezione viene praticata allorchè l'effetto curarizzante della succinilcolina è ancora nettamente presente. L'azione dell'SKF 525-A è d'altra parte più facilmente evidenziabile quando la dose di succinilcolina iniettata è stata relativamente elevata. Una ripresa dell'azione curarizzante è ancora ben visibile nell'esperienza in cui l'iniezione di SKF 525-A viene praticata dopo che la contrazione muscolare è completamente ritornata normale. Si osserva in questo caso una certa proporzionalità tra l'importanza della ripresa della curarizzazione provocata da una medesima dose di SKF 525-A e la dose di succinilcolina precedentemente ricevuta dall'animale.

La fig. 2 mostra come alla fine di una curarizzazione parziale prolungata per un periodo di 45 minuti e mantenuta a un livello costante mediante una perfusione continua di succinilcolina, l'iniezione di SKF 525-A provoca un brusco ritorno della paralisi muscolare nel momento in cui l'effetto del prodotto paralizzante era apparentemente scomparso del tutto. E' interessante notare come quando la quantità totale di succinilcolina che l'animale ha ricevuto durante la perfusione è stata di 0.55 mg/kg, l'iniezione di SKF 525-A è seguita dalla ripresa di una curarizzazione che corrisponde a una dose di 0.2-0.3 mg/kg nell'animale normale.

### III. - PROVA DI ALCUNI PRODOTTI CHE ESERCITANO PROPRIETA' ANALOGHE A QUELLE DEL SKF 525-A.

Abbiamo esaminato sul preparato nervo sciatico-muscolo gastrocnemio di cane l'attività del « Succinylcholine-Extender 50-354 » (cloridrato della glutamil-bis(etilpiperidil) ammido), confermando i fenomeni di potenziamento descritti da DE BEER e coll. (<sup>34</sup>, <sup>35</sup>).

In due cani il prodotto Extender 50-354 è stato iniettato i.v. in dosi di 5 e 10 mg/kg durante la curarizzazione ottenuta con una dose massima di succinilcolina: la dose di 10 mg/kg provoca netta ripresa della curarizzazione. Il cloridrato della 2,4-dicloro-6-fenil-fenossietil-dietil-ammina (Lilly Nr. 18497) è stato studiato nell'animale da FOUTS e BRODIE (<sup>57</sup>). Nel cane, nelle medesime condizioni descritte per il prodotto SKF 525-A, il prodotto Lilly 18497 iniettato per i.v. alla dose di 5 mg/kg non provoca che un leggero potenziamento dell'azione curarizzante della succinilcolina iniettata precedentemente.

Una azione dello stesso tipo si osserva in seguito alla somministrazione di Benadryl (il cloridrato della 2-benzidrilossi-N,N-dimetilettilammina) e dall'analogo corrispondente (il cloridrato della 2-benzidrilossi-N,N-dietilettilammina). Il secondo prodotto è nettamente più attivo del primo.

### DISCUSSIONE

Gli esperimenti precedenti, che hanno messo in evidenza l'esistenza di un potenziamento dell'azione curarizzante della succinilcolina da parte del  $\beta$ -dietilamminoetildifenilpropilacetato (SKF 525-A) mostrano sotto un aspetto completamente nuovo la farmacologia della succinilcolina.



Il concetto finora generalmente accettato, secondo il quale la brevità dell'azione curarizzante esercitata dalla succinilcolina è legata alla fragilità della sua molecola e alla sua facile idrolisi nell'organismo, deve essere parzialmente corretto.

L'esperienza che dimostra come l'iniezione di una sostanza (SKF 525-A), che non possiede di per sé alcuna azione curarizzante propria è in grado non solo di potenziare ma anche di fare riprendere una paralisi neuromuscolare apparentemente scomparsa, deve essere interpretata come una dimostrazione del fatto che la fine della curarizzazione provocata dalla succinilcolina non coincide affatto in realtà con una distruzione della molecola farmacologicamente attiva. Si può pensare che essa sia a questo stadio solo « immagazzinata » e fissata temporaneamente a dei recettori aspecifici dai quali può essere mobilizzata e nuovamente riportata in circolazione sotto l'influenza dell'SKF 525-A e di prodotti analoghi.

Le stesse esperienze possono d'altra parte fornire delle indicazioni nuove per ciò che concerne le modalità d'azione dell'SKF 525-A. Tra gli Autori che si sono occupati di questo problema, AXELROD, BRODIE, COOPER, hanno ammesso che l'SKF 525-A agisca rallentando la velocità della trasformazione dei farmaci nell'organismo (<sup>39</sup>, <sup>57</sup>, <sup>52</sup>) probabilmente legata a un'inibizione dei sistemi enzimatici. Appare chiaro che le esperienze realizzate nel cane e che mostrano la ripresa di una paralisi più accentuata allorché l'SKF 525-A viene somministrata dopo la succinilcolina non sono conciliabili con il concetto di un'azione antimetabolica. Noi non ci soffermeremo che brevemente sulle azioni proprie di SKF 525-A che sono state oggetto di esaurienti ricerche da parte di COOK e coll. (<sup>38</sup>, <sup>45</sup>) COOPER e coll. (<sup>40</sup>, <sup>41</sup>) e AXELROD e coll. (<sup>39</sup>) e recentemente sono state oggetto di una rivista generale di BRODIE (<sup>52</sup>). Faremo solo notare, che non è stata osservata alcuna attività sulla conduzione neuromuscolare durante gli esperimenti realizzati in vivo sul coniglio e sul cane (<sup>1</sup>). Ugualmente non sono dimostrabili né nel cane né nel coniglio dei sintomi indicatori di una intossicazione a tipo eserinicico.

Iniezioni di SKF 525-A a dosi che prolungano l'effetto della succinilcolina non potenziano né gli effetti ipotensori della acetilcolina né l'intensità dell'inibizione cardiaca che segue la stimolazione del tronco periferico del nervo vago sezionato a livello del collo. A forti dosi l'azione dell'SKF 525-A si manifesta con una leggera diminuzione dell'eccita-

---

(1) E' stata solo notata una evidente tossicità del prodotto sul preparato nervo-frenico diaframma del ratto. Alla concentrazione di 5 mg/l si osserva una diminuzione parziale delle contrazioni e per concentrazioni di 20 mg/l una completa paralisi del preparato; in ambedue i casi l'effetto non è reversibile dopo lavaggio.



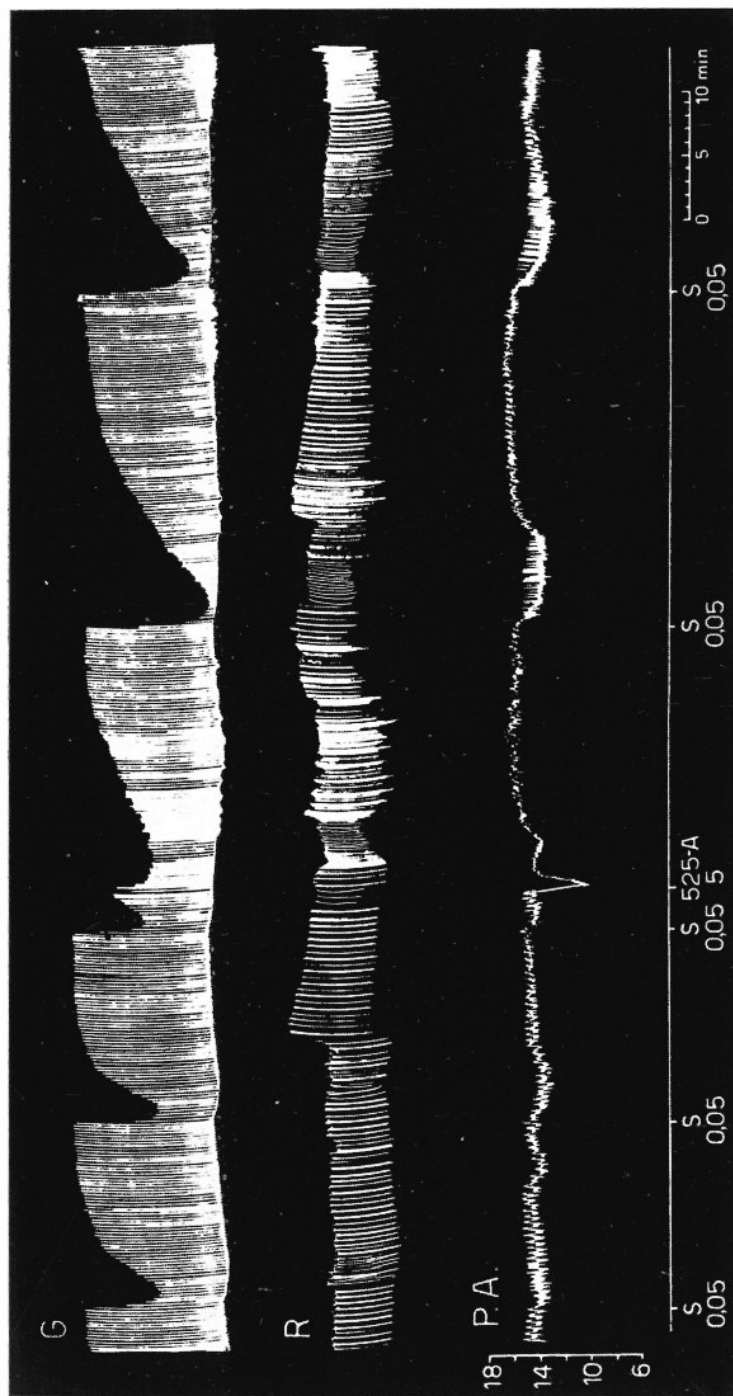


Fig. 1. - *Effetto dell'SKF 525-A sull'azione curarizzante della succinilcolina nel cane.*

L'iniezione di SKF 525-A aumenta l'intensità e la durata dell'azione curarizzante della succinilcolina (S). Si osserva inoltre la ripresa di una curarizzazione più marcata subito dopo l'iniezione di SKF 525-A quando il prodotto è somministrato durante la fase decrescente della azione della succinilcolina.

Cane cloralosato (18.3.56, 18 kg). Registrazione della pressione carotidea (PA), della respirazione (R) e delle contrazioni del muscolo gastrocnemio ottenute con stimolazioni elettriche ritmiche (ogni 15 secondi) del nervo sciatico.

Iniezioni nella vena safena. Dosi in mg/kg.

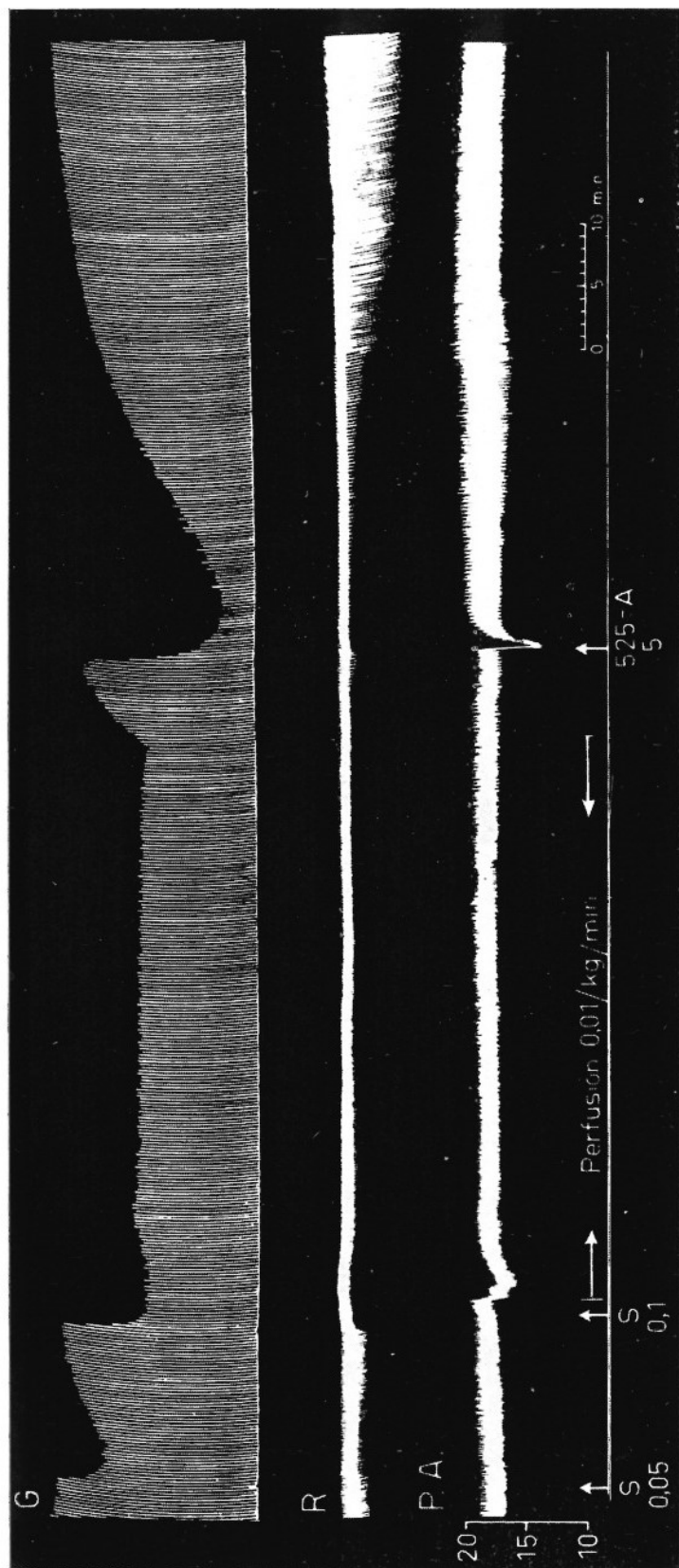


Fig. 2. - Ricomparsa dell'azione curarizzante in conseguenza dell'iniezione di SKF 525-A in un cane precedentemente trattato con una perfusione di succinilcolina.

Dopo un periodo di curarizzazione parziale ottenuta mediante perfusione lenta per 45 minuti di succinilcolina e dopo il ritorno della contrazione muscolare alla sua ampiezza iniziale, l'iniezione di SKF 525-A a 5 mg/kg provoca una brusca ripresa dell'azione curarizzante la cui intensità supera quella ottenuta con la perfusione.

Cane cloratoso (27.456, 20 kg). Condizioni sperimentali identiche a quelle dell'esperienza precedente. La perfusione di succinilcolina, che segue immediatamente l'iniezione di una dose di 0,1 mg/kg, è stata ottenuta con iniezione lenta (4 cc/min) di una soluzione contenente 5 mg in 100 cc.

bilità vagale comparabile a quella che si osserva dopo l'iniezione di 2-dietilaminoetildifenilacetato (Adifenina, Trasentin).

I risultati degli esperimenti precedentemente riferiti portano necessariamente ad ammettere che il potenziamento degli effetti della succinilcolina da parte degli anticolinesterasici (eserina, DFP) e da parte dell'SKF 525-A e prodotti analoghi siano dovuti a due meccanismi diversi.

Diversamente dagli anticolinesterasici, la cui azione si traduce in definitiva in un rallentamento della distruzione della succinilcolina, l'SKF 525-A agisce aumentando la quantità di succinilcolina presente nei liquidi organici sotto una forma farmacologicamente attiva. Essa si presenta riguardo al curaro come un agente competitivo capace di prevenire e di rompere un legame che interviene normalmente, allontanando la succinilcolina dai recettori colinergici della placca motrice.

Si può ritenere che il legame reversibile che si stabilisce tra succinilcolina e i recettori aspecifici e che può essere spostato dallo SKF 525-A corrisponda ai fenomeni d'interazione tra medicinali e proteine che sono stati chiaramente accertati in particolare nel caso degli antibiotici, barbiturici e digitalici.

Quale è in ultima analisi l'importanza relativa dei due meccanismi, idrolisi enzimatica e « immagazzinamento » che intervengono nel metabolismo della succinilcolina?

Se si considera l'equilibrio che si forma immediatamente dopo la iniezione i.v. di succinilcolina, è probabile che la funzione disintossicante del fattore « immagazzinamento » sia assai elevata. Si può giudicare questo dall'importanza del potenziamento e della ripresa della azione curarizante constatata nel cane. Gli esperimenti realizzati nel coniglio permettono dei paragoni numerici più precisi. Essi indicano che se la tossicità della succinilcolina può essere raddoppiata dal blocco dei meccanismi enzimatici, essa può essere facilmente moltiplicata per 10 prevenendo la fissazione della succinilcolina ai recettori aspecifici.

Dal punto di vista farmacologico il meccanismo che sembra entrare in gioco nel potenziamento della succinilcolina da parte dell'SKF 525-A è probabilmente in grado di spiegare ugualmente l'azione delle sostanze del gruppo Succinilcoline-Extender descritte da de BEER e coll. <sup>(34)</sup> nonché il potenziamento da 525-A degli effetti di alcuni barbiturici e di altri gruppi di farmaci.

Dal punto di vista clinico non è escluso che una parte dei casi di ipersensibilità alla succinilcolina che sono stati segnalati nella letteratura e che sembrano incontrarsi in particolare in casi di lesioni epatiche e di

intossicazione generale possono essere attribuite a una deficienza fisiopatologica di un sistema di « immagazzinaggio » le cui funzioni potranno essere precisate da nuove ricerche.

Desideriamo ringraziare il Dott. G. E. Ulliyot (Smith Kline & French Lab., Philadelphia Penna.), il Prof. K. K. Chen (Lilly Research Lab., Indianapolis Ind.), il Dott. E. J. de Beer (Wellcome Research Lab., Tuckahoe N. Y.) e il Dott. G. Rievschl Jr. (Parke Davis & Company, Detroit Mich.) per la cortesia con la quale ci hanno fornito i prodotti necessari a questo lavoro.

Roma — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di chimica terapeutica.

### BIBLIOGRAFIA

- (1) GLICK D. - J. Biol. Chem., 137: 357 (1941).
- (2) BOVET-NIITI F. - Rend. Ist. Sup. Sanità, 12: 138 (1949).
- (3) WHITTAKER V. P. - Experientia, 7: 217 (1951).
- (4) MAROTTA M. e CARMINATI G. M. - Arch. int. Pharmacod., 98: 255 (1953).
- (5) THESLEFF S. - Acta physiol. Scand., 26: 103 (1952) e 27: suppl. 99 (1952).
- (6) CASTILLO J. C. e DE BEER E. J. - J. Pharmacol., 99: 458 (1950).
- (7) TAMMELIN L. E. e LÖW H. - Nord. Med., 46: 1044 (1951).
- (8) LÖW H. e TAMMELIN L. E. - Acta physiol. Scand., 23: 78 (1951).
- (9) BOURNE J. G.; COLLIER H. O. J. e SOMERS G. F. - Lancet 1952: i, 1225.
- (10) COLLIER H. O. J. e MACAULEY B. M. - Brit. Med. J., 1953: i, 1279 (1953).
- (11) FOLDES F. F. e RHODES D. H. - Curr. Res. Anest. Analg., 32: 305 (1953).
- (12) FOLDES F. F.; VANDER VORT R. S. e SHANOR - Anesthesiology, 16: 11 (1953).
- (13) FOLDES F. F. - Proc. Soc. exper. Biol. Med., 83: 187 (1953).
- (14) FOLDES F. F. et al. - J. Am. med. Ass., 150: 1559 (1952).
- (15) HODGES R. J. H. - Lancet 1953: i, 143.
- (16) HODGES R. J. H. e HARKINNESS J. - Brit. med. J., 1954: ii, 48.
- (17) HARPER J. K. - Brit. med. J. 1952: i, 866, 1352.
- (18) FRANKS E. H. - Lancet, 1953: ii, 1358.
- (19) RICHARDS H. e YOUNGMAN H. R. - Brit. med. J., 1952: i, 1334.
- (20) BOURNE J. G. - Brit. J. Anaesth., 25: 416 (1953).
- (21) CALVERT R. J.; LEHMANN H.; SILK E. e SLACK W. K. - Lancet, 1954: ii, 354.
- (22) DAY C. R. - Lancet, 1953: i, 1203.
- (23) FOLDES F. F. - Anaesthesia, 7: 181 (1952).
- (24) FORBAT A.; LEHMANN H. e SILK E. - Lancet, 1953: ii, 1067.
- (25) GOULD E. B. - Brit. med. J., 1952: i, 440.
- (26) HODGSON D. A. e KOTHARI P. C. - Brit. med. J., 1952: ii, 442.
- (27) MACKAY M. L. - Lancet, 1952: ii, 145.
- (28) REID J. E. e NEILL D. W. - Lancet, 1952: ii, 639, 1232.
- (29) SMITH D. L. e VIRTUE R. W. - Anesthesiology, 15: 42 (1954).
- (30) WALKER O. - Lancet, 1954: i, 103.
- (31) WALLEMACQ G. - Acta Anaesthesiol. Belgica, 4: 53 (1953).
- (32) WOLFERS P. - Brit. med. J., 1952: ii, 778.
- (33) KOHN R. e BOVET D. - J. Pharm. Pharmacol., 8: 309 (1956).
- (34) DE BEER E. J.; CASTILLO J. C.; PHILLIPS A. P.; FANELLI R. V.; WNUCK A. L. e NORTON S. - Ann. N. Y. Acad. Sc., 54: 362 (1952).
- (35) ELLIS C. H.; WNUCK A. L.; FANELLI R. V. e DE BEER E. J. - J. Pharmacol., 109: 83 (1953).
- (36) HAMPTON L. J.; LITTLE D. M.; RODABAUGH G. S. e CHAFFEE W. R. - Anesthesiology, 16: 67 (1953).
- (37) ANTONETTI J.; OTTOLENGHI R. e DRIPPS R. D. - Anesthesiology, 16: 742 (1953).



- (38) COOK L.; TONER J. J. e FELLOWS E. J. - J. Pharmacol. exper. Therap., 111: 131 (1954).
  - (39) AXELROD J.; REICHENTHAL J. e BRODIE B. B. - J. Pharmacol. exper. Therap., 112: 49 (1954).
  - (40) COOPER J. R. e BRODIE B. B. - J. Pharmacol. exper. Therap., 114: 409 (1955).
  - (41) COOPER J. R. e BRODIE B. B. - Feder. Proceed., 12: 313 (1953).
  - (42) TONER J. J.; COOK L. e FELLOWS E. J. - Feder. Proceed., 12: 373 (1953).
  - (43) MAXWELL J. M.; COOK L.; NAVIS G. J.; TONER J. J. e FELLOWS E. J. - Feder. Proceed., 12: 349 (1953).
  - (44) COOK L.; NAVIS G. J. e FELLOWS E. J. - J. Pharmacol. exper. Therap., 112: 473 (1954).
  - (45) COOK L.; NAVIS G. J.; TONER J. J. e FELLOWS E. J. - Feder. Proceed., 12: 313 (1953).
  - (46) MACKO E.; COOK L.; TONER J. J. e FELLOWS E. J. - Feder. Proceed., 12: 346 (1953).
  - (47) SWINYARD E. A.; MADSEN J. A. e GOODMAN L. S. - J. Pharmacol. exper. Therap., 111: 54 (1954).
  - (48) BETTSCHART A. e KOHN R. - in corso di stampa.
  - (49) BOVET-NITTI F. - Rend. Ist. Sup. Sanità, 12: 138 (1949).
  - (50) BOVET D.; BOVET-NITTI F.; GUARINO S.; LONGO V. G. e FUSCO R. - Arch. intern. Pharmacod., 88: 1 (1951).
  - (51) FOUTS J. R. e BRODIE B. B. - J. Pharmacol. exper. Therap., 115: 68 (1955).
  - (52) BRODIE B. B. - J. Pharm. Pharmacol., 8: 1 (1956).
  - (53) GOLDSTEIN A. - Pharmacol. Rev., 1: 102 (1949).
  - (54) GOLDBAUM L. R. e SMITH P. K. - J. Pharmacol. exper. Therap., 111: 197 (1954).
  - (55) SUTER E. - Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, 2: 211 (1944).
  - (56) MIRSKY J. H. e GIARMAN N. J. - J. Pharmacol. exper. Therap., 114: 240 (1955).
  - (57) COOPER J. R.; AXELROD J. e BRODIE B. B. - J. Pharmacol. exper. Therap., 112: 55 (1954).
-