

J. KIERSZ, W. KRAJEWSKI

OBSERWACJE DOŚWIADCZALNE WPLYWU ADELFANU NA POZIOM CUKRU WE KRWI

Z Zakładu Farmakologii A. M. w Białymstoku
Kierownik: doc. dr J. Kiersz

Badania mające na celu wyjaśnienie wpływu rezerpiny na poziom cukru we krwi nie dały jednakowych wyników. Zwłaszcza większe różnice zarysowują się między obserwacjami klinicznymi i badaniami doświadczalnymi. Prawdopodobnie jest to następstwem w pierwszym rzędzie bardzo złożonego mechanizmu działania tego alkaloidu, dotychczas niezupełnie jeszcze wyświetlonego, a następnie indywidualnej reakcji, uzależnionej od wielu czynników, wśród których najważniejszą rolę odgrywa sprawność nerwowego układu wegetatywnego i układu hormonalnego danego osobnika.

Obserwacje kliniczne stwierdzały przy zastosowaniu niewielkich dawek rezerpiny drogą doustną lub parenteralną bądź to obniżenie poziomu glukozy we krwi, bądź też brak wyraźnych zmian. Szczególnie pierwsze obserwacje *Harrisa* (12) oraz *Hafkenschuela* i jego współpracowników (11) nie wykazywały większych różnic w poziomie glukozy. *Harris* podczas leczenia serpasilem starców oznaczał na czczo cukier we krwi i nie stwierdził różnic w jego poziomie. *Hafkenschuel* i współprac. przy oznaczaniu krążenia mózgowego i przemiany materii u 5 pacjentów doszli do wniosku, że po dożylnym wstrzyknięciu 2,5 lub 5,5 mg rezerpiny, stężenie glukozy we krwi nie ulega zmianie. Natomiast *Neugebauer* i *Lang* (23) po zastosowaniu wyciągów z *Rauwolfii* stwierdzili zarówno u chorych na cukrzycę jak i u zdrowych ludzi działania hipoglikemiczne. Podobnie obniżający wpływ na poziom glukozy we krwi zauważyli *Ricci* i *Ricordati* (25) po dożylnym jak i po doustnym stosowaniu serpasilu. *Lederer* (20), wobec hipoglikemicznego wpływu serpasilu, proponuje u chorych na cukrzycę zmniejszenie ilości wstrzykiwanej insuliny. *Shammas* i *Shammas-Knaff* (27) u 2 chorych na cukrzycę i nadeśnienie obserwowali nawet wstrząs hipoglikemiczny, spowodowany podawaniem insuliny w czasie leczenia rezerpiną.

Podobne wyniki dały obserwacje wpływu rezerpiny na poziom glukozy we krwi przeprowadzone u chorych umysłowo i leczonych tym alkaloidem. *Bom* i współpracownicy (4), *Landgrebe* (19), *Pescetto* i *Tosca* (24) oraz *Dubansky* i *Brabec* (6) wykazali, że chorzy umysłowo, leczeni rezerpiną, wykazują tendencję do hipoglikemii, przy czym zaznacza się to nawet u tych chorych, u których na czczo poziom glukozy był wyraźnie podwyższony. Jednak przy średnich dawkach rezerpiny poziom cukru we krwi obniżał się chwilowo, po czym stawał się umiarkowany. Dopiero dożylnie podanie 2,5 mg rezerpiny u chorych na cukrzycę wyraźnie obniżało poziom glukozy i zmniejszało tolerancję na insulinę.

W przeciwieństwie do powyższych wyników klinicznych, badania doświadczalne przeprowadzone na królikach, psach i szczurach wykazały po zastosowaniu rezerpiny wzrost poziomu cukru we krwi. *Kuschke* i *Frantz* (18) po wstrzyknięciu u 10 królików i 6 psów 0,1—1 mg/kg serpasilu podskórnie lub dożylnie, stwierdzili po 6—10 godzinach wzrost cukru we krwi do 198%, przy przyjęciu wartości wyjściowej jako 100%. Autorzy tłumaczą hiperglikemię centralnym pobudzeniem współczulnych elementów nerwowych, ponieważ przecięcie nerwów trzewiowych, zdążających do nadnerczy, nie hamuje zjawiska. Również wyraźne zwiększenie poziomu glukozy we krwi po rezerpinie zostało stwierdzone u szczurów (*Gayer* i *Honheiser* (9)). Badania nasze (*Kiersz*, *Krajewski* i *Zmorski* (14)), przeprowadzone na 36 psach zgodnie wykazały, że rezerpina podana dożylnie w ilości 1 mg/kg wywołuje regularnie po upływie godziny wzrost poziomu glukozy we krwi, który może dojść do 205% wartości wyjściowych, przeciętnie przewyższając je o 50 mg%. Działanie hiperglikemiczne rezerpiny zaznacza się u psów nawet mimo usunięcia nadnerczy, choć jest wówczas znacznie słabsze. Przekonaliśmy się także, że hipoglikemiczny wpływ insuliny jest znacznie krótszy po wstrzyknięciu rezerpiny. Badania nasze przemawiają zatem za możliwością — prócz centralnego wpływu rezerpiny na podwzgórze, zwłaszcza na hamowanie ośrodków układu współczulnego i ewentualnie na pobudzenie układu przywspółczulnego — jeszcze za obwodowym działaniem przez układ vegetatywny i hormonalny, przede wszystkim przez korę nadnerczy. Wydaje się nam (15), że właśnie różnorodność objawów stwierdzana po rezerpinie u różnych zwierząt i u człowieka może być następstwem nie tylko różnej labilności układu vegetatywnego, ale także odmiennej reaktywności układu hormonalnego.

Na podstawie dotychczasowych obserwacji należy przyjąć, że wpływ rezerpiny na poziom glukozy we krwi jest w dużym stopniu uzależniony od rodzaju zwierzęcia doświadczalnego i z tym związanej reaktywności organicznej, a nadto reaktywności nerwowej i hormonalnej, która może być indywidualnie różna, a dalej od wielkości dawki rezerpiny i drogi jej wprowadzenia.

W związku z powyższymi obserwacjami wyłania się zagadnienie wpływu adelfanu na poziom glukozy we krwi. Adelfan, obniżający ciśnienie tętnicze krwi, składa się z rezerpiny (serpasil) o działaniu centralnym i dwuhydrazynaftalazyny (nepresol) o działaniu obwodowym. Oba składniki — jak wykazał Kühns i współpracownicy (17) — działają przy nadciśnieniu synergicznie. Tabletki adelfanu zawiera 0,1 mg rezerpiny i 10 mg 1,4-dwuhydrazynaftalazyny. Wpływ adelfanu na poziom cukru we krwi nie jest znany i może opierać się na działaniu rezerpiny jak i derywatów ftalazy-nowych, wykazujących bowiem działanie raczej sympatykolytyczne przez poprawę warunków krążenia obwodowego, zwłaszcza w naczyniach wień-cowych serca i w naczyniach mózgowych (10) wskutek hamowania skurczu mięśniówki naczyni (7, 21). Natomiast w oświetleniu nowych badań jakie przeprowadzili Hotovy i Roesch (13) wydaje się, że hydrazynaftalazyna nie może być specyficznym antagonistą 5-hydroksytryptaminy jak niektórzy autorzy przyjmowali (22, 28).

Z prac, dotyczących wpływu adelfanu i mogących nieco wyjaśnić jego działanie na glukozę we krwi, znana jest nam tylko kliniczna praca Bie-niasza i Nowaka (3). Autorzy podawali pacjentkom w stanach przedzru-cawkowych i w rzucawce w ciągu doby równocześnie do 10 mg serpasilu dożylnie i do 12 tabletek adelfanu doustnie oraz glukozę dożylnie — i nie stwierdzali żadnego działania ubocznego. Z tych spostrzeżeń można by wnioskować, że adelfan klinicznie działa w kierunku hipoglikemii.

Ponieważ chcieliśmy w naszych doświadczeniach uchwycić konkretne różnice w poziomie glukozy, zdecydowaliśmy się na podawanie badanym zwierzętom stosunkowo dużych dawek adelfanu. Równocześnie przepro-wadziliśmy kontrolne badania poziomu glukozy we krwi dotyczące wahań w warunkach badawczych i dotyczące wpływu samych ciał ftalazy-nowych.

METODYKA

10 psom pozostającym na czczo, o wadze 7,2—17,8 kg, uspiętym chloralozą, po-dawano sondą do żołądka 5 tabletek/kg adelfanu („Ciba”) w 30 ml 0,9% NaCl. Pierw-szą krew do oznaczania glukozy pobierano z tętnicy udowej (*a. femoralis*) na 3—40 minut przed wprowadzeniem adelfanu, a dalsze po wprowadzeniu adelfanu pobie-rano co 1/2 godziny przez okres 4 1/2 godzin. W trzech doświadczeniach oznaczano glukozę w okresie 10-godzinnym. Glukozę oznaczano metodą kolorymetryczną Folina i Wu fotometrem Pulfricha. Doświadczenia przeprowadzono w możliwie jednakowych warunkach doświadczalnych. Temperatura sali w czasie badań wynosiła od 18,2° do 25,8° i dla poszczególnych doświadczeń była stała, nie przekraczała wahań 1°. Prze-konaliśmy się bowiem, że rezerpina może w zależności od temperatury otoczenia wpływać w różny sposób na procesy przemiany materii i ciepłotę ustroju (16).

Zwierzęta usypiano, ponieważ kontrolowano ciśnienie tętnicze, aby przekonać się czy zmiany w ciśnieniu nie mają jakiegos znaczenia dla zmian w poziomie glukozy we krwi.

Doświadczenia kontrolne oznaczeń glukozy wykonano na 12 psach średniej wagi (8,2—14,6 kg) w zupełnie podobnych warunkach badawczych. 6 psom niczego nie podawano prócz 30 ml 0,9% NaCl, natomiast pozostałym 6 psom wprowadzano sondą do żołądka siarczan 1,4-dwuhydrazynoftalazyny (nepresol „Ciba”) w ilości 50 mg/kg w 30 ml roztworu fizjologicznego NaCl.

We wszystkich doświadczeniach oznaczano zmiany pobudliwości układu nerwowego sympatycznego przez oznaczenie reakcji w ciśnieniu tętniczym na działanie jednakowego bodźca elektrycznego na lewy *n. splanchnicus major*.

WYNIKI

We wszystkich 10 doświadczeniach przeprowadzonych na psach, po podaniu 5 tabletek/kg *adelfanu* (tj. 33—88 tabletek jednorazowo) uzyskano obniżenie poziomu glukozy we krwi już wyraźnie zaznaczone po upływie 30 minut. Oznaczenia, dokonane w dalszych odstępach czasu co 30 minut, wykazały również dalsze obniżanie się poziomu glukozy, przy czym najniższe wartości były przeciętnie osiągnęte po 3^{1/2} godzinach obserwacji. Nasilenie obniżania się glukozy słabnie wyraźnie w drugiej godzinie działania *adelfanu*, tak że w trzeciej i czwartej godzinie niskie wartości glukozy w większości doświadczeń niewiele różnią się między sobą. W trzech doświadczeniach w przedostatniej próbce krwi, pobranej po czterech godzinach od chwili podania *adelfanu* i w czterech doświadczeniach w ostatniej — pobranej po czterech godzinach i 30 minutach, stwierdzono zwyżkę poziomu glukozy w stosunku do poprzedniej wartości. W pozostałych doświadczeniach przedostatnia i ostatnia krew wykazywała najniższy poziom glukozy. Oznaczenia dla tego samego doświadczenia wykazywały co 30 minut różnicę 1—15 mg^{0/0} za wyjątkiem jednego doświadczenia, w którym po 1^{1/2} godzinie działania *adelfanu* wykazano spadek poziomu glukozy o 19 mg^{0/0}.

Wyniki z tych doświadczeń zestawiono na tabeli 1. Średnie wartości arytmetyczne przedstawia krzywa oznaczona linią ciągłą na załączonej rycinie. Na osi rzędnych oznaczono mg^{0/0} glukozy, na osi odciętych godziny doświadczenia. Strzałka oznacza moment wprowadzenia substancji badanej.

W trzech doświadczeniach oznaczenia glukozy we krwi, przeprowadzone po 10 godzinach od momentu wprowadzenia *adelfanu*, wykazują wartości niższe o 8—27 mg^{0/0} od wartości wyjściowych, przed rozpoczęciem doświadczenia.

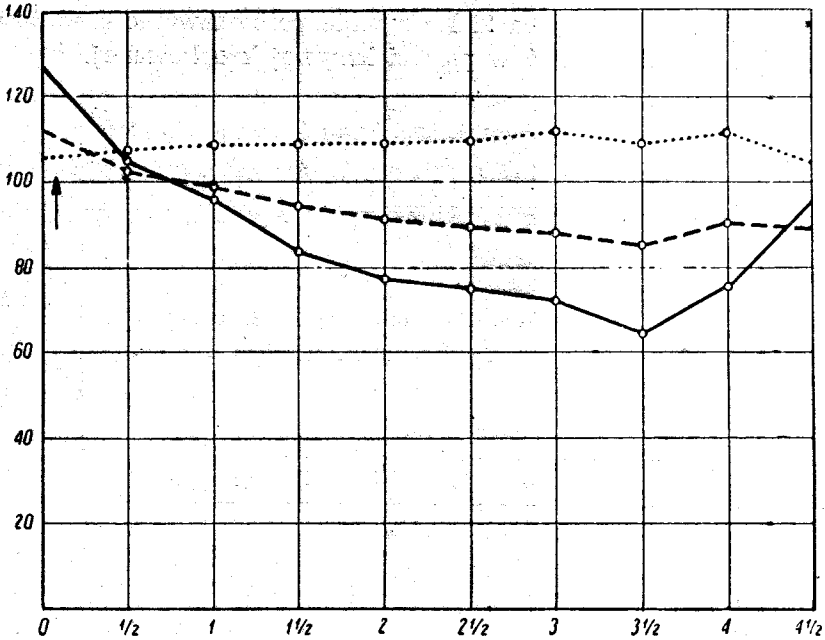
Doświadczenia kontrolne przeprowadzone na psach uspiomych, którym niczego nie podawano prócz 30 ml roztworu fizjologicznego do żołądka, wykazały, że u tego samego zwierzęcia między poszczególnymi oznaczeniami wahania poziomu cukru we krwi mogą tylko wyjątkowo przekraczać 20 mg^{0/0}, gdyż przeciętnie wynoszą 9,5 mg^{0/0}. Zestawienie

tych wyników zawiera tabela 2. Na rycinie przedstawiono średnie dane tych oznaczeń z doświadczeń w postaci krzywej kropkowanej.

Tabela 1. Oznaczenia glukozy we krwi (w mg%) po podaniu adelfanu
Table 1. Determinations of blood glucose (in mg %) after administration of adelphane

Pies Dog	Norma Norm	Po podaniu adelfanu (oznaczenia co 30 minut) After administration of adelphane (determinations every 30 min.)										Po 10 godz. od podania adelfanu 10 hours after admini- stration of adelfane
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
I	141	134	101	90	85	81	78	71	80	94	—	
II	129	111	105	95	90	90	84	75	85	99	—	
III	137	125	109	97	91	86	80	71	80	96	—	
IV	117	101	89	80	76	74	71	62	73	—	—	
V	119	92	86	73	70	68	65	59	—	—	—	
VI	127	99	90	80	75	71	66	60	69	—	—	
VII	119	94	89	73	70	68	64	59	—	—	—	
VIII	138	106	96	81	77	75	70	63	76	95	122	
IX	118	104	90	78	74	76	73	66	78	96	110	
X	129	111	106	95	80	78	72	65	75	89	102	
Śr. arytm.: Arithme- tic mean	127,4	107,7	96,1	84,2	78,8	76,7	72,3	65,1	77,0	94,8	111,3	

Badania krwi po wprowadzeniu nepresolu wykazały w 6 doświadczeniach działanie hipoglikemiczne dwuhydrazynoftalazyny, chociaż nie wykazano wyraźniejszych innych objawów sympatykolitycznych. Jedynie w dwu doświadczeniach po podaniu nepresolu reaktywność odruchowa nerwu trzewiowego większego była wyraźnie zmniejszona. Wyniki otrzymanych oznaczeń, zestawione na tabeli 3, wykazują obniżenie glukozy we krwi, jednak mniej więcej 2-krotnie mniejsze niż w doświadczeniach z adelfanem. Wyraźnie to widać z kreskowanej krzywej, przedstawiającej średnie wyniki oznaczeń glukozy we krwi po nepresolu w zestawieniu z krzywą kontrolną i krzywą po adelfanie.



Ryc. 1

Tabela 2. Kontrolne oznaczenia glukozy we krwi

Table 2. Control determination of blood glucose

Pies Dog	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
I	119	105	110	107	123	123	116	109	120	111
II	97	99	112	121	98	110	114	98	115	95
III	94	110	93	109	97	95	110	108	112	105
IV	109	119	120	112	116	99	96	110	108	107
V	108	99	111	110	116	120	115	123	117	110
VI	112	101	110	97	107	112	118	110	99	96
Ś: arytm.: Arithmetic mean	106,5	105,5	109,3	109,3	109,5	109,8	111,5	109,6	111,8	104,0

Obliczenia statystyczne dotyczące doświadczeń badawczych i kontrolnych, a przedstawione na tabeli 4, dowodzą, że otrzymane różnice poziomu glukozy w doświadczeniach badawczych są istotne, ponieważ różnica między średnimi arytmetycznymi jest większa od różnicy granicznej przy poziomie istotności $P = 0,05$ ($(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) > ts_{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}$).

Tabela 3. Oznaczenia glukozy we krwi po podaniu nepresolu
 Table 3. Determination of blood glucose after administration of nepresol

Pies Dcg	Norma Norm	Po podaniu nepresolu (oznaczenia co 30 minut) After administration of nepresol (determinations every 30 min.)								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
I	116	107	103	97	92	90	87	84	90	88
II	109	96	92	89	87	85	84	82	89	87
III	121	109	105	99	94	92	93	94	95	95
IV	111	105	102	95	92	91	88	85	90	87
V	99	94	92	88	87	87	85	83	88	86
VI	117	110	105	98	94	91	88	86	90	87
Śr. arytm. Arithmetic mean	112,1	103,5	99,8	94,1	91,0	89,3	87,5	85,6	90,3	88,3

W ten sposób oznaczenia wykazały zgodnie wpływ adelfanu obniżający poziom glukozy we krwi. Należy podkreślić, że wyraźny wpływ adelfanu obniżający poziom cukru we krwi pozostaje prawdopodobnie w związku ze stosunkowo wysokim dawkowaniem, które przeprowadzono dlatego, że dawki 1—2 tabletek/kg nie zawsze dawały uchwytne i charakterystyczny spadek krzywej glukozy. Zmiany w poziomie glukozy po podaniu adelfanu nie idą w parze ze zmianami ciśnienia tętniczego.

Wyniki niniejsze stoją w rażącej sprzeczności do tych, które otrzymaliśmy używając samej rezerpiny wprowadzanej dożylnie w ilości 1 mg/kg również w doświadczeniach na psach (15), a także do wyników, które otrzymali inni autorzy (u psów (18) i u szczurów (9)). Natomiast wyniki nasze są zgodne z wynikami uzyskanymi przez wielu badaczy klinicznych, wspomnianych na wstępie. Na uwagę jednak zasługuje tu fakt, że u tych samych zwierząt rezerpina może w różny sposób wpływać na kształtowanie się poziomu glukozy w zależności od sposobu wprowadzenia tego alkaloidu: *per os* lub dożylnie. Prawdopodobnie chodzi tu o silniejszy i bezpośredni wpływ hamujący na ośrodki podkorowe zwłaszcza *hypothalamus* przy wprowadzaniu dożylnym (26), a może nawet o silniejsze działanie sympatykolytyczne (10). W związku z tym wpływ rezerpiny, a zatem i adelfanu na poziom glukozy we krwi może zależeć u danego osobnika od napięcia jego układu nerwowego wegetatywnego, względnie od stopnia zachwiania równowagi tego układu, a dalej od sprawności układu hormonalnego i przesunąć w tym układzie. Odnosnie układu hormonalnego mogą tu być brane pod uwagę także gruczoły wydzielania wewnętrznego jak trzustka, przysadka, nadnercze i tarczyca, na które wywiera wpływ rezer-

Tabela 4. Statystyczne obliczenia wyników

Table 4. Statistical calculations of results

Rodzaj obliczenia Kinds of calculations	Symbol	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Średnia arytmetyczna z doświadczeń kontrolnych Arithmetic mean from control experiments	\bar{x}_1	106,5	105,5	109,3	109,3	109,5	109,8	111,5	109,7	111,8	104,0
Błąd standartowy tej średniej arytmetycz. Standart error of this arithmetic mean	$s_{\bar{x}_1}$	3,83	3,20	3,61	3,17	4,32	4,54	3,28	3,25	3,07	2,83
Średnia arytmetyczna z doświadczeń badawczych Arithmetic mean from experiments	\bar{x}_2	127,4	107,7	96,1	84,2	78,8	76,7	72,3	65,1	77,0	94,8
Błąd standartowy tej średniej arytmetycz. Standart error of this arithmetic mean	$s_{\bar{x}_2}$	2,85	3,60	2,68	2,92	2,40	2,31	2,11	1,77	1,73	1,35
Różnica między średnimi arytmetycznymi Difference between arithmetic means	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	-20,9	-2,2	+13,2	+25,1	+30,7	+33,1	+39,2	+44,6	+34,8	+9,2
Błąd standart. różnicy między średnimi arytmetycznymi Standart error of the difference between the arithmetic means	$s_{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}$	4,78	4,82	4,49	4,31	4,95	5,10	3,90	3,70	3,53	3,14
Różnica graniczna przy poziomie istotności $P = 0,05$ Limin: l difference at a significance level of $P = 0,05$	$ts_{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}$	11,8	11,5	11,1	10,6	12,3	12,8	9,7	9,3	8,9	8,1

pina. Zwłaszcza ostatnie badania dotyczące wpływu rezerpiny na nadnercza wykazują przeciwadrenalinowe działanie rezerpiny u królika (2) i człowieka (1) oraz zmniejszenie adrenaliny we krwi (5).

Ponieważ dwuhydrazynoftalazyna przy stosowaniu doustnym wykazuje również działanie hipoglikemiczne jak rezerpina w badaniach klinicznych,

a nawet pewne, choć niewielkie działanie sympatykolityczne, wydaje się możliwe, że adelfan potęguje wpływ obu składników na metabolizm węglowodanów. Jednak na podstawie dotychczasowych obserwacji wydaje się, że dopiero po długotrwałym stosowaniu derywatów ftalazynowych zaznacza się wyraźnie wpływ sympatykolityczny (10) oraz przychodzi do obniżenia globulin surowicy (8), co mogłoby mieć znaczenie dla inaktywatorów hormonalnych, zwłaszcza insuliny.

Jest rzeczą jasną, że prócz zależności poziomu cukru we krwi od drogi wprowadzania rezerpiny czy adelfanu, większe znaczenie może posiadać wielkość stosowanej dawki, rodzaj zwierząt oraz działanie jakiegokolwiek czynnika wpływającego na wielkość przemiany materii.

WNIOSKI

U psów uszpionych chloralozą, po wprowadzeniu do żołądka 5 tabletek/kg adelfanu, stwierdza się już po 30 minutach obniżenie poziomu glukozy we krwi, dochodzące do największego obniżenia przeważnie po 3¹/₂ godzinach. Po 10 godzinach działanie hipoglikemiczne adelfanu jest jeszcze wyraźnie zaznaczone. Działanie rezerpiny na poziom glukozy we krwi wydaje się być zależne w pierwszym rzędzie od sposobu wprowadzania, a następnie od wielkości dawki i rodzaju zwierzęcia doświadczalnego. Indywidualna reakcja wiąże się nadto z napięciem układu nerwowego wegetatywnego danego osobnika oraz z czynnością jego układu wydzielania wewnętrznego. Prawdopodobnie działanie hipoglikemiczne adelfanu łączy się ponadto z sympatykolitycznym wpływem dwuhydrazynoftalazyny, choć słabo zaznaczającym się.

Я. Керш, В. Краевски

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ НАД ВЛИЯНИЕМ АДЕЛЬФАНА НА УРОВЕНЬ САХАРА В КРОВИ

Содержание

У собак усиленных с помощью хлоралоза после введения им в желудок 5 таблеток/kg адельфана, уже после 30 минут наблюдается понижение уровня сахара в крови. Максимальное падение уровня сахара наблюдается в 3¹/₂ часа после введения адельфана. Гипогликемическое влияние адельфана, еще заметно выражено после 10 часов. Влияние резерпина на уровень глюкозы в крови зависит повидимому прежде всего от способа введения препарата, а затем от его количества и вида экспериментального животного. Индивидуальная реакция на препарат обусловлена кроме того состоянием вегетативной нервной системы у данного животного а также функцией эндокринного аппарата. С другой стороны гипогликемическое действие адельфана связано, как кажется, с симпатиколитическим влиянием дигидразинофталазина, хотя и слабо выраженным.

J. Kiersz, W. Krajewski

EXPERIMENTAL OBSERVATIONS OF THE EFFECT OF ADELPHAN
ON THE BLOOD SUGAR LEVEL

Summary

In dogs anaesthetized by means of chloralose, after administering 5 tablets/kg of Adelphan directly into the stomach, it was found that after 30 minutes the blood glucose level fell, reaching usually its lowest level after 3½ hours. After 10 hours the hypoglycaemic action of Adelphan was still clearly marked. The effect of reserpine on blood glucose level seems to depend, in the first place, on the method of administration, next on the size of the dose and on the kind of experimental animal. Individual reaction is connected with strain on the vegetative nervous system of the animal and on the functioning of its endocrinal system. Probably the hypoglycaemic influence of Adelphan is combined, besides, with the sympatholytic, although manifested but weakly, influence of dihydrazinophthalazine.

PIŚMIENNICTWO

1. Åblad B.: *Acta pharmacol. (Københ.)*, 1957, 13, 213. — 2. Andersson C. J.: *Acta pharmacol. (Københ.)*, 1957, 13, 225. — 3. Bieniasz A., Nowak S.: *Polski Tyg. Lek.*, 1957, 11, 1059. — 4. Bom F., Friderichsen T., Jensen A. R.: *Ugeskr. laeger (Dan.)*, 1956, 118, 329. — 5. Burger M.: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.*, 1957, 230, 489. — 6. Dubansky B., Brabec J.: *Schweiz. med. Wschr.*, 1958, in press. — 7. Ersparmer V.: *Arch. Int. Med.*, 1952, 90, 505. — 8. Gardner D. L.: *Brit. J. Exper. Path.*, 1957, 38, 227. — 9. Gayer J., Honheiser G.: *Aerzt. Forsch.*, 1956, 10, 1/98. — 10. Hafkenschiel J. H., Sellers A. M.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1954, 59, 54.

11. Hafkenschiel J. H., Sellers A. M., King G. A., Thorner M. W.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1955, 61, 78. — 12. Harris R.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1954, 59, 95. — 13. Hotovy R., Roesch E.: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.*, 1958, 232, 369. — 14. Kiersz J., Krajewski W., Zmorski T.: *Acta Physiol. Pol.*, 1957, 8, 125. — 15. Kiersz J., Krajewski W., Zmorski T.: *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 1957, 113, 114. — 16. Kiersz J., Krajewski W., Zmorski T.: *Acta Physiol. Pol.*, 1957, 8, 379. — 17. Kühns K., Djuranovic R., Gehrs C., Köppen K.: *Klin. Wschr.*, 1954, 32, 930. — 18. Kuschke H. J., Frantz J.: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.*, 1955, 224, 269. — 19. Landgrebe: *Sitzungsberichte, Ges. Dtsch. Neurolog. u. Psych.*, 1956, 135, 236. — 20. Lederer J.: *Louvain, Conf. Ass. diabét. franc., Vals*, 1956.

21. Marks P. A., Reynell P. C., Bradley S. E.: *Amer. J. Physiol.*, 1955, 183, 144. — 22. Naess K., Skramstad K. H.: *Acta Pharmacol. (Københ.)*, 1954, 10, 178. — 23. Neugebauer R., Lang E. K.: *Wien. med. Wschr.*, 1953, 103, 966. — 24. Pescetto G., Tosca L.: *Neuropsych.*, 1956, 12, 79. — 25. Ricci G. C., Ricordati M.: *Boll. d. Soc. Med. Livornese*, 1955, 7. — 26. Schneider J. A., Plummer A. J., Earl A. E., Gaunt R.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1955, 61, 17. — 27. Shammias J., Shammias-Knaff J.: *Irak, from the letter of 13. XI. 1956 to „Presse Médicale“*. — 28. Taylor R. D., Page I. H., Corcoran A. C.: *Arch. Int. Med.*, 1951, 88, 1.

Otrzymano dnia: 22. I. 1959 r.