

Ospedale Neuropsichiatrico Provinciale di Bergamo.  
Direttore: Prof. Alberto ROSTAN.

Dott. Alfredo POLONI.

## Serotonina e Schizofrenia.

*Rilievi sperimentali in favore dell'ipotesi di una tossicosi  
da 5-idrossitriptamina della schizofrenia.*

Studiando i rapporti fra schizofrenia e mediatori chimici dell'impulso nervoso, avevo individuato in un precedente gruppo di ricerche la presenza nel liquor di numerosi casi di tipica schizofrenia di una sostanza che esercitava una evidente azione curarosimile sul muscolo dorsale di sanguisuga. Tale reperto mi sembrava significativo in quanto in nessun'altra malattia nervosa e mentale e in soggetti normali avevano analoghi risultati e dati i rapporti fra le fluttuazioni e la gravità della sintomatologia, le terapie, i loro risultati e l'effetto curarosimile.

Successivamente mi sono curato di estendere questi rilievi ad un numero sempre più grande di casi e forme cliniche, studiando minutamente le relazioni con l'effetto curarosimile.

In linea generale il reperto si è rivelato costante, anche nelle ricerche successive e non ancora pubblicate, in una buona percentuale di casi.

Lo studio dei rapporti fra effetto curarosimile ed altri fattori della schizofrenia è ancora in elaborazione su una più ampia casistica.

Accanto alle ricerche clinico-biologiche eseguivo frattanto numerosissimi saggi con le più diverse sostanze sul preparato biologico di sanguisuga per vedere se mi riusciva di avvicinarmi alla identificazione della sostanza curarosimile.

Solo i curarici della prima serie di Cl. Bernard esercitavano un'azione in un certo senso analoga. Nulla di simile con le diverse vita-

mine, con la nicotina, la muscarina, l'atropina, l'adrenalina, la noradrenalina, l'adrenocromo, l'angiotonina, l'insulina, l'istamina, la co-carbossilasi, l'A. T. P., la bulbocapnina, la mescalina, la LSD, i diversi ormoni, i vari ganglioplegici sintetici ed estrattivi e con i diversi curarici della seconda serie.

Era difficile d'altra parte pensare che potesse trattarsi di un curaro della prima serie dato che questi curari non sono composti naturali, che essi agiscono sul muscolo dorsale della sanguisuga in dosi troppo elevate per ritenere che fossero presenti nel liquor in così grande quantità, data la insignificante azione centrale e la mancanza di disturbi psichici che si ha con l'uso, oggi così esteso, di tali composti.

Per giunta il tentativo di curare la schizofrenia con prodotti che antagonizzano questi curari, eseguito in diversi casi, specie con l'iposolfito di sodio, non mi dava alcun risultato degno d'interesse.

Ho proseguito poi le ricerche saggiando la 5-idrossitriptamina (Enteramina di Erspamer e Serotonina di Rapport) ottenendo finalmente reperti significativi che mi fanno sperare di aver identificato la sostanza che andavo cercando.

Per quanto sia stata scoperta solo da pochi anni, la Serotonina (S.) ha raggiunto ormai una vasta notorietà. L'importanza di un corretto metabolismo di questo istio-ormone per il normale funzionamento, fra l'altro, del sistema nervoso centrale e dei processi psichici è stata sottolineata a più riprese da diversi autori.

In una recentissima rivista sintetica di Woolley e Shaw si possono trovare tutti i ragguagli sull'argomento, mentre, per chi desiderasse altri riferimenti, riporto in calce al lavoro tutti i dati bibliografici a mia conoscenza.

Nel loro lavoro Woolley e Shaw trattano a fondo anche e soprattutto la questione dei rapporti ipotetici fra S. e schizofrenia.

Non mi dilungo a farne la storia anche perché avrò occasione di ritornarvi in una esposizione sintetica quando avrò pubblicati i risultati di altre ricerche su tale sostanza (modificazioni EEG in schizofrenici e non schizofrenici con e senza preventivo trattamento barbiturico o con LSD, interferenze fra azione della LSD, mescalina e bulbocapnina, e S. nell'uomo e nell'animale, attività colinergica cerebrale e liquorale in varie circostanze sotto trattamento con S., modificazioni

cliniche di schizofrenici e non schizofrenici per trattamento con S., metodo biologico rapido per il rilievo dell'attività serotoninica del liquor e del sangue, ecc.).

Qui ricorderò solamente che, dopo aver oscillato fra l'ipotesi di un difetto e quella di un eccesso di S. nella schizofrenia, Woolley e Shaw finiscono per dimostrarsi decisamente favorevoli al concetto che nella schizofrenia si abbia un blocco dell'attività neuro-psichica per un eccesso di S. Essi basano la loro ipotesi principalmente sulla constatazione di rimarchevoli turbe del comportamento nell'animale, specie a tipo catatonico, per iniezione intraventricolare (Feldberg e Sherwood), sulla constatazione che la LSD, nota sostanza così detta schizogena, blocca l'amino-ossidasi determinando un accumulo nel cervello di S. (Orzechowski) e sulla giustificazione, in base al concetto di barriera emato-encefalica e alla rapida scomponibilità della sostanza nel sangue e nei tessuti, della mancanza di particolari fenomeni neuro-psichici per effetto della S. iniettata per via generale.

I reperti che sotto espongo, come si vedrà, danno fra l'altro maggior fondamento a questa ipotesi fino ad ora, in vero, assai criticabile, sia perché sono moltissime le sostanze capaci di determinare gravi turbe di comportamento nell'animale se iniettate nei ventricoli, sia perché non è detto che la sintomatologia prodotta dalla LSD possa tranquillamente identificarsi con quella propria della schizofrenia, sia perché, come risulta anche a me, da ricerche non ancora pubblicate, per quanto in quantità infinitesimali, la S. raggiunge certamente il cervello anche se introdotta per via generale.

La S. viene abitualmente rivelata nei liquidi organici dalla contrazione dell'intestino isolato (reagisce sino a 0,02 gamma per cc.) e sull'utero di ratta in estro (sino a 0,002 per cc.).

Sul muscolo dorsale della sanguisuga la S. non era mai stata saggiata.

Io ho usato questo metodo perché non mi proponevo tanto di cercare la presenza di S., quanto di identificare la sostanza curarosi-mile rinvenuta nel liquor di soggetti schizofrenici.

Per rispettare il procedimento sperimentale seguito nelle precedenti indagini riguardanti l'evidenziamento nel liquor della sostanza curarosi-mile, ho eseguito abitualmente la ricerca sul muscolo, nelle

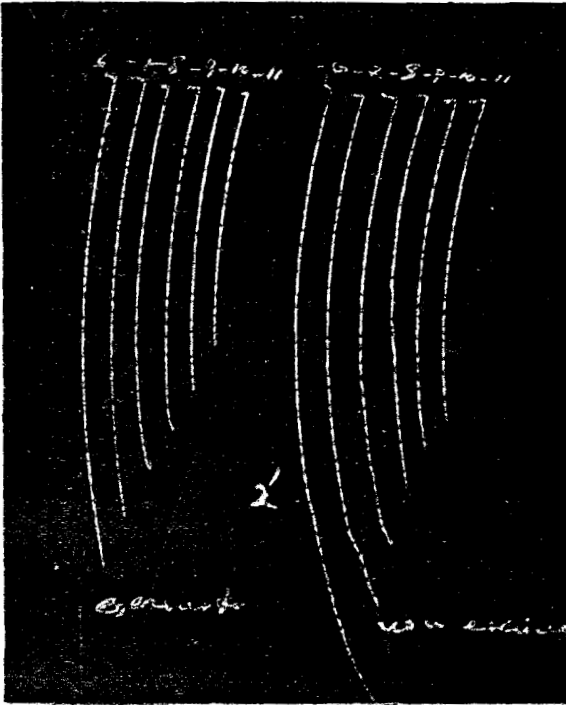


FIG. N. 1. — Azione decontraente esercitata dalla S. a diverse concentrazioni sul muscolo eserinato (prime sei linee) e non eserinato (seconde sei linee).

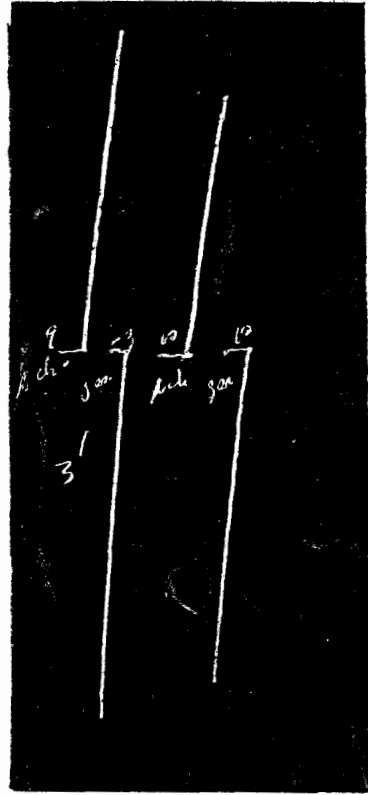


FIG. N. 2. — Su parti eguali dello stesso muscolo e ad analoghe concentrazioni S. e Ach. esercitano azione nettamente contraria.

condizioni in cui lo si prepara per sensibilizzarlo all'acetilcolina, previamente eserinato all' $1/200.000$  per 15-30'.

Ho poi eseguito anche qualche rilievo sul muscolo non eserinato che dà reperti ancor piú significativi.

Quando dovevo eseguire ricerche di confronto sull'azione di due o tre elementi in esame impiegavo parti eguali del muscolo della stessa sanguisuga tagliato longitudinalmente, fatto questo che mette al riparo dagli errori che derivano dall'uso di muscoli diversi e diversamente reagenti e dall'uso dello stesso muscolo anche se previamente lavato.

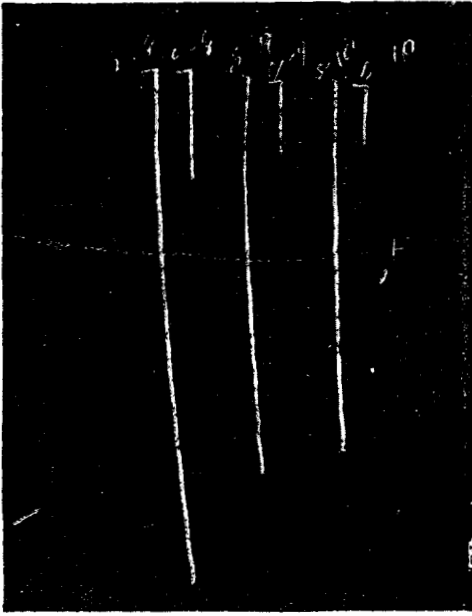


FIG. N. 3.—L'azione decontraente della S. su parti eguali dello stesso muscolo supera notevolmente quella esercitata dalla D-tubocurarina.

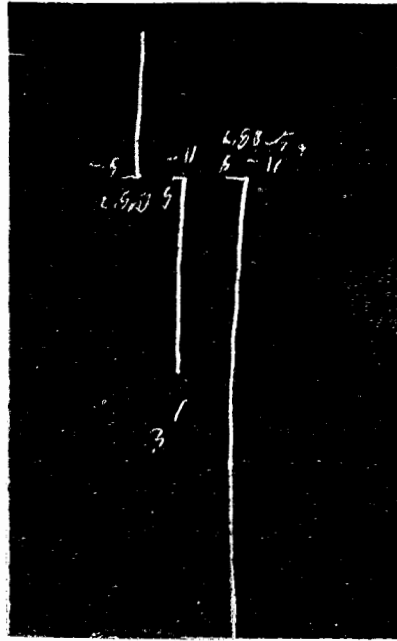


FIG. N. 4.—Mentre la sola LSD esercita una lieve azione contraente, l'unione nel liquido in esame della S. alla LSD potenzia notevolmente la decontrazione che appare molto più ampia di quella esercitata dalla sola S.

In una prima serie di saggi (28) di cui un esempio alla figura n. 1 ho provato l'azione della S. in concentrazioni decrescenti da  $1 \cdot 10^{-6}$  a  $1 \cdot 10^{-11}$ , osservando una rapida intensa decontrazione che si esprime con una discesa della lancetta sul chimografo. Tale decontrazione, come si vede nel gruppo dei tracciati a destra della stessa Figura n. 1, è ancor più rapida ed intensa se il muscolo non viene in precedenza eserinato.

In una seconda serie di saggi (22) ho voluto confrontare la differente risposta all'acetilcolina e alla S., osservando la solita contrazione con la prima sostanza e una rapida decontrazione con la seconda (Fig. n. 2). Questa prova è stata eseguita per porci sicuramente al riparo da eventuali errori nella impostazione degli esperimenti, che vengono così esclusi, e per meglio evidenziare il netto antagonismo fra le due sostanze che agiscono in modo equivalente e in senso diametralmente opposto alle rispettive e singole concentrazioni.

In una terza serie di saggi (18) ho voluto confrontare l'azione di eguali concentrazioni di S. e di D-tubocurarina. Ho sempre osservato (Fig. n. 3) una rilevante, maggior attività decontraente anche alle con-

centrazioni piú diluite, con la S. e che, in genere, la decontrazione da S. s'avvicina di piú per rapidità ed intensità a quella del liquor di schizofrenici con piú grave reperto di sostanza curarosimile nel liquor.

Mi sono posto poi il problema di indagare quale azione avesse la LSD da sola, per confronto con la S. da sola e con la S. con aggiunta LSD (10 cicli di esperienza).

Tutti i derivati della segala cornuta, specie la LSD, si ritiene (Gad-dum) esercitino sul preparato biologico un'azione antagonista verso la S. Qui, sulla sanguisuga, ho avuto invece la sorpresa di notare un'azione convergente nel senso della decontrazione (che si fa ancor piú rapida e intensa), come si osserva nella esemplificazione della Fig. n. 4 dove vengono messe a confronto l'azione della LSD a  $1.10^{-5}$  (leggermente contraente), l'azione della sola S. a  $1.10^{-11}$  (decontraente) e quella delle due sostanze alle rispettive concentrazioni diluite nello stesso Ringer (azione nettamente decontraente).

Questo dato ha importanza nel dimostrare che non sempre anche sul preparato biologico la LSD ha azione antagonista sulla S.

Sulla sanguisuga l'azione delle due sostanze prese separatamente è contraria, ma quella delle due sostanze prese insieme è convergente nel senso della S.

È curiosa e interessante l'analogia del comportamento a questo riguardo del muscolo dorsale della sanguisuga con quanto avviene nel cervello, dove il fenomeno dipende da una inibizione dell'amino-ossidasi.

Pensando che il fenomeno avrebbe dovuto verificarsi anche sul liquor, se la sua azione curarosimile era dovuta alla presenza di S., preservandolo, fra l'altro, dopo il prelievo, dalla rapida distruzione della stessa da parte della amino-ossidasi liquorale, ho eseguito i seguenti altri rilievi (20 cicli di esperienze di cui un esempio alla Fig. n. 5).

Preparavo in una provetta 2 cc. di LSD alla concentrazione di  $1.10^{-4}$ , in un'altra provetta il liquido di Tower per la solita ricerca dell'acetilcolina e della sostanza curarosimile, il tutto in entrambe le provette portato a 5 cc. con Ringer. Eseguivo poi il saggio in triplo sullo stesso muscolo tagliato longitudinalmente, per una analoga concentrazione di LSD da sola, sul liquor senza LSD e sul liquor prelevato e subito comisto con la LSD.

Si aveva cosí una notevole accentuazione della decontrazione.

Per poter poi meglio caratterizzare la sostanza curarosimile nei riguardi della S. piuttosto che nei riguardi della D-tubocurarina ho voluto vedere se la LSD esercitasse un'azione accentratrice e facilitante anche sulla decontrazione da D-tubocurarina (8 cicli di esperienze).

Dalla esemplificazione riportata nella Fig. n. 6 si vede come la LSD non accentui in questo caso la decontrazione propria del curaro,

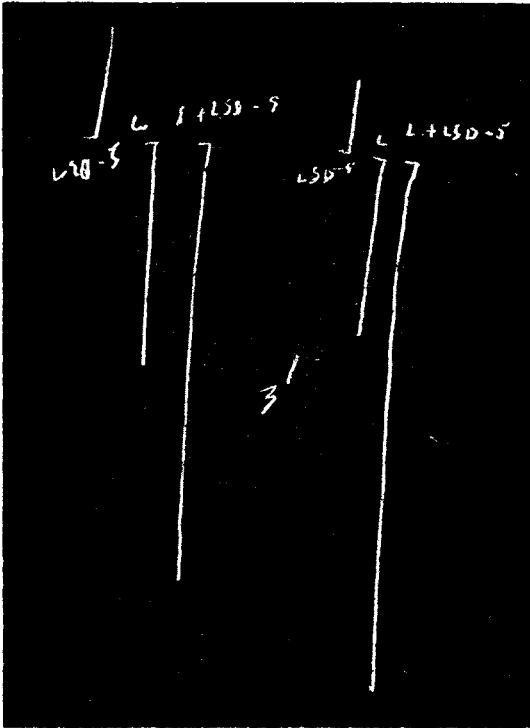


FIG. N. 5. — Anche l'azione curarosimile del liquor di schizofrenici viene notevolmente potenziata dalla presenza di LSD.

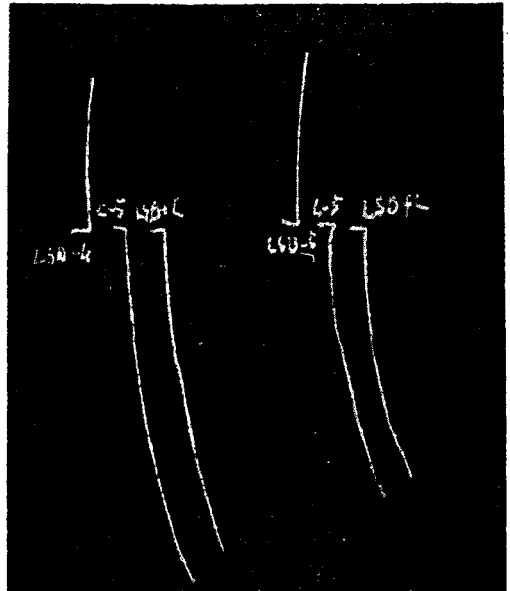


FIG. N. 6. — L'azione decontraente esercitata dalla D-tubocurarina non viene invece potenziata per nulla dalla LSD.

Da ciò la prova che l'effetto curarosimile del liquor non è certamente dovuto a sostanze curariche della prima serie di Cl. Bernard e una conferma indiretta della sua affinità con la S.

Anche tutte queste esperienze sono state in alcuni casi ripetute su muscoli non eserinati con risultati ancor più evidenti.

Il complesso dei miei rilievi mi sembra degno di attenzione sotto due diversi aspetti:

Uno di carattere biologico più generale riferentesi ai metodi di saggio della S. nei liquidi biologici, l'altro in rapporto al problema specifico che più c'interessa dei rapporti fra S. e schizofrenia.

Riguardo al primo aspetto, sul quale m'intratterò più lungamente in un'altra nota, le esperienze eseguite sono d'interesse in quanto evidenziano una particolare e specifica sensibilità del muscolo di sanguisuga verso la S, che lo decontrae intensamente anche alle concentra-

zioni di  $1.10^{-11}$ , ancor più se esso non è eserinato e se viene sensibilizzato invece con la LSD. Una volta messo a punto, questo metodo dovrebbe consentire una individuazione della S. più rapida e sicura che non con gli altri metodi sensibili al limite di gamma 0,002 per cc.

Il secondo aspetto, quello dei rapporti fra S. e schizofrenia, pone addirittura in discussione la identificazione di un elemento tossico responsabile della malattia schizofrenia, per lo meno in una buona percentuale di casi. Il problema è ancora complesso e non intendo esaminarlo qui sotto tutti i suoi aspetti.

Mi limito a sottolineare che dalle mie ricerche risulta:

1.º) Che l'analogia dell'azione sul muscolo dorsale di sanguisuga del liquor di schizofrenici e della S. è talmente impressionante ed esclusiva per la schizofrenia, da far ritenere come molto probabile che in tale malattia si abbia nel cervello un eccesso di tale sostanza.

2.º) Che da altre ricerche che ho in corso risulta che la S., iniettata per via generale, per lo meno in certi momenti della sua azione, aggrava notevolmente, sia nell'uomo che nell'animale, il quadro prodotto dalle così dette sostanze schizogene (LSD, mescalina, bulbocapnina).

3.º) Che negli schizofrenici, come risulta da esperienze cliniche che ho in corso, per lo meno in una prima fase, l'uso della S., anche per via generale, determina un aggravamento del quadro morboso.

4.º) Che l'acetilcolina, la colina e altre sostanze colinergiche esercitano un'azione favorevole sul decorso della schizofrenia come teoricamente, anche secondo Woolley e Shaw, ci si dovrebbe aspettare, dato che l'acetilcolina esercita un'azione antagonista nei riguardi della S. esente dai difetti di altri antagonisti che, o non passano la barriera emato-encefalica o, mentre da un lato sembrano antagonizzare, dall'altro, per inibizione della amino-ossidasi, ne favoriscono l'accumulo nella sostanza nervosa (derivati della ergotamina).

A questi dati favorevoli se ne oppongono però altri che paiono per ora poco chiari e contrastanti, quali un certo miglioramento da me osservato in alcuni casi di schizofrenia dopo un intenso trattamento con S., l'accorciamento dei disturbi tossici da sostanze schizogene (specie da bulbocapnina) nell'uomo e nell'animale, dopo la fase iniziale di aggravamento, mentre non si deve dimenticare che la sicurezza che la sostanza curarosimile del liquor di schizofrenici è S. non la si potrà



avere che da un saggio chimico che spero di poter fare fra poco. Sensibilizzando il liquor con LSD e trascurando di usare il liquido di Tower per la conservazione dell'acetilcolina, ho osservato ultimamente inoltre che un effetto curarosimile, sempre di minor rilievo però, si ha anche col liquor di soggetti non schizofrenici. Il fatto non meraviglia essendo la S. un costituente normale dell'organismo, ma andranno nuovamente studiati numerosi casi onde vedere, a parte il deficit colinergico del liquor che è specifico degli schizofrenici, di quale entità siano le differenze nei singoli casi.

Resterà da precisare inoltre da cosa dipende l'eccesso di S. negli schizofrenici, se da un eccesso di produzione, se da un ritardo o difetto di metabolizzazione per presenza eventuale di inibitori dell'amino-ossidasi come avviene nella schizofrenia sperimentale, se da una caduta primitiva e per quali fattori del sistema colinergico antagonista.

In base ai rilievi già fatti in altri lavori a proposito della sostanza curarosimile noi propendiamo per l'ipotesi generica di un contemporaneo difetto del sistema colinergico che si interseca e si complica con un eccessivo funzionamento del sistema adrenergico, dal quale in fondo dipende la S.

Recentemente Abram Hoffer e coll. hanno trovato che l'adrenocromo produce, in soggetti in precedenza normali, gravi e, talora, prolungati disturbi di tipo schizofrenico. Si sa che l'adrenocromo, di derivazione adrenergica, inibisce nel cervello l'amino-ossidasi, come succede con la LSD. L'adrenocromo è un prodotto naturale del metabolismo organico e a un suo eccesso potrebbe essere indirettamente dovuto l'aumento della S., non potendosi pensare alla LSD, che è un prodotto estrattivo.

Si tratta comunque ad ogni modo ancora di ipotesi piuttosto vaghe ed è improbabile che ogni forma di schizofrenia, pur avendo alla base uno squilibrio dei rapporti adreno-colinergici a livello cerebro-psichico con prevalenza degli adrenergici, evolve sempre sotto il segno dello stesso meccanismo biologico.

Le vie, sia etiologiche che patogenetiche, che possono portare allo squilibrio finale sono teoricamente innumerevoli e non sarà facile caratterizzarle.

Dal punto di vista terapeutico e a contemporaneo controllo della importanza dell'eccesso di S. nella schizofrenia sarà interessante stu-

diare l'azione di qualche antagonista (tale potrebbe essere ad esempio la 1-metilmedmaina) di facile penetrazione nel sistema nervoso centrale e incapace di dare di per sé particolari turbe psichiche, tanto più che l'antagonismo esercitato dall'acetilcolina, l'antagonista che sembrerebbe teoricamente il più indicato, è lento a verificarsi e non è sempre molto rilevante nelle modificazioni che essa produce sul quadro morboso della schizofrenia.

#### RIASSUNTO.

La sostanza curarosimile trovata dall'Autore nel liquor di schizofrenici viene riconosciuta come probabilmente analoga alla Serotonina. Il reperto avvalorava notevolmente l'ipotesi di un eccesso di Serotonina nella schizofrenia. Occasionalmente viene rilevata la notevole sensibilità del muscolo dorsale della sanguisuga alla Serotonina e viene abbozzato un metodo biologico per un più facile rilievo della sostanza nei liquidi organici.

#### SUMMARY.

The curaro-like effect evidenced by the Author in liquores taken out from schizophrenic patients is probably due to an excess of Serotonin. The result might tend to favour the hypothesis of a Serotonin toxicosis in schizophrenia. The dorsal muscle of leech is occasionally discovered as very sensitive to Serotonin and a new method to detecting Serotonin in organic fluids is sketched.

## BIBLIOGRAFIA.

- Abram Hoffer e Coll.: «J. ment. Science», 100, 29, 1954.
- Amin A., Crowell T., Gaddum J. H.: Abstr. XIX int. Cong. Physiol., 164, 1953.
- Baserga A.: «Sang», 25, 742, 1954.
- Id. e De Nicola P.: S. E. L., Milano, 1950.
- Bigelow F. S.: «J. Lab. a. Clin. Med.», 43, 759, 1954.
- Blaschko H.: «Pharmacol. Rev.», 4, 415, 1952.
- Bracco M. e Curti P. C.: «Hematologica», 37, 759, 1954.
- Id., Id., Ballerini G.: «Il Farmaco», 9, 318, 1954.
- Id., Id., Id.: «Boll. Soc. Piemontese Chir.», 24, 634, 1954.
- Comroe J. H., Van Lingen B., Strond R. C., Roncoroni A.: «Amer. J. Physiol.», 173, 379, 1953.
- Correll J. T., Lyth L. F., Long S., Vanderpoele J. C.: «Amer. J. Physiol.», 169, 537, 1954.
- Dawes G. S.: Abstr. XIX int. Cong. Physiol., 51, 1953.
- Erspamer V.: «Arch. exp. Path. Pharmacol.», 196, 343, 1940.
- Id.: «Arch. int. Pharmacodyn.», 76, 308, 1948.
- Id.: «Rendiconti scient. Farmitalia», 1, 1954.
- Id. e Asero B.: «Nature», Lond. — 169, 800, 1952.
- Id. e Vialli M.: «Ricerca Scien.», 22, 1420, 1952.
- Id., Asero B., Coldò V., Vercellone A.: «Ann. Chem.», 576, 69, 1952.
- Feldberg W. e Sherwood S. L.: «J. Physiol.», 123, 148, 1954.
- Fingl E. e Gaddum J. H.: «Fed. Proc.», 12, 320, 1953.
- Fischer R., Georgi F., Weber R.: «Schweiz. med. Wochenschr.», 81, 817, 1951.
- Florey E. e Florey E.: «Naturwissenschaften», 15, 413, 1953.
- Id.: «Z. Naturf.», 96, 58, 1954.
- Freyburger W. A., Graham B. E., Rapport M. M., Seay P. H., Gowier W. M., Swoap O. E., Vander Brook M. J.: «J. Pharmacol. Exptl. Therap.», 105, 80, 1952.
- Gaddum J. H., Hebb C. O., Silver A., Swan A. A. B.: «Quart. J. exp. Physiol.», 38, 255, 1953.
- Ginzel K. H. e Kottogoda R. S.: «J. Physiol.», 123, 277, 1954.
- Hamlin K. E., Fischer F. E.: «J. Amer. chem. Soc.», 73, 5007, 1951.
- Janeway T. C., Richardson H. B., Park E. A.: «Arch. int. Med.», 21, 604, 1918.
- Le Sourd L. e Pagniez P.: «C. R. Soc. de Biol.», 74, 1259, 1953.
- Moser M., Syner J., Malitz S., Mattingly T. W.: «J. Amer. med. Ass.», 152, 1329, 1953.
- Mosso A.: «Ber. Suchs Acad. Meth. Phys. C.», 305, 1954.
- O'Connor J. M.: «Münch. med. Wschr.», 58, 1439, 1911.
- Orzechowski G.: «Arch. exp. Path. Pharmak.», 198, 27, 1941.

- Page I. H.: «J. Pharmacol.», 105, 58, 1952.  
Id. e McCubbin J. W.: «Am. J. Physiol.», 174, 436, 1953.  
Id., Id.: «Circ. Res.», 1, 354, 1953.  
Poloni A.: «Il Cervello», 27, 81, 1951.  
Id.: «Il Cervello», 28, 15, 1952.  
Rand M. e Reid G.: «Nature», 168, 335, 1951.  
Rapport M. M.: «J. Biol. Chem.», 176, 1243, 1948.  
Id.: «J. Biol. Chem.», 180, 961, 1949.  
Id., Green A. A., Page I. H.: «J. Biol. Chem.», 176, 1243, 1948.  
Reid G.: «J. Physiol.», 118, 435, 1952.  
Id. e Rand M.: «Austral. J. exp. Biol. a. med. Sci.», 29, 401, 1952.  
Id., Id.: «Nature», 168, 801, 1952.  
Rinkel M., De Shon H. J., Hyde R. W., Solomon H. C.: «Amer. J. Psychiatr.», 108, 572, 1952.  
Roskam J.: Press. Univ. de France, Paris, 1927.  
Sala G. e Castegnaro E.: «Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.», 82, 621, 1953.  
Schneider J. A. e Yonkman D. W.: «Fed. Proc.», 12, 128, 1953.  
Id., Id.: «Amer. J. Physiol.», 174, 127, 1953.  
Spies T. D. e Stone R. E.: «J. Am. Med. Ass.», 150, 1599, 1952.  
Stewart G. N. e Zucker T. F.: «J. Exptl. Med.», 17, 152, 1913.  
Stoll W. A.: «Schweiz. Arch. Neurol. Psychiatr.», 68, 279, 1947.  
Taylor R. D., Page H., Corcoran A. C.: «Arch. int. Med.», 88, 1, 1951.  
Twarog B. M. e Page I. H.: «Amer. J. Physiol.», 175, 157, 1953.  
Welsh J. H.: «Fed. Proc.», 13, 162, 1954.  
Woolley D. W. e Shaw E.: «J. Biol. Chem.», 203, 979, 1953.  
Id., Id.: «J. Pharmacol.», 111, 43, 1954.  
Id., Id.: «J. Amer. Chem. Soc.», 74, 2948, 1952.  
Id., Id.: «J. Biol. Chem.», 203, 69, 1953.  
Id., Id.: «J. Pharmacol.», 108, 87, 1953.  
Id., Id.: «Fed. Proc.», 12, 293, 1953.  
Id., Id.: «Proc. nat. Acad. Sc. Wash.», 40, 228, 1954.  
Id., Id.: «Brit. Med. J.», 4880, 122, 1954.  
Zucker M. B., Friedmann B. K., Rapport M. M.: «Proc. Soc. Exptl. Med.», 85, 282, 1954.
-