

RIVISTA
DI
NEUROLOGIA

FONDATA DA

O. FRAGNITO e S. D'ANTONA

DIRETTA DA

M. GOZZANO

Direttore della Clinica
Neuropsichiatrica di Roma

F. VIZIOLI

Direttore dell'Ospedale
Psichiatrico Provinciale di Napoli

DIREZIONE E REDAZIONE: *Clinica delle Malattie Nervose e Mentali - Università di Roma*
AMMINISTRAZIONE: « *Il Pensiero Scientifico* » Editore - Via Panama, 48 - Roma

VOL. XXXII - 1962



«IL PENSIERO SCIENTIFICO» EDITORE - ROMA

Clinica delle Malattie Nervose e Mentali
Università di Bologna
Direttore: Prof. C. AMBROSETTO

Considerazioni cliniche e R.E.G.
su un recente derivato antiserotoninico (UML-491)
ad azione profilattica nella emicrania

GIAN GIUSEPPE REBUCCI - GIORGIO COCCAGNA

Trovare l'accordo sul problema eziopatogenetico dell'emicrania e, di riflesso, sui presidi terapeutici da attuare nei pazienti portatori di questa affezione, è impresa assai ardua, in quanto i fattori che attualmente vengono ritenuti responsabili dell'insorgenza dell'accesso sono molteplici (di natura allergica, neurogena, vascolare, endocrina e non ultimi quelli collegati con il terreno costituzionale, il fattore ereditario, ecc.) tutti potenzialmente da considerare, in mancanza di conoscenze precise, di uguale valore.

Una nozione generalmente ammessa è la stretta interdipendenza dell'attacco emicranico con condizioni di alterata vasomotricità del segmento cefalico. Queste modificazioni emodinamiche sono tra gli elementi meglio documentabili durante lo svolgersi della crisi, sia per i rilievi obbiettivi che spesso è dato di riscontrare, sia per la possibilità di registrare tali variazioni a mezzo di particolari tecniche sussidiarie (quali la reoencefalografia, la registrazione dei polsi temporali, l'esame del fundus, le indagini sulle variazioni della pressione liquorale, ecc.).

Classicamente il periodo accessuale è distinto in due fasi delle quali la prima, prodromica, caratterizzata da intensa vasocostrizione distrettuale (che secondo ALAJOUANINE e THUREL sarebbe limitata alle arterie corticali), la seconda da un'altrettanto netta vasodilatazione post-ischemica. A questa seconda fase sarebbe da ricondursi la sintomatologia dolorosa, per eccessiva distensione dei vasi meningoencefalici.

Secondo la maggioranza degli AA., specie americani, la emicrania sarebbe dunque da considerarsi come « una grande

crisi vascolare » (WOLFF). Tuttavia, il punto che resta oscuro è il meccanismo di partenza, cui si deve l'insorgenza di queste modificazioni del circolo endocranico. E' evidente che il sistema nervoso vegetativo ha un ruolo importante, ma in quale maniera esso intervenga e se rappresenti il movente primario è ancora difficile da stabilirsi. Il suo intervento dovrebbe essere comunque indiretto, di mediazione chimica, in quanto la sede primitivamente coinvolta nella burrasca emodinamica è da ricercarsi nel distretto metarteriolare e capillare che, come è noto, è sprovvisto d'innervazione propria, ma regolato esclusivamente da molteplici meccanismi di ordine biochimico. Questa ultima considerazione ha portato ad un complesso di ricerche atte a studiare le proprietà dei vari principi biologici che, per essere normalmente presenti nell'organismo ed intervenire nella regolazione metabolica del distretto cerebrale, potrebbero partecipare, o forse condizionare, il complesso delle modificazioni somatopsichiche che vengono a crearsi al momento della crisi emicranica.

Tra le varie sostanze che han dimostrato di possedere tali requisiti — quali l'istamina, la serotonina, la nor-adrenalina, la bradichinina — il composto su cui si è polarizzato il maggiore interesse — benchè l'effettivo ruolo di esso nel provocare la crisi emicranica non sia stato ancora dimostrato e anzi, del tutto recentemente sia stato posto in discussione da qualche A. (KIMBALL e coll., FRIEDMAN e LOSIN) — è rappresentato dalla serotonina, sia per la sua elevata rappresentazione nel tessuto cerebrale, sia perchè le sue caratteristiche farmacologiche potrebbero ben spiegare i vari momenti patogenetici dell'attacco emicranico. Infatti le sue proprietà fondamentali, descritte da vari AA., tra i quali vogliamo segnalare SICUTERI, CERLETTI e BUSCAINO G. A., possono essere così sintetizzate:

1) azione vasocostrittrice che si esplica nell'uomo a livello capillare-venoso;

2) azione permeabilizzante e quindi edemigena;

3) azione antidiuretica;

4) azione algogena, che si è potuta precisare di origine arteriosa;

5) azione sulla funzione nervosa, nel senso di un effetto trofotropico che si esplica soprattutto a livello diencefalico ed è responsabile di un controllo inibitore della sfera timico-emotiva;

6) in eccesso di serotonina, aumento nell'escrezione urinaria del proprio catabolita.

Orbene, questi effetti della serotonina sono gli stessi che ritroviamo in gran parte tra i fattori di maggiore significatività dell'accesso emicranico: così la vasocostrizione, la fase edemigena ed algogena, la componente antidiuretica e persino lo aumento del catabolita urinario della serotonina sono dimostrabili durante la crisi.

Si è quindi ammesso che un ruolo certamente importante debba essere sostenuto, nella genesi dell'emigrania, da un alterato equilibrio del metabolismo serotoninico (SICUTERI ed altri). Per avvalorare questa ipotesi, si è cercato di studiare gli effetti di quei farmaci che dispongono di proprietà antagoniste alla serotonina, primi tra tutti i derivati dell'acido lisergico, alcuni dei quali già ampiamente usati in campo di cefalee vasomotorie. Uno di essi, in particolare, ottenuto dalla metilazione della butanolamide dell'acido lisergico, ha rivelato proprietà di particolare interesse, caratterizzate da un lato da un effetto antiserotoninico particolarmente attivo, dall'altro da una sensibile riduzione della tossicità, dell'azione uterotonica e vasocostrittrice, dell'influenza sul sistema nervoso rispetto agli altri derivati non metilati (CERLETTI, 1960).

Lo studio farmacologico di questo prodotto (denominato UML-491) (*) è stato ampiamente svolto nei lavori di CERLETTI e SICUTERI, ai quali rimandiamo per più approfondite precisazioni. I primi risultati ottenuti in patologia umana sembrano confermare la sua validità quale fattore antiemicranico tipico, capace di bloccare, come vedremo, un momento patogenetico della fase preparatoria dell'accesso, sostenuto da una più o meno brusca modificazione del ricambio serotoninico.

Lo scopo che ci siamo proposti è stato quello di saggiare in campo clinico la specificità dell'azione farmacologica dello UML-491, trattando, accanto ad un gruppo di soggetti con cefalee sicuramente di origine vasomotoria, altri casi in cui le caratteristiche eziopatogenetiche degli accessi dolorosi erano meno definibili. Lo studio è stato corredato da esami reografici seriati, così da cogliere, insieme alle condizioni di base del circolo endocranico, eventuali modificazioni della vasoregolazione cerebrale che potessero determinarsi durante il trattamento.

(*) Ringraziamo la Sandoz che ci ha fornito campioni del preparato (Deserril) per le nostre ricerche.

CONTRIBUTO PERSONALE

Abbiamo seguito 50 pazienti affetti da cefalea durante un trattamento più o meno protratto (dai 4 agli 8 mesi) con UML-491 (Deserril). Di questi 50 pazienti, 28 erano affetti da accessi emicranici tipici (periodici, ad insorgenza lateralizzata, preceduta dai caratteristici segni prodromici sensoriali o psichici ed accompagnati da nausea o vomito); 13 lamentavano cefalalgie tipo Horton (*), e 9 pazienti, pur presentando cefalee con qualche carattere emicranico, mostravano soprattutto una palese sovrastruttura di ordine nevrosico.

I soggetti esaminati, quasi tutti di sesso femminile, avevano un'età oscillante dai 22 ai 50 anni.

La maggior parte di questi casi è stata controllata periodicamente mediante traccianti reografici seriati praticati prima e dopo l'istituzione della terapia; in molti la registrazione venne effettuata al di fuori e durante la crisi cefalalgica.

Tutti i soggetti sono stati trattati con dosi iniziali di 4 confetti (4 mg) pro die, suddivisi in due somministrazioni preferibilmente dopo i pasti. Ottenuto il primo risultato (in genere dopo 20-40 giorni) le dosi venivano gradualmente ridotte sino ad una somministrazione quotidiana di un confetto (1 mg) come mantenimento.

In un terzo circa di tutti i soggetti trattati si ebbero effetti collaterali, di solito di modesta entità, costituiti da nausea e malessere generale o, più raramente, da un certo grado di agitazione o di euforia o, ancora, da una sensazione mal definibile di « sentirsi stranamente diversi dal solito ». In ogni caso gli effetti collaterali non hanno pregiudicato il proseguimento della terapia, data la loro tendenza a diradarsi ed infine a scomparire. In un caso la cura fu protratta durante tutto il periodo di gravidanza senza che si avesse alcun disturbo particolare. In un altro caso, dopo una prima somministrazione, si ebbe forte malessere generale e parestesie ai 4 arti seguite da fugaci diminuzioni di forza agli arti di ds.; la paziente, che era affetta da « anxietas tibiaryum », volle interrompere immediatamente la cura, nonostante tale sintomatologia si fosse risolta prontamente.

Venendo ora ai risultati terapeutici, si può dire in sintesi che, dei 28 pazienti affetti da tipici accessi emicranici, 5 hanno visto scomparire in breve tempo e totalmente il loro disturbo; 13 hanno notato un netto miglioramento, sia nel senso di una riduzione nella intensità degli attacchi, sia nel senso di un loro distanziamento nel tempo; altri 6 pazienti avvertirono benefici più modesti; infine nei rimanenti 4 soggetti il risultato fu scarso o nullo. In 2 casi in cui gli accessi emicranici erano frequentissimi e particolarmente violenti in coincidenza dei periodi mestruali, i risultati furono senz'altro brillanti.

(*) Cefalea ritenuta di origine istaminica, caratterizzata da crisi che interessano un emicranio e si accompagnano a netti segni vasomotori a carico del viso, con rossore, lacrimazione, rinorrea.

Dei 13 pazienti affetti da cefalea di Horton, la positività dell'effetto farmacologico fu solamente parziale o temporanea, in quanto 3 di essi hanno notato esclusivamente un diradamento delle crisi e 6 hanno avuto un vantaggio iniziale, peraltro con tendenza a perdersi nel tempo.

Nel gruppo dei pazienti infine in cui la cefalea, pur con qualche caratteristica emicranica, era condizionata da elementi nevrosici, i risultati sono stati alquanto scarsi, essendosi ottenuta una risposta discreta

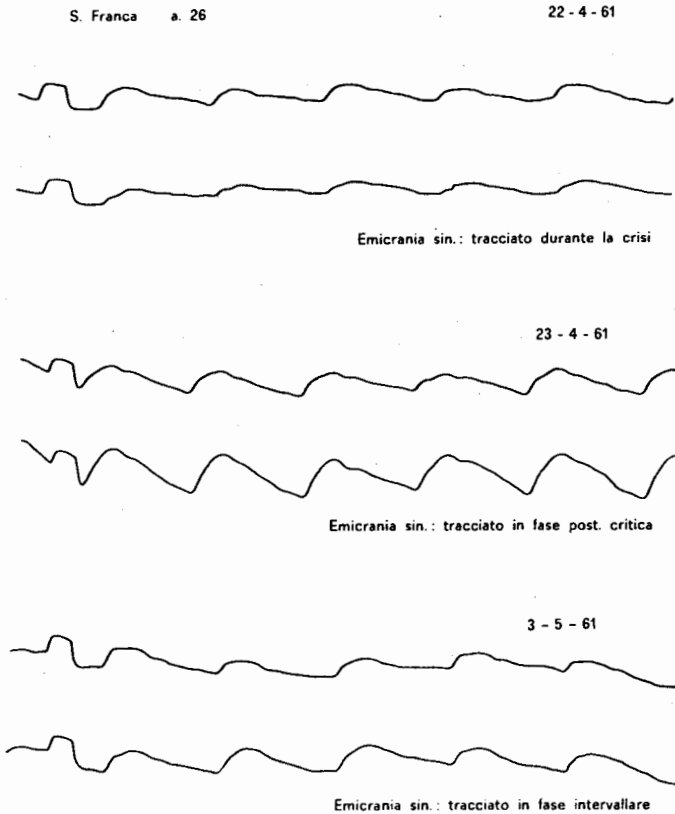


FIG. 1.

e costante, con persistente diradamento degli episodi dolorosi, in un solo caso.

31 dei 50 pazienti sono stati sottoposti a ripetuti esami reoencefalografici, praticati prima (nel periodo interaccessuale o, più raramente, durante l'attacco cefalalgico) e dopo il trattamento con UML-491.

Nei soggetti emicranici, in cui — come uno di noi ha ripetutamente segnalato — il tracciato REG si caratterizza, se praticato durante la crisi,

per una sensibile iposfigmia omolaterale alla sede della sintomatologia dolorosa e, al contrario, per un evidente aumento dell'ampiezza sfigmica allorchè la registrazione venga effettuata nel periodo intervallare o, ancor meglio, durante la fase post-critica (fig. 1), il trattamento con UML-491 non ha condotto a costanti e vistose variazioni della curva reografica. Si è però potuto notare che l'aumento di ampiezza sfigmica del periodo interaccensuale raggiunge e mantiene dei valori più alti rispetto a quelli rilevati, nei corrispondenti periodi, prima della cura (fig. 2).

S. Franca a. 26

28 - 6 - 61



Emicrania sin.: tracciato dopo terapia con UML - 491

FIG. 2.

F. Alberto a. 34

28 - 12 - 61



Cefalea di Horton ds.

FIG. 3.

F. Alberto a. 34

1 - 2 - 62



Cefalea di Horton ds: tracciato dopo UML - 491

FIG. 4.

Nelle cefalee vascolari tipo Horton, dove l'aumento di sfigmicità, seppur di diverso grado, costituisce l'aspetto più tipico della forma morbosa sia nel periodo intervallare che durante l'episodio doloroso (fig. 3), abbiamo visto, dopo il trattamento, una certa tendenza alla riduzione dell'ampiezza sfigmica, specie in quei casi in cui il farmaco aveva portato a qualche risultato (fig. 4).

Nelle cefalee su basi nevrotiche la reografia cranica, precedentemente priva di rilievi particolari, non è stata per nulla modificata dal trattamento.

COMMENTO

I dati riportati ed i risultati da noi ottenuti con il trattamento antiserotoninico mediante UML-491, posti a confronto con quelli segnalati dagli AA. che si sono occupati dell'argomento (SICUTERI, FRIEDMAN e LOSIN, DALESSIO e coll.), non portano a considerazioni conclusive sostanzialmente diverse.

Nelle *emicranie* con carattere di tipicità l'efficacia profilattica del farmaco non è da porsi in discussione: se qualche soggetto ha dimostrato una certa refrattarietà al medicamento, la maggior parte dei pazienti ne ha tratto un beneficio evidente dopo un periodo di somministrazione anche breve, beneficio che si è mantenuto nonostante la riduzione graduale del dosaggio a livelli minimi.

Che il farmaco possieda un effetto che si svolge prevalentemente a livello tissutale, dove avvengono gli interscambi umorali tra il sistema metarteriolo-capillare ed il parenchima cerebrale, sembra essere convalidato dalla constatazione che i risultati più brillanti sono stati conseguiti su pazienti, nei quali una particolare situazione endocrino-umorale, accompagnata da un aumento della permeabilizzazione capillare ed edema — come anche rilievi obiettivi caratteristici hanno permesso di rilevare (edema palpebrale, mucoso, ecc.) — era sicuramente alla base del meccanismo emicranico, come nel caso di due donne in cui gli accessi cefalalgici si presentavano in stretta correlazione con lo svolgersi del ciclo mestruale.

Nei soggetti con *cefalee tipo Horton* l'effetto terapeutico dell'UML-491 è stato meno convincente e costante; a differenza di ciò che ha segnalato SICUTERI, non abbiamo notato risultati così soddisfacenti come quelli ottenuti nel precedente gruppo di malati. Se inizialmente si è potuto vedere, in una buona percentuale di casi, un certo beneficio, questo ha spesso avuto la tendenza a dileguarsi nel tempo.

Infine, nelle forme di cefalee a prevalente impronta psicogenetica, l'azione farmacologica dell'UML-491 non si è dimostrata di grado tale da influenzare in modo palese il decorso dell'affezione. Questo fatto era del resto ampiamente preventivato, visto che il meccanismo capace di determinare tali particolari sindromi dolorose del capo si avvale di fattori ben

diversi rispetto a quelli che intervengono nelle cefalee vasomotorie.

Circa gli effetti collaterali cui questo prodotto può dar luogo (consistenti, come si è detto, in nausea, modificazioni del tono dell'umore, più raramente senso di estraneità, ecc.), essi si sono precisati di scarsa entità e comunque tali da non consigliare in genere l'interruzione della terapia, data la loro tendenza a scomparire col prosieguo della cura. Circa la possibilità d'insorgenza di fatti asfittici agli arti e di segni d'ischemia in seno al muscolo cardiaco, rilevata da alcuni AA. (FRIEDMAN e LOSIN, DALESSIO e coll.), noi non abbiamo notato una analoga sintomatologia di qualche significato, se si esclude il caso di una paziente che accusò intensi formicolii agli arti dopo la prima somministrazione del medicamento; il disturbo, che dipende verosimilmente da una particolare sensibilità individuale, ha avuto peraltro il carattere di pronta reversibilità con la sospensione della cura. Giova infine ricordare come il farmaco sia stato assunto da una nostra paziente durante tutto il periodo di gestazione senza alcun inconveniente, il che conforterebbe i dati sperimentali di CERLETTI ed altri circa la scarsa influenza del prodotto sulla muscolatura uterina, rispetto agli altri derivati della stessa serie.

Circa i rilievi reografici che, a quanto ci consta, non sono stati ancora riportati da alcuni AA., essi, in linea di massima, sembrano confermare lo scarso effetto diretto del farmaco sul circolo cerebrale (come testimonia l'assenza di modificazioni della curva reografica dopo il trattamento farmacologico nei casi in cui non si erano potuti evidenziare disordini vasomotori). Tuttavia un attento studio comparativo dei tracciati REG di pazienti con cefalee più tipicamente vascolari, praticati prima e dopo la terapia con UML-491, ci ha permesso di ricavare dati di un certo interesse. Così nelle cefalee di tipo emicranico, si è potuto vedere che, dopo la cura, l'onda sfigmica derivata dall'emilato, già sede della sintomatologia algica, presenta un costante e persistente aumento di ampiezza; mentre, nelle cefalee tipo Horton, si è osservato — all'opposto — una tendenza alla riduzione di altezza della curva stessa.

Interpretare questi diversi comportamenti nell'ambito delle turbe della vasoregolazione cerebrale rispetto all'azione farmacologica dell'UML-491, non è certamente compito agevole, soprattutto se si considera che lo stesso metodo REG dà risultati che potrebbero definirsi paradossali nei riguardi di ciò che comunemente si ritiene essere la caratteristica degli accessi

vasomotori, specie emicranici. Infatti, mentre durante tutto il periodo della crisi ci si dovrebbe attendere un aumento della ampiezza sfigmica sostenuto dall'atonia delle pareti arteriose (atonia che sarebbe la responsabile del dolore), vediamo che il tracciato REG dimostra costantemente una riduzione della sfigmaticità dell'albero arterioso del lato interessato, che va man mano attenuandosi per poi trasformarsi in una più o meno netta ipersfigmia *solo* allorchè l'accesso doloroso si è dileguato da qualche tempo.

Comunque la ripetuta constatazione di un chiaro aumento dell'ampiezza sfigmica durante il trattamento farmacologico, aumento del tutto analogo a quello riscontrabile durante il periodo post-critico, ci induce a ritenere che l'UML-491 possa in qualche modo riprodurre quelle condizioni emodinamiche che solitamente si verificano al termine dell'accesso emicranico per uno spontaneo « esaurimento del potenziale emicraniogeno » (SICUTERI), conducendo, in ultime analisi, ad una fase refrattaria nella quale è impossibile provocare farmacologicamente la crisi stessa (GREPPI).

Verosimilmente il blocco di quei fattori di ordine biochimico-umorale che intervengono nello scatenamento dell'accesso porta al mantenimento di una condizione emodinamica per così dire di « difesa », che è del tutto opposta a quella che si verifica durante lo svolgimento dell'emicrania.

Per quanto riguarda le crisi di cefalea tipo Horton, nelle quali normalmente il tracciato REG conferma i presupposti teorici di una intensa vasodilatazione del distretto interessato, il riscontro di una riduzione di tale atteggiamento ipersfigmico durante terapia con UML-491, è di significato più incerto. Questo diverso comportamento ci sembra tuttavia possa essere spiegato o sulla base di un effettivo controllo esercitato dal farmaco sui centri vasoregolatori (azione segnalata da DALESSIO e coll. e CERLETTI sui riflessi vasomotori scatenati dalla chiusura della carotide), oppure per l'intervento di modificazioni di ordine biochimico intese ad ostacolare la liberazione d'istamina che, come è noto, rappresenta la sostanza cui è legato il determinarsi di questo gruppo di affezioni. Il fatto che « la liberazione di serotonina rappresenti un tempo intermedio per la successiva liberazione d'istamina » (SICUTERI), dà maggior significato a quest'ultima ipotesi, anche se il risultato finale dell'intervento dell'UML-491 sembra essere in questo caso — almeno da un punto di vista reografico — opposto rispetto a quello che è dato di osservare nelle crisi emicraniche.

CONCLUSIONI

Per concludere, i risultati ottenuti con l'UML-491 (DESERRIL) dimostrano l'efficacia del farmaco nei riguardi delle cefalee vasomotorie in genere e dell'emicrania in particolare e, di riflesso, stanno a testimoniare l'importanza dei fattori biochimici — verosimilmente collegati con un'abnorme liberazione di serotonina — nella genesi dell'accesso emicranico.

Come i rilievi comparativi offertici da numerose registrazioni reoencefalografiche fanno notare, l'azione di questo composto antiserotoninico non sembra esplicarsi esclusivamente a livello metarteriolo-capillare e tissurale, essendo essa in grado di condizionare delle variazioni nell'atteggiamento vasomotorio del circolo endocranico, variazioni che potrebbero avere il significato di una nuova condizione emodinamica, forse meglio adeguata ad opporsi ai meccanismi che intervengono all'atto della crisi.

RIASSUNTO

Gli AA., dopo una breve premessa sul problema patogenetico dell'emicrania alla luce delle nuove concezioni riguardanti l'intervento di fattori di ordine biochimico, passano a considerare i risultati terapeutici ottenuti mediante trattamento con UML-491 (Deserril) in 50 pazienti cefalalgici di cui 28 emicranici, 13 affetti da cefalea di Horton e i rimanenti sofferenti di forme sostenute precipuamente da condizioni nevrosiche.

Lo studio è stato completato in 31 pazienti da ripetute registrazioni REG praticate in vari momenti (sotto crisi, in fase post-critica, nei periodi intervallari e dopo trattamento terapeutico). L'esame dei tracciati porta a concludere che il farmaco in questione, pur agendo prevalentemente ad un livello biochimico, sembra anche in grado di determinare una « sistemazione » emodinamica che si potrebbe definire di difesa, opposta cioè a quella che si riscontra all'atto del verificarsi della crisi stessa.

RÉSUMÉ

Après des considérations sur le problème de la pathogenèse de la migraine, qui tient compte des nouvelles conceptions concernant l'intervention de facteurs biochimiques, les auteurs exposent leurs résultats par le traitement avec UML 491 (Deserril) de 50 cas de céphalée (28 cas de migraine, 13 cas de céphalée de Horton, et les autres cas avec céphalée sur base névrotique).

Cette étude clinique a été complétée, en 31 cas, par des registrations rhéo-encéphalographiques, qui ont été répétées dans plusieurs conditions (dans la crise de céphalée, après la crise, dans l'intervalle entre les crises, et après le traitement). L'analyse des tracés ferait conclure que le médicament en question, bien qu'il agit surtout à un niveau biochimique, peut aussi produire une « systémation » hemodynamique que l'on pourrait appeler « de défense », c.à.d. opposée à celle démontrable pendant la crise même.

S U M M A R Y

The authors consider the problem of the pathogenesis of the migraine, including the new conceptions about the intervention of biochemical factors. They expose afterwards their results by the treatment with UML 491 (Deserril) of 50 cases of headache (28 cases of migraine, 13 cases of Horton syndrome, and the other cases with headache on neurotic basis).

This clinical study was completed, in 31 cases, by rheoencephalographic registrations, which were repeated in various conditions (during the attack of headache, after the attack, in the interval among the attacks, and after the treatment). This study should give the conclusion that this drug, though acting at a mainly biochemical level, may also produce an hemodynamic « settlement » which could be defined « of self-defense », that is opposite to that occurring during the attack.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Nach einer kurzen Einleitung mit Bezug auf das pathogenetische Problem der Migräne im Lichte der neuen Auffassungen hinsichtlich der Intervention von biochemischen Faktoren, verbreiten sich die Autoren über die durch Behandlung mit UML 491 (Deserril) bei 50 Patienten erzielten Resultate, von denen 28 Fälle Migräne, 13 Fälle « Horton headache », und die übrigen Fälle Formen aufwiesen, die im wesentlichen durch Neurose verursacht waren.

Bei 31 Patienten waren auch reoencefalographische Registrationen gemacht worden in verschiedenen Zuständen (in Krise, in Nachkrise, in den Zwischenperioden, und nach der therapeutischen Behandlung).

Die Prüfung der Kurven zeigt, dass das besagte Heilmittel, obwohl es speziell in biochemischer Hinsicht agiert, auch in der Lage zu sein scheint, einen « hämodynamischen » Zustand herbeizuführen, den man als « Verteidigungszustand », d.h. das Gegenteil desjenigen Zustandes, den man im Moment der Krise vorfindet, bezeichnen könnte.

BIBLIOGRAFIA

- CERLETTI A. — Attivatori e antagonisti della serotonina. Relaz. alla Settimana Medica Fiorentina, Firenze, 23-28 maggio 1960.
- CERLETTI A. — Studies on a new potent antagonist of 5-hydroxytryptamine. *Excepta Medica. Atti 3° Congr. Int. All. C* 82, 1958.
- DALESSIO J. D., CAMP W. A., GOODELL H., CHAPMAN L. F., ZILELI T., RAMOS A. O., EHRLICH R., FORTUIN F., CATTELL MC. K. e WOLFF H. G. — Studies on Headache, *World Neurol.*, 1, 66/71, 1962.
- DALESSIO D. J., CAMP W. A., GOODELL H. e WOLFF H. G. — Studies on Headache. *Arch. Neurol.*, 4, 235, 1961.
- FRIEDMAN A. P. e LOSIN S. — Evaluation of UML-491 in the treatment of vascular Headaches. *Arch. Neurol.*, 4, 241, 1961.
- GENTILI C., LUGARESÌ E. e REBUCCI G. G. — Il contributo della reografia allo studio della emodinamica cerebrale (Nota preliminare). *Giorn. Psichiat. e Neuropatol.*, fasc. III, 3° trimestre, 1960.
- GENTILI C., LUGARESÌ E. e REBUCCI G. G. — Il contributo della reografia allo studio delle vascolopatie cerebrali. *Riv. Sper. di Fren.*, 84, 1960.
- GREPPI E. — Migraine Ground. *Int. Arch. Allergy*, 7, 305, 1955.
- BUSCAINO G. A. — Serotonina in psichiatria. Atti Settim. Med. Fiorentina. IX Congr. Naz. Gerontol. Firenze, 23-28 maggio 1960.
- GREPPI E. — Le cefalee vascolari tradotte nella clinica. Atti I Simp. sulla fisiopatologia del circolo cefalico.
- SICUTERI F. — Prospettive biochimiche nell'emigrania. *Gazzetta Sanitaria*, 6, 1961.
- SICUTERI F. — Introduzione degli antiserotoninici in terapia. *Clin. Ter.*, 21, 4, 394, 1961.
- WOLFF H. G. — Meccanismi algogeni e cefalea. *Triangolo*, 2, 41, 1955.
- WOLFF H. G. — Headache and other Head Pain. Oxford Univ. Press., New York, 1948.
- KIMBALL R. W., FRIEDMAN A. P. e VALLEJO E. — Effect of serotonin in migraine patients. *Neurology*, 10/2, 107-111, 1960.