Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI XXXI, knj. 12.

Grin, Ernest

1966

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/60a95f89-de4e-4373-a768-3d02caca85d9

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XXXI

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

KNJIGA 12.

ANU BiH АНУ БиХ

Urednik
ERNEST GRIN,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

SARAJEVO
1966

DUBRAVKA POTKONJAK, JOSIP BORAS i PAVEL ŠTERN

MEHANIZAM TREMORA UZROKOVANOG HOLINESTERAZNIM OTROVIMA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka, održanoj 15. VI 1967. god.)

Rad na ovoj problematici imao je za nas teoretski i praktički karakter, jer smo očekivali da ćemo tako dobiti odgovor na pitanje koje regije nervnog sistema su odgovorne za izgled kliničke slike u momentu trovanja holinesteraznim otrovima ili u toku terapije, a koji simptomi idu na račun perifernih zbivanja. Smatrali smo da ćemo odgovor na ovo pitanje dobiti najlakše praćenjem najvažnijih i najupadljivih simptoma kliničke slike trovanja holinesteraznim otrovima i utvrđivanjem centralnog ili perifernog porijekla tih simptoma. Pošto je statički tremor jedan od glavnih kliničkih simptoma trovanja holinesteraznim reverzibilnim ili ireverzibilnim otrovima i kod ljudi i kod životinja, mi smo u našim eksperimentima pokušali da utvrdimo da li je tremor izazvan holinesteraznim otrovima centralnog ili perifernog, ili centralnog i perifernog porijekla i da li davanje pojedinih antiholinergika u određene regije CNS može da smanji ili pojača izazvani tremor. Osim toga, odgovor na ovo pitanje može nam dati smjernice koje ćemo holinolitika, ona sa više centralnim ili sa jače izraženim perifernim djelovanjem, preferirati u slučaju trovanja sa holinesteraznim otrovima.

Mi ne bismo postavljali pitanje porijekla tremora, tj. da li je on centralnog ili perifernog porijekla, ili su možda obadvije komponente došle do izražaja, da nije već davno poznato da i ireverzibilni holinesterazni otrovi prodiru u CNS. Doduše, prodiranje ovih otrova kroz hemoencefalnu barijeru je selektivno. Pojedini od tih otrova ulaze samo u određene regije CNS. Tako su za armin, kojim mi najviše radimo na našem Institutu, Rosić i Milošević[1] mogli pokazati da prodire kroz hemoencefalnu barijeru, a još ranije je to isto pokazao Smusin[2]. Ovdje je interesantno spomenuti da i PAM-2 prodire kroz hemoencefalnu barijeru, ali isto samo u određene regije[3].

Potkonjak i Bošković[4] su već opisali da neki tercijerni holinolitici (Benaktizin) i neki nikotinolitici (Caramifen) pokazuju dobar zaštitni efekt na miševima zatrovanim arminom, a kvarterni holinolitici, kao, na primjer, metil skopolamin-bromid ili butil-skopolamin-bromid zaštićuju slabije. To isto smo mogli opaziti i za metil-atropin sulfat. Isto tako je poznato da, na primjer, ponalid zaštićuje miša od tremorinskog

tremora[5], a on je izraziti centralni holinolitik. Ovaj isti spoj vrlo slabo djeluje na tremor izazvan neostigminom[6].

Poznato je da je globus pallidus (GP) ona formacija u CNS koja je odgovorna za postanak statičkog tremora parkinsonskog tipa. Pakkenberg[7] je čak našao histološkim ispitivanjem da GP kod ljudi umrlih od Parkinsonove bolesti pokazuje sliku hiperaktiviteta. Isto tako, zna se danas da koagulacija ove regije kod ljudi[8] i životinja[9] dovodi do kliničkog poboljšanja Parkinsonove bolesti sa nestankom tremora, akinezije i rigiditeta.

Mi smo mogli pokazati da trajna infuzija acetilholina u GP štakora izaziva statički tremor[10]. Isto tako, mi smo mogli pokazati da injekcija oxotremorina u GP štakora sa jedne strane dovodi do statičkog tremora kontralateralno. Ovaj eksperiment sa oxotremorinom značajan je zbog toga što su Holmstedt i saradnici[11], te Pepeu[12] mogli pokazati da oxotremorin povećava količinu acetilholina u CNS i da se ovo povećanje može prethodnim davanjem atropina smanjiti. Budući da i holinesterazni otrovi dovode do akumulacije acetilholina u CNS, moramo pretpostaviti da se u CNS odigravaju analogni procesi kao i kod tremorinskog tremora.

METODIKA

Sve pokuse vršili smo na albino štakorima oba spola težine 130—160 g. Tremor smo izazivali pomoću organofosfornih spojeva armina i amitona.

Da bismo utvrdili da li je tremor centralnog porijekla, davali smo navedene supstance direktno u GP pomoću jednog stereotaktičkog aparata[13], Clarkovom i Horsleyovom metodom, služeći se koordinatama Van de Grootovog atlasa[14]. Ove supstance davali smo u količinama od 0,001—0,003 ccm (1—3 mm^3) u koncentracijama od 0,05—9 γ (0,05; 0,15; 0,2; 0,6; 1,0; 3,0 i 9,0) za armin, što odgovara dozama od 0,5; 2, 10 i 30 mg/kg armina. Amiton smo davali u koncentracijama od 7,5—90 γ (7,5; 15; 30; 40 i 90), što odgovara dozama od 75, 150 i 300 mg/kg amitona. Originalni armin je otapan u propilen-glikolu, a potrebna razrjeđenja pravljena su sa destilovanom vodom. Amiton je otapan u destilovanoj vodi. Uz to smo jednoj grupi životinja u eterskoj narkozi izvršili presijecanje kičmene moždine u visini lumbalnog dijela kičme i posmatrali da li se tremor razvija i ispod prereza kičmene moždine. Štakori su uzeti ponovo u eksperiment 4—5 dana poslije presijecanja medulle spinalis kada su se vratili spinalni refleksi.

Za utvrđivanje perifernog karaktera statičkog tremora životinjama je 24 časa ranije presijecan u eterskoj narkozi m. ischiadicus samo sa jedne strane, a sutradan je istim životinjama davano pola jedne smrtne doze armina, što odgovara dozi od 0,25 mg/kg armina. Armin je davan s. c. u količini 0,5 ml/100 g težine tijela.

Da bismo utvrdili da li davanje nekih antiholinergika u određene regije CNS može da izazove smanjenje ili pojačanje tremora, mi smo aplicirali direktno u GP, nucleus caudatus (NC) i nucleus ventralis lateralis thalami (NVT) već spomenutom stereotaktičkom metodom fiziološki rastvor natrijevog hlorida i otopine atropina i karamifena životinjama

kojima smo prethodno izazvali tremor s. c. davanjem 1/2 jedne srednje smrtne doze armina, što odgovara dozi od 0,07 mg/kg armina. Kada su se pojavili simptomi tremora, životinje su narkotizirane eterom i glava im je fiksirana u aparat za stereotaktičku operaciju. Operacija je izvedena što je moguće brže i u određeni nucleus injirana supstanca koju smo željeli da ispitamo. Kada se životinja probudila iz eterske narkoze, tremor je još uvijek trajao i mogli smo prosuditi da li se intenzitet tremora promijenio. Životinje koje su primile fiziološki rastvor natrijevog hlorida u navedene jezgre služile su kao kontrola grupama životinja koje su u iste jezgre primile otopine atropina i karamifena. Poslije ovih eksperimenata životinje su žrtvovane, mozak izvađen iz lubanje i na rezovima mozga makroskopski kontrolisano mjesto uboda.

Fiziološki rastvor natrijevog hlorida davan je direktno u spomenute jezgre, uvijek u istoj količini od 27 γ/0,003 ml, što odgovara originalnoj 0,9% otopini.

Atropin i karamifen davani su u ove jezgre u količinama od 15 i 30 γ/0,003 ml, što odgovara dozama od 50 i 100 mg/kg.

1/3 jedne smrtne doze armina davana je s. c. u količini 0,5 ml/100 g težine tijela. Životinje su posmatrane najmanje 3 sata, a povremeno kontrolisane do slijedećeg jutra.

REZULTATI

Tabela I

APLIKACIJA ARMINA RAZLIČITE KONCENTRACIJE U GLOBUS PALLIDUS ŠTAKORA

Regija aplikacije	Doza mg/kg γ/ml	Pojava tremora poslije davanja armina u GP	Preživjelo / Tretirano
Globus Pallidus	0,5 0,5 γ/0,001 ml	—	3/3
„	0,5 0,15 γ/0,003 ml	—	3/3
„	2,0 0,2 γ/0,001 ml	—	3/3
„	2,0 0,6 γ/0,003 ml	—	3/3
„	10,0 3,0 γ/0,001 ml	—	3/3
„	10,0 3,0 γ/0,003 ml	—	3/3
„	30,0 3,0 γ/0,001 ml	—	3/3
„	30,0 9,0 γ/0,003 ml	—	3/3

— = Tremor se nije pojavio.

Kako se vidi iz tabele I, nakon aplikacije 1 i 3 mm^3 navedenih doza 0,05; 0,15; 0,20; 0,60; 1; 3 i 9 γ armina direktno u GP sa obje strane, nijedna

životinja nije dobila tremor, niti bilo kakve druge znake trovanja arminom.

Tabela II
APLIKACIJA AMITONA RAZLIČITE KONCENTRACIJE U GLOBUS PALLIDUS ŠTAKORA

Regija aplikacije	Doza mg/kg γ/ml	Pojava tremora poslije davanja amitona u GP	Preživjelo / Tretirano
Globus Pallidus	300 90 γ/0,003 ml	++	0/3
„	150 45 γ/0,003 ml	++	0/3
„	300 30 γ/0,001 ml	++	0/3
„	150 15 γ/0,001 ml	++	0/3
„	75 15 γ/0,002 ml	++	0/3
„	75 7,5 γ/0,001 ml	++	3/3

++ = Tremor jakog intenziteta.

Kako se vidi iz tabele II, poslije davanja amitona u dozi 7,5 γ/1 mm³ u GP sa obje strane, sve životinje dobile su izraziti tremor cijelog tijela, koji je trajao nekoliko sati, a životinje su ostale žive i poslije 24 sata. Ostale koncentracije amitona od 15, 30, 45 i 90 γ u količinama 1, 2 i 3 mm³ obostrano u GP izazivali su kod životinja jak tremor cijelog tijela obično 5—30′ nakon davanja ove supstance i uginuće životinja prosječno 5—40′ poslije pojave tremora.

Tabela III
APLIKACIJA FIZIOLOŠKOG RASTVORA, ATROPINA ILI KARAMIFENA U GLOBUS PALLIDUS ŠTAKORA POSLIJE s. c. APLIKACIJE 1/3 JEDNE SMRTNE DOZE (0,5 mg/kg) ARMINA

Regija aplikacije	Supstanca	Doza mg/kg γ/ml	Nestanak tremora poslije davanja supstance u GP	Preživjelo / Tretirano
Globus Pallidus	Fiziološki rastvor	0,9 27 γ/0,003 ml	—	2/3
„	Atropin	30 15 γ/0,003 ml	—	3/3
„	„	100 30 γ/0,003 ml	—	2/3
„	Karamifen	50 15 γ/0,003 ml	—	0/3
„	„	100 30 γ/0,003 ml	—	0/3

— = Tremor se nije izgubio.

Kako se vidi iz tabele III, ni kod jedne grupe životinja s. c. izazvani arminski tremor nije se izgubio poslije davanja pomenutih supstanci u GP.

Tabela IV

APLIKACIJA FIZIOLOŠKOG RASTVORA, ATROPINA ILI KARAMIFENA U NUCLEUS CAUDATUS ŠTAKORA POSLIJE s. c. APLIKACIJE 1/3 JEDNE SMRTNE DOZE (0,5 mg/kg) ARMINA

Regija aplikacije	Supstanca	Doza mg/kg γ/ml	Nestanak tremora poslije davanja supstance u NC	Preživjelo / Tretirano
Nucleus caudatus	Fiziološki rastvor	27 γ/0,003 ml 0,9	—	0/3
„	Atropin	50 15 γ/0,003 ml	—	3/3
„	„	100 30 γ/0,003 ml	—	3/3
„	Karamifen	50 15 γ/0,003 ml	±	2/3
„	„	100 30 γ/0,003 ml	±	2/3

— = Tremor se nije izgubio;
± = Tremor se smanjio, ali se nije izgubio.

Kako se vidi iz tabele IV, ni kod jedne grupe životinja s. c. izazvani arminski tremor nije se izgubio poslije davanja spomenutih supstanci u nucleus caudatus, samo se poslije davanja karamifena u istu regiju tremor nešto smanjio.

Tabela V

APLIKACIJA FIZIOLOŠKOG RASTVORA, ATROPINA ILI KARAMIFENA U NUCLEUS VENTRALI LATERALIS THALAMI ŠTAKORA POSLIJE s. c. APLIKACIJE 1/3 JEDNE SMRTNE DOZE (0,5 mg/kg) ARMINA

Regija aplikacije	Supstanca	Doza mg/kg γ/ml	Nestanak tremora poslije davanja supstance u NVT	Preživjelo / Tretirano
Nucleus ventr. thalami	Fiziološki rastvor	27 γ/0,003 ml 0,9	—	3/3
„	Atropin	50 15 γ/0,003 ml	—	3/3
„	„	100 30 γ/0,003 ml	—	0/3
„	Karamifen	50 15 γ/0,003 ml	+	3/3
„	„	100 30 γ/0,003 ml	+	0/3

— = Tremor se nije izgubio;
+ = Tremor se izgubio.

Kako se vidi iz tabele V, s. c. izazvani arminski tremor nije se izgubio poslije davanja atropina u nucleus ventralis thalami lateralis, a izgubio se poslije davanja caramifena u istu jezgru.

Kod životinja kojima je 4—5 dana ranije presječena medulla spinalis, tremor je izazivan sa 0,25 mg/kg armina, što odgovara polovini jedne smrtne doze armina. Armin je davan s. c. Tremor se javio samo iznad presjeka kičmene moždine i trajao je oko 2 sata.

Kod životinja kojima je dan ranije presječen nervus ischiadicus samo sa jedne strane i onda dat armin u istoj dozi od 0,25 mg/kg s. c., nastupio je tremor cijelog tijela, — dakle, i na muskulaturi noge na kojoj je presječen nervus ischiadicus i trajao je oko dva sata.

DISKUSIJA

Činjenica da mi nismo uspjeli da dobijemo tremor nakon aplikacije armina direktno u GP u dozi od 9 γ, što je za GP koji ima svega 30—40 mm^3 zapremine enormna koncentracija, mogla bi se objasniti da je doza armina topivog u vodi koju smo mi mogli dati premala. Ovaj organofosforni spoj topiv je u vodi oko 0,3%, dok mu je topivost u propilen glikolu mnogo veća. Pošto mi potrebna razrjeđenja armina pravimo sa vodom, najveća koncentracija tako napravljenog armina bila je 3 γ u 1 mm^3, što odgovara dozi od 30 mg/kg. Nismo mogli dati originalni 20% rastvor armina u propilen glikolu (koji bi vjerovatno mogao izazvati tremor), jer propilen glikol nije mogao da prođe zbog viskoznosti kroz iglu stereotaktičkog aparata kojom se pristupa u GP.

Činjenica da smo uspjeli da dobijemo izraziti tremor sa manjom dozom od 7,5 γ/1 mm^3 amitona, koji je dobro topiv u vodi, kad smo ga dali u istu regiju, govori također o tome da armin vjerovatno zbog slabe topivosti nije mogao da izazove inhibiciju holinesteraze. Osim toga, ovaj eksperiment, nesumnjivo, govori i o centralnom porijeklu statičkog tremora koji izazivaju holinesterazni otrovi. Amiton, naime, isto prodire kroz hemoencefalnu barijeru, a dan s. c. također izaziva tremor[15].

Tremor koji smo dobili s. c. aplikacijom armina u dozi od 0,25 mg/kg poslije presijecanja kičmene moždine nije se razvio ispod prereza, vjerovatno zbog spastičke paralize, koja se pojavila na donjim ekstremitetima poslije presijecanja medulle spinalis. To isto su mogli opaziti na našem Institutu B l a ž e v i ć i saradnici[16] poslije davanja tremorina psima kod kojih je metodom Gelfana[17] izazvana spastička paraliza. Kod tih pasa tremor je bio vrlo slabo izražen, ali ako je spastička paraliza bila oslabljena pomoću mefenezina, tremorinski tremor došao je do punog izražaja. U eksperimentima na štakorima mi nismo davali mefenezin. Činjenica da se tremor javlja i na ekstremitetima na kojima presječen n. ischiadicus, poslije s. c. davanja armina, govori jasno i o perifernom porijeklu ovog statičkog tremora. Taj proces se odigrava uslijed nakupljanja acetilholina na motornoj ploči i može se kupirati pomoću kurarea.

Činjenica da poslije davanja rastvora atropina i karamifena direktno u GP štakora nije došlo do nestanka periferno izazvanog tremora pomoću 1/3 jedne smrtne doze s. c. datog armina — je vrlo interesantna i za periferne komponente tremora, kako se to, uostalom, može zaključiti

i iz već citiranog eksperimenta, gdje smo prerezali nervus ischiadicus. Nedavno su Holmstedt i Lundgren[18] pokazali da atropin može smanjiti količinu ACH u CNS samo ako se daje prije nego holinesterazni otrovi. Mislimo da time možemo dobro protumačiti i naše eksperimente. Oni su isto tako pokazali da atropin ne može ukloniti već jednom izazvane simptome tremora sa arminom, dok može ukloniti, ili barem smanjiti. simptome statičkog tremora izazvanog tremorinom. Sigurno je da je armin ušao i u corpus striatum i tamo izazvao inhibiciju holinesteraze. Spomenuli smo već da je to Smusin[2] mogao direktnim mjerenjem aktivnosti ovog fermenta u corpus striatum dokazati.

Kod drugih životinja, na primjer kod mačke, injekcija holemimetika u nucleus caudatus može također izazvati tremor[19]. Kod štakora to nije tako i zato mi i nismo pokušavali da dajemo armin ili amiton u ovu regiju. Poznato je, naime, da kod štakora nucleus caudatus nema ni inhibitorno ni ekscitatorno djelovanje na GP[20].

Mi ne možemo za sada rastumačiti kako to da aplikacija karamifena u nucleus ventralis lateralis thalami djeluje zaštitno. Mi znamo iz ranijih naših eksperimenata da infuzija acetilholina u ovu regiju izaziva tremor[10]. Vjerovatno su ovdje nikotinski receptori, budući da reagiraju na karamifen. Prekidanje sinapsa u ovoj regiji svakako prekida i impulse iz GP.

Podstaknuti nalazima Holmstedta i Lundgrena[18], mi smo nedavno izveli slijedeći eksperiment: Izazvali smo kod miševa sa ½ LD_{50} armina tremor. Iza toga dali smo 1. grupi takovih miševa, kad se već razvio tremor, 10 mg atropina ip. ili iv., a drugoj 10 mg/kg karamifena i. p. Atropin dan i. p. ili i. v. nije mogao smanjiti već izraženi tremor, dok ga je karamifen vrlo jako ublažio. Budući da mi nismo mjerili količinu acetilholina u mozgu naših pokusnih životinja iza karamifena, ne znamo da li je došlo do pada ACH iza tog nikotinolitika ili ne. Mi pretpostavljamo da jeste. Možda se jedan dio tih inhibitornih procesa odigrao baš u nucleus ventralis lateralis thalami. Ferrari i Gessa[21] pokazali su da antiparkinsonika (orphenadrin, parsidol, antipar) ne mogu spriječiti hipotermijsko djelovanje tremorina, dok atropin može. Oni govore o mogućnosti da postoje 2 mehanizma tremorina: jedan koji izaziva tremor i osjetljiv je na atropin i antiparkinsonika i drugi koji izaziva hipotermiju i neosjetljiv je na antiparkinsonika. Mi mislimo da bi se isto tako moglo govoriti o dva mehanizma djelovanja acetilholina: jednom — osjetljivom za atropin i drugom — osjetljivom za antiparkinsonika; ako je tako, vjerovatno se to odigrava u potpuno različitim regijama CNS. Holmstedt i Lundgren[81] su pokazali još nešto vanredno interesantno. Poznato je da barbiturati povećavaju količinu acetilholina u CNS[22]. Ovo povećanje nije se dalo sniziti atropinom, danim prije ili poslije barbiturata[18]. Ipak, vidimo da barbiturati, iako povisuju acetilholin u CNS, ne izazivaju tremor. Moramo očekivati da je i tu došlo do nakupljanja acetilholina u jednoj drugoj regiji, vjerovatno onoj koja nije odgovorna za postanak statičkog tremora.

Na osnovu ovih eksperimenata mislimo da možemo sa velikom vjerovatnošću zaključiti da je tremor izazvan inhibitorima holinesteraze, koji prodiru u CNS, i centralnog i perifernog porijekla. Iz ovih naših eksperimenata mislimo da možemo također zaključiti da je statički

tremor koji izaziva armin, odnosno amiton, stvarno statički tremor parkinsonskog tipa, jer lokalna aplikacija amitona u GP dovodi do statičkog tremora. Davanje amitona u GP dovodi do trajnog nakupljanja acetilholina u toj regiji i, prema tome, do hiperfunkcije GP. Mi smo u uvodu istakli da trajna infuzija acetilholina u GP dovodi do statičkog tremora[10]. Prema tome, statički tremor izazvan pomoću holinesteraznih otrova i to onih koji prodiru u CNS ili, bolje rečeno, u striatum, mogao bi se također upotrijebiti kao model za ispitivanje antiparkinsonskih supstanci, iako oxotremorin kao model ima prednost pred antiholinesteraznim otrovima upravo zato što ne inhibira holinesterazu[11]. Nije nam poznato iz literature da li je neko mjerio aktivitet holinesteraze u mozgu bolesnika umrlih od Parkinsonove bolesti.

Iz ovih eksperimenata moramo zaključiti da je povišenje acetilholina u CNS od osnovne važnosti za postanak statičkog tremora. Pilokarpin, primjerice, koji prodire u CNS ali ne izaziva povišenje acetilholina, ne izaziva ni statički tremor[18], iako je ova supstanca izraziti holinomimetik. Obrnuto, holinolitika su samo onda u stanju da spriječe tremor ako snizuju povećanu količinu acetilholina u CNS. U našim eksperimentima mislimo da je vrlo važan nalaz da karamifen sprečava tremor izazvan arminom ako se da u nucleus ventralis thalami. Postavlja se pitanje da li on ovdje ne snizuje acetilholin iako je dan iza armina. Ako se ova ista supstanca da u GP, nema efekta, kako smo već prije spomenuli. Svakako, mislimo da je to jedan doprinos više problemu terapije holinesteraznim otrovima.

АНУ БиХ АНУ БиХ

ZAKLJUČAK

Ispitivano je porijeklo tremora izazvanog arminom direktno davanjem holinesteraznih otrova u Globus pallidus štakora i s. c. davanjem istih otrova poslije presijecanja medulle spinalis i nervus ischiadicusa. Praćen je intenzitet periferno izazvanog arminskog tremora poslije davanja fiziološkog rastvora atropina i karamifena u globus pallidus, nucleus caudatus i nucleus ventralis lateralis thalami štakora.

Pokušano je rastumačiti porijeklo tremora izazvanog arminom, tj. da li je on centralne ili periferne genese. Eksperimenti govore u prilog i jedne i druge komponente.

DUBRAVKA POTKONJAK, JOSIP BORAS and PAVEL ŠTERN

MECHANISM OF THE TREMOR INDUCED BY ANTICHOLINESTERASE AGENTS

SUMMARY

The origin of tremor has been investigated by injecting anticholinesterase agents in globus pallidus and by its s. c. administration after cut through medulla spinalis.

The intensity of tremor produced by s. c. administerd armin and injected with physiol. saline in globus pallidus, nucleus caudatus and nucleus ventralis thalami has been compared by atropine and caramiphene treated rats.

It has been tried to explanie the origin of tremor by peripheral or central pathway. The resultes obtained indicate both components.

LITERATURA

1. Rosić N., Milošević M.: IV Kongres Jugoslavenskog društva za fiziologiju, Ljubljana (1965).
2. Smusin ?.: Farmakologija i toksikologija 3, 358 (1965).
3. Firmakr H., Barlow C. F., Roth L. J.: J. Pharmacol. exp. Therap. 145, 252 (1964).
4. Potkonjak D., Bošković B.: IV Kongres Jugoslovenskog društva za fiziologiju, Ljubljana (1965).
5. Taeschler M., Weidman H., Cerletti A.: Schweiz. Med. Wschr. 92, 1542 (1962).
6. Stern P.: Neobjavljeni rezultati.
7. Pachenberg H.: Acta Neurol. Scand. 39, suppl. 4 (1963).
8. Bucy P. C.: The neural mechanisms of athetosis and tremor. J. Neuropath. exp. Neurol. 1, 224 (1942).
9. Blažević A., Hadžović S., Stern P.: Jugoslav. Physiol. Pharmacol. Acta. Vol. 1. No. 1, 63 (1965).
10. Ruždić N., Stern P.: Med. Pharmacol. 14, 17 (1966).
11. Holmstedt B., Lundgren G., Sundwall A.: Life Science 10, 731 (1963).
12. Pepeu G.: Nature, Lond. 200, 895 (1963).
13. Breljaković A., Hadžović S., Stern P.: Z. med. Labortechnik, 5, 47 (1964).
14. van Groot J.: Verhandelingen der Koninklijke Nederlandse. Akademie van Wetenschappen, AFD, Naturkunde, Amsterdam, 52, 3 (1959).
15. Bošković B.: Usmeno saopštenje.
16. Blažević A., Hamamdžić M., Magazinović V., Stern P.: Int. J. Neuropharmacol. U štampi.
17. Gelfam S., Tarlov I.: Am. J. Physiol. 594 (1959).
18. Holmstedt B., Lundgren G.: Mechanisms of release of Biogenic Amines. 439, Pergamon Press (1966).
19. Connor J. D., Rossi G. V., Baker W. W.: Int. J. Neuropharmacol. 5, 207 (1966).
20. Munn. N. cit. prema Whittier J. R., Orr A.: Neurology., 12, 529 (1962).
21. Ferrari W., Gessa G. L.: Proceedings of the Second international Pharmacological Meeting. Vol. 2,105, Pergamon Press (1964).
22. Richter D., Crossland J.: Amer. J. Physiol. 159, 247 (1949).

ANU ВіН АНУ БиХ

ANU
BiH
АНУ
БиХ