

EFFECTUL IMPRAMINEI ASUPRA TULBURĂRILOR ELECTROCARDIOGRAFICE PROVOCATE DE IZOPRENALINĂ ȘI NORADRENALINĂ

dr. Margareta Fórika, dr. Gh. Feszt, dr. Erika Repolski

Imipramina (Antideprin^R) pe lângă acțiunea sa antidepresivă exercită o acțiune semnificativă asupra sistemului cardiovascular. Astfel ea produce hipotensiune pe cale centrală (23, 47), influențează contractilitatea miocardică, ritmul cardiac și circulația coronariană (8, 24, 48), în doze mari avind un efect toxic direct asupra miocardului (9). În această privință sînt importante și corelațiile imipraminei cu mediatorii simpatoadrenergici, ca interferența cu captarea tisulară a catecolaminelor (2, 19, 22) și — după doze mai mari — blocarea parțială a receptorilor adrenergici (50, 51). Datorită tocmai potențării unor efecte simpatoadrenergice, mulți autori consideră că imipramina ar fi contraindicată la hipertensivi și arterosclerotici (40), există însă și observații favorabile privind utilizarea ei în tratamentul anginei de piept (49).

Avînd în vedere discordanța dintre datele bibliografice, ne-am propus să urmărim experimental efectele cardiace ale imipraminei. Într-o lucrare anterioară am relatat că imipramina are o acțiune atenuată asupra semnelor electrocardiografice (ECG) ale insuficienței coronariene experimentale provocate cu vasopresină (14). În cercetările de față am studiat influența ei asupra tulburărilor ECG, induse de alte substanțe cu rol important în patologia cardiovasculară, catecolaminele, izoprenalina și noradrenalina.

Izoprenalina (IPN), activînd electiv receptorii beta-adrenergici dilată vasele, stimulează energetic cordul, crește nevoia de oxigen a miocardului, provoacă o hipoxie relativă, iar în doze corespunzătoare necroza miocardă (4, 6, 21, 27, 30, 31, 36, 39, 52, 53). După Rona și colab. (43) necroza este cea mai pronunțată după 48 de ore, fiind însoțită pe ECG de tulburări de repolarizare, care apar la ciine la 24 de ore după prima injecție de IPN. După Leszkovszky și Gál (30) iepurele și șobolanul se pretează de asemenea la studiul acestui model de insuficiență coronariană experimentală.

Noradrenalina (NA), care stimulează intens adrenoreceptorii de tip alfa și în mai mică măsură pe cei de tip beta, produce vasoconstricție, tulburări de ritm și de repolarizare pe ECG. În doze mari și NA are un efect cardiotoxic (3, 15, 16, 29, 34, 35, 41, 42, 44), dacă datorită acțiunii sale animalul nu sucumbă de edem pulmonar.

Deși modificarea acțiunii catecolaminelor este o proprietate farmacologică fundamentală a imipraminei (18), aspectele ECG ale acestor interacțiuni nu sînt pe deplin elucidate, ele fiind mai puțin cunoscute decît manifestările tensionale. În cercetările noastre efectuate pe iepuri și pisici am confruntat rezultatele ECG cu modificările tensiunii arteriale.

Material și metodă

1. *Experiențele cu izoprenalină* au fost efectuate pe 24 de iepuri și 10 pisici, cu greutatea corporală între 2,4—4,0 kg. Am înregistrat ECG-ul în derivațiile D₂ și V₄, cu un aparat Cardior. La iepuri am injectat hipodermic IPN în doză de 30—40 mg/kg corp, iar la pisici i.v. în doză de 4 mg/kg corp.

a) Am studiat efectul imipraminei asupra alterărilor cardiace izoprenalinice după metoda lui Leszkovszky și Gál (30) pe 20 de iepuri, injectînd animalelor izoprenalină (Novodrin^R) în două zile consecutive. Am tratat jumătate din lot cu

30 de minute înaintea administrării primei doze de IPN cu imipramină (Anti-deprin^R) în doză de 1 mg/kg corp, doză ce am administrat în continuare o dată pe zi, timp de 9 zile; lotul martor a primit paralel ser fiziologic.

În prima zi de experiență am înregistrat traseul ECG de fond, modificările produse după imipramină, respectiv placebo (ser fiziologic) și efectul IPN. Am stabilit deci modificările cauzate de IPN în raport cu traseul obținut după placebo, respectiv imipramină. Am controlat modificările ECG după 48 de ore de la prima doză de IPN și le-am urmărit în continuare la intervale de 1—2 zile, timp de 10 zile.

b) Paralel am studiat pe 4 iepuri narcotizați cu uretan etilic (1 g/kg corp i.v.), influența imipraminei asupra efectului tensional al IPN, folosind substanțele în aceleași doze ca și în experiența precedentă. Tensiunea arterială în artera carotidă s-a înregistrat cu metoda Ludwig.

c) Am urmărit aceiași parametri la un lot de 10 pisici narcotizate cu uretan.

2. *Experiențele cu noradrenalină*, în număr de 38, a fost efectuate pe 14 iepuri de 2,0—2,4 kg. Am înregistrat ECG-ul ca și în cercetările precedente, dar la un interval de 30, 60 secunde și 2, 4, 6, 8, 10 minute după administrarea substanței. Noradrenalina (Norartrinal^R) am injectat-o i.v., în doză de 0,04 mg/kg corp, cercetând efectul imipraminei în trei serii experimentale:

a) La prima grupă am studiat modificarea tulburărilor ECG cauzate de NA. după ce în prealabil (30 de minute) am administrat imipramină (Antideprin^R) în doză de 1 mg/kg corp i.v.

b) La a doua grupă am urmărit influența unui tratament de 9 zile cu imipramină asupra modificărilor ECG produse de NA. Doza de imipramină administrată hipodermic, a fost de 2 mg/kg corp pe zi. Am testat efectul NA atît înainte, cît și cu 24 de ore după tratament.

c) La al treilea lot de animale, narcotizate cu uretan, am cercetat concomitent ECG-ul și tensiunea arterială intracarotidiană, administrînd substanțele după aceleași scheme ca și în seriile precedente.

Rezultate

1. La iepuri IPN a produs în primele minute după administrare o creștere importantă a frecvenței cardiace (în medie cu 108 c/minut), precum și turtirea și aplatizarea undelor T pe ECG (fig. nr. 1/II). Administrarea prealabilă de imipramină a atenuat ușor tahicardia (frecvența crescînd doar cu 82 c/minut), în timp ce tulburările de repolarizare n-au fost modificate semnificativ (fig. nr. 1/I, tabelul nr. 1) Efectul hipotensiv al IPN la iepuri a fost ușor moderat de imipramină (fig. nr. 2).

Evoluția ischemiei miocardice provocată prin administrarea repetată de IPN, nu a fost influențată în mod semnificativ prin tratamentul cu imipramină; mortalitatea a fost asemănătoare cu lotul martor, sucombînd 2, respectiv 3 din 10 animale. Nici semnele ECG ale ischemiei miocardice nu au fost modificate în mod constant. Bradicardia instalată după 48—72 de ore, a fost atenuată de tratamentul cu imipramină (fig. nr. 3, tabelul nr. 1).

Observațiile efectuate la pisici diferă de cele constatate la iepuri. La această specie tahicardia izoprenalinică a fost mai durabilă după imipramină (fig. nr. 4, 5). Tulburările de repolarizare (fig. nr. 4) și scăderea tensiunii arteriale prin IPN nu au fost influențate în mod semnificativ de imipramină (fig. nr. 6).

2. NA, într-o primă fază a efectului (aproximativ 90 secunde) a provocat o tahiaritmie extrasistolică, cu punctul de plecare din mai multe focare ventriculare. În faza a doua, a efectului cu o durată de cca. 5 minute, a cauzat bradicardie, subdenivelarea segmentului ST și creșterea sau scăderea amplitudinii undei T. Imipramina în doză unică a diminuat în mod pregnant aritmia extrasistolică, accentuînd totodată bradicardia noradrenalică, nemodificînd însă alterările undei T. Administrarea repetată a imipraminei timp de

Tabelul nr. 1

Influența imipraminei asupra tulburărilor de repolarizare provocate de izoprenalina

Tratament	Numărul animalelor cu tulburări de repolarizare							
	Modificarea undei T				Denivelarea segmentului ST			
	3 min.	48 ^h	120 ^h	216 ^h	3 min.	48 ^h	120 ^h	216 ^h
Isoprenalina precedată de imipramină	5/10	5/8	4/8	6/8	4/10	1/8	2/8	2/8
Isoprenalina precedată de placebo	8/10	4/7	5/7	4/7	2/10	4/7	3/7	3/7

9 zile a influențat în același sens, însă în măsură mai mică, efectele NA pe ECG (fig. nr. 7, 8, tabelul nr. 2). Răspunsul presor la NA s-a prelungit în mod semnificativ după o doză unică de imipramină, în timp ce tratamentul de 9 zile cu imipramină n-a influențat în mod semnificativ efectul hipertensiv al noradrenalinei (fig. nr. 9).

Tabelul nr. 2

Influența imipraminei asupra tulburărilor de repolarizare provocate de noradrenalina

Tratament	Numărul animalelor cu tulburări de repolarizare							
	Modificarea undei T				Denivelarea segmentului ST			
	1 min.	2 min.	4 min.	10 min.	1 min.	2 min.	4 min.	10 min.
Noradrenalina precedată de imipramină	6/10	3/10	3/10	2/10	2/10	0/10	2/10	1/10
Noradrenalina precedată de placebo	4/9	2/9	4/9	5/9	1/9	3/9	1/9	1/9

Discuții

Imipramina a influențat în raport și mod diferit efectele catecolaminelor studiate, influența depinzând de natura catecolaminei, parametrul urmărit, durata tratamentului și specia animalelor de experiență.

Interacțiunea cea mai pregnantă observată în experiențele de față a fost antagonizarea marcată prin imipramină a aritmiei extrasistolice ventriculare provocată de NA. Această observație concordă cu rezultatele obținute de alți cercetători (5, 10, 11, 25, 26), care au folosit alte substanțe aritmogene (CaCl_2 , BaCl_2 , aconitină, glicozide cardiotonice) și alte specii de animale (ciine, șobolan). După datele din literatură efectul aritmizant al NA are la bază activarea adrenoreceptorilor miocardici de tip alfa și beta (3, 41, 44, 15, 16), la care se adaugă acțiunea stimulantă asupra transportului ionilor de Ca (37). Mecanismul acțiunii antiaritmice a imipraminei este mai complex și mai puțin elucidat. După unii autori în efectul antiaritmice al imipraminei ar avea un rol important acțiunea ei beta-adrenolitică.

cunoscind că substanțele beta-blocante au un efect antiaritmie marcat. În experiențele lui *Matsuo* (33) atât imipramina cit și substanțele beta-blocante au redus viteza depolarizării și amplitudinea potențialului de acțiune la nivelul fibrelor miocardice, dar spre deosebire de beta-blocante, imipramina nu a antagonizat efectul izoprenalinei prin scurtarea duratei potențialului de acțiune. Pentru acest fapt, autorul consideră că acțiunea beta-adrenolitică este de o importanță minoră în ceea ce privește efectul antiaritmie al imipraminei, mai însemnată fiind acțiunea ei de tip chinidinic exercitată asupra membranei fibrelor miocardice. Această acțiune a fost demonstrată recent și de *Auclair* și colab. (1) cu microelectrozi intracelulari. În concordanță cu datele electrofiziologice, imipramina exercitând o acțiune de stabilizare a membranelor biologice, duce la scăderea fluxului transmembrantar al ionilor Na și K. După opinia lui *Naylor* (37) în efectul antiaritmie atât al chinidinei, cit și al substanțelor beta-blocante un rol esențial ar avea interferența cu transportul transmembrantar al ionilor de Ca.

Rezultatele experiențelor noastre cu IPN confirmă concluzia că, în efectul antiaritmie al imipraminei influența directă asupra membranei celulare este de primă importanță, față de blocarea adenoreceptorilor. La iepuri am constatat că tahicardia și hipotensiunea arterială provocate de IPN — o substanță stimulatorie selectivă a adenoreceptorilor beta — au fost mult mai slab inhibate de imipramină ca tahiaritmia noradrenalinică.

În experiențele efectuate pe pisici, interacțiunea imipraminei cu IPN diferă de cele observate la iepuri. La pisici răspunsul tahicardic la IPN nu s-a atenuat. Ci s-a prelungit după administrarea imipraminei. Această deosebire arată că la pisici imipramina este complet lipsită de acțiunea beta-adrenolitică, evidențiindu-se acțiunea sa adenosensibilizantă. Reținem această deosebire între răspunsul celor două specii, datele din literatură referitoare la influența imipraminei asupra efectelor IPN fiind contradictorii (1, 12, 13, 17, 20, 25, 33, 45, 46).

Bradicardia noradrenalinică, declanșată pe cale reflexă în urma hipertensiunii arteriale (32), a fost intensificată prin imipramină. Această interacțiune s-ar putea explica atât prin acțiunea adenosimpatolitică a imipraminei care duce la preponderanța tonusului vagal, cu caracter cardioinhibitor, cit și prin efectul ei chinidinic ce diminuează depolarizarea diastolică a fibrelor Purkinje. Efectul presor al NA a fost prelungit prin imipramină; fenomen cunoscut mai demult și atribuit de autori interferenței cu depozitarea tisulară a NA (2, 17, 19, 21, 22, 23, 28 a, 38, 45, 46). Acest fenomen nu a mai fost observat de noi cu 24 de ore după terminarea tratamentului de 9 zile cu imipramină. Faptul denotă că imipramina sau metabolitul ei demetilat nu se acumulează în organismul iepurilor (7), ci dimpotrivă în cursul tratamentului îndelungat inactivarea lor sau a catecolaminelor existente în circulație se accentuează.

Tulburările de repolarizare apărute pe ECG sînt semne ale ischemiei miocardice provocate de NA și IPN (34, 29, 42, 35, 43). Nici acestea, nici evoluția necrozei miocardice izoprenalinice n-au fost în mod semnificativ influențate prin imipramină. Catecolaminele provoacă fenomene de insuficiență coronariană, creînd o discrepanță între oferta de oxigen realizată prin debitul coronarian și nevoia sporită de oxigen a miocardului prin creșterea metabolismului oxidativ și stimularea contractilității, respectiv a ritmului cardiac. În experiențele noastre anterioare imipramina a atenuat semnele ECG ale insuficienței coronariene provocate cu vasopresină (14). Avînd în vedere că vasopresina exercită o acțiune pur vasoconstrictoare, iar catecolaminele stimulează și metabolismul miocardic, se poate conchide că imipramina poate să amelioreze circulația coronariană, intervenînd numai asupra factorilor hemodinamici, ea neavînd un efect direct asupra consumului de oxigen al miocardului.

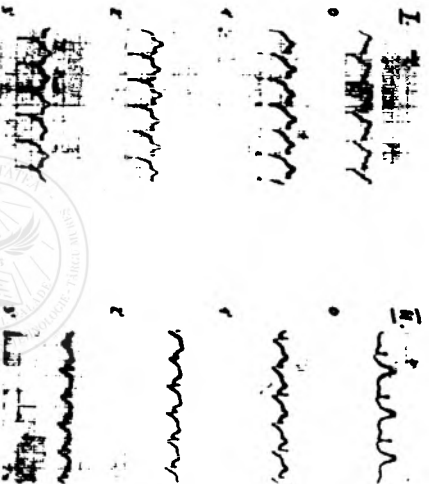


Fig. nr. I/I: Modificările ECG, demonstrând efectul isoprenalinei injectată cu 30 de minute după imipramină la iepuri. Deriv. V 4

Fig. nr. I/II: Modificările ECG la intervale de timp indicate după administrarea de isoprenalină la iepuri. Deriv. V 4

Δ mmHg.

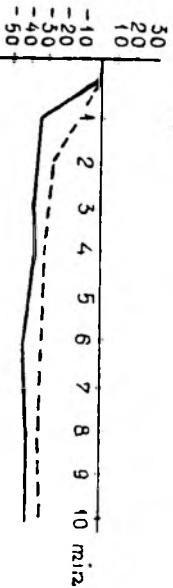


Fig. nr. 2: Valorile medii ale modificărilor tensiunii arteriale la iepuri. *Linia plină:* efectul isoprenalinei. *Linia întreruptă:* efectul isoprenalinei injectată cu 30 de minute după imipramină

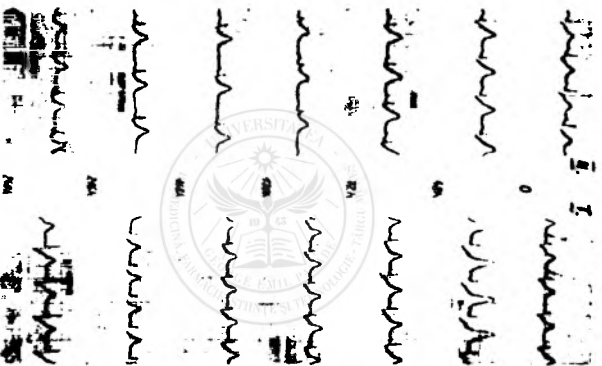


Fig. nr. 3: Coloana I: influența tratamentului cu imipramină asupra desfășurării modificărilor ECG la intervalele de timp indicate după două doze consecutive de isoprenalină la iepurii. Deriv. V 4; Coloana II: modificările ECG după două doze consecutive de isoprenalină

MARGARETA FORIKA ȘI COLAB.: EFECTUL IMPRIMAMINEI ASUPRA
TULBURĂRILOR ELECTROCARDIOGRAFICE PROVOCATE DE
IZOPRENALINĂ ȘI NORADRENALINĂ

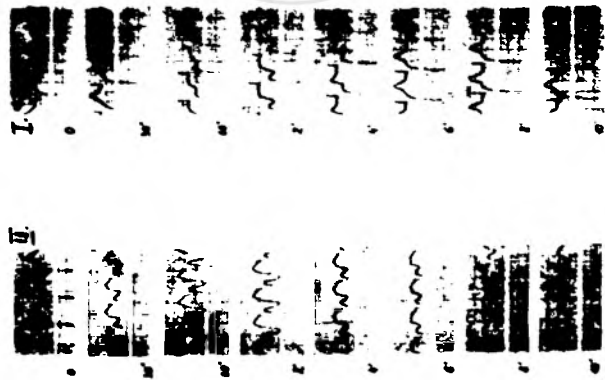


Fig nr. 4: Modificările ECG la intervalele de timp indicate după administrarea de isoprenalină la pisici. Deriv V 4. Coloana I: efectul isoprenalinei injectată cu 30 de minute după imipramină; Coloana II: efectul isoprenalinei

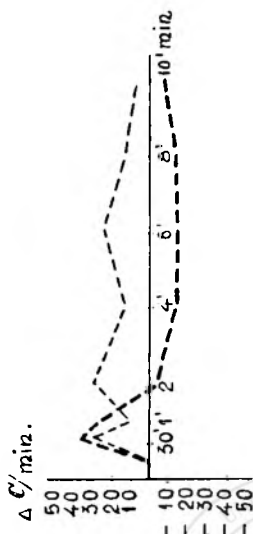


Fig. nr. 5: Valorile medii ale modificărilor frecvenței la intervale de timp indicate pe abscisă după injectarea de isoprenalină la pisici. Linie groasă întreruptă: efectul isoprenalinei. Linie subțire întreruptă: efectul isoprenalinei injectată cu 30 de minute după imipramină

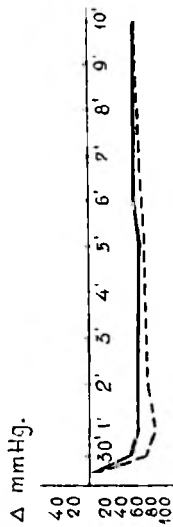


Fig. nr. 6: Valorile medii ale modificărilor tensiunii arteriale la pisici. Linie plină: efectul isoprenalinei. Linie întreruptă: efectul isoprenalinei injectată cu 30 de minute după imipramină

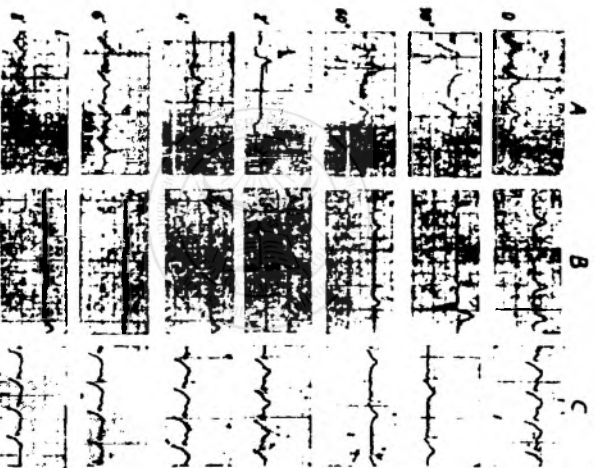


Fig. nr. 7: Coloana A: Modificările ECG la intervalele de timp indicate după administrarea de noradrenalină, la iepuri, Deriv. V 4; Coloana B: ECG înregistrat la același animal cu 24 de ore după experiența A, demonstrând efectul produs de noradrenalină injectată cu 30 de minute după imipramină. Coloana C: ECG înregistrată la același animal, demonstrând efectul noradrenalinei injectată după 24 de ore de la sfârșitul premedicației timp de 9 zile cu imipramină

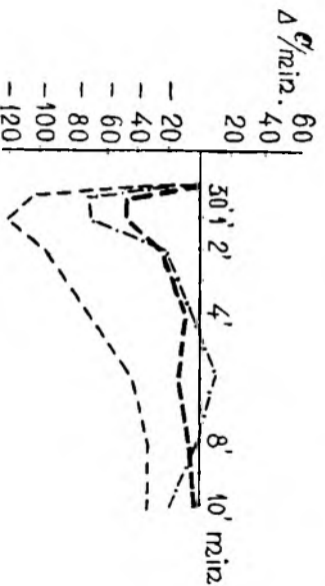


Fig. nr. 8: Valorile medii ale modificărilor frecvenței la intervalele indicate pe abscisă după injectarea de noradrenalină. *Linia groasă întreruptă*: efectul noradrenalinei. *Linia subțire întreruptă*: efectul noradrenalinei administrate cu 30 de minute după imipramină. *Linia întreruptă* cu puncte: efectul noradrenalinei injectată după 24 de ore de la sfârșitul premedicației de 9 zile cu imipramină

Δ mmHg.

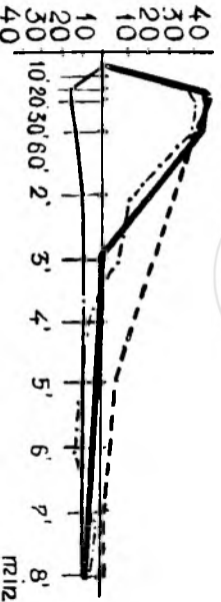


Fig. nr. 9: Valorile medii ale modificărilor tensiunii arteriale la intervalele de timp indicate după administrarea de noradrenalină. *Linia groasă*: efectul noradrenalinei. *Linia groasă întreruptă*: efectul noradrenalinei injectată cu 30 de minute după imipramină. *Linia subțire*: efectul imipraminei. *Linia întreruptă* cu puncte: efectul noradrenalinei in-

Concluzii

1. Imipramina antagonizează aritmia extrasistolă ventriculară noradrenalică datorită în primul rând acțiunii sale chinidinice asupra fibrelor miocardice.

2. La iepuri imipramina în doza folosită exercită un efect alfa-adrenosensibilizant și beta-adrenolitic slab, manifestându-se prin prelungirea hipertensiunii și accentuarea bradicardiei noradrenalinice, precum și prin atenuarea tahicardiei și hipotensiunii izoprenalinice.

3. La pisici acțiunea beta-adrenolitică este absentă, imipramina prelungind răspunsul tahicardic la izoprenalină.

4. Tulburările de repolarizare pe ECG, cauzate de catecolamine nu sînt influențate în mod semnificativ prin imipramină.

Sosit la redacție: 12 iunie 1971.

Bibliografie

1. AUCLAIR M. C., GULDA O., LECHAT P.: Arch. int. Pharmacodyn. (1969), 181, 218; 2. AXELROD J., WHITBY G., HERTTING G.: Science (1961), 133, 333; 3. BENFEY B. G., VARMA D. R.: Brit. J. Pharmacol. (1967), 30, 603; 4. CHAPPEL C. I., RONA G., BALÁZS T., GANDRY R.: Arch. int. Pharmacodyn. (1959), 122, 123; 5. DOBRESCU D., ELENA CRISTEA, COEUGNIET E.: St. Cerc. Fiziol. (1970), 15, 511; 6. DORIGOLLI L., GAETANI M., GLASSER A. H., TUROLLA E.: J. Pharm. Pharmacol. (1969), 21, 188; 7. DINGELL J. V., SULSER F., GILLETTE J. R.: J. Pharmacol. Exp. Ther. (1964), 143, 14; 8. EBLE J. N.: J. Pharmacol. Exp. Ther. (1964), 144, 76; 9. EVREUX J. C.: Effects cardiaques de l'imipramine et de ses dérivés, Ed. Masson, Paris, 1967; 10. FEKETE M., BORSY J.: Med. experim. (1964), 10, 93; 11. FEKETE M.: Med. Pharmacol. Exp. (1966), 14, 246; 12. FESZT GH., FÓRIKA MARGARETA, SASU-SZABÓ E.: Fiziol. norm. pat. (1970), 16, 273; 13. FESZT GH., KÁSA I., PÁLFFY B.: Rev. Med. (1968), 14, 412; 14. FÓRIKA M., FESZT GH., REPOLSKI E.: Fiziol. norm. pat. (1970), 16, 265; 15. FISCH S., BROUX N. I.: Amer. Heart J. (1966), 71, 564; 16. GOVIER W. C.: J. Pharmacol. Exp. Ther. (1968), 159, 82; 17. GUMULKA W., KOSTOWSKI W.: Arch. int. Pharmacodyn. (1967), 169, 342; 18. GYERMEK L.: Internat. Rev. Neurobiol. (1966), 9, 95; 19. HERTTING G., AXELROD J., WHITBY G.: J. Pharmacol. Exp. Ther. (1961), 134, 146; 20. HERTTING G.: Biochem. Pharmacol. (1964), 13, 119; 21. HOLTZ P., PALM D.: Ergebn. Physiol (1966), 58, 1; 22. IVERSEN L. L.: J. Pharm. Pharmacol. (1965), 17, 62; 23. JAJU B. P., SINHA I. N., SRIMAL R. C.: Jap. J. Pharmacol. (1967), 17, 1; 24. KAUMANN A. J., BASSO N., ARAMENDIA P.: J. Pharmacol. Exp. Therap. (1965), 147, 54; 25. KAUMANN A. J., COUSSIO J. D., IZQUIERDO J. A.: Med. experim. (1962), 6, 1, 33; 26. KOSMIDER ST.: Z. Kreisl. Forsch. (1968), 57, 1144; 27. LAUBIE M., SCHMITT H., REMY C.: Thérapie (1966), 21, 203; 28. LAPIN P., HAUNINA R. A., SCELKUNOV E. L.: J. Nevropath. Psih. (1962), 62, 183; 28 a. LOEW D.: Med. experim. (1964), 11, 333; 29. LIOY F.: A. J. Physiol. (1967), 213, 487; 30. LESZKOVSKY G. P., GÁL GY.: J. Pharm. Pharmacol. (1967), 19, 226; 31. LESZKOVSKY G. P., GÁL GY., TARDOS L.: Experientia (1967), 23, 112; 32. MAZURKIEWICZ I. M.: Arch. int. Pharmacodyn. (1968), 171, 136; 33. MATSUO S.: Jap. J. Pharmacol. (1970), 17, 279; 34. MARCHETTI G., MACCARDI M., MERRLO L.: Cardiologia (1963), 42, 1; 35. MÉHES GY., PAPP GY., RAJKOVITS K.: Acta Physiol. Hung. (1967), 32, 175; 36. NAKANO J., McGIFF J. C., ZEKERT H., GUGGENHEIM F. B., WEGRIA R.: Arch. int. Pharmacodyn. (1961), 133, 400; 37. NAYLER W. G.: J. Pharmacol. Exp. Ther. (1966), 153, 479; 38. OSBORNE M.: Arch. int. Pharmacodyn. (1962), 138, 492; 39. PEARL W., BALÁZS T.: Experientia (1967), 23, 138; 40. PREDESCU N.: Terapia psihotropă, Ed. Med. București, 1968; 41. PAPP GY.: Simpozionul cu tema: „A coronariatágítók farmakológiájának aktuális kérdései“. Budapest, 1965; 42. PROCTOR E.: J. Pharm. Pharmacol. (1968), 20, 36; 43. RONA G., KAHN D. S., CHAPPEL G. I.: Rev. Canad. Biol. (1963), 22, 61 și 241; 44. ROOT W. S., HOFFMAN F. G.:

Physiological Pharmacology vol. IV, Academic Press New York—London, 1967; 45. SABELLI H. C., SINAY L.: *Arzneimittel Forsch.* (1960), 10, 935; 46. SCHAEPPI U.: *Helv. Physiol. Acta* (1960), 18, 545; 47. SCHMITT H., SCHMITT H.: *Arch. int. Pharmacodyn.* (1967), 165, 276; 48. SIGG E. B., OSBORNE M., KOROL B.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1963), 141, 237; 49. SZEGEDI GY.: *Orv. Hetil.* (1964), 105, 263; 50. THOENEN H., HUERLIMANN A., HAEFELY W.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1964), 144, 405; 51. TÜRKER R. K., KHAIRALLAH P. A.: *Experientia* (1967), 23, 252; 52. WELLENS D., WAUTERS E.: *Arch. int. Pharmacodyn.* (1968), 171, 246; 53. ZBINDEN G., BAGDON R. E.: *Rev. Can. Biol.* (1963), 22, 257.
