

**ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ.—Τοπικὸς ἐθισμὸς εἰς φυσοστιγμίνην, ὑπὸ Διον. Δ. Βαρώνου\***. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ κ. Γεωργ. Ἰωακείμογλου.

Ἡ ἐλάττωσις τῆς εὐαισθησίας τοῦ ὅργανισμοῦ ὡς πρὸς φάρμακόν τι μετ' ἐπανειλημμένην χορήγησιν ὁρίζεται ὡς ἐθισμός (1).

Ἡ μορφίνη, τὸ ἀρσενικόν, τὸ οἰνόπνευμα καὶ ἄλλαι οὖσια ἄγουν εἰς ἀνάπτυξιν ὑπὸ τοῦ ὅργανισμοῦ ἀμβλύνσεως τῆς ἀντιδράσεως εἰς δόσιν ἥτις πρότερον ἐπέφερε φαρμακολογικὴν ἐνέργειαν.

Οἱ τρόποις προκλήσεως ἐθισμοῦ, δι' ἄλλα μὲν τῶν φαρμάκων εἶναι γνωστός, ἐνῷ δι' ἔτερα πιθανολογεῖται ἡ παραμένει ἀγνωστος.

Εἰς πειράματα πρὸς πρόκλησιν ἐθισμοῦ εἰς μεγάλας δόσεις μορφίνης παρετηρήθη, ὅτι ὅργανα ζῷου, ἐθισθέντος, δύνανται νὰ περιέχουν ποσότητα μορφίνης, ἡ ὁποία θὰ ἥρκει νὰ προκαλέσῃ δηλητηρίασιν ἐπὶ ὑγιῶν ζῷων. Ἐκ τούτου προκύπτει ὅτι διάφορα κύτταρα, ἐπὶ τῶν ὁποίων ἐκλεκτικῶς δρᾶ ἡ μορφίνη, ἐθίζονται ἀπ' εὐθείας εἰς αὐτήν. Οὕτω τὰ κύτταρα τοῦ κέντρου τοῦ πνευμονογαστρικοῦ δὲν ἔχουν ἐθισθῆ ἐις τὴν μορφίνην, — ἐπέρχεται ἐπιβράδυνσις τῶν συστολῶν τῆς καρδίας διὰ μικρῶν δόσεων εἰς ἐθισθέντα σκύλον —, ἐνῷ ἔχομεν ἐθισμὸν τῶν κυττάρων τῶν κέντρων τῆς ἀναπνοῆς καὶ τοῦ ἐμέτου — μεγάλαι δόσεις μορφίνης δὲν ἐπιφέρουν διαταραχὰς τῆς ἀναπνοῆς οὔτε ἔμετον εἰς τὸ αὐτὸ ζῷον (1).

Ἐκ τούτου παρατηροῦμεν ὅτι ἐθισμὸς δύναται νὰ ἀφορᾶ εἰς μέρος τοῦ ὅλου ὅργανισμοῦ, «τόπον», νὰ ὑφίσταται δηλαδὴ κατάστασις «τοπικοῦ ἐθισμοῦ».

Προσλαμβανομένη καὶ προσηλουμένη ἐκλεκτικῶς εἰς τι ὅργανον οὖσία τις, δρᾶ ἐκλεκτικῶς καὶ δύναται νὰ μεταβάλῃ ἐν συνεχείᾳ τὴν εὐαισθησίαν του, ὥστε πρέπει νὰ χορηγηθῇ διὰ γενικῆς ἐφαρμογῆς μεγαλύτερον ποσὸν φαρμάκου διὰ νὰ προκληθῇ ἵσοδύναμος δρᾶσις προχορηγηθείσης δόσεως (2).

Τὴν δυνατότητα προκλήσεως τοπικοῦ ἐθισμοῦ δι' ἀπ' εὐθείας ἐφαρμογῆς φαρμάκου εἰς σημεῖον ἐκλεκτικῆς δράσεώς του, ἥθελήσαμεν νὰ ἔξετάσωμεν διὰ πειραμάτων ἐπὶ ὅργάνου δυναμένου νὰ ὑποβληθῇ εἰς ἀμεσον συγκριτικὸν ἔλεγχον. Καθ' ὅσον δὲ γνωρίζομεν, τοιαῦτα πειράματα σκοπὸν ἔχοντα τὴν ἔρευναν τοπικοῦ ἐθισμοῦ, δὲν ἔχουν γίνει μέχρι τοῦδε.

Ως τόπον πειραματισμοῦ ἔχρησιμοποιήσαμεν τὸν ὀφθαλμὸν γαλῆς καὶ ὡς φάρμακον τὴν φυσοστιγμίνην.

Διὰ τῶν φαρμακολογικῶν πειραμάτων τούτων δυνάμεθα κατ' ἔξοχὴν νὰ μελετήσωμεν τοπικὴν δρᾶσιν φαρμάκου, ἔνεκα τῆς λίαν μεγάλης εὐαισθησίας τῆς κόρης τοῦ ὀφθαλμοῦ καὶ εἰς μικρὰς ἀκόμη δόσεις καὶ διότι ὑπάρχει καθ' οίανδήποτε στι-

\* DION. D. VARONOS, The causing of local habituation with Physostigmine.

γμὴν ἡ εὐχέρεια τοῦ ἐλέγχου τοῦ ἀποτελέσματος διὰ συγκρίσεως πρὸς τὸν ἔτερον δφθαλμόν, ὅστις εύρισκεται ὑπὸ φυσιολογικὰς συνθήκας.

Τὰ πειράματα ταῦτα ἀν καὶ παρουσιάζουν τὸ πλεονέκτημα, ἐπίσης, τῶν χειρισμῶν ἀνευ πόνου χειρουργικῶν ἐπειβάσεων καὶ ναρκώσεως, ἐμφανίζουν πλείστας δυσκολίας. Τὸ μεγάλον χρονικὸν διάστημα κατὰ τὸ ὄποιον δρᾶ ἐπὶ τῆς κόρης τὸ φάρμακον, προκειμένου νὰ μελετηθῇ «συνεχῆς ἐφαρμογῆ», ἡ διάφορος εὐαισθησία, λόγῳ τῆς ἀνησυχίας τῶν ζώων καὶ ἡ καταμέτρησις τοῦ μεγέθους τῆς κόρης, ἥτις ἀπαιτεῖ πολὺν χρόνον, εἶναι μειονεκτήματα (4). Ὡσαύτως ἡ καθαρότης τοῦ διαλύματος, τὸ pH καὶ ἡ ὀσμωτικὴ πίεσις δέον νὰ προσέχωνται ἰδιαιτέρως (5).

#### ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΝ ΜΕΡΟΣ

Ἡ ἐνστάλαξις μιᾶς σταγόνος διαλύματος, 0,5% σαλικυλικῆς φυσοστιγμίνης εἰς τὸν δφθαλμὸν τῆς γαλῆς, ἐπιφέρει μετὰ πάροδον 10' ἐλαφρὸν μύσιν, ἥτις συνεχίζεται καθισταμένη μεγίστη μετὰ πάροδον μιᾶς ὥρας. Τὸ αὐτὸν συμβαίνει καὶ ἐπὶ ἀπομονωθέντος δφθαλμοῦ (3). Ἡ δρᾶσις εἶναι τοπικὴ καὶ ἀφορᾶ ἐν τελικῇ ἀναλύσει εἰς παράλυσιν τῶν ἀπολήξεων τοῦ παρασυμπαθητικοῦ.

Κατ' ἀρχὴν προσδιωρίσαμεν ὡς ἐλαχίστην δόσιν, προκαλοῦσαν μύσιν, τὸ ποσὸν μιᾶς σταγόνος διαλύματος 0,05% σαλικυλικῆς φυσοστιγμίνης (0,000025 γρ.) ἥτις ἥτο περίπου ἡ ἴδια δι' ἀπαντα τὰ χρησιμοποιηθέντα ζῷα. Τὸ χρησιμοποιηθὲν σταγονόμετρον ἔδιδεν 20 σταγόνας δι' ἐν γρ. διαλύματος. Ἡ μύσις διὰ τοῦ ποσοῦ τούτου τῆς φυσοστιγμίνης ἀρχεται μετὰ πάροδον 20', δὲν φθάνει ὅμως εἰς πλήρη μύσιν, ὅταν τὸ πείραμα γίνεται ὑπὸ τὸν συνήθη φωτισμὸν δωματίου.

Ἡ ἐνστάλαξις τῶν διαλυμάτων ἐγένετο πάντοτε μὲ ἰδιαιτέρων προσοχῆν. Τὸ ζῷον ἀκινητοποιεῖτο, ὁ δφθαλμὸς ἐκρατεῖτο ἀνοικτὸς ἐπὶ 10', ὥστε νὰ μὴ διαχέεται τὸ ὑγρὸν εἰς τοὺς πέριξ ιστοὺς διὰ τῆς κινήσεως τῶν βλεφάρων καὶ νὰ ἀφήνεται χρόνος διὰ νὰ δράσῃ τὸ φάρμακον μόνον εἰς τὸν τόπον τῆς ἐφαρμογῆς.

Τὰ πειράματα ἔξετελοῦντο εἰς δωμάτιον ὅπου δὲν ἐγένετο θόρυβος καὶ ὁ φωτισμὸς ἡδύνατο νὰ ρυθμισθῇ καταλλήλως.

Μετὰ τὸν προσδιωρισμὸν τῆς ἐλαχίστης δόσεως τῆς προκαλούσης μύσιν, ἐνεσταλάξετο καθ' ἐκάστην μία σταγών διαλύματος 0,04% σαλικυλικῆς φυσοστιγμίνης, προσφάτως παρασκευασθέντος, ἐπὶ τοῦ ἐνὸς δφθαλμοῦ. Διὰ τῆς δόσεως ταύτης οὐδεμίᾳ ἐνέργεια παρετηρεῖτο.

Τὴν 12ην ἡμέραν ἐγένετο εἰς ἀμφοτέρους τοὺς δφθαλμοὺς τῶν πειραματοζῷων ἐνστάλαξις ἀνὰ μιᾶς σταγόνος διαλύματος 0,05% τοῦ προκαλοῦντος μύσιν εἰς φυσιολογικῶς ἔχοντα δφθαλμὸν γαλῆς.

Ἡ προκαλουμένη μύσις εἰς τὸν ἀριστερὸν δφθαλμὸν ὅπου εἶχε προηγηθῇ ἡ ἐφαρμογὴ τῆς φυσοστιγμίνης ἥτο ἐλαχίστη καὶ ἐβράδυνε νὰ ἐπέλθῃ.

Τὸ πρακτικὸν τοῦ πειράματος εἶχεν οὕτω:

ΩΡΑ	Άριστερός δρυμός ἐθίσθεις	Δεξιός δρυμός
0	Ἐνστάλαξις μιᾶς σταγόνος διαλύματος 0,05% σαλικυλικῆς φυσοστιγμίνης	
10'	οὐδεμία ἐνέργεια	οὐδεμία ἐνέργεια
20'	οὐδεμία ἐνέργεια	ἐλαφρὰ συστολὴ τῆς κόρης
30'	οὐδεμία συστολὴ τῆς κόρης	σαφής μύσις
60'	ἐλαφρά μύσις	μύσις, κόρη γραμμοειδής

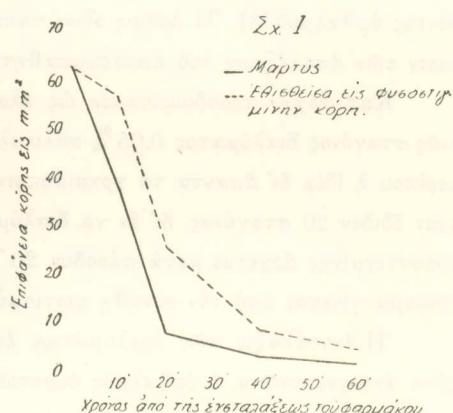
Ἡ διαφορὰ εἰναι πλέον σαφής, ὅταν ἐπὶ τῶν δρυμῶν ριφθῇ φῶς μεγάλης ἐντάσεως ἐξ ἴκανῆς ἀποστάσεως, ὥστε νὰ εῖναι ἵστοιμος ὁ φωτισμὸς ἀμφοτέρων τῶν δρυμῶν. Ἐχρησιμοποιεῖτο ἡλεκτρικὴ λυχνία 60 Watts ἐξ ἀποστάσεως ἑνὸς μέτρου.

Τὸ ἀποτέλεσμα τοῦ πειράματος μετὰ 30' δεικνύει ἡ παρατιθεμένη εἰκὼν.



Ἄριστερὰ

Δεξιά



Ἡ προκαλουμένη μύσις διαρκεῖ πέρα τῶν 3 ὥρῶν εἰς τὸν μὴ ἐθίσθεντα δρυμόν, περὶ τὰς 3 δὲ ὥρας εἰς τὸν ἔτερον.

Αἱ μεταβολαὶ τῶν ἐπιφανειῶν τῶν κορῶν κατὰ τὴν διάρκειαν τῶν πειραμάτων ἐμφαίνονται διὰ τῶν καμπυλῶν τοῦ σχήματος I. Αἱ ἐπιφάνειαι εύρισκονται δι' ἐφαρμογῆς τοῦ τύπου ἐλλείψεως  $E = \pi\alpha\beta$ , ὅπου  $\pi = 3, 14$ ,  $\alpha = 0$  μέγιστος ἡμιάξων,  $\beta = 0$  ἡμιάξων ὃ κάθετος εἰς τὸν μέσον τοῦ προηγουμένου. Τὸ τέλος τῶν καμπυλῶν ἐκφράζει τὴν στιγμὴν καθ' ἣν ἡ κόρη ἐπαυε συστελλομένη, τοῦ φωτισμοῦ διατηρουμένου σταθεροῦ καὶ τοῦ ζώου εὑρισκομένου ἐν ἀκινησίᾳ.

#### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ἡ φυσοστιγμίνη εἰς δόσεις διάγονον μικροτέρας τῆς ἐλαχίστης δραστικῆς, χορηγούμενη δι' ἐνσταλάξεων εἰς τὸν δρυμόν γαλῆς ἐπὶ μακρὸν χρονικὸν διάστημα, ἐπιφέρει τοπικὸν ἐθίσμόν,

Ἡ προκαλουμένη μύσις δὲν εἶναι ἔντονος καὶ διαρκεῖ ὀλιγώτερον, ἐν σχέσει πρὸς τὸν φυσιολογικῶν ἔχοντα ὀφθαλμόν.

Τὰ πειράματα δέον νὰ γίνωνται μὲ ίδιαιτέρων προσοχὴν λόγω τοῦ εὐαισθήτου τῆς μεθόδου.

#### S U M M A R Y

The possibility of causing local habituation, upon immediate application of an agent on a locus of its selective action and on an organ that could be subject to direct comparison test, was studied experimentally. In the literature available to us no report concerning local habituation could be found. The site of application was cat's conjunctiva and the agent employed physostigmine. Following the determination of the minimal dose causing miosis,—that is, one drop of a 0.05% physostigmine salicylate solution—one drop of a 0.04% solution had been applied on one eye for twelve consecutive days. The twelfth day one drop of a 0.05% solution in each of the animal's eye were dropped. In the eye in which the drug had been applied previously the caused miosis was not intensive and its duration was shorter compared to the normal one.

Physostigmine, in doses less than the minimal drastic dose, applied on cat's eye for a long period of time, has been shown to cause local habituation.

Because of the method's sensitivity, experimentation should be performed with specific care.

#### B I B L I O G R A F I A

1. Γ. ΙΩΑΚΕΙΜΟΓΛΟΥ, Φαρμακολογία καὶ Συνταγολογία I, 1953, σ. 45 καὶ 398.
2. DRILL V. A., *Pharmacology in Medicine*. 19/5, 1954.
3. DIXON W. und RANSOM F., *Pharmakologie* A. Heft. 11, 1924, 800.
4. PULEWKA P., *Archiv. Exp. Phar. und Path.* 168, 1932, 307.
5. LEVY J. et HAZARD R., *Archives pharmacodynamie thérapie*. 36, 1930, 26.

**ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΦΥΣΙΚΗ.—Subharmonics of any order in case of non-linear restoring force.** Part I., by **Dem. G. Magiros\***. Ἀνεκοινώθη ὑπό τοῦ κ. Βασ. Αἰγινήτου.

*Introduction.*

We discuss here the subharmonics of any order in the case of linear damping, sinusoidal external force, and cubic type restoring force, with coefficients not necessarily small. By using ideas of Van der Pol<sup>1</sup>, Mandels-

\* ΔΗΜ. Γ. ΜΑΓΕΙΡΟΥ, Περὶ τῶν ὑποαρμονικῶν ταλαντώσεων οἰασδήποτε τάξεως.

<sup>1</sup> VAN DER POL, *Phil. Mag.*, 3, 1927, 65.