

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. CLEMENTE TARANTOLA, Chemical Abstracts 1950, 11016. e.
2. W. BÜCHI und H. DEUL, *Helv. chim. Acta* **37**, 1950, 1932, 8.
3. SATTLER and ZERBAN, *Ind. Eng. chem.* **37**, 1945, 1133.
4. WOLFROM and BLAIR, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1948, 2406.
5. WOLFROM, BINKLEY, SHILLING and HILTON, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 1951, 3553.
6. H. C. S. DE WHALLEY, N. ALBON and D. GROSS, *Analyst*, **76**, 1951, 287.
7. SATTLER and ZERBAN, *Ind. Eng. Chem.* **34**, 1942, 1180.
8. I. SATTLER, F. W. ZERBAN, C. L. CLARK and CHIA-CHEN CHU, N. ALBON, D. GROSS and H. C. S. DE WHALLEY, *Ind. Eng. Chem.*, **44**, 1952, 1127.
9. Σ. ΓΑΛΑΝΟΣ, *Χημεία Τροφίμων*, τόμ. Β. Ἀθήναι 1947, σελ. 180.

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ.— Ἡ καμπύλη θνησιμότητας ἐξ ἀνοξίας τῶν λευκῶν μυῶν κατόπιν ἐνέσεως ἀδρεναλίνης, ὑπὸ *K. Μοίρα* καὶ *A. Κουτσελίνη**. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ κ. Γεωργ. Ἰωακείμογλου.

Αἱ ὁρμόνοι τοῦ θυροειδοῦς καὶ τῶν ἐπινεφριδίων αὐξάνουν τὴν Β.Α.Υ.¹ διαφόρων πειραματοζῴων. Ἡ αὐξησης αὕτη παρατηρήθη καὶ ἐπὶ τοῦ ἀνθρώπου (1, 2).

Διὰ τὴν ἐνέργειαν αὕτην περισσότερον ἐμελετήθησαν ἡ θυροξίνη καὶ ἡ ἀδρεναλίνη, ἡ συνδεδασμένη χορήγησις τῶν ὁποίων παρουσιάζει σοβαρὰς ἐνδείξεις συνεργίας ὅσον ἀφορᾷ εἰς τὴν αὐξησην τῆς Β. Α. Υ. (3, 4, 5, 6).

Ἐπὶ τοῦ φυσιολογικοῦ ἀνθρώπου ἡ χορήγησις ἀδρεναλίνης αὐξάνει ὀλίγον μόνον τὴν Β. Α. Υ., ἐνῶ ἡ ἐνεσίς τῆς εἰς ὑπερθυροειδικὰ ἄτομα προκαλεῖ πολὺ μεγαλύτεραν αὐξησην². (Ἡ αὐξησης αὕτη ἀπετέλεσε καὶ διαγνωστικὸν σημεῖον τῆς νόσου)³.

Αἱ παρατηρήσεις αὗται ἀπέκτησαν καὶ ἄλλην σημασίαν διὰ τῶν γενομένων κατὰ τὰ τελευταῖα ἔτη ἐρευνῶν ἐξ ὧν προέκυψεν ὅτι αἱ ἀποδιδόμεναι εἰς τὴν θυροξίνην ἐνέργειαι ἀνήκουν εἰς ἄλλας συγγενεῖς πρὸς αὕτην ἐνώσεις (7, 8, 9, 10, 11), παραγομένας κυρίως εἰς τὸν τόπον ἐνεργείας αὐτῆς (12, 13, 14, 15, 16).

Ἡ λίαν ἐνδιαφέρουσα αὕτη ἀποψις διὰ τὸ ἀποδειχθῆ πλήρως ἀπαιτεῖ τὴν μελέτην τῶν διαφόρων σταδίων ἀνταλλαγῆς τῆς ὁρμόνης εἰς τοὺς ἰστούς. Ἐπὶ τοῦ ση-

* *K. MOIRAS and A. KOUTSELINIS, Application of anoxia method on adrenalin treated mice.*

¹ Βασικὴ ἀνταλλαγή τῆς ὕλης.

² Ἀπὸ πολλῶν ἡδὴ ἐτῶν αἱ κλινικαὶ παρατηρήσεις ὤθησαν εἰς τὴν εἰσαγωγὴν τῶν ἀδρενολυτικῶν παραγόντων εἰς τὴν θεραπείαν τοῦ ὑπερθυροειδισμοῦ. Ἡ ἐφαρμογή αὕτη δὲν ἔλαβε μεγάλην ἔκτασιν κυρίως λόγῳ τῶν ἀνεπιθυμητῶν ἐνεργειῶν τῶν ἀλκαλοειδῶν τῆς ἐρυσιβώδους οἰύρας, τὰ ὁποῖα ἐχρησιμοποιήθησαν πρὸς τὸν σκοπὸν αὐτόν.

³ Δοκιμασία κατὰ Goetsch.

μείου αὐτοῦ αἱ ἔρευναι προσκρούουν ἐπὶ τῶν ἀτελειῶν τῶν ἐπὶ ἐνζυματικοῦ ἐπιπέδου μελετῶν. Ὡς ἐκ τούτου ἡ ἔμμεσος προσέγγις τοῦ προβλήματος εἶναι ἡ μᾶλλον ἐνδεικνυομένη. Πράγματι ἡ δικπίστωσις τῆς προαναφερθείσης συνεργίας τῆς ἀδρεναλίνης πρὸς τὰς διαφόρους ὁρμόνας τοῦ θυρεοειδοῦς θὰ συμβάλῃ καὶ εἰς τὸν καθορισμὸν τοῦ πεδίου δράσεως μιᾶς ἐκάστης τούτων ἐπὶ τῆς Β. Α. Υ.

Πρὸς τοῦτο ἡ εἰς μεγάλην κλίμακα διερεύνησις τῆς συνεργίας ἐπεχειρήθη διὰ προσδιορισμοῦ τῆς εἰς O_2 καταναλώσεως (6). Ὁ ἀπαιτούμενος ὅμως μέγας ἀριθμὸς ζῶων δημιουργεῖ σοβαρὸν πρόβλημα λόγῳ τῆς τεχνικῶς ἀδυνατοῦ ἐξετάσεως 100 καὶ πλέον ζῶων ὑπὸ τὰς αὐτὰς συνθήκας (τὴν αὐτὴν ἡμέραν). Ἡ ἐπὶ πολλὰς ἡμέρας παράτασις ἐνὸς τοιούτου βιολογικοῦ πειράματος δημιουργεῖ πολλὰς ἀμφιβολίας ὡς πρὸς τὴν ἀκρίβειαν τῶν ἀποτελεσμάτων λόγῳ μεταβολῆς τῶν συνθηκῶν κλπ. Τοιαῦται ἀμφιβολία ἐδημιουργήθησαν καὶ εἰς ἡμᾶς κατὰ τὴν μελέτην τῆς συνεργίας τῆς θυροξίνης μετὰ τῆς ἀδρεναλίνης.

Πρὸς ἀντιμετώπισιν τῆς δυσκολίας ταύτης ἐθεωρήσαμεν σκόπιμον νὰ ἐξετάσωμεν τὴν δυνατότητα χρησιμοποίησεως ἐνταῦθα τῆς μεθόδου τῆς ἀνοξίας (20, 21).

Ἐφ' ὅσον ἡ κατανάλωσις εἰς O_2 εἶναι ἀνάλογος τοῦ ρυθμοῦ τῆς Β. Α. Υ. ἐπὶ τῶν ὑπὸ καθωρισμένον σιτηρέσιον εὑρισκομένων ζῶων, ὠρισμένον ποσὸν O_2 θὰ καταναλωθῇ ταχύτερον ἢ βραδύτερον ἀναλόγως τῆς αὐξήσεως ἢ ἐλαττώσεως τῆς Β. Α. Υ. Τοῦτο σημαίνει ὅτι, ἐὰν τοποθετήσωμεν τὰ ζῶα ἐντὸς κλειστῶν ἀεροστεγῶς δοχείων ὑπὸ σταθερὰν θερμοκρασίαν, ὁ θάνατος αὐτῶν θὰ ἐπέλθῃ ἀναλόγως τοῦ ρυθμοῦ τῆς Β. Α. Υ. Ἡ μέθοδος αὕτη παρουσιάζει τὴν δυνατότητα ἐξετάσεως καὶ 200 ζῶων τὴν αὐτὴν ἡμέραν ἀποφευγομένης τῆς μεταβολῆς τῶν συνθηκῶν τοῦ πειράματος.

Ἀπὸ πολλῶν ἤδη ἐτῶν¹ εἶχον γίνεαι ἀνάλογοι παρατηρήσεις πρὸς τὴν κατεύθυνσιν αὐτὴν, εὐρέθη δὲ ἀπόλυτος ἀντιστοιχία μετὰ τοῦ ρυθμοῦ τῆς Β. Α. Υ. καὶ τοῦ ἐξ ἀνοξίας θανάτου. Τοῦτο ἀπετέλεσε τὴν βᾶσιν τῆς ἀκριβεστερας ἐν χρήσει μεθόδου πρὸς ἔλεγχον τῶν ἰωδωμένων προϊόντων τοῦ θυρεοειδοῦς (22).

Ἦτο ἀμφίβολον ὅμως, ἐὰν ἦτο δυνατόν ἡ μέθοδος αὕτη νὰ χρησιμοποιηθῇ πρὸς διερεύνησιν τοῦ προβλήματος τῆς συνδεδασμένης χορηγήσεως ἀδρεναλίνης καὶ θυροξίνης, κυρίως λόγῳ τῆς ἀμέσου καὶ σχετικῶς βραχείας διαρκείας τῆς ἐνεργείας τῆς ἀδρεναλίνης ἐπὶ τῆς Β. Α. Υ., ἀλλὰ καὶ τῆς τυχόν, κατόπιν ἐνέσεως ἀδρεναλίνης, με-

¹ Πειράματα διὰ τὴν εὔρεσιν τοῦ χρόνου θανάτου ζῶων κεκλεισμένων ἐντὸς ἀεροστεγῶς κλεισμένων δοχείων ὑπὸ διαφόρους ἀτμοσφαιρικὰς πιέσεις ἐγένοντο ἀπὸ τοῦ 1878 ὑπὸ τοῦ Paul Bert (La pression barométrique). Τὰ δεδομένα κατὰ τὰ ὁποῖα ἡ μὲν θυροξίνη φέρεται ἐπιδρῶσα ἐπὶ τῶν ὑδρολυόντων τὰ ATP ἐνζύμων (17), ἡ δὲ ἀδρεναλίνη εἶναι δυνατόν νὰ προσφέρῃ τὸ ὑπόστρωμα ἐπὶ τοῦ ὁποίου δροῦν αἱ ὁρμόναι τοῦ θυρεοειδοῦς (18, 19) εἶναι ἐνδεικτικὰ περὶ τῆς σημασίας τῆς ἀξιολογήσεως τῆς σχέσεως ἀδρεναλίνης - ὁρμονῶν τοῦ θυρεοειδοῦς.

ταβολής τῆς εὐαισθησίας τῶν ζώων πρὸς τὴν ἀνοξίαν καὶ τὴν ηὐξημένην πυκνότητα διοξειδίου τοῦ ἄνθρακος. Τὸ πρόβλημα τοῦτο ἀπησχόλησε τὴν παροῦσαν ἔρευναν.

Ἡ γενομένη παρ' ἡμῶν ἔρευνα. Ὁ σχηματισμὸς τῆς καμπύλης θνησιμότητος ἐξ ἀνοξίας κατόπιν ἐνέσεως ἀδρεναλίνης προϋποθέτει τὸν ὑπολογισμὸν τοῦ ἀπαραιτήτου ὄγκου ἀέρος (μέγεθος δοχείου), ὅστις θὰ προκαλέσῃ τὸν ἐξ ἀνοξίας θάνατον εἰς χρονικὸν διάστημα μικρότερον τῶν 100', δεδομένου ὅτι τόσος εἶναι ὁ χρόνος (διάρκεια) τῆς ἐπὶ τῆς Β. Α. Υ. ἐπιδράσεως τῆς ἀδρεναλίνης. Οὕτω θὰ ἠλέγχετο καὶ ἡ εὐαισθησία τῶν ζώων πρὸς τὴν ἀνοξίαν καὶ τὴν μεταβολὴν τῆς συστάσεως τῶν ἀερίων (αὐξήσις τοῦ CO₂) κατόπιν ἐνέσεως ἀδρεναλίνης, λαμβανομένου ὑπ' ὄψιν ὅτι ἡ καμπύλη αὐξήσεως τῆς Β. Α. Υ. καὶ ὑπὸ κανονικὰς συνθήκας εἶναι ἀνώμαλος¹ λόγῳ τῆς συνυπαρχούσης ἀγγειοκινητικῆς μεταβολῆς καὶ τῶν ἐπὶ τῆς θερμοκρασίας καὶ τῆς ἀνταλλαγῆς τῶν ὕδατανθράκων ἐνεργειῶν τῆς ἀδρεναλίνης.

Μέθοδος καὶ ὕλικά. Εἰς τὴν παροῦσαν ἔρευναν ἐχρησιμοποιήθησαν λευκοὶ μύες 18—21 γρ. τῆς αὐτῆς γενεᾶς.

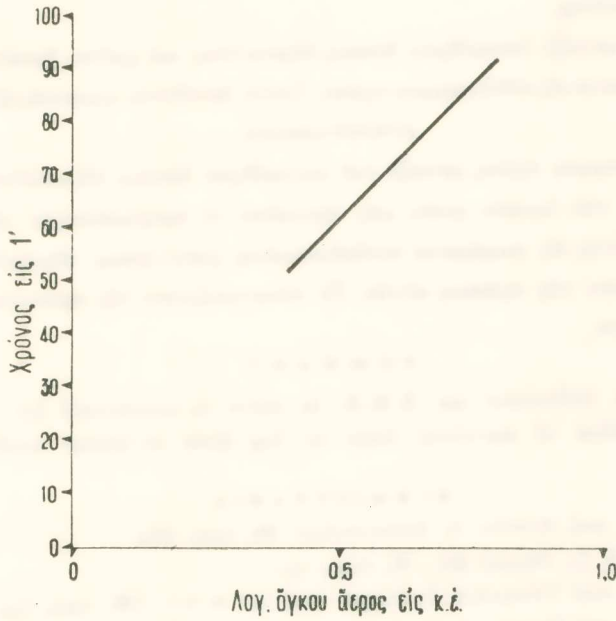
Διὰ τὸν ὑπολογισμὸν τοῦ ἀναγκαίου διὰ τὸ πείραμα ἀέρος ἐχρησιμοποιήθησαν 40 ἐκ τούτων οἴτινες ἀνὰ 10 ἀπετέλεσαν ομάδας (4 ομάδες— Α, Β, Γ, Δ). Ἐκαστον ζῶον τῆς Α ομάδος ἐνεκλείσθη εἰς δοχεῖον περιεκτικότητος 200 κ. ἐ., τῆς δευτέρας εἰς δοχεῖον 350 κ. ἐ., τῆς Γ ομάδος εἰς δοχεῖον 450 κ. ἐ., τῆς δὲ Δ εἰς δοχεῖον 600 κ. ἐ. Τὰ δοχεῖα περιεῖχον ἀδρόκοικκον ἄμμον καὶ νατράσβεστον, προϋπολογισθέντος ὄγκου, πρὸς κατακράτησιν τῆς περισσείας CO₂, τῶν οὖρων κλπ. Ἡ θερμοκρασία διετηρεῖτο σταθερὰ εἰς 22,5⁰—23,5⁰ C διὰ τῆς τοποθετήσεως τῶν δοχείων ἐντὸς ὕδατολούτρου μὲ διαφανῆ τοιχώματα εἰδικῶς κατασκευασθέντος πρὸς τοῦτο. Χρόνος θανάτου ἐξελαμβάνετο ἡ τελευταία ἀναπνοὴ τοῦ ζώου. Ὁ μέσος χρόνος θανάτου ὑπελογίζετο δι' ἐκάστην ομάδα καὶ ἠλέγχετο στατιστικῶς.

Τὰ ζῶα ἐπὶ τῶν ὁποίων ὑπελογίσθη ἡ καμπύλη θνησιμότητος ἐξ ἀνοξίας κατόπιν ἐνέσεως ἀδρεναλίνης, 50 τὸν ἀριθμὸν, διηρέθησαν εἰς πέντε ομάδας ἐκ 10 ζώων (Α, Β, Γ, Δ, Ε). Εἰς ἕκαστον ζῶον τῆς ομάδος Α ἐγένετο ὑποδόριος ἔνεσις 25 γ. ἀδρεναλίνης ἐντὸς 0,5 κ. ἐ. 0,9⁰/₀ NaCl. Εἰς ἕκαστον ζῶον τῆς ομάδος Β ἐγένετο ὑποδόριος ἔνεσις 50 γ. ἀδρεναλίνης, τῆς ομάδος Γ ἔνεσις 75 γ., τῆς ομάδος Δ 100 γ. Ἡ πέμπτη ὁμάς περιελάμβανε τοὺς μάρτυρας, οἵτινες ἔλαβον 0,5 κ. ἐ. 0,9% NaCl. Ἐλήφθη πρόνοια, ὅπως αἱ ἔνεσεις εἰς ὅλα τὰ ζῶα γίνουσι ταυτοχρόνως¹, ὅπως ταυτόχρονος ἦτο καὶ ἡ τοποθέτησις τῶν ζώων ἐντὸς ἀεροστεγῶς σφραγιζομένων δοχείων 320 κ. ἐ., τὰ ὁποῖα ἐκρίθησαν κατάλληλα ὡς ἐκ τοῦ σχήματος 1 καταφαίνεται. Τὰ δοχεῖα ταῦτα ἐτέθησαν ἐντὸς ὕδατολούτρου μὲ διαφανῆ τοιχώματα εἰς τρόπον, ὥστε

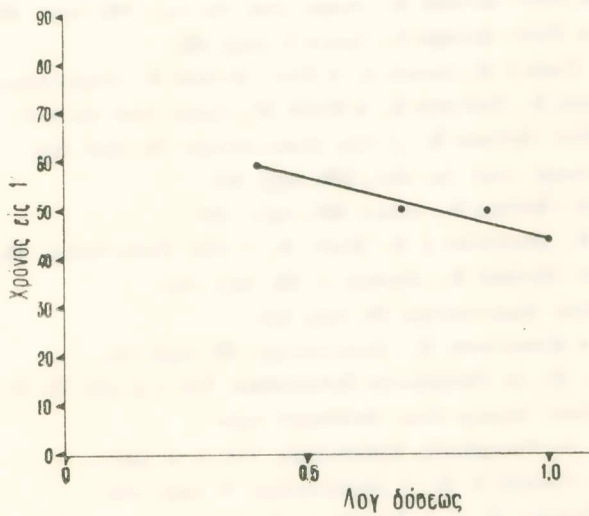
¹ Ἐπετράπη διακύμανσις 2' μὴ ἐπηρεάζουσα στατιστικῶς τὸν χρόνον θανάτου.

ή μὲν θερμοκρασία νὰ παραμένῃ σταθερά εἰς 22,5° - 23,5° C, ἡ δὲ παρακολούθησις τῶν ζώων νὰ εἶναι δυνατή.

³Αποτελέσματα. Ὡς ἐκ τοῦ σχήματος 1 καταφαίνεται, ὁ ὄγκος τῶν 320 κ.έ.



Σχ. 1.



Σχ. 2.

είναι ο καταλληλότερος δια τὸν ὑπολογισμὸν τῆς καμπύλης θνησιμότητος ἐξ ἀνοξίας, κατόπιν χορηγήσεως ἀδρεναλίνης. Ὁ μέσος χρόνος θανάτου εἰς 320 κ. ἐ. εἶναι περίπου 60'. Οὗτος δύναται νὰ θεωρηθῇ καὶ ὡς μέση χρονικὴ τιμὴ τῆς ἐπὶ τῆς Β.Α.Υ. ἐνεργείας τῆς ἀδρεναλίνης.

Ἡ σχέσις μεταξὺ λογαρίθμου δόσεως ἀδρεναλίνης καὶ χρόνου θανάτου τῶν ζώων ἐξ ἀνοξίας εὐρίσκεται εἰς εὐθύγραμμον σχέσιν. Τοῦτο ἐκτίθεται γραφικῶς εἰς τὸ σχῆμα 2.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ἡ εὐθύγραμμος σχέσις μεταξὺ τοῦ λογαρίθμου δόσεως ἀδρεναλίνης καὶ τοῦ ἐξ ἀνοξίας θανάτου τῶν λευκῶν μυῶν, μᾶς ἐπιτρέπει νὰ προχωρήσωμεν εἰς ἐφαρμογὴν τῆς μεθόδου ταύτης εἰς πειράματα συνδεδυασμένης χορηγήσεως ἀδρεναλίνης καὶ θυροξίνης πρὸς εὑρεσιν τῆς σχέσεως αὐτῶν. Τὰ πλεονεκτήματα τῆς προτεινομένης μεθόδου εἶναι ἀξιόλογα.

SUMMARY

Adrenalin influence an B.M.R. in mice is examined by anoxia method. The relation of survival time to log dose is linear under selected conditions.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. MEYER, A. E. and WERTZ, A. *Endocrinology*, **24**, 1939, 683.
2. GRIFFITH F. R. J., *Physiol. Rev*, **31**, 1951, 151.
3. SHAEFFER G. and THIBAUT, O. *Compt. rend. Soc. de biol.*, **139**, 1945, 855.
4. SHAEFFER G. and THIBAUT, O. *Compt. rend. Soc. de biol.*, **139**, 1945, 857.
5. EARTLY H. and LEBLOND C. P., *Endocrinology*, **54**, 1954, 249.
6. SWANSON H. E., *Endocrinology*, **59**, 1956, 217.
7. THIBAUT O., & PITT - RIVERS R., *Compt. rend. Soc. biol.*, **149**, 1955, 880.
8. THIBAUT O., & PITT - RIVERS R., *Lancet*, **1**, 1955, 285.
9. HEIMBERG M., PARK J. H., ISAACS A., & PITT - RIVERS R., *Endocrinology*, **57**, 1957, 756.
10. ROCHE J., MICHEL R., TRUCHOT R., & WOLF W., *Compt. rend. Soc. biol.*, **168**, 1955, 1219.
11. LERMAN J. & PITT - RIVERS R., *J. Clin. Endocrinology*, **15**, 1958, 653.
12. THIBAUT O., *Compt. rend. Soc. Biol.*, **149**, 1955, 877.
13. GROSS J. & PITT - RIVERS R., *Lancet*, **261**, 1951, 766.
14. PITT - RIVERS R., STANBURY J. B., RAPP. B., *J. Clin. Endocrinology*, **15**, 1955, 616.
15. GROSS J. & PITT - RIVERS R., *Biochem. J.*, **53**, 1953, 645.
16. LERMAN J., *J. Clin. Endocrinology*, **14**, 1955, 690.
17. MARUYAMA K. & KOBAYASHI H., *Endocrinology*, **59**, 1956, 213.
18. SUTHERLAND E. W., In Phosphorus Metabolism. Vol. 2 p. 577. W. D. MAC ELSOX & B. GLASS, *Johns Hopkins Press*, Baltimore 1952.
19. DU TOIT C. H., In Phosphorus Metabolism, Vol. 2, p. 597.
20. DEANESLY R. & PARKES A. S., *J. Endocrinology*, **4**, 1945, 324.
21. SMITH U. A., EMMENS W. C. & PARKES A. S., *J. Endocrinology*, **5**, 1947, 186.
22. BURN H. J., Biological Standardisation, p. 231. *Oxford Medical publications*, 1950.