

## ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΜΗ ΜΕΛΩΝ

**ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ.**—'Επίδρασις τῆς κοφφεΐνης ἐπὶ τὴν ἔκκρισιν τοῦ ὑπογναθίου ἀδένοσ, ὑπὸ *Chr. Maltesos*.\* Ἀνεκοινώθη ὑπὸ κ. Σπ. Λοντᾶ.

Τὴν ἐπίδρασιν τῆς κοφφεΐνης ἐπὶ τὴν ἰκανότητα τῆς ἀπαντήσεως αὐτογόμενων ἐκτελεστικῶν ὀργάνων, κατὰ τὸν ἐκ τῶν νεύρων ἐρεθισμὸν αὐτῶν, ἐξήτασαν, οἱ H. Fredericq καὶ Z. M. Bacq<sup>1,2,3</sup>. Οἱ ἐρευνηταὶ οὗτοι εὔρον ὅτι τὸ φάρμακον τοῦτο, ἐνιέμενον εἰς μικρὰς δόσεις εἰς γαλαῖς, προεκάλει αὐξησιν τῆς ἀρνητικῆς χρονοτρόπου δράσεως τοῦ πνευμονογαστρικοῦ ἐπὶ τῆς καρδίας, ἀφοῦ προηγουμένως εἶχον πιστοποιήσει τοῦτο καὶ ἐπὶ τῆς χελώνης. Οἱ αὐτοὶ ἐρευνηταὶ ἠδυνήθησαν ἐπίσης νὰ αὐξήσουν τὴν ἀγγειοδιασταλτικὴν δρᾶσιν ἐπὶ τοῦ πέους τοῦ κυνός διὰ τοῦ ἐρεθισμοῦ τῶν στυτικῶν νεύρων.

Ἐν ἀρμονίᾳ πρὸς ταῦτα εὐρίσκεται καὶ ἡ ὑπὸ τοῦ Oury<sup>4</sup> διὰ τῆς κοφφεΐνης προκληθεῖσα εὐαισθητοποίησις τῆς δράσεως τῆς ἀκετυλοχολίνης ἐπὶ τῆς καρδίας τοῦ βατράχου.

Ἀντιθέτως πρὸς τὰ ἀνωτέρω παρασυμπαθητικὰ νεῦρα, εὐαισθητοποίησις τοῦ συμπαθητικοῦ διὰ κοφφεΐνης δὲν ἔχει παρατηρηθῆ μέχρι σήμερον. Ἀπ' ἐναντίας τὸ φάρμακον τοῦτο εἰς μεγάλας δόσεις προκαλεῖ ἐλάττωσιν τῆς ἀπαντήσεως ὀργάνων νευρουμένων ὑπὸ τοῦ συμπαθητικοῦ, ὡς π.χ. τοῦ τρίτου βλεφάρου τῆς γαλῆς.

Ἐν τῇ παρούσῃ ἐργασίᾳ μου ἐπεξέτεινα τὰς ἀνωτέρω ἐρεῦνας, ἐξετάσας τὴν δρᾶσιν τῆς κοφφεΐνης ἐπὶ τὴν ἔκκρισιν τοῦ ὑπογναθίου ἀδένοσ τοῦ κυνός, δι' ἐρεθισμοῦ τοῦ παρασυμπαθητικοῦ, ὅσον καὶ τοῦ συμπαθητικοῦ.

## ΜΕΘΟΔΟΣ

Τὰ πειράματα ἐγένοντο ἐπὶ 21 κυνῶν ἐν ναρκώσει διὰ μείγματος μορφίνης (0,01 γρ. κατὰ χιλγρ. βάρους) καὶ α-χλωραλόζης (0,08 γρ. κατὰ χιλγρ. βάρους). Εἰς τινὰ τῶν πειραμάτων ἐχρησιμοποιήθη ἐπὶ πλέον καὶ ἡ οὐρεθάνη (0,5 γρ. κατὰ χιλγρ. βάρους), ὁπότε ἠλαττοῦτο ἡ ποσότης τῆς μορφίνης καὶ χλωραλόζης εἰς τὸ ἥμισυ. Δι' ἐνὸς κεκαλυμμένου ἠλεκτροδίου ἠρεθίζετο ἡ χορδὴ τοῦ τυμπάνου, δι' ἐτέρου δὲ ὁμοίου ἠλεκτροδίου τὸ τραχηλικὸν συμπαθητικόν. Πρὸ τοῦ ἐρεθισμοῦ διετένοντο ἀμφοτέρα τὰ νεῦρα κεντρικῶς. Διὰ τὸν ἐρεθισμὸν ἐχρησιμοποιήθη τὸ κύκλωμα τοῦ Lapicque διὰ κενώσεις πυκνωτῶν. Οἱ πυκνωταὶ εἶχον χωρητικότητα 2 μ. F οὕτως ὥστε, τῆς ἀντιστάσεως τοῦ νεύρου + ἠλεκτροδίου ὑπολογιζομένης εἰς τὰ πειράματα εἰς 2000-3000 ω, ὁ χρόνος κενώσεως τῶν πυκνωτῶν νὰ ἀντιστοιχῇ πρὸς 4-6 σ.

Πρὸς ἀναγραφὴν τῆς ἔκκρίσεως τοῦ σιέλου ἐχρησιμοποιήθη ἡ μέθοδος τοῦ Rob-

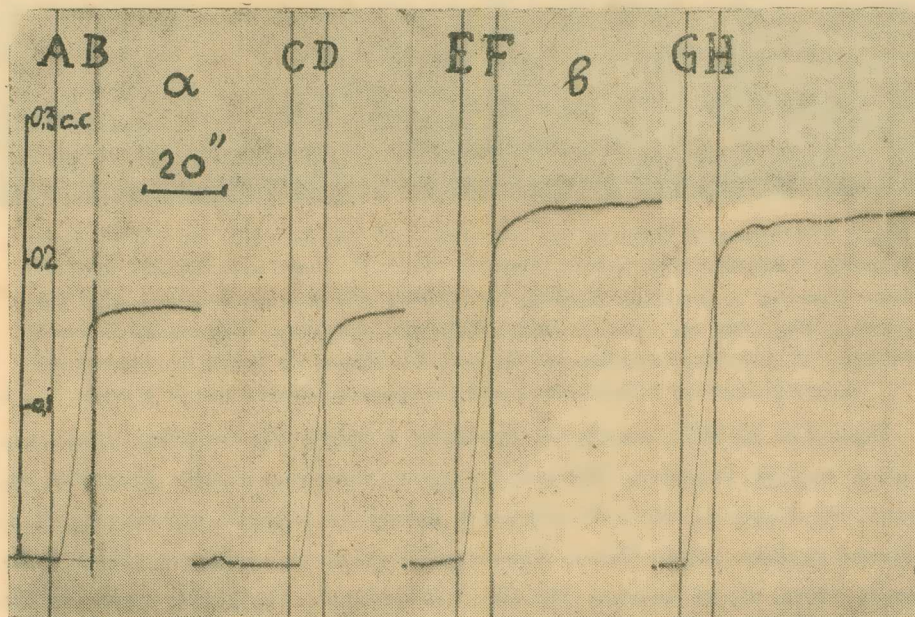
\* CHR. MALTESOS, The influence of caffeine on the secretion of the submaxillary, gland.

bers - Hampel <sup>5</sup>. Κατ' αὐτὴν εἰσάγεται σωληνάριον ἐντὸς τοῦ πόρου τοῦ ὑπογναθίου ἀδένος, ὅπερ συγκοινωνεῖ μὲ ἀεροθάλαμον. Ὁ χώρος οὗτος ἐνοῦται διὰ σωλῆνος, μετὰ μανομέτρου διὰ μεμβράνης, ἐφ' ἧς ὑπάρχει κατοπτρίδιον. Αἱ ἀποκλίσεις τῆς φωτεινῆς ἀκτῖνος τοῦ μανομέτρου ἀνεγράφοντο διὰ φωτογραφικοῦ κυμογραφίου.

Σημειωτέον ὅτι ἡ μέθοδος αὕτη δοκιμασθεῖσα καὶ εἰς ἄλλας πειραματικὰς ἐρεῦνας ἀπεδείχθη πολὺ εὐαίσθητος καὶ γραμμικὴ. (0,1 κυβ. ἐκ. ἐκκρίματος ἀντιστοιχεῖ εἰς ἀπόκλινιν μέχρι 4 ἐκ.). Ἡ ἀδράνεια ἐπίσης τῆς μεθόδου ταύτης ἦτο ἐλαχίστη.

#### ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

α'. Ἐρεθισμὸς χορδῆς. Εἰς τὰ πειράματα δι' ἐρεθισμοῦ τῆς χορδῆς, ὡς καὶ τὰ κατωτέρω δι' ἐρεθισμοῦ τοῦ συμπαθητικοῦ περιγραφόμενα, ἠρεθίζετο τὸ νεῦρον μὲ ἐπαναληπτικὰς κενώσεις πυκνωτῶν. Ὁ χρόνος ροῆς τῶν ἐρεθισμάτων, τὰ διαστήματα μεταξὺ αὐτῶν, ὡς καὶ ὁ ἀριθμὸς τῶν ἐρεθισμάτων ἦσαν πάντοτε τὰ αὐτά. Ἐχρησιμοποιοῦντο σαφῶς ὑπερβαλβιδικά ἐρεθίσματα, ἅτινα ἐπανελαμβάνοντο εἰς ἰσόχρονα διαστήματα 1-2 λεπτῶν. Οὕτω μετὰ τινὰς σειρὰς ἐρεθισμάτων ἐσταθεροποιεῖτο τὸ ποσὸν τῆς ἐκκρίσεως. Μετὰ ταῦτα εἰσῆγετο ἐνδοφλεβίως κοφφεΐνη εἰς δόσεις 0,01 γρ. ἕως 0,02 γρ. κατὰ χιλγρ. βάρους, (διάλυμα 1%).

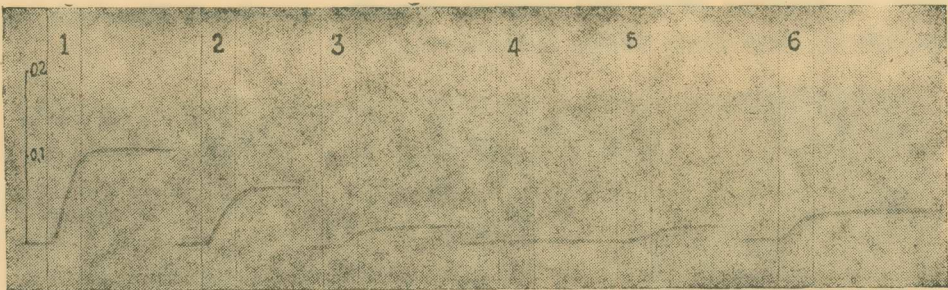


Εἰκ. 1.—Καμπύλαι ἐκκρίσεως σιέλου κατὰ τὸν ἐρεθισμὸν τῆς χορδῆς. (Πυκνωταὶ 2  $\mu$ F, 30 ἐρεθίσματα  $\frac{1}{3}$  δλ. διαστημ.). Τὰ ἐρεθίσματα δίδονται κατὰ τὰ διαστήματα AB, CD, EF, GH. α Πρὸ τῆς ἐνέσεως κοφφεΐνης. β Μετὰ τὴν ἔνεσιν κοφφεΐνης 0,01 γρ. κατὰ χιλμ. Ἐμφανῆς εὐαίσθητοποίησις.

Ἡ ἐνιεμένη κοφφεΐνη οὐδέποτε προεκάλει ἔκκρισιν. Ἐρεθισμὸς ὅμως τῆς χορδῆς μετὰ τὴν ἔνεσιν ἐνεφάνισεν εἰς ὅλα τὰ πειράματα σαφῆ εὐαισθητοποίησιν τῆς ἔκκρισεως. Ἡ εἰκ. 1 μᾶς δίδει παράδειγμα μιᾶς τοιαύτης αὐξήσεως τῆς ἔκκρισεως μετὰ κοφφεΐνην. Οὕτω αἱ καμπύλαι ΑΒ καὶ CD ἐλήφθησαν πρὸ τῆς δράσεως τοῦ φαρμάκου, εἶναι δέ τελείως ὅμοιαι. Μετὰ ἔνεσιν κοφφεΐνης (0,01 γρ. κατὰ χιλγρ.) λαμβάνονται αἱ καμπύλαι ΕF καὶ G 4, αἵτινες δεικνύουν εὐαισθητοποίησιν 47%.

Τοῦτο συνέβαινε εἰς ὅλα τὰ πειράματα, ἡ δὲ αὐξήσις τῆς ἔκκρισεως ἐκυμαίνεται ἀπὸ 30-100% διὰ δόσεις 0,01 γρ. κατὰ χιλγρ. βάρους. Ἡ διάρκεια τῆς εὐαισθητοποίησεως ἦτο τοῦλάχιστον 40 λεπτά τῆς ὥρας, τὸ μέγιστον δὲ αὐτῆς παρουσιάζετο κατὰ τὰ πρῶτα 10 λεπτά.

Εἰς τινὰ πειράματα ἐξητάσθη ἡ ἔκκρισις μετὰ ἀποκλεισμόν τῶν καρωτιδίων. Καὶ ἐνταῦθα παρουσιάζεται εὐαισθητοποίησις. Ἐκ τῶν πειραμάτων τούτων συμπεραίνεται ὅτι ἡ αὐξήσις τῆς ἔκκρισεως εἶναι ἀνεξάρτητος τῶν τυχόν προκαλουμένων ὑπὸ τῆς κοφφεΐνης κυκλοφοριακῶν μεταβολῶν ἐν τῷ ἄδενι.

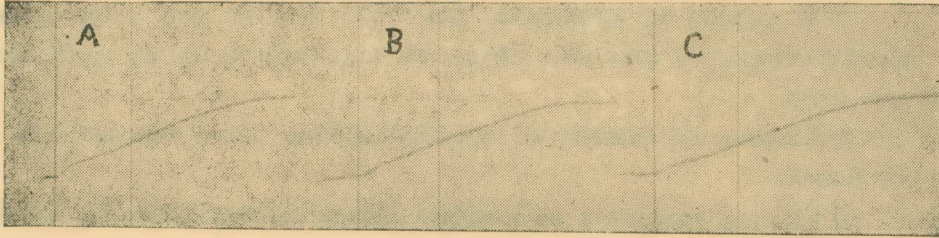


Εἰκ. 2.—Ἀνταγωνισμὸς ἀτροπίνης καὶ κοφφεΐνης κατὰ τὸν ἐρεθισμὸν τῆς χορδῆς. Καμπ. ἔκκρισεως 1 ἐλήφθη πρὸ τῆς ἐνέσεως ἀτροπίνης. Καμπ. 2, 3 καὶ 4 μετὰ ἐκάστοτε ἐνδοφλεβ. ἔνεσιν ἀτροπίνης  $\frac{1}{4}$  χιλιοστογρ. Παρατηρεῖται προϊούσα ἐλάττωσις τῆς ἔκκρισεως μέχρι ἐξαφανίσεως αὐτῆς. Πρὸ τῆς καμπ. 5 δίδεται 0,03 γρμ. κοφφεΐνης. Ἐμφανίζεται ἐκ νέου ἡ ἔκκρισις. Ἡ αὐτὴ δόσις κοφφεΐνης πρὸ τῆς καμπ. 6. Αὐξήσις τῆς ἔκκρισεως. Διάρκεια ἐρεθισμοῦ ἢ ἀπόστασις ἐκάστοτε τῶν 2 καθέτων γραμμῶν. Βάρος κυνὸς 13 χιλιογρ.

Περαιτέρω εἰς ἄλλα πειράματα, ἐξητάσθη ἡ δρᾶσις τῆς κοφφεΐνης μετὰ προηγουμένην παροχὴν ἀτροπίνης. Πάντοτε ἡ κοφφεΐνη προεκάλει μερικὴν ἀναστολὴν τῆς δράσεως τῆς ἀτροπίνης, τοῦτο δὲ καθίστατο ἰδιαίτερος σαφὲς εἰς περιπτώσεις, εἰς ἃς δι' ἐπανελημμένων μικρῶν δόσεων ἀτροπίνης ( $\frac{1}{4}$  χιλιοστγρ.) ἐπήρχετο τέλειος ἀτροπινισμὸς. Οὕτω εἰς τὸ πείραμα τῆς εἰκ. 2 ὁ ἐρεθισμὸς τῆς χορδῆς κατὰ τὸν 4ον ἐρεθισμὸν καθίστατο τελείως ἀνεργῆς. Τοῦτο ἐπετεύχθη δι' ἐνέσεως  $\frac{3}{4}$  χιλιοστογρ. ἀτροπίνης εἰς ζῶον 13 χιλγρ. Ἐνεσις ἐν συνόλῳ 0,03 γρ. κοφφεΐνης, καθίστα καὶ εἰς τὴν περίπτωσιν ταύτην ἐκ νέου τὸν ἐρεθισμὸν τῆς χορδῆς δραστικὸν (καμπύλη 4 καὶ 5, εἰκὼν 3).

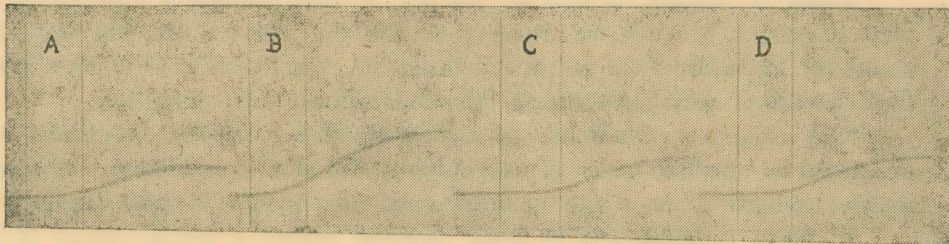
Ούτως αποδεικνύεται ότι η κοφφεΐνη προκαλεί σαφή ευαισθητοποίηση και του υπογναθίου αδένος κατά τον εκ του παρασυμπαθητικού έρεθισμόν αυτού, πιθανώς δὲ τοῦτο νὰ οφείλεται εἰς τὴν ὑπὸ τῶν Kahane και Levy<sup>6</sup> εὑρεθεῖσαν ἑλαφρὰν ἀντιχολινεστερασικὴν δρᾶσιν τοῦ φαρμάκου τούτου. Ἐπίσης ἀξιοσημείωτος εἶναι ὁ παρατηρηθεὶς ἀνταγωνισμὸς κοφφεΐνης καὶ ἀτροπίνης.

β'. Ἐρεθισμὸς συμπαθητικοῦ. Εἰς μίαν σειρὰν πειραμάτων ἐξητάσθη ἡ ἐπί-



Εἰκ. 3. - Καμπύλη ἐκκρίσεως κατὰ τὸν ἐρεθ. τοῦ τραχηλικοῦ συμπαθητικοῦ. (Ἐρεθ. 200, 10 Βόλι, διασημ.  $\frac{1}{10}$  δλ.). Πρὸ τῆς λήψεως τῆς καμπ. Β ἔνεσις 0,01 γρ. κοφφεΐνης κατὰ χιλγρ. Δὲν παρουσιάζεται ευαισθητοποίησης. Πρὸ τῆς καμπύλης C, 1 χιλιοστογρμ. ἀτροπίνη ἐνδοφλεβίως. Εἰς τὴν περίπτωσιν ταύτην ἡ ἀτροπίνη ἀνενεργής.

δρασις τῆς κοφφεΐνης ἐπὶ τὴν ἔκκρισιν δι' ἐρεθισμού τοῦ συμπαθητικοῦ. Καὶ εἰς ἄλλα μὲν τούτων (εἰκ. 3) ἡ κοφφεΐνη εἰς δόσεις μέχρι 0,01 γρ. κατὰ χιλγρ. δὲν προσέκαλεσεν ευαισθητοποίησησιν. (Ἀξιοσημείωτον εἶναι ὅτι εἰς τὰς περιπτώσεις ταύτας καὶ ἡ ἀτροπίνη μέχρι 2 χιλιοστγρ. ἦτο ἀνενεργής. Εἰς ἄλλα ὅμως πειράματα παρατηρήθη



Εἰκ. 4.—Ἐρεθ. τραχηλικοῦ συμπαθητικοῦ. Καμπύλη A ἐλήφθη πρὸ, καμπύλη B μετὰ ἔνεσιν κοφφεΐνης. Σαφῆς ευαισθητοποίησης. Εἰς τὴν περίπτωσιν ταύτην ἔνεσις ἀτροπίνης 2 χιλιοστογρμ. προκαλεῖ ἀναστολήν τῆς δρᾶσεως τῆς κοφφεΐνης, ὡς ἐμφαίνεται ἐκ καμπ. C καὶ D, αἵτινες ἐλήφθησαν μετὰ τὴν ἔνεσιν τοῦ φαρμάκου τούτου.

ευαισθητοποίησησιν διὰ κοφφεΐνης, ὡς ἐπὶ τὸ πλεῖστον ἑλαφρὰ (εἰκ. 4), ἥτις ὅμως πάντοτε ἀνεκόπτετο δι' ἀτροπίνης ( $\frac{1}{4}$ -2 χιλιοστογρμ.).

Ἡ ἀτροπίνη εἰς τὰς μικρὰς αὐτὰς δόσεις ἐνιεμένη, ἡλάττου ἑλαφρῶς εἰς τὰς περιπτώσεις ταύτας τὴν ἔκκρισιν καὶ ἄνευ προηγουμένης χορηγήσεως κοφφεΐνης.

Μεγαλύτερα δ' ὅμως δόσεις αὐτῆς δὲν προεκάλει περαιτέρω ἀναστολήν. Παρατηρήθη δηλαδή ὅτι ἐπὶ τῶν κυνῶν, ἐπὶ τῶν ὁποίων ἔδρα ἡ κοφφεΐνη, ἔδρα καὶ ἡ ἀτροπίνη.

Ἡ παρατηρηθεῖσα αὕτη εὐαίσθητοποίησις τοῦ συμπαθητικοῦ εἰς τινὰ τῶν πειραμάτων χρῆζει περαιτέρω ἐρεύνης. Ἀξιοσημείωτος πάντως εἶναι ὁ εἰς τὰς περιπτώσεις ταύτας παρατηρηθεὶς καὶ ἐν τῷ συμπαθητικῷ ἀνταγωνισμὸς τῆς κοφφεΐνης καὶ ἀτροπίνης.

#### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1) Ἡ κοφφεΐνη εἰς ἐνδοφλεβίους δόσεις 0,01-0,02 γρ. κατὰ χιλγρ. προκαλεῖ εὐαίσθητοποίησιν τοῦ ὑπογναθίου ἀδέנוς τοῦ κυνὸς κατὰ τὸν ἐκ τῆς χορδῆς ἐρεθισμὸν αὐτοῦ.

2) Κοφφεΐνη καὶ ἀτροπίνη εἰς καταλλήλους δόσεις δρῶσιν ἀνταγωνιστικῶς ἐπὶ τὴν ἔκκρισιν.

3) Εἰς τινὰς περιπτώσεις παρουσιάζεται ἐλαφρὰ εὐαίσθητοποίησις διὰ κοφφεΐνης καὶ κατὰ τὸν ἐκ τοῦ συμπαθητικοῦ ἐρεθισμὸν τοῦ ἀδένος. Ἡ εὐαίσθητοποίησις καὶ ἐνταῦθα ἀναστέλλεται διὰ μικρῶν δόσεων ἀτροπίνης.

#### SUMMARY

In the anesthetized dog caffeine intravenously injected provokes a clear sensitivation of the secretion of the submaxillary gland, caused by the stimulation of the chorda tympani.

The cut end of the chorda t. was stimulated by condenser discharges. The secretion was recorded by the very sensitive method of Robbers-Hampel.

Doses of caffeine of 0,01 gr. per Kg. weight provoked a sensitivation level of 30-100%, which was reached within the first 10 min. and remained about the same level for 40 min. at least. It was found, at the same time, that there is a clear antagonism between caffeine and atropine.

The influence of caffeine on the sympathetic salivary secretion was examined in another series of experiments. In some cases there was also a marked sensitivation, while in other ones this drug was quite ineffective.

In those experiments, in which caffeine caused a sensitivation of the sympathetic saliva, small doses of atropine ( $\frac{1}{4}$ - $\frac{3}{4}$  mg) produced a weak inhibitory action, which was not increased by further atropinisation.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. FREDERICQ, H. et BACQ, Z. M.—*Bull. Acad. Méd.*, Belg. 1936, 481.
2.       "                       "                       *J. of Physiol*, 90, 11, 1937.
3.       "                       "                       *Bull. Acad. Méd.*, Belg. 1938, 341.
4. OURY, A.—*Arch. Internat. Physiol.*, 44 (1937), 488.
5. ROBBERS, E und HAMPPEL, A.—*Pflügers Arch.*, 237 (1937), 213.
6. ΚΑΗΑΝΕ, Ε. et LEVY J.—*C. r. Soc. Biol.*, Paris 121 (1936), 1596.