

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ — 'Ενέργειαι τῆς ἀδρεναλίνης καὶ τῆς μεφεντερμίνης ἐπὶ ἀπομονωθέντος ἐντέρου κονίκλου πρὸ καὶ μετὰ χορήγησιν ρεσερπίνης, ὑπὸ *Γεωργ. Λογαρά* καὶ *Νικολ. Κοντάκη**. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ Ἀκαδημαϊκοῦ κ. Γ. Ἰωακείμογλου.

Διὰ τῶν ἐρευνῶν τῶν Burn καὶ Rand (1953) προέκυψεν ὅτι ἡ συνήθης ἐνέργεια τῆς ἀδρεναλίνης καὶ τῶν ἄλλων κατεχολαμινῶν ἐπὶ τῆς κινητικότητος τοῦ ἀπομονωθέντος ἐντέρου μεταβάλλεται κατόπιν διατομῆς τῶν νεύρων τοῦ συμπαθητικοῦ ἢ κατόπιν χορηγήσεως ρεσερπίνης.

Διὰ περαιτέρω ἐρευνῶν (Burn καὶ Rand 1959, Maxwell 1959, W. Fleming καὶ J. Schmidt 1962) ἀπεδείχθη, ὅτι ἡ χορήγησις ρεσερπίνης εἰς πειραματόζωα ἔχει παρόμοια ἀποτελέσματα μετὰ τὴν διατομὴν τῶν νεύρων τοῦ συμπαθητικοῦ.

Ἐπὶ τῇ βάσει τοῦ εὐρήματος τούτου ἐπεχειρήθη νέα κατὰτάξις τῶν συμπαθητικομιμητικῶν ἀμινῶν. Διηρέθησαν αὗται εἰς δύο ομάδας:

Εἰς ἐκείνας, αἱ ὁποῖαι δροῦν ἀπ' εὐθείας ἐπὶ τῶν ὑποδοχέων τῆς νοραδρεναλίνης καὶ ἀδρεναλίνης, καὶ τὰς ἐμμέσως δρώσας, δηλαδή ἐκείνας, αἱ ὁποῖαι προκαλοῦν ἀπελευθέρωσιν νοραδρεναλίνης ἀπὸ τὰς μεταγαγγλιακὰς συμπαθητικὰς Ἴνας καὶ ἄλλους ἰστούς.

Εἰς τὴν δευτέραν ταύτην ομάδα ὑπήχθησαν ἡ ἐφεδρίνη, ἡ τυραμίνη, ἡ μεφεντερμίνη καὶ ἄλλαι.

Ἡ διαίρεσις ὅμως αὕτη ἐπὶ τῇ βάσει τῶν δεδομένων νεωτέρων ἐρευνῶν δὲν φαίνεται νὰ εὐσταθῇ. Πιθανώτερον θεωροῦμεν τὴν ἐκδοχὴν τῶν Schmidt καὶ Fleming (1963) ὅτι αἱ πλεῖστοι τῶν συμπαθητικομιμητικῶν ἀμινῶν ἔχουν καὶ τὰς δύο ἐνεργείας, ἄμεσον καὶ ἔμμεσον, διαφέρουσαι μεταξὺ τῶν μόνον ὅσον ἀφορᾷ εἰς τὴν σχέσιν τῆς μιᾶς πρὸς τὴν ἄλλην. Ἐνῶ ἐπὶ παραδείγματι ἡ ἀδρεναλίνη ἔχει τὴν κατ' ἐξοχὴν ἄμεσον ἐνέργειαν ἐπὶ τῶν ὑποδοχέων, ἡ τυραμίνη ἔχει κυρίως ἔμμεσον ἐνέργειαν ἐξαρτωμένην ἀπὸ τὰ ἀποθέματα κατεχολαμινῶν εἰς τὰς ἀπολήξεις τοῦ συμπαθητικοῦ καὶ ἄλλους ἰστούς.

Μὲ τὴν τυραμίνην πράγματι ἀπεδείχθη (Strömblad 1960, Lockeff καὶ Eakim 1960), ὅτι αὕτη προκαλεῖ ἀπελευθέρωσιν νοραδρεναλίνης ἐκ τῶν ἰστῶν καὶ ἡ ἐνέργειά της ἐξασθενεῖ κατόπιν χορηγήσεως ρεσερπίνης, προφανῶς διότι ἡ νοραδρε-

* G. LOGARAS and N. KONTAKIS, *The effect of epinephrine and mephentermine on the isolated rabbit duodenum.*

ναλίνη έχει άπελευθερωθῆ ἤδη ἀπὸ τὴν ρεσερπίνην (Trendelenburg καὶ Fleming 1960).

Ἐν τούτοις, ἐπὶ ἀπομονωθέντος ἐντέρου κονίκλου ἡ ἀντίδρασις αὐτοῦ εἰς τὴν ἐφεδρίνην οὐδὲν ὡς μετεβάλλετο ἀπὸ τὴν προηγουμένην χορήγησιν ρεσερπίνης (Fleming καὶ Schmidt 1962).

Ἀντιθέτως, ἐπὶ τῆς ἀσκαρδαμυκτικῆς μεμβράνης κονίκλου ἡ προηγουμένη χορήγησις ρεσερπίνης ἠλάττωνεν εἰς σημαντικὸν βαθμὸν τὴν ἐνέργειαν τῆς ἐφεδρίνης (Trendelenburg καὶ Fleming 1960).

Ἐκ τούτων προκύπτει ὅτι ἡ ἐνέργεια αὕτη δὲν εἶναι ὁμοίομορφος δι' ὅλα τὰ ὄργανα.

Ἐν τῇ παρουσίᾳ ἐργασίᾳ προσεπαθήσαμεν νὰ ἐρευνήσωμεν κατὰ πόσον μεταβάλλεται ἡ ἀντίδρασις τοῦ ἀπομονωθέντος ἐντέρου κατόπιν χορηγήσεως μεφεντερμίνης εἰς πειραματόζωα, εἰς τὰ ὁποῖα προηγουμένως εἶχε χορηγηθῆ ρεσερπίνη.

Πρὸς τοῦτο ἠρευνήσαμεν ἐπὶ τοῦ ἀπομονωθέντος ἐντέρου κονίκλου τὴν ἐνέργειαν τῆς μεφεντερμίνης καὶ ἀδρεναλίνης ἐπὶ τῆς κινητικότητος αὐτοῦ. Ἐπίσης τὴν ἐνέργειαν αὐτῶν ἐπὶ σπασμοῦ προκαλουμένου διὰ χλωριούχου βαρίου. Ἐρευνήσαμεν δὲ περαιτέρω τὴν τυχὸν μεταβολὴν τῆς ἀντιδράσεως τοῦ ἐντέρου ὅσον ἀφορᾷ εἰς τὴν κινητικότητα αὐτοῦ κατόπιν χορηγήσεως εἰς τὸ πειραματόζωον ρεσερπίνης.

ΥΛΙΚΟΝ - ΤΕΧΝΙΚΗ - ΜΕΘΟΔΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Τὰ πειράματα διὰ τὴν ἔρευναν ταύτην ἐτελέσαμεν ἐπὶ ἀπομονωθέντων τμημάτων δωδεκαδακτύλου κονίκλου, κατὰ τὴν ἀκόλουθον τεχνικὴν:

Κόνικλος βάρους ἀπὸ 1000 - 2000 γρ. ἐναρκοῦτο ἐλαφρῶς δι' οὐρεθάνης (1γρ./χ.β.σ.) καὶ ἀκολούθως διηνοίγετο ἡ κοιλιακὴ κοιλότης αὐτοῦ. Ἀνευρίσκετο τὸ δωδεκαδάκτυλον, ὅπερ καὶ ἀπεχωρίζετο τοῦ λοιποῦ γαστρεντερικοῦ σωλήνος. Ἐτίθετο ἐντὸς κάψης περιεχοῦσης διάλυμα TYRODE, θερμοκρασίας 38°C (+1°C), εἰς τὸ ὁποῖον διεβιβάζετο O₂. Ἐγίνετο ἀφαίρεσις τοῦ περιεχομένου τοῦ ἐντέρου, μετὰ ταῦτα δὲ τὸ δωδεκαδάκτυλον ἐτίθετο εἰς ἕτερον ὑάλινον δοχεῖον περιέχον TYRODE ὑπὸ τὰς αὐτὰς συνθήκας.

Ἐκ τοῦ οὕτω παρασκευασθέντος δωδεκαδακτύλου ἐλαμβάνετο τμῆμα μήκους 2 - 3 ἐκ., ὅπερ ἐφέρετο, καταλλήλως προσδεδεμένον διὰ τοῦ ἑνὸς ἄκρου του ἐπὶ ὑαλίνου στελέχους, ἐντὸς δοχείου περιέχοντος διάλυμα TYRODE περιβαλλομένου δι' ὕδατος θερμοκρασίας σταθερᾶς 38°C (± 1°C). Τὸ τμῆμα τοῦτο τοῦ δωδεκαδακτύλου προσεδένετο ἐν συνεχείᾳ διὰ τοῦ ἑτέρου ἄκρου του ἐπὶ γραφίδος δυναμένης νὰ κινηθῆ κατὰ μετωπιαίαν διεύθυνσιν ἐπὶ ἠθαιωμένου κυλίνδρου κυμογραφίου, εἰς τὴν ὁποίαν καὶ

μετέδιδε τὰς ἐκκρεμοειδεῖς κινήσεις του, καταγεγραφομένης οὕτω καμπύλης ἐπὶ τοῦ ἠθαλωμένου χάρτου τοῦ κυμογραφίου.

Ἄξιον νὰ σημειωθῇ ὅτι καθ' ὅλην τὴν διάρκειαν τῶν ἐπὶ μέρους πειραμάτων παρείχετο σταθερῶς ὀξυγόνον εἰς τὸ δωδεκαδακτυλικὸν τμήμα μέσφ καταλλήλου σωληνώσεως. Οὕτω τὸ περιβάλλον τοῦ δωδεκαδακτυλικοῦ τμήματος (ὀξυγόνον, θερμοκρασία $38^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$, διάλυμα TYRODE), ὁμοίαζε πρὸς τὸ in vivo περιβάλλον αὐτοῦ.

Χρησιμοποιηθεῖσαι ἀραιώσεις τῶν διαφόρων οὐσιῶν:

1) Διὰ τὸ χλωριούχον βάριον: Πάντοτε 1 : 100.000

2) Διὰ τὴν ἀδρεναλίνην:

1 : 100.000
1 : 200.000
1 : 400.000
1 : 800.000
1 : 1.600.000
1 : 3.200.000
1 : 6.400.000
1 : 12.800.000
1 : 25.600.000
1 : 51.200.000

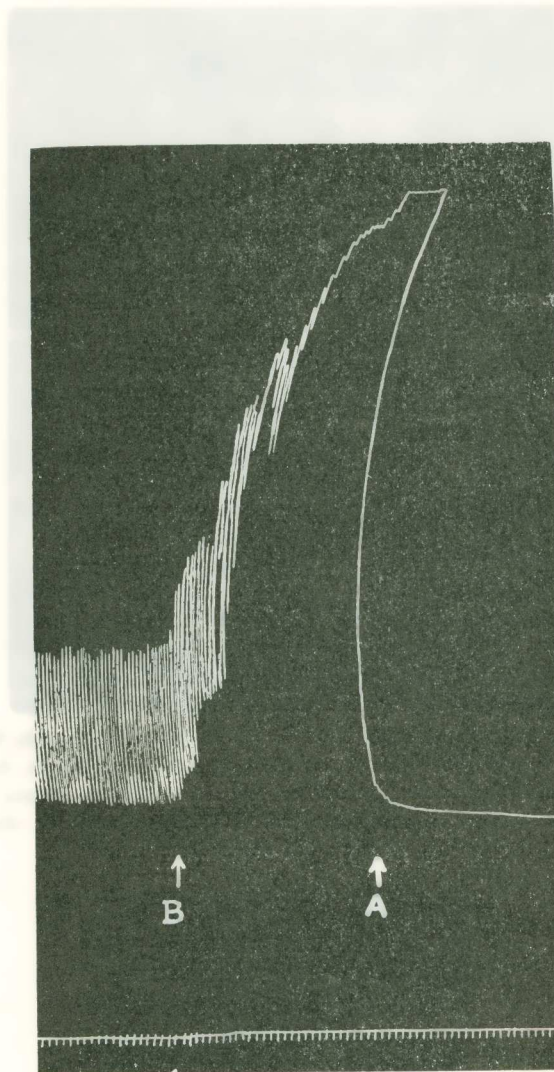
3) Διὰ τὴν μεφεντερμίνην:

1 : 100.000
1 : 50.000
1 : 25.000
1 : 20.000
1 : 10.000
1 : 5.000
1 : 2.500

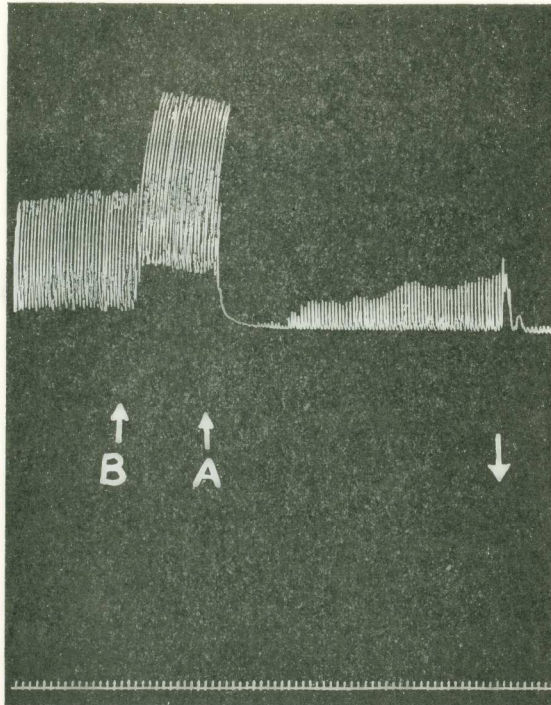
4) Ρεσερπίνη 5 χιλ./χ.β.σ. ἐνδοφλεβίως.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

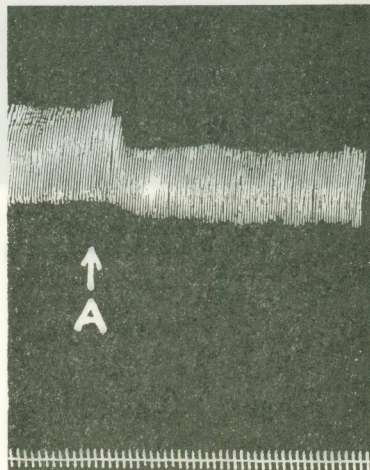
Ἐκ τῶν πειραμάτων μας, τὰ ὅποια ἐτελέσαμεν ἐπὶ μεγάλου ἀριθμοῦ πειραματοζώων — 50 καὶ πλέον κονίκλων — (παράβαλε καμπύλας 1,2,3,4,5 καὶ 6), προκύπτει ἄνευ ἀμφιβολίας ὅτι ἐπέρχεται ἐλάττωσις τῆς εὐαισθησίας τοῦ ἀπομονωθέντος ἐντέρου ἔναντι τῆς μεφεντερμίνης εἰς πειραματόζωα εἰς τὰ ὅποια ἔχρηγηθη προηγουμένως ρεσερπίνη. Δηλαδή, ὅσον ἀφορᾷ εἰς τὸ ἔντερον, ἡ ἐνέργεια τῆς μεφεντερμίνης δύναται νὰ θεωρηθῇ ἀσφαλῶς ὡς ἔμμεσος, ἐφ' ὅσον μετὰ τὴν ἐξάντησιν τῶν ἀποθε-



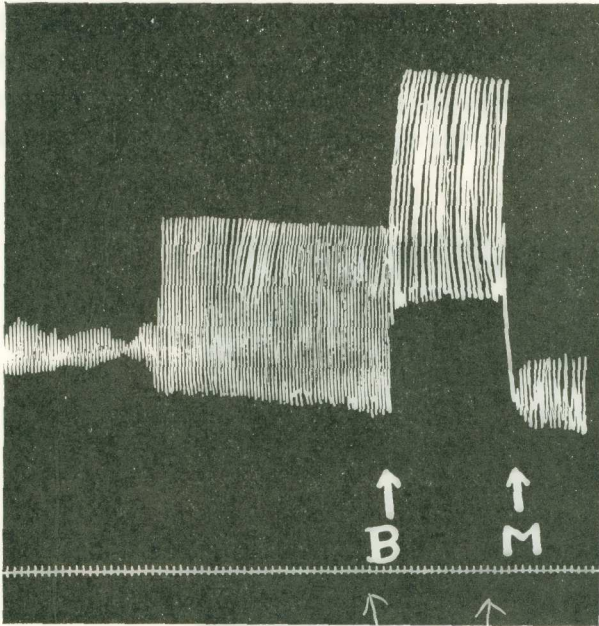
Εικών 1. — Είς τὸ σημεῖον Β ἐχορηγήθη διάλυμα χλωριούχου βαρίου 1 : 100.000· σύσπασις.
 Είς τὸ σημεῖον Α ἐχορηγήθη διάλυμα ἀδρεναλίνης 1 : 200.000· χάλασις.
 Χρόνος 7,5 δευτερόλεπτα.



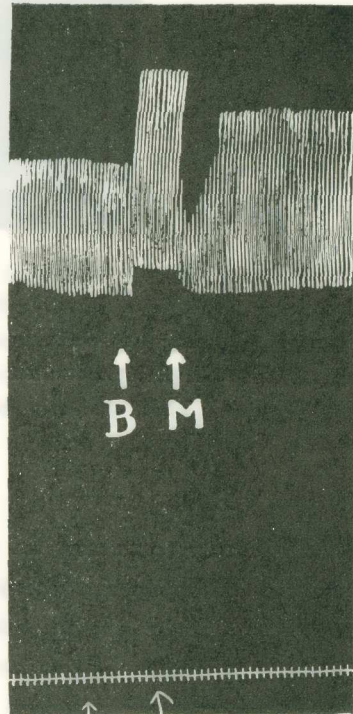
Εικών 2. — Κατόπιν χορηγήσεως ρεσερπίνης. Εἰς τὸ σημεῖον Β ἐχορηγήθη διάλυμα χλωριούχου βαρίου 1 : 100.000· σύσπασις. Εἰς τὸ σημεῖον Α ἐχορηγήθη διάλυμα ἀδρεναλίνης 1 : 100.000· χάλασις βραχυτάτης διαρκείας. Ἐπιανεμφάνισις προοδευτικῶς τῆς κινητικότητος, μολονότι ἡ πυκνότης τῆς ἀδρεναλίνης εἶναι διπλασία.
Χρόνος 7,5 δευτερόλεπτα.



Εικών 3. — Κατόπιν ρεσερπίνης. Εἰς τὸ σημεῖον Α ἐχορηγήθη διάλυμα ἀδρεναλίνης 1 : 100.000· οὐσιαστικῶς οὐδεμία χάλασις τοῦ ἐντέρου προεκλήθη. Χρόνος 7,5 δευτερόλεπτα.

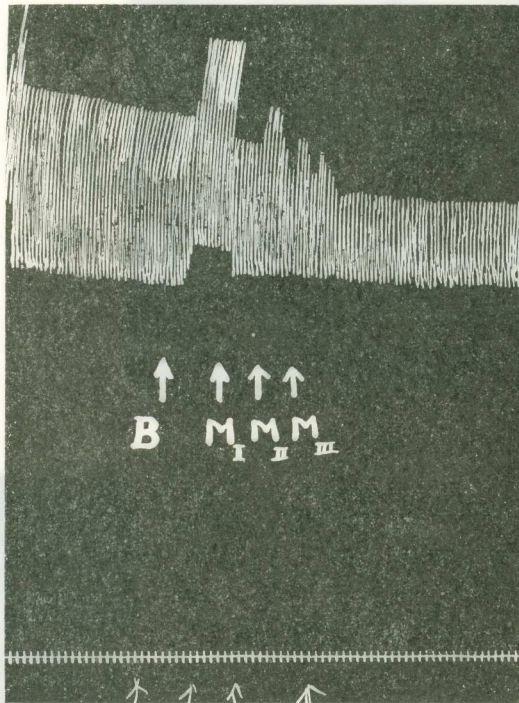


Εικόνα 4. — Είς τὸ σημεῖον B ἐχορηγήθη διάλυμα χλωριούχου βαρίου 1 : 100.000· σύσπασις. Είς τὸ σημεῖον M ἐχορηγήθη διάλυμα μεφεντερμίνης 1 : 20.000· χάλασις. Χρόνος 7,5 δευτερόλεπτα.



Εικόνα 5. — (Κατόπιν χορηγήσεως ρεσερπίνης). Είς τὸ σημεῖον B ἐχορηγήθη διάλυμα χλωριούχου βαρίου 1 : 100.000· σύσπασις. Είς τὸ σημεῖον M ἐχορηγήθη μεφεντερμίνη εἰς ἀραίωσιν 1 : 20.000. Σχεδὸν ἄνευ μεταβολῆς. (Μετὰ στιγμιαίαν χάλασιν ἐπανεμφανίζεται ἡ ἐνέργεια τοῦ χλωριούχου βαρίου). Χρόνος 7,5 δευτερόλεπτα.

μάτων τῆς νοραδρεναλίνης διὰ χορηγήσεως ρεσερπίνης ἢ προκαλουμένη χάλασις εἴτε δὲν παρατηρεῖται εἴτε εἶναι πολὺ ἀσθενής. Ἐν τούτοις πρέπει νὰ παραδεχθῶμεν ὅτι ὁ μηχανισμὸς ἐνεργείας τῆς μεφεντερμίνης, ὡς καὶ ἄλλων συμπαθητικομιμητικῶν ἀμινῶν, εἶναι μεικτός. Ἡ προκαλουμένη ὑπὸ τῆς μεφεντερμίνης μικροῦ βαθμοῦ καὶ



Εἰκὼν 6. — (Κατόπιν χορηγήσεως ρεσερπίνης). Εἰς τὸ σημεῖον Β ἐχορηγήθη διάλυμα χλωριούχου βαρίου 1 : 100.000· σύσπασις. Εἰς τὸ σημεῖον Μ ἐχορηγήθη διάλυμα μεφεντερμίνης 1 : 10.000. Σχεδὸν ἄνευ μεταβολῆς. Ἐπανάληψις τῆς αὐτῆς δόσεως ὁμοίως. Ἐπανάληψις διπλασίας δόσεως (1 : 25.000)· παρατηρεῖται πολὺ μικροῦ βαθμοῦ χάλασις βραχείας διαρκείας. Σύνολον χορηγηθείσης μεφεντερμίνης, ἀραίωσις 1 : 12.500. Χρόνος 7,5 δευτερόλεπτα.

μικρᾶς διαρκείας χάλασις τοῦ ἐντέρου δέον νὰ ἀποδοθῆ εἰς ἄμεσον ἐνέργειαν αὐτῆς ἐπὶ τῶν ὑποδοχέων τῆς ἀδρεναλίνης.

Τὰ ἡμέτερα εὐρήματα ἐνισχύουν τὴν ἄποψιν τῶν Schmidt καὶ Fleming τῆς μεικτῆς ἐνεργείας. Ἡ μεφεντερμίνη παρουσιάζει κυρίως ἔμμεσον ἐνέργειαν παρομοίαν πρὸς τὴν τῆς τυραμίνης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) BURN, J.H. : The autonomous nervous system Oxford 1963.
- 2) BURN, J.H. and RAND, M.J. : J. Physiol. **147**, 195, 1959.
- 3) MAXWELL, R.A., POVALSKI, H. and PLUMMER, A.J. : J. Pharmacol. **125**, 178, 1959.
- 4) FLEMING, W.W. and SCHMIDT, J.L. : J. Pharmacol. **135**, 34, 1962.
- 5) SCHMIDT, J.L. and FLEMING W.W. : J. Pharmacol. **139**, 230, 1963.
- 6) STRÖMBLAD, B.C.R. : Experientia **16**, 417, 1960.
- 7) LOCKETT, M.F. and EAKINS, K.E. : J. Pharmacol. Lond. **12**, 513, 1960.

S U M M A R Y

The effect of mephentermine was investigated on the isolated rabbit duodenum. Reserpin pretreatment produced enormous decrease on the sensitivity of the rabbit duodenum to mephentermine.

Our experiments proved without any doubt that the action of mephentermine on the rabbit duodenum is an indirect one depending upon the available tissue stores of catecholamines.