



BIOLOGJA LEKARSKA

MIESIĘCZNIK POŚWIĘCONY NAUKOM BIOLOGICZNYM
POZOSTAJĄCYM W ZWIĄZKU Z MEDYCYNĄ

WYDAWANY POD KIERUNKIEM
DR. S. OTOLSKIEGO

TOM XIII (1934 r.)

ZESZYT Nr. 1, 2, 3, 4, 5, 6 i 7.

REDAKCJA I ADMINISTRACJA: ULICA DANIŁOWICZOWSKA 16
W A R S Z A W A

SPIS RZECZY

Tom XIII (1934 r.)

Wykaz artykułów oryginalnych.

Prof. Dr. Wł. Lindeman. Hormon trzustkowy. Str. 1--34;
49—80 i 99—122.

Doc. Dr. M. Gedroyć. Ogólny zarys współczesnych
badań nad gruczołem płciowym męskim.
Str. 35—48; 81—97.

Prof. Dr. L. Ambard. Przerost wyrównawczy i wyrów-
nawcza czynność nerek. Str. 123—138.

A. Thiroux. Witaminy i awitaminozy. Str. 143—241
i 247—264.

Doc. Dr. M. Gedroyć. Znaczenie dynamiki krwi i hemo-
lizey dla transfuzji. Str. 265—291 i 293—322.

Sprawozdanie ze zjazdu delegatów Pol. Tow. Eugenicz-
nego w Łodzi. Str. 292.

Jubileusz 30-letniej pracy naukowej Pana Prezydenta
Rzeczypospolitej Polskiej Profesora Ignacego
Mościckiego (z portretem). Zeszyt Nr. 6.

A. Złotnik. Budowa kwasu askorbinowego — Witami-
ny C. Str. 323—336.

BIOLOGJA LEKARSKA

Wydawana pod kierunkiem Dr. S. OTOLSKIEGO

Rok XIII. — Nr. 1

Styczeń 1934

HORMON TRZUSTKOWY

podał

Prof. Dr. Wł. Lindeman.

Praca niniejsza jest ostatnią, jaką napisał nieodżałowanej pamięci ś. p. prof. Lindeman. Redakcja uważa sobie za miły obowiązek móc ogłosić ją na łamach swego pisma, jako pracę, niestety kończącą chlubną działalność naukową ś. p. prof. Lindemana.

ROZDZIAŁ I.

ZARYS HISTORYCZNY.

Nazwę „insulina” spotykamy po raz pierwszy w pracy De Mayera (*Archivo di Physiologia*, 1909), w której autor zastanawia się nad działaniem glikozy i mechanizmem niszczenia glikozy we krwi przy pomocy profermentu glikolitycznego, wytwarzanego przez leukocyty, przy jednoczesnem współdziałaniu wyspepek Langerhansa, których wydzielina przyczynia się do aktywacji powyższego profermentu. De Mayer proponuje nazwać aktywator profermentu *insuliną* (H. Staub. *Insulin* 1925). W roku 1916 angielski badacz E. Sharpey-Schafer zaproponował powyższą nazwę dla oznaczenia produktu inkrecji, zwanego przez niego *autokoidem* trzustki (*The endokrines Organs*. London 1916). Nazwę tę przyjęli właściwi odkrywcy tego hormonu: Banting i Best (1920). Należy jednak zaznaczyć, że insulina przyjęta przez powyższych autorów nie jest, jak rozumowali autorzy, związkiem chemicznym ściśle określonym, lecz mieszaniną szeregu składników.

Insulina, według odkrywców, jest produktem wewnętrznej sekrecji trzustki, będącej narządem odgrywającym zasadniczą rolę w przemianie węglowodanowej ustroju zwierzęcego.

Stosownie do tego, zarówno jak i we wszystkich innych zaburzeniach wydzielania wewnętrznego, spostrzegamy dwa rodzaje zjawisk chorobowych, których punktem wyjścia jest insulina: 1^o Zaburzenia organoleptyczne, związane z brakiem lub niedostateczną ilością wydzielanej insuliny oraz zaburzenia wywołane przez hipersekrecję, związaną z nadmiarem insuliny we krwi. Całkowite zniknięcie insuliny z ustroju może nastąpić jedynie przez operacyjne usunięcie trzustki u zwierząt kręgowych.

Nadmierne wydzielanie trzustki przy jednoczesnym nadmiernym rozroście wysepek Langerhansa nie wykazało poważniejszych zaburzeń w ustroju, które możnaby porównać z nadmiernymi wydzielaniami wewnętrznymi gruczołu tarczycowego (choroba Basedowa) lub przysadki mózgowej (akromegalia). W ostatnich wprawdzie czasach ukazały się prace wykazujące, że u chorych z nowotworem trzustki w następstwie nadmiernego wydzielania, powstaje pewna odmiana hypoglikemji.

Pierwsze badania chorobowych zmian trzustki zwróciły uwagę na łączność zaburzeń tego organu z cukrzycą, potwierdzoną po raz pierwszy przez Coby'a w roku 1788, który w przypadku cukrzycy stwierdził zmiany anatomo-patologiczne w trzustce. Podobne zmiany stwierdziło szereg innych autorów tak, że w roku 1845 po raz pierwszy została ogłoszona przez Bouchardta praca o trzustkowym pochodzeniu cukrzycy. Spostrzeżenia powyższe zostały potwierdzone przez Frerichsa i Lancerax (in J. Kraus, Henke, Lubarsch, Handbuch, V. 643). Nie należy zapominać, że w tym kresie czasu badania anatomo-patologiczne ograniczały się prawie wyłącznie do stwierdzenia zmian makroskopowych i że budowa mikroskopowa trzustki nie była jeszcze ustalona. Nieznana była również jeszcze specjalna część tkanki tego organu, obejmująca około 3% ogólnej masy, opisanej znacznie później po raz pierwszy przez Langerhansa, a z punktu widzenia morfologicznego poznanej w roku 1869 i stwierdzonej jako źródło hormonów przez Langesse w roku 1893. Swoista część tkanki trzustkowej, o której mowa, tworząca skupiska w masie tkanki trzustki nosi nazwę „wysepek Langer-

hansa". Wysepki powyższe spotyka się w trzustce wszystkich kręgowców. Nie należy zapominać, że przed poznaniem przyczyny cukrzycy w przeważającej ilości badań anatomo-patologicznych tego organu u zmarłych na cukrzycę brak tych wysepek nie mógł przyczynić się do wyjaśnienia powstawania schorzenia.

Nowy krok w tej dziedzinie został zrobiony z chwilą pojawienia się dwóch jednocześnie prac: badacza włoskiego *Domenicis* (1889) i niemieckich autorów *Meringa* i *Minkowskiego*. Badaczom tym udało się dokonać na psach całkowite usunięcie trzustki. *Domenicis* po zabiegu takim stwierdził cukromocz, jednak uważał to za następstwo zaburzeń trawiennych, wywołanych przez swoiste zatrucie produktami nieprawidłowego trawienia w dwunastnicy. *Mering* i *Minkowski* stwierdzony cukromocz uważali za wynik zaburzeń w przemianie węglowodanowej, wywołanej brakiem odnośnego hormonu, i tym sposobem stwierdzili rolę jaką odgrywa trzustka w tworzeniu się cukrzycy. Następne prace tychże autorów oraz licznych współpracowników, potwierdziły powyższe badania, przyczem wykazały prawdziwość spostrzeżeń nie tylko w odniesieniu do zwierząt ssących (psów, kotów, świń — *Minkowski*) (królików i małp) (*Hedon*), lecz i w odniesieniu do innych kręgowców, jak ptaki, żółwie, żaby (*Weintrud*, *Klausch*, *Markuse*, *Pflueger*), ryby chrząstkowe, rekiny (*Diamase*), ryby kostołuskie (*Caparelli*).

U niższych kręgowców, zaburzenia w przemianie węglowodanowej, nie zawsze prowadzą do cukromoczu, w wielu przypadkach (ptaki) występuje jedynie procentowe zwiększenie się glikozy we krwi (*hyperglikemja*). W wyniku doświadczeń stwierdzono, że jedynie całkowite usunięcie trzustki wywołuje cukromocz, przyczem zawartość glikozy w moczu dochodzi nieraz do dużej ilości (10% i wyżej) i trwa aż do zejścia śmiertelnego, które zazwyczaj następuje w kilka tygodni po usunięciu tego organu. Przy pozostawieniu $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ części trzustki, cukromocz albo nie występuje, albo jest zjawiskiem przejściowym. Po usunięciu więcej niż $\frac{1}{2}$ części i pozostawieniu mniej niż $\frac{1}{2}$ części organu, występuje wyraźna glikozurja, zwłaszcza przy pokarmach bogatych w węglowodany, która znika z chwilą przejścia na dietę białkowo-tłuszczową. Pozostałe niewielkie ilości tkanki trzustkowej po uprzed-

niem zabiegu, ulegają następnie zanikowi, prowadząc do zejścia śmiertelnego. Początkowa cukrzycza, pochodzenia węglowodanowego może następnie przeistoczyć się w postać śmiertelną, noszącą nazwę *cukrzycy Sandmeyer'a*. Część trzustki pozostała w ustroju, t. j. ta która drogą przewodów łączy się z przewodem pokarmowym, czy też nie posiadająca połączeń wydzielniczych, nie odgrywa roli, w wytwarzaniu się cukrzycy, ważne jest, aby pozostała w ustroju ilość trzustki nie była zbyt mała i aby unaczynienie tej reszty było należyte.

Przeszczepione części trzustki, o ile przyjęły się, spełniają swoją rolę, jak to stwierdzili prawie jednocześnie *Minkowski* i *Hedon* (1891), którzy stwierdzili to na psach, pozostawiając obwodową część trzustki, noszącą nazwę *procesus imcinatus*, posiadający szeroką krezeczkę i nadający się do podskórnego szczepienia, bez obawy złego odżywiania szczepu.

Po pewnym czasie mostek, zawierający część krezeczki i naczynia krwionośne, może być odcięty, bez obawy zamarcia szczepu. W ten sposób przygotowane stworzenie nie wykazuje objawów cukrzycy. Usunięcie szczepu, który zazwyczaj przedstawia się w postaci resztki tkanki trzustkowej w stanie zaniku, wywołuje natychmiast cukromocz, prowadzący do śmiertelnej cukrzycy. Doświadczenie powyższe wykazuje w sposób wyraźny, że trzustka wytwarza pewien hormon, który przedostaje się do ustroju wraz z krwią lub chłonką. Fakt powyższy znajduje potwierdzenie i w innych doświadczeniach, dotyczących parabiozy, polegających na wprowadzeniu krwi zdrowego zwierzęcia do krwiobiegu zwierzęcia chorego na cukrzycę, w wyniku usunięcia trzustki. Na fakt powyższy zwrócili uwagę *Carlson* i *Drennan*, *Ginsburg* (patrz *Kraus*. — *Handb. d. Pathol. Anatomie*. *Henle* u. *Lubarsch*, Tom IV).

Usunięcie trzustki u psa, w końcowym okresie ciąży, nie wywołuje cukrzycy, która występuje natychmiast po porodzie. Fakt powyższy można sobie wytłumaczyć przez przedostawanie się do krwiobiegu matki inkretu trzustki zarodka, przez łożysko. *Torschbach* w doświadczeniach parabiotycznych u psów stwierdził, że usunięcie trzustki u jednego ze złaczonych zwierząt, nie wywołuje cukrzycy, dopóki trwa łączność krwiobiegu. *Hedon* spostrzegał zanik doświadczalnej hyperglikemji

u psa, pozbawionego trzustki, po krzyżowym połączeniu jego tętnic szyjnych z tętnicami psa zdrowego. Dożylnie wstrzykiwanie krwi, pobranej z *vena pancreatica* do *vena jugularis*, dokonane przez Aleksandra i Ehrmanna, nie dało wyniku dodatniego, natomiast wprowadzenie tejże krwi do *vena portae* wywoływało przejściowe obniżenie się cukromoczu do 0, u psa pozbawionego trzustki. (Biedl. — *Innere Secretion*. Tom II, wydanie drugie).

Biedl stwierdził w roku 1901, że podwiązanie *ductus thoracicus* wywołuje hyperglikemję i na zasadzie powyższego doszedł do przekonania, że wydzielina trzustki rozchodzi się w ustroju drogami chłonnymi. W podobny sposób wywołana hyperglikemja jest w 86% przypadków związana z glikozurją, niezależną od pokarmów.

Powyższe dane przemawiają na korzyść hormonalnego pochodzenia cukrzycy, uzależnionej od trzustki i wszystkie inne teorie oraz próby wytłumaczenia powstawania cukrzycy, a zwłaszcza teoria De Dominicis, uzależniająca występowanie cukrzycy od zaburzeń trawiennych i zatruc żołądkowo-jelitowych w związku z brakiem soku trzustkowego, na równi z teorjami nerwowymi, które uważają cukrzycę za wynik uszkodzenia splotów nerwowych podczas operacyjnego usuwania trzustki, są mało prawdopodobne.

Teoria nerwowego pochodzenia cukrzycy, oparta na wynikach licznych doświadczeń, dokonanych przez szereg autorów, którzy stwierdzili hyperglikemję i cukromocz po zabiegach w pobliżu splotów nerwowych jamy brzusznej, zwłaszcza *n. n. vagi* i *n. n. splanchnici*, oraz *gangl. solaris et mesenterici*, przy końcu ubiegłego stulecia posiadała wielu zwolenników, dzięki poparciu słynnego fizjologa Pfeugera. Przed pracą tego autora (*Untersuchungen ueber den Pancreas diabetes*. — *Arch. f. d. ges. physiologie*, Tom 118, 1907), rola układu nerwowego w tworzeniu się cukrzycy ograniczała się do przypuszczania pewnego wpływu układu naczyniowo-ruchowego glikogenu na przemianę w wątrobie. Pogląd ten datował się od czasów doświadczeń Cl. Bernarda (1855). W tym czasie powszechnie znana była tak zwana „*Piqûre traumatique*“, polegająca na uszkodzeniu rdzenia przedłużonego. Według nowszych badań Brucksha, Dre-

s e l a i L e w y'ego (*Zeitschr. f. exper. Med.*, 37, 1923) miejsce nakłucia odpowiadało ośrodkom nerwu współczulnego, leżącym w *nucleus dorsalis n. vagi*. Przewody nerwowe biegną stąd do rdzenia VII-go trzonu szyjnego i dalej wchodzą w skład nerwu współczulnego oraz *n. n. splanchnici*. Nerw błędny włókien tych nie zawiera. Nakłucie powyższe jest więc bezskuteczne w razie otwarcia części rdzenia szyjowego oraz nerwów trzewnych i nie zależy od uszkodzenia nerwu błędnego (I s a a k i S i e g e l. — *Handb. d. normal. u. Pathol. Physiologie*, V, 546). Zdrażnienie włókien tych w jakimkolwiek miejscu ich przebiegu, wywołuje glikemję i cukromocz, który trwa przez kilkanaście godzin. Ten rodzaj cukromoczu zależny jest od obecności glikogenu w wątrobie. W braku złogów glikogenu, nakłucie nie daje spodziewanego wyniku. Powyższe zjawiska nie posiadają żadnej łączności z trzustką i jej wydzielaniem.

P f l u e g e r opierając się na wyniku doświadczeń, polegających na przecięciu u żab krezki, łączącej trzustkę z dwunastnicą oraz na usunięciu dwunastnicy, prowadzących do glikozurji i hyperglikemji, przyszedł do przekonania, że w ścianie dwunastnicy znajduje się ośrodek nerwowy, regulujący zawartość cukru we krwi oraz, że od komórek w ścianie tej zawartych, zależy tworzenie się cukru zarówno w wątrobie jak i w trzustce. Według tego autora, rola trzustki jest drugorzędna, zależna od ośrodka przeciwdiabetycznego, mieszczącego się w dwunastnicy. Opierając się na wynikach doświadczeń, dokonanych na żabach, które nawet po zupełnem usunięciu dwunastnicy mogą żyć w przeciągu kilku dni, P f l u e g e r ogłosił teorię tak zwaną „diabetes duodenalis”. Teoria ta uzyskała poparcie w osobach R e n c i'ego i R e a l e, którzy stwierdzili, że po wycięciu dwunastnicy u psów występuje trwały cukromocz (*Berl. Klin. Wochen. 1902*). G a u t i e r po zniszczeniu śluzówki dwunastnicy u psów przy pomocy mocnego ługu, oraz Z a c k, który stwierdził trwałą glikozurję (do 8,5% cukru) w trzech przypadkach zatrucia ługiem u ludzi, przyłączyli się do grupy zwolenników teorii P f l u e g e r a. Duża ilość badaczy, którzy starali się powtórzyć doświadczenia P f l u e g e r a, a wśród nich E. C z e r n i a c h o w s k i (*W sprawie cukrzycy dwunastniczej*. Teza; Kijów 1910), zarówno po usunięciu dwunastnicy jak i części jelit

cienkich, otrzymywali wyniki ujemne, to jest brak cukromoczu albo też cukromocz przemijający, trwający od kilku godzin do 2—3 dni, z objawami cukromoczu, wywołanego przez uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego lub też spłotów jelitowych.

Wobec powyższego, teoria cukrzycy, wywołanej przez zadrażnienie nerwów lub ośrodków nerwowych, nie znajduje podstaw i jako taka nie może być uważana za udowodnioną.

W tym okresie czasu nie rozróżniano w trzustce poszczególnych części, składających się na złożoną jej budowę. Wykryte w roku 1863 przez Langerhansa wysepkki, noszące jego imię oraz inne szczegóły morfologiczne, przez długi czas były pomijane milczeniem, dopiero Lagneſse w roku 1893 (*Compt. rend. de la Soc. de Biol.* Tom 45) po raz pierwszy omawia rolę wysepek, przypisując im czynności wydzielnicze.

Trzustka w okresie embrjonalnym wraz z wątrobą rozwija się z drugiego, względnie trzeciego, wyrostka entodermi, i w początkowym swym okresie posiada cechy sieci, składającej się z rurek, wysłanych nabłonkiem z rozgałęzieniami przewodów głównego i dodatkowych, kończących się na powierzchni śluzówki dwunastniczej dwoma oddzielnymi otworami. Główne te dwa przewody posiadają wiele bocznych rozgałęzień, noszących nazwę *rurek wstawnych* („Schaltstücke”). Rurki te nie zawierają już komórek walcowatych, posiadają natomiast przezroczystą zaródź, z jądrami owalnymi, silnie się barwiącymi. Końcowe części tych obficie rozgałęzionych rurek są otoczone komórkami gruczołowymi, tworzącymi tak zwane *acini*, względnie *tubuli*, przedstawiające się pod postacią tworów workowatych lub walcowatych. Komórki tworów tych zawierają ziarnistość, składającą się z ziarenek *zymogenów*, rozmieszczonych przeważnie w obwodowej części komórki. Wewnątrz tych rurek znajdują się komórki takie same, jak te, które tworzą ścianki rurek wstawnych, noszących w tym przypadku nazwę komórek *śródpęcherzykowych*. Zespół gruczołowy oddzielony jest od tkanki otaczającej przy pomocy specjalnej otoczki: *membrana propria*, nakształt gruczołów ślinowych. Zasadnicza różnica między temi gruczołami a gruczołami ślinowymi polega na tem, że trzustka nie zawiera kanalików z charakterystycznym pałeczkowatym nabłonkiem. Tkanka łączna otaczająca gruczoły zawiera swoiste

skupienia komórek nabłonkowych, posiadające swoistą budowę, nie zawierających przewodów, o wyglądzie narządów inkrecyjnych. Nagromadzenia te noszą nazwę *wysepek Langerhansa*.

Wysepki powyższe rozwijają się z nabłonka przewodów, z których tworzą się pałeczki wstawne oraz gruczoły, łącząc się z rozrastającą się mezenchymą i tworzącymi się naczyńiami włoskowatymi, przybierają swoistą budowę, różniącą się w szczegółach u różnych gatunków zwierząt. U człowieka oraz u przeważającej ilości ssaków i ptaków, obok wysepek spostrzega się pewną ilość postaci przejściowych, których znaczenie i rola nie jest dostatecznie wyjaśniona, a które posłużyły za punkt wyjścia dla niektórych teorii, dotyczących roli wysepki w ustroju. U ryb kościstych, wysepki te są wydzielone oddzielnie, przyczem budowa ich jest wyraźna. U ryb chrząstkowatych (*chondropterygia*) wysepki są duże i posiadają wewnątrz tkankę złożoną ze swoistego nabłonka, zamkniętą ze wszystkich stron. U ryb kościstych wysepki są zgromadzone w zbiorowiska, nieraz po kilkanaście i mogą znajdować się oddzielnie od tkanki gruczołowej trzustki; niekiedy nawet spostrzega się je w tkance wątrobowej.

U ssaków, wysepka Langerhansa składa się ze skupiska swoistych komórek nabłonkowych, otoczonych mniej lub więcej wyraźną warstwą tkanki łącznej, oddzielającą od przewodów trzustkowych oraz od tkanki gruczołowej. Obwodowa część wysepki tworzy jednolitą zlaną masę komórek, natomiast w części wewnętrznej można spostrzec przestrzenie wolne, zawierające rozszerzone naczynia krwionośne. Wielkość wysepek u ssaków i ptaków waha się w granicach od 100 do 300 μ , niekiedy jednak mogą być jeszcze i większe, co spostrzega się zwłaszcza w przypadkach przerostu wyrównawczego. Wysepki są rozmieszczone w trzustce nierównomiernie i u kręgowców, oprócz ryb, spostrzega się ich więcej w części bliższej śledziony, mniej natomiast w pobliżu dwunastnicy. Zauważono, że u młodych zwierząt, a zwłaszcza u ssaków, w okresie karmienia mlekiem, wysepki są większe i w większej ilości niż u osobników dorosłych; gatunki roślinożerne zawierają większą ilość wysepek niż gatunki mięsożerne.

L a g n e s s e, który pierwszy zwrócił uwagę na rolę wysepek i ich działanie inkrecyjne, wygłosił teorię, zwaną „balance-ment“, według której, tkanka trzustki kolejno przybiera charakter narządu inkrecyjnego, tworząc wysepki, to znów przemienia się w tkankę gruczołową, posiadającą właściwości sekrecji zewnętrznej. Możliwość przemiany wysepek na komórki wydzielnicze znalazła wielu zwolenników, którzy uważali zjawisko to za możliwe, w przypadkach ciężkiej cukrzycy. Do zwolenników tych należy zaliczyć H e r t h e n o z e r a i S e i f a r t a (1927, 1928), (L u b a r s c h. *Handb.* V. 662). W e i c h s e l b a u m wraz ze swymi uczniami jest przeciwnikiem teorii L a g n e s s e. Rozpatrując przejściowe postacie wysepek jako zjawisko, pozbawione znaczenia biologicznego. Od chwili ustalenia się wysepek w okresie embrjonalnym nie ulegają one żadnym zmianom. Możliwe jest jednak powstawanie nowych wysepek, kosztem tak zwanych wstawnych rurczek, walcowatego nabłonka, drobnych gałązek przewodów trzustkowych oraz kosztem komórek śród-pęcherzykowych. Możliwe jest również wzmożenie rozwoju pęcherzyków z jednoczesnym zanikiem wysepek jak również zjawisko odwrotne: zaniku częściowego gruczołów i pęcherzyków, przy zachowaniu, a nawet rozroście, wysepek.

Pierwsza z tych zmian jest zjawiskiem normalnym, spotykaniem w trzustkach osobników dorosłych, druga natomiast zmiana, jest wynikiem zabiegu na trzustce, podwiązaniem jej przewodu i wypełnieniem jego nieusuwalnymi masami.

Samodzielność układu wysepkowego znajduje potwierdzenie w anatomii porównawczej tak pod względem szczegółów budowy komórek jak i działania wydzielniczego. Skrawki barwione przy pomocy hematoksyliny lub karminu, barwią się wyraźnie i na tle jaskrawej barwy występują wyraźnie komórki o grubej ziarninie, tworzące gruczołki w odróżnieniu od słabo zabarwionych komórek wysepkowych, które dla odróżnienia od innych, zostały nazwane komórkami barwo-odpornymi. Przy zastosowaniu specjalnych metod barwienia i utrwalania, różnice te występują jeszcze jaskrawiej.

Skutki usunięcia trzustki, to jest złośliwa cukrzyca, zależą w głównej mierze od usunięcia komórek wysepkowych i wysepek i nie mają nic wspólnego z częścią gruczołową trzustki.

Twórcami teorii cukrzycy, pochodzenia trzustkowego i zależności od inkrecyjnej czynności wysepek, był w pierwszym rzędzie Lagnesse (1893), następnie Weichselbaum, a ostatniemi czasy De Mayer i Noorden (1905, 1911).

Na ustalenie powyższej teorii złożyły się trzy następujące fakty: w pierwszym rzędzie dokładne badania anatomo-patologiczne w związku z cukrzycą u człowieka (Kast), następnie wyniki rezekcji trzustki i podwiązania *ductus wirsungianus* i wreszcie wyniki doświadczeń z usunięciem wysepek u takich zwierząt, u których tworzą one samodzielny narząd (pewne gatunki kościstych ryb morskich).

W pierwszym okresie prac anatomo-patologicznych, Boucharda (1845), a następnie Lagnesse (1893), Skaffera (1895) i Diamarre badania dotyczyły tylko zmian, zachodzących w samych wysepkach Langerhansa, jak zanik ich, zwyrodnienie tłuszczowe trzustki, następstwa zatkania przewodów, zniszczenie trzustki przez nowotwory złośliwe i t. p. W licznych przypadkach nie stwierdzono zmian w tym organie pomimo stwierdzenia za życia, ciężkich postaci cukrzycy. W innych natomiast postaciach badania pośmiertne wykazały poważne zmiany trzustki u osobników nigdy nie chorujących na cukrzycę. Bardziej swoiste cechy stwierdzono w *hansemanowskim zaniku trzustki* oraz *wśródmiąższowem zapaleniu* tego organu. Późniejsze badania mikroskopowe wykazały, że brak zmian makroskopowych w wysepkach nie wyklucza istnienia poważnych zaburzeń oraz, że przy mało zmienionych wysepkach można stwierdzić daleko posunięte procesy zwyrodnienia tkanki gruczołowej i tkanki łącznej śródmiąższowej, będących najczęściej wynikiem niedrożności przewodów.

Do powyższych zaburzeń należy dodać te przypadki, gdzie zaburzenia rozwojowe wysepek stwierdzono pośmiertnie. R. Cecil na 90 sekcji, w 12% przypadków nie stwierdził zmian w wysepkach, przyczem w połowie tych przypadków zarówno liczba jak i rozmiary wysepek odbiegały od normy. W 37% przypadkach autor stwierdził zmiany sklerotyczne i stany zapalne międzygruczołowej tkanki łącznej. Sałtykow we wszystkich 9-ciu przypadkach stwierdził zmiany nieraz daleko posunięte w wysepkach Langerhansa. Heibert za-

znacza, że stosunek liczbowy między zdrowymi i uszkodzonymi wysepkami, w przypadkach cukrzycy, może być różny, przyczem ilość czynnych wysepek może być 4 do 5 razy mniejsza od wysepek nieczynnych. *Martius* we wszystkich 35-ciu przez siebie badanych, przypadkach trzustki osobników zmarłych na cukrzycę, stwierdził zmiany w wysepkach.

Z danych powyższych wynika, że ciężkie przypadki cukrzycy są wywołane przez uszkodzenia wysepek. Uszkodzenie trzustki z zachowaniem wysepek nienaruszonych, prowadzące nieraz do śmiertelnych zejść, tem nie mniej nie wywołuje cukrzycy.

Saltikow stwierdził wyraźną cukrzycę w tych razach, gdzie pośmiertne badanie trzustki wykazało jedynie małą ilość lub zbyt małą wielkość wysepek normalnych.

Innym sposobem udowodnienia roli wysepek w tworzeniu się cukrzycy są doświadczenia, polegające na uniemożliwieniu wydzielania nazewnątrz produktów czynnie działających wysepek. *Cl. Benrard* (1856) stwierdził, że podwiązanie przewodu trzustkowego lub też wypełnienie jego światła i rozgałęzień parafiną, prowadzi do zmian zanikowych tego organu, nie prowadzących jednak do zejścia śmiertelnego. Późniejsze doświadczenia *Merिंगa* i *Minkowskiego* wykazały, że podobny zabieg nie prowadzi do natychmiastowego cukromoczu. Występuje on dopiero później, kiedy zmiany zanikowe obejmują również i wysepki.

Najbardziej przekonującym dowodem powyższego twierdzenia są badania, dokonane na rybach. U ryb kościstych wysepki występują bardzo wyraźnie i oddzielnie, zwłaszcza u węgorza (*anguilla fluuatis*), flądry (*solae rhombus vulgaris*), dorsza (*gadus calarias*). U ryb tych samodzielność wysepek jest posunięta do tego stopnia, że można je odseparować, nie naruszając tkanki gruczołowej (*Kulipko, Diamare, Helly*).

Usunięcie tkanki wysepkowej u powyższych gatunków ryb wywołuje zniknięcie glikogenu w wątrobie, jak to spostrzega się w cukrzycy pochodzenia trzustkowego u ssaków, a nawet w niektórych przypadkach (*solae vulgaris, monichir impar i myoxocephalus-Mc Cornic*) wybitną hyperglikemję.

Opierając się na danych tych, można stwierdzić, że w prze-
ważnej ilości przypadków śmiertelna cukrzyca łączy się z nie-
wydolnością czynnościową trzustki oraz, że w trzustce czynni-
kiem, którego brak wywołuje cukrzycę, są, najprawdopodobniej,
wysepk *Langerhansa*.

Jedynym dowodem, potwierdzającym słuszość powyższych
twierdzeń byłoby wykrycie czynnika humoralnego, który po mo-
zolnych wstępnych pracach *Meringa* i *Minkowskiego*
został w roku 1920 wykryty przez *Bantinga* i *Besta*.

Insulina jest ciałem nietrwałem i znajduje się w ustroju
w znikomo małych ilościach, na co zwracał swojego czasu uwagę
Minkowski, podkreślając, że po usunięciu trzustki pierwsze
oznaki glikozurji spostrzega się w 2—3 godziny po usunięciu te-
go organu, a więc przez ten okres czasu znika zupełnie hormon,
znajdujący się w krwiobiegu. Doświadczenia *Gleya* z podwią-
zaniem naczyń wychodzących z trzustki, wywołuje glikozurję,
tak samo doświadczenia *Hedona* z przetaczaniem krwi stwierd-
zają, że we krwi znajdują się nieznaczne ilości hormonów i że
równowaga jest utrzymana przez stały ich dopływ z trzustki.
Głównem źródłem uzyskania hormonu w stanie czystym i stężo-
nym jest więc trzustka.

Wprowadzenie trzustki do przewodu pokarmowego zwierzę-
cia tego samego gatunku lub też gatunku odmiennego, nie dało
wyników pozytywnych; swoisty czynnik zostaje zniszczony przez
działanie soków trawiennych. *MacKenzie*, *White*, *Stibley*
(1893), *Borman* i *Auset* (1895) stwierdzili, że podawanie
trzustki zarówno jak i wyciągów drogą doustną u chorych na
cukrzycę nie dało wyników, albo wyniki wątpliwe. *Musley*
i *Kramer* (1913) stwierdzili, że podawanie wyciągów z trzust-
ki u zwierząt pozbawionych tego organu, wywołuje nieznaczne
podniesienie współczynnika oddechowego, co możnaby również
przypisać działaniu jednocześnie wprowadzonej sody.

Jedyną wartość doświadczalną posiadają wyciągi z trzustki,
wprowadzane drogą parenteralną, zarówno dla celów doświad-
czalnych jak i leczniczych. Pierwsze tego rodzaju doświadczenie
dokonał *Minkowski* w roku 1893.

Pierwsze próby stosowania wyciągów wodnych lub glicery-
nowych dały wyniki ujemne, niekiedy nawet połączone z niepo-

żadaniami powikłaniami jak ropniami i t. p. (Blumenthal, Forschbach). Lepsze wyniki uzyskano przy zastosowaniu wyciągów alkoholowych. Po raz pierwszy wyciąg taki był zastosowany przez Zuelzera, którego odnośna praca pojawiła się w roku 1908 (*Deut. med. Woch.* XXXIV). Autor ten, stosując dożylnie wodno-alkoholowy wyciąg u psa, pozbawionego tego organu, uzyskał wyraźne obniżenie się glikozurji. Analogiczny wynik Zuelzer otrzymał u chorego na cukrzycę. Jednak powikłania, występujące pod postacią zwiększonej ciepłoty i ogólnego osłabienia, zmusiły autora tego do zaniechania wstrzykiwań, pomimo stwierdzenia w moczu zupełnego zniknięcia pochodnych acetonu, będących jedną z najważniejszych cech ciężkiej cukrzycy pochodzenia trzustkowego. Do podobnych wyników doszedł Forschbach.

Dalszy rozwój w dziedzinie stosowania wyciągów z trzustki należy zawdzięczać pracom Scotta, który pierwszy zwrócił uwagę na konieczność usunięcia z wyciągów alkoholowych zaczynów trawiennych trzustki. W celu powyższym autor posługiwał się stężonym, 85° alkoholem przy ciepłocie 35—40° C. Alkohol usuwano z przesączu przy pomocy parowania przy zmniejszonym ciśnieniu w atmosferze CO₂. Suchy osad pozbawiano tłuszczu przy pomocy eteru i rozpuszczano w fizjologicznym roztworze soli kuchennej. Niestety wyciąg taki okazał się nieczynnym. Czynny preparat, po wstrzyknięciu którego zmniejsza się procentowa zawartość cukru w moczu oraz następuje zmniejszenie się współczynnika D/N (stosunek cukru w moczu do ogólnej ilości azotu) jak również obniżenie ciepłoty poniżej normy, uzyskano dopiero po zastosowaniu następującej metody.

W pierwszym rzędzie usunięto białko z mięszu gruczołowego przez potraktowanie go stężonym alkoholem; uzyskaną masę wysuszone w próżni, a suchy proszek zadziało absolutnym alkoholem, przesączono i z roztworu usunięto alkohol. Z reszty pozostałej dokonano wyciągu wodnego przy pomocy wody zakwaszonej kwasem octowym. Wysuszony wyciąg wodny rozcierano z alkoholem absolutnym poczem przesącz podlegał wyparowaniu, a resztę rozpuszczano w fizjologicznym roztworze soli kuchennej. Waltermann uzyskał w roku 1913 czynny wyciąg z trzustki, posługując się 65° alkoholem, który wstrzyknięty wywoływał

zwiększenie glikogenu w wątrobie. Wyciąg ten okazał się również odpornym na ciepłość (termostabil).

W roku 1916 *Paulesco* rozpoczął niezmiernie ciekawą pracę, która z powodu wojny musiała być odłożona i została ukończona dopiero w roku 1921, a więc znacznie później od prac *Bantinga* i *Besta*. *Paulesco* stwierdził ustępowanie cukrzycy pochodzenia trzustkowego u psów, pozbawionych tego organu, po wstrzykiwaniu wyciągu wodnego z trzustki, otrzymywanego przy pomocy wody destylowanej i przy ciepłocie około 0° , to jest w warunkach zupełnej nieczynności trypsyny i innych zaczynów trawiennych. Wyciąg ten traci swą aktywność przy nagrzewaniu, zachowuje ją jednak po usunięciu białek przez dodawanie alkoholu lub zobojętnianie zakwaszonego wyciągu. Wprowadzony drogą doustną, nie wykazuje swej aktywności.

Jednocześnie z pracą *Paulesco* (*Arch. inter. de Physio* XVII. 1921) zostały ogłoszone prace *Bantinga* i *Besta*, dokonane w pracowni *Mc Leoda* w Toronto (Kanada).

Głównem zadaniem autorów tych było usunięcie z hormonu trzustkowego trypsyny oraz innych zaczynów trawiennych. Najbardziej odpowiednim materiałem do otrzymania wyciągów takich okazała się trzustka zarodków bydła rogatego, nie starszych nad 5 miesięcy, gdyż w tym okresie komórki gruczołowe trzustki są jeszcze nie czynne, a jednocześnie trzustka w tym okresie wieku nie zawiera jeszcze trypsyny. Innym źródłem dla uzyskania czynnych wyciągów, pozbawionych zbędnych domieszek, były stosowane przez *Mc Leoda* wodne wyciągi z wydzielonych wysepek różnych ryb chrząstkowych i kostnych, zawierających największe ilości hormonu. Wyciąg wodny w powyższy sposób uzyskany okazał się wyciągiem najbardziej czynnym. Wyciąg taki, otrzymany przy pomocy płynu *Ringera* i przesączony przez świecę *Chamberlaina*, wywołuje u psów, pozbawionych trzustki, obniżenie lub zupełne ustąpienie glikozurji, zmniejszenie się ilości cukru we krwi, ustąpienie acetonu, jak również przedłuża życie zwierzętom operowanym. Przy gotowaniu roztwór taki traci swe własności, traci on je również po dodaniu soku trzustkowego. Wyciąg powyższy działa jedynie po wprowadzeniu go drogą parenteralną. Wprowadzenie roztworu takiego zdrowym zwierzętom w ilościach nieco większych, prowadzi do obni-

żenia zawartości cukru we krwi, do liczby poniżej 0,04, a nawet do liczby 0,02‰ i staje się zabójczą trucizną, wywołującą ataki kurczów, a nawet porażenie ośrodków oddechowych. Wprowadzenie do zatrutego nadmiarem wyciągu ustroju zwierzęcia odpowiedniej ilości glikozy natychmiast znosi objawy zatrucia.

Po licznych doświadczeniach na zwierzętach wyciąg w powyższy sposób spreparowany był po raz pierwszy zastosowany u ludzi z dodatnim wynikiem przez Banting a, Best a, Collip a, Cambella i Fletschera w styczniu 1922 r.

Wyciąg ten otrzymał nazwę *insuliny*, którą to nazwę nadał mu uprzednio Strafor i De Mayer dla oznaczenia, przypuszczalnego jeszcze wówczas hormonu trzustkowego.

Następnym krokiem w rozwoju leczenia cukrzycy było uzyskanie insuliny z trzustki zwierząt dorosłych, po raz pierwszy dokonane przez Collip a w roku 1922-23.

Collip w swej metodzie wyszedł ze znanego założenia nierozpuszczalności trypsyny w stężonym alkoholu przy jednoczesnej rozpuszczalności insuliny w alkoholu, nie przekraczającym stężenia 85°. Wynika stąd, że wyciąg alkoholowy 85°, uzyskany w możliwie najniższej ciepłocie, będzie zawierał tylko insulinę bez zaczynów trawiennych. Z tego pierwszego roztworu insulinę można wytrącić bardziej stężonym alkoholem, w postaci żółtawego proszku. Proszek powyższy zawiera cały szereg domieszek, zwłaszcza zawiera on dużą ilość części mineralnych i lipidów. Uzyskany po dużych trudach proszek zawiera największą ilość hormonu, przy pomocy którego udało się stwierdzić swoiste działanie trzustki i jej hormonu — insuliny, jako regulatora przemiany węglowodanowej w ustroju.

*

*

*

ROZDZIAŁ II.

Fizyczne i chemiczne własności insuliny.

Insulina otrzymana przez Collip a i szereg innych badaczy przedstawia się jako żółtawy lub szarawy bezkształtny proszek, rozpuszczalny w wodzie i nierozpuszczalny w rozpusz-

czalnikach organicznych (w alkoholu etylowym, metylowym, izobutylovym, amylovym, eterze, chloroformie, acetonie, czterochlorku węgla, eterze naftowym, benzolu, ksykolu, octanie etylu, pirydynie i t. p.).

Rozpuszczalność w wodzie zależy od stopnia pH. W granicach między $\text{pH} = 2$ i $\text{pH} = 4$ insulina rozpuszcza się w zupełności, powyżej tej liczby, zwłaszcza $\text{pH} = 4,3\text{--}5,7$ następuje strącenie insuliny, natomiast przy $\text{pH} = 6$, insulina znów rozpuszcza się w wodzie (N e h r i n g).

Insulina rozpuszcza się również w alkoholu metylowym, zlekka zakwaszonym kwasem solnym, w kwasie octowym, fenolu i krezolu.

Z wodnego, względnie wodno-alkoholowego roztworu, insulina wytrąca się nadmiarem alkoholu, kwasem pikrynowym, octanem uranylu, kwasem fosforowo-wolframowym, fenylohydrozyna, kwasem pyrogallowym, acetonem, kwasem trójchlorooctowym, stężonymi alkoholami oraz kwasami mineralnymi, azotowym i metafosforowym, przyczem jednocześnie ulegają strąceniu białka.

Z roztworu insulinę można wytrącić przez dodawanie do nasycenia soli kuchennej, siarczanu amonu i siarczanu cynku.

Insulina nie przechodzi przez błony organiczne, podczas dializy, natomiast przy ultrafiltracji przedostaje się pod postacią śladów; przy elektrodializie insulina zachowuje się jak białko. Zasadniczo insulina podczas badań fizykochemicznych zachowuje się raczej jak ciało koloidalne.

W roku 1924 A b e l otrzymał insulinę krystaliczną, która jest 3 do 5 razy czynniejszą od insuliny wyrabianej masowo. W i g n e a u d (*The Journ. Pharm. a. exp. Therap.* 32. 1928) i C a r r (*In G. B o r g e r., Erg. d. Phys.* 27. 1928), posługując się metodą A b e l a, otrzymali również insulinę krystaliczną.

Postać krystaliczna insuliny nie jest związana z jej aktywnością, gdyż P a n i D i n g e m a u s e otrzymała w laboratorium Prof. L a g n e u r a (patrz B a r g e r a) bezpostaciowy preparat, którego czynność okazała się 3—4 krotnie większą od preparatu krystalicznego A b e l a.

Badanie optyczne insuliny, wskutek jej postaci, nie dało wyników ostatecznych. Według jednych autorów insulina jest

optycznie nieczynna, natomiast według innych, skręca ona płaszczyznę polaryzacji na prawo.

Od czasu opublikowania przez Collipa sposobu otrzymywania insuliny pojawiło się szereg prac, mających na celu lepsze zużytkowanie surowca, prawie wyłącznie pochodzenia zwierzęcego: bydła rogatego, świń, owiec i koni, oraz materiału pobranego, w mniejszej wprowadzić ilości, od ryb morskich, głównie zaś dorsza. Insulina z tego ostatniego źródła posiada nieco inne własności od insuliny pochodzącej od ssaków.

Według Grevenstucka i Lagneura (*Erg. d. Physiol.* 23.II) najwięcej insuliny zawiera trzustka koni i trzustka świń, a w każdym bądź razie znacznie więcej od trzustki bydła rogatego.

Posługując się tak zwanymi „jednostkami fizjologicznymi” (patrz niżej) do określenia aktywności insuliny Best i Scott stwierdzili w kg trzustki: w kwietniu 15 jednostek, a w lipcu tegoż roku — 400 jednostek. Langneure w niektórych przypadkach otrzymywał 5000 jednostek fizjologicznych na kg trzustki, a Wiechowski nawet 10000 jednostek.

Trzustka dorsza (McLeod) zawiera w izolowanych wysepkach około 25 jednostek fizjologicznych na 1 g. Inne ryby morskie wykazują daleko wyższy stosunek.

Insulinę można wydobyć również z tak zwanego hepatopankreasu pewnego gatunku ryb, podobnych do karpi (*cyprynidae*), oraz z wątroby niektórych gatunków ryb.

Podstawą do otrzymania należytego roztworu insuliny jest wybór odpowiedniego odczynnika, któryby działał w warunkach wykluczających obecność zczynów trawiennych trzustki (znaczne stężenie alkoholu, silnie zakwaszone roztwory ($\text{pH} = 2$), niska temperatura). Z otrzymanego wyciągu usuwa się nadmiar białka albo przez zwiększenie stężenia alkoholu do 80°, albo przez ogrzewanie roztworu do granicy strącania białek (w kwasnym roztworze insulina jest względnie termo-stała) wreszcie przez dodawanie soli kuchennej lub siarczanu amonu.

Oczyszczony i pozbawiony białek roztwór poddaje się dalszym reakcjom, mającym na celu usunięcie tłuszczów i innych lipidów oraz usuwa nadmiar wody i alkoholu przy pomocy parowania, wreszcie insulina strąca się pod postacią stałego osa-

du. Do powyższej podstawowej i pierwotnej metody Collipa zbliżone są inne metody otrzymywania insuliny: metody Schaffera, Robertsona i Andersona, Gordeli i Denlofena. Metoda Dudleya i Starlinga różni się od poprzednich tem, że zamiast kwasów (solnego, siarkowego lub octowego) używa się zasady (dwuwęglanu sodu).

Nowsze metody nie używają alkoholu etylowego lub też stosują go w małych ilościach do oczyszczania produktów. Do tego rodzaju szybkich i wygodnych metod należy zaliczyć metodę Allena, Pipera, Kimbala i Murlina, Grevenstucka i Lagnesse. Według tej ostatniej metody, wyciąg otrzymuje się przy pomocy 0,2 N HCl, nagrzewa do 75° C i po oziębieniu do 20° C usuwa wydzielający się na powierzchnię tłuszcz. Wyciąg doprowadza się następnie do pH = 4,9, sączy przez bibułę i do przesączu dodaje NaCl w ilości 25 cm³ na litr. Powstający osad zawiera całkowitą ilość czynnego ciała, zmieszanego ze strąconem białkiem. Następnie osad ten ekstrahuje się 70° alkoholem etylowym, wyciąg alkoholowy rozcieńcza 3—5 objętościami alkoholu etylowego i wiruje. Po upływie pewnego czasu ciało czynne gromadzi się między warstwą wodną i warstwą amyłowo-alkoholową. Tak otrzymany osad rozpuszcza się w 80° alkoholu etylowym i suszy w próżni. W ten sposób otrzymuje się czysty bezbarwny produkt.

W nieco odmienny sposób otrzymuje się czystą insulinę, posługując się strątem jej, pod postacią nierozpuszczalnego związku z kwasem pikrynowym, lub też z kwasem dwu-nitro-salicylowym.

Metoda polega na tem, że utrzymuje się strąt przez zmieszanie roztworu z 1% roztworem kwasu mrówczanego, i z wodnym, nawpół nasyconym roztworem kwasu pikrynowego, lub też na zmieszaniu miąższu trzustki z kwasem pikrynowym sproszkowanym w stosunku 45,0 g trójnitrofenolu na 1 kg miąższu. Z połączonych strątów, zawierających insulinę i kwas pikrynowy wydziela się insulinę przy pomocy acetonu, którego stężenie doprowadza się do 90%. Po osuszeniu z acetonu przy pomocy destylacji, przy obniżonem ciśnieniu, związek pikrynowy wydziela się z roztworu pod postacią żółtego strątu, zawierającego pewną ilość tłuszczu i nadmiar kwasu pikrynowego. Otrzymany strąt

przemywa się pół nasyconym roztworem kwasu pikrynowego, a następnie eterem dla usunięcia tłuszczu i nadmiaru kwasu pikrynowego. Przez działanie alkoholowego roztworu kwasu solnego ($25 \text{ cm}^3 \frac{3}{N} \text{ HCl}$ na 75 cm^3 alkoholu absolutnego) pikrynian przemienia się w chlorowoderek, przyczem powstaje w początku mętny płyn barwy brązowej. Po dodaniu do roztworu 10—12 objętości acetonu chlorowoderek strąca się pod postacią białego proszku, który oczyszcza się kilkakrotnym przemywaniem acetonem.

Metody Gordelli i Wernicke polegają na usuwaniu kwasu pikrynowego z połączenia jego z insuliną nie acetonem, a surowym jedwabiem.

Do oczyszczania technicznej insuliny stosuje się metodę, mającą na celu oczyszczanie insuliny leczniczej lecz na większą skalę. Jest to metoda Mahoney'a i Finlay'a, która polega na tem, że do wodnego roztworu insuliny dodaje się 25% roztwór będzwinianu sodu i stężonego kwasu solnego. Uzyskany krystaliczny osad przemywa się stężonym kwasem będzwinowym i wprowadza się do lejka rozdzielczego, w którym osad ten ekstrahuje się eterem. Po pewnym czasie w lejku otrzymuje się dwie warstwy, z których górna zawiera roztwór kwasu będzwinowego w eterze, a dolna, roztwór insuliny w wodzie.

W obecnych czasach na rynku znajduje się insulina rozmaitego pochodzenia, głównie zaś amerykańskiego, angielskiego, francuskiego, niemieckiego, duńskiego i holenderskiego. W Polsce insulinę wyrabia Państwowy Zakład Higieny w Warszawie.

Wszystkie te preparaty, zawierają mniejszą lub większą ilość zanieczyszczeń i domieszek. Poza tem są one bardzo niejednostajne pod względem działania fizjologicznego.

W pierwszym rzędzie posiadają one niejednakową zawartość czynnej substancji, wywołującej zatrucie insulinowe — hypoglikemję. Zawierają one również domieszki innych, nieznanych jeszcze bliżej czynników, działających w przeciwnym kierunku do działania insuliny, powodujących raczej zwiększenie się cukru we krwi, zaburzenia w krwiobiegu, podniesienie się ciepłoty, a nawet utratę przytomności.

Tego rodzaju powikłania stały na przeszkodzie do stosowania w pierwszych początkach preparatów Z u e l z e r a.

Aby zapobiec niepotrzebnym powikłaniom, poszczególne preparaty insulinowe podlegają standaryzowaniu w celu określenia siły ich działania i nieszkodliwości.

Do celu powyższego służy szereg prób biologicznych niezmienne czułych, o wiele przewyższających badania chemiczne.

Obniżenie zawartości cukru we krwi poniżej pewnej granicy wywołuje u zwierząt ataki skurczów, początkowo tonicznych, a następnie klonicznych. Skurcze te u królika występują przy zmniejszeniu się zawartości cukru we krwi poniżej 0,45%. Dawka insuliny potrzebna do wywołania ataków zależy od żywej wagi królika (nieprzekraczającej 2 kg), od stanu odżywiania i zawartości glikogenu we krwi. Dla określenia standardu używa się zazwyczaj zwierząt głodzonych w ciągu 24 godzin, którym insulinę wstrzykuje się podskórnie. Określenie zawartości cukru we krwi dokonywa się w sposób mikrochemiczny. Ostatnio, zastosowano metodę F o l i n W u lub dawną metodę I w a r a B a n g a, przyczem określenie skutecznia się co godzinę w ciągu 2 do 6 godzin, aż do osiągnięcia najmniejszego stężenia insuliny, wywołującego atak.

Jednostki czynne różnią się u poszczególnych autorów i niejednokrotnie ulegały zmianom.

Pierwotna jednostka B a n t i n g a była ilością insuliny wystarczającą dla obniżenia u królika, w ciągu 1 do 3 godzin, zawartości cukru do 50% od normy. Dawna jednostka T o r o n t a odpowiada obniżeniu cukru do 0,45%, niezależnie od pierwotnej ilości cukru. Dla celów klinicznych jednostka ta okazała się zbyt dużą i dlatego starano się osiągnąć zmniejszenie jej przez zastosowanie dawek królikom mniejszej wagi (1 kg), doprowadzając do punktu wystąpienia skurczów (dawna jednostka L i l l y ' e g o). W tym samym czasie za jednostkę przyjęto $\frac{1}{3}$ część ilości insuliny, która wstrzyknięta podskórnie królikowi wagi 2 kg, powoduje obniżenie zawartości cukru we krwi do 0,45%, trwające co najmniej przez 5 godzin, przy jednoczesnym wystąpieniu ataków skurczów u co najmniej 75% badanych królików. Jest to tak zwana „nowa jednostka T o r o n t e”. W jesieniu roku 1923 jednostka ta była powiększona o 40% przez L i l l y ' e g o i tym sposobem zrównała się z jednostką stosowaną w preparatach angielskich

i kanadyjskich. Jednostka ta została uznana za jednostkę międzynarodową prawie przez wszystkich wytwórców insuliny.

Zawartość jednostek czynnych w 1 mg insuliny lub też w 1 cm jej roztworu podlegała licznym wahaniom.

W pierwszych preparatach insulinowych jedna jednostka fizjologiczna (dawna jednostka *Toronto*) odpowiadała 1,0—1,5 mg suchej substancji. Amerykański preparat *hetin Lilly'ego* jest bardziej stężony, gdyż 1 jednostka odpowiada 1/13 mg proszku; preparaty techniczne *Somorgy*, *Doisy* i *Schaffera* odpowiadają tylko 1/50 mg.

Międzynarodowa jednostka insuliny odpowiada 1/8 mg suchego proszku insuliny.

Nowoczesne metody techniczne oczyszczania insuliny doprowadziły do uzyskania preparatu zawierającego znacznie większą ilość jednostek w 1 mg, niż tego wymagają międzynarodowe przepisy (jedna jednostka insuliny w 0,02 mg suchego proszku, zamiast w 0,125 mg). Dalsze oczyszczenie można uzyskać jedynie przez krystalizację, co dokonał po raz pierwszy *Abel*. Posługując się *hetiną Lilly'ego*, której siła działania odpowiada 0,125 mg suchej substancji na 1 jednostkę, *Abel* uzyskał produkt krystaliczny, którego siła odpowiada 0,016 mg suchej substancji na jedną jednostkę insulinową.

Pod względem aktywności preparat *Abela* stoi blisko preparatu bezpostaciowego, uzyskanego przez *Somorgę*, *Doisy* i *Schaffera*, którego siła aktywności odpowiada 0,02 mg suchej substancji na 1 jednostkę insulinową.

Metoda *Abela* polega na bardzo ostrożnym neutralizowaniu słabym kwasem octowym, przy jednoczesnym użyciu tak zwanych „pufferów”, które w danym razie przedstawiają słabe zasady pirydyny i brucyny. Techniczną insulinę rozpuszcza się w 10% kwasie octowym, poczem dodaje się nadmiaru roztworu octanu brucyny w 1/6N kwasie octowym. Do roztworu tego dodaje się nadmiar 13,5% roztworu pirydyny. Po odwirowaniu osadu, do roztworu dodaje się zwolna 0,65% roztwór amoniaku aż do wystąpienia kłaczkowatego zmętnienia. Po oddzieleniu kłaczkowatego zmętnienia czysty roztwór pozostawia się w spokoju do powolnego wykrystalizowania, które trwa około 24 godzin. Kryształiczny osad przemycza się amoniakiem, wodą i wreszcie, dla

zupełnego usunięcia brucyny, absolutnym alkoholem. Zmiana pH jest bardzo powolna i przechodzi od $\text{pH} = 4,2$ do $\text{pH} = 5,8$.

Otrzymana w powyższy sposób krystaliczna insulina zawiera 90 jednostek w 1 mg i stanowi około 5% wyjściowej substancji. Część insuliny została absorbowana przez osad, występujący podczas dodawania pirydyny, część natomiast została w roztworze nie matecznym.

Druga metoda, dająca preparat 3—4 razy bardziej stężony od preparatu A b e l a, lecz nie w postaci krystalicznej, została opracowana przez panią D i n g m a u s e w laboratorium L a g n e u r a.

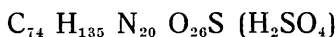
Techniczną insulinę, odpowiadającą 0,8 mg suchej substancji na 1 jednostkę, poddaje się działaniu $\frac{1}{100}$ N dwuwęglanu sodu, poczem rozpuszcza w $\frac{1}{100}$ N roztworze kwasu solnego i wstrząsa z wiadomą ilością aktywowanego węgla. Absorbowana przez węgiel insulina ekstrahuje się przy pomocy 80% fenolu i do przezroczystego roztworu dodaje się tyle wody, aby fenol został rozpuszczony. Powstający osad insuliny zawiera 1 jednostkę w 0,05—0,07 mg suchej substancji. Przy powtórzeniu reakcji wzrasta siła insuliny, tak że otrzymuje się produkt o sile 1 jednostki w 0,025 — 0,05 mg suchej substancji; trzecia operacja zwiększa siłę do 0,006—0,008 mg na 1 jednostkę, czyli 1 mg suchej substancji zawiera 125—167 jednostek. Stężenie to jest dotychczas najsilniejsze i tak otrzymany preparat insuliny jest najczystszy.

Z punktu widzenia chemicznego insulina zachowuje się jak bardzo złożona mieszanina aminokwasów, względnie polipeptydów i na wzór aminokwasów daje sole z kwasami mineralnymi. Z soli tych znane są połączenia z kwasem solnym, siarkowym, węglowym i pikrynowym. Insulina daje szereg odczynów proteinowych lub odczynów swoistych dla pochodzących z białek aminokwasów. W skład insuliny wchodzi następujące pierwiastki: C, H, N, S, O. Stosunek pierwiastków jest następujący: (patrz S t a u b):

C	—	47,74%
H	—	7,27%
N	—	14,53%

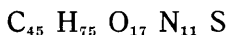
S	—	1,73%
H ₂ SO ₄	—	5,90%
O	—	22,83%

co odpowiada wzorowi empirycznemu:



Analizy bardzo czystego preparatu insuliny wykazały, że krystaliczny preparat, wysuszony na powietrzu, zawierał od 4,6 do 6,34% wody i 0,46 do 0,73% popiołu.

Zawartość siarki 37,41% jest wartością łatwo usuwalną, dającą się odszpeci przez gotowanie z 1/10 N roztworem dwuwęglanu sodu. Niżej podana tablica wykazuje różnice między ilością znalezionych liczb pierwiastków i z przeliczenia insuliny według następującego wzoru:



	Znaleziono	Z obliczenia
C	49,91%	50,19%
H	7,16%	7,22%
O	25,52%	25,28%
N	14,41%	14,32%
S	2,94%	2,98%
	100,00%	99,99%
Wody	(5,35%)	(5,03%)

Wychodząc z mało prawdopodobnego przypuszczenia, że „drobina insuliny” zawiera, stosownie do wzorów empirycznych, Cruto i Wintersteina, 1 atom siarki, w pierwszym przypadku ciężar drobinowy równałby się 2751, w drugim zaś 1019. Prawdopodobnie ciężar drobinowy jest znacznie większy.

Insulina jest, jak to już wyżej mówiliśmy, prawdopodobnie mieszaniną polipeptydów, zawierającą niewielką ilość węglowodanów (niektóre preparaty insuliny dają odczyn Molischa patrz Dudley 1924). Z tej też racji przy gotowaniu insuliny z rozcieńczonymi kwasami mineralnymi (H₂SO₄) podlega ona hy-

drolizie, przyczem produkty hydrolizy w niczem nie różnią się od odnośnych produktów hydrolizy białek. Takimi produktami, wydzielonemi w stanie czystym przez W i g n e a u d a i jego współpracowników (*Journ. of Pharm. and exp. Ther.* 32) są: tyrozyna, cystyna, leucyna, arginina i histydyna. Techniczne preparaty insuliny dają odczyny związków proteinowych, głównie zaś odczyn biuretowy, którego intensywność nie różni się od odczynu ze zwykłym peptonem, o jednakowym stężeniu, oraz odczyn ksantoproteinowy, zależny od dużej zawartości tyrozyny.

ROZDZIAŁ III.

TOKSYKOLOGICZNE WŁASNOŚCI INSULINY.

Jak to już zaznaczono w rozdziale I, ani u ludzi, ani u zwierząt nie są znane objawy chorobowe, które możnaby traktować, jako następstwo nadmiernej czynności wysepek L a n g e r h a n s a; wyjątek stanowią poszczególne przypadki nowotworów nabłonkowych, podobnych do raków, gdzie w ostatnim okresie, powstaje obniżenie zawartości cukru we krwi.

Ilość hormonu, dostająca się do krwi, jest dokładnie regulowana i bardzo nieznaczna, o czem można wnioskować z szybkości pojawiania się cukrzycy, po operacyjnem usunięciu trzustki u zwierząt.

Zatrucia produktami wewnętrznego wydzielania trzustki są sztuczne: są one albo wywołane zapomocą doświadczeń na zwierzętach, albo przypadkowe, wskutek wadliwego dawkowania. Ponieważ w przewodzie pokarmowym insulina podlega szybkiemu niszczeniu, zatrucia *per os* są wykluczone.

Insulina, w postaci preparatów znajdujących się w handlu, jak również w postaci wyciągów z trzustki, otrzymanych w sposób laboratoryjny, jest dość złożoną mieszaniną.

Ma to wpływ na jej własności toksylogiczne, które nie zawsze są jednakowe, lecz zwykle zmieniają się, stosownie do każdego nowego preparatu. Tem nie mniej obraz typowego zatrucia jest dosyć stały i odpowiada tym zjawiskom, które zostały ustalone w doświadczeniach, wykonanych bezpośrednio po odkry-

ciu insuliny, przez McLeod a i jego uczniów, na królikach zatrutych wstrzykiwaniami podskórnymi lub dożylnymi.

Zjawiska te są następujące:

Okres inkubacyjny (dłuższy przy wstrzykiwaniu podskórnym, krótszy przy — dożylnym), w ciągu którego nie dostrzega się zjawisk chorobowych, trwa kilkadziesiąt minut. Pierwszymi objawami zatrucia są: niepokój i przyspieszenie oddechu; królik porusza się w klatce, gryzie wszystko, co może dosięgnąć, lecz ruchy jego, a głównie tylnej części tułowia, są niepewne i ataktyczne.

W drugim okresie ma miejsce postępujący bezwład tylnej części tułowia, wyraźniejszy przy stosowaniu źle oczyszczonych preparatów; królik leży nieruchomo, z podniesioną głową, oparty na przednich łapkach; tylna część tułowia jest w stanie prawie bezwładu; oddech przyspieszony, niekiedy perjodyczny; nozdrza poruszają się bardzo szybko; występują oznaki wyraźnej sinicy i objawy ogłuszenia. Stan ten trwa od $\frac{1}{2}$ do 1 godziny i dłużej. Temperatura ciała obniża się. Z kolei występują objawy niedowładu mięśni, utrzymujących głowę; królik wykonuje ataktyczne ruchy uszami i całą głową; ruchy te stają się stopniowo wyraźniejsze; powstają drgawki oddzielnych mięśni ciała i raptownie rozpoczyna się atak tonicznych, a potem klonicznych skurczów, które trwają 1—2 minut. Po tym ataku zwierzę leży zupełnie wyczerpane i nie reaguje na żadne podrażnienia. W wielu przypadkach następuje bezwład mięśni oddechowych i śmierć.

Przy analizie krwi, pobranej podczas skurczów, ustalono obniżenie zawartości cukru z 1,33—0,95‰ do 0,45‰, a nawet mniej. Shaffer i Hartman zaobserwowali w $2\frac{1}{2}$ godz. po zatruciu tylko 0,1‰ cukru. Po ataku skurczów albo pozostaje stan komatyczny, który kończy się śmiercią, albo zwierzę wraca do stanu, jaki spostrzegano przed atakiem.

W zatruciach mniejszymi dawkami, ataki skurczów mogą powtarzać się kilkakrotnie, stając się stopniowo słabszymi, z przerwami 20—30 minut, a w końcu znikają; w innych przypadkach powtórne ataki skurczowe prowadzą do zupełnego wyczerpania i śmierci, wskutek porażenia dróg oddechowych. Dawka śmiertelna jest przeciętnie 10 razy większa od wywołującej poszczególny atak skurczowy (*Krampfosis*).

Dotychczas jeszcze jest niewyjaśnione, czy należy uważać skutki parenteralnego wprowadzenia preparatów, otrzymanych z trzustki, jako wynik zatrucia samą tylko insuliną, jako jedynym czynnym składnikiem, oraz czy działanie insuliny ogranicza się do zaburzeń przemiany węglowodanowej w ustroju i wreszcie, czy analogiczne zaburzenia występują również przy innych zatruciach.

Można uogólnić, że domieszki, spotykane w przeciętnych preparatach insuliny, stosowanych dotychczas w celach terapeutycznych i doświadczalnych, mogą posiadać toksyczne własności, których nie zauważono w czystszych preparatach. Takie domieszki, w preparatach wcale nieoczyszczonych Z u e l z e r a - F o r s c h b a c h a, okazały się tak niebezpieczne, że zmusiły tych autorów do przerywania dalszych prób terapeutycznych.

Zwykle mamy do czynienia tylko z odwrotnym działaniem na zawartość cukru we krwi, mianowicie ilość cukru, zamiast zmniejszyć się, podlega mniej więcej wyraźnemu, chwilowemu powiększeniu. Taki wzrost może mieć miejsce tylko na początku działania, w dalszym ciągu musi ustąpić typowemu zmniejszeniu, albo pozostanie jedynym skutkiem wprowadzenia preparatu. W pewnych przypadkach udawało się rozdzielić nieprawidłowo działający preparat na dwie frakcje, z których jedna wywoływała powiększenie, a druga wyraźne zmniejszenie zawartości cukru we krwi. Taką substancją, wywołującą hyperglikemję, jest np. „Glykogen“ M u r l i n a. G r e v e n s t ü c k i L a g n e u r e proponują dla takich substancji nazwę: „Anti-insulin”.

Istnienie anti-insulin tłumaczy znaczne wahania zawartości insuliny (w jednostkach fizjologicznych) w poszczególnych preparatach, jak również działanie małych dawek na podniesienie zawartości cukru, a większych — na obniżenie, lub odwrotne działanie, występujące natychmiast po wstrzyknięciu. Wskutek interferencji tych dwóch krańcowych czynników można wytłumaczyć takie zagadkowe zjawiska, jak wykryta przez L a g n e u r a podwójna granica skurczowa: ataki skurczów przy małych dawkach, zanik skurczów przy nieco większych — i nawrot skurczów przy powiększeniu dawki.

Działanie anti-insulin nie ogranicza się tylko do zmiany zawartości cukru we krwi; wywołują one inne jeszcze następstwa.

Fischer ustalił, że pewien preparat, otrzymany, jako domieszka, przy oczyszczeniu insuliny, według metody Doisy Shaffera, jest bardzo toksyczny dla szczurów, u których występowały ataki skurczów i śmierć już po kilku minutach po wprowadzeniu; podczas, gdy zwykle okres inkubacji trwa dość długo (do kilku godzin). Foerster i Henner wprowadzając preparat, otrzymany również jako domieszka, przy oczyszczeniu insuliny, zauważyli obok hyperglikemji, obniżenie ciśnienia krwi.

Preparaty, o własnościach anti-insuliny, otrzymywano nie tylko z trzustki. Gibbs i Murlin otrzymali taki preparat z mięśni kota, a Collip z mięśni małża morskiego (*Mya arenaria*). Lagneure otrzymał z wątroby, nerki i śledziony preparat, powodujący hyperklikemję (do 0,55‰), lecz nawet w dużych dawkach nie wywołujący skurczów. Stąd wniosek, że trzustka nie jest jedynym źródłem ciał, wywołujących zaburzenia przemiany węglowodanowej i że są one szeroko rozpowszechnione w ustroju nie tylko kręgowców.

Obecność ich zdaje się być uzależniona od zawartości glikogenu w danych tkankach.

Należy podkreślić, że za pomocą preparatów, otrzymywanych według metod, stosowanych do osiągnięcia insuliny i określenia jej zawartości w jednostkach fizjologicznych (doświadczenia z królikami), udało się ustalić, że ciała, obniżające zawartość cukru we krwi, znajdują się prawie we wszystkich tkankach zwierzęcych i nie znikają nawet w narządach zwierząt, pozbawionych trzustki.

Według Besta, Smitha i Scotta (*Amer. Journ. of Phys.* 24) stosunek tych ciał jest następujący:

Zawartość insuliny (w jednost. fizjolog.) w wyciągu ze 100,0 g suchej tkanki:

	Zdrowy pies	Pies pozbawiony trzustki
Trzustka	21,5	—
Krew	2,93	1,66
Wątroba	2,07	1,51
Mięsień szkielet.	1,68	2,84
Mięsień serca	2,70	1,51

B a n t i n g ustalił, w normalnych warunkach, obecność insuliny w ilościach dość znacznych, lecz mniejszych niż w trzustce, w grasicy, gruczole podszczękowym, tarczycy, śledzionie i wątrobie.

Dotychczas nie rozwiązano kwestji, czy te narządy są tylko miejscem gromadzenia się insuliny, wydzielonej przez trzustkę, i czy istotnie ciała, o własnościach insuliny (obniżenie zawartości cukru we krwi) mogą powstawać również w innych tkankach. Wyraźne obniżenie zawartości insuliny we wszystkich narządach, poza mięśniami (w ustroju psa, pozbawionego trzustki) potwierdza raczej pierwsze przypuszczenie.

Być może, że w tym przypadku mamy do czynienia nie z jedną tylko czynną substancją, wydzielaną w trzustce, lecz z jednocześnie działaniem kilku czynników, dających ten sam wynik fizjologiczny.

Ciała, o własnościach pokrewnych insulinie, znajdują się również w ustroju roślinnym; w większych ilościach w tkankach, które zawierają złożone rozmaitych polisacharydów, lub które stanowią ogniska tworzenia się i rozkładu hydrolicznego tych polisacharydów. Zagadnienie powyższe jeszcze jest mało zbadane. Ciała te zostały wykryte w r. 1923 przez Collip a, w sposób następujący. Materiał roślinny (drożdże, sałata, liście cebuli, trawa) był zanurzony w śniegu z CO_2 sproszkowany a następnie ogrzany do $70-80^\circ$ w wodzie. Do wodnej zawiesiny dodano 5 objętości 95% alkoholu. Po odsączeniu alkohol był usunięty przez przedmuchiwanie powietrza. Chlorofil osadził się, a oddzielający się płyn podlegał nowemu sączeniu i późniejszemu $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ przy czem osadziło się czynne ciało, które otrzymało nazwę „Glikochiny“. Preparaty podobne do glikochiny otrzymał szereg autorów, a mianowicie: Funk i Corbitt z drożdży, Best i Scott z kartofli i ryżu, Dubin i Corbitt z kapusty, sałaty i seleru, Mc. Kinley z pomarańcz, cytryn, winogron i t. p. Ciekawe jest otrzymanie glikochiny z grzybów, zawierających sporo glikogenu, głównie zaś z pieczarek (*Agaricus campestris*). Działanie preparatów otrzymanych, według metody Collip a, t. j. prawie nieoczyszczonych jest nieco różne od działania preparatów czystszych, jak np. preparatu Dubina i Corbitta oraz Fischera i Mc.

Kinleya; oczyszczenie za pomocą kwasu pikrynowego lub dwunitrosalicylowego, absorbcja przez aktywowany węgiel drzewny (Norit) i ekstrahowanie stężonym kwasem octowym. Takie preparaty niczem nie różnią się od dobrych preparatów insuliny.

Pierwotny preparat Collipa oraz inne glikokininy zawierają sporą ilość domieszek, pokrewnych anti-insulinom. Po ich wstrzyknięciu występuje wyraźna hyperglikemja, połączona z ogólnem osłabieniem. Niektóre zwierzęta giną w tym okresie w stanie śpiączki. Zawartość cukru we krwi szybko obniża się i następuje całkowity zanik glikogenu w wątrobie, a w pewnych przypadkach pojawiają się ataki skurczów.

Hypoglikemja tego rodzaju daje się szczepić serjami. Wprowadzenie kilku cm³ krwi chorego zwierzęcia do żyły zdrowego, wywołuje trwałą hypoglikemję. Takie szczepienie hypoglikemji można stosować nie tylko w zatruciach wyciągami roślinnymi, lecz również w zatruciach samą insuliną, posługując się krwią królików chorych na kokcydjozę (uszkodzenia wątroby przez pasorzyta pierwotniaka *Coccidium bigeminum* s. *Eimeria Studae*), a nawet w przypadkach hypoglikemji, wywołanej przez zatrucie siarczanem guanidyny. Zwierzęta, zatrute glikokininą, zwykle padają. Dopóki żyją, wyróżniają się niezwykle żarłocznością, lecz, pomimo nadmiernego pożywienia, szybko tracą na wadze i zdychają w stanie zupełnego wycieńczenia.

W doświadczeniu z psem, pozbawionym trzustki, Collip osiągnął wynik dodatni. Za pomocą podskórnych wstrzykiwań glikokininy, otrzymanej z liści cebuli, udało się utrzymać zwierzę przy życiu w ciągu 66 dni. W trzustce padłego psa znaleziono duże ropnie i ani śladu tkanki trzustkowej. Szczepienie krwi tego psa wywołało u królika hypoglikemję.

Wszystkie omówione czynniki posiadają tę wspólną cechę z insuliną, że w żadnym wypadku nie mamy do czynienia z jakąś bliżej określoną chemicznie substancją, lecz zawsze z pewnym czynnikiem humoralnym, o którego działaniu sądzimy z porównawczego sztandarowego doświadczenia, z określenia siły działania insuliny, za pomocą t. zw. jednostek fizjologicznych, lub ze stopnia zmiany zawartości cukru we krwi tego czy innego zwierzęcia.

Domieszki, które zanieczyszczają preparaty insuliny, oraz

preparaty anti-insulinowe, które wpływają na zawartość cukru we krwi, wyciągi z tkanek zwierzęcych, nie posiadających nic wspólnego z trzustką, wyciągi z tkanek roślinnych o działaniu pokrewnem insulinie, mogą być ocenione wyłącznie przez porównanie z oddziaływaniem czystych preparatów insuliny, które zawierają dużą ilość jednostek biologicznych i odpowiednio do tego są pozbawione wpływów dodatkowych, zniekształcających zasadniczy obraz zatrucia. Niestety, takich doświadczeń zrobiono dotychczas niewiele i dlatego ocena spostrzeganych objawów zatrucia pozostaje nadal wątpliwa.

Dla zrozumienia toksykologii całej grupy ciał, działających na ustrój podobnie do insuliny, najbardziej celowe będzie opisanie objawów zatrucia u szeregu zwierząt. Działanie tych ciał na rośliny nie zostało jeszcze zbadane, jeżeli nie brać pod uwagę ciekawej wzmianki Ellisa (*Bioch. Zeit.* 1924-138). Ellis rozdzielił glikokininę, otrzymaną z liści cebuli lub z kiełkujących ziaren zboża za pomocą dializy, na dwie frakcje, z których jedna przenika przez błonę dializatora, a druga nie przenika. Nie podająca się dializie koloidalna frakcja przyspiesza rozwój kiełkujących roślin kukurydzy, podczas gdy frakcja przenikająca przez błonę — hamuje ten rozwój. U roślin leżących w stężonym dializacie w ciągu 3—4 dni, na liściach występują kropelki brunatnej, kleistej cieczy, obfitującej w glukozę; rośliny takie umierają. Przy badaniu mikroskopowym, spostrzega się pewne anomalje, w postaci ziarenek skrobi zawartych wewnątrz chloroplastów. Tak samo zachowują się rośliny wobec dialitu nieoczyszczonej insuliny.

W odniesieniu do zwierząt, działanie toksyczne insuliny zostało ustalone dotychczas jedynie dla kręgowców. Z pośród bezkręgowych, odnośnej próbie były poddane tylko niektóre stawonogi: raki (*Astacus fluvialis*), oraz gąsienice i poczwarki dużych motyli-zawisaków (*Sphinx ligustri*, *Deilephila euforbi* i *Smerinthus ocellata*), jak również kilku gatunków jedwabnika. U stworzeń tych nie zauważono żadnych oznak skurczów. Szybkość niszczenia wprowadzonej do ustroju glikozy została bez zmiany. Współczynnik oddechowy $\text{CO}_2:\text{O}_2$ po upływie $2\frac{1}{2}$ godziny, ulega powiększeniu, co świadczy o wzmożeniu przemiany węglo-

wodanowej. (Hemingsen patrz Grevenstück i Lagneur l. c.)

Z pośród kręgowców najlepiej zbadane są ssaki, przede wszystkim króliki, z którymi wykonano niezliczoną liczbę doświadczeń, w celu standaryzacji preparatów technicznych.

Psy i koty są mniej podatne i wytrzymują znaczniejsze obniżenie zawartości cukru we krwi (pies do $0,3\%$). U psów, po okresie hypoglikemji, zauważono hyperglikemję, połączoną z glikozurją. Co do bydła rogatego i koni, to w nielicznych doświadczeniach zauważono tylko hypoglikemję. U szczurów i myszy zaobserwowano ataki skurczów, stan komatyczny i wyraźny spadek ciepłoty ciała. U chorych na cukrzycę, jak również w nielicznych doświadczeniach po wprowadzeniu insuliny, jako pierwsze objawy zatrucia występują (przy obniżeniu zawartości cukru we krwi $\pm 0,75\%$): uczucie głodu i zmęczenia, ogólne osłabienie, połączone z dreszczami i zaburzeniami naczynio-ruchowemi, bladeść lub przekrwienie twarzy, poty i ból głowy. Przy znaczniejszej jeszcze hypoglikemji, mają miejsce zaburzenia psychiczne, zanik odruchów i wreszcie stan komatyczny. Obniżenie zawartości cukru we krwi może dojść u człowieka do bardzo niskiego stopnia (do $0,25\%$), nie wywołując żadnych poważnych następstw. Z drugiej strony spostrzegano w niektórych przypadkach zaburzenia hypoglikemiczne, przy zawartości cukru we krwi mało odstępującej od normy ($0,6\%$). Ataki skurczów u człowieka mają miejsce bardzo rzadko, chociaż należy on do istot wrażliwych na działanie insuliny i reaguje czasem hypoglikemją już na 1 jednostkę biologiczną. Dożylnie wstrzyknięcie 2,5—5 jednostek insuliny wywołuje zawsze hypoglikemję, która osiąga najniższy stopień po upływie 18—20 min. i trwa 2,5—3 godz. Dawka 10 jednostek może być niebezpieczną. Śmiertelne zatrucie insuliną spostrzegano tylko w jednym przypadku ciężkiej cukrzycy (w Anglii), zwykle bowiem udaje się uratować zatrutych, dzięki prawie niechybnemu działaniu dożylnych wstrzykiwań z rozczynu glukozy (p. niżej).

Z pośród innych kręgowców dosyć dokładnie zbadane zostały ptaki: gołębie, kury i kaczki (Bickel, Abderhalden). Ptaki są nadzwyczaj odporne na działanie insuliny. Abderhalden wstrzykiwał gołębiom do 50 jednostek insuliny, wy-

wołując tylko obniżenie ciepłoty ciała od $39,7^{\circ}$ do $37,7^{\circ}$; Bickel wywoływał zejście śmiertelne po wstrzyknięciu 5 jedn. insuliny. W doświadczeniach powyższych, przy dużych dawkach, zawartość cukru we krwi obniżała się 2—6 razy, występowało przyspieszenie oddechu i ruchy stawały się ataktyczne. Skurcze przeważnie nie występowały, nawet w przypadkach śmiertelnych zatruc.

Z gadów zbadano żółwie, które okazały się również odporne, nie reagujące nawet hypoglikemją. (McLeod). Maan nie zauważył u amerykańskiego żółwia (*Graptemys geografica*) zmian w składzie krwi, lecz po upływie 24—36 godzin, wystąpiła hypoglikemja, która osiągnęła *maximum* dopiero po 60—96 godzinach. Takie same wyniki osiągnęli Hussy i Bretti w doświadczeniach na młodych krokodylach (*Caiman sclerops*) wagi 120—720 g; wstrzyknięcie 10—60 jednostek insuliny wywoływało u zwierząt tych znaczną hypoglikemję, występującą po upływie 24 godzin; najmniejsza ilość cukru była osiągnięta dopiero po upływie 3—4 dob. Zatrucie powodowało cały szereg wyraźnych objawów ogólnego podrażnienia, ataki wściekłości, ruchy ataktyczne i wreszcie po 7—10 dniach ataki skurczów i śmierć. U płazów (różne gatunki żab) ustalono również dużą odporność i opóźnione działanie insuliny. Przebieg zatrucia jest uzależniony od dawki i od temperatury, jaką posiadają zatrute zwierzęta. Objawy zatrucia: znaczna hypoglikemja, przeszło siedmiokrotne obniżenie zawartości cukru we krwi (od $0,39\%$ (norma) do $0,07\%$). Skurcze są u płazów pospolitem zjawiskiem. Zatrucia są przeważnie śmiertelne. Pierwsze objawy zatrucia występują zwykle po upływie dość długiego czasu po dokonaniu wstrzyknięcia (po kilku dobach).

U ryb zauważono pociemnienie zabarwienia (porażenie chromatoforów) i charakterystyczne zmiany ruchów, podobne do ataku skurczów. (Doświadczenia z amerykańskimi rybami wód słodkich (*Ameiarras nebulosus*). Dokładnych badań, dotyczących zmian w zawartości cukru we krwi, dotychczas jeszcze niema.

Reasumując przebieg zatrucia insuliną u poszczególnych gatunków zwierząt, możemy stwierdzić, że okres inkubacyjny jest najkrótszy u ssaków i dosięga kilku dni u istot zimnokrwistych. Wielkość dawki śmiertelnej oraz ilości insuliny, niezbędnej do

wywołania hypoglikemji, jest najwyższą u królików, świnek morskich i, prawdopodobnie, u człowieka. Wrażliwość niższych kręgowców jest bez porównania mniejsza, niż ssaków. Najwięcej rozpowszechnionym skutkiem zatrucia są zaburzenia przemiany węglowodanowej, która występuje zwykle w postaci hypoglikemji. W niektórych przypadkach początkowo ma miejsce przejściowa hyperglikemja; prawdopodobnie, jest to cecha niektórych preparatów. Drugim wybitnym objawem są ataki skurczów. Występują one u wszystkich gatunków zwierząt i są zależne od stosowania tych, czy innych preparatów. Trzecim objawem są zaburzenia oddechowe, mniej stałe i dosyć różne, oraz zaburzenia naczyniowo-ruchowe. Zaburzenia układu nerwowego, aż do wystąpienia śpiączki spostrzega się dosyć rzadko i wyłącznie w zatruciach dużemi, zwykle śmiertelnemi, dawkami. Granica między dawkami, wywołującemi tylko hypoglikemję, sięgającą 0,45 % u królików i połączoną zwykle ze skurczami (Krampfgrenze niemieckich autorów) a dawką śmiertelną, powodującą śpiączkę, jest dosyć znaczna i waha się w szerokich granicach, zależnie od gatunku zwierząt. Ilustracją tego procesu jest zestawienie szeregu doświadczeń *Scordeliego*, który wypróbował działanie tego samego preparatu na kilku gatunkach zwierząt. Dawki są oznaczone w cm^3 płynnego wyciągu w stosunku do żywej wagi badanego stworzenia.

TABLICA SCORDELIEGO.

	Ilość obniżająca zawartość cukru we krwi do 0,45	Dawka zabójcza
Królik	0,280	0,88
Świnka morska	0,140	0,82
Pies	0,036	1,70
Koń	0,023	—
Owca	0,080	—
Koza	0,200	—
Mysz	—	0,50
Szczur	—	1,30—5,80
Kura	0,1	—
Kaczka	0,1	—

Gołąb	1,0	34,0
Żółw	10,0	—

Wrażliwość poszczególnych przedstawicieli tego samego gatunku waha się wogóle w dość szerokich granicach i jest przede wszystkim zależna: od stanu odżywiania danej jednostki, zawartości glikogenu w organizmie, wzgl. stopnia glikemji. Stosownie do tego, dla ustalenia wielkości jednostki, przy poszczególnych preparatach, używano królików o stałej wadze (2 Kg.), po kilkunastu (18—24) godzinach głodzenia.

(Dokończenie nastąpi).

V I S A C T I N

Połączenie chlorowodoru efedryny z N-dwuetyloamidem kwasu pirydyno-beta-karbonowego.

V I S A C T I N

posiada działanie Stiminolu
połączonego z Ephedrosanem

Dychawica oskrzelowa (astma).
Obniżenie parcia krwi.
Stany alergiczne.
Rozedma płuc.
Osłabienie mięśnia sercowego.
Zapaść.

V I S A C T I N przerywa napady astmy
i szybko podnosi parcie krwi.

V I S A C T I N stosuje się domięśniowo lub dożylnie po 1 - 2 amp. dziennie; doustnie po 15 - 20 kropeł 2 - 3 razy dziennie.

PRZEMYSŁOWO-HANDLOWE ZAKŁADY CHEMICZNE

L U D W I K S P I E S S I S Y N

SP. AKC. — WARSZAWA

OGÓLNY ZARYS WSPÓŁCZESNYCH BADAŃ NAD GRUCZOŁEM PŁCIOWYM MĘSKIM.

MICHAŁ GEDROYĆ.

W ogólnym i krótkim rzucie na najnowsze kierunki badań dotyczących się fizjologii hormonalnej narządów rozrodczych męskich, niezawodnie byłoby zbyt trudno uwzględnić olbrzymią literaturę tak naukową, jak i popularną, odnoszącą się do tego interesującego przedmiotu. Interesującego zaś w równej mierze świat naukowy, jak i świat laików, interesującego z punktu widzenia fizjologii normalnej i bardziej jeszcze patologicznej, interesującego ze względów naukowych ogólnych i nie mniej także ze względów egoistycznych.

W głębokiej już starożytności narzucały się niejako w tym kierunku dociekania, chociażby z bijącej w oczy różnicy płci, w związku z zagadnieniem rozmnażania i dziedziczności, i to zarówno u zwierząt, jak i u ludzi. Nie będziemy przebiegali naiwnych często spekulacji starożytnych (zresztą ciągnących się aż do czasów nowożytnych), starających się dać odpowiedź na pewne niewiadome z tej dziedziny. Nieświadomości jednak całkowitej nie możemy im zarzucać chociażby z tego względu, że kastracje były przez świat starożytny praktykowane na szeroką skalę, tak dla pozbawiania zwierząt i ludzi płodności, dla celów politycznych i praktycznych, jak na koniec dla zdobywającego sobie dzisiaj należną wagę prawa samoobrony rasy, dla higieny rasy.

Kastracje zatem praktykowane przez ludzkość od niepamiętnych czasów pozwoliły przeczuwać już starożytnym poza funkcją rozrodczą, jakieś ogólne, zmieniające charakter ustroju

ludzkiego i zwierzęcego działanie — i stąd to wykonywanie i wykorzystanie kastracji praktyczne.

A przecież kastracja była i jest osiłą i w najnowszych czasach wszelkiego rodzaju eksperymentów o charakterze substytucyjnym, przez stosowanie transplantacji, wyciągów z gruczołów płciowych i hormonów, abstrahując już od kastracji przy wszelkiego rodzaju patogenezach narządów rozrodczych.

Rozróżnienie naukowe dwoistości (dualizmu) funkcji narządów płciowych przypada dopiero na wiek XIX-sty. Czynności generatywnej (rozrodczej) przez prace. O. Hertwiga ¹⁾, Boveri'ego ²⁾, Wilsona ³⁾, Guinard'a ⁴⁾ i in., endokrinologicznej, z ujęciem problemu wewnętrznego wydzielania przez Claude Bernarda i Brown-Séquard'a ⁵⁾. Wprawdzie już w wieku XVIII-stym John Hunter ⁶⁾ transplatuje jądra u kur, a Berthold ⁷⁾ w 1849 r. wykazuje, że charakter młodych kogutów kastrowanych nie zmienia się, jeżeli usunięte jądra przeszczepimy podskórnym w innym miejscu.

Doświadczenia ostatnich dwu autorów uległy niestety zapomnieniu i dopiero Brown-Séquard stawia zagadnienie wewnętrznego wydzielania gruczołów płciowych na porządku dziennym, czyniąc swoje sławne przedstawienie Akademii Paryskiej Nauk w r. 1889. Według referatu Brown-Séquard'a, wyciągi z jąder byków używane przez niego osobiście miały działać odmładzająco. Referat Séquard'a nie był wtedy wzięty serjo przez Akademię, i być może, że gdyby nie autosugestia autora, własności odmładzające wyciągów sporządzonych przez Séquard'a nie byłyby brane serjo i przez pacjenta, którym był zresztą Séquard sam. Dzisiaj wiemy, że wyciągi z gruczołów płciowych przygotowane metodą Séquard'a musiałyby być, i do

¹⁾ O. Hertwig Allgemeine Biologie. 1921.

²⁾ Boveri. Arch. Entwmech. 41, 1915.

³⁾ Wilson. E. B. Journ. of exp. zool. Vol. 1, 1904.

⁴⁾ Guinard.

⁵⁾ Claude Bernard Lecons de physiol. exp. Paris 1856 i Brown-Séquard. C. R. Soc. Biol. 1889.

⁶⁾ John Hunter, Account of the free-martin, London, 1786.

⁷⁾ Berthold. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1849.

iniekcyj, i per os, stosowane litrami, ażeby mogły dać rzeczywisty efekt.

W każdym razie genialna autosugestia Séquard'a dała impuls do poszukiwań organo- i opoterapeutycznych. Jego wprowadzie bez rezultatów i nic nie mówiące transplantacje jąder świń morskich na psy, doprowadziły do organopreparatyki i terapii substytucyjnej. Z Brown-Séquard'em zaczyna się jednak cała plejada eksperymentatorów, mniej lub więcej głośnych seksuologów, opracowujących najrozmaitsze grupy i klasy zwierzęce, mający za cel wyjaśnienie funkcji gruczołów płciowych i wpływu ich na ustrój. Z ostatecznym celem zawsze korygowania ich hypofunkcji, patogenezy i wreszcie przedłużenia życia i odmłodzenia człowieka.

Dzisiaj, gdy funkcja generatywna narządów płciowych została prawie w zupełności wyjaśniona, istota badań tych narządów zwróciła się w kierunku wewnętrznego wydzielania tychże i jego znaczenia dla ustroju własnego, jak i w zabiegach zastępczych — dla obcego.

Jeżeli istotą tych poszukiwań była kastracja i dysfunkcja narządów płciowych, to badania substytucyjne wyjaśniły, że gonady, centralizując w sobie ciała fizjologicznie czynne, hormonalne, objęły funkcję kierowniczą seksualną i morfogenetyczną. Nie można jednak twierdzić, że kastracja, i w patologicznych stanach — dysfunkcja narządów płciowych, stwarza typ aseksualny w dosłownym tego słowa znaczeniu. Wypadnięcie funkcji hormonalnej (dysfunkcja hormonalna ustroju) stwarza raczej typ seksualnie obojętny, na którym może się rozegrać gra hormonów zastępczych, zarówno w zdecydowanym kierunku jednej płci, jak również w kierunku interseksualizmu (hermafrodytyzmu). Tylko w takich warunkach i w tym punkcie uczepu, przy naturalnej lub sztucznej — dysfunkcji płciowej, rozstrzyga się wartość i kierunek działania substytucyjnej terapii i eksperymentu.

Zaczęto od kastracji i transplantacji zastępczej homologicznej, by przejść do transplantacji krzyżowej, by wykazać „versibilitas” (zmiennosc) substratu somatycznego pod wpływem ciał hormonalnych, zmiennosc podłoża pozornie „jałowego” płciowo, a jednak bipotencjalnego (gdyż abstrahując od

kastracji), normalnie interseksualnego, z przewagą tylko jednej płci.

Stąd to w płynach humoralnych i wydalinach ustroju normalnego męskiego znajdujemy ciała czynne (hormony) płci drugiej i naodwrot.

Pé z a r d¹⁾ w związku z transplantacjami jąder na kogutach stawia swoje prawo czynnego minimum (*tout ou rien*), według którego najmniej 1/5 jądra musi być obecna, ażeby wyrzucić swoje działanie hormonalne na ustrój. Wtedy ta część zastępuje w działaniu całość. L i p s c h ü t z²⁾ sprowadza tę ilość do 1/140, ażeby u częściowo kastrowanej świnki morskiej sprowadzić przekształcenie cech płciowych. Nawiasem możemy zaznaczyć, że takie prawo czynnego minimum możemy zastosować i do innych ciał farmakologicznie i farmakodynamicznie czynnych (adrenaliny, histaminy i in.).

S a n d³⁾ i in. wyznaje raczej prawo proporcjonalności między stopniem rozwoju cech płciowych, a ilością pozostawionego, lub transplantowanego gruczołu. G r e e n w o o d i C r e w⁴⁾, B e n o i t⁵⁾ wykazują, że ilości hormonu poniżej normalnych wywołują u kur subnormalny rozwój grzebienia. Mimo wszystko Sand, który jest zwolennikiem zasady proporcjonalności, przyznaje, że „zdaje się istnieć” jakiś próg, po przejściu którego zaczyna się pełny rozwój płciowy i wtedy „część gonady zastępuje całość”.

Drugim zatem prawem rozwojowym, lub powiedzmy uzupełnieniem wyżej wyłuszczonego, byłoby prawo stopniowego różnicowania płciowego somy, względnie prawo progu działania. Dla rozmaitych cech płciowych istnieje zatem rozmaity próg pobudliwości rozwojowej. Albo też rozmaita wartość hormonalna pod względem ilościowym daje inną co do siły reakcję różnych cech płciowych i naturalnie w rozmaitym czasie.

¹⁾ Pézard, Bull. Sci. France et Belge 52, 1918. Rev. Suisse Zool. 33, 1926.

²⁾ Lipschütz. Med. Wschr. 26, 1927. Lipschütz i Wilhelm J. Physiol. et Path. gen. 27, 1929.

³⁾ Sand. Handbuch der inneren Sekretion II. 1933. C. Kabitsch, Lipsk.

⁴⁾ Greenwood i Crew. Proc., roy. Soc. Lond. B. 1926, 1927, 1928.

⁵⁾ Benoit Arch. de Zool. 69, 1929/30.

Zasada ta jest nader ważna w eksperymencie substytucyjnym, w dozowaniu ciał hormonalnych i ocenie otrzymywanych wyników. Zasada ta ma większe jeszcze znaczenie w mianowaniu ciał zastępczych, hormonalnych, przy uwzględnieniu różnych obiektów biologicznych, które reagują w rozmaity sposób. Wiadomo nawet, że narządy tych samych gatunków i osobników na podania ciał zastępczych reagują również w różny sposób. O tem zresztą będzie mowa w oddzielnym ustępie obszerniej.

Wracając więc do powyższej zasady możemy powiedzieć, że nie wszystkie cechy płciowe są jednakowo uczulone na działanie hormonów. Pézard ujmuje tę zasadę mniejwięcej w następujący sposób; że jakkolwiek szybko występowałby np. u koguta kryzys dojrzewania, to jednak nie jest on w odniesieniu do wszystkich cech płciowych, zależnych od hormonów płciowych, dokładnie synchronistyczny. U koguta zauważyć możemy pewną kolejność w występowaniu rozwoju grzebienia, w zdolności piania i chęci walki — nie dające się więc na początku przeoczyć rozszczepienie cech płciowych drugorzędnych. Tłumaczyć by to można w ten sposób, że każda z tych cech płciowych z osobna jest w rozwoju swoim determinowana przez pewien specyficzny, w określonym czasie zjawiający się hormon, albo też, że znajduje się w ustroju jeden tylko hormon płciowy (co jak zobaczymy niżej jest niezgodne z faktami), ale reaktywność części somatycznych, jak grzebienia, dalej aparatu głosowego, centrów nerwowych i in. nie jest jednakowa. Nie jest też wykluczone, że ten brak synchronizacji w rozwoju i ujawnianiu się cech płciowych ma za przyczynę to, że wszystkie cechy płciowe drugorzędne są, jeżeli się tak wyrazić można, na inne minimum czynne nastawione. Zatem próg działania byłby dla różnych cech płciowych różny.

Jeżeli oznaczymy cechy płciowe zjawiające się kolejno, jako a, b, c i t. d., to według Pézard'a znajdziemy zwierzęta, u których wystąpiła cecha a; u innych cechy a, b; u innych jeszcze cechy a, b, c i t. d. Nie spotykamy się jednak nigdy z tem, ażeby cecha c występowała bez cechy b, cecha b bez cechy a. Niektórzy wnioskują stąd (Sand i in.), że wobec tego eksperyment potwierdza istnienie jednego hormonu męskiego

i zasadę proporcjonalnego działania hormonu, zależnie od jego ilości.

W ten sposób jednak mogliby twierdzić powyżsi badacze tylko w tym wypadku, gdyby operowali czystym hormonem krystalicznym. Zasady te jednak postawione przez Pézard'a, do których przyłączyli się i inni, oparte są na eksperymentach przeszczepiania jąder, a więc narządów, które zawierają kompleks najrozmaitszych ciał czynnych. Dzisiaj wiemy, że koguty w swoich gonadach zawierają hormon żeński, kury hormon męski¹⁾. J. Freud, P. de Fremery i E. Laquer²⁾ wykazują, że dla rozwoju cech płciowych drugorzędnych jest potrzebny oprócz hormonu męskiego i hormon żeński, a Butenandt³⁾ (o czym niżej jeszcze) wyodrębnia z ustroju męskiego odmianę krystalicznego hormonu męskiego o bardzo różnej sile działania.

Nie jest więc nie do pomyślenia, że dla rozwoju jednej nawet cechy może być potrzebny zespół hormonalny, abstrahując już od tego, że przy transplantacjach gruczołów wnosimy cały szereg czynników nieokreślonych, proteinoterapeutycznych, wstrząsowych, psychotropowych, a szczególnie u człowieka natury psychogennej. Nie biorąc nawet pod uwagę tego, że w ustroju znajdują się narządy płciowo nadrzędne, jak hypophysis anterior i inne gruczoły gonadotropowe, jak nerka, tarczyca i in. To, że cechy płciowe mogą zanikać w tej samej kolejności, w jakiej się pojawiają, nie zmniejsza wagi naszego twierdzenia, że w gonadach mamy do czynienia z kompleksem ciał czynnych.

Peritz⁴⁾ przyjmuje dla gonad męskich hormon: 1) spalania cukru, 2) działający na rozwój drugorzędnych cech płciowych 3) pobudzający i utrzymujący spermiogenezę 4) działający na wzrost jądra. Wiemy zresztą, że reakcje są inne w ustroju młodym i starym, inne u różnych płci, inaczej zaś wypadają przy doświadczeniach nad inwersją płci i przy interseksualiz-

¹⁾ S. Loewe, W. Randerburch, H. E. Voss i F. Lange, Bioch. Zsch. 250, 50, 1932.

²⁾ Chem. Ztrbl. 1931. II. 2474.

³⁾ Butenandt. Nature 130, 1932.

⁴⁾ Endocrinology 9, 355, 1931.

mie. W takich i tak różnych stanach i wypadkach, zarówno uczulenie odpowiednich części somatycznych, jak również system autokoidów jest inny.

Jeżeli Sand stoi na stanowisku „einer varrierenden Hormonsensibilität bei den verschiedenen Somapartien“, to zniezrozumiałem wydaje się takie zapatrywanie z tego względu, że równocześnie przyjmuje ontogenetyczny rozwój hormonu postawiony przez Goldschmidt'a¹⁾. W związku z powyższym zachodziłoby pytanie, czy eksperymentalny hermafrodytyzm (interseksualizm) może wyjaśnić genezę interseksualnych anomalii u zwierząt rozdzielnopłciowych w tym wypadku, gdy somę będziemy uważali jako aseksualną, (Tandler²⁾, Pérezard, Lipschütz), a anomalje te przypiszemy tylko istnieniu gruczołów mniej lub więcej mieszanych. Pseudohermafrodytyzm nie wyjaśnia dostatecznie tego zagadnienia.

Niestety nie mamy (przynajmniej nie natknąłem się na takie) prac, odnoszących się do zawartości ilościowej hormonu żeńskiego i męskiego w płynach humoralnych i wydalinach ustroju interseksualnego.

Jest więc niezawodnie trudna odpowiedź na pytanie, jaka to pierwsza przyczyna, lub inaczej jaki to „hormon“, różnicuje gonady? Zanim bowiem gruczoł płciowy zacznie nawet działać, nie można mu odmówić tego, że jest cechą płciową. Istnieje przecież w mniej lub więcej wykształconym stanie. Wiadomo, że poniżej 7 lat u człowieka nie znaleziono w wydalinach hormonu⁴⁾. Nie jest jednak wykluczone, że rozwijający się ustrój zużytkowuje hormon bez reszty. Wiadomo z innej strony, że ciała hormonalne wydzielane przez organizm matki wpływają na rozwój płodu, a w meconium znajdujemy wielkie ilości hormonu wydzielonego bądź z żółcią, bądź też przez jelito⁵⁾. Wie-

¹⁾ Goldschmidt, Erg. Biol. 2. 1927. Physiologische Theorie d. Vererbung. J. Springer. 1927. Die sexuellen Zwischenstufen. J. Springer, 1931.

²⁾ Tandler. Die biologischen Grundlagen der sekundären Geschlechtscharaktere. Berlin, 1913.

⁴⁾ E. B. Womack i F. C. Koch, Endocrinology 16, 273, 1932.

⁵⁾ M. A. Gsell-Busse Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 139, 1928/29.

my również, że podawanie młodym ustrojom już poza ciążą ciał hormonalnych płciowych wpływa dodatnio na ich rozwój. Jeżeli W o m a c k i K o c h ¹⁾ znajdują w tkance jądra embrjonalnego większą ilość hormonu męskiego, to pochodzi to raczej stąd, że hydroliza lipidów embrjonalnych bądź jest łatwiejsza, bądź też, że tkanka embrjonalna absorbuje androkininę matki w większych ilościach.

Wracając więc do naszego teoretycznego rozpatrywania, co mianowicie, lub też jaki hormon, powoduje różnicowanie się gonad, ze wszystkimi przejściami od interseksualizmu do diö-zii całkowitej, znajdziemy, że zarówno kastracje jak i transplantacje nie dają nam tutaj odpowiedzi, a płci w najwcześniejszych stadiach rozwojowych przez podawanie hormonu dzisiaj uważanego jako czysty, nie udało nam się modyfikować. Transplantacje embrjonalnych narządów płciowych na embrjony H u m p h r e y ²⁾, B u r n s ³⁾ i in.) wykazały duże transformacje. Przedewszystkiem zaś, że embrjonalne gonady posiadają inną produkcję hormonalną, aniżeli gonady ustroju dojrzałego.

Badania biologów i cytologów wyjaśniły, że płeć, a zatem różnicowanie gonad jest cechą dziedziczną (ilość chromosomów, chromosomy płciowy x, y). W przeciwieństwie zatem do zwolenników teorii somy aseksualnej należy uważać, że wszystkie komórki somatyczne (jak zresztą i gamety same), zaczynając od pierwszych stadiów rozwojowych po zapłodnieniu, są zde terminowane płciowo normalnie lub patogenicznie. Że w rozwoju ontogenetycznym ulega ustrój, a w szczególności gonady i części somatyczne przyszłych cech drugorzędnych płciowych, nowopowstającym hormonom natury zarówno nadrzędnej, jak i podrzędnej.

Zdolność przekształcania się somy (interseksualizm eksperymentalny, maskulinizacja i feminizacja) pod wpływem tego czy

¹⁾ Ibidem, 16, 267.

²⁾ Humphrey, Anat. Rec. 37, 1927. J. of.

³⁾ Burns J. of. exp. Zool. 42, 1925. Anat. Rec. 37, 1927 i 39, 1928. J. of. exp. Zool. 55, 1930.

innego hormonu nie świadczy o jej aseksualności lecz o bipotencji rozwojowej.

Najnowsze zatem zdobycze skłaniałyby logicznie do przyjęcia, że hormony płciowe nie istnieją „ab origine” w ich ostatecznej formie, a przynajmniej, że w tej formie nie odgrywają roli morfogenetycznej w ustroju embrjonalnym, jak nie odgrywają jej chyba u pierwotniaków, u których znaleziono oestrynę¹⁾, jak nie odgrywają jej u owadów, u których S. L o e w e²⁾ w gruczołach płciowych na 1 kg znajduje 70 — 130 jednostek mysich, a wiadomo przecież, że ustrój ich i ich dymorfizm płciowy jest niezależny od hormonów.

Należy zatem przypuścić, że frakcje hormonalne w rozwoju ontogenetycznym zjawiają się kolejno, względnie ulegają ewolucji. To ostatnie przypuszczenie, że względu na prostotę wzoru chemicznego follikuliny i androkininy, jest wprawdzie mało prawdopodobne, jednakże, jeżeli reakcja grzebienia koguciego jest specyficzną, to np. uwodornienie follikuliny daje reakcję na samczym grzebieniu³⁾, przyczem 8 — 10 mg = jednej jednostce koguciej⁴⁾. Butenandt twierdzi, że męski hormon powstaje z żeńskiego przez hydryzację aromatycznego jądra. Pewne patologiczne diatezy powodują u jednej płci występowanie hormonu płci dopełniającej w zwiększonej ilości, E. D i n g e m a n s e, J. F r e u d, S. E. d e J o n g h i E. L a q u e r stwierdzają np. u mężczyzn rakowatych olbrzymie ilości hormonu żeńskiego. Gdy normalnie na 1 l moczu męskiego wypada o wiele mniej aniżeli 500 j. mysich, to u niektórych chorych znaleźli 5 — 10.000 jednostek mysich⁵⁾. Jeżeli S t e i a c h donosi za innymi⁶⁾, że udaje mu się przez zabiegi pro-

¹⁾ E. E. Bauer, Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. 163, 1931.

²⁾ Bioch. Zschr. 244, 347, 1932.

³⁾ W. Schoeller, E. Schwenk i F. Hildebrandt, Naturwiss. 21, 286, 1933, Berlin.

⁴⁾ Zob. również E. Schwenk i F. Hildebrandt, Reduktion des Follikelhormons, ibidem, 21, 177, 1933.

⁵⁾ Arch. Gynäkol. 141, 225, 1931.

⁶⁾ Pflügers. Arch. 227, 226, 1931.

wadzące do wytworzenia tkanki luteinowej (przez rentgenowanie jajników, przez implantację hypophysis anterior i iniekcje wyciągów z corpus luteum) uzyskać maskulinizację ustroju. Jeżeli Loewe i Voss identyfikują nawet hormon męski z hormonem luteinizującym, (jakkolwiek Steinach zarzuca myśl, że corpus luteum jest wyłącznym miejscem, względnie nawet uprzywilejowanym, wytworzenia androkininy), to jednak ich niejednokrotnie antagonistyczne działanie (hormonu męskiego i żeńskiego), sterylizacja ustroju hormonem płci przeciwnej, zmiana hormonów w ustroju, ich współobecność i t. p. fakty — świadczą za tem, że w organizmie poza rozgrywką tych dwu ostatecznych form hormonalnych, najbardziej interesujących nas w ustroju dojrzałym, istnieją czynniki (ciała czynne), prowadzące jeszcze do tej rozgrywki, jak wyraziliśmy się „ab origine“.

Z patogenetycznych urazów, z wielu obrazów biologii seksualnej, z oceny interseksualizmu, a w szczególności z odnoszących się tutaj prac Goldschmidta, Morgana i całej plejady bio-genetyków i fizjologów wynika, że:

1) Pierwotne aseksualne zróżnicowanie jest genetyczne i determinowane przez pierwsze ciała czynne (determinanty) I rzędu (hormony chromosomalne Goldschmidt'a), „przez produkty F. M. reakcji (Feminino-Masculinisans). Ta reakcja odbywa się we wszystkich komórkach ustroju zwierząt niższych, u zwierząt zaś kręgowych lokalizuje się w części korowej i rdzeniu zawiązków płciowych.

2) Pod wpływem hormonów chromosomalnych powstają determinanty II rzędu, czynne jako hormony embrjonalne, które powodują zróżnicowanie pierwotnych komórek płciowych i homologicznych zawiązków gonad. Dla kory, gdy $FF > MM$ w jajnikach, dla rdzenia i jąder, gdy $FF < MM$. Ślady jednak interseksualizmu pozostają w ilościach adrokininy, wytwarzanych przez ustrój żeński, jak follikuliny, wytwarzanej przez płęć męską — aż do równowagi utrzymanej przynajmniej morfogenetycznie.

Ciekawe, że na pytanie: „Czy homoseksualiści posiadają w moczu więcej hormonu jajnikowego aniżeli normalni“ — od-

powiada B. B r a h n ¹⁾), że u badanych przez niego osobników (9-ciu) nie by. większy (maximum 50 j. m. na 1 l). Ciekawy jednak byłby stosunek męskiego hormonu w moczu homoseksualistów do ilości zawartej u mężczyzn normalnych?

3) Wreszcie rozwijają się (pojawiają się) determinanty hormonalne III-ciego rzędu, właściwe i ostateczne hormony płciowe (właściwe może dlatego, gdyż te tylko, czy też niektóre z nich, w formie ostatecznej krystalicznej, a jednak zmiennej, są nam dzisiaj poniekąd znane i uznawane).

Determinaty II-go i III-go rzędu znajdujemy w gonadach, skąd nadmiar ich drogą dokrewną po absorpcji przez czerwone ciała krwi zostaje wyrzucony przez barierę nerkową, wątrobową i jelito wraz z wydaliniami. Abstrahujemy na razie od przedstawienia dokładniejszego krążenia hormonalnego wewnątrz ustroju, które przedstawimy w części szczegółowej, jak również od dokładniejszego przedstawienia w części ogólnej wykonanych przez nas badań nad olbrzymią siłą chłonną elementów morfotycznych krwi wobec hormonów płciowych i wyrzucania ciał czynnych z ustroju przez wspomniane bariery.

Wymienione wyżej 3 rodzaje hormonów wyróżnionych przez Goldschmidt'a jako hormony I-go, II-go i III-go rzędu, niewyczerpują, naszym zdaniem, stosunków hormonalnych płciowych. Goldschmidt zapomina o innych gruczołach wewnętrznego wydzielania, których funkcja gonadotropowa, hormonalna, dla fizjologii seksualnej zdaje się mieć nader ważne znaczenie. Mamy na myśli przede wszystkim hypophysis anterior i częściowo nadnercze z jego częścią korową, nie mówiąc o związku i korelacji hormonów płciowych z hormonami innych gruczołów.

Wprawdzie takie biologiczne i biogenetyczne rozważania odsuwają na plan drugi eksperymenty z fizjologii seksualnej, o rezultatach rzucających się w oczy, często tylko w celu praktycznym i zarobkowym (kastracje i transplantacje), nierzadko eksperymenty o przesadzonej sensacji (doświadczenia i zabiegi odmładzające), niemniej jednak przedstawiają wartość ogólną, pozwalającą nam na pełniejsze zrozumienie znaczenia istoty

¹⁾ Klin, Wschr. 10, 504, 1931.

seksualnych przeobrażeń ustroju i jego morfogenetycznego kształtowania.

Jeżeli początkowo uważano testes jako w całości narząd wewnętrznego wydzielania, to Bouin i Ancel¹⁾ pierwsi wyróżniają w gonadach tkankę o charakterystycznej budowie, innej aniżeli właściwych komórek płciowych i tej to tkance przypisali funkcję wewnętrznego wydzielania. Tkanka ta to komórki Leydiga, to „glande interstitielle“ Bouin i Ancel'a. Ideę Bouin i Ancel'a podejmuje cały szereg eksperymentatorów, i oni sami, nawet Bouin²⁾, porzucając czysto anatomiczne stanowisko, starają się swoją teorię uzasadnić na drodze eksperymentu, przyczem wykazują, że promienie Roentgena niszczą tylko część germinatywną jądra, nie zaś komórki Leydiga.

Teoria Bouin i Ancel'a poparta przez Tandlera³⁾ R. i Ch. Goldschmidta, Hirschfelda⁴⁾, i наконец bardzo ważkimi argumentami eksperymentalnymi Steinacha⁵⁾, Romeis'a⁶⁾ i in. jest to jednak przez szereg autorów, jak Stieve⁷⁾, Harms⁸⁾, Gley⁹⁾, Oslund¹⁰⁾ i in. zwalczana. Ci ostatni występują przeciwko temu dualizmowi gonad i uważają za miejsce produkcji ciał hormonalnych właściwe komórki płciowe, a nie komórki Leydiga lub Sertoli'ego.

Może poniekąd słusznie stawia Sand zarzut monistom, zarzut na razie natury teoretycznej, że samo przez się jest niebezpieczne wyobrażenie, iż tak ważna dla ustroju funkcja, jak produkcja ciał hormonalnych zależy od komórek, które jako komórki rozrodcze (spermatozoa i ovula) zostają stale przez ustrój wydalane. Nie jest jednak z drugiej strony wykluczone, że w pro-

1) Bouin i Ancel C. R. Soc. Biol. 55, 1903.

2) Bouin Endocrinologie, 1, 1931.

3) Tandler. Die biologischen Grundlagen der sekundären Geschlechtscharaktere. Berlin, 1913.

4) Hirschfeld M. Geschlechtskunde, Stuttgart, 1928.

5) Steinach. Verjüngung... Berlin, 1920.

6) Romeis Klin. Wschr. 12, 1640, 1932.

7) Stieve, Anat. Anz. 54, 1921.

8) Harms, Körper u. Keimzellen, Berlin. J. Springer, 1926.

9) Gley. Bull. acad. med. 87, 1922. C. R. Soc. Biol. 98, 1928.

10) Oslund. Amer. journ. physiol. 76, 77, 1926.

cesie spermatogonji i owulacji, że w przemianach fizjologicznych, troficznych i wydzielniczych, jakim te komórki w czasie rozwoju ulegają, i w fakcie, że przez czas dłuższy jeszcze w ustroju mogą żyć, że w tych warunkach mogą tworzyć swojego rodzaju stimulans. Nie jest również argumentem (Sand)) że komórki germinatywne same potrzebują ciał wydzielanych przez inne komórki. Potrzeba ciał troficznych (według P l a t o n ' a ¹⁾) taką funkcję miałyby dla komórek rozrodczych spełniać komórki Leydiga, a tworzenie przez komórki rozrodcze ciał innych, ciał odbudowy i syntezy, które mogą być w inny sposób czynne, nie wyklucza. Wiele bowiem innych komórek w ustroju, między innymi elementy morfotyczne krwi, nie tylko posiadają możliwość absorpcji ciał o charakterze autokoidalnym i farmakodynamicznie czynnym, ale posiadają również, jak mieliśmy to sposobność wykazać dla czerwonych ciałek krwi, również zdolności syntetyczne, twórcze.

Nie brak również zapatrywań, że komórki Leydiga spełniają funkcję desintoksykacyjną, jak to dla części korowej nadnercza ogólnie dzisiaj przyjmujemy, o co zresztą podejrzewano prawie wszystkie gruczoły wewnętrznego wydzielania, co zresztą wraz z Koskowskim ¹⁾ wykazaliśmy dla najwybitniej odtruwającej ustrój tkanki, tkanki ruchomej, dla elementów morfotycznych krwi.

Jeżeli więc rzeczywiście komórki interstycjalne, szczególnie w jądrze, wytwarzają ciała hormonalne, to powinien zabieg, który te komórki zmusza do zwiększonego wzrostu i rozmnażania, powodować zwiększone wydzielanie tych ciał. Wiadomo już z prac Bouin i Ancel'a i in., że po podwiązaniu ductus deferens następuje atrofia części germinatywnej jądra, gdy część interstycjalna pozostaje bez zmian, lub też nawet rozrasta się w stosunku bezwzględnie większym. Przy pomocy tego zabiegu przeprowadził Steinach swoje głośne eksperymenty odmładzające, tchnące szczególnie w kołach laików niezdrową sensacją.

Mimo wszystko obrazy zwiększonego „interstitium” po podwiązaniu ductus deferens nie zostały przez wszystkich po-

¹⁾ Gedroyé i Koskowski P. G. L. Nr. 13, 1931.

twierdzone, a przesadzone niezawodnie rezultaty odmładzające znajdują w odpowiedzi głosy i eksperymenty niezgodne z zachwyta mi niektórych eksperymentatorów, a szczególnie praktyków. Niektórzy, bardzo poważni przeciwnicy, opierając się na wynikach operacyjnych, uważają te „świetne wyniki” otrzymywane przez ostatnio wymienionych autorów za zwyczajny bluff¹⁾, inni, mniej bezwzględni, jak P a y r²⁾, odnoszą się do tych zarobkowych eksperymentów z najwyższą wstrzeźliwością i wielkimi zastrzeżeniami. Inni wreszcie³⁾ w wypadkach skaz starczych znajdują, po wspomnianych wyżej zabiegach restytucyjnych, pewną niewielką poprawę.

Odbiegając nieco od tematu, już na tem miejscu możnaby sobie pozwolić na uwagę, dlaczego chirurgowie i eksperymentatorzy nie zainteresowali się pewnemi sprawdzianami fizjologicznymi, któreby potwierdziły, lub przynajmniej wyjaśniły wartość czynionych przez nich zabiegów operacyjnych. Takie mi sprawdzianami są przecież płyny humoralne i wydalin ustroju.

Jeżeli organizm został rzeczywiście „odmłodzony” na skutek podwiązania ductus deferens, lub na skutek transplantacji jądra (lub jego części), który to zabieg, jak ostatnio praktycy twierdzą, jest w działaniu swem pewniejszy i bardziej długotrwały, to w moczu, w żółci, w surowicy i elementach morfotycznych krwi tych pacjentów, powinny się ciała czynne, ciała hormonalne pojawić, jak pojawiają się w tych elementach u normalnie płciowo czynnych organizmów.

W ten sposób i tylko przy pomocy tej metodyki rozstrzygniemy szybko i łatwo o wartości i skutku zabiegu i o tem, czy czynnik psychogeny (u człowieka przede wszystkim) znalazł się we właściwych granicach. — A wiadomo niejednokrotnie przecież, że u tych „odmłodzonych” i „świadomych” swojego odmłodzenia hormony zaczynają działać, zanim mogłaby wystąpić jakakolwiek możność wytłumaczenia biologicznego, fizjologicznego i lekarskiego tego działania. Z wyjątkiem jak zaznaczyliśmy, czynnika natury psychicznej, a wiemy przecież, że ten czynnik działa odmładzająco — i to bardzo.

1) Hotz, Schweiz, Arch. f. Neurol. u. Psych. 7, 344, 1920.

2) Ztrbl. f. Chir. 47, 1130, 1920.

3) Benjamin, Bruns Beitr. 135, 58, 1925. (Dalszy ciąg nastąpi).

K O M U N I K A T.

W porozumieniu z Zarządem Głównym Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego zawiadamiamy, że zgodnie z decyzją przyjętą na Walnem Zgromadzeniu *XIV Zjazd Psychiatrów Polskich odbędzie się 19, 20, 21 maja 1934 r. w Krakowie*. Temat główny Zjazdu: Zaburzenia reaktywne, psychiczne i nerwowe z punktu widzenia etjologicznego, klinicznego, psychopatologii dziecka i ubezpieczeń społecznych.

PROGRAM TYMCZASOWY.

REFERATY GŁÓWNE.

Rola konstytucji w zaburzeniach psychicznych reaktywnych — Doc. Dr. Zieliński — Kraków.

Udział pierwiastka reaktywnego w nerwicach — Doc. Dr. Artwiński — Kraków.

Udział pierwiastka reaktywnego w psychozach — Doc. Dr. Łuniewski — Tworki. Pułk. Dr. Nelken — Warszawa.

Klasyfikacja spraw reaktywnych w świetle dzisiejszego doświadczenia klinicznego — Prof. Dr. Borowiecki — Poznań.

Mechanizm powstawania zaburzeń reaktywnych — Dr. Bornsztajn — Warszawa.

Korreferat — Dr. Chłopicki — Kraków.

Zaburzenia reaktywne u dzieci i młodzieży na tle nieprzystosowania do rzeczywistości — Prof. Dr. Szuman — Kraków.

Zaburzenia psychiczne reaktywne u dzieci — Dr. Mikulski — Warszawa.

Profilaktyka zaburzeń psychicznych reaktywnych u dzieci — Dyr. Dr. Stryjeński — Kobierzyn.

Orzeczenie sądowo-lekarskie w sprawach urazowych — Dr. Jankowski — Kraków.

Nerwice reaktywne a zdolność do pracy — Dr. Medyński — Kraków.

LUŻNE ODCZYTY.

Podstawy psychologiczne reakcji psychotycznych — Dr. Drochocki — Kraków.

Etjologia zaburzeń reaktywnych na tle zjawisk symbiozy psycho-psychoidalnej — Dr. K. Wize - Dziekanka.

Znaczenie pedagogiki leczniczej przy terapii zaburzeń reaktywnych u dzieci — Dr. W. Spektorowa — Łódź.

Badania psychotechniczne nad uzdolnieniami zawodowymi dzieci niedorozwiniętych umysłowo — Dr. B. Biegeleisen — Kraków.

Opieka nad psychicznie chorymi dawniej i dzisiaj — Dyr. Dr. T. Łapiński — Warszawa.

Zagadnienia psychoz w wieku przedstarczym i starczym — Dr. Meissner — Kobierzyn.

Zagadnienia demencji — tenże.

Zagadnienia związku typów rasowych z właściwościami psychicznymi, fizjologicznymi, oraz ze skłonnościami do pewnych chorób — tenże.

Zabójcy przebywający w Zakładzie Kobierzyńskim pod względem antropologicznym — tenże.

Omówienie badań konstytucyjnych w nerwicach — Dr. J. Kirsner — Kraków.

Zgłoszenia odczytów i referatów przyjmowane będą do dnia 1 kwietnia 1934 r.

Wszelkie pisma w sprawie Zjazdu i zgłoszenia odczytów prosimy kierować pod adresem: sekretarza generalnego Zjazdu: Doc. Dr. E. Artwiński, Kraków, ul. Batorego 17.

Za Komitet Organizacyjny:

Sekretarz Generalny:

Doc. Dr. E. Artwiński.

Prezes:

Prof. Dr. St. K. Pieńkowski.

D I G I T O L

(Nr. reg. 68)

STANDARYZOWANY PREPARAT NAPARSTNICZY.

WSKAZANIA:

NIEDOMOGA SERCA, ARYTMIJA,
OTŁUSZCZENIE SERCA, ZAPALENIE
MIĘŚNIA SERCOWEGO,
PUCHLINA WODNA I T. P.

5 DO 20 KROPEL 3 RAZY
DZIENNIE PO JEDZENIU.

FLAKON ZAWIERA OKOŁO 15 g.

PRZEMYSŁOWO-HANDLOWE ZAKŁADY CHEMICZNE

LUDWIK SPIESS I SYN
SP. AKC. — WARSZAWA

REDAKTOR Dr. S. OTOLSKI

Wydawca: Przemysłowo-Handlowe Zakłady Chemiczne Ludwik Spiess i Syn, Sp. Akc. — Warszawa

Zakł. Druk. F. Wyszyński i S-ka, Warszawa.