

ROZWÓJ POJĘĆ O ROLI ADRENALINY W USTROJU*

Z Zakładu Fizjologii Człowieka A. M. w Warszawie

Kierownik: prof. dr *Fr. Czubalski*

Znaczenie w ustroju adrenaliny, jej charakter i sposób działania jest ciągle w fizjologii zagadnieniem żywym, poruszającym bez przerwy po dziś dzień umysły wielu badaczy, zagadnieniem podlegającym, jak może żadne inne w tym stopniu, ciągłym przemianom.

Od czasu odkrycia adrenaliny przed 60 laty kształtują się powoli, ale stale nasze pojęcia o jej roli w fizjologii i patologii ustroju oraz o znaczeniu nadnerczy, z którymi adrenalina jest jak najściślej związana. Wiele przyczyn się składa na taki stan powolnego dojrzewania i ciągłego, wobec nowych faktów doświadczalnych, korygowania naszych na tym polu wiadomości.

Odkrycie adrenaliny, a w szczególności stwierdzenie jej obecności we krwi, wypływającej z nadnerczy stało się punktem wyjścia dla ugruntowanego już dzisiaj w fizjologii pojęcia o hormonach i ich potężnym działaniu na ustrój. Choćbowiem w owych czasach znane już były, nieliczne co prawda, fakty z zakresu dzisiejszej nauki o wydzielaniu wewnętrznym, jak na przykład doświadczenia *Bertholda* z roku 1849 z przeszczepianiem ptakom gruczołów płciowych oraz późniejsze spostrzeżenia *Brown-Sequarda* o działaniu wyciągów z jąder na funkcje życiowe ustroju, to jednak jako sporadyczne fakty nie zwróciły one na siebie powszechnej uwagi fizjologów a znaczenie ich nie było szerzej ujmowane. Stało się to dopiero w związku ze stwierdzeniem we krwi żyły nadnerczowej silnie działającego ciała, jakim jest adrenalina. W referacie przeznaczonym na tegoroczny Zjazd Fizjologów Polskich, odbywający się pod znakiem hołdu składanego przez polską naukę pamięci najwybitniejszego polskiego fizjologa i jednego z najwybitniejszych uczonych świata *Napoleona Cybulskiego* — w jego stuletnią rocznicę urodzin, chciałbym właśnie zająć się przedstawieniem danych faktycznych, które wpływały w poszczególnych okresach badań na rozwój pojęć o roli adrenaliny w ustroju, kształtując nasz dzisiejszy pogląd na tę sprawę. Czynie to tym chętniej, że nazwisko *Cybulskiego* jest jak najściślej związane z odkryciem adrenaliny. Jako zaś uczeń *Cybulskiego* patrzyłem, a w pewnym okresie także współdziałałem w opracowywanym przez *Cybulskiego* i jego uczniów zagadnieniu roli i mechanizmu działania adrenaliny w ustroju. Jeżeli dodamy do tego, że wśród badaczy interesujących się żywo zagadnieniem adrenaliny, których prace dużo w tym względzie zaważyły, spotykamy wiele polskich nazwisk, a wśród nich również nazwisko wybitnego polskiego farmakologa i fizjologa — *Leona Popielskiego*, w któ-

*) Referat wygłoszony na Zjeździe Fizjologów w Krakowie w grudniu 1954 r.

rego lwowskiej pracowni spędziłem na badaniach naukowych sporo lat, to dzisiejszy obowiązek staje mi się szczególnie miły i traktuję go jako skromny z mej strony wyraz pamięci i oddania moim wielkim nauczycielom z *Napoleonem Cybulskim* na czele. Czynię to chętnie i z tego jeszcze względu, że samo zagadnienie adrenaliny i związany z tym rozwój naszych pojęć w tej dziedzinie może być śmiało potraktowany jako poważny wkład polskiej fizjologii do ogólnej nauki światowej.

Wspomniane już podstawowe badania *Cybulskiego* oraz *Cybulskiego* i *Szymonowicza* z lat 1893—1896 stwierdziły szereg doniosłych faktów. Wyciągi z nadnerczy, i to przede wszystkim z części rdzennej, wprowadzone do krwiobiegu zwierzęcia wywoływały stale duże podwyższenie ogólnego ciśnienia krwi, zwolnienie a później przyspieszenie czynności serca oraz pobudzenie czynności oddechowej. To charakterystyczne i wybitne działanie wyciągów zależało według *Cybulskiego* od zawartej w nich czynnej substancji, nazwanej przez niego nadnerczyną. Jak wiadomo nadnerczyzna *Cybulskiego* okazała się w działaniu na ustrój identyczna z adrenaliną, wyodrębnioną w roku 1901 przez *Takaminę* z wyciągów z nadnerczy. Najdonioślejszym jednak faktem, zdobytym przez *Cybulskiego* było stwierdzenie obecności ciała czynnego w krwi żyłnej, wpływającej z nadnercza. Na podstawie tych danych *Cybulski* uznał nadnerczynę, jak dziś już mówimy adrenalinę, za stały fizjologiczny składnik o charakterze dzisiejszych hormonów, utrzymujący napięcie ośrodków wegetatywnych w rdzeniu przedłużonym, w szczególności ośrodka naczyniowego i oddechowego. Te doniosłe dane polskich uczonych zostały równocześnie potwierdzone przez *Olivera* i *Schäfera* z tą jednak różnicą, że poadrenalinowa zwyżka ciśnienia krwi była przez nich oraz wielu fizjologów, między innymi i przez *Popielskiego*, uważana za wyraz obwodowego jedynie działania adrenaliny na naczynia bez współdziałania ośrodków naczyniowych rdzenia przedłużonego. Niezgodne to było z poglądami *Cybulskiego* i *Szymonowicza* oraz niektórych innych fizjologów, przyjmujących także działanie pobudzające adrenaliny na te ośrodki.

Był to pierwszy i długotrwały spór naukowy związany z postawionym przez *Cybulskiego* i *Szymonowicza* zagadnieniem adrenaliny i jej działania. Spór ten, zwłaszcza na terenie polskiej fizjologii, nie był pozabawiony namiętności, z jaką zarówno *Cybulski* jak i *Popielski* bronili swoich stanowisk w oparciu o wyniki najbardziej nieraz trudnych w wykonaniu i pomysłowych doświadczeń, jak np. doświadczenia *Weleckiego* wykonane w pracowni *Cybulskiego*. Spór ten wydaje się pozornie mało zrozumiały, skoro zdawałoby się, że metodycznie nie było rzeczą tak trudną rozstrzygnąć pytanie, jak dane ciało działa, centralnie czy obwodowo. *Beck*, omawiając tę sprawę w pozgonnej ocenie prac *Cybulskiego*, wyraża swoje w tym kierunku zdziwienie w następujących słowach: „Pragnąc jednak być obiektywnym, muszę zaznaczyć, że do spostrzeżeń *Cybulskiego* i *Szymonowicza* nad działaniem wyciągu z nadnercza na układ krążenia wkradła się jakaś pomyłka, która doprowadziła ich do błędnego wniosku, że hormon nadnercza działa nie na obwodowy aparat naczynioruchowy, lecz na jego ośrodek w rdzeniu przedłużonym. Rzecz dziwna, że *Cybulski*, który z nieubłaganym krytycyzmem odnosił się do własnych badań, w tym jednym przypadku nie dotarł do prawdy i w polemikach swoich z późniejszymi badaczami trzymał się wypowiedzianego

raz zapatrywania. Zresztą odznaczał się *Cybulski* autokrytycyzmem, który w jego pracach wybitnie występuje". Są to uwagi *Becka*.

A jednak, jak się dziś okazuje, *Beck* nie miał racji, gdyż trudności interpretacji wyników doświadczeń istniały rzeczywiście i zostały usunięte dopiero później w miarę poznawania nowych faktów z zakresu współdziałania i wzajemnego czynnościowego oddziaływania układu nerwowego i układu krążenia. Pogłębianie wiadomości o znaczeniu interoreceptorów oraz ich lokalizacji łącznie z zastosowaniem przez *Heymansa* pomysłowej metodyki badania z tzw. izolowaną głową odegrało ogromną rolę w poznaniu mechanizmu działania adrenaliny, rozpraszając wiele niejasności i ułatwiając ustalenie rzeczywistego stanu rzeczy. Badania tego właśnie typu, przeprowadzone przede wszystkim przez *Heymansa* i współpracowników, wyjaśniły w znacznym stopniu sporne zagadnienie co do wpływu adrenaliny na ośrodki rdzenia przedłużonego, stawiając to zagadnienie w zupełnie nowym ujęciu i oświetleniu. Z badań tych wynika, że punktem wyjścia działania adrenaliny na ośrodki wegetatywne rdzenia przedłużonego, oprócz łuku tętnicy głównej z poznaną już dawniej gałązką czuciową nerwu błędnego (tzw. *nervus depressor*), jest zatoka tętniczo-szyjna (*sinus caroticus*) zaopatrzona w gałązkę czuciową nerwu językowiedłowego (tzw. nerw Heringa). Mamy tu mechanizm odruchowy, bodźcem zaś wyzwalającym odruch jest nagła zmiana ciśnienia krwi w łuku tętnicy głównej a przede wszystkim, jak to wykazały badania *Heymansa*, w *sinus caroticus*. Występująca po zadaniu odpowiedniej dawki adrenaliny zwyczajka ciśnienia krwi powoduje za pośrednictwem pressoreceptorów zwolnienie czynności serca przez odruchowe pobudzenie ośrodka nerwu błędnego oraz stwarza tendencję do spadku ciśnienia krwi, wywołaną rozszerzeniem się naczyń tułowia wskutek odruchowego podrażnienia, jak przypuszczają francuscy fizjologowie, ośrodka rozszerzającego naczyń. Nie brak również danych, świadczących o tym, że stan zbyt niskiego ciśnienia krwi wywołuje odruchowo z *sinus caroticus* zwiększenie ilości adrenaliny we krwi, co przyczynia się do zwyczajki ciśnienia. Nadmierne zaś podniesienie się ciśnienia powoduje zmniejszenie ilości adrenaliny i zwiększenie się ilości acetylocholino we krwi. Ten mechanizm odruchowy, mający na celu wyrównanie ciśnienia krwi do poziomu fizjologicznego zachodzi więc po wprowadzeniu adrenaliny, dając w każdym takim przypadku słabiej lub silniej zaznaczone zwolnienie rytmu serca oraz powodując być może tzw. drugą spadkową fazę na adrenalinowej krzywej ciśnienia, opisywaną przez *Eulera*.

Zjawisko drugiej fazy, choć nie znika według *Eulera* i po odnerwieniu zatok szyjnych oraz przecięcia n. depresyjnych, może być jednak odruchem z innych pól recepcyjnych, skoro po atropinie oraz po przecięciu obu n. błędnych na szyi faza ta już nie występuje.

Z badań *Jerzego Litwina* na ten sam temat wykonywanych obecnie w naszym Zakładzie wynika, że atropinizacja i obustronna wago-tomia na szyi nie tylko znosi poadrenalinową wtórną fazę spadku ale jednocześnie wybitnie wydłuża fazę pressyjnego działania adrenaliny. Być może, że wchodzi tu w grę także momenty podkreślane przez *Anochina*, a mianowicie że adrenalina początkowo zwiększa pobudliwość pressoreceptorów, następnie zaś ją obniża a nawet zupełnie znosi. Według zaś amerykańskich autorów (*Brown i Hilton* oraz *Boxill i Brown* — 1953—1954) pressoreceptory są niewrażliwe na wzrost ciśnienia krwi wywołany przez

adrenalinę. Sądzą oni, że odruchy z tych receptorów chronią ustrój raczej przed spadkiem ciśnienia niż przed jego wzrostem. W związku z charakterystycznym działaniem nerwu błędnego po podaniu adrenaliny (*vaguspuls*) chciałbym jeszcze w tym miejscu zaznaczyć, że w ostatnich latach *Walawski* badając zjawisko *vaguspuls* jednocześnie za pomocą elektrokardiografii i kimografii ustalił fakt, że typowy *vaguspuls*, zaznaczający się na krzywej ciśnienia krwi rzadkimi o dużej amplitudzie wahaniami, jest wyrazem głębokich zaburzeń rytmu serca. W myśl tego poglądu adrenalinowy *Vaguspuls*, zjawiający się po zastosowaniu większych dawek tego ciała, o ile jest bardzo silnie zaznaczony, należałoby uważać raczej za zjawisko patologiczne niż fizjologiczne, będące objawem toksycznego już działania adrenaliny na serce. Dalsze badania metodą *Heymansa* dostarczyły także interesujących danych co do działania adrenaliny na ośrodek oddechowy. Okazało się mianowicie, że charakterystyczny dla adrenaliny stan bezdechu (*apnoe* wydechowe) wywołany może być na drodze odruchowej z izolowanej zatoki tętniczej przez nagły wzrost ciśnienia krwi po podaniu adrenaliny i idzie w parze z tendencją do rozwinięcia się odruchowego spadku ciśnienia, wywołanego przez ten sam bodziec. Według jednak *Bilewicza-Stankiewicza* bezdech adrenalinowy można uzyskać również po odnerwieniu zatok szyjnych i przecięciu n. błędnych i współczulnych na szyi, co by świadczyło, że zatoka szyjna nie jest jedynym miejscem w ustroju, skąd mogą powstać odruchy oddechowe po wprowadzeniu adrenaliny. Zachodziłyby więc tutaj zjawiska analogiczne do omówionych wyżej odnośnie roli interoreceptorów w regulacji odruchowej ciśnienia krwi po zadaniu adrenaliny. Natomiast adrenalina wprowadzona wprost do naczyń mózgowych izolowanych od tułowia głowy daje raczej znaczne przyśpieszenie oddechu, świadczące o pobudzającym w tych warunkach badania wpływie adrenaliny na ośrodek oddechowy. Spostrzegali to już *Cybulski* w swych pierwszych doświadczeniach po zastosowaniu wyciągu z części rdzennej nadnerczy. Z przytoczonych danych wynika więc, że chociaż bezpośrednio działanie obwodowe adrenaliny jest bezsporne, to jednak mamy tu do czynienia z pośrednim przeważnie odruchowym wpływem adrenaliny na ośrodki wegetatywne rdzenia przedłużonego, co odbija się na oddechu, rytmie serca i ciśnieniu krwi. W ten sposób pogląd *Cybulskiego* o działaniu adrenaliny nie tylko obwodowym, ale i ośrodkowym znalazł w wynikach przytoczonych badań w znacznym stopniu uzasadnienie. O bezpośrednim już wpływie adrenaliny na ośrodki nerwowe z korą mózgową łącznie mówią liczne doświadczenia uczonych radzieckich (*Fiedler, Czernow, Makaryczew i Kurcyn*), którym udało się wywoływać podwyższenie ciśnienia krwi na drodze odruchu warunkowego po wielokrotnym skojarzeniu bodźca obojętnego z dożylnym podawaniem adrenaliny. Bodźcem warunkowym mogą być tylko same zewnętrzne okoliczności, towarzyszące podskórnemu wstrzykiwaniu adrenaliny. W tych okolicznościach można było także otrzymać odruchowo-warunkowe przyśpieszenie czynności serca, a krew psów, poddanych doświadczeniu pobrana na szczycie odruchowo-warunkowego wzrostu ciśnienia wykazywała dodatnie ino- i chronotropowe działanie na izolowane serce oraz zwężała naczynia izolowanej tylnej kończyny żaby.

Wszystko to mówi o bezpośrednim lub pośrednim przez interoreceptory działaniu adrenaliny na ośrodki, w tym i na korę mózgową. W piśmien-

nictwie radzieckim spotykamy się również z uwarunkowaniem poadrenalinowego wzrostu przemiany materii (*Olnjańskaja*) oraz glikozurii i leukocytozy poadrenalinowej (*Sawczenko, Ilin*). Na ścisły związek kory mózgowej z czynnością nadnerczy wskazują również spostrzegane przez *Bajandurowa* zmiany histologiczne w części rdzennej i korowej nadnerczy zwierząt z usuniętą korą mózgową. Niewątpliwie do tej grupy zjawisk należą także spostrzeżenia dokonane w naszym Zakładzie (*Trzebski*) o typowych wahaniach w obrazie morfotycznym krwi obwodowej (eozynopenia), właściwych także działaniu adrenaliny, w stanach zmienionej czynności kory mózgowej. Ciekawe są również spostrzeżenia *Kelmana* w zakresie odruchów warunkowych na podanie psom adrenaliny, wyrażające się skurczem śledziony. Ten odruch warunkowy nie zniknął nawet w przypadku odnerwienia śledziony, dopiero odnerwienie jednego nadnercza i usunięcie drugiego znosiło odruch. Fakty te pozwoliły *Bykowi* wysunąć przypuszczenie, że stan czynnościowy kory mózgowej może być przekazywany do narządów nie tylko drogą nerwową, ale i hormonalną, co uogólnia i przedłuża w czasie wpływ kory mózgowej na narządy. Fizjologia radziecka rozszerzyła również nasze wiadomości w zakresie wrażliwych na działanie adrenaliny interoreceptorów poza znane już dawniej obszary zatoki tętniczej i łuku tętnicy głównej. Z badań *Czernigowskiego, Merkułowej* i innych wynika, że wprowadzenie adrenaliny do płynu przepływającego przez naczynia izolowanych pod względem krążenia narządów prowadzi do odruchowego wzrostu ciśnienia krwi oraz do pogłębienia i przyspieszenia oddechu. Podobne działanie można uzyskać przepuszczając przez naczynia tak izolowanych narządów krew pobraną od zwierzęcia duszonego. Ponieważ po kilkuminutowym duszeniu, jak to stwierdziłem jeszcze w roku 1912, znajdujemy we krwi nawet tętniczej a nie tylko żyły próżnej dolnej, jak podaje *Cannon* i *Hoskins*, znaczne ilości adrenaliny, przeto obserwowaną tutaj odruchową zmianę ciśnienia możemy przypisać przede wszystkim działaniu adrenaliny na chemoreceptory ścianki naczyniowej. Według *Bykowskiego* istnieją również takie pola receptyjne o typie chemoreceptorów, np. naczynia i sama tkanka nadnercza, skąd można otrzymać po wprowadzeniu adrenaliny odruchowy spadek ciśnienia.

Następnym punktem spornym w zagadnieniu roli adrenaliny w ustroju była sprawa istnienia lub nieistnienia adrenalinemii fizjologicznej i wiążąca się z tym kwestia nerwów wydzielniczych nadnerczy. O ile większość fizjologów, opierając się na wynikach badań *Cybulskiego* i *Szymonowicza* oraz *Olivera* i *Schäfera* a także na stwierdzeniu przez *Cybulskiego* zawartości adrenaliny w krwi żyły nadnerczowej, uznawała adrenalinemie fizjologiczną jako fakt bezsporny, o tyle *Popielski* oraz niektórzy fizjologowie francuscy z *Gleyem* na czele wyrażali pod tym względem wielkie wątpliwości. Szczególnie zdecydowanie w tym kierunku występował *Popielski*. Stwierdził on doświadczalnie fakt, że najslabszy nawet ucisk mechaniczny stosowany na gruczoł nadnerczowy lub również słabe naciąganie tkanki gruczołowej, co zachodzi np. przy preparowaniu lub nakładaniu nerwu trzewnego na elektrodę drażniącą, wywołuje zjawianie się adrenaliny w krwi krążącej. *Popielski* dowiódł również, że zaciśnięcie tętnicy głównej powyżej nadnerczy, podnosząc ciśnienie krwi w obszarach ponad zaciskiem i powodując zastój krwi w nadnerczu, stwarza dobre warunki do wypłukiwania zalegającej adrenaliny z nadnercza w chwili

zdjęcia zacisku z tętnicy głównej. I w tym przypadku adrenalina zjawia się w ogólnym krwiobiegu, dając znać o sobie podniesieniem ciśnienia krwi w sposób charakterystyczny dla niej. Ponieważ w zwykłych warunkach nie stwierdzał *Popielski* obecności adrenaliny w krwi pobranej kateterem z żyły próżnej dolnej na wysokości żyły nadnerczowej, przeto był on zdania, że w warunkach ściśle fizjologicznych adrenalina do krwi się nie wydziela. Adrenalinemia zjawia się jedynie w szczególnych, raczej patologicznych warunkach, jak ucisk, zaburzenia w krążeniu lub stan duszenia. *Popielski* był również zdania, że adrenalina nie znajduje się w nadnerczu w stanie wolnym, lecz jest ona tam związana z innymi ciałami, wyzwalając się z tych połączeń w wymienionych już warunkach i przedostając się wtedy do ogólnego krwiobiegu. W konsekwencji takiego stanowiska *Popielski* odrzuca zdecydowanie pogląd o istnieniu dla adrenaliny włókien wydzielniczych w nerwie trzewnym, tłumacząc przytaczane przez *Anrepa*, *Tscheboksarewa*, *Ashera* i innych dane na korzyść istnienia adrenalinowych nerwów wydzielniczych jako jedynie wyraz nieuchronnego podczas doświadczenia ucisku i naciągania nadnerczy. Jak już wspomnieliśmy wyżej pogląd *Popielskiego* wśród fizjologów był jednak odosobniony. Według *Trendelenburga* spoczynkowe wydzielanie adrenaliny istnieje, ale jest bardzo małe. Zgodnie z badaniami japońskich uczonych, którzy określali zawartość adrenaliny we krwi zwierzęcia po usunięciu działania takich pobudzających wydzielanie adrenaliny czynników jak ból, narkoza i wiązanie psa, stała zawartość adrenaliny we krwi wynosi zaledwie 0,07 gama na kg/min. Spoczynkowe więc wydzielanie adrenaliny jest rzeczywiście zbyt małe, aby mogło się odbić wyraźnie na ciśnieniu i poziomie cukru we krwi. Natomiast w przypadkach tzw. sytuacji alarmowych, według określenia *Cannona*, kiedy działają na ustrój takie bodźce jak oziębianie, ból, upust krwi, spadek poziomu cukru we krwi, wstrząs urazowy, duszenie oraz praca mięśniowa i towarzyszące temu stany emocjonalne, zawartość adrenaliny we krwi może się wahać od 0,3 do 3,0 gama na kg/min. W podanych więc granicach spoczynkowej i czynnościowej zawartości adrenaliny we krwi można określać, według większości badaczy, poziom fizjologiczny adrenaliny. Oczywiście, że w świetle poglądów *Popielskiego* dane te wymagałyby dodatkowego jeszcze sprawdzenia, co wiąże się ściśle z kwestią istnienia nerwów wydzielniczych dla adrenaliny, o czym chciałbym teraz kilka słów powiedzieć.

Jak wiadomo na podstawie różnego rodzaju doświadczeń za nerwy wydzielnicze dla adrenaliny uważamy nerwy trzewne. Istnieją bowiem dane, że każdorazowemu drażnieniu nerwów trzewnych towarzyszy zwiększenie się stężenia adrenaliny we krwi żyły nadnerczowej z jednoczesnym wyraźnym wzrostem ogólnego ciśnienia krwi. Przecięcie zaś nerwów trzewnych powoduje wg *Stewart*a i *Rogoff*a zmniejszenie spoczynkowego wydzielania adrenaliny z nadnerczy w porównaniu z jej ilością wydzielaną przed przecięciem tych nerwów. Na przykład u kotów przy całych nerwach trzewnych znajdujemy 0,2 gama adrenaliny na kg i min. a po ich przecięciu 0,004—0,007 gama. Wreszcie doświadczenia *Tournade'a* i *Chabrola* na dwóch psach ze skrzyżowanym krążeniem poprzez żyłę nadnerczową stwierdzają, że drażnienie nerwów trzewnych psa pierwszego wywołuje u psa drugiego wzrost ciśnienia krwi oraz poziomu cukru we krwi i przemawiają przez to wyraźnie na korzyść istnienia nerwów wydzielniczych. Wyniki wszystkich omawianych dotąd do-

świadczeń mogą być krytycznie ujmowane w świetle poglądów *Popielskiego* o wpływie czynników mechanicznych na wyrzucanie z nadnerczy adrenaliny do krwi. Natomiast doświadczenia *Tournade'a* i *Chabrola* mówiące, że w warunkach skrzyżowanego krążenia drażnienie dośrodkowego odcinka nerwu kulszowego powoduje u drugiego psa wzrost ciśnienia krwi i skurcz śledziony, a więc wyraźne działanie adrenalinowe — rozstrzygają to zagadnienie w sensie dodatnim. Z jednej bowiem strony drażnienie nerwu kulszowego nie stwarza w najmniejszym nawet stopniu momentów ucisku czy naciągania nadnerczy, z drugiej zaś strony zachodzące tu zjawisko odruchowego wydzielania adrenaliny potwierdza istnienie w stosunku do adrenaliny nerwu wydzielniczego, jako nieodzownej zstępującej części łuku odruchowego. Istnienie nerwu wydzielniczego wynika logicznie również z omówionych już wyżej doświadczeń fizjologów radzieckich o możliwości uwarunkowania wydzielania adrenaliny do krwi.

W związku z wpływem nerwowym na wydzielanie adrenaliny zasługuje na zastanowienie interesujący fakt regulowania w pewnym stopniu zawartości adrenaliny we krwi przez nerw błędny. O zwiększaniu się ilości adrenaliny we krwi na skutek drażnienia n. błędnego donosili w 1923 r. *Tournade*, *Chabrol* i *Taditch*. Szczególną uwagę na to zwrócił już w 1924 roku *Gutowski* w pracy, wykonanej w warszawskim Zakładzie Fizjologii. Bliższą analizą tego zjawiska zajęli się w roku 1927 *Houssay* i *Molinelli*. Z badań ich wynika, że zarówno samo przecięcie nerwu błędnego jak i podrażnienie jego końca dośrodkowego prowadzi do zwiększenia się adrenaliny we krwi. Uprzednia kokainizacja nerwu błędnego znosi te efekty. Mamy tu więc do czynienia ze zjawiskiem odruchowym, podobnym do wywoływanego z innych nerwów czuciowych. Tłumaczenie to, jak wynika ze wspomnianych już badań *Gutowskiego*, nie wyczerpuje jednak całości zagadnienia o działaniu nerwu błędnego na zawartość adrenaliny we krwi. *Gutowski* bowiem stwierdził, że zwiększenie wydzielania adrenaliny można wywołać także przez zadrażnienie obwodowego końca przeciętego nerwu błędnego, o ile nadnercza nie są usunięte i nie są przecięte nerwy trzewne. Adrenalinowe podniesienie ciśnienia krwi w tym przypadku występuje na krzywej jako tzw. druga faza po upływie 30 — 40 sek. od chwili zadrażnienia nerwu błędnego. Mechanizm zjawiska opisanego przez *Gutowskiego* jest trudny do wytłumaczenia. W dzisiejszym stanie naszej wiedzy można by próbować ująć to zjawisko jako wyraz zadrażnienia interoreceptorów serca przez powstałą wskutek pobudzenia nerwu błędnego acetylocholinę, przy całym oczywiście drugim nerwie typu mieszanego to jest *vagosympathicus*, zachowanych nerwach trzewnych i nadnerczach. Tłumaczenie to, wydaje się jedynym możliwym wyjaśnieniem, skoro obserwowana po zadrażnieniu obwodowego końca przeciętego n. błędnego adrenalinemia daje się stwierdzić po przecięciu nawet obu n. błędnych na szyi, a także nad przeponą, przy czym drażnienie obu n. błędnych nad przeponą nie wywołuje tego zjawiska.

Zagadnieniem tym zajął się w 1950 r. *Euler*, nie wspominając jednak zupełnie o istniejących już w literaturze pracach na ten temat innych autorów, w szczególności o pracy *Gutowskiego*. *Euler* poruszonego zagadnienia nie rozwiązał, wysuwając jedynie hipotetyczne przypuszczenia istniejących jakoby w sercu połączeń między n. błędnym i włóknami

współczulnymi. Zagadnienie więc wpływu n. błędnego na zawartość adrenaliny we krwi nadal wymaga doświadczalnego zbadania. Badania w tym kierunku mają prowadzić w naszym Zakładzie *Jerzy Litwin* i *Andrzej Trzebski*.

Na zakończenie rozważań o wpływie układu nerwowego na wydzielanie adrenaliny należy podnieść, że wielu fizjologów dopatruje się specjalnych ośrodków wydzielania adrenaliny w różnych częściach osi mózgowo-rdzeniowej. *Tournade*, *Chabrol* i *Wagner* przyjmują np. istnienie takiego ośrodka w rdzeniu przedłużonym, którego napięcie ma być regulowane przez aktualny stan ciśnienia krwi. Inni dopatrują się podobnych ośrodków w korze mózgowej, w okolicach wzgórze i podwzgórze a nawet w rdzeniu kręgowym. Jednak pewne jest tylko powiązanie z korą mózgową, jak o tym świadczy możliwość odruchowo-warunkowego wydzielania adrenaliny. Liczne i długotrwałe obserwacje pozwoliły stwierdzić fakt fizjologiczny o doniosłym znaczeniu, mianowicie że wielostronne działanie adrenaliny na ustroj jest na ogół zgodne z efektami drażnienia współczulnego układu nerwowego. Nasunęło to przypuszczenie, że mechanizm działania nerwów współczulnych polega w przypadku ich podrażnienia właściwie na uruchamianiu z nadnerczy adrenaliny. Bliższa analiza tych zjawisk doprowadziła jednak do ustalenia faktu, że niektóre przejawy czynności układu współczulnego, jak np. zwyżka ciśnienia krwionośnego, spowodowana zwichnięciem naczyń jamy brzusznej w następstwie zadrażnienia nerwów trzewnych, dochodzi do skutku pomimo uprzedniego usunięcia obu nadnerczy. Uważano to więc za dowód dwoistości mechanizmu działania nerwów trzewnych na ciśnienie krwi, działania po części bezpośredniego, po części za pośrednictwem adrenaliny, wyrzucanej z nadnerczy pod wpływem impulsów, idących do tego gruczołu przez nerwy trzewne. *Cannon* interpretuje to w ten sposób, że krążąca we krwi adrenalina, wydzielana przy drażnieniu nerwów trzewnych, przedłuża działanie nerwów współczulnych i że rozprzestrzenianie się adrenaliny w ustroju przez krew gwarantuje ogólne działanie układu współczulno-nadnerczowego nawet i tam, gdzie byłoby ono niemożliwe za pośrednictwem samych tylko włókien nerwowych. Wyraźne jednak podobieństwo działania adrenaliny na ustroj i efektów drażnienia nerwów współczulnych oraz znalezienie licznych gniazd substancji chromafinowej rozsianych w ustroju jako tak zwane paraganglia a wreszcie stwierdzenie w zwojach współczulnych obecności ciała o działaniu adrenaliny np. w badaniach *Gutowskiego* z roku 1924 dotyczących *ganglion stellatum* przy zastosowaniu używanej w warszawskim Zakładzie Fizjologii metody biodializatów, co zostało potwierdzone następnie w badaniach *Szewełowej* w laboratorium *Bykowa*, dały nową podstawę do wysunięcia hipotezy o działaniu nerwów współczulnych poprzez adrenalinę czy ciała do niej w działaniu podobne. Już w latach 1904—1905 *Elliott* wygłosił pogląd, że adrenalina jest pośrednikiem chemicznym, tzw. mediatorem, w działaniu nerwów współczulnych. Jak wiadomo hipoteza pośredników chemicznych w czynności nerwów znalazła następnie całkowite doświadczone potwierdzenie w badaniach *Löwiego*, który stwierdził wyzwalamie się pośredników chemicznych w wyniku procesów związanych z drażnieniem nerwów. Dokładna analiza działania nerwów współczulnych i porównanie ich działania z działaniem adrenaliny, jako prawdopodobnym pośrednikiem chemicznym układu współczulnego, wykryła jednak pewne różnice w jednym

i drugim przypadku. W niektórych mianowicie narządach drażnienie nerwów współczulnych daje większe efekty motoryczne niż adrenalina, która ze swej strony wywołuje w określonych narządach większe efekty hamujące niż nerw współczulny. Istnieje również ilościowa różnica w efektach działania ergotoksyny na działanie adrenaliny lub drażnienie nerwów współczulnych. Według *Bargera* i *Dale* efekty drażnienia nerwów współczulnych przypominają bardziej działanie amin pierwszorzędowych jak arterenol, niż metyloamin, do których należy adrenalina. Te właśnie względy doprowadziły niektórych fizjologów (*Cannon* i współpr.) do przyjęcia poglądu, że podczas drażnienia nerwów współczulnych wyzwala się substancja czynna, przypominająca w działaniu adrenalinę i nazwana przez nich sympatyną. Ze względu zaś na charakter działania nerwów współczulnych *Cannon* i *Rosenblueth* sformułowali teorię istnienia dwóch sympatyn: sympatyny E, wywołującej efekty dodatnie i sympatyny I, wywołującej efekty ujemne, raczej efekty hamowania. W dalszym rozwinięciu mechanizmu działania sympatyn fizjologowie ci wypowiedzieli zdanie, że impuls nerwowy powoduje wyzwolenie się z zakończeń nerwowych tzw. mediatora M, będącego adrenaliną lub ciałem bardzo do niej podobnym, który jest czynnikiem łączącym zakończenia nerwowe z tzw. substancją odbiorczą. Łącząc się z substancją E, mediator ten daje połączenie ME, stając się sympatyną E o działaniu dodatnim, zaś w połączeniu z substancją I wytwarza się połączenie MI czyli sympatyna I o działaniu ujemnym, hamującym. Według *Bacqua* sympatyna E miałyby być arterenolem, któremu już w roku 1910 *Barger* i *Dale* (a nie samej adrenaliny) przypisywali efekty drażnienia nerwów współczulnych. Według nich noradrenalina bardziej przypomina działanie nerwów współczulnych niż adrenalina, co potwierdził później *Euler*. Charakterem przekaźników chemicznych nerwów współczulnych zajmował się w ostatnich czasach (1945—1948) *Euler* i inni fizjologowie. *Euler* stwierdził, że wyciągi z narządów i nerwów współczulnych zawierają ciało czynne farmakologicznie identyczne z arterenolem, według *Eulera* więc mediatorem nerwów współczulnych jest zarówno l-arterenol jak i l-adrenalina. *Euler* rozróżniał w charakterze przekaźników chemicznych nerwów współczulnych sympatynę A, czyli adrenalinę o działaniu raczej ujemnym i hamującym oraz sympatynę N, czyli noradrenalinę o przewadze działania dodatniego. W świetle tych danych noradrenalinę należy uważać za pełnowartościowy hormon, wyrzucany z nadnerczy obok adrenaliny. Być może, że rolą noradrenaliny, jako podstawowego neurohormonu układu współczulnego, jest przede wszystkim regulacja krążenia co do każdorazowego ciśnienia krwi. Adrenalina zaś ze względu na swoje wielokierunkowe działanie może być traktowana jako specyficzne ciało chemiczne, wywołujące szereg reakcji alarmowych, włączając w to pewną liczbę procesów metabolicznych.

W związku z zagadnieniem adrenaliny i noradrenaliny należy wymienić również najnowsze prace *Jemeljanowej*, w których autorka na podstawie własnych badań wysuwa tezę, że drażnienie nerwu trzewnego pobudza istotę rdzeniową nadnerczy do wydzielania oprócz adrenaliny także noradrenaliny, co byłoby potwierdzeniem prac *Bülbringa* i *Gadduma*. W dalszych swych pracach *Jemeljanowa*, analizując wielkość skurczu błony mrużnej kotów pod wpływem wydzielania rdzenia nadnerczy i zestawiając to z efektem hipertenzyjnym otrzymanym w tych warun-

kach, dochodzi do wniosku, że substancja wydzielana przez istotę rdzenną nadnerczy nie jest tylko mieszaniną adrenaliny i noradrenaliny, lecz zawiera inne jeszcze ciała czynne. Autorka sądzi, że nie tylko noradrenalina winna być uważana za substancję wyjściową dla syntezy adrenaliny, ale synteza ta może zachodzić i na innej drodze. Sprawą tą zajmują się żywo różni badacze, między innymi *Forst* i *Deininger*, podając, że w procesie metylowania *in vivo* noradrenaliny na adrenalinę odgrywają rolę takie ciała jak acetylocholina, cholina oraz metionina, przy czym proces ten zachodzić może w nadnerczach albo na obwodzie. Sprawą stosunku adrenaliny do sympatyny zajmowali się również uczeni radzieccy. *Kibjakow* w oparciu o swoje obserwacje i doświadczenia wyraża zdanie, że sympatyna nie jest niezbędna dla przekazywania impulsu z włókien pozazwojowych na mięśniówkę naczyń, natomiast troficzny charakter unerwienia współczulnego, stwierdzony przez *Oberliego*, dochodziłby do skutku właśnie na drodze mediatora chemicznego — sympatyny. W tym miejscu muszę zaznaczyć, że jeżeli chodzi o działanie troficzne i pobudzające nadnerczy a także samej adrenaliny na pracę mięśni, to pierwsze dane w tym kierunku pochodzą jeszcze z lat 1910—1912 z krakowskiego Zakładu Fizjologii pod kierunkiem *Cybulskiego*. Są to prace *Radwańskiej* o działaniu nadnerczy na czynność nerwów i mięśni poprzecznie prążkowanych oraz moja praca o wpływie adrenaliny na charakter prądów czynnościowych mięśni. Z innych prac radzieckich, odnoszących się do omawianych zagadnień, zasługują na uwagę dane *Utewskija* i *Bytoma*, że pojawiająca się w krwi i tkankach wskutek drażnienia nerwów współczulnych adrenalina wyzwała się w postaci nieczynnej, znajdującej się stale w tkankach i krwi w formie związanej. Chcę tutaj przypomnieć, że pogląd ten jest potwierdzeniem i odbiciem idei *Popielskiego*, wypowiedzianej przed kilkadziesiąt laty, o czym nadmieniałem w odpowiednim miejscu tego referatu.

Jak widać z tego krótkiego i fragmentarycznego przeglądu dzisiejszego stanu naszych wiadomości o adrenalinie i jej działaniu na ustrój, wiele do niedawna spraw niejasnych w tym zakresie uzyskało nowe naświetlenie i stało się bardziej zrozumiałe. Dużo jednak również zagadnień w związku z adrenaliną, często zagadnień nowopowstałych, czeka jeszcze na rozwiązanie. Dane, które do tej pory posiadamy, mówią, że adrenalina jest hormonem, mającym najściślejszy związek czynnościowy z układem nerwowym współczulnym a więc i z całą sferą działania tego układu. Nie należy jednak zapominać, że hormon ten, zwany adrenaliną, jest właściwie pojęciem zbiorowym, albowiem w ustroju mamy niewątpliwie do czynienia z wieloma ciałami o bardzo podobnym do siebie działaniu, produkowanymi czy to w istocie rdzennej nadnerczy, czy w analogicznej tkance gdzie indziej umieszczonej, czy wreszcie w układzie nerwowym. Potwierdzeniem słuszności tego poglądu jest znany już dzisiaj fakt wydzielania przez nadnercze oprócz adrenaliny co najmniej jeszcze noradrenaliny o podobnym ale nie identycznym z adrenaliną działaniu. Pogląd o kierunku i sposobie działania tego hormonu na ustrój, zwłaszcza na układ krążenia, z pewnymi tylko zastrzeżeniami może się opierać na danych doświadczalnych uzyskanych w badaniach z dawkami adrenaliny znacznie przekraczającymi jej fizjologiczną koncentrację. Mamy więc w tych warunkach często działanie już toksyczne, odbiegające od fizjologicznego działania adrenaliny. Wielu fizjologów słusznie podkreśla,

że trudno jest przyjąć obserwowany po używanych zazwyczaj w doświadczeniu dawkach adrenaliny ogromny wzrost ciśnienia krwi, stanowiący wyraz wielkich oporów krążeniowych spowodowanych zwężeniem naczyń obwodowych, jako specjalnie korzystny objaw w warunkach stałego działania hormonu na ustroj. Sprawdzianem fizjologicznego działania adrenaliny byłyby raczej efekty, uzyskane po małych jej dawkach. Słuszność tego poglądu szczególnie się uwidacznia w zakresie objawów naczyniowych, gdzie stwierdzono, że działanie adrenaliny na naczynia jest ściśle związane ze stanem czynności lub spokoju danego narządu. Toteż widzimy, że w mięśniach pracujących adrenalina wywołuje raczej rozszerzenie niż zwężenie naczyń, poprawiając przez to ogólne krążenie w mięśniach. Podobny stan rzeczy zachodzi w sercu i naczyniach wieńcowych, które po zadziałaniu adrenaliny przepuszczają większe ilości krwi w jednostce czasu. Według *Hirscha* dzieje się to pomimo nawet zwężenia tętnic wieńcowych wskutek otwarcia bezpośrednich połączeń tętniczożylnych w sercu. Według zaś *Bineta* i *Bursteina* działanie adrenaliny na naczynia wieńcowe przejawia się w dwóch fazach. Pierwszą fazę charakteryzuje zwężenie naczyń wieńcowych, co związane jest z dodatnim ino i chronotropizmem po adrenalinie, w drugiej zaś fazie dochodzi do rozszerzenia naczyń w związku ze wzmożoną pracą serca i wzmożoną przemianą materii. W tym ujęciu adrenalina byłaby w stosunku do krążenia hormonem regulującym rozmieszczenie krwi w ustroju w sposób najbardziej dla niego korzystny. Podobnie zapewne przedstawia się sprawa w odniesieniu do innych przejawów działania adrenaliny, jak np. ogólne zwiększenie przemiany materii ze szczególnym uwzględnieniem przemiany węglowodanowej, czy to w sensie zwiększania rozpadu glikogenu w wątrobie, czy w sensie przeciwprzetwórczego działania adrenaliny w myśl poglądów *Wierzuchowskiego*. Prawdopodobna jest także zależność nasilenia działania adrenalinowego na krzepliwość krwi od dawek i wytwarzającej się koncentracji w jej działaniu, jak wskazują doświadczenia *Szulca* z warszawskiego Zakładu Fizjologii, dotyczące oddziaływań układu współczulnego na krzepliwość.

Takich i podobnych zagadnień, związanych z rolą adrenaliny jako hormonu, jest wiele i wszystkie one czekają jeszcze na dokładne wyjaśnienie w dalszych badaniach.

Otrzymano: 20. VI. 1954 r.

Zebrani z inicjatywy Komitetu Medycznego PAN-u, Rady Naukowej przy Ministrze Zdrowia i PZWL-u w dniu 22. IX. 54 r. przedstawiciele komitetów redakcyjnych czasopism medycznych po wysłuchaniu referatów i dyskusji uchwalili następujące wnioski:

1. Dla podniesienia poziomu pracy czasopism medycznych mają odbywać się okresowe zebrania międzyredakcyjne, poświęcone poszczególnym zagadnieniom pracy redakcyjnej.

2. W celu podniesienia poziomu czasopism należy: a) popierać rodzimą naukę przez wykorzystanie jej dorobku, co powinno znaleźć swój wyraz zarówno w tekście i bibliografii ogłoszonych artykułów; b) zapewnić poziom publikacji odpowiadający współczesnej wiedzy medycznej; c) opracować w kolegiach redakcyjnych czasopism orientacyjne plany tematyczne oparte na planie badań szczególnie ważnych dla rozwoju gospodarki i kultury narodowej, na wytycznych II Zjazdu PZPR, oraz na wskazaniach Kongresu Nauki Polskiej; d) walczyć o postępową treść nauki polskiej przez przyswajanie czytelnikowi teorii postępowych i zwalczanie nienaukowych poglądów.

3. Praca redakcyjna powinna być prowadzona kolegiąlnie w zespołach redakcyjnych, w zasadzie kilkusobowych.

4. Zespoły redakcyjne powinny utrzymywać kontakt z odbiorcami, w szczególności z odpowiednimi towarzystwami naukowymi.

5. Zespoły redakcyjne powinny rozwijać na łamach czasopism swobodną naukową krytykę, dźwignię postępu w nauce. Nie umniejszając pełnej odpowiedzialności naczelnego redaktora czasopisma należy podnieść odpowiedzialność autorów za ogłoszone prace i kierowników placówek naukowych, w których praca została wykonana.

6. Zaleca się zaostrenie rygorów zwięzłości stylu w publikacjach, rozwlekłość stylu obniża bowiem poziom czasopisma.

7. Zebrani zwracają się do PZWL z prośbą o zorganizowanie kursu edytorskiego dla sekretarzy redakcji.

8. Zebrani zwracają się do PZWL z wnioskiem o podjęcie starań w celu zwiększenia objętości poszczególnych czasopism i częstotliwości ich wydawania.

9. Wyżej wymienione uchwały narady należy ogłosić w czasopismach medycznych z oceną dotychczasowej działalności danego czasopisma.

Prezydium zebrania:

Przewodniczący Komitetu Medycznego P. A. N.: prof. *dr Paszkiewicz*, rzeczywisty członek P. A. N.

Sekretarz Komitetu Medycznego PAN: prof. *dr Hugo Kowarzyk*

Przedstawiciel Rady Naukowej przy Min. Zdrowia *dr Eugeniusz Pietraszkiewicz*

Redaktor Naczelny PZWL: *Zygmunt Grynberg*.