

LUCIEN THIÉBLOT

## WPŁYW SZYSZYNKI NA UKŁAD PŁCIOWY \*

Akademia Medyczna w Clermont-Ferrand (Puy-de-Dome)

### WPŁYW EPIPHYSECTOMII

Rola znanej od czasów starożytnych szyszynki (*glandula pinealis*) była dyskutowana przez długi okres czasu. Jeszcze obecnie wiele zagadnień jest tu niejasnych.

Historia wiedzy o szyszynce lub conarium może być schematycznie ujęta w trzy okresy.

*Galen* podaje pierwsze opisy jej położenia anatomicznego. Według niego gruczoł ten odgrywa rolę czynnika ułatwiającego krążenie naczyniowe, a szczególnie krążenie limfy.

Następnie przychodzi seria dosyć fantastycznych interpretacji: szyszynka służy jako czynnik ochronny dla mózgu (*Mondini, Zerbi*), odzwiernik czwartej komory (*Vesaliusz*), siedziba duszy (*Kartezjusz*), który pierwszy zasygnalizował stopniowe zwapnienie gruczołu.

Drugi okres rozpoczynają prace *Thiedemann'a, Leydig'a* i wielu innych autorów, którzy badając szyszynkę u różnych gatunków zwierzęcych ujmowali swe wyniki zgodnie z tezą *Peytoureau*. Według tego ostatniego chodzi tu o trzecie oko, którego znaczenie jest różne zależnie od gatunku.

Trzeci okres charakteryzuje się dalszymi wysiłkami badawczymi. *Minot* oraz *Brachet* wykazali, że oko płazów i gruczoł kręgowców są dwoma różnymi narządami, powstającymi co prawda z dwóch sąsiednich, lecz różniących się od siebie zawiązków.

Klinika również nie pozostaje w tyle. *Pellizzi* opisał zespół dojrzałości przedwczesnej (macrogenitosomia praecox), którą przypisuje zgodnie z *Marburg'em* zanikowi gruczołu szyszynkowego.

Prace fizjologiczne *Foa* (1912) wykazały znaczenie czynnościowe szyszynki. Autor ten wykonał po raz pierwszy z dobrym wynikiem pinealectomię i stwierdził wpływ tego zabiegu na gruczoły płciowe.

---

\* Dane przedstawione w 1953 r. na Międzynarodowym Kongresie Fizjologów w Montrealu, uzupełnione wynikami nowych, późniejszych badań.

Od roku 1940 poświęciliśmy się badaniom szyszynki, starając się prześledzić objawy usunięcia tego gruczołu, złagodzić te objawy przez wszczepienie gruczołu oraz sprecyzować związek czynnościowy z innymi gruczołami, a przede wszystkim z przysadką mózgową.

Ostatnie badania mają na celu ostateczne zidentyfikowanie ciała czynnego. Pozwoli to na sprecyzowanie właściwości hormonalnych. Wrócimy do tych spraw w drugiej części pracy.

Embriologia przynosi interesujące dane. Należy zwrócić uwagę na fakt, że szyszynka powstaje z trzech zawiązków pierwotnych: — z dwóch łuków sklepienia międzymózgowia, z których pierwszy, czyli aparat ciemieniowy daje początek oku szyszynkowemu lub ciemieniowemu, a drugi, czyli zagłębienie szyszynkowe zakańcza powstawanie gruczołu szyszynkowego. Przednia część sklepienia międzymózgowia daje początek elementom mniej lub bardziej stale występującym tzw. paraszyszynkom. U niższych kręgowców przeważa oko szyszynkowe, podczas gdy u wyższych kręgowców szyszynka jest tworem występującym najczęściej. Badania histogenetyczne *Tilney'a*, *Krabbe*, *Globusa* i *Silberta* pozwalają zorientować się w rozwoju gruczołu w życiu płodowym. U dwumiesięcznego płodu ludzkiego na poziomie drugiego łuku sklepienia międzymózgowia rozwija się zespół komórek. Unaczynienie tych komórek następuje w trzecim miesiącu życia płodowego. W 6 i 1/2 miesiącu komórki te układają się szeregowo wzdłuż naczyń. Około ósmego miesiąca spostrzega się obecność małych, okrągłych komórek ułożonych w twory wielokątne, lub kwadratowe. Po urodzeniu stwierdza się, że twory te przybierają wygląd przekrwiony, często zresztą spotykany i w innych gruczołach wewnętrznego wydzielania. Układ szeregowy komórek znika około czwartego tygodnia życia. W osiemnastym miesiącu istnieje postać przejściowa gruczołu, pośrednia między formą dziecięcą i dojrzałą. Między 6 i 8 rokiem życia budowa gruczołu jest już podobna do postaci występującej u osobników dojrzałych. Budowa histologiczna szyszynki była przedmiotem żywych dyskusji i sporów, których ostrość obecnie złagodniała.

Makroskopowo odróżnia się trzon gruczołu i jego podstawę. Trzon składa się z błony zewnętrznej, tkanki mięsistej z jej różnymi elementami oraz z tkanki łącznej. Podstawa charakteryzuje się obecnością elementów nabłonkowych i neurologii, a zwłaszcza włókien nerwowych. Długi czas dyskutowano nad problemem zróżnicowania cech charakterystycznych między komórkami szyszynki i neurologii. Wydaje się nam możliwe zajęcie postawy eklektycznej; dla wielu autorów komórki szyszynki byłyby elementami neurologii, które nabyły właściwości komórek wydzielniczych analogicznie do komórek tylnego płata przysadki mózgowej. Zwrócimy uwagę tylko, dla przypomnienia sobie, na cechy jąder komórkowych w czasie czynności wydzielniczej komórki, opisane przez *Dymitrowa*. Autor ten

dzieli komórki na 4 kategorie: 1) jądro jasne z drobnymi ziarnistościami chromatynowymi, 2) jądro jasne z grubymi ziarnistościami, 3) jądro ciemne z jąderkiem, 4) jądro ciemne bez jąderka.

Obecność mitochondriów, wakuoli, barwników przemawia za czynnością wewnątrz wydzielniczą (*Calvet*). Poszczególne elementy zostały opisane jako: lakuny i cysty, komórki rzadkie (mycidy) pęcherzyki zamknięte, płytki glejowe, twory limfoidane, agregaty wapienne. Ten pogląd uległ zmianie i *Roussy*, *Mosinger* klasyfikują te różne zjawiska w 3 okresy czynnościowe: dojrzewania, maksymalnych czynności fizjologicznych i okresu zaniku. Ta ostatnia faza jest zmienna i zależy od wieku i właściwości osobniczych. Według niektórych badaczy, a zwłaszcza *Bergmann'a* szyszynka byłaby gruczołem czynnym aż do śmierci osobnika.

Zmiany histo-fizjologiczne będą rozpatrywane dalej. Teraz już jednak zasygnalizujemy prace *Wisłockiego* i *Demfoey*, wskazujące na duże ilości rybonukleiny, fosfatazy zasadowej i innych związków chemicznych jakie można otrzymać z szyszynki.

#### BADANIA WŁASNE

##### *Pinealectomia i jej następstwa*

Od czasu uwieńczonych powodzeniem badań *Foa* na kurczakach i szczurach, używano do doświadczeń różnych gatunków zwierząt. Niektórzy autorzy otrzymywali wyniki negatywne. Ponieważ liczne z tych prac zawierają wiele luk utrudniających interpretację, usiłowaliśmy określić optymalne warunki dla wykonania pinealectomii u szczura. Zwierzę to łatwo się rozmnaża i posiada szybkie tempo wzrostu. Aby otrzymać dodatnie wyniki zabiegu, należy zwrócić uwagę na właściwy dobór zwierząt doświadczalnych i właściwe warunki ich życia. Zwracaliśmy uwagę na to, by używać do doświadczeń zwierzęta z jednego miotu (a przynajmniej zwierzęta o tej samej wadze z różnych miotów). Należy przy tym trzymać niewielką ilość zwierząt w klatce, odżywiać wszystkie zwierzęta w jednaki sposób oraz przechowywać je w tej samej stałej temperaturze.

Pinealectomia u szczurów jest zabiegiem dosyć delikatnym. Dojście do szyszynki jest trudne ze względu na połączenia tego narządu z układem naczyniowym i oponami. O ile przysadka mózgowa ukazuje się eksperymentatorowi po wykonaniu otworu trepanacyjnego o średnicy 1,5 do 2 mm, co pozwala mu przejść przez spojenie skroniowo-potyliczne, to odsłonięcie szyszynki wymaga wykonania dużego ubytku kostnego o brzegu około 10 mm. Wykonanie tak dużego otworu powoduje oderwanie opon mózgowych, a często również i gruczołu, co może być przyczyną uszkodzeń półkul mózgowych.

Związek szyszynki z zatoką żylną strzałkową jest bardziej ścisły niż przysadki mózgowej z zatoką jamistą.

Usunięcie szyszynki, jeżeli nie jest wykonane z zachowaniem wszelkich środków ostrożności, powoduje uszkodzenia zawzgorza, które mogą powodować ciężkie komplikacje.

Metoda, którą wybraliśmy po wielu próbach jest następująca (*Thiéblot*):

Zwierzę w narkozie eterowo-chloroformowej umocowaliśmy na stojaku w pozycji brzusznej. Skórę czaszki po ogoleniu jej i zdezynfekowaniu przecina się wzdłuż linii strzałkowej. Następnie przecina się tak samo okostną od linii łączącej łuki oczodołowe aż do okolicy potylicznej. Uwidacznia się prześwitująca okolica „zlewu” zatok żylnych strzałkowej podłużnej i zatok bocznych. Okolica ta wskazuje na lokalizację szyszynki. Wycina się następnie po jednej stronie cienkimi nożyczkami okienko kostne o brzegu od 7 do 10 mm w kości ciemieniowej. Dolny brzeg okienka służy jako pewnego rodzaju zawias dla płytki kostnej. Ta blaszka kostna zostaje następnie delikatnie podniesiona, tak by nie uszkodzić opon oraz splotu naczyniowego i splotu żylnego, co mogłoby spowodować poważne krwawienie. Szyszynka ukazuje się w postaci podobnej do małej, lśniącej perełki znajdującej się w polu mniej lub bardziej krwawiącym. Gruczoł zostaje wyłuszczonej przez zmiżdżenie jego szypuły przy pomocy cienkiej, zakrzywionej pincetki. Pole operacyjne posypuje się niewielką ilością proszku sulfamidowego, płytkę kostną umieszcza się z powrotem w otworze i zaszywa się skórę. Kilka kropel kolloidum zapewnia zasklepienie się rany.

Zwierzę zawija się w ogrzewające nakrycie. Otrzymuje ono kilka ml płynu odżywczego z glikozą, a po przebudzeniu umieszcza się je w wygodnej, „komfortowej” klatce. Pokarm można mu podawać od razu po przebudzeniu.

Powodzenie operacji zależy od szybkości jej wykonania i od zredukowania do minimum krwawień i uszkodzeń mózgu.

Przeżywalność operowanych zwierząt na podstawie naszego długiego doświadczenia opartego na materiale przeszło 2000 zwierząt przewyższa 80%.

*Kitay* oraz *C. Foa* opracowali podobne metody postępowania wprowadzając pewne modyfikacje w instrumentarium, zmierzające do zredukowania do minimum krwawień zwłaszcza powstałych z powodu uszkodzeń zatoki podłużnej i zatoki żylniej.

Należy oczywiście skontrolować dokładność operowania zarówno w odniesieniu do samego usuwania gruczołu, jak i nie dopuszczenia do powstawania uszkodzeń sąsiednich okolic.

Prace polegające na badaniu objawów usuwania szyszynki powinny obejmować nie tylko osobniki operowanych według wyżej podanej metody, lecz również osobniki kontrolne, którym wykonano tylko podobną do opisanej trepanację czaszki bez usuwania gruczołu. Istotnie mogliśmy stwierdzić, że niektóre zwierzęta po przebyciu podobnej operacji wykazywały czasami objawy podobne do występujących u zwierząt, którym wykonano pinealectomię. Dokładne badanie sekcyjne wykazało, że w tych

wypadkach szyszynka była mała, zanikająca, lub że jej szypuła była przecięta.

Na podstawie opisanych faktów można przypuszczać, że w tych przypadkach gruczoł został uszkodzony bądź w chwili podnoszenia blaszki kostnej bądź wskutek zaburzeń w krążeniu spowodowanych przez przecięcie zatoki strzałkowej. I rzeczywiście, jeżeli wykonać po każdej stronie czaszki dwa otwory w okolicy potylicznej, unikając w ten sposób uszkodzenia zatoki strzałkowej i okolicy szyszynki, to wykonanie zwykłych cięć półkul mózgowych i mózdzku nie powoduje żadnego z objawów występujących po pinealectomii.

Te fakty podkreślają znaczenie ostrożności z jaką należy interpretować otrzymane wyniki.

## WYNIKI

### A. Wpływ pinealectomii na rozwój somatyczny

Według *Foa* wzrost kurczaków po pinealectomii był większy aniżeli kontrolnych. Temu szybszemu rozwojowi towarzyszył przedwczesny rozwój płciowy.

Wyniki te zostały potwierdzone przez *Zoia*, *Ciemente*, *Yokoh*, *Shellabarger* u ptaków, przez *Izawa*, *Yokoh*, *Itay*, *Naki* u szczurów, przez *Sarteschi* u psów, przez *Martin* i *Davis* u kotów.

Niektórzy autorzy otrzymali jednak negatywne wyniki: *Hoffmann*, *Andren* i *Wolff*, *Einhorn* i *Rowstree*, *Meyer* i *Gaupp* u szczurów, *Horrax* u świnek morskich, *Dandy* u psów. My otrzymaliśmy ujemne wyniki u psa (samicy), a u szczurów wątpliwe.

### B. Wpływ na rozwój układu płciowego

*Foa* (1912) podaje, że u operowanych 3-tygodniowych kurczaków wystąpiły wcześniej drugorzędne cechy płciowe (śpiew, ostrogi, upierzenie). Towarzystwo temu wyraźne zwiększenie wagi jąder (waga brutto, albo w odniesieniu do wagi ciała). *Izawa* otrzymał u osobników żeńskich podobne wyniki, wystąpiło przy tym zwiększenie wagi jajników. *Shellabarger* (1950) wykazał u 2-dniowych kurczaków rasy liwurneńskiej zjawienie się w 42 dni po usunięciu szyszynki, statystycznie znamiennego przerostu jąder w porównaniu z osobnikami kontrolnymi. Ten przerost jąder trwa aż do 70 dni po operacji.

*Foa*, *Horrax*, *Clemente* opisali u szczurów podobne stosunki. Niektórzy autorzy nie mogli potwierdzić tych wyników, a nawet otrzymywali odwrotne rezultaty (*Urechia* i *Grigoriu*, *Hoffmann*, *Andersen* i *Wolff*).

Wobec tego rodzaju sprzeczności podjęliśmy ten problem na nowo. Wyniki, jakie otrzymaliśmy wspólnie z *H. Simonnet* (wyniki, których większość została opublikowana w naszej książce wspólni z *Le Bars*), streszczone zostały poniżej.

U samców. Pinealectomia wykonana u 1—2-miesięcznych szczurów powoduje zwiększenie objętości i wagi jąder (*Simonnet i Thiéblot* — 2).

Zwiększenie wagi odnosi się zarówno do świeżego narządu jak i do suchej masy. Stwierdzone różnice między zwierzętami zabitymi w 3—5 tygodni po pinealectomii i zwierzętami kontrolnymi są rzędu 30% na korzyść zwierząt operowanych.

Tabela 1. Wpływ pinealectomii na ciężar jąder u niedojrzałych szczurów.

	Kontrola	Po pinealectomii	Różnica
Ilość zwierząt . . . . .	22	26	
Średni ciężar jąder (mg) . . . . .	817	1.190	+37
Ją d r a			
Ciężar świeżego narządu (mg) . . . . .	817	1.190	+37
Ciężar suchej masy (mg) . . . . .	114	163	+43
Ciężar świeżego narządu na 100 g wagi ciała (mg)	721	960	+32
Ciężar suchej masy na 100 g wagi ciała (mg) . .	105	132	+25

(Zwierzęta zostały zabite w 5 tygodniu po pinealectomii).

Ta różnica zmniejsza się w 2—3 miesiące po operacji.

W okresie, gdy różnica jest najbardziej zaznaczona badanie histologiczne wykazuje znaczną spermatogenezę w jądrach zwierząt operowanych. Zmiany morfologiczne tkanki międzomiąższowej gruczołu są mało zaznaczone.

Przerostowi gruczołu towarzyszy wyraźne zwiększenie ilości fosforu. W 100 g świeżej tkanki znajduje się:

- u zwierząt kontrolnych 980 g fosforu całkowitego,
- u zwierząt po usunięciu szyszynki 2.600 g.

Zastosowanie natomiast fosforu znaczonego, wykazuje, że przyswajanie fosforu mineralnego zachodzi z tą samą szybkością u zwierząt z usuniętą szyszynką, co i u zwierząt normalnych (*Thiéblot, Sternberg i Le Bars* — 3, 4). *V Pende* nie potwierdził tych wyników.

Wydaje się jednak, że poprzednio stwierdzone fakty są bliskie wynikom *Borell* i *Oestrom*, którzy wykazali, że szyszynka jest narządem wewnątrzczaszkowym pochłaniającym najwięcej fosforu  $P^{32}$ .

Objawy usunięcia szyszynki są również bardzo wyraźne u samic (*Simonnet*, *Thiéblot* i *Melik* — 5). Ciężar jajników jest zwiększony i różnica między zwierzętami operowanymi i kontrolnymi jest znaczna. Ciężar jajników zwierząt, którym usunięto szyszynkę jest około 60% większy od ciężaru jajników zwierząt kontrolnych.

Tabela 2. Wpływ usunięcia szyszynki na ciężar jajników niedojrzałych samic szczura.

	Kontrola	Po pinealectomii	Różnica %
Ilość zwierząt . . . . .	22	26	
Średni ciężar ciała (g) . . . . .	83	87	
Jajniki			
Średni ciężar świeżego narządu (g) . . . . .	19	31	+63
Ciężar świeżego narządu na 100 g wagi ciała (mg)	23	35	+57

(Zwierzęta były zabite w 4 tygodnie po usunięciu szyszynki).

Badania histologiczne wykazują znaczne różnice w budowie jajników zwierząt, którym usunięto szyszynkę i zwierząt kontrolnych.

Jajniki normalnej samicy szczura zawierają pęcherzyki o różnych okresach rozwoju i ciała żółte wykazujące bardziej lub mniej zaznaczone oznaki procesów wstecznych. Jajnik samicy szczura, której usunięto szyszynkę zawiera natomiast liczne ciała żółte, zajmujące prawie cały preparat; średnio znajduje się 5 ciałek żółtych w jajniku wobec 2 u zwierząt kontrolnych.

Jednak te ciała żółte nie wykazują polimorfizmu struktur luteinowych normalnych szczurów. Ciała żółte są większe, są lepiej odgraniczone od tkanki łącznej jajnika. Są zbudowane z większych komórek o przewodze protoplazmy, dobrze odgraniczone i dobrze barwiące się, bez oznak procesów wstecznych czy martwicy; sieć naczyniowa jest bardziej rozwinięta.

Aparat pęcherzykowy wykazuje zmniejszenie liczby pęcherzyków żółtych i pęcherzyków dojrzałych: średnio jajnik zawiera 4,7 pęcherzyków żółtych i 4 pęcherzyki dojrzałe u szczurów, którym usunięto szyszynkę wobec 9 i 6,1 u szczurów normalnych.

Zrąb jajnika mało rozwinięty z powodu znacznego rozwoju ciałek żółtych, zawiera w części korowej gruczoł międzymięszkowy znacznie bardziej zredukowany aniżeli u szczura normalnego. Unaczynienie jest mniej rozwinięte, komórki są mniejsze, źle odgraniczone o protoplazmie zawierającej ziarnistości, pozbawionej wakuol. Znajdujący się w części środkowej jajnika — zrąb zbudowany z dużych, jasnych gwiazdzistych komórek otaczających naczynia, nie różni się od zrębu gruczołów normalnych zwierząt.

Obecność licznych ciałek żółtych w jajnikach zwierząt, którym usunięto szyszynkę skłoniła do badań nad tym, czy twory te są czynne, czy nie. Zastosowaliśmy metodę doświadczalnego łożyska (*Simonnet, Thiéblot, Segal i Melik* — 6).

Odczyn łożyskowy występuje częściej i jest bardziej rozległy u osobników, którym wykonano pinealectomię aniżeli u osobników normalnych. Badanie mikroskopowe łożyska wykazuje wyraźne powiększenie kosmówki z obecnością dobrze rozwiniętych kosmków macicznych.

*Kitay* (1954) potwierdza przerost jajników na 3 grupach samic szczurów z usuniętą szyszynką i szczurów kontrolnych, którym wykonano tylko operację bez usuwania szyszynki.

Jaka może być przyczyna tego rodzaju wpływu na narządy i gruczoły płciowe?

U samców obserwuje się rozwój pęcherzyków nasiennych, jako dowód pobudzenia gruczołu międzymięszkowego (*Simonnet i Thiéblot* 7).

Tabela 3. Wpływ pinealectomii na ciężar pęcherzyków nasiennych u samców szczura.

Wiek w dniu operacji	Wiek w dniu badania	Ilość zwierząt	Średni ciężar pęcherzyków nasiennych	Mg	+%
2 miesiące	3 miesiące	7 kontr.	21 mg	27	130
		25 oper.	48 „		
3 miesiące	5 miesięcy	8 kontr.	79 „	34	42
		22 oper.	113 „		

U samicy najważniejsze objawy występują w pochwie. Usunięcie szyszynki powoduje wczesny rozwój kanału pochwowego u niedojrzałych samic szczura. Tak np. w jednym doświadczeniu otwór powstał o 7—10 dni wcześniej aniżeli u zwierząt kontrolnych. Następnie, gdy cykl miesięczkowy ustalił się, stwierdza się lekkie wydłużenie czasu trwania cyklu z tendencją do śluzowacenia. (Fakty stwierdzone przez *Mesaka, Kasagi* i innych autorów japońskich).



Wśród innych badanych przez nas reakcji dwie zasługuje na zwrócenie uwagi: reakcja ze strony przedniego płata przysadki mózgowej i części korowej nadnerczy.

Opierając się na faktach opisanych przez *Urechia* i *Grigoriu* stwierdziliśmy w przysadce mózgowej zwiększenie się procentowej zawartości komórek kwasochłonnych. U zwierząt kontrolnych ilość tych komórek przekracza 38%, a u zwierząt z usuniętą szyszynką — 48%. Zwiększenie to zachodzi kosztem komórek chromofobowych (*Simonnet, Thiéblot, Melik i Segal* 8).

Tabela 4. Tworzenie się kanału pochwowego.

	Okres po pinealectomii			
	13 dni	20 dni	23 dni	27 dni
Kontrola:				
5 zwierząt . . . . .	0	0	2	5
Kontrola z operacją:				
5 zwierząt . . . . .	0	2	4	5
Usunięcie przysadki:				
10 zwierząt . . . . .	4	10	10	10

Wyniki te nie zostały potwierdzone przez *Holmes'a* lecz należy zaznaczyć, że zwierzęta zostały przez niego zbyt późno użyte do wykonania preparatów.

*Quay* stwierdził po pinealectomii istnienie w części gruczołowej przysadki mózgowej substancji gomori-dodatniej.

Z drugiej strony zaobserwowano, że aktywność gonadotropowa przysadki mózgowej jest wyraźnie zwiększona.

Gdy wykonuje się porównawczo wszczepienia do przedniej komory oka niedojrzałych samców szczura przysadki mózgowe szczurów normalnych i szczurów, którym wykonano pinealectomię — obserwuje się w drugim wypadku zwiększenie ciężaru jąder zwierząt szczepionych. W tych wypadkach nie stwierdza się reakcji w postaci zwiększenia się ciężaru nadnerczy u zwierząt szczepionych.

*Borell* i *Oestrom* wykazali, że przyłączenie  $P^{32}$  przez przedni płat przysadki mózgowej jest bardziej intensywne u zwierząt, którym usunięto szyszynkę. *Pende* (1956) stwierdził, że nie tylko istnieją zmiany w przysadce mózgowej, lecz również pojawiają się zmiany strukturalne w podwzgórze,

a zwłaszcza w jądrach lejka, przykomorowym i brzuszno-środkowym. Najbardziej znaczącym faktem jest to, że w tych strukturach znajduje się dużo substancji gonori-dodatniej.

Tabela 5. Aktywność gonadotropowa przysadki mózgowej szczura po pinealectomii.

	Zwierzęta z przeszczepioną przysadką	
	szczura normalnego	szczura po pinealectomii
<b>Ciężar ciała:</b>		
W okresie wszczepienia (g) . . . . .	40	48
W okresie pobrania (g) . . . . .	94	106
<b>Nadnercza:</b>		
Ciężar (mg) . . . . .	28	29
Na 100 g wagi ciała . . . . .	29	27
<b>Jądra:</b>		
Ciężar (mg) . . . . .	343	1.125
Na 100 g wagi ciała . . . . .	364	1.061

Interesujące są również reakcje kory nadnerczy na usunięcie szyszynki. Stwierdza się w tych wypadkach zwiększenie poziomu kwasu askorbinowego i cholesterolu. Poziom tych substancji jest traktowany jako wskaź-

Tabela 6. Wpływ usunięcia szyszynki na wagę nadnerczy i zawartość w nich kwasu askorbinowego.

	Samce		Samiczki	
	kontrola	po pinealectomii	kontrola	po pinealectomii
Ilość zwierząt . . . . .	18	23	5	8
Waga nadnerczy (mg) na 100 g wagi ciała .	30	24	28	37
Różnica w odsetkach . . . . .		-20		+32
Całkowita ilość cholesterolu nadnerczy na 100 g wagi ciała . . . . .	577	469	446	706
Różnica w odsetkach . . . . .		-18		+58
Kwas askorbinowy (mg) na 100 g wagi ciała	75	39	74	87
Różnica w odsetkach . . . . .		-48		+17

nik aktywności kory nadnerczy. Lecz ciekawą jest rzeczą, że reakcje te są zależne od płci operowanego zwierzęcia (*Simonnet, Thiéblot i Segal 9*).

U samców poziom cholesterolu oraz kwasu askorbinowego jest wyraźnie obniżony. U samicy natomiast ani poziom cholesterolu, ani kwasu askorbinowego nie są zmienione.

Te różnice zależne od płci zwierzęcia winny być naszym zdaniem odniesione do następstw wydzielania testosteronu. Istotnie wykazaliśmy, że wstrzyknięcie testosteronu powoduje u obydwóch płci zmniejszenie ilości kwasu askorbinowego i cholesterolu nadnerczy (*Simonnet, Thiéblot i Segal 10*).

### *Ogólne wnioski dotyczące klinicznych i doświadczalnych efektów usunięcia szyszynki*

W szeregu doświadczeń wykazano wpływ usunięcia szyszynki na układ płciowy.

Dawniejsze obserwacje kliniczne wskazywały na to, że zaburzenia polegające na przedwczesnym dojrzewaniu płciowym zjawiają się szczególnie często u osobników męskich w następstwie guzów szyszynki niszczących tkankę gruczołową.

Pomimo, iż liczni autorzy utrzymują, że w danym wypadku chodzi o pobudzenie ośrodków płciowych podwzgórza, to jednak fakty doświadczalne raczej potwierdzają prawdziwość istnienia zespołu *Marburg'a Pellizzi* macrogenitosomia praecox. Całość materiału doświadczalnego skłania raczej do przyjęcia istnienia czynności kompleksowej, z przewagą jednak hamowania ze strony szyszynki. Hamowanie to zostaje następnie zniesione przez operacyjne usunięcie szyszynki. Następstwem tego jest wzmożone wydzielanie hormonów gonadotropowych przez przedni płat przysadki mózgowej.

### *Próby wyosobnienia ciała czynnego*

*Korelacja neuro-hormonalna (antagonizm między szyszynką i układem podwzgórzowo-przysadkowym*

### *Działanie wszczepień i przeszczepień.*

Objawy występujące po usunięciu szyszynki naprowadzają na przypuszczenie istnienia hamującego wpływu szyszynki na układ płciowy zarówno u osobników męskich jak i żeńskich. Podejmowano próby kompensowania objawów usunięcia szyszynki przez stosowanie przeszczepów gruczołów, wszczepień lub wstrzykiwania wyciągów.

Wyniki nie odpowiadają wymogom triady *Gley'a*, głównie ze względu na niemożność wykrycia poza gruczołem ciała czynnego, co jest spowodo-

wane anatomiczną budową okolicy gruczołu. *Saphir, Norlin, Welin* otrzymali ujemne wyniki. Specjalną uwagę należy poświęcić pracom *Engel'a*, który wyróżnia w szyszynce istnienie dwóch czynników o przeciwnym sobie działaniu. *Silberstein* i *Engel* (1933) wywołali objawy rui u kastrowanych myszy przez wszczepienie im szyszynki wołu. *Engel* badał jeszcze dokładniej ten efekt wszczepiając szyszynki ludzkie kastrowanym samcom. Podaje on, że szyszynka zawiera substancje oestrogenne w ilości odpowiadającej 8 jednostkom mysim. Odwrotnie u zwierzęcia normalnego (niedojrzałej samicy) otrzymywał zahamowanie cyklu płciowego.

To działanie hamujące zostało potwierdzone przez prace *Fleischmann'a* i *Goldheimer'a*, którzy obserwowali u myszy zahamowanie objawów rui w ciągu 4—6 miesięcy z zanikiem pęcherzyków jajników. *Johnson* i *Lahr* otrzymali u szczura opóźnienie rozwoju zarówno u osobników męskich jak i żeńskich. Również u tego samego zwierzęcia *Calvet* wykazał, że przeszczepy szyszynki końskiej powodują zanik jąder. *Wysłański, Monnier* i *Devrient* otrzymali takie same wyniki z szyszynkami wołu.

Sądziliśmy, że byłoby pożytecznym zbadanie wyrównawczego wpływu przeszczepów w stosunku do objawów usunięcia szyszynki.

Zastosowaliśmy następującą metodę: szczurom z uprzednio usuniętą szyszynką wykonywaliśmy w lekkiej narkozie dla zapobieżenia pobudzeniu — niewielkie nacięcie rogówki w kierunku przedniej komory oka. Następnie wypreparowaną szyszynkę innego szczura w wieku 1 i 1/2 do 2 miesięcy przenosiliśmy, aspirując przy pomocy cienkiej pipetki bakteriologicznej i wprowadzaliśmy ją przez wytworzony otwór w rogówce do przedniej komory oka. Wprowadzenie wykonywaliśmy przez wdmuchiwanie pipetką bakteriologiczną ewentualnie przy pomocy pinsetki okulistycznej. Przeszczepy wykonywaliśmy w okresie, gdy różnice między zwierzętami kontrolnymi i doświadczalnymi, tj. tym którym zrobiono pinealectomię były najwybitniejsze tj. około trzech tygodni do 1 miesiąca po usunięciu gruczołu. Wyniki były następujące: na 6 serii po 2 szczury, którym usunięto szyszynkę, a następnie wykonano przeszczep po 3 tygodniach od wykonania przeszczepu w 4 seriach zarówno zwierzęta kontrolne jak i przeszczepione miały jądra o objętości podobnej (przeszczep wykazał zatem działanie kompensacyjne). Tylko w dwóch seriach zwierzęta z przeszczepami posiadały jądra o objętości większej od kontrolnych.

W jednej serii, składającej się z trzech szczurów otrzymano następujące wyniki:

Waga jąder w gramach:

— szczur nr 1: kontrola (bez jakichkolwiek zabiegów) . . . . .	0,75
— szczur nr 2: po usunięciu szyszynki . . . . .	1,10
— szczur nr 3: po usunięciu szyszynki i następnie wykonaniu przeszczepu . . . . .	0,67

Cyfry te wskazują wyraźnie na wyrównawcze działanie przeszczepów.

*Jullien* (1946) wykonywał młodym samcom świnek morskich wszczepienia 1 i 1/2 szyszynki wołu dziennie i otrzymywał zmniejszenie wagi

jąder w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi. *Moskowska* (1953) nie dopuszczała do wytworzenia się okresowego ciała żółtego u dojrzałych samiczek świnek morskich, wykonując kilkakrotne wstrzykiwania sproszkowanego wyciągu acetonowego zawieszzonego w płynie fizjologicznym. Ten sam kierunek działania stwierdziła *Moskowska* (1947), zapobiegając wyrównawczemu przyrostowi jajników po jednostronnej kastracji. Przy tym te zwierzęta, którym wykonywano wstrzykiwania wyciągu acetonowego nie miały ani jednego ciała żółtego w jajniku. Autorka wiąże to zjawisko z zahamowaniem produkcji hormonu luteinizującego. Przy tym podaje, że tylko szyszynki pochodzące od zwierząt młodych były czynne.

*Fleischmann* i *Goldheimer* otrzymali u samiczek myszy, którym wszczepiano szyszynki dojrzałych młodych szczurów, zanik jajników ze znacznym wydłużeniem okresu międzyrujowego (od 4 do 6 tygodni). *Wislański* (1931) wstrzykując młodym psom wyciągi z szyszynki w płynie fizjologicznym spostrzegł zanik jajników i macicy.

Na istnienie czynnika pobudzającego wskazują również prace *Silbersten'a* i *Engel'a*.

Oдноśnie rozwoju somatycznego trzeba stwierdzić, że zagadnienie to jest jeszcze niejasne mimo prac *Roux*, *Kato*, *Dana* i *Berkeley'a*. Przy podawaniu wyciągów z szyszynki per os otrzymuje się wyniki niepewne. Jednak należy zasygnalizować, że posługując się tą metodą *Atwell*, *Huxley*, *Thiéblot* spostrzegali przejściowe odbarwienie kijanek.

#### *Działanie wyciągów z szyszynki*

Szereg autorów zajmowało się badaniem mechanizmu działania wyciągów z szyszynki. Jednak stosowane metody otrzymywania wyciągów były bardzo niedoskonałe. Najczęściej był stosowany sproszkowany acetonowy wyciąg z gruczołów. Niektórzy autorzy starali się otrzymać bardziej oczyszczone wyciągi. *Engel* ekstrahował substancję czynną z proszku acetonowego 0,5% roztworem węgla sodu. *Hanson* stosował ekstrakcję 0,1% roztworem kwasu solnego. Wreszcie *Fischer* usiłował rozdzielić czynnik synergiczny od hamującego. Rozpuszczał on proszek acetonowy w rozcieńczonym roztworze amoniaku. Następnie strącał przy pH 4,7 różne zanieczyszczenia, wreszcie wyosabniał czynnik synergiczny przy pomocy kwasu pikrynowego. Po oczyszczeniu otrzymywał produkt o ilości jednostek mysich odpowiadającej 3 gamma czystej substancji.

Usiłowania podejmowane przez nas przy stosowaniu tej metody prowadziły do wyników dosyć różnych i nieregularnych. Czynniki synergiczne były niedostatecznie czyste. Od kilku miesięcy udaje się nam otrzymać wyciągi czynne, które wywierają zawsze działanie hamujące w stosunku do hormonów gonadotropowych. *Dana* i *Berkeley* otrzymali po zastosowaniu

wyciągów przyspieszenie stopnia rozwoju zarówno u zwierząt jak i u dzieci. *Berblinger, Stenberg, Engel* spostrzegli hamujący wpływ na wzrost. Badania nad wpływem wyciągów na układ płciowy są bardziej interesujące. *Urechia* i *Gregoriu* otrzymali u koguta cofnięcie się charakterystycznych cech płciowych. *Calvet* opisał zanik jąder u szczurów oraz wolniejszy rozwój płciowy u młodych królików.

Oprócz tego *Hutschenreiter, Milcu, Zephiroff* stosując wyciągi uzyskali zmniejszenie nadmiernej pobudliwości płciowej u konia i zahamowanie wydzielniczej czynności kanalików nasiennych.

Badania nad wpływem wyciągów na narząd płciowy żeński wymagają dłuższego nieco omówienia. *Fischer* stosując swoją metodę otrzymywania wyciągów i rozdzielania obu ciał czynnych otrzymał substancję hamującą. Posługiwał się on testem pochwowym u myszy i oznaczał datę jej otwarcia. Normalnie następuje to 28 dnia. Nasze badania doprowadziły do stwierdzenia, że termin ten podlega w rzeczywistości pewnym wahaniom (od 26 do 34 dnia) w naszej hodowli.

*Wislański* powoduje atrezję pęcherzyków jajników u świnek morskich. *Engel* stosując swoją metodę ekstrakcji potwierdza wyniki otrzymane z przeszczepami i otrzymuje zahamowanie czynności hormonów gonadotropowych przysadki mózgowej. *Zephiroff* otrzymał w wyciągach z moczu dziewczynek 4—8-letnich substancję „antyseksualną”, posiadającą właściwości uspakajające i hamujące. Inni autorzy otrzymali zanik gruczołów płciowych po wstrzyknięciach wodnych wyciągów z szyszynek. Mamy na myśli przede wszystkim prace *Shellabarger'a* na młodych *Leghornach* otrzymujących codziennie wstrzyknięcia w ciągu 16 dni. Waga jąder była następująca: u osobników doświadczalnych  $177 \pm 22$  mg., u osobników kontrolnych —  $261 \pm 25$  mg.

*Kitay* i *Atschule* przeprowadzili badania na trzech grupach samic szczurzych. Każda z grup składała się ze zwierząt kontrolnych i zwierząt, którym przez różny dla każdej grupy czas podawano wyciągi. Wyniki były następujące:

	zw. doświadczalne	$29,7 \pm 2,6$ mg
I grupa		
	zw. kontrolne	$34 \pm 1,7$ mg
	zw. doświadczalne	$18 \pm 7-1,1$ mg
II grupa		
	zw. kontrolne	$29,3 \pm 1,5$ mg
	zw. doświadczalne	$40,4 \pm 2,8$ mg
III grupa		
	zw. kontrolne	$49 \pm 2,6$ mg

Według *Milcu* niektóre wyciągi z szyszynek pobudzają jajnik, a hamują działanie egzogenego testosteronu (*Milcu* 1941, *Micu* i *Pits* 1941), albo

zmniejszają wydzielanie 17-keto-steroidów (*Milcu* i wsp. 1953, 1955). Badania przeprowadzone w Budapeszteńskim Instytucie Endokrynologii doprowadziły do wykrycia substancji antagonistycznej do hormonów androgennych, wydalanej z moczem w dużej ilości u dzieci, a w mniejszej i nie stale, u dorosłych. Ta substancja znika z moczu po pinealectomii (*Milcu*). *Alcozer* i *Giordano* potwierdzili te wyniki.

*Brouha* wykazał istnienie w wyciągach zasadowych i kwaśnych czynnika pobudzającego i synergicznego. Podawał on te wyciągi niedojrzałym myszkom i otrzymywał rozwój pęcherzyków w jajnikach. Stwierdzał również obecność w śluzie pochwy zrogowaciałych komórek.

Posługując się metodyką preparatywną stwierdziliśmy istnienie 3 rodzajów właściwości wyciągów: czynnika estrogennego, zresztą dosyć niestałego, czynnika progonotropowego i czynnika antygonotropowego. Aktywność hamująca tego ostatniego produktu została wykazana przy pomocy testu polegającego na ustaleniu najmniejszej ilości ciała czynnego koniecznego do przeciwstawienia się czynności 6 jednostek hormonów gonotropowych wstrzykiwanych codziennie w ciągu 8 dni niedojrzałym szczurom. Efektem są zmiany wagi gruczołu krokowego i przewodów nasiennych w porównaniu ze zwierzętami, które otrzymywały tylko hormony gonotropowe. Preparat otrzymany z wyciągów posiada właściwości zmniejszania działania hormonów gonotropowych na jądra, przewody nasienne i gruczoł krokowy. Preparat ten jest również czynny u samicy (waga jajnika i macicy u samicy szczura).

Ostatnio przedstawiliśmy na Międzynarodowym Kongresie Fizjologów (1959) całość naszych prac na temat hamującego wpływu szyszynki na czynność przysadki mózgowej. Prace te potwierdzają następujące właściwości czynnika anty-gonotropowego:

- 1) wyraźna, lecz o małym stosunkowo znaczeniu czynność hamująca w stosunku do egzogenego hormonu gonotropowego (patrz wyżej),
- 2) czynność wyrównacza w stosunku do zaburzeń układu płciowego spowodowanych przez pinealectomię,
- 3) zmniejszenie magazynowania hormonów gonotropowych w przysadce mózgowej kastrowanych szczurów,
- 4) w doświadczeniach z parabiotycznym zespoleniem szczura kastrowanego ze szczurem niedojrzałym wstrzyknięcie czynnika antygonotropowego zwierzęciu kastrowanemu zmniejsza wagę narządów płciowych drugiego szczura.
- 5) czynnik antygonotropowy powoduje zmniejszenie ilości komórek kwasochłonnych w przysadce mózgowej, ilości zwiększonej przez pinealectomię,
- 6) działa on podobnie hamująco na rozwój pęcherzyków „olbrzymów”

występujących zwykle, gdy jajniki zostają przeszczepione do śledziony lub nerki.

Wydaje się, iż te dane są dostatecznie przekonujące dla potwierdzenia antygonadotropowej czynności wyciągu z szyszynki.

Należy zasygnalizować inne jeszcze wpływy wyciągu z szyszynki na układ sercowo-naczyniowy, oddechowy, przemiany materii. W odniesieniu do przemiany materii należałoby podnieść głównie zagadnienie przemiany fosforowej. Wspólnie ze *Sternberg'iem* i *Le Bars'em* wykazaliśmy, że usunięcie szyszynki powoduje zmiany zawartości fosforu w jądrach. *Sternberg* stwierdził w tych samych warunkach zmiany zawartości glikogenu w wątrobie.

### Związki neuro-hormonalne

Wydaje się, iż hormony płciowe powodują nadczynność szyszynki (wskaźnikiem tego są objawy histo-fizjologiczne) zwłaszcza testosteron i w mniejszym stopniu follikulina.

Uaktywnienie gruczołu zależy częściowo od wieku zwierząt; w rzeczywistości wydaje się, że chodzi tu o przyspieszenie normalnych procesów inwolucyjnych gruczołu. Wstrzyknięcie hormonów gonadotropowych powoduje nie tylko nadczynność szyszynki, ale również zjawienie się specyficznych tworów, barwiących się eozyną, o budowie prawdopodobnie koloidalnej.

Tabela 7. Komórki przysadki mózgowej (w %).

	Eozynofile	Chromofoby	Basofile
Szczury normalne . . . . .	38,1	60,8	1,1
Szczury kontrolne tylko operowane, bez usuwania szyszynki . . . . .	40,1	58,8	1,2
Szczury operowane z usuniętą przysadką . . . . .	47,7	50,3	2

Szczególnie wzbudziło nasze zainteresowanie tak jak *Simonnet'a* i współpracowników zagadnienie związków między szyszynką i przysadką mózgową. *Urechia* i *Grigoriu* zauważyli istnienie znacznej eozynofilii po pinealectomii. Zajęliśmy się zbadaniem ilości komórek kwasochłonnych w przysadkach mózgowych zwierząt, którym usunięto szyszynkę. Wyniki przedstawione w tabeli wskazują, że odsetek eozynofilów wzrasta u operowanych szczurów.



Stwierdziliśmy również, że wyciągi z przysadek mózgowych szczurów, którym usunięto szyszynkę wykazywały większe działania gonadotropowe, aniżeli przysadki zwierząt kontrolnych.

*Kothmann* przeciwnie, zauważył zmniejszenie eozynofilów po wstrzyknięciu wyciągów.

Czynność antygonadotropowa wyciągów została opisana przez *Engela*. Wykazał on, że wstrzykiwanie wzrastających dawek wyciągów z szyszynki powoduje u myszy postępujące hamowanie zmian histo-fizjologicznych jajnika w przebiegu cyklu miesięcznego. Najbardziej czułym wskaźnikiem jest luteinizacja. *Moskowska* potwierdziła te obserwacje u świnki morskiej. Obecnie wykonywane są doświadczenia zmierzające do wykazania hamującego wpływu wyciągów z szyszynki w stosunku do hormonu gametokinetycznego (FSH) i hormonu endokryno-sexo-kinetycznego (LH). W doświadczeniach tych stosuje się wszczepienia jajnika do nerki kastrowanego samca szczura (rozwój pęcherzyków) lub do śledziony (powstanie ciała żółtego). Wstępne wyniki wskazują, że wyciągi posiadają właściwość hamowania rozwoju tych elementów. Przed zakończeniem badań z przysadką mózgową można wykazać istnienie antagonizmu między wyciągami szyszynki i tylnego płata przysadki mózgowej. W wyniku bowiem podania wyciągów z szyszynki skóra żaby przybiera jaśniejsze zabarwienie, co nie występuje u żab z usuniętą przysadką.

Związek z nadnerczami zwrócił również naszą uwagę. Przyjmując jako test zmiany ilości kwasu askorbinowego i cholesterolu w tkance nadnerczy stwierdziliśmy wraz z *M. Simonnet'em*, że te dwa wskaźniki biochemiczne w wyniku usunięcia szyszynki obniżyły się u osobników męskich, a nie różniły się od siebie u osobników żeńskich. Wyniki odmienne u każdej płci mogą być tłumaczone przez fakt pośredniego działania testosteronu, który — jak wiadomo — powoduje zmniejszenie ilości kwasu askorbinowego i cholesterolu w nadnerczach, jak to wykazali *Simonnet* i współpracownicy.

Należy zaznaczyć jednak, że w jednym i drugim wypadku, posługując się ogólnie przyjętymi metodami nie można wykazać zmian histologicznych.

Układ nerwowy wydzielniczy dla szyszynki został opisany przez *Roussy* i *Mosingera*, którzy stwierdzili istnienie włókien nerwowych biegnących z nadwzgorza oraz połączeń z podwzgorzem. Donieśli oni również o istnieniu unerwienie przez włókna sympatyczne biegnące ze zwoju szyjnego górnego. Zresztą drażniąc przez dłuższy czas ten zwój udało nam się spowodować powstanie zabarwienia szyszynki, albo zwiększyć ilość barwnika.

Istnienie układu neuro-wydzielniczego wyjaśnia szereg faktów klinicznych. Zespół objawów przedwczesnej dojrzałości płciowej w wypadkach niektórych guzów szyszynki ma bogatą literaturę.

Opoterapia wyciągami szyszynki była stosowana z dobrymi wynikami w niektórych chorobach. Szkoła rumuńska (*L. Nissim, Tomorug i Orbeasteanu*) uzyskała pomyślne wyniki leczenia w krwawieniach macicznych (metrorragia). *Ventila* i *Milcu* spowodowali zniknięcie objawów zespołu przedmiesiączkowego. Niektóre postaci schizofrenii w połączeniu z zaburzeniami płciowymi zostały wyleczone przez *Kup'a*, dzięki zastosowaniu wyciągów z szyszynki. Ostatnio wyniki te zostały potwierdzone przez *Lièley* i *Altschule*, *Dana* i *Berkeley'a*, *Laignel-Lavastine* od dawna opisywali korzystny wpływ wyciągów szyszynki na dzieci opóźnione w rozwoju.

Ostatnio doświadczenia *Engela* i przypadki kliniczne *Bergmana* zwracają uwagę w kierunku możliwości leczenia niektórych schorzeń nowotworowych. Należy jednak zachować ostrożność w interpretacji sygnalizowanych wyników, które są fragmentaryczne i dosyć skąpe.

#### DYSKUSJA

Prace ostatnio wykonywane pozwalają na wyciągnięcie następujących wniosków, które były już zresztą przez nas przedstawione w „*Revue Canadienne de Biologie*” w r. 1954.

Wyniki doświadczalne wykazały rolę szyszynki w czynności gruczołów płciowych męskich i żeńskich. Szyszynka hamuje rozwój jąder zmniejszając wydzielanie zewnętrzne. Utrudnia przy tym pojawianie się drugorzędnych cech płciowych. U samicy wpływ hamujący przejawia się przede wszystkim w działaniu na jajnik, zwalniając szybkość przetwarzania się pęcherzyka w ciało żółte. Czyność hormonów kory nadnerczy, jeszcze niedokładnie sprecyzowana, znajduje się w pewnym związku z pośrednim wpływem gruczołów płciowych.

Wydaje się, że są dwie możliwości wyjaśnienia czynności gruczołu: mianowicie zaburzenia obserwowane w sferze płciowej powstają na drodze nerwowej, albo na drodze humoralnej. Droga nerwowa była już badana. Zachodzi tylko pytanie czy jest to droga pośrednia czy bezpośrednia?

Pozornie wydaje się, że zaburzenia powstają na drodze bezpośrednich wpływów nerwowych, zwłaszcza jeżeli przypomni się że w wypadkach różnego rodzaju pobudzeń układu nerwowego, głównie układu sympatycznego można osiągnąć zmiany w układzie płciowym. Zwykle pobudzenie szyjki macicy u samicy szczura może powodować luteinizację jajnika. Działanie przeszczepów, wszczepień i wyciągów nie pozwala na podtrzymanie tej hipotezy.

Bardziej prawdopodobne jest przypuszczenie, że istnieją wpływy nerwowe pośrednie poprzez przysadkę mózgową. Zwykle uszkodzenie szyszynki może być wystarczające dla spowodowania pobudzenia przysadki mózgowej, które może wywołać zmiany w układzie płciowym. Wydaje się interesujące, że uszkodzenie działa bardziej na proces luteinizacji, aniżeli

na rozwój pęcherzyków. Tym bardziej, że fakt iż zmiany zjawiają się w trzy tygodnie po operacji nie może być argumentem dla przyjęcia czynnika nerwowego. Również działanie przeszczepów nie stwarza argumentów na korzyść tej teorii.

Wydaje się, że mechanizm hormonalny obecnie nie podlega dyskusji z następujących powodów:

- 1) zjawienia się objawów hamowania po usunięciu szyszynki,
- 2) wyrównania tych zaburzeń przez wykonanie przeszczepu,
- 3) istnienia aktywności wyciągów gruczołowych i ujawnienia się czynnika antygonadotropowego.

O ile przyjmuje się, że mechanizm hormonalny jest już udowodniony wystarczy dowiedzieć się tylko czy wydzielane substancje działają bezpośrednio na narządy płciowe czy też istnieją czynniki warunkujące ich działanie. Udowodnienie istnienia bezpośredniej drogi hormonalnej jest dosyć trudne, gdyż jedynym sposobem udowodnienia tego byłoby operowanie zwierząt pozbawionych przysadki mózgowej, a tymczasem samo usunięcie przysadki, podobnie jak i szyszynki — powoduje zmiany inwolucyjne w układzie płciowym. Zatem jeżeli nie można zaprzeczyć istnieniu drogi bezpośredniej, to również nie ma żadnego argumentu przemawiającego za jej istnieniem.

Przeciwnie droga pośrednia, przez działanie na układ przysadkowy czyni możliwym wykazanie istnienia zmian podziałów komórkowych, które występują w przysadce mózgowej w wyniku usunięcia szyszynki. Jest to argument doświadczalny o dużym znaczeniu. Wydaje się, że istnienie antagonizmu między przysadką mózgową i szyszynką w działaniu tych gruczołów na układ płciowy może być udowodniony przez następujące fakty: jeżeli wszczepić jednocześnie przysadkę mózgową i szyszynkę można otrzymać skompensowanie objawów (*Calvet, Engel, Moskowska*). Bardzo dokładne doświadczenia (*Engel'a*) przy użyciu oczyszczonych wyciągów szyszynki wykazały, że można powiększając dawki całkowicie zneutralizować wpływ hormonów gonadotropowych przysadki mózgowej na układ płciowy niedojrzałych samic szczura.

Wydaje się, że istnienie antagonizmu szyszynkowo-przysadkowego spoczywa na solidnych podstawach. Szyszynka posiada samodzielność w układzie regulującym przysadkowo-płciowym. W stosunku do tego układu szyszynka gra rolę czynnika hamującego.

Czynność hamująca przejawia się w różny sposób w stosunku do hormonów gonadotropowych przysadki: dość słabo w stosunku do hormonu gameto-kinetycznego (FSH), bardzo wybitnie w stosunku do hormonu międzymiąszowego (ICHS, LH) i hormonu luteotropowego (LTH). Dowodem tego jest masywna luteinizacja jajników samic, którym usunięto szyszynkę oraz towarzysząca temu reakcja łożyskowa.

Klinika dostarcza również argumentów, zwłaszcza natury terapeutycznej, na korzyść hamującego działania. W roku 1958 Bret wraz z współpracownikami wykazali wpływ na wydalanie hormonów gonadotropowych u samicy. Wiemy jednak dobrze jak należy być ostrożnym przy interpretacji wyników postępowania polegającego na podawaniu badanych substancji.

Badania czynności szyszynki wnoszą nowe dane do endokrynologii. Ogólnie przyjętym jest traktowanie przysadki mózgowej jako czynnika kierującego czynnością wydzielniczą innych gruczołów wewnątrz-wydzielniczych. Czynność jej samej jest regulowana przez podwzgórze i przez wzajemny wpływ innych gruczołów. Widzieliśmy, iż czynność przysadki mózgowej jest hamowana przez szyszynkę. Potwierdza się tutaj zjawisko będące wyrazem ogólnego prawa fizjologicznego, że wszelka czynność regulacyjna jest wynikiem czynności układów antagonistycznych.

*Л. Ти́блот*

ВЛИЯНИЕ ЭПИФИЗА НА ФУНКЦИИ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

*L. Thiéblot*

ACTION DE LA GLANDE PINÉALE SUR LA SPHÈRE GÉNITALE

PIŚMIENNICTWO

1. Bergmann W., Engel P.: Wien. Klin. Wchinschr., 1950, 62, 79.
2. Calvet J.: Bull. Soc. de Sexol., 1933, 1, 171.
3. Engel P.: Wien. Klin. Wchinschr., 1935, 48, 481.
4. Fischer E.: Endocrinology, 1943, 33, 116.
5. Foa C.: Arch. Ital. de Biol., 1912, 57, 233.
6. Monnier R., Devrient T.: C. R. Soc. Phys. Hist. Nat. Genève 1941, 58, 159.
7. Moskowska A.: Ann. d'Endocrinol., 1947, 8, 138, 140.
8. Moskowska A.: C. R. Soc. Biol., 1951, 145, 845.
9. Nissim L.: Bull. et Mém. Soc. Roumaine d'Endocrinol., 1939, 5, 158.
10. Roussy G., Mosinger M.: Rev. Neurol., 1938, 69, 459.
11. Simonnet H., Thiéblot L.: J. de Physiol., 1950, 42, 726.
12. Simonnet H., Thiéblot L., Melik T.: Ann. d'Endocrinol., 1951, 12, 202.
13. Simonnet H., Thiéblot L., Segal V., Melik T.: J. de Physiol., 1951, 43, 864.
14. Simonnet H., Thiéblot L.: Acta Endocrinol., 1951, 7, 306.
15. Simonnet H., Thiéblot L., Melik T., Segal V.: C. R. Ass. Anat., 1953, 72, 126.
16. Simonnet H., Thiéblot L., Segal V.: Annal. d'Endocrinol., 1951, 12, 198.
17. Simonnet H., Thiéblot L., Segal V.: Rev. Path. Comp. et Hyg. Gén., 1951, 51, 652.
18. Simonnet H., Thiéblot L.: C. R. Soc. Fr. de Gynécol., 1952, 22, 253.
19. Thiéblot L.: J. de Physiol., 1947, 39, 321.
20. Thiéblot L., Stenberg J., Le Bars H.: J. de Physiol., 1949, 41, fasc. 2, 276 A.
21. Tomorug E., Orbesteanu D.: Bull. et Mém. Soc. Roumaine d'Endocrinol., 1939, 5, 136.
22. Zephiroff P., Dobrowolskaja-Zawadzka N.: C. R. Soc. Biol., 19140, 133, 404.

Otrzymano: 30. XII. 1959.