

VIJFTIG JAAR INSULINE

L. Elaut.

I

Het ploegwerk van vier Canadese vorsers (1) in de universiteit van Toronto, bracht op het eind van het jaar 1921 de ontdekking van de insuline, het heroïsche geneesmiddel tegen de suikerziekte. Dank zij het zo lang gezochte en eindelijk gevonden medikament was het voortaan mogelijk aan de diabeteslijders een heel ander en langer levensvoorzicht te waarborgen.

De vijftigste verjaardag 1921-1971 heeft het belang van die memorabele ontdekking beklemtoond, en er zal wel geen medische periodiek over de hele wereld zijn die de genese van de insuline niet zal belichten.

Een van het vierspan is nog in leven, Charles Best, in het jaar 1921 een student in de geneeskunde, die een handje toestak om de geboorte van het medikament te vergemakkelijken, en die het wordingsproces dus van in den beginne meemaakte. Het zal allemaal in kleuren en geuren opnieuw verteld worden; men zal het in de vakpers, en niet minder in de leke pers kunnen lezen.

Zeër in het bijzonder moet in het licht geplaatst worden dat het de Belgische geleerde, Jean de Meyer (1878-1930) was, die reeds in 1909 de naam «insuline» voorgesteld had, om de stof waarvan men wist dat ze bestond, maar die men in werkelijkheid nog niet uit de pankreas had geïsoleerd, te bestempelen (2).

J. de Meyer was hoogleraar in de algemene pathologie aan de Brusselse universiteit. Hij was te Neufchateau geboren en reeds als student werkte hij in het fysiologisch laboratorium van het Instituut Solvay, over het metabolisme van de koolhydraten; zo belandde hij bij de diabetes. Met de verwaarlozing van alle bekommernissen die de geest van een jonge man van zijn leeftijd bezighouden, klampte hij zich aan zijn arbeid vast. Dat werk moest hij bij het uitbreken van de eerste wereld-

(1) Fr. G. Banting (1891-1941); Ch. H. Best (1899-); J.J. Rich. Macleod (1876-1935) en J.B. Collip (1892-1965).

(2) *Action de la sécrétion interne du pancréas sur les différents organes et en particulier sur la sécrétion rénale*, Arch. Physiologia 1909, VII, 96.

oorlog stilleggen. Ondertussen had hij al in 1910 het examen van geaggregeerde in de fysiologie afgelegd.

Bij gebrek aan inkomsten en aan laboratoriummogelijkheden ging J. de Meyer in 1914 in de medische praktijk; hij legde zich vooral toe op de studie van de hartziekten. Op dat gebied werd hij in de hoofdstad een gezocht geneesheer, en verrichte hij in de kinderjaren van het specialisme ook baanbrekend werk. Hij overleed te Brussel in 1930 zonder nog ooit over suiker, pancreas of insuline te hebben gewerkt (3).

Een wijle is er wat heibel geweest over het vaderschap van het woord insuline. De Anglo-Saksers blijven het nog toeschrijven aan de Schotse fysioloog Edward Sharpey-Shäfer, die het woord inderdaad in een monografie van 1916 vaak gebruikt (4), op een ogenblik dat het pankreashormon nog niet geïsoleerd was. Doch voor wie de bronnen opzoekt, lijdt het evenwel geen twijfel dat Jean de Meyer reeds zeven jaar vóór E. Sharpey-Shäfer, het woord insuline had voorgesteld om het produkt van de inwendige sekretie van de alvleesklier een naam te geven.

Insuline en diabetes voeren de medicus-historicus naar de anatomische structuren die het hormoon produceren en in het bloed storten. Het zijn de zogenaamde eilandjes van Langerhans.

Paul Langerhans (1847-1888) was assistent aan het Berlijns pathologisch-anatomisch instituut van Rudolf Virchow en promoveerde in 1869 op een dissertatie van 32 bladzijden tot doctor in de geneeskunde *Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse*, Berlin 1869.

In dat proefschrift vindt men onder zijn pen de eerste beschrijving van ongewoon uitzierende mikroskopische struktuurtjes die midden in het sekreterend weefsel van de buikspeekselklier verstrooid liggen, en de belangstellende nieuwsgierigheid van de jonge Langerhans hadden opgewekt. Hij vond dat er in geen enkel werk melding van gemaakt werd en ging dan wat scherper in zijn mikroskoop toekijken.

Hij blijft het antwoord schuldig op de vraag die moest rijzen omtrent de betekenis en de rol van die voor hem nieuwe organieten. Exokriene klieren van een bijzondere aard? Zenuwformaties? Alle pogingen om die geheimzinnige celhoopjes van een uitlozingskanaal uit te injiciëren, en zo hun kontakt met de darm in het licht te stellen, mislukten. Langerhans nam sekretiekorreltjes in die cellen waar, wat er op wees dat zij de zetel waren van een klieractiviteit (blz. 30).

(3) Deze bijzonderheden werden mij medegedeeld door professor F. Bremer, de opvolger van J. de Meyer in de leerstoel van algemene pathologie te Brussel.

(4) *The Endocrine Organs*, London 1916.

Langerhans bestempelt de problematische formaties als «unsere Zellhäuflein». Hij wil die celhoopjes te allen prijze met zenuwstammen en gangliëncellen in verband brengen, maar erkent eerlijk dat hij daarin niet slagen kon, en hij konkludeert : «Diese Beobachtungen sind in dessen so unvollkommen und lückenhaft, dass ich mich selbst einer Hypothese über den Charakter und Wesen unserer Zellen enthalten muss». (blz. 26).

Langerhans' waarnemingen golden het konijn. Bij de mens werd het bestaan van dezelfde cellen bevestigd door Kühne en Lea in 1882 (5). Veel werd daaromtrent voorgoed in het reine getrokken door het werk van de Franse histoloog, professor te Rijsel, G. Edouard Laguesse (1861-1927). Reeds in 1893 nam hij de Langerhansse nomenklatuur voor zijn rekening en schreef : «Provisoirement, pour ne rien préjuger sur leur rôle, pour écarter aussi l'idée de follicules clos, qui nous apparaissent tout d'abord insoutenable, nous traduisions simplement cette expression (d.i. die Zellhäufchen) d'une façon un peu imagée, en les appelant *îlots* de Langerhans» (6). De naam werd algemeen aanvaard en is gebleven.

Laguesse was het ook die de interne sekretie van de Langerhansse eilandjes vermoedde, en ze in de daaropvolgende jaren op een schitterende wijze demonstreerde. Hij schreef het in dezer voege neer «C'est en 1893 que cette opinion fut émise par nous, d'abord à titre d'hypothèse non *à priori*, mais comme conclusion à nos observations déjà nombreuses sur l'embryon et sur l'adulte. Les recherches que nous avons faites depuis (de 1895 à 1905) sont venues chaque jour la confirmer davantage, et nous nous croyons autorisé, depuis longtemps déjà (1898) à attacher définitivement à l'îlot l'épithète endocrine, que nous avons proposé dès le début» (7).

Bleef alleen het sekretieprodukt van de eilandjes te izoleren en door sluitende bewijzen uit te maken dat de insuline waarlijk in die zin het suikermetabolisme determineerde, dat het uitvallen van het hormoon de verhoging van de bloedsuiker voor gevolg had en de oorzaak was van de pankreasdiabetes. Door de uitgevallen insuline opnieuw in het lichaam te brengen, slaagde men er in de bloedsuiker op haar normaal niveau te houden, en alle symptomen van de klinische diabetes te doen verdwijnen.

Dat kruciale bewijs te brengen viel het viertal Canadezen uit Toronto ten deel. Op 11 januari 1922 spotten zij een bij de hond geextraheerde insuline in bij een 14 jarige knaap die ze daardoor van een sinds maanden

(5) *Untersuch. aus d. Physiol. Inst. Univers. Heidelberg 1882, Bd 2, Hft 4.*

(6) In : E. Laguesse, *Le Pancréas*, Lyon 1906, blz. [179] 5.

(7) *Le Pancréas*, 186.

bestaande diabetes konden genezen (8). Tijdens de daaropvolgende zomer werd met de regelmatige behandeling van diabetespatiënten een aanvang genomen in de ziekenzalen van het Toronto General Hospital.

F. Banting, J.J. Rich. Macleod kregen in 1923 de Nobelprijs voor de ontdekking. J.B. Collip en Ch.H. Best die een evengroot aandeel gehad hadden in de uiteindelijke demonstratie en de izolering van de insuline, waren niet zo gelukkig, want zij deelden niet in het Nobelmannas.

II

Wat op de vrij korte tijd van enkele maanden in Canada tot de ontknoping van het kranig huzarenstuk van de ontdekking van een bruikbare insuline leidde, heeft in een door de wetenschappelijke wereld bijna als onderontwikkeld beschouwd gebied van het Europese Nabije Oosten, een merkwaardig voorspel gehad.

Het was vóór de Eerste Wereldoorlog begonnen, en als de grote brand niet uitgebroken was, zou men reeds vijf jaar vroeger met de insuline en haar weldaden verrijkt geweest zijn.

Toronto, Boekarest! Geen tegenstelling in de gedachte, doch alleen maar een scheiding in de ruimte. En zoals later bleek, een ontoereikendheid in de economische financiële potenties tot verwezenlijking. De wetenschappelijke geneeskunde is een dochter van de welvaart.

Banting, Best, Mcleod, Collip, een vierspan in een goed geoutilleerd laboratorium van een jong en rijk land! Paulesco, een eenzaat in een schraal bewerktuigde universiteit, in een van de met kompassie bejegende Balkanstaten!

Het levensrelaas en het werk van de vier Canadezen zijn overbekend, en hebben aanleiding gegeven tot geromanceerde verhalen (1) en knappe medisch-historische studies. Daartegenover zijn de bronnen betreffende de persoon en de prestaties van Paulesco minder rijk en werden ze ook met minder zorg bijgehouden.

Nicolae C. Paulesco (2) werd in het jaar 1869 geboren. Men vindt zijn spoor te Parijs waar hij in de medicijnen studeerde en de graad van

(8) **The internal secretion of the Pancreas** was de titel van een mededeling door F. Banting en C.H. Best gehouden voor de Academy of Medecine te Toronto, op 1 februari 1922 en waarin zij de wereld op de hoogte brachten van hun ontdekking.

(1) o.m. Seale Harris, **Het Wonder van dr. Banting**, Hoorn 1948, 259 blz.

(2) Zelf schreef hij in zijn Franse publikaties altijd Paulesco; de Roemeense geschriften over hem spellen Paulescu.

doctor in de geneeskunde haalde met een Thèse de doctorat, verdedigd op vrijdag 16 juli 1897 te 1 uur. Zijn rechters waren C. Potain, F. Terrier, O. Remy en T. Tuffier. De titel van het proefschrift luidt *La Structure de la Rate*, een opusje van 77 bladzijden, dat wel enigszins boven de middelmaat van de meeste Franse thèses uitsteekt.

In de opdracht noemt Paulesco zich een leerling van Etienne Lancereaux; hij was zijn intern in het Hôpital du Perpétuel Secours, en heeft aan hem zijn wetenschappelijke opleiding en zijn geestdrift voor het proefondervindelijk werk te danken. Et. Lancereaux (1829-1910) was een bekend en succesrijk pankreasvorser en zal zijn leerling de liefde voor de interne sekretie van de buikspeekselklier wel bijgebracht hebben.

In 1901 keert Paulesco voor studie naar Parijs terug en promoveert hij tot doctor voor de Faculté des Sciences met een proefschrift *Etude comparative de l'Action des Chlorures alcalins sur la Matière vivante*, met bijgaande stellingen. De dissertatie van 82 bladzijden leidt tot de konklusie dat de alkalische chloriden, net zoals de toxische stoffen, op de levende materie fysisch inwerken, en dat de toxische dosissen onafhankelijk zijn van het gewicht van de levende materie. Het is zeventig jaar geleden, en sindsdien is heel wat veranderd.

Met twee doctorale proefschriften uit de Franse hoofdstad onder de arm, en voorzien van een flinke wetenschappelijke vorming, keert Paulesco naar zijn vaderland terug. Hij was al in 1900 hoogleraar in de fysiologie benoemd te Boekarest (3).

Roemenië was cultureel bijna uitsluitend op Frankrijk gericht en een Frans diploma was een onfeilbare aanbeveling. Een Roemeens medisch-historisch boek (4) typeert Paulesco als een «exceptional student, close co-worker of Prof Lancereaux, with whom he published the 3 volumes of the monumental *Traité de Médecine Interne* between 1903-1912.

Over de fysioloog Paulesco vindt men uit zijn eerste Boekarestse jaren de volgende aantekening: The pituitary was thought by Paulesco (1906) and Cushing to be necessary for life (5). Op het hypophysaire spoor hebben we de man niet verder gevolgd (6).

De informatie van Dutescu en Marcu over die drie banden in samenwerking met Lancereaux geschreven is juist (uitg. Baillièrre, Paris),

(3) Luidens een voetnoot, blz. 9, in zijn *Traité de Physiologie Médicale* 1927, 2e uitg.

(4) *Romanian Medical Science*. B. Dutescu & Nic. Marcu, Boekarest 1970, 44.

(5) A. Castiglioni, *A History of Medecine*, Londen 1947, 940.

(6) Voor de bijdrage van Paulesco op dat gebied verwijzen we naar zijn *Traité*, II, 421-436.

doch daarnaast zijn er ook de drie banden, alleen op naam van Nic. C. Paulesco van een *Traité de Physiologie Médicale* : dl I, 412 blz., 1920 (2e uitg. 1927, 448 blz.) ; dl II 731 blz., 1920; dl III 932 blz., 1922. Deze uitgaaf is zonder verluchting op papier van (na)oorlogse kwaliteit, tenauwernood iets beter dan krantenpapier.

Dat dieldelig traktaat vind ik een merkwaardig stuk in zijn soort, zeer persoonlijk opgevat en opgesteld, in een bijzonder warme schrijf- en betoogtrant, de auteur komt er aan de oppervlakte met al zijn eigenschappen en karaktertrekken. Een appendixje aan het slot van zijn derde deel zegt : L'idée de «Dieu» est une notion fondamentale, sans laquelle la science tombe dans l'absurde (7).

**
*

In het tweede deel van zijn boek, gaat het vierde hoofdstuk over de pancreasverrichtingen (blz. 289-328). Men vindt er het relaas van Paulescos eigen onderzoekingen, in het bijzonder diegene die tot de ontdekking van de insulinie geleid hebben, met o.m. zijn techniek voor pancreasextirpatie bij de hond, en voorts de aantekeningen, dag na dag en uur na uur, van die proeven.

Het is op blz. 320 dat de auteur verklaart hoe de oorlog van 1914-18 hem te midden van zijn proeven over het suikermetabolisme en de pancreaswerking verrast en verplicht had zijn werk stop te zetten, later heeft hij ze opnieuw opgenomen.

Het nauwkeurig nagaan van de datums (8) leidt tot de slotsom dat al de proeven in 1919 vallen. Dat is dus op een tijdperk toen Banting met zijn medewerkers te Toronto nog niet aan het werk getogen waren. Voor zover men daaromtrent ingelicht is, kwam Banting in het voorjaar van 1921 op de gedachte de strijd tegen de diabetes aan te vatten, en begon hij op 16 mei van dat jaar met zijn experimenten in Macleods laboratorium. Hun historische proeven dragen o.m. de datum van 6 augustus 1921 (9).

Wat de inhoud van Paulescos proeven aangaat, zijn ze identiek met die van Toronto. Honden werden diabetisch gemaakt door totale pan-

(7) Op. cit. 918.

(8) Het boek werd in 1920 gedrukt en de historische datums staan opgetekend als 12 november, 25 november, 29 november, 1, 2, 3, 4, 5, 6 december, 20, 22, 23; 24, 30, 31 december, 1 januari. Hoewel geen jaartal bij die protokollen opgegeven staat, kan het niet anders of ze moeten vóór 1920 opgenomen zijn.

(9) Tijdschr. Belg. Veren. Suikerz., 14, 1971, nr. 2, 47-48.

kreasextirpatie; ze kregen intraveneus een steriel en in ijs bewaard pancreasextract. Bij het diabetische proefdier doet dit extract de hyperglycemie en de glykosurie verdwijnen, en bij een normaal dier treedt met het extract een hypoglycemie op. Andere dan pancreasextracten veroorzaakten geen enkel suikerverschijnsel; de vastgestelde werking was dus wel specifiek voor de pancreas.

Paulesco heette het actieve bestanddeel van de pancreas : pankreïne. Banting en medewerkers heetten het : isletin. Macleod greep terug naar het in 1909 door J. de Meyer voorgestelde : insuline. En zo bleef het.

Het tot dan toe volkomen parallel verlopend laboratoriumwerk in Toronto en in Boekarest, met meer dan achttien maand tussenpoos, nam vanaf het ogenblik dat het tot grondslag dienende feit onweerlegbaar vastgesteld was, een andere wending. En hier treedt het tragische onderscheid tussen twee oorspronkelijke vorsers op een schrijnende wijze aan het daglicht.

Zowel de Canadezen als de Roemeen stelden vast dat de door hen met veel voorzorgen bereide pancreasextracten te toxisch en te prikkelend waren om, bij de mens, ingespoten te worden. Zaak was het 't actieve produkt te reinigen. Deze opdracht werd met goed resultaat te Toronto door J.B. Collip ter hand genomen, zodat op een tamelijk korte tijd een bruikbare insuline kon geprepareerd worden, ook op grote schaal. Het was het werk van enkele maanden want in december 1921 was de insuline klaar, en in februari 1922 verscheen het eerste artikel daarover in het *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* (10). Een lezing over het onderwerp werd door Banting en Best voor de Academy of Medicine te Toronto gehouden op 1 februari 1922 (11). Op het eind van 1923 was insuline in voldoende hoeveelheid beschikbaar om geleverd te worden voor algemene verkoop in de apoteken.

Hoe verliep het te Boekarest ?

We laten B. Dutescu en N. Marcu aan het woord. «Paulesco had been able to prepare a pancreas extract, called pancrein, which reduced or suppressed the blood sugar increase in pancreatectomized animals. Refusing the proposal of E.L. Scott of Columbia University N.Y. to put his discovery into practice in USA, Nic. Paulescu preferred to obtain a patent and to apply this discovery in his own country. However the patent entitled «Pancrein» and the method for its manufacture could not be actualized with the material and technical means he had at his

(10) Loc. cit. VII, 251-266.

(11) *Mavo Clinic Proceedings*, 1971, 46, 58.

disposal; this was to be done, independently of Paulecu, one and a half year later by Banting and Best who prepared insuline and were awarded the Nobel Prize for medicine and physiology» (12).

Het was voor Paulescu een pijnlijke ontkenning. Hij strandde voor hij zijn boot in de haven van de universele erkenning kon aanleggen en vastmaken.

**
*

In de Archives internationales de Physiologie 1921-1922, 85-100, die een huldenummer aan de Luikse fysioloog Léon Frédéricq behelzen, schreef N.C. Paulesco zijn huldebijdrage *Recherche sur le Rôle du Pancréas dans l'Assimilation nutritive*. Het artikel geeft het hoofdstuk over zijn pankreasonderzoek uit Paulescos groot handboek weer. Het kwam op de Archives toe op 21 juni 1921; de Canadezen waren toen precies één maand met hun onderzoek bezig.

Ter gelegenheid van de vijftigste verjaring van de insuline trok het de aandacht en vestigde het even de blikken op de Roemeense fysioloog, die te Boekarest op zijn eentje de insuline ontdekte. Alles laat vermoeden dat zulks niet in schitterende werkvoorwaarden zal geschied zijn (13).

In de Belgische Akademie voor Geneeskunde werd de ontdekking van de insuline met lezingen van een keur binnen- en buitenlandse geleerden herdacht op 24 april 1971. De Brusselse internist P. Bastenie memoreerde het werk en de verdienste van de Canadezen; hij vergat ook Nicolae C. Paulescu niet.

Het was een geschikte gelegenheid, en het was goed zo.

(12) Op cit. 14.

(13) De schaarse biografische gegevens waarover ik beschik, vermelden dat N.C. Paulesco te Boekarest als hoogleraar in de fysiologie in 1931 overleed. — **Institutul de Medicina si Farmacie**, Bucuresti 1986, 145.