



Proeven over transplantatie der schildklier

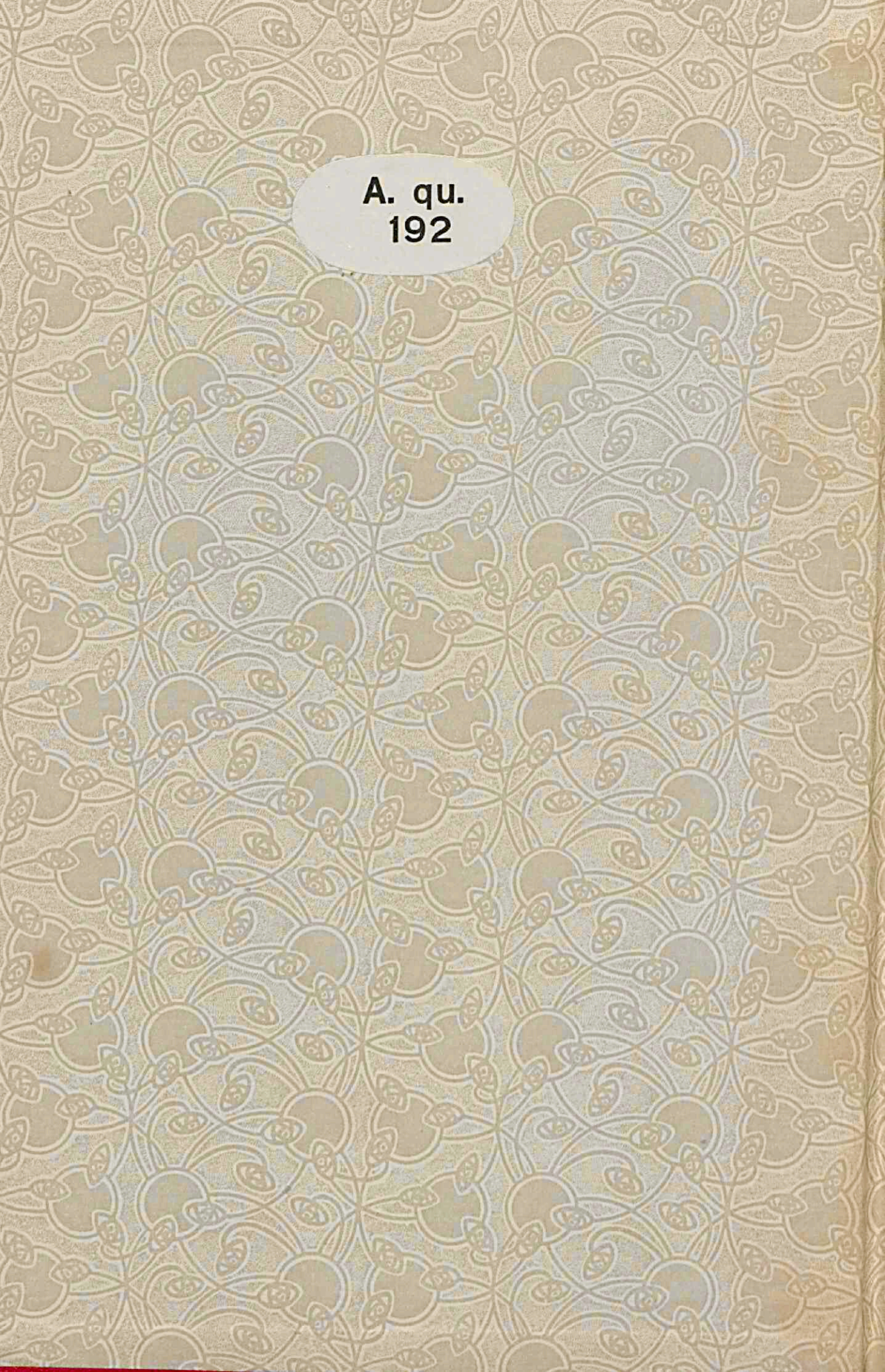
<https://hdl.handle.net/1874/256935>

N^o 192.

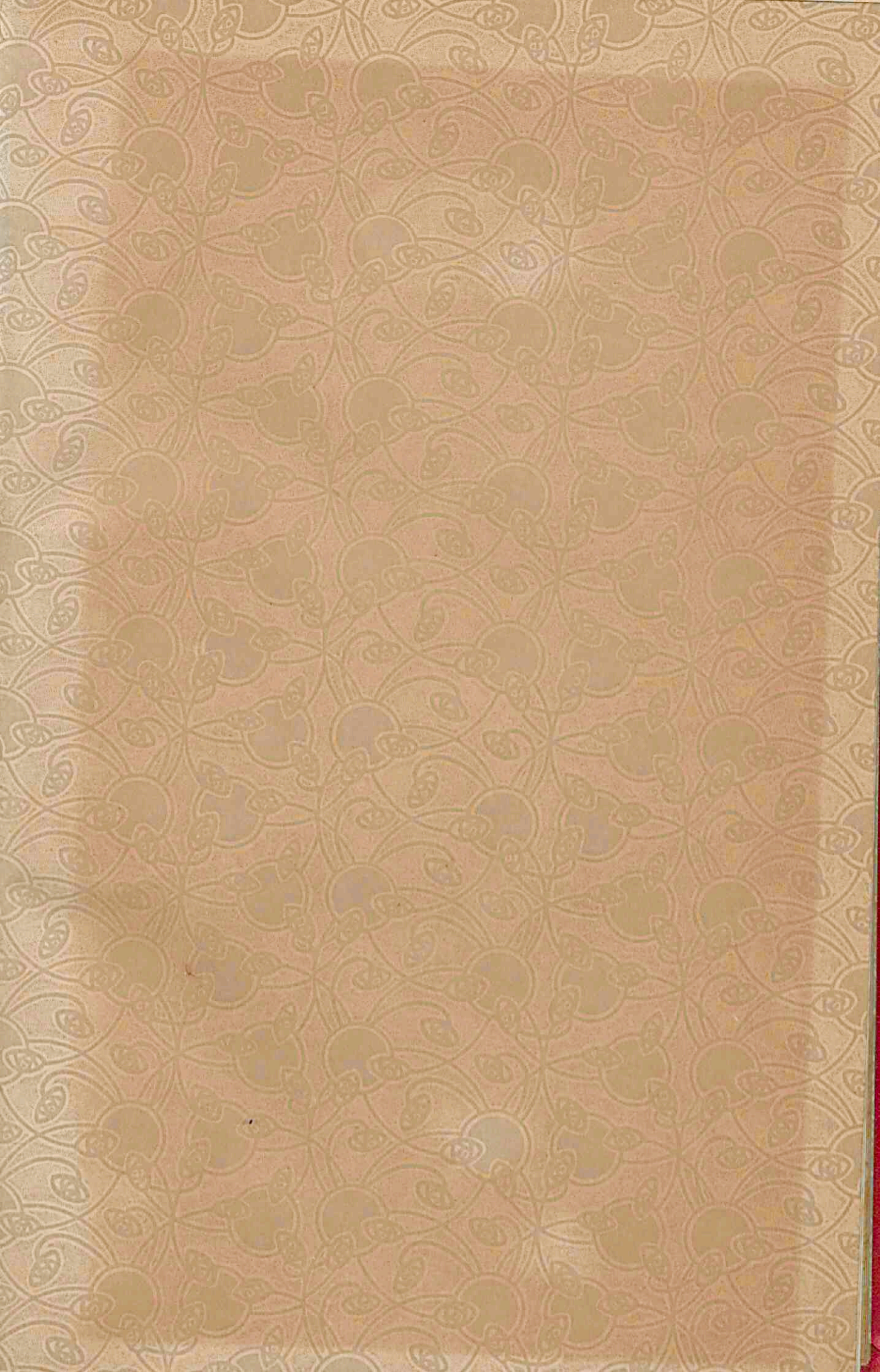
1911.

PROEVEN OVER TRANSPLAN-
TATIE DER SCHILDKLIER.

A. JANSEN.



A. qu.
192



UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK UTRECHT



3718 3997

PROCEVAN CYTA TRANSPLANTATA
DER SCHILKEIER

**PROEVEN OVER TRANSPLANTATIE
DER SCHILDKLIER.**

Proeven over transplantatie der schildklier

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD

VAN

Doctor in de Geneeskunde

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT

OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

DR. A. A. NIJLAND

Hoogleraar in de Faculteit der Wis- en Natuurkunde

VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT

TEGEN DE BEDENKINGEN VAN

DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE

TE VERDEDIGEN

op Dinsdag 17 October 1911 des namiddags te 4 uur

DOOR

ALBERT JANSEN

Arts

geboren te Harderwijk



P. DEN BOER

Senatus Veteranorum Typographus et Librorum Editor

UTRECHT — 1911

Proeven over transplantatie
der schildklier

PROEFSCHRIFT

Doctor in de Geneeskunde

DE GEEF VAN DER NEDERLANDSE

DR. A. A. WILAND

DE RECHTER DER GENEESKUNDE

TE AMSTERDAM

DE Druk van de Drukkerij van de Drukkerij van de Drukkerij

ALBERT JANSEN

Amst.

Gedrukt in Noord-Holland

E. DE BORN

Rechts-Verspreiden Typographische en Lithografische Bedrijf

Amst. 1881

Aan mijne Moeder.

Gaarne maak ik van de gelegenheid gebruik om U, Hooggeleerden LAMÉRIS, hooggeachten Promotor, dank te zeggen voor de hulpvaardigheid mij bij het voltooien van dit proefschrift betoond.

Dank ook aan U, Professoren en Lectoren der Medische faculteit voor het onderwijs dat ik van U mocht ontvangen.

Groote erkentelijkheid ben ik U verschuldigd, Hooggeachte HOEFNAGEL, voor de betoonde medewerking bij de uitvoering mijner proeven.

INHOUD.

1^{ste} AFDEELING.

HOOFDSTUK I	1
Algemeen en geschiedkundig overzicht.	
HOOFDSTUK II	16
Over Orgaanhonger en Correlatie.	
HOOFDSTUK III.	25
Inleiding tot de proefnemingen.	

2^{de} AFDEELING.

HOOFDSTUK I	36
Over de gevolgde Techniek.	
HOOFDSTUK II	42
Proeven over Orgaanhonger.	
HOOFDSTUK III.	52
Over de werking van extract der schildklier.	
HOOFDSTUK IV.	59
Over de werking van extract der hypophysis cerebri.	
HOOFDSTUK V	77
Over de werking van jodetum kalicum.	
HOOFDSTUK VI.	82
Samenvatting en gevolgtrekkingen.	
Tabel.	86
Overzicht der literatuur	88
STELLINGEN	93

AFDEELING I.

HOOFDSTUK I.

Algemeen en geschiedkundig overzicht.

Het is nog maar een vijfentwintigtal jaren geleden, dat omtrent de beteekenis van de schildklier voor het organisme zoo goed als niets met zekerheid bekend was en sommige onderzoekers geneigd waren deze klier zonder afvoerbuis te beschouwen als een orgaan dat, zoo het al niet rudimentair was, toch geenerlei belangrijke rol te vervullen had.

De onbekendheid met de functie bracht velen er toe zich de wonderlijkste voorstellingen te vormen; volgens sommigen had ze eene reguleerende werking op den toevoer van bloed naar de hersenen, volgens anderen werkte ze als slaaporgaan door gedurende den slaap een deel van het bloed in zich op te nemen, weer anderen hielden de klier alleen kosmetisch van belang voor de rondingen aan den hals.

Wanneer we afzien van het aanhalen van andere theorieën, dan is toch duidelijk, dat de kennis van de physiologie der glandula thyreoidea nog in haar jongste stadium van ontwikkeling verkeerde en dat nog vele jaren van nauwkeurig onderzoek moesten verlopen voor eenig inzicht verkregen was.

De eerste stoot tot dit onderzoek werd gegeven door de

behoefden der operatieve chirurgie. Deze plaatste zich hoe langer hoe meer op den voorgrond en kon bij de uitbreiding van haar arbeidsveld zich alleen dan rustig verder ontwikkelen, wanneer de vorderingen der physiologie met haar gelijken tred hielden. Juist met het oog op de chirurgische behandeling van aandoeningen van de schildklier eischten meerdere problemen dringend opheldering. Tot goed begrip hiervan zal het noodig zijn in het kort iets mee te deelen omtrent de geschiedenis van de operatieve behandeling van de struma.

Niet ten onrechte gold in de jaren vóór 1885 de operatie van eene krop, voor een bijzonder gevaarlijk ingrijpen. Wanneer we weten dat nog in onzen tijd de strumectomie behoort tot de technisch meest moeilijke operaties dan kan het ons geene verwondering baren, dat in den vóór-antiseptischen tijd toen de oorzaken van enkele gevreesde complicaties nog in een geheimzinnig duister waren gehuld, de chirurgen met groote bezwaren hadden te kampen.

Heftige bloedingen waren bij den grooten vaatrijkdom van het orgaan geenszins eene zeldzaamheid en gevreesde nabloedingen stoorden vaak het wondverloop.

Daar de operatie in de jaren tusschen 1860 en 1880 in den regel bestond in eene totale exstirpatie der struma, is het te begrijpen, dat ook bij ervaren chirurgen het uiterst gemakkelijk kwam tot toevallige verwondingen. In 't bijzonder kwam doorsnijding der nervi recurrentes herhaaldelijk voor.

Volgens JANKOWSKI (1) ontstond bij 620 strumectomieën uit de jaren vóór 1885 14 maal eene recurrensverlamming, een getal, buitengewoon hoog als men het vergelijkt bij de cijfers der latere jaren.

Een ander gevaar was gelegen in de kans op infectie. Hoewel niet ontkend mag worden dat de invoering der

antiseptische wondbehandeling groote verbetering bracht in het wondverloop, was toch het infectiegevaar in dezen tijd nog zoo groot, dat zeer zeker een belangrijk aandeel in de mortaliteit na strumectomie aan septische toestanden na de operatie moet worden toegeschreven.

Dat deze mortaliteit belangrijk was, moge blijken uit enkele statistische gegevens:

NAUMANN (2) berekent een sterftcijfer van 31 % over 54 strumectomieën vóór 1850 uitgevoerd, een cijfer van 20 % over 154 gevallen vóór 1876, en eene mortaliteit van 12 % over 405 operaties vóór 1885.

Volgens WÜLFER (3) bedroeg het sterftcijfer bij de exstirpatie van goed-aardige strumae in de jaren 1851—1876 niet minder dan 20,3 %.

Voor al KOCHER en BILLROTH zijn het geweest, die met 't oog op de ongunstige resultaten de operatiemethode hebben verbeterd en men meende reeds dat het vraagstuk der techniek opgelost was, toen van verschillende zijden gewezen werd op een tweetal ziekten, die na strumectomie optreden kunnen: tetanie en chronische cachexie.

Hoewel de tetanie als postoperatieve complicatie na strumectomie reeds lang voorheen beschreven was, trok zij toch pas de algemeene belangstelling, toen met de vermeerdering van het aantal totale kropexstirpaties ook 't aantal waargenomen gevallen toenam.

WEISS (4) beschreef in 1883 een twaalfstal waarnemingen uit de kliniek van BILLROTH betreffende patienten, bij wie totale strumectomie was verricht en na de operatie tetanie optrad met lichtere of zwaardere aanvallen.

Ook uit andere klinieken kwamen berichten hieromtrent en in 't geheel werden een veertigtal gevallen beschreven.

Meestal volgde de dood en werd bij de sectie geenerlei oorzaak daarvoor gevonden. Het meest voor de hand lag het wel, een verband aan te nemen tusschen het wegvallen der schildklierfunctie en de daarna optredende tetanie maar volmaakt duister was de aard van dit verband waar de tetanie in het eene geval wel, in andere niet optrad.

Wat betreft de chronische cachexie na strumectomie heeft KOCHER (5) reeds in 1874 een geval medegedeeld van eene patiente, bij wie totale verwijdering der schildklier was verricht en daarna eene stoornis optrad in de algemeene toestand welke veel geleek op cretinismus. In het jaar 1882 maakte REVERDIN op eene bijeenkomst van chirurgen te Genève melding van 2 dergelijke gevallen. Groote belangstelling evenwel wekten deze publicaties vooralsnog niet en het optreden van cachexie na kropexstirpatie werd voor iets bijkomstigs gehouden.

Op het chirurgencongres te Berlijn in 1883 kon KOCHER meedeelen, dat een nauwkeurig onderzoek van achttien geopereerde patienten aan het licht bracht, dat bij alle patienten, bij wie de schildklier totaal geëxstirpeerd was, in meerdere of mindere mate na de operatie stoornissen optraden, welke bij jonge personen groote overeenkomst met cretinismus vertoonden en welke toestand hij derhalve bestempelde met den naam van cachexia strumipriva.

REVERDIN (6) vond in deze mededeeling aanleiding ook zijne geopereerde patienten aan een naonderzoek te onderwerpen en kwam tot hetzelfde resultaat; bij alle patienten bij wie de schildklier totaal geëxstirpeerd was, traden dergelijke afwijkingen op.

KOCHER zocht de oorzaak dezer complicaties in onvoldoenden zuurstoftoevoer tengevolge van atrophie der trachea door onderbinding der haar voedende schildklierarteriën. BAUMGÄRTNER dacht aan onvoldoende glottisverwijding door innervatiestoornissen; ook MIKULICZ en anderen schreven de cachexie toe aan zenuwverwondingen.

REVERDIN zelf zag in de schildklier den zetel van een vasomotorisch centrum en beschouwt dus vasomotorische stoornissen als de oorzaak van de cachexie.

BRUNS (7) wijst er op, dat hij de eerste was onder de chirurgen, die de oorzaak zocht in het feit, dat de schildklier van groot belang is voor het leven en totale strumectomie dus beteekent een wegvallen van noodige functies. Ook KOCHER en met hem anderen kwamen later tot deze meening en KOCHER spreekt zijne nieuwe opvatting van het vraagstuk uit op de bijeenkomst der British Medical Association (8), in 1887, daarbij opmerkende, dat de naam cachexia strumipriva dient veranderd te worden in cachexia thyreopriva.

Een krachtige steun voor deze nieuwere beschouwing werd verkregen toen bleek, dat het mogelijk was de postoperatieve cachexie te ontgaan door de operatiemethode zoodanig te wijzigen dat de klier niet in zijn geheel werd verwijderd.

VON MIKULICZ gaf eene nieuwe methode aan, welke daarin bestond, dat het deel der schildklier, hetwelk grenst aan de, achter de klier verloopende, zenuwen, gespaard bleef. Niet alleen werd op deze wijze bereikt, dat functioneerend klierweefsel behouden bleef maar ook waren de gevaren voor zenuw- of vaatverwonding aldus tot een minimum beperkt. Dezelfde voordeelen bood de methode door SOCIN aangeduid, n.l. de sub-capsulaire exstirpatie (ook wel enucleatie genoemd). Ook KOCHER opereerde voortaan sub-capsulair en zag toe dat aan de voorzijde van trachea en zenuwstammen een laagje strumaweefsel gespaard bleef.

Terwijl aldus de praktische chirurgie onzeker tastend, er toe kwam de belangrijke rol te leeren kennen, die de glandula thyreoidea in het organisme speelt en zij middelen beraamde om te gemoet te komen aan de nadeelige

gevolgen, die de operatieve verwijdering kan hebben, heeft het daarnaast niet aan doelbewuste pogingen ontbroken, langs experimenteelen weg hetzelfde doel te bereiken.

Onder de methoden van onderzoek, door welke men tot meerdere kennis van de functie van organen kan komen, moet in de eerste plaats proefneming op dieren genoemd worden.

Toen dan ook in de jaren tusschen 1880 en 1890 de schildklier zich in eene levendige belangstelling mocht verheugen, werden talrijke dierproeven genomen, meeren-deels bestaande in exstirpatie der klier en bestudeering van de daarna optredende verschijnselen.

Het is de verdienste van SCHIFF eene nieuwe wijze van proefnemen te hebben aangegeven. Door de mededeelingen van REVERDIN en KOCHER in 1883 kwam bij hem de gedachte op, of 't misschien mogelijk zoude zijn, de verschijnselen na thyreoidectomie bij dieren te voorkomen door het orgaan over te brengen naar eene andere plaats in het lichaam. Waarschijnlijk was het geenszins, dat een parenchymateus orgaan als de schildklier opnieuw zou kunnen ingroeien, integendeel, het spoedig optreden van post-mortale veranderingen zou eerder het afsterven der verplante klier doen verwachten. SCHIFF beproefde het toch. De schildklieren van groote honden transplanteerde hij in de buikholte van kleine honden en na eenigen tijd nam hij bij de laatsten de eigen schildklier weg. Het resultaat was niet bemoedigend; de meeste dieren stierven kort na het ingrijpen aan peritonitis en bij de overigen bleek het kliertje bij later onderzoek verdwenen, zoodat SCHIFF tot de overtuiging kwam, dat de verplante schild-

klier niet opnieuw ingroeit, maar hoogstens als colloïdepôt in de behoefte van het dier tijdelijk voorziet om daarna geresorbeerd te worden. Wat SCHIFF bij zijne proefdieren uitvoerde was eene homoiotransplantatie, eene overplanting der schildklier van een dier in een ander derzelfde soort, niet eene autotransplantatie, waaronder men verstaat het overplanten der klier bij eenzelfde individu.

De reden, waarom SCHIFF de eerste methode koos, ligt voor de hand. Immers in de gevallen van cachexia strumipriva bij menschen, waarbij de transplantatie verbetering zou moeten brengen, was men ook aangewezen op schildklierweefsel van een ander individu.

Evenmin als SCHIFF, bereikten CARLE (9) en DROBNICK (10), die beide in 1889 hunne proeven namen, belangrijke uitkomsten; zij kwamen tot de conclusie, dat de, in de buikholte bij honden overgeplante schildklier, niet in staat is den dood van het dier te verhinderen bij de later volgende totale verwijdering der eigen klier.

Een ander onderzoeker, FERRETTI (11) zag, ondanks transplantatie der klier steeds cachexia thyreopriva bij zijne honden optreden.

Na al deze min of meer mislukte pogingen is het Von EISELSBERG (12) geweest, die door zijne proeven bij katten, de belangstelling in het vraagstuk deed herleven.

Bij een vijftal dieren werd de helft der glandula thyreoidea in den buikwand tusschen fascia transversalis en peritoneum overgeplant en na eene maand de overgebleven helft der klier verwijderd. Hierbij traden geene verschijnselen van tetanie op, die evenwel onmiddellijk zich openbaarden toen twee maanden later de getransplanteerde klier werd weggenomen. Op grond hiervan nam Von EISELSBERG aan, dat de verplante klier ook werkelijk functioneerde. De

tetanie namelijk werd in dezen tijd geacht een gevolg te zijn van een tekort aan schildklierfunctie en naar het al of niet optreden er van beoordeelde men het gelukken der schildkliertransplantatie. Nu wij weten, dat de exstirpatie der glandula thyreoidea op zich zelf geen tetanie geeft maar dat deze ziekte veroorzaakt wordt door de verwijdering van de, in vele gevallen nauw met de schildklier samenhangende, epitheellichaampjes, zijn we in staat de waarde dezer proeven juister te schatten. Bij de overplanting der halve glandula thyreoidea zijn zeer zeker ook epitheellichaampjes medegenomen en het uitblijven der tetanie bij de later volgende totale exstirpatie der eigen klier kan volkomen verklaard worden door aan te nemen, dat deze lichaampjes op hunne nieuwe plaats ingegroeid waren en daar ook functioneerden. Dat later, wanneer de overgeplante klier werd weggenomen, verschijnselen van tetanie zich openbaarden, is aldus ook begrijpelijk. Toch zijn deze proeven van groot belang, omdat VON EISELSBERG door een nauwkeurig histologisch onderzoek kon aantoonen dat de verplante schildklier niet, zooals SCHIFF meende als colloïddepôt tijdelijk in de behoefte van het dier voorziet maar dat zij ook werkelijk ingroeit en zich verder ontwikkelt. Ook waren deze eerste positieve gevolgen voor andere onderzoekers aanleiding, het onderwerp opnieuw ter hand te nemen en weldra verschenen van verschillende zijden mededeelingen, welke de waarnemingen van VON EISELSBERG bevestigden.

Terwijl we slechts even willen noemen de experimenten van DE DOMINICIS, (13) CANIZZARO, (14) PANTALEONE, (15) moeten we iets langer stilstaan bij de belangrijke resultaten, welke CRISTIANI verkreeg. CRISTIANI (16) (17) nam autotransplantatieproeven der schildklier bij ratten en wel

zóó, dat de kliertjes totaal werden geëxstirpeerd en geheel of gedeeltelijk in de buikholte werden overgebracht. Wanneer hij later deze kliertjes opzocht, vond hij ze gewoonlijk rijk gevasculariseerd van uit de omgeving.

Zijn methodisch onderzoek strekte zich uit over praeparaten van 18 uren tot 2 jaren toe en bracht tal van bijzonderheden aan het licht, omtrent de wijze van ontwikkeling der getransplanteerde organen, zooals die later door andere schrijvers o. a. ENDERLEN en SULTAN opnieuw zijn medegedeeld.

Dat het mogelijk is ook op den duur goede resultaten te verkrijgen, bewijst wel CRISTIANI's ervaring bij eene rat, die 2 jaren na de transplantatie aan pneumonie stierf en in de buikholte een fraai ontwikkeld schildkliertje bleek te herbergen, geheel bestaande uit normaal thyreoïdeweefsel.

ENDERLEN (18) en SULTAN (19) zijn het geweest, die op grond van een uitgebreid microscopisch onderzoek, ons hebben geleerd, hoe de verplante schildklier ingroeit en zich ontwikkelt.

ENDERLEN bracht bij honden en katten langs den weg der autotransplantatie, de glandula thyreoidea over in de peritoneaalholte of in den buikwand tusschen de fascia transversalis en het peritoneum. Door de dieren op verschillende tijden te dooden, kwam hij in het bezit van kliertjes van zeer verschillende ontwikkeling en vond hij, dat kort na de overplanting alleen eene smalle randzône van de klier behouden blijft, terwijl het centrum necrotisch wordt en door ingroeiend jong bindweefsel wordt vervangen. In opeenvolgende praeparaten kon hij waarnemen, dat deze randzône van follikels breeder en dat door nieuwvorming van follikels de hoeveelheid klierweefsel grooter werd.

Deze proliferatie van het klierepithelium is zeer duidelijk waar te nemen in enkele fraaie afbeeldingen van praeparaten, welke CRISTIANI (20) in eene zijner latere publicatiën heeft gegeven. Door woekering van het follikel-

epithelium groeit op eene bepaalde plaats een celstrengetje in de omgeving uit en weldra ziet men hoe in dit celhoopje eene centrale holte optreedt: het lumen van eene nieuwe follikel, welke na eenigen tijd door tusschen-groeiend bindweefsel van de moederfollikel wordt afgesnoerd.

Toen het dus boven allen twijfel verheven was, dat de overplanting der schildklier bij dieren onder de huid, onder de spierlagen van den buikwand of intraperitoneaal met goed gevolg is uit te voeren, zij het dan ook, dat van de oorspronkelijke klier slechts een klein gedeelte behouden blijft, werd door verschillende onderzoekers er naar gestreefd de resultaten nog beter te doen zijn, door te zoeken naar plaatsen in het lichaam, welke voor de getransplanteerde klier de gunstigste waren.

PAYR (21) meende een' geschikten bodem gevonden te hebben in de milt. Bij jonge honden, katten, konijnen, cavia's werd de schildklier geëxstirpeerd en bij hetzelfde dier in de milt overgebracht, vervolgens door eene zorgvuldige hechting der miltwond de bloeding gestelpt. Het microscopisch onderzoek der verplante klier bracht nu aan het licht, dat het necrotische centrum vaak bijzonder klein was, dat er, behalve eene randzône, zooals SULTAN en ENDERLEN die beschreven, in zijne praeparaten nog eene tweede laag van klierweefsel binnen deze periphere zône was te vinden, welke kort na de operatie degeneratie-verschijnselen vertoonde, maar die zich toch na 3 à 4 dagen begon te herstellen en zoo de hoeveelheid behouden gebleven klierweefsel niet onaanzienlijk vermeerderde.

Onder leiding van KOCHER ondernam SERMANN (22) (23) opnieuw overplantingen in het beenmerg en koos daarvoor de metaphyse van lange pijpbeenderen. De resultaten waren zeer goede; evenals in de milt, scheen de rijke vascularisatie aan het verplante kliertje ten goede te komen.

CARRARO (24) evenwel, kon de waarnemingen van PAYR en KOCHER geenszins bevestigen, toen hij experimenteel naging, waar de schildklier het beste ingroeide, in de milt, de lever, de buikholte, het beenmerg of onder de huid.

Hij vond dat noch de milt, noch het beenmerg bijzondere voordeelen boden en raadt de subcutane methode als de beste en de eenvoudigste aan.

Wanneer we ons nu ten slotte afvragen of deze talrijke onderzoekingen reeds geleid hebben tot het doel, waarmede ze oorspronkelijk door SCHIFF begonnen werden, dan moeten we helaas bekennen, dat het daar nog ver vandaan is. Telkens weer is er getracht, in gevallen van postoperatieve cachexie en cretinismus, den toestand te verbeteren door

transplantatie van schildklierweefsel maar steeds is het bij een tijdelijk succes gebleven.

Uit den aard der zaak was men aangewezen op 't gebruik van schildkliermateriaal van een ander individu en in den regel stond niet dan veranderd klierweefsel van eene struma ten dienste. Deze omstandigheden waren zeer zeker op het resultaat van invloed en steunende op de ervaring van CRISTIANI en KUMMER (25) moeten we wel degelijk aannemen dat de autotransplantatie ook bij den mensch op den duur goed gevolg kan hebben.

Het geval van CRISTIANI en KUMMER betrof eene vrouw, bij wie strumectomie uitgevoerd werd en gevreesd werd, dat te weinig van de klier in situ gebleven was. Daarom werd van het geëxstirpeerde stuk een klein gedeelte onder de huid op het acromion overgebracht en wel met het gevolg, dat na 3 jaren dit getransplanteerde gedeelte belangrijk gegroeid teruggevonden werd. Ook bij microscopisch onderzoek werd de aanwezigheid van normaal thyreoïdeawefsel aangetoond.

Bij de overplanting der schildklier kan men verschillende wegen inslaan, door de over te planten klier van het dier zelf, van een dier derzelfde soort, of van een dier van eene andere soort te nemen en dus eene auto-, homoio-, of heterotransplantatie uitvoeren.

Omtrent de heterotransplantatie is men het tegenwoordig wel algemeen eens, dat zij niet in staat is, positieve uitkomsten te geven. Onder degenen, die haar beproefd hebben, noem ik RIBBERT (26). Deze onderzoeker plantte schildklierweefsel van ratten, cavia's en honden bij konijnen over, maar zag de klier steeds te gronde gaan.

Anders is het gesteld met de homoiotransplantatie. Hierbij moeten we wel onderscheid maken tusschen de vrije overplanting van het orgaan en de overplanting door vaattransplantatie. Alle onderzoekers, die zich bezig ge-

houden hebben met deze laatste methode, waaronder we noemen BORST en ENDERLEN (27), STICH en MAKKAS (28), zijn het er over eens, dat hierbij zoowel de hetero- als de homoiotransplantatie steeds mislukte; na zeer korten tijd was de geheele klier, ondanks uitstekend geslaagde vaatverbinding, te gronde gegaan.

De vrije overplanting evenwel der schildklier kan bij dieren wel degelijk gelukken en zoo wijst bijv. ENDERLEN (18) er op, dat de ervaring hem leerde, dat het onverschillig is voor de uitkomst of men bij een dier de eigen schildklier of de klier van een dier derzelfde soort overplant.

Om nog een paar andere voorbeelden te noemen, wijs ik op VON EISELSBERG en KOCHER.

VON EISELSBERG (6) heeft bij eene kat de schildklier ingeplant van een embryo eener andere kat en later door microscopisch onderzoek behouden schildklierweefsel geconstateerd.

KOCHER (22) voerde langs den weg der homoiotransplantatie schildklieroverplanting in het beenmerg uit met gunstig gevolg.

Waar dus deze wijze van transplanteeren wel schijnt te gelukken bij dieren, is het opvallend dat bij menschen tot nog toe het succes is uitgebleven. Eene verklaring te geven van dit feit is niet gemakkelijk. Terwijl de minder goede resultaten bij menschen voor een deel verklaard zouden kunnen worden door de omstandigheid, dat in den regel gedeelten van strumae, dus van abnormaal klierweefsel werden verplant, moeten we toch ook er aan denken, dat wellicht bij den mensch meer dan bij het dier individuele verschillen bestaan en daardoor de overplanting van het eene individu op het andere niet gelukt.

Van meer belang dan de hetero- en de homoiotransplantatie, is de autotransplantatie. Zij verdient de voorkeur zoowel wat de resultaten kort na de operatie als op den duur betreft. Immers, wanneer PAYR (21) mededeelt, dat hij 271 dagen na de operatie het verplante kliertje

goed ontwikkeld terugvond en CRISTIANI zelfs 3—5 jaar na de overplanting eene uitstekend ingegroeide schildklier kon aantonen, mogen we wel zeggen dat ten minste bij dieren deze transplantatie met blijvend succes mogelijk is.

Vele ervaringen bij menschen heeft men op dit gebied niet, maar de waarneming van CRISTIANI en KUMMER (25), hiervoor vermeld, duidt er wel op, dat ook bij den mensch deze wijze van overplanten kans van slagen biedt.

Bij het naslaan van de uitgebreide litteratuur over het onderwerp, blijkt, dat niet allen, welke zich met de auto-transplantatie der schildklier bezighielden, zoo goede uitkomsten verkregen als CRISTIANI en PAYR; integendeel dat velen in hunne verwachtingen werden teleurgesteld.

Met het oog hierop is het van belang na te gaan welke factoren het succes der transplantatie kunnen beperken of teniet doen.

In de eerste plaats is 't noodig, dat het ingroeien der klier niet belemmerd worde, door het optreden van ontstekingsprocessen, dat dus alle voorzorgen der aseptiek worden in acht genomen. VON EISELSBERG (12) wees er in 1892 reeds op, hoezeer de aseptische wondbehandeling hier de voorkeur verdiende boven de antiseptische. Afgezien van het feit dat 't gebruik der antiseptica geenszins een ongestoord wondverloop waarborgde, kon de aanraking met deze vloeistoffen voor een zoo teer orgaan als de schildklier niet onschadelijk zijn. Vooral waar het bij het ingroeien en de verdere ontwikkeling der verplante klier juist op de periphere lagen der klier aankomt, moet elke schadelijke invloed van buiten zorgvuldig gemeden worden. Daarom moet ook de tijd, welke verloopt tusschen de verwijdering en het inplanten van het orgaan kort zijn, bijv. niet langer dan de door VON EISELSBERG daarvoor aange-

geven 10 seconden. Immers op deze wijze wordt uitdrooging en afkoeling der klier zooveel mogelijk voorkomen.

Op eenen anderen belangrijken factor heeft CRISTIANI (16) opmerkzaam gemaakt. CRISTIANI zag zijne transplantaties bij dieren veel gunstiger verlopen, wanneer hij de over te planten deelen zoo klein of liever zoo dun mogelijk nam.

Wanneer we bedenken, dat de voeding van het getransplanteerde deel gedurende den eersten tijd door lymfhe-circulatie geschiedt en dat door een dun schijfje veel spoediger eene vochtstrooming zal tot stand komen dan door een grooter deel, verbaast ons dit resultaat niet.

De periphere zône van klierweefsel, welke na de operatie behouden blijft, omvatte bij deze transplantatiemethode veel meer lagen van follikels en in verband daarmede was de centrale necrose gering.

CRISTIANI is van meening dat juist deze geringe necrose verklaart, waarom zijne verplante klieren ook op den duur behouden bleven. Immers het te gronde gegane klierweefsel wordt na eenigen tijd vervangen door bindweefsel, dat bij zijne latere samentrekking noodzakelijk den groei van het klier-epithelium belemmert en dit misschien tot atrophie brengt.

Voor de techniek is het ten slotte nog van gewicht, dat elke bloeding vermeden wordt, omdat ophooping van bloed om de getransplanteerde klier aanleiding geeft tot de vorming van pathologisch bindweefsel, dat in staat is de voeding der klier nadeelig te beïnvloeden. CARRARO (24) bewees dit door het experiment. Bij een en hetzelfde dier voerde hij twee transplantaties uit en veroorzaakte bij eene van deze eene kleine bloeding door een bloedvat aan te snijden. Merkwaardigerwijs vond hij bij dit kliertje de necrotische centrale zône veel uitgebreider dan bij het overigens gelijkelijk behandelde andere kliertje.

Het belang van deze en dergelijke proefnemingen ligt voor de hand. Wanneer toch, door voortgezet onderzoek, meer en meer ervaring zal verkregen zijn omtrent de voorwaarden, waaraan de autotransplantatie der schildklier moet voldoen om te slagen, dan zal zeer zeker ook de techniek der homoiotransplantatie daarmee gebaat zijn.

HOOFDSTUK II.

Over Orgaanhonger en Correlatie.

Wanneer men zich afvraagt, op welke wijze de verplante schildklier op zijne nieuwe plaats ingroeit, dan komt men er onwillekeurig toe, eene belangrijke rol toe te kennen aan het feit, dat de schildklier onmisbaar voor het leven is.

Door de hoogst belangrijke functies, welke ze heeft te vervullen met het oog op de ontwikkeling, de stofwisseling, de voortplanting enz., kan 't wel niet anders of hare uitschakeling uit de circulatie moet eene wijziging in de samenstelling der weefselvochten tengevolge hebben, welke vermoedelijk zal aanzetten tot snelle vascularisatie der verplante klier.

Door CRISTIANI en na hem door enkele andere onderzoekers is er de aandacht op gevestigd, dat men werkelijk door proeven op dieren kan aantoonen dat de verplante schildklier zich gunstiger ontwikkelt naarmate de behoefte van het dier aan de schildklierfunctie grooter is. Omdat ook mijne proeven zich in deze richting bewegen, wil ik hierbij iets langer stilstaan.

CRISTIANI (29) voerde transplantaties uit bij eene serie van 7 jonge ratten, uit één nest. Bij N^o 1 en N^o 2 werd in elk oor een stukje der glandula thyreoidea overgebracht, nadat de klier aan den hals gedeeltelijk geëxstirpeerd was, bij N^o 3 gebeurde hetzelfde terwijl een grooter deel der

schildklier was weggenomen en bij Nos 5, 6 en 7 terwijl de glandula thyreoidea verder geheel intact werd gelaten.

Ongeveer 3 maanden later werd bij deze dieren histologisch het resultaat nagegaan en bleek, dat bij de eerste twee dieren de transplantaties uitstekend gelukt waren. De overgeplante kliertjes waren ongeveer van dezelfde grootte als voor 3 maanden en ruim gevasculariseerd. Bij de derde rat was de klier hypertrophisch, vele malen grooter dan op het oogenblik der transplantatie en groote bloedvaten zorgden voor hare voeding. Bij de 3 laatste dieren evenwel waren de kliertjes atrophisch en ternauwernood zichtbaar.

CRISTIANI vat dit merkwaardig resultaat aldus samen: Bij de verplanting van eene zekere hoeveelheid schildklierweefsel behoudt dit zijne normale afmetingen als de hoeveelheid van te voren geëxstirpeerd weefsel er aan evenredig is; is de hoeveelheid overgeplant weefsel geringer dan het geëxstirpeerde dan wordt het hypertrophisch en transplanteert men zonder exstirpatie dan krijgt men atrophie van het overgeplante stukje. Verder zegt hij:

Voor goede ontwikkeling van het overgeplante deel is het noodig, dat het organisme behoefte heeft aan de schildklierfunctie; de ontwikkeling is evenredig aan die behoefte.

Hij kon zijne conclusies met des te meer overtuiging aldus uitspreken omdat andere proeven, eenige jaren vroeger genomen, ongeveer hetzelfde geleerd hadden. (30)

Bij zeer verschillende zoogdieren werden transplantaties verricht van kleine stukjes der glandula thyreoidea en bij deze dieren opmerkelijke verschillen waargenomen. Terwijl bij konijnen en cavia's de stukjes langzaam ingroeiden en de middenste deelen bijna steeds afstierven, werd bij jonge ratten zoo goed als nooit necrose gezien en groeiden de deelen snel in. De ontwikkeling der kliertjes was bij katten

uitstekend, bij jonge exemplaren traden haast nooit necrotische centra op, bij oudere dieren nog al vaak. Bij de kat vond CRISTIANI na 3 à 4 dagen de klier reeds in denzelfden toestand van regeneratie als bij 't konijn na 10 dagen. Bij wezeltjes was na 3 maanden het kliertje buitengewoon goed ontwikkeld, met groote bloedvaten voorzien en bestond sterke nieuwvorming van klierweefsel, zoodat 't geheel leek op een embryonaal orgaan. CRISTIANI spreekt de meening uit, dat de opvallend veel betere ontwikkeling van de getransplanteerde klier bij de jongere dieren en bij degene, die tot de vleescheters behooren, hare oorzaak vindt in de meerdere behoefte aan de schildklierfunctie van deze dieren.

Eenige jaren nadat CRISTIANI zijne bevindingen had gepubliceerd, heeft SALZER opnieuw het onderwerp ter hand genomen en bij konijnen de proeven herhaald. SALZER (81) verrichtte bij eene serie van dieren exstirpatie van de helft der glandula thyreoidea met overplanting van deze helft in den buikwand en bij eene tweede groep totale exstirpatie der klier eveneens met overplanting van één lobus. Het bleek, dat de verschillen bij deze twee reeksen van proefdieren niet twijfelachtig waren. Reeds macroscopisch was bij de sectie waar te nemen, dat bij de thyreooprive groep de getransplanteerde kliertjes donkerrood gekleurd en met 2—4 flinke bloedvaatjes voorzien waren; bij de andere groep daarentegen zag men bleekroode kliertjes, ietwat geel gekleurd, met 1 à 2 teere vaatjes. Ook bij microscopisch onderzoek bleek de klier veel beter ontwikkeld bij de thyreoidlooze dieren dan bij die, welke nog in het bezit waren van de helft hunner schildklier.

SALZER komt tot 't besluit, dat de afwezigheid van verder thyreoideaweefsel de ingroeijing van het overgeplante deel begunstigt en duidt dezen bevorderenden invloed

aan met het woord „orgaanhonger”. Deze orgaanhonger is noodig, opdat de getransplanteerde klier ook op den duur blijft bestaan, immers hij waarborgt de functie van het nieuw ingegroeide orgaan en met de functie als gevolg daarvan de assimilatie, de stofwisseling, den groei.

Het spreekt wel van zelf, dat 't woord „orgaanhonger” algemeene beteekenis heeft en óók bij de transplantatie van andere organen moet men met dit begrip rekening houden.

Juist in den lateren tijd blijkt dit telkens en ik wil in dit verband wijzen op de interessante waarnemingen van MEYNS (32), die bij *Rana fusca* en *Rana esculenta* overplanting der testikels uitvoerde, gedeeltelijk bij gecastreerde dieren, gedeeltelijk bij normale kikvorschen. Het resultaat was, dat alle autotransplantaties bij gecastreerde dieren gunstig, daarentegen de overplantingen bij normale dieren slecht verliepen.

MEYNS spreekt wel niet van orgaanhonger, maar omschrijft dit begrip toch als hij zegt: „Vielleicht mag dafür der Umstand von Einfluss gewesen sein, dass die Tiere im Besitze ihrer Keimdrüsen geblieben waren, welcher das Anheilen weiterer Hodensubstanz als eines überflüssigen Fremdkörpers nicht zuließ.” Ook CROWE, CUSHING en HOMANS (33), die bij honden hypophysistransplantaties uitvoerden, erkennen de groote beteekenis van den orgaanhonger, waar zij op den voorgrond plaatsen „the fundamental principle, that a preliminary physiological deficit is a factor essential to the succes of glandular transplantation.”

CAMUS (34) heeft een onderzoek ingesteld bij konijnen omtrent de transplantatie der glandulae parathyreoideae. Bij eene groep van dieren extirpeerde hij van te voren de twee buitenste epitheellichaampjes. Of nu bij deze dieren met orgaanhonger de overgeplante glandulae op eene andere wijze ingroeiden en zich ontwikkelden dan bij degene, die nog in het bezit waren van alle epitheellichaampjes, kon CAMUS niet constateeren, aangezien alle overgeplante deelen na korten tijd te gronde gingen.

Ten opzichte van andere organen dan de schildklier dienen de proeven in deze richting dus nog voortgezet te worden, opdat de uitspraak van CRISTIANI, „de behoefte aan de functie regelt de ingroeijing van een getransplanteerd orgaan”, algemeen geldend mag heeten.

Bij de bespreking van den invloed, dien de behoefte van het organisme aan de functie der klier heeft, is deze behoefte uitsluitend afhankelijk gesteld van de totale hoeveelheid schildklierweefsel, welke op een bepaald oogenblik functionneert. Dit nu is niet geheel juist. Er is nog een andere factor, welke waarschijnlijk in staat is deze behoefte

te wijzigen. Deze is gelegen in de correlatie tusschen de glandula thyreoidea en de andere klieren met interne secretie.

De onderzoekingen der latere jaren hebben ten duidelijkste aan het licht gebracht, dat we ons deze klieren moeten denken als een systeem van organen, welke onderling zóó nauw samenhangen, dat het niet wel mogelijk is zich bij de studie van een hunner te bepalen, zonder daarbij ook andere in de beschouwing op te nemen.

Deze samenhang der intern secernerende klieren kan volgens EPPINGER, FALTA en RUDINGER (35) eene verschillende zijn. Sommige klieren zijn elkaars antagonisten, andere hebben meer gelijke functies. Tot deze laatste schijnen de schildklier en de hypophysis te behooren. Terwijl het mij te ver zou voeren nader op de wisselwerkingen tusschen de verschillende zoogenaamde bloedklieren in 't algemeen in te gaan, wil ik, in verband met mijne proeven hieromtrent, in 't kort vermelden, wat er gebleken is van eene betrekking tusschen de glandula thyreoidea en de hypophysis cerebri. Daarbij moeten we wel in het oog houden, dat verschillende experimenten en waarnemingen hierbij uitsluitend het klierige deel der hypophysis, den lobus anterior, betreffen.

Deze lobus anterior bestaat uit een bindweefselstroma, dat alveolen omsluit van langgerekten vorm en verschillende grootte. Hun wand bestaat uit één of meer lagen van epitheelcellen welke, naar hunne affiniteit tot kleurstoffen, verdeeld worden in chromophile en chromophobe.

De chromophile cellen zijn of acidophiel, of basophiel, ze zijn grooter dan de chromophobe cellen welke laatste ook wel hoofdcellen (STIEDA) of kernrijk protoplasma (SCHÖNEMANN) worden genoemd. Verder vindt men steeds colloidbevattende follikels, met een éénlagig cubisch epithelium bekleed, welke vooral gevonden worden in de nabijheid van den hypophysissteel.

Rogowitsch (36), een der eersten, die aan een verband tusschen thyreoidea en hypophysis gedacht heeft, kon in 1889 bij zijne schildklierlooze konijnen en honden waarnemen, dat eene vergrooting der hypophysis optrad, wan-

neer voldoende tijd verstreken was na de thyreoïdectomie en dat microscopisch reeds na 8—15 dagen veranderingen aan de klier te zien waren, bestaande in eene toename van het protoplasma der hoofdcellen. ROGOWITSCH vat deze veranderingen op als uiting van eene vicarieerende hypertrophie en hyperfunctie.

STIEDA (37) heeft de proeven van ROGOWITSCH herhaald en bij zijne konijnen hetzelfde gevonden. Steeds was na schildklierexstirpatie de hypophysis vergroot en dat destemee, naarmate langer tijd verlopen was sedert de operatie, zoodat na gemiddeld 9 weken de hypophysis verdubbeld was in gewicht. Evenals ROGOWITSCH kon STIEDA noch eene toename van het colloïd, noch eenige verandering in de eosinophile cellen constateeren.

HOFMEISTER (38), LEONHARDT (39) en ook GLEY (40) bevestigden de resultaten van de beide genoemde onderzoekers.

Tot eene andere uitkomst kwamen BLUMREICH en JACOBY (41). Uit hunne proeven leidden zij af, dat de vicarieerende vergrooting der hypophysis na schildklierexstirpatie geenszins bewezen is.

Daarentegen nam ALQUIER (42) bij honden eene duidelijke toename in grootte en teekenen van hyperfunctie waar, bestaande in eene vermeerderde productie van colloïd.

HAGENBACH (43) vond, evenals HERRING (44) hetzelfde bij katten.

SCHÖNEMANN (45) heeft een onderzoek ingesteld bij den mensch door schildklier en hypophysis bij 112 lijken te vergelijken en komt tot 't besluit, dat er geene vaste betrekking bestaat tusschen het gewicht van beide klieren. Wel vond hij bij alle personen met strumae eene afwijking in de hypophysis, daarin bestaande dat 't aantal chromophile cellen vermeerderd was en soms veel colloïd werd

aangetroffen. De vermeerdering der chromophile cellen zoude niet eene uiting van compensatoire functie maar een degeneratieverschijnsel zijn.

In tegenstelling met SCHÖNEMANN, komt COMTE (46) na een onderzoek van 109 menschelijke hypophysen er toe, eene hypertrophie en hyperplasie van deze klier aan te nemen in alle gevallen van schildklierdegeneratie.

Omtrent de verhoudingen bij cretinismus zijn meerdere waarnemingen gedaan. Terwijl vaak de hypophysis normaal bevonden werd, zijn er ook gevallen medegedeeld, waarbij deze klier opvallend veranderd was. Zoo vonden bijv. BOYCE en BEADLES (48), BOURNEVILLE (49), BRICON COMTE (50), ABRIKOSSOFF (52) en BAYON (51) de hypophysis vergroot en wijzen de laatsten er op, dat vooral de chromophile cellen sterk vermeerderd waren.

Ten slotte moet ik nog in het bijzonder enkele onderzoekingen van den lateren tijd noemen, die langs experimenteelen weg opnieuw de nauwe betrekking tusschen hypophysis en schildklier aantoonde en welke, door de groote nauwkeurigheid, waarmede ze werden genomen, alle aandacht verdienen.

In de eerste plaats die van HALLION en ALQUIER (53). Deze schrijvers gaven aan konijnen het extract van runderhypophysen per os en vonden na korten tijd sterke veranderingen in den microscopischen bouw der schildklier, des te sterker, naarmate meer extract was toegediend.

Deze veranderingen bestonden in eene afname van het colloid en kleiner worden van de follikels, welke hier en daar bochtige omtrekken vertoonden en tamelijk hooge epitheelcellen. „Il semble donc bien s'agir là d'une réaction élective,” schrijven zij, maar of het beschreven beeld beantwoordt aan eene hyper- of hypofunctie, beslissen zij niet.

Een paar andere Fransche onderzoekers, RÉNON en DELILLE (54) injecteerden bij konijnen het extract van runderhypophysen en wel zoo, dat bij sommige dieren het extract van de voorkwab der hypophysis, bij anderen dat van de achterkwab en bij weer anderen het extract der geheele klier ingespoten werd.

In het eerste geval zagen zij bij microscopisch onderzoek der schildklier, dat de epitheelcellen bijzonder laag en de follikels buitengewoon rijk aan colloïd waren; bij de dieren evenwel, die behandeld werden met 't extract der achterkwab of van de geheele hypophysis, vonden zij de follikels klein en omzoomd door hoog epithelium. Op grond van deze microscopische veranderingen komen zij tot het besluit, dat de injecties van het extract der voorkwab eene hyperactiviteit der schildklier tengevolge hebben.

Ten opzichte van de werking der extracten van de achterkwab en der geheele hypophysis laten zij zich minder be-slist uit. Hoewel hierbij het beeld der schildklier gelijkt op dat van eene hyperfunctionneerende klier, nemen zij geen hyperfunctie aan, omdat de klier niet gehypertrophieerd en haar gewicht meestal minder dan normaal was. Zij gelooven aan eene partieele hypofunctie: „l'activité thyroïdienne est transformée et certains produits sont secrétés en abondance moindre.”

Uit de medegedeelde feiten en waarnemingen blijkt dus, dat er een verband bestaat tusschen de functies der hypophysis en der schildklier, maar niet van welken aard dit verband is.

Ook de vergrooting der hypophysis na thyreoïdectomie, wordt nog steeds door sommigen betwijfeld, o. a. door FALTA (47), die bij honden de schildklier exstirpeerde, meer dan een jaar later de hypophysis normaal bevond

en daarbij opmerkt hoe moeilijk het is, te beoordeelen of deze klier al dan niet vergroot is.

Waar dus het vraagstuk der correlatie tusschen beide klieren met interne secretie nog steeds eene definitieve oplossing behoeft, is het wenschelijk, dat langs andere wegen getracht wordt verder te komen. Daarom zijn enkele proeven, door mij over dit onderwerp genomen, zeer zeker van belang.

HOOFDSTUK III.

Inleiding tot de proefnemingen.

De verschillende proeven, door mij genomen, laten zich gevoegelijk in twee groepen scheiden.

Ten eerste die, welke ten doel hadden de wijze van ingroeïing der getransplanteerde schildklier te bestudeeren en vervolgens die, waarbij getracht werd deze wijze van ingroeien te wijzigen en daaruit bepaalde conclusies te trekken.

Het spreekt vanzelf, dat het noodig was allereerst na te gaan, hoe de overgeplante klier onder normale omstandigheden ingroeit en zich verder ontwikkelt. Kennis hieromtrent was onmisbaar om te kunnen beoordeelen of onder zekere omstandigheden wijzigingen in het verloop der transplantatie zich voordeden. Tevens had ik daarbij gelegenheid, mij te overtuigen van den invloed van den orgaanhonger op de transplantatie. Daarvoor behoefde ik slechts de proeven te nemen, deels bij dieren, die nog in het bezit waren van de helft hunner schildklier, deels bij zulke, die van hun thyreoidea beroofd werden.

De tweede groep van proeven betrof de schildkliertransplantaties onder bijzondere verhoudingen. Bij eene eerste reeks van dieren werd dagelijks eene overmaat van schildklierextract geïnjiceerd. Bij eene tweede reeks werd dagelijks hypophysisextract ingespoten. Bij eene derde reeks werd

dagelijks eene zekere hoeveelheid joodkalium toegevoerd.

Alvorens tot de nadere beschrijving der proeven over te gaan, wil ik een uiteenzetting geven van den gedachten-gang, welke er toe leidde, de proeven op deze wijze te nemen en daarbij tevens enkele voor ons belangrijke mededeelingen uit de literatuur in 't kort aanhalen.

Bij de bestudeering der schildkliertransplantatie bleek, dat de ingroeijing der getransplanteerde klier afhankelijk is van de behoefte van het organisme aan de klierfunctie. Meerdere behoefte, orgaanhonger, werd experimenteel opgewekt door de kwantiteit functionneerend klierweefsel te verminderen of door de geheele schildklier te exstirpeeren.

Men komt er nu toe, zich af te vragen, of het omgekeerde effect, eene minder goede ontwikkeling der getransplanteerde klier, wellicht verkregen zou kunnen worden door schildkliersubstantie als zoodanig of als extract aan het dier in overmaat toe te voeren. Wij zouden wellicht door deze behandeling eene geringe behoefte aan schildklierfunctie kunnen opwekken en bovendien dan tegelijkertijd aantoonen, dat het toegevoerde klierextract in de plaats kan treden van het secretum der eigen klier.

In verband met deze proeven is van belang te weten, welken invloed het inspuiten van schildklierextract bij dieren heeft op de normaal gelegen glandula thyreoïdea.

Verschillende onderzoekers hebben zich hiermede bezig gehouden. Onder hen noem ik LANZ (55), die op grond van zijne proeven tot de uitspraak komt: „Subcutane injectie van schildkliersap geeft bij konijnen en honden eene functionneele atrophie der eigen klieren.” Hij grondt zijne meening op het feit dat bij de geïnjecteerde dieren de schildklieren kleiner en geel van kleur waren.

Een ander, GEORGIEUWSKY (56) vond bij honden, dat, na herhaalde injecties van schildkliersap, de schildklier over 't algemeen kleiner was en dat bij microscopisch onderzoek de follikels bijzonder groot waren en meer colloïd bevatten dan normaal en tevens dat 't epithelium zeer laag was, zoodat 't veel op endothelium geleek.

Latere schrijvers komen evenwel tot andere resultaten, zoo konden bijv. GHEDINI (57) en LÜDKE (58) de atrophie der klier niet aantoonen en vond PEISER (59) na zeer zorgvuldig genomen proefnemingen slechts onbeduidende veranderingen in de schildklier.

De Fransche onderzoekers BALLET en ENRIQUEZ (60) zagen bij honden eene vergrooting der glandula thyreoidea optreden. Hunne proeven zijn evenwel niet nauwkeurig beschreven en kunnen moeilijk beoordeeld worden. Mocht hunne waarneming juist zijn en de injectie van schildklierextract de aanwezige klier tot meerderen groei aanzetten, dan ware het ook waarschijnlijk, dat de groei en de regeneratie van de verplante klier er door wordt bevorderd. Omgekeerd, wanneer de injecties leiden tot atrophie der normale klier, dan is eene geringe ontwikkeling van de getransplanteerde klier te verwachten.

De aanleiding tot de proeven met inspuiting van hypophysis-extract bij dieren, met getransplanteerde schildklier, was gelegen in de vermoedelijke correlatie, welke tusschen beide klieren bestaat. Daarom was het van belang, na te gaan, welken invloed de toevoer van het extract der hypophysis op de getransplanteerde schildklier zou hebben. Eene minder goede ontwikkeling der klier zoude pleiten voor eene analoge functie beider organen, eene bevorderende werking zou daarentegen wijzen op een antagonisme.

De gedachte, dat door correlatiewijziging tusschen klieren met interne secretie, invloed zou kunnen worden uitgeoefend op de ontwikkeling van een dezer klieren na transplantatie, is reeds geuit door CLAIRMONT en EHRLICH. (61)

Deze schrijvers kwamen bij hunne hypophysis-overplantingen tot de conclusie, dat deze klier zich niet tot vrije overplanting leent. Alvorens evenwel van verdere experimenten geheel af te zien, nemen zij zich voor, alsnog de transplantatie te beproeven, na eerst bij hetzelfde dier thyreoïdectomie te hebben verricht. Zij gaan hier dus uit van de meening, dat hypophysis en schildklier analoge functie hebben en verwachten daarom eene betere ontwikkeling der getransplanteerde hypophysis na schildklierexstirpatie.

Het is nu ook mogelijk de redeneering om te keeren en uit de wijze, waarop de getransplanteerde klier zich ontwikkelt na correlatiewijziging, besluiten te trekken omtrent den aard van dit verband. Aldus ontstaat eene nieuwe methode van onderzoek, welke zich geenszins tot schildklier en hypophysis behoeft te beperken maar ook op andere bloedklieren kan worden toegepast.

In 't algemeen is zulk eene correlatie tusschen twee klieren te veranderen op twee verschillende wijzen, namelijk door een der klieren tot hyper- of tot hypofunctie te brengen. De hyperfunctie is na te bootsen door middel van injecties van extracten of door toevoer van de klier-substantie als zoodanig per os; de hypofunctie door exstirpatie van de geheele klier of van gedeelten er van. Waar de exstirpatie der hypophysis bij mijne konijnen op groote moeilijkheden stuitte, was ik aangewezen op het injiceeren van het extract der klier of van toevoer der substantie per os.

Ten slotte nog enkele opmerkingen aangaande de aanwending van Joodkalium bij mijne proefdieren.

Sedert BAUMANN (62) in 1896 uit de schildklier de jodothyryne bereidde, is het meer en meer duidelijk geworden, dat het jodium een zeer belangrijk bestanddeel uitmaakt der glandula thyreoidea. De klinische ervaring, dat jodiumverbindingen in staat zijn de parenchymateuze strumae bij jonge personen zeer gunstig te beïnvloeden, vond zijne bevestiging in het experiment bij dieren en zoo kon bijv. WIENER (63) bij honden aantonen, dat de hypertrophie van eene schildklierhelft, na exstirpatie der andere, uitblijft bij inspuiting van eene oplossing van joodkalium, terwijl ook werd waargenomen, dat onder invloed van joodkali-behandeling de schildklier kleiner werd.

Door MARINE en LENHART (64) zijn honden met hyperplastisch struma door jodium-toevoer zoodanig beïnvloed, dat het microscopisch beeld van het colloïd-struma optrad. Ook gelukte het hun door toediening van jodium bij honden, wier glandula thyreoidea bijna geheel weggenomen was, de hyperplasie van de achtergebleven rest der klier te beletten.

Waar deze experimenten dus pleiten voor een zeer nauw verband tusschen het jodium en de klierfunctie, heb ik nagegaan of ook de getransplanteerde glandula thyreoidea in groei en ontwikkeling verandering zou vertoonen door het injecteeren van joodkalium en zoo ja, of uit den aard dezer verandering iets af te leiden zou zijn omtrent de kennis van het secretum der schildklier.

Ondanks het feit, dat tal van onderzoekers zich hebben beziggehouden met de studie der microscopische anatomie der schildklier, kan men allerm minst zeggen, dat omtrent den aard der processen, welke zich in het orgaan afspelen, eene heldere voorstelling is verkregen. Waarom onze kennis in menig opzicht nog gering en onbevredigend moet genoemd worden, zal blijken, wanneer ik in 't kort een en ander meedeel omtrent de moeilijkheden, welke zich voordoen indien men uit het microscopisch beeld zich een voorstelling van de functie der klier wil maken.

Het microscopisch onderzoek leert, dat de schildklier omgeven is door een kapsel van bindweefsel, van welke talrijke septa indringen in het orgaan en het klierweefsel verdeelen in lobuli en gedeelten van lobuli. Zulk een kliergedeelte bestaat uit eene verzameling van follikels, gesloten klierblaasjes, bekleed door een enkele laag van cubische epitheelcellen en van elkaar gescheiden door een stroma van bindweefsel, waarin bloed- en lymphevaten verloop en.

Bij 't konijn (*Zie plaat I*) zijn de follikels meestal rond, soms ovaal op doorsnede en van zeer verschillende grootte.

Men vindt kleine follikels, welke op doorsnede 4—5 epitheelcellen omvatten en groote met soms wel 50 epitheelcellen en een diameter van 150 μ . Deze laatste zijn evenwel zeldzaam. Bovendien komen nog tusschen de follikels hier en daar groepen van epitheelcellen voor, die geen duidelijke follikelruimte omsluiten. Het lumen is steeds gevuld met colloid, dat zich nu eens lichter, dan weer donkerder kleurt.

Terwijl ik hier in 't kort den microscopischen bouw der klier weergaf, moet terstond worden opgemerkt dat meerdere omstandigheden in staat zijn dit beeld te wijzigen en wel

in verschillenden zin. Hierbij heb ik niet het oog op die toestanden, waarbij de klier pathologisch veranderd, strumeus ontaard is, maar veelmeer op veranderingen welke tengevolge van physiologische invloeden kunnen optreden.

In de eerste plaats dan, is het de meerdere functie, welke in staat is, het beeld der klier geheel te veranderen. Wanneer men bij een dier van de schildklier een groot deel wegneemt en alleen een restje klierweefsel achterlaat, kan men na korten tijd, na twee of drie weken, waarnemen dat de follikels niet alleen grooter zijn geworden, maar ook, dat 't colloid verdwenen is en de begrenzende epitheelcellen zeer in hoogte toegenomen, zuilvormig geworden zijn. De vorm der follikels is veranderd doordat de wand geplooid en in papillen naar het lumen toe is opgeheven.

EDMUNDS (65), die bij honden na partieele thyreoïdectomie, de beschreven veranderingen waarnam, wijst er op, hoe we in deze plooivorming van de follikelbekleeding waarschijnlijk hebben te zien eene vergrooting van het secernerend oppervlak ten behoeve van de meerdere functie.

Eene vergrooting der follikels zonder papillenvorming zou zeker aan hetzelfde doel beantwoorden maar wordt verhinderd door den druk, dien de follikels op elkaar uitoefenen en van het omliggende weefsel ondervinden.

Bij apen nam HORSLEY (66) hetzelfde waar en ook andere schrijvers bevestigen de waarnemingen van EDMUNDS.

Eene verandering in tegengestelden zin is gebonden aan den leeftijd van het individu en mag hoogstwaarschijnlijk opgevat worden als een gevolg van eene vermindering der physiologische activiteit der schildklier. Het is toch wel gebleken, dat het orgaan in de jaren van ontwikkeling en voortplanting zijne grootste werkzaamheid ontvouwt en de schildklierexstirpatie daarom ook vooral bij jonge

dieren tot de ernstigste cachexie en stoornissen in de ontwikkeling aanleiding geeft. Het is LANGENDORFF (67) geweest, die het eerst de aandacht gevestigd heeft op het feit, dat bij oudere dieren de hoogte van het epitheel afneemt.

Hij heeft bij honden de hoogte der cellen gemeten en vond bij jonge honden eene maximale hoogte van 12,25 tot 15 μ , bij oude honden daarentegen 8,75–10 μ . De onderzoekingen van LANGENDORFF zijn later herhaald en de resultaten bevestigd geworden. Ook is gebleken, dat bij oudere dieren de follikels over 'talgemeen niet grooter zijn dan bij jonge, zoodat eene mechanische verklaring, zonder meer, hier niet kan gegeven worden.

Ook schijnt het, dat de aard der voeding van invloed is. DINGWALL FORDYCE (68) heeft hierover eene waarneming gedaan bij ratten. Zijne proefdieren waren alle van denzelfden leeftijd en uit eenzelfde nest en werden op dieet gesteld gedurende perioden, welke zich uitstrekten over hoogstens 67 dagen. Het bleek, dat de schildklier bij dieren, die met melk en brood waren gevoed, er geheel anders uitzag dan bij die ratten, welke alleen melk kregen. Bij de eerste groep werden kleine follikels gevonden met weinig colloid en hooge epitheelcellen. Daarentegen werden bij de ratten, die alleen melk kregen, bleeke klieren aangetroffen met groote follikels, geheel gevuld met colloid en bekleed met betrekkelijk laag epitheelium.

Hoe verschillende levensomstandigheden in staat zijn de schildklier te beïnvloeden, bewees WATSON (69). Hij onderzocht de schildklier van wilde ratten en vond, dat, bij ratten van dezelfde herkomst, de bouw der schildklier dezelfde was, maar dat tusschen de groepen onderling belangrijke verschillen waren te constateeren. Zoo vond hij bij ééne groep de epitheelcellen plat, de follikels groot en gevuld met colloid, bij eene tweede groep de cellen hoog, de follikels kleiner en het colloid gedeeltelijk verdwenen. WATSON laat zich verder niet uit over de be-

teekenis der gevonden verschillen, aangezien de levensomstandigheden der dieren te weinig nauwkeurig bekend waren.

Van meer belang voor ons doel, het leeren kennen van 't verband tusschen het microscopisch beeld en wijzigingen in de functie der glandula thyreoidea, zijn daarom de resultaten die PEISER (70) bij vleermuizen verkreeg. Deze kwam door de nauwe betrekking tusschen de schildklier en de stofwisseling op het denkbeeld, bij dieren na den winterslaap het orgaan te onderzoeken om aldus een histologisch beeld te verkrijgen, dat beantwoordde aan eene functievermindering. Hij vond nu op het eind van deze rustperiode opvallende veranderingen: de follikelepitheelcellen waren bijzonder laag en het colloid was voor het grootste deel uit de klierblaasjes verdwenen. PEISER redeneert nu aldus: Tengevolge van den winterslaap is de stofwisseling beperkt en daardoor de afvoer van het colloid uit de klier. Daar er nu eene duidelijke colloidvermindering gevonden wordt, moet dit wel tot de aanname van eene verminderde secretorische werkzaamheid der kliercellen voeren.

Hoe belangrijk de waarnemingen van PEISER ook zijn, toch is zijne conclusie niet geheel gerechtvaardigd, immers de beteekenis van het colloid is nog steeds met zekerheid niet bekend. Nog steeds moeten we ons de vraag stellen, of het colloid inderdaad een echt secretieproduct is, bestemd om na afscheiding in lymphe- of bloedbaan in 't lichaam zijne werking uit te oefenen, dan wel of het voorstelt een product van de functie der klier, dat als excretie- of afvalproduct uit het organisme zal verwijderd worden.

Deze vraag ligt voor de hand, omdat er eene zekere tegenstrijdigheid is op te merken, tusschen de zoo straks

beschreven microscopische bijzonderheden en de meerdere of mindere functie der klier in die gevallen. Terwijl wij gewend zijn, bij 't onderzoek van klieren in 't algemeen eene vermeerdering van het secretum in het microscopisch praeparaat aan te treffen in gevallen van verhoogde werkzaamheid, is het bij de schildklier juist andersom. Het colloïd verdwijnt uit het orgaan, wanneer men het aanzet tot meerdere functie.

Terwijl ik mij voorstel, later hierop terug te komen in verband met mijne eigen waarnemingen, wil ik verschillende theorieën over de beteekenis van het colloïd thans bespreken. OSTWALD (71) was een voorstander der secretietheorie en geeft belangrijke argumenten om haar te steunen. Hij vond in de schildklier de thyreoglobuline, eene eiwitstof, die de eenige jodiumbevattende stof uit de schildklier zoude zijn. OSTWALD vond verder verband tusschen de jodiumrijkdom der klier en de hoeveelheid colloïd en neemt dus aan, dat de thyreoglobuline de chemische uitdrukking is van het colloïd. Deze thyreoglobuline vond hij specifiek werkzaam op de stofwisseling en toonde dus aan, dat het colloïd als het secretieproduct der glandula thyreoidea moet beschouwd worden.

Door andere voorstanders der secretietheorie, waaronder we noemen HÜRTHLE, HORSLEY, VON EISELSBERG, NOTKINE, WORMSER, worden geenszins bewijzen geleverd, dat 't colloïd en waar secretum is. Dat de goede werking van schildklierpraeparaten bij thyreoprive dieren voor hunne theorie zou pleiten, wordt ontkend door BLUM (72), omdat zij even goed op andere wijze verklaard kan worden. BLUM is een voorstander van de excretietheorie en meent, dat de schildklier tot taak heeft, vergiften, die in het lichaam voortdurend ontstaan, uit den bloedstroom op te nemen en

om te zetten in stoffen, die de klier niet eerder verlaten, dan nadat zij onschadelijk gemaakt zijn. Deze giftneutrali-
zeerende werking zoude door het toevoeren van schild-
klierpraeparaten ook in de bloedbaan kunnen geschieden.

NOTKINE (73) kon uit de schildklier van verschillende
dieren eene albuminoïde stof, de thyroproteïde, extraheeren
en denkt zich 't colloïd als het anatomisch aequivalent van
de thyroproteïde en deze laatste stof als een afvalproduct
der stofwisseling, dat in de schildklier wordt opgehoopt
en nu omgezet of geneutraliseerd wordt door het werkelijke
secretum der klier, een specifiek ferment.

Ook KISHI (74) stelt zich voor, dat de schildklier giftige
stoffen uit 't bloed opneemt. Door binding aan een jodium-
houdend globuline zouden deze in thyreotoxine omgezet
worden, welke thyreotoxine ten slotte uiteenvalt in twee
onschadelijke substanties, te zamen het colloïd vormende.

Het zoude niet moeilijk vallen, de genoemde voorstellingen
nog met ettelijke te vermeerderen. Het zij voldoende er
op gewezen te hebben, dat op dit gebied groot verschil
van meening bestaat. In den lateren tijd is men meer en
meer er toe gekomen de secretietheorie als de ware te
beschouwen, maar we moeten wel in 't oog houden, dat
het zuivere bewijs daarvoor niet geleverd is.

AFDEELING II.

HOOFDSTUK I.

Over de gevolgde Techniek.

Daar het voor het beoogde doel noodig was, bij sommige dieren de schildklier in haar geheel te verwijderen, waren voor mijne proeven konijnen bijzonder geschikt. Bij deze dieren namelijk, evenals bij andere planteneters, gelukt het gemakkelijk de klier totaal weg te nemen en daarbij de twee buitenste epitheellichaampjes achter te laten. Terwijl toch bij het konijn twee dergelijke kliertjes binnen de kapsel der glandula thyreoidea zijn gelegen en dus steeds mede weggenomen worden, vindt men op de carotisscheede, naast de schildklier, nu eens meer distaal, dan meer proximaal, beiderzijds eene glandula parathyreoidea als spoelvormig, bruinrood lichaampje, ongeveer 2 m.M. lang en 1 m.M. breed. In verband hiermede ziet men na schildklierexstirpatie bij konijnen nooit tetanie optreden.

Onderzoekingen van HABERFELD en SCHILDER (75) hebben geleerd dat deze dieren ook de exstirpatie der vier epitheellichaampjes soms zonder schade verdragen, aangezien accessorische kliertjes, in de thymus gelegen, de functie kunnen overnemen.

Daar het er voor mij op aankwam de functie der schildklier te beïnvloeden, nam ik jonge dieren, vaak uit hetzelfde nest, doch altijd van ongeveer denzelfden leeftijd van vier tot zes maanden.

De transplantatie werd bij alle dieren op dezelfde plaats,

namelijk in den buikwand, zoo dicht mogelijk onder het peritoneum, uitgevoerd. Bij de keuze van het terrein ben ik dus von EISELSBERG gevolgd, die bij zijne beroemde transplantatieproeven bij katten dezelfde plaats benutte. Van groot voordeel is de eenvoudigheid dezer operatie, welke het mogelijk maakt haar steeds op dezelfde wijze uit te voeren, zoodat de verkregen uitkomsten vergelijkbaar zijn. Om het over te planten kliertje zoo weinig mogelijk te beschadigen door afkoelen of indrogen, werd de proef steeds zóó uitgevoerd, dat eerst de buikwand werd gereedgemaakt om het kliertje te ontvangen, dat vervolgens de klier of het kliergedeelte werd geëxstirpeerd, op zijne nieuwe plaats gebracht en de buikwond werd gesloten. Ten slotte werd dan nog de wond aan den hals verzorgd. Op deze wijze kon voldaan worden aan den eisch, door von EISELSBERG gesteld, dat tusschen de exstirpatie en de reïmpantatie niet meer dan 10 seconden mochten verlopen.

Steeds werden geheele lobi, nooit gedeelten er van, voor de transplantatie benut, omdat het verdeelen van een lobus in onderdeelen steeds ietwat willekeurig is, en men dus nu eens wat meer, dan weer wat minder weefsel overplant. Waar het nu juist in de bedoeling lag, de ingroeijing van de klier door veranderingen in de totale hoeveelheid klierweefsel te beïnvloeden, moest ik steeds overeenkomstige stukjes overplanten, bijv. telkens één lobus of de helft van de geheele schildklier.

Rechts of links van de mediaanlijn van den buik werden, na eene kleine huidincisie, de spieren ingesneden tot op of dichtbij het peritoneum, vervolgens met een stomp instrument het buikvlies losgemaakt, zoodat eene smalle, langwerpige nis ontstond, geschikt om het kliertje te bevatten. Hierna werd overgegaan tot de exstirpatie der over te

planten schildklierhelft. Eene mediane snede, van af het hyoid tot dichtbij de incisura sterni, klieft de huid. Het gelukt nu gemakkelijk de spieren, de musculi sternohyoidei en sternothyreoidei, stomp uiteen te doen wijken, zoodat de trachea vrijkomt. Bloeding is hierbij niet te vreezen, als men slechts in de mediaanlijn blijft, mag echter ook niet voorkomen, omdat zij de exstirpatie der klier door het onduidelijk worden der anatomie, zeer bemoeilijkt. Van de schildklier is in de meeste gevallen nu een dunne isthmus te zien, loopende over de 2^{de} of 3^{de} tracheaalring, nu eens breeder, dan weer smaller, soms ook ontbrekend.

Vat men nu de musculi sternohyoidei met een instrument aan en trekt ze ter zijde, dan worden de beide lobi der klier aan weerszijden der trachea zichtbaar, de bovenste pool bevestigd aan de cartilago thyreoidea, de onderste pool ter hoogte van den isthmus verbonden aan de trachea. Zonder veel moeite kan elke lobus stomp uit vet- en bindweefsel vrijgepraepareerd worden tot op de bovenste pool na, waar de arteria thyreoidea, waarvan aan elken kant slechts één aanwezig is, afgebonden wordt.

Nadat het kliertje zoo snel mogelijk is overgebracht in het nisje van den buikwand, volgt de sluiting dezer wonde, eerst de spierlaag, daarna de huid. Indien het in de bedoeling lag de schildklier geheel te verwijderen, werd nu overgegaan tot het wegnemen der overgebleven helft der klier en daarna de halswond gesloten. Bij de verdere behandeling werden geene verbandmiddelen gebruikt en de wonden alleen met een laagje collodium bedekt, waaronder zoo goed als altijd eene genezing per primam bereikt werd. Alle operaties werden uitgevoerd onder algemeene anaesthesie en strenge aseptiek.

Bij de bereiding der gebruikte schildklier- en hypophysis-extracten, heb ik er in de eerste plaats naar gestreefd, de physiologisch werkzame bestanddeelen in onveranderden en natuurlijken vorm aan te wenden en daarom afgezien van elke min of meer gecompliceerde bereiding, waarbij de klieren aan de inwerking van verschillende stoffen en temperaturen worden blootgesteld.

De kennis der chemie van de glandula thyreoidea en der hypophysis is nog niet zoover gevorderd, dat men mag zeggen, dat sommige hieruit bereide, chemisch zuivere stoffen, zooals de jodothijrine van BAUMANN of de thyreoglobuline van OSTWALD werkelijk de alleen actieve bestanddeelen voorstellen, al mag men ook aan deze en andere praeparaten physiologische beteekenis niet ontzeggen.

Wat betreft het schildklierextract maakte ik gebruik van de klieren van kalveren. Van de dieren, welke 's morgens geslacht waren, verkreeg ik 's middags de klieren, die zoo ruim mogelijk, dus met trachea en halsspieren er bij, weggenomen waren en in de koelkamer bewaard.

Het geheel werd gewogen, vervolgens met de vlam eene oppervlakkige korst gebrand en daarna met steriele instrumenten het orgaan vrijgepraepareerd en overgebracht in een steriel mortier. Na het klierweefsel met de schaar zoo fijn mogelijk te hebben verdeeld, voegde ik uitgekookte glaswol toe en kon nu het geheel tot eene homogene pap verwrijven, die met steriele physiologische keukenzout-solutie aangemengd door een steriel gaas werd geperst.

Zoo kwam ik in het bezit van een dagelijks versch bereide, opalesceerende, ietwat bloederig getinte, troebele vloeistof, welke het parenchymateuze gedeelte der schildklier bevatte, aangezien in het filtergaasje slechts bindweefsel terugbleef. De verkregen vloeistof beantwoordde aan een

bekend kliérgewicht, immers, daartoe had ik slechts het gewicht van de resten, die achterbleven na het vrijpraepa-reeren der klier, af te trekken van het eerst bepaalde totale gewicht. Bij het subcutaan injiceeren werd steeds bij elk konijn dagelijks eene hoeveelheid van 5 c.c.M. ingespoten, welke overeenkwam met 1 Gram kalverschildklier.

Op dezelfde wijze als de schildklier werd de hypophysis behandeld ter verkrijging van een werkzaam extract.

In voldoende hoeveelheid waren versche runderhypophysen dagelijks te verkrijgen. Terstond na den dood van het dier werd het schedeldak verwijderd, de hersenen weggenomen en lag de schedelbasis vrij. Door de sella turcica te om-snijden liet zich de hypophysis gemakkelijk te voorschijn brengen, nog verbonden met het dak der sella turcica en omgeven door een rijk netwerk van bloedvaten.

Het geheel werd weer gewogen, geschroeid en met aseptische voorzorgen de klier vrijgemaakt. Het duivenei groote orgaan woog gemiddeld 2 gram en liet onmiddellijk zijne samenstelling uit twee lobi herkennen. De voorste lobus, vleeschkleurig, de achterste, overgaande in den steel der hypophysis, grijsgeel van kleur en vele malen kleiner dan de lobus anterior. Met het oog op de verschillende werking, welke aan beide lobi toegeschreven wordt, heb ik extracten bereid van voor- en achterkwab afzonderlijk, benevens een extract van de klier in zijn geheel. De spleetvormige ruimte, in de lobus anterior aanwezig als rest van het lumen van het oorspronkelijke pharynxzakje, werd benut om de twee lobi van elkaar te scheiden. De op colloïd gelijkende eigenaardige stof, welke gewoonlijk in deze ruimte aangetroffen werd, voegde ik bij de voorste lobus, daar het een product van de werkzaamheid van dit kliergedeelte is.

Het is niet te ontkennen, dat op deze wijze een gedeelte

van de voorkwab, namelijk de achterwand van het vroegere pharynxzakje bij de achterkwab gerekend wordt. Het schijnt evenwel, dat dit geoorloofd is, aangezien tot nog toe eene physiologische beteekenis van dit gedeelte der hypophysis niet is aangetoond en de ontwikkeling van de lobus anterior uit het vroegere zakje, praktisch alleen op rekening van het voorste blad hiervan komt.

Gemakkelijker dan de schildklier kon de hypophysis in een mortier tot eene fijne verdeeling verwreven worden. De verkregen pap werd weder met steriele physiologische keukenzoutoplossing aangemengd en door steriel gaas gefiltreerd. Hierbij bleef in het gaasje zoo goed als niets van de klier achter en verkreeg ik eene oranjerode vloeistof, welke de bestanddeelen van beide lobi tezamen bevatte. Het extract van de voorkwab alleen, zag er ongeveer evenzoo uit, het extract van de achterkwab was lichtgeel van kleur.

Evenals het schildklierextract werd het hypophysisextract den konijnen subcutaan toegediend en wel dagelijks in eene hoeveelheid van 5 c.M³, welke dosis overeen kwam met de helft van één der lobi of de helft van de geheele hypophysis.

Na afloop der proeven werden de verkregen praeparaten gefixeerd in 10% formol en vervolgens verwerkt tot coupes van 5—8 μ dikte. Steeds werd gebruik gemaakt van twee kleurmethodes en wel van de kleuring volgens VON GIESON en van die met haematoxiline-eosine.

HOOFDSTUK II.

Proeven over Orgaanhonger.

1e REEKS.

Transplantatie na exstirpatie der halve schildklier.

Voor het onderzoek maakte ik gebruik van zeven konijnen. Van deze dieren stierven er twee kort na de operatie tengevolge van fouten in de techniek, bestaande in eene verwonding der nervi recurrentes, zoodat ten slotte bij vijf konijnen het resultaat der transplantatie op verschillende tijden na de operatie kon nagegaan worden. Het wondbeloop en de toestand na de operatie gaf niet tot bijzondere opmerkingen aanleiding.

Gevolg na 8 dagen. — (2. 11. '09—10. 11. '09).

Nº 1. 1400 Gr. ♀

Na de insnijding der huid blijkt, dat het overgeplante kliertje gemakkelijk teruggevonden wordt, daar het als eivormig lichaampje, lichtrood van kleur, door de spierlagen van den buikwand heen, zichtbaar is. Het wordt met een gedeelte der spieren uitgenomen.

Bij microscopisch onderzoek blijkt, dat van het oorspronkelijke kliertje slechts een klein deel en wel de meest periphäre laag, behouden is gebleven. Deze randzone bestaat uit grootere en kleinere follikels, alle met colloid gevuld en voorzien van volkomen normale epitheelcellen, waarvan de hoogte schommelt tusschen 4, 5 en 6 μ . De grootste follikels liggen meer aan den rand, de kleinere meer naar binnen; tezamen vormen zij een laag van klierweefsel, die niet overal even dik is. Hier en daar is zij ter dikte van 3 follikels, op andere plaatsen weer smaller en op sommige punten is zij zelfs geheel onderbroken. Tusschen de follikels bevinden zich ronde hoopjes van epitheelcellen, die bij het nagaan van eene serie van opeenvolgende coupes, aangesneden follikels blijken te zijn. Voor een ander deel omsluiten deze groepen van cellen geen lumen.

Tusschen de follikels zijn op meerdere plaatsen capillairen waar te nemen, die vervolgd kunnen worden tot in de weefsellaag, welke op de follikelzone volgt. Deze laag bestaat uit jong granulatieweefsel, waartusschen talrijke leukocyten zich bevinden. Te midden van dit weefsel vindt men hier en daar een follikel, nog juist als zoodanig te herkennen met onduidelijk begrensde epitheelcellen en slecht gekleurde kernen. Geleidelijk gaat dit jonge bindweefsel over in eene centrale, slecht gekleurde kern, bestaande uit eene korrelige massa, waarin bij sterke vergrooting nog onduidelijke

celkernen en vage omtrekken van cellen en follikels zijn te vinden. Blijkbaar is dit eene necrotische rest der oorspronkelijke klier, op weg om geresorbeerd en door bindweefsel vervangen te worden.

Gevolg na 14 dagen. — (17. 11. '09—2. 12. '09).

Nº 2. 1500 Gr. ♀

Macroscopisch is het overgeplante kliertje juist even te zien als bleek-rose gekleurd lichaampje en microscopisch was ook hier, evenals bij het kliertje na 8 dagen, eene randzone van behouden klierweefsel aanwezig. Deze laag van klierweefsel is op sommige plaatsen vrij breed, maar ook worden punten gevonden, waar zij smaller of geheel afwezig is. De meest periphere follikels zijn groot, met colloïd gevuld en omlijnd door zeer laag en plat epithelium, veel op endothelium gelijkend.

Meer naar binnen vinden we een groot aantal kleinere follikels, met wat hogere epitheelcellen en een lumen, dat bij de meesten vrij is van colloïd, bij andere wel colloïd bevat. De hoogte der klierzellen varieert tusschen 3 en 5 μ .

Een necrotisch centrum is niet aanwezig; in het midden bestaat de klier uit vaatrijk granulatiweefsel, waarin op meerdere plaatsen follikelresten te zien zijn. Nieuwvorming van follikels is in het praeparaat niet met zekerheid te constateeren, wel is de follikelzone rijk gevasculariseerd door grootere en kleinere vaten.

Gevolg na 3 weken. — (2. 11. '09—23. 11. '09). *Zie plaat II.*

Nº 3. 1500 Gr. ♀

Na insnijding der buikhuid wordt het kliertje terstond zichtbaar als rose gekleurd lichaampje, waarheen zich, van uit de omgeving, een tweetal kleine bloedvaten begeven.

Bij microscopisch onderzoek vinden we aan den rand eene laag van follikels, die op de breedste plaatsen eene dikte heeft van 5 à 6 follikels, op andere plaatsen smaller is. Duidelijk is te zien, dat aan den rand de grootste follikels, naar het centrum toe kleinere follikels zich bevinden. Ook deze kleine follikels voeren, voor zoover zij een lumen bezitten, evenals de grootere, colloïd als inhoud en wanneer men het praeparaat doorzoekt, kan geconstateerd worden, dat hier en daar de epitheelcellen der oudere follikels uitgroeien en het aanzijn geven aan eene celstreng, welke, aanvankelijk verbonden aan de moederfollikel, door tusschengroeiend bindweefsel afgesnoerd wordt en nu een lumen verkrijgt. Het epithelium eener aldus ontstane follikel is belangrijk hooger dan dat van de grootere follikels, zoodat de celhoogte zich beweegt tusschen 3 en 5 μ .

Tusschen de follikels bevinden zich op sommige plaatsen capillairen en in het midden der klier zijn enkele grootere bloedvaten op te merken. Dit centrale gedeelte bestaat uit bindweefsel, waarin te vergeefs gezocht wordt naar resten van klierweefsel.

Gevolg na 4 weken. (2. 11. '09—1. 12. '04).

Nº 4. 1250 Gr. ♂

Er wordt een kliertje gevonden dat macroscopisch juist even te zien is, bleek van kleur, zonder zichtbare toevoerende bloedvaten. Microscopisch

vinden we weder eene randzône van follikels, alle met colloid gevuld en door laag lijnvormig epithelium begrensd. De zône is hoogstens vier follikellagen dik en verschijnselen van proliferatie van het klierweefsel zijn slechts spaarzaam te vinden. Als gemiddelde hoogte der epitheelcellen wordt gevonden 3 à 4 μ .

Tusschen de follikels bevindt zich hier en daar een capillairvat; enkele grootere bloedvaten zijn te vinden in het centrum der klier, dat uit bindweefsel bestaat.

De follikelzône ontbreekt over een vrij groot gedeelte der rand volkomen; ze is daar vervangen door bindweefsel.

Gevolg na 5 weken. — (2. 11. '09—7. 12. '09).

Nº 5. 1200 Gr. ♀

Het kliertje wordt gemakkelijk teruggevonden. Het is tamelijk groot en roserood van kleur maar zonder macroscopisch zichtbare vascularisatie uit de omgeving. Bij microscopisch onderzoek, blijkt de follikelzône tamelijk breed, vijf à zes rijen van follikels op de breedste plaatsen. Alle follikels zijn gevuld met colloid, het epithelium is laag, alleen de kleinere follikels bezitten eenigszins hoogere cellen, zoodat de hoogte wisselt tusschen 3 en 5 μ .

Proliferatie, vorming van nieuw klierweefsel, is op meerdere plaatsen waar te nemen. De klier is rijk aan bloedvaten en capillairen, welke laatste overal tusschen de follikels zichtbaar zijn en ook in de centrale bindweefselzône opvallen.

2e REEKS.

Transplantatie na totale exstirpatie der schildklier.

De operatie werd uitgevoerd bij 7 konijnen. Slechts zes van deze waren van waarde voor het onderzoek, aangezien het zevende 2 dagen na de operatie ziek werd en aan pneumonie stierf.

Gevolg na 1 week. — (3. 11. '09—11. 11. '09).

Nº 1. 1250 Gr. ♂

Het kliertje wordt gemakkelijk teruggevonden, daar het als rose lichaampje onmiddellijk na de insnijding der huid in 't oog valt.

Het microscopisch onderzoek leert het volgende: Er is eene randzône van klierweefsel behouden. Zij is gemiddeld 2 à 3 rijen van follikels dik. Deze zijn niet alle met colloid gevuld, verscheidene bevatten geen zichtbaren inhoud of eene korrelige, weinig gekleurde massa van onduidelijke herkomst. De begrenzende epitheelcellen verschillen wat de hoogte der cellen betreft. De follikels, welke met colloid gevuld zijn, bezitten laag epithelium, ter hoogte van 4 à 6 μ , die, welke dezen inhoud niet bezitten, hebben hooger epithelium, zelfs tot 15 μ .

Tusschen de follikels liggen hier en daar capillairen. Binnen de follikelzône is van een necrotisch centrum niets te vinden, wel daarentegen kan men te midden van een zeer kernrijk granulatieweefsel nog talrijke resten

van follikels vinden, welke ondanks slechte kleuring en vage grenzen, nog juist als zoodanig zijn te herkennen. De kernrijkdom blijkt voor een deel afhankelijk te zijn van de aanwezigheid van talrijke leukocyten, welke ook tusschen de follikels en in de spierlagen om het kliertje in groot aantal worden aangetroffen.

Gevolg na 1 week. — (15. 12. '09—22. 12. '09).

Nº 2. 1600 Gr. ♀

Het kliertje is bleek, valt weinig in 't oog en wordt met moeite gevonden.

Bij microscopisch onderzoek blijkt, dat van het klierweefsel slechts een klein gedeelte is behouden gebleven. Aan den rand is eene smalle zoom van follikels waar te nemen, op de meeste plaatsen slechts één follikelrij breed, op andere plaatsen geheel ontbrekend. Alleen aan de ééne pool der klier is wat meer klierweefsel aanwezig. De follikels zijn alle met colloid gevuld en het epitheel heeft een hoogte van 6 à 7 μ .

Binnen de follikelrij bevindt zich granulatieweefsel en vetweefsel en in het midden daarvan zijn nog necrotische resten van follikels te zien. Het aantal leukocyten is veel geringer dan in het vorige praeparaat; ze worden slechts sporadisch aangetroffen.

Gevolg na 2 weken. — (15. 12. '09—29. 12. '09).

Nº 3. 1800 Gr. ♂

Het kliertje valt onmiddellijk in het oog door zijne flinke ontwikkeling. Van uit de omgeving begeven zich een tweetal bloedvaatjes naar het kliertje, aldus eene ruime vascularisatie tot stand brengend.

Microscopisch vinden we een goed ontwikkeld kliertje. De hoeveelheid klierweefsel is zeer belangrijk en neemt het grootste deel van het lichaampje in.

De follikels zijn bijna zonder uitzondering vrij van colloid, enkele zijn met eene korrelige, licht gekleurde inhoud gevuld. Het epitheel is opvallend hoog, de hoogte wisselt tusschen 7 en 12 μ . De follikelruimten zijn over 't algemeen in plaats van rond of ovaal, grillig van vorm; hier en daar vertoont de follikelwand instulpingen in het lumen der follikel, zich voordoende als papillaire excrescenties. Voorbeelden van follikel-nieuwvorming door uitgroeien van het epithelium der oude follikels kan men in groot aantal in het praeparaat vinden.

De vascularisatie is bijzonder goed. Overal tusschen de follikels zijn capillairen voorhanden en ook grotere bloedvaten bevinden zich in het centrum der klier, dat door eene geringe hoeveelheid jong bindweefsel wordt ingenomen.

Gevolg na 3 weken. — (3. 11. '09—24. 11. '09). *Zie plaat III.*

Nº 4. 1400 Gr. ♂

Terstond na de insnijding der buikhuid wordt het overgeplante kliertje zichtbaar, fraai roserood gekleurd, flink ontwikkeld en gevoed door enkele bloedvaatjes, die uit de omgeving naar het orgaan zich begeven.

Bij microscopisch onderzoek vinden we een kliertje, dat bijzonder goed ontwikkeld is; de randzone van behouden gebleven klierweefsel is uitgroeid tot eene laag van aanzienlijke dikte; tien en meer rijen van follikels kan men op sommige plaatsen vinden.

Het epithelium is hoog van bouw, schommelend tusschen 9 en 15 μ en omsluit follikels van zeer verschillende gedaante.

Alle komen hierin overeen, dat ze vrij zijn van colloïd en daarvoor in de plaats eenen niet gekleurden inhoud bezitten. Terwijl de kleinere en kleinste follikels rond of ovaal zijn, vertoonen de grootere allerlei bijzondere vormen. In het lumen namelijk heeft het wand-epithelium papillaire excrescenties gevormd, instulpingen van den follikelwand, waarvan in ééne follikel meerdere aanwezig zijn. Hier en daar heeft zulk eene instulping den tegenoverliggenden wand bijna bereikt of is zelfs daarmede in verbinding getreden. Niet alleen naar het lumen van den follikel toe, ook naar de peripherie is eene woekering van het bekleedend epithelium waar te nemen. Op sommige plaatsen ziet men zeer kleine follikels met een stipvormig lumen, welke door eene epitheliumstreng verbonden zijn aan eene naburige grootere follikel, op andere plaatsen is alleen nog maar eene streng van uitgegroeide epitheelcellen te zien. Het geheel vertoont het beeld van regeneratie en hooge activiteit. Daarmede komt overeen het rijke net van capillairen, dat tusschen de follikels overal is waar te nemen. Het middenste deel van het kliertje bestaat uit vet- en bindweefsel, waarin enkele grootere bloedvaten verlopen.

Gevolg na 4 weken. — (3. 11. '09—1. 12 '09).

Nº 5. 1400 Gr. ♂

Macroscopisch zien we een goed ontwikkeld kliertje, roserood van kleur, ruim gevasculariseerd door een paar vrij groote vaten, die van uit de omgeving in 't orgaan intreden.

Bij microscopisch onderzoek vinden we groote overeenkomst in bouw met het hiervoor beschreven praeparaat, namelijk eene follikelzone aan den rand, welke tot eene zeer belangrijke hoeveelheid klierweefsel is aange-groeid. De inhoud der follikels is overal vrij van colloïd, het epithelium bereikt de aanzienlijke hoogte van 12 tot 15 μ en vertoont alle verschijnselen van proliferatie, zoowel de vorming van nieuwe follikels als de beschreven papillenvorming. Door de geheele klier breidt zich een rijk net van capillairen uit en ook grootere bloedvaten bevinden zich in de centrale bindweefselzone.

Gevolg na 5 weken. — (29. 11. '09—4. 1. '10).

Nº 6. 1500 Gr. ♀

Macroscopisch valt het kliertje terstond op door zijne grootte, de rose-roode kleur en de vele bloedvaatjes, welke zich naar het orgaan be-geven. Microscopisch vinden we eene groote hoeveelheid klierweefsel, voor een deel bestaande uit follikels zonder colloïd van verschillenden vorm en met eene bekleeding van hoog epithelium, voor een ander deel uit lang-gestrekte follikels, eveneens met hoog epithelium en een spleetvormig lumen, waarin eene zeer licht gekleurde colloïd-massa. De hoogte der cellen wisselt van 9 tot 12 μ .

Vorming van nieuwe follikels is op uitgebreide schaal waar te nemen. De bijzonder rijke bloedsvoorziening wijst er op, dat het kliertje zich bevindt in den toestand van levendige proliferatie.

Wanneer we de gevolgen der proeven der eerste en der tweede reeks met elkaar vergelijken, valt terstond op, dat het voor het welslagen van het overplanten der schildklier van groot belang is, of men daarbij het overgebleven deel van de klier in den hals al dan niet totaal verwijdt. Terwijl de operatie steeds op volkomen dezelfde wijze werd uitgevoerd en de verdere omstandigheden zooveel mogelijk gelijk waren, zag ik, wat betreft de ingroeijing, de ontwikkeling, en het microscopisch beeld der overgeplante klier bij de twee groepen van dieren in het oog loopende verschillen.

Reeds bij het wegnemen der ingegroeide klier, viel met het bloote oog op te merken, dat bij de dieren der eerst beschreven reeks, die dus nog in het bezit waren van de helft hunner glandula thyreoidea, meestal niet gemakkelijk was de kliertjes te herkennen. Daarentegen vielen ze bij de dieren der tweede reeks, de thyreoidloozen, terstond in het oog, niet alleen door hunne meerdere grootte, maar ook door hunne kleur, die als eene roseroode zich terstond onderscheidde van de meer bleekgele tint der eersten.

Kenmerkend was het, dat de sterkere ontwikkeling zich uitte in eene betere circulatie. Macroscopisch waren bij de dieren der tweede reeks na veertien dagen duidelijke bloedvaatjes zichtbaar, welke van uit de omgeving de klier binnendrongen. Bij de dieren der eerste reeks waren deze vaten in de meeste gevallen afwezig, alleen konijn n^o 3 maakte hierop eene uitzondering.

Microscopisch onderzoek bracht verdere bijzonderheden aan het licht. In de praeparaten, verkregen 8 dagen na de overplanting was een duidelijk verschil in zooverre, dat bij konijn n^o 1 der eerste reeks nog eene necrotische massa in het midden der klier aanwezig was, terwijl bij de dieren

n^{os} 1 en 2 der tweede reeks bijna al het necrotische weefsel reeds opgeruimd en door bindweefsel vervangen was.

Het indringen van leukocyten, dat in het praeparaat van n^o 1 der 2^{de} reeks zeer sterk was, ontbrak bij n^o 2 der 2^{de} reeks. Waarschijnlijk is het een gevolg van eene fout in de aseptiek bij de operatie en hangt het niet samen met het feit, dat bij dit dier de totale exstirpatie der schildklier plaats vond.

Veertien dagen na de transplantatie waren de verschillen veel meer in 't oog loopend. Bij het konijn n^o 2 der eerste reeks, was het kliertje klein vergeleken bij dat van konijn n^o 3 der tweede groep. Ook bij microscopisch onderzoek werd bij het laatste dier eene veel grootere hoeveelheid klierweefsel gevonden. Hier werd de randzône gevormd door zeer talrijke rijen van follikels. Deze follikels bevonden zich bij konijn n^o 3 der tweede reeks (het dier met orgaan-honger) in eenen toestand van levendige proliferatie. Vorming van nieuwe follikels kon duidelijk waargenomen worden. Daarbij hadden de klierblaasjes niet meer den normalen ronden of ovalen vorm, maar vertoonden door papillaire excrescenties in hunne lumina allerlei grillige omtrekken. Bij n^o 2 der eerste reeks daarentegen was van groei der follikels niets te bespeuren en trof ik de klierblaasjes in hunnen gewonen vorm aan.

Opmerkelijk was het verschil in hoogte der epitheelcellen. Terwijl deze bij n^o 3 der 2^{de} reeks eene hoogte hadden van 7—12 μ , werd daarvoor bij n^o 2 der 1^{ste} reeks slechts 3—5 μ gevonden. Voegen we hier nog bij, de bijna volkomen afwezigheid van colloid in de follikels bij het eerste dier en de aanwezigheid van groote hoeveelheden dezer stof bij het tweede, dan heb ik hiermede de belangrijke reeks van verschillen genoemd.

Drie weken na de transplantatie werden bij de dieren N° 3 (1^{ste} reeks) en N° 4 (2^{de} reeks) overeenkomstige resultaten gevonden. Bij het laatste was het overgeplante kliertje macroscopisch en microscopisch veel beter ontwikkeld; behalve het grootere aantal klierblaasjes was ook hier, bij het dier met orgaanhonger, de klier in eenen toestand van krachtigen groei, terwijl bij het eerste de vorming van nieuwe follikels slechts in zeer beperkte mate was aan te toonen. De hoogte der epitheelcellen verschilde belangrijk, bij N° 4 bedroeg zij 9—15 μ , bij N° 3 slechts 3—5 μ .

Ook ten opzichte van het colloïd bestond een opvallend verschil; bij N° 4 totale afwezigheid dezer stof, bij N° 3 aanwezigheid in alle follikels.

Omtrent de praeparaten der konijnen N° 4 (1^{ste} reeks) en N° 5 (2^{de} reeks), verkregen vier weken na de overplanting, valt hetzelfde op te merken. Ook hier bij het dier met orgaanhonger veel meer klierweefsel met bijzonder vele capillairen en grootere bloedvaten, hooge epitheelcellen en afwezigheid van colloïd.

Vijf weken na de overplanting was de verhouding niet anders, alleen ten opzichte van het colloïd waren de bevindingen verschillend. Bij N° 6 (2^{de} reeks) namelijk, het dier met totaal geëxstirpeerde schildklier, vertoonde zich in de jonge follikels colloïd.

Samenvattend, kom ik tot de volgende gevolgtrekkingen. In de eerste plaats is gebleken, dat de orgaanhonger van het dier, dat de geheele schildklier aan den hals mist en dus aangewezen is op het overgeplante deel alleen, in staat is de regeneratie van het klierweefsel zeer sterk te bevorderen, zoodat het overgeplante kliertje in korten tijd aangroeit tot een orgaan van belangrijke grootte. De opvallend rijke

vascularisatie, de hoogte der epitheliumcellen wijzen er op dat het kliertje onder deze omstandigheden ook krachtig functioneert. De vraag doet zich voor hoe hiermede in overeenstemming te brengen is, het feit, dat bij de dieren der tweede groep het colloïd geheel of bijna geheel in de follikels ontbrak.

Indien wij het colloïd opvatten als een excretum, is dit verschijnsel niet te verklaren. Wij zouden dan integendeel eene vermeerdering er van verwachten bij verhoogde functie van het orgaan. Wanneer we daartegen aannemen, dat het colloïd een echt secretum der kliercellen is, wordt ons alles verklaarbaar. Immers in verhouding tot de behoefte, welke het lichaam heeft aan het werkzame produkt der schildklier, is de vorming daarvan in het getransplanteerde orgaan gering; het wordt dus onmiddellijk afgevoerd en heeft geene gelegenheid zich op te hoopen in de follikelruimten.

Ook het feit, dat in het praeparaat van konijn N° 6 (2de reeks), 5 weken na de transplantatie, het colloïd in enkele follikels werd gevonden, is hiermede niet in tegenspraak. De hoeveelheid klierweefsel namelijk is vijf weken na de overplanting zeer belangrijk toegenomen en voorziet blijkbaar reeds in de onmiddellijke behoefte van het organisme, zoodat colloïd in de follikels opgehoopt kan worden.

HOOFDSTUK III.

Over de werking van extract der schildklier.

Toen in het bovenstaande de technische bijzonderheden der operaties en inspuitingen werden besproken, is reeds medegedeeld, hoe het extract der glandula thyreoidea verkregen werd en in welke dosis het bij de proefdieren subcutaan werd geïnjecteerd. Thans kan volstaan worden met daar naar te verwijzen. (*Zie pag. 39 en 40*).

Het ingespoten extract bleek voor de dieren geenszins onschadelijk. Integendeel, reeds na eenige dagen was op te merken dat de algemeene toestand ongunstig werd beïnvloed. Zonder uitzondering leden ze aan diarree en onder verschijnselen van algemeene vermagering stierven de meesten na korten tijd.

In het geheel werden voor het onderzoek gebruikt 10 konijnen. Van deze stierven 3 na drie weken, 1 na zestien dagen, 1 na vijftien dagen, 1 na dertien dagen, 1 na twaalf dagen, en 1 na acht dagen.

Dank zij de aseptiek, bij het bereiden der extracten in acht genomen, werden de plaatsen van injectie bij de sectie zonder ontstekingsverschijnselen gevonden. Bij alle met deze injecties behandelde en daarna gestorven dieren was het hart slap en uitgezet, waren de ventrikels met bloed gevuld en in de lever verschijnselen van stuwung aanwezig.

Bij vier van de tien proefdieren heb ik de injecties uitgevoerd na transplantatie van één lobus der schildklier, terwijl de andere lobus in situ bleef; bij de zes andere, nadat tegelijk met de overplanting ook de aan den hals overgebleven lobus der schildklier was verwijderd.

3e REEKS.

Injecties van Schildklier-extract na exstirpatie der halve klier met transplantatie.

Gevolg na 8 dagen. — (22. 12. '09—29. 12. '09).

Nº 1. 1575 Gr. ♀

Na insnijding der huid wordt het kliertje met eenige moeite teruggevonden; een licht vlekje in den buikwand onder het peritoneum geeft de plaats aan.

Bij microscopisch onderzoek vinden we eene randzone van follikels. Deze is tamelijk dik. 2 à 3 rijen van follikels liggen achter elkaar. Opvallend is, dat deze follikels bijzonder groot zijn en dat het begrenzende epithelium buitengewoon laag is, gemiddeld slechts 3 tot 4 μ . Alle follikels zijn geheel met colloid gevuld en grenzen bijna onmiddellijk aan elkaar. Slechts hier en daar treft men tusschen deze groote, eene kleinere follikel aan, met epitheelcellen, die wat hooger zijn. Capillairen zijn tusschen dit klierweefsel niet zichtbaar en ook in het centrum der klier, gevormd door jong bindweefsel, treft men bijna geene bloedvaten aan.

Gevolg na 12 dagen. — (22. 12. '09—3. 1. '10).

Nº 2. 1650 Gr. ♂

Het overgeplante kliertje is moeilijk terug te vinden; met het bloote oog is het nog juist te zien als lichtgeel vlekje in de lagen van den buikwand, terwijl van toevoerende bloedvaten niets te bespeuren is.

Bij microscopisch onderzoek blijkt, dat we te doen hebben met een weinig ontwikkeld kliertje, dat bestaat uit eene randzone van 1 à 2 rijen van follikels. Deze follikels zijn alle groot en geheel gevuld met colloid, terwijl het begrenzende epithelium uiterst plat is en groote gelijkenis vertoont met endotheelcellen. Alle follikels zijn rond of ovaal van vorm, zonder eenig verschijnsel van proliferatie van de epitheelcellen, noch van follikel-nieuwvorming, noch van de besproken papillenvorming. De hoogte der cellen is gering. Ze bedraagt 3 à 5 μ .

Bloedvaten zijn uiterst spaarzaam in het praeparaat te vinden; slechts

hier en daar bevindt zich een capillairvat tusschen de follikels. Het centrum der klier bestaat geheel uit bindweefsel.

Gevolg na 3 weken. — (22. 12. '09—12. 1. '10).

N^o 3. 1600 Gr. ♂

Na incisie van den buikwand wordt gezocht naar het overgeplante orgaan en ofschoon de plaats daarvan nauwkeurig aangegeven wordt door de hechtingen, die bij de operatie waren gelegd door de musculatuur, was van het lichaampje zelf niets te zien. Voor microscopisch onderzoek wordt nu het stukje van den buikwand gefixeerd en in coupes van 20 μ verdeeld.

Het kliertje wordt niet gevonden en is blijkbaar geheel vervangen door een bindweefsel-lichaampje, dat in zijnen vorm wel eenigszins herinnert aan dien van het kliertje.

Gevolg na 3 weken. — (22. 12. '09—12. 1. '10).

N^o 4. 1500 Gr. ♀

Evenmin als bij konijn N^o 3, gelukte het bij dit dier macroscopisch een kliertje terug te vinden. Het microscopisch onderzoek wordt, evenals bij het vorige dier, verricht door het betreffende stukje van den buikwand te verdeelen in coupes van 20 μ en evenals bij N^o 3 wordt gevonden eene totale afwezigheid van klierweefsel en slechts bindweefsel, dat herinnert aan het geresorbeerde schildkliertje.

4e REEKS.

Injecties van schildklierextract na totale exstirpatie der klier met transplantatie.

Gevolg na 8 dagen. — (23. 12. '09—30. 12. '09).

N^o 1. 1425 Gr. ♀

Het kliertje wordt buitengewoon moeilijk teruggevonden. Eerst na lang zoeken wordt het als lichtgeel vlekje in den buikwand onder het peritoneum zichtbaar. Het microscopisch onderzoek leert, dat van het schildklierweefsel in dit geval bijzonder weinig is behouden gebleven. Over een groot deel van den rand der klier vindt men sporadisch enkele follikels, alleen aan de eene pool van het lichaampje bevindt zich wat meer klierweefsel. Dit bestaat uit enkele groote en eenige kleinere follikels, die begrensd worden door zeer plat epithelium, dat des te platter is naarmate de follikels grooter zijn. De hoogte der cellen varieert tusschen 3½ en 6 μ . Alle follikels zijn gevuld met colloid, zoowel de grootere als de kleinere.

Het midden der klier wordt ingenomen door jong granulatiweefsel, waar-tusschen op vele plaatsen resten van follikels te zien zijn. De vascularisatie is tamelijk goed, meerdere capillairen bevinden zich tusschen de verschillende klierblaasjes.

Gevolg na 8 dagen. — (3. 2. '10—11. 2. '10).

Nº 2. 1650 Gr. ♂

Met het bloote oog kan het kliertje juist even gezien worden. Bleek van kleur, onderscheidt het zich bijna niet van de omgeving.

Het microscopisch onderzoek brengt aan het licht, dat maar weinig klierweefsel behouden is gebleven; een gedeelte hiervan is nauwelijks als zoodanig te herkennen door slechte kleuring en vage grenzen der cellen. In de follikels bevindt zich colloid. De hoogte der epitheliumcellen bedraagt 3 tot 5 μ .

De vascularisatie der klier is slecht, capillairen zijn slechts hier en daar waar te nemen.

Gevolg na 13 dagen. — (23. 12. '09—5. 1. '10).

Nº 3. 1575 Gr. ♀

Met het bloote oog is het kliertje moeilijk te vinden. Er zijn geen toevoerende bloedvaatjes, die den weg wijzen en eerst het microscopisch onderzoek leert met zekerheid, dat het lichte vlekje in den buikwand beantwoordt aan het verplante kliertje. Het blijkt hierbij, dat de hoeveelheid klierweefsel niet bijzonder gering mag genoemd worden; op sommige plaatsen vindt men in de randzone vier rijen follikels. Deze follikels zijn groot, sterk uitgezet door eene zeer groote hoeveelheid colloid. Het begrenzend epithelium is uiterst laag en plat; protoplasma is er om de kern bijna niet te zien zoodat de cellen gelijken op die van het endothelium. Nergens is proliferatie van dit epithelium of nieuwvorming van follikels waar te nemen. Na meting blijken deze cellen niet hooger te zijn dan 2 tot 4 μ .

Bloedvaten van belangrijke grootte vindt men in de klier niet, hoogstens zijn enkele capillairen in het centrale deel der klier, dat uit bindweefsel en vetweefsel bestaat, te vervolgen.

Gevolg na 16 dagen. — (23. 12. '09—8. 1. '10). *Zie plaat IV.*

Nº 4. 1600 Gr. ♂

Het terugvinden van het kliertje blijkt ook in dit geval zeer moeilijk; een klein lichtgeel vlekje in den buikwand onder het peritoneum blijkt ten slotte het gezochte lichaampje te zijn. Bij microscopisch onderzoek vinden we, dat het kliertje bijna geheel door vet- en bindweefsel vervangen is, uitgezonderd aan ééne pool, waar eene rest is behouden gebleven. Deze bestaat uit enkele, vrij groote follikels, met laag epithelium, ter hoogte van 3 en 4 μ , die gevuld zijn met eene groote hoeveelheid colloid. Daarnaast worden enkele kleine follikels gevonden, die slecht gekleurd zijn. Men krijgt den indruk, dat zij op weg zijn te verdwijnen. Ze gaan namelijk geleidelijk over in groepen van klierfollikels, die reeds uiteen gevallen en moeilijk meer als zoodanig te herkennen zijn.

Nergens is in 't praeparaat iets te vinden, dat gelijkt op epitheelwoekering of vorming van nieuwe follikels. De vascularisatie is slecht, capillairen zijn spaarzaam aanwezig.

Gevolg na 20 dagen. — (23. 12. '09—12. 1. '10).

Nº 5. 1450 Gr. ♀

Na macroscopisch onderzoek is van het kliertje geene enkele aanduiding waar te nemen. Daarom wordt het gedeelte van den buikwand, waarin het werd ingeplant, microscopisch onderzocht, door het geheel te verdeelen in coupes van 20 μ . Het blijkt hierbij, dat het klierweefsel geheel is verdwenen; een weinig bindweefsel is alles, wat van het kliertje is overgebleven.

Gevolg na 16 dagen. — (4. 2. '10—20. 2. '10).

Nº 6. 1900 Gr. ♀

Het overgeplante kliertje wordt eerst na lang zoeken teruggevonden als een klein, grijs knobbelkje, zonder macroscopisch zichtbare bloedvaten.

Bij microscopisch onderzoek vinden we tamelijk veel klierweefsel; er is eene randzone, die op de meeste plaatsen eene dikte heeft van 2 tot 3 follikels. Deze hebben nog den oorspronkelijken ronden of ovalen vorm en zijn alle gevuld met colloïd. Het epithelium is niet hoog, het varieert tusschen 3 en 6 μ en van proliferatie is nergens iets te zien.

Het centrum der klier bestaat uit jong bindweefsel, waarin enkele bloedvaten; tusschen de follikels zijn geene capillairen waar te nemen.

De inspuiting van schildklierextract werd verricht, zooals uit de medegedeelde proeven blijkt, deels bij dieren, welke nog de helft hunner schildklier bezaten, deels bij dieren, welker schildklier totaal geëxstirpeerd was. De verdeling in deze twee groepen geschiedde met een bepaald doel.

Uit de waarnemingen van SALZER en de mijne, was de invloed gebleken, dien de orgaanhonger van het dier uitoefent op het verloop van schildkliertransplantaties.

Wanneer ik nu bij mijne proefdieren dagelijks eene overmaat van schildklierbestanddeelen in den vorm van een extract toevoerde, moest zoowel bij de dieren, wier schildklier geheel geëxstirpeerd was, als bij die, welke nog de helft daarvan behielden, de behoefte aan de klierfunctie verdwijnen en zouden de beide groepen zich ten opzichte van het verplante kliertje op dezelfde wijze moeten ver-

houden. De verschillen in ontwikkeling en in mikrosco-
pischen bouw moesten vervallen, omdat de factor „orgaan-
honger” uitgeschakeld was. Bovendien moest de invloed
der inspuitingen in gelijke mate bij alle dieren, zoowel
die van de eerste als der tweede groep, bemerkbaar zijn.

Wanneer men de verkregen uitkomsten nagaat, dan
blijkt, dat deze alleszins met den vooropgestelden gedachten-
gang overeenstemmen.

In de eerste plaats zullen wij de vraag beantwoorden of
de behandeling met inspuitingen in staat was den orgaan-
honger der thyreoidlooze dieren op te heffen. Beschouwen
wij hiervoor de uitkomsten der transplantatie bij de dieren
der vierde reeks, de nummers 1, 2, 3, 4, 5 en 6, en ver-
gelijken we deze met de overeenkomstige van de tweede
reeks ¹⁾, dan blijkt bij het opzoeken en verwijderen der
verplante kliertjes bij de dieren der 4^{de} reeks reeds een
belangrijk verschil. Het was meestal uiterst moeilijk de
organen terug te vinden, omdat zij zich door hunne bleek-
gele tint bijna niet onderscheidde van de omgeving en
ook geene bloedvaatjes aanwezig waren, die den weg kon-
den wijzen.

Bij de controledieren werden de kliertjes onmiddellijk
teruggevonden, zij vielen direkt op door hunne fraai roode
kleur en de bloedvaatjes, die van uit de omgeving tot hen
kwamen.

Het microscopisch onderzoek leerde bij N^o 1 en N^o 2,
(4^{de} reeks) acht dagen na de transplantatie, dat de hoeveel-
heid klierweefsel bijzonder gering was. Het epithelium
der follikels was laag en colloid vulde alle klierblaasjes.

1) Wij mogen deze laatste ter vergelijking gebruiken, omdat deze dieren
der beide reeksen onder volkomen dezelfde omstandigheden verkeerden,
behoudens de inspuitingen van schildklierextract.

Bij 't controledier N^o 1 (2^{de} reeks) was het kliertje veel grooter, het epithelium hooger en de hoeveelheid colloid geringer.

Bij de dieren N^o 4 en N^o 6 (4^{de} reeks) werd het resultaat na 16 dagen nagegaan en ook bij hen werd slechts eene geringe hoeveelheid klierweefsel teruggevonden, bestaande uit follikels met laag epithelium, alle gevuld met colloid. Bij geen van beide was iets te zien van follikel-nieuwvorming; ook waren de bloedvaten zeer weinig ontwikkeld. Bij het dier N^o 3 (2^{de} reeks), na veertien dagen een geheel ander beeld; een flink ontwikkeld kliertje, levendig groeiend, zoo goed als vrij van colloid, met hoog epithelium en een grooten rijkdom aan capillairen.

Nog opvallender was de bevinding bij N^o 5 (4^{de} reeks) na 20 dagen. Bij dit dier werd van klierweefsel niets teruggevonden; het geheel was door bindweefsel vervangen. Welk een contrast met het controledier (N^o 4 (2^{de} reeks)). Ik behoef slechts naar de resultaten, bij dit dier verkregen, te verwijzen, om het verschil duidelijk te doen uitkomen.

We kunnen dus vaststellen, dat tengevolge van de injecties van schildklierextract bij de dieren met totaal geëxstirpeerde schildklier, het getransplanteerde orgaan zeer sterk in ontwikkeling achterbleef. Ongeveer hetzelfde kon waargenomen worden bij de proefdieren der derde reeks, de dieren waarbij slechts de helft van de schildklier was verwijderd. Na 3 weken werd bij de dieren 3 en 4 dezer groep van het kliertje niets teruggevonden dan wat bindweefsel; alle klierelementen waren totaal verdwenen.

Bij de dieren N^o 1 en N^o 2 (3^{de} reeks) werd na resp. 8 en 12 dagen een klein kliertje gevonden, bestaande uit eene geringe hoeveelheid klierweefsel, waarin van follikelgroei in 't geheel niets te bespeuren viel. De follikels

waren groot, rijk aan colloïd en voorzien van uiterst laag epithelium.

We zien dus bij beide reeksen van dieren het zelfde resultaat: na 3 weken is het getransplanteerde klier-tje geheel verdwenen en na korteren tijd is het orgaan klein en onaanzienlijk, bleek van kleur, zonder zichtbare bloedvaten en vindt men bij microscopisch onderzoek afwezigheid van weefselgroei en vergrooing der follikels, welke gevuld zijn met veel colloïd en een bijzonder laag epithelium hebben. Blijkbaar leidt dus de toevoer van schildklier-extract tot atrophie van het klierweefsel.

De ophooping van colloïd in de follikels kan dan ook alleen verklaard worden door een belemmerden afvoer dezer stof en niet door eene vermeerderde productie.

Er bestaat dus krachtige grond, om aan te nemen, dat het colloïd het physiologisch werkzame secretum der schildklier is, omdat deze stof zich juist ophoopt in de klier, wanneer de behoefte van het organisme aan de schildklierfunctie gering is.

HOOFDSTUK IV.

Over de werking van extract van de hypophysis cerebri.

Wat de bereiding der verschillende extracten, de doseering der injecties en verdere bijzonderheden der techniek betreft, verwijs ik, evenals ik dat deed met betrekking tot het schildklierextract naar Hoofdstuk I, Afdeeling II. Voor het onderzoek werd gebruik gemaakt van 9 konijnen; het aantal kon niet grooter zijn, daar de benoodigde hypophysen slechts in beperkte hoeveelheid te verkrijgen waren.

Bij drie dezer dieren (5^{de} reeks) werd het extract van den lobus anterior, bij drie (6^{de} reeks) het extract van den lobus posterior en bij een derde drietal (7^{de} reeks) extract der geheele klier ingespoten.

De inspuitingen geschiedden deels bij dieren, waarbij gedeeltelijke exstirpatie der schildklier had plaats gehad, deels bij konijnen, waarbij de geheele glandula thyreoidea was weggenomen.

Evenmin als het thyreoidea-extract, bleek het hypophysis-extract voor mijne proefdieren onschadelijk. Zoo stierven na korten tijd alle, die met extract der voorkwab waren behandeld. N^o 1 na 23 dagen, N^o 2 na 14 dagen en N^o 3 na 20 dagen. Van de konijnen, bij welke het extract der achterkwab werd toegevoerd, stierf N^o 1 na 15 dagen, N^o 2 en N^o 3 leefden na 22 dagen nog. De dieren, welke

het totaalextract ontvingen, maakten het niet beter, ze stierven respectievelijk na 21, 18 en 16 dagen.

Bij de secties werd, evenals bij de dieren, welke met schildklierextract waren ingespoten, geene andere directe doodsoorzaak gevonden dan eene hartparalyse, behalve bij N^o 1 der 6^{de} reeks, waar eene pneumonie optrad, welke den dood tengevolge had.

Het operatief ingrijpen werd door alle dieren uitstekend doorstaan; de wondgenezing was steeds ongestoord. Tengevolge van de inspuitingen trad enkele malen weefsel-necrose op, welke evenwel geen beteekenis had.

5e REEKS.

Injecties van extract van den lobus anterior bij konijnen met overgeplante schildklier.

Gevolg na 23 dagen. — (2. 2. 10—25. 2. 10).

N^o 1. 1700 Gr. ♀

Totale exstirpatie der schildklier.

Met veel moeite wordt het kliertje teruggevonden. Het is bleekgeel van kleur, klein en onontwikkeld. Bloedvaten zijn macroscopisch nergens te zien. Bij microscopisch onderzoek valt het op, dat er van de oorspronkelijke klier weinig is overgebleven, bijna alle klierweefsel is door vet- en bindweefsel vervangen en alleen aan één der polen is eene groep van follikels behouden gebleven. Deze follikels zijn van verschillende grootte, met colloid gevuld en bezitten vrij laag epithelium. Behalve tamelijk groote, zijn ook kleinere te vinden en tusschen deze komen groepjes van epitheelcellen voor, welke geen lumen omsluiten. De hoogte der cellen wisselt tusschen 4 en 6 μ .

Opmerkelijk is dat vorming van nieuwe follikels ontbreekt en dat van proliferatie en groei elke aanduiding ontbreekt.

De vaatverzorging van het kliertje moet slecht genoemd worden; bloedvaten van eenige beteekenis ziet men niet, hoogstens enkele capillairen.

Gevolg na 14 dagen. — (2. 2. 10—16. 2. 10).

N^o 2. 2000 Gr. ♀

Totale exstirpatie der schildklier.

Het getransplanteerde kliertje wordt gemakkelijk teruggevonden, daar het als langwerpige donker vlekje dicht onder het peritoneum zichtbaar is.

Een groot bloedvat loopt er op eenigen afstand voorbij, en geeft een klein takje aan de klier af. Bij microscopisch onderzoek vinden we eene tamelijk groote hoeveelheid klierweefsel. De randzone bestaat uit 2 à 3 rijen van follikels. Deze zijn middelmatig van grootte met eene wandbekleding van epitheelcellen, welke gemiddeld $6-9\ \mu$ hoog zijn. In alle follikels is colloïd aanwezig. Zoowel in de kleinere als in de grootere vult deze stof de lumina geheel. Ook vindt men in het kliertje nieuw gevormde follikels door uitgroeien van het epithelium der bestaande. De vascularisatie is goed, overal vindt men in 't orgaan capillairen en grootere vaten.

Gevolg na 20 dagen. — (2. 2. 10—22. 2. 10).

Nº 3. 1500 Gr. ♂

Exstirpatie der halve schildklier.

Het getransplanteerde kliertje is met 't bloote oog nauwelijks te onderkennen. Slechts een licht vlekje in den buikwand duidt de plaats er van aan. Bloedvaatjes, uit de omgeving naar het kliertje zich behevend, ontbreken.

Het microscopisch onderzoek leert, dat er bijzonder weinig van de klier is overgebleven; bijna alles is door bindweefsel vervangen. Hier en daar zijn nog resten van klierweefsel te vinden als groepjes van zeer kleine follikeltjes, begrensd door laag epithelium met langwerpige kernen en bijna zonder protoplasma. Behalve deze kleine follikels vindt men ook enkele zeer groote, waarvan de epitheelcellen uiterst laag zijn, hoogstens $3\ \mu$. Alle follikels zijn geheel met colloïd gevuld. Verschijnselen van groei, van nieuwvorming van klierweefsel, vindt men nergens, integendeel, de groepen van allerkleinste follikels maken den indruk van regressieve veranderingen te hebben ondergaan; hunne cellen zijn onduidelijk begrensd en slecht gekleurd. De bloedsverzorging is slecht, grootere bloedvaten ontbreken geheel en capillairen treft men slechts sporadisch aan.

6e REEKS.

Injecties van extract van den lobus posterior bij konijnen met overgeplante schildklier.

Gevolg na 15 dagen. — (2. 2. '10—17. 2. '10).

Nº 1. 1550 Gr. ♀

Totale exstirpatie der schildklier.

Het getransplanteerde kliertje is macroscopisch gemakkelijk te vinden; als mooi rose gekleurd ovoid lichaampje valt het terstond in het oog. Bovendien loopen een paar bloedvaatjes van tamelijke grootte van uit de omgeving naar het orgaan toe.

Bij microscopisch onderzoek vinden we een goed ontwikkeld kliertje. De hoeveelheid klierweefsel is belangrijk en vormt eene zone aan den rand, welke hier en daar vijf follikelrijen dik is. Van deze follikels is het epithelium hoog, gemiddeld $9\ \mu$. Op meerdere plaatsen is te zien, dat door

vermeerdering van deze cellen nieuwe follikels gevormd worden. Wat het colloid betreft, deze stof komt slechts in een gedeelte der klierblaasjes voor en heeft, voorzoover het aanwezig is, eene bijzonder lichte tint aangenomen bij de kleuring van het praeparaat. De vascularisatie der klier is goed; tusschen de follikels bevinden zich talrijke capillairen en grootere vaten.

Gevolg na 22 dagen. — (3. 2. '10—25. 2. '10).

Nº 2. 1800 Gr. ♀

Exstirpatie der halve schildklier.

Gemakkelijk wordt het kliertje teruggevonden als fraai rose gekleurd lichaampje, waarheen een tweetal kleine bloedvaatjes zich begeven.

Bij microscopisch onderzoek vinden we tamelijk veel klierweefsel, de randzone omvat op de meeste plaatsen drie rijen van follikels. Het epithelium dezer follikels is niet bijzonder laag, het beweegt zich tusschen 5 en 6 μ . Alle follikels bevatten colloid; vorming van nieuwe follikels is op enkele plaatsen duidelijk waar te nemen. Hier en daar ziet men grootere bloedvaten en op vele plaatsen capillairen tusschen het klierweefsel en in het centrale bindweefselgedeelte.

Gevolg na 22 dagen. — (3. 2. '10—25. 2. '10).

Nº 2. 1700 Gr. ♂

Exstirpatie der halve schildklier.

Het overgeplante kliertje is vrij groot, bleekrose van kleur, maar ligt tamelijk ongunstig, onmiddellijk tegen de draden der spierhechtingen aan.

Bij microscopisch onderzoek vinden we een kliertje, dat voor een gedeelte, ook aan den rand, door bindweefsel is vervangen, maar voor een ander deel is uitgegroeid tot eene belangrijke kwantiteit klierweefsel. De grootere en kleinere follikels waaruit dit weefsel bestaat, zijn alle met colloid gevuld, het epithelium, dat de lumina der klierblaasjes begrenst, heeft eene hoogte van 3 à 5 μ .

Het geheel bevindt zich in eenen toestand van levendige proliferatie. Vorming van nieuwe follikels is op meerdere plaatsen waar te nemen. In overeenstemming met deze verschijnselen van groei der klier is de ruime vascularisatie door capillairen en grootere bloedvaten.

7e REEKS.

Injecties van extract der totale hypophysis bij konijnen met overgeplante schildklier.

Gevolg na 21 dagen. — (2. 2. '10—23. 2. '10). Zie plaat V.

Nº 1. 1500 Gr. ♂

Totale Exstirpatie der schildklier.

Het kliertje wordt gemakkelijk teruggevonden; het wordt gevoed door een paar, met het bloote oog zichtbare bloedvaatjes en is bleekrose van kleur. Microscopisch vinden we een vrij goed ontwikkeld kliertje, bestaande

uit tamelijk veel klierweefsel. De randzône is op de meeste plaatsen 1 tot 3 follikels breed. Alle follikels zijn gevuld met colloïd; het begrenzend epithelium bereikt eene hoogte van gemiddeld $6\ \mu$. Hier en daar zijn nieuw gevormde follikels te vinden, al is het aantal hiervan gering.

De vascularisatie is tamelijk goed; zoowel in het centrale bindweefselgedeelte als te midden van het klierweefsel bevinden zich bloedvaten.

Gevolg na 18 dagen. — (3. 2. '10—21. 2. '10).

Nº 2. 2000 Gr. ♂

Exstirpatie der halve schildklier.

Het kliertje wordt vrij gemakkelijk terug gevonden, bleekrose van kleur en verzorgd door een paar kleine bloedvaatjes.

Bij microscopisch onderzoek blijkt het kliertje maar matig ontwikkeld; de hoeveelheid klierweefsel is vrij groot, de randzône heeft op de meeste plaatsen eene dikte van 2 à 3 follikels, maar de epitheelcellen zijn laag, hoogstens 3 à $4\ \mu$ en alle follikels zijn met colloïd gevuld.

Proliferatieverschijnselen zijn niet of weinig aanwezig en ook de vascularisatie laat veel te wenschen over; slechts hier en daar zijn capillairen of grootere bloedvaten waar te nemen.

Gevolg na 16 dagen. — (3. 2. '10—19. 2. '10).

Nº 3. 1650 Gr. ♂

Exstirpatie der halve schildklieren.

Het getransplanteerde kliertje wordt zonder veel moeite tusschen de buikspieren gevonden als bleek lichaampje, waarheen enkele zeer kleine bloedvaatjes hun weg nemen.

Microscopisch onderzoek leert, dat het kliertje klein en weinig ontwikkeld is; de hoeveelheid klierweefsel is gering, de randzône is hoogstens 1 à 2 rijen van follikels dik. Men vindt enkele groote follikels en verder vele kleine, alle met colloïd gevuld en met eene wandbedekking van epitheelcellen, welke eene hoogte bereiken van 3— $6\ \mu$.

Duidelijke voorbeelden van proliferatie of van de vorming van nieuwe follikels zijn niet aanwezig en ook de bloedsverzorging kan niet anders dan slecht genoemd worden.

Bij de bespreking van de uitkomsten van het onderzoek, willen we in de eerste plaats nagaan, welke resultaten de inspuiting van het extract der voorkwab der hypophysis opleverde.

De vraag moet gesteld worden of werkelijk de getransplanteerde kliertjes zich bij de aldus behandelde dieren anders verhielden dan zonder deze injectie had mogen verwacht worden. Voor het geval, dat deze bevestigend

beantwoord kan worden, is na te gaan, hoe we ons het verband moeten denken tusschen de opgetreden veranderingen en de toegepaste behandeling.

De gestelde vraag is niet moeilijk te beantwoorden. Zeer zeker toch vinden we bij de konijnen N° 1, N° 2 en N° 3 der 5^{de} reeks het verplante orgaan in ontwikkeling en microscopischen bouw afwijkend van hetgeen onder normale omstandigheden gevonden wordt.

Bij konijn N° 1 werd orgaanhonger opgewekt en zouden wij na 23 dagen een goed ontwikkeld, rijk gevasculariseerd kliertje verwachten, dat bij microscopisch onderzoek een beeld zoude vertoonen van uitgroeiende follikels met bochtige omtrekken en papillaire excrescenties in het lumen, afwezigheid van colloid en epitheelcellen van hoogen bouw.

Van dit alles is niets te vinden. Het kliertje is klein en slecht gevasculariseerd. Bij microscopisch onderzoek blijkt slechts eene onaanzienlijke rest van klierweefsel aanwezig te zijn, bestaande uit follikels, welke met colloid gevuld en met platte epitheelcellen bekleed zijn. Bovendien ontbreekt elk verschijnsel van groei door nieuwvorming van klierweefsel.

Bij konijn N° 2, dat geheel onder dezelfde omstandigheden verkeerde, zijn de verschillen minder groot, maar toch is ook hier eene opmerkelijke afwijking van het normale te constateeren. Terwijl in verband met den duur van de proef, welke 14 dagen werd voortgezet de ontwikkeling en de vascularisatie van het kliertje tamelijk goed waren en ook proliferatieverschijnselen niet ontbraken, werden de lumina van alle follikels met colloid gevuld gevonden.

Uit mijne proeven der 1^{ste} en 2^{de} reeks en uit die van anderen eveneens, bleek, dat bij de thyreoprive dieren

deze stof na 14 dagen geheel of ten minste bijna geheel uit de klier is verdwenen.

Bij konijn N^o 3 werd de helft der schildklier geëxstirpeerd en getransplanteerd, zoodat we, hier zonder de inspuitingen, een beeld zouden verwachten als bij konijn N^o 3 der 1^{ste} reeks omdat beide dieren onder volmaakt dezelfde omstandigheden verkeerden en bij beide na denzelfden tijd, namelijk 3 weken, het verplante kliertje werd onderzocht.

Bij microscopisch onderzoek evenwel, blijkt het resultaat anders te zijn. Het klierweefsel is, tot op eene buitengewoon kleine hoeveelheid na, verdwenen. Slechts uiterst geringe resten kunnen teruggevonden worden, bestaande uit een gering aantal, met colloïd gevulde follikels, die bij afwezigheid van elk verschijnsel van groei, den indruk maken van bestemd te zijn om door bindweefsel te worden vervangen.

Het verschil, zoo even beschreven, moeten wij op rekening schrijven van den toevoer van het extract van de voorkwab der hypophysis. Tengevolge hiervan is bij de konijnen N^o 1 en N^o 3 het kliertje buitengewoon klein en onontwikkeld gebleven, zonder eenige neiging tot verderen groei. Verder is in het kliertje van konijn N^o 1, evenals in dat van N^o 2 eene retentie van colloïd te constateeren.

Aangezien wij vastgesteld hebben, dat eene goede functie en ontwikkeling van de overgeplante klier gebonden is aan de behoefte van het organisme aan het werkzame produkt der klierzellen, moeten we wel aannemen, dat door de inspuitingen van het extract der voorste kwab der hypophysis de behoefte van het lichaam aan schildklierwerking is verminderd of opgeheven.

Waar reeds door vele waarnemingen gebleken is, dat de schildklier en de voorkwab der hypophysis na aan elkander verwant zijn, is dit ons resultaat eene aanwijzing te meer

voor de correlatie tusschen beide organen en wel in dezen zin, dat zij eene deels gelijkwaardige functie bezitten en eene hyperfunctie der hypophysis-voorkwab de schildklier tot mindere werkzaamheid kan voeren.

In de tweede plaats moet het antwoord op de vraag, of bij de proefdieren N° 1, N° 2 en N° 3 der 6^{de} reeks, door de behandeling met extract van de achterste kwab der hypophysis de wijze van groeien der verplante thyreoidea kon veranderd worden, ontkennend luiden. Beschouwen we daartoe de verkregen uitkomsten.

Bij konijn N° 1 werd na totale exstirpatie der schildklier de transplantatie verricht. Zonder toepassing van injecties hadden we (na 15 dagen bij een dier met orgaanhonger) mogen verwachten, een kliertje van flinke ontwikkeling, met eene randzône van meerdere rijen follikels, rijk gevasculariseerd. Bovendien verschijnselen van groei, nieuwvorming van klierweefsel en geheele of gedeeltelijke afwezigheid van colloid.

Het resultaat is, dat, ofschoon injecties werden uitgevoerd, het getransplanteerde kliertje geheel beantwoordt aan het beschreven beeld en dus van den toevoer van het extract van de achterste kwab geen invloed te constateeren is.

Bij de konijnen N° 2 en N° 3 derzelfde reeks is verricht eene exstirpatie der helft van de glandula thyreoidea, benevens transplantatie. Het resultaat, 22 dagen na de overplanting was in beide gevallen een vrij goed ontwikkeld kliertje, bestaande uit eene niet onaanzienlijke hoeveelheid klierweefsel, grootere en kleinere follikels; alle met colloid gevuld, omkleed door epitheliumcellen van 3—7 μ hoogte. Ook waren op enkele plaatsen verschijnselen van groei en follikelnieuwvorming aanwezig. In alle opzichten gelijken beide praeparaten op dat van konijn N° 3 der eerste reeks,

dat als controledier te beschouwen is, omdat de transplantatie onder juist dezelfde omstandigheden verliep, alleen met dit onderscheid, dat geen hypophysis-extract werd ingespoten.

We mogen dus op grond van de medegedeelde waarnemingen zeggen, dat het extract der achterkwab der hypophysis bij onze proeven geenerlei aantoonbare werking had.

Ten slotte rest ons nog te beoordeelen, welke resultaten verkregen werden bij de dieren N^{os} 1, 2 en 3 der 7^{de} reeks, waarbij het extract der geheele hypophysis werd ingespoten.

Konijn N^o 1 onderging eene totale exstirpatie der schildklier. Wanneer we, 21 dagen na de transplantatie, bij dit dier nagaan, of de ontwikkeling en bouw der klier beantwoorden aan wat we gewoon zijn na dezen tijd te vinden bij een dier met orgaanhonger, dan blijkt, dat een belangrijk verschil aanwezig is.

Zooals begrijpelijk, zijn alleen vrij groote verschillen in de hoeveelheid klierweefsel van waarde om daaruit besluiten te trekken aangaande de werking van het extract. Het praeparaat nu vertoont in dit opzicht geen groot verschil.

De aanwezigheid van slechts enkele in proliferatie verkeerende follikels staat echter in scherpe tegenstelling tot den levendigen groei en zeer sterke nieuwvorming van follikels, die we aantreffen in de vroeger beschreven praeparaten van onze dieren met orgaanhonger.

Opvallend is verder de aanwezigheid van colloid in alle follikels. Zeer zeker hadden we eene totale afwezigheid dezer stof mogen verwachten, indien het dier niet behandeld was geworden met de injecties.

Bij konijn N° 2 werd de schildklier voor de helft weggenomen en na 18 dagen het getransplanteerde kliertje onderzocht. Ook bij dit dier was de hoeveelheid klierweefsel niet inhetooglopend gering, maar wel was te constateeren, dat verschijnselen van proliferatie der follikelepitheelcellen zoo goed als niet voorhanden waren. Met deze uiting van mindere functionneele werkzaamheid der kliercellen, kwam overeen de slechte vascularisatie van het orgaan.

Bij konijn N° 3 was eveneens exstirpatie der halve schildklier verricht. Zestien dagen na de transplantatie had het onderzoek plaats en werd gevonden een klein, onontwikkeld kliertje, bestaande uit eene geringe hoeveelheid klierfollikels, alle met colloid als inhoud en verder afwezigheid van nieuwworming van klierweefsel en eene bijzonder slechte vascularisatie.

Zeër zeker is dus bij deze laatste drie dieren de ontwikkeling van de verplante klier door de injecties van het totaalextract gewijzigd in dezen zin, dat de groei er door tegengehouden werd en retentie van colloid optrad.

Ditzelfde resultaat werd ook verkregen met de injecties van het extract der voorkwab. Hier was het echter veel meer sprekend. Deze uitkomst behoeft ons geenszins te bevreemden, nu het experiment ons geleerd heeft, dat de injecties van het extract der achterkwab op zichzelf geene merkbare veranderingen brengen in de verhoudingen van de getransplanteerde schildklier.

Voeding met hypophysis na overplanting der schildklier.

Toen uit een aantal waarnemingen gebleken was, dat injecties met het extract der voorkwab der hypophysis aanleiding gaven tot remming van de ontwikkeling der overgeplante schildklier, was het van belang na te gaan, of hetzelfde resultaat ook zoude kunnen verkregen worden door eenvoudige ingestie van het klierige deel der hypophysis.

Aan de uitvoering van deze proef stonden geene bijzondere moeilijkheden in den weg, aangezien het gemakkelijk gelukt het konijn verschillende substanties toe te voeren door deze, bij kleine porties tegelijk, achter op de tong te brengen, waarna reflectorische slikbewegingen volgen.

De voorkwab der hypophysis werd op de bekende wijze vrijgemaakt van de achterkwab en door fijne verdeeling geschikt gemaakt om bij de dieren ingebracht te worden. Bij elk konijn werd dagelijks één lobus anterior in zijn geheel aangewend. Bij de overplanting van de schildklier werden thans beide lobi overgeplant. Één links van de middellijn van den buik, één rechts daarvan. Dit geschiedde met het doel, om, wanneer na zekeren tijd, tengevolge van de behandeling met hypophysen, in de overgeplante schildklier een toestand van inactiviteit, stilstand in groei met regressieve verschijnselen zoude zijn opgetreden, aan te toonen dat na staking dezer behandeling de klier zich weer herstelde en langzamerhand weer het beeld aanbood, zooals dat onder normale omstandigheden zoude mogen verwacht worden. Één lobus werd verwijderd op 't oogenblik, dat de voeding met hypophysen gestaakt werd, de andere wanneer deze lang genoeg achter den rug lag.

In het geheel werden 9 konijnen aldus geopereerd. Twee dezer dieren stierven na enkele dagen, bij beide werd als oorzaak van den dood eene pneumonie gevonden.

Van de 7 overblijvende konijnen dienden N° 6 en N° 7 als contrôledieren; de operatie werd bij hen op volkomen dezelfde wijze uitgevoerd, maar de hypophysisvoeding achterwege gelaten.

De algemeene toestand der proefdieren bleek door de behandeling zeer weinig beïnvloed te worden; de dieren bleven levenslustig en namen in lichaamsgewicht toe. Ze leden evenwel alle min of meer aan diarrhee en bij de obductie werd het slijmvlies van den darm sterk hyperaemisch gevonden en waren multiële kleine bloedingen daarin te vinden.

De wondgenezing verliep steeds ongestoord.

Bij het wegnemen van het eerste kliertje aan het einde der hypophyzenbehandeling werden twee proefdieren, N° 1 en N° 6 gedood in narcose.

8e REEKS.

Resultaten der schildkliertransplantatie na voeding met de voorste kwab der hypophysis.

Gevolg na 24 dagen. — (13. 4. 10 — 7. 5. 10).

N° 1. 1500 Gr. ♂

Macroscopisch is het kliertje, dat rechts van de middellijn ligt goed ontwikkeld, voorzien van een tweetal duidelijke bloedvaatjes en roserood van kleur. Bij microscopisch onderzoek blijkt de hoeveelheid klierweefsel niet bijzonder groot; er is eene randzône van gemiddeld vier follikelrijen en de centrale bindweefselzône is nog groot. De follikels zijn over het algemeen klein, slechts enkele grootere vindt men hier en daar. De lumina zijn bijna alle opgevuld met colloid; alleen enkele zeer kleine follikels voeren deze stof niet als inhoud. Het bekleedend epithelium is niet hoog, maar ook niet bijzonder laag, gemiddeld 6 μ . Op groote schaal vinden we in het praeparaat het uitgroeien van het follikelepithelium tot vorming van nieuw klierweefsel, ook is de bloedsvoorziening bijzonder ruim, overal tusschen de follikels zijn capillairen zichtbaar.

Gevolg na 22 dagen. — (15. 4. '10—7. 5. '10).

Nº 2. 1700 Gr. ♀

Het kliertje rechts van de middellijn valt terstond in het oog door zijne roode kleur en de bloedvaatjes in de onmiddellijke omgeving. Microscopisch zien we een goed ontwikkeld kliertje. De hoeveelheid klierweefsel is zeer belangrijk; de randzone omvat 6 en meer rijen van follikels, welke over 't algemeen klein zijn, maar langgerekt van vorm. Zij bevinden zich in eenen toestand van sterke woekering zoodat veel nieuwgevormde follikels te zien zijn.

Niet alle zijn met colloïd gevuld. Zoo bevindt zich aan de eene pool der klier eene groep van follikels, welke geheel ledig zijn en ook elders in de klier zijn dergelijke te vinden naast andere, welke gedeeltelijk of geheel met deze stof gevuld zijn. Het epithelium is niet laag, het heeft eene hoogte van 7–9 μ .

De vaten zijn sterk ontwikkeld; overal zijn capillairen en groote vaten te vinden.

Gevolg na 43 dagen. — (23. 5. '10).

Nº 2.

Het kliertje dat links van de middellijn ligt wordt onmiddellijk teruggevonden als goed ontwikkeld, roserood lichaampje, waarheen bloedvaatjes uit de omgeving zich begeven.

Bij microscopisch onderzoek zien we eene zeer groote hoeveelheid klierweefsel, eene randzone van talrijke rijen van follikels, zoodat van het oorspronkelijke bindweefselcentrum weinig meer over is. Het klierweefsel bestaat uit enkele groote maar vooral vele kleinere follikels, welke voor het grootste gedeelte vrij zijn van colloïd, of slechts gedeeltelijk met deze stof zijn gevuld. De epitheelcellen zijn hoog, gemiddeld 6–9 μ en op verschillende plaatsen vormen zij papillen in het lumen der klierblaasjes. Bovendien is overal eene levendige proliferatie waar te nemen, welke de belangrijke grootte van het overgeplante orgaan verklaarbaar maakt.

Zooals te verwachten was, is eene bijzonder rijke vascularisatie aanwezig, in overeenstemming met de ontwikkeling van het orgaan.

Gevolg na 29 dagen. — (15. 4. '10—14. 5. '10).

Nº 3. 1700 Gr. ♀

Macroscopisch is het kliertje, dat rechts van de middellijn ligt, goed ontwikkeld, verzorgd door een paar duidelijke bloedvaatjes, en fraai rood gekleurd.

Microscopisch vinden we veel klierweefsel, eene randzone van 7 en meer rijen van follikels is overal te vinden. De follikels zijn klein en langgerekt van vorm, slechts hier en daar is een grotere follikel te zien, welke nog de ovale of ronde vorm behouden heeft. Alle follikels zijn gevuld met colloïd en worden bekleed door epithelium van vrij groote hoogte, die bij meting blijkt te schommelen tusschen 6 en 10 μ . Overal vinden we uitgroeiende follikels en nieuwgevormde klierblaasjes, benevens capillairen en grotere bloedvaten.

Gevolg na 43 dagen. — (30. 5. '10).

Nº 3.

Met het bloote oog vindt men links van de middellijn een zeer sterk gegroeid kliertje, rood van kleur, met flinke bloedvaatjes.

Bij microscopisch onderzoek blijkt de hoeveelheid klierweefsel zeer groot, de randzone bestaat uit talrijke rijen van follikels zoodat van het bindweefselcentrum niet veel meer over is. De follikels zijn alle klein; het epithelium is hoog; schommelend tusschen 6 en 12 μ . Colloid wordt alleen in enkele zeer kleine follikels gevonden, de groote meerderheid der klierblaasjes is leeg of slechts gedeeltelijk met deze stof gevuld. Op groote schaal worden nieuwe follikels gevormd en op verschillende plaatsen zijn papillen in het lumen der follikels gevormd. Door vele groote en kleine bloedvaten wordt eene ruime vascularisatie tot stand gebracht.

Gevolg na 16 dagen. — (21. 4. 10—7. 5. '10).

Nº 4. 1700 Gr. ♂

Macroscopisch een goed ontwikkeld kliertje, gelegen links van de mediaanlijn, gevoed door een klein bloedvatje, uit de omgeving der klier binnentredend.

Bij microscopisch onderzoek vinden we eene belangrijke kwantiteit klierweefsel, bestaande uit talrijke kleine follikels, sommige langgestrekt van vorm. Alle follikels zijn met colloid gevuld, het epithelium is gemiddeld 7—9 μ hoog. Op meerdere plaatsen is proliferatie waar te nemen en worden jonge follikels nieuwgevormd.

Bloedvaten en capillairen zijn overal in ruime mate voorhanden.

Gevolg na 39 dagen. — (30. 5. '10).

Nº 4.

Macroscopisch een flink ontwikkeld kliertje, rechts van de mediaanlijn gelegen, gevoed door twee tamelijk groote bloedvatjes.

Microscopisch vinden wij een in levendigen groei zich bevindend orgaan bestaande uit eene kolossale hoeveelheid klierweefsel, waarin overal uitgroeiende follikels te zien zijn. In alle follikels komt colloid voor, de meeste zijn met deze stof geheel gevuld. Over het algemeen zijn de follikels rond of ovaal en van middelmatige grootte. Het epithelium bereikt eene hoogte van 6—9 μ .

Gevolg na 18 dagen. — (26. 4. '10—14. 5. '10).

Nº 5. 1600 Gr. ♀

Macroscopisch een flink ontwikkeld, goed gevasculariseerd lichaampje, links van de mediaanlijn gelegen.

Microscopisch vinden we de hoeveelheid klierweefsel vrij groot, de randzone omvat op de meeste plaatsen 5 en meer rijen van follikels. Deze bevatten alle colloid als inhoud, enkele uitgezonderd die slechts gedeeltelijk met deze stof gevuld zijn. De follikels zijn over het algemeen klein en langgerekt van vorm en worden begrensd door epitheelcellen, welke gemiddeld 6—9 μ hoog zijn. In de klier, welke door tal van bloedvaten en capillairen wordt gevoed, zijn overal verschijnselen van groei waar te nemen.

Gevolg na 34 dagen. — (30. 5. '10).

Nº 5.

Macroscopisch een flink ontwikkelde, goed gevasculariseerde klier, rechts van de mediaanlijn gelegen.

Bij microscopisch onderzoek vinden we eene zeer groote kwantiteit klierweefsel, bestaande uit vele kleine follikels maar ook vele grootere. Deze laatste vertoonen bochtige omtrekken met papilvorming in het lumen. De meeste follikels zijn vrij van colloid, slechts weinige bevatten geringe hoeveelheden dezer stof. De hoogte der epitheelcellen bedraagt gemiddeld 7 à 8 μ .

Talrijk zijn de capillairen, welke zich overal tusschen het klierweefsel bevinden, zij vormen een rijk net tusschen de follikels, welke overal bezig zijn uit te groeien tot vorming van nieuw klierweefsel.

Contrôledieren.

Gevolg na 24 dagen. — (13. 4. '10—7. 5. '10).

N^o 6. 1600 Gr. ♂

Macroscopisch een goed ontwikkeld kliertje, waarheen uit de omgeving een tweetal bloedvaatjes zich begeven.

Bij microscopisch onderzoek vinden we eene groote hoeveelheid klierweefsel; de randzone bestaat uit talrijke rijen van follikels. Deze laatste zijn meerendeels klein, enkele zijn ook grooter, maar zij komen hierin overeen, dat ze zoo goed als vrij zijn van colloid; slechts hier en daar zijn nog geringe hoeveelheden dezer stof aanwezig.

Nieuwvorming van klierweefsel staat overal op den voorgrond; ook is opvallend de rijke vascularisatie van het orgaan. De epitheelcellen zijn hoog van bouw; meten gemiddeld 8 μ .

Gevolg na 24 dagen. — (13. 4. '10—7. 5. '10).

N^o 7. 2200 Gr. ♂

Macroscopisch een goed ontwikkeld, door een paar duidelijke vaatjes gevoed orgaan, links van de mediaanlijn gelegen.

Bij microscopisch onderzoek vinden we vrij veel klierweefsel; de randzone omvat op de meeste plaatsen vijf rijen van follikels. Deze zijn verschillend van vorm; naast vele kleinere, vinden we ook grootere, lang gestrekt van vorm, alle gevuld met colloid.

De epitheelcellen zijn gemiddeld 7—9 μ hoog, op vele plaatsen is hunne woekering te zien, welke tot het ontstaan van nieuwe follikels voert. Overal bevinden zich capillairen tusschen de klierelementen.

Gevolg na 45 dagen. — (23. 5. '10).

N^o 7.

Macroscopisch ook hier een groot, flink ontwikkeld orgaan, rechts van de mediaanlijn gelegen, goed gevasculariseerd.

Bij microscopisch onderzoek eene zeer groote hoeveelheid klierweefsel, bestaande uit grootere en kleinere follikels, welke allerlei grillige vormen vertoonen, tengevolge van papillenvorming in hunne lumina. Deze laatste bevatten geen colloid.

Het epithelium, waarvan de hoogte gemiddeld 9 μ bedraagt, verkeert in

sterke proliferatie; nieuwvorming van follikels heeft op groote schaal plaats en in verband hiermede is het kliertje dan ook overvloedig voorzien van capillairen en grootere bloedvaten.

Wanneer we de resultaten der zoo juist medegedeelde proeven nader bezien, dan doet zich in de eerste plaats aan ons het opmerkelijke verschijnsel voor, dat bij de contrôledieren, (de nummers 6 en 7) de ontwikkeling der overgeplante schildklier eenigszins verschilde van wat we zouden verwacht hebben op grond van de ervaringen, opgedaan bij de dieren der 2^{de} reeks.

Zooals beschreven, werd bij deze laatsten orgaanhonger opgewekt door de geheele schildklier te extirpeeren en werd vervolgens één lobus dezer klier overgeplant, met het resultaat, dat de kliertjes bijzonder voorspoedig ingroeiden en zich verder ontwikkelden. Ook bleek toen, dat reeds na 14 dagen het colloïd zoo goed als geheel uit de follikels verdwenen was en na drie weken van deze stof geen spoor meer teruggevonden werd. Vijf weken na de overplanting echter, werd in sommige follikels het colloïd opnieuw aangetroffen.

Dit is begrijpelijk, omdat na dezen tijd de hoeveelheid functionneerend klierweefsel dermate was toegenomen, dat het gevormde secretum niet terstond in zijn geheel werd afgevoerd, maar voor een deel in de klierblaasjes kon blijven liggen.

Ook bij de contrôledieren (N^o 6 en N^o 7) wijst alles er op, dat de orgaanhonger eene belangrijke rol speelde; de follikels, bekleed door hooge epitheelcellen, verkeerden in levendige proliferatie en de hoeveelheid klierweefsel neemt snel toe.

Één verschil plaatst zich duidelijk op den voorgrond.

Zoowel bij N° 6 als bij N° 7 bevindt zich, 24 dagen na de transplantatie, colloid in de follikels; bij N° 6 is de hoeveelheid slechts gering, maar bij N° 7 werden na dezen tijd alle follikels met dit product der kliercellen gevuld gevonden.

De oorzaak hiervan moet gezocht worden in de omstandigheid, dat bij deze dieren niet één maar beide lobi verplant werden. Het gemis der totale schildklier bracht de getransplanteerde deelen beide tot flinke ontwikkeling en het dier was dus na veel korteren tijd dan dit bij de exemplaren der tweede reeks het geval was, in het bezit van eene hoeveelheid klierweefsel, die in de onmiddellijke behoefte van het organisme voldoende voorzag.

Het behoeft ons dus ook geenszins te verwonderen, dat bij hen niet na 5, maar reeds na 3 weken, het colloid in de lumina der follikels zich ophoopte.

De wegname van één der beide kliertjes bij N° 6 bracht in dezen toestand eene verandering. De hoeveelheid klierweefsel werd plotseling tot op de helft gereduceerd en als gevolg daarvan vinden we, dat in het overgebleven kliertje het colloid weer verdwijnt en dit orgaan zich 21 dagen na dit ingrijpen aan ons vertoont als eene, in levendige regeneratie zich bevindende, klier met ledige follikels.

Terwijl dus de bevindingen bij de contrôledieren volkomen verklaarbaar zijn, rest ons nog de vergelijking met de uitkomsten, verkregen bij de konijnen 1, 2, 3, 4 en 5, om op deze wijze den invloed der hypophysisvoeding na te gaan.

Bij konijn N° 1 is na 24 dagen een kliertje geëxstirpeerd en in plaats van een in ontwikkeling achtergebleven, onaanzienlijk lichaampje, een levenskrachtig, door snellen groei zich vergrootend orgaan gevonden. De aanwezigheid van colloid in alle follikels is na onze uiteenzetting hieromtrent, geenszins opvallend.

Bij konijn N° 2 is de bevinding niet anders. Ook hier is na 22 dagen een der overgeplante kliertjes onderzocht en is gebleken, dat het in ontwikkeling niet achterstond bij dat van het contrôledier. Het tweede kliertje, 43 dagen na de overplanting geëxstirpeerd, was, zooals verwacht mocht worden, in geen enkel opzicht afwijkend van het overeenkomstige praeparaat van konijn N° 7.

Bij de dieren N° 3, 4 en 5 waren de uitkomsten volkomen in overeenstemming met die van N° 2.

Van eene à priori te veronderstellen invloed der voeding met hypophysis op de ontwikkeling en bouw der getransplanteerde schildklier is dus in geen dezer gevallen iets gebleken.

In aanmerking genomen de positieve resultaten, verkregen met de injecties van het extract der lobi anteriores, zoude deze negatieve uitkomst ons kunnen bevreemden.

Zijn we er evenwel wel zeker van, dat werkelijk de werkzame bestanddeelen der hypophysisvoorkwab uit het darmkanaal zijn geresorbeerd en in onveranderden vorm in de circulatie zijn opgenomen? Immers geenszins.

Hoogstwaarschijnlijk moeten we in het feit, dat het konijn een planteneter is, eene verklaring zoeken. Bij de sectie der dieren 1 en 6, gestorven na de ingestelde behandeling, bleek het dagelijksch gebruik van dierlijk voedsel schadelijk voor het slijmvlies van den darm, en ook in geval de specifieke bestanddeelen der toegevoerde lobi in onveranderden vorm ter resorbtie geschikt waren, was dus hunne opname zeer zeker bemoeilijkt.

HOOFDSTUK V.

Over de werking van jodetum kalicum.

Zooals ik reeds vroeger meedeelde, is bij honden proefondervindelijk aangetoond, dat, na toediening van joodkalium, hyperplastische, colloïdvrije strumae het beeld gingen vertoonen van het colloïdstruma. MARINE en LENHART, die deze proeven uitvoerden, zagen verder, dat de exstirpatie van een groot deel der glandula thyreoidea niet gevolgd wordt door eene hyperplasie van het overgebleven gedeelte, indien men bij de aldus behandelde dieren joodkalium toevoert.

Het feit nu, dat aldus experimenteel zou zijn vastgesteld, dat het jodetum kalicum in staat is schildklierweefsel in zijnen groei tegen te houden, leek mij van voldoende belang, om te trachten deze uitkomsten van MARINE en LENHART door een nieuw onderzoek nader te controleeren. Hiervoor heb ik nagegaan, of er eene verandering te constateeren is in de ontwikkeling der overgeplante schildklier, wanneer gelijktijdig joodkalium wordt gegeven.

Een punt van overweging bij de uitvoering der proef was in de eerste plaats, of ik de injecties zou verrichten bij dieren met geheel of gedeeltelijk geëxstirpeerde schildklier.

De ervaringen opgedaan bij de vorige experimenten, hadden mij geleerd, dat het gemakkelijker valt eene remming in den groei der klier waar te nemen, wanneer we

te doen hebben met een dier met orgaanhonger, omdat bij deze laatste de verschijnselen van groei en van krachtige functie zoozeer op den voorgrond treden. Waar ik redelijkerwijs van de toediening van jodetum kalicum eene belemmering in de ontwikkeling mocht verwachten, heb ik bij mijne proefdieren de schildklier totaal geëxstirpeerd.

Om verder de dieren van de 2^{de} reeks als contrôledieren te mogen gebruiken, heb ik alle omstandigheden, waaronder geëxperimenteerd werd, zooals de leeftijd, toestand en voeding der konijnen, de wijze van opereeren etc. volkomen gelijk gemaakt en dus ook slechts één lobus der schildklier in den buikwand overgeplant.

Het jodetum kalicum werd aan de konijnen toegediend in den vorm van eene steriele 10 % oplossing in physiologisch water. De dagelijksche dosis voor elk mijner vier proefdieren, was 10 c. c. M.

Van de geregelde onderhuidsche injecties werden geene schadelijke gevolgen gezien; de dieren leefden ongestoord verder, onderscheidde zich van de andere, niet geopereerde dieren oogenschijnlijk niet en toen na 3 weken het overgeplante kliertje werd geëxstirpeerd, waren ze in gewicht niet achteruitgegaan. Bij alle was de wondgenezing ongestoord en leidden de injecties niet tot plaatselijke stoornissen.

9^e REEKS.

Resultaten der injecties van jodetum kalicum bij konijnen met overgeplante schildklier.

Gevolg na 3 weken. — (2. 6. '10—23. 6. '10).

N^o 1. 1400 Gr. ♂

Zonder veel moeite wordt het kliertje teruggevonden als een klein, ovoid lichaampje, bleekgeel van kleur, zonder macroscopisch zichtbare bloedverzorging.

Bij microscopisch onderzoek blijkt de hoeveelheid klierweefsel niet groot, er is eene randzône van 2 à 3 follikelrijen. Deze follikels vallen op door hunne bijzondere grootte en door de buitengewone platheid van het begrenzend epithelium, dat bij meting niet hooger blijkt te zijn dan $2-4\ \mu$. Hier en daar kan men tusschen deze zeer sterk uitgezette klierblaasjes ook enkele kleinere waarnemen met iets hooger epithelium.

In alle follikels bevindt zich colloïd als inhoud. Merkwaardig is de afwezigheid van duidelijke voorbeelden van follikelgroei; de ronde of ovale klierblaasjes vertoonen nergens verschijnselen van proliferatie, noch in den zin van papillenvorming, noch in dien van uitgroeiing tot jonge follikels.

Bloedvaten en capillairen zijn in het praeparaat slechts spaarzaam aanwezig, de vascularisatie laat zeer veel te wenschen over.

Gevolg na 3 weken. — (2. 6. '10–23. 6. '10). (Zie plaat VI).

Nº 2. 1500 Gr. ♀

Het kliertje wordt eerst na eenig zoeken gevonden als licht vlekje, ternauwernood zichtbaar tusschen de spierlagen van den buikwand. Geen aanduiding van verzorgende bloedvaten is aanwezig.

Bij microscopisch onderzoek vinden we eene geringe hoeveelheid klierweefsel, welke eene randzône vormt van een drietal follikelrijen.

De follikels zijn meerendeels zeer groot en slechts enkele kleinere worden tusschen de grootere aangetroffen. Het epithelium is uiterst afgeplat, bijna lijnvormig; bij meting blijkt de hoogte der cellen niet meer te bedragen dan $2-4\ \mu$. De kleinere follikels hebben een epithelium van iets hooger gebouwde cellen.

Alle follikels komen hierin overeen dat zij in hunne lumina colloïd bevatten en verder ook hierin, dat nergens iets te zien is van follikelnieuwvorming of van het optreden van papillen.

Evenals in het kliertje van Nº 1 is ook hier de verzorging met bloedvaten zeer gebrekkig.

Gevolg na 3 weken. — (2. 6. '10–23. 6. '10).

Nº 3. 1475 Gr. ♂

Macroscopisch doet het kliertje zich voor als een onbeduidend klein, grijs lichaampje, zonder zichtbare bloedvaten.

Bij microscopisch onderzoek blijkt de hoeveelheid klierweefsel tamelijk groot. De follikels zijn verschillend van grootte. Behalve groote met uiterst laag epithelium treffen we kleinere aan met wat hooger epithelium; de hoogte der cellen wisselt van $2-3\ \mu$. Alle follikels zijn gevuld met colloïd en vertoonen op geene enkele plaats verschijnselen van proliferatie. Ook de vascularisatie is slecht, capillairen vindt men slechts sporadisch tusschen de follikels.

Gevolg na 3 weken. — (2. 6. '10–23. 6. '10).

Nº 4. 1350 Gr. ♂

Het kliertje wordt na eenig zoeken gevonden als klein lichtroze gekleurd knobbelkje, zonder zichtbare bloedvaten.

Bij microscopisch onderzoek vinden we eene matige hoeveelheid klierweefsel; de randzone omvat 1 tot 3 rijen van follikels. We treffen van deze laatste weer grootere en kleinere aan, alle gevuld met colloïd. De groote follikels bezitten een uiterst laag epithelium, bijna lijnvormig, de kleinere eene iets hoger gebouwde epitheelbekleding, gemiddeld 2-4 μ . Hier en daar is iets te zien van follikelgroei, maar slechts zeer sporadisch worden deze proliferatieverschijnselen waargenomen. Van papillenvorming is nergens eene aanduiding; de follikels zijn rond of ovaal van vorm.

Het kliertje munt niet uit door rijkdom van bloedvaten; integendeel, deze zijn gering ontwikkeld.

De uitkomsten van het onderzoek, zoo juist beschreven, leeren ons ten duidelijkste, dat een specifieke invloed van deze inspuitingen op den groei der getransplanteerde schildklier niet kan ontkend worden. Vergeleken met de bevindingen bij het contrôledier N^o 4 der 2^{de} reeks, waren de verschillen zeer in het oog loopend, immers bij dit dier trof ik 3 weken na de transplantatie het overgeplante kliertje bijzonder goed ontwikkeld aan, fraai roserood gekleurd en gevasculariseerd door een tweetal macroscopisch zichtbare bloedvaatjes. Microscopisch onderzoek bracht aan het licht eene zeer belangrijke hoeveelheid klierweefsel, bestaande uit talrijke follikels, geheel vrij van colloïd en met een hoog epithelium bekleed. Bovendien waren in de klier verschijnselen van follikelnieuwvorming op groote schaal aanwezig.

Bij de vier konijnen nu, welke de behandeling met joodkalium doormaakten, was het resultaat gansch anders. In elk der vier gevallen was het kliertje klein, bleek van kleur en eerst na eenig zoeken was het macroscopisch terug te vinden.

Toevoerende bloedvaten waren in het geheel niet te zien en ook microscopisch waren slechts weinig capillairen tusschen het klierweefsel te vinden. De hoeveelheid hiervan was, in vergelijking tot wat we vonden bij het contrôle-

dier, gering maar vooral opvallend was de zoo goed als geheele afwezigheid van proliferatieverschijnselen. De groote, colloïdbevattende follikels vertoonden bij de nummers 1, 2 en 3 geen spoor van epitheelwoekering en bij N° 4 was hiervan slechts eene aanduiding aanwezig. Voegen we hierbij de lage, veel op endothelium gelijkende klierzellen, dan mogen we wel zeggen, dat bij onze proefdieren de getransplanteerde schildkliertjes zijn achtergebleven in ontwikkeling. Dit gevoegd bij de retentie van colloïd kan niet anders verklaard worden dan door de eenige, mogelijke oorzaak, namelijk de toediening van joodkalium.

HOOFDSTUK VI.

Samenvatting en gevolgtrekkingen.

Wanneer we ten slotte onze proefnemingen overzien zooals zij samengevat zijn in achterstaande tabel (zie blz. 86 en 87), dan blijkt, dat we in staat zijn, ons omtrent verschillende vraagpunten eene meening te vormen.

In de eerste plaats kunnen we ons rekenschap geven van het begrip „orgaanhonger.”

Ten tweede zijn wij gerechtigd ons, wat de verklaring van de beteekenis van het colloïd betreft, te scharen aan de zijde van hen, die de secretietheorie aanhangen, terwijl we ten derde steun hebben gegeven aan de meening, dat de voorkwab der hypophysis en de glandula thyreoidea een, ten minste gedeeltelijk gelijke rol in de huishouding van het lichaam spelen.

Omtrent elk dezer punten eene nadere toelichting.

Zooals uit de tabel zeer duidelijk te zien is, voert de orgaanhonger tot eene zeer bijzondere wijze van ontwikkeling der overgeplante klier. Vergeleken met de dieren, waarbij de schildklier slechts voor de helft geëxstirpeerd werd, treden groote verschillen aan den dag in de ontwikkeling en den microscopischen bouw.

Reeds veertien dagen na de operatie was bij dieren met orgaanhonger het kliertje veel grooter dan bij 't contrôledier en hetzelfde kon waargenomen worden na drie, vier en

vijf weken. Overeenkomende met deze betere ontwikkeling waren ook de bloedvaten bijzonder talrijk aanwezig.

Bij microscopisch onderzoek was opvallend, dat bij deze beter gegroeide organen ook steeds dezelfde bijzonderheden werden opgemerkt. De tabel geeft dit overzichtelijk aan en leert, dat onder den invloed van den orgaanhonger het epithelium hoog wordt en het colloid uit de klier verdwijnt. Daarenboven vindt vorming van klierweefsel door het uitgroeien van oude follikels op groote schaal plaats.

Deze verhouding van het epithelium en het colloid en de verschijnselen van proliferatie zijn zóó volkomen gelijk aan hetgeen men waarneemt in schildklierweefsel, dat zeer krachtig functionneert, dat we ook hier hetzelfde mogen aannemen. Terwijl dus voor ons vaststaat, dat de kliercellen levendig secerner, verdwijnt toch het colloid bij de dieren met orgaanhonger volkomen uit de follikels. Dit zoude onmogelijk het geval kunnen zijn, indien deze stof een afvalprodukt der stofwisseling ware, maar wordt begrijpelijk als we het colloid beschouwen als een waar secretum. In verband met de behoefte van het organisme wordt dit niet in de follikelruimten opgehoopt, maar terstond afgevoerd.

Belangrijk is het nu, in de tabel deze uitkomsten te vergelijken met die na inspuiting van extract der schildklier. Het blijkt dan, dat, zoowel bij de dieren met geheel als bij die met gedeeltelijk geëxstirpeerde schildklier door de inspuiting de ontwikkeling der overgeplante klier is tegengehouden. Overal was het epithelium laag en bij alle hoopte zich het colloid in de follikels op. Zeer opvallend was vooral het ontbreken van alle verschijnselen van groei in deze klier-tjes. Dit is volkomen in overeenstemming met de atrophie en den toestand van geringe functie, waarin zij verkeerden.

Uit deze proeven blijkt dus, dat door de injectie van extract van schildklieren de orgaanhonger geheel kan worden opgeheven en dat zelfs een toestand van functionneele atrophie der klier kan worden opgewekt, die ten slotte voert tot algeheele resorbtie van het orgaan.

Toevoer van het extract kan dus geheel in de plaats treden van de functie der eigen klier.

Voor de beoordeeling der resultaten na insputingen van extracten der hypophysis, verwijs ik eveneens naar de tabel. Er blijkt, dat na toevoer van het extract van den lobus posterior het overgeplante kliertje goed ontwikkeld en ruim van bloedvaten voorzien was. Bovendien staat vast, dat de verschijnselen van groei, de hoogte van het epithelium en de hoeveelheid colloid geene bijzonderheden vertoonden, welke op rekening van de ingestelde behandeling zouden kunnen geschreven worden. Vergelijking toch met de uitkomsten der proeven in het eerste gedeelte der tabel, toont aan, dat ook, zonder de insputingen van het extract, hetzelfde gevolg had mogen verwacht worden.

Daarentegen werden na insputing van extract der voorste kwab en der geheele hypophysis zeer belangrijke afwijkingen in de overgeplante klier waargenomen. De ontwikkeling van alle kliertjes was slecht of gering en de dieren, waarbij de schildklier geheel weggenomen was, verhielden zich niet gunstiger dan de andere. In het microscopisch praeparaat viel op te merken: eene over 't algemeen slechte ontwikkeling van bloedvaten, een laag epithelium en verder de aanwezigheid van veel colloid.

In alle opzichten is dit dus een gevolg, dat overeenkomt met hetgeen na insputing met extract van schildklieren gezien werd, namelijk eene remming in den groei van de klier en eene ophooping van colloid in de follikels. In

verband met den toestand van atrophie, waarin de klieren verkeerden, kon, evenmin als bij de dieren, die met uittreksel van tijrpeoidea werden behandeld, deze grootere hoeveelheid colloid een gevolg zijn van verhoogde secretie. Zonder twijfel moeten we deze ophooping toeschrijven aan een belemmerden afvoer dierstof.

Wat de wisselwerking tusschen de schildklier en de voor-
kwab der hypophysis betreft, pleit onze waarneming er voor, dat de functie van beide organen gedeeltelijk eene gelijkwaardige is. De voeding met voorste kwabben leverde geen duidelijk resultaat. De klieren ontwikkelden zich op eene wijze, die niet verschilde van die bij de controledieren.

Zooals het laatste deel der tabel leert, voerden de insputtingen met jodetum kalicum tot hetzelfde gevolg als de injecties met extract van schildklieren. Bij de dieren kwam de orgaanhonger niet tot uiting en was de ontwikkeling der kliertjes gering. De follikels waren groot, bekleed met laag epithelium en rijk aan colloid.

Het is moeilijk hieruit iets naders af te leiden omtrent de juiste beteekenis van het jodium voor de schildklier, maar de waarneming, dat het jodetum kalicum en het extract van schildklieren eene bijna gelijke werking uitoefenen, beide in staat zijn den groei en de functie der klier te verminderen, wijst er op, dat het jodium een der meest belangrijke bestanddeelen van het orgaan uitmaakt.

DUUR.	OPE- RATIE.	BIJZON- DERE BEHANDE- LING.	ONTWIKKE- LING.	EPI- THEEL.	COLLOID.	GROEIVERSCHIJN- SELEN.	ONTWIKKELING VAN BLOEDVATEN.
8 dagen.	1/2	—	Gering.	4.5-6.	Veel.	Geen.	Slecht.
14 dagen.	1/2	—	Gering.	3-5.	Veel.	Geen.	Goed.
21 dagen.	1/2	—	Tamelijk.	3-5.	Veel.	Weinig.	Goed.
28 dagen.	1/2	—	Tamelijk.	3-4.	Veel.	Weinig.	Tamelijk.
35 dagen.	1/2	—	Goed.	3-5.	Veel.	Vrij belangrijk.	Goed.
8 dagen.	Geheel.	—	Gering.	4-15.	Tamelijk.	Geen.	Slecht.
8 dagen.	Geheel.	—	Gering.	6-7.	Veel.	Geen.	Slecht.
14 dagen.	Geheel.	—	Zeër goed.	7-12.	Geen.	Belangrijk.	Zeër goed.
21 dagen.	Geheel.	—	Zeër goed.	9-15.	Geen.	Zeër belangrijk.	Zeër goed.
28 dagen.	Geheel.	—	Zeër goed.	12-15.	Geen.	Zeër belangrijk.	Zeër goed.
35 dagen.	Geheel.	—	Zeër goed.	9-12.	Weinig.	Zeër belangrijk.	Zeër goed.
8 dagen.	1/2	Th.	Slecht.	3-4.	Veel.	Geen.	Slecht.
12 dagen.	1/2	Th.	Slecht.	3-5.	Veel.	Geen.	Slecht.
21 dagen.	1/2	Th.	Geheel ge- resorbeerd.	—	—	—	—
21 dagen.	1/2	Th.	Geheel ge- resorbeerd.	—	—	—	—
8 dagen.	Geheel.	Th.	Slecht.	3 1/2-6.	Veel.	Geen.	Tamelijk.
8 dagen.	Geheel.	Th.	Slecht.	3-5.	Veel.	Geen.	Slecht.
13 dagen.	Geheel.	Th.	Tamelijk.	2-4.	Veel.	Geen.	Slecht.
16 dagen.	Geheel.	Th.	Slecht.	3-4.	Veel.	Geen.	Slecht.
20 dagen.	Geheel.	Th.	Geheel ge- resorbeerd.	—	—	—	—
16 dagen.	Geheel.	Th.	Tamelijk.	3-6.	Veel.	Geen.	Slecht.

DUUR.	OPE- RATIE.	BIJZON- DERE BEHANDE- LING.	ONTWIKKE- LING.	EPI- THEEL.	COLLOID.	GROEIVERSCHIJN- SELEN.	ONTWIKKELING VAN BLOEDVATEN.
23 dagen.	Geheel.	H.a.	Slecht.	4-6.	Veel.	Geen.	Slecht.
14 dagen.	Geheel.	H.a.	Tamelijk.	6-9.	Veel.	Weinig.	Goed.
20 dagen.	1/2	H.a.	Slecht.	1-8.	Veel.	Geen.	Slecht.
15 dagen.	Geheel.	H.p.	Goed.	Gemiddeld 9.	Weinig.	Belangrijk.	Goed.
22 dagen.	1/2	H.p.	Goed.	5-6.	Veel.	Weinig.	Goed.
22 dagen.	1/2	H.p.	Goed.	3-5.	Veel.	Belangrijk.	Goed.
21 dagen.	Geheel.	H.t.	Tamelijk.	Gemiddeld 6.	Veel.	Weinig.	Tamelijk.
18 dagen.	1/2	H.t.	Tamelijk.	3-4.	Veel.	Weinig.	Slecht.
16 dagen.	1/2	H.t.	Slecht.	3-6.	Veel.	Geen.	Slecht.

DUUR.	OPE- RATIE.	BIJZON- DERE BEHANDE- LING.	ONTWIKKE- LING.	EPI- THEEL.	COLLOID.	GROEIVERSCHIJN- SELEN.	ONTWIKKELING VAN BLOEDVATEN.
1 24 dagen.	Geheel.	H.a. (voe- dering).	Vrij goed.	± 6.	Veel.	Belangrijk.	Goed.
2 { 22 dagen.	Geheel.	H.a. (voe- dering).	Zeër goed.	7-9.	Veel.	Belangrijk.	Goed.
43 dagen.	Geheel.	"	Zeër goed.	6-9.	Weinig.	Belangrijk.	Goed.
3 { 29 dagen.	Geheel.	"	Zeër goed.	6-10.	Veel.	Belangrijk.	Goed.
43 dagen.	Geheel.	"	Zeër goed.	6-12.	Geen.	Belangrijk.	Goed.
4 { 16 dagen.	Geheel.	"	Goed.	7-9.	Veel.	Belangrijk.	Goed.
39 dagen.	Geheel.	"	Zeër goed.	6-9.	Veel.	Belangrijk.	Goed.
5 { 18 dagen.	Geheel.	"	Goed.	6-9.	Veel.	Belangrijk.	Goed.
34 dagen.	Geheel.	"	Zeër goed.	7-8.	Weinig.	Belangrijk.	Goed.
6 24 dagen.	Geheel.	—	Zeër goed.	± 2.	Weinig.	Belangrijk.	Goed.
7 { 24 dagen.	Geheel.	—	Goed.	7-9.	Veel.	Belangrijk.	Goed.
45 dagen.	Geheel.	—	Zeër goed.	± 9.	Geen.	Belangrijk.	Goed.

DUUR.	OPE- RATIE.	BIJZON- DERE BEHANDE- LING.	ONTWIKKE- LING.	EPI- THEEL.	COLLOID.	GROEIVERSCHIJN- SELEN.	ONTWIKKELING VAN BLOEDVATEN.
21 dagen.	Geheel.	J.k.	Slecht.	2-4.	Veel.	Geen.	Slecht.
21 dagen.	Geheel.	J.k.	Slecht.	2-4.	Veel.	Geen.	Slecht.
21 dagen.	Geheel.	J.k.	Tamelijk.	2-3.	Veel.	Geen.	Slecht.
21 dagen.	Geheel.	J.k.	Tamelijk.	2-4.	Veel.	Weinig.	Slecht.

Toelichting.

In de rubriek „Operatie” is met eene breuk aangegeven hoe groot het geëxstirpeerde deel der schildklier was.

In de rubriek „Bijzondere behandeling” is bedoeld met:

Th.: injectie van extract der schildklier.

H.a.: „ „ „ „ voorkwab der hypophysis.

H.p.: „ „ „ „ achterkwab „ „

H.t.: „ „ „ „ geheele hypophysis.

J.K.: „ met eene oplossing van Jodetum kalicum.

De ontwikkeling der kliertjes is beoordeeld naar de aanwezige hoeveelheid klierweefsel.

In de rubriek „epitheel” is de hoogte in μ aangegeven van het klierepitheel.

In de rubriek colloid is de hoeveelheid dezer stof aangegeven.

DUUR.	OPE- RATIE.	BIJZON- DERE BEHANDE- LING.	ONTWIKKE- LING.	EPI- THEEL.	COLLOID.	GROEIVERSCHIJN- SELEN.	ONTWIKKELING VAN BLOEDVATEN.
8 dagen.	1/2	—	Gering.	4.5-6.	Veel.	Geen.	Slecht.
14 dagen.	1/2	—	Gering.	3-5.	Veel.	Geen.	Goed.
21 dagen.	1/2	—	Tamelijk.	3-5.	Veel.	Weinig.	Goed.
28 dagen.	1/2	—	Tamelijk.	3-4.	Veel.	Weinig.	Tamelijk.
35 dagen.	1/2	—	Goed.	3-5.	Veel.	Vrij belangrijk.	Goed.
8 dagen.	Geheel.	—	Gering.	4-15.	Tamelijk.	Geen.	Slecht.
8 dagen.	Geheel.	—	Gering.	6-7.	Veel.	Geen.	Slecht.
14 dagen.	Geheel.	—	Zeër goed.	7-12.	Geen.	Belangrijk.	Zeër goed.
21 dagen.	Geheel.	—	Zeër goed.	9-15.	Geen.	Zeër belangrijk.	Zeër goed.
28 dagen.	Geheel.	—	Zeër goed.	12-15.	Geen.	Zeër belangrijk.	Zeër goed.
35 dagen.	Geheel.	—	Zeër goed.	9-12.	Weinig.	Zeër belangrijk.	Zeër goed.
8 dagen.	1/2	Th.	Slecht.	3-4.	Veel.	Geen.	Slecht.
12 dagen.	1/2	Th.	Slecht.	3-5.	Veel.	Geen.	Slecht.
21 dagen.	1/2	Th.	Geheel ge- resorbeerd.	—	—	—	—
21 dagen.	1/2	Th.	Geheel ge- resorbeerd.	—	—	—	—
8 dagen.	Geheel.	Th.	Slecht.	3 1/2-6.	Veel.	Geen.	Tamelijk.
8 dagen.	Geheel.	Th.	Slecht.	3-5.	Veel.	Geen.	Slecht.
13 dagen.	Geheel.	Th.	Tamelijk.	2-4.	Veel.	Geen.	Slecht.
16 dagen.	Geheel.	Th.	Slecht.	3-4.	Veel.	Geen.	Slecht.
20 dagen.	Geheel.	Th.	Geheel ge- resorbeerd.	—	—	—	—
16 dagen.	Geheel.	Th.	Tamelijk.	3-6.	Veel.	Geen.	Slecht.

DUUR.	OPE- RATIE.	BIJZON- DERE BEHANDE- LING.	ONTWIKKE- LING.	EPI- THEEL.	COLLOID.	GROEIVERSCHIJN- SELEN.	ONTWIKKELING VAN BLOEDVATEN.
23 dagen.	Geheel.	H.a.	Slecht.	4-6.	Veel.	Geen.	Slecht.
14 dagen.	Geheel.	H.a.	Tamelijk.	6-9.	Veel.	Weinig.	Goed.
20 dagen.	1/2	H.a.	Slecht.	1-3.	Veel.	Geen.	Slecht.
15 dagen.	Geheel.	H.p.	Goed.	Gemiddeld 9.	Weinig.	Belangrijk.	Goed.
22 dagen.	1/2	H.p.	Goed.	5-6.	Veel.	Weinig.	Goed.
22 dagen.	1/2	H.p.	Goed.	3-5.	Veel.	Belangrijk.	Goed.
21 dagen.	Geheel.	H.t.	Tamelijk.	Gemiddeld 6.	Veel.	Weinig.	Tamelijk.
18 dagen.	1/2	H.t.	Tamelijk.	3-4.	Veel.	Weinig.	Slecht.
16 dagen.	1/2	H.t.	Slecht.	3-6.	Veel.	Geen.	Slecht.

DUUR.	OPE- RATIE.	BIJZON- DERE BEHANDE- LING.	ONTWIKKE- LING.	EPI- THEEL.	COLLOID.	GROEIVERSCHIJN- SELEN.	ONTWIKKELING VAN BLOEDVATEN.
1 24 dagen.	Geheel.	H.a. (voe- dering).	Vrij goed.	± 6.	Veel.	Belangrijk.	Goed.
2 { 22 dagen.	Geheel.	H.a. (voe- dering).	Zeër goed.	7-9.	Veel.	Belangrijk.	Goed.
43 dagen.	Geheel.	"	Zeër goed.	6-9.	Weinig.	Belangrijk.	Goed.
3 { 29 dagen.	Geheel.	"	Zeër goed.	6-10.	Veel.	Belangrijk.	Goed.
43 dagen.	Geheel.	"	Zeër goed.	6-12.	Geen.	Belangrijk.	Goed.
4 { 16 dagen.	Geheel.	"	Goed.	7-9.	Veel.	Belangrijk.	Goed.
39 dagen.	Geheel.	"	Zeër goed.	6-9.	Veel.	Belangrijk.	Goed.
5 { 18 dagen.	Geheel.	"	Goed.	6-9.	Veel.	Belangrijk.	Goed.
34 dagen.	Geheel.	"	Zeër goed.	7-8.	Weinig.	Belangrijk.	Goed.
6 24 dagen.	Geheel.	—	Zeër goed.	± 2.	Weinig.	Belangrijk.	Goed.
7 { 24 dagen.	Geheel.	—	Goed.	7-9.	Veel.	Belangrijk.	Goed.
45 dagen.	Geheel.	—	Zeër goed.	± 9.	Geen.	Belangrijk.	Goed.

DUUR.	OPE- RATIE.	BIJZON- DERE BEHANDE- LING.	ONTWIKKE- LING.	EPI- THEEL.	COLLOID.	GROEIVERSCHIJN- SELEN.	ONTWIKKELING VAN BLOEDVATEN.
21 dagen.	Geheel.	J.k.	Slecht.	2-4.	Veel.	Geen.	Slecht.
21 dagen.	Geheel.	J.k.	Slecht.	2-4.	Veel.	Geen.	Slecht.
21 dagen.	Geheel.	J.k.	Tamelijk.	2-3.	Veel.	Geen.	Slecht.
21 dagen.	Geheel.	J.k.	Tamelijk.	2-4.	Veel.	Weinig.	Slecht.

Toelichting.

In de rubriek „Operatie” is met eene breuk aangegeven hoe groot het geëxstirpeerde deel der schildklier was.

In de rubriek „Bijzondere behandeling” is bedoeld met:

Th.: injectie van extract der schildklier.

H.a.: „ „ „ „ voorkwab der hypophysis.

H.p.: „ „ „ „ achterkwab „ „

H.t.: „ „ „ „ geheele hypophysis.

J.K.: „ met eene oplossing van Jodetum kalicum.

De ontwikkeling der kliertjes is beoordeeld naar de aanwezige hoeveelheid klierweefsel.

In de rubriek „epitheel” is de hoogte in μ aangegeven van het klierepitheel.

In de rubriek colloid is de hoeveelheid dezer stof aangegeven.

Geraadpleegde literatuur.

1. R. STIERLIN: Nervus recurrens und Kropfoperation. Deutsche Zeitschrift für Chir. 1907. Bd 89.
2. G. NAUMANN: Über den Kropf und dessen Behandlung.
3. WÖLFLE: Beiträge zur Chirurgischen Behandlung des Kropfes. Wiener medic. Wochenschr. 1879.
4. N. WEISS: Über Tetanie. Volkmann's Sammlung 1883, n° 189.
5. TH. KOCHER: Zur Verhütung des Cretinismus und cretinoïder Zustände nach neuen Forschungen. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. 1892. Bd 34.
6. A. VON EISELSBERG: Die Krankheiten der Schilddrüse. Deutsche Chirurgie. 1901. Lieferung 83.
7. P. BRUNS: Zur Frage der Entkropfungscachexie. Beiträge zur klinischen Chirurgie. 1883. Bd 3.
8. SEMAINE médicale 10 août. 1887, n° 32.
9. A. CARLE: Über die Exstirpation der Schilddrüse. Centralblatt für Physiologie 1889.
10. TH. DROBNICK: Experimentelle Untersuchungen über die Folgen der Exstirpation der Schilddrüse. Referat Centralblatt f. Physiologie. 1889.
11. FERRETTI: Referat Centralblatt f. Chirurgie. 1892.
12. A. VON EISELSBERG: Über erfolgreiche Einheilung der Katzenschilddrüse in die Bauchdecke und Auftreten von Tetanie nach deren Exstirpation. Wiener klin. Wochenschr. 1892.
13. DE DOMINICIS: Zur Physiologie der Thyreoidea. Wiener klin. Wochenschr. 1895, n° 39.
14. CANIZZARO: Über die Function der Schilddrüse. Deutsche medic. Wochenschr. 1892, n° 9.
15. PANTALEONE: Contributo sperimentale all' inesto tiroideo. Ref. Centralblatt f. Chir. 1897.
16. CRISTIANI: De la thyroïdectomie chez le rat. Archives de Physiologie normale et pathologique. 1893.
17. CRISTIANI: De la greffe thyroïdienne en général et de son évolution histologique en particulier. Archives de Physiologie normale et pathologique. 1895.
18. ENDERLEN: Untersuchungen über die Transplantation der Schilddrüse in die Bauchhöhle von Katzen und Hunden. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin u Chirurgie 1898.
19. SULTAN: Transplantation von Schilddrüsen. Centralblatt f. allgemeine Pathologie. 1898.
20. CRISTIANI: De l'accroissement des greffes thyroïdiennes. Journal de physiologie et de pathologie générale. 1901.

21. PAYR: Transplantation von Schilddrüsengewebe in die Milz. Archiv f. klinische Chirurgie. 1906. Bd 80.
22. KOCHER: Über Schilddrüsentransplantation. Langenbeck's Archiv. Bd 87.
23. CHAVA SERMAN: Über eine neue Methode der Transplantation des Schilddrüsengewebes. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1908. Bd 96.
24. CARRARO: Über Schilddrüsenverpflanzung in verschiedenen Organen. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1909. Bd 97.
25. CRISTIANI u. KUMMER: Über functionelle Hypertrophie überpflanzter Schilddrüsenstücken beim Menschen. Münchener med. Woch. 1906, n° 48.
26. RIBBERT: 80^e Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte. 1908. Ref. Centralblatt f. Chir. 1908, n° 46.
27. BORST u. ENDERLEN: Über Transplantation von Gefäßen und ganzen Organen. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1909. Bd 99.
28. STICH u. MAKKAS: Zur Transplantation der Schilddrüse mittels Gefäßnaht. Beiträge z. klin. Chir. Bd 60. Heft 3.
29. CRISTIANI: Evolution des greffes thyroïdiennes superflues. Comptes rendus des séances de la Société de Biologie. 1905.
30. CRISTIANI: Nouvelles expériences de greffe thyroïdienne chez les mammifères. Journal de Physiol. et de pathol. générale. 1901.
31. SALZER: Zur Frage der Schilddrüsentransplantation. Archiv. f. klin. Chir. 1909. Bd 89.
32. R. MEYNS: Über Froshodentransplantation. Pflügers Archiv. f. die gesammte Physiologie. 1910. 10 Mai.
33. S. J. CROWE, HARVING CUSHING and JOHN HOMANS: Effects of Hypophyseal Transplantation following total Hypophysectomy in the canine. Quarterly Journal of Experimental Physiology. 1909. Vol. II. n° 4.
34. CAMUS: Greffes parathyroïdiennes chez l'animal normal et chez l'animal partiellement éthyroïdé. Comptes rendus des séances de la société de Biologie 1905.
35. EPPINGER, FALTA und RUDINGER. Über die Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Secrétion. Zeitschrift f. klin. Med. 1908.
36. ROGOWITSCH: Die Veränderungen der Hypophyse nach Entfernung der Schilddrüse. Beiträge zur pathol. Anatomie u. allgemeine Pathol. Bd IV.
37. STIEDA: Über das Verhalten der Hypophyse des Kaninchens nach Entfernung der Schilddrüse. Beitr. z. pathol. Anat. u. allgem. Pathol. Bd VII.
38. HOFMEISTER: Experimentelle Untersuchungen über die Folgen des Schilddrüsenverlustes. Beiträge z. klin. Chir. 1894. Bd XI.
39. LEONHARDT: Virchow's Archiv. 1897.
40. GLEY: Comptes rendus des séances de la Société de Biologie. 1892.
41. BLUMREICH und JACOBI: Berlin. klin. Woch. 1896. p. 327.
42. ALQUIER: Sur les modifications de l'hypophyse après l'exstirpation de la thyroïde ou des surrénales chez le chien. Journal de physiologie et de pathol. générale. 1907.
43. HAGENBACH: Experimentelle Studie über die Function der Schilddrüse und der Epithelkörperchen. Mitteilungen aus den Grenzgebieten. der Mediz. und Chirurgie 1908. Bd 29.
44. HERRING: Effects de la thyroïdectomie sur la glande pituitaire des mammifères. Quarterly Journal of experim. Physiol. 1908. vol. 1. n° 3.

45. SCHÖNEMANN: Hypophysis und Thyreoidea. Virchow's Archiv. 1892. Bd 129.
46. COMTE: Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine et de ses relations avec le corps thyroïde. Beiträge zur pathol. Anat. und allgemeinen Pathol. 1898. Bd 22.
47. FALTA: Über die Korrelationen der Drüsen mit innerer Secretion. Ergebnisse der wissenschaftlichen Medicin. 1909. Hft. 2.
48. BOYCE and BAEDLES geciteerd volgens: Ueber Missbildungen der Schilddrüse von P. Schilder. Virchow's Archiv. 1911. Bd 203.
49. BOURNEVILLE: geciteerd naar P. Schilder: Ueber Missbildungen der Schilddrüse. Virchow's Archiv. 1911. Bd 203.
50. BRICON COMTE en
51. BAYON: beide geciteerd volgens P. Schilder: Ueber Missbild. der Schilddr. Virchow's Arch. 1911. Bd 203.
52. ABRIKOSOFF: Anatomische Befunde in einem Falle von Myxödem. Virchow's Archiv. Bd 177.
53. HALLION et ALQUIER: geciteerd naar Delille: l'Hypophyse et la médication hypophysaire. Paris. G. Steinheil. 1909.
54. RÉNON et DELILLE: l'Hypophyse et la médication hypophysaire. Paris. G. Steinheil. 1909.
55. O. LANZ: Über Thyreoidismus. Deutsche medic. Wochenschr. 1895. 12 Sept.
56. GEORGIEUWSKY: Über die Wirkung der Schilddrüsenpräparate auf den thierischen Organismus. Zeitschr. f. klin. Med. 1897. Bd 33.
57. GHEDINI: Untersuchungen über die Wirkung einiger Organextracte. Centralblatt für Bacteriologie. 1903. Bd 34.
58. LÜDKE: Münchener medic. Wochenschr. 1905. Bd 31.
59. PEISER: Über die Beeinflussung der Schilddrüse durch Zufuhr von Schilddrüsensubstanz. Zeitschr. f. experim. Pathologie u. Therapie. 1906. Bd 3.
60. BALLET et ENRIQUEZ: Semaine médicale. 1894, p. 536 et 569. 1895, p. 329.
61. CLAIRMONT u. EHRLICH: Über Transplantation der Hypophyse in die Milz von Versuchsthiere. Archiv. f. klin. Chir. 1909. Bd 89.
62. BAUMANN: Über das Thyrojodine. Münchener medic. Wochenschr. 1896. Bd 43.
63. H. WIENER: Über den Thyreoglobulinegehalt der Schilddrüse nach experim. Eingriffen. Archiv. f. Experim. Pathol. u. Pharmacologie. 1909.
64. MARINE and LENHART: Colloid glands (goitres): their etiology and physiological significance. Bulletin of the John Hopkins Hospital. 1909 vol. XX.
65. EDMUNDS: Effects of partial Thyroidectomy in Animals. Proceedings of the Royal Society of London. 1895 vol. 59.
66. HORSLEY: An address on the Physiology and Pathology of the thyroid gland. The British Medical Journal. 1896 vol II.
67. LANGENDORFF: Beiträge zur Kenntniss der Schilddrüse. Archiv für Physiologie. 1889.
68. DINGWALL FORDYCE: The relation of diet to thyroid activity. British medic. Journal. 1907.
69. WATSON: A note on the minute structure of the thyroid gland in the rat. Quarterly Journal of Experim. Physiology. 1909 vol. II. n° 4.

70. PEISER: Über den Einfluss des Winterschlafes auf die Schilddrüse. Zeitschrift f. Biologie. 1906.
71. OSTWALD: Die Eiweisskörper der Schilddrüse. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd 27. S. 14.
Zur Kenntniss des Thyreoglobulins. Zeitschr. f. Phys. Chemie. Bd 37. S. 121.
72. BLUM: Die Schilddrüse als entgiftendes Organ. Archiv. f. patholog. Anatomie und Physiol. 1899. Bd 153.
73. NOTKINE: Pathogénie de la cachexie strumiprive; la „thyroproteide.“ Semaine médicale. 1895.
74. KISHI: Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. Virchow's Archiv. 1904. Bd 176.
75. HABERFELD u. SCHILDER: Die Tetanie des Kaninchens. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chir. 1909. Bd 20. Heft 5.

STELLINGEN.

I.

Bij proefondervindelijke overplanting van klieren met interne secretie dient met het begrip „orgaanhonger” rekening te worden gehouden.

II.

De glandula thyreoidea en de lobus anterior der hypophysis hebben eene gedeeltelijk gelijkwaardige functie.

III.

Het colloid der glandula thyreoidea is een secretum.

IV.

Luxatio coxae bij jonge kinderen wordt ten onrechte congenitaal genoemd; zij treedt pas op na de geboorte.

Vgl. o. a. DAMANY, Revue de Chirurgie 1906.

V.

Bij carcinoma mammae treden metastasen in de beenen op door voortgroeien van tumorcellen door de lymphanen.

Vgl. o. a. HANDLEY: Cancer of the Breast London 1906.

VI.

De bloedbaan in de milt is gesloten.

Vgl. o. a. HELLEY. Archiv. f. mikrosk. Anat. Bd 61.

VII.

De corpora amylacea, zooals ze bij normale menschen op rijperen leeftijd voorkomen, ontstaan uit gliacellen.

Vgl. o. a. OBERSTEINER: Arbeiten aus dem Neurolog. Institut. an der Wiener Universität 1900, Hft. 7, 1903, Heft. 10.

VIII.

Dierlijk leven is mogelijk zonder dat bacterien daarbij hunne medewerking verleen.

Vgl. o. a. Annales de l'Institut Pasteur, tome XXV.

IX.

In de eerste levensperiode vindt bij beperkte voeding groei plaats; ten deele ten koste van reservestoffen uit het lichaam zelf.

Vgl. o. a. Biochem. Zeitschrift 1911, Bd 30.

X.

Het stellen der indicatie tot het opwekken van abortus bij patienten met tuberculosis pulmonum moet beperkt worden.

Vgl. o. a. Gynaecol. Rundschau 1911, Hft 10.

XI.

Het bestaan eener circulatie buiten de bloed- en lymfebaan om is niet bewezen.

Vgl. o. a. MELTZER; Centralblatt f. Physiol. 1911, No 2, Bd XXV.

XII.

Schedelbasisfracturen kunnen de oorzaak zijn van later optredende gezichtstoornissen.

Vgl. Verslag der Nederl. keel- neus- en oorheelkundige vereeniging 1910, bl. 1057.

XIII.

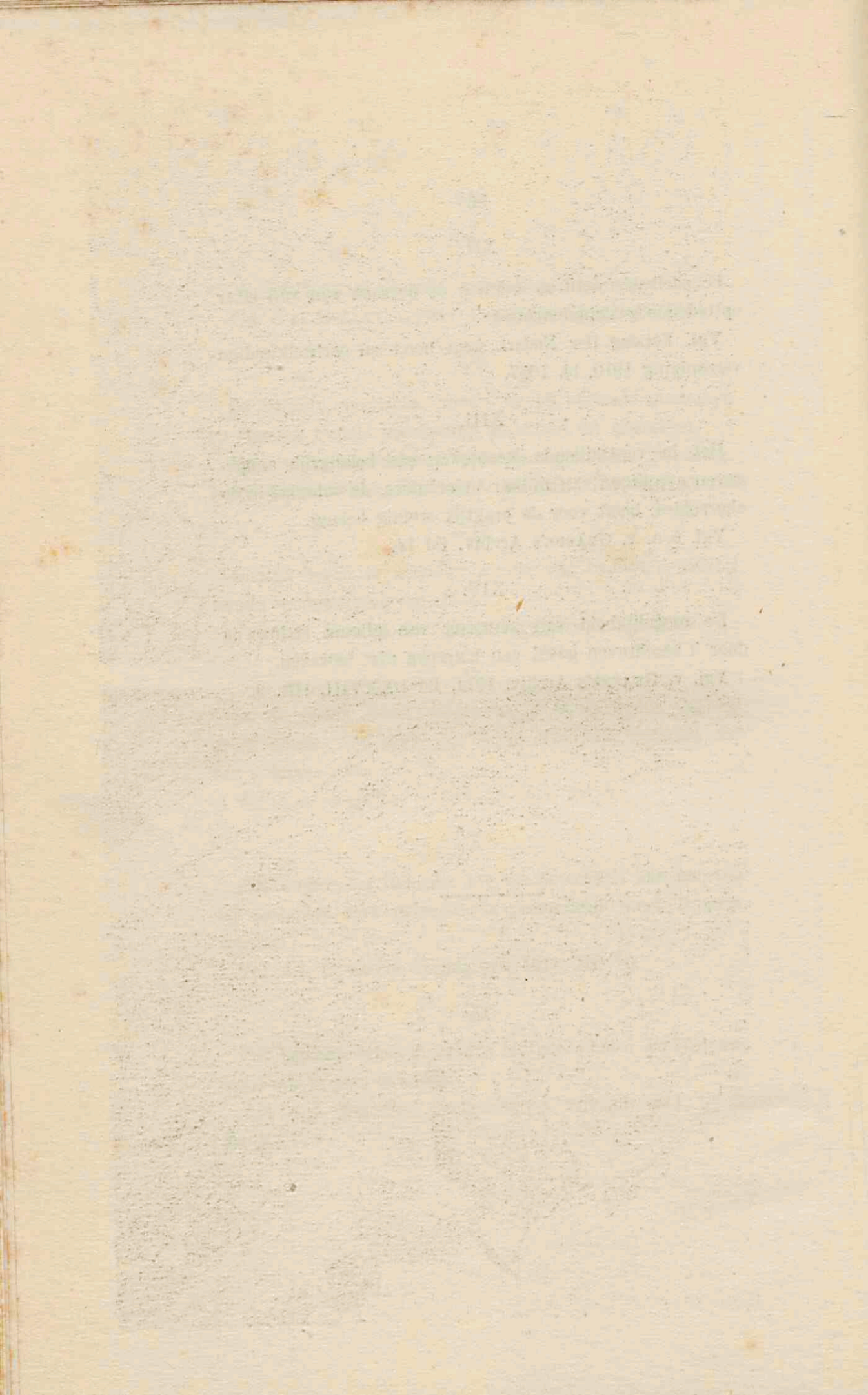
Het in verschillende leerboeken als belangrijk aangegeven symptoon van miliair tuberculose, de tuberkel in de choreoidea, heeft voor de praktijk weinig belang.

Vgl. o. a. v. GRAEFE'S Archiv. Bd 14.

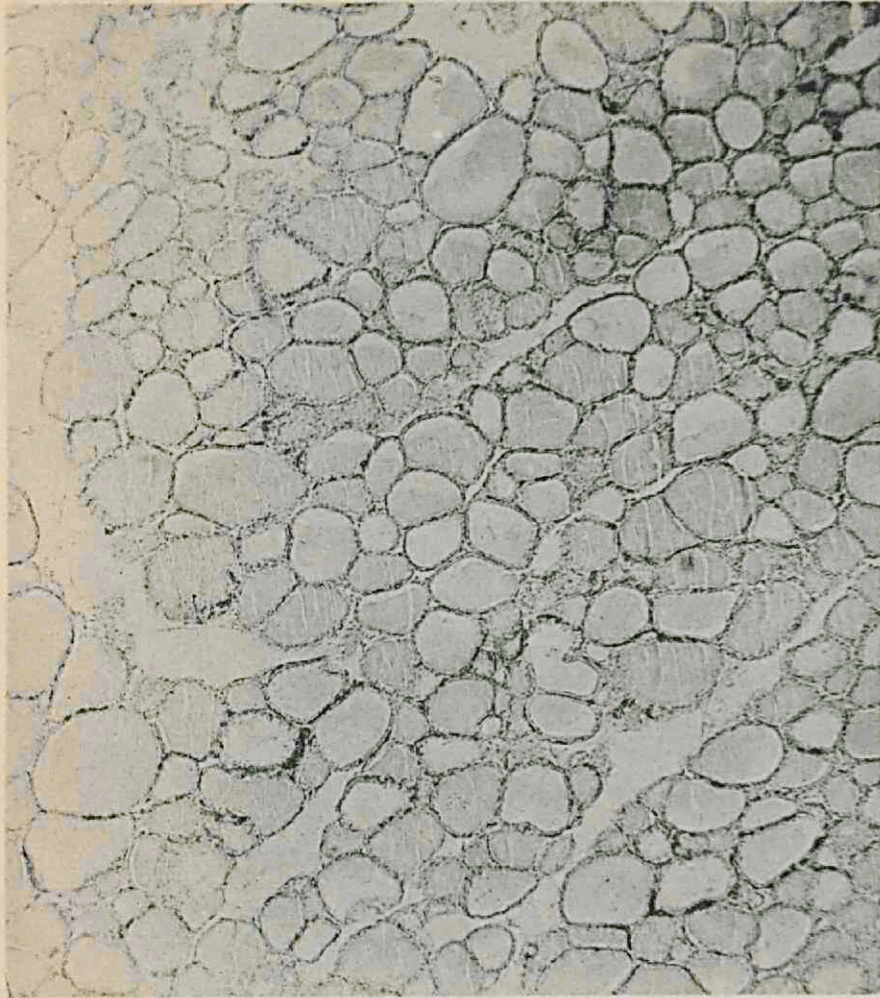
XIV.

De mogelijkheid van genezing van glioma retinae is door 't beschreven geval van KNIEPER niet bewezen.

Vgl. v. GRAEFE'S Archiv. 1911, Bd LXXVIII, Hft. 2.



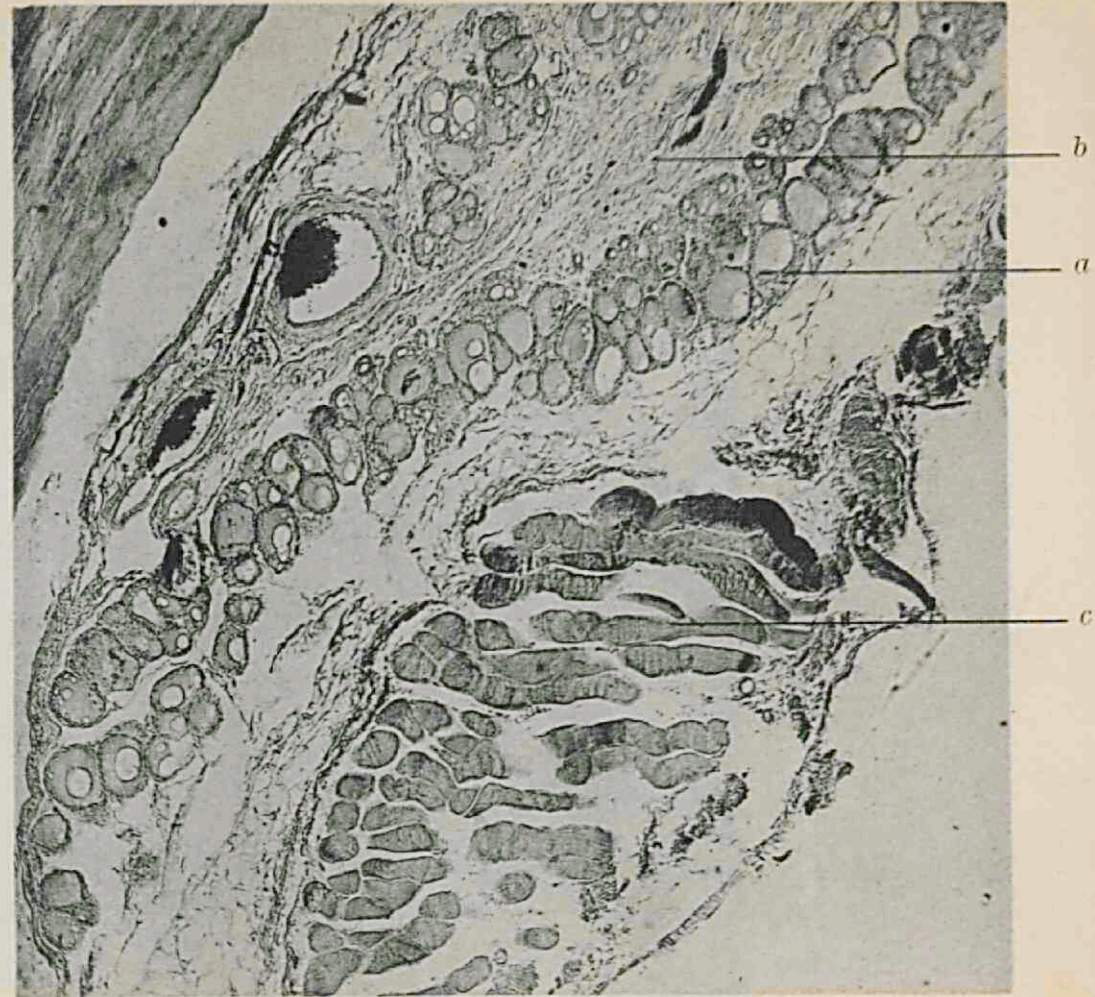
PLAAT I.



Normale schildklier van een konijn.

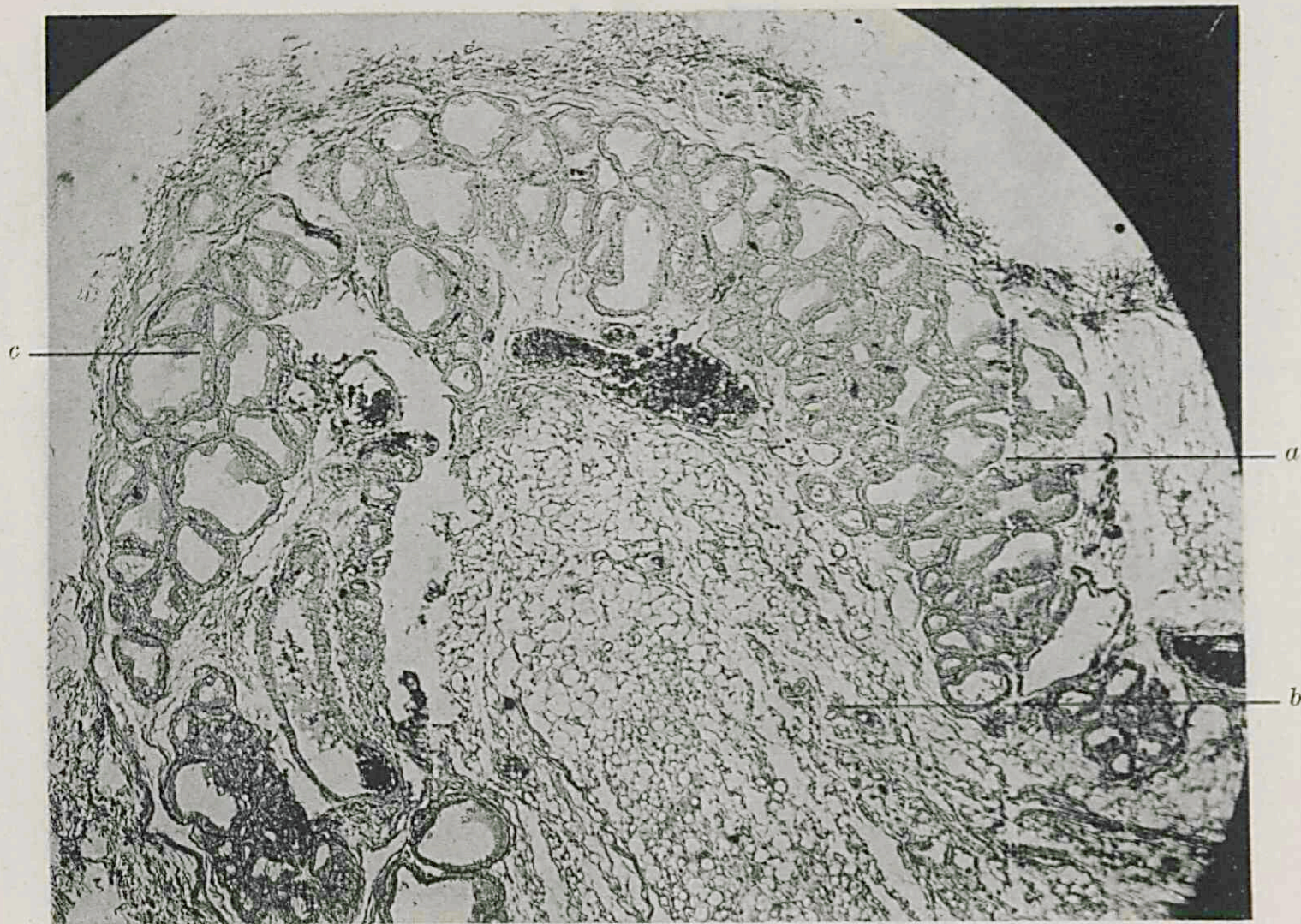
Vergrooting 85-maal.

PLAAT II (n^o 3, 1^e Reeks).

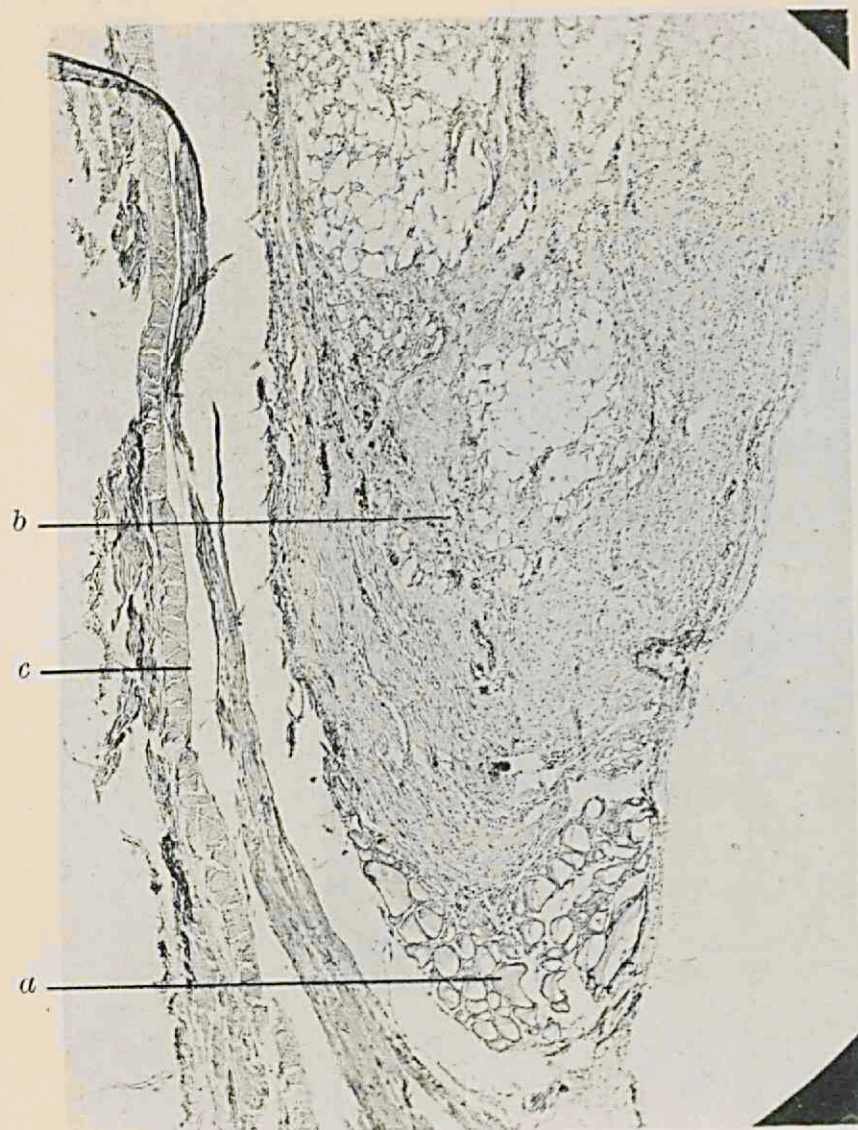


- a. randzone van klierweefsel.
- b. centrale bindweefselzone.
- c. spiervezelen van den buikwand.

Vergrooting 85-maal.

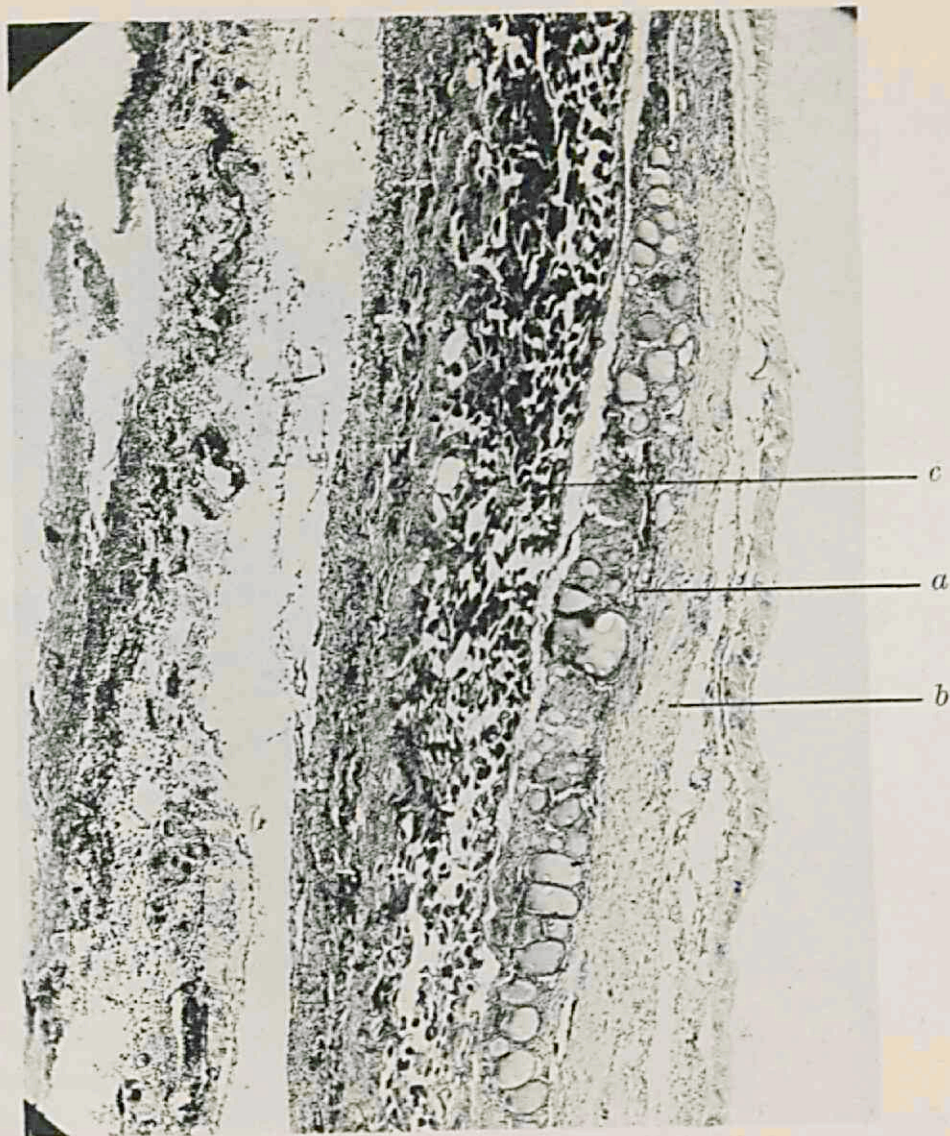


- a.* randzone van klierweefsel.
- b.* centrale bindweefselzone.
- c.* papillaire excrescenties.



- a. randgedeelte van behouden klierweefsel.
- b. gedeelte der klier, dat door bindweefsel is vervangen.
- c. spiervezelen van dea buikwand.

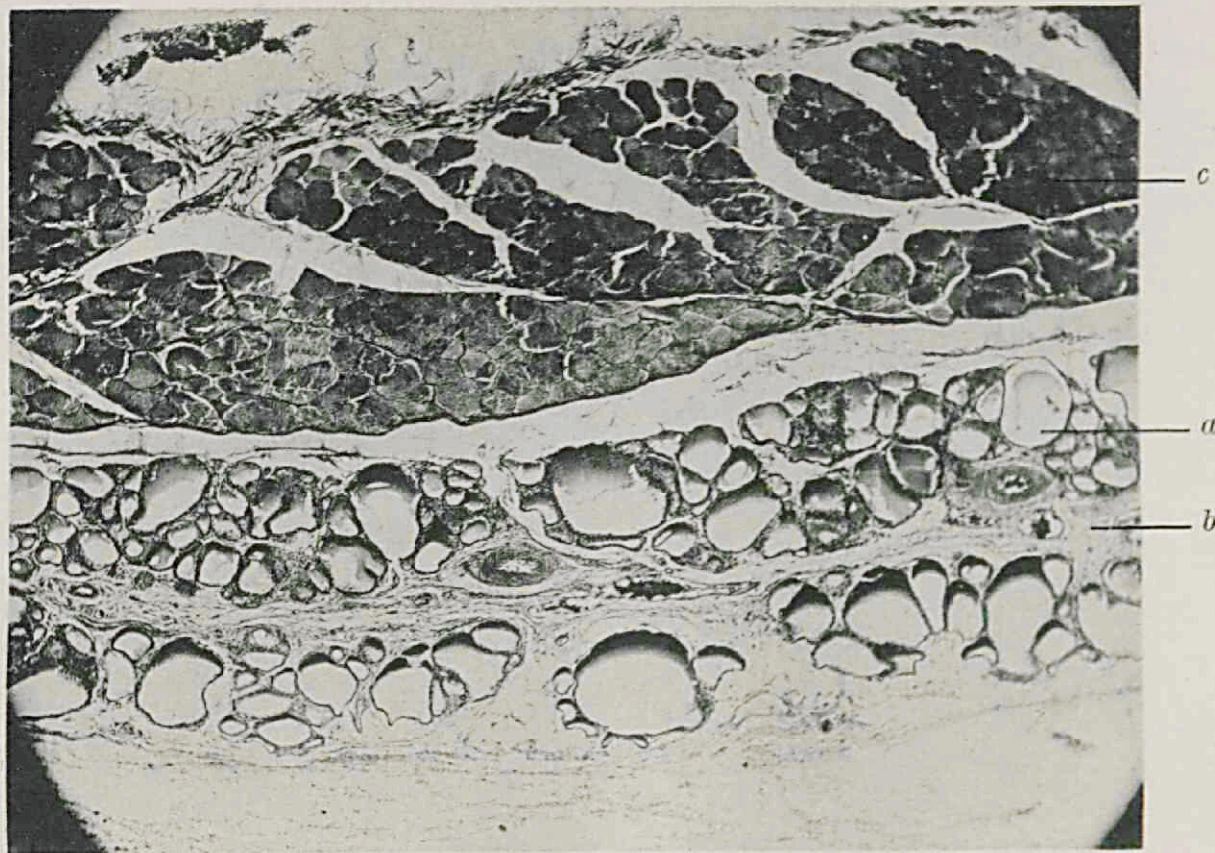
Vergrooting 60-maal.



- a. randzone van klierweefsel.
- b. centrale bindweefselzone.
- c. spiervezelen van den buikwand.

Vergrooting 60-maal.

PLAAT VI (n^o 2, 9^e Reeks).



- a.* randzone van klierfollikels.
- b.* centrale bindweefselzone.
- c.* spiervezelen van den buikwand.

Vergrooting 60-maal.

