



Over homoiotransplantatie

<https://hdl.handle.net/1874/278035>

192
19 Sept 1922

OVER
HOMOIOTRANSPLANTATIE

DOOR

S. G. VAN DER MEULEN



s.
cht

OVER
HOMOIOTRANSPLANTATIE

OVER
HOMOMONSTRANTATIT

Diss. Utrecht 1922

OVER HOMOIOTRANSPLANTATIE

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN
DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEES-
KUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE
UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-
MAGNIFICUS J. F. NIERMEIJER, HOOG-
LEERAAR IN DE FACULTEIT DER LET-
TEREN EN WIJSBEGEERTE, VOLGENS
BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER UNIVER-
SITEIT, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN
DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE
VERDEDIGEN OP DINSDAG 19 SEPTEMBER
1922, DES NAMIDDAGS TE 5 UUR DOOR

SYBRAND GERARDUS VAN DER MEULEN
ARTS, GEBOREN TE DOKKUM



*H. J. Paris — Uitgever — v/h. Firma A. H. Kruyt
Amsterdam*

Ik heb nu eenmaal mijn pen niet meer
in de hand genomen. De pen is nu
in de hand van de heer de
minister. Het is nu de heer de
minister die de pen in de hand
nemen.

De heer de minister heeft nu de pen
in de hand genomen. Het is nu de
heer de minister die de pen in de
hand nemen.

De heer de minister heeft nu de pen
in de hand genomen. Het is nu de
heer de minister die de pen in de
hand nemen.

De heer de minister heeft nu de pen
in de hand genomen. Het is nu de
heer de minister die de pen in de
hand nemen.

AAN MIJN OUDERS

THE NEW ORDER

Bij de voltooiing van mijn proefschrift maak ik gaarne van de gelegenheid gebruik U, Hoogleeraren en Lectoren der medische faculteit van de Utrechtsche universiteit dank te zeggen voor het onderwijs, dat ik van U mocht ontvangen.

U, hooggeleerden LAMÉRIS, hooggeachten promotor, ben ik bijzonderen dank verschuldigd voor de leiding en hulp waarmede Gij mij bij het samenstellen van dit proefschrift hebt terzijde gestaan.

Ook voor alles, wat ik tot heden tijdens mijn assistentschap van u heb mogen leeren, kan ik geen waardeering genoeg hebben.

Aan allen, die mij bij de uitvoering mijner proeven hebben bijgestaan, betuig ik mijn welgemeenden dank.

I N H O U D

	Bladz.
<i>Inleiding</i>	1
<i>Hoofdstuk I</i>	3
HOMOIOTRANSPLANTATIE IN HET ALGEMEEN.	
<i>Hoofdstuk II</i>	8
KRITISCHE BESCHOUWING OVER HOMOIOTRANS- PLANTATIE VAN ORGANEN EN HUID.	
<i>Hoofdstuk III</i>	32
INLEIDING TOT EIGEN ONDERZOEK.	
<i>Hoofdstuk IV</i>	51
HOMOIOTRANSPLANTATIE VAN SCHILDKLIEREN.	
<i>Hoofdstuk V</i>	82
HOMOIOTRANSPLANTATIE VAN HUID.	
<i>Hoofdstuk VI</i>	95
GEVOLGTREKKINGEN.	
<i>Overzicht der geraadpleegde literatuur</i>	98
<i>Afbeeldingen</i>	101
<i>Stellingen.</i>	

INHOUD

I	Hoofdstuk I. Inleiding tot de studie der geschiedenis
2	Hoofdstuk II. De geschiedenis der Nederlanden in het algemeen
3	Hoofdstuk III. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
4	Hoofdstuk IV. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
5	Hoofdstuk V. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
6	Hoofdstuk VI. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
7	Hoofdstuk VII. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
8	Hoofdstuk VIII. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
9	Hoofdstuk IX. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
10	Hoofdstuk X. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
11	Hoofdstuk XI. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
12	Hoofdstuk XII. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
13	Hoofdstuk XIII. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
14	Hoofdstuk XIV. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
15	Hoofdstuk XV. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
16	Hoofdstuk XVI. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
17	Hoofdstuk XVII. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
18	Hoofdstuk XVIII. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
19	Hoofdstuk XIX. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
20	Hoofdstuk XX. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
21	Hoofdstuk XXI. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
22	Hoofdstuk XXII. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
23	Hoofdstuk XXIII. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
24	Hoofdstuk XXIV. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
25	Hoofdstuk XXV. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
26	Hoofdstuk XXVI. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
27	Hoofdstuk XXVII. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
28	Hoofdstuk XXVIII. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
29	Hoofdstuk XXIX. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder
30	Hoofdstuk XXX. De geschiedenis der Nederlanden in het bijzonder

INLEIDING.

Sinds OLLIER in 1858 zijn onderzoeken deed omtrent het overplanten van beenderen en THIERSCH en REVERDIN (1869—1871) huid transplanteerden, is steeds groote belangstelling blijven bestaan voor het overplanten van allerlei weefsels en organen.

Verwondering kan dit niet wekken. Immers, niet alleen komt men daarbij in aanraking met talrijke vraagstukken, die het leven der weefsels en organen betreffen, doch ook de praktijk, die aan transplantatie van weefsels voortdurend groote behoefte heeft, eischt, dat men de voorwaarden waaraan voldaan moet worden, om een goed gevolg te bereiken, beter leert kennen.

In de buitengewoon omvangrijke literatuur, die over transplantatie is ontstaan, is niet altijd voldoende aandacht gewijd aan de indeeling der overplantingen in verschillende soorten, hetgeen toch noodzakelijk is. In de eerste plaats heeft men de autotransplantatie, waaronder verstaan wordt het overplanten van weefsels of organen naar een andere plaats van het lichaam van hetzelfde individu. Ten tweede onderscheidt men de homoio-transplantatie, welke zich bezig houdt met het overplanten van weefsels en organen van het eene individu in het andere van dezelfde soort. Ten slotte heeft men zich ook bezig gehouden met de heterotransplantatie, waarbij weefsels en organen van een individu in het lichaam van een individu van een andere soort worden overgeplant. Deze overplantingen kunnen zoodanig geschieden, dat de circulatie in het weefsel niet onderbroken wordt of wel zóó, dat het transplantaat geheel uit zijn oorspronkelijk verband wordt verwijderd en vrij overgeplant wordt.

Alleen de laatste methode zal ons bezighouden. De vraag, die daarbij steeds op den voorgrond stond en nog staat, is, of vrij getransplanteerd weefsel opnieuw in het organisch verband van het lichaam wordt opgenomen, zijn histologische bouw behoudt en zijn bijzondere functie ongestoord voortzet.

Terwijl nu vastgesteld kan worden, dat de genoemde vraag op het gebied der vrije autotransplantatie herhaaldelijk bevestigend is beantwoord, bestaat wat betreft de vrije homoiotransplantatie veel minder stelligheid en meer verschil van meening. In het overzicht van de literatuur, voor zooverre die voor ons doel gekend moet worden, zal er herhaaldelijk op kunnen worden gewezen, dat niet altijd met de noodige zorgvuldigheid en kritiek is waargenomen. In het bijzonder zal blijken, dat auto- en homoiotransplantatie niet steeds voldoende uit elkaar zijn gehouden, waardoor nog onzekerheid bestaat ten opzichte van vele vraagstukken, die practisch opgelost schenen.

Wel is het een algemeen gedeelde meening, dat vrije autotransplantatie gemakkelijker geschiedt dan vrije homoiotransplantatie, bij welke laatste veel meer mislukkingen worden toegegeven. Terwijl nu vaststaat, dat de vrije autotransplantatie aan zekere voorwaarden gebonden is (Zie o.a. JANSSEN. Dissertatie Utrecht 1911), tast men nog in het duister bij het zoeken naar eene verklaring van het ervaringsfeit dat homoiotransplantatie zoo dikwijls mislukt.

Het is dan ook mijn voornemen, na te gaan of er omstandigheden te vinden zijn, die het beloop van de homoiotransplantatie gunstig beïnvloeden en of er voorwaarden te stellen zijn, waaraan gevee en ontvanger moeten voldoen om het overgeplante weefsel op den nieuwen bodem te doen groeien en functioneeren.

Bij mijne proeven maakte ik gebruik van weefsel van de schildklier en van huid.

HOOFDSTUK I.

HOMOIOTRANSPLANTATIE IN HET ALGEMEEN.

Een homoiotransplantaat kan zeer verschillende veranderingen ondergaan. Naast de zeldzame ingroeïing met behoud van den histologischen bouw en hernieuwde functie, zien we een langzaam te gronde gaan van het overgeplante weefsel, dat gelijktijdig door gelijksoortig weefsel uit de omgeving vervangen wordt, terwijl regeneratie van het transplantaat zelf, ook een rol kan spelen. Dit komt voor bij transplantatie van bindweefsel, fascien, pezen, vet, bloedvaten en beenderen.

Het transplantaat vormt dan als het ware een prikkel en tevens eene geleiding voor het omgevende gelijksoortige weefsel van den ontvanger, om een bestaand defect doelmatig te herstellen.

Ook kan een homoiotransplantaat als een vreemd lichaam ingroeïen en omkapseld worden door bindweefsel. Eene andere mogelijkheid is, dat het overgeplante weefsel te gronde gaat en door bindweefsel wordt vervangen. Dit verschijnsel vertoonen vooral de hooger gedifferentieerde weefsels, met name organen.

De specifieke elementen gaan te gronde en worden door littekenweefsel vervangen. Aangezien nu de ervaring leert, dat juist samengesteld gebouwde weefsels eene klinische en histologische ingroeïing eischen om als transplantaat te voldoen, wordt de kans van slagen met deze weefsels reeds zeer beperkt.

Vervolgens kan elke transplantatie mislukken wanneer na de operatie ettering optreedt; 't zij dat eene bacterieele wondinfectie in het spel is, 't zij eene niet bacterieele ettering door heftige reactie van den ontvanger op het ingebrachte vreemde weefsel. Ook de langzame demarcatie gepaard met ettering, als bij ingebrachte vreemde, doode lichamen, komt voor en leidt ten slotte tot uitstooting van het transplantaat.

Hoe in een bepaald geval eene transplantatie zal verlopen is van velerlei omstandigheden afhankelijk. We

zagen reeds, dat weefsels, welke door gelijksoortig weefsel van den ontvanger vervangen kunnen worden meer kans geven op goed gevolg, dan gecompliceerde, niet te vervangen weefsels. De aard van het weefsel is dus van belang, maar meer nog de herkomst. Autoplastiek geeft steeds betere kansen dan homoioplastiek, de laatste staat weer ver boven de heteroplastiek. Deze scherpe onderscheiding, welke tegenwoordig algemeen wordt erkend, is niet van zeer ouden datum. Vroeger meende men, dat bij transplantatie bij den mensch op hetzelfde individu of op een ander wezen van dezelfde soort geen onderscheid behoefde te worden gemaakt. Men nam autoplastische en homoioplastische proeven tegelijkertijd zonder zich rekenschap ervan te geven en lette bij de resultaten alleen op geslaagde en niet geslaagde transplantaties, zoodat bij oppervlakkige beschouwing gemakkelijk de meening ingang vond, dat de homoiotransplantatie gelijkwaardig was aan de autotransplantatie.

In sommige gevallen kan men in de mededeelingen nog nagaan, wat auto-, wat homoioplastiek is geweest. Steeds blijken dan de homoioplastische transplantaties tot de mislukte te behooren. Thans weten we, dat tusschen twee gelijksoortige individuen nog zeer groote verschillen bestaan. Het grootst is dit onderscheid bij individuen van verschillende rassen, (LEXER, SCHÖNE) kleiner bij bloedverwanten. Maar zelfs bij dieren van denzelfden worp bestaan nog verschillen van dien aard, dat onderlinge transplantaties maar zelden, zoo ooit, slagen.

Door BORST, ENDERLEN, SCHÖNE e.a. is op den voorgrond gesteld, dat de biologische en chemische eigenschappen van cellen en weefselvloeistoffen zoo zeer individueel zijn, dat het vreemde weefsel van eigen voedingsbronnen beroofd en met beperkte overlevingskracht bedeed, zich niet kan staande houden met die stoffen, welke door den nieuwen gastheer als voedsel worden aangeboden.

De aansluiting aan het vaatstelsel moge tot stand komen, in den regel is het gevolg, dat de resorptie van het transplantaat erdoor versneld wordt.

Zooveel overlevingskracht moet elk transplantaat bezitten, dat het zich met eigen middelen staande kan houden, tot de verbinding met de nieuwe circulatie is ingesteld. Dan komt de vraag of de assimilatie uit de voedingsstoffen van vreemden oorsprong voldoende is om het leven voort te zetten.

Bij de homoioplastiek zien we de daartoe vereischte biochemische overeenstemming meestal ontbreken. Het vreemde eiwit wordt niet opgenomen, hetzij door afwijkenden moleculairen bouw, hetzij door verschillende zoutconcentratie van het bloed en de daarmede samengaande verschillen in osmotischen druk (SCHÖNE).

Deze hypothesen zijn, door proefnemingen waarbij getracht werd het verloop der transplantaties te beïnvloeden door vermindering van het biochemische verschil tusschen geveer en ontvanger, gebleken juist te zijn (LEXER, KEYSER, SCHÖNE).

Is de voeding gebrekkig, dan sterft het transplantaat, waarbij giftige stoffen vrijkomen, die aanleiding geven tot reactieve ontsteking van de zijde van den ontvanger. Leucocyten en lymphocyten dringen om en in het transplantaat, dat aldus spoedig geheel geresorbeerd wordt. Ook geven de toxinen aanleiding tot de vorming van antistoffen, die zich op hunne beurt doen gelden bij de vernietiging van het vreemde weefsel onder het beeld van anaphylactische reacties. Geven al deze momenten aanleiding tot het mislukken der homoioplastiek, tevens wijzen ze den weg aan, waarop naar verbetering moet worden gezocht. Zeker is, dat wij in een transplantaat een zeer gevoelig object moeten zien, gevoeliger naarmate het uit meer samengesteld weefsel bestaat. Steeds moet gezorgd worden alle schadelijke invloeden bij de overplanting te vermijden (indrogen, mechanische en chemische laesies) teneinde de eigen levenskracht van het weefsel zoo goed mogelijk te behouden.

Naast de zorg voor het transplantaat staat die voor den bodem waarop het zal worden overgebracht. De eerste verkleving tusschen het weefsel van den ontvanger

en het transplantaat moet snel geschieden. Transplanteert men op granuleerende wonden dan moeten deze volkomen gezond zijn. Bij overplanting op verse wonden moet de bloeding geheel hebben opgehouden, terwijl asepsis en bloedstelping aan de hoogste eischen moeten voldoen.

Een vroegtijdige prikkel tot functie van het transplantaat speelt eveneens een groote rol. Bij transplantaties van beenweefsel en pezen zijn het mechanische prikkels, als belasting en spanning, die het behoud of de regeneratie bevorderen. Voor overplantingen van organen is de orgaanhonger zulk een functioneele prikkel (E. REHN, SALZER). Dit alles is van belang wanneer de transplantatie eenmaal heeft plaats gehad. Vóór alles moet echter de keuze van den geveer t.o.v. een bepaalden ontvanger met zorg plaats hebben. Vele omstandigheden moeten daarbij in acht worden genomen als ras, leeftijd, gezondheid en bloedverwantschap. Volgens sommigen zijn zelfs de aard van het voedsel en de woonplaats van invloed.

Na deze, voor alle transplantaties geldende, beschouwingen kan tot een nadere bespreking van de transplantaties van organen worden overgegaan.

SCHIFF was de eerste, die in 1884, aseptisch werkend, een homoioplastische transplantatie uitvoerde en wel van de glandula thyreoidea bij honden.

Hij verplante de klieren in de vrije buikholte en zag in het geheel geen resultaat. VON EISELSBERG transplanteerde schildklieren bij katten autoplastisch tusschen het peritoneum en de spieren van den buikwand en was de eerste die succes had. Deze methode was goed en is ten allen tijde eene bruikbare gebleven. Zooals bij alle orgaantransplantaties, zag ook VON EISELSBERG bij zijne proeven steeds een centrale necrose in het transplantaat optreden. Sommigen meenden bovendien op te merken dat het orgaan aan de peritoneumzijde meer te lijden had dan aan de spierzijde. Allerlei andere weefsels werden daarom als plaats van ontvangst beproefd: subcutis,

spier, lymphklier, beenmerg, lever, milt, nier, bloedbaan en hersenen, alles met zeer wisselende resultaten.

Het volkomen opheffen van alle verbindingen met bloedvaten en zenuwen heeft natuurlijk een grooten invloed op het metabolisme van de orgaancellen. De herstellende kracht van de natuur moet wel groot zijn, om in zulke omstandigheden nog weer leven en functie tot stand te kunnen brengen. Tot heden is dit alleen bij autotransplantaten van organen met zekerheid vastgesteld en dan nog bij het eene orgaan veel beter dan bij het andere. Ook bij homoiotransplantaten van organen komen vaatverbindingen tusschen transplantaat en ontvanger tot stand, maar hierop volgt geen nieuw leven en geen functie. Of ooit volkomen normale levensvoorwaarden voor een transplantaat van een orgaan optreden is twijfelachtig, in verband met de afwezigheid van de verbinding met het zenuwstelsel.

Zenuwweefsel regenereert slecht, dringt niet of moeilijk in de diepte van de organen door. Gebeurde het wel, dan zou men nog moeten afwachten of verbinding met het, bij het orgaan behoorende, centrum optrad.

Sommige organen kunnen vrijwel onafhankelijk van het centrale zenuwstelsel functioneeren o.a. de nier en de schildklier. De vraag is of die functie in niets achterstaat bij de normale, hetgeen tot heden niet bekend is.

HOOFDSTUK II.

KRITISCHE BESCHOUWING OVER HOMOIOTRANSPLANTATIE
VAN ORGANEN EN HUID.

Ten einde een goed inzicht te krijgen in hetgeen tot heden met de homoioplastiek van organen is bereikt, zullen we achtereenvolgens de proeven, die met verschillende organen werden verricht en de resultaten welke daarmee zijn verkregen, aan een beschouwing onderwerpen. Daarbij zal het noodig zijn meermalen het beloop van auto- en van homoioplastiek naast elkander gade te slaan ten einde uit de klinische en histologische verschillen, welke zich openbaren, de oorzaken van het al of niet slagen van de transplantatie op te sporen.

Ook komt dan het scherpe onderscheid tusschen auto- en homoiotransplantatie steeds weer op den voorgrond hetgeen van belang is omdat, zooals reeds gezegd, door vroegere onderzoekers daaraan niet voldoende aandacht is besteed.

Het beoordeelen van slechte resultaten is eenvoudig, van goede zeer moeilijk. Hiervoor wordt vereischt: een zeer langdurige waarnemingstijd, voortdurende controle van het proefdier, terwijl histologisch onderzoek van de transplantaten op verschillende tijden na de overplanting noodzakelijk is. De functie van het transplantaat is op zichzelf zeker niet bewijzend voor de ingroeiing. Elk overgeplant orgaan zet, krachtens zijne levensenergie, zijne functie langeren of korteren tijd voort. Bovendien kan de resorptie van het transplantaat tijdelijk voorzien in de behoefte, die aan het orgaan of het afscheidingsproduct daarvan, bestaat. De resorptie gaat soms snel, soms langzaam. De mogelijkheid dat andere organen in dien tijd vicarieerend de functie overnemen moet steeds onder oogen worden gezien o.a. bij organen met inwendige afscheiding. Ook moet gedacht worden aan de mogelijke aanwezigheid van bij-organen,

welke bij eventueele exstirpatie van het hoofdorgaan aan het oog kunnen ontsnappen.

Dan kan tijdens de resorptie van een transplantaat en misschien wel t.g.v. den prikkel daardoor uitgeoefend, een kleine rest van het orgaan, dat men vervangen wil, hypertrophieeren, en na het verdwijnen van het overgeplante weefsel voldoende in de behoefte van het organisme voorzien. Al deze factoren kunnen een schijnsucces van de transplantatie voorspiegelen.

De transplantatie zelve is eerst geslaagd te achten wanneer histologisch het behoud van het weefsel is aangetoond en de functie ervan kan bewezen worden door het optreden van uitvalverschijnselen na verwijdering van het transplantaat.

Organen met inwendige afscheiding zijn meer geschikt voor proeven omtrent transplantatie dan die met uitwendige secretie, hetgeen onder meer het gevolg is van de onafhankelijkheid, die vele dezer organen van hun zenuwverzorging vertoonen. Ook staan zij hun secretieproduct direct aan de bloedbaan af, dus behoeft niet afzonderlijk voor den afvoer gezorgd te worden en ten derde komt in den regel de nieuwe verbinding met de bloedbaan snel tot stand, omdat de inwendige afscheidingsproducten moeilijk of niet in het organisme kunnen worden gemist.

Bij organen met in- en uitwendige afscheiding, zooals de geslachtsklieren, herstelt de inwendige zich, na transplantatie, het eerst. Zoowel aan het ovarium als aan de testikel wordt, naast de generatieve, een inwendige secretorische functie toegeschreven, welk laatste gebonden zou zijn aan het interstitieele weefsel dezer klieren. In verband met den samenhang, die wordt aangenomen tusschen de inwendige afscheiding dezer klieren en het optreden van de secundaire geslachtskenmerken, noemt men het interstitieele deel ook wel puberteitsklier.

Deze puberteitsklier vertoont meer overlevings- en regeneratiekracht, dan de generatieve klier, ofschoon bij het ovarium, vrij in de buikholte getransplanteerd,

ook de productie van eieren nog eenigen tijd voortgaat.

De eerste autotransplantatie van het ovarium werd uitgevoerd door KNAUER (geciteerd door LEXER). Hij plantte de vrijgemaakte ovaria in eene plooi van het mesometrium in en vond de transplantaten na een half jaar microscopisch volkomen intact. Zij vertoonden zelfs groote Graafs' follikels. Bij latere proeven werd een zijner dieren 16 maanden na de transplantatie nog zwanger, waarmede de ingroeiing en functie van autoplastisch verplante ovarien bewezen was. Bovendien toonde microscopisch onderzoek dit overtuigend aan.

KNAUER nam toen ook proeven met homoiotransplantatie van ovaria bij konijnen. Alle transplantaten gingen vrij snel te gronde, zij het ook dat hij in één geval na $1\frac{1}{2}$ jaar nog microscopisch herkenbare resten van weefsel van ovaria vond. Dit langzaam verdwijnen van homoioplastisch overgeplante ovaria wordt door andere onderzoekers bevestigd. Men vindt in die gevallen de in- en uitwendige genitalien, benevens de mammae volkomen atrophisch.

Anderen zagen kort na de homoioplastiek van een ovarium zwangerschap optreden hetgeen alleen bewijst dat het transplantaat nog Graafs' follikels tot rijpheid heeft gebracht, maar geenszins dat het blijvend is ingegroeid.

FOA plantte het ovarium van het embryo van het konijn over bij konijnen van verschillende leeftijd en zag bij 1 en 2 jarige dieren de transplantaten tot volwassen organen uitgroeien en zwangerschap optreden in één geval.

Het beste resultaat had WORONOFF bij na verwante schapen van hetzelfde ras, waar hij $1\frac{1}{2}$ jaar na de homoiotransplantatie van ovaria (na voorafgaande castratie) lammeren zag geboren worden. Het is moeilijk in dergelijke gevallen de gedachte te onderdrukken dat de eigen ovaria wel onvolledig zullen zijn verwijderd.

Ook bij vrouwen zijn vaak ovaria getransplanteerd. Dit geschiedde autoplastisch, wanneer bij verwijdering

der adnexa een ovarium gespaard kon worden. Dit werd geplant in de wand van de baarmoeder. Men zag de menstruatie terugkeeren. (MORRIS geciteerd door LEXER).

Homoiotransplantatie is ook herhaaldelijk beproefd met zeer wisselend gevolg. MORRIS verwijderde de ovaria bij eene 21-jarige vrouw met vroegtijdig climacterium en plantte beiderzijds in de wand van de tuba een stuk van het ovarium van eene andere vrouw in.

Na 5 maanden trad de menstruatie regelmatig op en na 4 jaar werd een voldragen kind geboren.

Andere proefnemers zagen alleen voorbijgaanden invloed. Kort na de transplantaties, meestal uitgevoerd om de verschijnselen van het climacterium te bestrijden, zag men eenige verbetering, welke afnam, naarmate de resorptie van het transplantaat voortschreed (DÖDERLEIN en KÖNIG.)

Dit zijn slechts enkele grepen uit een onnoemelijk aantal proeven. De resultaten schijnen op het eerste gezicht in vele gevallen niet slecht. Bij den mensch is in geen enkel geval echter microscopisch onderzoek van het transplantaat bekend. Organische ingroeiing en functie zijn dus nooit bewezen. Wel is een geval bekend waarbij jaren na dubbelzijdige ovariectomie, zonder transplantatie, toch zwangerschap optrad. Het gevaar voor achterblijven van weefsel van eigen ovaria moet niet onderschat worden. Samenvattend is van de homoio-transplantaties van ovaria te zeggen, dat zij over het algemeen mislukken. Het transplantaat gaat langzaam, soms zeer langzaam, te gronde.

Bij microscopisch onderzoek blijkt, dat het interstitieele weefsel langer behouden blijft dan de follikels. In zeldzame gevallen, waarbij langer dan een jaar na de transplantatie nog zwangerschap optrad en deze volgens microscopisch onderzoek alleen van de getransplanteerde ovaria afhankelijk kon zijn, moet men wel een geslaagde transplantatie aannemen.

Bij den mensch zijn, zooals gezegd, de resultaten niet afdoende te beoordeelen. Men heeft ernstige be-

zwaren van het climacterium na een homoiotransplantatie zien verminderen terwijl de menstruatie terugkeerde, zoodat de werking van het transplantaat zeker niet uitsluitend psychisch is geweest. De meeste gevallen zijn echter te kort gevolgd en bij die, welke langeren tijd zijn nagegaan, bleek de gunstige invloed van de transplantie in de meeste gevallen na een jaar te eindigen.

Transplantaties van testikels hebben in de laatste jaren in het centrum van de belangstelling gestaan door de onderzoekingen van STEINACH.

De testikel is evenals het ovarium een orgaan met in- en uitwendige secretie. De laatste is gebonden aan samengesteld gebouwde afvoerwegen, welke zich na vernieling niet gemakkelijk laten herstellen, zoodat een testikeltransplantaat alleen kan worden beoordeeld naar de inwendig secretorische functie. Microscopisch blijkt ook hier het interstitieele weefsel langer aan resorptie en degeneratie weerstand te bieden, dan de cellen, die spermatozoiden vormen.

De eerste proeven werden verricht met hanen. Zoowel bij auto- als bij homoiotransplantatie van de testikels vond men na twee maanden het interstitieele weefsel vermeerderd en hier en daar waren nog levende spermatozoiden aanwezig. Later kwamen ook slechte resultaten.

Toch vermelden alle waarnemers den gunstigen invloed die van het transplantaat uitgaat op het behoud of herstel van de secundaire geslachtskenmerken.

STEINACH deed oorspronkelijk proeven met autoplastiek bij ratten en caviae en zag de puberteitsklier groeien, de zaadvormende deelen te gronde gaan, terwijl toch het mannelijk uiterlijk der dieren bleef bestaan. Dit bracht hem op de gedachte de ouderdomsverschijnselen te bestrijden door het inplanen van eene andere puberteitsklier, afkomstig van een gelijksoortig dier. Hij zag bij zijne, met homoioplastiek, behandelde dieren inderdaad de secundaire geslachtskenmerken weer opbloeien, terwijl libido en potentie opnieuw ontwaakten.

De duur van waarneming was bij zijne proeven nooit langer dan eenige maanden en microscopisch onderzoek der transplantaten werd niet verricht, zoodat ook hier de blijvende ingroeiing niet is bewezen.

Bij den mensch heeft men ook den invloed van homoioplastische transplantatie van testikels gezien. LESPINASSE verplante bij een man, die door een ongeval beide testikels verloren had, schijfjes van een normalen testikel tusschen de vezels van den musculus rectus abdominis. De inwendige secretie van het transplantaat liet zich spoedig gelden en verminderde niet gedurende een tweejarige waarneming. Het verdere lot van den patient is onbekend.

LICHTENSTERN deed alleen en te zamen, met STEINACH dergelijke proeven bij menschen. Zij zagen gedurende twee jaren een gunstigen invloed van de homoiotransplantaten. Microscopisch onderzoek werd evenwel niet verricht, zoodat ingroeiing van de transplantaten niet is bewezen. ENDERLEN deed in één geval na 16 dagen microscopisch onderzoek van een homoioplastisch overgeplante testikel en vond het geheele orgaan necrotisch. De mogelijkheid van een homoiotransplantatie van testikels bij den mensch, is dus evenmin als bij dieren, bewezen.

Bij de andere organen met inwendig-secretorische functie zijn met bijnier, hypophysis en thymus, homoioplastisch nooit resultaten van eenige beteekenis verkregen. De transplantaten werden steeds in zeer korten tijd necrotisch en geresorbeerd.

Practisch veel belangrijker en uitvoeriger bestudeerd zijn de transplantaties van bijschildklier en schildklier.

Toen de beteekenis van de epitheellichaampjes duidelijk was geworden wist men reeds dat autotransplantatie dezer organen mogelijk is.

Immers bij talrijke overplantingen van schildklieren had men de bijschildklieren meegenomen en gezien, dat zij opnieuw ingroeiden, beter veelal dan de schildklier zelf. Het verwijderen van het transplantaat gaf aanleiding tot het optreden van tetanie. Deze ziekte werd

toenmaals toegeschreven aan het wegvallen van de functie van de schildklier (VON EISELSBERG). Later uitgevoerde autotransplantaties van afzonderlijke epitheellichaampjes gaven eveneens goede resultaten.

De eerste homoiotransplantatie dezer organen werd uitgevoerd door BIEDL en wel bij konijnaen, waarbij hij de parathyreoïdeae in de milt overplantte. De dieren kregen toch tetanie.

LANDOIS deed proefnemingen op uitgebreide schaal bij honden, waarbij hij de bijschildklieren in de bloedbaan (*vena jugularis interna*) bracht, omdat hij meende zodoende bijzonder goede omstandigheden voor het ingroeien te verkrijgen. De resultaten waren echter geheel negatief, hetgeen niet te verwonderen is. Het transplantaat bleef op een onbekende plaats als embolus zitten, waardoor na-onderzoek werd uitgesloten. Bovendien trad bij alle dieren na korten tijd tetanie op. Overgebracht in afgesnoerde stukken van *venae*, waren de transplantaten na vier dagen necrotisch.

Terwijl dus de autoplastiek bij dieren zeer goed slaagde (V. EISELSBERG, ENDERLEN, MANLEY en MARINE) had men bij homoiotransplantatie uitsluitend slechte ervaring.

Toen de beteekenis van de parathyreoïdeae bekend was geworden, werd bij de verwijdering van struma bij den mensch, alle aandacht gewijd aan het sparen dezer organen. De homoiotransplantatie als behandeling, voor post-operatieve tetanie kon daardoor slechts zelden beproefd worden, ook al omdat materiaal voor zulk eene transplantatie niet voor het grijpen ligt.

Het eerste geval publiceerde VON EISELSBERG (1907). Bij eene vrouw van 68 j. was in 1902 partieele strumectomie verricht en vijf jaren later eene operatie wegens recidief. Vijf dagen na de laatste traden aanvallen van tetanie op en weer eenig dagen later werd één epitheellichaampje, verwijderd bij eene strumectomie, homoioplastisch tusschen fascia en peritoneum in den buikwand van patiente getransplanteerd. De aanvallen hielden op,

maar eene latente tetanie bleef bestaan en twee weken na de transplantatie kwam een doodelijke aanval. In de seriesneden van de halsorganen werden geen epitheellichaampjes gevonden.

Het tweede geval van VON EISELSBERG, waarvan bij onlangs het eindresultaat berichtte is veel belangrijker. Een patiente, bij wie Billroth in 1882 strumectomie had verricht, kreeg kort na de operatie tetanie, die nu eens manifest, dan weer latent was. Behandeling met substantie van thyreoidea had geen invloed. In 1907 werd de toestand slechter. Daarom plantte VON EISELSBERG een epitheellichaampje in den buikwand. Thans trad verbetering op, doch geen algeheele genezing. Deze vrouw stierf in 1919. Bij de obductie werd van de getransplanteerde bijschildklier niets teruggevonden.

Ook BORCHERS bericht omtrent goede resultaten. Hij zag in twee gevallen blijvende genezing van tetanie door homoiotransplantatie gedurende $3\frac{1}{2}$ jaar. In zijne gevallen werden de epitheellichaampjes verwijderd bij een strumectomie en werd vóór de overplanting microscopisch onderzoek verricht, om zeker te zijn, weefsel van de parathyreoidea te hebben. Histologisch onderzoek na de transplantatie was niet mogelijk.

De homoioplastiek van bijschildklieren moet dan ook voorloopig nog zeer sceptisch beschouwd worden. Bij dieren zijn alle resultaten beslist negatief. Bij den mensch is evenmin een positief bewijs geleverd.

Zooals reeds werd opgemerkt is de schildklier het orgaan geweest waarmede de eerste transplantatieproeven werden verricht. Tot in den tegenwoordigen tijd is de glandula thyreoidea een geliefd object gebleven bij orgaantransplantaties.

De ernstige, dikwijls doodelijke gevolgen van de totale strumectomien, wekten in hooge mate de belangstelling der chirurgen. Nauwkeurig werden de verschijnselen ook bij proeven op dieren nagegaan (SCHIFF).

De gedachte door transplantatie van schildklierweefsel

van een gelijksoortig dier de ziekteverschijnselen te bestrijden kwam het eerste bij SCHIFF op. Hij transplanteerde de schildklier van een hond in de buikholte van eenen anderen hond en nam bij den laatste na eenige weken de eigen schildklier weg. De verschijnselen waren daarna van minder ernstigen aard. Van het transplantaat vond hij eenige weken na de tweede operatie niets terug dan een rood vlekje op het peritoneum. SCHIFF meende, dat de dieren zich op deze wijze beter aan de uitvalsymptomen konden aanpassen. Na deze homoiotransplantaties legde men zich langen tijd uitsluitend op autotransplantaties toe. Na vele mislukkingen kwam in 1892 het eerste positieve resultaat van VON EISELSBERG.

Deze transplanteerde de halve schildklier van een kat naar den buikwand tusschen fascia en peritoneum, verwijderde na een maand de andere helft en na drie maanden het transplantaat. Vier en twintig uur na de laatste operatie trad heftige tetanie op, waaraan het dier spoedig stierf. Bij microscopisch onderzoek bleek het transplantaat geheel uit normaal schildklier weefsel te bestaan. Hier was dus voor het eerst met autotransplantatie een functioneele en organische ingroeiing verkregen. Het noodzakelijke van microscopisch onderzoek der transplantaten was duidelijk aangetoond en vond navolging.

Een uitvoerig onderzoek deed ENDERLEN (1898) bij katten en honden, waarbij hij het lot der overgeplante schildklieren nagenoeg van dag tot dag naging. Hij transplanteerde in de buikholte en zag bij de autotransplantaten steeds in de eerste dagen necrose in het centrum optreden, terwijl de peripherie vrijwel intact bleef; slechts het colloid verdween uit alle alveolen. Na 3—4 dagen begon de regeneratie reeds: kerndeelingen traden op en capillairen groeiden in het transplantaat. Het necrotische centrum werd door vaatrijk bindweefsel vervangen. In de tweede week vormden zich solide celstrengen, welke overgingen in celhoopen, aldus jonge follikels vormende, waarin in de derde week lumina op-

traden. Van den rand uit werd het necrotische centrum steeds kleiner, door nieuwvorming van schildklierweefsel.

De aanwezigheid van colloïd in de omgevende lymphbanen pleitte voor functie van het transplantaat. Na twee, drie maanden werd een min of meer stationnaire toestand verkregen.

Aldus is, zeer in het kort, de ingroeijing van een autotransplantaat, zooals ENDERLEN die beschreven heeft. Hij zag in veel gevallen de dieren drie tot zes maanden na de transplantatie nog cachectisch te gronde gaan en meende dit aan onvoldoende functie van de schildklier te moeten toeschrijven. Zijn slotsom was dan ook dat op den duur geen bevredigend gevolg van de schildklier-autotransplantatie was te verwachten.

Aangezien we tegenwoordig, op grond van talrijke ervaringen bij mensch en dier weten, dat een klein deel van de glandula thyreoidea voldoende is om in de behoefte van het organisme te voorzien, is deze conclusie wel onjuist te noemen en zal eerder een gebrekkige functie van de bijschildklieren de oorzaak van den dood zijn geweest.

ENDERLEN meende, dat het vrij onverschillig was of men de klier van hetzelfde dier dan wel van een ander, gelijksoortig, transplanteerde. Er trad toch in beide gevallen meer of minder degeneratie op. Er zijn onder zijne proeven drie homoiotransplantaties te vinden, zonder dat hierop in het bijzonder de aandacht wordt gevestigd. Bij drie katten werd de schildklier geheel verwijderd en die van eene andere kat in de buikholte getransplanteerd. Na de operatie trad tetanie op, welke eenige dagen later verdween, doch spoedig terugkeerde. Na 11—13 dagen werd microscopisch onderzoek verricht en eene uitgebreide degeneratie gevonden, opvallend sterker dan bij autotransplantaten van denzelfden tijdsduur. Onder zijne gunstige resultaten vinden we geen enkele homoiotransplantatie.

CRISTIANI verrichtte auto- en homoiotransplantaties van schildklieren bij ratten door kleine stukjes van de

klier onder de huid van het oor over te planten. Hij zag bij zijne autotransplantaties langdurige, goede resultaten en meent ook bij zijne homoiotransplantaties van goede gevolgen te mogen spreken zonder evenwel deugdelijke bewijzen aan te voeren, aangezien hij als criterium hoofdzakelijk aanneemt het macroscopisch zichtbaar en voelbaar zijn van de transplantaten. Bovendien maakte CRISTIANI geen nauwkeurig onderscheid tusschen auto- en homoiotransplantatie, zooals nog zal worden besproken.

Wel maakte hij het eerst opmerkzaam op het feit dat transplantaten beter ingroeien wanneer het eigen orgaan geheel afwezig is, dus behoefte aan functie, aan de producten, van het orgaan het grootst is. Deze toestand van orgaanhonger is in latere jaren meermalen proefondervindelijk onderzocht.

H. SALZER (1909) deed autotransplantaties van de schildklier bij konijnen. Een helft van de klier werd overgebracht in de buikwand, de andere helft afwisselend ter plaatse gelaten of verwijderd. Het bleek nu, dat volkomen orgaanhonger begunstigend werkte op het ingroeien van het transplantaat, dat in die gevallen beter gevasculariseerd werd en sneller groeide, dan zonder orgaanhonger. SALZER overweegt nog het opereeren in één of twee zittingen. Men kan in de eerste zitting transplanteren, het orgaan tijd geven zich met de circulatie te verbinden en dan de rest van het eigen orgaan verwijderen om zodoende een „optimum tijd” te bepalen voor de tweede operatie. Want te lang uitstellen daarvan geeft weer aanleiding tot degeneratie van het transplantaat, daar het in dien tijd overbodig is.

Voor de schildkliertplantaties is de operatie in twee tempi niet noodig daar men in een zitting volkomen goede resultaten kan verkrijgen.

JANSEN kwam bij dergelijke proeven tot dezelfde conclusie.

Al deze proeven zijn genomen met autotransplantaten. Hoe een homoiotransplantaat zich gedraagt t.o.v. het

al of niet bestaan van orgaanhonger is eerst in den laatsten tijd uitvoerig nagegaan door LEO LOEB en CORA HESSELBERG.

Zij verrichtten bij caviae subcutane transplantatie van schildklieren, met en zonder orgaanhonger, auto- en homoioplastisch. Bij de beoordeeling wordt onderscheid gemaakt tusschen organisatie en hypertrophie van het transplantaat. Onder organisatie verstaan zij de aansluiting aan het nieuwe vaatstelsel (vaatreactie), de meer of mindere bindweefsel-vorming (fibroblasten-reactie) en de lymphocyten en leucocyten invasie (lymphocytenreactie), welke laatste vooral bij de homoiotransplantatie op den voorgrond treedt. Onder hypertrophie wordt verstaan vergrooting en nieuwvorming van de specifieke elementen van het transplantaat.

Zij vinden nu bij de autotransplantatie met orgaanhonger de organisatie niet of weinig versneld. Wel treedt in sterkere mate hypertrophie op. Daar het lot van het transplantaat in de eerste plaats afhangt van de organisatie en secundair van de hypertrophie, concludeeren zij dan ook, dat het al of niet ingroeien niet afhankelijk is van orgaanhonger.

Bij homoiotransplantatie vonden zij slechts in de kleinste helft der gevallen merkbare hypertrophie, doch steeds minder dan bij autotransplantatie. Deze geringere hypertrophie kan optreden terwijl de organisatie van het homoiotransplantaat d.i. dus de reactie van vaten, bindweefsel en lymphocyten plaats heeft als typische homoioreactie. De vernietiging van het transplantaat wordt niet beïnvloed door de hier en daar optredende hypertrophie en de hypertrophische deelen worden in dezelfde mate vernield als de niet hypertrophische. Er is slechts meer tijd voor de destructie noodig.

Terwijl dus de groeikracht in het transplantaat aanwezig is en bij orgaanhonger meer tot uiting komt, krijgen de lymphocyten en het bindweefsel zoo snel de overhand, dat die groeikracht niet tot uiting kan komen.

Volgens deze onderzoekingen is de orgaanhonger bij

homoiotransplantatie een factor, die soms door bevoordering van de hypertrophie, de vernietiging verlangzaamt. Belangrijke proeven op dieren zijn nog genomen door MANLEY en MARINE.

Zij transplanteerden allerlei organen op alle mogelijke manieren. Zoo verrichtten zij ook honderdtallen homoio-plastische transplantaties van de schildklier bij konijnen in lever, milt, bijnier, ovarium en in den buikwand onder zeer verschillende voorwaarden b.v. met het tegelijkertijd wegnemen van ovaria, testes, of milt; met toediening van jodium of van phosphorus. Zij zagen als regel volledige resorptie van het transplantaat tusschen den 13en en 30en dag. Herhaalde homoiotransplantatie bij hetzelfde dier verlangzaamde de resorptie. Hetzelfde gebeurde wanneer gever en ontvanger werden voorbehandeld met jodium. In twee gevallen hunner zeer groote reeks vonden zij het homoiotransplantaat na één jaar nog in vrij goeden staat behouden. Deze gevallen staan als een oase in de woestijn van mislukkingen en de schrijvers weten er eigenlijk geen weg mede.

Transplantaties van schildklieren zijn ook bij den mensch reeds vele malen uitgevoerd. Eerst beproefde men heterotransplantatie, waarbij lams- en schapenklieren werden gebruikt. Deze transplantaten werden steeds zeer snel geresorbeerd.

TH. KOCHER voerde de eerste homoiotransplantatie uit en wel bij een patiente met cachexia strumipriva, waar hij eenige stukjes menschelijke schildklier in het onderhuidsche bindweefsel overplante. Hij zag geen goed gevolg ervan.

CRISTIANI had bij zijne proeven op dieren gevonden, dat het beste resultaat verkregen werd, wanneer men talrijke kleine stukjes schildklier subcutaan transplanteerde en bracht zijne methode ook bij den mensch in toepassing. Bij 3 patiënten werden, na strumectomie, meerdere transplantaten ingebracht, deels van de eigen klier, deels van die van andere patienten. CRISTIANI onderscheidt hierbij niet auto- en homoioplastiek, maar

ziek en gezond schildklierweefsel, welke aanduidingen elkander geenszins dekken in de betreffende gevallen. Hij verwijderde na eenige maanden hier en daar een transplantaat. Voor zoover na te gaan waren alle homoiotransplantaten gedegenereerd, de autotransplantaten in goede conditie. Hij zelf ging slechts na, wat er van gezond, wat van ziek weefsel terecht kwam, waardoor de schijn gewekt werd dat de homoiotransplantaties slaagden. In een later geval zag hij oogen-schijnlijk een beter gevolg. Een meisje van 21 jaar kreeg na strumectomie verschijnselen van myxoedeem. Behandeling met tabletten van schildklier bleek onvol-doende. CRISTIANI paste toen zijne „greffes en sémis” toe en bracht 16 stukjes gezond weefsel van schildklier in de subcutis. Hij voedde aanvankelijk nog met schildklier, doch verminderde dit langzamerhand, zonder dat de ingetreden verbetering te loor ging. Bij eene tweede operatie werden nog 28 stukjes getransplanteerd. Na eenigen tijd kon toen de medicamenteuze therapie geheel achterwege worden gelaten. Microscopisch onderzoek is niet verricht, terwijl ook niet is uitgesloten, dat resten van de eigen schildklier alsnog gehypertrophieerd zijn.

Ook hier is dus niet bewezen dat de homoiotransplan-tatie geslaagd is.

PAYR beschouwde, na talrijke proeven met schildklierautotransplantatie bij dieren, de milt als de beste plaats voor opname van het transplantaat. Zijn onder-zoek is nauwkeurig. Vooral de microscopische con-trole is zorgvuldig verricht. Op grond van zijne goede resultaten gaat hij dan plotseling eene homoiotrans-plantatie bij den mensch uitvoeren zonder de aandacht erop te vestigen, dat deze proef geenszins evenwijdig loopt met zijne proeven op dieren. Bij een zeer achterlijk, myxoedemateus kind transplanteerde hij, in de milt, de goed ontwikkelde processus pyramidalis van de moederlijke schildklier. Het kind ging geestelijk en licha-melijk vooruit gedurende een jaar. Toen bleef de toe-stand stationnair en na $2\frac{1}{2}$ jaar stierf het kind.

Nader onderzoek van het transplantaat werd niet verricht. Of de verbetering het gevolg is geweest van de operatie, is twijfelachtig.

Eenige jaren later geeft PAYR aan, dat in het algemeen verworven defecten van de schildklier (hypothyreosen als spontaan-infantiel myxoedeem, cachexia strumipriva, hypothyreotische strumae) beter te beïnvloeden zijn met transplantatie dan aangeboren hypo- en athyreosen. Bij de laatste zijn dikwijls defecten in het centrale zenuwstelsel aanwezig, zoodat het de vraag is, of het schildklier defect wel het primaire is. Hij geeft dan ook, in tegenstelling met vroeger, aan, dat men scherp moet onderscheiden tusschen auto- en homoiotransplantatie en betreurt dat zooveel moeite aan de studie der autotransplantatie van de schildklier is gewijd en zegt: „Wäre nur die überaus mühevollen Arbeit, die man der Autotransplantation gewidmet hat, die Homoiotransplantation zur Gute gekommen, so wäre wahrscheinlich heute endgültig festgelegt unter welchen Umständen das Gelingen einer solchen möglich erscheint.

TH. KOCHER beschikte in 1914 over 93 gevallen van homoioplastiek van schildklier bij den mensch. Bij een naonderzoek van 56 dezer patienten verklaarden 21 volkomen zonder bezwaren te zijn en 18 bleken veel verbeterd, terwijl de overigen slechts tijdelijk eenige verbetering hadden bemerkt. Gecombineerde transplantatie in het beenmerg en de subcutis gaf het beste resultaat. Ook de milt bleek een geschikte plaats van ontvangst te zijn.

Voor de overplanting gebruikte hij klieren van lijders aan morbus Basedowi en deelen van strumae colloides, liefst afkomstig van jonge bloedverwanten van den ontvanger. Evenals PAYR meent hij, dat verworven hypothyreosen het beste met transplantatie te beïnvloeden zijn. Het voordeel van de transplantatie tegenover de behandeling met schildkliertabletten is, dat het voortdurend gebruik van medicamenten, slechts door weinig menschen wordt volgehouden, terwijl het bovendien

zeer kostbaar is. Door eene transplantatie kan in vele gevallen het gebruik van schildkliertabletten worden verminderd, niet zelden geheel worden opgeheven. Het transplantaat werkt beter en langduriger, prikkelt waarschijnlijk, waar dit mogelijk is, resten van de eigen glandula thyreoidea tot uitgroeiing, zoodat ook na de eventueele resorptie van het transplantaat, voldoende in de behoefte van het lichaam aan schildklier-producten wordt voorzien. KOCHER meent, dat al zijn blijvende resultaten aan dit laatste te danken zijn; deze resultaten waren echter slechts te verkrijgen bij menschen met betrekkelijk lichte stoornissen.

Bij zware gevallen van myxoedeem en bij kretins waren de uitkomsten veel slechter. De kretins zouden biochemisch zeer ver van den mensch afstaan, zoodat hierbij eigenlijk meer van heterotransplantatie moet worden gesproken. Door voorbehandeling met praeparaten van schildklieren wilde KOCHER trachten dit biochemische verschil te verkleinen en zelfs daarmee uitmaken of men werkelijk met eene primaire athyreose, dus een ware kretin, te doen heeft, en niet met eenen idioot t.g.v. primair lijden van het centrale zenuwstelsel. Heeft de medicamenteuse therapie geen invloed, dan is transplantatie zeker overbodig.

Vele andere onderzoekers hebben zich met de schildklier-homoioplastiek bezig gehouden o.a. von EISELSBERG, BIRCHER, CARRARO. Alleen von EISELSBERG zag in één geval resultaat. Bij de obductie van een patiente, bij wie twaalf jaren tevoren een overplanting van schildklier in de buikholte was uitgevoerd, vond hij dit transplantaat terug en kon microscopisch nog schildklierweefsel aantoonen. Alle anderen zagen slechts tijdelijke resultaten. Organische ingroeiing met behoud van functie op den langen duur, is ook met de schildklier nog niet bereikt.

Dit overzicht van de onderzoekingen op het gebied der homoioplastiek van organen en de daarmee bereikte resultaten doet inzien, hoever wij nog van het ge-

wenschte doel verwijderd zijn. Duizenden en duizenden transplantaties, op de meest verschillende wijzen en onder zeer verschillende omstandigheden uitgevoerd, zijn mislukt. Vele oogenschijnlijke successen bleken op den duur inderdaad schijn te zijn geweest. Enkele gevallen welke aan alle eischen voor eene geslaagde transplantatie voldeden, staan zóó afzonderlijk, dat men zich moet afvragen of er geen waarnemingsfout, geen vergissing, in 't spel is. Want dat het groote probleem: waarom mislukt de homoioplastiek van organen, en hoe moet deze mislukking voorkomen worden, tot heden onopgelost is, staat vast.

In verband met de in het proefondervindelijke gedeelte te beschrijven proeven over transplantatie van huid, zullen we thans nog nagaan, wat op dit gebied tot heden is verricht en bereikt.

Ofschoon reeds de oude Voor-Indiërs en de Italianen der middeleeuwen zich bezig hielden met huidplastieken, staan ons daaromtrent zoo weinig betrouwbare gegevens ter beschikking, dat er alleen historische waarde aan kan worden toegekend.

Eerst in den anti- en aseptischen tijd zijn de transplantaties van epidermis door REVERDIN en THIERSCH en de transplantaties van huid door KRAUSE in wetenschappelijke banen geleid. Hunne methoden vonden allerwegen navolging en waren aanleiding tot menig onderzoek betreffende de wijze, waarop een huidtransplantaat op zijn nieuwen bodem ingroeit en hoe de verschillende weefsels zich daarbij gedragen.

Evenals bij de transplantatie van organen werd ook hier in het begin hoofdzakelijk de autoplastiek beoefend en onderzocht. De resultaten waren over het algemeen gunstig. Maar ook proeven over homoioplastiek zijn herhaaldelijk genomen en hebben volgens de oudere publicaties meermalen succes gehad. Behalve de mogelijkheid, dat de auteur auto- en homoiotransplantatie niet scherp van elkander onderscheiden heeft, wat vroeger

nogal eens is voorgekomen, zijn ook bij het beoordeelen van epidermis en huidtransplantaties vele factoren in acht te nemen, alvorens men van een succes kan spreken. Met name behooren langdurige, niet onderbroken waarneming en microscopisch onderzoek tot de onafwijsbare eischen voor eene goede beoordeeling. In alle gevallen, waarin van geslaagde homoioplastiek van huid wordt gesproken, is niet aan deze eischen voldaan.

De eerste uitvoerige studie over het ingroeien van huidtransplantaten, zij het ook uitsluitend van autotransplantaten, is van ENDERLEN en MARCHAND.

Zij vonden, dat de eerste verkleving tusschen transplantaat en wondbodem van het grootste belang is.

Deze verkleving komt tot stand door een laagje fibrine. Hoe sneller de verkleving en hoe dunner het fibrine-laagje, des te eerder herstelt zich de circulatie in het transplantaat.

Spoedig treden dan de gewone verschijnselen der wondgenezing op. Men ziet sterkere vulling van bloedvaten, uittreden van leucocyten en lymphocyten, woekering van de endotheliën der vaten en fibroblasten. In gunstige gevallen is de circulatie in epidermis-transplantaten na 2—3 dagen hersteld, in dikkere transplantaten van huid na 4—7 dagen. In beide gevallen worden de oppervlakkige lagen van het epitheel afgestooten, bij huidlappen dikwijls de geheele epidermis. De regeneratie heeft plaats vanuit het stratum germinativum, vanuit de resten van talkklieren en haarzakjes en ook vanuit de randen van het defect. De oneffenheden van de onderlaag worden met epitheel opgevuld, zoodat de nieuwe epidermis nogal eens abnormale uitloopers in de diepte vertoont.

Ook in het bindweefsel en het elastische weefsel van de cutis treedt een min of meer uitgebreide degeneratie op, afhankelijk van de dikte van de lap en de meer of minder goede voeding. De infiltratie met leucocyten en de ophooping van sereuse vloeistof onder de epidermis en in de diepere lagen van het transplantaat houden gelijken tred met de degeneratie.

Bij autotransplantaten houden regeneratie en degeneratie elkander ongeveer in evenwicht. Het is duidelijk aangetoond, dat zelfs onder de gunstigste voorwaarden voor genezing, een niet onbelangrijk deel van het weefsel te gronde gaat en alleen goede voeding van het transplantaat een snel herstel uit eigen middelen bevordert. Na ongeveer 5 weken kan een huidlap zich geheel hersteld hebben, met uitzondering van het elastische en het zenuwweefsel, welke minstens 4—6 maanden noodig hebben voor hunne nieuwvorming. Ook eventueele haargroei komt eerst langzamerhand, meestal nooit geheel volledig terug.

Uit deze korte beschrijving van de weefselveranderingen en reactie-processen, welke plaats hebben na autotransplantaties van huid blijkt reeds, dat er voor eene goede genezing zeer gunstige voorwaarden noodig zijn en dat zelfs dan nog eene belangrijke weefseldegeneratie optreedt. Bij huidautoplastieken bij dier en mensch is mislukking dan ook niet zeldzaam.

Dat de homoioplastiek van huid nog veel minder kans van slagen heeft is van te voren reeds te verwachten. Toch is herhaaldelijk beweerd dat b.v. homoioplastiek van epidermis zeer goed mogelijk zou zijn.

Reeds REVERDIN transplanteerde epidermis van negers op blanken en omgekeerd en kwam uit het genezen van de wonden tot de slotsom, dat de transplantatie geslaagd was. Nu zijn litteekens bij negers kort na hun ontstaan wit van kleur, t.g.v. het ontbreken van pigment en omgekeerd blijft het pigment van negerhuid, ook na het te gronde gaan van de andere weefselementen, nog langen tijd in het litteeken aanwezig. Deze kleurverschillen werkten ertoe mede de transplantaties als geslaagd te beschouwen.

Bij kleine wonden bestaat bovendien groote kans, dat het epitheel van den rand af onder het transplantaat schuift en dit laatste min of meer ongemerkt wordt afgestooten. Door hiermede geen rekening te houden zijn ongetwijfeld talrijke huidhomoioplastieken als geslaagd beschreven.

SCHÖNE deed homoiotransplantaties van huid bij kikkers (*rana esculenta*) en zag geen enkel goed resultaat. Daarna deed hij op uitgebreide schaal proeven bij muizen. Experimenteerde hij met willekeurige muizen dan mislukten alle overplantingen. Daarom ging hij over tot transplantaties onder bloedverwante muizen en wel van kind op moeder en omgekeerd, van kind op vader en omgekeerd en van broeders op zusters onderling. Hij zag nu opvallende verschillen in het beloop van de proeven. Verreweg de meeste plastieken mislukten, maar het te gronde gaan der huidlappen duurde in het eene geval veel langer dan in het andere. In de eene serie bleven b.v. de transplantaten van kind op moeder langen tijd (SCHÖNE spreekt van maanden) uiterlijk goed intact, terwijl de huidlappen, van dezelfde jongen op den vader overgeplant, alle snel te gronde gingen.

In eene andere reeks was het omgekeerde het geval en groeiden de transplantaten bij de jongen beter in. Dubbelzijdig tijdelijk goed gevolg werd alleen gezien bij overplanting onder jonge dieren van denzelfden worp. In enkele dezer laatste gevallen meent SCHÖNE op goede gronden eene blijvende ingroeijing der homoioplastische huidlappen aan te mogen nemen, aangezien hij in twee gevallen, respectievelijk na 13 en 19 maanden op de plaats waar het transplantaat was ingebracht, microscopisch normale huid vond.

Deze resultaten zouden bewijzend zijn wanneer de dieren inderdaad voortdurend gecontroleerd waren, zoodat bij wijze van spreken geen haar kon uitvallen, zonder dat het waargenomen werd. Van eene dergelijke strenge controle wordt niets vermeld, zoodat ook deze gevallen nog niet zonder meer als geslaagde homoiotransplantaties kunnen worden beschouwd, hetgeen in het experimenteel gedeelte nog nader zal worden toegelicht.

Bij konijnen had SCHÖNE evemin succes als anderen o.a. HENLE.

Door het eigenaardig wisselend beloop der onderlinge transplantaties van huid bij vader, moeder en jongen,

alsmede door de enkele, volgens zijne meening, volkomen geslaagde gevallen, kwam SCHÖNE tot de vraag of het al of niet slagen van homoiotransplantaties niet afhankelijk kon zijn van bepaalde regels van erfelijkheid. Hij vergelijkt de transplantatie van normaal weefsel met die van tumoren. Zoo mislukt in den regel de homoiotransplantatie van spontane mammatumoren bij muizen, maar zoo nu en dan komt een gezwel voor, dat zich wel op andere muizen laat overbrengen. Andere tumoren, sarcomen, chondromen, groeien veel gemakkelijker op gelijksoortige dieren. Toch is de meening geuit dat de vatbaarheid voor bepaalde tumoren ook aan regels gebonden zou zijn. TYZZER en CUÉNOT entten een bepaald muizensarcoom bij een groot aantal muizen en vonden 20 % der dieren niet vatbaar voor den tumor. Van de nakomelingen dezer 20 % waren nu 20 % wel vatbaar, dus de vatbaarheid voor dezen bepaalden tumor was domineerend geworden.

Afgezien van de vraag of men de ervaringen der proefondervindelijke pathologie der gezwellen mag overdragen op de transplantatie van normaal weefsel, al mogen dan enkele omstandigheden, als verschil in ras en bloedverwantschap in beide gevallen gelijk hun invloed doen gelden, is het zeer twijfelachtig of op grond van SCHÖNE's proeven bij twee generaties uitgevoerd en met slechts tijdelijk succes bekroond, de overweging van erfelijkheidsregels in aanmerking komt. Hij geeft overigens ook toe, dat een en ander aan een zeer groot materiaal zou moeten worden onderzocht.

Voorloopig is zulk een onderzoek niet aanbevelenswaardig, aangezien het gelukken van homoioplastiek van huid op zichzelf nog een vraagstuk is.

Overtuigend wordt dit aangetoond door het werk van LEXER, die na talrijke proefnemingen op mensch en dier tot de uitspraak kwam, dat nog nooit een homoioplastiek van epidermis of van huid met blijvend succes is bekroond.

Wel zag LEXER verschillend beloop der homoioplas-

tiek van huid in verschillende gevallen en stelde den invloed van ras en bloedverwantschap vast. Hij beoefende steeds auto- en homoioplastiek naast elkaar en zorgde dat de transplantaten noch elkaar, noch de wondranden raakten, zoodat epithelisatie onder de transplantaten niet ongemerkt kon plaats hebben.

Zoowel bij de transplantatie van epidermis als van huid, bij den mensch zag hij de transplantaten in sommige gevallen acuut gangraeneus worden en wel wanneer ontvanger en gever van verschillend ras waren. In andere gevallen had aanvankelijk eene zeer goede verkleving tusschen het transplantaat en de onderlaag plaats, trad doorbloeding van den lap op en kreeg men zoodoende den indruk van eene goede genezing, totdat in de derde week na de transplantatie het beeld plotseling veranderde: het transplantaat werd in korten tijd totaal necrotisch en door eene dikke etter-massa van de granuleerende onderlaag gescheiden. Soms zag hij ook, de, in de derde week beginnende afsterving, als eene langzame droge necrose verloopende, terwijl het defect van den rand uit, onder het indrogende transplantaat werd geepitheliseerd.

In het gunstigste geval werd de schijnbaar ingegroeide huidlap langzamerhand door granulatieweefsel doorwoerd en trad littekenweefsel in de plaats van het transplantaat, welk weefsel dan ook weer van de randen uit met epitheel werd bedekt. Dit proces duurde 5 tot 6 weken en bij slechte waarneming zou men spoedig geneigd zijn van eene geslaagde transplantatie te spreken.

Het laatst beschreven beloop kwam voor bij overplanting van foetale epidermis, welke zich daarmede het meest geschikt voor homoiotransplantatie toonde.

Ook microscopisch is het te gronde gaan van homoiotransplantaten van huid bestudeerd. Na de eerste verkleving en herstel der circulatie bemerkt men in de eerste week geen groote verschillen tusschen homoi- en autotransplantatie. In de tweede week neemt de degeneratie in de homoioplastische lappen snel toe. Uitgebreide

cellige infiltraten verschijnen op de grens van het transplantaat en den wondbodem en eveneens verderop naar de epidermis toe. Granulatieweefsel vormt zich onder het transplantaat en in het eene geval sneller, in het andere langzamer, maar steeds neemt de degeneratie toe en wordt niet zooals bij autotransplantaten door regeneratie gecompenseerd.

OSHIMA deed proeven met gesteelde huidlappen bij konijnen. Zoolang het transplantaat door den steel gevoed werd ging het goed. Na eene week werd de steel doorgesneden en microscopisch de huid nagenoeg normaal bevonden. Ruim een week later was het transplantaat geheel verdroogd en stootte zich als eene dikke korst af.

Deze nauwkeurige onderzoeken van LEXER en OSHIMA laten geen twijfel meer over, dat alle mededeelingen over het ingroeien van lijkenhuid, huid van geamputeerde ledematen en ook van versche menschenhuid op dwaling moeten berusten. Onvoldoende en te kortdurende waarneming en het nalaten van microscopisch onderzoek zijn ook hier weer de fouten, die ten onrechte tot het aannemen van goed gevolg hebben geleid.

Een treffend voorbeeld van vrij jongen datum zij hier nog vermeld. WEDERHAKE transplanteerde breukzakken homoioplastisch op granuleerende wonden, ter vervanging van de epidermis.

Na 10 dagen zag hij het transplantaat vast en doorbloed op den onderlaag zitten, waarop hij onmiddellijk concludeerde: „Besser kann die Anheilung eines Transplantates kaum illustriert werden.” Zeker, het transplantaat was vastgegroeid maar WEDERHAKE verzuimde te zien, althans te vermelden, wat er na 3—4 weken van was overgebleven.

KEYSER herhaalde deze proeven en zag alle homoiotransplantaties mislukken.

PERTHES was in de gelegenheid bij den mensch een homoioplastiek van epidermis uit te voeren, met inachtneming van de door SCHÖNE en LEXER genoemde factoren betreffende ras en bloedverwantschap.

Bij eene vrouw van 19 jaar, die t.g.v. een ongeval nagenoeg geheel gescalpeerd was, werd, toen het hoofd met gezonde granulaties was bedekt een partieele epidermisautoplastiek en daarnaast een epidermishomoioplastiek uitgevoerd, waarbij het materiaal voor de laatste werd verkregen van patiente's zuster van 21 jaar.

De eerste twee weken was geen onderscheid tusschen auto- en homoioplastische transplantaten te zien, maar in de derde en vierde week vergrootten zich de autotransplantaten, terwijl de homoiotransplantaten door granulatieweefsel werden vernietigd om na vier weken spoorloos te verdwijnen.

Samenvattend is van de homoiotransplantatie van epidermis en huid te zeggen, dat overal, waar nauwkeurig waargenomen en scheid kritisch te werk is gegaan, bij den mensch zeker niets dan mislukkingen zijn vastgesteld, bij dieren eveneens overwegend slechte resultaten zijn gezien. Alleen is de mogelijkheid niet geheel uitgesloten, dat hier en daar bij muizen, onder bepaalde omstandigheden een huidlap voor langeren tijd is ingegroeid.

Deze gevallen staan echter zoo afzonderlijk naast alle mislukkingen, dat er nauwelijks beteekenis aan toegerekend kan worden.

HOOFDSTUK III.

INLEIDING TOT EIGEN ONDERZOEK.

De slechte resultaten met de homoioplastische transplantatie verkregen, gaven er aanleiding toe, dat allereerst naar de oorzaken daarvan werd gezocht. Daarbij had men steeds rekening te houden met den invloed van het transplantaat op den ontvanger en omgekeerd. Nauwkeurig diende te worden nagegaan hoe de min of meer snelle vernietiging van het transplantaat in zijn werk ging, ten einde een verklaring daarvoor te vinden.

Dat dit ingewikkelde biologische probleem niet gemakkelijk te analyseeren zou zijn, was te verwachten.

Gelukt het eene goede hypothese te vinden om het beloop van dit biologisch proces te verklaren, dan is tevens de weg aangewezen, waarop naar verbetering moet worden gezocht.

Ter verklaring van het mislukken der homoioplastiek heeft men reeds langen tijd biochemische verschillen tusschen ontvanger en geveer verondersteld, terwijl vervolgens het te gronde gaan van het transplantaat op immuniteits-reacties zou berusten. De eerste onderzoeken, met deze hypothese tot grondslag, betroffen niet de homoiotransplantatie van normaal weefsel, doch van tumoren.

Nadat men gevonden had, dat sommige tumoren homoioplastisch overgeplant kunnen worden, is door verdere onderzoeken (SCHÖNE) aangetoond, dat leeftijd, ras, graviditeit, ziekte en chemische samenstelling van lichaamsvloeistoffen hun invloed op de homoiotransplantatie van gezwellen doen gelden. Eenige dezer factoren, namelijk leeftijd, ras en chemische samenstelling van lichaamsvloeistoffen zijn eveneens van betekenis gebleken bij de homoiotransplantatie van normaal weefsel, zoodat in deze opzichten de studie der proefondervindelijke pathologie van gezwellen den weg heeft aangewezen voor het nadere onderzoek der homoiotransplantatie van normaal weefsel.

Hieruit volgt allermint dat men ervaringen van het eene gebied direct op het andere mag overdragen. Het feit reeds, dat homoioplastische enting van tumoren in vele gevallen een positief resultaat geeft terwijl de homoiotransplantatie van normaal weefsel als regel mislukt, is een belangrijk verschil. Bovendien brengt men bij eene tumor-enting alleen een, met bijzondere eigenschappen bedeelde cel over, waarvan verwacht wordt dat zij op vreemden bodem haar pathologischen groei zal voortzetten. Van langdurig resultaat is geen sprake, want groeit de tumor snel, dan is de drager ook spoedig dood. Geenerlei functie wordt van het tumortransplantaat verwacht, geen bepaalde bouw moet in stand worden gehouden, terwijl het normale transplantaat in den regel uit meerdere weefselsoorten bestaat, specifieke en niet specifieke elementen, welke alle hunne bijzondere eischen stellen voor het voortbestaan. De tumorcel groeit zonder eenige regelmaat, veel minder eischend, omdat zij ook chemisch waarschijnlijk anders is samengesteld dan de normale cel.

Uit een en ander volgt, dat alleen kritische vergelijking van tumorenting en transplantatie van normaal weefsel nuttig kan zijn om verdere onderzoekingen in juiste banen te leiden.

Uitvoerige proeven ter bestudeering en verklaring van het beloop der homoioplastiek zijn genomen door LEO LOEB.

Hij gaat nauwkeurig microscopisch het beloop van auto- en homoiotransplantaties naast elkaar na, terwijl hij bijzondere aandacht wijdt aan de transplantatie onder bloedverwante dieren, door hem syngenesio-transplantatie genoemd.

Terwijl na elke autotransplantatie in de omgeving van het transplantaat eene normale wondreactie optreedt, bestaande in sereuse exsudatie, uittreden van leucocyten, nieuwvorming van vaten en bindweefsel, blijven deze reacties (infectie uitgesloten) binnen de perken van het normale wondgenezingsproces. Bij homoiotransplantaties

ziet men nu regelmatig eene in het oog vallende ophooping van lymphocyten, terwijl het aantal leucocyten niet grooter is dan bij overeenkomstige autotransplantaties. Deze lymphocyteninvasie, bestudeerd bij transplantatie van schildklieren en nieren bij caviae, oorspronkelijk meer aan de peripherie van het transplantaat optredende, later in alle deelen daarvan doordringende begint reeds den 2en of 3en dagna de overplanting merkbaar te worden en neemt na de eerste week groote afmetingen aan. De lymphocyten omringen de specifieke elementen van het transplantaat, dringen in de bloedvaten en bewerken zoodoende de vernietiging van het transplantaat. De specifieke elementen worden van hunne bloedvoorziening beroofd en gaan te gronde, worden dus niet gefagocyteerd. Deze vernietiging is op den 10—12en dag in vollen gang.

Zoowel bij auto- als bij homoiotransplantaten treedt necrose op in het centrum. Deze centrale necrotische zône is bij homoiotransplantaten, vooral van schildklieren, grooter van omvang dan bij autotransplantaten.

Ook in dit centrum komen lymphocyten voor bij de homoiotransplantaten. Langzamerhand wordt het necrotische weefsel georganiseerd en in bindweefsel veranderd. Deze werkzaamheid van fibroblasten komt bij homoiotransplantaten sterker tot uiting dan bij autotransplantaten en geeft misschien door samensnoerende werking op de bloedvaten mede aanleiding tot secundaire voedingsstoornissen in het transplantaat. Ook bij autotransplantaten wordt het necrotische weefsel door bindweefsel vervangen. Dit weefsel heeft echter oorspronkelijk een meer embryonaal karakter, gevolg van de sterkere vascularisatie. Eerst langzamerhand gaat in het centrum dit weefsel in fibreus bindweefsel over; bij homoiotransplantaten ziet men alleen dit fibreuse bindweefsel.

Tijdens de vernietigende werking van de lymphocyten neemt men toch nog mitosen waar in de homoiotransplantaten, voornamelijk in die gedeelten waar de lymphocyten nog niet zijn doorgedrongen. Zoo nu en dan

ook daar, waar zij wel aanwezig zijn. Na vier weken zijn nooit meer kerndeelingen waargenomen en op dat tijdstip zijn de homoiotransplantaten (schildklier en stukjes nier) geheel of grootendeels vernield. De voornaamste vernietigende factor bij de homoiotransplantaten is dus de lymphocytinvasie, welke bij autotransplantaten ontbreekt. Ook is de bindweefselvorming in homoiotransplantaten sterker en kan direct of indirect de vernietiging in de hand werken.

Vooropgesteld is bij deze waarnemingen, dat er bij homoio-, zoowel als bij autotransplantaten eene nieuwe vaatverbinding tusschen ontvanger en transplantaat tot stand komt, welke bij het autotransplantaat tot nieuwen groei leidt, bij het homoiotransplantaat dient tot het aanvoeren van materiaal voor de vernietiging. Principieel verschil in de reactie van bloedvaten t.o.v. auto- en homoiotransplantaat is er dus niet.

Teneinde nader te komen tot eene verklaring der ophooping van lymphocyten in homoiotransplantaten, in het bijzonder om na te gaan of deze reactie het gevolg is van eene primaire werking van het transplantaat zelve, dan wel is op te vatten als reactie van den ontvanger tegenover het transplantaat nadat immuunstoffen zijn gevormd, zijn meerdere transplantaties van schildklieren bij dezelfde caviae uitgevoerd (LOEB). Zoo-veel mogelijk zijn niet verwante dieren gebruikt.

Transplanteert men 8 schildklier-kwabben, afkomstig van 4 dieren in een vijfde dier, dan blijkt bij microscopisch onderzoek na 8—20 dagen dat de twee kwabben van hetzelfde dier afkomstig, dezelfde veranderingen vertoonen, maar de kwabben van verschillende dieren niet in dezelfde mate vernietigd zijn. Steeds is er sterke lymphocyten- en fibroblastenreactie. Werden nu eerst 6 kwabben overgeplant en 10 dagen later nog een kwab, terwijl de andere kwab van den laatsten geveer in een normaal dier wordt overgebracht, dan vindt men bij onderzoek, een week na de tweede transplantatie, in het laatste transplantaat minder lymphocyten en meer

specifiek weefsel behouden, dan in de eerste transplantaten en verder dat de controleproef van het tweede transplantaat hetzelfde beeld vertoont als dit. Hieruit valt af te leiden, dat in de eerste week bij opvolgende transplantaties geen versnelde lymphocyteninvasie in het tweede transplantaat plaats heeft (bewezen door de controle proef), dat dus de eerste lymphocyteninvasie hoogstwaarschijnlijk geen werking van immuunstoffen is.

Verder behoudt elke schildklier zijne individualiteit tegenover den ontvanger, hetgeen blijkt uit de verschillen tusschen de klieren van verschillende dieren afkomstig, waarbij dus wel een verschillende reactie van den ontvanger t.o.v. verschillende transplantaten aanwezig is.

Alle transplantaten ook die, welke in tweede instantie zijn ingebracht, worden op den duur volkomen vernield. Meerdere transplantaten vormen dus geen gunstige voorwaarde voor blijvende ingroeijing van een of meerdere daarvan.

LOEB verklaart de lymphocytenophooping door eene wijziging aan te nemen in het metabolisme van de getransplanteerde cellen, welke verandering aanleiding is tot de productie van abnormale stoffen, homoiotoxinen, die op hunne beurt de lymphocyten aantrekken. De lymphocytenreactie is dan het gevolg van de primaire vorming van homoiotoxinen door het transplantaat. Hoe grooternu het verschil, in biochemischen zin, tusschen geveer en ontvanger is, hoe sneller productie van toxinen en aantrekking van lymphocyten. Daarom bestaat er verschil tusschen de schildklierkwabben van verschillende dieren bij denzelfden ontvanger. Secundair kunnen de individueele verschillen als antigeen dienen en aanleiding geven tot de vorming van immuunstoffen, die op hunne beurt met de homoiotoxinen zullen samenwerken tot het aantrekken van lymphocyten.

Niet met de feiten in overeenstemming is de opvatting dat de lymphocytenreactie uitsluitend het gevolg zou zijn van de primaire vorming van immuunstoffen, die dan weer aanleiding zouden geven tot de vorming van

homoiotoxinen. Hiertegen pleit o.a. de ophooping van lymphocyten bij opvolgende schildkliertransplantaties met 10 dagen tusschenruimte. In het tweede transplantaat ontstaat dan een reactie alsof het eerste niet aanwezig ware. Bovendien zou bij gelijktijdig ingebrachte transplantaten, afkomstig van verschillende dieren, dezelfde hoeveelheid immuunstoffen in het eene transplantaat aanleiding geven tot snelle vorming van veel of krachtige homoiotoxinen en tegelijkertijd in het andere transplantaat slechts weinig, maar ten slotte toch even krachtige homoiotoxinen vormen. Dit kan men zich moeilijk voorstellen.

Samenvattend kan men zeggen dat LOEB's proeven het waarschijnlijk maken, dat de lymphocytenreactie, althans in de eerste dagen na de transplantatie, een reactie van den ontvanger op primair gevormde homoiotoxinen is, terwijl later de werking van immuunstoffen optreedt.

Men kan zich voorstellen dat de celelementen welke homoiotoxinen produceeren ook als antigeen werken en als zoodanig immuunstoffen opwekken, welke in samenwerking met het antigeen op het transplantaat werken als de primaire homoiotoxinen, dus de werking van deze laatste versterken. Hierop wijst de sterke vermeerdering van het aantal lymphocyten, welke men in de tweede week nogal eens waarneemt.

De invloed van bloedverwantschap op het verloop der homoiotransplantaties is ook door LOEB nader onderzocht. Zooals gezegd spreekt hij in deze gevallen van syngenesiotransplantatie.

Uitgevoerd zijn weer transplantaties van schildklieren bij caviae en wel van moeder op kind. Na 30 dagen, den tijd waarop een gewoon schildklierhomoiotransplantaat geheel vernietigd is, vindt men bij bovengenoemde syngenesiotransplantaties nog gedeelten van de klier behouden. De lymphocyten-infiltratie is geringer dan bij homoiotransplantaten van denzelfden tijdsduur, de centrale necrose minder uitgebreid. Toch is reeds veel bindweefsel

gevormd De acini die behouden zijn hebben lage cellen, bevatten geen colloid en vertoonen geen kerndeelingen. Alles wijst erop, dat de transplantaten toch te gronde zullen gaan. Op vroegere tijdstippen gelijken de syngenesiotransplantaten soms veel op autotransplantaten van denzelfden tijd. In de gunstige gevallen vindt men aangesloten rijen van acini met groote cellen waarin hier en daar kerndeelingen en colloid in de acini. De lymphocytenreactie is steeds aanwezig, doch geringer dan bij homoiotransplantaten. Vooral plaatselijke ophooping van lymphocyten komen voor. Soms krijgt een sterke bindweefselvorming de overhand. In deze gevallen zijn de acini en de cellen meer gedegenerieerd.

In de meeste gevallen blijkt de syngenesioplastiek tusschen auto- en homoioplastiek in te staan; er treedt a.h.w. eene splitsing op van twee factoren die bij homoiotransplantatie samengaan: de lymphocytenreactie en de fibroblastenreactie. De lymphocytenreactie, welke hier verklaard wordt door de productie van syngenesiotoxinen, naar analogie van de homoiotoxinen, zou later optreden.

Door kleinere verschillen tusschen geveer en ontvanger verandert aanvankelijk het metabolisme van de getransplanteerde cellen minder sterk en duurt het eenigen tijd alvorens de gevormde toxinen zichtbare verschijnselen opwekken. Op den duur neemt de ophooping van lymphocyten weer toe en wordt het transplantaat vernietigd.

Juist in die gevallen, waar de lymphocytenreactie laat intreedt, kan de fibroblasten- en vaatreactie zich normaal ontwikkelen en verloopt dan nagenoeg gelijk aan die bij autotransplantaties. Treedt in enkele gevallen overmatige fibroblasten-werking op, dan moet dit ook wel een gevolg van prikkeling door de toxinen zijn en laten de lymphocyten niet lang op zich wachten.

Verloopt dus de schildkliersyngenesioplastiek van moeder op kind in het begin meer als een autotransplantatie, op den duur doen zich dezelfde schadelijke veranderingen tusschen geveer en ontvanger gelden als bij

de homoioplastiek. Toch wijst het verloop van de transplantaties bij bloedverwante dieren duidelijk aan, dat zij beter verlopen naarmate de biochemische overeenkomst tusschen gever en ontvanger grooter is.

Nog nader heeft LOEB dit onderzocht door na te gaan, hoe de syngenesiotransplantatie verloopt bij verschillende betrekkingen tusschen gever en ontvanger en wel van moeder op kind, van kind op moeder en van broeder op zuster. Daarbij werd gevonden, dat de beste resultaten verkregen worden bij transplantatie onder jongen van denzelfden worp, overeenkomstig dus met SCHÖNE'S resultaten bij transplantaties van huid. Ook blijkt de transplantatie van moeder op kind in den regel beter te verlopen dan van kind op moeder. Alles in den zin van het beschreven, min of meer typische, verloop der syngenesiotransplantatie.

Tevens blijkt bij overplantingen van de moederlijke schildklier in twee mannelijke jongen dier moeder, dat niet volkomen dezelfde reactie bij de broeders optreedt. Gezien het resultaat van de transplantatie tusschen broeders onderling, was dit niet verwacht. Dit feit pleit er voor, dat naast de primaire syngenesiotoxinen, ook de lichaamsvloeistoffen van den ontvanger een rol spelen.

Dat bij al deze transplantaties ook de orgaanhonger van invloed is, worde hier volledigheidshalve nog vermeld. In het vorige hoofdstuk is reeds besproken, dat orgaanhonger een prikkel tot hypertrophie is, zoodat voor de vernietiging van een homoiotransplantaat meer tijd noodig is. Het lot van het transplantaat wordt er op den duur niet door gewijzigd, evenmin als door bloedverwantschap van gever en ontvanger.

LOEB heeft door zijne onderzoekingen aangetoond, dat er eene primair toxische werking van het homoiotransplantaat uitgaat, welke secundair door een immuniteitsreactie van den ontvanger wordt versterkt. Primaire werking van zulke immuunstoffen is niet aannemelijk.

Bij den mensch zijn ook waarnemingen gedaan, die voor een later optreden van de immuniteits en anaphylac-

tische reacties pleiten. Zoo ziet men bij bloedtransfusie, soms na 3—4 dagen plotseling haemoglobinurie optreden, ten bewijze van acute vernietiging van de vreemde roode bloedcellen. Ook het, in de derde week, plotseling te gronde gaan van homoioplastische huidlappen, kan niet anders dan als anaphylactische reactie beschouwd worden. Wel is een primair toxische werking van de normale weefselvochten van den ontvanger mogelijk. Bekend is o.a. de directe haemolyse, welke ook bij bloedtransfusie voorkomt.

Het biochemische verschil tusschen geveer en ontvanger is de groote hinderpaal voor het ingroeien en behouden blijven van een homoiotransplantaat. Het uit zich door primair toxische werking van het transplantaat op den ontvanger en omgekeerd, terwijl secundair immuniteits- en anaphylactische reacties daarbij komen.

Gelijkheid van serum- en celeiwit van geveer en ontvanger te verkrijgen, is de sleutel voor de homoioplastiek.

In deze richting zijn dan ook pogingen gedaan ter oplossing van het vraagstuk.

Men heeft nagegaan of de overplanting van normaal weefsel door voorbehandeling van den ontvanger met materiaal van den geveer is te beïnvloeden en ook of voorbehandeling van den ontvanger invloed heeft op het beloop van de later uit te voeren transplantatie en meer in het bijzonder of door een zoodanige voorbehandeling de resultaten der homoioplastiek te verbeteren zijn.

SCHÖNE nam proeven in deze richting. Hij zag een groot aantal homoioplastieken van huid bij konijnen mislukken en ging toen den invloed na van voorbehandeling der ontvangers. Daartoe werden de dieren voorbehandeld met huid van konijnen-embryo's, welke direct na verwijdering uit den zwangeren uterus in kleine stukjes verdeeld, in de buikholte der proefdieren werd gebracht. Eenige andere dieren werden op dezelfde wijze met embryonale lever, weer andere met embryonale nier voorbehandeld. Deze enting met soortgelijk embryonaal weefsel verwekte geene ziekteverschijnselen. Vier en

twintig dagen na de voorbehandeling verrichtte hij homoiotransplantaties van huid tusschen normale en voorbehandelde dieren en voerde tevens eene auto-transplantatie bij de voorbehandelde dieren uit.

Bij controle, een tot drie weken na de operatie, bleek, dat bij de, met huid voorbehandelde dieren, de homoiotransplantaten sneller te gronde gingen, dan bij normale dieren. Bij de met lever en nier voorbehandelde dieren was geen verschil te zien; ook werden de autotransplantaten door de voorbehandeling met huid niet beïnvloed.

De voorbehandeling met soortgelijk weefsel had dus invloed op het beloop van de homoiotransplantatie en wel in dien zin, dat een sneller te gronde gaan plaats had, waarschijnlijk t.g.v. vervroegd optredende immuniteitsreacties.

SCHÖNE sprak dan ook van transplantatie-immuniteit. Hij trachtte ook door langen tijd voortgezette immuniseering tot een beter resultaat te komen, in de veronderstelling op die wijze eene aanpassing aan het vreemde eiwit en weefselvocht tot stand te brengen. Daartoe behandelde hij ratten geruimen tijd met konijnenbloed, om daarna huid van de ratten op de konijnen te transplanteren. Bij deze heterotransplantaties zag hij niet het minste gevolg. Toch is in deze richting wel iets te bereiken, waarmede tevens wordt aangetoond, dat men op den goeden weg is.

KEYSER trachtte eveneens met plaatselijke en algemeene immuniteit en combinatie van beide, de homoioplastiek te verbeteren. Hij behandelde den gever voor met bloed van den ontvanger; den ontvanger met weefsel-extract van de weefselsoort, die later getransplanteerd zou worden. Ook werd de bodem, waarop het transplantaat moest komen, herhaaldelijk met serum van den gever behandeld. Op deze wijze gelukte het hem homoioplastische transplantaten van huid 8 tot 12 weken in leven te houden, dus aanzienlijk langer dan bij niet voorbehandelde dieren. Plaatselijke immunisatie alleen had geen invloed. Ten slotte gingen toch weer alle homoiotransplantaten te gronde.

Overeenkomstig de proeven van KEYSER is door FLEISHER gewerkt. Deze behandelde caviae met intraperitoneale injecties van steriele emulsies van verse cavia-nieren en wel 4 injecties van 2 c.c. met 48 uur tusschenruimte. Tien tot twaalf dagen na de laatste injectie werden stukjes nier van caviae subcutaan bij de voorbehandelde dieren getransplanteerd. De transplantaten waren dus van andere dieren afkomstig dan die, welke ter voorbehandeling gebruikt waren. Tegelijkertijd werden ook transplantaties verricht bij niet voorbehandelde dieren. Op verschillende tijden (1 tot 21 dagen) werden de transplantaten verwijderd en microscopisch onderzocht. De eerste 9 dagen bestond er duidelijk verschil tusschen de transplantaten van geïmmuniseerde en van normale dieren en wel in het gedrag der lymphocyten, welke bij de geïmmuniseerde dieren in groteren getale voorkwamen. Ook bleven de lymphocyten bij de geïmmuniseerde dieren langer aan de peripherie van het transplantaat. Aan het einde van de eerste week was in dit opzicht echter geen verschil meer te zien tusschen normale en geïmmuniseerde dieren. De bindweefselreactie trad bij de geïmmuniseerde dieren iets later op, evenals de regeneratie, wat misschien het gevolg is van de vele lymphocyten aan de peripherie. Bovendien werd bij de geïmmuniseerde dieren in de eerste dagen een oedemateus haemorrhagische infiltratie van de subcutis gevonden, welke op een locale anaphylactische reactie wees.

Een andere reeks proeven werd verricht met passief geïmmuniseerde dieren. Konijnen werden op de boven genoemde wijze tegen cavia-nier geïmmuniseerd en 10 tot 12 dagen na de laatste injectie, anti-nierserum van de konijnen, bij caviae intraperitoneaal ingespoten. De homoiotransplantaties van nieren bij deze dieren verliepen geheel als bij normale dieren.

Konijnen werden met antinierserum intraveneus behandeld en wel 2 c.c. vóór en 1 c.c. direct na de operatie; ook dit had geen invloed op het beloop van de trans-

plantatie. Ook werden proeven gedaan, waarbij de transplantaten vooraf met het antiserum in aanraking werden gebracht en wel $\frac{1}{2}$ u. bij 37° en 1 u. bij 0° en daarna afgewasschen met physiologisch water.

Bij caviae had deze voorbehandeling van het homoiotransplantaat geen invloed, bij konijnen werd opgemerkt, dat de lymphocyten iets langer aan de peripherie van het transplantaat vertoefden. Passieve immunisatie en voorbehandeling van het geïsoleerde transplantaat hadden dus geenerlei nuttig effect.

Bij de proeven met actieve immunisatie trad als positief verschil met het normale beloop, de gewijzigde lymphocytenreactie op, welke alleen in de eerste week merkbaar was. Deze lymphocytenreactie moet wel als eene aanwijzing van immuniteit tegen het vreemde weefsel worden beschouwd, terwijl reacties onder invloed van immuunstoffen in het serum niet worden waargenomen.

Het resultaat van al deze pogingen, ontvanger en gever meer geschikt te maken voor onderlinge transplantaties, is niet groot. Voorbehandeling van den ontvanger alleen, geeft aanleiding tot eene transplantatie-immuniteit, die in den regel het te gronde gaan van het transplantaat versnelt.

Voorbehandeling van den gever alleen, heeft wel eenigen gunstigen invloed, gezien de resultaten van KEYSER. Voorbehandeling van het transplantaat geeft niets en plaatselijke voorbehandeling van het transplantatiebed met serum van den gever heeft wel eenigen invloed, omdat daardoor de eerste verkleving tusschen transplantaat en bodem sneller tot stand komt. Een resultaat voor langen tijd is in geen enkel geval bereikt.

Het streven naar overeenkomst tusschen chemische samenstelling van serum en cel blijkt toch wel de richting aan te duiden, waarin de oplossing van het vraagstuk der homoioplastiek moet worden gezocht. Men kan trachten die overeenkomst langs kunstmatigen weg te bereiken, maar ook kan men het zwaartepunt leggen op de keuze van gever en ontvanger. In deze richting is

reeds een belangrijke stap gedaan wanneer men rasgelijke, bloedverwante jonge individuen uitzoekt, van welke momenten de gunstige invloed op de homoiotransplantatie ondubbelzinnig is aangetoond, zij het ook in hoofdzaak bij proeven op dieren. Toch wijzen de weinige transplantaties, met vervulling dezer voorwaarden, bij den mensch verricht er wel op, dat er overeenkomst bestaat.

Op één gebied is nu een stap verder gedaan in zake de chemische overeenstemming tusschen gever en ontvanger en wel bij de bloedtransfusie, welke is op te vatten als eene homoiotransplantatie van bloed. Daarbij is gebleken, dat het onderling niet agglutineeren van gever en ontvanger, het beloop van de transfusie gunstig beïnvloed, zonder dat daarmede een ideaal resultaat is bereikt. Integendeel, het getransfundeerde bloed gaat zeker langzamerhand te gronde, maar toch is met de toepassing van de agglutinatie-reactie eene verbetering verkregen, volkomen in de lijn waarin verbetering van de homoioplastiek wordt gezocht. Vandaar mijn streven, na te gaan of het negatief zijn der agglutinatie ook gunstig werkt op orgaan- en huidtransplantaties.

Agglutinenen komen in het normale serum van vele menschen en dieren voor; zij kunnen ook kunstmatig opgewekt worden door injectie van bloed van het eene dier in dat van het andere, zoowel bij gelijksoortige, als ongelijksoortige dieren. Autoagglutinenen, dat zijn dus stoffen die, onder bepaalde omstandigheden de, in hetzelfde bloed aanwezige erythrocyten agglutineeren, komen in zeldzame gevallen ook voor.

Nauw samenhangend met de aanwezigheid van agglutinenen, is het voorkomen van haemolysinen, welke laatste bij hunne werking min of meer afhankelijk schijnen te zijn van de agglutinenen. Langen tijd heeft men het voorkomen van agglutinenen als ziekte-verschijnsel opgevat en er zelfs diagnostische beteekenis aan toegekend.

LANDSTEINER ontkende samenhang tusschen ziekte

en agglutinatie en rangschikte zelfs de gezonde menschen in drie klassen naar de agglutineerende eigenschappen hunner sera. Moss vond eveneens geen samenhang van bepaalde ziekten met de agglutinatie. Op grond van het onderzoek der sera van een groot aantal menschen van het blanke ras kwam hij tot de conclusie, dat er geen drie, doch vier groepen zijn en wel verdeeld als volgt :

Groep I : het serum van deze groep agglutineert geen erythrocyten. Erythrocyten van deze groep worden geagglutineerd door het serum van groep II, III en IV.

Groep II : het serum van deze groep agglutineert de erythrocyten van groep I en III. Erythrocyten van deze groep worden geagglutineerd door het serum van groep III en IV.

Groep III : het serum van deze groep agglutineert de erythrocyten van groep I en II. Erythrocyten van deze groep worden geagglutineerd door het serum van groep II en IV.

Groep IV : Het serum van deze groep agglutineert de erythrocyten van groep I, II en III. Erythrocyten van deze groep worden door geen serum geagglutineerd.

Ter verklaring van de agglutinatie neemt Moss de theorie van EHRLICH aan. De erythrocyten worden in het bezit gedacht van receptoren, welke zich met een agglutinine kunnen vereenigen. Na deze vereeniging trekken de cellen elkaar aan en klonteren samen, aldus het verschijnsel der agglutinatie te voorschijn roepende.

De verdeeling in vier groepen nu, verklaart Moss door drie verschillende soorten van receptoren (a, b en c) aan te nemen en ook drie agglutininen (A, B en C), welke als volgt over de groepen gedistribueerd zijn : groep I bezit a, b, c en geen agglutininen ; groep II b, c en A ; groep III a, c en B en groep IV geen receptoren en C. Door verschillende serologische proeven maakt Moss deze hypothese waarschijnlijk, althans, dat er niet meer dan drie soorten agglutininen zijn.

Eene indeeling der sera naar de aanwezigheid van haemolysinen is nooit gemaakt ; het is overigens zeer waar-

schijnlijk, dat de haemolysinen de groep-reacties van de agglutininen volgen. Agglutinatie kan optreden zonder dat haemolyse behoeft te volgen, maar omgekeerd gaat agglutinatie steeds aan haemolyse vooraf (Moss, BREM.) Vroeger meende men, dat haemolyse kon optreden zonder voorafgaande agglutinatie, hetgeen onjuist is. De agglutinatie hangt samen met de erythrocyten als geheel, terwijl de haemolyse vernietiging van de erythrocyten bewerkt. Zijn dus de haemolysinen eenmaal in actie, dan is van agglutinatie niet veel meer te zien. Door microscopische controle, direct na de menging van serum en erythrocyten is echter gebleken dat steeds agglutinatie optreedt vóór eventueele haemolyse. Omgekeerd is dan ook geen gevaar voor haemolyse te vreezen wanneer geen agglutinatie optreedt, met name dus niet bij individuen, die tot dezelfde groep behooren.

En de serum-groepeering van Moss, en het feit dat haemolyse wordt vooraf gegaan door agglutinatie, deden veronderstellen, dat het gevaar der bloedtransfusie zou kunnen worden verminderd, wanneer men geveer en ontvanger uit dezelfde groep koos. Inderdaad is gebleken, dat de gevaren der transfusie belangrijk verminderd worden, wanneer de agglutinatie tusschen geveer en ontvanger negatief is. Het schijnt zelfs in het algemeen voldoende te zijn, dat de erythrocyten van den geveer niet geagglutineerd worden door het serum van den ontvanger. Een eventueele positieve agglutinatie van de erythrocyten van den ontvanger door het serum van den geveer heeft minder nadeeligen invloed omdat genoemd serum bij de transfusie zeer sterk verdund wordt. Hierdoor is het ook nog mogelijk in bepaalde gevallen te transfundeeren wanneer geveer en ontvanger niet tot dezelfde groep behooren.

De bloed-groepeering is bij de geboorte nog niet duidelijk. Er zijn wel agglutininen bij pasgeborenen aangetoond, maar deze zijn niet standvastig. Reeds op 1 tot 2 jarigen leeftijd is bij 85 % der menschen de groepeerings bepaald, terwijl op volwassen leeftijd geen variaties bij denzelfden

persoon voorkomen. In Amerika b.v. heeft men voor volwassen menschen (blanken) de verdeling over de vier groepen bepaald en de volgende cijfers gevonden: groep I 10%, II 40 %, III 7 %, IV 43 %, welke getallen meermalen zijn gecontroleerd en juist bevonden. Voor bloedtransfusies is dit bijzonder gemakkelijk. Men kan een aantal gevers eens en voor altijd classificeeren en heeft, zoo noodig, steeds de gewenschte onmiddellijk bij de hand.

De plaatsing in eene bepaalde groep geschiedt zeer eenvoudig, (BREM, MOSS, SANFORD.) Aangezien de agglutinenen thermostabiel zijn, behouden zij in gedroogden toestand hunne werking. Wanneer men nu serum van groep II en III gedroogd in voorraad heeft, kan elk bloed worden ingedeeld, zooals direct uit bijgaand schema blijkt:

		Serum			
Erythrocyten		I	II	III	IV
	I	0	+	+	+
	II	0	0	+	+
	III	0	+	0	+
	IV	0	0	0	0

+ = positieve agglutinatie.

0 = negatieve agglutinatie.

Zooals gezegd zijn de gevaren van de bloedtransfusie veel verminderd, door alleen niet agglutineerende gevers en ontvangers te gebruiken, zonder dat daarmee een ideaal is bereikt. Integendeel, uitgaande van de meening, dat bloedtransfusie een homoiotransplantatie van weefsel is, waarop PEMBERTON en ROBERTSON onlangs nog hebben gewezen, ontkomt het bloed niet aan het lot van andere homoiotransplantaten, d.w.z. het gaat als zoodanig te gronde. Duidelijk blijkt dit uit de kortdurende verbetering welke na transfusies optreedt en spoedig eene herhaling noodig maakt.

Ook dient de aandacht gevestigd te worden op het feit, dat na elke transfusie stoornissen optreden, als

koorts, hoofdpijn, misselijkheid, welke men verklaart door den schadelijken invloed van de vreemde eiwitten in het algemeen en in het bijzonder van de thrombocyten en leucocyten van den gever (HUNT). Ook gaan niet geoorloofde transfusies soms toch goed, wat toegeschreven wordt aan individueele variaties in dezelfde groep. Niet alle personen van eene groep hebben evenveel en even sterke agglutinenen. Het nut van de bloedgroepeerings is echter van dien aard dat eene poging, deze op orgaan- en huidtransplantaties toe te passen, voor de hand ligt. Terwijl ik met proeven daaromtrent bezig was, bleek de veronderstelling niet nieuw en dat in Amerika reeds de aandacht op dit onderwerp was gevallen.

J. DAVIS (1917) veronderstelde in een artikel over homoiotransplantaties van huid, dat het succes daarvan zou kunnen samenhangen met „the similarity of bloodgroups”, zonder er verder op in te gaan.

MASSON (1918) vond de bloedgroepeerings bij transplantaties van huid even belangrijk als bij transfusies. Hij deed dan ook steeds de agglutinatie-reacties bij zijne homoiotransplantaties van huid en meende daarmede resultaten verkregen te hebben, welke die der autotransplantaties nabij kwamen. Uitvoerige beschrijving van het beloop der transplantaties ontbreekt geheel.

De belangrijkste mededeeling is van SHAWAN (1919).

Op grond van een groot aantal, op het oorlogsveld verrichtte, homoioplastische transplantaties volgens THIERSCH kwam hij tot de uitspraak, dat men in het agglutinatie schema i. p. v. „erythrocyten” slechts „huidtransplantatie” had te zetten, om dan in de gevallen overeenkomende met negatieve agglutinatie, succesvolle homoiotransplantatie te kunnen verwachten. Bij groote gramuleerende wonden transplanteerde hij lapjes volgens THIERSCH van den patiënt zelve, dus autoplastisch en daarnaast lapjes van gevers behoorende tot groep I, II, III en IV. De verschillende transplantaten werden dicht naast elkander gelegd en tevens onmiddellijk grenzende aan de defectranden. De meeste patiënten werden

niet langer dan 30 dagen geobserveerd. Autotransplantatie gelukte steeds, evenals homoiotransplantatie waarbij geveer en ontvanger tot dezelfde groep of de geveer tot groep IV behoorde. Homoiotransplantaties, waarbij geveer en ontvanger van verschillende groepen waren mislukten, behalve als de geveer tot groep IV of de ontvanger tot groep I behoorde, waaruit dus zou volgen dat huidtransplantaties luisteren naar de bloedgroepeerings.

Nu is, na hetgeen in het vorige hoofdstuk over huidtransplantaties is gezegd, wel duidelijk, dat de tijd van waarneming te kort is geweest. Nimmer is microscopisch onderzoek verricht en daardoor is het niet mogelijk geweest na te gaan of van de wondranden of van de autotransplantaten epitheel onder de homoiotransplantaten is gegroeid, temeer niet omdat beschreven wordt, dat de transplantaten onmiddellijk naast elkaar en naast de wondranden zijn gelegd. Door deze proeven is een gunstige invloed van eene negatieve agglutinatiereactie tusschen geveer en ontvanger op huidtransplantaties niet bewezen.

In de volgende hoofdstukken zullen besproken worden het beloop en resultaat van homoiotransplantaties van de schildklier en huid bij konijnen, welke transplantaties onder, voor de homoioplastiek gunstige, omstandigheden zijn verricht en waar bovendien de agglutinaties van geveer en ontvanger over en weer steeds negatief was.

Aangezien we bij konijnen niet over eene bloedgroepeerings beschikken, was het noodig vooraf steeds de agglutinaties tusschen gevers en ontvangers na te gaan. De dieren welke ik op agglutinaties onderzocht waren door inteelt gekweekt, dus alle min of meer verwant, al was de juiste verhouding niet meer bekend. De agglutinaties is nagegaan met de microscopische methode.

(BREM, RAVENSWAAY, SCHEFFELAAR-KLOTS.)

Deze had veel voor op de macroscopische methode met agglutinaties-buisjes, omdat zij minder bewerkelijk en sneller uit te voeren was. Ook bestond bij de microscopische

pische methode geen gevaar, de agglutinatie niet te kunnen zien, door snel optredende haemolyse, want bij positieve uitkomst is onder het microscoop de agglutinatie reeds na 1—2 minuten te zien.

De uitvoering geschiedde aldus: Met een mes werd een bloedvat aan den rand van het oor van een konijn aangeprikt; 1—2 druppels bloed werden opgevangen in 1 c.c. 2 % oplossing van natrium-citraat, teneinde stolling te voorkomen, en in een centrifugeerbuisje werd 1 c.c. zuiver bloed opgevangen, ter verkrijging van serum. Nadat van alle te onderzoeken dieren aldus bloed verzameld was, werden de buisjes met gestold bloed gecentrifugeerd, nadat de stolsels van de wand der buisjes waren losgemaakt. In 5 min. krijgt men dan ruim voldoende serum.

Met een platina-oog werd nu 1 druppel serum van het eene dier op een dekglasje gebracht en gemengd met een druppel van de emulsie van roode bloedlichaampjes in natrium-citraat oplossing, van een ander dier en omgekeerd. Bovendien werd van beide dieren eenzelfde praeparaat gemaakt met physiologisch water en erythrocyten-emulsie, om voor alle zekerheid autoagglutinatie uit te sluiten. De praeparaten werden dan in den hangenden druppel onder het microscoop bekeken. Bij de onderzochte konijnen vielen nagenoeg alle agglutinatie-reacties negatief uit. Bloedverwantschap op zichzelf brengt geen negatieve agglutinatiereactie mede, maar maakt de kans grooter. Slechts een enkele maal trad eenig samenklonteren van de erythrocyten op zonder dat de reactie beslist positief kon worden genoemd. Voor de uit te voeren transplantaties waren juist de niet agglutineerende dieren de gewenschte.

HOOFDSTUK IV.

HOMOIOTRANSPLANTATIE VAN SCHILDKLIEREN.

De schildklier is een orgaan, dat voor proeven over transplantatie zeer geschikt is. Daar het een klier met inwendige afscheiding is, behoeft niet afzonderlijk voor de reconstructie van afvoerbuizen te worden gezorgd. Bovendien is door talrijke geslaagde autotransplantaties met dit orgaan duidelijk gebleken, dat het zich volkomen onafhankelijk van het centrale zenuwstelsel in stand weet te houden en te functioneeren. Of deze functie quantitatief en kwalitatief gelijkwaardig is met die van een normale schildklier moet in het midden worden gelaten. De behoefte aan schildklier is vooral bij jonge, groeiende individuen groot, zoodat de prikkel tot functie voor een transplantaat aanwezig is, ten minste als men de normale klier geheel verwijdert.

Bij konijnen is de verwijdering van de geheele glandula thyreoidea vrij gemakkelijk uit te voeren. De klier bestaat bij deze dieren uit twee kwabben en een isthmus. De kwabben zijn langwerpig plat, spits toeloopend aan de beide polen en liggen zijdelings van de cartilago thyreoidea, cartilago cricoidea en de bovenste 7e—9e tracheaalringen. De lobi zijn ter hoogte van de 5e—7e tracheaalring door een zeer dunnen, smallen isthmus verbonden. Het totale gewicht van de klier is 0.1 gram, de lengte en breedte der kwabben hoogstens 15 bij 5 m.m. Binnen de kapsel van het orgaan liggen twee glandulae parathyreoideae, terwijl ook nog een tweetal dezer organen buiten de kapsel, op de arteria carotis, gelegen zijn. Deze laatsten kunnen bij de exstirpatie van de schildklier gespaard worden, zoodat men geen tetanie behoeft te vreezen. Het orgaan wordt gevoed door de arteria thyreoidea superior, welke een tak is van de arteria carotis communis en aan de bovenpool in het orgaan treedt. De nervus recurrens loopt onmiddellijk achter het orgaan in de groeve tusschen de trachea en de oesophagus. Het verwijderen van de geheele schildklier geeft geen acute ver-

schijnselen, maar op den duur blijven de dieren duidelijk in groei achter, vergeleken met konijnen van denzelfden worp, die wel in het bezit van de schildklier zijn.

Dat de functioneele prikkel, door orgaanhonger opgewekt, een gunstigen invloed heeft op het ingroeien van autotransplantaten is bewezen (zie hoofdstuk II). De invloed daarvan op homoiotransplantaten is minder vaststaande. Daarom zijn sommige proeven met, andere zonder orgaanhonger genomen, waarbij een gunstigen invloed voor laatstgenoemde het meest waarschijnlijk werd geacht. Als gunstige factoren zijn in aanmerking genomen het over en weer negatief zijn van de agglutinatie van het bloed tusschen gevers en ontvangers (dit worden gelijkbloedige dieren genoemd), jeugdige leeftijd en bloedverwantschap. Tweemaal heb ik onderlinge transplantaties uitgevoerd bij drie dieren afkomstig van denzelfden worp, en tweemaal bij drie dieren niet van denzelfden worp, maar toch min of meer verwant. Deze gelijkbloedigheid, bloedverwantschap en jongen leeftijd, al en niet in verband met orgaanhonger werden geacht de ingroeiing en het behoud van het schildklierhomoiotransplantaat te zullen bevorderen. De dieren leefden alle in dezelfde omstandigheden en gebruikten hetzelfde voedsel. De transplantaten werden overgebracht in den buikwand tusschen de spieren en het buikvlies.

De resultaten met autotransplantaten op die plaats verkregen hebben aangetoond, dat de voorwaarden voor het ingroeien daar gunstig zijn. Bovendien kan de operatie steeds op dezelfde wijze worden uitgevoerd wat voor de beoordeeling van voordeel is.

Tevens kon ik mijne uitkomsten vergelijken met de, op volkomen dezelfde manier uitgevoerde schildklier autotransplantaties van JANSSEN, waarvan de praeparaten te mijner beschikking stonden.

Er werden telkens drie konijnen tegelijkertijd geopereerd. De technische uitvoering was als volgt: de dieren werden in rugligging opgebonden, de haren aan hals en buik geknipt en de huid met aether gewasschen; daarna

werden zij in aether-narcose gebracht. Om de overplanting zoo snel mogelijk te doen geschieden werd nu eerst de buikwand gereed gemaakt voor het opnemen van het transplantaat. Daarvoor werd links en rechts van de middellijn een kleine snede gemaakt door de huid en de spieren tot op het buikvlies. Naar ter zijde werden de spieren met een stomp instrument van het buikvlies losgemaakt, waardoor een nis ontstond waarin het transplantaat, direct na de exstirpatie kon geplaatst worden, zoodat voor afkoeling geen vrees behoeft te bestaan. Nu volgde het vrijleggen van de glandula thyreoidea aan den hals. Daartoe werd een huidsede gemaakt in de middellijn van den bovenrand van de cartilago thyreoidea tot bij de incisura sterni.

Het onderhuidsche vet werd evenals de halsspieren stomp uit elkaar gedrongen en met stompe instrumenten terzijde gehouden, zoodat, voorzichtig te werk gaande, bloeding geheel vermeden kon worden. De trachea lag daarna bloot en op de boven beschreven plaats vond men de beide lobi en den isthmus van de schildklier. Niet altijd was de klier even gemakkelijk te zien, doordat het omgevende vet en bindweefsel de normale roodbruine kleur soms bedekten en het orgaan dan weinig t.o.v. de omgeving in het oog viel.

In den regel gelukte het gemakkelijk een of beide lobi stomp uit hunne omgeving vrij te maken, waarbij gezorgd werd de nervus recurrens te sparen.

Na het klieven van den isthmus volgde het afbinden van de arteria thyreoidea superior. Dit laatste deed ik steeds in het verloop van de arterie, dus vóór de intreding in de klier om zeker te zijn geen schildklier-weefsel in de ligatuur te knopen. Gebeurt dit dan kunnen dergelijke kleine stukjes van het orgaan nog tot macroscopisch zichtbare kliertjes uitgroeien. (H. SALZER). Het eenvoudig doorknippen van de arterie bleek ook ongevaarlijk te zijn, aangezien, na tamponnade, de bloeding steeds snel tot staan was te brengen. De vrijgepraepareerde lobus werd nu direct in de gereedgemaakte nis bij een ander

dier overgebracht en de spierwond met een enkele hechting gesloten. Het overbrengen van het transplantaat duurde aldus slechts enkele seconden. Daarna werd eventueel de tweede lobus op dezelfde wijze bij hetzelfde of het derde dier ingeplant. Nadat alle gewenschte transplantaties tusschen de drie dieren waren uitgevoerd, werden ten slotte de huidwonden met geknoopte of doorlopende naden gehecht en met collodium bedekt. Er werd steeds onder aseptische voorzorgen gewerkt en zooveel mogelijk aparte instrumenten voor de afzonderlijke dieren gebruikt. Op verschillende tijden na de operaties werden de transplantaten opgezocht, uitgesneden en microscopisch onderzocht. Ook werd bij elke transplantatie een klein stukje van de normale klier afgenomen ten einde door microscopisch onderzoek vast te stellen, dat inderdaad een normaal orgaan werd overgeplant.

Microscopisch vertoont de normale schildklier van een konijn een dunne bindweefselkapsel van welke uit meerdere septa in het orgaan dringen. Het parenchym is opgebouwd uit follikels van zeer verschillende grootte, welke meestal met één laag, bij uitzondering met meerdere lagen epitheel bekleed en meestal met een colloïde massa gevuld zijn. De cellen zijn in gevulde follikels laag, in niet gevulde veel hoger, tot zelfs 15μ , terwijl de platte cellen $2-4\mu$ hoog zijn. Ook ziet men verzamelingen van epitheelcellen welke geen lumen omsluiten en waaruit jonge follikels ontstaan. Hier en daar liggen de follikels dicht naast elkander, op andere plaatsen worden zij door bindweefsel en bloedvaten gescheiden. Het beeld wisselt naar gelang van de meer of minder intensieve functie van het orgaan, in dien zin, dat bij sterke functie weinig colloïd in voorraad en de cellen hoog zijn, bij geringe functie veel colloïd aanwezig is en de cellen laag zijn, waarop ik later nog terugkom. Hier zij reeds vermeld, dat ik geen afwijking van den normalen bouw in de klieren, welke getransplanteerd zijn geworden, heb gevonden.

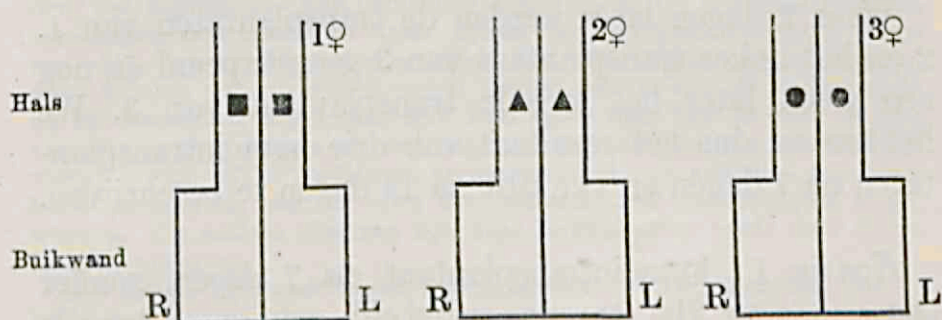
De geëxstirpeerde transplantaten werden in 10 %

formol gefixeerd, ingesloten in paraffine, in coupes van 5—7 μ gesneden en gekleurd met eosine-haematoxyline of volgens WEIGERT.

Proeven 1e reeks.

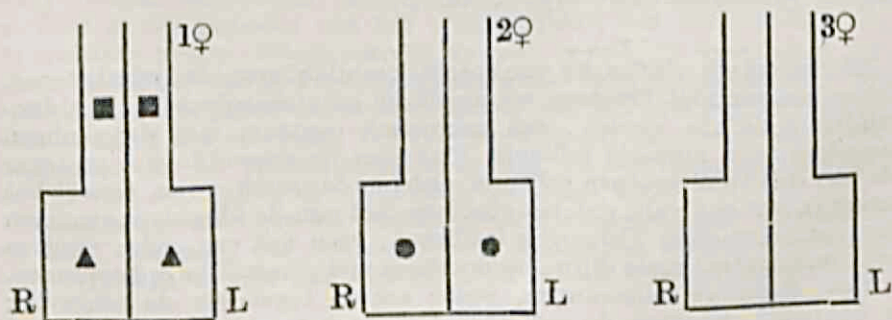
Er werden drie vrouwelijke konijnen geopereerd, gelijkbloedig, van denzelfden worp afkomstig, 8 maanden oud.

Stellen we de kwabben van de schildklieren van konijn 1, 2 en 3 respectievelijk als volgt voor ■, ▲, ●, terwijl de hals en de buikwand schematisch in onderstaande figuren worden aangeduid, dan is de uitgangstoestand aldus :

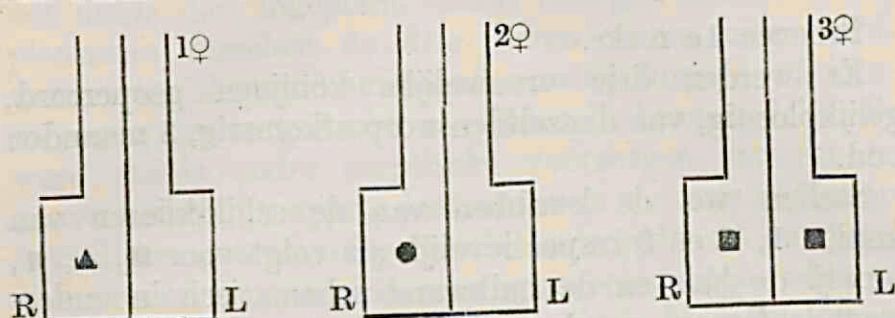


Bij deze dieren werden nu de volgende transplantaties uitgevoerd: *konijn 1* ontving twee homoiotransplantaten van 2 en *konijn 2* twee transplantaten van 3.

Bij 1 bestond dus geen orgaanhonger, bij 2 wel terwijl 3 geheel schildklierloos werd gelaten, waardoor de volgende toestand in het leven was geroepen :



Na 7 dagen werd bij 1 en 2 het linkertransplantaat uit den buikwand verwijderd en vervolgens de geheele schildklier van 1 ingeplant bij 3, waarmede het volgende was bereikt :



Het overgebleven transplantaat bij 1 kwam nu dus wel onder invloed van orgaanhonger.

Weer 7 dagen later werden de transplantaten van 1, 2 en het linkertransplantaat van 3 geëxstirpeerd en nog een week later het tweede transplantaat van 3. We hebben nu dus het resultaat van drie homoiotransplantaten na 7 dagen en van drie na 14 dagen te beschrijven.

Konijn 1: homoiotransplantaat na 7 dagen, zonder orgaanhonger, in tegenwoordigheid van een tweede transplantaat van denzelfden gever afkomstig. Het overgeplante kliertje wordt na insnijding van de huid gemakkelijk terug gevonden. Het is sterk vergroeid met de spieren en het peritoneum, terwijl macroscopisch een paar bloedvaatjes te zien zijn, welke langs het buikvlies naar de klier gaan. Het orgaan wordt met de spieren en het peritoneum uitgenomen en de buikwand in 3 lagen gesloten. Zie fig. 1 en 2.

Microscopisch vinden we van specifiek schildklierweefsel weinig terug. Zeker bestaat niet, hetgeen we steeds bij autotransplantaten van denzelfden tijdsduur vinden: een necrotisch centrum met daaromheen meerdere rijen normale follikels. Hier zien we zoowel in het centrum als aan den rand groepen follikels, althans de resten ervan, terwijl het meest in het oog valt, dat het grootste deel van de klier is ingenomen door een zeer sterk kleincellig infiltraat; geen wal van cellen rondom het transplantaat maar diffuus er doorheen met plaatselijke ophooping.

Een dezer celophooping, welke scherp tegenover de omgeving is begrensd, waarvan de celkernen zeer donker gekleurd zijn, behoort

niet tot het infiltraat, maar is het inwendige epitheellichaampje dat aanmerkelijk beter behouden is dan de schildklier (dit komt overeen met hetgeen von Eiselsberg, Enderlen e.a. daarover schrijven, zie hoofdstuk II). Bij sterke vergroting zien we belangrijke verschillen tusschen de groepen follikels, die min of meer behouden zijn. In het centrum zien we een aantal follikels van verschillende grootte en vorm, welke nog gevuld zijn met colloid, soms met vacuolen erin. Vele dezer follikels zijn nog omringd door een aaneengesloten rij van epitheelcellen met goed gekleurde kernen, waarin geen degeneratieverschijnselen voorkomen; de cellen zijn plat, 1-4 μ . hoog. Deze normaal uitzieende follikels worden omringd door groote massa's lymphocyten.

Hier en daar vinden we de cellen van de wanden voor een deel afgestooten in het lumen van de follikel, terwijl de kernen dezer cellen sterke degeneratieverschijnselen vertoonen. Deze afgestooten cellen vindt men in colloid-houdende, maar meer in colloidlooze follikels. Ook zijn er follikels, waarin de cellen geheel verdwenen zijn en het colloid alleen nog door den follikelmembraan wordt omhuld. Soms dringen de lymphocyten door dezen membraan en overstroomden a.h.w. de colloïde massa zoodat men hier en daar nog colloid ziet zonder omhulsel te midden van een hoop lymphocyten. Uit verreweg de meeste follikels is het colloid geheel verdwenen en men herkent ze alleen nog door het behoud van hun oorspronkelijken vorm. Op sommige plaatsen vereenigen zich meerdere dezer holten tot een grootere holte. Soms ziet men, dat de cellen aan een zijde van een follikel verdwenen zijn; daar dringen dan de lymphocyten binnen, terwijl aan de andere zijde de epitheelcellen nog intact zijn. Dan vindt men hier en daar de rest van een groep follikels als een net van fijne draden met betrekkelijk weinig lymphocyten eromheen, ternauwernood van vetcellen te onderscheiden doordat ook de vorm der follikels meer onregelmatig is geworden. Op andere plaatsen zijn deze follikelresten reeds door fibroblasten omgeven.

Het cellige infiltraat bestaat grootendeels uit lymphocyten, die te herkennen zijn aan hun goed gekleurden ronden kern, met zeer weinig protoplasma. Te midden van de lymphocyten liggen ook talrijke gedegenerende epitheelcellen met bleke opgeblazen kernen, die hier en daar ook karyorrhexis vertoonen. Deze cellen zijn afkomstig van de vernietigde follikels, in het bijzonder van die, waar de lymphocyten aan een zijde indringen, terwijl aan de andere zijde nog normale cellen aanwezig zijn, waardoor deze vanzelf aan alle zijden tusschen de lymphocyten komen te liggen en te gronde gaan.

De lymphocyten-infiltratie zet zich ook voort tusschen de nabij gelegen spierbundels. De vorming van bindweefsel, dat het necrotische weefsel vervangt, treedt nog niet op den voorgrond; wel zijn overal fibroblasten aanwezig en ziet men een begin van bindweefselvorming, maar fibrillair bindweefsel komt weinig in de coupes voor. Slechts hier en daar in het gedeelte van het transplantaat, dat onmiddellijk aan de spierlaag grenst. Overigens zijn er geen opvallende verschillen tusschen de deelen van de klier, die grenzen aan de spierlaag en aan het peritoneum. Het geheel maakt den indruk van een snel degenererende klier, waarbij het indringen van lymphocyten op den voorgrond staat. Daarnaast is de fibroblastenreactie nog in een aanvangsstadium, terwijl veel capillairen en bloedvaten gevormd zijn.

Regeneratieverschijnselen worden nergens waargenomen. Opmerking verdient ook nog, dat multinucleaire leucocyten slechts sporadisch worden gezien en dan nog voornamelijk in eenige bloeduitstortingen.

Konijn 2. Homoiotransplantaat na 7 dagen, met orgaan-honger, in tegenwoordigheid van een tweede transplantaat van denzelfden gever afkomstig. Na insnijding van de huid is het transplantaat gemakkelijk terug te vinden, sterk vergroeid met het peritoneum en de spieren, terwijl enkele macroscopisch zichtbare bloedvaatjes over het buikvlies naar het orgaan loopen. De klier wordt ge-exstirpeerd en de buikwand in 3 lagen gehecht. Zie fig. 3 en 4.

Microscopisch is, weer in tegenstelling met een autotransplantaat met orgaan-honger van denzelfden tijdsduur, van een necrotisch centrum met daaromheen meerdere rijen intacte follikels niets te zien.

Het geheele transplantaat is nagenoeg necrotisch. Bij zwakke vergroting is de vorm van de klier als zoodanig wel te herkennen met aan den rand hier en daar complexen van follikelresten, alle zonder een spoor colloid. Overal is cellig infiltraat aanwezig, vooral aan de zijde der spieren is een massale ophooping van lymphocyten te zien, en bovendien diffuus door het geheele orgaan.

Bij sterke vergroting zien de follikelresten er uit als kleurlooze, ronde, ovale en hoekige lichamen, begrensd door den follikelmembraan waarop nagenoeg geen cellen of kernen zijn te onderscheiden. Hier en daar is nog een laagje dunne cellen met goed gekleurde kernen te onderscheiden, welke 2-3 μ . hoog zijn. Overblijfselen van epitheelcellen zijn in de follikels niet aanwezig.

Overal dringen de lymphocyten tegen deze follikelresten aan, soms dringen zij er binnen. Tallooze kleinere follikels zijn door een homogene necrotische weefselmassa omgeven, waarin verspreide lymphocyten en sporadisch een enkele multinucleaire leucocyt liggen. Fibroblasten zijn alom in het transplantaat aanwezig en beginnen bindweefselnetten te vormen rondom de gedegenererde follikels. Ook zien we hier en daar strengen fibreus bindweefsel, dat nog veel kernen bezit, door het transplantaat loopen, zoowel aan de zijde der spieren als aan de zijde van het peritoneum, minder in het centrum.

Op talrijke plaatsen zijn kleine bloeditstortingen aanwezig, terwijl sterke nieuwvorming van capillairen plaats heeft.

In dit transplantaat zijn lymphocyten- en fibroblastenreactie in vollen gang, alleen treedt de lymphocytenreactie nog op den voorgrond. Het geheele beeld toont ook hier vergaande degeneratie terwijl van regeneratie geen spoor is te zien.

Konijn 3. homoiotransplantaat na 7 dagen, met orgaan-honger, in tegenwoordigheid van een tweede transplantaat afkomstig van denzelfden gever, terwijl de ontvanger 7 dagen geheel zonder schildklierweefsel heeft geleefd. Het transplantaat is na insnijding van de huid gemakkelijk terug te vinden, door de sterke verbindingen tusschen de spieren en het peritoneum ter plaatse. Het

orgaan ziet er zeer bleek uit, wordt verwijderd met de daaraan vastgegroeide spierlaag, waarbij het peritoneum intact blijft. In de adhaesies verlopen talrijke bloedvaatjes. De buikwand wordt in 2 lagen gesloten.

Microscopisch is van de specifieke bestanddeelen van het transplantaat niet veel meer te herkennen. Het orgaan heeft niet volkomen gestrekt in de nis gelegen, doch omgekruld en bovendien meer tusschen de spiervezels dan tusschen de spierlaag en het peritoneum, waardoor men afwisselend lagen van spierweefsel en resten van het transplantaat ziet. Het oorspronkelijke orgaan is geheel ingenomen door klein-cellig infiltraat, fibroblasten en bloedvaten. Hier en daar zijn de holten van een groep follikels in haren oorspronkelijken vorm behouden, omgeven door den zeer dunnen follikelmembraan, waarop cellen noch kernen te herkennen zijn; ook is nergens colloïd aanwezig. Deze overblijfsels der follikels zijn omgeven door lymphocyten, terwijl ook vele capillairen en kleine bloedvaten zich in de omgeving bevinden. In andere gedeelten van het praeparaat ziet men veel fibroblastenweefsel, waarin kleine kleurlooze plekjes nog de laatste aanduidingen van vroegere schildklier follikels vertegenwoordigen. Ook hier treft men veel capillairen aan en nog vrij veel lymphocyten. Op sommige plaatsen ligt een enkele geïsoleerde follikel waarin eenige goed te herkennen randcellen met kernen, de hoogte van 2-3 μ . niet overschrijdende, terwijl colloïd volkomen ontbreekt. De ophooping van lymphocyten om deze follikels is buitengewoon sterk. Ook zien we hier en daar strengen fibreus bindweefsel, waarvan echter moeilijk is uit te maken of het afkomstig is van de spierlagen, dan wel nieuw gevormd. De armoede aan kernen pleit voor het eerste.

Het aantal capillairen is overal in het transplantaat groot, aan den rand liggen eenige bloeduitstortingen. Tusschen de spierbundels vinden we eveneens bloedingen en verder lymphocyten, terwijl multinucleaire leucocyten niet voorkomen. Het geheele beeld toont zeer ver voortgeschreden degeneratie met beginnende organisatie en vervanging van het transplantaat door bindweefsel. In de vele bloeduitstortingen is weinig of niets van de vorming van bindweefsel te zien. Zij zijn dus waarschijnlijk bij de exstirpatie van het transplantaat ontstaan.

Konijn 1. homoiotransplantaat na 14 dagen; 7 dagen zonder orgaanhonger en in tegenwoordigheid van een tweede transplantaat, daarna 7 dagen alleen en met orgaanhonger. Na insnijding van de huid kost het moeite het transplantaat te vinden; wel zijn er verbindingen tusschen de spieren en het buikvlies ter plaatse waar het orgaan is ingebracht en loopen enkele bloedvaatjes over het peritoneum naar de klier toe, maar zelve is deze niet te zien. Exstirpatie van het gebied der transplantatie met spieren en peritoneum, waarna de buikwand in 3 lagen wordt gehecht.

Microscopisch is in het geheele transplantaat niets van specifiek schildklierweefsel terug te vinden. In het praeparaat is reeds opvallend veel fibreus bindweefsel gevormd, dat als dikke strengen door het transplantaat heenloopt en waarin behalve een aantal fibroblasten vele bloedvaten en capillairen zijn te zien. Ook komt op vele plaatsen het jonge, fibroblastenrijke bindweefsel voor, waarin nog vele lymphocyten en de laatste aanduidingen van volkomen gedegeneerde follikels voorkomen, in den vorm van kleine, onregelmatig gevormde, kleurlooze ruimten. Op enkele plaatsen hebben de follikels hun oorspronkelijke ronden of ovalen vorm nog behouden, begrensd door den follikelmembraan. Van de randcellen en hare kernen is vrijwel niets te herkennen, colloid is nergens aanwezig. Overal waar deze resten van follikels te zien zijn, vinden we zeer vele lymphocyten, die van alle zijden tegen den membraan aandringen. Op sommige plaatsen wordt de wand der follikels in bochten gedrongen en hier en daar breken de lymphocyten er doorheen. Ook vindt men groepjes van resten van follikels, nauwelijks als zoodanig te herkennen, onderling door een weinig necrotisch weefsel gescheiden, terwijl het geheel door een dikke laag fibreus bindweefsel is omgeven. Bij eene dergelijke groep worden weinig lymphocyten gezien, trouwens overal waar het specifieke weefsel is verdwenen, komen de fibroblasten als het ware onmiddellijk achter de lymphocyten aan en vormen een net van bindweefsel om en door het gestorven weefsel heen. In dit transplantaat heeft de fibroblastenreactie reeds de overhand, terwijl daarnaast de lymphocyten nog volop werkzaam zijn. De organisatie van de necrotische weefselmassa is in vollen gang. Leucocyten worden slechts zeer sporadisch gezien.

Konijn 2. homoiotransplantaat na 14 dagen met orgaanhonger en de eerste 7 dagen in tegenwoordigheid van een tweede transplantaat, afkomstig van denzelfden gever.

Na insnijding van de huid is het transplantaat niet gemakkelijk terug te vinden; er zijn verbindingen tusschen de spieren en het buikvlies, terwijl een klein bloedvat op het peritoneum wordt gezien, gaande naar de klier. Deze wordt met spieren en peritoneum geexstirpeerd en de buikwand in 3 lagen gehecht.

Microscopisch is de klier als zoodanig in het geheel niet te herkennen, terwijl we in de plaats daarvan een weefselmassa vinden, bestaande uit bindweefsel, lymphocyten en bloedvaten.

Hier en daar zien we nog de holten van een aantal follikels met kleurloozen inhoud op normale grootte bewaard en begrensd door den follikelmembraan, waarop noch van cellen noch van kernen iets te zien is. Steeds vinden we lymphocyten om deze resten van follikels, soms ook erin. Op sommige plaatsen is een sterke ophooping van lymphocyten te zien zonder dat een dichte wal deze cellen aan de peripherie van het transplantaat aanwezig is. Hier en daar komt een enkele multinucleaire leucocyt voor. De rest van het transplantaat bestaat voor een groot deel uit fibrillair bindweefsel, dat in talrijke bundels het transplantaat doorkruist. Fibroblasten, capillairen en bloedvaten zijn ook rijk vertegenwoordigd.

Necrotisch, niet georganiseerd weefsel vinden we in het bijzonder aan de polen van het transplantaat en aan de zijde van het buikvlies. De degeneratie is nagenoeg volkomen in dit geval, de bindweefsel-reactie is zeer sterk.

Konijn 3. homoiotransplantaat na 14 dagen met orgaanhonger, nadat het dier 7 dagen zonder schildklier heeft geleefd en daarna 7 dagen met twee transplantaten van denzelfden gever afkomstig. Na insnijding van de huid wordt de klier gemakkelijk teruggevonden; langs het buikvlies en van uit de spieren loopen kleine bloedvaten ernaar toe. Het orgaan wordt met de spieren en het peritoneum uitgenomen en de buikwand in 3 lagen gehecht.

Microscopisch vertoont dit praeparaat belangrijke bijzonderheden. In tegenstelling met het, een week vroeger verwijderde transplantaat vinden we hier op enkele plaatsen het typische beeld van de schildklier nog bewaard. Voornamelijk aan de zijde der spieren zijn nog een aantal follikels behouden, soms tot 3 rijen breed.

Een der polen van de klier vertoont ook aan de zijde van het buikvlies normale follikels, terwijl de rest van het orgaan zijn typisch uiterlijk verloren heeft. Naast de normale follikels zijn alle stadia van degeneratie aanwezig.

De normale follikels hebben zeer verschillende vorm en grootte. Ronde, ovale en hoekige vormen zijn aanwezig. Vele bevatten nog colloid waarin bijna steeds een aantal vacuolen worden gezien. De cellen zijn niet hoog, gemiddeld 3-5 μ ., terwijl in eenige kleine follikels cellen van 7-8 μ . hoogte, voorkomen. Kernen zijn in alle cellen te zien, doch vertoonen niet steeds hetzelfde uiterlijk. Er zijn follikels omgeven door een krans van cellen, die alle volkomen normale kernen hebben, bij andere vinden we cellen met normale kernen afgewisseld door zulke waar de kernen duidelijke degeneratieverschijnselen vertoonen. Ook heeft hier en daar volkomen karyolyse plaats gehad. Soms komen afgestooten epitheelcellen in de holte der follikels voor, in de kernen van welke cellen herhaaldelijk pyknose of karyorrhexis is waar te nemen. Waar in de holte zulke afgestooten cellen voorkomen is gewoonlijk weinig colloid meer aanwezig. De normale follikels worden aan alle zijden omringd door lymfocyten en er door uit elkaar gedrongen.

Soms dringen zij in de follikel binnen op een plaats, waar de randcellen verdwenen zijn, terwijl op andere plaatsen van dezelfde follikel nog normale cellen aanwezig zijn. Zoo is ook hier te verklaren, dat tusschen de lymfocyten nog talrijke goed gevormde epitheelcellen met normale kernen liggen, zoodat men op het eerste gezicht zou kunnen denken een jonge sterk groeiende schildklier voor zich te hebben, met celstrengen en celnesten waaruit de jonge follikels ontstaan.

Bij nadere beschouwing ziet men evenwel talrijke gedegeneerde kernen tusschen de normale, terwijl ook de lymfocyten door hunne meer ronde donkere kernen en uiterst klein protoplasma-randje goed te onderkennen zijn van de epitheelcellen; bovendien ontstaan nergens jonge follikels.

De sterker gedegenerende follikels liggen ook in groepen bij elkaar, meestal zonder cellen, alleen begrensd door den follikelmembraan. Hier en daar vloeien deze follikels samen tot grootere holten, overal omringd door lymphocyten, terwijl de fibroblasten zich in de omgeving vertoonen. Nog sterkere degeneratie zien we bij die groepen follikels, die ook hunnen vorm verloren hebben en alleen als kleine kleurlooze vlekjes te herkennen zijn, waartusschen lymphocyten en fibroblasten voorkomen. De lymphocyten zijn door het geheele transplantaat verspreid en ook tusschen de aangrenzende spiervezels. Leucoocyten komen slechts sporadisch voor.

De vorming van bindweefsel is ook zeer belangrijk en wel in die gedeelten waar de specifieke elementen totaal verwoest zijn en het aantal lymphocyten gering is geworden. Fibroblasten, capillairen, bloedvaten en ook fibreus bindweefsel worden alle in belangrijke hoeveelheid aangetroffen. We zien hier na 14 dagen nog specifiek weefsel behouden, maar omringd door vernietigende elementen. Een groot deel van het transplantaat is gedegenererd, lymphocyten- en fibroblastenreactie zijn zeer sterk.

Bij de homoiotransplantaten, welke na 7 dagen werden verwijderd viel op, dat er steeds talrijke verbindingen tusschen de spieren en het buikvlies waren ontstaan in de onmiddellijke omgeving van de transplantaten. Terwijl bij het 1e en 2e transplantaat duidelijk bloedvaten op het buikvlies waren te zien, welke naar de klieren gingen, was dit bij het 3e orgaan niet het geval en zag dit kliertje er ook bijzonder bleek uit. Ontstekingsverschijnselen, welke op een mogelijke infectie zouden kunnen wijzen, werden niet aangetroffen.

Het microscopisch onderzoek toonde in alle transplantaten een typische homoioreactie aan: de lymphocyteninfiltratie beheerschte het geheele beeld, terwijl ook de fibroblastenreactie sneller en in sterkere mate optrad dan bij autotransplantaten. Een typische afscheiding tusschen een necrotisch centrum en een rand van behouden schildklierfollikels werd niet gevonden. In alle drie gevallen was de degeneratie reeds verder voortgeschreden.

De praeparaten van *konijn* 1 vertoonden nog eenig schildklierweefsel, terwijl geen orgaanhonger had bestaan. De vrij groote hoeveelheid colloid, welke in deze klier nog aanwezig was, al dan niet omringd door randcellen, bewees, dat ook geen behoefte aan schildklierproducten bestond. Opvallend was het gedrang van de

lymphocyten rondom de behouden follikels. Men kreeg den indruk dat deze laatsten volkomen van hunne voedingsbronnen werden afgesloten en zodoende ten doode opgeschreven. Van phagocytose was nergens iets te zien. De kernen der specifieke epitheelcellen behielden langen tijd hun normale uiterlijk, maar werden ten slotte meestal bleek en opgeblazen om daarna spoorloos te verdwijnen. De kernen van epitheelcellen, welke men hier en daar in het lumen van de follikels afgestooten vond, vertoonden dikwijls pyknose en karyorrhesis. De grenzen der cellen vervaagden en men hield een klompje protoplasma met eenige resten van kernen over. Deze elementen kwamen het meest voor in follikels zonder colloid. Was colloid aanwezig, dan lagen de resten der cellen in vacuolen. Op de beteekenis van deze afstooting van epitheelcellen kom ik nog terug in verband met de vraag of zij uitsluitend een verschijnsel van degeneratie is, dan wel tevens een uiting van sterk verhoogde functie der klier.

Het transplantaat van *konijn 2*, bij welk dier orgaanhonger bestond, bevatte nagenoeg geen specifiek schildklierweefsel meer. Hier en daar waren nog enkele follikels zonder colloid met zeer lage cellen te zien en verder alleen follikelmembranen welke nog het oorspronkelijke lumen omsloten. Het ontbreken van colloid wees op de behoefte, welke bij het dier aan schildklierproducten bestond en toont aan, dat ook uit homoiotransplantaten deze producten worden geresorbeerd. Naast de sterke lymphocytenreactie waren de fibroblasten hier meer vertegenwoordigd dan in het vorige transplantaat, zelfs was hier en daar fibrillair bindweefsel aanwezig.

Nog verder gaande degeneratie gaf het transplantaat van *konijn 3* te zien.

Behalve, dat hier orgaanhonger bestond, was het dier een week geheel zonder schildklierweefsel geweest. Van specifiek weefsel was niets meer te vinden. Al het colloid was spoorloos verdwenen. Ook was, ondanks het bleeke uiterlijk van het transplantaat, het aantal capillairen

en bloedvaten in dit praeparaat groter dan in beide voorgaande en was er ook meer bindweefsel gevormd.

De zeer sterke degeneratie, zonder een enkel verschijnsel van regeneratie vonden we nog meer uitgesproken bij het microscopisch onderzoek der transplantaten *na 14 dagen*. Macroscopisch was alleen bij konijn 3 het transplantaat gemakkelijk terug te vinden bij 1 en 2 wezen vergroeiingen tusschen spieren en peritoneum den weg aan.

Bij konijn 1, waarbij in de tweede week orgaanhonger bestond, vonden we van schildklierweefsel bijna niets terug en was de organisatie van de necrotische weefsel-massa in vollen gang. Naast vrij veel fibrillair bindweefsel waren nog zeer vele lymphocyten, fibroblasten en bloedvaten aanwezig. Hetzelfde uiterlijk vertoonde het praeparaat van konijn 2, waar de klier veranderd was in een vormsel, dat uit bindweefsel, lymphocyten en bloedvaten bestond.

Het transplantaat van konijn 3 gaf merkwaardigerwijze op meerdere plaatsen nog typisch schildklierweefsel te zien.

De rijen van behouden follikels, waarin soms nog colloid en cellen met normale kernen, deden even denken aan een autotransplantaat. Naast de normale follikels kwamen alle mogelijke degeneratieve vormen voor en vonden we afstooting van epitheelcellen in het lumen van de follikels, met verschillende degeneratieverschijnselen in de kernen. Wat echter het transplantaat kenmerkte als een typisch homoiotransplantaat was weer de zeer sterke ophooping van lymphocyten rondom de normale follikels. In het groote gedegenerieerde gedeelte van het transplantaat was de bindweefselvorming in vollen gang. Waarom we hier nog zooveel specifiek weefsel terugvonden is moeilijk te begrijpen. Er bestond bij dit dier sterke behoefte aan schildklierproducten. Mogelijk is het, dat de eerste 7 dagen de resorptie in hoofdzaak heeft plaats gehad vanuit het eerste transplantaat, dat misschien iets eerder aan de nieuwe circulatie is aangesloten geweest dan het tweede. In de beide andere ge-

vallen (konijn 1 en 2) zullen beide transplantaten meer gelijkmatig door den ontvanger zijn aangegrepen, gezien de sterkere degeneratie na 14 dagen.

Zeker is, dat deze schildkliertransplantaties bij gelijkbloedige dieren en verder onder de meest gunstige omstandigheden uitgevoerd, niet tot ingroeiing van het transplantaat hebben geleid. Ook is hier niet de reactie opgetreden, welke LOEB bij zijne syngenesiotransplantaties bij caviae heeft gevonden en welke althans in het begin tusschen auto- en homoioreactie instaat. We hebben hier een sterke homoioreactie, bestaande in overstrooming van het transplantaat met lymphocyten, welke de specifieke elementen omgeven en van hunne bloedvaten afsnijden. Na het afsterven van de specifieke cellen komen de fibroblasten en vormen aanvankelijk typisch jong fibroblastenweefsel, hetwelk reeds na 14 dagen in fibrillair bindweefsel overgaat. De ingroeiing van vaten is steeds rijkelijk zonder dat hierin onderscheid opvalt met autotransplantaten. Onder invloed van orgaanhonger schijnt de destructie van het homoiotransplantaat te worden versneld. De verlangzaamde vernietiging van het tweede transplantaat bij konijn 3 toont aan, dat de reactie van den ontvanger t.o.v. twee transplantaten van denzelfden gever niet steeds dezelfde behoeft te zijn, want het tweede transplantaat is na 7 dagen zeker niet in die mate gedestruëerd geweest als het eerste.

Er is reeds opgemerkt dat, althans bij bestaande orgaanhonger, het colloid nagenoeg volkomen uit de transplantaten werd geresorbeerd, hetgeen in overeenstemming is met het o.a. ook door JANSEN op den voorgrond gebrachte feit, dat het colloid als een secretum en niet als een excretum is te beschouwen. Hoe grooter behoefte aan schildklier-bestanddeelen, hoe meer productie van colloid en hoe sneller resorptie.

Bij de homoiotransplantaten is na 7 dagen het specifieke epitheel van de schildklier grootendeels vernietigd.

Na dien tijd is van productie van colloid geen sprake en kan alleen het aanwezige colloid geresorbeerd worden.

Misschien worden tevens nog werkzame stoffen geleverd door het te gronde gaan van de epitheelcellen.

In dit verband kom ik terug op de epitheelcellen welke afgestooten worden in het lumen van de follikels en allerlei verschijnselen van degeneratie vertoonen.

Onlangs is dit verschijnsel door VAN GOOR beschreven, zij het in een geheel ander verband. Bij het nagaan van de ontwikkeling van de schildklier bij den mensch, blijkt dat in de 4e tot 6e maand van het foetale leven de klier ongeveer den bouw heeft, welke zij ook in het latere leven vertoont. Na de 6e maand treedt een geheel ander beeld op: de doorbloeding van het orgaan wordt veel intensiever, men vindt geen colloid meer in de follikels en er heeft een sterke desquamatie van epitheelcellen plaats. Het epitheel wordt afgestooten in het lumen van de follikels, de kernen krijgen een bleek, opgeblazen uiterlijk, de celgrenzen worden onduidelijk, en hier en daar is nog een dradennet van eosinophile substantie in de follikels te zien. Daarnaast komen ook solide celstrengen voor, waaruit nieuwe follikels worden gevormd, terwijl de desquamatie voortduurt tot in de eerste maanden van het postfoetale leven. De desquamatie is geen postmortaal verschijnsel, hetgeen blijkt uit de degeneratiesymptomen in de kernen zoo snel na den dood. Bovendien is in de struma bij MORBUS BASEDOWI, die onmiddellijk na de operatie gefixeerd wordt, een beeld te vinden, dat volkomen op de schildklier van den pasgeborene lijkt. Aannemende dat de organen in normale omstandigheden zich regelen naar de behoefte van het lichaam, moet deze verandering in de foetale schildklier, gepaard gaande met verdwijnen van het colloid, wel een uiting van verhoogde functie zijn. VAN GOOR meent dan ook, dat de sterkere doorbloeding een gevolg is van de meerdere functie, dat na de resorptie van het voorradige colloid, de productie niet evenredig is aan de vraag en nu door te gronde gaan van specifieke cellen nog een extra hoeveelheid secretum wordt geleverd.

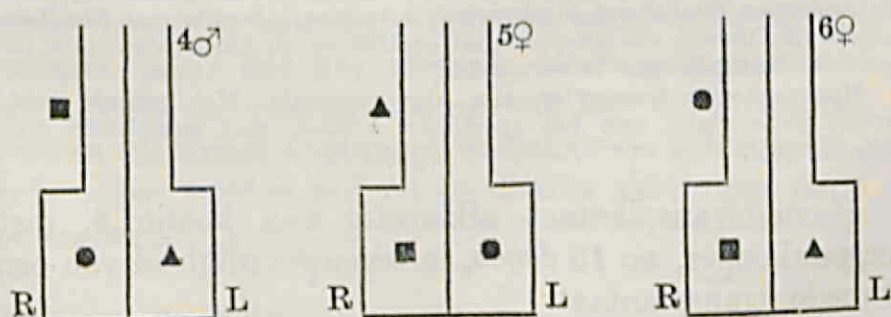
Wanneer we aannemen, dat de beschreven verande-

ringen in de menschelijke schildklier inderdaad het gevolg zijn van meerdere functie van het orgaan, dan bestaat er geen bezwaar in de desquamatie van de epitheelcellen niet uitsluitend een verschijnsel van degeneratie te zien, maar ook een proces, waarbij specifieke afscheidingsproducten of moederstoffen daarvan, vrijkomen en in de circulatie worden opgenomen.

Of bij konijnen tijdens het foetale leven een dergelijk stadium in de ontwikkeling van de schildklier voorkomt is onbekend. De bouw en de functie der klier stemmen echter bij den mensch en het konijn zoozeer overeen, dat ik in de desquamatie van de epitheelcellen in de homoiotransplantaten met orgaanhonger, niet alleen een verschijnsel van degeneratie zie, maar ook een tegemoet komen aan de groote behoefte naar secretum van de schildklier, welke in het lichaam van den ontvanger bestaat en wel door middel van de stoffen, die bij het te gronde gaan van de cellen vrijkomen.

Proeven, 2e reeks.

Er werden onderlinge homoiotransplantaties uitgevoerd tusschen 2 vrouwelijke en 1 mannelijk konijn, gelijkbloedig, allen van denzelfden worp afkomstig, $\pm$ 6 maanden oud. Elk konijn ontving twee homoiotransplantaten afkomstig van verschillende gevers, zoodat na de operatie de volgende toestand was verkregen:



Helaas ontwaakten de konijnen 4 en 6 niet uit de narcose, zoodat alleen konijn 5 ter beoordeeling over bleef.

Bij dit dier werden de beide homoiotransplantaten na 15 dagen tegelijkertijd verwijderd.

Konijn 5: Na insnijding van de huid wordt zoowel rechts als links het transplantaat gemakkelijk terug gevonden; beiderzijds bestaan talrijke adhaesies tusschen de spieren en het peritoneum, waarin bloedvaten verlopen. De organen worden met het aangrenzende spierweefsel en peritoneum geexstirpeerd en de buikwand in 3 lagen gehecht.

Homoiotransplantaat afkomstig van konijn 4, met orgaanhonger, *na 15 dagen*, in tegenwoordigheid van een tweede transplantaat.

Microscopisch is het orgaan in zijn geheel aan de lang-ovale vorm te herkennen, maar specifiek schildklierweefsel ziet men, althans bij kleine vergrooting niet. Het kleincellig infiltraat is zeer sterk: behalve dat een dikke wal aan de peripherie bestaat, zijn de cellen ook in het transplantaat gedrongen, hier en daar in grooten getale bijeenliggend, op andere plaatsen meer verspreid. Voornamelijk aan de randen, doch ook in het centrum van het praeparaat ziet men groepjes van holten, die met een kleurloze substantie gevuld zijn, resten van follikels.

De wanden zijn zeer dun, zoodat men op het eerste gezicht meent vetcellen voor zich te hebben. Colloid is nergens te zien, zoodat alleen nog de oorspronkelijke vorm der follikels over is. Zij worden aan alle zijden omringd door lymphocyten, die op verschillende plaatsen door den wand heendringen. Tevens zijn vele fibroblasten aanwezig, die een bindweefselnet vormen, dat om en tusschen de follikels ligt. Op andere plaatsen is de bindweefselvorming reeds zoover gevorderd, dat men ook de vorm der follikels niet meer kan herkennen en deze als kleine, grillig gevormde holten ziet. Sommige groepen follikels zijn nog eens afzonderlijk door een dikken bindweefselwal omgeven. Andere liggen meer geïsoleerd en bij deze is hier en daar nog iets van randcellen en kernen behouden. Ook zijn er groote gedeelten, waarin nagenoeg uitsluitend bindweefsel is te zien, dikwijls met fibrillaire structuur, terwijl een groot aantal capillairen en bloedvaten door het geheele transplantaat is verspreid.

Multinucleaire leucocyten zijn niet aanwezig. Het geheele beeld toont degeneratie van het specifieke weefsel, met substitutie door bindweefsel.

Homoiotransplantaat afkomstig van konijn 6, met orgaanhonger, *na 15 dagen*, in tegenwoordigheid van een tweede transplantaat.

Microscopisch is weer niets van het specifieke weefsel terug te vinden. De lymphocyteninfiltratie is hier nog grooter dan bij het zooveen beschreven transplantaat: behalve een zeer sterk infiltraat aan de peripherie, vinden we locale ophooping in de klier en daarnaast

diffuse verspreiding. Hier en daar zien we groepen follikels met kleurloozen inhoud, zonder cellen en kernen, alleen begrensd door de follikelmembraan, waaromheen lymphocyten, fibroblasten en bloedvaten. Sommige follikels zijn met elkaar samengevloerd tot grootere holten. Zeer zeldzaam ziet men nog een enkele dunne wandcel met bleke kern, terwijl nergens colloïd aanwezig is. Er zijn zeer vele fibroblasten en de bindweefselvorming is reeds omvangrijk. Overal loopen dikke strengen fibreus bindweefsel door het transplantaat. Waar de specifieke elementen verdwenen zijn en het bindweefsel om en in de holten gaat groeien, neemt het aantal lymphocyten af. Op de plaatsen, waar het orgaan geheel door fibreus bindweefsel is vervangen, vindt men geen lymphocyten meer. Aan den rand van het transplantaat bevindt zich een groote bloeditstorting, waarin naast de erythrocyten hier en daar een leucocyt is te zien, terwijl de laatsten verder niet worden aangetroffen. Het aantal capillairen en bloedvaten is weer groot.

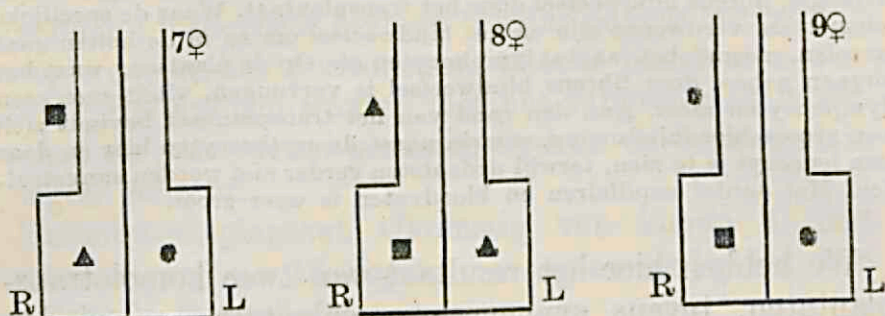
We hebben hier het resultaat van twee homoiotransplantaten, tevens syngenesiotransplantaten en vinden na 15 dagen ongeveer niets van het specifieke weefsel terug. Ook hier geen reactie zooals Loeb bij zijne syngenesiotransplantaten vond, maar sterk uitgesproken homoioreactie: zeer sterke infiltratie met lymphocyten en op sommige plaatsen reeds vergevorderde organisatie met vorming van fibrillair bindweefsel. Het colloïd is geheel verdwenen, zooals bij de bestaande orgaanhonger was te verwachten. Van regeneratie van schildklierweefsel is nergens een spoor te zien.

Beide transplantaten vertoonen niet precies dezelfde veranderingen. In het eerste vinden we meer bindweefsel en minder lymphocyten dan in het tweede. Het groote aantal capillairen en bloedvaten toont ook hier weer aan, dat het te gronde gaan van de transplantaten niet het gevolg is van een gebrekkige aansluiting aan de circulatie, maar dat het vreemde bloed geen voedingsstoffen voor de instandhouding van het transplantaat levert en materiaal aanbrengt waardoor de getransplanteerde cellen worden gedood en daarna vervangen door bindweefsel.

Proeven. 3e reeks.

Bij drie vrouwelijke konijnen, gelijkbloedig, niet van denzelfden worp en $\pm$ 6 maanden oud, werden homoioten autotransplantaties uitgevoerd en wel zóó dat konijn 7

twee homoiotransplantaten ontving van 8 en 9, de konij-
nen 8 en 9 elk een homoiotransplantaat van 7 en boven-
dien elk een autotransplantaat, zoodat de toestand werd
als volgt :



Na 24 dagen werd het resultaat dezer transplantaties
nagegaan.

Bij konijn 7 werd *na 24 dagen* zoowel links en rechts
het homoiotransplantaat gemakkelijk terug gevonden.
Links loopen talrijke bloedvaatjes over het peritoneum
naar het kliertje toe en zijn betrekkelijk weinig verbin-
dingen tusschen de spieren en het transplantaat.

Rechts zijn talrijke verbindingen tusschen de spieren
en het peritoneum, waarin bloedvaten verlopen, terwijl
op het buikvlies geen vaten zijn te zien.

Beiderzijds wordt de buikwand in 3 lagen gehecht.

Microscopisch vinden we in het praeparaat afkomstig van konijn 9
(links ingeplant) op de plaats waar het kliertje is ingeplant nagenoeg
alleen bindweefsel terug. Deze bindweefselmassa heeft ongeveer de
grootte en vorm van het oorspronkelijke transplantaat en bestaat
voor een groot deel uit fibrillair bindweefsel, waarin nog talrijke kernen.
Er zijn ook enkele plaatsen, waar fibroblasten in grotere getale bij elkaar
liggen, maar nog geen fibrillen hebben gevormd.

Onmiddellijk naast het transplantaat ligt een groote versche bloed-
uitstorting, waarin enkele multinucleaire leucocyten te zien zijn.
Lymphocyten zijn hier slechts weinig aanwezig, het aantal bloed-
vaten is ook niet bijzonder groot. Dicht bij de spierlaag, maar toch door
een flinke bindweefselwal ervan gescheiden, vinden we een plek waar
vele groote en kleine, met kleurloozen inhoud gevulde, holtjes te zien
zijn, die omgeven worden door bindweefsel, waarin nog enkele lympho-
cyten liggen. Van epitheelcellen is echter geen spoor te zien. Of dit
resten van follikels zijn is niet met zekerheid uit te maken. Alleen de
vorm herinnert er aan en naar analogie met hetgeen we in de vroegere
praeparaten hebben gezien, is het wel waarschijnlijk. Van specifiek
schildklierweefsel is inderdaad niets meer te vinden.

Opmerkelijk is het geringe aantal der overgebleven lymphocyten ;

alleen tusschen de spiervezels vindt men hier en daar nog eenige bij elkaar liggen.

Zie fig. 5.

In de klier afkomstig van konijn 8 (rechts ingeplant) blijkt microscopisch het grootste deel veranderd in een necrotische massa, waarin zich vele fibroblasten, bloedvaten en lymphocyten bevinden. In het centrum is hier en daar fibrillair bindweefsel aanwezig, doch hoe dichter bij den rand hoe meer fibroblasten en bloedvaten, maar vooral hoe meer lymphocyten. Het geheele transplantaat is omgeven door een dikken wal van lymphocyten, welke cellen aan de peripherie, hier meer, daar minder, in het orgaan zijn ingedrongen. Leucocyten zijn hier evenmin te zien als in het vorige praeparaat. Aan den rand vinden we ook overblijfsels van follikels, zonder colloid, maar hier en daar nog begrensd door cellen met goed gekleurde kernen. De hoogte der cellen is 2-4 μ ., de kernen zijn deels normaal, deels vertoonen zij degeneratieverschijnselen.

Overal dringen de lymphocyten tusschen en tegen deze follikels; soms ziet men aan een zijde de kernen verdwenen en de grenzen der cellen vervaagd, terwijl zij aan de andere zijde nog aanwezig zijn. De lymphocyten dringen hier en daar in de follikels, juist daar waar cellen en kernen verdwenen zijn. Op enkele plaatsen ziet men capillairen direct tegen de follikels aanliggen en daar zijn de kernen behouden, dan weer vloeien eenige follikels tot een grootere holte samen. Overal is dus de degeneratie in vollen gang en nergens is regeneratie te zien. De bloedrijkdom aan de peripherie d.w.z. rondom de zone der degenererende follikels is zeer sterk. Ook fibroblasten zijn in grooten getale aanwezig en dringen tusschen de lymphocyten en de overblijfsels der follikels. Hier en daar is ook fibrillair bindweefsel te zien. Meer naar de polen van het transplantaat toe mist men in de doorsneden de centrale necrotische massa en bestaat het geheel uit degenererende follikels, die soms nog colloid, met vacuolen erin, bevatten. Ook deze follikels worden omringd door lymphocyten, die erin dringen, terwijl nog colloid aanwezig is. Hier en daar zijn eenige degenererende kernen te zien.

Bij konijn 8 werd *na 24 dagen* het homoiotransplantaat met moeite teruggevonden. Er waren weinig verbindingen tusschen de spieren en het peritoneum en het transplantaat als zoodanig was niet te herkennen. Waarschijnlijk lag het tusschen de spiervezels, niet onmiddellijk op het buikvlies. Dit gebied werd geëxstirpeerd en de buikwand in 3 lagen gehecht.

Tegelijkertijd werd het autotransplantaat verwijderd. Ook hierbij kostte het eenige moeite het transplantaat terug te vinden, Het bleek, dat het weinig ontwikkeld was ondanks de microscopisch zichtbare bloedvaten welke over het buikvlies erheen liepen.

Microscopisch vinden we in het homoiotransplantaat nagenoeg niets, dat aan specifiek schildklierweefsel doet denken, maar overal zien we fibroblasten en vele bloedvaten, die de plaats van het transplantaat innemen. In het centrum is wel is waar nog eenig necrotisch weefsel

aanwezig, doch er heeft zich reeds veel fibrillair bindweefsel gevormd. Lymphocyten zijn niet in grooten getale aanwezig, groote ophoopingën komen niet voor, maar wel zijn zij over het geheele transplantaat verspreid. Op één plaats nabij de spierlaag is nog weefsel aanwezig, dat aan de oorspronkelijke schildklier herinnert; we vinden daar nog een aantal kleine holten bij elkaar met zeer flauw rose gekleurden inhoud, terwijl van epitheelcellen niets is te zien. Wel zijn in de omgeving veel fibroblasten, capillairen en enkele lymphocyten te zien. De mogelijkheid is niet uit te sluiten, dat dit overblijfselen van follikels zijn. De vorming van bindweefsel is in dit volkomen gedegeneerde praeparaat reeds ver voortgeschreden.

Zie fig. 6.

Een groot verschil met het voorgaande praeparaat vertoont het microscopische beeld van het autotransplantaat van konijn 8. Dit bestaat voor een groot deel uit normaal schildklierweefsel. Zoowel aan de peripherie als in het centrum zijn talrijke normale follikels te zien in allerlei grootte en vorm. Ronde, ovale en hoekige follikels wisselen met elkander af. De meeste zijn gevuld met colloid, waarin veelal vacuolen. De randcellen vertoonen normale kernen, de celhoogte wisselt tusschen 4 en 10 μ . Niet overal liggen de follikels vlak naast elkander, maar hier en daar zijn ze door bindweefselstrengen gescheiden, dan weer liggen bloedvaten er tusschen. Ook vinden we op talrijke plaatsen ophoopingën van jonge schildklierzellen. Men ziet op sommige plaatsen aan den omtrek der follikels de epitheelcellen zich vermeerderen. Er groeien epitheelstrengen uit, die losraken van de oorspronkelijke follikel en daarna meer als celhoopen tusschen de follikels liggen. In deze jonge groepen van cellen ziet men hier en daar holten ontstaan door degeneratie van enkele cellen. Zoo ontstaan de jonge follikels, die men omringd vindt door een krans van hooge cellen met donker gekleurde kernen, terwijl daarbinnen soms nog cellen met bleke opgeblazen kernen, liggen. Deze zijn bestemd om te verdwijnen, waarna spoedig colloid in deze follikels verschijnt. Er is nog vrij veel desquamatie van epitheelcellen in het lumen der oudere, meestal grootste follikels, waarbij de celgrenzen verdwijnen en de kernen karyorrhesis vertoonen. Soms ziet men afgestooten cellen in een follikel, welke toch door een volledige rand van cellen is omgeven. Aangezien de follikels min of meer bolvormig zijn, kunnen deze afgestooten cellen afkomstig zijn van een ander deel van de follikel, dan het in de doorsnede gelegen deel; ook kan na desquamatie van eenige cellen, door celvermeerdering, de rand van cellen weer volledig zijn geworden.

Dit transplantaat vertoont de schildklier in volle regeneratie, waarbij van necrotisch weefsel weinig is te zien, lymphocyten slechts sporadisch en leucocyten in het geheel niet voorkomen. Slechts een der polen van het orgaan is in het centrum vervangen door fibreus bindweefsel. Daaromheen zien we een zone met veel fibroblasten, en aan de peripherie eenige behouden follikels en vorming van nieuwe. Het aantal capillairen en bloedvaten is overal groot.

Bij konijn 9 werd na 24 dagen het homoiotransplantaat slechts met moeite teruggevonden; wel waren er veel verbindingen tusschen de spieren en het peritoneum en werd dit gebied geëxstirpeerd.

Het autotransplantaat werd als een goed ontwikkeld orgaan teruggevonden met rijke ingroeiing van bloed-

vaten. Het orgaan werd geëxstirpeerd en de buikwand beiderzijds in 3 lagen gesloten.

Microscopisch is evenmin als macroscopisch iets van het homoio-transplantaat terug te vinden.

Een betrekkelijk geringe hoeveelheid bindweefsel neemt de plaats van het oorspronkelijke transplantaat in. Het bindweefsel is deels fibreus, deels jong fibroblastenweefsel, waarin vrij veel bloedvaten en hier en daar eenige lymphocyten. De laatste worden ook tusschen de aangrenzende spiervezels gevonden. Mogelijk is het, dat enkele kleine, kleurloze holten met eenige lymphocyten er omheen de allerlaatste resten van follikels zijn, maar meer dan een vermoeden daaromtrent uitspreken, kan men niet.

Het autotransplantaat van konijn 9 vertoont microscopisch een vrij groote centrale necrotische zone, terwijl aan den rand een zone van normaal schildklierweefsel behouden is. De rand is op sommige plaatsen 2, op andere 4 rijen follikels dik; de follikels bevatten voor het grootste deel geen colloid, de cellen zijn vrij hoog, 5-10 μ . en de vorm der follikels is weer zeer wisselend. Op talrijke plaatsen zijn de specifieke cellen vermeerderd; er zijn massieve celhoopen en jonge follikels met cellen tot 15 μ . hoogte. Deze jonge follikels liggen hoofdzakelijk aan de binnenzijde, dus naar het centrum toe t.o.v. de oudere follikels. Het weefsel wordt overvloedig met bloed voorzien; lymphocyten zijn slechts in zeer gering aantal te vinden. Overal is levendige proliferatie van schildklierweefsel, behalve in het necrotische centrum, dat grootendeels is vervangen door jong bindweefsel, dat deels fibreus is en deels uit fibroblasten bestaat.

Vatten wij de hoofdzaken van hetgeen we zagen samen dan blijkt, dat na 24 dagen van een homoiotransplantaat van de schildklier bij gelijkbloedige dieren met orgaan-honger, vrijwel niets is terug te vinden.

Bij konijn 7 stelden we opvallende verschillen vast tusschen de twee transplantaten, die afkomstig waren van verschillende gevers. Het transplantaat afkomstig van konijn 9 was volkomen gedegenereerd, van specifiek weefsel werd letterlijk niets terug gevonden. De organisatie was reeds ver gevorderd, de fibroblasten waren in volle actie en er was reeds vrij veel fibreus bindweefsel gevormd, terwijl de lymphocyten meer op den achtergrond getreden, maar nog niet geheel verdwenen waren. Geheel anders zag het transplantaat afkomstig van konijn 8 eruit. Hier vonden we nog een zeer sterke lymphocytenreactie, zoowel rondom het transplantaat als in de periphere deelen ervan. Bovendien werden aan de

peripherie nog duidelijk herkenbare resten van follikels gevonden. Ook was het colloid nog niet geheel verdwenen.

In het centrum was de organisatie van het necrotische weefsel in vollen gang. De verschillen tusschen beide transplantaten zijn dus zeer opvallend: in het laatste is de typische homoioreactie nog in vollen gang met de lymphocytenreactie op den voorgrond, in het eerste is de typische reactie grotendeels afgeloopen en zijn de fibroblasten in volle actie. Deze verschillen pleiten voor de specificiteit, die elk transplantaat t.o.v. den ontvanger toont, dus voor de werking van primair door het transplantaat gevormde homoiotoxinen (LOEB), secundair eventueel versterkt door de werking van immuunstoffen.

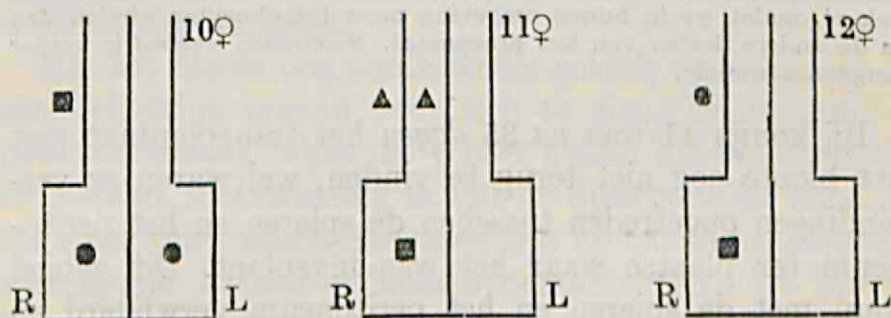
Bij de konijnen 8 en 9 is het sterke verschil tusschen auto- en homoiotransplantaten nog eens zeer duidelijk aan den dag gekomen. Bij beide dieren was na 24 dagen van het homoiotransplantaat niets meer over en op de plaats waar het was ingeplant vond men eenig fibreus bindweefsel, een aantal fibroblasten en nog eenige lymphocyten. Er bestond dus volkomen degeneratie terwijl de organisatie in vollen gang was.

De autotransplantaten vertoonden niet alleen behoud van specifiek schildklierweefsel, maar ook alle verschijnselen van regeneratie. Vooral het autotransplantaat van konijn 8 vertoonde in dit opzicht een fraai beeld. Opmerkelijk was dat zich nog vrij veel colloid in de oudere follikels bevond, terwijl dit in den regel niet het geval is bij autotransplantaten met orgaanhonger na 3 weken (JANSEN). We moeten hierbij in aanmerking nemen, dat door resorptie van colloid uit het homoiotransplantaat, het autotransplantaat min of meer is ontlast. Toch is de functioneele prikkel wel van dien aard geweest, dat niet alleen ingroeiing van het orgaan, maar ook intensieve regeneratie in dezen korten tijd is opgetreden. De lymphocytenreactie komt hierbij niet voor. Al mogen hier en daar enkele dezer cellen worden gezien, een destrueerende rol spelen zij zeker niet. De

ophooping van lymphocyten is dus zeker een reactie, uitgelokt door vreemd weefsel en wordt niet in gunstigen zin beïnvloed door de factoren, waaronder de beschreven homoiotransplantaties zijn uitgevoerd.

Proeven. 4e reeks.

Bij drie vrouwelijke konijnen, van verschillende worpen, gelijkbloedig, allen ± 6 maanden oud, werden homoiotransplantaties uitgevoerd met en zonder orgaan-honger en wel werden de beide schildklierkwabben van konijn 12 overgeplant bij konijn 10; één kwab van 10 getransplanteerd bij 11 en één bij 12; bij 11 werd een der eigen-kwabben verwijderd, de tweede in situ gelaten, waardoor de volgende toestand ontstond:



Het resultaat dezer transplantaties werd na 35 dagen nagegaan, een tijdstip dus, waarop schildklierautotransplantaten bij konijnen een optimum van regenererende proliferatie vertoonen.

Bij konijn 10 viel, na 35 dagen bij insnijding van de huid, links van de mediaanlijn, een goed zichtbaar orgaan in het oog, waar een flink bloedvat over het buikvlies naar toe liep. Het transplantaat werd met de spieren en het peritoneum verwijderd.

Rechts van de mediaanlijn was geen klier te vinden alleen bestonden vergroeiingen tusschen de spieren en het peritoneum. Dit gebied werd weggenomen en de buikwand in 3 lagen gehecht.

Microscopisch vinden we in het linker transplantaat niets van specifiek schildklierweefsel terug. Het orgaan, dat, bij bezichtiging met het bloote oog, uitziet als een klier, bestaat geheel uit bindweefsel en wel vo

een groot gedeelte uit fibrillair bindweefsel, waarin nog vele kernen te zien zijn. Op andere plaatsen vindt men in grooten getale fibroblasten, welke nog geen fibrillen hebben gevormd, waartusschen enkele lymphocyten, die ook hier en daar tusschen de spiervezels voorkomen. Leucocyten zijn niet te zien, necrotisch weefsel evenmin, terwijl ook met de sterkste vergrooting van schildklierweefsel niets is te herkennen. Enkele kleurloze ovale holten met vage begrenzing en waarin hier en daar een paar lymphocyten, kunnen overblijfselen van follikels zijn. Bewijzen kan men dit niet.

Bij het microscopisch onderzoek van het tweede transplantaat van konijn 10 ziet men een beeld, dat veel gelijk op het voorgaande.

Ook hier vinden we fibrillair bindweefsel, maar nog meer het jonge fibroblasten-rijke weefsel, terwijl specifiek weefsel ontbreekt. Vele capillairen en bloedvaten zijn overal aanwezig en lymphocyten vinden we tusschen de fibroblasten en tusschen de aangrenzende spiervezels, terwijl leucocyten niet voorkomen. Hier en daar zien we door dunne lijntjes omgrensde kleurloze holten, welke doen denken aan vetcellen. Het volkomen ontbreken van kernen, in verband met de, in vroegere praeparaten beschreven degeneratieve vormen van follikels, maken het waarschijnlijk, dat we hier eveneens resten van follikels voor ons hebben, ook al, omdat we in hunne omgeving meer lymphocyten vinden dan in de andere deelen van het praeparaat. Necrotisch weefsel is verder nergens aanwezig.

Bij konijn 11 was *na 35 dagen* het transplantaat met het bloote oog niet terug te vinden, wel waren er verbindings opgetreden tusschen de spieren en het peritoneum ter plaatse waar het was ingeplant. Dit gebied werd met de spieren en het peritoneum verwijderd en de buikwand in 3 lagen gesloten.

Bovendien werd de helft van de schildklier, die aan den hals was achtergebleven, thans weggenomen.

Microscopisch blijkt het transplantaat in hoofdzaak veranderd in een massa fibreus bindweefsel met talrijke kernen.

Fibroblasten, capillairen en bloedvaten zijn ook in grooten getale aanwezig, terwijl we hier en daar nog een ophooping van lymphocyten vinden, zonder dat iets van schildklierweefsel is te zien. Leucocyten zijn niet aanwezig. In een aantal der gemaakte doorsneden is nabij de spieren, maar toch door een dikken bindweefsellaag daarvan gescheiden, een vrij scherp begrensde gebied aanwezig, waarin een aantal, aan follikels herinnerende, holten met zeer flauw rose gekleurden inhoud, terwijl van randcellen noch kernen iets is te zien. De holten zijn met een dikken bindweefsellaag omgeven en worden ook elk afzonderlijk door bindweefsel omgroeid. Dit samenstel van weefsel doet denken aan een necrotisch stukje schildklier. De degeneratie is overigens volkomen, de organisatie in vollen gang.

De schildklierkwab aan de hals, tegelijkertijd met het transplantaat verwijderd, vertoont microscopisch krachtige groeiverschijnselen.

Vergeleken met de normale klier vóór de operatie is de doorbloeding rijker. Het aantal der jonge follikels is toegenomen, terwijl de andere

plaatselijke vermeerdering van cellen aan den rand vertoonen. Ook papillaire uitgroeiingen in de holte der follikels worden gezien. De cellen der jonge follikels zijn hoog. Zij bevatten geen colloid, terwijl deze stof in talrijke oudere follikels wel aanwezig is.

Er heeft hier een compensatorische hypertrophie plaats gevonden.

Bij konijn 12 vonden we *na 35 dagen* bij insnijding van de huid het transplantaat gemakkelijk terug. Duidelijke, met het bloote oog zichtbare, bloedvaten waren er niet.

Microscopisch vinden we fibreus bindweefsel, fibroblasten en bloedvaten, terwijl van specifiek weefsel niets is te vinden. Lymphocyten komen slechts hier en daar voor, nergens grootere ophooping, terwijl leucocyten en necrotisch weefsel ontbreken.

Uit deze laatste proeven blijkt, dat *na 35 dagen* van homoiotransplantaten van de schildklier niets meer wordt teruggevonden.

Met het bloote oog oordeelende, gelooft men soms nog een behoorlijk orgaan voor zich te zien. Bij microscopisch onderzoek blijkt dit echter geheel uit bindweefsel te bestaan. Merkwaardig is, dat de destructie en organisatie het verst voortgeschreden zijn bij het transplantaat van konijn 12 met volkomen orgaanhonger. De beide transplantaten van konijn 10, waar eveneens volkomen orgaanhonger bestond, vertoonden nog meer fibroblastenweefsel en minder fibreus bindweefsel. Twee transplantaten, bij één ontvanger ingeplant, voorzien natuurlijk langeren tijd in de behoefte van het lichaam aan stoffen van de schildklier dan een. Worden beide organen in gelijke mate gevasculariseerd, dan zal de resorptie uit beide eveneens gelijken tred houden en minder snel plaats hebben, dan wanneer slechts een transplantaat aanwezig was. Tevens zullen de lymphocyten langzamer worden aangevoerd en de vernietiging van elk orgaan afzonderlijk iets langer duren.

Bij konijn 11 wijzen de talrijke lymphocyten erop, dat de destructie van het specifieke weefsel zoo juist is geëindigd, dat het orgaan bij afwezigheid van orgaanhonger dus langzamer te gronde is gegaan.

De beide transplantaten van konijn 10 zijn wel vol-

komen gedegenereerd, maar vertoonen nog verschillen in de organisatie. Het rechter transplantaat is minder ver georganiseerd, bevat meer lymphocyten en fibroblasten, terwijl het linker transplantaat grootendeels uit fibreus weefsel bestaat.

Wanneer we ten slotte alle proeven betreffende homoioplastische schildkliertransplantatie tezamen overzien, dan kunnen we zeggen, dat van blijvende ingroeijing met functie geen sprake is. Het te gronde gaan der transplantaten was in geen enkel geval te wijten aan infectie van de wonden. Het feit, dat multinucleaire leucocyten overal ontbreken, bewijst dit met zekerheid.

In alle gevallen, in het eene meer, in het andere minder, maar toch steeds in belangrijke mate, waren capillairen en bloedvaten in de organen gegroeid. In dit opzicht bestaat tusschen auto- en homoiotransplantaten geen verschil. Na 1 en 2 weken waren de transplantaten bij de overgrootste meerderheid der proeven met het bloote oog zeer gemakkelijk terug te vinden. Na 3 en na 5 weken gaf dit soms moeilijkheden. Geven we ons rekenschap van den uitslag van het microscopisch onderzoek, dan is het duidelijk, dat zulk een onderzoek beslist noodzakelijk is, ten einde het resultaat der overplantingen te kunnen beoordeelen.

Mededeelingen omtrent gunstige gevolgen van homoiotransplantaties van organen onder de huid, waarbij men, ter bepaling van het gevolg, alleen afging op het zichtbaar of voelbaar blijven der transplantaten hebben dus in het geheel geen waarde.

Bij het microscopisch onderzoek vinden we na één week de homoiotransplantaten grootendeels necrotisch.

Hier en daar is nog wat specifiek weefsel te herkennen, terwijl daarentegen bij autotransplantaten een of meer rijen van follikels behouden zijn, rondom een necrotisch centrum. Wel vinden we in dit stadium de typische homioireactie, die bestaat in de zeer sterke infiltratie met lymphocyten. Waar deze cellen verschijnen dringen

zij rondom, tegen en in de follikels en dooden het specifieke weefsel onherroepelijk, door belemmering in den bloedstoevoer. Phagocytose is niet aan te toonen.

Na vernieling en verdwijning van de specifieke elementen neemt het aantal lymphocyten af. Daarvoor treden geleidelijk de fibroblasten in de plaats. Een begin hiervan is reeds na 7 dagen te zien, terwijl na 14 dagen de vorming van bindweefsel in vollen gang is. We vinden niet alleen jong bindweefsel, hoofdzakelijk uit fibroblasten bestaande, maar ook reeds fibrillair bindweefsel. De lymphocytenophooping is na 14 dagen nog belangrijk, doch reeds iets minder dan na 7 dagen, ten minste als alle schildklierweefsel verdwenen is, wat niet steeds het geval was. Terwijl we in de 1e en 2e reeks van onze proeven konijnen van denzelfden worp gebruikten is van een reactie in den zin van Loeb's syngenesiotransplantaties niets gebleken. Geen langzame lymphocyten invasie, geen behoud van specifiek weefsel in de eerste twee weken, zooals LOEB dat bij na-verwante caviae beschrijft. En niet alleen de bloedverwantschap maar ook de gelijkbloedigheid heeft geen invloed ten gunste kunnen uitoefenen. Terwijl de agglutinatiereactie toch als een fijn reagens op dierlijk eiwit, zij het dan ook op zeer bepaalde eiwitten, moet gelden en het niet giftig zijn van het bloed van gever en ontvanger in dit opzicht, het biochemische verschil moet verkleinen, is het beloop der schildklierhomoiotransplantaties in deze gevallen er niet gunstig door beïnvloed.

Het resultaat na ruim 3 weken is, dat men ternauwernood iets van het transplantaat terugvindt. Hoofdzakelijk vinden we organiseerend bindweefsel met hier en daar nog vermoedelijke resten van follikels, slechts in één geval nog lymphocyten in groteren getale en enkele duidelijk herkenbare overblijfselen van follikels. Merkwaardig is het volkomen ongestoorde verloop der autotransplantaties, welke gelijktijdig werden uitgevoerd. Deze toonen een voor dit stadium volkomen normaal verloop, zijnde een centrale necrotische zone met daarom-

heen meerdere rijen behouden follikels, waarin de regeneratie in vollen gang is, terwijl de lymphocyten en de sterke bindweefselwoekering ontbreken.

Na 5 weken is van de homoiotransplantaten niets meer over dan een weinig bindweefsel, soms uitsluitend fibrillair bindweefsel, soms voor een deel ook nog fibroblastenweefsel.

Ook invloed van orgaanhonger op de homoiotransplantaten, geloof ik aan te mogen nemen. Echter in dien zin, dat orgaanhonger het sneller te gronde gaan van het transplantaat bewerkt. We zien bij de transplantaten, die na 7 dagen onderzocht zijn, achtereenvolgens bij de organen afkomstig van konijn 1, zonder orgaanhonger, konijn 2 met orgaanhonger en konijn 3 met orgaanhonger terwijl het dier 7 dagen voorafgaande aan de transplantatie schildklierloos was, de degeneratie steeds verder voortgeschreden zijn. Ook bij konijn 11 zonder orgaanhonger vinden we de organisatie minder ver gevorderd, dan bij 10 en 12 met orgaanhonger. De sterke functioneele prikkel werkt waarschijnlijk, evenals bij autotransplantaten, wel bevorderend op het ingroeien van bloedvaten en op de snelle resorptie van het aanwezige colloid. Het kon immers vastgesteld worden, dat het colloid uit de transplantaten met orgaanhonger nagenoeg totaal geresorbeerd was, wat niet alleen de behoefte aan schildklierproducten bewijst, maar ook, dat het colloid uit de vreemde klier wel degelijk wordt opgenomen. Dat dit colloid nu een specifieke physiologische werking op den ontvanger heeft is daarmede niet aangetoond. Nadeelige werking wordt er zeker niet van gezien. Klinische ervaring heeft trouwens reeds lang bewezen, dat extracten van schildklieren van dieren nuttig werkzaam zijn bij andere dieren en bij den mensch. Terwijl de levende cellen van gever en ontvanger dus biochemische verschillen bezitten, die we nog lang niet tot overeenstemming weten te brengen, zijn de voortbrengselen dier cellen niet alleen niet giftig, maar zelfs nuttig voor het vreemde organisme.

Naast de snelle resorptie van colloid, komt nu ook snelle aanvoer van lymphocyten omdat in het bijzonder bij orgaanhonger de vascularisatie zoo snel ontstaat, en wordt het orgaan in korten tijd vernietigd.

Twee homoiotransplantaten, van verschillende gevers afkomstig, vertoonen verschillende mate van degeneratie na denzelfden tijd. We hebben dat gezien bij konijn 5 en zeer duidelijk bij konijn 7. Dit pleit zooals in hoofdstuk III is uiteengezet voor een primair toxische werking van de transplantaten, welke later eventueel versterkt wordt door immuniteitsreacties.

Zoo nu en dan komt het voor, dat een homoiotransplantaat minder snelle degeneratie vertoont. Ook anderen namen dit waar. Ik kon dit vaststellen bij het na 14 dagen verwijderde transplantaat van konijn 3. Het behoud van specifiek weefsel in dit orgaan is moeilijk te verklaren, gezien de vergaande vernietiging van het na 7 dagen verwijderde transplantaat, dat van denzelfden gever afkomstig was. Zooals ik reeds opmerkte is misschien een trager ingroeien van bloedvaten hiervan de oorzaak. Dat de klier echter bezig is te gronde te gaan is duidelijk in het microscopisch praeparaat te zien.

De schildklierhomoioplastiek bij konijnen onder bijzonder gunstige omstandigheden als gelijkbloedigheid, bloedverwantschap en jonge leeftijd, blijkt niet tot een gunstig resultaat te voeren, terwijl de functioneele prikkel in den vorm van orgaanhonger zelfs de destructie bevordert. Dit laatste is in tegenspraak met de waarnemingen van LOEB en HESSELBERG, die meenen dat de functioneele prikkel tot hypertrophie leidt en daardoor de destructie zoude verlangzamen.

HOOFDSTUK V.

HOMOIOTRANSPLANTATIE VAN HUID.

Tweemaal was ik in de gelegenheid bij gelijkbloedige menschen een homoioplastische transplantatie van huid uit te voeren, Microscopisch onderzoek der transplantaten kon echter niet verricht worden.

Ten einde de histologische veranderingen in homoiotransplantaten van huid microscopisch te kunnen onderzoeken heb ik ook bij konijnen dergelijke transplantaties uitgevoerd. Daarbij kon dan tevens worden nagegaan of de typische homioireactie zooals we die bij transplantaten van schildklieren hebben gezien, ook bij overplantingen van huid optrad.

Nu dient van te voren opgemerkt te worden, dat transplantaties, zelfs autotransplantaties van huid bij dieren, zeer dikwijls mislukken. Transplantatie volgens THIERSCH is zeer moeilijk uit te voeren, zoodat men dikkere transplantaten, volgens KRAUSE moet nemen. Het herstel van de circulatie in deze transplantaten schijnt nu in vele gevallen niet zoo snel op te treden, dat degeneratie en regeneratie in evenwicht kunnen blijven.

Ook uit de uitvoerig beschreven histologische veranderingen in menschelijke autotransplantaten van huid volgens THIERSCH en KRAUSE door ENDERLEN en MARCHAND blijkt, dat in het algemeen weinig van het oorspronkelijke transplantaat blijft bestaan. Aangezien echter de regeneratie van epitheel, bindweefsel en vaten snel en intensief optreedt, wordt het transplantaat door een gelijkwaardig weefsel vervangen en niet door littekenweefsel (zie ook hoofdstuk II).

De homoiotransplantatie van huid heeft, zooals vroeger reeds is vermeld, tot heden geen succes gehad. Mijn doel was nu weer na te gaan of de bijzondere omstandigheden bij de transplantatie van schildklieren in acht genomen, op het verloop der huidtransplantaties eventueel een gunstigen invloed zouden hebben.

De huid van een konijn is taai en stevig van structuur, in sterke mate verschuifbaar t.o.v. de onderlaag, behalve aan het oor. Zij bestaat uit een epitheel laag, corium, huidspier en het subcutane bindweefsel, terwijl een panniculus adiposus niet aanwezig is. Het epitheel is een meerlagig plaveisel-epitheel, dat uit twee tot drie kernhoudende lagen van cellen bestaat, waarboven nog een hoornlaag. De germinatieve laag is niet zooals bij den mensch aangepast aan de papillen van het corium, aangezien die papillen ontbreken. Het corium bestaat uit bindweefsel, waarin de fibrillen in allerlei richtingen door elkaar loopen en waartusschen talrijke bindweefselkernen te zien zijn. Het bevat verder bloedvaten, zenuwen, haarfollikels en pigmentcellen. Talk- en smeerklieren komen nagenoeg uitsluitend voor in de huid van het oor. Op het corium volgt een laag van dwarsgestreept spierweefsel behorende tot de, overal aanwezige, huidspier. Dan volgt het subcutane weefsel, waarin slechts hier en daar kleine groepjes vetcellen zijn te zien. De huid van den rug en van de buik vertoont geen noemenswaardige verschillen, terwijl die van het oor in alle lagen veel dunner is, maar zeer vast is verbonden aan het kraakbeen. Deze laatste omstandigheid maakt de huid van het oor minder geschikt voor proeven omtrent transplantatie, ofschoon de geringe dikte ter plaatse een groot voordeel oplevert.

Ik heb bij zes konijnen homoiotransplantaties van huid uitgevoerd en bij dezelfde dieren, ter vergelijking, ook autotransplantaties. De voor onderlinge transplantatie gebruikte dieren waren behalve gelijkbloedig, ook steeds van denzelfden worp afkomstig.

Telkens werden bij twee dieren tegelijkertijd, ter weerszijden van de middellijn van den buik of de rug, twee huidlapjes volgens KRAUSE uitgesneden, ongeveer 2 cm. breed en 5 cm. lang. Een der huidlappen werd bij hetzelfde dier aan de andere zijde van de mediaanlijn weer ingenaaid, de andere huidlap bij het tweede dier ingeplant en aldus over en weer. Bij het uitsnijden der trans-

plantaten trad steeds weinig bloeding op. Waar het noodig bleek, werd deze zorgvuldig gestelpt.

Onmiddellijk na de operatie vertoonden de transplantaten een blauwachtige kleur. Bij alle dieren werd nu elken dag of om den anderen dag nauwkeurig de toestand der transplantaten nagegaan en op verschillende tijdstippen tusschen 7 en 23 dagen hier en daar een deel van een transplantaat uitgesneden voor microscopisch onderzoek.

Het beloop der verschillende transplantaties was in groote trekken gelijk, zoodat het overbodig geacht kan worden, elk afzonderlijk te behandelen. Er zal slechts een overzicht worden geschreven van de gegevens van het macroscopisch en microscopisch onderzoek in het algemeen.

Den 1en en 2en dag na de operatie was de kleur van de auto- zoowel als van de homoiotransplantaten vrij normaal. Slechts aan de randen der wonden was een een lichte hyperaemie te zien. De huidlappen bleven soepel, maar wel was reeds een sterke schrompeling merkbaar. Terwijl de oorspronkelijke afmetingen 2 bij 5 c.m. waren, maten de transplantaten na 2 dagen slechts $1\frac{1}{2}$ bij $3\frac{1}{2}$ c.m. Deze snelle schrompeling moet, voor een deel althans, toegeschreven worden aan de sterke elasticiteit van de huid in verband met de groote verschuifbaarheid van de omgevende huid. Ook het verdere beloop bij auto- en homoiotransplantaten leverde geen belangrijke verschillen op. Na 3 en 4 dagen waren sommige transplantaten duidelijk hyperaemisch t.o.v. de omgeving. Er waren echter ook gedeelten met een lichtgeel uiterlijk en een perkamentachtige consistentie, waar blijkbaar indroging van het transplantaat had plaats gehad. Na 6 en 7 dagen nam deze droge necrose snel toe. Zij geschiedde onregelmatig en wel waren bij het eene transplantaat alleen de randen ingedroogd, bij het andere juist het centrum. Toch kreeg men den indruk dat op talrijke plaatsen verbindingen tusschen de transplantaten en den bodem en de randen van de

wonden waren opgetreden. De haren vielen overal uit.

Na 9 en 10 dagen waren de meeste transplantaten volkomen droog necrotisch geworden. Een der autotransplantaten was duidelijk geïnfecteerd. De schrompeling was ver voortgeschreden, zoodat de overblijfselen van de transplantaten hoogstens $1\frac{1}{2}$ bij 2 c.M. maten.

Na 12 en 14 dagen zag men niets anders dan dikke korsten, welke hier en daar aan de randen konden worden opgelicht en waarbij bleek, dat onder de korsten een volkomen glad weefsel aanwezig was. Na 16 en 17 dagen waren de meeste korsten reeds afgevallen en vond men alleen in het centrum der vroegere transplantaten een klein rood-bruin korstje. De omgeving daarvan was, zooals gezegd, volkomen glad, voelde soepel aan, was beweegbaar t.o.v. de onderlaag doch dikker dan normale huid. Haargroei was ter plaatse volkomen afwezig. Na 22 en 23 dagen was de haargroei in de omgeving van de transplantaten, respectievelijk van het weefsel, dat de transplantaten vervangen had reeds van dien aard, dat men met moeite de bewuste plaatsen terugvond en na 30 dagen waren zij alleen daaraan te herkennen, dat de huid daar iets dikker aanvoelde.

Merkwaardig was bij deze waarnemingen het nagenoeg gelijke beloop van auto- en homoiotransplantatie. Het eenige verschil was, dat bij de autotransplantaten de korst iets sneller afviel en de daarmede samenhangende snellere vorming van het onder de korst gelegen weefsel. Ook hier bleek een voortdurende nauwkeurige waarneming noodzakelijk voor een juiste beoordeeling. Men zou na het verdwijnen van de korsten kunnen aannemen, dat de transplantaten waren ingegroeid, wanneer men niet had gezien, hoe langzamerhand de transplantaten geheel of nagenoeg geheel waren afgestorven.

Het microscopisch onderzoek moest nu nog leeren of de ontvangers verschillend hadden gereageerd op auto- en homoiotransplantaten en tevens of de transplantaten inderdaad in alle lagen waren afgestorven dan wel een of meer lagen waren behouden. Microscopisch onderzoek

werd verricht na 7, 9, 15, 17 en 23 dagen en leverde het volgende op :

Autotransplantaat van huid na 7 dagen.

Het epitheel is grootendeels verdwenen, slechts hier en daar is er nog iets van te zien, doch ten hoogste één rij van cellen. De kernen dezer cellen zijn klein maar nog goed gekleurd. Kerndeelingen worden nergens waargenomen. In het corium is van de fibrillaire bindweefselstructuur niet veel meer te zien; het is veranderd in een homogene weefselmassa, waarin ook slechts een gering aantal bindweefselkernen te zien zijn. Rondom de haarzakjes vindt men soms nog een of twee rijen epitheelcellen met duidelijke kernen, die onregelmatig gerangschikt zijn. Er zijn ook talrijke haarzakjes zonder cellen, waar men alleen kernresten in de omgeving vindt. Verder worden nog enkele bloedvaten gezien, doch geen lymphocyten en leucocyten. De spiervezels hebben hun dwarse strepen verloren en hebben slecht kleurstof opgenomen. Tusschen de vezels liggen vele overblijfselen van kernen en een vrij groot aantal lymphocyten en multinucleaire leucocyten. De subcutis vertoont nog de normale bindweefsel structuur en naast talrijke bloedvaten, een groot aantal leucocyten en een minder groot aantal lymphocyten. Op de grens van het transplantaat en den wondbodem vinden we vele bloeduitstortingen, welke zich in de subcutis van het transplantaat en in die van den ontvanger hebben uitgebreid. Ook hier zien we veel leucocyten.

Op enkele plaatsen is het transplantaat direct met de onderlaag verkleefd; er zijn daar matig veel capillairen en kleine bloedvaten te zien. Het zekere bewijs van nieuwe vaatverbindingen is trouwens alleen door vaatinjectie te leveren. Ook is hier en daar op de grens jong bindweefsel gevormd als verbinding tusschen transplantaat en bodem, terwijl ook de organisatie der bloedextravasaten in vollen gang is. Het maakt den indruk, dat in dit transplantaat de degeneratie zeer uitgebreid is en regeneratieverschijnselen alleen in de subcutis worden aangetroffen. Cellige infiltraten, welke voor het grootste deel uit multinucleaire leucocyten bestaan vinden we in hoofdzaak tusschen het corium en de spierlaag en op de grens van subcutis en wondbodem.

Homoiotransplantaat van huid na 7 dagen.

De homoiotransplantaten van de huid vertoonen na 7 dagen veel overeenkomst met de autotransplantaten van denzelfden tijdsduur. De epitheel laag is, behalve de onderste rij van cellen, verdwenen. Deze cellen bevatten nog kernen en ook vindt men hier en daar aan de oppervlakte kernresten. Van vermeerdering van cellen is geen spoor te ontdekken. Het corium bestaat uit een homogene weefselmassa met weinig kernen. Ook rondom de haarzakjes zijn de cellen en de kernen grootendeels verdwenen. Tusschen de haarzakjes vinden we in sommige praeparaten talrijke kernresten, pigment houdende cellen en enkele lympho- en leucocyten. Deze laatste twee soorten van cellen vinden we ook op de grens van corium en spierlaag, zonder dat er groote infiltraten aanwezig zijn. De spierlaag vertoont ook weer degeneratieverschijnselen als: verlies van de dwarse strepen, bleke kernen, slechte opname van kleurstof. In de subcutis is de degeneratie het minst ver voortgeschreden. Hier bestaat een veel grooter cellig infiltraat dan bij het autotransplantaat na 7 dagen, terwijl het aantal lymphocyten grooter is dan dat der leucocyten. De verkleefing van het

transplantaat en de onderlaag is over het algemeen zeer goed en men ziet bundels bindweefselfibrillen vanuit den wondbodem in het transplantaat overloopen. Veel nieuwvorming van bloedvaten is niet te zien; wel zijn er enkele bloedingen tusschen transplantaat en bodem, waarin de organisatie in vollen gang is. Men krijgt den indruk dat het geheele transplantaat genecrotiseerd is en alleen in de onderste lagen van de subcutis leven heerscht. Opvallend is hier de ophooping van veel lymphocyten, in tegenstelling met het autotransplantaat.

Autotransplantaat van huid na 9 dagen.

Dit transplantaat is geïnfecteerd, hetgeen ook macroscopisch reeds duidelijk was te zien. Het bestaat uit een onherkenbare homogene necrotische massa, waarin hier en daar nog eenige resten van spieren en bindweefsel en verder een groote verzameling multinucleaire leucocyten, welke zich nog in het weefsel van den ontvanger voortzet.

Homoiotransplantaat van huid na 9 dagen.

We vinden hier en daar nog iets van de epitheel laag behouden, soms één, soms twee lagen van platte cellen, doch het grootste deel van de epidermis is verdwenen. Het corium is in een necrotische weefsel-massa veranderd, waarin nog slechts enkele bindweefselkernen te zien zijn. Op de grens van corium en spierlaag is een vrij groot cellig infiltraat aanwezig, dat uit lymphocyten en leucocyten bestaat. De huidspier heeft ook haar normale uiterlijk verloren. De dwarse strepen en kernen der spiercellen zijn verdwenen. Alleen in de onderste spierlagen is cellig infiltraat aanwezig, waarin de lymphocyten in de meerderheid zijn. De grens tusschen transplantaat en wondbodem wordt ingenomen door infiltraat en bloeditstoringen. Hier en daar is door middel van een laagje fibrine wel verkleving opgetreden, maar men krijgt toch den indruk dat de wal van lymphocyten en leucocyten een belemmering voor het ingroeien van nieuwe bloedvaten heeft opgeleverd. Regeneratie is nergens waar te nemen.

Na 7 tot 9 dagen, het tijdstip, waarop de transplantaten met het bloote oog gezien, in een droge korst waren veranderd, vinden we bij microscopisch onderzoek nagenoeg alle lagen volkomen necrotisch en alleen bij de autotransplantaten in de subcutis eenige regeneratie. Overeenkomende met de beschrijving van ENDERLEN vinden we in de autotransplantaten talrijke multinucleaire leucocyten en ook vele, maar toch minder, lymphocyten.

Deze huidtransplantaten volgens KRAUSE zijn blijkbaar te dik om volledige regeneratie te kunnen verkrijgen, hetgeen overigens in verband met de aanwezige spierlaag ook niet verwacht kon worden. Deze laag kan, na eenmaal gedegenereerd te zijn, hoogstens door bindweefsel worden vervangen. We zagen dat alleen van de subcutis

een gedeelte behouden was gebleven, terwijl tevens op groote schaal nieuw bindweefsel werd gevormd.

Het verschil tusschen auto- en homoiotransplantaten bestond in hoofdzaak uit de grootere hoeveelheid lymphocyten, welke bij de laatsten werden aangetroffen. Deze cellen schijnen dus ook bij de homoiotransplantaten van huid een bijzonderen rol te spelen, zij het ook niet zoo opvallend als bij de transplantaten van schildklieren. Verder waren de homoiotransplantaten totaal necrotisch en was alleen op de grens van transplantaat en wondbodern eenige bindweefselwoekering merkbaar.

Het verdere beloop dezer overplantingen blijkt uit het microscopisch onderzoek na 15, 17 en 23 dagen.

Autotransplantaat van huid na 15 dagen.

Bij bezichtiging van het dier blijkt, dat de korst verdwenen is en bij microscopisch onderzoek vinden we onder de vroegere korst een meerlagig plaveisel-epithelium, met een zeer eigenaardig uiterlijk. De bovenste lagen bestaan uit platte cellen waarin nog kernen aanwezig zijn. Daarop volgen eenige lagen onregelmatig dooreenliggende cellen met groote ronde kernen, waarin vele indirecte kerndeelingen te zien zijn. Op vele plaatsen vormen deze cellen wigvormige uitloopers in het onderliggende weefsel. De onderste laag van dit epitheel vormt weer een aaneengesloten rij van cilindervormige cellen. Het geheel vertoont overeenkomst met de menschelijke epidermis in dien zin, dat het epitheel eruit ziet alsof het zich heeft aangepast aan een corpus papillare van het corium, wat we bij normale konijnen niet vinden. De overgang van deze breede epitheel laag in de normale gaat zeer geleidelijk. Het weefsel onder de epidermis bestaat geheel uit bindweefsel. Talrijke bundels fibrillen loopen in alle richtingen door elkaar en daartusschen vindt men nog vele fibroblasten. Het weefsel tusschen de uitloopers van de epidermis bestaat uit een losmazig vlechtwerk van bindweefsel, waarin zeer veel bloedvaten en capillairen. Noch van de huidspier, noch van haarzakjes is iets te zien. Men krijgt den indruk, dat het epitheel van de normale huid onder het, grootendeels tot een korst ingedroogde, transplantaat is gegroeid. Daarbij worden de onregelmatigheden van het granuleerende defect aangevuld, waardoor de eigenaardige uitloopers zijn ontstaan. Cellig infiltraat wordt in dit praeparaat niet meer gezien.

Homoiotransplantaat van huid na 15 dagen.

Bij bezichtiging van de plaats der operatie blijkt, dat nog een dunne korst aanwezig is. Deze kunnen we ook in de microscopische praeparaten terugvinden en wel als een structuurlooze weefselmassa, waarin nog eenig kleincellig infiltraat aanwezig is. Onder de korst vinden we een dicht vlechtwerk van bindweefselfibrillen, waarin weinig fibroblasten, veel lymphocyten in het oppervlakkige gedeelte, terwijl zij in het

dieper gelegen gedeelte ontbreken. Dit diepere deel bestaat uit meer losmazig bindweefsel en bevat veel fibroblasten en jonge bloedvaten.

Op den overgang van de normale huid op het transplantaat is, ten minste op één plaats, zeer duidelijk te zien dat het epitheel van de rand van het defect af, onder de korst voortgroeit. Juist op die plaats is het epitheel met lange uitloopers in de diepte gegroeid. Aan de onderzijde zien we hier ook de aaneengesloten rij cilindrische epitheelcellen, waarin vele indirecte kerndeelingen. Dan volgen talrijke onregelmatig dooreenliggende cellen met groote ronde kernen, terwijl aan de oppervlakte de cellen platter worden en weer in regelmatige rijen gerangschikt zijn. Duidelijk is te zien dat het epitheel onder de korst is vooruitgeschoven, daarbij alle onregelmatigheden van de granuleerende wondvlakte aanvullende. Van dit homoiotransplantaat is dus niets over; misschien is een deel van de subcutis van den wondbodem uit door nieuw bindweefsel vervangen. Van regeneratie van het transplantaat zelf is geen sprake.

Autotransplantaat van huid na 17 dagen.

Dit autotransplantaat vertoont veel overeenkomst met dat van 15 dagen na de transplantatie. Er is nog een kleine korst, die bestaat uit necrotisch weefsel, waarin hier en daar nog eenig bindweefsel is te zien, maar geen cellig infiltraat.

Onder de korst heeft een krachtige bindweefselwoekering plaats gehad. Fibroblasten, fibrillen, bloedvaten en capillairen zijn in grooten getale aanwezig. Het epitheel vertoont weer hetzelfde uiterlijk als bij het autotransplantaat na 15 dagen en heeft nagenoeg het geheele defect overbruggd. Cellig infiltraat is nergens te zien.

Homoiotransplantaat van huid na 17 dagen.

Ook hier is het transplantaat volkomen te gronde gegaan. In de nog aanwezige korst vinden we necrotisch weefsel, waarin nog lymphocyten en leucocyten te herkennen zijn. Onder de korst is jong bindweefsel aanwezig, waarin behalve fibroblasten en bloedvaten ook nog een aantal lymphocyten voorkomen, hetgeen we bij het autotransplantaat van denzelfden tijdsduur niet vonden.

Het epitheel groeit hier ook, van de normale huid uit, onder de korst, maar is veel minder ver gevorderd dan bij het autotransplantaat.

Autotransplantaat van huid na 23 dagen.

Hier is nog een zeer klein gedeelte van het oorspronkelijke defect met een dunne korst bedekt. In dit geval is in de korst nog een weinig cellig infiltraat te zien. De kernen zijn grootendeels sterk gedegenereerd.

Zeer fraai is hier de overgang waar te nemen van het normale, uit slechts enkele lagen bestaande epitheel, in het meerlagige epitheel, dat het defect bedekt en waarbij weer alle onregelmatigheden van het granuleerende defect worden aangevuld.

De bouw van het epitheel is dezelfde als die, welke bij de voorgaande praeparaten beschreven werd. Er zijn talrijke indirecte kerndeelingen te zien. Bijna de geheele oppervlakte van het defect is met epitheel bedekt. Onder het epitheel is weer uitsluitend bindweefsel aanwezig, waarin wel fibroblasten maar geen cellig infiltraat.

Homoiotransplantaat van huid na 23 dagen.

Dit praeparaat gelijkt veel op het autotransplantaat van denzelfden tijdsduur. De korst is nagenoeg verdwenen, het epitheel heeft bijna het geheele defect overbrugd en onder het epitheel vinden we alleen bindweefsel.

Bij het microscopisch onderzoek van de transplantaten na 15 tot 23 dagen blijkt bij de autotransplantaten een nagenoeg volledige genezing der wond, onder het grootendeels genecrotiseerde transplantaat, reeds na 15 dagen te zijn opgetreden. De, door schrompeling van de transplantaten sterk verkleinde, defecten zijn overbrugd door een epitheellaag, welke van de randen van de defecten uit onder de korst is gegroeid en waaronder hoogstens de, bij autotransplantaten partieel geregenereerde, subcutis mede komt te liggen. Dit epitheel heeft een, van het normale sterk afwijkenden vorm en er heeft, blijkens de talrijke kerndeelingsfiguren, een sterke celvermeerdering plaats.

Merkwaardig is, dat het epitheel in de diepte groeit. Hierop is ook reeds door ENDERLEN en MARCHAND en later nog door SCHÖNE de aandacht gevestigd. Zij beschouwen het als een aanvullen van de onregelmatigheden van den granuleerenden wondbodem. Gezien de boven beschreven praeparaten meen ik, dat deze verklaring de juiste is. Anderen dachten aan een pathologische epitheelwoekering als gevolg van prikkelende zalven waarmede de transplantaten bedekt waren. Uit het bovenstaande volgt dat deze meening onjuist is.

De homoiotransplantaten vertoonen eerst na 23 dagen een nagenoeg volledige epithelisatie onder de korst, terwijl op dat tijdstip ook geen lymphocyten meer aanwezig zijn. Na 15 en 17 dagen was dit nog wel het geval.

Het meest kenmerkende verschil tusschen auto- en homoiotransplantaten van huid bij konijnen is dus de sterkere infiltratie met lymphocyten bij homoiotransplantaten. Verder bestond bij autotransplantaten meer neiging tot regeneratie. Hier immers bleek, dat een gedeelte van de subcutis behouden bleef terwijl de homoio-

transplantaten totaal te gronde gingen. De typische homoio-reactie zooals we die bij homoiotransplantaten van schildklieren vonden, is bij homoiotransplantatie van huid veel minder duidelijk. Een gunstigen invloed t.g.v. van de gelijkbloedigheid en bloedverwantschap van gever en ontvanger kon niet worden vastgesteld.

Het microscopisch onderzoek heeft duidelijk aangetoond, dat de droge korsten alle lagen van de transplantaten bevatten en dat reeds na 15 dagen volkomen epithelisatie onder de korst kan voorkomen. Bij deze snelle genezing zou men geneigd zijn te denken, dat alleen de oppervlakkige lagen van de transplantaten waren generotiseerd en snelle regeneratie was opgetreden, dus de gevolgtrekking te maken, dat de transplantaties waren geslaagd. Alleen met microscopisch onderzoek kan men dergelijke verkeerde gevolgtrekkingen voorkomen.

Tweemaal werd een homoiotransplantatie van huid bij gelijkbloedige mensen uitgevoerd.

Geval I.

Patient F. K. ♀ 7 j. leed aan tuberculosis cutis onder de kin en op de rechter wang. Op de eerstgenoemde plaats had het zieke gedeelte van de huid ongeveer de grootte van een rijksdaalder, op de tweede plaats de grootte van een gulden. Het zieke weefsel werd met den scherpen lepel zorgvuldig uitgekrabd en de wonden met den thermocauter behandeld. Na 17 dagen waren de defecten in zuiver granuleerende wonden veranderd. De wond onder de kin werd autoplastisch gedekt volgens THIERSCH en de wond op de wang homoioplastisch ook volgens THIERSCH met een transplantaat afkomstig van patiënt A. B. ♂ 5 j., gelijkbloedig met patiënt F. K., doch niet bloedverwant.

Na 7 dagen had de eerste verbandwisseling plaats, waarbij zoowel auto- als homoiotransplantaat er zeer goed uitzagen, vastgegroeid waren op de onderlaag en met bloed doorstroomd werden. Bij controle na 12 en 14

dagen bleek het autotransplantaat volkomen ingegroeid en alleen nog hyperaemisch t.o.v. de omgeving te zijn. Het viel op, dat het homoiotransplantaat op dezen tijd dezelfde kleur had als de omgevende huid, doch overigens ook volkomen vastgegroeid scheen.

Na 15 dagen liepen pols en temperatuur, welke tot dien dag volkomen normaal waren gebleven, plotseling op en den 16en dag was het homoiotransplantaat voor een groot deel bruin-zwart gekleurd en voelde zeer droog aan. Na 18 dagen waren pols en temperatuur weer normaal en na 20 dagen was het homoiotransplantaat geheel zwart en volkomen los van de onderlaag. Het autotransplantaat was geheel intact gebleven.

Geval II.

Patiënt D.K. ♀ 18 j. had een leelijk litteeken, 2 bij 5 c.m. groot, in de rechter wang, als gevolg van een genezen huidtuberculose. Dit litteeken werd uitgesneden en het defect gesloten met een homoioplastisch huidtransplantaat volgens KRAUSE, afkomstig van patient P. ♀ 40 j., gelijkbloedig doch niet bloedverwant met patient D.K.

De eerste verbandwisseling had plaats na 3 dagen. Het transplantaat zat toen vast op de onderlaag, was rood van kleur en alleen aan de randen waren enkele kleine necrotische plekjes te zien. Na 9 dagen was het transplantaat hyperaemisch t.o.v. de omgevende huid en zat volkomen vast op de onderlaag. Pols en temperatuur waren normaal. Na 14 en 16 dagen kreeg men den indruk dat het transplantaat goed was ingegroeid. Na 18 dagen trad even een lichte verhooging van pols en temperatuur op, welke den volgenden dag weer verdwenen was. Tevens werd de bovenrand van het transplantaat necrotisch.

Na 24 dagen was de bovenste helft van het transplantaat zeer droog en met een korst bedekt, terwijl de onderste helft bleek was en sterk schilferde. Na 36 dagen werden de korsten verwijderd en bleek de bovenste

helft van het transplantaat geheel necrotisch, terwijl zich onder de korst een weinig troebele vloeistof had opgehoopt. De onderste helft was slechts met een dunne korst bedekt, waaronder zich een, nog niet afgestorven, deel van het transplantaat bevond, duidelijk gescheiden van de randen van het defect.

Na 45 dagen bleek dit gedeelte doorboord met granulatiweefsel, dat van onder uit in het transplantaat groeide, terwijl het defect van de randen uit tegelijkertijd werd geëpitheliseerd. Na 3 maanden was het defect in de wang gelijkmatig opgevuld met littekenweefsel, waarover een gladde laag van epitheel.

Deze beide homoiotransplantaties van huid volgens THIERSCH en KRAUSE, bij gelijkbloedige menschen zijn dus volkomen mislukt. In beide gevallen kreeg men na ongeveer twee weken den indruk, dat de homoiotransplantaten goed waren vastgegroeid en had men de patienten uit het oog verloren, dan zou, volkomen ten onrechte, van geslaagde homoiotransplantaties gesproken zijn.

In het eerste geval trad op den 16en dag een typische anaphylactische reactie op, gepaard met stijging van temperatuur en frequente pols, gevolgd door een snel optredende necrose van het homoiotransplantaat, terwijl het autotransplantaat volkomen intact bleef.

In het tweede geval trad op den 18en dag een lichte anaphylactische reactie op, gevolgd door een zeer langzame necrose. Het transplantaat ging gedeeltelijk door droge necrose te gronde, gedeeltelijk werd het van den wondbodem uit door granulaties aangetast en ten slotte van de randen van het defect uit, geëpitheliseerd.

Vroeger is besproken, dat homoiotransplantaties in het algemeen en van de huid in het bijzonder, zeer verschillend kunnen verlopen, al is het resultaat ook steeds hetzelfde. De beschreven transplantaties van huid bij menschen behooren beide tot die gevallen, welke het gunstigste beloop vertoonen, dat men van een homoi-

transplantaat van huid kan verwachten. Lexer vond dezen gang der transplantaties voornamelijk bij bloedverwante individuen. De mogelijkheid bestaat dus, dat gelijkbloedigheid van geveer en ontvanger eenzelfde invloed uitoefent als bloedverwantschap.

HOOFDSTUK VI.

GEVOLGTREKKINGEN.

I.

In de literatuur zijn geslaagde homoiotransplantaties van de schildklier en van huid, bij mensch en dier, beschreven.

II.

Blijvende ingroeiing met behoud van functie is bij homoiotransplantaten van de schildklier en van huid nimmer bewezen. De beschreven gevallen moeten dus alle als mislukt beschouwd worden.

III.

Het is gebleken, dat leeftijd, ras en bloedverwantschap factoren zijn, die het beloop van homoiotransplantaties beïnvloeden en wel zoodanig, dat jeugdige leeftijd, gelijkheid van ras en bloedverwantschap van gever en ontvanger omstandigheden zijn, die het transplantaat langzamer te g rone doen gaan.

IV.

Het mislukken van homoiotransplantaties moet worden toegeschreven aan biochemische verschillen tusschen de eiwitten van de cellen en het serum van gever en ontvanger.

V.

Het ontbreken van agglutinatie van het bloed van gever en ontvanger heeft geen gunstigen invloed op het beloop van de homoiotransplantatie van de schildklier

en van huid bij konijnen, ook niet, indien daarbij bloedverwantschap in den eersten graad tusschen gever en ontvanger bestaat.

VI.

Orgaanhonger bevordert de vernietiging van een homoiotransplantaat van de schildklier.

VII.

Orgaanhonger heeft een gunstigen invloed op het ingroeien van een autotransplantaat van de schildklier.

VIII.

Bij de vernietiging van de homoiotransplantaten van schildklieren treedt een sterke ophooping van lymphocyten op den voorgrond.

IX.

In autotransplantaten van de schildklier komen lymphocyten niet voor.

X.

De homoiotransplantaten van de schildklier worden door bindweefsel vervangen.

XI.

Bij de vernietiging van homoiotransplantaten van huid bij konijnen treedt eveneens een ophooping van lymphocyten op den voorgrond.

XII.

In autotransplantaten van huid komen ook lymphocyten voor, doch veel minder dan in homoiotransplantaten.

XIII.

Het aantrekken van de lymphocyten is het gevolg van, primair door het transplantaat, gevormde homoio-toxinen (LOEB), welke aantrekking later versterkt wordt ten gevolge van de vorming van immuunstoffen. De oorzaak van de vernietiging van het transplantaat moet dus gedeeltelijk bij het transplantaat zelve, gedeeltelijk bij den ontvanger worden gezocht.

XIV.

Gezien de slechte resultaten, die tot heden met de homoiotransplantatie, in het bijzonder van de schildklier en de huid, zijn verkregen, moet erkend worden, dat de voorwaarden waaronder zulk een transplantatie zou kunnen gelukken, nog onbekend zijn.

Overzicht der geraadpleegde Literatuur

BIRCHER, Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 98. Zur Implantation von Schilddrüsengewebe bei Kretinen.

BORCHERS. Münch. med. Wochenschrift 1919 blz. 111. Homoioplastische Epithelkörperchentranspl.

BORCHERS. Münch. med. Wochenschrift 1921 blz. 1609. Epithelkörperverpflanzung bei postoperative Tetanie.

BORST und ENDERLEN. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 99. Ueber Transplantation von Gefäßen und ganzen Organen.

BREM. Journal of the American Med. Association, 1916, N°. 67. Bloodtransfusion with special reference to group-tests.

CARRARO. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 97. Ueber Schilddrüsenverpflanzungen in verschiedene Organe.

CARREL. Arch. f. klin. Chir. Bd. 88. Réimplantation einer Niere.

CRISTIANI. Semaine médicale 1904. La greffe thyroïdienne chez l'homme.

Idem. Semaine médicale 1905. La guérison du myxoedème par la greffe thyroïdienne.

Idem. Comptes rendues de la Société de Biologie 1905. Evolution des greffes thyroïdiennes superflues.

DAVIS. Annals of surgery vol 66, blz. 89. Some problems of plastic surgery.

DÖDERLEIN und KÖNIG. Operative Gynäkologie.

VON EISELSBERG. Wiener klin. Wochenschrift 1892, N°. 5. Ueber erfolgreiche Einheilung der Katzenschilddrüse in die Bauchdecke und auftreten von Tetanie nach deren Exstirpation.

Idem. Arch. für klin. Chir. Bd. 106, blz. 1. Zur Frage der dauernder Einheilung verpflanzter Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsen.

Idem. Arch. für klin. Chir. Bd. 118, 1921. Zur Behandlung der Tetania parathyreopriva.

ENDERLEN. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 45, 1897. Histol. Untersuchungen über die Einheilung von Pfropfungen nach Thiersch und Krause.

Idem. Mitteil. aus den Grenzgeb. der Med. und Chir. 1898.

Untersuchungen über die Transplantation der Schilddrüse in die Bauchhöhle von Katzen und Hunden.

Idem. Zentralbl. für Chirurgie, 1921, N°. 51. Homoiotransplantation.

FLEISHER. Journal of medical research. vol. 39, N°. 1 (1918). Immunity and tissue transplantation. The influence of immune serum upon the reactions about transplanted tissues.

Idem., Idem., vol. 37, blz. 483.

Idem., Idem., vol. 38, blz. 191.

VAN GOOR. Over aangeboren kropgezwollen, Diss 1921, Amsterdam.

HENLE und WAGNER. Beiträge zur klin. Chir. Bd. 24, 1899. Klinische und experimentelle Beiträge zur Lehre von der Transplantation ungestielter Hautlappen.

HUNT. Papers of the Mayo-Clinic. Reaction following bloodtransfusion by the sodium citrate method.

JANSEN. Diss. Utrecht, 1911. Proeven over transplantatie der schildklier.

KEYSER. Beiträge zur klin. Chirurgie. Bd. 110, 1918. Bewertung neuerer chirurgischer Transplantationsbestrebungen.

KOCHER. Arch. für klin. Chirurgie. Bd. 87. Ueber Schilddrüsen-transplantation.

Idem., Arch. für klin. Chirurgie. Bd. 105. Ueber die Bedingungen erfolgreicher Schilddrüsentransplantationen beim Menschen.

KRAUSE. Die Anatomie des Kaninchens.

LANDOIS. Beiträge zur klin. Chirurgie. Bd. 75, 1911. Die Epitheelkörperchentransplantation in die Blutbahn.

LANDSTEINER. Wiener klin. Wochenschrift 1901, N°. 14. Ueber Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes.

LESPINASSE. Journal of the American Med. Association, 1913. Transplantation of the testicle.

LEXER. Neue Deutsche Chirurgie. Band 26a. Die freien Transplantationen.

Idem. Arch. für klin. Chirurgie. Bd. 95, 1911. Ueber freie Transplantation.

Idem. Münch. med. Wochenschrift, 1913, blz. 2059. Die praktische Verwendung der freien Transplantation.

Idem. Quatrième congrès de la société internationale de chirurgie (New-York, 1914). Die freie Transplantation.

LICHTENSTERN. Münch. med. Wochenschrift, 1916, N°. 19. Mit Erfolg ausgeführte Hodentransplantation am Menschen.

Idem. Münch. med. Wochenschrift, 1918, N°. 6. Umstimmung der Homosexualität durch Austausch der Pubertätsdrüsen.

LOEB, LEO. Journal of med. research, 1919, vol. 40, N°. 2. Studies on compensatory hypertrophie of the thyreoid gland.

Idem. Journal of med. research, 1919, vol. 40, N°. 3. Studies on compensatory hypertrophie of the thyreoid gland.

Idem. Journal of med. research, 1920, vol. 41, N°. 2. Studies on compensatory hypertrophie of the thyreoid gland.

Idem. Journal of med. research vol. 37, blz. 229. Investigations on auto- and homoioplastic transplantation of kidney tissue.

Idem. Journal of med. research, vol. 39, blz. 71, 1918. Multiple transplantations of the thyreoid and the lymphocytic reaction.

Idem. Journal of med. research, vol. 37, blz. 353, 1918. The organisation of blood clots after auto- and homoiotransplantation.

Idem. Journal of med. research vol. 39, blz. 39, 1918. Syngenesioplastic transplantation of the thyreoid in the quinea-pig.

LOEB, LEO. Journal of medical reserach vol. 41, N°, 1920. On differences in the results of various kinds of syngenesioplastic transplantation in dependence upon relationship between donor and host.

MANLEY and MARINE. Journ. of the American Med. Assoc. Vol. 67, blz. 280. The transplantation of ductless glands.

MARCHAND. Deutsche Chirurgie. Bd. 16. Der Process der Wundheilung met Einschluss der Transplantation.

MASSON. Journ. of the American Med. Assoc. Vol. 70, blz. 1581. Skin Grafting.

MOSS. Bulletin John Hopkins Hospital. Vol. 21, 1910. Studies on agglutinins and haemolysins.

Idem. Journ. of the American Med. Assoc. Vol. 68, 1917.

A simplified method for determination of aggl. groups in the selection of donors for bloodtransfusion.

OSHIMA. Arch. für klin. Chir. Bd. 103, 1914. Ueber das Schicksal des homoioplastisch transplantierten Hautlappens beim Menschen.
 PAYR. Arch. für klin. Chirurgie. Bd. 80. Transplantation von Schilddrüsengewebe in die Milz.

Idem. Arch. für klin. Chirurgie. Bd. 106. Zur Frage der Schilddrüsen-transplantation.

PERTHES. Zentralbl. für Chirurgie, 1917, blz. 426. Ist homoioplastische Hauttransplantation unter Geschwistern der Autotransplantation gleichwertig?

PEMBERTON. Surgery-Gynaecology and Obstetrics. Vol. 28, blz. 262. 1919. Bloodtransfusion.

VAN RAVENSWAAY. Nederlandsch tijdschrift voor geneeskunde, 1919, II, blz. 47. Bloedtransfusie.

REHN. Arch. für klin. Chirurgie. Bd. 112, 1919. Zu den Fragen der Transplantations-regeneration und ortseinsetzenden funktion. Metaplasie.

ROBERTSON. Medical research committee N°. IV. Memorandum on bloodtransfusion.

SALZER. Arch. für klin. Chir. Bd. 89, 1909. Zur Frage der Schilddrüsentransplantation.

SANFORD. Journal of the American Med. Association. Vol. 67, blz. 808. A modification of the Moss method of determining isoagglutination groups.

SCHEFFELAAR-KLOTS. Geneeskundig tijdschrift voor Ned. Indië, deel 60, afl. 5, 1920. Bloedtransfusie.

SCHIFF. Revue medicale de la Suisse Romande, 1884, N°. 2.

Résumé d'une série d'expériences sur les effets de l'ablation des corps thyreoides.

Idem. Revue medicale de la Suisse Romande, 1884, N°. 8.

Résumé d'une nouvelle série d'expériences sur les effets de l'ablation des corps thyreoides.

SCHÖNE. Die heteroplastische und homoioplastische Transplantation.

Idem. Beiträge zur klin. Chir. Bd. 99, 1916. Austausch normaler Gewebe zwischen blutsverwandten Individuen.

Idem. Münch. med. Wochenschrift, 1912, blz. 487. Ueber Transplantationsimmunität.

SHAWAN. The American journal of medical sciences, vol. 157, blz. 503, 1919. The principl of blood-grouping applied to skin-grafting.

STEINACH. Verjüngung durch experimentelle Neubelebung der alternden Pubertätsdrüse.

STICH and MAKKAS. Beiträge zur klin. Chir. Bd. 60, 1908. Zur Transplantation der Schilddrüse mittels Gefäßnaht.

WEDERHAKE. Münch. med. Wochenschrift, 1917, blz. 785. Die Anwendung von Bruchsäcken zur Transplantation.

AFBEELDINGEN

Verklaring bij de afbeeldingen

- Fig. 1. Homoiotransplantaat van de schildklier na 7 dagen, zonder orgaanhonger.
1e reeks, konijn 1. 50 maal vergroot.
a. follikel met colloid en randcellen.
b. lymphocyten.
c. spiervezels van den buikwand.
- Fig. 2. Hetzelfde transplantaat 250 maal vergroot.
a. follikel met colloid en randcellen.
b. follikel zonder colloid.
c. lymphocyten.
- Fig. 3. Homoiotransplantaat van de schildklier na 7 dagen, met orgaanhonger.
1e reeks, konijn 2. 50 maal vergroot.
a. follikels zonder colloid en zonder randcellen.
b. lymphocyten en fibroblasten.
c. spiervezels van den buikwand.
- Fig. 4. Hetzelfde transplantaat 250 maal vergroot.
a. follikel zonder colloid en zonder randcellen.
b. lymphocyten en bindweefsel.
- Fig. 5. Homoiotransplantaat van de schildklier na 24 dagen, met orgaanhonger.
3e reeks, konijn 7. 50 maal vergroot.
a. resten van follikels.
b. wal van lymphocyten.
- Fig. 6. Autotransplantaat van de schildklier na 24 dagen, met orgaanhonger.
3e reeks, konijn 8. 50 maal vergroot.
a. zone van normaal schildklierweefsel.
b. gedeelte van de klier, dat door bindweefsel vervangen is.
-



Fig. 1.



Fig. 2.

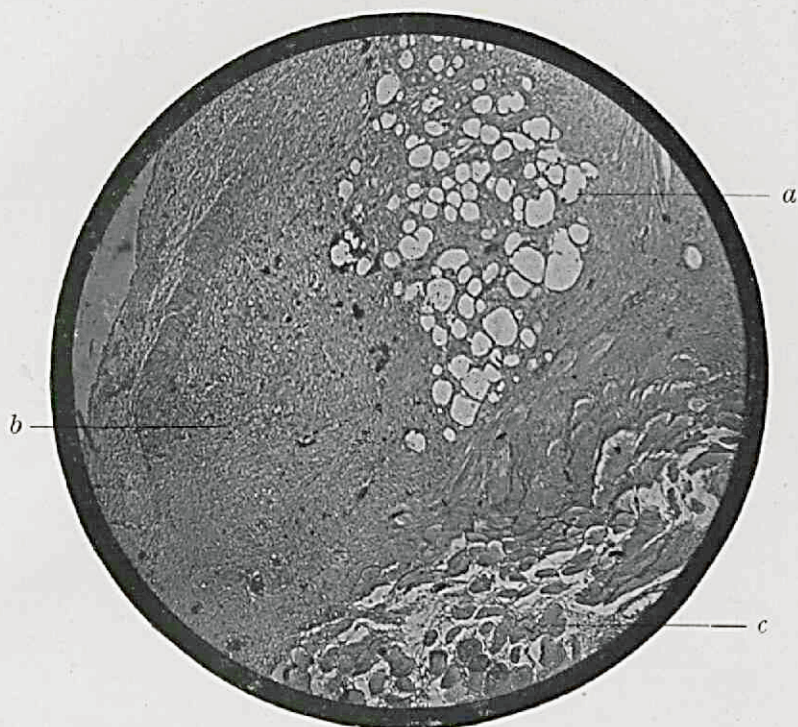


Fig. 3.



Fig. 4.



Fig. 5.

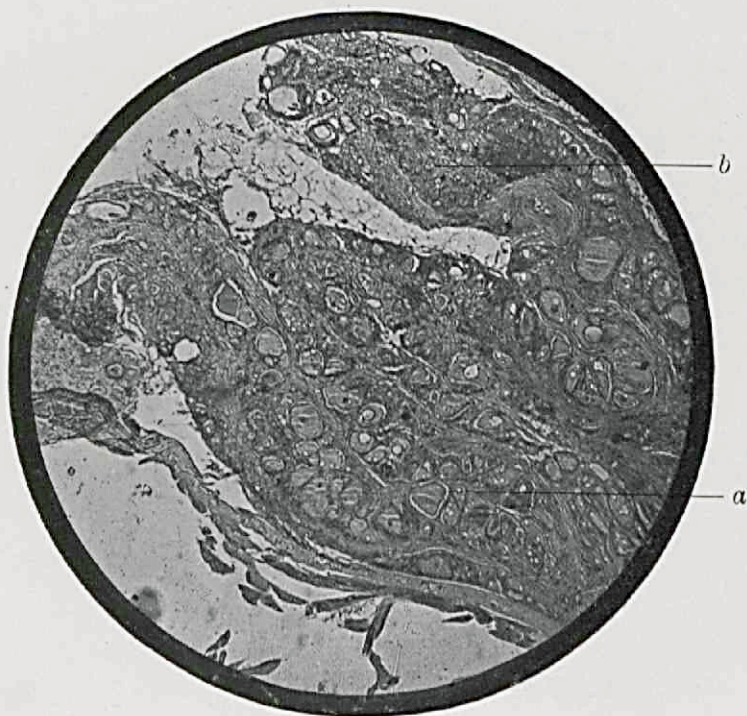


Fig. 6.

Stellingen

I

Essentieele haematurie bestaat niet.

II

Bij tuberculose van één long is de extrapleurale thoracoplastiek een goede wijze van behandeling.

III

Art. 310 B.W. luidende: „Het kind hetwelk drie honderd dagen na de ontbinding des huwelijks geboren wordt, is onwettig,” dient gewijzigd te worden.

IV

De gunstige invloed van infectie met malaria op dementia paralytica, is niet bewezen.

V

Het is niet juist steeds te trachten het leven door een operatie te verlengen.

VI

De aanwezigheid van haematine in het bloedserum is een waardevol diagnostisch gegeven bij bloedingen in de buikholte.

VII

Voor het identificeeren van den meningococcus zijn absorptie-proeven noodzakelijk.

VIII

De meening van McGuigan omtrent de werking van atropine en pilocarpine op het bloedsuikergehalte is onjuist.

De afwijking van de normale toestand

II

De afwijking van de normale toestand is afhankelijk van de omstandigheden

III

De afwijking van de normale toestand is afhankelijk van de omstandigheden

IV

De afwijking van de normale toestand is afhankelijk van de omstandigheden

V

De afwijking van de normale toestand is afhankelijk van de omstandigheden

VI

De afwijking van de normale toestand is afhankelijk van de omstandigheden

VII

De afwijking van de normale toestand is afhankelijk van de omstandigheden

VIII

De afwijking van de normale toestand is afhankelijk van de omstandigheden

