

WETENSCHAPPELIJK WERK

DER

82^{STE} ALGEMEENE VERGADERING,

gehouden op 6 en 7 Juli 1931 te Nijmegen.

A. SECTIE VOOR INWENDIGE GENEESKUNDE. 1)

*Vergadering op Dinsdag 7 Juli 1931, des morgens te 9 uur,
in het St. Canisius-Ziekenhuis te Nijmegen.*

Voorzitter: Dr. J. A. M. J. ENNEKING.

Secretaris: D. L. BARTELINK.

Dc. $\frac{26739}{146}$.

De **voorzitter** opent de vergadering met de volgende inleiding:
M. H. Het is mij een genoegen U allen welkom te heeten op het wetenschappelijk gedeelte van de 82^e Algemeene vergadering onzer Maatschappij.

Ik wil beginnen met mijn dank uit te spreken aan het Hoofdbestuur, dat het ook de leiding en verzorging der Sectievergaderingen aan leden van onzen eigen kring heeft willen opdragen, waardoor wij niet alleen in staat zijn gesteld U eenige vroolijke ontspanning buiten de vergaderzaal te bezorgen, maar ook U de noodige geestelijke spijs voor te zetten en onze afdeeling U dus het volle pond eener algemeene vergadering kan uitbetalen.

Sinds de 39^e Algemeene vergadering, die in 1888 ook in onze Keizer Karelstad werd gehouden, is het wetenschappelijk gedeelte dezer bijeenkomst in zijn tijdsduur wel eenigszins besnoeid. Als men de Handelingen van 1888 nagaat, blijkt, dat destijds onder voorzitterschap van prof. PEKELHARING elken dag enkele uren aan wetenschappelijke voordrachten zijn besteed. Doordat de ontwikkeling der Maatschappij zich in den loop der jaren voornamelijk op sociaal gebied heeft uitgebreid, is aan de sectie-vergaderingen nu een korter tijd gegeven. Het doet mij genoegen te mogen constateeren, dat het wetenschappelijk leven binnen onzen kring niet evenredig aan deze beperking is achteruitgegaan.

1) Het verslag der Sectie voor Heelkunde is niet bij het hoofdbestuur ingekomen.

Integendeel mag ik zonder eenigen bluf zeggen, dat nog gedurende de laatste jaren hierin een zekere bloei is opgemerkt. Door de totstandkoming van het nieuwe St. Canisius-Ziekenhuis en de moderniseering en uitbreiding van het Wilhelmina-Ziekenhuis heeft onze gemeente twee centra gekregen van medischen arbeid. De demonstraties, die in deze beide inrichtingen geregeld worden gehouden, mogen zich verheugen in de sympathie der leden van onzen kring, getuige hun talrijke opkomst en het geanimeerd debat, dat vaak daaraan verbonden is. Dat wij met een modern, goed geoutileerd ziekenhuis aan dezen bloei hebben mogen meewerken, heeft ons verheugd en voldoening geschonken.

Wij prijzen ons gelukkig indien wij allen elkaar kunnen helpen in het volbrengen der schoone, vaak moeilijke, maar toch eenige taak, die aan den arts is opgelegd: het genezen van den zieken mensch.

Dat wij heden onze medewerking in deze mogen uitspreken tot buiten onzen eigen kring, ja tot den omvang der geheele Maatschappij tot bevordering der geneeskunst, verheugt ons ten zeerste.

Het doet ons ook genoeg, dat een groot aantal collega's door hun aanwezigheid hier blijk geven, niet alleen voor de sociale zijde van ons vak belangstelling te hebben, maar ook als ware beoetenaren der geneeskunde hierheen zijn gekomen om hun dorst naar wetenschap te bevredigen, mogelijk iets te vernemen, wat zij ten bate hunner patiënten kunnen aanwenden en zoo nader te komen tot het voldoen aan hun eenige opgave:

„Hun zieken te helpen”.

Wanneer ik thans overga tot de opening onzer sectievergadering, wil ik U allereerst een modern onderwerp inleiden, dat de belangstelling van elken medicus, huisarts of specialist, en ook van hen, die buiten de praktijk staan, ten volle waard is.

De leer der hormonen is lang met een geheimzinnig waas omhuld geweest en was vaak een toevluchtsoord voor oncontroleerbare verklaringen van de correlatie onzer organen.

Nadat men voor de onderlinge functieregeling van bepaalde organen het bestaan van hormonen had verondersteld, kon men eerst het strikte bewijs leveren, als deze stoffen konden worden afgescheiden.

Waarschijnlijk zullen niet allen van u de proeven over geslachts-hormonen, die ook van Amerikaansche en Duitsche zijde in buitenlandsche tijdschriften zijn gepubliceerd, hebben gelezen. In ons land is hiervan vooral studie gemaakt door het pharmaco-therapeutisch laboratorium van de Universiteit van Amsterdam onder leiding van prof. LAQUEUR, aan wien het in 1928 is gelukt het vrouwelijk hormoon of menformon in zuiveren vorm af te scheiden en die ook over het mannelijk hormoon in ons Tijdschrift en in de Klinische Wochenschrift van 1930 interessante proeven heeft beschreven.

Het doet ons dan ook genoeg, dat **prof. dr. E. Laqueur te Amsterdam** bereid is gevonden ons iets over de vorderingen der wetenschap op dit gebied te vertellen en volgaarne verleen ik hem daartoe het woord.

Over Geslachtshormonen.

Het woord *hormoon* wordt buitengewoon veel gebruikt, om niet te zeggen misbruikt. Daarom is het goed vooraf overeen te komen, wat ik tijdens mijn voordracht onder dit woord zal verstaan.

Een stof, die dezen naam met recht draagt, moet de volgende 4 eigenschappen hebben:

1°. Zij moet uit organen door vrij eenvoudige chemische middelen te bereiden, d.w.z. te extraheeren zijn;

2°. Zij moet in het lichaam gebracht, zekere, nauwkeurig aan te geven, hetzij morphologische, hetzij functioneele veranderingen te weeg brengen, die ook in het normale lichaam plaats grijpen;

3°. Zij moet dit kunnen doen in kleine hoeveelheden (van milligrammen en minder), zoodat het calorisch effect bij die veranderingen geen rol speelt.

4°. Zij moet ook gedurende het leven ver van de organen, waaruit ze na den dood te extraheeren is, in de lichaamsvochten, bloed, urine enz. aan te toonen zijn.

Onder *geslachtshormonen* verstaan wij dan die stoffen, waarbij de onder 2 genoemde veranderingen zoodanig zijn, dat zij met de geslachtsfunctie of -kenmerken in morphologischen of functioneelen zin — te maken hebben. Wij spreken speciaal van *vrouwelijke* geslachtshormonen, wanneer zij met vrouwelijke eigenschappen en van *mannelijke*, wanneer zij met mannelijke eigenschappen samenhangen. Onder *geslachts-indifferente* geslachtshormonen verstaan wij ten slotte die, welke op geslachtskenmerken van beide geslachten werken.

Op het oogenblik weet men het meest van de vrouwelijke geslachtshormonen en wel in het bijzonder van het z.g. „ovariaal-bronst- en follicula-hormoon” door ons „*Mentormon*” genoemd.

Dat hierover zooveel bekend is, komt omdat men een scherpe methode bezit om het aan te toonen, waarmee dan tevens de 2de bovengenoemde voorwaarde is vervuld, d.w.z. dat het in het lichaam gebracht, bepaalde nauwkeurig aan te geven en gemakkelijk te herkennen veranderingen te weeg brengt, n.l. de z.g. *bronst* bij gecastreerde knaagdieren. De bronst is gedurende het leven van het dier te herkennen door bepaalde histologische veranderingen in de vagina, waarvan men de verschillende stadia in de z.g. uitstrijkpreparaten goed kan onderscheiden. Hierover is reeds herhaaldelijk geschreven en slechts ter Uwer herinnering laat ik U nog in projectie zien de veranderingen, die de vagina kan ondergaan.

Ik herhaal nog eens, men stelt dus vast, of men bij de toediening van de een of ander stof bij een muis of een rat, een werkzaam geslachtshormoon heeft gegeven of niet. Over een nauwkeuriger quantitatieve bepaling van de werkzame stof, over de *ijking*, wil ik hier niet verder spreken. Zij is van buitengewoon groot belang geweest, daar men slechts aan de hand van dergelijke quantitatieve bepalingen met de zuivering steeds verder kon komen, zoodat men ten slotte de zuivere stof in handen had.

De andere werkingen van het menformon kan ik U eveneens slechts vluchtig in de projectie vertoonen. Als tweede eigenschap

noem ik U *den invloed op den onontwikkelden uterus* van verschillende jonge zoogdieren, als muizen, ratten, konijnen en honden, waarbij van belang is, dat deze veranderingen ook na toediening per os optreden. Dit is voor de therapie van beteeckenis.

Een derde eigenschap van het menformon is *de invloed op de ontwikkeling der mammae*, die men zoowel bij jonge vrouwelijke dieren, als ook bij virgineeële volwassen vrouwtjes, ja zelfs bij volwassen normale (niet gecastreerde) mannetjes kan aantoonen. Het sterkst was de werking op mammae van caviae. Bij ratjes gelukte het echter tot dus verre nog niet een zóó sterke ontwikkeling der secretorische deelen te verkrijgen als bij de mannelijke cavia, waar men het tot melkafscheiding kan brengen. Evenals de normale lactatie ook eerst na den partus begint, zoo begint ook hier de melkafscheiding eerst nadat de behandeling is gestaakt.

Een vierde werking is die *op de stofwisseling*. Het is bekend, dat vrouwen in het climacterium vaak dikker worden, dat wil dus zeggen, dat de stofwisseling afneemt. Door menformon kan men een verhooging van de stofwisseling bij gecastreerde vrouwtjes, niet echter bij gecastreerde mannetjes te voorschijn roepen.

Een vijfde werking is die *op het veerenkleed van hoenders*, waarbij de hennen een typisch ander kleed dragen dan de hanen en ook dan gecastreerde hennen. Het veerenkleed van de laatste herinnert aan dat van de hanen, zoodat men reeds sinds lang tot de conclusie was gekomen, dat het veerenkleed van de hennen onder den invloed van het ovarium moet staan. Men kan dan ook aantoonen, dat de aard van het veerenkleed aan het door de ovarien geproduceerde menformon is toe te schrijven, men kan zoowel gecastreerde hennen na inspuiting met menformon het normale bruine hennenkleed verschaffen, maar ook bij van nature zwarte hanen na behandeling met menformon een bruin veerenkleed in plaats van een zwart doen optreden.

De zesde werking van menformon, de z.g. *antimasculine* kan men daaraan herkennen, dat menformon ingespoten bij onontwikkelde mannetjes, de ontwikkeling van de testes en ook van de daarvan afhankelijke secundaire geslachtskenmerken, zooals penis, prostata enz., verhindert. Maar ook bij normale *volwassen* mannelijke dieren kan men een teruggang van de testes en ook van de hiervan afhankelijke organen door menformon bewerkstelligen. (Demonstratie).

De zevende eigenschap is voor de praktijk van bijzonder belang, n.l. de *volkomen ongiftigheid* (in zooverre men dat „überhaupt“ van een stof kan zeggen) ook in grootere doses, die 100 tot 1000 maal zoo groot zijn, als die welke de genoemde biologische verschijnselen te voorschijn roepen; menformon heeft geen invloed op den *algemeen toestand* en in het bijzonder ook niet op ademhaling en circulatie. Bij het ontbreken van eenigen invloed op de circulatie is van belang, dat in den laatsten tijd bij het buikvensterkonijn een zeer acute werking op de vaten van den uterus, mesometrium en mesovarium kon worden aangetoond 1—2 uur na intraveneuze inspuiting van menformon. Op andere vaatgebieden was, zooals gezegd, geen invloed waar te nemen. (*Pompen*).

Als achtste eigenschap kan gelden een toename der *gevoeligheid tegenover extracten uit de hypophyse-achterkwab (pituitrine)*, na toediening van menformon. (*Pompen*). Dit herinnert aan de toenemende gevoeligheid voor deze stof in het tweede deel der zwangerschap, waarbij de menformon-productie zeer stijgt.

Na beschrijving van de bovengenoemde eigenschappen willen wij nagaan, of werkelijk menformon den *naam van een hormoon* verdient. Denken wij aan de in den beginne gestelde voorwaarden, dan geldt:

1°. dat menformon uit organen, zooals placenta, ovarium en speciaal uit het daarin voorkomende follikelvocht kan worden bereid;

2°. dat het zeker een heele reeks van ook normaal voorkomende werkingen kan ontvouwen, groei van uterus, mammae, bronst, etc.;

3°. dat de hiervoor benoodigde hoeveelheid zeer gering is. Het gelukte reeds met 1/10.000 mg. bij een muis bronst te verkrijgen, of anders uitgedrukt (en misschien overzichtelijker): 1 gr. van de zuivere stof is voldoende om 10 millioen gecastreerde muizen weer bronstig te maken. Misschien spreekt het volgende beeld nog meer tot U: om één muis bronstig te maken, zou het voldoende zijn, wanneer van de in het dier aanwezige 5 milliard erythrocyten 2—3 uit menformon bestonden;

4°. de voorwaarde, dat de stof ook ver van het orgaan, waaruit het buiten het lichaam te bereiden is, in het lichaam voor moet komen, n.l. in de lichaamsvochten, is ook vervuld. Men kan menformon in bloed en urine en wel vooral in groote hoeveelheden bij zwangeren aantoonen. Van belang is, zonder dat ik nu daarop verder wil ingaan, dat het ook in de *urine van mannen* wordt aangetroffen.

Over de bereiding hier slechts het volgende: het wordt uit urine van zwangere vrouwen in den laatsten tijd ook van zwangere paarden bereid. Om U een voorstelling te geven, hoe gering de hoeveelheid stof is, die als menformon voorhanden is en hoe groot de moeilijkheden van de bereiding zijn, diene het volgende: voor 5 mgr., dus in gewicht zooveel als $\pm 1/10$ druppel, zijn 4 badkuipen vol urine van zwangere vrouwen noodig. Slechts door de samenwerking van industrie en wetenschap is het eerst hier, later in Amerika en Duitschland gelukt de zuivere stof te bereiden.

Menformon is zeker niet het eenige vrouwelijke hormoon. Hoeveel vrouwelijke hormonen er zijn, is op het oogenblik moeilijk te zeggen, zeer waarschijnlijk is de aanwezigheid van zulk een hormoon (?) in het *corpus luteum*. Hiervoor spreken de volgende feiten, n.l. veranderingen in de zwangerschap, die blijkbaar niet van het te voren genoemde vrouwelijke hormoon, het menformon, afhankelijk zijn, zooals dit bij den groei van den uterus en de vorming van de mamma het geval is. Dergelijke van het menformon onafhankelijke veranderingen zijn:

1°. de vorming van een decidua;

2°. vermindering van de beweeglijkheid van den uterus;

3°. uitblijven van follikelrijping.

Nu zou het voor de hand liggen verband te zoeken tusschen deze veranderingen en de aanwezigheid van het bevruchte ei of van

den foetus. Men heeft echter kunnen aantoonen, dat ook zonder deze de bovengenoemde verschijnselen kunnen optreden, n.l. bij de z.g. schijnzwangerschap. Men kan bij een geslachtsrijp konijn de bevruchting verhinderen, wanneer vóór den coitus bij het mannetje de vasa deferentia worden onderbonden. De follikel barst dan evengoed als bij een normalen coitus en er vormt zich een corpus luteum, maar zonder zwangerschap. Toch kan zich o.a. een echte decidua ontwikkelen; verwijderd men echter het corpus luteum, dan heeft er geen vorming van decidua plaats. De beteekenis van het corpus luteum voor de zwangerschap blijkt ook uit het feit, dat bij verwijdering hiervan bij vele diersoorten abortus optreedt. Dat nu echter de werking van het corpus luteum niet door bemiddeling van het zenuwstelsel tot stand komt, maar berust op *stoffen*, die door dit orgaan worden afgescheiden, blijkt daaruit, dat bij een dier, dat niet cohabiteerde, de bovengenoemde veranderingen kunnen optreden na implantatie van stukjes van corpus luteum of door inspuiting van extracten uit dit orgaan en dat men den abortus, als gevolg van de verwijdering van het corpus luteum kan verhinderen, wanneer men corpus luteum extracten inspuit of stoffen uit de hypofyse-voorkwab (zie later), die corpora lutea doen ontstaan.

Dat men op den duur het tijdstip van de geboorte zal kunnen beïnvloeden door combinatie of achtereenvolgens gebruik van menformon, stoffen uit het corpus luteum, resp. hypofysepreparaten, acht ik zeer waarschijnlijk.

Het vraagteken bij het „hormoon” van het corpus luteum heeft betrekking op het ontbreken van de 4de naar mijn meening voor de definitie van een hormoon noodzakelijke eigenschap, n.l. de mogelijkheid het aan te toonen in de lichaamsvochten. Behalve het feit, dat wij deze stof voorloopig nog den eernaam „hormoon” moeten ontzeggen, is belangrijk, ofschoon ook nog niet doorslaggevend, dat men met de zuivering ook nog niet ver is gevorderd, ofschoon in de literatuur reeds van kristallijne stoffen is gesproken.

Mannelijke geslachtshormonen.

Onder de z.g. hormonen zijn deze eigenlijk de jongste, ofschoon zij feitelijk de oudste hadden moeten zijn. Want juist op het gebied van de mannelijke kenmerken heeft BERTHOLD, de physioloog uit Göttingen het eerst en reeds vóór 80 jaar de gedachte uitgesproken, dat de samenhang (consensus) tusschen deze en de mannelijke geslachtsklieren niet door middel van het zenuwstelsel, maar door stoffen, welke door de geslachtsklieren worden afgescheiden, tot stand komt. Men heeft echter eerst sedert 4 jaar het recht van hormonen te spreken. Ons laboratorium heeft ook reeds zeer lang naar het mannelijke hormoon gezocht, zeker niet korter dan naar het vrouwelijke. Het is ons ook gelukt, dit te vinden, maar eerst nadat buiten ons weten ter anderer plaatse hetzelfde resultaat was bereikt. Ik vermeld dit persoonlijke feit slechts daarom, omdat de oorzaak, waardoor onze proeven eerst negatief uitvielen, van zuiver quantitatieven aard was, d.w.z. dat wij van den beginne af met doelmatige methodes, met het juiste uitgangsmateriaal bij daarvoor geschikte proefdieren hebben gewerkt, maar geen over-

tuigend resultaat verkregen, omdat wij *te weinig* substantie voor onze proeven hebben gebruikt.

Bij den haan wordt, gelijk bekend is, de kam na castratie zeer klein, om deze weer te doen groeien is noodig een dosis, die 3—5 maal zoo groot is als het extract uit ongeveer 100 gram zoogdier testes of uit 1000 cM³ mannenurine, dus ongeveer een halve kilo resp. 5 L. Op zulke groote hoeveelheden waren wij niet verdacht. De Amerikanen en S. LOEWE probeerden het echter vóór ons — en hadden succes.

De fout, de quantitatieve beteekenis te onderschatten, is hier tot onze eigen schade duidelijk aan het licht getreden.

Ik laat U hier in projectie wederom zien den begunstigenden invloed van de inspuiting van zulke extracten, bijv. op den kam van een haan; verder ook op de geslachtsorganen van onontwikkelde mannelijke ratjes, evenals op de genitalien van volwassen ratten, die als gevolg van de castratie sterk in omvang waren afgenomen.

De zuivering van dit hormoon is ook tamelijk ver gevorderd. Men vindt de z.g. hanen-eenheid reeds in $8 \gamma = 0.008$ mg. Of werkelijk de stoffen, die op den kam van hanen werken, identiek zijn met die, welke de genitalien van ratten in omvang doen toenemen, weten wij nog niet met zekerheid. U ziet dus, dat wij misschien ook hier van twee mannelijke hormonen mogen spreken en niet uitgesloten is dat het bij dit aantal niet blijft.

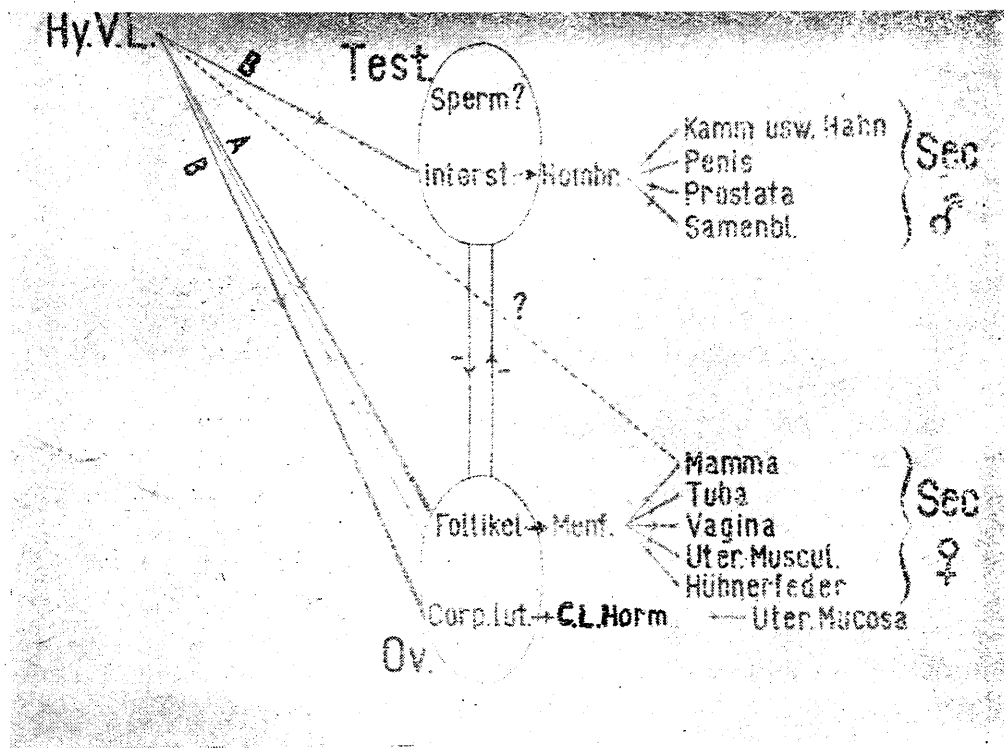
Zooveel over geslachts-specifieke, dus vrouwelijke resp. mannelijke hormonen.

Daarnaast bestaan er ook *geslachts-indifferentie hormonen*, die in den laatsten tijd veel van zich hebben doen spreken. Bekend is, dat wanneer men bij onontwikkelde, niet geslachtsrijpe vrouwelijke zoogdieren stukken van de *voorkwab van de hypophyse* implanteert, de geslachtsorganen tot volledige ontwikkeling komen: vergrooing van de ovaria, rijpen van de follikels, vorming van corpora lutea. Als gevolg hiervan ontwikkelen zich ook de secundaire geslachtskenmerken, zooals uterus en vagina, gelijk dit ook bij de normale bronst na het rijpen der follikels gebeurt. Van belang is echter, dat bij onontwikkelde muizen na inplanting van hypophyse-voorkwab slechts dan bronst optreedt (kenbaar aan het z.g. uitstrijkpreparaat), wanneer de ovarien intact zijn en dus niet na castratie. Het effect bij de secundaire geslachtskenmerken loopt dus over de ovarien „Hypophyse als Motor der Ovarien” (ZONDEK). Ook bij gecastreerde volwassen muizen is na implantatie van hypophyse-voorkwab evenmin een positief resultaat te verkrijgen, omdat geen orgaan meer aanwezig is, dat menformon produceert, welk hormoon de verandering van uterus en vagina bewerkt. In plaats van door inplanting van hypophyse-voorkwab kan men ook het rijpen van onontwikkelde ovarien bevorderen door het toedienen van extracten uit hypophyse en ook weer door bepaalde lichaamsvochten, waarin deze stoffen voorhanden zijn. Hierop berust de praktisch zeer belangrijke zwangerschapsreactie van ASCHHEIM en ZONDEK. Deze onderzoekers vonden, dat wanneer men 1—2 cM³ urine van vroeg zwangere vrouwen (reeds in den eersten maand)

bij onontwikkelde, 5—9 gr. zware muizen inspoot, de ovarien grooter werden en zich groote follikels, bloedpunten en corpora lutea vormden.

Ook bij mannelijke dieren heeft, zooals ik zeide, door extracten uit hypophyse-voorkwab een ontwikkeling van de onontwikkelde testes plaats en in samenhang hiermee ook van de secundaire geslachtskenmerken. Dit is bijzonder duidelijk bij de zaadblazen van muizen en ratten. Uit het bijgaande schema, door DE JONGH hoofdzakelijk ontworpen, kunt U zich een beeld vormen, hoe men zich de werking van de verschillende hormonen op het oogenblik voorstelt.

U ziet in het schema links boven de hypophyse-voorkwab, die met naar beneden gerichte pijlen met de ovarien en testes verbonden



zijn. Deze organen bevatten de voor ons op het oogenblik belangrijkste bestanddeelen: follikels en corpora lutea, resp. interstitieel en spermatogeen weefsel. Onder de in de hypophyse-voorkwab voorkomende en vandaar afgescheiden stoffen heeft men twee stoffen — en wel het eerst in ons laboratorium — in A- en B-factor onderscheiden, die op de gonaden hun werking uitoefenen. De A-factor zou voornamelijk aanleiding zijn tot den groei van de follikels en de productie van menformon; de B-factor zou werken op de luteïnisatie en de vorming van corpora lutea en daardoor de vorming van het corpus luteum hormoon mogelijk maken. Verder zou de B-factor op het interstitieele weefsel van de testes werken en aanleiding zijn voor de vorming van het mannelijke hormoon (door ons hombreol genoemd). Door pijlen is het verband met de

verschillende secundaire geslachtskenmerken aangegeven, welke onder invloed staan van de geslachts-specifieke hormonen, die op hun beurt weer afhankelijk zijn van stoffen uit de hypofyse-voorkwab. De ovarien en testes zijn door dubbele pijlen verbonden met een min-teeken er bij, waardoor wordt uitgedrukt, dat de geslachts-specifieke hormonen in deze organen op de gonade van het andere geslacht een tegengestelde werking uitoefenen. In dit schema ontbreekt echter een verbinding tusschen de gonaden en de secundaire geslachtskenmerken van het andere geslacht. Er is n.l. tot dusverre niet gebleken, dat vanuit de geslachts-specifieke stoffen, hierop een remmende invloed zou uitgaan, bijv. in het bijzonder van het menformon op den penis enz. Dit is in strijd met de oorspronkelijke opvatting van STEINACH. Wanneer er „überhaupt“ van een invloed sprake is, is deze eerder aanzettend dan remmend (paradoxe werking).

Wij zien ook nog een pijl, die in de richting van het ovarium naar de hypofyse-voorkwab loopt, waarmee wij willen uitdrukken, dat zeker ook het ovarium resp. de hormonen daarvan op de hypofyse werken; bijv. zijn wij er in geslaagd veranderingen van de hypofyse na castratie door menformon-injecties te verminderen.

Ten slotte zien wij nog een gestippelden pijl uitgaan van de hypofyse direct naar de secundaire geslachtskenmerken in het bijzonder naar de mamma, waardoor de mogelijkheid van een directen invloed van hypofyse-voorkwab hormoon op de mamma wordt aangeduid. Door de proeven van CORNER op gecastreerde dieren heeft deze mogelijkheid aan waarschijnlijkheid gewonnen.

U ziet in ieder geval, hoe ingewikkeld reeds nu de samenhang tusschen de verschillende organen en hormonen is en dat men niet zonder meer met „meerderen“ en „minderen“ te doen heeft; in de menschenmaatschappij kan men van subordinatie spreken, maar eigenlijk zelden in de natuur. Daar is steeds een intensieve samenwerking, een coördinatie. Dit herinnert aan het schoone beeld, dat Faust van de werkzame natuur in zijn eerste monoloog ont-wikkelt:

„Wie alles sich zum Ganzen webt,
Eins in dem andern wirkt und lebt,
Himmelskräfte auf und nieder steigen,
Und sich die goldnen Eimer reichen.“

Uit de vele problemen zou ik slechts nog enkele weinige punten naar voren willen brengen, waartusschen een zekere samenhang bestaat.

1°. Het feit van het *voorkomen* van mannelijk en vrouwelijk hormoon bij *beide* geslachten.

2°. De daarmee geuite *twijfel* aan het begrip der *specijfiteit* der *geslachtshormonen*.

3°. De *beteekenis* van de *quantiteit* en de *eikenning* hiervan voor de *therapie*.

Ad. 1. Zooals reeds werd meegedeeld, treft men in de urine van mannen ook menformon aan, zelfs, wanneer U zoo wilt, in het mannelijkste van alle organen, in den testis. Aan den anderen kant kan men mannelijk hormoon in de urine van vrouwen aantoonen, ten minste een stof, die op den kam van haren werkt. Zoo krijgt het voor ongeveer 20 jaren geuite en eenigszins opzienbarende idee van den door zelfmoord vroeg gestorven Weenschen bioloog WEINIGER weer beteekenis, dat in *elken man* en in *elke vrouw* zooveel procent mannelijks en zooveel procent vrouwelijks aanwezig is. In ieder geval is zeker, dat z.g. mannelijke stoffen bij vrouwen en vrouwelijke stoffen bij mannen voorkomen. Maar is dat eigenlijk zoo verrassend? Natura non facit saltus. Man en vrouw stammen terslotte toch van een moeder *en* van een vader en men zou met meer recht verbaasd kunnen zijn, wanneer zij op het gebied van het geslacht niets gemeenschappelijks hadden.

In ieder geval, om alle speculaties ter zijde te laten, is het *voorkomen* van beide hormonen in hetzelfde individu nog geenszins een bewijs, dat *aan beide* een *rol* toekomt. Het is een feit, dat een mannelijke cavia, die ongetwijfeld iets menformon in het lichaam heeft normaler wijze *geen* ontwikkeling van de mamma vertoont, doch dat deze slechts optreedt, wanneer abnormaal groote hoeveelheden kunstmatig worden toegediend, of dat bij den mannelijken rat, die ongetwijfeld ook een weinig menformon bezit, in gewoner toestand goed ontwikkelde testes en genitalien aanwezig zijn, terwijl toch bij toediening van relatief groote hoeveelheden menformon een anti-masculinen effect ontstaat, n.l. achteruitgang van de genitalien.

En daarmee komen wij reeds tot het 2de en 3de punt.

Menformon is in wezen een specifiek vrouwelijke stof, al komt het ook in het mannelijke individu voor, want de werkingen, die ons bekend zijn, zijn juist positieve invloeden op vrouwelijke kenmerken naast negatieve op mannelijke. Analoog geldt dit ook voor het mannelijke hormoon. Het feit, dat deze hormonen ook in bepaalde hoeveelheden voorkomen bij het andere geslacht, is niet in tegenspraak met hun specificiteit. Het begrip specificiteit heet ook slechts dan beteekenis, wanneer men werking van een bepaalde stof met een bepaalde hoeveelheid van die stof kan verkrijgen. Specifiek voor adrenaline is de bloeddrukwerking, eigenlijk slechts daarom, omdat deze met 1/1000000 gr. adrenaline te verkrijgen is. Kon adrenaline dit effect eerst met 1/1000 gr. bereiken, dan zou het dit gemeen hebben met een groote reeks stoffen en zou men nauwelijks meer van specificiteit kunnen spreken. Dat een stof specifiek is in dien zin, dat een werking slechts met één enkele stof en met geen andere tot stand komt, is nooit met zekerheid te bewijzen.

Van het woord specificiteit wordt m.i. zeer veel misbruik gemaakt en het zou goed zijn om ons er aan te wennen, nooit „van de werking van een stof” te spreken, *maar* „van de werking van die en die hoeveelheid van een stof”. In het dagelijksche leven houdt men zich daar ook vaak veel beter aan dan in de wetenschap. Van gewicht worden vele dingen eerst, wanneer zij met bepaalde

kleine of bepaalde groote hoeveelheden samenhangen. Het feit, dat goud in de zee voorkomt, heeft zeer snel aan belang verloren, toen het bleek, dat de hoeveelheid voor practische doeleinden te gering was.

Om nog eens op het eerste punt terug te komen, het is ongetwijfeld van belang, dat beide geslachtshormonen in één individu voorkomen, veel interessanter, dat deze in bepaalde, voor een deel abnormale hoeveelheden aan een individu gegeven, kenmerken van *beide* geslachten kunnen beïnvloeden of te voorschijn roepen. U ziet dit bijv. aan de afbeelding van een gecastreerden haan, waarbij een extract uit mannenurine is ingespoten; de haan heeft daardoor een mannelijken kam doch een vrouwelijk veerenkleed gekregen, dus naast elkaar mannelijke en vrouwelijke kenmerken en wel ten gevolge van een extract, waarin vrouwelijk en mannelijk hormoon naast elkaar voorkomen.

Zooals ik zeide, weten wij niet, of de in het mannelijke individu voorkomende vrouwelijke stoffen en de bij de vrouw voorkomende mannelijke stoffen normaler wijze een functie hebben. Uitgesloten is dit geenszins en bepaalde therapeutische ervaringen uit den laatsten tijd wijzen zeker in die richting. Het succes der toediening van menformon bij ziekten, die bij mannen meer voorkomen dan bij vrouwen bijv. bij de BÜRGER'sche ziekte met hare zware vaatstoornissen of bij retinitis pigmentosa, die voortschrijdende blindheid ten gevolge heeft, geeft te denken. De onderzoekers SNAPPER resp. WIBAUT, die een dergelijke behandeling voor het eerst toepasten, hebben in zekeren zin eerst achteraf in deze merkwaardige theorie een rechtvaardiging gevonden.

Hiermede zijn wij bij het voor U zoo gewichtige punt der therapie aangeland en bij het derde boven genoemde probleem: *beteekenis van de quantiteit voor een rationeele therapie*. Een therapie met nieuwe stoffen kan men eerst dan doelmatig toepassen, wanneer men bepaalde hoeveelheden van een bepaalde, zoo scherp mogelijk te karakteriseeren, stof voor elk bepaald geval kan toedienen. Eerst door de zuivere bereiding der verschillende hormonen is de mogelijkheid gegeven zuiver te doseeren. Slechts na exacte doseering is het voor U, practici, mogelijk juiste gegevens te verzamelen, d.w.z. slechts zóó kunt U bepaalde waarnemingen met elkaar vergelijken en op deze wijze met het U door den theoreticus — beter experimentator — ter beschikking gestelde preparaat een nuttig effect bereiken.

Voor den theoreticus — dit zij nog eens met allen nadruk gezegd — is het volstrekt onmogelijk zonder Uw hulp de therapeutisch werkzame dosis te leeren kennen en doelmatige voorschriften voor de toediening van een geneesmiddel te geven. Aan *onze* opdracht is voldaan, wanneer wij U een stof met een bepaalde biologische werking in handen geven. U moet uitvinden in welke gevallen, in welke hoeveelheden, in welken vorm en met welke tusschenpoozen het middel moet worden gegeven om een therapeutisch effect te bereiken. Wij kunnen U daarbij misschien helpen door ons ter beschikking te stellen voor het inzamelen van dergelijke ervaringen, waaruit dan langzamerhand een behandelingsschema

kan worden afgeleid. Vooral op het gebied van de orgaan- en hormoontherapie is de samenwerking van verschillende groepen noodzakelijk. De theoreticus kan bij den tegenwoordigen stand der laboratoria slechts met behulp van veel grootere inrichtingen het omvangrijke uitgangsmateriaal verwerken, dus slechts door ondersteuning van de industrie tot zuivere preparaten komen, terwijl de in het laboratorium verkregen resultaten op hun beurt weer slechts door nauwe samenwerking van den practiseerenden arts werkelijk tot het eigenlijke doel van al onze onderzoekingen kunnen leiden: *het genezen der zieken.*

Discussie :

J. A. M. J. Enneking (Nijmegen) vraagt of spreker bedoeld heeft te zeggen, dat in urine van man en vrouw zoowel het vrouwelijk als het mannelijk hormoon voorkomt.

Prof. Dr. E. Laqueur (Amsterdam) antwoordt daarop, dat dit inderdaad het geval is. De man scheidt 50—100 eenheden menformon, de vrouw $\frac{1}{2}$ —1 eenheid van het mannelijk hormoon per liter urine uit. Van overwegend belang voor de werkzaamheid dezer hormonen is blijkbaar de quantiteit, gelijk spreker in zijn voordracht reeds naar voren bracht. In de zwangerschap bijv. met zijn kenmerkende eigenschappen blijkt de hoeveelheid menformon aanzienlijk te zijn gestegen. Dat ook hormonen van het tegengestelde geslacht betekenis zouden kunnen hebben, wordt door spreker waarschijnlijk geacht en geïllustreerd met de gevallen van de ziekte van **BUERGER** bij mannen, door **SNAPPER** beschreven, waarbij de bepaalde verschijnselen aan gebrek aan menformon werden toegeschreven en door toediening daarvan gunstig beïnvloed.

L. L. Posthuma (Loenen a/d Vecht) heeft vernomen, dat vroeg geboren zuigelingen met succes zijn behandeld door toediening van de urine van een hoogzwangere vrouw.

Mag men dit doen en mag men urine daartoe tevoren koken?

Prof. Dr. E. Laqueur (Amsterdam) zegt dat dit op zichzelf ongevaarlijk is en dat koken het hormoon niet schaadt. Spreker wil echter in overweging geven in plaats van urine in zulke gevallen menformon toe te dienen, waardoor dan de hoeveelheid van het tot werking komende hormoon bekend is. Hij acht dit laatste van veel gewicht.

P. J. Waardenburg (Arnhem) merkt op, dat spreker nog meerdere hormonen naast menformon veronderstelt, terwijl het hem tevens getroffen heeft, dat bijv. menformon bij dieren van verschillende soort werkzaam is. Zullen die onderstelde andere hormonen ook weer specifieke werkingen hebben bij alle dieren?

Prof. Dr. E. Laqueur (Amsterdam) wijst er op, dat het vraagstuk veel gecompliceerder is en vooral veel meer eigenschappen omvat dan hij in het kader van zijn rede naar voren heeft kunnen brengen. Dat het menformon voor al deze eigenschappen verantwoordelijk zou zijn, is niet waar. Zoo kennen wij bijv. in de decidua vorming

al een werking, die niet van het menformon, maar van een stof uit het corpus luteum afhankelijk is.

O. Cahen (Dordrecht) vraagt wat spreker verbeterd zou wenschen in zijn samenwerking tusschen hem en de medici.

Prof. Dr. E. Laqueur (Amsterdam) antwoordt, dat het maar al te vaak voorkomt, dat iemand, na van hem inlichtingen te hebben gekregen over de te volgen behandeling, bijv. met menformon, de resultaten van die behandeling niet aan hem mededeelt. Doch juist die antwoorden uit de praktijk zouden voor hem van zooveel waarde zijn.

De gevallen, waarop hij zijn oordeel moet baseeren, zijn niet enkel die, welke in klinieken worden opgenomen, vanwaar gegevens gemakkelijker te verkrijgen zouden zijn.

O. Cahen (Dordrecht) vraagt ten tweede of spreker iets kan mededeelen over mogelijke werkingen van die hormonen bij gevallen van hysterie.

Prof. Dr. E. Laqueur (Amsterdam) meent, dat dit alleen te verwachten zou zijn als de hysterie op een deficiëntie van het ovarium zou berusten.

De **voorzitter** dankt daarop prof. LAQUEUR voor zijne zeer interessante voordracht en wijst er op, hoe uit de uitgebreide discussie blijkt, dat het onderwerp aller belangstelling heeft gewekt.

Hij geeft daarop het woord aan **Dr. A. Siegenbeek van Heukelom** (Nijmegen) voor het houden van zijn voordracht over:

Diabetes insipidus.

(Is in dit Tijdschrift uitvoerig gepubliceerd). (Zie Ned. tijdschrift voor geneeskunde van 19 Sept. 1931, No. 38, bladz. 4781 t/m 4794).

ERICH MEIJER leerde ons primaire polyurie en primaire polydipsie van elkaar onderscheiden door de dorstproef. VEIL verdeelde de primaire polyuriën in hypochloraemische en hyperchloraemische vormen. Het mechanisme der polyurie is nog niet geheel opgehelderd. Hierbij kunnen vier factoren een rol spelen: 1°. een verminderd concentratie-vermogen der nieren van NaCl, 2°. een vermeerderde waterdiurese, 3°. een bemoeilijking van den afvloed van NaCl van de weefsels naar het bloed, 4°. een onvermogen der weefsels om water vast te houden. Meerdere dezer factoren kunnen gelijktijdig werkzaam zijn. Het veelvuldig voorkomen van afwijkende vormen van d.i. wordt hierdoor begrijpelijk gemaakt.

De anatomische zetel der ziekte moet gezocht worden in het „Zwischen hirn-hypophysis system”, omvattend den hypothalamus en de neurohypophyse. Alle aandoeningen, die dit systeem treffen, kunnen d.i. veroorzaken.

De diureseremmende werking der pituitrine wordt besproken. Spreker kon door de endonasale snuiftherapie volgens BLUMGART en CHOAY de diurese van een lijder aan hyperchloraemischen d.i. bij voortdoring gedurende 2 jaar doen dalen van 15 L. tot 2 $\frac{1}{2}$ L. per dag. De oorzaak der ziekte was in dit geval misschien te zoeken in een encephalitis postvaccinalis.

Discussie:

O. Cahen (Dordrecht) vraagt of men het hypophyse praeparaat ook via het rectum kan laten resorbeeren.

A. Siegenbeek van Heukelom (Nijmegen) antwoordt, dat dit mogelijk is en hetzelfde resultaat geeft. Slechts heeft men iets grootere hoeveelheden noodig. Voor een patiënt is de nasale op-neming, eenige malen per dag, echter gemakkelijker dan die per rectum.

J. A. M. J. Enneking (Nijmegen) vraagt of er ook iets gebleken is van schade door de chronische behandeling met pituitrine.

A. Siegenbeek van Heukelom (Nijmegen) meent te weten dat dit zelfs na jaren niet het geval is.

De **voorzitter** bedankt dr. SIEGENBEEK VAN HEUKELOM dan hartelijk voor zijn zeer interessante voordracht en sluit omtrent 10.45 de vergadering.

H. A. J. M. Spoorenberg (Eindhoven) betuigt daarop namens het Hoofdbestuur dank aan den Voorzitter en den Secretaris der Sectie voor hun arbeid en aan de sprekers, prof. LAQUEUR en dr. SIEGENBEEK VAN HEUKELOM, voor hun zeer belangwekkende voordrachten. Op dit moment wil hij nog eens wijzen op het groote belang van den band tusschen de beoefenaren der wetenschap door het wetenschappelijke werk.

Beh. redacteur: Prof. dr. G. VAN RIJNBERK, **redacteur:** mej. dr. E. SLUITER.
Adres der redactie: van Eeghenstraat 129, Amsterdam. — Tel. No. 20150.

Nederlandsche maatschappij tot bevordering der geneeskunst:
Secretariaat: Amsterdam, Keizersgracht 327. Tel. 36808. Postgiro-nummer Amsterdam 58083.

Bureau voor waarneming en vestiging: Amsterdam, Keizersgracht 327.
Telefoon van 9—6 uur: 36808; na 7 uur en Zondags: 22140;
Postgiro-nummer Amsterdam 58083.

Secretariaat C. C.: arts A. M. HARTOG, Maarssen, Tel. No. 8.

Secretariaat H. C.: dr. H. G. HAMAKER, Utrecht, Mariahoek 4, Tel. No. 14624.

Secretariaat S. C.: arts J. C. DIEHL, Bussum, Lindenlaan 3. Tel. No. 373.

Penningmeester H. C.: dr. F. JONKERS, Tiel, St. Walburgplein D. 134.
Tel. No. 125. Postgiro-nummer: Tiel 4179.

Penningmeester Ondersteuningsfonds: dr. L. C. VAN DER MEULEN,
Haarlem, Lorentzplein 21: postgiro-nummer; Haarlem 111950.

Typ. Amsterdamsche Boek- en Steendrukkerij, v/h ELLERMAN HARMS & CO., Amst.