

Physiology. — *De beteekenis van groeihormoon en schildklierhormoon voor de groei van de ingewanden* (II). By J. H. GAARENSTROOM. (Uit het Pharmacologisch Laboratorium der Rijksuniversiteit te Leiden, Beheerend Directeur Dr. S. E. DE JONGH). (Communicated by Prof. J. VAN DER HOEVE).

(Communicated at the meeting of January 26, 1946.)

De splanchnomegalie (ingewandsgroei buiten verhouding tot die van de rest van het lichaam), welke het gevolg is van de toediening van hypophyse-extracten, wordt, zooals wij in een vroeger beschreven onderzoek ¹⁾ konden aantonen, niet veroorzaakt door het in de extracten aanwezige groeihormoon. Integendeel, na toediening van behoorlijk gezuiverd groeihormoon aan ratten van de dag der hypophysectomie af, blijven de ingewanden in groei ten achter. De toediening van schildklierpoeder geeft, ook nog na de hypophysectomie, een vergrooting van de inwendige organen (SWANN ²⁾, KRET en DE JONGH ³⁾); het was dus voor de hand liggend, het in de hypophyse-extracten aanwezige thyreotrope hormoon voor de splanchnomegalie verantwoordelijk te stellen. Verdere analyse bracht aan het licht, dat de omvang der ingewanden nauw correleert met de behoefte aan functie van deze organen. De invloed van de schildklier moet, aldus gezien, bestaan in het doen stijgen van het stofwisselingspeil, wat meer functie eischt, en ook groeihormoon moet dan tenslotte toch een indirecte werking op de ingewandsgrootte uitoefenen, daar de veroorzaakte lichaamsgroei meer eischen aan de inwendige organen gaat stellen.

Het boven vermelde achterblijven in groei van de ingewanden, als groeihormoon aan kort te voren gehypophysectomeerde ratten wordt gegeven, moet naar onze meening toegeschreven worden aan het atrophisch worden van de schildklier. De negatieve invloed hiervan uitgaande moet dan de positieve, veroorzaakt door de, door groeihormoon gestimuleerde lichaamsgroei, tegengaan.

Het leek nu van belang te onderzoeken, welke invloed groeihormoon op de groei van de ingewanden uitoefent, wanneer de beoordeeling van deze groei niet wordt vertroebeld door een, gedurende de proef, wisselend peil aan schildklierhormoon. Daartoe werd een proef gedaan met (volwassen) ratten, die 3 weken tevoren waren gehypophysectomeerd en zoodoende gelegenheid hadden gekregen hun schildklier volkomen atrophisch te doen worden *).

*) Over een klein deel van dit materiaal werd vroeger reeds bericht (BOERÉ en GAARENSTROOM ⁴⁾); dit was echter voor het nu nagestreefde doel veel te gering.

Een groep dezer dieren werd direct afgemaakt, een tweede groep gedurende 14 dagen met 20 E groeihormoon *) (vrij van thyreotroop hormoon) behandeld, terwijl bij de laatste groep slechts het oplosmiddel ingespoten werd. Bij de sectie werd het gewicht bepaald van lever, nier en m. gastrocnemius. Een indruk van het skeletgewicht werd verder verkregen door het gezamenlijke gewicht van tibia, fibula, femur, radius, ulna en humerus (nadat deze waren gedroogd) te bepalen.

In tabel I zijn de uitkomsten samengevat. *Alle gewichten zijn uitgedrukt per 100 gram lichaamsgewicht bij hypophysectomie, ten einde vergelijkbare waarden te verkrijgen.* Het lichaamsgewicht bij hypophysectomie wordt afzonderlijk opgegeven.

TABEL I.

Groep	Aantal	Gem. gew. bij hyp. ect.	Sectie na	Behandeling 3e—5e week	Gem. eindgewichten			
					van:	Per 100 gr. gew. bij hyp.	Toeneming in %	
							t.o.v. aanv. contrôles	t.o.v. eind contrôles
I aanvangs- contrôles	12	212 gr.	3 weken		lichaam	80 gr.		
					lever	2.81 „		
					nier	235 mgr.		
					m. gastrocn.	446 „		
					„skelet”	427 „		
II eind- contrôles	14	216 gr.	5 weken		lichaam	74 gr.	—8	
					lever	2.80 „	0	
					nier	237 mgr.	1	
					m. gastrocn.	409 „	—9	
					„skelet”	424 „	—1	
III groeihormoon dieren	12	210 gr.	5 weken	20 E groeihormoon per dag	lichaam	92 gr.	15	24
					lever	3.56 „	27	27
					nier	298 mgr.	27	26
					m. gastrocn.	503 „	13	24
					„skelet”	429 „	0	0

Vergelijkt men de getallen van de met groeihormoon ingespoten dieren met die van de „aanvangscontrôles”, dus eigenlijk met de „uitgangstoestand” (d.w.z. 3 weken na hypophysectomie), dan ziet men dat lichaamsgewicht zoowel als spiergewicht met ongeveer 15 % zijn toegenomen. Voor de lever en nier bedraagt deze toeneming aanzienlijk meer, n.l. 27 %. Dit laatste is opmerkelijk en zou toch weer op een afzonderlijke „ingewandsvergrootende” invloed van groeihormoon, zelfs als dit vrij is van thyreotroop hormoon, kunnen wijzen. De resultaten komen evenwel in een ander licht te staan, als ook de „eindcontrôles” in de beoordeling

*) Welwillend afgestaan door Dr. E. DINGEMANSE te Amsterdam. Droogrest 1 E = 50 γ.

worden betrokken. Bij deze dieren ziet men een achteruitgang van 8 en 9 % t.o.v. de „aanvangscontrôles”, voor zoover het lichaamsgewicht en spiergewicht betreft, het gewicht van lever en nier daalt echter in het geheel niet meer. Waarom dit laatste niet gebeurt, blijft onzeker (men zou kunnen denken aan een grootere activiteit der ingewanden, door dat na het opgebruiken der vetreserves het lichaamseiwit moet worden aangetast), doch het verklaart de geringere stijging van het spiergewicht vergeleken met het ingewandsgewicht, bij de met groeihormoon behandelde ratten. Wat de spier betreft moest het groeihormoon immers een achteruitgang tegenhouden, hetgeen bij de lever en nier niet het geval was. Betreft men de toeneming der gewichten op die gevonden bij de eindcontrôles, dan bedraagt het verschil voor lichaam en spier 24 %, voor lever en nier 27 %, dus practisch evenveel.

Kleine verschillen tusschen ingewands- en spiergroei kunnen verder nog worden veroorzaakt door de grootere eischen, die door het tot zich nemen van meer voedsel der met groeihormoon behandelde, aan de ingewanden worden gesteld.

De slotsom is, dat bij laag, niet wisselend peil aan schildklierhormoon, de gewichtstoename der ingewanden door groeihormoon correleert met die van het lichaamsgewicht en hieraan dus zeer wel ondergeschikt kan zijn.

De aandacht moet nog gevestigd worden op het in alle diergroepen nauwkeurig gelijk blijven van het skeletgewicht. Kennelijk gaat de doode botmassa, zooals reeds vroeger beschreven (BOERÉ en GAARENSTROOM) door hypophysectomie niet in gewicht achteruit, terwijl toeneming door groeihormoon eveneens onmogelijk is, omdat de epiphysairschijf zich in de eerste drie weken na de hypophysectomie heeft gesloten.

Het is wellicht van belang hier nog de aandacht te vestigen op een vraagstuk, dat ons bij de bewerking van het bovenomschreven getallenmateriaal bezig hield. Bij een proef met gehypophysectomeerde ratten sterft gedurende de proefperiode gewoonlijk een deel der dieren. Aan het einde houdt men slechts rekening met de nog levende. Wordt nu, zooals in ons geval, als contrôle tusschentijds een aantal ratten afgemaakt, dan bevinden zich hieronder dieren die niet (*A*) en dieren die wèl (*B*) het tot het einde van de proef zouden hebben uitgehouden. Voor een exacte beoordeeling zou het nu gewenscht zijn alleen met de laatste rekening te houden. Het is immers niet uitgesloten, dat tusschen groep *A* en *B* verschil bestaat; b.v. het lichaamsgewicht en dus misschien ook het orgaangewicht, ligt bij de lang levende doorgaans hooger dan bij de snel stervende. *A* en *B* uit elkaar houden is echter onmogelijk, wil men genoemde fout dus niet maken, dan is een, langs een omweg soms te berekenen correctiefactor noodzakelijk.

Deze correctiefactor was gebaseerd op het feit, dat de invloed van de genoemde omstandigheid wel te bepalen is voor het lichaamsgewicht.

Wij bepaalden eerst de achteruitgang in lichaamsgewicht van een groep

(van 55) ratten (boven 150 gram), die niet behandeld werden en 3 weken na de hypophysectomie werden afgemaakt, daarna geschiedde hetzelfde voor een groep (van 41), die na 5 weken was geseceerd. Deze gewichten waren, uitgedrukt in % van het gewicht bij hypophysectomie, resp. 83 en 79. Dezelfde getallen van 22 ratten, op welke na 5 weken sectie werd verricht en waarbij na 3 weken het gewicht was bepaald, waren 85 (na 3 weken) en 77 (na 5 weken). Corrigeert men deze laatste waarden (voor een goede vergelijking met de eerstgenoemde) door hen beide met $\frac{7}{7}$ te vermenigvuldigen, dan verkrijgt men 87 en 79. Met andere woorden het lichaamsgewicht van gehypophysectomeerde ratten, die na 5 weken nog leven, is na de 3e week slechts 13 % gedaald, terwijl dat van willekeurige hypophyseloze ratten na 3 weken met 17 % (tot 83) was verminderd. Iets dergelijks moet gelden voor het orgaangewicht; wil men dus het orgaangewicht van 3 weken tevoren gehypophysectomeerde ratten, die tot 5 weken na deze operatie blijven leven, weten, dan is, aangenomen dat het orgaangewicht na hypophysectomie parallel met het lichaamsgewicht daalt, een correctie van $\frac{8}{3}$ noodig. De daling van het orgaangewicht is meestal groter dan die van het lichaamsgewicht, althans in de eerste weken na hypophysectomie, eigenlijk is de correctie dus ingewikkelder. Men zou in ons geval behalve met $\frac{8}{3}$ nog moeten vermenigvuldigen met de breuk:

gem. achteruitgang orgaangewicht in 3 weken (in %)

gem. achteruitgang lich.gewicht in 3 weken (17 %)

en dus ook de gemiddelde daling van het orgaangewicht bij een groot aantal ratten moeten kennen.

In ons geval bleek de toepassing van genoemde correctie niet van groote invloed te zijn, weshalve deze werd achterwege gelaten. Dat deze invloed ditmaal zoo gering was, was echter naar onze meening toeval en wij achten het daarom gewenscht op dit feit kort de aandacht te vestigen.

Samenvatting:

De invloed van groeihormoon op de groei van de ingewanden bij de hypophyseloze rat, is pas zuiver te beoordeelen als variaties in de activiteit van de eveneens ingewandsgroei gevende schildklier, zijn uitgesloten. Laat men de schildklier eerst atrophisch worden dan is deze voorwaarde vervuld. Wanneer men, met doelmatige contrôleproeven, de beoordeeling zoo volledig mogelijk maakt, blijkt de ingewandsgroei door groeihormoon parallel met die van het geheele lichaam te verlopen. Het aannemen van een bijzonder aangrijpingspunt in de inwendige organen is dus niet noodig.

Summary:

The effect of growth hormone on the growth of the bowels in hypophysectomized rats can only be judged correctly when fluctuations in the

production of thyroid hormone (which also affects bowel weight) are excluded. This condition is fulfilled when some weeks after hypophysectomy the thyroid gland has become atrophic. Under these circumstances and when suitable control experiments are made, the growth of the bowels runs parallel with that of the whole body. So the assumption of a particular point of attack of growth hormone at the bowels is not necessary.

Résumé:

L'influence de l'hormone de croissance sur la croissance des viscères du rat hypophysectomisé, ne peut être jugée de façon précise que lorsque des variations dans l'activité de la glande thyroïde (celle-ci donnant également lieu à la croissance des viscères) sont exclues. Cette condition s'accomplit en laissant d'abord atrophier la glande thyroïde. Lorsque l'on rend, au moyen d'expériences de contrôle, le jugement aussi complet que possible, il paraît que la croissance des viscères provoquée par l'hormone de croissance est parallèle à celle du corps entier. Il n'est donc pas nécessaire d'admettre un point de saisissement dans les organes internes.

Zusammenfassung:

Der Einfluss des Wachstumshormons auf das Wachstum der Eingeweide (verfolgt wurden Leber und Niere hypophyseloser Ratten), ist nur dann einwandfrei zu bewerten, wenn Schwankungen in der Leistung der, gleichfalls Eingeweidewachstum hervorrufende, Schilddrüse ausgeschlossen sind. Diese Bedingung wird erfüllt, indem man die Schilddrüse vor dem Versuch atrophisch werden lässt. Wenn man darüber hinaus, mittels zweckmäßiger Kontrollversuche, die Beurteilung möglichst vervollständigt, so stellt sich heraus, dass das Eingeweidewachstum parallel mit dem Körperwachstum verläuft. Einen dortigen besonderen Angriffspunkt braucht man also nicht an zu nehmen.

LITERATUUR.

1. GAARENSTROOM, J. H., Versl. Ned. Akad. v. Wetensch., Amsterdam, **52**, 373 (1943).
2. SWANN, H. G., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **40**, 520 (1939).
3. KRET, A. en S. E. DE JONGH, Versl. Ned. Akad. v. Wetensch., Amsterdam, **53**, 78 (1944).
4. BOERÉ, J. M. en J. H. GAARENSTROOM, Versl. Ned. Akad. v. Wetensch., Amsterdam, **52**, 453 (1943).