

OND.
14

ONDERZOEKINGEN EN MEDEDELINGEN
UIT HET NEDERLANDS INSTITUUT
VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE

No. 14

**VERANDERINGEN IN ENKELE BLOEDSPIEGELS
GEDURENDE DE ZWANGERSCHAP**

door

PROF. DR. W. F. DONATH EN DRS. J. G. WIT

H. E. STENFERT KROESE N.V. - LEIDEN

2e ex.

In de serie

VERHANDELINGEN VAN HET NEDERLANDS INSTITUUT VOOR
PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE zijn de volgende delen verschenen:

I. Dr. L. BIJLMER, Aetiologie der influenza	ing. f	4.40
II. L. A. M. VAN DER SPEK, Serologische diagnostiek van kwaadaardige gezwellen	„ „	3.50
III. Prof. Dr. S. T. BOK, De gedachtengang van de statistica, 2e druk	„ „	5.—
IV. Dr. A. W. J. H. HOITINK, Vitamine C en arbeid	„ „	6.—
V. De bestrijding van de thans heersende epidemie van geslachtsziekten	„ „	3.—
VI. Dr. J. D. VERLINDE, De vergelijkende histopathologie van de niet-etterige ontstekingen van het centrale zenuwstelsel	„ „	4.—
VII. J. A. R. VAN BRUGGEN, Studies on the influenza A-epidemic of January-March 1941 at Groningen (Holland)	„ „	5.—
VIII. De geestelijke volksgezondheid	„ ; „	3.—
IX. Selectie, scholing en omscholing	uitverkocht	
X. Dr. Ir. M. G. YDO, Plezier in het werk. 2e druk;	geb. f	17.50
XI. Dr. D. HOOGENDOORN, Over de diphtherie in Nederland	„ „	7.—
XII. De betekenis van de dierziekten voor de volksgezondheid	„ „	3.—
XIII. De hygiëne van de volkshuisvesting	„ „	3.—
XIV. Dr. A. E. H. M. KAMERBEEK, Het rubellaprobleem in het licht van Nederlandse ervaringen	„ „	7.—
XV. L. M. DE SONNAVILLE, Een epidemie van mononucleosis infectiosa in de algemene practijk	„ „	7.—
XVI. Dr. A. A. BOTTER, Over de aetiologie van de strophulus infantum	„ „	5.—
XVII. Dr. P. DE BAAN, Haemagglutinatie door neurotrophe virussoorten	„ „	5.—
XVIII. Dr. W. WINSEMIUS, De psychologie van het ongevalsgebeuren	„ „	6.—
XIX. Dr. H. A. E. VAN TONGEREN, Een experimenteel onderzoek over de influenza en secundaire micrococcus bij de muis	„ „	7.50
XX. Dr. A. H. HUTTE, De invloed van moeilijk te verdragen situaties op groepsverhoudingen . . .	„ „	8.50
XXI. Dr. B. HOFMAN, Over een virusreceptorvernietigende eigenschap van speeksel en haar mogelijke betekenis voor de infectie met poliomyelitisvirus	„ „	6.50
XXII. Voeding en voedingstoestand van schoolkinderen en een groep jonge arbeiders te Leiden (1950-1951)	„ „	14.—
XXIII. Dr. P. WALLER-FETTER, Onderzoekingen over de neutralisatie- en haemagglutinatieremmingsreactie bij enige virus-infecties	„ „	6.—
XXIV. Dr. J. B. WILTERDINK, Hepatitis infectiosa. Een epidemiologische studie	„ „	6.50

OND.

14 (2)

VERANDERINGEN IN ENKELE BLOEDSPIEGELS
GEDURENDE DE ZWANGERSCHAP

BIOCHEMISCHE SEKTIE
VAN DE AFDELING GEZONDHEIDSZORG
VAN HET NEDERLANDS INSTITUUT
VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE
HOOFD: PROF. DR. J. H. DE HAAS

ONDERZOEKINGEN EN MEDEDELINGEN
UIT HET NEDERLANDS INSTITUUT
VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE

UV.
D 62
2)

No. 14

**VERANDERINGEN IN ENKELE BLOEDSPIEGELS
GEDURENDE DE ZWANGERSCHAP**

door

PROF. DR. W. F. DONATH EN DRS. J. G. WIT

1956

H. E. STENFERT KROESE N.V. - LEIDEN

*Door tussentijdse wijziging van de spelling
is alleen het experimentele gedeelte van deze
publikatie in de nieuwste spelling gezet.*

INHOUD

blz.

Volumevergroting van bloed en plasma	1
Eiwitshouwing	2
a. totaal eiwit	
b. eiwitcomponenten (elektrofosere)	
IJzermetabolisme	6
a. verdeling van ijzer in het lichaam	
b. excretie en resorbtie	
c. variatie van serum ijzer en totaal ijzerbindend vermogen bij normale zwangerschap	
d. overdracht van ijzer van moeder aan foetus	
De ijzertherapie	14
Het haemoglobine gehalte tijdens de graviditeit	16
„Anaemie” bij zwangerschap, „fysiologisch” of „pseudo”	19

EXPERIMENTEEL GEDEELTE

Opzet van het onderzoek	21
Gevolgdde bepalingsmethoden	22
Statistische indeling van het materiaal	22
Uitkomsten van het onderzoek en de statistische bewerking	24
Samenvatting	28
Summary and conclusions	29
Literatuuropgave	32

VERANDERINGEN IN BLOEDWAARDEN GEDURENDE DE ZWANGERSCHAP

Gaan we de literatuur uit de laatste jaren na, dan zijn er verschillende oorzaken te vinden, welke min of meer van invloed zijn op veranderingen in de samenstelling van het bloed, respectievelijk het serum tijdens de zwangerschap. Het voortdurende samenspel van al deze oorzaken maakt het zo moeilijk om tot een juist oordeel omtrent de betekenis van de waargenomen afwijkingen te komen en te beslissen of deze van fysiologische aard zijn, dan wel als pathologisch zouden moeten worden aangemerkt. Het kwam ons daarom gewenst voor de inzichten, die door verschillende onderzoekers op dit terrein verkregen werden, in een iets breder opgezet overzicht te memoreren, mede in verband met ons hierna volgend eigen onderzoek.

Eén van de meest opmerkelijke veranderingen, die een grote invloed uitoefent op de samenstelling van bloed en serumwaarden tijdens de zwangerschap is wel de door verschillende onderzoekers gekonstateerde verhoging van het volume van bloed en plasma.

We willen hiermede ons overzicht beginnen.

VOLUMEVERGROTING VAN BLOED EN PLASMA

Reeds in 1934 vermeldden DIECKMANN en WEGNER¹, dat de gemiddelde toename van het bloedvolume, bepaald met de kleurstofmethode, aan het eind van de zwangerschap $\pm 23\%$ bedraagt, terwijl de toename van het plasmavolume in dezelfde tijd 25% is. Acht weken post partum bedraagt de vermindering 16% zowel in bloed- als plasmavolume. Ze vinden dus ook dan nog steeds een verhoogd bloed- en plasmavolume van circa 8% .

Het bloed- en plasmavolume begint reeds te vermeerderen in het eerste trimester. Zo hebben ROSCOE en DONALDSON² door middel van de kleurstofmethode (Evans blue) 20 zwangeren vergeleken met 20 niet-zwangeren en gevonden, dat gedurende de normale zwangerschap het bloedvolume, evenals het plasmavolume, verhoogd werd. De veranderingen waren zeer variabel. Per vierkante meter lichaamsoppervlakte werd het bloedvolume gemiddeld verhoogd van 2700 tot 3200 cc gedurende het tweede trimester.

Een summier overzicht van de bloedvolume-bepaling wordt gegeven door TYSOE en LÖWENSTEIN³. Zelf vonden ze een verhoging in

het bloedvolume, voornamelijk te wijten aan een verhoging van het plasmavolume.

BERLIN c.s.⁴ bepalen het bloedvolume door middel van radioactief P³². Beginnende met de eerste zwangerschapsmaand is er een regelmatige stijging in het plasmavolume, dat een maximum bereikt in de 9e maand van circa 1200 cc boven de normaalwaarde. Een significante vermindering van ± 190 cc treedt 0-2 dagen voor de bevalling op; direct na de bevalling treedt nogmaals een daling van circa 780 cc op, terwijl 6 weken na de partus het volume nog steeds ongeveer 100 cc boven het normale is.

Het bloedvolume vertoont volgens hen in de eerste twee maanden van de zwangerschap eerst een geringe daling, doordat de vermindering van het totale rode celvolume groter is dan de toename van het plasmavolume. Daarna stijgt het bloedvolume snel met een maximum op de 9e maand van gemiddeld 1400 cc boven normaal, d.w.z. voordat de zwangerschap begon. Gedurende de laatste maand neemt het totale bloedvolume af met circa 350 cc en onmiddellijk na de bevalling nogmaals met circa 1100 cc, zodat volgens deze auteurs — in tegenstelling met hetgeen DIECKMANN en WEGNER vonden — het totale bloedvolume vrijwel direct post partum de normaalwaarde van de niet-zwangere bereikt.

Zoals LUND⁵ vond is de individuele variatie van het plasmavolume tijdens de graviditeit zeer groot. Bij een gemiddelde verhoging van 48% vindt hij een spreiding van 15-121%. De maximale toename valt tussen de 32-38ste week. In de laatste maanden der zwangerschap neemt het plasmavolume toe met gemiddeld 10% per maand met een individuele spreiding van 3-25%.

We moeten derhalve over de gehele linie wel degelijk rekening houden met deze volumevergroting gedurende de graviditeit, vooral wanneer men de bloedconstanten uitdrukt in relatieve maten, als gram %.

Dat een en ander niet uitsluitend door het verdunningseffect verandert, doch dat ook andere factoren tijdens de zwangerschapsperiode van grote invloed zijn, blijkt o.a. wel uit hetgeen te vinden is omtrent datgene, wat geschiedt bij de eiwithuishouding.

EIWITHUISHOUDING

Totaal eiwit

MACY en MACK⁶ vermelden, dat het grampercentage totaal plasma-proteïne gedurende de zwangerschap vermindert; de gemiddelde hoeveelheid is in het 3e trimester $\pm 13\%$ beneden de normale waarde. Volgens hen ligt het totaal eiwit bij de zwangeren tussen 5,45 en 7,20 gr %. Deze daling is onregelmatig.

DIECKMANN en WEGNER⁷ hebben gevonden, dat de totale hoeveelheid serumproteïne een gemiddelde toename vertoont van circa 14%

van de 26–35e week en een toename van 18% bij de bevalling. De waarden post partum zijn uitermate variabel, waarbij toch wel een vermindering tot uiting komt gedurende de eerste week post partum; daarna blijft het totaal serumproteïne vrijwel op constant niveau.

Eiwitcomponenten (electrophorese)

De verschillende proteïne-componenten gedragen zich volgens MACY en MACK⁶ als volgt: Albumine en γ -globuline gaan omlaag, α_1 en α_2 zomede het β -globuline en fibrine gaan omhoog tot de bevalling. Na de bevalling vindt over de hele linie een omkering plaats, zodat post partum de normale samenstelling weer wordt bereikt.

In het eerste trimester is de verlaging van het albumine en γ -globuline significant op basis van de plasma-concentratie, maar per 100 gr. totaal proteïne is alleen het γ -globuline significant verlaagd: omgekeerd is de stijging bij de vier andere componenten per 100 cc plasma niet significant, maar wel wanneer men dit in % dus op 100 gr. proteïne betreft. Dit wil dus zeggen, dat er een verschil in significantie kan optreden bij dezelfde component, al naar men de onderlinge verhouding van de componenten in het plasma beschouwt, dan wel als gr. %.

In het tweede trimester zijn albumine en γ -globuline significant verminderd, zowel procentueel van het totaal-proteïne, als uitgedrukt in gr. % van het plasma; de vier andere componenten zijn dan significant vermeerderd, uitgedrukt in % van het totaal-proteïne, maar niet in gr. % van het plasma.

Het laatste trimester doet significante verschillen zien met betrekking tot de niet-zwangere waarden en voor de albumine, α_2 en β -globuline worden de verschillen significant op basis van totaal-proteïne en plasma ten opzichte van het 2e trimester.

Bij de bevalling waren alle verschillen ten opzichte van de niet-zwangeren significant, maar ze vonden geen significante verschillen tussen de waarden van het derde trimester en het moment van de partus.

De eerste dag na de partus zijn er wel significante verschillen bij albumine en α_1 globuline ten opzichte van het proteïne gemiddelde bij de bevalling.

De variatie van albumine in gr. % in het plasma was van betekenis.

Op de 5e en 6e dag na de partus zouden er geen significante verschillen bestaan ten opzichte van de eerste dag na de bevalling, maar dus wel ten opzichte van de dag van de partus, vooral wat betreft albumine en α_1 globuline op basis van het totaal-proteïne in het plasma. De gemiddelde α_2 concentratie in het totaal-proteïne was significant verschillend met de waarden tijdens de bevalling. Alle componenten varieerden nog significant met de waarden van niet-zwangeren.

6–12 weken na de bevalling vermeldden de auteurs, dat slechts de

gemiddelde albumine in gr. % plasma en de gemiddelde van α_1 globuline nog significant verschilden van de gemiddelden voor nietzwangeren.

Het albumine/globuline quotiënt in plasma geeft een daling tengevolge van de verlaagde albumine en de hoger geworden globulineconcentraties gedurende de zwangerschap. Na de partus bereikt dit quotiënt weer zijn oorspronkelijke normaalwaarde.

HAMILTON en HIGGINS⁸ vinden ongeveer hetzelfde verloop van de proteïne componenten en het totaal serumproteïne, zowel bij primi- en multi-parae. Bovendien bleek bij hun onderzoekingen, dat ook bij een hoog proteïne-diët en een standaard anti-anaemische therapie bij haemoglobine, erythrocyten, leucocyten, totaal serumproteïne en de proteïne fracties toch steeds de zelfde tendensen in de zwangerschapscurven, als bij onderzoekingen van andere auteurs, optraden.

Ook deze auteurs vermelden een duidelijke daling in het verloop van het albumine/globuline quotiënt.

Volgens BLEEK en VEIT⁹ zouden de functies van de serum proteïne als volgt zijn: regeling in de colloïd-osmotische druk, het bufferend vermogen, dragers van de stofwisselingsproducten en uitgangspunten van de afweerreacties tegen bacteriële infecties. Zij vermelden, dat SIEDENTOPF, NEUWEILER, ALBERS en anderen een duidelijke vermindering tijdens de zwangerschap hebben gevonden van albumine en een verhoging van de globulinegehalten. Deze verschuiving van eiwitlichamen naar de grof disperse eiwitmoleculen (de globulinen) neemt met de duur der zwangerschap toe.

Door de albumine-vermindering verliezen de serum colloïden een groot deel van hun vermogen om water vast te houden, waardoor de neiging tot oedeemvorming in de zwangerschapsperiode groter wordt. De globuline-vermeerdering bij het einde der zwangerschap slaat voornamelijk op de α en β fractie. Deze fracties zijn bekend als dragers van fermenten en lipoiden. Ze vinden geen verhoging in de γ fractie. Gemiddeld vinden ze bij gezonde niet-zwangere vrouwen een albumine fractie van $59 \pm 3\%$, α globuline $7.5 \pm 1\frac{1}{2}\%$, β globuline $13.5 \pm 2\%$ en γ globuline $20.0 \pm 2,0\%$. Voor de gemiddelde waarden bij zwangeren tijdens de 2e tot de 4e maand beschrijven ze: albumine $52.5 \pm 3\%$, α globuline $10.5 \pm 1\frac{1}{2}\%$, β globuline $16.0 \pm 2\%$ en γ globuline $21.0 \pm 3\%$, terwijl in de 10e maand deze grootheden als volgt waren: albumine $44.5 \pm 3\%$, α globuline $15.0 \pm 3\%$, β globuline $19.5 \pm 2\frac{1}{2}\%$ en γ globuline $21.0 \pm 3\%$. Deze waarden werden verkregen bij 15 vrouwen en werden bepaald met de micro-electrophorese volgens *Antweiler*.

Aan de hand van het onderzoek van het serum van een aantal moeders en te vroeg geboren kinderen komen GLEISS en RÖTTGER¹⁰ tot een mogelijke verklaring voor de daling van het albumine in het moederlijk serum en de stijging van de globuline fractie. Zij grijpen terug naar het onderzoek van SCHUCK¹¹, die meent aangetoond te

hebben, dat de placenta ook voor hogere eiwitbouwstenen dan de aminozuren doorlaatbaar is. Vonden ze bij foeten van circa 880 gram een albumine gehalte van 81%, dan was het albumine gehalte van de moeder $\pm 55\%$. Bij foeten van circa 2200 gram bedroeg het albumine-gehalte in het serum $\pm 70\%$, terwijl dat van de moeder $\pm 50\%$ bedroeg. Een te vroeg geboren kind van 3000 gr had een albumine gehalte van 60%, de moeder circa 49%. Bij de globulinen zien zij vooral bij β en γ , dus grover disperse eiwitlichamen dan het albumine, een stijgende tendens bij het foetus, terwijl dit bij de moeder constant bleef of zwak daalde. Het heeft de schijn, dat naarmate de foetus rijper wordt, het gehalte aan grof-disperse proteïne in zijn bloeds serum vermeerderd, terwijl het albumine-gehalte lager wordt. Zij veronderstellen daardoor, dat tijdens de zwangerschap de fijn-disperse albumine deeltjes aan het moederlijk serum onttrokken worden en het foetus bij rijper worden het vermogen verkrijgt om de grof-disperse globuline fracties zelf te synthetiseren. Op de globulineproductie van de moeder wordt dus geen zware druk gezet, gezien de niet doorlaatbaarheid van de placenta voor de grof-disperse deeltjes uit het serum.*

Ook zien ze bij een geringe daling van het moederlijke totaal-eiwit en een sterke stijging in de loop van de zwangerschap van het totaal-eiwit in het foetale bloed een aanwijzing, dat op de proteïne reserve van de moeder een grote wissel getrokken wordt. Ze vonden bij een foetus van 800 gram in het serum een totaal eiwit gehalte van 2 gr. %, terwijl bij een vroeggeboorte van 2200 gram het totaal-eiwit 5 gr. % bedroeg. Het moederlijk totaal-eiwit lag in het eerste geval tussen 6.5-7 gr. %, in het tweede geval bij circa 6.5 gr. %.

Wanneer we eerder gezien hebben, dat ondanks de toename van het totaal-eiwit in absolute zin, door de vergroting van het plasmavolume toch in gramprocenten het totaal-eiwit achteruitgaat, kan deze achteruitgang mede verklaard worden door het verlies van albumine door „diffusie” via de placenta naar het foetus. Een lichte stijging van het totaal proteïne aan het einde der zwangerschap kan mede verklaard worden door de verminderde eisen van het foetus door relatief geringere groei in het laatste trimester. Want zo vermelden GLEISS en RÖTTGER¹¹, dat de massatoename in het eerste kwartaal in de foetale periode circa 50000% van zijn lengte en bijna 10.8% van zijn gewicht bedraagt, terwijl dit aan het einde van het 2e kwartaal ongeveer 280% respectievelijk 490% en aan het eind van de zwangerschap nog 30% respectievelijk 40% bedraagt. Dit moet dan beschouwd worden in combinatie met het geheel ophouden van de plasmavolume - vergroting, of zelfs het eventueel optreden van plasmavolume - vermindering in het 4e trimester der zwangerschap.

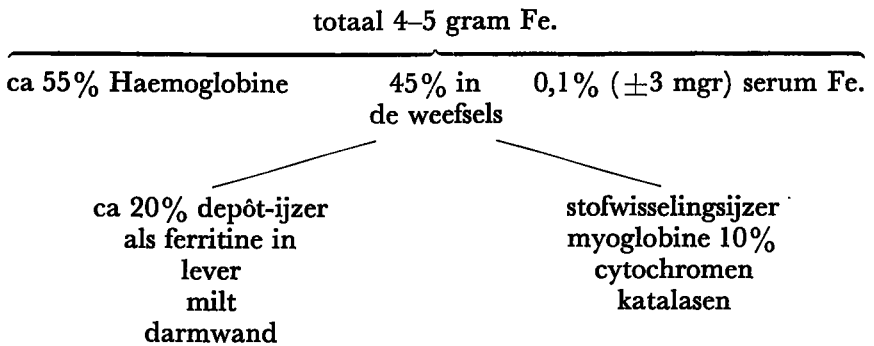
* Bij het corrigeren van de drukproeven ontvingen we de dissertatie van A. Bronsema (Groningen 1956), waarin de betekenis van de veranderingen in het eiwitpektrum tijdens de zwangerschap besproken wordt.

Hun hypothese wordt verder nog gesteund door het feit, dat het γ -globuline nog het langst in de 3e foetaalperiode doorgaat met stijgen. Het kinderlijk organisme zou pas na het verkrijgen van de overige eiwitfuncties in staat zijn de gedifferentieerde γ -globulinen te vormen en te blijven produceren.

IJZERMETABOLISME

Juist in verband met een zich veranderende ijzerstofwisseling gedurende de graviditeit, is het van belang een dieper inzicht te verkrijgen in de klinisch chemische aspecten. We dienen dit des te meer te krijgen, omdat eventuele zwangerschapsanaemie en ijzertherapie hiermede onverbrekkelijk verbonden zijn. Van hetgeen in de laatste jaren hieromtrent bekend is geworden, ontlenen wij ten dele vooral aan het overzichtelijke referaat van VINK¹² de onderstaande beschouwingen:

Verdeling van Fe in het lichaam



Excretie en resorbtie

Het gemiddelde dagelijkse Fe-verlies bij de mens is voor de man circa 1 mg. en de vrouw circa 2 mg. Onder normale omstandigheden schijnt het grootste gedeelte van het toch al zeer geringe Fe-verlies te wijten aan de vervanging van de epitheelcellen van de *darmwand*. Parenterale toediening van radioactief Fe bleek geen excretie via de nieren te veroorzaken volgens COPP en GREENBERG, tenzij men met grote doses werkte; maar ook dan nog een zeer geringe fractie gedurende de eerste uren om vervolgens af te vallen tot circa nul. Dit is des te treffender, omdat circa 1 gram Fe als serumijzer dagelijks de nieren passeert. Uit het feit van een zeer gering Fe-verlies moet ook dan volgen, dat de ijzer resorbtie normaliter gering zal zijn. Het is aangetoond door HAHN c.s., dat onder physiologische omstandigheden slechts zéér geringe hoeveelheden Fe worden geresorbeerd.

Binnen het organisme vertoont het element ijzer zijn eigen biologische circulatie dynamiek: — de dagelijkse bloedafbraak geeft per dag ± 25 mg Fe (equivalent aan 7.5 gr Hb) vrij, welke hoeveelheid

evenwel door het organisme zoveel mogelijk binnen het lichaam wordt gehouden — in tegenstelling met de practisch quantitative verwijdering van de porphyrine kern in de vorm van bilirubine. De lever en de milt fungeren als opslagplaatsen, tevens als distributiecentra van het ijzer. Het serumijzer moet dan als het typische transportijzer worden aangemerkt.

Het bovengenoemde continu doorgaande Fe-verlies moet evenwel door een even regelmatige ijzertoevoer worden gecompenseerd wil de balans in evenwicht blijven. Van buitenaf aangevoerd via het voedsel, vindt de resorbtie voornamelijk plaats, juist voorbij de pylorus in het duodenum. Als factoren die deze resorbtie stimuleren, kunnen worden genoemd: pH (zoutzuur v. d. maag), Cu, fermenten en uit dierproeven bleek tevens, dat de darmflora hierop van invloed kan zijn. Het Fe^{+++} ion wordt in de mucosacellen van de darmwand door het eiwit „apoferritine” gebonden, waarbij het „ferritine” ontstaat, dat ca 23% Fe kan bevatten.

Het apoferritine/ferritine evenwicht vormt nu het regulerende mechanisme voor de ijzerresorbtie het z.g. „mucosal block”. Bij een te overvloedige aanvoer en een ten achter blijvende afvoer van de ijzerionen via de bloedstroom, kan een met Fe verzadigd ferritine het organisme behoeden voor intoxicaties (haemochromatose).

GRANICK¹³ geeft in zijn overzicht een nadere beschouwing van de absorptie bij grotere dosis ijzer, zoals deze gewoonlijk bij Fe therapie bij anaemieën wordt toegepast en hij veronderstelt, dat in dergelijke gevallen een uitgebreider gedeelte in de darm gaat meewerken aan de ijzeropname. Bij een eerste dosering kan de opname nog vrij hoog liggen, omdat dan bij het nieuwe gedeelte van de darm de mucosacellen beginnen deel te nemen aan de Fe resorbtie. Het is de vraag of deze aanvankelijk grotere opname gehandhaafd blijft, omdat ook in het nieuwe gedeelte een „mucosal bloc” zich instelt en de resorbtie doet verminderen. (Zie schema's op pagina 11)

In dierproeven is gebleken, dat ijzertoediening een vermeerderde hoeveelheid apoferritine doet ontstaan, dat op zijn beurt weer in verband staat met het „mucosal block”. Dit verklaart, dat zelfs onder conditie van anaemie bij hoge Fe dosis, circa 300 mg, toch nog slechts 15 mg d.i. \pm 5% wordt opgenomen.

Het ijzer bevattende ferritine kan dit ijzer overdragen aan het in het bloed circulerende eiwit „transferrine” of „siderophiline”, waardoor dus een Fe-transport ontstaat. Het transferrine wordt voor 3% gevonden in de β_1 fractie van de serum-eiwitten en bezit de capaciteit 2 ijzerionen per molecule te binden. In normale gevallen is het transferrine voor circa 1/3 verzadigd met ijzer.

In het algemeen kan men zeggen, dat er verhoging van het serumijzer optreedt als de destructie van de erythrocyten groter is dan de aanmaak van deze cellen; ten tweede kan een verhoging optreden

door aantasting van het depôt, zoals b.v. hoogst vermoedelijk het geval is bij hepatitis en als derde oorzaak treedt verhoging op bij toediening van ijzerpreparaten, hetzij oraal of intraveneus. Een afname van de serumijzer spiegel treedt op wanneer ten eerste de synthese van Hb groter is dan de destructie en ten tweede als het verbruik van ijzer is toegenomen, zoals in de laatste helft van de zwangerschap.

Zou men min of meer kunnen spreken van een stationair ijzermetabolisme bij de klinisch gezonde niet-zwangere vrouw, dit is niet meer het geval tijdens de zwangerschap en het is belangrijk na te gaan hoe het verloop van de Fe-resorbtie is, tot uiting komend in een tijdelijke verhoging van het serum-ijzer na toediening van Fe-preparaten. Bij de niet-zwangere ziet men onafhankelijk van de aard der toediening n.l. intraveneus of oraal gedurende de eerste twee uur het serum-ijzer sterk stijgen om dan de twee volgende uren op eenzelfde niveau te blijven. Het vierde uur na het tijdstip van toediening treedt een langzame daling op, totdat het oorspronkelijk peil is bereikt. Ditzelfde beeld treft men aan in de eerste periode van de zwangerschap (0-10 weken). Bij een voortschrijden der graviditeit ziet men echter na de toediening gedurende de eerste twee uur een sterkere stijging en een hoger gelegen maximum; maar het plateau-effect tussen het tweede en vierde uur maakt plaats voor een snelle en steile daling, die zich ook voortzet na het vierde uur.¹⁷

Merwaardig is het geconstateerde verschil in serum-ijzer waarde tussen mannen en vrouwen, terwijl gebleken is, dat het totaal ijzer bindend vermogen (T. Y. B. V.) geen verschillen te zien geeft tussen de beide sexen. Ook na orale toediening van Fe-preparaten ziet men geen verandering in het *totaal* Fe bindend vermogen, ondanks de al eerder genoemde verandering in serum-ijzer spiegel. Wel is gebleken, dat bij gezonde vrouwen toch de afvoer van het Fe vanuit de bloedstroom groter is dan bij mannen (het verschil in *latent* ijzer bindend vermogen (L.Y.B.V.) is uitermate opvallend).²⁰

VARIATIE VAN SERUM-IJZER EN T.IJ.B.V. BIJ NORMALE ZWANGERSCHAP

In het verloop van de zwangerschap verliest de moeder geleidelijk ± 350 mg ijzer aan de foetus. Dit wil zeggen de graviditeit impliceert een verhoogde Fe behoefte. Om deze te balanceren moet de zwangere vrouw haar Fe resorbtie verhogen en/of haar inwendig Fe-metabolisme overschakelen, zodat het depôt-ijzer wordt gemobiliseerd. Zo vonden VAHLQUIST¹⁴ en anderen, dat de Fe-behoefte bij zwangeren niet boven het normale uitkwam gedurende de eerste helft van de graviditeit. In de eerste maanden wordt n.l. de behoefte van de foetus in de placenta aan ijzer gecompenseerd door het achterwege blijven van de menses. Vanaf circa de 5e maand wordt de Fe-behoefte groter dan het normale niveau, met een maximum tegen het einde van de zwangerschap. Wij zien dan ook, dat het serum-ijzer gedurende de eerste

tijd vrijwel op hetzelfde niveau blijft als de normaal-waarden, doch daarna geleidelijk aan afvalt.

De totale Fe bindingscapaciteit geeft gedurende diezelfde periode vrijwel de normaal-waarden aan, maar gaat in de 5e à 6e maand belijst stijgen met een maximum in de 9e maand. Wij zien hierbij, dat de verzadigingsgrens, d.w.z. het T.IJ.B.V. omhoog gaat, evenals de al eerder genoemde resorbtie. Resumerende kunnen we zeggen, dat het serum-ijzer normaal of subnormaal wordt en de T.IJ.B.V. circa $2 \times$ zo groot wordt als normaal. De physiologische betekenis zou dan zijn: een snellere verwerking van het Fe vanuit de darm en de depôts.

Ten overvloede zij gezegd, dat de geconstateerde verandering in serum-ijzer en T.IJ.B.V. geen simpele correlatie vertonen ten opzichte van elkaar. Het T.IJ.B.V. is beslissend voor de hoeveelheid serum-ijzer, voorzover het aangeeft de maximale hoeveelheid ijzer, welke aan het eiwit gebonden kan worden. Het werkelijke serum-ijzer niveau is een ingewikkeld samenspel van meer of minder bekende veranderlijken van het Fe metabolisme, waarvan het T.IJ.B.V. equivalent aan het Fe bindende proteïne, er slechts één is.

BALFOUR en HAHN¹⁵ vonden in 1942 bij hun experimenten met radioactief Fe, dat in de laatste maanden als regel de Fe-opname, zij het met grote individuele variatie, circa 2 tot 10 maal de normale resorbtie is.

De geconstateerde vergrote resorbtie van ijzer bij voortgaande graviditeit is nog moeilijk voor een interpretatie vatbaar. VENTURA en KLOPPER³⁸ nemen aan, dat een lager serum-ijzer niveau en een verhoogde ijzerbindingscapaciteit, welke laatste gekoppeld zou zijn aan de zich vermeerderende β -globuline fractie tijdens de zwangerschap, de overdracht van het ijzer vanuit de mucosacellen van de darmwand zou versnellen, waardoor weer een snellere opname van het element vanuit de darm zou optreden.

Volgens andere auteurs is evenwel de hoeveelheid geresorbeerd ijzer meer afhankelijk van de ijzerbehoefte, bepaald door de Hb synthese, dan van de depôtvoorraad.

Bij zwangeren en niet-zwangeren heeft men geen correlatie gevonden tussen het Hb-gehalte en de serum-ijzer spiegel. Verder bleek, dat bij ijzerdeficientie noch het lage serum-ijzer noch de verhoogde L.IJ.B.V. rechtstreeks invloed uitoefenen op de ijzerresorbtie, want parenteraal toegediend ijzer, d.w.z. een verhoogd serum-ijzer, vermindert de resorbtie niet, evenmin treedt een verhoging van resorbtie op bij toediening van transferrine, hetgeen immers overeenkomt met een verhoogde bindingscapaciteit.

Hoewel het moeilijk is aan te nemen, dat het snelle verloop in de resorbtie-curve zich spoedig zou uiten in een merkbaar verhoogd Hb-gehalte, is toch gebleken, dat bij ijzerdeficientie het toegediende ijzer allereerst wordt gebruikt voor de Hb-synthese. Wanneer het Hb-gehalte op peil is gekomen, zal deze prikkel tot een verhoogde resorbtie

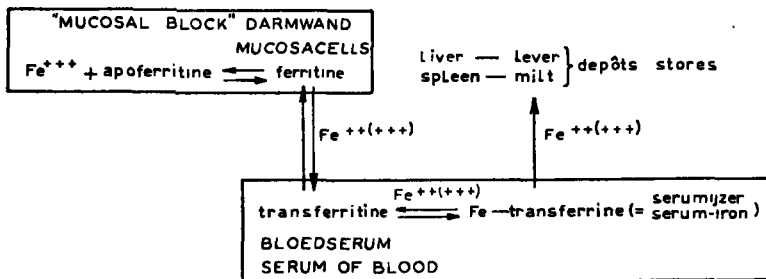
activiteit sterk zijn afgenomen, waardoor de vulling der depôts slechts langzaam zal plaats vinden, als men de orale Fe-therapie toepast.

In aansluiting aan de mening, dat oraal toegediend ijzer bij gezonde zwangeren snel geresorbeerd en voor de Hb-synthese gebruikt wordt, vonden HAHN c.s.¹⁷ bij hun experimenten met radioactief Fe⁵⁹, dat twee weken na de toediening bij de vroege zwangerschap (d.w.z. tot 15 weken) relatief weinig radioactief ijzer in de bloedcellen aanwezig is, onverschillig of zij zeer hoge of lage doses hadden gebruikt.

Dit stemt overeen met de eveneens normaal gebleven resorptiecurves tijdens de vroege graviditeit, want een verhoogde Hb-synthese is nog niet opgetreden. Vanaf de 15e week tot aan het einde der zwangerschap zien zij evenwel een toenemende ijzer opname in de rode bloedcellen, welke groter wordt bij verhoogde dosis Fe. De auteurs menen dan ook te moeten waarschuwen tegen een inefficiënte Fe-therapie in de vroege zwangerschap, terwijl ook een meer doeltreffende ijzerbehandeling tijdens de latere graviditeit zijn efficiëncy kan verliezen bij te dikwijls herhaalde hoge ijzerdoseringen, veroorzaakt door uitbreiding van het regulerende „mucosal block”.

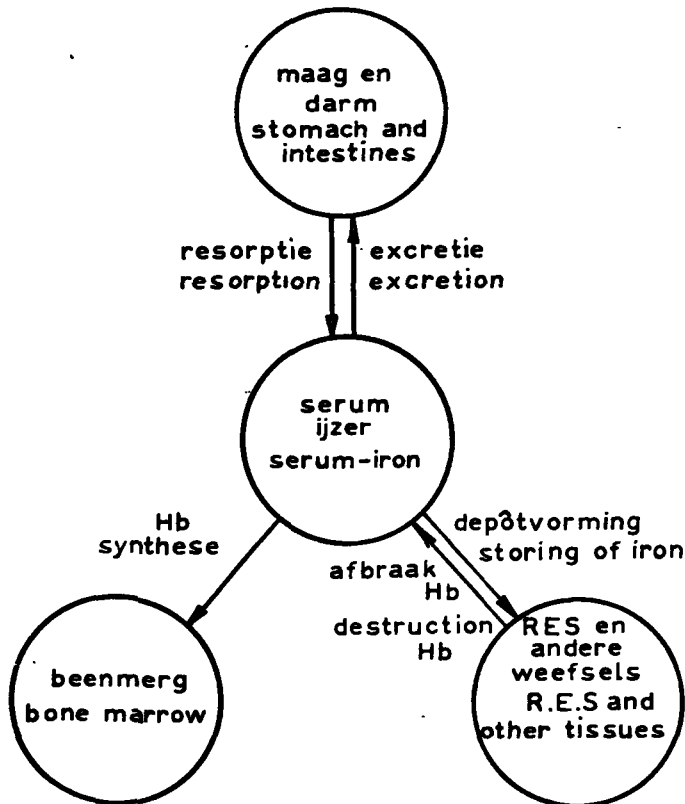
Tenslotte vinden wij de waarden die gewoonlijk gevonden worden voor serum-ijzer en T.IJ.B.V. bij normale personen en gravidæ in bijgaande tabel.

Schema van ijzer-resorptie Scheme of iron resorption



HEILMEYER en VAHLQUIST¹⁴ hebben in onderstaande tekening schematisch het transport-systeem weergegeven.

Schema van ijzer-transport Scheme of iron-transport



Het ijzer transport-systeem volgens HEILMEYER en VAHLQUIST.

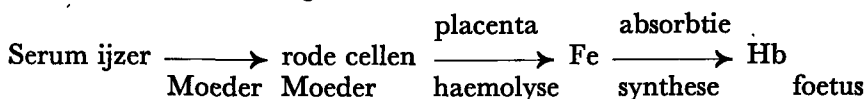
Onderzoeker	jaar	serum Fe in $\gamma\%$	Latent IJzer Bindend Vermogen L.IJ.B.V. in $\gamma\%$	Totaal IJzer Bindend Vermogen T.IJ.B.V. in $\gamma\%$
SKOUGE	1939	♂ 118 (79-158) ♀ 104 (66-164)		
VAHLQUIST	1941	♂ 142 (68-263) ♀ 123 (53-210)		
BRÜCHNER-MORTENSER	1943	♂ 128 (78-194) ♀ 118 (79-191)		
HEMMELE	1946	♂ 132 ♀ 103		
SCHADE en CAROLINE LAURELL	1946			♂ 260
	1947	♂ 124 (70-214) ♀ 108 (57-196)		315 \pm 3.3 315 \pm 3.3

Bij zwangerschap

RATH c.s.	1950	1e trim. 111 \pm 25 2e trim. 117 \pm 37 3e trim. 102 \pm 34 2e mnd. 107 (62-127) 3e mnd. 121 (64-175) 4e mnd. 108 (67-203) 5e mnd. 122 (67-214) 6e mnd. 124 (65-212) 7e mnd. 111 (60-175) 8e mnd. 100 (54-306) 9e mnd. 105 (61-150) part. 98 (40-360) 1 w. pp. 139 (63-212) 1-2 mnd. 97 pp (49-163)	183 (145-222) 187 (150-225) 194 (136-235) 190 (150-254) 192 (114-250) 224 (155-300) 236 (200-290) 208 (200-224) 256 (221-300) 285 (196-381) 211 (111-280)	1e trim. 290 \pm 32 2e trim. 313 \pm 40 3e trim. 336 \pm 45 290 (261-349) 308 (275-559) 302 (256-377) 312 (267-364) 316 (263-402) 335 (271-425) 336 (290-388) 342 (295-376) 354 (270-526) 410 (315-556) 308 (258-381)
KLOPPER en VENTURA VAHLQUIST	1951 1941	30/40 weken 72 moeder 60 kind 160	382	
LOCHE NEUWEILER THOENES BLACH LAURELL	1932 1938 1934 1946 1947	foetaal ca 160 moeder ca 60 moeder 80 baby 147		226 \pm 10 446 \pm 13

Overdracht van ijzer van moeder aan foetus

Een oudere theorie, 1930–1940, o.a. van STANDER¹⁸ meende te mogen aannemen, dat de rode bloedcellen in de placenta door phagocytose en haemolyse hun Fe ter beschikking stelde aan de foetus. In 1943 werd door HAHN¹⁷ radioactief Fe oraal toegediend aan a.s. moeders op verschillende tijdstippen direct voor de partus, om zodoende na te gaan hoe snel het Fe de foetale circulatie bereikt. In één geval werd het Fe binnen de 40 minuten in het foetaal serum gevonden. In een ander geval werd 2 uur post partum radioactief Fe in de rode bloedcellen van het kind aangetroffen. Zij menen dan ook niet te mogen aannemen, dat de overdracht van het Fe, zoals de oude theorie aannam, aldus geschiedde:



Hun ervaring was, dat radioactief Fe slechts korte tijd nodig had om van het moederlijk darmkanaal te komen tot de foetale circulatie en suggereren, dat op zijn minst een deel van het Fe de foetus bereikt zonder als tussenfase de moederlijke erythrocyten te gebruiken. Het ijzer blijft dus, althans voor een deel, in het serum dat de placenta doorstroomt. Het is dan begrijpelijk, dat deze snelle overdracht van het radioactief Fe via het moederlijk serum de foetus zou bereiken.

In zijn studies van moederlijk en foetaal serum-ijzer gedurende verschillende maanden van de zwangerschap en bij de bevalling vond VAHLQUIST¹⁴ het volgende: tot de 5e en 6e maand is het foetaal serum-ijzer gehalte lager dan bij de moeder. Daarna vindt een geleidelijke stijging plaats en in de laatste twee maanden is het serum-ijzer van de foetus hoger dan van de moeder. De overdracht van het Fe kan niet een kwestie van diffusie zijn, omdat vooral gedurende de laatste maanden het ijzer van het lage serum-ijzer gehalte van het moederlijk serum tot het hoger wordende niveau bij de foetus zou moeten worden opgevoerd.

Wanneer we het bovenstaande resumeren, dan blijkt, dat de niet-zwangere slechts een zeer geringe Fe hoeveelheid resorbeert en ternauwernood gebruik maakt van de Fe depôts. Het intermediair Fe metabolisme is zo gereguleerd, dat al het bij de erythrocyetvernietiging vrijkomend Fe gebruikt wordt voor de synthese van de nieuwe cellen. De a.s. moeder heeft zich echter zo ingesteld, dat er meer Fe kan worden opgenomen vanuit de darm en dat ook het Fe vanuit de depôts wordt gebruikt, meer dan normaal om haar verlies van Fe aan de foetus via de placenta te compenseren.

Bij de foetus zien we een toenemende aanvoer van Fe voor de Hb-synthese, maar in de eerste plaats ook voor de vulling van zijn leverdepôt.

Wanneer er een balans opgemaakt wordt van het totaal lichaamsijzer bij de zwangere tot en met de partus, dan geeft RATH²⁰ c.s. het volgende beeld voor debet en credit:

<i>Debet</i>		<i>Credit</i>	
Foetus	400 mgr Fe	afname rode cellen	400 mgr Fe
vermeerdering erythrocyten	} <u>500 mgr</u> „	amenorrhoea	<u>200 mgr</u> „
tezamen		tezamen	600 mgr Fe

dus een tekort van 300 mgr Fe

Volgens DE VRIES²² is deze balans dan als volgt:

Foetus	500 mgr Fe	amenorrhoea	250 mgr Fe
bloedverlies	<u>175 mgr</u> „		
tezamen	675 mgr Fe		

dus een tekort van 425 mgr Fe

We zien ook hier, dat de toegenomen mogelijkheid tot ijzer-opname bij de zwangere vrouw een gelukkige omstandigheid is, om dit deficit op te heffen bij een regelmatig ijzer aanbod.

DE IJZER-THERAPIE

Bij een niet gecompliceerde anaemie is de resorbtie bij orale toediening van ijzer vele malen groter dan normaal het geval is; evenwel werd reeds opgemerkt, dat hoe groter de toegevoerde dosis is des te minder groot de procentuele fractie van het opgenomen ijzer bij de resorbtie was. Indien twee doses Fe binnen een paar uur tijd worden gegeven, dan wordt de eerste dosis gedeeltelijk opgenomen, terwijl de tweede practisch in het geheel niet wordt geresorbeerd en het lichaam weer verlaat. Bij intraveneuze Fe-toediening op twee tijdstippen kort na elkaar, bleek, dat de serum ijzer verhoging bij de eerste keer kleiner is dan de tweede. Al eerder is opgemerkt, dat ook bij injecties van 10 mgr Fe de serum ijzer spiegel lager was dan men zou verwachten op grond van verspreiding over het gehele plasma-volume. Bij dierproeven (hond) heeft men na intraveneuze injectie met radio-actief Fe preparaat al binnen het uur het Fe voor 40% als radioactief Fe in de lever teruggevonden.

Bij intraveneuze Fe-toediening moet men rekening houden met Fe-intoxicaties, wanneer de hoeveelheid toegediend Fe groter is dan het eiwit transferrine kan bevatten. De vrije Fe-ionen kunnen dan een schadelijke inwerking hebben op het organisme. Als regel houdt men aan, dat de hoeveelheid van op deze wijze toegediende Fe de grens van 10 mgr niet mag overschrijden. Bij orale toediening ziet men

vaak bij te grote hoeveelheid Fe, circa 1 gr, het optreden van misselijkheid, diarrhoe met als mogelijke verklaring, dat Fe-ionen-concentratie in het darmkanaal te hoog wordt. Het ijzerbindend vermogen van serum en de mucosacellen van de darm worden dan overbelast tengevolge van de abnormaal hoge Fe-ionen-concentratie binnen de darmwand, zodat de mucosacellen worden geïrriteerd.

Verder van belang is de overweging, dat bij orale ijzertoediening de aanzienlijk hoge resorbtie-curve van serum-ijzer niet betekent, dat de persoon onder physiologische omstandigheden in staat is al het aangeboden voedsel ijzer op te menen.

In het algemeen is men geneigd gedurende de zwangerschap ijzerpreparaten te verstrekken, niet alleen op grond van een (sub)klinische ijzerdeficientie, ook omdat men bevreesd is voor het bloedverlies bij de partus, waardoor de moeder op een Hb-niveau kan geraken, welke inderdaad met ernstige anaemie bestempeld zou kunnen worden.

Maar toch vinden wij in de literatuur verschillende tegenstrijdige mededelingen, wat betreft de efficiency van de ijzertherapie.

HAMILTON en HIGGINS⁸ zagen — zoals wij reeds vermeldden — bij een hoog proteïne diët een standaard anti-anaemie therapie steeds typische zwangerschapscurven bij Hb, erythrocyten, zowel voor primi- als voor multi-parae. Daarentegen menen BENSTEAD en THEOBALD²³, dat een ijzertherapie tezamen met toediening van Calcium en Vitamine D wel een positief effect heeft op de verhoging van het Hb-gehalte. Het is niet uitgesloten, dat deze twee nutrienten, welke grote invloed uitoefenen op de beendervorming, hun invloed hebben laten gelden op het erythrocyten producerende beenmerg, waardoor inderdaad bij een toegenomen Fe aanbod de Hb-synthese werd bevorderd. Hun proefmateriaal was afkomstig uit een industriegebied in Engeland, zodat hier de sociaal-economische status een rol gespeeld heeft. Van de 2000 gevallen was 60 % *subnormaal*, wat betreft het Hb-gehalte in het vroege begin van de zwangerschap. Dit moge een waarschuwing zijn om aan het Hb-gehalte tijdens de zwangerschap steeds bijzondere aandacht te schenken.

Volgens BERLIN c.s.⁴ is een het diët aanvullende ijzerverstrekking moeilijk op zijn waarde te schatten. Eveneens menen CATON c.s.²³, dat er bij hun proeven met radioactief ijzer gemerkte bloedcellen weinig of geen effect te vinden was van het aanvullende ijzer op het totaalvolume van de rode cellen bij normale zwangerschap. LUND⁵ meent dat bij het volgen van het protoporphyrine gehalte in de erythrocyten tijdens de ijzer therapie de invloed hiervoor beter gecontroleerd kan worden dan door de bepaling via het Hb-gehalte. De reden hiervoor zou volgens hem zijn, dat gedurende de zwangerschap de vergroting in het plasma-volume voorafgaat aan de verhoogde Hb-synthese. Doordat het plasma volume tegen de partus weer verminderd en de Hb synthese nog niet zijn maximum heeft bereikt zou het Hb-gehalte

toch uit zichzelf, zonder enige ijzertherapie stabiliseren of stijgen. Ondanks deze stijging in het Hb kan er toch sprake zijn van een te hoog protophorphytine gehalte, duidend op een ijzer tekort. Door nu na te gaan in hoeverre de ijzertherapie bij ijzerdeficientie waarde heeft gehad, kwam hij tot de conclusie dat tijdens het 1e of 2e trimester een actieve ijzertherapie niet alleen voert tot een normaal Hb gehalte, maar ook tot een vermeerdering van het totale Hb. Wordt anaemie ontdekt gedurende het laatste trimester, dan wordt de volledige responsie niet bereikt voor de partus en dient men 6-8 weken na de partus deze therapie voort te zetten.

Een positief effect van een ijzertherapie vinden DAVIS en JENNISON²⁴ bij toediening na de 32e week. Ze zien dan een stijging van Hb-gehalte en haematocriet, terwijl de blanco controlegroep geen verandering vertoonde. HAHN¹⁷ heeft met zijn experimenten met radioactief ijzer aangetoond, dat een z.g. preventieve ijzertherapie bij een nog niet verlaagd Hb-gehalte een relatief inefficiënte methode is, wanneer deze vroeg in de zwangerschap toegepast wordt. Omstreeks de 4de maand der graviditeit is de ijzertherapie wel doeltreffend, daar ijzer dan inderdaad een verhoogde opname vertoont.

Ook DE VRIES²¹ is van mening, dat aan het einde van de zwangerschap de behoefte aan ijzer het grootst is en is eveneens voorstander van een ijzertherapie, omdat niet alleen voor de moeder, maar ook voor het kind een goede ijzerreserve van groot belang is vooral voor het eerste levensjaar. Hij vond o.a., dat er bij de geboorte in het algemeen geen verschil bestaat in de haematologische status tussen kinderen van anaemische en niet-anaemische zwangeren. Echter de Fedepôtvorming is bij de foetus van anaemische zwangeren aanzienlijk minder, zodat dit zich in het eerste levensjaar van het kind kan wreken.

In het referaat van KROES²⁵ wordt gewezen op de wenselijkheid van ijzertoediening als routine vanaf de zesde maand bij alle gravidæ, temeer daar ook bij „normale” zwangeren de totale hoeveelheid Hb door deze therapie toeneemt, maar vooral ook om het frequent voorkomen van ijzer-deficienties in de graviditeit en het moeilijk onderscheid tussen „pseudo” en een beginnende werkelijke anaemie.

HET HAEMOGLOBINEGEHALTE TIJDENS DE GRAVIDITEIT

In verband met een niettegenstaande de voorafgaande beschouwingen over de ijzerstofwisseling, blijkt het toch niet eenvoudig verklaringen te geven van het verloop van het Haemoglobine-gehalte gedurende de graviditeit, omdat immers verschillende factoren een verlaging van het gehalte kunnen veroorzaken.

Waardoor kan een werkelijke bloedarmoede gedurende de zwangerschap ontstaan?

KLOPPER en VENTURA²⁶ geven de volgende oorzaken voor te lage Hb-waarden op:

1e de gezondheidstoestand bij het begin van de zwangerschap

2e onvoldoende opneming van Fe door verminderde eetlust

3e vomeren en toxaemie

4e resorbtie-storingen bij de spijsvertering

5e verhoogde ijzerbehoefte van moeder en kind

6e een niet adequaat diët wat betreft de proteïne, wat immers een factor kan zijn voor het ontstaan van anaemie

7e snel op elkaar volgende zwangerschappen en misschien de leeftijd

Men is het er echter wel over eens, dat ook bij normaal verlopende zwangerschappen het Hb-gehalte daalt, maar omtrent de vraag naar de omvang en het tijdstip van deze daling bestaan aanzienlijke meningsverschillen. Zo geven TYSOE en LÖWENSTEIN³ in hun literatuuroverzicht aan, dat de minimale Hb-gehalten liggen tussen 9,1 mg% en 12,5 mg%. Men vindt in het algemeen, dat het laagste niveau in het laatste trimester voorkomt en langzaam stijgt tot het tijdstip van de bevalling.

Voor normaalwaarde van de gezonde niet-zwangere vrouw nemen DIECKMANN en WEGNER²⁷ een waarde van 14,3 gr% Hb aan; in de graviditeit vinden ze een maximale daling gedurende de 26-35e week, terwijl ook post partum het Hb-gehalte lager ligt dan bij de gezonde niet-zwangere vrouw. De maximale vermindering bedroeg dan 15 %, twee weken post partum 17% en na 8 weken 14% van het normale Hb-gehalte van de niet-zwangere vrouw. Een Hb-gehalte van 10 gr% houden zij aan als de grens, waaronder van ernstige anaemie sprake is.

ROSCOE en DONALDSON²⁸ vergeleken een groep zwangeren in 1942 en 1944. De Hb-gehalten bij de partus waren voor alle leeftijden gelijk, zij het lager dan van niet-zwangere vrouwen.

De verlaging in het Hb-gehalte geeft ook ALBRITTON²⁹ in zijn „Standard values in blood” aan; eveneens treedt een minimum bij de overgang van het tweede naar het derde trimester naar voren.

Welke oorzaken mogen we voor deze daling, die we meestal bij een „normale” zwangerschap in het Hb-gehalte zien optreden, aannemen? Alle auteurs zijn het er over eens, dat de reeds vermelde vermeerdering van het plasma-volume een belangrijke plaats inneemt. Dit verdunningseffect in het bloed wordt doorkruist door de toename van de totale Hb-hoeveelheid gedurende de graviditeit. Want zo vermelden DIECKMANN en WEGNER²⁷ een gemiddelde vermeerdering van het totale Haemoglobine van 13%; maar ook dat bij individuele gevallen een opmerkelijke grotere vermeerdering plaats kan vinden en een streven om dit meerdere Hb na de partus te behouden.

TYSOE en LÖWENSTEIN³ hebben een stijging van de totale hoeveelheid Hb van 553 gr in de 2e maand tot 725 gr in de 7e maand waargenomen, dat wil dus zeggen een stijging van $\pm 30\%$.

Wat betreft het verband tussen de haematocriet (packed cell) waarde en het totale celvolume, vermelden DIECKMANN en WEGNER³⁰,

dat de haematocrietwaarden beslist verlaagd zijn tot zelfs 8 weken post partum, terwijl het totale celvolume gedurende de zwangerschap is toegenomen met gemiddeld 20%.

Wat meer details geven BERLIN c.s.⁴ in hun experiment met door radioactief fosfor gemerkte rode bloedcellen. Zij vinden, dat in de eerste twee maanden een daling optreedt van circa 200 cc totaal-celvolume; daarna een regelmatige stijging met een maximum in de 9e maand van ± 270 cc boven de waarde van niet-zwangeren. De laatste maand voor de bevalling nemen zij een daling waar van ongeveer 170 cc totaal celvolume. Bij de bevalling en gedurende de periode onmiddellijk daarna vermindert het totaal-celvolume met ongeveer 300 cc, zodat een niveau wordt bereikt van ± 200 cc onder normaal.

Gedurende de 6 weken post partum is er weer een geringe, maar vermoedelijk wel significante toename, maar het niveau bleef nóg ± 140 cc onder de normale waarde. Hiermede menen zij te hebben aangetoond, dat er sprake is van een anaemie gedurende het 1e en 2e trimester der zwangerschap, welke niet verklaard kan worden alleen door hydraemie. Zij vermoeden, dat er sprake kan zijn van òf een vermindering in de aanmaak van erythrocyten òf een vermindering in levensduur van de rode bloedcellen, dan wel beide gecombineerd. Ze veronderstellen, dat tengevolge van endocrine veranderingen het beenmerg wordt beïnvloed. Een onderzoek met radioactief ijzer zou hierop mogelijk een antwoord kunnen geven.

Wat betreft het aantonen van een verminderde levensduur, dit is veel moeilijker uitvoerbaar, gezien ingrijpende veranderingen zowel in het totale rode bloedcel-volume als in het algehele metabolisme. Hun critiek op de haematocriet-bepaling gedurende de zwangerschap bestaat in de ontdekking, dat het stijgen en dalen van de haematocriet niet parallel gaat met het stijgen en dalen van het totale rode celvolume; bijvoorbeeld in de 9e maand treedt er een sterke val van het totaal celvolume op, terwijl de haematocriet nog stijgende is.

Dezelfde auteurs vinden in de eerste twee maanden een kleine verlaging van het totaal-bloedvolume, veroorzaakt door een onevenredige vermindering in het totaal-rode celvolume vergeleken met de stijging van het plasma-volume. Daarna treedt een snelle stijging op van het totaal-bloedvolume met een maximum bij de 9e maand; gemiddeld ± 1400 cc boven normaal. Gedurende de laatste maand heeft een vermindering plaats in het totaal-bloedvolume van ± 350 cc, terwijl direct na de bevalling nogmaals ± 1100 cc, verdwijnt, zodat onmiddellijk post partum de normaalwaarde voor de niet-zwangere wordt bereikt.

Ook TYSØE en LÖWENSTEIN³ vermelden, dat het bloedplasma en het rode-celvolume gedurende de graviditeit vermeerderd zijn. Zij constateren een geringe daling van de maximale waarden gedurende de laatste 60 dagen, d.w.z. omstreeks de 10e kalendermaand. De ver-

anderingen in plasmavolume waren groter dan de veranderingen in het rodecelvolume. Ze merken op, dat het bloedvolume, hetzij bij gewicht, hetzij bij lichaamsoppervlakte bij een individuele patiënt in een gegeven stadium van zwangerschap nooit kan worden voorspeld.

Eveneens vinden zij, dat het totale-bloedvolume al bij één week post partum de normaalwaarde van de niet-zwangere bereikt.

„ANAEMIE” BIJ ZWANGERSCHAP, „PHYSIOLOGISCH” OF „PSEUDO”?

De eerste symptomen voor de mogelijkheid van een anaemie worden gevonden in een verlaagd Hb-gehalte, een te laag erythrocyten aantal en een te lage haematocriet-waarde, welke laatste twee in wezen hetzelfde bepalen. Om tot verder conclusies inzake een anaemie te komen, is het nodig op de morphologie van de erythrocyten te letten; grootheden als kleurindex, Hb-gehalte per cel, celgrootte geven dan nadere informatie omtrent het al of niet aanwezig zijn van een anaemie.

Wanneer wij het bovengenoemde patroon van een anaemie bij de zwangerschap in aanmerking nemen, dan zien wij echter een daling van Hb, erythrocyten-getal en haematocriet, maar de morphologische grootheden blijken bij de „normale” zwangerschap in het normale vlak te blijven liggen of weinig variaties te vertonen. Want de kleurindex vertoont volgens DIECKMANN en WEGNER³⁰ individueel wel verschillen, maar gemiddeld blijft het dicht bij de eenheid. Dit treedt eveneens op bij de volume-index.

Ook ROSCOE en DONALDSON² vermelden, dat er geen veranderingen optraden in de kleurindex, gemiddelde corpusculaire Hb-gehalte en gemiddeld cel-volume. Ook DAVIS en JENNISON²⁴ vonden geen significante verschillen bij het corpusculaire-Hb-gehalte na ijzertherapie, tenzij de begin Hb waarde laag was.

In tegenstelling met het bovenstaande, wordt door BENSTEAD en THEOBALD²² wel een verhoging van de gemiddelde corpusculaire-Hb concentratie gevonden na toediening van Fe, wanneer gelijktijdig Ca en vitamine D werden verstrekt. Wij wezen er reeds eerder op, dat hierdoor mogelijk de been-vorming gestimuleerd wordt.

In het standaardwerk van ALBRITTON²⁹ vinden wij een zeer geringe variatie van celvolume en de Hb-concentratie in de cel vermeld. Een zeer geringe stijging van het gemiddelde corpusculaire volume wordt vermeld door TYSOE en LÖWENSTEIN³. In het overzichtelijke referaat van KROES²⁵ omtrent anaemie in de zwangerschap wordt vermeld, dat celgrootte, celvolume en Hb-gehalte van de erythrocyten in de „pseudo anaemie” van de zwangerschap normaal zijn.

LUND⁵ geeft, zoals reeds vermeld, nog een ander criterium aan bij het constateren van anaemiën tengevolge van ijzer deficientie tijdens de zwangerschap n.l. het protophorphyrine gehalte in de erythrocyten.

Dit is te verklaren door dat bij het ijzer bevattende haemgroep tengevolge van ijzer deficientie een ijzerloos porphyrine skelet ontstaat.

LUND zag bij anaemiën door ijzer te kort een verhoogd protoporphine gehalte optreden. Normaliter vond hij bij normale zwangerschap een gehalte van 20–40 $\gamma\%$; de bovengrens van 60 $\gamma\%$ werd bij deze groep nooit bereikt.

Wanneer evenwel ijzer deficiëntie optrad werden er veel hogere gehalte waargenomen en wel liggende tussen circa 70–200 $\gamma\%$ protoporphyrine in de erythrocyten.

EXPERIMENTEEL GEDEELTE

OPZET VAN HET ONDERZOEK

In samenwerking met de obstetrische en gynaecologische kliniek van het Academisch Ziekenhuis te Leiden, waarvoor wij Prof. Dr. A. J. M. HOLMER, de chef de clinique Dr. J. BIRNIE en zuster G. SCHMIDT onze bijzondere dank betuigen, werd een groep van 16 jonge zwangere vrouwen zodanig samengesteld, dat de leeftijd tussen de 18 en 28 jaar lag, waarvan het merendeel om en nabij de leeftijd van 22 jaar. Daarbij werd tevens rekening gehouden met de economische en sociale omstandigheden (kleine middenstand), de pariteit (de meesten primiparae) en het stadium van de zwangerschap (ongeveer 18 weken gravida). De groep werd binnen een maand (januari) bijeen gezocht, opdat eventuele seizoensinvloeden voor alle vrouwen gelijk waren.

Wat de pariteit van de onderzochte vrouwen betreft, dient vermeld te worden, dat het niet mogelijk was om binnen enkele weken een volkomen homogene groep te formeren. We ontvingen het bloed van 10 primiparae, waarvan 1 afviel en van 6 multiparae, t.w. drie, die het 2e en drie, die het 3e kind verwachtten. Van deze laatste viel één proefpersoon af.

Een gelukkige omstandigheid bleek de trouwe opkomst voor de maandelijksse controle bij primiparae te zijn. Het bleek praktisch ondoenlijk om vrouwen te vinden met een zwangerschap van korter dan 16 weken.

Achteraf bleek, dat bij het grootste gedeelte der vrouwen, n.l. 12, ijzertherapie toegepast werd, zodat de haemoglobinebepaling, serum ijzer en latent ijzerbindend vermogen daarvan de invloeden hebben ondervonden. Dit doet echter uiteraard aan de berekening van het totaal ijzerbindend vermogen niets af.

Zoveel mogelijk werd ook bloed afgenomen direkt na de partus en werd navelstrengbloed verzameld. Daarna werd nog van elke vrouw het bloed ontvangen op het tijdstip van het ontslag uit de kliniek (± 6 à 7 dagen post partum) en daarna nog éénmaal 6-10 weken na de partus.

Van deze zwangeren werd in het bloed of het serum bepaald:

1e het haemoglobinegehalte

2e het serumijzergehalte

- 3e het latent ijzerbindend vermogen in het serum
- 4e serumeiwitgehalte
- 5e het eiwitpektrum van het serum
- 6e reststikstof van het serum*

GEVOLGDE BEPALINGSMETHODEN

Het Haemoglobinegehalte werd met een op de Beckmann fotospektrometer geijkte-Siccahaemometer bepaald. Het serum ijzer werd bepaald volgens de methode van RAMSAY³¹, terwijl de bepaling van het latent ijzerbindend vermogen geschiedde volgens RATH en FINCH³². Het serum eiwit werd volgens de mikro-Kjeldahl methode vastgesteld, de reststikstofbepaling geschiedde volgens KING³³. Voor de bepaling van het eiwitpektrum werd gebruik gemaakt van de papierelektroforese en de behandelingsmethode volgens KEUNIG³⁴.

STATISTISCHE INDELING VAN HET MATERIAAL (in samenwerking met de heren H. DE JONGE en P. VAN LEEUWEN van de afdeling Statistiek)

In verband met de spreiding der partusdata (1/6 – 26/8 '55) werden de onderzoekdata uitgedrukt in het aantal dagen vóór de partus. Voor de statistische analyse der gegevens bleek het niet mogelijk alle verrichte onderzoeken per vrouw hierin te bêtrekken, omdat:

- 1e het aantal onderzoeken per vrouw varieerde;
- 2e de onderzoekdata, gerekend vanaf de partus, soms vrij ver uiteenliepen.

Aan de hand van de omgerekende onderzoekdata werden de 14 vrouwen zo goed mogelijk onderverdeeld in 3 groepen, waarvoor per groep de verschillende onderzoekdata zoveel mogelijk overeenstemming vertoonden, t.w.:

Groep I

Pari- teit	Datum partus	No. vrouw	Aantal dagen voor de partus				
			Onderzoek				
			1	2	3	4	5
0	2/7	1	144	114	87	66	38
0	8/6	4	145	104	81	54	35
0	1/6	6	133	106	83	62	35
2	21/6	9	131	108	80	53	39
0	22/6	11	127	97	75	54	35
1	22/6	13	132	102	81	54	35
1	28/6	16	151	108	81	60	42
Gemidd.			138	106	81	58	37

* Voor hun toewijding bij de chemische analyses danken wij de dames M. J. DE WIT en P. LOS, zomede de heren B. JEKEL en A. VAN ROOYEN.

Groep II

Pari- teit	Datum partus	No. vrouw	Aantal dagen voor de partus				
			Onderzoek				
			1	2	3	4	5
0	6/7	2	174	139	111	82	49
0	26/8	5	166	139	118	81	44
1	6/7	12	161	141	111	91	49
Gemidd.			167	140	113	85	47

Groep III

Pari- teit	Datum partus	No. vrouw	Aantal dagen voor de partus			
			Onderzoek			
			1	2	3	4
0	20/7	3	153	123	56	29
2	25/7	7	160	130	54	20
0	23/8	10	151	124	48	21
0	30/6	14	153	126	48	34
Gemidd.			154	126	52	26

De gegevens, die op deze groepen betrekking hebben, zijn in tabel I opgenomen. Voor het vergelijken van de uitkomsten op de verschillende onderzoekdata (per groep/per variabele) werd zowel de distributievrije methode der m-rangschikkingen als de variantie-analyse toegepast, waarvan de uitkomsten eveneens in tabel I zijn vermeld. De uitkomsten van deze beide technieken vertonen een goede overeenstemming. De variantie-analyse is echter, zoals wij bij deze pseudo-normaal verdeelde gegevens mogen verwachten, vrijwel altijd scherper dan de distributievrije toets. Bij de bespreking van de gegevens hebben wij de uitkomsten van de variantie-analyse als basis van onze konklusie gekozen.

Bij de interpretatie van deze gegevens dient er rekening mee te worden gehouden, dat gedurende de zwangerschap het merendeel der vrouwen gedurende kortere of langere tijd ijzerpreparaten kreeg toegediend door de staf van de kliniek op indicatie van een Hb waarde lager dan 70% Sicca=11,0 gr.%. Hierdoor is uiteraard het verloop van het Hb-gehalte en dat van de ijzerstofwisseling beïnvloed (zie I).

De gegevens, die bij en na de partus werden verkregen, zijn in tabel II vermeld. Deze gegevens zijn in het kader van een poliklinisch onderzoek verre van compleet geworden. Voor de vrouwen, waarbij driemaal een onderzoek is verricht (bij de partus, 8 dagen daarna en

43 of meer dagen daarna) werden de uitkomsten weer vergeleken met beide reeds genoemde toetsen, voorzover het aantal gegevens voldoende was.

Voor het aangeven van de significantie is de gebruikelijke notatie gevolgd.

n.s. = niet significant
 * = significant bij de 5 % drempel
 ** = „ „ „ 1 % „
 *** = „ „ „ 0,1 % „

UITKOMSTEN VAN HET ONDERZOEK EN DE STATISTISCHE BEWERKING

1. Haemoglobinegehalte

Tussen de bepalingen op de verschillende onderzoeksdata voor de partus, resp. bij en na de partus, zijn geen significante verschillen aantoonbaar. Daar echter, zoals reeds is opgemerkt, bij het merendeel der vrouwen ijzerpreparaten werden toegediend, kunnen hieruit geen konklusies worden getrokken.

Wij hebben daarom de gegevens aan een nadere analyse onderworpen, waaruit het volgende blijkt:

a. Bij de 12 vrouwen, die geen ijzer of pas later ijzer toegediend kregen, blijkt echter in de periode voor de toediening en wel in het bijzonder in het begin daarvan een zeer significante daling van het Hb op te treden:

Haemoglobine

nr. vrouw	1e waarneming	2e waarneming	verschil
2	13,4	12,8	0,6
3	13,7	12,9	0,8
4	13,5	12,3	1,2
5	14,3	12,9	1,4
6	12,0	10,8	1,2
7	11,0	10,9	0,1
9	13,8	11,7	2,1
10	13,4	13,4	0,0
11	12,6	13,1	- 0,5
13	14,5	13,5	1,0
14	13,1	11,6	1,5
16	14,5	12,9	1,6

	$v = 0,92$ $t_{11} = \frac{0,92}{0,204} = 4,5 (P < 0,001)$
--	---

b. Dat deze daling, ook zonder ijzertoeediening, vooral in het begin optreedt, blijkt uit het verloop van de Hb's van de 3 vrouwen, die gedurende de zwangerschap geen ijzer ontvingen (zie Tabel I, Hb, vrouwen nrs. 6, 11 en 16).

c. Beschouwen wij vervolgens van de vrouwen die ijzer ontvingen de Hb-gehalten vóór en na de toediening, dan vinden wij na de ijzer-toediening een juist significante verhoging van het Hb:

Haemoglobine

nr. vrouw	voor Fe-toediening	Na Fe-toediening	Verschil Na-voor
1	9,9	10,2	0,3
2	11,8	12,0	0,2
3	11,7	12,0	0,3
4	12,3	12,1	- 0,2
5	11,7	11,8	0,1
6 (geen ijzer)			
7	10,9	13,4	2,5
9 (geen ijzer)			
10	11,1	12,1	1,0
11 (geen ijzer)			
12	13,3	13,7	0,4
13	12,8	13,4	0,6
14	12,0	12,6	0,6
16 (geen ijzer)			

$v = 0,58$
 $t_9 = \frac{0,58}{0,237} = 2,45 \text{ (} P < 0,05 \text{)}$

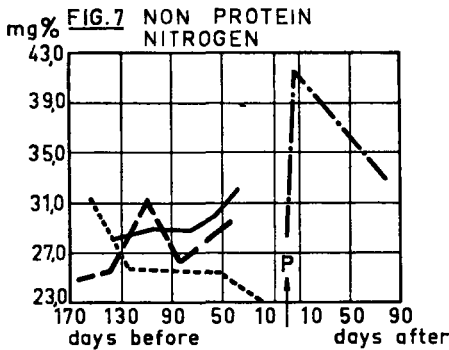
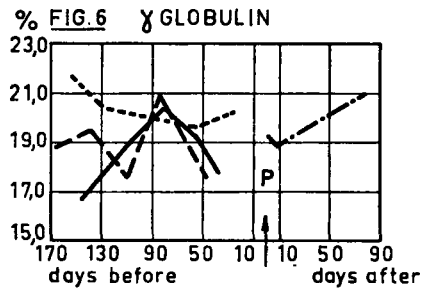
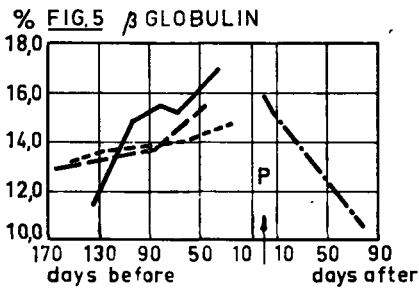
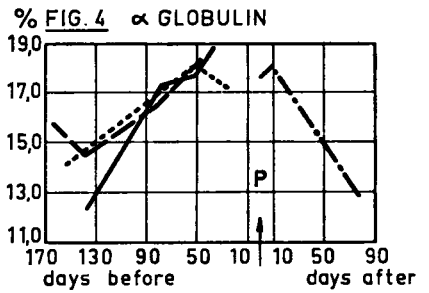
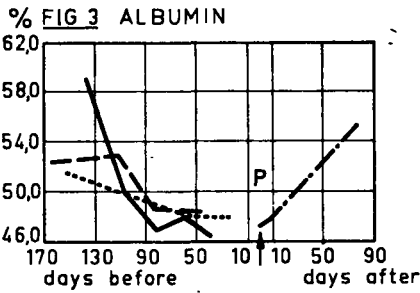
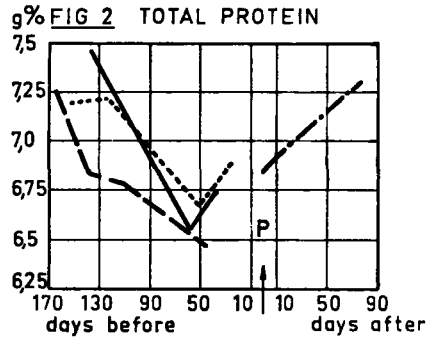
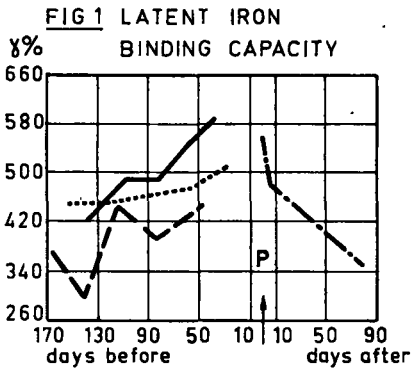
Resumerend zouden wij uit voorgaande gegevens willen konkluderen, dat vooral in het begin van de zwangerschap een duidelijke verlaging van het Hb optreedt, doch dat daarna een min of meer stabiele periode intreedt, of althans een periode waarin de daling aanzienlijk langzamer verloopt. De vroegtijdige toediening van ijzer gedurende de zwangerschap kan tot een snellere stabilisatie, resp. tot een omzetting van de dalende lijn in een enigszins stijgende leiden.

Onze bevindingen zijn in overeenstemming met de mening van LUND (zie pag. 15), dat de plasmavolume verhoging een fase voor is bij de verhoogde Hb-syntese en evenzo een fase eerder ophoudt. Hierdoor zou dan bij een normaal verlopende zwangerschap in de laatste periode een stabiliserend effect kunnen optreden, ongeacht het feit, dat het Hb-gehalte onder de norm blijft.

Bij een aanvankelijk hoge Hb-waarde bestaat de mogelijkheid, dat de stabilisering nog juist plaatsvindt boven de laagste grens die nog niet als een beginnende anaemische toestand wordt aangemerkt.

2. Serum ijzer

Door de ijzertherapie is het cijfermateriaal doorkruist en is geen konklusie over het verloop gedurende de zwangerschap mogelijk.



— average of group I
 - - - average of group II
 ····· average of group III
 - · - · average post partum
 P = Partus

3. Latent ijzerbindend vermogen

De gemiddelden zijn in figuur 1 grafisch voorgesteld. Bij alle drie groepen blijkt voor de partus een stijging op te treden, die slechts voor groep I significant is.

Na de partus treedt een duidelijke en significante daling op.

4. Totaal eiwit

De gemiddelden per onderzoeksdatum zijn in figuur 2 grafisch voorgesteld. Zowel de daling vóór de partus als de stijging na de partus zijn significant. Uit deze figuur blijkt, dat de sterkste daling optreedt in de periode van ca. 150–160 dagen vóór de partus.

5. Albumine

Zie figuur 3. Voor de partus treedt bij alle drie de groepen een daling op, die bij groep I het meest uitgesproken en zeer significant is. De na de partus optredende stijging is eveneens zeer significant.

6. α -globuline en β -globuline

Zie figuur 4 voor α -globuline en figuur 5 voor β -globuline. Wij vinden in beide gevallen precies het tegengestelde als bij albumine.

7. γ -globuline

Geen significante verschillen aantoonbaar. Zie figuur 6.

8. Quotiënt albumine/globuline

Gezien de ad 5 en 6 vermelde uitkomsten is het niet verwonderlijk, dat dit quotiënt daalt vóór, en stijgt na de partus.

9. Reststikstof

Vóór de partus: Bij groep III vinden wij een significante daling, waaraan, gezien de tegengestelde (niet significante) tendens bij beide andere groepen, weinig betekenis kan worden gehecht.

Na de partus: De uitkomsten van de bepalingen 8 dagen na de partus blijken sterk significant hoger te zijn dan de daaraan voorafgaande en de daaropvolgende bepalingen (zie figuur 7).

DE BLOEDWAARDEN VAN HET KIND EN DE MOEDER BIJ DE PARTUS

We waren tenslotte nog in de gelegenheid bij de partus niet alleen het moederlijk bloed, maar ook het navelstreng-bloed te onderzoeken. Van de bepalingen van het haemoglobine gehalte viel (tot onze spijt) tengevolge van stolling een groot aantal uit.

In tabel III zijn de gegevens van moeder en kind, alsmede het verschil tussen moeder en kind bij de partus, opgenomen.

Uitgezonderd voor Reststikstof en γ -globuline zijn alle verschillen significant, waarvan Serum ijzer, Latent ijzer B.V., Totaal eiwit, α - en β -globuline, Albumine, het quotiënt Alb/Glob., zeer sterk en het Hb bij een 5% onbetrouwbaarheidsdrempel (5 waarnemingen).

Het significant verschil in *latent* IJ.B.V. tussen het serum van moeder en kind zou zijn te verklaren door het significante verschil tussen de β globuline gehalten in gr %. Aannemende, dat in het β -globuline zich een konstante fractie ijzerbindend eiwit bevindt moet het *totaal* IJ.B.V. van de moeder groter zijn. Het *latent* Y.B.V. als deel van het *totaal* IJ.B.V. zal bij het kind altijd kleiner zijn dan bij de moeder, zelfs als het serum ijzer gehalte van het kind gelijk of lager zou zijn dan dat van de moeder.

SAMENVATTING

Het onderzoek van bloed van zwangeren gaf als resultaat, dat het Hb-gehalte geleidelijk lager wordt, totdat een toegepaste ijzertherapie op een enigszins willekeurig gekozen indicatie van een Hb-gehalte lager dan 11 gr%, stabiliserend op ging treden. Bij de pasgeborene werd in het navelstrengbloed een hoger Hb-gehalte gevonden, welk verschil significant bleek te zijn. De toegepaste ijzertherapie verhinderde ons over het verloop van het gehalte aan serum ijzer konklusies te trekken, maar bij vele vrouwen zag men tot de ijzertoediening een geringe geleidelijke daling. De ijzertherapie bleek niet zo storend te zijn, dat een significante stijging van het latent ijzerbindend vermogen werd gemaskeerd. In het navelstrengbloed vonden we, in vergelijking met het moederlijk bloed, sterk significante verschillen in die zin, dat het serum ijzer-gehalte hoger en het latent ijzerbindend vermogen lager lag.

Terwijl we voor het gehalte aan totaal eiwit gedurende de zwangerschap een significante daling zagen optreden, welke het grootst was tussen de 150-60 dagen voor de partus en bij de partus een gemiddelde waarde had van 6.85 gr%, vindt er in het patroon van de eiwitcomponenten een aanzienlijke verschuiving plaats.

Het albumine gehalte daalde, maar de α - en β -globulines stegen daarentegen significant, terwijl bij het γ -globuline geen dalende of stijgende tendens kon worden waargenomen. Als gemiddelden vonden wij bij de partus voor albumine 47,3%, voor α -globuline 17,7%, voor β -globuline 15,7% en γ -globuline 19,4% van het totaal eiwit, terwijl de verhouding Albumine/Globuline dan gemiddeld nog 0,87 bedraagt. Na de partus volgt een stijging in de concentratie van het totaal eiwitgehalte en in het eiwitpektrum bij het albumine, maar een verlaging van α - en β -globuline, terwijl het γ -globuline op gelijk niveau blijft.

Het serum van het navelstrengbloed verschilt sterk significant van het moederlijk serum in die zin, dat het totaal eiwit (gemiddeld 5,9

gr%) lager ligt, terwijl daarentegen het albumine-percentages hoger, maar de α - en β -globulinepercentages lager liggen; alleen het γ -globuline vertoont geen significant verschil.

We vonden als gemiddelden voor deze eiwitcomponenten in het serum van het navelstreng-bloed voor albumine 61,0%, α -globuline 11,6%, β -globuline 7,2% en γ -globuline 20,1%.

De omschakeling van het stikstof metabolisme bij de moeder na de partus is misschien een mogelijke verklaring voor het feit, dat in de curve van het reststikstofgehalte 8 dagen post partum een sterk significante, kortstondige verhoging optreedt in het overigens zo gelijkblijvende niveau voor en na de partus.

Tussen het serum van moeder en kind onmiddellijk na de partus werd geen verschil in reststikstofgehalte waargenomen.

De samenstelling van het bloed in de zwangerschap — met de daarbij optredende veranderingen — zijn op hun regelmatigheid getoetst aan de hand van literatuurstudie en eigen onderzoek. De veranderingen in het patroon van deze bloedcomponenten in de zwangerschap is zowel van theoretische als praktische betekenis. De kennis van dit verloop geeft aan wijzingen voor de praktijk van de voeding — in algemene zin — in de zwangerschap en draagt ertoe bij afwijkingen in de zwangerschap beter te onderkennen, te begrijpen en resp. te voorkómen.

Reeds tijdens de vroege zwangerschap treedt een geleidelijk toenemende plasmavolumevergroting op, die als een belangrijke faktor kan worden beschouwd voor de daling in de concentraties van de verschillende chemische bestanddelen van het bloed. Tegen het einde van de graviditeit en na de partus volgt een vermindering in het plasmavolume en bereikt het bloed weer het niveau van voor de zwangerschap.

De verlaging van de bloedspiegels, die hiervan het gevolg zijn, wordt doorkruist door een vermeerdering van de Hb- en de eiwit syntese, tezamen met een verandering in de onderlinge verhouding van de serumeiwit componenten.

Ondanks deze telkens weer gekonstateerde veranderingen mag men hierin geen verontschuldiging vinden voor het nalaten van een Hb-kontrolle gedurende de zwangerschap met de daaraan verbonden konsekwenties wat een eventuele ijzertoediening betreft. Dit heeft dan tengevolge, dat niet alleen de moeder, maar ook het kind bij de geboorte profijt trekken van deze preventieve maatregelen.

Wat de voeding betreft, dient nauwlettend toegezien te worden op goede samenstelling van het diët, waardoor alle nutrienten zowel kwalitatief als kwantitatief tot hun recht kunnen komen.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

A review is given of the literature on the changing values of hemoglobin, serum iron, latent iron binding capacity, total protein, the pro-

tein fractions and non protein nitrogen in the blood of pregnant women.

Serial studies were performed in 14 healthy women during pregnancy from 5 months before to about 10 weeks after the confinement.

Because of an interfering iron therapy the values of hemoglobin, serum iron and latent iron binding capacity are more or less disturbed for further interpretation.

Hemoglobin: Because of the iron therapy it was only possible to obtain some indications. During the first time after 4 months gestation there is a remarkable decrease. But later on the decrease will be much slower or come to a standstill. The administration of iron during pregnancy can lead to a quicker stabilization or can change the decrease into a somewhat rising Hb gr %.

Serum iron: Because of the interfering iron therapy no conclusions are available.

Latent iron binding capacity: A significant increase is found before the confinement. Post partum values show a significant decrease.

Total protein: Before the confinement there is a significant decrease especially in the period of 150–60 days before the confinement. Post partum values show a significant increase.

Albumin: The decrease is highly significant before confinement. Post partum values give a significant increase.

α and β globulins: These two compounds show a significant increase before, and a significant decrease after the confinement.

γ globulin: No significant differences are found.

Albumin-globulin quotient: From the preceding results significant variations before and after the confinement are evident.

Non protein nitrogen: No significant variations were found before the confinement, but a significant increase was calculated 8 days post partum.

In addition to these observations it was possible to compare the values of fetal blood with the blood of the mother. With exception to γ -globulin and non-protein nitrogen all differences were significant.

The mean values of the protein and the protein components at the time of confinement are:

	n	mother	new-born
total protein	11	6,9	5,9
albumin	12	47,3	61,0
α globulin	12	17,7	11,6
β globulin	12	15,7	7,2
γ globulin	12	19,4	20,1

From the onset of pregnancy a gradually increasing plasma-volume can be assumed to be an important factor for the decrease in concentration of the various chemical compounds in blood. At the end of

the third trimester and after confinement a decreasing plasmavolume results in a chemical composition at levels before pregnancy.

The decrease in concentration is met by an increasing hemoglobin and proteinsynthese, together with a changing protein composition.

Nevertheless no one is excused for neglecting a regular hemoglobin control and if necessary the associated iron therapy during pregnancy, because the mother as well as the new born are benefited by these preventive control. The same is true for a good composition of the diet, in which all the nutrients qualitatively as well as quantitatively have to come to their right.

The knowledge of the variations in blood during pregnancy contributes to a better diagnosing abnormalities and is an important factor to prevent them.

LITERATUUR

- 1 W. J. DIECKMANN en C. R. WEGNER: *Arch. Intern. Med.* 53; pag. 71 (1934).
- 2 M. H. ROSCOE en G. M. M. DONALDSON: *Journ. Obstet. Gynaec. of the Brit. Empire* 53; pag. 527 (1946).
- 3 F. W. TYSOE en L. LÖWENSTEIN: *Am. Journ. Obstet. and Gynaec.* 69; pag. 1187 (1950)
- 4 N. I. BERLIN, G. GOETSCH, G. M. HIDE en PR. J. PARSON: *Surg. Gynaec. Obstet.* 97; pag. 173 (1953).
- 5 C. J. LUND: *Am. Journ. of Obstet. Gynaec.* 62; pag. 947 (1951).
- 6 M. N. CORYELL, E. F. BEACH, A. R. ROBINSON, I. G. MACY en H. C. MACK: *Journ. Clin. Invest.* 29; pag. 1559 (1950).
- 7 W. J. DIECKMANN en C. R. WEGNER: *Arch. Intern. Med.* 53; p. 353 (1934).
- 8 H. G. HAMILTON en R. S. HIGGINS: *Am. Journ. Obstet. Gynaec.* 58; pag. 345 (1949).
- 9 H. BLEEK en H. VEIT: *Klin. Wochenschrift* 30; pag. 895 (1952).
- 10 J. GLEISS en H. RÖTTGER: *Arch. für Gynäkologie* 181; pag. 109 (1951)
- 11 SCHUCK: *Med. Monatschr.* pag. 326 (1950).
- 12 C. H. J. VINK: *Chem. Weekbl.* 51; pag. 451 (1955).
- 13 S. GRANICK: *Bulletin New York Ac. Med.* 25; pag. 403 (1949).
- 14 B. VAHLQUIST: *Om järn och järnterapi.* A. B. Terrovan pag. 41 (1944).
- 15 BALFOUR en P. F. HAHN: *Am. Journ. Physiol.* 135; pag. 600 (1942).
- 16 S. VENTURA en A. KLOPPER: *South Afric. Med. Journ.* 25; pag. 964 (1951).
- 17 P. F. HAHN c. s.: *Am. Journ. Obstet. and Gynaec.* 61; pag. 477 (1951).
- 18 H. J. STANDER: *William's Obstet.* New York. Appleton Co. 1941.
- 19 C. B. LAURELL: *Acta phys. Scand.* 14 supplement 46.
- 20 C. E. RATH, W. CATON, D. E. REID, C. A. FINCH en LORETTA CONROY: *Surg. Gynaec. Obstet.* 90; pag. 320 (1950)
- 21 S. J. DE VRIES: *Geneeskundige bladen.* 45 VI p. 187 (1952).
- 22 N. BENSTEAD en G. W. THEOBALD: *Brit. Med. Journ.* pag. 407 (23 febr. 1952).
- 23 W. L. CATON, C. C. ROBY, E. R. DUNCAN, R. CASWELL, C. J. MALETSKOS, R. G. FLUHARTY en J. G. GIBSON: *Am. Journ. Obstet. Gynaec.* 57; pag. 471 (1949).
- 24 L. R. DAVIS en R. F. JENNISON: *Journ. Obstet. Gynaec. of the Brit. Empire* 61; pag. 103 (1954).
- 25 F. KROES: *Vorderingen der Geneeskunde 1949-1952*; pag. 402.
- 26 A. KLOPPER en S. VENTURA: *Brit. Med. Journ.* II pag. 1251 (1951).
- 27 W. J. DIECKMANN en C. R. WEGNER: *Arch. Intern. Med.* 53; pag. 188 (1934).
- 28 M. H. ROSCOE en G. M. M. DONALDSON: *Journ. Obstet. Gynaec. of the Brit. Empire* 53; pag. 430 (1946).
- 29 E. C. ALBRITTON: *Standard Values in Blood.* Philadelphia (1952).
- 30 W. J. DIECKMANN en C. R. WEGNER: *Arch. Intern. Med.* 53; pag. 345 (1934).
- 31 W. N. M. RAMSAY: *Bioch. Journ.* 53 pag. 228 (1953).
- 32 C. E. RATH en C. A. J. FINCH: *The journ. of clin. Investigations* 28; pag. 79 (1949).
- 33 E. J. King: *Microanalysis in medical Biochemistry* (1947).
- 34 F. J. Keuning: *Chemisch Weekblad* 41; pag. 702 (1954).

XXV.	W. WINSEMIUS, E. R. B. JANSSEN-VAN DER SCHOOT, W. F. DONATH, A. DE WAART, Vitamine C en geestelijke arbeid	„ „ 4.—
XXVI.	J. F. PH. HERS M.D., The histopathology of the respiratory tract in human influenza	geb. „ 17.50
XXVII.	Dr. LIE KHING TING, Onderzoekingen over het kweken van mycobacterium tuberculosis in het bebroede kippenei	ing. f 13.—
XXVIII.	H. H. VAN GELDEREN M.D., Pre-school child mortality in the Netherlands	„ „ 9.—
XXIX.	Dr. C. K. J. KAAIJK, Voeding en voedingstoestand van het schoolkind ten plattelande	„ „ 14.—
XXX.	Dr. I. GADOUREK, A Dutch community	geb. „ 28.50
XXXI.	Dr. J. G. A. BORGHANS, Electronenmicroscopisch onderzoek over de morphologie en de wijze van vermeerdering van mycobacteriën	ing. „ 12.—
XXXII.	Dr. K. E. MALTEN, Beroepsekseem bij het verwerken van kunststoffen in het bijzonder van onverzadigde poleyster harsen en aethoxyline harsen	„ „ 12.—

ONDERZOEKINGEN EN MEDEDELINGEN UIT HET NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE

In deze serie zijn verschenen:

I.	Dr. J. D. VERLINDE, Manifestations névra-riques et histopathologiques, obtenues chez des lapins inoculés par voie souscutanée avec la neurovaccine et le virus de l'herpes	niet in de handel
II.	ONG SION GUAN, Over een positieve reactie van BORDET-WASSERMANN, verkregen met een serum tegen longweefsel en een vaccine-immuun-serum	niet in de handel
III.	E. GORTER, De splitsing van eiwitten	niet in de handel
IV.	De personeelsleiding in de onderneming	ing. f 5.—
V.	Het maatschappelijk werk in de bedrijven	„ „ 2.—
VI.	Studies on the antigenic composition of human influenza virus A strains	„ „ 4.—
VII.	Prof. Dr. A. POLMAN, Over consanguine huwelijken in Nederland ;	„ „ 2.—
VIII.	Prof. Dr. A. POLMAN, Geografische en confessionele invloeden bij de huwelijkskeuze in Nederland	„ „ 2.50
IX.	Dr. L. M. BRANS, Studies on the antigenic composition of influenza virus B-strains	„ „ 5.—
X.	M. C. J. Baronesse MACKAY, Tumor cerebri en ontwikkelingsstoornissen	„ „ 5.—
XI.	Prof. Dr. J. D. VERLINDE, C. A. G. NASS, Dr. O. MAKSTENIEKS en A. C. HEKKER, Voorlopige resultaten van de vaccinatie tegen influenza	niet in de handel
XII.	Dr. W. WINSEMIUS, Enkele beschouwingen aangaande voorlichting en propaganda op gezondheidsgebied	ing. f 2.50
XIII.	Dr. C. DEN HARTOG, C. A. G. NASS, F. W. FRETTS, Onderzoek naar de voeding van de Leidse studenten	uitverkocht