



De ijzerstofwisseling : klinische waarnemingen over het serumijzer

<https://hdl.handle.net/1874/359653>

DE IJZERSTOFWISSELING - KLINISCHE
WAARNEMINGEN OVER HET
SERUMIJZER

M. F. DE RAADT

100 P.

cht

DE IJZERSTOFWISSELING – KLINISCHE
WAARNEMINGEN OVER HET SERUMIJZER

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR
IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT
TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN WAARNEMEN-
DEN RECTOR-MAGNIFICUS L. VAN VUUREN, HOOG-
LEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN
WIJSBEGEERTE, VOLGENS BESLUIT VAN DEN
SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDEN-
KINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE
TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 23 JUNI 1942, DES
NAMIDDAGS 3 UUR

DOOR

MARIUS FORTUYN DE RAADT
GEBOREN TE GOUDA

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK UTRECHT



3480 4710

1942

DRUKKERIJ Fa. SCHOTANUS & JENS – UTRECHT



Aan mijn Moeder.

Aan de nagedachtenis van mijn Vader.

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij de welkome gelegenheid woorden van dank te richten tot hen, die tot mijn vorming hebben bijgedragen.

Allereerst wil ik uiting geven aan een gevoel van groote dankbaarheid jegens mijn Ouders, die mij vele goede zorgen en een verstandige vrijheid schonken tijdens de voorbereiding van mijn bestemming.

U, Hoogleraren, Oud-Hoogleraren en overige docenten van de Medische en Philosophische Faculteiten van de Utrechtsche Universiteit, ben ik zeer erkentelijk voor Uw lessen.

Ik eer de nagedachtenis van mijn overleden leermeesters, de hooggeleerde BOUMAN, WOLFF en NOYONS.

Hooggeleerde HIJMANS VAN DEN BERGH, het waren in hoofdzaak Uw colleges en klinische demonstraties, die mij deden verlangen mij geheel aan de interne geneeskunde te mogen wijden. Uw onderwijs leeft bij mij voort.

Hooggeleerde DE LANGEN, U in de voornaamste plaats ben ik dankbaar voor den tijd, dien ik onder Uw leiding werkzaam mocht zijn en aldus is mij het groote voorrecht ten deel gevallen in Uw School tot internist gevormd te zijn. Niet licht zal ik vergeten hoezeer ik heb mogen profiteeren van Uw uiteenzettingen aan het ziekbed zoowel als in den assistentenkring, waarbij Uw veelzijdige kennis der Geneeskunde en Uw ruime blik op ethische en sociale verhoudingen mij een diep respect hebben afgedwongen. Uw energiek voorbeeld en Uw onverflauwde belangstelling voor wetenschappelijk arbeid, hebben in deze moeilijke oorlogsjaren de goede sfeer in de kliniek weten te handhaven. Uw gastvrijheid en in het bijzonder ook die van MEVROUW DE LANGEN versterkt in hooge mate den band tusschen Hoogleeraar en assistenten.

Hooggeachte Promotor, voor de gelegenheid, die Ge mij hebt geboden dit proefschrift te bewerken, alsmede voor de vele gesprekken, die ik over dit onderwerp met U heb mogen voeren, ben ik U zeer dankbaar. Uw aanwijzingen en vragen waren voor mij een voortdurende prikkel tot het verrichten van verdere waarnemingen. Wel wetend hoezeer het vraagstuk van de ijzerstofwisseling Uw bijzondere belangstelling heeft, stel ik de groote vrijheid, die Gij mij desondanks bij mijn onderzoek hebt gelaten, op hoogen prijs.

Zeergeleerde DE WAARD, Zeergeleerde HULST en Zeergeleerde JORDAN, U allen ben ik zeer veel dank verschuldigd voor de aangename manier, waarop Ge mij het gebruik en de waarde van de klinische onderzoeksmethoden hebt leeren kennen. De U ieder eigen critische wijze van denken heeft een blijvend invloed op mijn medisch denken en handelen gehad. Aan de jaren, welke ik onder Uw leiding arbeidde, zal ik steeds de meest prettige herinnering bewaren.

Met vreugde gedenk ik den tijd, dien Gij, Zeergeleerde BOGAERT, in onze Kliniek als gast doorbracht, waaraan ik niet alleen onze vriendschap te danken heb,

doch waarin Ge tevens, komend uit het laboratorium van Professor Hoet, de serum-ijzerbepaling in onze Kliniek hebt geïntroduceerd.

Zeergeleerde TAUSK, U ben ik zeer erkentelijk voor Uw belangstellende medewerking en hulp bij de voorbereidende onderzoeken betreffende de ijking van leverextracten.

De assistenten en oud-assistenten, met wie ik in de afgelopen jaren mocht samenwerken, ben ik bijzonder dankbaar voor hun vriendschap en voor de hulp, die zij mij hebben verleend bij het bewerken van dit proefschrift.

Zeer erkentelijk ben ik voor de medewerking, die ik altijd van de verpleegsters der verschillende afdelingen mocht ondervinden.

Ik dank U, geachte Mejuffrouw PLESSEN, voor de nauwgezette wijze, waarop ge een deel van de in dit proefschrift verwerkte bepalingen hebt verricht.

De dames IJFS, BRANDS en VAN HILTEN, en ook U, waarde VERHOEF en waarde KOENSE, betuig ik gaarne mijn dank voor de hulp, die ge mij bij de verzorging van dit werk hebt verleend.

INHOUD.

Eigen waarnemingen en beschouwingen zijn in den tekst op een smallere bladmaat gedrukt en verwerkt onder de hoofden, die in de inhoudsopgave cursief zijn aangegeven.

Inleiding	7
HOOFDSTUK I.	
De bepaling en de chemie van het serumijzer; de waarden onder physiologische omstandigheden.	
De chemie van het serumijzer	9
Methoden om het serumijzer te bepalen	10
De onteiwitting	10
De quantitative analyse	12
<i>De vorming van het ijzer-phenantrolinecomplex en den zuurgraad in de vloeistof</i>	14
Uitvoering van de bepaling	15
<i>De betrouwbaarheid van de bepaling (duplo-bep.)</i>	17
Het serumijzer onder physiologische omstandigheden (zie hoofdstuk II)	18
<i>Bij volwassenen</i>	18
<i>Bij kinderen</i>	21
Literatuur	23
HOOFDSTUK II.	
De intermediaire ijzerstofwisseling.	
Het haemoglobine	24
Het weefselijzer	26
Het reserveijzer in lever en milt	28
<i>De ijzerhuishouding van den neonatus en het jonge kind</i>	29
Het serumijzer	33
De factoren, die het serumijzerniveau beheerschen	34
Het serumijzer onder physiologische omstandigheden (zie hoofdstuk I)	37
<i>Het parallelisme tusschen het haemoglobine- en het serumijzergehalte van het bloed en het reserveijzer in de organen</i>	39
Het „leicht abspaltbare Bluteisen“	41
<i>Samenvattende beschouwing</i>	42
Literatuur	44
HOOFDSTUK III.	
De exogene ijzerstofwisseling.	
I. De resorptie van ijzer	47
Kort historisch overzicht	47
Nieuwe, experimenteel verkregen inzichten	48
Indeeling van de ijzerpreparaten	50
Het lot van de ijzerverbindingen in de maag en in het organisme	50
Samenvatting	53
Waarnemingen bij patienten, die de experimenteele gegevens bevestigen	53
De rol van het maagsap	53
De beteekenis van valentie en binding van het ijzer voor de werkzaamheid van het preparaat	54
Balansproeven	56

De resorptie van het ijzer uit de voeding	59
De localisatie en het mechanisme van de ijzerresorptie	61
De belastingscurve als hulpmiddel bij de studie van de ijzerresorptie	64
1. De invloed van de hoeveelheid van het toegediende ijzer en de variaties bij dezelfde belasting	65
2. De invloed van den aard van het toegediende ijzer	66
3. De invloed van substanties, die de vorming der ferro-ionen bevorderen en tegenwerken	67
4. De invloed van het maagzuur (achylie)	70
5. De invloed van de ijzerbehoefte van het organisme	71
6. De invloed van achylie plus vermeerderde ijzerbehoefte van het organisme (activiteit van het beenmerg)	72
7. De invloed van endocrine stoornissen op de ijzerstofwisseling	74
8. De invloed van andere ziekten (infecties, nierziekten enz.)	79
9. Over de localisatie van het resorptieproces in het darmkanaal	81
II. De uitscheiding van ijzer	85
Histo-chemische onderzoekingen	86
Ijzergehalte van de ontlasting	87
Het ijzergehalte van de gal	88
Het ijzergehalte van de urine	89
III. Samenvattende beschouwing	90
Literatuur	95

HOOFDSTUK IV.

Waarnemingen over het serumijzergehalte bij ferriprive anaemieën.

Inleiding	98
Het syndroom van de asiderose	100
De pathogenese van het syndroom	102
A. Anaemie door bloedverlies	106
De acute verbloedingsanaemie	106
De chronische verbloedingsanaemie	107
B. Chlorosis tarda cum achylia gastrica	113
C. Agastrische anaemie	123
Therapie en resorptie bij de ferriprive anaemieën	127
De parenterale ijzertherapie	130
Samenvattende beschouwing	132
Literatuur	135

HOOFDSTUK V.

Waarnemingen over het serumijzergehalte bij pernicioze anaemie.

Inleiding	137
Het serumijzergehalte tijdens de behandeling met leverextract	139
De serumijzerdaling als diagnosticum	140
De serumijzerdaling als ijkingsmethode van leverextracten	142
Het verder gedrag van den serumijzerspiegel tijdens de behandeling	148
De ijzerresorptie bij de pernicioze anaemie	150
Samenvatting	155
Literatuur	156
Samenvattende conclusies van eigen onderzoekingen	157

INLEIDING.

Het ijzer werd reeds 4000 jaren geleden als geneesmiddel gebruikt en wordt als zoodanig in de oudste Egyptische geschriften genoemd. De geleerden, levend in de eerste eeuwen n. C., roemden tegen allerhande kwalen, waaronder bleekzucht, het behoedzaam steken met puntig ijzer en het gebruik van roest en van water, waarin gloeiend metaal werd gebluscht. Later werden ook ijzervijzel en bronwater voorgeschreven. De aanbevelingen, die in de uit alle eeuwen stammende boeken zijn gevonden, getuigen, dat het ijzer niet meer uit den artsenijschat is verdwenen.

Een belangrijke ontdekking deden Lemery en Geoffroy in 1713, toen zij het ijzer aantoonde in de asch van dierlijk weefsel. Hierdoor bleek het voordien op philosophische gronden toegediende medicament een bouwsteen te zijn van het organisme.

Met de ontwikkeling van de chemie en de ontdekking van nieuwe ijzerverbindingen, nam het aantal als geneesmiddel aanbevolen praeparaten toe en daarmee ook het aantal in de therapeutische werking teleurgestelde geneesheeren. Want hoewel reeds Boerhaave en Stahl in de 18e eeuw, op grond van hun ervaringen aan het ziekbed, verklaarden, dat de natuurlijke ijzervormen de voorkeur verdienden, werden naar aanleiding van theoretische overwegingen steeds weer nieuwe verbindingen voorgeschreven, waarvan sommige nog geen 0,3 % ijzer bevatten. „The history of anemia treatment with drugs is indeed a tale to make the judicious grieve” (Whipple). Werden door de chemie de binding en de valentie van het ijzer in het bloed en in de ijzerpreparaten nauwkeurig vastgesteld, voor het therapeutisch gebruik bleven deze karakteristika tot voor korten tijd zonder waarde, daar men niet wist, welke veranderingen de ijzerverbindingen in het maagdarmkanaal ondergaan, hoe het ijzer wordt geresorbeerd en op welke wijze het in het organisme wordt verwerkt.

De onderzoekingen van Bunge en zijn leerlingen aan het einde van de vorige eeuw, die de aandacht vestigden op het bestaan van de ijzerreserves in lever en milt en het belang van het voedselijzer, hebben den stoot gegeven tot een actieve bestudeering van de ijzerstofwisseling. Toch kwam eerst in 1924 Heubner tot de belangrijke ontdekking, dat het ijzer slechts in den vorm van ferro-ionen door den darmwand werd opgenomen. Deze waarneming kon door vroegere bevindingen en nieuwe experimenten worden bevestigd en leidde tot een geheel andere waardeering en indeeling van het zeer groote aantal bekende ijzerverbindingen, waarbij het gehalte aan ferro-ionen of het ontstaan van deze ionen in de maag op den voorgrond werd gesteld (Starkenstein).

De resorptie van het ijzer is immers een eerste vereischte voor het te weeg brengen van een genezende werking. Bij den mensch kon men dit probleem echter slechts benaderen door middel van de moeilijke en uiterst bewerkelijke balansproeven en door een beoordeeling van het therapeutische effect.

Door de succesrijke onderzoeken van *Warburg* is aan het licht gekomen, dat de ijzerhuishouding niet alleen van beteekenis is voor den opbouw van het haemoglobine. Hij kon n.l. dit metaal ook als een essentieel bestanddeel van zeer belangrijke celstofwisselingsfermenten karakteriseeren.

Kende men thans eenerzijds het bestaan van de ijzerdepôts en hun betrekking tot de stofwisseling van het haemoglobine en andere ijzerhoudende fermenten, en anderzijds de resorptie van dit metaal van het maagdarmkanaal uit, toch ontbrak nog de verbindende schakel, die de ijzerverplaatsingen in het lichaam zou kunnen verklaren. Eerst in 1925 gelukte het aan *Fontès* en *Thivolle* in het bloedserum een zeer kleine hoeveelheid ijzer aan te toonen, die als de transportvorm van het ijzer kon worden beschouwd.

De ontdekking van het serumijzer heeft in de laatste jaren een hernieuwde studie van de ijzerstofwisseling tengevolge gehad, welke reeds tot belangrijke resultaten heeft geleid en waarbij vooral het werk van *Thoenes* en *Asschaffenburg*, *Heilmeyer*, *Moore*, *Lederer* en hun medewerkers moet worden genoemd. De eenvoudige bepaling van deze kleine ijzerfractie, die door alle op de ijzerhuishouding inwerkende factoren quantitatief wordt beïnvloed, maakt het thans mogelijk, aan het ziekbed de stoornissen van de ijzerstofwisseling te bestudeeren.

In het voorliggende proefschrift zijn onze waarnemingen over het serumijzer verwerkt. Deze betreffen zoowel de veranderingen van het serumijzerniveau bij verschillende ziekten (meestal anaemieën en in het bijzonder de pernicieuze anaemie), als de resultaten, die wij bij het vervaardigen van resorptiecurven na het gebruik van ferrochloride en ferrum reductum verkregen. Deze curven werden zoowel bij gezonde (veelal onder experimenteel gewijzigde omstandigheden in het maagdarmkanaal), als bij zieke proefpersonen geobserveerd.

De uitkomsten van onze proeven werden niet alleen vergeleken met de resultaten van andere onderzoeken over het serumijzer, doch eveneens met de gegevens, die op andere wijze over de ijzerhuishouding zijn verkregen. Hierdoor zijn onze beschouwingen uitgebreid tot een overzicht van de huidige kennis over de ijzerstofwisseling.

HOOFDSTUK I.

DE BEPALING EN DE CHEMIE VAN HET SERUMIJZER; DE WAARDEN ONDER PHYSIOLOGISCHE OMSTANDIGHEDEN.

Aan Fontès en Thivolle¹ komt de eer toe in 1925 de aandacht te hebben gevestigd op een verschijnsel, dat een nieuwe en vruchtbare bestudeering van de ijzerstofwisseling mogelijk heeft gemaakt. Deze Fransche biochemisten bepaalden in 500 cc paardeserum, met behulp van een spectrometer, zeer nauwkeurig het gehalte aan haemoglobine, dat door haemolyse in het serum was vrijgekomen. Daarna werd het serum verascht en het ijzergehalte gemeten. Zij vonden meer ijzer, dan uit het bepaalde haemoglobine kon zijn vrijgekomen en beschouwden deze resteerende hoeveelheid van 0,2 mg per 100 cc als niet tot het haemoglobine behoorend, vrij in het serum circulerend ijzer.

Met geheel andere methoden werd deze waarneming zoowel door Barkan², Warburg en Krebs^{3 4} als door Henriques en Roche⁵ spoedig bevestigd (1927), waarna het bestaan van de ontdekte ijzerfractie in het bloed van mensch en dier niet meer betwijfeld kon worden.

De chemie van het serumijzer.

Barkan² behandelde serum gedurende 24 uur met 0,4 % HCl en kon dan in het ultrafiltraat ijzer aantoonen in een concentratie, die overeenkwam met de door Fontès en Thivolle gevonden waarden. Hij trok hieruit de conclusie, dat het serumijzer door het zuur werd opgelost of afgesplitst. In natief serum is n.l. het ijzer niet ultrafiltrabel, blijkbaar door een volledige binding aan organische bestanddeelen van het serum (Barkan⁶). Ook de dialyseproeven van Vahlquist⁷, met cellophaanzakjes, toonen dit aan. Door toevoegen van een mineraal zuur begint bij een pH van 4,5 de afsplitsing, totdat tenslotte het ijzer geheel in de omringende vloeistof dialyseert. Niet alleen de pH, doch

ook het soort van zuur schijnt hierbij een rol te spelen. Het trichloor-azijnzuur b.v., geeft ook in hooge concentratie slechts een onvolledig vrijkomen van het serumijzer (Fowweather⁸, Heilmeyer en Plötner⁹, Vahlquist⁷).

Door bepalingen in het bloed, dat vóór en na langdurige stuwung van den arm werd afgenomen, heeft Vahlquist⁷ waarschijnlijk gemaakt, dat in vivo het serumijzer niet door den vaatwand dialyseert, hetgeen door de complexe binding wordt verklaard. Verschillende onderzoekers hebben bestudeerd, aan welke organische bestanddeelen van het serum het ijzer gebonden is. Barkan en Schales¹⁰, Starkenstein en Harvalik¹¹ toonden aan, dat het serumijzer en ook het aan serum toegevoegd ijzer, meegaan met het neerslag, dat bij halve ver-zadiging met ammoniumsulfaat door de serumglobulines wordt gevormd. Zij meenen daarom, dat het serumijzer aan de globulines is gebonden. Vahlquist heeft echter, op een minder ingrijpende wijze, n.l. door electrophorese, de eiwitten uit het serum gescheiden. Hierbij bleek het ijzer zich zoowel in de albumine-, als in de globulinefractie te bevinden; soms in ongeveer gelijke hoeveelheid, soms in hoofdzaak in de laatstgenoemde fractie. Deze waarneming wijst er dus op, *dat het ijzer in het serum zoowel aan de albumines als aan de globulines is gebonden.*

De uitgebreide onderzoekingen van Starkenstein en zijn medewerkers¹² maken het *waarschijnlijk, dat het serumijzer uitsluitend in den drie-waardigen vorm voorkomt.* Indien een ferro-zout in het bloed komt, wordt het aan globuline gekoppeld en geoxydeerd. Dit ferri-eiwitcomplex zou een specifiek intermediair stofwisselingsproduct zijn. Ook Kühnau¹³ geeft aan, dat het plasmaijzer uitsluitend in een drie-waardigen vorm bestaat.

Methoden om het serumijzer te bepalen.

De geringe concentratie van het ijzer in het serum, de sterke binding aan eiwit en het moeilijk te verwijderen, storende haemoglobine zijn de oorzaken van het feit, dat het serumijzer eerst in den laatsten tijd is ontdekt en bemoeilijken de uitwerking van de methoden om het serumijzer te bepalen.

Warburg en Krebs^{3 4} benutten de katalyseerende werking van het ijzer bij de verbranding van cysteine als maatstaf bij de bepaling. Deze gevoelige, doch moeilijke techniek is door andere onderzoekers niet meer gebruikt. Zij laten allen aan de quantitative analyse een *ontewitting* voorafgaan.

Sommigen verwijderen de eiwitten door verassing met zwavelzuur en een oxydatiemiddel (Fontès en Thivolle¹, Henriques en Roche⁵, Abderhalden en Möller¹⁴, Fowweather⁸, Moore¹⁵, Walker¹⁶). Een bezwaar van deze methode is, dat telkenmale, van te voren, het haemoglobine moet worden bepaald, dat steeds door het aftappen van het bloed en door de stolling in het serum vrijkomt. Het ijzer, dat daaruit bij de verdere bewerking vrijkomt, moet immers van de uitkomst worden afgetrokken. Hierdoor wordt de bepaling te omslachtig en onnauwkeurig voor klinisch gebruik. Ook het opvangen van het bloed in geparaffineerd glaswerk (Fowweather⁸, Moore¹⁵) voorkomt deze haemolyse niet (Bing en Hanzal¹⁷).

De ultrafiltratie, na toevoeging van zuur, is door Barkan² tot een methode uitgewerkt, doch later weer verlaten. Ook Guthmann¹⁸ en Roosen-Runge¹⁹ gebruikten deze techniek. Hun uitkomsten verschillen echter zoo belangrijk met de latere gegevens, dat zij als onbetrouwbaar moeten worden beschouwd.

Men is er vervolgens toe overgegaan met trichloorazijnzuur de serum-eiwitten (en het haemoglobine) neer te slaan, om dan in het filtraat de ijzerconcentratie te kunnen bepalen. Zooals hierboven werd beschreven, wordt door dit zuur echter geen volledige afsplitsing van het ijzer bewerkt, zoodat in het filtraat te lage waarden moeten worden gevonden. Dit is het geval in het werk van Locke, Main en Rosbash²⁰. Toch verkregen de eerste onderzoekers, die deze werkwijze gebruikten, blijkbaar door andere fouten in de techniek, uitkomsten, die als te hoog moeten worden beschouwd, zoodat ook deze buiten beschouwing kunnen blijven. (Starkenstein en Weden²¹, Riecker en Winters²², Marlow en Taylor²³). Schmidt²⁴ meent de te lage waarden in het trichloorazijnzuurfiltraat te moeten toeschrijven aan adsorptie van ijzer aan het filtraat. Vahlquist⁷ heeft deze meening weerlegd.

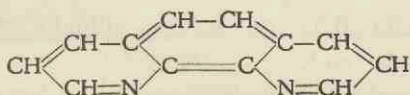
Om een volledig losmaken van het ijzer uit de binding aan de eiwitten te bewerken, is een kortdurende behandeling van het serum met zoutzuur noodig, alvorens de eiwitten en het haemoglobine met trichloorazijnzuur worden neergeslagen. Deze werkwijze is door Heilmeyer en Plötner aangegeven⁹. Zij toonden aan, dat men aldus in het filtraat al het ijzer vindt, dat niet tot het haemoglobine behoort. De gevonden waarde kwam n.l. steeds overeen met het totale ijzergehalte, bepaald na verassing, verminderd met de berekende hoeveelheid ijzer, die uit de sporen haemoglobine (spectrophotometrisch gemeten) bij de oxydatie kon zijn vrijgekomen.

Barkan en Lintzel vonden, dat door de inwerking van zuur en alkali uit bloedkleurstof een zekere hoeveelheid ijzer wordt vrijgemaakt: het z.g. „leicht abspaltbare Bluteisen“ (zie Hoofdstuk II). Heilmeyer en Plötner bewezen echter, dat dit bij de bepaling van het serumijzer geen rol speelt. Het serum wordt slechts 10 minuten met zoutzuur in contact gebracht; in dezen tijd kan ongeveer 0,5 % van het haemoglobine worden gesplitst. Zelfs in zeer haemolytisch serum zou dit de waarde van het serumijzer met slechts 3 γ % kunnen verhoogen. Ook na toevoeging van veel bloedkleurstof aan het serum vonden genoemde onderzoekers geen vermeerdering van het serumijzer, hetgeen bewijst, dat alle bloedkleurstof werd neergeslagen, zonder vrijkomen van ijzer.

De behandeling van het serum met zoutzuur en trichloorazijnzuur blijkt dus een goede werkwijze te zijn ter verkrijging van een helder filtraat, waarin al het serumijzer is opgelost, dat niet afkomstig en nu gescheiden van het haemoglobine is.

Voor de *quantitatieve analyse* van het ijzer in de vloeistof bij de verassing verkregen, resp. in het HCl-trichloorazijnzuurfiltraat, zijn zeer verschillende methoden gebruikt. Bij klinische aanwending eischt men, dat ze niet te ingewikkeld zijn en weinig bloed als materiaal behoeven. Toch moet de methode gevoelig, betrouwbaar en specifiek zijn. Immers, men werkt in organisch materiaal en wil alleen het ijzer daarin bepalen, dat soms in een hoeveelheid van slechts 10 γ % in het serum voorkomt. Uitgaande van b.v. 4 cc serum moet dus nog 0,4 γ ijzer kunnen worden gemeten. Voor het bepalen van deze sporen ijzer bleken de titrimetrische en gravimetrische methoden minder geschikt te zijn. Tegenwoordig maakt men algemeen van de colorimetrie gebruik. Het eerst (Barkan²) en aanvankelijk door de meeste onderzoekers werd het thyocyanide gebruikt, dat met ferri-ionen een gekleurde complexverbinding geeft. De vorming hiervan is echter zeer afhankelijk van het milieu (de pH en verschillende ionen) en weinig stabiel. Met inachtneming van vele voorzorgen blijken Moore en zijn medewerkers²⁵ evenals Bröchner-Mortensen en Olsen²⁶, toch betrouwbare waarden te verkrijgen. Heilmeyer en Plötner werkten eenigen tijd met deze methode, doch moesten evenals Thoenes en Asschaffenburg²⁷ ervaren, dat de onderste grens der betrouwbaarheid bij ongeveer 50 γ % is gelegen. In vele, klinisch belangrijke gevallen, liggen de waarden beneden deze grens. Heilmeyer en Plötner gingen daarom over tot het gebruik van α -dipyridil, een indicator, die met ferro-ionen een roode kleur geeft, waarvan de intensiteit evenredig is met de hoeveelheid aanwezige ferro-ionen. Deze

indicator werd door Hill²⁸ aangegeven en gebruikt voor ijzerbepalingen in allerlei organisch materiaal. Later werd het dipyridyl vervangen door een chemisch verwante cyclische verbinding; het ortho-phenantroline.



De eigenschappen van dit reagens werden reeds door Blau²⁹ in 1898 beschreven. Het is langer houdbaar en heeft een 30 % grootere extinctie dan het dipyridyl. Het vormt met ferro-ionen eveneens een zeer stabiele, complexe verbinding, van de formule $[\text{Fe}(\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2)]\text{X}_2$, waarin X een monovalente zuurrest is.

De intensiteit van de roode kleur wordt bepaald door de extinctie van doorvallend licht te meten. Om de lichtsoort te vinden, die het sterkst door de phenantroline-ijzerverbinding wordt geabsorbeerd, bepaalden Heilmeyer⁹ en Lederer en de Maesschalck³⁰ de extinctie voor licht van verschillende golflengten, met behulp van een spectrumphotometer. Zij vonden dat bij een golflengte van $510 \mu\mu$ de absorptie het sterkst was en over een gebied van 480 tot $520 \mu\mu$ daarvan weinig verschilde. Het licht van kortere en langere golflengten heeft een veel geringere extinctie en kan dus voor deze photometrische bepaling niet worden gebruikt. In het genoemde gebied valt het licht, dat wordt verkregen in de Stufenphotometer van Zeiss (photometer van Pulfrich), met behulp van het filter S 50.

De absorptieconstante voor dit filter en de phenantroline-ijzerverbinding, werd door genoemde schrijvers bepaald door de extinctie te meten van oplossingen van bekende sterkte en deze te deelen op de ijzerconcentratie, uitgedrukt in gram per cc. Zij vonden 5×10^{-6} .

Voor een nauwkeurige photometrie is noodig, dat de extinctie volkomen evenredig verandert aan wijzigingen in de concentratie (wet van Beer). Heilmeyer en ook Schaefer³¹ toonden aan, dat deze evenredigheid voor de ijzer-phenantrolineverbinding aanwezig is.

De beschreven onderzoeken vormen de basis voor de methode door Heilmeyer en Plötner aangegeven, welke voldoet aan alle gestelde eischen. Lederer en de Maesschalck³⁰ hebben enkele veranderingen aangebracht. Zij gaan uit van meer serum (4 cc), waardoor de meetfouten geringer worden en de metingen niet in pipetten, doch in een goed gecalibreerd buisje kunnen geschieden. Inplaats van

een micro-cuvette kan thans een groote cuvette van 2 cm doorsnede worden gebruikt. Voor de in deze studie verrichte bepalingen bij volwassenen, waar het verzamelen van 4 cc serum geen bezwaar oplevert, is deze werkwijze gebruikt, die een weinig eenvoudiger is. Indien bij kleine kinderen slechts weinig bloed kan worden verkregen, kan men uitgaan van 1 (zelfs 0,5) cc serum, volgens een techniek door Vahlquist aangegeven⁷.

Reeds Blau²⁹ beschreef, dat de vorming van het ijzer-phenantroline-complex in zekere mate afhankelijk is van den zuurgraad in de vloeistof. De voorschriften van Heilmeyer en Plötner⁹ en van Lederer en de Maesschalck³⁰ houden hiermee geen rekening. Zij schrijven: de vloeistof wordt met H_2SO_4 $\frac{1}{2}\text{N}$ licht aangezuurd, tot de gele kleur van den indicator, paranitrophenol, verdwijnt. Op dit moment is een pH van ongeveer 4 bereikt. Voegt men nu den ijzerindicator, het phenantroline toe, dan ontwikkelt zich de roode kleur niet ten volle, zoodat een te laag ijzergehalte zou worden bepaald. Door iets meer zwavelzuur toe te voegen komt men in het milieu waarin de volledige vorming van de ijzer-phenantrolineverbinding in 10 minuten optreedt. Ook wanneer men te sterk aanzuurt, vormt zich de roode kleur slechts ten deele. In den laatsten tijd hebben Schmidt²⁴, Schaefer³¹ en Vahlquist⁷ dit verschijnsel bestudeerd. Schmidt geeft aan, dat na het verdwijnen van de gele kleur een extra hoeveelheid van 0,06—0,12 cc H_2SO_4 moet worden toegevoegd uit een microburette, om een juiste uitkomst te verkrijgen. Deze waarden gelden echter alleen, als men uitgaat van 1 cc vloeistof, zooals bij de methode van Heilmeyer wordt gedaan. Gebruikt men de door Lederer gewijzigde techniek, dan wordt echter 5—6 cc filtraat verwerkt en zal meer zwavelzuur noodig zijn om de genoemde pH-verschuiving te bewerken.

Wij hebben nagegaan hoe de verhoudingen zijn bij deze, ook door ons gebruikte methode.

Telkens 5 cc ijzerchloride (concentratie 145 γ %) werden door ammoniak met 1 druppel paranitrophenol alcalisch, dus geel, gemaakt en dan met zwavelzuur $\frac{1}{2}\text{N}$ aangezuurd tot de kleur juist verdween. Daarna werd uit een microburette een steeds grootere extra-hoeveelheid zwavelzuur toegevoegd, gevolgd door 5 druppels hydrochinon en 2 druppels phenantroline. Deze laatste reagentia waren, zooals zij steeds bij de bepaling worden gebruikt, bereid met 3 druppels zwavelzuur op 10 cc reagens. Eenzelfde reeks bepalingen werd ingezet, uitgaande van telkens 6 cc ijzerchloride (concentratie 166 γ %). De extinctie-coëfficiënt werd steeds na 10 minuten afgelezen.

Tabel 1. De uitkomsten van ijzerbepalingen in 5 cc ijzerchloride (conc. 145 γ 0/0) en 6 cc ijzerchloride (conc. 166 γ 0/0), na toevoeging van wisselende hoeveelheden H_2SO_4 .

Toegevoegd extra H_2SO_4 N/2	1e reeks γ 0/0	2e reeks γ 0/0
0,00 cc	136	162
0,05 ..	143	168
0,10 ..	143	167
0,15 ..	147	168
0,20 ..	145	165
0,25 ..	142	164
0,30 ..	128	156
0,40 ..	100	146
0,50 ..	85	135
0,75 ..	30	83
1,00 ..	3	—

De uitkomsten (tabel 1) toonen aan, dat bij het aanzuren van het filtraat een extra-hoeveelheid van 0,05—0,25 cc zwavelzuur noodig is voor een volledige vorming van de ijzer-phenantrolineverbinding, indien de methode van Lederer en de Maesschalck wordt gebruikt.

Uitvoering van de bepaling.

1. *De reiniging van het glaswerk* moet met de grootste zorg worden verricht. Immers elke verontreiniging maakt de bepaling geheel onbruikbaar. Na huishoudelijk schoonmaken wordt het geheele glaswerk gedompeld in cylinderglazen, die zuiver zwavelzuur bevatten, gemengd met zuiver salpeterzuur (50 cc per Liter zwavelzuur). Na minstens 8 uur wordt het zuur afgegoten en eenige malen vervangen door gedestilleerd water. Indien het leidingwater zeer weinig ijzer bevat, kan hiermede eerst driemaal worden gespoeld, zoodat alleen de laatste maal gedestilleerd water wordt gebruikt. Daarna wordt het glaswerk gedroogd in een stoof en stofvrij afgedekt bewaard. Bij het uitvoeren der reactie moet op reinheid der handen worden gelet. De bepalingen voor deze studie zijn geschied in een apart vertrek, waaruit ijzeren voorwerpen zijn verwijderd of met verf bedekt.
2. *Het verkrijgen van het bloed* geschiedt door venapunctie, na reiniging van de huid met aether en kortdurende stuwung van den arm. Een roestvrije, droge, van binnen gepolijste naald (b.v. van Krupp-staal

V2A) dient te worden gebruikt. Het bloed wordt opgevangen in een reageerbuis. Door bewaren van het bloed, zelfs tot 3 dagen, bij kamertemperatuur of in de ijskast, verandert de serumijzerwaarde niet (Barkan⁶, Hahn³², Vahlquist⁷). Bij 37° C treedt meestal na eenigen tijd een stijging op.

Als zich voldoende serum heeft gevormd, wordt dit in een centrifugebuis gegoten en flink gecentrifugeerd. Daarna wordt met een pipet een nauwkeurig gemeten hoeveelheid serum, zoo mogelijk 4 cc, in een reageerbuis gebracht. De genoemde buisjes en pipet zijn volgens 1. gereinigd.

3. De reagentia moeten zoo ijzervrij als mogelijk zijn en worden met gebidestilleerd water bereid. Zij worden bewaard in fleschjes, die volgens 1. zijn behandeld.

A: acid. hydrochloricum pro analysi, ongeveer 6 N.

B: acid. trichloroaceticum cryst., een oplossing van 20 % bereiden.

C: paranitrophenol, een oplossing van 1 % in alcohol (70 %) bereiden.

D: liquor ammonii caustici pro analysi, ongeveer 25 %.

E: acid. sulfuricum pro analysi, 1/2 Normaal.

F: hydrochinonum puriss. 2 %; men verwarmt au bain-marie 0,2 gram in 10 cc aq. bidest. en voegt 3 dr. H₂SO₄ N/2 toe.

G: ortho-phenantrolini hydrochlor. 1 %; 0,1 gram in 10 cc aq. bidest. oplossen en 3 dr. H₂SO₄ N/2 toevoegen.

De reagentia C, D, E, F en G worden bewaard in fleschjes van 30 cc inhoud, gesloten door een druppelpipet.

4. Daar de reagentia sporen ijzer bevatten en men bij het maken van de oplossingen fouten kan maken, is het noodig dagelijks een *blancobepaling* te doen. Hierbij gaat men uit van 2,5 cc aq. bidest. en gebruikt verder alle reagentia zooals bij de bepaling aangegeven. De waarde van de blancoproef bedraagt ongeveer 20 γ %. Indien blijkt, dat een van de gebruikte stoffen te veel ijzer bevat, kan vaak door destilleeren een vermindering van de blanco-waarde worden verkregen. Daar in de hydrochinon-oplossing een bruine kleur ontstaat, moet deze na ongeveer 2 weken ververscht worden.
5. *Uitvoering*. Men voegt bij het serum een half volume zoutzuur (A) en laat dit, onder herhaald schudden, 10 minuten inwerken. Daarna wordt een aan het serum gelijk volume trichloorazijnzuur (B) toegevoegd en goed gemengd. Na 10 minuten filtreert men de vloeistof door een ijzervrij filter (Schleicher und Schüll, no. 589,

doorsnede 9 cm). Het filtraat wordt opgevangen in een nauwkeurig gecalibreerd buisje en het volume genoteerd. Men voegt 2 dr. paranitrophenol (C) toe en daarna druppelsgewijs ammoniak (D), tot een gele kleur ontstaat. Deze wordt door aanzuren met zwavelzuur (E) weer tot verdwijnen gebracht, waarna nog een extra druppel zwavelzuur wordt toegevoegd. Door 5 druppels hydrochinon (F) wordt al het ijzer tot ferro-ionen gereduceerd, die met 2 druppels phenantroline (G) een roode kleur vormen, die zich in 10 minuten volledig ontwikkelt. Het eindvolume wordt genoteerd. De vloeistof wordt dan in een ijzervrij gemaakte cuvette van 2 cm diepte gegoten en in de „Stufenphotometer van Pulfrich” geplaatst. De extinctiecoëfficiënt van groen licht, filter S 50, wordt afgelezen.

6. Ter berekening van de uitkomst gebruikt men de volgende formule:

$$(K_s \times V_s - K_b \times V_b) \times \frac{1250}{n}.$$

Hierin is K_s de extinctiecoëfficiënt van de oplossing waarin het serumijzer wordt bepaald, voor 1 cm laagdikte (bij gebruik van de cuvette van 2 cm diepte wordt dus de gevonden waarde door 2 gedeeld). V_s is het eindvolume van de genoemde oplossing.

K_b en V_b zijn de extinctiecoëfficiënt (voor 1 cm laagdikte) en het eindvolume van de blancobepaling.

Daar het ijzergehalte wordt uitgedrukt in γ per 100 cc en elke cc filtraat 0,4 cc serum bevat, moet vermenigvuldigd worden met $\frac{100}{0,4 n}$ als n het volume van het filtraat voorstelt.

Bovendien wordt nog met 5 vermenigvuldigd, zijnde de absorptieconstante van de ijzer-phenantrolineverbinding.

Om de *betrouwbaarheid* van de metingen te toetsen, zijn deze verricht in 2 porties bloed, die tegelijkertijd zijn afgenomen. Lederer en de Maesschalck¹¹ vonden een gemiddeld verschil van 3,3 % tusschen deze duplobepalingen en maximaal een verschil van 7,8 %.

Bij 12 van deze proeven kregen wij de volgende uitkomsten. (Tabel 2)

Inderdaad blijkt dus de methode voldoende nauwkeurig te zijn voor een klinische bepaling. Als grootste verschil tusschen 2 metingen in hetzelfde serum vonden wij 5,6 %, terwijl het gemiddeld verschil 2,9 % bedroeg.

Tabel 2. Duplobepalingen van het serumijzergehalte.

1e bep. γ 0/0	2e bep. γ 0/0	gemidd. γ 0/0	verschil γ	verschil 0/0
180	172	176	8	4,5
39	37	38	2	5,3
221	230	225,5	9	4
44	44	44	0	0
49	50	49,5	1	2
86	91	88,5	5	5,6
77	75	76	2	2,6
221	219	220	2	0,9
136	131	133,5	5	3,7
120	117	118,5	3	2,5
135	138	136,5	3	2,2
105	106	105,5	1	1

De bepaling in bloedplasma geeft geheel dezelfde uitkomsten. Men verzamelt daartoe het bloed op ijzervrij oxalaat of heparine³⁰ 7. Ook voor bepalingen in dierlijke weefsels, urine, faeces en voedingsmiddelen is de beschreven methode geschikt te maken. (Schaefer³¹).

Het serumijzer onder physiologische omstandigheden (zie ook Hoofdstuk II).

Bij *gezonde volwassenen* vertoonen de waarden van het serumijzer een vrij groote spreiding, met welke methoden zij ook worden bepaald. Een gemiddelde waarde kan dan ook alleen worden berekend uit een groot materiaal. In tabel 3 zijn de grootste reeksen van de gepubliceerde normale waarden samengevat. De laatste drie van de daarin genoemde onderzoekers gebruikten de methode van Heilmeyer; de eerste twee werkten met andere methoden.

Tabel 3. Verzamelde, normale serumijzerwaarden bij volwassenen, uitgedrukt in γ 0/0.

Onderzoeker(s) en literatuurnummer	Aantal	mannen		vrouwen		verschil mannen-vrouwen
		strooiing	gemidd.	strooiing	gemidd.	
Moore e.m. ¹⁵⁾	15	94—194	121,5	58—142	97,6	23,9
Bröchner, Mortensen en Olsen ²⁶⁾	20	90—194	131,9	79—191	127,0	4,9
Heilmeyer en Plötner ⁹⁾	25	81—162	126,2	64—128	88,5	37,7
Skouge ³³⁾	50	79—162	117,7	66—164	104,4	13,3
Vahlquist ⁷⁾	50	68—263	142,0	53—210	123,0	19,0
Tezamen	160	68—263	128,8	53—210	109,9	18,9

De gemiddelde waarden, die de verschillende onderzoekers bij gezonde mannen vonden, verschillen slechts weinig. Zij varieeren van 118 tot 142 γ %. Bij de vrouwelijke proefpersonen zijn de verschillen echter grooter, n.l. 88,5—127 γ %. Mogelijk speelt hierbij de keuze van het materiaal een rol. Hoewel binnen de physiologische variatiebreedten de waarden van het serumijzer en de haemoglobine- en bilirubinegehalten doorgaans geen enkel verband vertoonen, blijkt in een groot materiaal wel degelijk correlatie te bestaan tusschen deze waarden, in dien zin, dat bij personen, van wie het haemoglobinegehalte aan de ondergrens van het normale is gelegen, het serumijzer vaker laag dan hoog wordt gevonden. (Vahlquist⁷). Een materiaal, dat veel van deze proefpersonen bevat, zou dus een laag gemiddelde kunnen opleveren. Skouge³³ meent, dat deze factor de lage gemiddelde waarde, die Heilmeyer bij de vrouw vond, veroorzaakt.

De grootste *interindividueele spreiding* vertoont het onderzoek van Vahlquist⁷. Hierbij werd in 7 van de 100 gevallen een waarde boven 200 γ % gevonden, éénmaal zelfs 263 γ %. Vahlquist spreekt van „constitutioneele hypersideraemie”. Toch vertoonden deze proefpersonen op andere dagen ook lagere waarden, zoodat, deze tezamen genomen, het serumijzerniveau niet veel boven het gemiddelde kwam te liggen. Deze hoge waarden kunnen blijkbaar, zonder bekende oorzaak, toevallig gevonden worden. In andere werken vindt men bij normale proefpersonen slechts sporadisch een waarde boven 200 γ %.

Voor het gebruik van de ijzerbepaling in de kliniek heeft vooral het kennen van de benedengrens der normale waarde beteekenis. In geen enkel materiaal van normale proefpersonen is een gehalte beneden 50 γ % gevonden. Bij mannen is het zelden lager dan 80 γ %, terwijl bij gezonde vrouwen zelden minder dan 60 γ % is waargenomen.

Men kan dan ook in de praktijk aannemen, dat *de normale waarden voor den man liggen tusschen 80 en 180 γ % (gemiddeld 130 γ %) en bij de vrouw tusschen 60 en 160 γ % (gemiddeld 110 γ %)*. Indien een buiten deze grenzen gelegen gehalte meerdere malen bij een patiënt wordt waargenomen, is het bestaan van een stoornis in de ijzerstofwisseling zeer waarschijnlijk.

De bepalingen, verricht volgens de hierboven beschreven werkwijze, geven uitkomsten, die geheel overeenkomen met de waarden, die door andere onderzoekers werden gevonden. Lederer³⁴ vond bij 10 manlijke proefpersonen een gehalte varieerend tusschen 96 en 162 γ % (gemiddeld 141 γ %), terwijl bij 8 gezonde vrouwen de waarden tusschen 89 en 144 γ % (gemiddeld 118 γ %) wisselden.

Ook de voor deze studie onderzochte normale mensen gaven overeenkomstige uitkomsten, die in tabel 4 worden genoemd.

Tabel 4. Het serumijzergehalte bij normale proefpersonen.

Geval	Serumijzer in $\gamma\%$	
	man	vrouw
1	139	139
2	114	130
3	166	111
4	138	130
5	145	78
6	92	101
7	108	144
8	156	93
9	121	116
10	144	92
gemiddeld	132,3	113,4

Alle onderzoekers hebben gevonden, dat de gemiddelde waarde van het serumijzer bij de vrouw lager ligt dan bij den man. In het samengevatte materiaal (tabel 3) bedraagt dit verschil 18,9 $\gamma\%$. Dit is 14,6 % van de waarde bij den man. Het haemoglobinegehalte van het bloed is bij de vrouw in verhouding ongeveer evenveel lager, n.l. 12,8 % van de waarde bij den man.

De spontane variaties van het serumijzer bij dezelfde proefpersonen zijn door verschillende onderzoekers bestudeerd. Heilmeyer en Plötner⁹ en later ook Skouge³³, meenen op grond van hun bepalingen bij een aantal personen, dat de spontane schommelingen van den serumijzerspiegel binnen enkele uren tot dagen niet meer dan ongeveer 30 % bedragen. Ook Moore en zijn medewerkers²⁵ vonden bij metingen om de 3 à 5 uur slechts geringe variaties. Bij 16 vrouwelijke studenten bleken de waarden, die met intervallen van 1 à 2 maanden werden verkregen, verschillen van gemiddeld 41 $\gamma\%$ te vertoonen. De spontane veranderingen van het serumijzer waren in het materiaal van Vahlquist⁷ grooter: voor mannen gemiddeld 76 $\gamma\%$, voor vrouwen 46 $\gamma\%$.

Door 12 tot 24 uur voedselonthouding ontstaat een verhooging van het serumijzer van 20—40 $\gamma\%$ (Locke e.m.²⁰), hetgeen ook bij konijnen is aangetoond door Thoenes en Asschaffenburg²⁷. Mogelijk berust de volgende waarneming van Vahlquist op het-

zelfde verschijnsel. Hij vond n.l., dat de serumijzerspiegel 's morgens, in nuchteren toestand, doorgaans gemiddeld $36\gamma\%$ hooger ligt dan 's avonds. Vahlquist spreekt daarbij van een dagrythme.

Door het gebruik van een *maaltijd* verandert de serumijzerwaarde niet (Moore e.m.²⁵, Skouge³³); zelfs niet wanneer de voeding veel ijzerhoudende groente bevat (Heilmeyer en Plötner⁹).

Duidelijke schommelingen van het serumijzergehalte in verband met de *menstruatie* zijn niet waargenomen (Moore e.m.²⁵, Vahlquist⁷, Bröchner-Mortensen en Olsen²⁶).

Over den invloed, die de *zwangerschap* op het serumijzerniveau heeft, is nog weinig bekend. Heilmeyer en Plötner⁹, van Goidsenhoven e.m.^{34 35}, Neuweiler³⁶ vonden evenals Vahlquist⁷ bij een aantal vrouwen, aan het einde der zwangerschap, en zeer vaak tijdens de bevalling een verlaagd serumijzergehalte. Deze vrouwen hadden soms eveneens een verlaagd haemoglobinegehalte, dat blijkens den normalen kleurindex, door hydraemie werd veroorzaakt.

Het serumijzergehalte bij kinderen. Waarnemingen over het serumijzer bij *foeten* worden alleen door Vahlquist⁷ vermeld. Deze bepaalde bij 15, door operatie ter wereld gebrachte kinderen, het serumijzergehalte in het bloed, uit de navelstreng of door *hartpunctie* verkregen. Bij 7 gevallen, die 4 t/m 8 maanden oud waren, werden lage waarden gevonden (gemiddeld $56\gamma\%$). De vruchten echter, waarvan de zwangerschap tot 9 en 10 maanden was gevorderd, vertoonden dezelfde hoge waarden, die bij normaal geboren kinderen worden gevonden (gemiddeld $145\gamma\%$). Het al of niet begonnen zijn van de weeën uitte zich niet in het serumijzerniveau.

Door verschillende onderzoekers werd direct na de geboorte het navelstrengbloed onderzocht (Thoenes en Asschaffenburg²⁷, Neuweiler³⁶, Lederer³⁴, Vahlquist⁷). Zij vonden allen een hoogen serumijzerspiegel in het bloed van *pasgeborenen*. De gemiddelde waarden varieerden van 155 tot $193\gamma\%$ en waren bijna steeds hooger dan die van de moeder, terwijl er geen verband met het haemoglobinegehalte of serumijzerniveau van de moeder aantoonbaar was.

Thoenes en Asschaffenburg²⁷ beschrijven, dat de hoge waarden, die bij den neonatus worden gevonden, spoedig dalen, om in de 2e à 3e maand een laag niveau te bereiken, dat zich tegen het einde van het eerste levensjaar weer herstelt.

Vahlquist vond bij een materiaal van 32 pasgeborenen, dat reeds tijdens den eersten dag een sterke daling optreedt (van gemiddeld $160\gamma\%$ bij de geboorte, tot gemiddeld $51,5\gamma\%$ na 1 dag). Daarna

volgt in de eerste 2 weken een stijging tot gemiddeld 130 γ %. In de volgende maanden daalt het serumijzergehalte weer, zoodat de gemiddelde waarde van een groep zuigelingen van $\frac{1}{2}$ tot 1 jaar oud, bij 61 γ % kwam te liggen. Ook in een serie kinderen van 1 tot $2\frac{1}{4}$ jaar bleek het gemiddelde serumijzerniveau zoo laag te zijn. Vele uitkomsten waren nabij en beneden 50 γ %. Hoewel het materiaal stamde uit een minder goeode laag der bevolking, waar bloedarmoede bij de vrouwen frequent voorkomt, zijn deze lage waarden voor jonge kinderen waarschijnlijk fysiologisch. Het normale haemoglobinegehalte, dat ook later normaal bleef en andere argumenten, pleiten daarvoor ⁷.

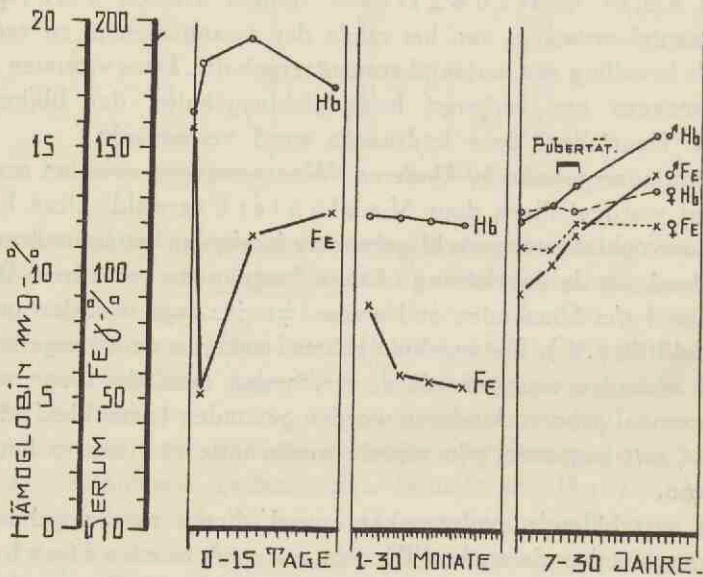


Fig. 1. Gemiddelde serumijzer- en haemoglobinewaarden bij den mensch, op verschillende leeftijden. Naar Vahlquist.

Bij oudere kinderen vonden Thoenes en Asschaffenburg in een groep van 2 tot 6 jaar een gemiddelde waarde van 122,5 γ % en bij een serie van 6 tot 9 jaar gemiddeld 130 γ %. Vahlquist ⁷ bepaalde het serumijzerniveau bij 6 groepen van ongeveer 30 kinderen en vond bij jongens van 7 jaar als gemiddelde waarde 93,4 γ %, van 11 jaar 105,1 γ % en van 14 en 15 jaar gemiddeld 118 γ %. Voor meisjes waren deze waarden respectievelijk 113, 111 en 122 γ %. De normale waarden van het serumijzer, zooals die bij volwassenen worden

gevonden, met het verschillend niveau bij mannen en vrouwen, schijnen dus pas na het 15e levensjaar bereikt te worden.

Een samenvatting van het groote aantal normale proefpersonen, van verschillende leeftijden, dat Vahlquist heeft onderzocht, is in Fig. 1 grafisch voorgesteld.

LITERATUUR.

- 1 Fontès et Thivolle, C. r. Soc. biol. 93 (1925), 687.
- 2 Barkan, Z. physiol. Chem. 171 (1927), 194.
- 3 Warburg, Biochem. Z. 187 (1927), 255.
- 4 Warburg und Krebs, Biochem. Z. 190 (1927), 143.
- 5 Henriques et Roche, Bull. Soc. chim. biol. 9 (1927), 501.
- 6 Barkan, Z. physiol. Chem. 216 (1933), 1.
- 7 Vahlquist, Acta paediatr. 28 suppl. V (1941).
- 8 Fowwaether, Biochem. J. 28 (1934), 1160.
- 9 Heilmeyer und Plötner, Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Jena 1937.
- 10 Barkan und Schales, Z. physiol. Chem. 248 (1937), 96.
- 11 Starkenstein und Harvalik, Arch. exper. Path. 172 (1933), 75.
- 12 Starkenstein in Heffter und Heubner, Handb. exper. Pharm., 1934, 885.
- 13 Kühnau, Ber. Physiol. 96 (1936), 646.
- 14 Abderhalden und Möller, Z. physiol. Chem. 176 (1928), 95.
- 15 Moore, Arrowsmith, Quilligan and Read, J. clin. Invest. 16 (1937), 613.
- 16 Walker, J. Labor. a. clin. Med. 24 (1938), 308.
- 17 Bing und Hanzal, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 32 (1934/35), 1013.
- 18 Guthmann, Brückner, Ehrenstein und Wagner, Arch. Gynäk. 147 (1931), 469.
- 19 Roosen-Runge, Klin. Wschr. 14 (1935), 1540.
- 20 Locke, Main and Rosbash, J. clin. Invest. 11 (1932), 527.
- 21 Starkenstein und Weden, Arch. exper. Path. 134 (1928), 274.
- 22 Riecker and Winters, Amer. J. Physiol. 92 (1930), 196.
- 23 Marlow and Taylor, Arch. int. Med. (Am.), 53 (1934), 551.
- 24 Schmidt, Biochem. Z. 305 (1940), 104.
- 25 Moore, Minnich and Welch, J. clin. Invest. 18 (1939), 543.
- 26 Bröchner-Mortensen et Olsen, Nord. Med. 8 (1940), 2502.
- 27 Thoenes und Asschaffenburg, Abh. Kinderhk. 35 (1934).
- 28 Hill, Proc. roy. Soc., Lond., B 107 (1930/31), 205.
- 29 Blau, Mh. Chem. 19 (1898), 647.
- 30 Lederer et de Maesschalck, Arch. internat. Méd. exper. 13 (1938), 385.
- 31 Schaefer, Biochem. Z. 304 (1940), 417.
- 32 Hahn, Bale, Ross, Hettig and Whipple, Science 92 (1940), 131.
- 33 Skouge, Diss. Oslo 1939, geref. door Vahlquist⁷.
- 34 Lederer, Diss. Leuven 1940.
- 35 v. Goidsenhoven, Hoet et Lederer, Rev. belge Sci. méd. 10 (1938), 177.
- 36 Neuweiler, Schweiz. Med. Wschr. 68 (1938), 843.

HOOFDSTUK II.

DE INTERMEDIAIRE IJZERSTOFWISSELING.

In dit hoofdstuk zal de endogene ijzerhuishouding worden besproken. Deze beschouwing moet zich in hoofdzaak beperken tot de nauwe relaties, die tusschen de ijzerverplaatsingen in het organisme en de haemoglobine-stofwisseling bestaan, daar de opbouw en afbraak van andere ijzerhoudende substanties (myoglobine, cytochromen, enz.) zich vrijwel geheel aan onze waarneming onttrekken.

Wij zullen achtereenvolgens de verschillende ijzerfracties, die in het organisme voorkomen, bespreken en tegelijkertijd de plaats, die zij in de ijzerstofwisseling innemen, trachten te omschrijven.

Het haemoglobine.

Hoewel reeds in de grijze oudheid ijzer als werkzaam middel tegen allerhande kwalen werd geroemd, weet men pas sinds 1713, door de ontdekking van Lemery en Geoffroy, dat dit metaal in de asch van dierlijk weefsel voorkomt en dus een bestanddeel van het organisme vormt. Eenige jaren later werd het door verschillende onderzoekers in bloed aangetoond, terwijl Engelhard in 1825 de binding van dit ijzer aan de roode bloedkleurstof beschreef. Uit de daaraan volgende, steeds nauwkeuriger wordende analyses, blijkt het ijzergehalte van menschenbloed ongeveer 0,54 gr ‰ te bedragen (Starkenstein¹). De 5 liter bloed, die den volwassen mensch doorstroomen, bevatten dus ongeveer 2,7 gr ijzer, gebonden aan het haemoglobine.

De roode bloedkleurstof is opgebouwd uit een eiwitcomponent, het globine, gekoppeld aan een ijzerhoudend pigment, dat 4 methyl-pyrrolringen en 1 ferro-atoom bevat. Het ijzer bevindt zich in het haemoglobine steeds in den 2-waardigen vorm. Wanneer het een 3-waardige valentie krijgt, zooals bij methaemoglobinevorming, of wanneer het ijzer uit het haemoglobine wordt verwijderd, dan verliest dit complex het zuurstof-overdragend vermogen. Deze belangrijkste eigenschap van de bloedkleurstof staat dus zeer waarschijnlijk in nauw verband met het voorkomen

van ijzer daarin, hoewel dit bij het opnemen en afgeven van de zuurstof niet van valentie verandert. Butterfield² heeft aangetoond, dat het ijzergehalte van het haemoglobine zeer constant is en 0,335 gr % bedraagt.

De stofwisseling van de roode bloedkleurstof beheerscht in groote mate de endogene ijzerhuishouding. Zooals bekend, hebben de erythrocyten een beperkten levensduur; zij worden met het daarin aanwezige haemoglobine voortdurend in grooten getale afgebroken. De zeer talrijke onderzoekingen, die over de afbraakproducten zijn gedaan, hebben reeds veel over den aard van dit proces aan het licht gebracht. Op grond van vnl. histo-chemische waarnemingen weet men, dat de bloedafbraak plaats vindt in de cellen van het reticulo-endotheliale systeem, die zich in lever, milt, beenmerg en alle lymphatische organen bevinden. Na afsplitsing van den eiwitcomponent ontstaat uit de pigmentrest, misschien door de werking van een ferment, het bilirubine, waarbij ijzer vrijkomt. Ook wordt de bloedkleurstof, die zich in een haematoom bevindt, op deze wijze afgebroken en wel door de histiocyttaire elementen van het weefsel.

Een deel van het vrijkomende ijzer kan als de bruine haemosiderinekorrels neerslaan, terwijl een ander deel, vermoedelijk aan eiwitten gebonden, in ongekleurden vorm in het celprotoplasma blijft. Deze ijzerafzetting wordt vnl. gevonden in de cellen van het r.e.s. en in de pulpacellen van de milt. Men heeft waargenomen, dat het ijzer weer snel kan worden gemobiliseerd. Ook door de bloedafbraak in een haematoom ontstaat een ijzerafzetting ter plaatse, die meestal weer snel verdwijnt.

Daar het grootste deel van het r.e.s. in de lever en de milt is gelegen, zijn dit de belangrijkste organen voor de bloedafbraak en daardoor in hoofdzaak de dragers van de ijzerafzetting: het z.g. ijzerdepôt. De parenchymcellen van deze organen beïnvloeden het lot van de afbraakproducten van het bloed. Zoo zou het ijzer in de milt alleen in 3-waardigen vorm worden opgestapeld, daar het miltweefsel geen reduceerend vermogen heeft (Starkenstein en Weden¹). In de lever daarentegen, wordt het in den ferro-vorm vastgelegd. Het ijzer, dat regelmatig in de leverparenchymcellen kan worden aangetoond, ontstaat daarin waarschijnlijk niet door bloedafbraak, doch wordt vanuit de cellen van Kupffer naar het parenchym vervoerd. Het wordt daarna weer door het bloed gesorbeerd of voor een zeer klein deel in de gal uitgescheiden.

Het andere eindproduct van de bloedafbraak, het bilirubine, kan onder zekere omstandigheden, evenals het ijzer, in den vorm van een pigment neerslaan: de haematoïdine-kristallen. Deze bevatten dus, in tegenstelling met de haemosiderinekorrels, geen ijzer. Een overzicht van de zeer uitgebreide literatuur over de vorming

van deze haematogene pigmenten geeft Schmidt³. Verder onttrekt het bilirubine zich aan histo-chemische waarnemingen. Door de onderzoekingen van Hijmans van den Bergh⁴ en Hijmans van den Bergh en Snapper⁵ werd echter aangetoond, dat dit product steeds bij de bloedafbraak ontstaat. Zij vonden n.l. een hoog bilirubinegehalte in den inhoud van een haematoom, terwijl, blijkbaar door resorptie, ook in het stroomende bloed van deze patiënten meer bilirubine voorkwam dan normaal is.

Verder konden deze onderzoekers bij lijdens aan pernicieuze anaemie en na het toedienen van een bloedgif een duidelijke stijging van het bilirubinegehalte van het bloed bij de passage door de milt aantoonen. Deze waarnemingen bewezen dus de extrahepatische bloedafbraak en bilirubinevorming. Dit bilirubine vertoont de indirecte diazo-reactie van Hijmans van den Bergh en wordt, zooals de recente onderzoekingen van ten Bokkel Huinink^{6 7} suggereeren, onveranderd in de gal uitgescheiden en in den darm tot urobilinogeen omgezet. Bij de bloedafbraak in de lever, waarschijnlijk door de cellen van Kupffer, zou het „directe” bilirubine ontstaan, dat eveneens door de levercellen in de gal wordt uitgescheiden en waaruit het copronigrine in den darm zou worden gevormd. Daar het bilirubine in de gal onder normale omstandigheden voor ongeveer 75% de directe reactie vertoont, zou dus $\frac{3}{4}$ van de bloedafbraak in de lever geschieden. Onder pathologische omstandigheden neemt vooral de extrahepatische haemolyse toe.

Eenerzijds is dus gebleken, dat de bloedafbraak wordt verzorgd door het r.e.s. van milt en lever en dat de eindproducten geheel of gedeeltelijk naar de cellen van deze organen worden doorgegeven. Anderzijds maken de onderzoekingen van Vannotti en Imholz⁸, door inspuiting van stoffen die het r.e.s. blokkeeren, aannemelijk, dat de reticulumcellen van het beenmerg de bouwstoffen van het haemoglobine uit het bloed opnemen en doorgeven naar de erythroblasten, die daaruit de roode bloedkleurstof vormen.

Waarschijnlijk wordt een klein deel van de bloedkleurstof op andere wijze afgebroken. Bingold¹⁵ wees op de vorming, o.a. door het nierweefsel, van pentdyopent, eveneens onder het vrijkomen van ijzer.

Barkan heeft het bestaan van een 3en vorm van bloedafbraak geopperd, waarbij als tusschenproduct het „leicht abspaltbare Bluteisen” zou optreden (zie aldaar).

Het weefselijzer.

De ijzerhoudende component van de roode bloedkleurstof, of derivaten daarvan, bevinden zich in een andere groepeerings met eiwitten in verschillende bestanddeelen van elke levende cel van het organisme. Deze bestanddeelen hebben een groote physiologische beteekenis. Het zijn veelal fermenten met oxydatieve en catalytische functies, welke zij aan het ijzergehalte danken. Dit metaal bezit immers bij uitstek alle eigenschappen van den biochemischen catalysator (Starkenstein¹). Van

deze, door het geheele organisme verbreide, ijzerhoudende substanties zijn de volgende bekend:

1) *het myo-haemoglobine*. Deze stof speelt vermoedelijk een groote rol in de stofwisseling van het gestreepte spierweefsel en is in vele opzichten vrijwel identiek aan de roode bloedkleurstof (Kennedy en Whipple⁹, Theorell¹⁰). Het gehalte van het myo-haemoglobine in de spieren schijnt niet in verband te staan met de haemoglobine-stofwisseling in het bloed; althans wordt het door een langdurige ernstige anaemie bij honden niet veranderd. Het verrichten van spierarbeid heeft daarentegen wel invloed op de hoeveelheid myo-haemoglobine (Hahn en Whipple^{11 12}).

2) *de cytochromen*. Deze fermenten, die in alle cellen voorkomen waarin zuurstof wordt verbruikt, zijn vooral bekend door het werk van Keylin¹³.

3) *het ademhalingsferment van Warburg*. Dit ferment is van het grootste belang voor de celstofwisseling en daarbij voor alle functies van het organisme. Volgens Warburg¹⁴ is het in staat de zuurstof van het haemoglobine op te nemen, waarbij het ijzer in den 3-waardigen vorm overgaat; daarna wordt de zuurstof op de zelf niet oxydabele organische bestanddeelen van de cel overgedragen, waarbij het ijzer weer 2-waardig wordt.

De succesvolle onderzoeken van Warburg hebben ons geleerd, dat de ijzerstofwisseling zeker niet alleen voor de bloedkleurstofvorming, doch voor alle levensprocessen van groote beteekenis is.

4) *de katalase en peroxydase*.

In alle weefsels kan ijzer, zij het vaak slechts in sporen, worden aangetoond: het *weefselijzer* (Jones¹⁶, Fox en Ramage¹⁷, Heilmeyer en Plötnner¹⁸). De genoemde fermenten vormen een deel daarvan. Het weefselijzer schijnt geen rol te spelen als reserve voor de haemopoëse, doch is onmisbaar voor het goed functionneeren van de organen. Indien het organisme geruimen tijd aan een uitgesproken ijzergebrek lijdt, vertoont het dan ook, behalve bloedarmoede, een complex van verschijnselen en orgaanveranderingen, dat later zal worden besproken en als gevolg van de ijzerarmoede der weefsels mag worden beschouwd. Het optreden van deze verschijnselen doet vermoeden, dat ook het weefselijzer een voortdurende afbraak en opbouw ondergaat, hoewel hierover niets met zekerheid bekend is. Ook over de totale hoeveelheid weefselijzer die de mensch bezit bestaan geen gegevens. Volgens de analyse van Hahn¹⁹, Fontès en Thivolle²⁰ bedraagt

deze hoeveelheid bij den hond ongeveer $\frac{1}{2}$ —1 maal het quantum haemoglobine-ijzer.

Het reserveijzer in lever en milt.

Een systematische bestudeering van het ijzergehalte van verschillende organen werd het eerst door Bunge²¹ en zijn leerling Zaleski²² gedaan. Bunge vestigde de aandacht op den ijzerrijkdom van lever en milt en op de beteekenis van deze organen als dragers van een ijzerdepôt, dat, indien noodig, voor de haemoglobinevorming kan worden gebruikt. Dit reserveijzer is deels histo-chemisch aantoonbaar en voor een ander deel in een vorm aanwezig, die alleen chemisch is te bepalen en waarschijnlijk grootendeels aan eiwitten is gebonden. In de literatuur worden niet veel bepalingen van het depôtijzer bij den mensch vermeld, doch men kan aannemen, dat dit bij den volwassene ongeveer 0,500 gr bedraagt. Brückmann en Zondek²³ vonden in de bloedvrije lever een hoeveelheid van gemiddeld 300 mg (0,8 $\frac{0}{00}$ drooggewicht) reserveijzer, hetgeen overeenkomt met de bevindingen van andere auteurs (Lapicque en Guillemonat²⁴, Hueck²⁵). Het ijzergehalte van de milt bedraagt ongeveer 150 mg (0,5% drooggewicht) volgens de bepalingen van Lapicque en Guillemonat²⁴, Lubarsch en anderen (geref. door Lauda en Haam²⁶). Waarschijnlijk is de hoeveelheid depôtijzer bij de vrouw wat kleiner dan bij den man.

Verschillende experimenteele en klinische gegevens pleiten voor de meening van Bunge, dat de ijzerrijkdom van lever en milt een rol speelt als depôt in de haemoglobine-stofwisseling. Wanneer b.v. per os, of op andere wijze, ijzer wordt toegediend, vermeerdert het ijzergehalte in lever en milt in sterke mate, zooals werd aangetoond o.a. door Lepehne²⁷, Eppinger²⁸, Starkenstein en Weden²⁹ en Hahn en Whipple¹². Ook het ijzer, dat vrijkomt door bloedafbraak, hetzij door toediening van haemolyseerende stoffen, hetzij na bloedtransfusie of na een bloeding in de weefsels, wordt in de organen, die het reticulo-endotheliale systeem bevatten, opgestapeld (Gladstone³⁰, Brückmann en Zondek²³, Lauda en Haam²⁶). Deze experimenten bewijzen, dat overtollig in het organisme circulerend ijzer, dat immers niet, of practisch niet, wordt uitgescheiden (zie Hoofdstuk III), door de genoemde organen wordt gereteneerd. En wanneer wij dan zien b.v. bij een patiëntje met anaemia neonatorum, of bij een lijder aan een chronischen infectiehaard, of bij een proefdier na inspuiting van een haemolytisch werkende stof, voorbeelden, waar de helft of soms zelfs $\frac{5}{6}$ van het haemoglobine kan zijn afgebroken, hoe

zich in enkele weken het haemoglobinegehalte spontaan kan herstellen, dan moet men wel aannemen, dat het geretineerde ijzer ook weer gemobiliseerd en gebruikt kan worden.

Wanneer het organisme door herhaald bloedverlies wordt geprikkeld tot een sterke haemoglobineproductie, dan vermindert de reserve van het ijzer in lever en milt, die blijkbaar wordt vrijgemaakt en verbruikt (Fontès en Thivolle²⁰, Brückmann en Zondek²³, Hahn en Whipple¹²). Het ijzergehalte van andere organen, zooals van nieren en spieren, blijft dan nog lang gehandhaafd^{23 12}.

Een experiment, dat door verschillende onderzoekers is gedaan en dat eveneens de betekenis van het reserveijzer voor de bloedkleurstofvorming belicht, is het wegnemen van een deel van deze reserve door splenectomie. Hierna ontwikkelt zich n.l. in ongeveer 1 maand tijds een anaemie, die waarschijnlijk aan ijzertekort moet worden toegeschreven (Asher³¹, Asher en Zimmermann³², Asher en Vogel³³). Lederer³⁴ toonde aan, dat deze anaemie met een laag serumijzergehalte gepaard gaat en door toediening van veel ijzer vrijwel voorkomen kan worden. Andere auteurs zoeken de oorzaak van de bloedarmoede na miltexstirpatie in het wegvallen van een milthormoon, dat de beenmergfunctie zou regelen en dat soms als stimuleerend, dan weer als beenmergremmend wordt beschreven (Pearce, Austin en Pepper³⁵, Krumbhaar³⁶, Stämpfli³⁷, Chevalier³⁸, Eppinger²⁸, Schmidt³⁹, Lephene²⁷, Schwarz⁴⁰). Sommige van deze auteurs konden na splenectomie een vermeerderde siderose van de lever en andere organen vaststellen en zien hierin het overnemen van de miltfuncties door deze organen. Op grond van genoemde en andere experimenten zijn theorieën opgebouwd over de centrale plaats, die de milt in de ijzerhuishouding zou innemen, dank zij ijzerretineerende, -assimileerende en -reguleerende functies. Door de fraaie, critische en uitvoerige refererende beschouwing van Lauda en Haam²⁸ over deze experimenten wordt aan de theorieën alle grond ontnomen. Men kan volgens deze auteurs de milt in de ijzerhuishouding voorloopig slechts zien als een onderdeel van het reticulo-endotheliale systeem, dat het vermogen heeft om een deel van het ijzer te herbergen, dat bij de bloedafbraak in het miltweefsel vrijkomt of door andere oorzaken als overtollig ijzer in het bloed circuleert. De mogelijkheid, dat dit depôtijzer zoonoodig weer voor den aanmaak van haemoglobine wordt gebruikt blijft open.

Ook Schmidt³ komt in zijn groote literatuurstudie tot de conclusie, dat er geen overtuigende bewijzen gevonden zijn voor het bestaan van een regelen invloed van de milt op de ijzerstofwisseling.

De ijzerhuishouding van den neonatus en het jonge kind.

Ook bij de studie van de ijzerhuishouding van den pasgeborene en het kind vindt men gegevens, die wijzen op de betekenis van milt en lever als depôt voor de haemoglobinestofwisseling. Volgens de klassieke theorie van Bunge^{21 41 42} krijgt de neonatus van de moeder een reserve aan ijzer mee, die noodig is voor de sterke haemoglobineproductie

in de lactatieperiode, waarin zeer weinig ijzer wordt opgenomen en het bloedvolume verdubbelt. Deze theorie steunt op het vinden van een hoog ijzergehalte bij proefdieren in milt en lever kort na de geboorte, hetgeen sterk afneemt gedurende de periode waarin uitsluitend melk wordt opgenomen. Ook andere onderzoekers konden dit verschijnsel bij sommige dieren aantonen (Lapicque⁴³, Cook en Spilles⁴⁴, Fontès en Thivolle⁴⁵). Zoodra ander voedsel wordt gebruikt, stijgt weer de hoeveelheid reserveijzer, evenals het haemoglobinegehalte (Abderhalden⁴⁶, Bunge⁴¹).

Schmidt³⁹ zag bij muizen, die zeer ijzerarm werden gevoed, in de 2e en volgende generaties jongen ter wereld komen, met een vrijwel ijzervrije milt. Bij deze dieren zonder ijzerreserve, ontwikkelde zich een duidelijke anaemie. Ook de bekende bloedarmoede in de eerste levensdagen van het varken berust op het ontbreken van een depôt en kan door ijzertoeiening worden voorkomen (onderzoekingen gerefereerd door Lederer³⁴).

Ook bij den mensch heeft men het ijzergehalte van lever en milt, kort na de geboorte, belangrijk hooger gevonden dan bij den volwassene. Hoewel reeds in de laatste maanden van de zwangerschap een duidelijke stijging optreedt, neemt het gehalte toch vooral toe in de eerste en misschien nog in de tweede maand na de geboorte (Toverud⁴⁷, Job en Swanson⁴⁸, Ramage, Sheldon en Sheldon⁴⁹, Schwartz⁵⁰, Adler en Adler⁵¹, Gladstone³⁰, Brüchmann en Zondek²³).

Schwartz en ook Adler en Adler meenen dat het geboorteprocès zelf invloed heeft op de hoeveelheid ijzer, die vrijkomt en in de depôts wordt opgestapeld. Zij vonden n.l. bij operatief of dood ter wereld gebrachte kinderen vaak géén hooge ijzerwaarden in lever en milt. Parallel daaraan deelen Horváth en Hollosi⁵² en later Sachs en medewerkers⁵³ mede, dat de polycythaemie, zooals die bij pasgeborenen wordt gevonden, van het geboorteverloop afhankelijk is. Deze waarnemingen suggereeren een verband tusschen den gang der geboorte en de mate der polycythaemie met de daaraan volgende haemoglobine-reductie en de ijzerafzetting in de organen. Mogelijk is hierbij beslissend de omstandigheid of de uterus, tijdens of vlak na de geboorte, de gelegenheid krijgt door contractie het bloed uit de placenta naar het kind te voeren. Deze hoeveelheid bloed bedraagt, volgens de metingen van Kramann en Hoffmann⁵⁴, ongeveer 25% van het bloedvolume van het kind en kan dus zeker belangrijk de polycythaemie versterken.

De toeneming van het ijzergehalte in de lever en de milt na de geboorte hangt nauw samen met de *bloedaanpassing* van de zuigeling in dezen tijd en wordt vrijwel algemeen in de literatuur toegeschreven aan een sterke haemolyse, welke weer vaak met den icterus neonatorum in verband wordt gebracht. Overtuigende bewijzen voor dezen gang van zaken zijn echter niet gebracht; men zou integendeel op vele gegevens kunnen wijzen, die voor een andere opvatting pleiten. Het haemoglobinegehalte van het bloed, dat bij den pasgeborene zeer hoog is en gedurende den eersten dag door de plasmatisering nog stijgt, vertoont, in tegenstelling tot vroeger gepubliceerde waarnemingen, een zeer langzame daling, zoodat in 6 à 8 weken de hoeveelheid tot ongeveer $\frac{2}{3}$ is verminderd (W a u g h ⁵⁵, V a h l q u i s t ⁵⁶ e.a.). Indien het organisme ernaar streeft door haemolyse de overtollige bloedcellen af te breken, zou men kunnen verwachten, dat de haemoglobinedaling bij kinderen met een sterke polycythaemie steiler verloopt dan bij zuigelingen met lager celgehalte. K r a m a n n en H o f f m a n n ⁵⁴ bewezen, dat dit niet het geval is. V a h l q u i s t ⁵⁶ vond bovendien, dat het verloop van het serumijzergehalte, dat verder in dit hoofdstuk besproken zal worden, niet wijst op het bestaan van een sterk haemolytisch proces. Hij is dan ook geneigd de bloedaanpassing van den pasgeborene te verklaren uit een verminderde activiteit van het beenmerg bij een waarschijnlijk normale bloedafbraak, analoog aan de bloedveranderingen na verblijf in een ruimte met een verlaagde zuurstofspanning. Ook door een verminderden bloedaanmaak ontstaat een ijzeroverschot in het organisme, dat de ijzerafzetting in de organen kan verklaren.

De *geelzucht* van den pasgeborene vertoont in intensiteit geen enkel verband met het verloop van het haemoglobine- en serumijzergehalte in het bloed en is bovendien individueel zoo sterk wisselend, dat zij moeilijk aan een afbraak van het circuleerende bloed kan worden toegeschreven (W a u g h ⁵⁵, V a h l q u i s t ⁵⁶, K r a m a n n en H o f f m a n n ⁵⁴). Vele onderzoekers (zie bij V a h l q u i s t ⁵⁶) meenen een stoornis in de leverfunctie als oorzaak te moeten aannemen.

Zeker speelt echter ook een andere factor een rol bij het ontstaan van den icterus neonatorum. In de eerste levensdagen ontwikkelt zich n.l. bij elke zuigeling een haemorrhagische diathese, die met een verlaagd prothrombinegehalte en weefselbloedingen gepaard gaat. Deze bloedingen zijn vrijwel altijd aanwezig, hoewel in individueel sterk wisselende mate en vaak in de inwendige organen gelocaliseerd, zoodat zij klinisch niet waarneembaar zijn (zie overzicht bij F e h m e r s ⁵⁷). Wij weten thans (t e n B o k k e l H u i n i n k ⁶), dat het in de weefsels uitgetreden

bloed quantitatief tot bilirubine wordt omgezet en door het stroomende bloed wordt geresorbeerd, zoodat deze bloedafbraak wellicht de geelzucht kan verklaren, zooals ook reeds door Schwartz^{50a} ^{50b} werd verondersteld. Het hierbij vrijkomende ijzer wordt in milt en lever opgestapeld (Gladstone³⁰).

Samenvattend mogen wij de nog in zoo vele opzichten onzeker bekende haemoglobine-stofwisseling van pasgeborenen als volgt beschrijven. Na de geboorte bestaat in het bloed een verhoogd gehalte aan cellen en haemoglobine, waarvan de hoeveelheid door het verloop van de bevalling wordt beïnvloed. Het haemoglobinegehalte daalt in 6 à 8 weken zeer geleidelijk tot ongeveer $\frac{2}{3}$ van de oorspronkelijke waarde. Deze daling wordt waarschijnlijk door een verminderden bloedaanmaak, misschien door een weinig versterkte haemolyse veroorzaakt. Hierdoor ontstaat een overschot aan ijzer, dat in milt en lever wordt opgestapeld. Bij vrijwel iedere zuigeling treden gedurende de eerste levensdagen weefselbloedingen op. De afbraak van dit bloed versterkt eveneens de ijzerafzetting in de depôtorganen en is waarschijnlijk een oorzaak voor het ontstaan van den icterus neonatorum. Misschien wordt het ontstaan van de hyperbilirubinaemie bevorderd door een stoornis in het uitscheidingsvermogen van het bilirubine door de lever.

De beschreven vermeerdering van het ijzergehalte in milt en lever gedurende de eerste weken na de geboorte wordt gevolgd door een geleidelijke vermindering van dit gehalte (Lapicque en Guillemonat²⁴, Ramage e.m.⁴⁹, Lauda en Haam²⁶, Brückmann en Zondek²³). In deze periode vertoont de zuigeling een snellen groei. Wanneer het lichaamsgewicht dagelijks met 25 gr. toeneemt, dan vermeerdert het bloedvolume met 2 cc, waarvoor 1 mgr. ijzer nodig is, terwijl voor de vorming van myo-haemoglobine en andere ijzerhoudende bestanddeelen van de weefsels eveneens ijzer wordt verbruikt. Daar de moedermelk slechts $\frac{1}{2}$ à 1 mgr. ijzer per Liter bevat en dus de ijzerbehoefte in de lactatieperiode niet door de voeding wordt gedekt, is het belang van de ijzerreserve en de vermindering daarvan in dezen tijd alleszins aannemelijk. Men is dan ook geneigd de theorie van Bunge ook voor den mensch als geldend te aanvaarden.

Daar aan het einde van het eerste levensjaar de voeding doorgaans meer ijzer bevat dan door het organisme wordt verbruikt, zou men, evenals bij proefdieren dan een vermeerdering van het reserveijzer verwachten. De laatstgenoemde onderzoekers toonden echter allen aan, dat het ijzergehalte van milt en lever blijft dalen, zoodat bij kinderen van

2 à 3 jaar de laagste waarden worden gevonden. Zij meenen dat deze waarden als physiologisch beschouwd moeten worden, doch kunnen geen verklaring geven voor het verschijnsel.

Van dezen leeftijd af herstelt zich het ijzerdepôt langzamerhand. Na de puberteit, ongeveer tusschen het 16e en 22e levensjaar, wordt een niveau bereikt, dat gedurende het verdere leven vrijwel gehandhaafd blijft.

Door de gemiddelde waarden, die voor het depôtijzer op verschillende leeftijden zijn gevonden, in een grafiek te verzamelen, ontstaat een zgn. levenscurve. Figuur 3 toont de levenscurve van het reserveijzer in de lever.

Het serumijzer.

Tot voor weinige jaren was men volledig onkundig over de wijze, waarop de hierboven besproken ijzerfracties van het lichaam met elkaar in verband staan. Hoewel men wist, dat het ijzer uit de voeding werd opgenomen en naar beenmerg, weefsels en depôts werd vervoerd, bleef het duister op welke manier dit transport geschiedde. De opvatting, dat het ijzer door de lymfhe, dus door de witte bloedcellen werd verplaatst, was volkomen onbevredigend. Hier en daar in de literatuur van omstreeks 1900 uitten enkele onderzoekers het vermoeden, dat naast het haemoglobine in het bloed nog een andere ijzerverbinding voorkomt, die als transportijzer zou mogen worden beschouwd. Door ontoereikende techniek en het niet kennen van het juiste ijzergehalte van de bloedkleurstof, slaagden zij er echter niet in dit transportijzer aan te toonen in een hoeveelheid, die eenigszins met de thans bekende verhoudingen overeenkomt (B i e r n a c k i ⁶⁰, E r b e n ⁶¹, F o w e l l ⁶²).

Gezaghebbende auteurs over het ijzervraagstuk (o.a. A b d e r h a l d e n ⁶³) schreven nog in 1925: het bloedserum is merkwaardigerwijze volkomen ijzervrij. In hetzelfde jaar echter vermeldden F o n t è s en T h i v o l l e ⁶⁴ in een zeer korte publicatie, dat zij in serum een kleine hoeveelheid ijzer konden aantonen en bepalen. Hierop is een aantal onderzoekingen gevolgd, die het groote belang hebben bewezen van deze, in vergelijking met het haemoglobine-ijzer, ongeveer 1000 maal kleinere ijzerfractie van het bloed. Dit gegeven verschaft ons een blik in de pathologie van het ijzer, die reeds zeer vruchtbaar is geweest. De ongeveer 3 mgr ijzer, die in het serum van den mensch circuleeren, worden door alle physiologische en pathologische factoren, die de ijzerstofwisseling beheerschen, in vermeerderenden of verminderenden zin beïnvloed. Eerst door de bepaling van het serumijzergehalte is een bestudeering van de intermediaire fasen van de ijzerhuishouding goed mogelijk geworden.

De factoren, die het serumijzerniveau beheerschen.

Gedurende het geheele leven zijn op ieder moment invloeden werkzaam, die het serumijzergehalte van het bloed trachten te veranderen. Sommige daarvan hebben een stijgende, andere een verlagende werking. Het niveau is daarom de resultante van deze factoren, waarvan de volgende thans bekend zijn.

1. Door *resorptie* van ijzer, hetzij uit het darmkanaal hetzij na parenterale toediening uit het weefsel, ontstaat een sterke vermeerdering van het serumijzer, die echter in het verloop van ongeveer 12 uur tijds weer verdwijnt. Dit verschijnsel belicht het beste de functie van het serumijzer als transportijzer (zie Hoofdstuk III).

2. Het *verlies* van ijzer, b.v. door herhaalde bloeding of graviditeit, leidt tot een verarming van het organisme, indien door resorptie het ijzerverlies niet snel genoeg aangevuld kan worden. Hierdoor wordt het reserveijzer in lever en milt verminderd of uitgeput, zoodat het doorstroomende bloed niet voldoende kan opnemen en dus het serumijzergehalte laag is. Het beenmerg krijgt dan te weinig ijzer aangeboden voor den aanbouw van haemoglobine, waardoor zich een anaemie ontwikkelt.

Daar onder alle omstandigheden de ijzeruitscheiding uiterst gering is (Hoofdstuk III), zal deze op het serumijzerniveau geen invloed hebben.

3. Bezien wij thans, na de genoemde exogene invloeden, welke endogene factoren werkzaam zijn, dan blijkt het serumijzerniveau in hoofdzaak door de *haemoglobinestofwisseling* beheerscht te worden. Immers, wanneer we mogen aannemen, dat de gemiddelde levensduur van de roode bloedcellen omstreeks 30 dagen bedraagt (Schödt⁶⁵), dan kan men gemakkelijk berekenen, dat door de bloedafbraak dagelijks ongeveer 90 mgr ijzer vrijkomt. Iedere seconde worden millioenen cellen door het reticulo-endotheliale systeem afgebroken en, daar de haemoglobinesynthese in het beenmerg plaats vindt, moet het daarvoor benodigde ijzer door het bloed worden toegevoerd. Het is dan ook te verwachten, dat het serumijzerniveau ten nauwste samenhangt met de verhouding tusschen de afbraak en den aanmaak van de bloedcellen. Elke stoornis in deze verhouding geeft een verandering van het serumijzergehalte.

Wanneer b.v. door het inspuiten van een haemolytisch werkend agens de bloedafbraak versterkt wordt, stroomt meer ijzer naar het serum dan voor den bloedopbouw door het beenmerg wordt verbruikt, waaruit een hoog serumijzerniveau resulteert. Zoo vonden Heilmeyer en

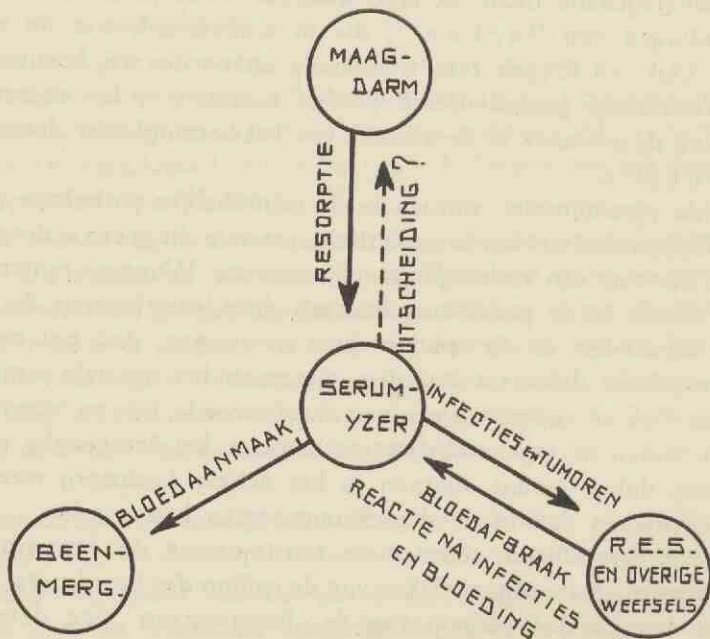
Plötner¹⁸ en Skouge⁶⁶) bij den mensch een stijging tot boven 300 γ %. Vahlquist⁵⁶ observeerde bij het konijn een vermeerdering van het serumijzer tot ongeveer 500 γ %. De versterkte haemolyse, die tot een anaemie leidt, wordt gevolgd door een periode van verhoogden aanmaak, waarbij het ijzerverbruik overheerscht en dus het serumijzergehalte daalt tot lage waarden. Deze perioden verklaren de bevindingen van Barkan⁶⁷, die in tegenspraak met de theorie schenen. Ook wij kregen zeer wisselende uitkomsten bij konijnen, die met hydroxylamine geanaemiseerd werden, naarmate op het moment van de bepaling de aanmaak of de afbraak van het haemoglobine domineerde (Hubenet⁶⁸).

Dezelfde verschijnselen worden in de menschelijke pathologie aange troffen. Een patiënt met een haemolytische anaemie, die in een actieve phase verkeert, vertoont een verhoogd serumijzerniveau. Wanneer echter spontaan, of zooals bij de pernicieuze anaemie door levertherapie, de bloedafbraak vermindert en de opbouw gaat overwegen, dan ziet men het serumijzergehalte dalen tot waarden, die onder het normale niveau gelegen zijn. Ook bij andere vormen van bloedarmoede, b.v. na bloedverlies, ziet men, indien de regeneratietendens sterk is, het ijzergehalte van het bloedserum dalen, omdat daaraan in het actieve beenmerg meer ijzer wordt onttrokken dan in de depôts opgenomen kan worden.

4. Er zijn verschillende redenen om aan te nemen, dat het serumijzerniveau in zekere mate afhankelijk is van de *vulling der ijzerdepôts*. Hierop wijst o.a. het parallel verloop van de „levenscurven” van deze ijzerfracties (zie figuur 3). Wanneer b.v. het ijzergehalte van de organen gering is, zooals bij het normale jonge kind wordt gevonden, dan is ook de serumijzerspiegel laag enz. Verhoogt men echter door ijzertoediening bij normale proefpersonen de reserves tot een peil, dat boven de physiologische behoefte is gelegen, dan ontstaat géén vermeerderd serumijzergehalte (Thoenes en Asschaffenburg⁶⁹, Moore e.m.⁷⁰, Vahlquist⁵⁶). Wél ziet men daarentegen steeds een verlaagd ijzerniveau in het bloedserum bij patiënten, waarvan bekend is dat de hoeveelheid mobiliseerbaar depôtijzer verminderd is, zooals bij lijders aan chlorosis tarda, verbloedingsanaemie enz. De hyposideraemie meent men dan ook te mogen beschouwen als een indicator voor de ijzerarmoede van het organisme, ook als (nog) geen anaemie aanwezig is (Heilmeyer¹⁸), indien tenminste geen andere invloeden in het spel zijn, die het serumijzergehalte verlagen, zooals overwegende bloedaanmaak, infecties, tumoren enz.

De mate waarin het serum bij de passage door de depôtorganen het

ijzer kan opnemen, hangt niet alleen af van de hoeveelheid, doch ook van de mobiliseerbaarheid van het reserveijzer. De factoren, die deze eigenschap beheerschen, zijn onbekend; misschien speelt hierbij in enkele gevallen, b.v. bij kinderanaemieën, het koper een rol.



Figuur 2. Schematische voorstelling van de bekende factoren, die het serumijzergehalte regelen (grootendeels naar Heilmeyer).

5. Daar niets bekend is over de quantitative verhoudingen in de *stofwisseling van het weefselijzer*, dat o.a. in den vorm van vele belangrijke fermenten in vrijwel alle cellen van het lichaam voorkomt, kan men ook niet beoordeelen in hoeverre aanmaak of afbraak van deze substanties invloed uitoefenen op het serumijzerniveau. Misschien is onder bijzondere omstandigheden deze invloed toch merkbaar. Zoo moet waarschijnlijk de verlaging van het serumijzergehalte, die bij infectieziekten wordt aangetroffen, toegeschreven worden aan de vermeerderde ijzerbehoefte van de weefsels in verband met de sterk verhoogde celfuncties, die voor den afweer van het organisme noodig zijn (Heilmeyer e.m. 18 71).

6. Over *andere invloeden*, die het serumijzer regelen, is nog minder bekend. Misschien heeft de lever behalve de functie van depôtorgaan

ook nog een reguleerenden invloed. De hypersideraemie, die na een hepatitis optreedt, zou daarop kunnen wijzen. Over de rol, die hormonale en nerveuze prikkels spelen, kan men slechts vermoedens uiten. Ook over de uitwerking van bloedverduunning of indikking op den serumijzer-spiegel zijn nog geen gegevens bekend; men weet zelfs niet zeker of het in- of uittredende weefselvocht ijzerhoudend is.

Het serumijzerniveau onder physiologische omstandigheden. (zie Hoofdstuk I)

De in het eerste hoofdstuk genoemde serumijzergehalten kunnen wij thans in ruimer verband nader beschouwen. Het is gebleken, dat de serumijzerspiegel bij den gezonden mensch geenszins gefixeerd is, doch voortdurend variaties vertoont, die aan schommelingen in de haemoglobine-stofwisseling en het vochtgehalte van het lichaam en aan invloeden, uitgaande van de lever, het autonome zenuwstelsel en andere onbekende factoren, worden toegeschreven.

Zoowel het serumijzer- als het haemoglobinegehalte van het bloed is bij den man gemiddeld hooger dan bij de vrouw. Dit verschil, dat alleen in de geslachtsrijpe periode bestaat, wordt door de meeste onderzoekers toegeschreven aan het bloedverlies, dat de vrouw door de menstruatie ondergaat (o.a. Heilmeyer en Plötner¹⁸, Skouge⁶⁶, Lederer³⁴). Daarbij verliest zij telkens 10 à 50 mgr ijzer, die door resorptie uit de voeding, of zoonoodig uit de depôts, moeten worden aangevuld, waardoor de vrouw leeft in een toestand, die aan den rand van een ijzergebrek is gelegen, of zooals Heilmeyer schrijft: met een „physiologisch ijzertekort”. Deze toestand uit zich in een kleinere ijzerreserve, lager serumijzerniveau en mindere haemoglobinevorming dan bij den man.

Vahlquist⁵⁶ aanvaardt de genoemde verklaring niet en meent, dat de serumijzerspiegel in de puberteit onder hormonale invloeden bij jongens stijgt en niet bij meisjes, door het intreden van de menarche, wordt verlaagd. Bovendien zag hij door ijzertoediening aan 15 mannen en vrouwen gedurende 1 à 2 maanden, het geslachtsverschil in serumijzer- en haemoglobinegehalte niet verdwijnen. Heilmeyer deelde echter mede, dat na langdurige toevoeging van ijzer aan de voeding het verschil in het haemoglobinegehalte tusschen de beide geslachten wél verloren gaat, hetgeen dus voor het bestaan van een „physiologisch ijzertekort” bij de vrouw zou pleiten. Nieuwe onderzoekingen bij een groep personen, die aan een langdurige en ruime ijzertoediening worden

onderworpen, zullen dus noodig zijn om dit vraagstuk tot oplossing te brengen.

In de laatste maanden van de graviditeit vertoont de zwangere vrouw dikwijls een verlaagden serumijzerspiegel, terwijl ook de waarden van het haemoglobinegehalte vaak aan den onderrand van het normale zijn gelegen en soms lager zijn dan alleen door hydraemie kan worden verklaard. Er zijn geleidelijke overgangen naar een uitgesproken bloedarmoede. Deze dalingen worden veroorzaakt door de ijzerarmoede, die in het organisme ontstaat, daar het foetus ongeveer 600 mgr ijzer aan de moeder onttrekt. Hierdoor raakt het depôt van de vrouw uitgeput, hetgeen door een stoornis in de ijzerresorptie bij aandoeningen van het maagdarmkanaal, of door een laag ijzergehalte van de voeding, zooals bij de minder gegoede volksklasse voorkomt, in de hand wordt gewerkt. Vooral, wanneer de ijzerreserves reeds door vorige graviditeiten verminderd zijn, is de kans hierop groot.

Op verschillende wijzen heeft men het ijzertransport van de moeder naar het kind trachten te verklaren. Deze theorieën zijn echter vaak becritiseerd en onbevredigend genoemd (N e u w e i l e r ^{72 73}). Het is thans alleszins aannemelijk ook hier in het serumijzer den vorm te zien, waarin het ijzertransport plaats vindt. Daar aan het einde van de zwangerschap het serumijzerniveau van het kind hooger is dan van de moeder, kan de overgang van het ijzer door de placenta niet op diffusie berusten, doch moet een actief proces in het spel zijn, zooals ook voor andere stoffen wordt aangenomen. N e u w e i l e r ⁷² vond in het bloed van de navelstrengvene, dat naar het kind vloeit, doorgaans een hooger serumijzergehalte dan in het arterieele bloed van de navelstreng, hetgeen dus op dit transport zou wijzen. V a h l q u i s t ⁵⁶ kon bij zijn materiaal deze waarneming niet bevestigen. Dit sluit echter de genoemde theorie niet uit, daar ook geringe verschillen, die wellicht bij een grooter materiaal gevonden kunnen worden, voldoende zijn om een belangrijk vervoer van ijzer naar het kind te kunnen verklaren.

De voortdurende toevloed van het ijzer uit het moederlijk organisme leidt bij het kind tot een sterke vulling van de depôts, terwijl het serumijzerniveau stijgt tot de hooge waarden, die vóór en vlak na de geboorte worden gevonden. Reeds enkele uren na den partus daalt het niveau snel, zoodat 24 uur later een zeer lage ijzerspiegel wordt aangetroffen (fig. 1). Vahlquist meent deze daling te mogen verklaren door het plotseling ophouden van den ijzertoevloed, waarna het eenigen tijd zou duren vóór de regulatie van het kind in gang komt. In de eerste twee weken van het leven volgt nu een langzame stijging van den serumijzerspiegel, die daar-

na geleidelijk tot een laag niveau daalt, zoodat bij kinderen van een half jaar oud een gemiddelde waarde van slechts ongeveer 60 γ % wordt gevonden.

Daar het serumijzer niet wordt beïnvloed door de werking van de weeën, is de, overigens alleen staande, meening van Adler en Adler⁵¹, volgens welke reeds tijdens de bevalling een sterke bloedafbraak zou plaats hebben, waarschijnlijk onjuist. Zoodat reeds bij de bloedaanpassing van de zuigeling is genoemd, pleit de langzame en niet sterke stijging van het serumijzerniveau in de eerste weken tegen het aannemen van een sterke haemolyse in dezen tijd. Deze stijging kan evenzeer verklaard worden door een verminderden bloedaanmaak, waarbij dus minder ijzer aan het serum wordt onttrokken, dan door de afbraak vrij komt.

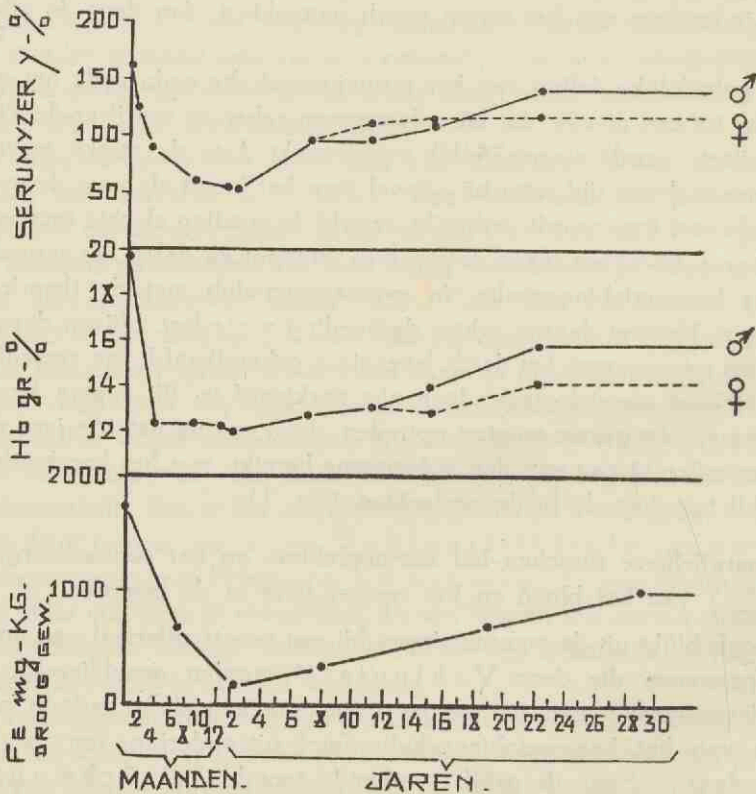
De geleidelijke daling van het serumijzergehalte gedurende het eerste halfjaar tot een niveau, dat bij volwassenen zeker op een ijzer-deficientie zou wijzen, wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de sterke gewichtstoename in dezen tijd, waarbij zoowel voor het bloed als voor de overige weefsels veel ijzer wordt verbruikt, terwijl de voeding slechts zeer weinig ijzer bevat. Hierdoor raken de reserves uitgeput en dalen het serumijzer en het haemoglobinegehalte, in overeenstemming met de theorie van Bunge. Hoewel daarna echter de voeding verandert, blijven deze lage gehalten tot ongeveer het derde levensjaar gehandhaafd; een verschijnsel, dat blijkbaar fysiologisch, doch niet verklaard is. Bij oudere kinderen zien we een langzame stijging optreden, doch pas na het 15e jaar wordt het serumijzerniveau van den volwassene bereikt, met het karakteristieke verschil tusschen de beide geslachten (fig. 1).

Het parallelisme tusschen het haemoglobine- en het serum-ijzergehalte van het bloed en het reserve-ijzer in de organen.

Zoodat blijkt uit de waarnemingen bij een groot materiaal van normale proefpersonen, die door Vahlquist⁵⁶ werden gepubliceerd, heeft de „levenscurve” van het serumijzergehalte eenzelfde verloop als de curve van het haemoglobinegehalte, met uitzondering van de eerste levensdagen. Een dergelijk verband toonden Brückmann en Zondek²³ aan tusschen het haemoglobinegehalte van het bloed en het reserveijzer in de organen. Wanneer wij deze gegevens combineeren, blijkt er dus een merkwaardig parallelisme te bestaan tusschen deze 3 belangrijke ijzerfracties in het menschelijke organisme (figuur 3).

Zoodat tevoren is besproken nemen deze fracties bij het foetus in de laatste maanden van de zwangerschap in hoeveelheid toe. Gedurende

de eerste 2 maanden van het leven blijft de hoeveelheid reserveijzer stijgen, terwijl het haemoglobinegehalte daalt, evenals de serumijzer-spiegel na een golvende beweging in de eerste weken (figuur 1). Na deze maanden verminderen alle 3 genoemde fracties, waarbij het haemoglobine- en serumijzer het laagste punt bereiken ongeveer een half jaar na de geboorte, terwijl het orgaanijzer in hoeveelheid blijft afnemen tot op 2 à 3 jarigen leeftijd. Daarna volgt een geleidelijke vermeerdering van de fracties, totdat omstreeks het 21e levensjaar een niveau wordt bereikt, dat gedurende het verdere leven blijft bestaan. Dit niveau ligt bij den man steeds hoger dan bij de vrouw.



Figuur 3. Het parallelisme tusschen de levenscurven van het haemoglobine- en het serumijzergehalte van het bloed (naar Vahlquist) en het ijzergehalte van de lever (naar Brückmann en Zondek).

Door het geringe aantal gegevens, afkomstig van de organen van vrouwelijke personen, konden Brückmann en Zondek voor het reserveijzer dit niveau-

verschil niet bewezen achten; het blijkt echter wel uit de waarnemingen van Lapticque en Guillemonat²⁴.

Behoudens in de periode van de bloedaanpassing van de zuigeling, bestaat er dus een duidelijk quantitatief verband tusschen de ijzerfracties in het organisme.

Opvallend zijn de lage gehalten van het haemoglobine-, serum- en reserveijzer, die bij den volwassen mensch zeker op een ijzergebrek zouden wijzen, doch die door de genoemde onderzoekers bij jonge kinderen zijn gevonden, die zeker als normaal beschouwd mochten worden. Dit lage niveau, waarop de ijzervoorraad op dezen leeftijd staat, blijkt dus fysiologisch te zijn. Het is n.l. niet waarschijnlijk, dat hier een echt ijzergebrek in het spel is. Wel zal het groeiende organisme veel ijzer noodig hebben, doch na het spenen bevat de voeding voldoende ijzer om de behoefte te dekken, terwijl bovendien geen argumenten aanwezig zijn om een gestoorde resorptie aan te nemen.

Enkele onderzoekers (Mackay en Goodfellow⁷⁴, Usher⁷⁵) meenen, dat de „fysiologische anaemie” van het jonge kind wel op een ijzertekort, in pathologischen zin, berust en gronden deze overtuiging op een zekere stijging van het haemoglobinegehalte, die door ijzertoediening kan worden verkregen. Een dergelijke stijging kan echter ook bij gezonde volwassenen worden waargenomen en is bovendien voorbijgaand (Vahlquist⁵⁶).

Men kan dan ook voorloopig slechts constateeren, dat blijkbaar het jonge, groeiende organisme een lager ijzergehalte van het bloed en de organen handhaaft dan den volwassen mensch, zonder daarvan de oorzaak te doorgronden.

Het „leicht abspaltbare Bluteisen”.

Behalve het haemoglobineijzer (ongeveer 54 mgr %) en het serumijzer (ongeveer 0,05 mgr %) wordt in de literatuur nog een derde ijzerfractie in het bloed genoemd: het „leicht abspaltbare Bluteisen” van Barkan^{76 77} en Lintzel⁷⁸, dat ongeveer 2—3 mgr % zou bedragen. Deze onderzoekers vonden, onafhankelijk van elkaar, dat door de inwerking van verdund zuur of alcali uit het bloed een deel van het ijzer wordt geioniseerd. Dit deel bedraagt, afhankelijk van den duur der inwerking, 5 à 10 % van het ijzergehalte. Daar Barkan vond, dat op deze wijze uit een gekristalliseerd haemoglobinepreparaat géén ijzer vrijgemaakt kon worden, concludeerde hij, dat het „afsplitsbare ijzer” uit een andere ijzerhoudende verbinding van het bloed stamt. Deze verbinding zou volgens Barkan⁷⁹ een intermediaire rol spelen in de ijzerhuishouding.

Andere onderzoekers (Lintzel en Radeff⁸⁰, Heilmeyer en Plötner¹⁸, Moore e.m.⁶⁸) konden echter vaststellen, dat uit zuiver haemoglobine wél ijzer wordt afgesplitst door de genoemde bewerking. De hoeveelheid daarvan houdt verband met het soort van zuur, dat wordt gebruikt. Moore e.m.^{70 81} konden bovendien

geen typische veranderingen aantonen van het gehalte aan „afsplitsbaar ijzer” bij stoornissen in de ijzerstofwisseling en evenmin een relatie met het serumijzer.

Meermalen is aangetoond (Kennedy⁸², Helmer en Emerson⁸³, Heilmeyer e.m.¹⁸) dat het geheele ijzergehalte van het bloed, afgezien van de zeer kleine hoeveelheid, die het serum bevat, berust op het daarin voorkomende haemoglobine. zoodat het bestaan van een andere ijzerhoudende verbinding in het bloed onwaarschijnlijk is. Miller en Hahn⁷¹ beschouwen het „leicht abspaltbare Blut-eisen” als een kunstproduct.

Barkan^{85 86} meent nu, dat in de circuleerende roode bloedcellen een deel van het haemoglobine wordt omgezet in „pseudo-haemoglobine”, dat zich slechts in enkele eigenschappen van de roode bloedkleurstof zou onderscheiden, b.v. in een lossere binding van het ijzer, zoodat dit door de inwerking van zuur kan worden vrijgemaakt. Ook in vivo zou, volgens Barkan, dit pseudo-haemoglobine in de bloedcellen worden afgebroken, waarbij ijzer en bilirubine vrijkomen, die deels naar het serum overgaan. Deze afbraak van de bloedkleurstof in het stroomende bloed is echter nog geenszins bewezen.

Samenvattende beschouwing.

Het volwassen organisme bevat omstreeks 4 gram ijzer, die over de volgende fracties verdeeld zijn:

1. *Het haemoglobine-ijzer.* Daar het ijzergehalte van normaal bloed 54 mgr per 100 cc is, bedraagt deze fractie bij een bloedvolume van 5 liter: 2,7 gram.

2. *Het depôtijzer in het r.e.s.* (lever, milt, beenmerg, enz.) Op grond van de verrichte analyses blijkt zich in de lever ruim 300 mgr ijzer te bevinden en in de milt omstreeks 150 mgr.

3. *Het weefselijzer.* De juiste hoeveelheid ijzer, die in de andere organen voorkomt, is niet bekend; Morawitz⁵⁸ schat deze op 1 gram. Indien echter bij den mensch dezelfde verhouding tusschen het weefsel- en haemoglobineijzer mag worden aangenomen als bij den hond bestaat, dan zou de hoeveelheid ongeveer 2 gram bedragen en dus het totale ijzergehalte omstreeks 5 gram zijn (Heath en Patek⁵⁹).

4. *Het serumijzer.* Deze zeer kleine ijzerfractie bedraagt gemiddeld 120 γ %, dus in totaal ongeveer 3 mgr.

De ijzerhuishouding heeft tot taak een bouwsteen te leveren aan het beenmerg voor de bloedkleurstofproductie en aan de weefsels voor de vorming van zeer belangrijke celstofwisselingsfermenten. De opbouw en afbraak van deze fermenten ontgaan vrijwel geheel aan onze waarneming. Van het haemoglobine weten we echter zeker, dat het voortdurend door het r.e.s. (dus voornamelijk in de lever en de milt) wordt afgebroken. Indien de levensduur van de roode bloedcellen op 30 dagen mag worden

gesteld, komt dus dagelijks $\frac{2700}{30} = 90$ mgr ijzer vrij. Dank zij de functie van de depôtorganen gaat hiervan niets verloren; er wordt n.l. geen ijzer uitgescheiden (zie volgend hoofdstuk). Deze organen geven in denzelfden tijd een even groote hoeveelheid ijzer af, welke in het beenmerg wordt vastgelegd voor de vorming van een aequivalente hoeveelheid nieuwe bloedkleurstof. Op deze wijze blijven het quantum haemoglobine (ijzer) en reserve-ijzer steeds gelijk.

De hoeveelheid depôtijzer verandert alleen in abnormale omstandigheden en wel in vermeerderenden zin, indien door het toedienen van ijzerpreparaten veel van dit metaal wordt opgenomen of als door een abnormale bloedafbraak veel ijzer wordt vrijgemaakt. Ook bij den neonatus is dit vermogen tot opstapeling van het ijzer gebleken. Anderzijds vermindert de hoeveelheid, wanneer het organisme door bloeding of graviditeiten veel ijzer verliest, indien tenminste door resorptie uit de voeding dit verlies niet snel genoeg kan worden aangevuld.

Al deze omstandigheden uiteten zich eveneens in het serumijzerniveau, dat daardoor een zoo belangrijk gegeven bij de studie van de ijzerhuishouding is geworden. Ook deze ijzerfractie wordt in hoofdzaak door de haemoglobine-stofwisseling beheerscht. Indien hierin evenwicht bestaat, schommelt het serumijzergehalte om een zeker gemiddelde. Het vermeerderd echter wanneer de bloedafbraak pathologisch versterkt is en eveneens, doch tijdelijk, als veel ijzer wordt opgenomen door het toedienen van een preparaat. Daarentegen treedt na een ijzerverlies een serumijzerdaling op, eenerzijds door een verminderde vulling van de depôts, anderzijds door een overheerschenden bloedaanmaak.

Wanneer wij nu de gegevens, die bij *gezonde* individuen over het haemoglobine-, serum- en reserveijzer zijn gepubliceerd, samenvatten, blijkt er een kwantitatieve betrekking tusschen deze ijzerfracties in het lichaam te bestaan. Behoudens in de eerste weken, tijdens de bloedaanpassing van de zuigeling, kan deze verhouding gedurende het geheele leven worden vastgesteld. Het parallelisme tusschen deze „levenscurven” komt in fig. 3 tot uitdrukking. Bij het jonge kind zijn de hoeveelheden van alle ijzerfracties gering, om eerst op volwassen leeftijd een constant niveau te bereiken. Bij de vrouw ligt dit niveau voor alle fracties lager dan bij den man. Een belangrijke vraag is nu of deze geringere ijzervoorraad van het jonge, groeiende organisme en van de vrouw op een werkelijk ijzertekort, in pathologischen zin, berust of op een fysiologisch verschijnsel. Daar het hier *gezonde*

individuen betreft, is de eerste meening onwaarschijnlijk. Weliswaar worden eenerzijds bij het kind door den groei en anderzijds bij de vrouw door een voortdurend ijzerverlies hoogere eischen aan de ijzerstofwisseling gesteld dan bij den man, doch deze behoefte kan door resorptie uit de voeding worden gedekt. Bovendien wijzen de meeste onderzoekingen er op, dat het lagere gehalte aan haemoglobine en serumijzer in het bloed van gezonde kinderen en vrouwen *niet* door het toedienen van veel ijzer blijvend kan worden verhoogd. (Enkele waarnemingen zijn, of schijnen, hiermede in tegenspraak; een voortzetting van dergelijke onderzoekingen is dus gewenscht). De quantitative betrekking tusschen de ijzerfracties in het lichaam, die bij het kind en bij de vrouw op een lager niveau zijn gelegen dan bij den man, is dus een physiologisch, endogeen geregeld verschijnsel.

Deze vaste verhouding wettigt o.i. de veronderstelling, dat het depôtijzer voortdurend bij de haemoglobine-stofwisseling is betrokken en niet uitsluitend als een reserve mag worden beschouwd, die ongebruikt gereed ligt om een eventueel optredend ijzerverlies aan te vullen. Deze hypothese is zelfs zeer waarschijnlijk. Immers, het ijzer, dat op zekeren dag door het beenmerg wordt opgenomen (waarschijnlijk ± 90 mgr), wordt niet tezelfdertijd als nieuw gevormd haemoglobine „afgeleverd”, doch verblijft eenige dagen *in* het beenmerg, tot de jonge cel gerijpt is en in de circulatie wordt gebracht. De cyclus van het ijzer is dus langer dan de levensduur van de roode cellen en zodoende kan niet alléén het haemoglobine-ijzer bij de afbraak en opbouw zijn betrokken, doch moet ook (een deel van) het depôtijzer rouleeren. Daar we niet weten hoe lang het ijzer in het beenmerg verblijft, alvorens het als haemoglobine in den bloedsomloop komt, kunnen we ook niet beoordeelen hoe veel van het depôtijzer aan de haemoglobine-stofwisseling moet meewerken.

LITERATUUR.

- ¹ Starckenstein, in Heffter und Heubner's Handb. exper. Pharm., 1934, Bd. III², 682.
- ² Butterfield, Z. physiol. Chem. 62 (1909), 173.
- ³ Schmidt, Erg. Path. 35 (1940), 105.
- ⁴ Hijmans van den Bergh, Der Gallenfarbstoff im Blute, Leiden 1918.
- ⁵ Hijmans van den Bergh und Snapper, Berl. klin. Wschr. 1915, II, 1081.
- ⁶ Ten Bokkel Huinink, Geneesk. Bl. 1941, VI.
- ⁷ Ten Bokkel Huinink, Nld. Tschr. Geneesk. 3 (1941), 3321.
- ⁸ Vannotti und Imholz, Z. exper. Med. 106 (1939), 597.
- ⁹ Kennedy and Whipple, Am. J. Physiol. 76 (1926), 685.

- ¹⁰ Theorell, *Biochem. Z.* **268** (1934), 46.
- ¹¹ Whipple, *Am. J. Physiol.* **76** (1926), 693.
- ¹² Hahn and Whipple, *Am. J. med. Sci.* **191** (1936), 24.
- ¹³ Keylin, *Proc. roy. Soc., Lond. B* **104** (1929), 206.
- ¹⁴ Warburg, *Über den Stoffwechsel der Tumoren*, Berlin 1926.
- ¹⁵ Bingold, *Klin. Wschr.* **17** (1938), 289.
- ¹⁶ Jones, *Biochem. Z.* **14** (1920), 654.
- ¹⁷ Fox and Ramage, *Proc. roy. Soc., Lond., B* **108** (1931), 157.
- ¹⁸ Heilmeyer und Plötner, *Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit*, Jena 1937.
- ¹⁹ Hahn, *Medicine* **16** (1937), 249 (geref. door Lederer³⁴).
- ²⁰ Fontès et Thivolle, *Sang* **10** (1936), 144.
- ²¹ Bunge, *Z. physiol. Chem.* **13** (1889), 399.
- ²² Zaleski, *Z. physiol. Chem.* **10** (1886), 486.
- ²³ Brückmann and Zondek, *Biochem. J.* **33** (1939), 1845.
- ²⁴ Lapicque et Guillemonat, *C. r. Soc. Biol.* **41** (1889), 435.
- ²⁵ Hueck, *Beitr. path. Anat.* **54** (1912), 68.
- ²⁶ Lauda and Haam, *Erg. inn. Med.* **40** (1931), 750.
- ²⁷ Lepehne, *Dtsch. med. Wschr.* **48** (1922), 1606.
- ²⁸ Eppinger, *Klin. Wschr.* **1** (1922), 21.
- ²⁹ Starkenstein und Weden, *Arch. exper. Path.* **134** (1928), 274.
- ³⁰ Gladstone, *Am. J. Dis. Childr.* **44** (1932), 81.
- ³¹ Asher, *Dtsch. med. Wschr.* **37** (1911), 1252.
- ³² Asher und Zimmermann, *Biochem. Z.* **17** (1909), 297.
- ³³ Asher und Vogel, *Biochem. Z.* **43** (1912), 386.
- ³⁴ Lederer, *La physiopathologie du fer*, Louvain 1940.
- ³⁵ Pearce, Austin and Pepper, geref. door Lauda und Haam²⁶.
- ³⁶ Krumbhaar, *Sang* **6** (1932), 717.
- ³⁷ Stämpfli, *Z. Biol.* **93** (1933), 383.
- ³⁸ Chevalier, *Virchows Arch.* **217** (1944), 358.
- ³⁹ Schmidt, geref. door Lauda und Haam²⁶ en Lederer³⁴.
- ⁴⁰ Schwartz, geref. door Lauda und Haam²⁶.
- ⁴¹ Bunge, *Z. physiol. Chem.* **16** (1892), 173.
- ⁴² Bunge, *Z. physiol. Chem.* **17** (1893), 63.
- ⁴³ Lapicque, *C. r. Soc. Biol.* **41** (1890), 510.
- ⁴⁴ Cook and Spilles, *Am. J. Physiol.* **98** (1931), 627.
- ⁴⁵ Fontès et Thivolle, *C. r. Soc. Biol.* **93** (1925), 681.
- ⁴⁶ Abderhalden, *Z. physiol. Chem.* **34** (1902), 500.
- ⁴⁷ Toverud, geref. door Vahlquist⁵⁶.
- ⁴⁸ Job and Swanson, *J. biol. Chem.* **124** (1938), 263.
- ⁴⁹ Ramage, Sheldon and Sheldon, *Proc. roy. Soc. Londen B* **113** (1933), 308.
- ^{50a} Schwartz, Baer and Weiser, *Z. Kinderhk.* **37** (1924), 167.
- ^{50b} Schwartz, *Z. klin. Med.* **100** (1924), 117.
- ⁵¹ Adler und Adler, *Z. Geburtsh.* **101** (1932), 128.
- ⁵² Horvath and Hollosi, *Am. J. Dis. Childr.* **49** (1935), 689.
- ⁵³ Sachs, Levine, Griffith and Hansen, *Am. J. Dis. Childr.* **56** (1938), 167.
- ⁵⁴ Kramann und Hoffmann, *Arch. Gynäk.* **169** (1939), 659.

- 55 Waugh, Merchant and Maughan, *Am. J. med. Sci.* **198** (1939), 646.
- 56 Vahlquist, *Acta paediatr.* **28** (1941), Suppl. V.
- 57 Fehmers, *Bloedingen bij Pasgeborenen*, Amsterdam 1941.
- 58 Morawitz, *Handb. norm. und path. Physiol.*, (1928), pag. 218.
- 59 Heath and Patek, *Medicine*, **16** (1938), 267.
- 60 Biernacki, *Z. klin. Med.* **24** (1894), 460.
- 61 Erben, *Z. klin. Med.* **40** (1900), 267.
- 62 Fowell, *Quart. J. Med.* **6** (1912), 179.
- 63 Abderhalden, *Lehrbuch der Physiologie*, 1925, Bd. II.
- 64 Fontès et Thivolle, *C. r. Soc. Biol.* **93** (1925), 687.
- 65 Schiödt, *Acta med. Scand.* **95** (1938), 49.
- 66 Skouge, *Diss. Oslo 1939*, geref. door Vahlquist⁵⁶.
- 67 Barkan, *Z. physiol. Chem.* **239** (1936), 97.
- 68 Hubenet, te verschijnen diss. Utrecht.
- 69 Thoenes und Asschaffenburg, *Abh. Kinderhk.* 1934, H. 35.
- 70 Moore, Minnick and Welch, *J. clin. Invest.* **18** (1939), 543.
- 71 Heilmeyer und Stüwe, *Klin. Wschr.* **17** (1938), 925.
- 72 Neuweiler, *Schweiz. Med. Wschr.* **30** (1938), 843.
- 73 Neuweiler, *Obstétrique* **40** (1940), 315.
- 74 Mackay and Goodfellow, *Nutrition anaemia in infants*, London 1931, geref. door Vahlquist⁵⁶.
- 75 Usher, MacDermot and Lozinski, *Am. J. Dis. Childr.* **49** (1935), 642.
- 76 Barkan, *Z. physiol. Chem.* **148** (1925), 124.
- 77 Barkan, *Z. physiol. Chem.* **171** (1927), 179.
- 78 Lintzel, *Z. Biol.* **83** (1925), 289.
- 79 Barkan, *Z. physiol. Chem.* **239** (1936), 97.
- 80 Lintzel und Radeff, *Biochem. Z.* **203** (1928), 212.
- 81 Moore, Arrowsmith and Read, *J. clin. Invest.* **16** (1937), 613.
- 82 Kennedy, *J. biol. Chem.* **54** (1927), 385.
- 83 Heilmer and Emerson, *J. biol. Chem.* **104** (1934), 157.
- 84 Miller and Hahn, *J. biol. Chem.* **134** (1940), 585.
- 85 Barkan und Schales, *Z. physiol. Chem.* **248** (1937), 96.
- 86 Barkan und Schales, *Z. physiol. Chem.* **253** (1938), 83.

HOOFDSTUK III.

DE EXOGENE IJZERSTOFWISSELING.

I. De resorptie van ijzer.

Kort historisch overzicht.

Nog omstreeks het midden van de vorige eeuw werd door vele onderzoekers het vermogen van het lichaam om anorganische ijzerverbindingen uit den maagdarminhoud op te nemen, in twijfel getrokken. Het is dan ook moeilijk het bewijs hiervan te leveren. Het ijzer n.l., dat met de voeding en medicamenten door den mond wordt opgenomen, kan voor een zeer groot deel, zelfs meestal vrijwel geheel, weer in de ontlasting worden teruggevonden. Men moet dan ook over een periode van eenigen duur de balans van het opgenomen en weer met de faeces verwijderde ijzer opmaken om een verschil te vinden, dat, buiten de foutengrens van de bepaling gelegen, een resorptie van ijzer aantoont. Een betrouwbare ijzerbepaling in deze groote hoeveelheden faeces is moeilijk en was in dien tijd nog gebrekkig.

Voor al de physioloog *Bunge*¹ verdedigde krachtig de meening, dat alleen ijzer in organischen vorm, zooals het in de voeding voorkomt, door den darm kan worden geresorbeerd en beschouwde de anorganische ijzerzouten als slechts giftige stoffen. Zijn overtuiging werd gesteund door *Schmiedeberg*², *Cloëtta*³⁴ en anderen. Uit eidooier, varkenslever, bloed en andere voedingsbestanddeelen werden op ingewikkelde wijze preparaten bereid, die onder den naam van haematogen, ferratine, haemogallol enz. als organische ijzerverbindingen werden beschouwd met groote therapeutische waarde. Toch kon spoedig de goede werkzaamheid van anorganische ijzersubstanties bij den lijder aan bloedarmoede niet worden ontkend en werden hulphypothesen ingevoerd. Men nam aan, dat deze anorganische zouten zich bonden aan zekere substanties van den darminhoud, die anders een deel van het voedingsijzer onwerkzaam zouden maken en verklaarde aldus het nuttig effect (*Bunge*¹).

De leer van Bunge hield niet lang stand. Zijn werk heeft echter de groote verdienste gehad de aandacht te vestigen op het belang van de ijzerstofwisseling en het voedingsijzer en aanleiding gegeven tot een groot aantal onderzoekingen.

Omstreeks 1900 schreven Abderhalden⁵, Jaquet⁶, Eger⁷ en anderen, dat zoowel de anorganische als organische ijzerverbindingen door het darmkanaal konden worden opgenomen en de bloedvorming bevorderden. „Freilich gibt es ja die Bestätigung einer Jahrhunderte alten Erfahrung, die durch das unberechtigte in der Vordergrundstellen sogenannter organischen Eisenpräparate bei keinem nüchternen Arzte erschüttert werden konnte" (Eger).

Als uiting van deze opvatting werden de ijzerpreparaten in hoofdzaak ingedeeld naar het ijzergehalte en verder naar de min of meer moeilijke afsplitsing van het ijzer daaruit. Men was nog onkundig van de groote beteekenis, die de chemische en physische structuur van de ijzerverbindingen heeft voor het lot van het preparaat in het maag-darmkanaal en na de resorptie, in het organisme. Bij sommige onderzoekingen werd als anorganische verbinding het metallische ijzer of ferro-zout gebruikt, bij anderen een 3-waardige of een complexe ijzerverbinding, waarvan wij thans weten dat ze geheel verschillende eigenschappen bezitten. De waarnemingen over de resorptie van organische ijzerpreparaten werden deels gedaan met haemoglobinederivaten, waarin het ijzer zeer vast gebonden is, deels met de genoemde, kunstmatig bereide ijzerproducten van Bunge, Schmiedeberg enz., die bovendien gebleken zijn geen organische verbindingen te zijn, doch uit ijzerhydroxyde in colloïdale oplossing te bestaan (Heubner⁸). Geen wonder dat de conclusies, die uit de zeer talrijke experimenten werden getrokken, dikwijls tegenstrijdig en verwarrend waren.

Ook de waarnemingen over de opneming van ijzer uit een bij het proefdier geïsoleerde darmlis hadden zeer verschillende uitkomsten gegeven (Voit⁹, Cloëtt⁴).

Nieuwe, experimenteel verkregen inzichten.

Eenzelfde opstelling echter werd omstreeks 1914 door Matsumura en Heubner gebruikt en leidde tot een resultaat, dat, in 1924 door Heubner¹⁰) gepubliceerd, van zeer groote beteekenis voor de studie van de ijzerresorptie is geworden. Zij spotten bij een reeks honden in een afgebonden duodenumlis allerlei ijzerpreparaten en bepaalden na $\frac{1}{2}$ à 1 dag de hoeveelheid ijzer, die nog in de lis aanwezig was. Bij geen

van de proeven kon een duidelijke vermindering aangetoond worden: bij die echter, waar ferrosulfaat was ingespoten, viel op, dat de darmlis zich geheel met vocht had gevuld. Om nu de werking van het sulfaat-ion uit te schakelen werd van te voren bariumchloride toegevoegd, zoodat zich ferrochloride kon vormen. Onder deze omstandigheden trad een duidelijke vermindering van het ijzergehalte in de lis op, waarmee was aangetoond, dat het ijzer in den vorm van ferro-ionen goed wordt geresorbeerd. Heubner⁸ stelde nu een andere indeeling van de ijzerpreparaten voor met als eerste groep de verbindingen, die het ijzer als 2-waardige ionen bevatten, waartoe hij ook het metallische ijzer rekende, dat in de maag ferro-ionen vormt. Hierdoor werd voor het eerst het groote belang van de valentie en de binding van het ijzer in een preparaat naar voren gebracht.

Met behulp van zorgvuldig uitgevoerde balansproeven werd deze gedachte van Heubner uitgewerkt door Lintzel^{11 12}. Bij een dieet met een constant ijzergehalte bleek hem bij normale proefpersonen de balans steeds in evenwicht te zijn: per dag bevatte de faeces evenveel ijzer als de voeding. Lintzel voegde nu telkens 50 mg van een ijzerverbinding aan het dieet toe en bepaalde in de volgende dagen hoeveel daarvan in de ontlasting kon worden teruggevonden. Hieruit kon hij de retentie berekenen en de opvatting van Heubner bevestigen. Het bleek n.l., dat alleen de ijzer-ionen bevattende preparaten (in deze doseering!) duidelijk werden gereteneerd; de 3-waardige echter in gelijke hoeveelheid als de 2-waardige. Andere nog te noemen onderzoekingen toonden aan, dat de ferri-ionen in de maag worden gereduceerd en dus ook als ferro-ionen worden geresorbeerd. Bij de proeven van Lintzel geschiedde deze reductie dus blijkbaar volledig.

Nu men zich de groote beteekenis bewust werd, die de aard van het ijzerpreparaat heeft voor de mogelijkheid tot resorptie en dus voor de therapeutische werking, werden de resultaten van de vroegere onderzoekingen in een ander licht gezien en volgden weer vele experimenten om de eigenschappen van de zoo talrijke ijzerverbindingen te toetsen. In het groote werk, dat Starkenstein¹³ in 1934 over de ijzerstofwisseling schreef, worden deze vroegere en nieuwe waarnemingen, waarvan er vele onder zijn leiding geschiedden, uitvoerig beschreven.

Het bleek hem, dat men bij een indeeling van de ijzerverbindingen op zuiver chemische gronden een aantal groepen verkrijgt, waarvan de representanten in het organisme hetzelfde lot ondergaan, wat betreft resorptie en gedrag in het bloed en de lichaamscellen (Starkenstein^{13a 14}).

Indeeling van de ijzerpreparaten (volgens Starkenstein).

- A. anorganisch gebonden ijzer in eenvoudige verbindingen.
1. ferro-verbindingen,
zoals metallisch ijzer, ferrochloride, -jodide, -sulfaat, -nitraat, -acetaat, -lactaat, -carbonaat, enz.
 2. ferri-verbindingen,
zoals ijzeroxyde en hydroxyde, ferrichloride, -sulfaat, -nitraat, -acetaat, enz.
- B. anorganisch gebonden ijzer in complexe verbindingen.
1. aan polycarbonzuren,
zoals ferri-natrium (of ammonium) -citraat, -tartraat, -gluconaat, -malaat.
 2. aan polyalcoholen e.d. met overmaat alcali,
zoals saccharus ferricus, eiwitstaal, enz.
- C. organisch gebonden ijzer.
1. de ferro- en ferrizouten van cyaanwaterstofzuur.
 2. haematine en derivaten.

Het lot van de ijzerverbindingen in de maag en in het organisme.

Bezien wij thans aan de hand van deze gegevens hoe de preparaten van deze groepen zich in het milieu van het maagdarmkanaal gedragen, hoe daarbij de vooruitzichten zijn om te worden geresorbeerd en hoe zij in het bloed en de weefsels worden verwerkt.

ad A 1. De eenvoudige ferro-verbindingen, voorzover deze oplosbaar zijn, bevatten ferro-ionen, die, zooals beschreven, door den darmwand worden opgenomen. In het bloed worden zij, volgens de onderzoekingen van Starkenstein^{13b}, door het oxy-haemoglobine tot ferri-ionen geoxydeerd en dan aan serumglobulines gekoppeld. Het opgenomen ijzer circuleert dus als een inactieve complexe ferri-eiwitverbinding als anorganisch gebonden ijzer door het bloed. Deze transportvorm zou dan door zure valenties van de lichaamscel worden geïoniseerd. De vrijkomende ferri-ionen zijn voor het celeiwit giftig en verklaren, indien zij in groote hoeveelheid ontstaan, de toxische werking. Zij worden in de cel echter gereduceerd en met behulp van de celkern in het beenmerg tot haemochromogeen en in andere weefsels waarschijnlijk tot fermenten (b.v. ademhalingsferment) opgebouwd.

Bij de resorptie van het ferro-ion door den darm speelt misschien ook het anion een rol. Zoo vond Starkenstein¹⁵, dat uit de afgebonden maag wel het ferro-chloride, echter nauwelijks het ferrosulfaat wordt opgenomen, hetgeen overeenkomt met de beschreven proeven van Heubner. Starkenstein schrijft dit toe aan de oplosbaarheid in

lipoïden van het chloride en wijst op het histochemisch beeld van de ijzerresorptie, dat volgens H ö b e r ¹⁶ door het intra-epitheliale voorkomen van ijzer eveneens duidt op resorptie in lipoïd-oplosbaren vorm. S t a r k e n s t e i n meent, dat alle zouten door het chloride-gehalte van de maag in ferro-chloride worden omgezet en beschouwt dit als de „physiologische ijzerverbinding” waarin de resorptie plaats vindt. Andere onderzoekers (L i n t z e l ¹⁷, S ü l l m a n n ¹⁸) echter verdedigen de opvatting, dat de opneming in den vorm van het zeer diffundeerbaar ferro-bicarbonaat geschiedt.

Uit de in water onoplosbare verbindingen van deze groep, zooals het metallisch ijzer, ferro-carbonaat en -phosphaat, moet de maag ferro-ionen vrijmaken wil er resorptie optreden. De oplosbaarheid van *ferrum reductum* in zuren en in maagsap is uitvoerig bestudeerd. Het lost op volgens de formule $Fe_2 + 2 HCl = H_2 + FeCl_2$, zooals reeds door S c h i r o k a u e r ¹⁹ en H e u b n e r ⁸ werd aangetoond. Het *ferrum reductum* werd daarom in de groep van de ferro-verbindingen opgenomen. De oplosbaarheid in 0,1 N zoutzuur, in organische zuren en in maagsap is vooral bekend door de onderzoekingen van B a u e r ²⁰, R e i m a n n en F r i t s c h ²¹, die steunen op waarnemingen in vitro zoowel als in vivo. Zij zijn van groot belang gebleken voor de verklaring van de klinische ervaringen met ijzerpreparaten. In de eerste plaats bleek van een zekere hoeveelheid *ferrum reductum* des te meer te worden opgelost naarmate er meer zoutzuur in het maagsap aanwezig was. Wanneer het maagsap geen vrij HCl bevat, geven organische zuren en zure zouten (phosphaten en carbonaten) het toch een zure reactie, zoodat men b.v. een pH van 3,5—6 vindt. Ook door zulk maagsap wordt een deel, alhoewel veel kleiner, van het *ferrum reductum* in oplossing gebracht. *De hoeveelheid ferro-ionen, die in het maagsap ontstaat, is dus ongeveer parallel aan den zuurgraad ervan.* Een belangrijke bevinding bij deze onderzoekingen was verder, dat *de oplossing in sterke mate bevordert wordt door het vergrooten van de hoeveelheid ferrum reductum, vooral indien de zuurgraad van het maagsap gering is.* Dit verklaart de hooge doseering, welke men voor het bereiken van therapeutisch effect moet toepassen, vooral bij het bestaan van achloorhydrie. Wanneer de reactie van het maagsap het neutrale punt (pH 7) nadert, bleek vrijwel geen ijzer meer te worden opgelost.

ad A 2. De 3-waardige ijzer-ionen hebben de eigenschap eiwitten te denatureeren. De preparaten van deze groep vormen dus met de eiwitten van den maaginhoud en maagwand een onoplosbare ferri-eiwitverbinding.

Door de werking van de fermenten in het maagsap wordt nu de eiwitcomponent afgesplitst en komen ferri-ionen vrij. *Het maag- en darmsap hebben, zoowel als de spijsbrij, een sterk reduceerend vermogen*, zooals door de proeven van Amatsu²² en later door Starckenstein en Weden²³ en door Süllmann¹⁸ is aangetoond. De ferri-ionen, die door het maagsap worden vrijgemaakt, bleken zoowel in vitro als in vivo daardoor tot ferro-ionen te worden gereduceerd en aldus geschikt gemaakt voor resorptie. Zoowel deze reductie als de splitsing van het neergeslagen eiwit worden door een hoogen zuurgraad van het maagsap bevorderd. Toch is doorgaans de omzetting van deze preparaten tot ferro-ionen niet volledig, waardoor, zooals later zal blijken, uit deze verbindingen minder ijzer wordt opgenomen dan uit gelijke hoeveelheden ferro-ijzer.

Uit de niet in water oplosbare verbindingen, als ijzer-oxyde en -hydroxyde ontstaan in het maagsap slechts zeer weinig ferri-ionen (Bauer²⁰), die ook de beschreven omzettingen ondergaan. Zij hebben dan ook geringe therapeutische waarde.

ad B 1. Deze complexe verbindingen vormen reeds in zwak zuur milieu ferri-ionen en zullen zich dus in de maag gedragen als de juist beschreven groep A 2. Zij worden dus tenslotte als ferro-ion geresorbeerd. Misschien kan een deel van deze ionen als ferro-zout van het polycarbonzuur den darm bereiken en daar in alcalisch milieu weer een complexverbinding vormen; misschien ook kan een deel van het preparaat ongesplitst den darm bereiken. Deze complexe verbindingen zouden vanuit alcalisch milieu rechtstreeks kunnen worden opgenomen en als inactieve substanties in het bloed circuleeren evenals het onder A 1 genoemde ferri-globulinecomplex (Starckenstein^{13c}).

ad B 2. Deze alcalische preparaten bevatten ijzerhydroxyde, met suikers of eiwitten in colloïdale oplossing gehouden. Zij gedragen zich in de maag als ferri-hydroxyde, waaruit slechts weinig ionen worden gevormd (Schirokauer¹⁹). In het bloed gebracht worden zij in weinige minuten aan de circulatie onttrokken door het reticulo-endotheliale systeem (Starckenstein¹³, Moore e.m.⁶¹).

ad C 1. Uit de ijzerzouten van het cyaanwaterstofzuur wordt het organisch gebonden ijzer noch in het maag-darmkanaal, noch in de weefsels vrijgemaakt. Bovendien worden deze zouten weer geheel door het organisme uitgescheiden; zij zijn dan ook niet pharmacologisch werkzaam.

ad C 2. Vele onderzoekers hebben zich bezig gehouden met de afbraak, die de bloedkleurstof in het maag-darmkanaal ondergaat. In vitro wordt door de inwerking van het maagsap gedurende meerdere uren nauwelijks 5 % van het ijzer geïoniseerd (Barkan²⁴ en Lintzel²⁵). Ook uit andere waarnemingen van Cloëtta³⁴, Lintzel¹², Haurowitz²⁶, Reimann en Fritsch²⁷, enz. is gebleken, dat de bloedkleurstof, die met de voeding of door bloeding in het spijsverteringskanaal komt, geen rol speelt als ijzerbron voor het organisme.

Samenvatting.

Wanneer we deze experimenteel verkregen gegevens overzien, blijkt in de eerste plaats de werkzaamheid van een ijzerpreparaat niet uitsluitend van de resorptie af te hangen, doch ook van de wijze waarop het door het organisme verwerkt wordt. Zoo worden de cyaanwaterstofzure zouten niet door de weefselcellen gesplitst en weer uitgescheiden en het colloïdale ijzerhydroxyde onmiddellijk in het r.e.s. vastgelegd. In de 2e plaats *blijken van de werkzame substanties alleen de eenvoudige ferro-verbindingen rechtstreeks door den maag-darmwand te worden opgenomen*. Vanuit alcalisch milieu zouden ook de anorganische complexe zouten kunnen worden geresorbeerd. Deze vallen echter in de maag uiteen, waarbij ferri-ionen ontstaan. *Uit alle preparaten, die het ijzer niet in den vorm van ferro-ionen bevatten, moeten deze ionen dus gevormd worden om resorptie mogelijk te maken. Deze vorming geschiedt des te beter naarmate de zuurgraad van het maagsap hooger is en de overmaat van het preparaat groter.*

De eenvoudige ferro-zouten blijken dan ook een ijzerbron te zijn, die, onafhankelijk van den zuurgraad van het maagsap, reeds in kleine hoeveelheid een goede resorptie waarborgt (afgezien van weinig uitzonderingen, die later in dit hoofdstuk genoemd zullen worden). De andere ijzerpreparaten moeten daarentegen in veel grootere doses worden toegediend om, vooral bij het bestaan van achloorhydrie, in voldoende mate in het organisme door te dringen.

Waarnemingen bij patiënten, die de experimenteele gegevens bevestigen.

Vele ervaringen, die bij patiënten werden opgedaan en in de literatuur zijn neergelegd, bevestigen de genoemde experimenteel gegronde conclusies. Eenige daarvan zullen hier worden genoemd.

De rol van het maagsap.

Herhaaldelijk werd de invloed naar voren gebracht, die het maagsap

heeft op het therapeutisch effect van die preparaten, die het ijzer niet als ferro-ion bevatten. Zoo zagen Bethell e.m.²⁸, dat patiënten, die vrij zoutzuur in het maagsap hadden, sneller en bij lagere doseering op ijzer reageerden dan anaemische zieken met achloorhydrie. Ook Heath²⁹ vond een geringere reactie op ferri-ammoniumcitraat bij het ontbreken van vrij zuur in de maag. Een zeer kleine dosis ferrum reductum heeft alleen effect bij een normalen zuurgraad van het maagsap en niet bij achylie (Reimann en Fritsch²¹). Het toevoegen van verdund zoutzuur kan dan de werking verbeteren. Bij een hooge doseering is de invloed van het maagzuur of toegevoegd zuur niet meer duidelijk (Witts³⁰). Minot en Heath³¹ namen eveneens waar, dat de reticulocytenstoot en de stijging van het gehalte aan haemoglobine en cellen van het bloed doorgaans steiler zijn bij patiënten, die vrij zoutzuur in het maagsap uitscheiden, dan bij het bestaan van een achloorhydrie. Al deze waarnemingen belichten dus het belang van het maagzuur voor de vorming van de ferro-ionen.

De beteekenis van valentie en binding van het ijzer voor de werkzaamheid van het preparaat.

De betere werkzaamheid van het 2-waardige ijzerzout is herhaaldelijk aangetoond met behulp van den z.g. dubbelen reticulocytenstoot. Na het inzetten van de behandeling van een anaemischen patiënt met een ferri-zout geeft een equivalente hoeveelheid ferro-verbinding opnieuw een reticulocytenstoot en een snellere stijging van het haemoglobinegehalte van het bloed (Reimann en Fritsch²¹, Witts³², Heath²⁹).

Zeer duidelijk blijkt ook uit de ervaringen aan het ziekbed het verschil tusschen de kleine doses, die van een ferro-ionhoudend preparaat gegeven worden en de veel grootere hoeveelheden, waarin de andere verbindingen moeten worden toegediend. Zoo beschrijft Witts³²³³ een groote reeks lijders aan chlorosis tarda, waarvan 80 % genazen door een dagelijksche dosis van slechts 100 mg ferro-ijzer. Daarentegen adviseeren Schulten³⁴³⁵ en anderen het ferrum reductum in een doseering van 5—10 gr te gebruiken om een zeker effect te verkrijgen, terwijl van het ferri-natriumcitraat gewoonlijk 6 gr per dag wordt gegeven (McCance en Widows³⁶).

Om de werkzaamheid van een preparaat te kunnen beoordeelen en vergelijken met die van andere verbindingen, is het meten van den zoo wisselenden reticulocytenstoot niet geschikt gebleken. Wel echter kan de stijging van het haemoglobinegehalte worden gebruikt, mits men met elk preparaat waarnemingen verricht bij een reeks van patiënten, lijdende

aan dezelfde soort van anaemie in ongeveer hetzelfde stadium (Fullerton³⁹, Witts^{30 32}). Zeer geschikt daarvoor is de chlorosis tarda, een anaemie, die spontaan geen neiging tot verandering vertoont.

Witts³² verzamelde uit de literatuur de gemiddelde werkzame dagdoses van allerlei ijzerpreparaten. Dit zijn doseeringen, die bij een patiënt, lijdende aan chlorosis tarda met een haemoglobinegehalte lager dan 50 %, een dagelijksche stijging geven van 1 % of meer. (tabel 5).

Tabel 5. Gemiddelde werkzame dosis van ijzerpreparaten en het percentage, dat voor haemoglobinevorming wordt gebruikt (naar Witts).

Preparaat (en literatuurnummer)	Dagdosis in gr of cc	Ijzergeh. in mg	Utilisatie in %
Metallisch- Ferr. red. ^{28 34 35 37}	1,5—6	1200—5000	0,5—2
Ferro- Ferrochloride ^{21 27 33 38 39}	0,25—0,5	100—200	12,5—25
Ferrosulfaat ³⁹	0,6	180	14
Ferrolactaat ³⁷	1,5	300	8
Pil. ferrocarb. (Blaud) ^{31 33}	3—4	300—400	6—8
Ferri- Liq. ferri perchlor. ³²	8	> 400	6
Ferricitraat ⁵²	2	400	6
Idozan (ferrihydrox.) ⁴⁰	30—45	1500—2250	1,4
Oplosb. ferrioxjde ^{21 37}	35	1000	2,5
Complex ferri- Ijzer-ammon. citr. ^{28 29 32 33 38}	4—8	800—1600	1,5—3

Uit deze ervaringen blijkt, dat *de therapeutische activiteit van een ijzerpreparaat evenredig is met de oplosbaarheid en het gemak, waarmee ferro-ionen in vrijheid kunnen worden gesteld*. Het metallisch ijzer, de colloïdale en complexe verbindingen moeten in dagelijksche doses worden toegediend, die een ijzergehalte van 1 gr of meer bevatten, terwijl slechts 100 à 200 mg ijzer in den vorm van een ferro-zout dezelfde werking hebben. Ook Blaudsche pillen werken doorgaans in deze hoeveelheid (Witts³³), hoewel soms iets meer hiervan moet worden gegeven, hetgeen wellicht in verband staat met den voor resorptie ongunstigen vorm van deze spoedig hard wordende pillen. Voor zoover de sterk etsende ferri-ionhoudende substanties voor therapeutische doeleinden zijn gebruikt, bleken deze als werkzame dagdosis ruim 400 mg te moeten bevatten. De geringere werkzaamheid van deze verbindingen werd ook

bewezen met behulp van den z.g. dubbelen reticulocytenstoot, zooals hierboven werd beschreven; bovendien toonen de later te noemen belastingscurven hetzelfde aan.

Uit de stijging van het haemoglobinegehalte kan men berekenen welk deel van het toegediende ijzer voor de vorming van bloedkleurstof is gebruikt: *de utilisatie van het ijzer*. Wanneer n.l. het haemoglobinegehalte met 1 % stijgt, is het ijzergehalte van 100 cc bloed met $\frac{1}{2}$ mg toegenomen en zal dus, indien het bloedvolume ongeveer 5 L bedraagt, omstreeks 25 mg ijzer gebruikt zijn. Men mag verwachten, dat het nuttig effect des te hooger zal zijn naarmate meer van het toegediende ijzer wordt geresorbeerd. Uit de laatste kolom van tabel 5 blijkt dan ook de utilisatie van de ferro-verbindingen 6—25 % te bedragen, tegenover 0,5—6 % van de overige preparaten, die immers in overmaat moeten worden toegediend om een voldoende resorptie te bewerken.

Balansproeven.

Sommige onderzoekers hebben behalve het nuttig effect van het toegediende ijzer, ook de hoeveelheid bepaald, die door het lichaam wordt gereteneerd. Zooals reeds eerder werd opgemerkt is het verrichten van deze balansproeven een omvangrijk werk. Daartoe werden gedurende perioden, wisselend van 1 tot 6 weken, bij anaemische patiënten en bij gezonden nauwkeurig de hoeveelheden ijzer bepaald, die per os worden opgenomen en met de ontlasting verwijderd. De resultaten van de meeste van deze proeven hebben wij in tabel 6 samengevat.

Uit de balansproeven is in de eerste plaats gebleken, dat *de anaemische patiënt belangrijk meer van het toegediende ijzer retineert dan de normale mensch*. Ondanks de groote hoeveelheden ferro-ionen, die in het maag-darmkanaal werden gebracht, resorbeerden de gezonde proefpersonen slechts 0,5—10 % ervan. Toch kunnen, in verloop van meerdere weken, hoeveelheden van 5 gr⁴⁴, zelfs 8 gr⁴², in het organisme doordringen; een quantum dus, dat grooter is dan het normale ijzergehalte van het lichaam en ruim 3 maal het haemoglobineijzer overtreft. De depôtorganen kunnen blijkbaar zeer veel ijzer herbergen.

Bij lijders aan bloedarmoede bleek de ijzerretentie grooter te zijn. Van het toegediende ijzer werd 11—71 % geresorbeerd. Zoo werd soms in 9 dagen 2,5 gr⁴², in 24 dagen bijna 9 gr⁴³ opgenomen. Ook uit betrekkelijk kleine doses kan de anaemische patiënt veel ijzer betrekken. Reimann en Fritsch⁴¹ vonden een retentie van meer dan 1 gr ijzer door de toediening gedurende 3 weken van 100 mg per dag als ferro-chloride.

Tabel 6. Resultaten van uit de literatuur verzamelde balansproeven.

Balansproeven bij anaemische patienten							
Onderzoeker(s)	Preparaat	Dag-dosis in gr	Totale dosis in gr als Fe	Retentie in %	Utilisatie in %	Anti-anaem. effect in %	Aantal pat.
Reimann, Fritsch ⁴¹	ferrochloride	0,250	0,8—2,8	40—50	22	44	4
Brock, Hunter ⁴²	ferrocarbonaat (Blaud)	4—8	3,3—8,3	11—32	8—17	69	4
" "	ferriamm. citr.	6	11,2	15	2,5	17	1
Fowler, Barer ⁴³	" "	3	6—24	14—71	1—3,4	8	10
Balansproeven bij gezonde proefpersonen							
Reimann, Fritsch ⁴¹	ferrochloride	0,250	1,7 en 1,4	0,5 en 3			2
Widdowson, Mc Cance ⁴⁴	ferrocarbonaat	4	49 en 60	5 en 10			2
Brock, Hunter ⁴²	ferrocarbonaat (Blaud)	6	3,2 en 4,7	11 en 9			2
" "	ferr. reductum	3	21,6	4			1
" "	ferriamm. citr.	8 en 6	10,8 en 12,2	10 en 8			2
Widdowson, Mc Cance ⁴⁴	ferriamm. citr.	5	44	3,6			2

Alleen Fowler en Barer ⁴⁵ zagen bij hun proeven geen verschil tusschen de resorptie bij gezonden en lijdens aan bloedarmoede. Toch wijzen, behalve de genoemde balansproeven, ook andere onderzoekers op dit verschijnsel. Hahn e.m. ⁴⁶ vergeleken de retentie van z.g. „labelled iron” bij gezonde en door verbloeding geanaemiseerde honden. Dit ijzer is radioactief gemaakt ferrisulfaat en kenmerkt zich door de uitzending van β stralen, waarvan de intensiteit met behulp van een teller van Geiger-Müller gemeten kan worden. De normale honden resorbeerden slechts 0,15 % van het toegediende ijzer, terwijl bij de anaemische honden 4—12,7 % in het organisme kon worden teruggevonden. Dit ijzer werd vnl. in de roode bloedcellen aangetroffen, waarin het reeds na 1 dag, ja zelfs na 6 uur, kon worden aangetoond.

De gretigheid waarmee het ijzer geresorbeerd wordt hangt dus samen met de ijzerbehoefte van het organisme. Het mechanisme, hetwelk dit voor het lichaam zoo nuttige verschijnsel bewerkt, is niet bekend en zal later nogmaals ter sprake komen.

In de tweede plaats is de retentie afhankelijk gebleken van de grootte van de toegediende hoeveelheid ijzer. Doorgaans is de retentie grooter

naarmate meer ijzer wordt toegediend; tegelijk passeert dan echter ook een grooter deel ongebruikt den darm, zoodat percentsgewijze de retentie lager is. Zoo werd per dag van 100 mg ferro-ijzer (in den vorm van ferrochloride) gemiddeld 50 mg geresorbeerd⁴¹, terwijl van 600 mg ferro-ijzer (in den vorm van Blandsche pillen) gemiddeld 163 mg werden opgenomen⁴². De retentie is dus relatief het hoogst bij de minimum effectieve dosis en het laagst bij de optimale dosis en daarboven, waarbij geen meerdere resorptie plaats vindt. Ook de balansproeven van Lintzel^{11 12} toonden reeds aan, dat boven een zekere dosis (optimale dosis) de retentie niet toeneemt en dus percentsgewijze daalt.

Evenals de retentie gedraagt zich doorgaans de utilisatie. Ook deze is relatief hooger bij een kleine ijzerdoseering dan bij een groote (Witts³³, Heath²⁹, Whipple e.m.⁴⁷, tabel 5 en 6), waarschijnlijk tengevolge van de eveneens hoogere retentie. Toch is het nuttig effect van het toegediende ijzer zeker geen betrouwbare maat voor de ijzerresorptie. Dit heeft men wel gemeend toen door Heath e.m.⁴⁸ en Whipple e.m.⁴⁷ werd gevonden, dat parenteraal gegeven ijzer vrijwel geheel in haemoglobine werd omgezet. De balansproeven hebben echter geleerd, dat *van het per os geretineerde ijzer slechts een deel* (zie tabel 6) *en wel een zeer wisselend deel*^{42 43}, *voor de bloedkleurstofvorming wordt gebruikt*. Dit deel wordt het antianaemisch effect genoemd. Blijkbaar bepalen de activiteit van het beenmerg, de affiniteit van de overige weefsels en wellicht nog andere factoren, welk deel voor den bloedopbouw zal worden gebruikt. Uit de verrichte balansproeven (tabel 6) krijgt men den indruk alsof de betere utilisatie van de ferro-zouten meer berust op een grooter antianaemisch effect van het geretineerde deel, dan op een betere resorptie t.o.v. het ferri-ammoniumcitraat. De individueele verschillen tusschen de patiënten spelen echter in dit kleine materiaal een te groote rol om deze conclusie te mogen trekken.

Bij de hooge doseeringen, die bij deze balansproeven werden gebruikt, bleek de zuurgraad van den maaginhoud geen duidelijken invloed te hebben. Fowler en Barer⁴⁵ vonden echter, dat de retentie van kleine hoeveelheden ijzer, zooals b.v. in de voeding voorkomen, door het zuur van de maag bevorderd wordt.

Daar de ijzerresorptie door zoovele factoren beïnvloed wordt, zooals de ijzerbehoefte van het organisme, de activiteit van de haemopoëse, den zuurgraad van het maagsap en wellicht nog andere omstandigheden, kan men begrijpen, dat de retentie van steeds dezelfde hoeveelheid van een ijzerpreparaat bij 10 patiënten kan varieeren tusschen 14 en 71 %⁴³. Het aantal verrichte balansproeven is dan ook zeker te gering

om aan te kunnen toonen, dat bepaalde verbindingen beter geresorbeerd worden dan andere.

De resorptie van het ijzer uit de voeding.

Het ijzergehalte van de dagelijksche voeding wordt op ongeveer 10—25 mgr geschat (Reimann en Fritsch²⁷, Lintzel¹², Lederer⁴⁹). Uit de tabellen van Schall⁹³ hebben wij de uitkomsten van de ijzeranalyses van de belangrijkste voedingsmiddelen verzameld en deze uitkomsten (uitgedrukt als Fe_2O_3) omgerekend tot het werkelijke gehalte aan Fe, met behulp van de factor 0.7.

Het ijzergehalte van voedingsmiddelen. (volgens Schall).

100 gr bevatten	mgr Fe	100 gr bevatten	mgr Fe
Vleesch		Groenten	
rund-	3,5	spinazie	30,8
kalfs-	2,1	koolraap	24,5
varkens-	2,8	sla	21
paarden-	7	kroot	5,3
Lever	21	tomaat	3,5
Bloed	53	Vruchten (geschild)	
Melk		citroen	17,5
koe-	0,35	banaan	18,2
vrouwen-	0,14	sinaasappel	15,4
Room	11,2	peer	2,4
Kaas	25,9	appel	0,6
Eidooier	3,8	Suiker	2,8
1 ei	0,35	Cacao	11,9
Brood		Thee (droge bladen)	149
wit-	2,1	Gerst	15,4
rogge-	9,1	Havergort	9,8
Aardappelen (geschild)	1,7	Havermeel (vlokken, Oats)	31,5
Boonen	9,8	Tarwemeel	1,9
Rijst	8,4		

Over de wijze, waarop het ijzer in het voedsel voorkomt is weinig bekend; vermoedelijk is het doorgaans aan eiwitten gebonden. In het spijsverteringskanaal moet het ijzer echter uit de binding worden vrijgemaakt en tot 2-waardige ionen worden gereduceerd, alvorens te kunnen worden opgenomen. Reeds in 1910 heeft Schirokauer¹⁹ kunnen aantoonen, dat na een gewonen maaltijd geïoniseerd ijzer in de maag ontstaat. Later bewees Lintzel¹⁷ de vorming van ferro-ionen, door bij ratten na een maaltijd in de opengeknipte maag en het duodenum een roode kleurstof te vormen met behulp van dipyridyl. Deze stof verbindt

zich n.l. alleen met ferro-ionen tot een roode complexverbinding. Wanneer hij het dipyridyl bij jonge ratten aan de voeding toevoegde, ontstond op den duur, blijkbaar doordat de ferro-ionen steeds werden gebonden, een anaemie door ijzerebrek⁵¹.

De ionisatie van het voedingsijzer geschiedt door de inwerking van het maagsap. Uit alle voedingsmiddelen zal het echter niet even gemakkelijk kunnen worden vrijgemaakt. Wij beschreven reeds, dat van het haemoglobineijzer slechts een zeer klein deel kan worden opgelost, zoodat het bloed, dat zich in de voeding bevindt, geen rol speelt als ijzerbron voor het organisme. Ook uit eidooier wordt maar ongeveer 5 % van het ijzer voor resorptie geschikt gemaakt. Daarentegen uit lever, spinazie enz. heeft men vrij veel geïoniseerd ijzer zien ontstaan. Het kennen van het juiste ijzergehalte van de verschillende spijszen heeft dus weinig waarde, zoolang wij niet van elk voedingsmiddel weten hoeveel ongeveer van het ijzer in de maag tot ferro-ionen kan worden gevormd.

De meest uitvoerige proeven over de inwerking van maagsap op het voedingsijzer zijn door *Reimann* en *Fritsch*²⁷ genomen. Zij voegden lever, groenten en nog enkele andere voedingsmiddelen toe aan verzameld maagsap of brachten de spijs tijdelijk in de maag bij patiënten, lijdende aan een pylorusstenose. Het bleek hun, dat dan ongeveer 1/4—1/3 deel van het ijzergehalte als ferro-ionen kon worden aange-toond. Des te hooger de zuurgraad van het maagsap was, des te meer ijzerionen er ontstonden. Daar de inwerking van het maagsap belangrijk meer ijzer vrijmaakt dan de werking van een even sterk zure, of zelfs sterkere zoutzuuroplossing, spelen blijkbaar de fermenten van het maag-secretet bij dit proces een groote rol.

Het is niet met zekerheid bekend welk ferment voor de ijzerdigestie noodig is, er zijn echter waarnemingen, die er op wijzen, dat het pepsine zou kunnen zijn.

Ook de proeven, die *Lederer*⁴⁹ met eidooier heeft verricht, wijzen op de samenwerking van het zuur en de fermenten bij het vrijmaken van het ijzer. Door normaal maagsap werd een zeker deel van het ijzer geïoniseerd (ongeveer 5 %). Deze werking werd echter te niet gedaan door het maagsap tevoren te neutraliseeren met ammoniak en ook door het gedurende een uur op 100° te verhitten, waardoor de fermenten werden vernietigd. *Lederer* heeft ook de werking van achylisch maagsap bestudeerd en hij koos daarvoor den maaginhoud van patiënten, lijdende aan chlorosis tarda en pernicioze anaemie. Het sap bevatte niet alleen geen vrij zuur, doch ook slechts zeer weinig totaal zuur, n.l. maximaal 18 cc (getitreerd met loog en phenolphthaleïne). De zuurgraad

van deze secreten was dus zeer gering; nabij het alcalische punt. Er werd dan ook geen ijzer uit het eidooier vrijgemaakt. Wanneer hij echter het maagsap met zoutzuur aanzuurde, vertoonde dat van de chlorosis tarda-patiënten een geringe en dat van de lijders aan pern. anaemie een normale werking, die te niet werd gedaan door het sap tevoren te verhitten. L e d e r e r concludeert hieruit, dat bij de eerstgenoemde zieken de fermentproductie in de maag gestoord is, in tegenstelling tot de secretie bij de pern. anaemie. Het aantal waarnemingen is echter nog zeer gering.

Niet bij elke achloorhydrie (achylia simplex) is echter de ijzer vrijmakende werking uitgesloten, want in den regel is de fermentafscheiding intact en is het totale zuurgehalte hooger (20—50 cc), zoodat nog een behoorlijk zure reactie in het sap bestaat (pH 3—6), voldoende om een deel, hoewel kleiner dan normaal, van het ijzer te ioniseeren. Dit bleek reeds uit de genoemde experimenten van Reimann en Fritsch, en is in overeenstemming met de resultaten van de balansproeven van Fowler en Barer⁴⁵, die een matige resorptie van het voedingsijzer zagen bij het bestaan van een achloorhydrie. Door het toedienen van verdund zoutzuur verbeterde in enkele gevallen de opneming van het ijzer.

Het voedingsijzer wordt dus voor een deel door de werking van het maagsap tot ferro-ionen opgelost en kan als zoodanig worden geresorbeerd. Dit deel is des te grooter naarmate het maagsecretet meer zuur en fermenten bevat en is bovendien afhankelijk van de wijze waarop het ijzer in het voedingsmiddel is gebonden. Onder gunstige omstandigheden (goede voeding en normaal maagsap) zal waarschijnlijk ongeveer 5 mgr ijzer per dag kunnen worden geïoniseerd.

De localisatie en het mechanisme van de ijzerresorptie in het maagdarmkanaal.

Uit het voorgaande is gebleken, dat de resorptie van ijzer hoofdzakelijk, zoo niet uitsluitend, in den vorm van ferro-ionen plaats vindt. Deze ionen ontstaan in de maag dank zij het gehalte aan zure en reduceerend werkende substanties en worden mogelijk reeds voor een deel hier geresorbeerd. Toch zal de resorptie in hoofdzaak vanuit het darmkanaal moeten plaats vinden, waar, zooals bekend, de zuurgraad van het milieu verandert en tenslotte alcalisch wordt. Ferro-ionen nu, bestaan alleen in een zuur milieu. Zij gaan bij het minder zuur worden van de oplossing over in 3-waardige ionen, welke onmiddellijk veranderen in het

niet oplosbare ferrihydroxyde. Halvarens en Starkey⁵³ vonden in een waterige oplossing bij een pH grooter dan 5 nog slechts zeer weinig ferro-ionen. Hoewel nu in den reduceerend werkenden inhoud van het darmkanaal deze grens wellicht verschoven kan zijn, moet men toch aannemen, dat bij alcalische reactie geen ferro-ionen meer bestaan en dus geen resorptie plaats vindt.

Onder normale omstandigheden heerscht in de maag een pH van 1,0—3,0. De reactie van het duodenum is in nuchteren toestand doorgaans alcalisch, doch wordt bij het gebruik van voedsel spoedig zuur (pH 3) door de zure spijsbrij. Hierbij voegen zich dan de alcalische secreten van lever, pancreas en darmwand, waardoor de zuurgraad in het jejunum daalt (pH 4,5—6,5) om tenslotte in het ileum en colon meestal zwak alcalisch (pH 7,4) te worden. Bij koolhydraatrijke voeding kan in het colon ook een zwak zure reactie ontstaan. Hoewel dus de resorptie van ferro-ionen en misschien zelfs het ontstaan van ferro-ionen lager in den darm niet is uitgesloten, zal toch de ijzerresorptie in hoofdzaak plaats vinden in zuur milieu, dus in maag, duodenum en een deel van het jejunum. Terwijl Starckenstein^{13d} de omstandigheden in het geheele darmkanaal voor resorptie geschikt acht, meenen daarentegen Lederer⁴⁹ en Süllmann³⁵, dat de opneming uitsluitend tusschen pylorus en papilla Vateri geschiedt. Later in dit hoofdstuk zullen de gegevens besproken worden, die wij verkregen met behulp van belastingscurven, waaruit blijkt, dat *normaliter de resorptie in hoofdzaak van het duodenum uit*, doch in abnormale omstandigheden ook een weinig lager in den darm kan plaats vinden.

Ook de vroeger veel verrichte histo-chemische onderzoekingen wezen op een localisatie van het resorptieproces in het duodenum en naaste omgeving. Na toediening van kleine doses ijzer kon men in de epitheelcellen van genoemd darmgebied granulae zichtbaar maken, die als geresorbeerd ijzer werden beschouwd. Ook in het begin van het colon werden deze korrels vaak gezien en dan als uitgescheiden ijzer opgevat (zie bij uitscheiding). Een overzicht van deze onderzoekingen geven Starckenstein^{13e} en Schmidt⁵⁴. De recente waarnemingen van Maddock en Heath⁵⁵ maken echter waarschijnlijk, dat de beschreven histo-chemische beelden berusten op verontreinigingen van de gebruikte vloeistoffen, waardoor veel van de waarde van deze proeven verloren gaat.

Ook vnl. op histo-chemische onderzoekingen was de meening gebaseerd, dat het opgenomen ijzer door de leucocyten naar de lymfhe werd getransporteerd. Thans weet men echter, dat het ijzer in het darmslijm-

vlies rechtstreeks door het bloed wordt opgenomen. Schmidt⁵⁴ toonde de ijzervermeerdering in de afvoerende vaten van den darm aan. Moore e.m.⁶¹ bepaalden bij honden het ijzergehalte van de lymfhe na ijzer-toediening en kwamen eveneens tot de genoemde conclusie.

Over het wezen van de resorptie door het darmslijmvlies van het ijzer is, evenals van zooveel andere stoffen, weinig bekend. In de eerste plaats zal het *concentratieverschil* tusschen de ferro-ionen in den darm en in het bloed belangrijk zijn (McCance en Widdowson⁵⁰). Het is dan ook gebleken, dat tot op zekere hoogte meer ijzer wordt geresorbeerd naarmate een hogere dosis wordt toegediend. Alle factoren, die in den darm de vorming en het behouden van de ferro-ionen in de hand werken, zullen dus de opneming bevorderen. Bekend is de gunstige werking van het maagzuur, doch ook reduceerende substanties zullen een rol spelen. Süllmann¹⁸ wijst op het belang van het glutathion, Heilmeyer⁵⁶ en vele anderen op het vitamine C, waarvan de beteekenis vergeleken wordt met die van het vitamine D voor de calciumstofwisseling. Daarentegen schijnt slijmvorming het doordringen van de ferro-ionen in het organisme tegen te werken. Zoo toonden Heath e.m.⁵⁷ aan, dat ijzer met slijm vermengd therapeutisch minder werkzaam is dan ijzer alleen. Ook de proeven van Groen en Taylor⁵⁸ wijzen op den remmenden invloed van de mucines van den darmwand.

De dialyse van het ijzer wordt door zuren zeer bevorderd (Starkenstein⁵⁹, Lintzel¹²), terwijl Mahlo⁶⁰ de diffusie van ferro-ionen door een gelatinelag met behulp van ascorbinezuur zag verbeteren. Bij deze experimenten bleken bovendien de ferro-ionen belangrijk beter te passeeren dan de 3-waardige ionen.

Toch kan men de ijzerresorptie door het darmslijmvlies niet uitsluitend als een eenvoudige diffusie door concentratieverschil beschouwen. Het is immers gebleken, dat ook factoren *buiten* het darmkanaal gelegen, de opneming beïnvloeden.

Zoo wordt, wanneer in het organisme een sterke ijzerbehoefte bestaat, belangrijk méér van dit metaal opgenomen dan onder normale omstandigheden. Weliswaar is dan het ijzergehalte van het serum, en wellicht ook in de epitheelcellen, laag en wordt dit door de gretigheid waarmee de depôts en overige weefsels het ijzer tot zich trekken laag gehouden, zoodat het concentratieverschil met het ijzer in den darm grooter is dan normaal. Uit de hierna te bespreken belastingproeven is echter gebleken, dat het ijzergehalte van het serum na het toedienen van ijzer in deze gevallen tot zéér hoge waarden kan stijgen en dat deze sterke resorptie meer parallel gaat met de activiteit van het beenmerg, dan met de ijzer-

armoede van het organisme en met den graad, waarin het serumijzer verlaagd is.

Anderzijds zullen bij hypophysaire stoornissen, bij infectieziekten en bij nog andere ernstig zieke patiënten, factoren in het spel blijken te zijn, die de ijzerresorptie verminderen, ook bij normale omstandigheden in het maagdarmkanaal en een lage concentratie van het serumijzer (zie later). *Veel eerder moet men dus aannemen, dat de epitheelcellen van het darmslijmvlies het ijzer actief opnemen, een functie, die door ijzerbehoefte vermeerderd en door andere, buiten het darmkanaal gelegen, invloeden verminderd kan zijn. Vermoedelijk zullen hierbij neurogene en humerale regulaties de permeabiliteit van de celmembranen beïnvloeden.*

De belastingscurve als hulpmiddel bij de studie van de ijzerresorptie.

Na het toedienen van ijzer in een therapeutische dosis ontstaat in den regel een duidelijke verhooging van den serumijzerspiegel in het bloed (Thoenes en Asschaffenburg⁶³, Heilmeyer en Plötner⁶⁴, Moore e.m.^{61 62}). Deze stijging is reeds een half uur na het gebruik van het ijzer aan te toonen en bereikt in 2 tot 6 uur een maximum. Daarna daalt het niveau en is doorgaans na omstreeks 12 uur de uitgangswaarde weer bereikt. Door het serumijzergehalte eenige malen te bepalen na toediening van een bekende hoeveelheid van een ijzerverbinding, verkrijgt men dus op eenvoudige wijze binnen enkele uren een indruk over het resorptievermogen van een patiënt, in tegenstelling met de vroeger gebruikte en beschreven methoden, die behalve zeer veel arbeid ook waarnemingen over meerdere weken vereischen. Pas door het invoeren van de ijzerbelastingskromme als klinische onderzoekmethode is de beoordeeling van de ijzerhuishouding aan het ziekbed mogelijk geworden. Deze methode veroorlooft bovendien de opneming van allerlei ijzerpreparaten bij hetzelfde individu te vergelijken en ook waarnemingen te doen in perioden van verschillende activiteit van het beenmerg of onder experimenteel veranderde omstandigheden in het maag-darmkanaal. Door deze gegevens is onze kennis van de ijzerstofwisseling in menig opzicht bevestigd, gewijzigd of aangevuld.

Het verloop van de resorptiecurve is niet alleen afhankelijk van de hoeveelheid ijzer, die in het bloed overgaat, doch ook van de mate waarin de weefsels het ijzer tot zich trekken. Deze laatste factor is bestudeerd door middel van de intraveneuze ijzerbelasting (Heilmeyer en Plötner⁶⁴, Skouge⁶⁵ e.a.). Wanneer b.v. 10 mgr ijzerascorbinaat wordt ingespoten, stijgt het serumijzerniveau met onge-

veer 200—300 γ % en daalt dan langzaam in omstreeks 12 uren tot de uitgangswaarde. Deze daling nu geschiedt bij patiënten waar de depôts ijzerarm zijn (b.v. verbloedingsanaemie), of waar de weefsels om anderen redenen (b.v. infectieziekten) veel ijzer opnemen, duidelijk sneller dan bij normalen. Deze variaties zullen dus het verloop van de resorptiecurve kunnen beïnvloeden.

Wanneer na het toedienen van ijzer géén verhooging van het serumijzerniveau optreedt, is het bestaan van resorptie niet uitgesloten, maar deze kan dan aanwezig zijn in een geringe mate, doch niet sterk en snel genoeg optredend om een duidelijke verhooging van het serumijzergehalte te veroorzaken.

Indien een stijging van het serumijzerniveau wordt gevonden, kan men hieraan beoordeelen of de resorptie normaal, verminderd of wellicht verhoogd is geweest. In het vorige deel van dit hoofdstuk hebben wij meerdere factoren leeren kennen, die het resorptievermogen van ijzer uit het maag-darmkanaal beïnvloeden. Wij zullen thans nagaan in hoeverre de waarnemingen, die met behulp van belastingscurven zijn gedaan, met deze vroegere gegevens in overeenstemming zijn en welke nieuwe gezichtspunten daarbij naar voren zijn gekomen.

1. *De invloed van de hoeveelheid van het toegediende ijzer en de variaties bij dezelfde belasting.*

Een kleine hoeveelheid ijzer, volgens Skouge⁶⁵ beneden 30—40 mgr in den vorm van een zout, veroorzaakt niet steeds een duidelijke serumijzervermeerdering. Geeft men echter groote doses, dan wordt bij een zekere grens, volgens Moore e.m.⁶¹ bij 300—600 mgr ijzer in den vorm van een zout, de stijging van de belastingscurve niet meer hooger. Doorgaans ontstaan dan darmstoornissen, krampen en diarrhoea. Misschien komen deze grenzen overeen met de vroeger genoemde minimum-effectieve en optimale doseeringen. Bij de 2 proefreeksen, die door Moore werden verricht, bleek de verhooging van den serumijzerspiegel ongeveer parallel met de toegediende hoeveelheid ijzer te vermeerderen. Wanneer men echter de gemiddelde stijgingen vergelijkt, die met verschillende doses ferrochloride bij meerdere normale proefpersonen zijn gevonden, dan krijgt men den indruk, dat van grootere quanta ijzer *relatief* minder wordt geresorbeerd, de stijging dus naar verhouding kleiner is. Dit is in overeenstemming met de ervaringen, die bij de balansproeven zijn opgedaan.

Belasting met Fe Cl ₂	Gemidd. stijging	Spreading	Aantal curven	Onderzoeker
100 mg	74 γ 0/0	67—80	3	blz. 84
225 mg	89 γ 0/0	60—120	6	Cosijns ⁶⁶
750 mg	190 γ 0/0	170—210	3	Moore ⁶¹

De belastingcurven, die met dezelfde hoeveelheid van een ijzerpreparaat worden verkregen, kunnen zoowel bij hetzelfde individu als inter-individueel vrij aanzienlijke variaties vertoonen. Bij het gebruik van ferrozouten schijnen deze variaties in veel geringere mate op te treden dan bij andere verbindingen, waaronder ook het ferrum reductum (Moore e.m. ⁶¹, Vahlquist ⁶⁷). Zoo zien we in de bovenstaande kolom, dat de stijgingen van de belastingskrommen, die bij normale proefpersonen met behulp van ferrochloride zijn gemaakt, verschillen tot 60 γ vertoonen. Terwijl door 1 gram ferrum reductum gewoonlijk een stijging van 20—80 γ % wordt veroorzaakt, publiceerden echter Heilmeyer en Koch ⁶⁸ bij twee eveneens normale proefpersonen een verhooging van den serumijzerspiegel van 250—300 γ %.

Mogelijk spelen het wisselend gehalte van den maag-darminhoud aan zuur en reduceerende stoffen, de varierende motiliteit van maag en darm en misschien soms ook verschillen in de vulling van de ijzerdepôts (Heilmeyer en Koch ⁶⁸) een rol bij het ontstaan van de zoojuist beschreven variaties in de belastingcurven na het toedienen van dezelfde hoeveelheid ijzer. Blijkbaar kan de resorptie van dag tot dag eenigszins in sterkte wisselen. Het is niet verwonderlijk, dat de invloed van deze factoren minder duidelijk is bij het gebruik van ferrozouten dan van het ferrum reductum, waaruit immers de ferro-ionen in de maag gevormd moeten worden.

2. De invloed van den aard van het toegediende ijzer.

Starkenstein en anderen hebben beschreven, dat ook het anion, waaraan het ferro-ion gepaard is, invloed heeft op de resorptie (zie blz. 50). Moore e.m. ⁶¹ vonden echter geen duidelijke verschillen in de belastingcurven, die zij verkregen na het toedienen van aequivalente doses van een reeks van ferro-zouten (ferro-chloride, -sulfaat, -ascorbinaat, -ammoniumsulfaat, -carbonaat, -gluconaat). Alleen het slecht oplosbare fosphaat onderscheidde zich en gaf geen vermeerdering van het serumijzer. Blijkbaar speelt de ionisatie van het toegediende zout de

voornaamste rol. De mogelijkheid blijft natuurlijk open, dat de genoemde zouten in maag en darm toch worden omgezet in een bepaalde verbinding, die voor de resorptie de meest gunstige is: volgens Starkenstein het chloride, volgens Süllmann het bicarbonaat.

Wanneer het ijzer niet wordt gegeven in den vorm van een ferrozout, doch als één van de andere verbindingen, dan blijkt ook uit de belastingscurve, in overeenstemming met de beschreven vroegere bevindingen, dat de resorptie van deze laatste preparaten slechter geschiedt. Reeds Thoenes en Asschaffenburg⁶³ namen bij zuigelingen waar, dat 100 mgr ferrochloride (= 44 mgr Fe) een duidelijke en 100 mgr ferrum reductum (= 96 mgr Fe) nog geen, of nauwelijks een vermeerdering van de serumijzerfractie veroorzaken. Ook uit de onder 1 genoemde gegevens blijkt, dat zelfs 1 gram ferrum reductum doorgaans minder effect heeft op het serumijzer dan een 10 maal kleinere hoeveelheid ijzer in den vorm van een ferrozout.

Ijzer in een complexe binding, zooals in het ijzerammoniumcitraat, geeft pas in hooge doseering een duidelijke serumijzerverhooging. Zoo moesten Moore e.m.⁶¹ hiervan 4 maal meer toedienen dan van ferrosulfaat voor het verkrijgen van eenzelfde belastingscurve.

Meermalen is aangetoond, dat ferrizouten in verschillende hoeveelheden dikwijls geen, doch bijna steeds een veel geringere stijging van de serumijzerfractie doen ontstaan dan gelijkwaardige quanta ferrozout (Heilmeyer en Koch⁶⁸, Cosijns⁶⁹, Moore e.m.⁶¹).

Deze resultaten bevestigen de in het eerste deel van dit hoofdstuk beschreven experimenteele en klinische bevindingen, welke er op wijzen, dat *het ijzer wordt opgenomen in den 2-waardigen vorm*. Wanneer het toegediende ijzerpreparaat dus geen ferro-ionen bevat, moeten deze in de maag gevormd worden. De nu volgende gegevens versterken nog deze opvatting.

3. *De invloed van substanties, die de vorming en resorptie der ferro-ionen bevorderen of tegenwerken.*

Daar de ferro-ionen worden gevormd door de werking van de zure en reduceerende stoffen in den maaginhoud, kan men nagaan in hoeverre het toevoegen van deze stoffen invloed heeft op het verloop van de resorptiecurve.

a. *zoutzuur*. Heilmeyer en Koch⁶⁸, noch Moore⁶¹ zagen bij een patiënt met pernicieuze anaemie een verbeterde stijging van de belastingscurve, wanneer aan het ijzer 100 cc verdund zoutzuur werd

toegevoegd. De laatstgenoemde auteur merkt daarom op, dat deze techniek, waarbij groote ijzerdoses gebruikt worden, waarschijnlijk niet geschikt is om de beteekenis van het zoutzuur voor de resorptie aan te toonen. Deze is immers wél gebleken bij vele experimenteele waarnemingen, balansproeven en observaties bij patiënten (blz. 51, 53, 58).

Toch konden wij ook met behulp van de serumijzerreactie na het toedienen van ferrum reductum een verbeterde resorptie aantonen, indien tegelijkertijd veel zoutzuur werd gebruikt, hetgeen blijkbaar de vorming van ferro-ionen begunstigde (zie tabel 7).

Tabel 7. Resorptiecurven na toediening van 1 gram ferrum reductum, met en zonder zoutzuur, bij patiënten met achloorhydrie. Serumijzerwaarden uitgedrukt in $\gamma\%$.

Patient	Belasting	Nuchter	2 uur	3 uur	5 uur	Stijging
1 pern. anaem.	Fe red. met HCl	92 123		94 160	94 114	2 37
2 pern. anaem.	Fe red. met HCl	90 166		92 263	91 248	2 97
3 melaena	Fe red. met HCl	10 16		9 193	9 160	— 177
4 anaemie na maagresect.	Fe red. met HCl	30 28		31 40	29 32	1 12
5 chlor. tarda	Fe red. met acid. pepts.	40 32	40 42		36 38	— 10
6 chlor. tarda	Fe red. met acid. pepts.	83 60	84 100		86 122	3 62

Bij geen van deze patiënten bevatte het maagsap vrij zoutzuur en door het ferrum reductum werd het serumijzergehalte dan ook niet verhoogd. Daarna hebben wij echter vlak voor en eenigen tijd na het gebruik van het ijzer zoutzuur toegediend en wel elke 5 minuten een slok, in totaal 200 cc N/10. Bij de patiënten 1 en 2, lijders aan pernicioze anaemie, die reeds langdurig met pernaemon behandeld waren en een vrijwel normaal haemoglobinegehalte hadden, bleek daardoor de resorptie duidelijk te zijn toegenomen. Ook bij den 3en patiënt, die door bloedverlies uit een maagzweer sterk anaemisch was geworden, schijnt het ontbrekende maagzuur een belemmering voor de resorptie geweest te zijn. De beide curven werden op achtereen-

volgende dagen gemaakt. In de gevallen 4 en 5 was de invloed van het toegediende zuur slechts gering, in het laatste echter weer duidelijk.

b. *Reduceerend werkende stoffen.* Vooral Moore e.m.⁶¹ hebben de gunstige werking van deze substanties aangetoond. Wanneer zij 1 gram ascorbinezuur of 1,5 gram natriumformaldehyde-sulfoxylaat aan verschillende ijzerpreparaten toevoegden, verkregen zij met ferri-verbindingen vrijwel even sterke stijgingen van de serumijzerfractie als met ferrozouten. Blijkbaar bevorderen deze reduceerende stoffen in hooge mate de vorming van de ferro-ionen en daardoor de resorptie.

c. *Ferro-ionenbindende stoffen.* Door aan de voeding van jonge ratten enkele milligrammen dipyridyl toe te voegen, ontstaat bij deze dieren een anaemie, juist alsof zij ijzervrij gevoed werden (Lintzel⁵¹). Deze stof bindt zich n.l. met ferro-ionen tot een complexe verbinding, welke niet door den darmwand wordt opgenomen.

Wij hebben nu nagegaan of een dergelijke stof, het ortho-phenantroline, het verloop van de resorptiecurve kan beïnvloeden. Daartoe werd bij eenige patiënten het serumijzergehalte bepaald na belasting met ferrum reductum, waaraan den volgenden dag bovendien 10 mgr phenantroline werd toegevoegd. Deze stof werd opgelost in een glas water, waarvan elke 5 minuten na het ijzergebruik een slok werd gedronken. Inderdaad bleek hierdoor de resorptie belangrijk te worden verminderd (tabel 8).

Tabel 8. Resorptiecurven na toediening van 1 gram ferrum reductum met en zonder 10 mgr phenantroline. Serumijzerwaarden uitgedrukt in %.

Patient	Belasting	Nuchter	3 uur	5 uur	Stijging
1 leucaemie	Fe red. met phen.	70	79	110	40
		69	63	75	6
2 pleuritis	Fe red. met phen.	127	174	164	47
		108	100	98	—
3 verbloedingsanaemie	Fe red. met phen.	35	281	390	355
		42	210	205	168
4 funct. klachten	Fe red. met phen.	134	162	157	28
		163	172	169	9

d. *Mucines.* Heath e.m.⁴⁰ vonden de therapeutische werkzaamheid van kleine ijzerdoses verminderd door het toevoegen van een hoeveelheid slijm en meenden, dat hierdoor de resorptie wordt belemmerd. Met behulp

van de belastingskromme kon dit verschijnsel niet worden bevestigd, doch hierbij werd een groote hoeveelheid ijzer toegediend in tegenstelling met de proeven van Heath (Moore e.m. ⁶¹).

Deze experimenten bewijzen dus, dat de factoren, die de vorming van de ferro-ionen bevorderen, de ijzerresorptie verbeteren en omgekeerd.

4. De invloed van het maagzuur (achylie).

Zooals reeds uit eerder genoemde gegevens is gebleken (zie blz. 53, 60, 67) speelt het maagzuur een belangrijke rol bij de vorming van ferro-ionen uit het voedingsijzer en uit die preparaten, die het ijzer niet in dezen vorm bevatten. Terwijl het ontbreken van vrij zuur in de maag dan ook geen (Moore ⁶¹), of vrijwel geen (Skouge ⁶⁵) invloed heeft op de serumijzerstijging na het toedienen van ferrozouten, blijkt deze afwijking bij het gebruik van de andere ijzerverbindingen de resorptiecurve te verlagen. Zoo beschreven Heilmeyer en Koch ⁶⁸ twee patiënten met achylie en een normaal bloedbeeld, waarbij door 1 gram ferrum reductum géén verhooging van den serumijzerspiegel werd veroorzaakt. Skouge ⁶⁵ vond een enkel maal wel eenige stijging.

Ook wij zagen 2 gevallen van achylia simplex, die hetzelfde verschijnsel vertoonden (tabel 9).

Tabel 9. Resorptiecurven na toediening van 1 gram ferr. red. bij achylia simplex. Waarden in $\gamma\%$.

Patiënt	Belasting	Nuchter	3 uur	6 uur	Stijging
buikklasten galblaasklasten	Fe red.	148	132	140	—
	Fe red.	114	116	104	2

Wanneer bij overigens normale personen het vrije maagzuur ontbreekt, wordt in den regel dus blijkbaar van het metallische ijzer niet voldoende in oplossing gebracht en opgenomen om een stijging van de ijzerfractie in het serum te veroorzaken.

Dat ook bij anaemische patiënten met achloorhydrie door het ferrum reductum vaak geen vermeerdering van het serumijzer ontstaat, werd reeds door Heilmeyer en Plötner ⁶⁴ naar voren gebracht en mag ook blijken uit de gevallen, die wij in tabel 7 beschreven, waarbij bovendien de gunstige werking van toegevoegd zoutzuur werd aangetoond.

Ook de ferri-verbindingen geven zelden een duidelijke ver-

meerdering van het serumijzergehalte bij patiënten met achloorhydrie (Moore e.m. ⁶¹).

Het ontbreken van vrij maagzuur vermindert dus de vorming van de ferro-ionen en daardoor de resorptie van alle preparaten, die deze ionen niet bevatten.

Daar de reactie van het maagsap, ondanks het bestaan van een achloorhydrie, doorgaans toch zuur blijft, zullen de gevormde of toegediende ionen wel den darm kunnen bereiken alvorens zij tot ijzerhydroxyde worden neergeslagen. De secretiestoornis van het maagslijmvlies kan echter zoo ver gaan, dat de maaginhoud zwak alcalisch wordt en dit ook na voedselgebruik of histamine-injectie blijft. In dit geval zullen dus geen, of uiterst weinig ferro-ionen onveranderd het duodenum kunnen bereiken. Bij 2 patiënten met een histamine-refractaire achylie, waarvan het maagsap alcalisch was en het bloed niet anaemisch, zagen wij dan ook een zeer vlakke resorptiecurve ontstaan, zelfs na het toedienen van 225 mgr ferrochloride (tabel 10).

Tabel 10. Resorptiecurven na toediening van 225 mgr FeCl_2 bij patiënten met alcalisch maagsap en normaal bloedbeeld.

Patiënt	Belasting	Nuchter	1 uur	3 uur	5 uur	Stijging
vage buikkl. slikklachten	FeCl_2	142	146	146	140	4
	FeCl_2	92	102	106	100	14

5. De invloed van de ijzerbehoefte van het organisme.

Met balansproeven (blz. 56) heeft men kunnen aantoonen, dat de retentie van ijzer bij anaemische patiënten zeer veel grooter is dan bij normale personen. Dit verschijnsel komt ook tot uitdrukking bij het maken van ijzerbelastingcurven. Zoo verkreeg C o s i j n s ⁶⁶ door het toedienen van 225 mgr FeCl_2 bij normale proefpersonen een gemiddelde stijging van 89 % en bij patiënten met een anaemie door verbloeding van 335 %. Heilmeyer en Koch ⁶⁸ vonden bij 2 dergelijke patiënten ook met het ferrum reductum een zeer steile resorptiecurve, zoodat ook van de in de maag gevormde ferro-ionen meer wordt opgenomen. In het volgende hoofdstuk kunnen ook wij meerdere van deze gevallen beschrijven.

De buitengewoon sterke stijging van het serumijzer bij patiënten met een groote ijzerbehoefte is des te opvallender, daar in deze gevallen, zooals wij reeds beschreven, een versnelde afvloed van het serumijzer

naar de weefsels bestaat. De resorptie is dus nog sterker dan de curve doet vermoeden.

6. *De invloed van achylie plus vermeerderde ijzerbehoefte van het organisme (activiteit van het beenmerg).*

Gecompliceerd worden de verhoudingen wanneer deze beide factoren in het spel zijn, waarvan de achylie de resorptie tegenwerkt en het ijzergebrek de opneming bevordert.

Heilmeyer e.m.^{64 68} beschrijven 2 patiënten met een *anaemie door bloedverlies*, die ondanks een histamine-refractaire achylie een duidelijke resorptie van ferrum reductum vertoonen. Blijkbaar werd hier van de weinige ferro-ionen, die door dit maagsap konden worden gevormd, veel opgenomen door de sterke behoefte van het organisme.

Ook wij zagen een patiënt, sterk anaemisch geworden door een colitis haemorrhagica, die ondanks het ontbreken van vrij zuur in het maagsap door 1 gram ferr. red. een sterke stijging van het serumijzergehalte liet zien. De waarden zijn uitgedrukt in γ %.

colitis gravis, anaemie en achloorhydrie	Fe red.	Nuchter 33	2 uur 123	4 uur 304	6 uur 399	Stijging 366
------------------------------------------	---------	---------------	--------------	--------------	--------------	-----------------

De resorptie van een ferrozout is bij deze patiënten steeds zeer sterk, de curve stijgt even hoog als bij anaemische patiënten zonder achylie (Cosijns⁶⁶), daar voor deze verbindingen immers het maagzuur vrijwel geen rol speelt.

Bij een andere anaemie, de *chlorosis tarda*, vindt men vaak een achloorhydrie. Deze patiënten, lijdende aan een zeer lang bestaande anaemie zonder neiging tot regeneratie, vertoonen met ferrum reductum geen, of een matige stijging van de resorptiekromme.

Wij zagen bij onbehandelde gevallen nooit een duidelijke stijging (zie hoofdstuk IV). Wanneer echter de ijzerbehandeling was begonnen en de regeneratie op gang kwam, scheen de resorptie te zijn toegenomen en werd door 1 gram ferr. red. een duidelijke, zij het matige, vermeerdering van het serumijzergehalte bewerkt (tabel 11).

Ook Skouge⁶⁵ en Heilmeyer⁶⁸ vonden bij behandelde patiënten met chlorosis tarda matige stijgingen van den serumijzerspiegel door ferrum reductum, ondanks het ontbreken van vrij zuur in het

maagsap. Men krijgt dus den indruk, dat met de activiteit van de haemopoëse het resorptievermogen toeneemt. De bevindingen van Heilmeyer en Koch⁶⁸ bij 2 patiënten, lijdende aan echte chlorose, kunnen op dezelfde wijze verklaard worden.

De conclusie van deze auteurs, volgens welke de patiënte met chlorosis

Tabel 11. Resorptiecurven na belasting met 1 gram ferr. red. bij chlorosis tarda, vóór en tijdens de behandeling.

	Haemoglob. geh. (norm. = 90)	Behandeling in dagen	Nuchter	2 uur	4 uur	6 uur	Stijging
1	61	24	83	84	84	86	3
	83		56	72	—	86	30
2	55	10	36	37	44	36	8
	60		45	63	75	96	41
3	43	10	24	22	22	—	—
	49		47	59	66	66	19

tarda irreversibel het vermogen tot ijzerresorptie zou hebben verloren, is dus onjuist. Ook het therapeutisch effect van het ijzer en verder de fraaie belastingscurven, die met ferrozouten worden verkregen (Waldenström⁷⁰, Lederer⁴⁹, hoofdstuk IV) bewijzen trouwens, dat bij deze ziekte het darmslijmvlies wel degelijk in staat is de ferroionen op te nemen.

Ook bij de *pernicieuze anaemie* zijn de verhoudingen, die de ijzerresorptie beheerschen, gecompliceerd. In hoofdstuk V zullen wij dit vraagstuk uitvoerig behandelen en hier slechts het volgende mededeelen.

De secretorische functie van de maag is bij deze ziekte ernstig gestoord. Er bestaat doorgaans een histamine-refractaire achylie van zoo sterken graad, dat het maagsap zwak alcalisch reageert. Dit konden wij, evenals Kirsner e.m.⁷¹, bij eenige gevallen vaststellen. Heilmeyer en Koch⁶⁸ konden dan ook met ferr. red. geen verhooging van het serumijzerniveau verkrijgen, noch vóór de behandeling, noch tijdens of na de behandeling. Zij besloten hieruit, dat ook deze patiënten het resorptievermogen irreversibel verliezen. Andere bevindingen zijn daarmede echter niet in overeenstemming. Zoo zagen wij bij 2 patiënten, die gedurende ruim een maand met pernaemon werden behandeld en de bloedaanmaak in vollen gang was, een

duidelijke serumijzerstijging na het toedienen van 1 gram ferr. red. tabel 12).

Tabel 12. Resorptiecurven na belasting met 1 gr. ferr. red. bij pern. anaemie in het regeneratieve stadium. Waarden in γ %.

Patient	Nuchter	2 uur	4 uur	6 uur	Stijging
1	53	—	87	116	63
2	42	148	140	120	78

Bezien wij thans hoe de resorptie van ferrozouten bij deze ziekte geschiedt. Bij onbehandelde patiënten veroorzaken de toegediende ferro-ionen geen, of een geringe verhooging van het serumijzerniveau, terwijl, als de behandeling eenigen tijd is ingezet, de belastingscurve zelfs steiler kan verlopen dan normaal het geval is (Moore e.m.⁶¹, Lederer⁴⁹, Waldenström⁷⁰, hoofdstuk V). Over de oorzaak van dit verschijnsel zijn verschillende meeningen geuit (zie hoofdstuk V).

Wij gelooven echter, dat het eveneens te verklaren is uit het samenspel van de twee belangrijkste factoren, die de ijzerresorptie beheerschen, n.l. de zuurgraad van den maag-darminhoud en de ijzerbehoefte van het organisme bij groote activiteit van het beenmerg. Door de alcalische reactie van het maagsap zullen slechts zeer weinig ferro-ionen het duodenum onveranderd kunnen bereiken en zal dus de opneming vóór de leverbehandeling uiterst gering zijn, analoog aan de gevallen, genoemd in tabel 10. Wanneer echter de therapie is begonnen en de regeneratie van het haemoglobine in vollen gang komt, worden deze weinige ijzer-ionen gretig geresorbeerd, temeer daar het ons bleek, dat door de leverbehandeling de functie van het maagslijmvlies verbetert en de zuurgraad van het maagsap een weinig toeneemt, waardoor een juist zure reactie ontstaat en dus meer ferro-ionen zullen blijven bestaan en in den darm komen (zie hoofdstuk V).

Uit onze waarnemingen, bij verschillende vormen van anaemie verricht, blijkt dus, dat een groote activiteit van het beenmerg gepaard gaat met een stimuleerenden invloed op de ijzerresorptie, waardoor deze zelfs ook in ongunstige omstandigheden (achylie) in voldoende mate optreedt.

7. De invloed van endocrine stoornissen op de ijzerstofwisseling.

Over de werking van hormonale en nerveuze invloeden op de ijzerresorptie is niets met zekerheid bekend. Daar men echter aanneemt, dat deze factoren de permeabiliteit van de celmembranen voor andere

belangrijke bestanddeelen van het organisme kunnen wijzigen, heeft men het vermoeden geuit, dat ook bij de opneming van het ijzer door den darmwand hormonale en nerveuze prikkels een rol zouden spelen. Zoo kan o.i. de buitengewoon sterke resorptie, die optreedt indien in het lichaam een ijzertekort bestaat, en wel in het bijzonder bij een groote activiteit van de bloedbereidende organen, moeilijk anders verklaard worden.

Onze bevindingen bij enkele patiënten, die aan een hormonale dysfunctie lijden, kunnen misschien steun geven aan deze opvatting.

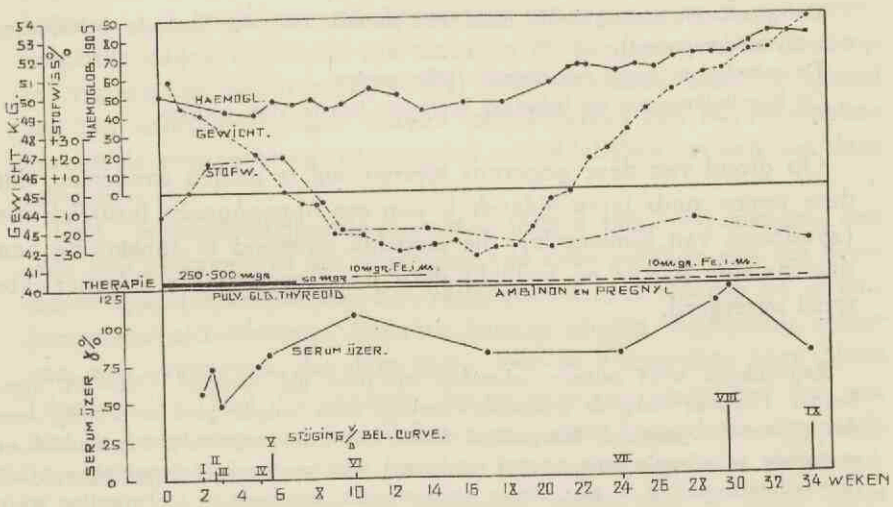


Fig. 4.

Patiënte 1. (zie figuur 4)

Een 51-jarige vrouw werd in Febr. 1941 in de Psychiatrische kliniek opgenomen wegens een acute verwardheid, die een griep, met hooge temperatuur gepaard gaande, compliceerde. Toen de acute verschijnselen waren verdwenen, maakte patiënte een depressieven, tragen indruk. Zij at slecht en was mager. De basaalstofwisseling bedroeg -22% (-29%) van de normale waarde. Patiënte werd met pulv. gld. thyreoid. behandeld en 2-5-41 overgeplaatst naar de afdeling voor inwendige ziekten. Wij verkregen de volgende gegevens:

Anamnese. Op 41-jarigen leeftijd (10 jaar geleden) kreeg patiënte haar tweede en laatste kind. De partus ging met een groot bloedverlies gepaard. Daarna heeft zij niet meer gemenstrueerd. De man van patiënte beschrijft haar als volgt. Sinds jaren is zij zeer depressief, zonder animo voor het huishouden en omgang met andere mensen. Op sexueel gebied is zij frigide. Zij heeft steeds weer andere lichamelijke klachten, is altijd moe, bleek, kouwelijk. Zij eet weinig en is den laatsten tijd nog vermagerd.

Onderzoek. De vrouw is mager en heeft een bleeke, gladde, wat gelige huid.

Het hoofdhaar is dun en droog, de beharing van de oksels en schaamstreek is uitgevallen. De temperatuur, pols en bloeddruk zijn normaal. Aan de borst- en buikorganen worden geen afwijkingen gevonden. De uterus is klein. De urine bevat geen abnormale bestanddeelen.

In het bloed is het haemoglobinegehalte verminderd tot 50/90 van de normale waarde. De anaemie is isochroom. De gemiddelde doorsnede van de roode cellen varieert tusschen 7,6 en 8,2 μ . Het aantal leucocyten bedraagt 3—5000, terwijl de verdeeling van de cellen op een vermindering van de granulocyten (40—66 %) wijst. Het beenmergpunctaat vertoont een normaal beeld. Bij gefractioneerde maagheveling wordt maagsap verkregen, dat alhoewel weinig, vrij zuur bevat. Het bilirubinegehalte van het bloed is laag (0,2 E). In de faeces bevindt zich soms vrij veel vetzuur.

De grondstofwisseling heeft thans een normale waarde (ondanks behandeling met thyreoidpreparaat).

De schedelfoto toont een normale sella tursica.

De bloedsuikercurve na belasting heeft een iets te vlak verloop.

Op grond van deze gegevens meenen wij te mogen aannemen, dat deze vrouw sinds jaren lijdende is aan een *hypophysaire insufficiëntie* (syndroom van Simmonds), die mogelijk ontstond in aansluiting aan den laatsten partus en wellicht door de doorgemaakte infectieziekte werd verergerd.

Aanvankelijk werd patiënte behandeld met pulv. gld. thyreoid. (300—500 mgr. daags). Hierdoor steeg de basaalstofwisseling, doch volgde geen verbetering van den algemeenen toestand. Integendeel daalde het lichaamsgewicht voortdurend en vertoonde de anaemie geen neiging tot herstel. Daarna werd de dosering van het thyreoidpreparaat tot 50 mgr. daags teruggebracht, waardoor de stofwisseling weer op een verlaagd niveau kwam. Tegelijkertijd werd dagelijks 10 mgr. ijzer intramusculair ingespoten. Ook nu werd de toestand van patiënte steeds slechter. Zij was psychisch zeer gedrukt en het lichaamsgewicht daalde in deze 3 maanden van 50,8 tot 41,8 K.G., terwijl het haemoglobinegehalte van het bloed omstreeks 50/90 van de normale waarde bleef.

Deze behandeling werd gestaakt en thans werd begonnen met het intramusculair inspuiten van 1 cc. ambinon en 1 cc. pregnyl om den anderen dag. Sindsdien is een verbetering ingetreden. In 2 maanden steeg het lichaamsgewicht met ruim 6 K.G. en het haemoglobinegehalte met 15/90. Daarna werd bovendien dagelijks 10 mgr. ijzer ingespoten, waardoor echter het haemoglobinegehalte niet sneller steeg. In de nu volgende 2 maanden vermeerderde het weer met 15/90, terwijl patiënte bijna 6 K.G. in gewicht won. Ook de psychische toestand verbeterde aanzienlijk; zij is thans doorgaans opgewekt.

Bij deze patiënte (zie figuur 4) kon tijdens het geheele verloop van haar ziekte het serumijzerniveau door het toedienen van 225 mgr. ferrochloride per os *niet* worden verhoogd. Ondanks het bestaan van een anaemie en de zeker sterk zure reactie van het maagsap bleek

zij het ijzer dus niet of zeer slecht te resorbeeren tengevolge van de hormonale stoornissen, waaraan zij leed. Ook indien het ijzerzout in olie werd gesuspenderd trad geen stijging op (curve IV) en door het gelijktijdig toedienen van $\frac{1}{2}$ mgr histamine slechts een zeer geringe (curve V). Nadat patiënte echter ruim 3 maanden met hormoonpreparaten was behandeld en zoowel het lichaamsgewicht als de bloedcellen zich tot vrijwel normale waarden hadden hersteld, vertoonde ook de ijzerbelastingcurve weer een duidelijke verhooging. Hoewel deze stijging nog geringer is dan bij normale personen wordt gevonden, is toch de resorptiestoornis van voorbijgaanden aard gebleken te zijn. Daar in het begin van de observatie het gedurende 5 achtereenvolgende dagen injecteeren van ambinon en pregnyl geen invloed op het verloop van de curve (curve III) bleek te hebben, moet het herstel van het resorptievermogen worden toegeschreven aan het herwonnen hormonale evenwicht en niet aan een onmiddellijken invloed van deze hormonen.

Daar de resorptiestoornis misschien langen tijd heeft bestaan, kan men zich afvragen, of het organisme van deze patiënte aan een ijzertekort lijdt. Eenerzijds zou het verlaagde niveau, waarop de serumijzerspiegel zich beweegt, hiervoor kunnen pleiten. Anderzijds echter kan men overwegen, dat deze zieke door de amenorrhoe geen bloed (dus ijzer) verliest. De anaemie, die patiënte vertoonde, had dan ook niet de kenmerken van een bloedarmoede door ijzergebrek. De roode bloedcellen hadden n.l. een normaal haemoglobinegehalte en de gemiddelde doorsnede was niet verkleind, eerder iets te groot. Deze kenmerken, tezamen met de vermindering van het aantal granulocyten in het bloed, maken het zeer waarschijnlijk, dat de anaemie een gevolg was van een verminderde activiteit van de bloedbereidende organen als verschijnsel van de hormonale stoornis, waaraan patiënte leed. Het gedurende een maand dagelijks intramusculair toegediende ijzer, dat goed werd opgenomen, gaf dan ook geen vermindering van de bloedarmoede in het begin van de observatie en kon evenmin de haemoglobineproductie, die door de hormoontherapie in gang werd gebracht, versnellen (zie fig. 4). De anaemie in dit ziektegeval was dus van „centralen" oorsprong. Ook op het serumijzerniveau heeft het tezamen ongeveer 750 mgr intramusculair toegediende ijzer geen invloed uitgeoefend. Wij betwijfelen dan ook, of bij deze vrouw een ijzertekort bestond en meenen dat een andere factor, wellicht bij haar ziekte behoorend, den serumijzerspiegel verlaagt.

Ook bij andere patiënten, lijdende aan de ziekte van Simmonds, zagen wij een dergelijke stoornis van de ijzerstofwisseling.

Patiënte 2.

Een 37-jarige vrouw vertoonde sinds de laatste bevalling, die 11 jaar geleden met groot bloedverlies plaats vond, een amenorrhoe. Zij voelde zich steeds moe en slap en was zeer kouwelijk geworden. Hoewel zij vroeger omstreeks 64 K.G. woog, was haar gewicht thans tot 53 K.G. verminderd. De beharing van oksels en schaamstreek was geheel verdwenen. Patiënte vertoonde een lage lichaamstemperatuur met langzame pols en ademhaling. De grondstofwisseling bedroeg —36 %. Ook de bloeddruk was verlaagd; er werd systolisch 85 mm. en diastolisch 50 mm. gemeten. De bloedsuikercurve na belasting met glucose had een vlak verloop. In het bloed bestond een lichte, isochrome anaemie; het haemoglobinegehalte bedroeg 72/90 Sahli. In het maagsap werd vrij zuur afgescheiden, alhoewel minder dan normaal. De sella tursica vertoonde een normaal beeld.

Bij deze patiënte, eveneens lijdende aan een endocrine stoornis, vonden wij aanvankelijk een goede resorptie van het ijzer, dat in den vorm van 1 gr ferrum reductum werd toegediend. Het serumijzergehalte, dat nuchter 91 γ % bedroeg, steeg daardoor tot 167 γ %. Patiënte werd daarna gedurende 6 weken behandeld met schildklierpoeder (75—150 mgr daags) en in de laatste 3 weken ook met injecties van ambion en pregnyl. Zij reageerde slecht op deze behandeling. Hoewel de stofwisseling normaal werd, daalden het lichaamsgewicht met bijna 5 K.G. en het haemoglobinegehalte van het bloed tot 60/90 Sahli. Door de injecties ontstonden eenige temperatuursverhoging en soms diarrhoe. Het serumijzerniveau bleek nu gedaald te zijn tot 46 γ % en steeg door 1 gr ferrum reductum tot slechts 74 γ %.

Ook bij deze patiënte vonden wij dus een lagen serumijzerspiegel en, hoewel niet zoo duidelijk als in het eerste geval, een beïnvloeding van de ijzerresorptie, die n.l. bij het slechter worden van den toestand verminderde.

Patiënte 3.

Deze 39-jarige, ongehuwde vrouw klaagt sinds 7 jaren over moeheid, in aansluiting aan een galblaasoperatie ontstaan. Deze klacht is in de laatste 4 jaren sterk toegenomen, waarin zij bovendien vermagerde en niet meer menstrueerde. De beharing van hoofd en lichaam is voor een deel uitgevallen. Het maagsap bevatte, ook na een histamineinjectie, geen vrij zuur en zeer weinig gebonden zuur. Behalve een verlaagde grondstofwisseling werden overigens geen duidelijke afwijkingen vastgesteld.

Ook door deze patiënte werd het ijzer slecht opgenomen. Het

nuchtere serumijzergehalte, dat 105 γ % bedroeg, steeg door 225 mgr ferrochloride slechts tot 118 γ %. Het is echter mogelijk, dat de zeer geringe zuurgraad van het maagsap hierbij ook invloed heeft uitgeoefend.

Ook bij een geheel andere ziekte, die eveneens aan een endocrine stoornis wordt toegeschreven, konden wij een afwijking van de ijzerstofwisseling aantonen.

Patiënte 4.

Dit 12-jarige meisje heeft sinds haar vierde levensjaar perioden, waarin de ontlasting volumineus, brijachtig en licht van kleur is. Zij is sterk in groei achtergebleven en mager. De buik is door meteorisme opgezet. De faeces bevatten onverteerd vet en vetzuur. In het bloed bestaat een hypochrome anemie; het haemoglobinegehalte bedraagt 50 % Sahli. Het maagsap bevat weinig vrij zuur.

Bij dit meisje met *intestinaal-infantilisme* vonden wij een nuchter serumijzergehalte van slechts 35 γ %, dat door belasting met 150 mgr ferrochloride nauwelijks steeg (9 γ %). Ondanks de ijzerbehoefte van het organisme en de zure reactie van het maagsap, bleek hier de resorptie van het ijzer ernstig gestoord te zijn.

Patiënte 5.

Ook bij een 6-jarig meisje, lijdende aan dezelfde ziekte, vonden wij een lagen serumijzerspiegel in het nuchtere bloed (52 γ %). Door het toedienen van 150 mgr ferrochloride vertoonde deze een kortdurende stijging tot 110 γ %, die zeker geringer is dan men bij het bestaan van een hypochrome anaemie en vrij zuur in het maagsap zou verwachten. De grondstofwisseling was bij deze patiënte met 40 % verhoogd.

Bij deze reeks van patiënten vonden wij dus een verlaging van het serumijzerniveau en een stoornis van de ijzerresorptie tengevolge van een verandering in het hormonale evenwicht. Deze afwijkingen werden zoowel bij een verhoogde als bij een verlaagde grondstofwisseling vastgesteld.

8. De invloed van eenige andere ziekten op het verloop van de resorptiecurve (infectieziekten, nierziekten enz.).

Bij infectieziekten, in het met koorts gepaard gaande acute stadium, vond Schaefer⁷² geen, of slechts een zeer geringe stijging van het serumijzer na het toedienen van 150 mgr ferrochloride. In den recon-

valescentietijd daarentegen is het verloop van de belastingscurve steiler dan normaal. Enkele waarnemingen bij infectieziekten pleiten voor een versnelden afvloed van intraveneus ingespoten ijzer naar de weefsels (Heilmeyer en Plötner⁶⁴, Skouge⁶⁵). Of hierdoor de vlakke curve bij koortsende zieken moet worden verklaard, zooals Schaefer meent, of dat inderdaad een gestoorde resorptie bestaat, zal nog uit meerdere waarnemingen moeten blijken.

Bij lijders aan hepatitis werd door Waldenström⁷⁰ een goede resorptie vastgesteld, tenzij de serumijzerspiegel, zooals bij deze ziekte soms voorkomt, zeer hoog (270 γ %) was gelegen (Hemmeler⁷³).

Een geringe of ontbrekende serumijzerstijging werd behalve bij infecties ook waargenomen bij andere ziekten, b.v. leucaemie, nephritis, carcinomatose, panmyelophthise enz., in het algemeen bij patiënten, die „critically ill” zijn (Moore^{61 62}, Waldenström⁷⁰). Het aantal waarnemingen bij al deze ziekten is echter nog zeer gering.

Ook wij zagen eenige voorbeelden van dergelijke gevallen (tabel 13).

Tabel 13. Resorptiecurven bij eenige patiënten; waarden uitgedrukt in γ %.

Patient	Haemogl.	Belasting	Nuchter	2 uur	3 uur	4 uur	5 uur	Stijging
1 urosepsis	40	150 mgr Fe Cl ₂	39	60	—	47	—	21
2 panmyelophth.	32	1 gr Fe red.	186	—	189	—	170	3
3 acute nephr.	75	1 gr Fe red.	158	—	157	—	100	—
4 chron. nephr.	30	1 gr Fe red.	31	—	29	—	31	—
5 uraemie	50	150 mgr Fe Cl ₂	27	40	—	29	—	13

De eerste patiënt, lijdende aan een infectie van de urinewegen met hooge septische temperaturen, vertoont na het toedienen van een ferrozout slechts een geringe stijging van het serumijzergehalte. Het niveau is zeer laag gelegen, zooals doorgaans bij patiënten met koorts wordt gevonden en wordt verklaard door de groote behoefte van de weefsels bij het verrichten van de afweerfuncties in het lichaam (Heilmeyer e.m.^{64 74}, Hirvonen⁷⁵). Hierdoor blijft slechts weinig ijzer voor het beenmerg beschikbaar, hetgeen een anaemie doet ontstaan. Ondanks de ijzerbehoefte en anaemie van deze patiënten vertoont dus de belastingscurve een vlak verloop. Misschien mag dit verschijnsel met een geringe activiteit van het beenmerg in verband worden gebracht.

Bij een vrouw (patiënte 2) met een ernstige vermindering in aantal

van alle vormelementen van het bloed, werd een lichte verhooging van het serumijzerniveau aangetroffen. Deze wordt veroorzaakt door de geringe activiteit van de haemopoëtische organen, zoodat minder ijzer aan het serum wordt onttrokken dan door de bloedafbraak vrijkomt. Ook hier gaat dus de ontbrekende regeneratie parallel met het optreden van een vlakke resorptiecurve.

De derde patiënt, een jongen met acute nephritis, waarvan de heftigste verschijnselen juist verdwenen waren, vertoonde evenmin opneming van het ijzerpreparaat. Ook een jonge vrouw (No. 4), lijdende aan een chronische nephritis, resorbeerde het ferrum reductum niet. Zij was uraemisch en vertoonde een ernstige anaemie. Het serumijzergehalte is dan meestal, zooals ook bij deze patiënte, sterk verlaagd en het is de vraag of de bloedarmoede bij nierpatiënten ontstaat door een ijzergebrek tengevolge van de gestoorde resorptie of dat het ijzer, evenals bij infectieziekten, op andere wijze in het lichaam wordt verbruikt als reactie op de aanwezigheid van toxische stoffen. Deze stoffen kunnen bovendien de activiteit van het beenmerg schaden, hetgeen weer, zooals tevoren herhaaldelijk beschreven, met een gestoorde ijzeropneming gepaard gaat. Meerdere onderzoekingen over dit vraagstuk zullen moeten geschieden en wellicht mogelijk maken de voor ijzertherapie gevoelige nierpatiënten te leeren onderscheiden van de anderen. Ook het laatste geval, een man met een lichte uraemie (0,9 gram per Liter) tengevolge van een nieraandoening met cerebrale complicaties, resorbeerde van een ferrozout, ondanks het bestaan van een anaemie en het voorkomen van vrij zoutzuur in het maagsap, uiterst weinig.

9. *Over de localisatie van het resorptieproces in het darmkanaal.*

Zooals wij in dit hoofdstuk reeds beschreven, zijn de meeningen over de plaats in het maag-darmkanaal waar de opneming van het ijzer kan geschieden zeer verschillend. Terwijl sommigen de omstandigheden in het geheele spijsverteringskanaal geschikt achten voor de ijzerresorptie, meenen anderen, dat deze alleen tusschen pylorus en papilla Vateri plaats vindt. Hoewel Starkenstein¹³ door rectale toediening van ijzer bij proefdieren vergiftigingsverschijnselen kon opwekken, waren de gebruikte doses zoo groot, dat een beschadiging van het slijmvlies ontstond en zeker niet meer van een normale resorptie gesproken kon worden. Heilmeyer en Koch⁶⁸ verkregen bij hun proefpersonen dan ook geen duidelijke serumijzerverhoogingen na het toedienen van thera-

peutische doses van ferrum reductum en van een ferrozout in den vorm van een zetpil.

Wij appliceerden 225 mgr ferrochloride in 100 cc vloeistof als clysmen en vonden evenmin een stijging van het serumijzergehalte bij enkele normale proefpersonen (tabel 14). *De ijzerresorptie uit het onderste deel van den darm speelt dus geen rol.*

Tabel 14. Serumijzergehalte na rectale toediening van 225 mgr FeCl_2 ; waarden uitgedrukt in $\gamma\%$.

Nuchter	1/4 uur	1/2 uur	3/4 uur	1 uur	1 1/2 u.	2 uur	4 uur	Stijging
85	86	—	92	—	90	—	—	7
152	—	153	—	146	—	148	—	1
85	—	—	—	—	—	98	100	15

De chemische eigenschappen van de ferro-ionen, die alleen in een zuur milieu kunnen bestaan, maken het dan ook reeds waarschijnlijk, dat deze ionen alleen van de maag en het allereerste gedeelte van den darm uit kunnen worden opgenomen. Dat resorptie ook van het ileum uit mogelijk is, werd door Heilmeyer en Koch⁶⁸ aangetoond, die na het brengen van ferrum reductum in den dunnen darm een stijging van het ijzergehalte van het serum zagen, evenals Waldenström⁷⁰ door het toedienen van ferrolactaat door een 2 meter lange sonde. Ook heeft men van ferrum reductum, omhuld door capsules, die pas in den darm uiteenvallen, therapeutisch effect kunnen waarnemen, ten bewijze, dat het ijzer ook in den dunnen darm kan worden opgenomen (Reimann en Fritsch²¹). De bij deze experimenten gebruikte doses zijn echter zeer groot en het blijft daarom de vraag of ook onder meer normale omstandigheden het ijzer van den dunnen darm uit wordt geresorbeerd en zoo ja, of deze opneming in alle deelen in gelijke mate plaats vindt of toch in hoofdzaak van het duodenum uit.

Om dit vraagstuk te benaderen, hebben wij enkele proefnemingen gedaan, die ons een blik in den gang van zaken zouden kunnen verleen. Bij 6 personen werden 100 mgr ferrochloride (= 44 mgr Fe) toegediend zowel per os als met behulp van een duodenumsonde vlak achter den pylorus en ook ongeveer 50 cm lager in het jejunum. Om de plaats te bepalen van het uiteinde van de sonde, werd tevoren een klein looden plaatje op de buikhuid bevestigd, daar waar zich in liggende houding voor het röntgenschermbulbus duodeni projecteerde, die met behulp van eenige slokken bariumpap zichtbaar was

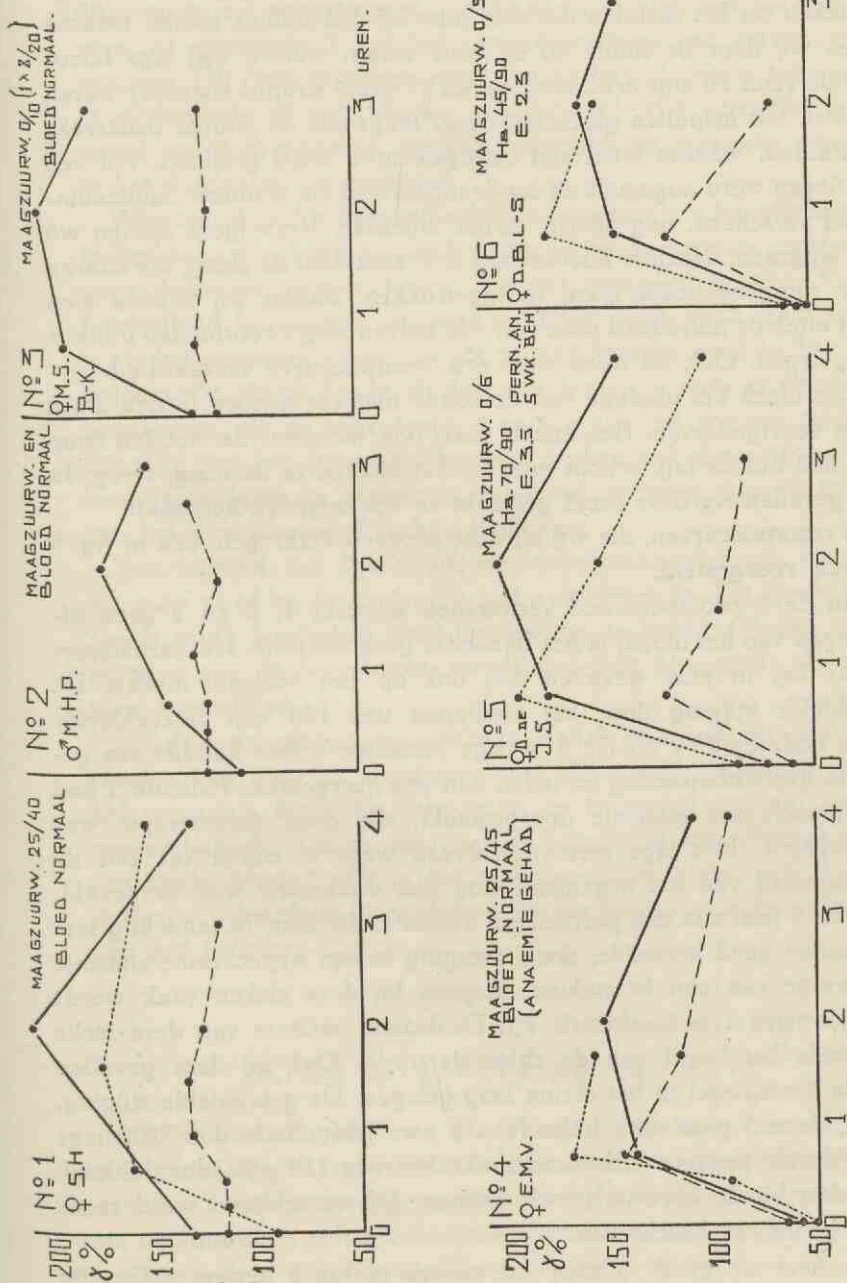


Fig. 5. Resorptiecurven na het toedienen van 100 mgr. ferrochloride.

Per os ———

Per sonda, met het einde bij de bulbus duodeni

Per sonda, met het einde ongeveer 50 cm voorbij den pylorus ———

gemaakt. Eén of meer dagen later werden 100 mgr ferrochloride per os toegediend en een resorptiecurve vervaardigd. Op een volgenden dag werd de duodenumsonde ingevoerd en voor het röntgenschermbild teruggetrokken tot het metalen uiteinde juist bij den bulbos kwam. Daarna spoten wij door de sonde 60 cc lauw water, waarin 100 mgr ferrochloride (met 70 mgr acid. citricum en 17 gram sirupus simplex) waren opgelost. Dit inspuiten geschiedde zeer langzaam en duurde omstreeks 15 minuten, waarna weer een resorptiecurve werd gemaakt. Na een paar dagen werd nogmaals de sonde ingebracht en, wanneer duodenuminhoud verscheen, nog 50 cm verder ingeslikt. Vervolgens spoten wij weer langzaam dezelfde hoeveelheid ferrozout door de slang, die daarna onder röntgencontrole werd teruggetrokken, zoodat wij konden zien of het uiteinde inderdaad ongeveer een halven meter voorbij den pylorus was gelegen. Ook nu werd weer een resorptiecurve vervaardigd.

Soms bleek het uiteinde van de sonde niet ver genoeg in den darm te zijn voortgedreven. Een enkele maal ook, wanneer de metalen knop nabij den bulbos lag, schoot deze bij het spuiten in de maag terug. In deze gevallen werd de proef gestaakt en zoo mogelijk herhaald.

De resorptiecurven, die wij bij deze proeven verkregen, zijn in fig. 5 grafisch voorgesteld.

Van de 6 proefpersonen vertoonden nummer 1, 2 en 3 geen afwijkingen van het bloed, in het bijzonder geen anaemie. Het serumijzergehalte lag in deze gevallen dan ook op een normaal niveau. De gemiddelde stijging door het toedienen van 100 mgr ferrochloride per os bedroeg 74 γ %. De 3 overige patiënten echter hadden een gestoorde ijzerstofwisseling en leden aan een ijzeregebrek. Patiënte 4 had een hypochrome anaemie doorgemaakt, die door ijzertherapie was gecorrigeerd. Het lage serumijzerniveau wees er echter op, dat de ijzervoorraad van het organisme nog niet voldoende was aangevuld. Patiënte 5 leed aan een pernicieuse anaemie, die door behandeling met pernaemon goed herstelde, doch overging in een hypochrome anaemie tengevolge van een ijzertekort, hetgeen bij deze zieken vaak wordt waargenomen (zie hoofdstuk V). De laatste patiënte van deze reeks vertoonde het beeld van de chlorosis tarda. Ook bij deze gevallen was de ijzerspiegel in het serum laag gelegen. De gemiddelde stijging, die bij deze 3 patiënten, lijdende aan een ijzeregebrek, door 100 mgr ferrochloride per os werd veroorzaakt, bedroeg 114 γ %, dus duidelijk meer dan bij de normale proefpersonen. Dit verschijnsel werd reeds in dit hoofdstuk beschreven.

Wanneer we nu de gestippelde curven in fig. 5 bezien, blijkt, dat

in het duodenum gespoten ferrochloride een vrijwel even sterke of soms zelfs sterkere stijging van het serumijzer veroorzaakt dan het per os toegediende ijzer. De curve stijgt snel en bereikt na ongeveer 40 minuten het hoogste punt, terwijl na toediening van het ijzer per os eerst na omstreeks 2 uur het serumijzerniveau een maximumwaarde vertoont. Uit deze gegevens volgt, dat de ferro-ionen in het duodenum in sterke mate en snel worden geresorbeerd. Het ijzer, dat door den mond wordt opgenomen, verlaat geleidelijk de maag en wordt eerst in het duodenum geresorbeerd.

Wanneer dezelfde hoeveelheid ijzer ongeveer een halven meter lager in den darm werd geapliceerd, ontstond bij de *normale proefpersonen* géén duidelijke vermeerdering van het serumijzergehalte. Van deze hoeveelheid ferro-ionen, die waarschijnlijk ongeveer 8 maal zoo groot is als het quantum ionen, dat uit de dagelijksche voeding kan worden vrijgemaakt, wordt dus in dit deel van den darm niets of uiterst weinig opgenomen. Bij de patiënten 3, 4 en 5 echter, bij wie een sterke ijzerbehoefte van het organisme bestond, bleken ook deze curven een belangrijke stijging te vertoonen, alhoewel geringer dan bij toediening van het ijzer per os of in het duodenum.

Een invloed van het al of niet voorkomen van vrij zuur in het maagsap werd bij deze proeven niet waargenomen. Dit speelt dan ook, zooals in dit hoofdstuk werd beschreven, in hoofdzaak een rol bij de *vorming* van de ferro-ionen, terwijl het ijzer hier reeds als zoodanig werd toegediend.

Uit deze proeven is dus gebleken, dat de ijzerresorptie in hoofdzaak plaats vindt van het duodenum uit. Hoewel het jejunum zeker ook het vermogen heeft de ferro-ionen op te nemen, zal dit in normale omstandigheden slechts van geringe beteekenis zijn. Bestaat er echter een sterke ijzerbehoefte in het organisme dan blijken ook deze lagere deelen van den darm bij te dragen tot een herstel van den ijzervoorraad van het lichaam.

II. De uitscheiding van ijzer.

In 1850 meldde Mayer^{13f} in zijn dissertatie, dat intraveneus ingespoten ijzersulfaat en -lactaat bij katten voor een groot deel in de faeces kon worden teruggevonden. Het darmslijmvlies vertoonde dan soms na bestrijken met ammoniumsulfide een groene verkleuring. Hierdoor kwam men tot de veronderstelling, dat misschien ook door den

darm opgenomen ijzer weer door den darm zou kunnen worden uitgescheiden. Dit gaf den stoot tot een groot aantal onderzoekingen over het uitscheidingsvermogen van het organisme. Mayer was in zijn genoemd werk de eerste, die een chemisch reagens gebruikte om in weefsels het ijzer aan te toonen, hetgeen de uitgang vormde voor een reeks van *histo-chemische onderzoekingen*. In het darmslijmvlies en in andere organen konden met behulp van zwavelammonium of van ferrocyaan-kalium met zoutzuur sporen ijzer worden aangetoond als zwarte korrels en als een diffuse groenkleuring der cellen.

MacCallum, Hochhaus en Quincke, Hall, Abderhalden en anderen vonden na ijzertoediening bij muizen, ratten, caviae, konijnen, honden en katten deze korrels en de groenkleuring der cellen voornamelijk in het slijmvlies van het duodenum en het bovenste deel van het colon; in mindere mate ook in de maag en het bovenste deel van den dunnen darm. Op deze bevinding vooral steunt de, ook heden nog verdedigde meening, dat de ijzerresorptie in het bovenste deel van het darmkanaal plaats vindt en de uitscheiding in den dikken darm. Tartakowsky reeds echter achtte het ijzer, dat men in het slijmvlies van het colon zichtbaar maakte, niet in het stadium van excretie te zijn, doch schreef dit eveneens aan geresorbeerd ijzer toe, daar het een gelijk beeld vertoonde als de ijzerafzetting in het duodenum.

Een samenvattende beschouwing over de genoemde onderzoekingen vindt men bij Starckenstein^{13e}, Wallbach⁷⁶ en Schmidt⁵⁴.

Wallbach⁷⁸ heeft de proeven van Hochhaus en Quincke herhaald en kwam tot de conclusie, dat men aan het histo-chemische beeld niet kan onderscheiden of het ijzer op weg is geresorbeerd of uitgescheiden te worden. Bovendien hadden de vorm, waarin het ijzer werd toegediend en de begeleidende stoffen veel invloed op het resultaat van de reactie. Tot dezelfde conclusie kwam MacGowan⁷⁷.

Recente proeven van Maddock en Heath⁵⁵ bij honden, maakten het mogelijk herhaaldelijk proefexcisies te doen uit lever, milt, huid en uit het slijmvlies van maag, darm en van een geïsoleerde colonlis. Deze honden kregen per os en parenteraal groote doses ijzer toegediend. In het bindweefsel van mucosa en submucosa van de maag en het colon werden sporen ijzer aangetoond, die volgens deze auteurs met meer recht voor opgestapeld ijzer kunnen worden gehouden dan voor ijzer, dat wordt uitgescheiden of opgenomen. Dezelfde ijzerafzettingen vonden zij in het corium van de huid en in de lever en de milt. In de epitheelcellen van de darmslijmvliesen zagen zij nooit ijzer indien de grootste voorzorgen werden getroffen bij het ijzervrij bereiden van de fixeervloe-

stoffen en reagentia. Wanneer deze n.l. sporen ijzer bevatten, ontstonden dezelfde pigmentophooping in de epitheelcellen en het weefsel tusschen de darmklieren als bij de vroegere onderzoekingen werden beschreven, die dus op een fout in de techniek berusten.

De histo-chemische onderzoekingen kunnen ons dus niet van een uitscheiding van eenig belang overtuigen.

Het *ijzergehalte van de ontlasting* is geheel afhankelijk van de hoeveelheid, die per os wordt opgenomen. Hiervan dringt immers slechts een klein deel het organisme binnen, terwijl men in de faeces het niet-gesorbteerd plus het eventueel weer uitgescheiden ijzer vindt. Nauwkeurige metingen van het per os toegevoerde en met de faeces weer afgevoerde ijzer, de *balansproeven*, leeren ons dus niets over de hoeveelheid, die eventueel in den darm wordt uitgescheiden. Men meende nu de uitscheiding te kunnen meten in de ontlasting van hongerende dieren en menschen, die dus geen ijzer per os opnemen. Het is echter bekend, dat in hongertoestand de celafbraak verhoogd is, waardoor ijzer vrijkomt, hetgeen zich in een vermeerderd ijzergehalte van lever en milt uit. (Gottlieb¹³⁹). Sommige onderzoekers meenden hierbij omstreeks 10 mg ijzer in de faeces te kunnen aantoonen, anderen vonden echter vrijwel geen ijzer in de ontlasting (Henriques en Roche⁷⁹).

Wanneer men een voeding geeft, die calorisch voldoende is, doch zeer weinig ijzer bevat, blijkt bij den mensch zelfs bij een toevoer van maar 1 mg ijzer per dag de balans in evenwicht te zijn (Lintzel¹¹). Ook andere onderzoekers vonden bij een voeding, die 5 tot 10 mg ijzer per dag bevatte, gedurende weken in de faeces dezelfde hoeveelheid terug als per os werd opgenomen (Wendt¹³, Widdowson en McCance⁴⁴, Reimann, Fritsch en Schick⁴¹, enz.) Deze waarnemingen bewijzen reeds, dat de gezonde mensch bij een ijzerarme voeding evenveel opneemt als uitscheidt en dat deze hoeveelheden beneden 1 mg zijn gelegen.

De balansproeven, die de laatste jaren zijn verricht, leeren echter, dat ook bij een ruime ijzertoevoering geen uitscheiding van dit metaal optreedt (Reimann, Fritsch en Schick⁴¹, Fowler en Barer^{43 80 81}, Brock en Hunter⁴², MacCance en Widdowson^{44 36}, Josephs⁸²). Bij deze proeven bleken n.l. groote hoeveelheden ijzer te worden gesorbteerd (tot zelfs 8 gram), terwijl slechts een deel daarvan (4—40 %) bij anaemische patiënten voor de haemoglobinevorming werd gebruikt. De rest wordt blijkbaar niet uitscheiden, doch in de depôts vastgelegd. De belangrijkste bevinding

was echter, dat bij deze proefpersonen bijna direct na het staken van de ijzertoeiening en gesteld op een ijzerarm dieet, de balans weer in evenwicht was. Hoewel dus een quantum ijzer kan worden geretineerd, voldoende voor den opbouw van 2 of 3 maal de normale hoeveelheid haemoglobine, is het lichaam niet in staat deze overmaat weer uit te scheiden.

Welch, Wakefield en Adams⁸³ observeerden een patiënt met een ileostomie en geïsoleerd colon. Van het per os toegevoerde ijzer werd een deel geresorbeerd. Zij konden echter in het colon geen uitscheiding aantoonen. Door Henriques en Roche⁷⁹ werd hetzelfde bij den hond vastgesteld. Zij vonden in het geïsoleerde colon dagelijks 0,1—0,4 mg ijzer. Deze hoeveelheid werd door het toedienen van ferrolactaat per os niet vermeerderd.

Wanneer in het lichaam roode bloedcellen worden afgebroken, komt daarbij ijzer vrij. Men heeft bij abnormaal sterke bloedafbraak nagegaan of van dit vrijkomende ijzer een deel wordt uitgescheiden. MacCance en Widowson⁸⁴ behandelden een patiënt, lijdende aan polycythaemie, met phenylhydrazine, waardoor het haemoglobinegehalte daalde van 168 tot 47 %. Zij berekenden, dat hierbij 6330 mg ijzer waren vrijgemaakt. De ijzerbalans, die tijdens deze behandeling werd opgemaakt, toonde een uitscheiding van 28 mg, dus nog geen ½ %. Zeker een deel hiervan berustte op bloeding uit het darm- en nier-epitheel, daar de benzidinereactie in de faeces en urine soms positief uitviel, zooals vaak wordt gezien na het toedienen van haemolyseerende stoffen. Ook Basset e.m.⁸⁵ en nog andere onderzoekers zijn van meening, dat het organisme door bloedafbraak geen ijzer verliest. De ijzeruitscheiding is dan ook zeker geen maat voor de haemolyse.

Enkele waarnemingen, die bij honden werden gedaan, zouden er op wijzen, dat het *ijzergehalte van de gal* door een sterke bloedafbraak wordt vermeerderd.

Hahn e.m.⁸⁶ brachten bij honden langs intraveneuzen weg radioactief ijzer in het organisme. Hiervan vonden zij dagelijks in de faeces 0,05—0,4 mg en in de gal 0,01 mg terug. Deze laatste hoeveelheid steeg echter, indien een kunstmatige haemolyse werd verwekt. Een bepaalde hond bleek zelfs ongeveer 11 % van het vrijkomende ijzer bijna geheel met de gal uit te scheiden. Ook Sugio e.m.^{13h} vonden een dergelijke stijging door bloedafbraak.

Bij den mensch werd het ijzergehalte van de gal bepaald op 0,05—0,38 mg (Dominici^{13h}, Stransky^{13h}, Henriques en

Roland⁸⁷). Bij patiënten met een haemolytische anaemie vonden deze onderzoekers echter dezelfde waarden als bij normale personen. Het zelfde werd door Eppinger⁸⁸ in de duodenaalvloeistof vastgesteld. Het ijzer wordt dus blijkbaar door de lever vastgehouden, in tegenstelling tot het eveneens bij de bloedaafbraak vrijkomende bilirubine, dat door deze patiënten in groote hoeveelheden in de gal wordt afgescheiden.

Ook wanneer ijzer per os of intraveneus wordt toegediend stijgt het gehalte in de gal niet of zeer weinig^{131 87}.

Wanneer de lever als uitscheidingsorgaan van het ijzer een rol van beteekenis speelt, zou men bij een totale afsluiting van de galwegen een verhoogd ijzergehalte van het bloedserum kunnen verwachten. Dit kon door Hemmeler⁸⁹ niet worden vastgesteld. Wel zag hij een verhoogd serumijzerniveau bij patiënten met icterus catarrhalis, doch juist in het stadium, waarin de bilirubineuitscheiding zich herstelt. Hij schrijft dit verschijnsel evenwel toch toe aan een verminderden afvloed van ijzer met de gal. Een vermindering van het ijzergehalte van de gal is bij deze patiënten echter niet aangetoond, integendeel vond Eppinger⁸⁸ normale waarden in het duodenaalvocht.

Alles tezamen gezien is het dan ook niet waarschijnlijk, dat de lever de uitscheiding van ijzer als functie heeft. De gal bevat minder dan 1 mg ijzer per dag en deze hoeveelheid is vrijwel constant. Bovendien kan dit ijzer in den darm weer worden geresorbeerd.

Ijzergehalte van de urine. Ook door de nier verliest het organisme geen ijzer. Overzien we de in den loop der jaren gepubliceerde analyses van urine, dan worden de ijzerwaarden bij verbetering der techniek steeds lager aangegeven. Terwijl vroeger een gehalte tot 11 mg per Liter werd beschreven, vermelden de onderzoekers uit den laatsten tijd, dat de urine slechts sporen van ijzer bevat^{131 41 42 44 86 87 90}. Andere auteurs^{91 92} meenen zelfs, dat deze sporen afkomstig zijn uit de reagentia en kunnen met nauwkeurige methoden géén ijzer in de urine aantoonen.

Bij vele ziekten werd vroeger een vermeerdering van het ijzergehalte der urine vermeld. De opgaven zijn echter vaak tegenstrijdig en worden door waarnemingen uit den laatsten tijd niet bevestigd^{13k 41 87 90}. Wanneer de bloedaafbraak in het organisme abnormaal sterk is, zooals bij haemolytische anaemieën het geval is, werd soms geen, soms een weinig verhoogd ijzergehalte van de urine gevonden^{84 85 89}.

Van het per os toegediende en geresorbeerde ijzer wordt doorgaans niets in de urine uitgescheiden^{131 41 42 44 90}. Alleen enkele complexe ijzerverbindingen gaan bij hooge doseering voor een klein deel in de

urine over. Volgens Starckenstein worden deze verbindingen in het bloed niet veranderd en blijven daardoor geheel, of gedeeltelijk diffundeerbaar. Dit in tegenstelling tot de eenvoudige ijzertzouten, die door het reageeren met een bloedeiwit het vermogen tot diffusie verliezen. Veel sterker komt dit verschil tot uitdrukking bij subcutane en intraveneuze toediening van het ijzer. De eenvoudige verbindingen worden dan n.l. niet, de complexe voor een deel, of zelfs geheel door de nieren uitgescheiden^{131 36 87}. Dat het nierfilter van deze, op onphysiologische wijze verkregen, hooge concentratie van diffundeerbaar ijzer een deel doorlaat, wekt geen verwondering. Afgezien hiervan is dus de ijzeruitscheiding door de nier te verwaarloozen, behoudens misschien bij een sterke bloedafbraak in het organisme.

Het in den aanvang genoemde werk van Mayer¹³¹ en ook het onderzoek van Gottlieb¹³⁹, waarbij subcutaan toegediend ferritratraat-natrium en ferricitraat-natrium bij honden vrijwel geheel in de faeces kon worden teruggevonden, vormden den uitgang van de theorie over de ijzeruitscheiding, die dan, op grond van histo-chemisch onderzoek, in het colon werd gelocaliseerd. Ook deze waarnemingen vonden echter in de onderzoekingen van den laatsten tijd geen bevestiging. Zoo vond men in het Rochester-laboratorium⁸⁶ na intraveneuze toediening van ferrogluconaat slechts 1—2 % in de ontlasting terug, terwijl Henriques en Roland⁸⁷ en Nicolaysen⁹² na intraveneuze en subcutane giften van ferricitraat-natrium, ferrolactaat en ferrochloride zelfs in het geheel geen vermeerdering van het ijzergehalte in de faeces konden vaststellen. Ook bij den mensch bleek in de balansproeven het parenteraal toegediende ijzer niet in het darmkanaal over te gaan (McCance en Widdowson³⁶).

De vele onderzoekingen, die in de laatste 10 jaren over het uitscheidingsvermogen van ijzer door het organisme zijn verricht, toonen aan, dat dit vermogen zeer gering is. Minder dan 1 mg ijzer gaat dagelijks in de ontlasting en urine verloren. Afgestooten epitheelcellen en leucocyten vormen waarschijnlijk de voornaamste bron van dit ijzer. Indien in het organisme een versterkte haemolyse bestaat, wordt misschien een weinig meer uitgescheiden.

III. Samenvattende beschouwing.

De problemen van de ijzertherapie, die bijna een eeuw lang door de medische wereld worden bediscussieerd, houden grootendeels verband met het vraagstuk van de ijzerresorptie. De onkunde over het mechanisme

van dit proces maakte het mogelijk, dat in de vorige eeuw een ware strijd ontstond over de waarde van organische en anorganische ijzerpreparaten en verklaart de nog weinige jaren geleden geuite verwondering van de haematologen over de klinische ervaring, dat de eenvoudige ferro-zouten een grooter nuttig effect hebben dan alle andere ijzerverbindingen.

De groote moeilijkheid bij de studie van de ijzerresorptie was het ontbreken van een directe methode om de opneming van het ijzer aan te toonen. Bij den mensch was men eenerzijds aangewezen op zeer bewerkelijke balansproeven; anderzijds kon men bij anaemische patiënten uit de toeneming van het haemoglobinegehalte berekenen, hoeveel ijzer in het organisme was doorgedrongen. Het is echter niet lang geleden gebleken, dat van het geretineerde ijzer slechts een deel voor de bloedkleurstofvorming wordt gebruikt, zoodat de resorptie zeker grooter is dan de haemoglobinstijging doet vermoeden.

Bij proefdieren kon men bovendien door de toxische werking van verschillende ijzerpreparaten en uit de toeneming van het ijzergehalte van de organen na den dood een indruk over de opneming van het toegediende ijzer krijgen. Tenslotte heeft men ook allerlei ijzerverbindingen in een afgebonden darmlis gebracht en de vermindering van deze hoeveelheid in zekeren tijd bepaald. Het was naar aanleiding van de bevindingen, bij dit laatste experiment verkregen, dat voor het eerst *Heubner* in 1924 de meening heeft uitgesproken, dat het ijzer door den darm in den vorm van ferro-ionen wordt geresorbeerd. Deze conclusie werd door de balansproeven van *Lintzel* gestaafd en geeft een verklaring voor een omvangrijke hoeveelheid ervaringen, die aan het ziekbed zijn verzameld.

De therapeutische activiteit en de utilisatie van een ijzerpreparaat blijken n.l. evenredig te zijn met het gemak waarmee in het maagsap de 2-waardige ijzerionen er uit kunnen worden gevormd. De waarnemingen, die zoowel in vitro als aan het ziekbed zijn verricht, hebben aangetoond, dat deze vorming van de ferro-ionen des te beter geschiedt naarmate de maaginhoud meer zure en reduceerend werkende substanties bevat en de overmaat van het toegediende ijzerpreparaat grooter is.

In de laatste 5 jaren heeft men door de aanwinst van de ijzerbelastingcurve als klinische onderzoekmethode een direct gegeven verkregen, dat op snelle en eenvoudige wijze een indruk geeft over het resorptievermogen van een patiënt, waardoor ons de kennis van de ijzerstofwisseling met haar vele en frequent voorkomende storingen in menig opzicht nader is gekomen.

De mogelijkheid om met deze methode de resorptie van verschillende ijzerpreparaten bij hetzelfde individu te vergelijken en bovendien onder experimenteel veranderde omstandigheden, heeft de genoemde conclusies bevestigd en uitgebreid. Zoo bleek de stijging van de belastingscurve, dus de resorptie, die door het toedienen van een ferro-zout wordt veroorzaakt, pas door een 4 tot 10 maal grootere hoeveelheid ijzer van een anderen vorm te kunnen worden verkregen. Uit deze andere verbindingen moeten immers de ferro-ionen in de maag gevormd worden om resorptie mogelijk te maken. Eenerzijds blijkt de toevoeging van zoutzuur en reduceerend werkende stoffen deze vorming te kunnen bevorderen, hetgeen zich in een steiler verloop van de curven uit. Anderzijds vermindert de serumijzerstijging indien bij het ijzerpreparaat tegelijkertijd orthophenantroline wordt toegediend, een stof, die de ferro-ionen bindt.

Wanneer in het maagsap geen vrij zoutzuur wordt uitgescheiden zijn de omstandigheden voor de vorming van de ferro-ionen uit de ijzerverbindingen dus minder gunstig. Zoo geeft 1 gr ferrum reductum bij personen met een achloorhydrie doorgaans geen verhooging van den serumijzerspiegel. Daar de reactie van het maagsap meestal toch zuur blijft, door het gehalte aan organische zuren en zure zouten, wordt het ijzer, dat reeds in den vorm van ferro-ionen wordt toegediend, wél opgenomen. Deze ionen bestaan n.l. alleen in een zuur milieu en worden, indien de reactie het neutrale punt nadert, omgezet in ferrihydroxyde, dat niet door den darmwand kan worden geresorbeerd. De secretiestoornis van het maagslijmvlies kan echter zoo ver gaan, dat de maaginhoud een zwak alcalische reactie houdt. In dit geval zullen slechts zeer weinig ferro-ionen onveranderd den darm kunnen bereiken en heeft de resorptiecurve ook na het toedienen van een ferrozout een vlak verloop, zooals bij de pernicieuze anaemie het geval is.

De belemmerende factor voor de ijzerresorptie, de achloorhydrie, wordt echter overwonnen indien in het organisme een sterke ijzerbehoefte ontstaat, n.l. bij een zeer actieve haemopoëse. Dan worden blijkbaar de weinige ferro-ionen, die kunnen ontstaan en zich handhaven, gretig opgenomen en vertoont de belastingscurve ook bij totale achloorhydrie een duidelijke stijging, die menigmaal zelfs hooger is dan bij normale personen. Ook de balansproeven hebben de zeer versterkte ijzerretentie bij asiderose aangetoond.

Anderzijds schijnen bij endocrine stoornissen, bij infectieziekten, bij uraemie en in het algemeen bij ernstig zieke patiënten factoren in het spel te kunnen zijn, die de ijzerresorptie belemmeren ondanks gunstige

omstandigheden in het maagdarmkanaal en zelfs bij het bestaan van een ijzergebrek in het lichaam.

De overgang van het ijzer van den darminhoud naar het bloed schijnt dan ook niet slechts door het concentratieverschil, doch ook door andere invloeden te worden beheerscht. Vermoedelijk kunnen hormonale en neurogene prikkels de permeabiliteit van de celmembranen wijzigen, hetgeen vaak parallel met de activiteit van het beenmerg schijnt te verlopen.

Daar, zooals reeds opgemerkt werd, de ferro-ionen uitsluitend in een zuur milieu kunnen bestaan, hebben reeds verschillende onderzoekers het vermoeden uitgesproken, dat de opneming van het ijzer in het bovenste deel van het darmkanaal plaats vindt. Inderdaad kon worden aangetoond met behulp van belastingscurven, die vervaardigd werden na het toedienen van een ferrozout in verschillende deelen van het maag-darmkanaal, dat de resorptie in normale omstandigheden voornamelijk van het duodenum uit geschiedt. Indien echter in het organisme een sterke ijzerbehoefte bestond, bleek ook het jejunum aan de opneming duidelijk deel te nemen.

Al deze waarnemingen duiden er op, dat het organisme in zekere mate den ijzervoorraad kan regelen door middel van de resorptie.

Hetzelfde kan *niet* worden gezegd van de ijzeruitscheiding. De beste chemische onderzoekingen, die de laatste jaren hierover gedaan zijn, toonen aan, dat dit vermogen uiterst gering is. Weliswaar gaat een kleine hoeveelheid (minder dan 1 mg), afkomstig van verteringszappen en afgestooten cellen van huid- en slijmvliezen, dagelijks verloren, doch een echte uitscheiding heeft men niet kunnen vaststellen. De oorzaak hiervan is de groote affiniteit van de depôtorganen voor het ijzer, waardoor de concentratie in het serum steeds op een laag niveau wordt gehouden. Zelfs als door geforceerde ijzertoediening 8 gram of meer in het lichaam zijn doorgedrongen, worden deze door de depôts vastgehouden. Alleen als tijdelijk door het inspuiten van ijzer en misschien ook door een sterk verhoogde bloedafbraak veel diffundeerbaar ijzer in het serum circuleert, kan een klein gedeelte in de faeces (door de gal?) en in de urine verloren gaan. Hierin onderscheidt zich de ijzerstofwisseling van die van natrium, kalium en misschien nog andere anorganische substanties, waarvan de voorraad in het organisme binnen nauwe grenzen wordt geregeld door een onbegrensde resorptie, afwezigheid van depôtvorming en een fijn geregelde excretie.

Deze nieuwere opvatting over de exogene ijzerstofwisseling vormt een sterk contrast met de gangbare theorie, die een uitvloeisel van de histochemische onderzoekingen der vorige eeuw is. Volgens deze theorie zou-

den in het geheele darmkanaal voortdurend een aanzienlijke resorptie en excretie van ijzer plaats vinden; de opneming echter vnl. in het bovenste deel en de uitscheiding vooral in het colon. Hier zou de dikke darm voor het ijzer de rol spelen, die de nier vervult voor het natrium, nl. een regeling van den voorraad in het lichaam door een gecontroleerde uitscheiding. Indien het organisme werkelijk over het vermogen zou beschikken overtollig ijzer uit te scheiden, valt het moeilijk te verklaren, dat men bij haemolytische anaemieën, waar groote hoeveelheden ijzer vrij komen, slechts een dubieuze vermeerdering van het ijzer in faeces en urine heeft kunnen aantoonen en doorgaans een opstapeling ervan in de depôtorganen heeft gevonden. Wanneer werkelijk dagelijks een aanzienlijke resorptie en een gereguleerde excretie zou bestaan, kan men evenmin begrijpen waarom zich alleen een anaemie door ijzertekort ontwikkelt wanneer er een klein lek in de ijzerstofwisseling bestaat. Bij den man ziet men nl. uiterst zelden een anaemie, tenzij er een of ander chronisch bloedverlies optreedt. Bij de vrouw echter komt bloedarmoede zeer frequent voor en is men bovendien geneigd het zgn. physiologisch lagere niveau, waarop de ijzervoorraad zich beweegt, aan een ijzertekort toe te schrijven. De vrouw nu verliest door de menstruaties 10—50 mg ijzer en door een graviditeit omstreeks 500 mg, hoeveelheden, die zij door retentie van 1 à 2 mg ijzer per dag kan aanvullen. Een regulerende uitscheiding zou deze retentie gemakkelijk kunnen bewerken en kan dus het ontstaan van een zoo frequent voorkomend ijzertekort niet verklaren. Veeleer moet men dus aannemen, dat de anaemische vrouwen niet in staat zijn geweest uit de voeding deze extra-hoeveelheid ijzer op te nemen.

Zoals in dit hoofdstuk werd uiteengezet kan men de hoeveelheid 2-waardig ijzer, die per dag uit het voedsel onder normale omstandigheden wordt vrijgemaakt, op ongeveer 5 mg schatten. Vaak echter zal deze hoeveelheid geringer zijn, wanneer b.v. de voeding ijzerarm is of indien in het maagsap weinig zuur en fermenten worden uitgescheiden. In deze gevallen kan men zich voorstellen, dat bij den man het dagelijksch ijzerverlies van minder dan 1 mg wél, bij de vrouw het gemiddeld verlies van 2 à 3 mg niét door het voedingsijzer kan worden aangevuld.

Conclusie.

De ijzerstofwisseling wordt bij den mensch eenerzijds beheerscht door een in zekere mate reguleerbare resorptie en anderzijds door de functie van de ijzerdepôts. Een ijzeruitscheiding bestaat niet; wel een dagelijksch verlies van omstreeks 1 mg.

De exogene ijzerhuishouding beperkt zich dus bij den man tot een quantum van ongeveer 1 mg per dag. De vrouw moet in de geslachtsrijpe periode dagelijks 1 à 2 mg méér resorbeeren.

LITERATUUR.

- ¹ Bunge, Z. physiol. Chem. 9 (1884), 49.
- ² Schmiedeberg, Arch. exper. Path. 33 (1894), 101.
- ³ Cloëtta, Arch. exper. Path. 37 (1895), 69.
- ⁴ Cloëtta, Arch. exper. Path. 38 (1897), 161.
- ⁵ Abderhalden, Z. Biol. 39 (1900), 113.
- ⁶ Jaquet, Ther. Monatsh. 15 (1901), 333.
- ⁷ Eger, Z. klin. Med. 32 (1897), 335.
- ⁸ Heubner, Klin. Wschr. 5 (1926), 588.
- ⁹ Voit, Z. Biol. 29 (1893), 325.
- ¹⁰ Heubner, Z. klin. Med. 100 (1924), 678.
- ¹¹ Lintzel, Z. Tierzücht. 17 (1930), 245.
- ¹² Lintzel, Erg. Physiol. 31 (1931), 843.
- ¹³ Starkenstein, Handb. Pharm. Heffter und Heubner, III², 1934, 682—1787.
a) 747—756 en 814—998; b) 898—924; c) 830; d) 825; e) 859—867; f) Mayer, refer. 843—846; g) Gottlieb, refer. 843—846; h) Sugio, Kizo en Hisasi Ozu, Dominici, Stransky, refer. 1030—1036; i) 1035; j) 999—1003; k) 1003—1006; l) 1006—1013.
- ¹⁴ Starkenstein, Chem. Weekbl. (1940), 148.
- ¹⁵ Starkenstein, Arch. exper. Path. 127 (1927), 112.
- ¹⁶ Höber, Pflügers Arch. 94 (1904), 337.
- ¹⁷ Lintzel, Intern. Kongr. Physiol. 14 (1932), 156, refer. door Stark.¹³ en Led.⁴⁹.
- ¹⁸ Süllmann, Biochem. Z. 234 (1931), 241.
- ¹⁹ Schirokauer, Z. klin. Med. 68 (1909), 303.
- ²⁰ Bauer, Arch. exper. Path. 161 (1931), 404.
- ²¹ Reimann und Fritsch, Z. klin. Med. 117 (1931), 304.
- ²² Amatsu, Arch. int. pharmaco-dynamie 23 (1913), 325.
- ²³ Starkenstein und Weden, Arch. exper. Pharm. 134 (1928), 288.
- ²⁴ Barkan, Z. physiol. Chem. 148 (1925), 124.
- ²⁵ Lintzel, Z. Biol. 83 (1925), 289.
- ²⁶ Haurowitz, Arch. Verdauungskr. 50 (1930), 33.
- ²⁷ Reimann und Fritsch, Z. klin. Med. 120 (1932), 16.
- ²⁸ Bethell, Multon, Goldhamer, Isaäcs and Sturgis, J. Am. med. Ass. 103 (1934), 797.
- ²⁹ Heath, Arch. int. Med. 51 (1933), 459.
- ³⁰ Witts, Proc. roy. Soc. Med. 24 (1931), 543.
- ³¹ Minot and Heath, Am. J. med. Sci. 183 (1932), 110.
- ³² Witts, Lancet (1936), 1.
- ³³ Witts, Proc. roy. Soc. Med. 26 I (1933), 607.
- ³⁴ Schulten, Münch. med. Wschr. 77 (1930), 355.
- ³⁵ Schulten, Münch. med. Wschr. 79 (1932), 665.
- ³⁶ McCance and Widdowson, J. Physiol. 94 (1938), 148.

- 37 Meulengracht, *Acta med. Scand.* **78** (1932), 387.
- 38 Davidson, *Proc. roy. Soc. Med.* **26 I** (1933), 616.
- 39 Fullerton, *Edinb. med. J.* **41** (1934), 99.
- 40 Meulengracht, *Acta med. Scand.* **58** (1923), 594.
- 41 Reimann, Fritsch und Schick, *Z. klin. Med.* **131** (1937), 1.
- 42 Brock and Hunter, *Quart. J. Med.* **6** (1937), 5.
- 43 Fowler and Barer, *Arch. int. Med.* **59** (1937), 561.
- 44 Widdowson and McCance, *Bioch. J.* **31** (1937), 2029.
- 45 Fowler and Barer, *Arch. int. Med.* **59** (1937), 785.
- 46 Hahn, Bale, Lawrence and Whipple, *J. exp. Med.* **69** (1939), 739.
- 47 Whipple and Robscheit-Robbins, *Am. J. med. Sci.* **191** (1936), 11.
- 48 Heath, Strauss and Castle, *J. clin. Invest.* **11** (1932), 1293.
- 49 Lederer, *Physiopathologie du fer*, Leuven, 1940.
- 50 McCance and Widdowson, *Lancet* (1937), 680.
- 51 Lintzel, *Congr. di Fisiol. XIX* (1932), geref. door Stark.¹³, Lederer⁴⁹.
- 52 Reinmann and Fritsch, *Z. klin. Med.* **115** (1931), 13.
- 53 Halvarsan and Starkey, *J. physiol. Chem.* **31 I** (1927), 626.
- 54 Schmidt, *Erg. alg. Path. u. path. Anat.* **35** (1940), 105.
- 55 Maddock and Heath, *Arch. int. Med.* **63** (1939), 584.
- 56 Heilmeyer, *Dtsch. Arch. klin. Med.* **179** (1936), 216.
- 57 Heath, Minot, Pohle and Alsted, *Am. J. med. Sci.* **195** (1938), 281.
- 58 Groen and Taylor, *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* **36** (1937), 694.
- 59 Starkenstein, *Arch. exper. Path.* **118** (1926), 131.
- 60 Mahlo, *Ftschr. der Ther.* **14** (1938), 175.
- 61 Moore, Arrowsmith, Welch and Minnich, *J. clin. Invest.* **18**, (1939), 553.
- 62 Moore, Doan and Arrowsmith, *J. clin. Invest.* **16** (1937), 627.
- 63 Thoenes und Asschaffenburg, *Abh. Kinderheilk. H* **35** (1934).
- 64 Heilmeyer and Plötner, *Das Serumeisen usw.*, Fischer, 1937.
- 65 Skouge, *Dissert. Oslo*, geref. door Vahlquist⁶⁷.
- 66 Cosyns, *C. R. Soc. Biol.* 1939, geref. door Lederer⁴⁹.
- 67 Vahlquist, *Acta paediatr.* **28** (1941) suppl. V.
- 68 Heilmeyer und Koch, *Dtsch. Arch. klin. Med.* **185** (1940), 89.
- 69 Cosyns, *C. R. Soc. Biol.* 1938, geref. door Lederer⁴⁹.
- 70 Waldenström, *Nord. Med.* **8** (1940), 1703.
- 71 Kirsner, Nutter and Palmer, *J. clin. Invest.* **19** (1940), 619.
- 72 Schaefer, *Klin. Wschr.* **19** (1940), 979.
- 73 Hemmeler, *Helv. med. Acta*, **6** (1939), 678.
- 74 Heilmeyer und Stüwe, *Klin. Wschr.* **17** (1938), 925.
- 75 Hirvonen, *Acta med. Scand.* **106** (1941), 495.
- 76 Wallbach, *Erg. Pathol.* **24** (1931), 93.
- 77 MacGowan, *Edinb. med. J.* **75** (1930), 85.
- 78 Wallbach, *Ztschr. ges. exp. Med.* **75** (1931), 353 en 378.
- 79 Henriques and Roche, *Bull. Soc. Chim. Biol.* **12** (1930), 404.
- 80 Fowler and Barer, *Arch. int. Med.* **61** (1938), 401.
- 81 Fowler and Barer, *J. Am. med. Ass.* **104** (1935), 144.
- 82 Josephs, *Bull. Johns Hopk. Hosp.* **65** (1939) 167.
- 83 Welch, Wakefield and Adams, *Arch. int. Med.* **58** (1936), 1095.

- 84 McCance and Widdowson, Quart. J. Med. 6 (1937), 277.
85 Basset, Killip and McCann, J. clin. Invest. 10 (1931), 771.
86 Hahn, Bale, Hettig and Whipple, J. exp. Med. 70 (1939), 443.
87 Henriques und Roland, Bioch. Z. 201 (1928), 479.
88 Eppinger, Leberkrankh., Springer, Wien (1937), 35.
89 Hemmeler, Klin. Wschr. (1939), 1245.
90 Marlow and Taylor, Arch. int. Med. 53 (1934), 551.
91 Hoet, Goidsenhoven et Lederer, J. Belge de gastro-ent. 7 (1939), 41.
92 Nicolaysen, Scand. Arch. Phys. 72 (1935), 126.
93 Schall, Nahrungsmitteltabellen, Leipzig, Barth, 1939.

HOOFDSTUK IV.

WAARNEMINGEN OVER HET SERUMIJZERGEHALTE BIJ FERRIPRIVE ANAEMIEËN.

Inleiding.

Bloedarmoede is een symptoom, dat bij talloos vele ziekten voorkomt, zich in meerdere vormen kan voordoen en op zeer verschillende wijzen kan ontstaan. In vele gevallen is de oorzaak niet opgehelderd. Er is echter één vorm van anaemie, die zich op karakteristieke wijze uit, frequent voorkomt en waarvan wij met zekerheid weten, dat hij door een gebrek aan ijzer ontstaat. Door het tekort aan dezen belangrijken bouwsteen van de bloedkleurstof treedt bij dezen vorm van bloedarmoede de vermindering van het haemoglobine op den voorgrond, waardoor een hypochrome anaemie ontstaat.

Vele oorzaken kunnen tot ijzergebrek van het organisme leiden; daardoor is het te verklaren, dat de hypochrome anaemie onder zoo verschillende klinische beelden kan voorkomen. Een groot ijzergebruik door het groeiende kind, een zeer ijzerarme voeding, een gebrekkige ijzerresorptie en tenslotte een ijzerverlies door bloeding of graviditeit, zijn de voornaamste factoren, die een ijzertekort kunnen doen ontstaan. Doorgaans voeren meerdere van deze oorzaken tezamen tot een asiderose, die zich al naar leeftijd en dispositie van den patiënt en al naar den ernst en duur van het lijden onder verschillende beelden kan voordoen.

Bovendien weet men, dat ook infectieziekten de economie van de ijzerhuishouding kunnen verstoren. Reeds in het vorige hoofdstuk noemden wij de bloedarmoede, die bij acute en vooral chronische infecties kan optreden. Deze ziekten gaan gepaard met een vermindering van het serumijzer, waarschijnlijk door de ijzerbehoefte van de weefsels, die bij het afweermechanisme betrokken zijn. Zodoende wordt minder ijzer dan normaal aan het beenmerg aangeboden en speelt dus een relatief ijzergebrek een rol bij het ontstaan van de anaemie, die men bij infectieziekten aantreft (Thoenes en Asschaffenburg¹, Heil-

meyer e.m.²³⁴, Schaefer⁵, Hirvonen⁶). Ook bij nierpatiënten en lijdens aan maligne tumoren, ziekte van Hodgkin en andere dergelijke aandoeningen zou een soortgelijke fixatie van het ijzer in het spel kunnen zijn en het lage serumijzergehalte (Moore⁷⁸, Waldenström⁸) en de optredende anaemie verklaren. Enkele waarnemingen, hoewel nog gering in aantal, wijzen bovendien op een gestoorde resorptie bij al deze ziekten (zie blz. 79).

In dit hoofdstuk zullen wij ons echter beperken tot een bespreking van:

- A. anaemieën door bloedverlies,
- B. chlorosis tarda,
- C. agastrische anaemieën.

In meerdere gevallen zullen toch blijken ook andere factoren bij het ontstaan van deze anaemieën mede een rol gespeeld te hebben. Zoo zal men de bloedarmoede en het lage serumijzerniveau van den lijder aan een carcinoom van de maag niet alleen aan een ijzerverlies door bloeding kunnen toeschrijven, doch ook met de „fixeerende” werking van den tumor rekening moeten houden. Evenzoo zal een koortsende chronische bronchitis bij een patiënte met chlorosis tarda wellicht het ontstaan van de ziekte in de hand hebben gewerkt en de genezing belemmeren. Enz.

Het steeds weer wonderlijk gunstige effect van de ijzertherapie bij een patiënt met hypochrome anaemie heeft reeds lang geleden de overtuiging gevestigd, dat in het organisme van deze zieken een gebrek aan ijzer moet bestaan. In de 17e eeuw sprak Sydenham reeds van „Iron deficiency anemia”. Toch waren er in de vorige eeuw nog vele auteurs, die de werking van het ijzer eerder aan een stimulerenden invloed op het beenmerg wilden toeschrijven dan aan het herstel van het tekort aan een bouwsteen der bloedkleurstof. In de laatste jaren is echter een groot aantal gegevens verzameld, die de substitueerende werking van het toegediende ijzer bewijzen. Men heeft n.l. de ijzerarmoede der organen kunnen aantoonen en met behulp van balansproeven en belastingscurven de gretigheid, waarmede deze patiënten het ijzer resorbeeren, vastgesteld (zie hoofdstuk II en III). Het opgenomen ijzer kon bovendien als „labelled iron” (radio-actief) in de gevormde erythrocyten worden teruggevonden. Daarenboven is gebleken, zooals in dit hoofdstuk zal worden beschreven, dat in alle gevallen van bloedarmoede, waar de ijzertherapie genezing brengt, de concentratie van dit metaal in het bloedserum verlaagd is en pas na een grondige aanvulling van het tekort in het lichaam weer normaal wordt. In tegenstelling daarmede is bij die vormen van anaemie, waar de ijzertoediening niet helpt, zooals bij de

bloedarmoede door versterkte haemolyse of door gebrek aan den leverfactor, het serumijzergehalte niet verminderd. Het wordt dit echter wél, als door een adequate therapie de genezing intreedt en dan voor de sterke bloedvorming veel ijzer wordt verbruikt.

Al deze waarnemingen bewijzen, dat het succes van de ijzertherapie berust op het herstel van een materiaalgebrek in het organisme. Toch kan men zich bij de behandeling van de ferriprive anaemieën niet onttrekken aan den indruk, dat van de toediening van ijzerpreparaten, waardoor telkens een tijdelijke stijging van het serumijzer optreedt, ook een stimuleerende invloed op de haemopoëse uitgaat. Zoo is b.v. het nuttig effect van het ijzer, dat parenteraal geapliceerd wordt, zeer hoog, vaak zelfs meer dan 100 % (Heath¹⁰, Heilmeyer², Lederer¹¹). In tegenstelling hiermede wordt van het oraal geresorbeerde ijzer slechts 8—67 % in haemoglobineijzer omgezet (tabel 6). Hierbij is de serumijzerstijging geringer en waarschijnlijk ook daardoor de prikkeling van het beenmerg. Ook ziet men vaak bij het staken van de ijzertherapie *tijdens* de regeneratie de verdere productie van bloedkleurstof uitblijven, hoewel dan reeds voldoende ijzer geretineerd kan zijn geweest voor de vorming van een normale hoeveelheid haemoglobine (Reimann e.m.¹²). Pas wanneer dan opnieuw ijzer wordt toegediend stijgt het bloedkleurstofgehalte verder („Stufenreaktion”).

Het syndroom van de asiderose.

Het ijzer is niet alleen een bestanddeel van het bloedpigment, doch eveneens van een reeks zeer belangrijke fermenten en enzymen, die in elke levende cel voorkomen en voor de functie ervan noodig zijn (zie hoofdst. II). Indien in het organisme een gebrek aan ijzer ontstaat, uit zich dit dan ook niet alleen in een verminderde vorming van de bloedkleurstof, doch dikwijls ook in een reeks van verschijnselen, die men kan samenvatten als het syndroom van de ijzerarmoede: de asiderose. De kennis van dit symptomencomplex is in de laatste decenniën uitgebreid door het werk van vele onderzoekers. Wij noemen daarvan: Plummer¹³, Vinson¹⁴, Kaznelson, Reimann en Weiner¹⁵, Naegeli¹⁶, Dameshek¹⁷, Meulengracht¹⁸, Suzmann¹⁹, Chevallier e.m.²⁰, Graham²¹, Heilmeyer en Plötner², Heilmeyer²², Schiassi²³, Waldenström en Hallen²⁴, Lundholm²⁵, Gerlings²⁶ en Thiele²⁷. Moge hier een kort overzicht van deze symptomen volgen.

In het *bloed* vindt men een vermindering van het haemoglobinegehalte der roode

cellen, die doorgaans ook in aantal gedaald zijn en verschillende grootten en vormen vertoonen: de hypochrome anaemie. Ook de inhoud van de cellen is meestal verkleind. De kleur van het serum is zeer licht en kan zelfs waterhelder zijn; het gehalte aan bilirubine en ijzer is laag.

De huid is vaak dun, bleek en droog. Alleen de doorschemerende vaatjes op de wangen suggereeren een blosje. Dikwijls ontstaan fissuren en rhagaden, die bij voorkeur gezeten zijn aan de mondhoeken: cheilosis, perlèche of angulus infectiosus. Ook aan de openingen van neus en ooren en eveneens tusschen de vingers zijn deze fissuren waargenomen.

De haren zijn dun, glansloos en grijzen vroeg. Zij laten zich slecht kappen.

De tanden gaan vaak los staan en vallen uit. Vele van deze patiënten dragen dan ook een prothese.

De nagels vertoonen zeer dikwijls veranderingen, die in den meest typischen vorm leiden tot de kom- of lepelvormige nagels: de coilonychie of „spoonnails". Vaak zijn zij alleen plat: platonychie. Dikwijls ook ziet men ze dof en dun worden of abnormaal sterke groeven ontstaan. Het uiteinde is meestal brokkelig en gelaagd. De afwijkingen blijven vaak tot slechts enkele nagels beperkt.

Het mondslijmvlies ondergaat vaak uiterst pijnlijke, ontstekingsachtige veranderingen met stoornissen van de verhooring, die tot een atrophie voeren. De tong wordt daarbij klein en glad: glossitis. Ook leucoplacie-plekken zijn op het wangslimvlies waargenomen.

De slokdarm geeft bij patiënten met een ferriprive anaemie soms aanleiding tot slikklachten; de dysphagie. Dit symptoom, dat zoo sterk op den voorgrond kan staan, dat aan een tumor van de oesophagus wordt gedacht, is het eerst door Plummer en daarna door Vinson beschreven. Tegenwoordig wordt met het syndroom van Plummer-Vinson ook wel het geheele hier genoemde complex van verschijnselen bedoeld. De patiënten klagen over het gevoel, alsof in de keel of achter het borstbeen een prop is gezeten waarlangs het voedsel niet wil passeeren. Doorgaans wordt als oorzaak een innervatiestoornis van den oesophagus aangenomen. Bij het röntgenologisch onderzoek kan men vaak een stagneeren van het contrastmiddel in de hypopharynx en in de sinus piriformes waarnemen en het bestaan van een stenose in den mond, of dicht onder den mond van den slokdarm. Door oesophagoscopie is gebleken, dat deze stenose op een spasmus kan berusten, doch ook op litteekenvorming van erosies en rhagaden, die in het slijmvlies van deze omgeving kunnen optreden. Meermalen is het vermoeden geuit, dat deze veranderingen in den slokdarm een gunstigen bodem vormen voor de ontwikkeling van een carcinoom.

De maag vertoont door atonie van de spierlaag een ptose. Het slijmvlies is atrophisch en scheidt geen, of weinig vrij zuur en fermenten af. Bij de chlorosis tarda meent men, dat deze afwijking als een van de oorzaken van het ijzergebrek moet worden beschouwd. In den laatsten tijd heeft men redenen om bij sommige patiënten de achylie van de maag als een gevolg van de asiderose te zien. Toch kan het geheele syndroom zich ook ontwikkelen zonder deze maagafwijkingen.

Het darmkanaal lijdt in vele gevallen aan stoornissen van de motiliteit. Zeer frequent zijn immers de dyspeptische bezwaren en klachten over krampen, borrelen en diarrhoe. De passage door den dunnen darm is versneld.

Het uteruslijmvlies vertoont een groote neiging tot bloeden, waardoor menorrhagiën en metrorrhagiën ontstaan. Reeds Trousseau beschreef in de vorige eeuw dit verschijnsel. Of de oorzaak gezocht moet worden in het ijzergebrek van de

slijmvliescellen (Heilmeyer²) of in een gestoorde ovarieele functie door ijzertekort (Schiassi²³) is voorloopig onbekend.

Van den kant van het *zenuwstelsel* verneemt men soms klachten over *paraesthesieën* in *handen*, *voeten* of de *tong*.

Het *algemeen welzijn* van de lijdens aan asiderose is steeds beïnvloed. Zij zijn *nerveus*, *prikkelbaar* en vaak *depressief gestemd*; zij klagen over *vermoeidheid* bij slechts geringe *inspanning*; de *adynamie*. Deze beperking van de energie kan zeer uitgesproken zijn en gaat, zooals Lederer¹¹ beschrijft, eerder *parallel* met het gehalte aan *serumijzer* dan met de hoeveelheid haemoglobine in het bloed.

De pathogenese van het syndroom.

Het beschreven complex van verschijnselen treft men meestal aan bij vrouwen als het bekende beeld van de chlorosis tarda cum achylia gastrica. Hoewel verscheidene auteurs meenen, dat het syndroom uitsluitend bij deze ziekte voorkomt, is het toch meermalen geheel of gedeeltelijk ook bij andere ferriprive anaemieën waargenomen. Zoo beschrijven b.v. Kabler²⁸ een patiënt met een anaemie door maagbloedingen en Lederer¹¹ een asiderose door bloedverlies uit den uterus en een anaemie na maagresectie. Deze patiënten hadden, evenals een 49-jarige man met een voedingsanaemie (Lewis²⁹) en een zuigeling met bloedarmoede (Smallwood³⁰), duidelijke afwijkingen aan de nagels, al of niet gecombineerd met een van de overige beschreven symptomen.

Ook wij zagen enkele patiënten, die het „epitheliale syndroom” vertoonden en toch niet tot de echte chlorosis tarda gerekend konden worden.

Patiënte 1 is een 29-jarige vrouw, lijdende aan een chronische anaemie door menorrhagieën en frequente graviditeiten. Het maagsap is vrijwel normacide. Van de nagels zijn er enkele plat en 2 lepelvormig. Het gehalte aan haemoglobine en serumijzer is laag. De gegevens zijn vermeld in tabel 15 onder N° 2.

Patiënt 2 (8715D). Deze 26-jarige melkventer heeft sinds ongeveer 2 jaren, vooral in den winter, pijn in de maag kort na den maaltijd. Eens zou hij zwarte ontlasting gehad hebben. Bij onderzoek blijkt er een groot ulcus ventriculi te bestaan. De maagzuurwaarden stijgen tot 50 en 70 cc; de ontlasting bevat thans geen bloed. Behalve over moeheid en duizelingen, klaagt patiënt over prikkelen in de vingers en bezwaren bij het slikken. De tong is glad. In het bloed wordt een hypochrome anaemie van 45 % gevonden, terwijl het serumijzergehalte 33 % bedraagt.

Patiënt 3 (7374D). Een 49-jarige grondwerker is in de laatste 6 maanden gaan klagen over moeheid en slechten eetlust. Sinds ongeveer 3 maanden is hij bleek en blijft het voedsel achter het borstbeen steken. Bij onderzoek blijkt hij eenige platte en lepelvormige nagels te vertoonen, terwijl de tong glad is. Het maagsap bevat spontaan geen vrij zuur, wel na een histamine-injectie. De faeces bevat veel bloed.

Nabij de cardia blijkt een carcinoom te bestaan. In het bloed werd een sterk hypochrome anaemie gevonden met 40 % haemoglobine en 65 γ % serumijzer.

De eerste patiënte willen wij als een echte verbloedingsanaemie beschouwen, daar de uterusbloedingen zeer op den voorgrond stonden en het maagsap een normalen zuurgraad vertoonde. Het tweede geval, een man met een bloedende maagzweer, behoort eveneens in deze groep. Bij den derden patiënt ontwikkelde zich een asiderose door een bloedend carcinoom van de cardia van de maag. Alle drie patiënten vertoonen verschijnselen van het asiderose-syndroom met in geval 1 en 2 een normale zuurafscheiding in het maagsap.

Eenerzijds is dus komen vast te staan, dat het volledige beeld van de asiderose zich kan ontwikkelen bij elken vorm van een langdurig bestaand ijzergebrek, zoowel bij mannen als vrouwen. Anderzijds kunnen de verschijnselen alleen door het toedienen van ijzer worden genezen. De meeste onderzoekers zijn er dan ook van overtuigd, dat het „epitheliale syndroom” rechtstreeks ontstaat door het ijzergebrek.

Toch heeft men op grond van verschillende overwegingen de vraag opgeworpen of niet meerdere verschijnselen van het asiderose-syndroom moeten worden teruggebracht tot een gebrek aan andere voedingsbestanddeelen.

Deze meening gaat uit van de experimenten van Sebrill en Butler³¹. Deze onderzoekers zagen bij 18 vrouwen door een voeding, die van het vitamine B-complex alleen de B₁-factor bevatte, typische perlèches in de mondhoeken ontstaan. Door toedienen van enkele mg B₂ (riboflavine) trad een snelle genezing op. Meulengracht en Bichel³² gaven nu het riboflavine aan 4 patiënten, die het asiderose-syndroom vertoonden en konden een herstel van de cheilosis waarnemen. Op de overige symptomen had het vitamine B₂ echter geen invloed. Uitgaande van deze waarnemingen verdedigt Meyer³³, die de genoemde B₂-werking *niet* kon bevestigen, de hypothese, dat de componenten van het asiderose-syndroom niet rechtstreeks ontstaan door ijzergebrek, doch door een tekort aan meerdere voedingsfactoren. In de eerste plaats wijst hij er op, dat alle onderdeelen van het syndroom niet steeds tegelijk gepaard aan de anaemie voorkomen, doch dat dikwijls slechts enkele ervan zich ontwikkelen. Bovendien komen de verschijnselen ook voor zonder anaemie, de z.g. gevallen van chlorosis tarda sine anaemia. In de tweede plaats worden één of meer van de symptomen ook bij andere ziekten waargenomen, waarvan wij weten of vermoeden, dat zij niet op een ijzergebrek, doch op het tekort aan een ander voedings-

bestanddeel berusten. Zoo noemt Meyer de ontstoken atrophische slijmvliezen van den mond en de maag, die ook bij de pernicioze anaemie, de pellagra en de sclerodermie voorkomen. En de slikklachten, die ook bij sclerodermie, spierdystrophie, de ziekte van Raynaud en neurosen worden gezien. De trophische stoornissen van de nagels komen ook bij pellagra en sclerodermie voor, terwijl eveneens bij beri-beri en pellagra de darmstoornissen bekend zijn. Tenslotte meent Meyer vele verschijnselen tot een vermindering van de parasympatische tonus te kunnen terugvoeren en vermoedt een chronisch tekort aan vitamine B₁, dat volgens het onderzoek van Sunder-Plassmann³⁴ tot een degeneratie van de vezels van het autonome zenuwstelsel zou kunnen leiden. Een en ander blijft voorloopig hypothetisch (Meyer).

Als kritiek op deze zienswijze kan men in de eerste plaats aanvoeren, dat we gewend zijn bij elke ziekte nu eens deze en dan weer andere symptomen op den voorgrond te zien treden; evenzeer als van de tien nagels vaak slechts een enkele duidelijk veranderd is, kunnen ook de andere verschijnselen wel of niet aanwezig zijn.

Moeilijker te duiden zijn echter de gevallen van chlorosis tarda zonder anaemie, temeer daar over de ijzerstofwisseling bij deze patiënten niets bekend is en immers de bloedarmoede wel als een obligaat symptoom van een chronisch ijzergebrek moet worden beschouwd. Wij waren in staat bij eenige van zulke gevallen het serumijzergehalte te bepalen.

Patiënte 1, M. v. d. Br. Deze 77-jarige vrouw heeft sinds een jaar de verschijnselen van een hyperthyreoidie. De schildklier vertoont een nodeus struma. Bij het maagonderzoek worden de resten van een ulcus duodeni gevonden, terwijl in het maagsap na havermoutpap 30 cc vrij en 44 cc totaalzuur per 100 cc worden afgescheiden. Zij draagt een kunstgebit. Aan de mondhoeven zijn duidelijke rhagaden zichtbaar en de tong is glad. Eenige nagels zijn plat en een enkele zelfs iets concaaf gevormd. In het bloed bedraagt het haemoglobinegehalte 80/90 en het aantal erythrocyten 4,500.000. Het serumijzergehalte is 150 γ %.

Patiënte 2, N. v. Cuil., vrouw van 51 jaar. Deze patiënte leed in haar jeugd aan de ziekte van Basedow, doch vertoont thans geen verschijnselen van hyperthyreoidie. Sinds een half jaar is het hoofdhaar sterk uitgevallen en zijn de nagels dof en brokkelig geworden. De tong is aan de randen iets te glad. De maagzuurwaarden bedragen 30 en 58 cc. In het bloed bestaat een hypercholesterinaemie, terwijl het haemoglobinegehalte 100/90 en het aantal roode cellen 5,310.000 bedraagt. Het serumijzergehalte is 98 γ %.

Patiënte 3, W. v. D.—H. Deze vrouw, 57 jaar oud, heeft sinds vele jaren klachten over een branderige pijn aan de tong, het wangslimvlies en vaak ook bij het slikken achter het borstbeen. Het mondslimvlies is dikwijls duidelijk te rood. De tongpapillen zijn normaal ontwikkeld. Patiënte draagt een gebitsprothese. De

mondhoeken vertoonen rhagaden. Het maagsap bevat geen vrij zuur en slechts zeer weinig gebonden zuur.

In het bloed is het bilirubinegehalte steeds licht verhoogd en bestaat geen anaemie. Het serumijzergehalte is 170 γ %.

De behandeling met ijzer, nicotinezuur en pernaemon heeft geen succes.

Patiënte 4, M. v. P. Ook deze 52-jarige vrouw klaagt sinds lang over een branderige pijn in tong en wangslimvlies. Zij heeft paraesthesieën in de tong. Deze is niet glad. De nagels zijn plat en sterk gegroefd. Patiënte heeft vage slikklachten, zij kan niet veel achter elkaar snel drinken. Het maagsap bevat vrij zuur (24/40). in het bloed bestaat geen anaemie. Het serumijzergehalte is 141 γ %.

Bij deze 4 patiënten ligt de serumijzerspiegel op een normaal niveau; in de gevallen 1, 3 en 4 zelfs aan den hoogen kant. Men mag dus aannemen, dat bij hen geen ijzergebrek in het spel is. Toch vertoonen zij meerdere verschijnselen van het asiderose-syndroom, hetgeen dus voor de door Meyer verdedigde meening zou kunnen pleiten. Althans moeten zij op een andere oorzaak berusten. Of dit inderdaad een deficiëntie is, mag eerst worden aangenomen indien het tekort aan een of andere stof is aangetoond.

Bij een kritische beschouwing van de 4 genoemde ziektegeschiedenissen kan men echter opmerken:

dat de rhagaden aan de mond (geval 1 en 3) zeer vaak gezien worden bij draagsters van een kunstgebit,

dat de slikklachten (geval 3 en 4) niet geheel zijn, zooals bij het asiderosesyndroom worden beschreven,

dat de tong, ondanks langdurige klachten over pijnlijkheid, slechts bij 1 patiënte (geval 1) duidelijk glad is geworden.

Men kan dan ook zeker betwijfelen of de verschijnselen van de „chlorosis tarda sine anaemia” wel identiek zijn aan die van asiderose. Hetzelfde kan men opmerken voor de symptomen van de ziektebeelden, die Meyer parallel aan het Plummer-Vinson-syndroom heeft gesteld. Zijn de veranderingen van het mondslijmvlies bij de chlorosis tarda wel te vergelijken met die, welke men bij de pernicieuze anaemie of pellagra vindt? Temeer daar de eerstgenoemde alleen door ijzer en de andere door leversubstanties, respectievelijk nicotinezuur genezen. Berust de dysphagie van het ijzerarme organisme werkelijk op hetzelfde mechanisme als de slikstoornissen bij sclerodermie, spierdystrophie en M. Raynaud? Enz.

Samenvattend blijft het dus twijfelachtig, zoo niet onwaarschijnlijk, dat de ectodermale symptomen, die men bij een langdurig bestaande asiderose kan aantreffen, identiek zijn aan soortgelijke verschijnselen,

die bij andere deficiëntieziekten optreden. Naar onze meening zijn er voorloopig geen overtuigende argumenten aanwezig om het typische asiderose-syndroom *niet* als een rechtstreeks gevolg van het ijzergebrek te beschouwen. Tenslotte zijn er geen andere stoffen dan ijzer gevonden, die het kunnen genezen.

Theoretisch zou men zich kunnen voorstellen, dat de bedoelde verschijnselen bij de asiderose zoowel als bij de andere ziektebeelden via soortgelijke stoornissen in nerveuze of humerale regulaties kunnen ontstaan, doch in het eerste geval door een tekort aan ijzer en bij de overige zieken door andere factoren.

A. Anaemie door bloedverlies.

De acute verbloedingsanaemie.

Het gedrag van het serumijzergehalte na een acute haemorrhagie is vooral door Heilmeyer en Plötner² bestudeerd. Aan hun beschouwingen ontleenen wij het volgende.

Na een groot bloedverlies ontstaat in de volgende dagen door het toestroomende weefselvocht een verdunning van het bloed, waardoor het gehalte aan haemoglobine en roode cellen per mm³ daalt. Hierna volgt een snelle vorming van erythrocyten en een geleidelijk herstel van de normale hoeveelheid bloedkleurstof. Voor deze aanvulling van het bloedverlies moet het beenmerg het materiaal putten uit het organisme en doet dit, wat betreft het ijzer, uit de depôtorganen. Wanneer een patiënt door een maagbloeding 2 Liter bloed verliest, dus daardoor ruim 1 gram ijzer, dan zou het herstel, indien het ijzer uitsluitend uit de voeding kon worden betrokken, vele maanden in beslag nemen. (Uit het voedsel kan immers slechts ongeveer 5 mg per dag worden opgenomen, zie blz. 61) Doorgaans echter, ziet men spontaan een vrij snelle genezing van de anaemie en moet dus het ijzer uit lever en milt zijn vrijgemaakt. Dit mobiliseeren kan zich na een matige bloeding (500 cc) uiten in een tijdelijke vermeerdering van het serumijzergehalte.

Na een groote haemorrhagie heeft men steeds een sterk verlaagden serumijzerspiegel gevonden. Reeds bij de eerste nauwkeurige ijzerbepalingen in bloedserum, die door Fontès en Thivolle³⁵ werden verricht, bleek deze daling na een aderlating bij het paard op te treden. Men kan dit verschijnsel misschien voor een deel verklaren door de

verdunding van het bloed. De daling is echter naar verhouding veel sterker dan van het haemoglobine en bovendien is het geenszins zeker, dat het toestroomende weefselvocht ijzervrij is. Anderzijds zal de oorzaak ook niet in een verminderde bloedafbraak gelegen zijn, daar een normale urobilineuitscheiding blijft bestaan. Het is dan ook wel zeker, dat de vermindering van het circuleerende ijzer in het serum moet worden toegeschreven aan de groote activiteit van het beenmerg, waardoor veel meer ijzer aan het serum wordt onttrokken dan er uit de depôts en door bloedafbraak inkomt.

De lage concentratie van het serumijzer na een bloeding zal wellicht het overgaan van het ijzer uit de reserveorganen naar het bloed vergemakkelijken. Door van Dammé³⁶ kon worden aangetoond, dat tijdens de passage van het bloed door de milt het serumijzergehalte toeneemt. Hij vond dit 24 uur na een groot bloedverlies bij een hond door punctie van de miltader en -slagader.

Wanneer het haemoglobinegehalte per dag met 1 % (Sahli) toeneemt, wordt dagelijks omstreeks 25 mg ijzer voor den aanmaak verbruikt. Deze hoeveelheden worden, zooals reeds gezegd, uit de depôtorganen betrokken en langzamerhand weer door resorptie uit het voedsel aangevuld. Dikwijls kan men waarnemen, dat de serumijzerspiegel pas lang na het herstel van de anaemie normaal wordt, daar nog geruimen tijd ijzer voor de vulling van de depôts aan het bloed wordt onttrokken.

Wanneer de ijzerreserve door het physiologische ijzerverlies (menstruatie enz.) bij een gestoorde resorptie is verminderd, kan deze reeds bij een matig bloedverlies van b.v. 500 cc te kort schieten, zoodat zich een blijvende anaemie met een laag serumijzergehalte ontwikkelt.

De chronische verbloedingsanaemie.

Wanneer een bloeding zich meermalen herhaalt, zullen tenslotte de ijzerreserves uitgeput raken, vooral indien daarenboven nog de aanvulling beperkt is door een slechte resorptie. Bij proefdieren (Fontès en Thivolle³⁷, Hahn en Whipple³⁸) en ook bij den mensch (Brückmann en Zondek³⁹) heeft men na herhaald bloedverlies de ijzerarmoede der organen kunnen aantoonen. Het haemoglobinegehalte kan zich bij deze patiënten niet meer herstellen, waardoor een chronische anaemie ontstaat. Als uiting van het ijzergedrek is ook de hoeveelheid serumijzer sterk verminderd; men heeft waarden van 20 γ % en nog lager kunnen vaststellen (Moore e.m.⁷, Heilmeyer²).

Ook als zich tenslotte de bloedingen niet meer herhalen ziet men vaak, dat deze patiënten, bij wie zich eenmaal een ernstig ijzertekort heeft gevormd, niet weer in staat zijn dit door resorptie uit de voeding aan te vullen en zodoende jarenlang anaemisch kunnen blijven. Men heeft verschillende oorzaken hiervoor overwogen. Reeds de oude klinici wezen op de groote neiging tot slijmvliesbloedingen bij deze zieken, waardoor weer ijzer verloren gaat. Een tweede vicieuze cirkel ontstaat, doordat zich bij vele anaemische patiënten een achloorhydrie ontwikkelt. In het vorige hoofdstuk beschreven wij, hoe hierdoor de opneming van het voedingsijzer wordt belemmerd.

Heilmeyer en Plötner² meenen, dat door de ijzerarmoede in elke cel van het lichaam ook de functies van de ijzerhoudende fermenten (b.v. het ademhalingsferment van Warburg) schade lijden en verklaren aldus de slijmvliesbloedingen en de verminderde activiteit van het maagslijmvlies. De onderzoekingen van Apperly e.m.⁴⁰ echter wijzen op een verband, dat tusschen het CO₂-gehalte van het bloed en den zuurgraad van het maagsap bestaat. Het koolzuurgehalte van het bloed wordt o.a. beheerscht door de hoeveelheid bloedkleurstof en zoo zou door een vermindering van het aantal cellen beneden 3 millioen het CO₂-gehalte zooveel dalen, dat in het maagsap geen vrij zuur meer wordt uitgescheiden. Hoe het ontstaan van de genoemde verschijnselen ook moge zijn, zij zijn een gevolg van het bloedverlies en verergeren het ijzergebrek, dat daardoor is ontstaan.

Alleen door het toedienen van ijzerpreparaten kan bij deze patiënten de toestand ten goede keeren. Het ijzer wordt dan door het darmkanaal in zeer sterke mate opgenomen. Dit is gebleken uit balansproeven, die somtijds een resorptie van meer dan 100 mg per dag aantoonen (blz. 58), doch eveneens uit het zeer steile verloop van de ijzerbelastingscurven (blz. 71, 113). Een andere uiting van de groote ijzerbehoefte, die bij lijders aan een verbloedingsanaemie bestaat, ziet men na het intraveneus toedienen van ijzer. Het is dan n.l. reeds na 40 minuten grootendeels uit de circulatie verdwenen, terwijl bij normale proefpersonen nog na uren een sterk verhoogd serumijzergehalte kan worden gevonden. (Heilmeyer²).

In tabel 15 verzamelden wij onze gegevens van een reeks patiënten, lijdende aan een zich steeds herhalend bloedverlies. Zij vertoonen allen de kenmerken van een ijzergebrek, n.l. een sterk hypochrome anaemie en een lage concentratie van het serumijzer, dat bij patiënt 12 tot zelfs 10 γ % is gedaald. Zooals uit de gegevens blijkt, verloopt de vermindering van deze beide ijzerfracties van het bloed geenszins parallel. De serumijzerspiegel wordt dan ook niet alleen beheerscht

door de mate waarin de ijzervoorraad is verbruikt, doch eveneens door de van geval tot geval, en ook van dag tot dag, wisselende activiteit van bloedaanmaak en -afbraak.

Bij de eerste 4 patiënten is een overmatig bloedverlies uit het uterus-slijmvlies oorzaak van de asiderose. Zooals beschreven, ontwikkelt zich hierbij een circulus vitiosus: door de bloedingen ontstaat het ijzertekort, het ijzergebrek verergert de bloedingen. Patiënte 2 was reeds anaemisch sinds haar eerste bevalling (6 jaar geleden), die met een sterke vloeijing gepaard ging. Door haar zeer overvloedige menstruaties heeft zich de bloedarmoede niet kunnen herstellen, ondanks een vrijwel normale zuurgraad van het maagsap en een meermalen herhaalde behandeling met ferrum reductum. Er ontwikkelden zich bij haar de typische nagelafwijkingen.

Ook bij patiënte 4 ontstond een anaemie in aansluiting aan haar eersten partus en werd door menorrhagieën onderhouden. Aanvankelijk werden door een gynaecologische behandeling de bloedingen bedwongen en met behulp van ijzerpreparaten de anaemie vrijwel genezen. De laatste bevalling echter, weer gevolgd door vermeerderde menstruele bloedingen, heeft opnieuw een bloedarmoede doen ontstaan. Bij deze vrouw zal bovendien stellig de achylie van het maagsap de resorptie van het ijzer uit de voeding en de preparaten hebben belemmerd.

De derde patiënte vertoonde sinds eenige jaren, waarschijnlijk in verband met de menopauze, profuse uterusbloedingen, waardoor zij zeer anaemisch werd. Zij werd langdurig zonder succes met ijzerpreparaten behandeld. Een resorptiecurve echter toonde aan, dat ferrochloride, zelfs in combinatie gegeven met 250 cc normaal maagsap, niet door den darm werd opgenomen. Helaas zijn de maagzuurwaarden niet bekend. Misschien was de reactie van den maaginhoud alcalisch (zie blz. 71), misschien ook was de totaal inactieve toestand, waarin het beenmerg was gekomen, de oorzaak van de ontbrekende resorptie (zie blz. 72). Door de intraveneuze toediening van 20 mg ijzer als cacodylas ferricus per dag ontstond echter, na een reticulocytenstoot tot 60 $\frac{0}{100}$, in een maand een vermeerdering van het haemoglobinegehalte tot 35 %. Door de zich steeds herhalende uterusbloedingen ging weer een deel van dit effect verloren, waarna tot het verrichten van curettage werd besloten. Patiënte is hierbij, tijdens de narcose, overleden.

No.	Status gesl. leeft.	Diagnose enz.	Hb	Er	Maag- zuurw. vrij/ totaal	Serumijzergehalte						
						Nuch- ter	na belasting					
							met	2 u	3 u	4 u	5 u	6 u
12	7567 D ♂ 39	maagzweer, melaena	32	1,83		10	1 gr F red.		9		9	
		2 dagen later				16	1 gr F red. met 200 cc HCl N/10		193			
		2 dagen later				16	225 mgr FeCl ₂		208			
13	7780 D ♂ 32	2 weken gel. melaena	34	2,50	40/80	35	1 gr F red.		281		390	
		na 5 wk. ijzertherapie	80			90	..		313		455	
14	7635 D ♂ 61	maagcarc.; benz. r. ++	56	3,63		22						
15	7988 D ♂ 82	maagcarc.; benz. r. ++	45	3,09	0/40	32						
16	8400 C ♂ 69	sinds jaren pern. anaem. maagcarc.; benz. r. ++	75	3,58	0/25	43						
17	9334 C ♂ 41	cardiacarc., metastasen benz. r. ++	35	2,90		30						
18	9055 D ♂ 56	maagcarc.; benz. r. ++	35	3,83	0/60	40						
19	7210 D ♀ 40	13 bevall., maagcarc. benz. r. ++	62	3,64	5/60	17						
20	9653 D ♀ 53	sigmoidcarc.; benz. r. ++	50	3,52		82						
21	407 Kl. ♀ 55	coecumcarc., benz. r. ++	33	2,30		49						
		na 6 wk. ferrostabiel	53	3,03		42						
22	330 Kl. ♂ 58	Coecumcarc., benz. r. ++	45	3,82	28/48	35						

Reeds Trousseau wees in 1877 op de vaak gunstige werking van het ijzer bij chronische bloedingen, vooral bij de profuse menstruatie in de puberteit, hetgeen nog voor kort door Schiassi²³ werd bevestigd. Het verdient dan ook zeker aanbeveling om vaker het effect van een krachtige ijzertherapie te beproeven bij anaemische vrouwen, die aan overvloedige uterusbloedingen lijden en bij wie geen plaatselijke afwijkingen zijn te vinden. Wellicht is het hierbij aangewezen om het ijzer zoowel per os als parenteraal toe te dienen alvorens men tot gynaecologische ingrepen of zelfs röntgencastratie overgaat.

Ook de beide volgende patiënten, No. 5 en 6, lijdende aan een ernstige colitis, vertoonen een duidelijke anaemie door ijzertekort. Hiervan zullen, behalve het bloedverlies met de ontlasting, ook de ontstekingsfactoren de oorzaak zijn.

Zeer veelvuldig zijn steeds de gevallen, waarbij een maag- of duodenumzweer tot een verbloedingsanaemie heeft geleid (pat. 6—14). Ook hier werken doorgaans meerdere factoren tot het ontstaan van een asiderose samen. Niet alleen kan het bloedverlies zeer groot of zeer chronisch zijn, doch bovendien is het dieet, dat deze mensen, hetzij spontaan, hetzij volgens voorschrift gebruiken, bijna steeds zeer ijzerarm. Zij eten weinig vleesch of groenten, doch veel melk- en meelgerechten. De aanvulling uit het voedsel van het ijzertekort zal dus gering zijn. Het is niet bekend of de ontsteking van het duodenum, de plaats waar immers in hoofdzaak de resorptie geschiedt, nog daarenboven de opneming belemmert. Onze curven (tabel 15) maken dit onwaarschijnlijk. In ieder geval is het raadzaam om bij die „ulcuspatiënten”, waar zich een ijzergebrek heeft ontwikkeld, spoedig met het per os toedienen van ijzerpreparaten te beginnen. Temeer daar immers waarschijnlijk de asiderose de neiging tot bloeden verergert.

Bij de overige patiënten (14—22) is, behalve het bloedverlies, ook een maligne tumor van de maag of den darm de oorzaak van het ijzerdeficit. Zooals reeds werd genoemd, schijnen de maligne gezwellen een fixatie van ijzer in de weefsels (en in de tumor?) te veroorzaken, waardoor het beenmerg onvoldoende ijzer ontvangt voor een normale haemoglobineproductie. Bovendien heerschen bij deze patiënten ongunstige omstandigheden voor de resorptie van het voedselijzer. Niet alleen is de hoeveelheid voedsel, die zij gebruiken, klein, doch vooral zal daaruit bij den lijder aan een maagcarcinoom door het achylische maagsap zeer weinig ijzer kunnen worden vrijgemaakt. Ook bij deze patiënten kan men dikwijls door ijzertherapie nog een verbetering van het haemoglobinegehalte waarnemen.

De *resorptie* bij de verbloedingsanaemie bleek in onze gevallen sterk vermeerderd te zijn. Zooals wij in het vorige hoofdstuk beschreven, konden wij bij deze toestanden van ijzergebrek ook in lagere deelen van het darmkanaal een duidelijke opneming van het ijzer aantoonen (blz. 84).

Terwijl wij na het toedienen van 100 mg FeCl_2 (= 44 mg Fe) bij normale proefpersonen een gemiddelde stijging van den serumijzer-spiegel vonden van 74 γ %, vertoonden 4 patiënten met verbloedings-anaemie (No. 5, 8, 9 en 10) reeds 2 uur na hetzelfde ijzergebruik gemiddeld een vermeerdering van 127 γ %. De serumijzerconcentratie is daarna waarschijnlijk nog hooger gestegen, doch niet bepaald.

Na het toedienen van 1 gram ferr. red. (= 960 mg Fe) zagen wij bij de patiënten 6, 7 en 13 stijgingen van 3—400 γ %, die dus eveneens de normale reactie (< 100 γ %) verre overtreffen. Bovendien blijkt in deze gevallen het hoogste punt van de curve pas na 6 uur of nog later bereikt te worden, terwijl dit normaliter reeds na ongeveer 4 uur wordt gevonden.

Le d e r e r¹¹ zag sterke stijgingen van het serumijzer bij dergelijke patiënten na het toedienen van 225 mg ferrochloride (= 100 mg Fe): n.l. in 4 gevallen gemiddeld 353 γ % (normaal 89 γ %).

Wanneer we deze (weinige) gegevens vergelijken, dan blijkt de serumijzerstijging door het gebruik van 1 gr ferrum reductum bij deze patiënten overeen te komen met de vermeerdering na het toedienen van een 10 maal kleinere hoeveelheid ijzer in den vorm van een ferrozout. Hetzelfde verschijnsel werd ook bij normale proefpersonen waargenomen (blz. 67) en wordt veroorzaakt door de omstandigheid, dat het ijzer slechts in den vorm van ferro-ionen wordt geresorbeerd, die uit het ferr. red. eerst in de maag bereid moeten worden.

Bij patiënt 12 werd het ferrum reductum niet opgenomen, waarschijnlijk t.g.v. een achloorhydrie. Althans werd 2 dagen later door het toevoegen van zoutzuur aan het ijzerpreparaat reeds na 2 uur een sterke serumijzervermeerdering verkregen.

Bij meerdere van onze patiënten (5, 6, 11 en 13) bleek ook bij een daling van het aantal erythrocyten beneden 3 millioen het maagsap nog vrij zuur te bevatten. Dit in tegenstelling met de door Apperly⁴⁰ gestelde grens.

B. Chlorosis tarda cum achylia gastrica.

In 1909 wees Knud Faber⁴¹ op het frequent voorkomen van een

hypochrome anaemie bij lijders aan achylia gastrica. Later verscheen van de hand van N o l e n ⁴², die van chlorosis tarda cum achylia gastrica sprak, een fraaie verhandeling over deze ziekte. Hierin voert hij de anaemie, zoowel als de achylie, terug tot incretorische functiestoornissen en wordt de stofwisseling van het ijzer, ondanks het therapeutisch effect van dit metaal, nog buiten beschouwing gelaten. Daarna is zeer veel aandacht aan dit lijden geschonken en is er een groote reeks van publicaties over verschenen, waarvan wij er enkele op blz. 100 noemden. Vele auteurs hebben dezen vorm van bloedarmoede van een nieuwen naam voorzien, waarin zij tot uitdrukking wilden brengen wat hen in symptomatologisch of pathogenetisch opzicht het belangrijkste voorkwam. Hierdoor komt deze ziekte onder niet minder dan 30 namen in de literatuur voor.

Een uitgebreid overzicht werd door L u n d h o l m ²⁵ gegeven, naar aanleiding van zijn studie over ruim 300 gevallen van deze anaemie. Hij kon daarbij het bestaan van een *erfelijke praedispositie* aantoonen, die reeds door vele andere auteurs op grond van losse waarnemingen werd vermoed. L u n d h o l m concludeert uit zijn gegevens, dat de praedispositie voor het ontstaan van dit ziektebeeld dominant zou zijn. Uit dezelfde gegevens meent echter de G r o o t ⁴³ te mogen afleiden, dat dit kenmerk op een regressieve eigenschap berust en vindt daarin een punt van overeenkomst met een ziekte van het rund, de „gladde tong”, die in meerdere opzichten gelijkijkt op het hier beschreven ziektebeeld bij den mensch.

Een belangrijke uiting van de bedoelde praedispositie is zeker de *achylia gastrica*, die door de verschillende onderzoekers in 60 tot 100 % der gevallen is waargenomen. In het vorig hoofdstuk hebben wij uitvoerig besproken hoe hierdoor de resorptie van het voedsel-ijzer in sterke mate wordt belemmerd (blz. 60). Door het samenbrengen van voedingsmiddelen en maagsap is, zoowel in vitro als in een door pylorusstenose afgesloten maag, gebleken, dat het vrijmaken van de ijzerionen in een voor resorptie toegankelijken vorm zeer afhankelijk is van den zuurgraad van het maagsap en van het gehalte aan fermenten. De balansproeven bij achylische patiënten toonden dan ook een slechts geringe resorptie van het voedingsijzer aan. L e d e r e r ¹¹ vond, dat juist bij chlorosis tarda een diepgaande stoornis in de maagsecretie bestaat. Door dit sap worden zelfs na aanzuren vrijwel geen ferroionen uit het eidooier, waarmee hij zijn proeven deed, gevormd.

Niet alleen de resorptie van ijzer uit de voeding, doch ook van dat uit ijzerpreparaten wordt door achylie belemmerd (blz. 70). Met behulp

van ijzerbelastingcurven werd dit het eerst door Heilmeyer e.m.²⁴ aangetoond, die na het gebruik van 1 gram ferrum reductum bij deze patiënten geen of een geringe stijging van het serumijzerniveau zagen, in tegenstelling tot de duidelijke verhooging, die men bij normale proefpersonen kan waarnemen. Heilmeyer en Koch⁴⁴ concludeeren hieruit, dat de lijders aan chlorosis tarda het vermogen tot ijzeropneming verloren hebben. Dit is onjuist, gezien het therapeutisch effect van het per os toegediende ijzer en blijkens de fraaie resorptiecurven, die na het toedienen van ferrozouten worden verkregen (Waldenström⁹, Lederer¹¹). Het is alleen de *vorming* van de ferroionen, die gestoord is en niet het vermogen deze ionen op te nemen.

De groote beteekenis, die de inwerking van het maagsecrēt op de voeding heeft voor de ijzerstofwisseling, wordt bovendien duidelijk belicht door een waarneming, die men zoowel bij proefdieren als bij den mensch heeft kunnen doen. Na het wegnemen van een deel der maag ontstaat n.l. eveneens bloedarmoede door ijzergebrek, de agastrische anaemie, die wij in dit hoofdstuk nog zullen bespreken.

Door enkele auteurs wordt de achylia gastrica soms als een *gevolg* van de asiderose beschouwd. Bij de chlorosis tarda echter blijft het verschijnsel ook na herstel van het ijzergebrek bestaan en kan het dus als oorzaak van deze anaemie worden opgevat. Daar we het volledige ziektebeeld echter ook kunnen waarnemen zonder achylie en bovendien lang niet elke achylie tot een anaemie voert, zullen meestal ook nog andere factoren tot het ontstaan van de chlorosis tarda meewerken.

Het vrijwel uitsluitend voorkomen van de chlorosis tarda bij vrouwen in de geslachtsrijpe periode wijst er op, dat het voortdurende *ijzerverlies door menstruaties en graviditeiten* een belangrijke rol moet spelen. Bovendien kan men, indien de ziekte optreedt bij een man of bij een oudere vrouw, doorgaans een bloedverlies aantonen, b.v. uit een zweer of gezwel van het maag-darmkanaal. Lundholm vond dan ook in 79 % van zijn materiaal een ijzerverlies aanwezig en zag een recidief van de ziekte ook vrijwel uitsluitend bij deze patiënten. Toch blijven er gevallen over waarbij geen „lek” in de ijzerstofwisseling aantoonbaar is; of dan het bestaan van de achylie alléén als de oorzaak mag worden beschouwd, of dat nog andere factoren in het spel zijn (infecties, vitaminen, ijzerarme voeding), is niet bekend.

Zooals wij tevoren uiteenzetten (zie blz. 61), kan uit een normale voeding, die omstreeks 15 mg ijzer per dag bevat, door de normale maag ongeveer 5 mg ijzer voor resorptie worden vrijgemaakt. Het is niet waarschijnlijk, dat bij een *ijzerarme voeding* de hoeveelheid zoodanig

kan verminderen, dat alleen door deze factor een ijzergebrek in het volwassen organisme kan ontstaan. Zeker echter zal bij het bestaan van een achloorhydrie door de ijzerarme voeding eerder de grens bereikt worden waarbeneden de aanvulling van het physiologische ijzerverlies tekort schiet. Bovendien bestaat bij deze patiënten, zooals Thiele²⁷ aantoonde, een *versnelde passage* van de spijsbrij door het duodenum, de plaats waar de ijzeropneming bij uitstek geschiedt.

In de geslachtsrijpe periode kan de gezonde vrouw door een extra-resorptie van 1 à 2 mg ijzer per dag het ijzerverlies dekken (blz. 94). Wanneer zich bij haar een chlorosis tarda heeft ontwikkeld, is zij daartoe blijkbaar niet in staat geweest en wel door een samenwerking van de besproken factoren: achylie, snelle passage en eventueel een ijzerarme voeding. Vaak echter zijn er factoren aan te wijzen, die een extra belasting van de ijzerhuishouding hebben veroorzaakt (zie eigen waarnemingen).

Evenals bij de chronische verbloedingsanaemie uit zich het ijzergebrek van het lichaam ook hier in een geringe concentratie van het serumijzer, zooals door Heilmeyer², Moore e.m.⁴⁵, Waldenström⁹ en Lederer¹¹ werd beschreven.

Onze gegevens van 17 vrouwelijke patiënten, lijdende aan chlorosis tarda, hebben wij verzameld in tabel 16, waarin het voorkomen van de belangrijkste symptomen is aangegeven. De nagelafwijkingen, die bij 13 van deze patiënten werden gezien, bestonden soms in de typische vormverandering (lepeltesnagels), soms in het brokkelig en gegroefd zijn van de nagelsubstantie. In 11 gevallen namen wij rhagaden aan de mondhoeken waar. De tong vertoonde soms het bekende gladde aspect door het ontbreken van de papillen, soms een pijnlijke roodheid (glossitis), tezamen in 12 van de 17 patiënten. Duidelijke slikklachten werden ons in 11 gevallen door de patiënte aangegeven. Niet vaak, slechts 4 maal, vermeldt de anamnese het voorkomen van versterkte menstruaties.

Bij 14 patiënten werden de maagzuurwaarden bepaald door gefractioneerde heveling na het gebruik van een havermoutpap. Hiervan werden steeds de hoogste waarden vermeld. In 12 gevallen bleek geen vrij zoutzuur te worden afgescheiden, terwijl de overige 2 een sterke hypochloorhydrie vertoonden. Bij 11 van de patiënten met achloorhydrie werd ook na subcutane toediening van histamine het maagsap onderzocht. Door deze sterke prikkel ontstond slechts in 2 gevallen een zuurhoudend maagsecret. Bij alle patiënten waren ook de waarden

voor het totale zuurgehalte zeer laag, zoodat de zuurgraad van het maagsap steeds zeer gering moet zijn geweest.

In de anamnese van vele van onze patiënten kwam tot uitdrukking, dat de anaemische klachten (moeheid, duizeligheid, hartbezwaren, enz.) zijn opgetreden in aansluiting aan gebeurtenissen, waarvan wij weten, dat ze hooge eischen stellen aan de ijzerstofwisseling. Hoewel hierop bij het opnemen van de voorgeschiedenissen vaak niet speciaal is gelet, komt toch in de statussen van de gevallen 1, 4, 5, 6, 8 en 9 duidelijk naar voren, dat een doorgemaakte zwangerschap de klachten heeft doen ontstaan of verergeren. Soms ging de partus met een groot bloedverlies gepaard. Ook bij de patiënten 7, 15 en 17 zullen stellig de frequente bevallingen een slechten invloed op de ijzerstofwisseling hebben gehad. Elke graviditeit beteekent immers een verlies van ruim 500 mg ijzer voor de vrouw, een hoeveelheid, die zij door resorptie uit het voedsel moet trachten aan te vullen. In sommige gevallen (1, 6, 7 en 15) werkten bovendien nog de menorrhagieën het ontstaan van een ijzertekort in de hand.

Zooals beschreven, voeren ook koortsende ziekten tot een vermindering van het circuleerend ijzer en tot bloedarmoede door een (relatief) ijzergebrek. De chronische koortsverwekkende aandoeningen van de luchtwegen, galblaas en gewrichten, waaraan de patiënten 2, 10 en 12 leden, zullen zeker tot het ontstaan van de chlorosis tarda hebben kunnen bijdragen. In geval 14 schijnt een doorgemaakte ernstige griep van beteekenis te zijn geweest. Alleen in de ziektegeschiedenissen van 3 en 11 hebben wij een duidelijken begunstigenden factor voor het ontstaan van de asiderose niet kunnen vaststellen.

Resorptieproeven. Bij de eerste 6 patiënten bleek ons door het toedienen van 1 gr ferrum reductum geen duidelijke verhooging van den serumijzerspiegel op te treden. In al deze gevallen was de patiënte niet, of gedurende geruimen tijd niet met ijzerpreparaten behandeld geworden. Wanneer deze behandeling werd ingezet en eenige dagen (10—24) later dezelfde belastingproef werd herhaald, bleek daarentegen een matige, doch duidelijke stijging van de serumijzercurve te ontstaan (geval 1, 2 en 3). In dit stadium was de haemopoëse geactiveerd, kenbaar aan de vermeerdering van het aantal reticulocyten. In het vorig hoofdstuk hebben wij reeds naar aanleiding van deze gegevens (tabel 11) verondersteld dat het resorptievermogen van den anaemischen patiënt vermeerderd tegelijk met de activiteit van de bloed-bereidende organen. Zoo is ook bij patiënt 4 de serumijzerstijging in 2 uur door 75 mg ferrochloride tijdens den reticulocytenstoot groeter dan door 225 mg voor de behandeling.

Tabel 16. Gegevens van patienten met chlorosis tarda.

Verklaring: menstruatie: n = normaal, o = afwezig, + = versterkt.

Hb: haemoglobinegehalte Sahli (90 = normaal).

Er.: aantal erythrocyten in millioenen.

serumijzer: γ ‰, alleen nuchter bepaald indien belastingscurve volgde.

No.	Status Leeftijd	Anamnese enz.	Nagelafwijkingen	Perleche	Tongversch.	Slikklachten	Menstruatie
1	7249 D 37	sinds jaren anaemische klachten, vnl. na laatste graviditeit na 24 dagen ijzerbeh.	+	-	+	-	+
2	4442 A 62	sinds jaren bronchiectasen met ontsteking, periodiek anaem. klachten na 10 dagen ijzerbeh. retic. 25 ‰ na 28 dagen ijzerbeh. retic. 39 ‰	+	-	+	-	o
3	7504 D 40	sinds 12 jaar anaem. klachten, periodiek slikbezwaren na 10 dagen ijzerbeh. na 24 dagen ijzerbeh.	-	+	-	+	n
4	7376 D 44	sinds 7 jaar anaem. klachten, verergerend bij elken partus na 11 dagen ijzerbeh. retic. 38 ‰	+	+	+	+	n
5	v. C-L 31	sinds maanden slikklachten; 2 kinderen	+	+	-	+	n

Hb.	Er.	Maagzuurw. vrij/totaal		Serumijzergehalte						
		voor hist. inj.	na hist. inj.	Nuchter	na belasting					
					met	2 u	3 u	4 u	5 u	6 u
61	4,43	0/4	0/12	83	1 gr F. red.	84		84		86
				50	225 mg FeCl ₂		179			
				56	1 gr F. red.	72		—		86
55	4,24	0/8	0/12	36	1 gr F. red.	37		44		36
				45	„	63		75		96
				78	75 mg FeCl ₂	126				
43	4,20	0/4	0/8	24	1 gr F. red.	22		22		
				47	„	59		66		66
				30	75 mg FeCl ₂	129				
28	2,80	0/18	0/14	31	1 gr F. red.	36		36		35
				50	225 mg FeCl ₂	139				
				40	75 mg FeCl ₂	221				
60	4,90	0/8	0/12	68	1 gr F. red.	62		70		58

No.	Status Leeftijd	Anamnese enz.	Nagelafwijkingen	Perleche	Tongversch.	Slikklachten	Menstruatie
6	9912 D 34	sinds 7 jaren, na een partus, anaem. klachten	+	-	-	+	+
7	8658 D 44	sinds jaren wisselende anaem. klachten, 8 kinderen	+	-	+	-	+
8	9705 D 31	sinds 1e partus, 10 jaar, anaem. klachten 4 kinderen na 10 weken beh. met FeCl ₂	+	-	+	-	n
9	8551 D 43	sinds partus, 10 jaar geleden anaem. klachten; thans cardiacarc.	+	+	+	+	n
10	D—St. 50	sinds jaren buikkklachten met vaak koorts, wsch. cholecystitis	-	-	-	+	n
11	9760 D 38	sedert 14 jaar anaem. klachten	-	+	-	+	n
12	9814 D 52	sinds 4 jaar rheuma en anaemie	-	+	+	+	n
13	9590 D 37	sinds 15 jaar periodiek anaem. klachten en slikbezwaren	+	+	+	+	n
14	M. v. E. 24	anaem. klachten sinds een griep, 1 jaar geleden	+	+	+	-	n
15	Zw—St. 54	sinds jaren anaem. klachten, 10 misk., 6 kinderen	+	+	+	+	+
16	H—Bol 47	sinds 5 jaar anaem. klachten	+	+	+	+	±
17	K—de V 46	sinds lang anaem. klachten, menorrh., 3 mnd geleden röntgencastr., 6 kind.	+	+	+	-	o

Hb.	Er.	Maagzuurw. vrij/totaal		Serumijzergehalte						
		voor hist. inj.	na hist. inj.	Nuchter	na belasting					
					met	2 u	3 u	4 u	5 u	6 u
40	3,26	0/4	40/55	66	1 gr F. red.	73		72		
				70	225 mg FeCl ₂	95		79		
35	3,10	0/15	5/20	68	150 mg FeCl ₂	148		56		
40	3,52	4/16		19						
65				65	150 mg FeCl ₂	102		99		
65	4,97			15	100 mg FeCl ₂	94		100		
50	?	0/10	0/10	39	225 mg FeCl ₂	62		?		
54	4,00			58	225 mg FeCl ₂	116		89		
35	3,16	12/22		35						
				59	225 mg FeCl ₂	125		155		70
60	4,10	0/25		22						
40	3,50	0/10	0/14	50						
45	3,50			51						
55	4,60	0/8	0/10	66						
60	4,26	0/10	0/10	32						

Het ferrochloride gaf in alle gevallen waarin wij het hebben beproefd, een duidelijke verhooging van het serumijzer (1 tot en met 12). Dit ten bewijze, dat de patiënten met chlorosis tarda het ijzer wèl kunnen opnemen, doch de vorming van de ferro-ionen uit het metallische ijzer gebrekkig is. Gemeten naar de waarnemingen, die bij normale proefpersonen zijn gedaan (zie vorig hoofdstuk), was de serumijzerstijging bij deze patiënten soms normaal (gevallen 2, 7, 9 en 11), soms hooger dan normaal (1, 3, 4 en 12) en soms minder dan normaal (6, 8 en 10). Dezelfde wisselende uitkomsten vond Waldenström⁹ met een ander ferrozout: het ferrolactaat.

Zooals uit tabel 16 blijkt, geeft zelfs 75 mg ferro-chloride (= 30 mg ijzer) een duidelijke verhooging van de serumijzerconcentratie (gev. 2, 3 en 4), terwijl 960 mg ijzer als ferrum reductum dit niet doet. Het zal dan ook in vele gevallen noodig blijken te zijn als therapeutisch preparaat een ferrozout te gebruiken in plaats van die ijzerverbindingen, waaruit in de maag de ferro-ionen nog gevormd moeten worden.

Therapie. Door de algemeene bekendheid van het ziektebeeld van de chlorosis tarda en het therapeutisch effect van het ijzer worden doorgaans deze patiënten door den huisarts behandeld met een ijzerpreparaat en wel tegenwoordig veelal met het ferrum reductum. In vele gevallen wordt hierop uitstekend gereageerd. Er zijn echter meerdere patiënten bij wie geen herstel van de anaemie optreedt door deze behandeling. Misschien zijn dit de gevallen, waarin de zuurgraad van het maagsap zeer laag is of de activiteit van het beenmerg zoo beperkt, dat een flinke serumijzerstijging na het therapeuticum noodig is om de haemopoëse in gang te zetten. In ieder geval zijn dit juist de patiënten, die voor deze ziekte in de kliniek worden opgenomen en vertoont waarschijnlijk daardoor ons materiaal een zoo groot aantal malen een histamine-refractaire achylie en een zoo groot aantal vrouwen, die thuis tevergeefs met ferrum reductum zijn behandeld. Wij hebben deze laatst bedoelde patiënten in tabel 17 verzameld en daarin de haemoglobinestijging in zeker tijdsverloop door de toediening van een ferrozout aangegeven. Wij zagen n.l. na het gebruik van 3 maal daags 75 mg ferrochloride in al deze gevallen wèl een genezing van de bloedarmoede en de overige verschijnselen. Na ongeveer 5 tot 10 dagen volgde een vermeerdering van het aantal reticulocyten en een stijging van het haemoglobinegehalte van omstreeks $\frac{1}{2}$ —1 streepje (Sahli) per dag. De belastingscurve vertoonde bij deze vrouwen na het toedienen van ferrochloride een stijging, die normaal of sterker dan normaal uitviel. De patiënten 3 en 4 kregen tijdens de behandeling bovendien bijna

dagelijks 5 mg ijzercacodylaat ingespoten, waardoor echter de haemoglobineproductie niet duidelijk sneller ging.

Tabel 17. De haemoglobinstijging door behandeling met 3 maal daags 75 mg FeCl_2 . Tevoren zonder succes met ferr. red. behandeld (behalve 12 en 14).

Patiënte	Behandeling in dagen	Haem. stijging norm. = 90
1	30	20
2	28	23
3	42	40
4	35	37
7	14	16
11	18	16
12	60	30
14	80	30
17	42	20

In sommige gevallen moesten wij met de toediening lang voortgaan alvorens een duidelijk resultaat werd verkregen. Patiënte 14 was hiervan een voorbeeld. Ook in geval 16 werd eerst na 3 maanden een vermeerdering van het bloedkleurstofgehalte van $\frac{25}{90}$ bereikt, waar aan het ferrozout bovendien nog zoutzuur en ascorbinezuur werd toegevoegd.

In geval 8 waren 10 weken noodig voor een stijging van $\frac{25}{90}$; wellicht was de vlakke resorptiecurve hiervoor reeds een aanwijzing (tabel 16).

Patiënte 6 reageerde in het geheel niet op de behandeling per os, hetgeen door de uitblijvende serumijzerstijging na belasting kan worden verklaard. Daarna werd bovendien parenteraal ijzer toegediend. De behandeling is echter door omstandigheden niet regelmatig, doch onderbroken doorgevoerd. Eerst na een half jaar was het haemoglobinegehalte tot $\frac{65}{90}$ (dus met $\frac{25}{90}$) gestegen.

Van de overige gevallen (5, 9, 10, 13 en 15) hebben wij het effect van de therapie niet kunnen vervolgen, daar de patiënte niet langer kon worden geobserveerd.

C. Agastrische anaemie.

In het vorig hoofdstuk beschreven wij uitvoerig de groote beteekenis, die de zuren en fermenten van het maagsap hebben voor het ioniseeren van het ijzer uit de voeding en uit die preparaten, die het ijzer niet in

den vorm van ferro-ionen bevatten. Daar dit metaal immers uitsluitend als 2-waardige ionen door den darmwand kan worden opgenomen, is de vorming daarvan een vereischte voor een goede resorptie. Wij zagen dan ook, dat bij het bestaan van een achylie de aanvulling van een ijzer-verlies in het organisme in gebreke bleef en daardoor juist bij de vrouw in de geslachtsrijpe periode een zoo groote kans bestaat op het ontstaan van een asiderose. Het spreekt vanzelf, dat ook na het operatief verwijderen van een groot deel van de maag, hetgeen doorgaans een achylia gastrica tengevolge heeft, de omstandigheden gunstig zijn voor de ontwikkeling van een ijzertekort met anaemie.

Wellicht het grootste onderzoek hierover is dat van *Dedichen*⁴⁶. Van 107 patiënten waren er nog slechts 4, die na de operatie vrij zuur in het maagsap afscheidde. *Dedichen* vervolgde het bloedbeeld van 164 patiënten en vond in de helft van de gevallen eenigen tijd na de maagresectie een duidelijke hypochrome anaemie. Ook hier waren weer de vrouwelijke patiënten sterk in de meerderheid; van de vrouwen beneden 40 jaar vertoonde er slechts 1 géén bloedarmoede. Het ijzer-verlies door menstruaties en graviditeit blijkt dus ook in dit materiaal weer een voorname oorzaak te zijn van de asiderose.

Ook experimenteel heeft men de belangrijke rol, die de maag voor de ijzerstofwisseling speelt, kunnen vaststellen. Zoowel bij honden (*Fontès, Kunlin en Thivolle*⁴⁷, *Kellog, Mettier en Purviance*⁴⁸, enz.) als bij ratten (*Bussabarger en Jung*⁴⁹) en varkens (*Bence*⁵⁰) heeft men na gastrectomie een anaemie zien ontstaan en werd de slechte resorptie van het ijzer aangetoond.

*Bence*⁵⁰ nam waar, dat de hypochrome anaemie bij de varkens in het verloop van 1 à 2 jaar overging in een hyperchrome. Ook bij den mensch kan zich deze vorm van bloedarmoede ontwikkelen, hoewel minder frequent en veel minder snel dan de anaemie door ijzergrek. De patiënt vertoont dan het beeld van de pernicieuze anaemie, hetgeen het eerst door *Hartman*⁵¹ werd beschreven. De reactie op de levertherapie en ook het gedrag van het serumijzergehalte was daarbij in het geval van *Lederer*¹¹ geheel gelijk als bij de „spontane” pernicieuze anaemie. Wellicht moet men zich dus voorstellen, dat door het wegnemen van een deel van de maag de afscheiding van de z.g. „intrinsic factor” vermindert, waardoor zich op den duur een tekort aan het leverprincipe doet gelden en het beeld van de pernicieuze anaemie ontstaat.

Op geheel analoge wijze ontwikkelt zich dus door een gebrek aan zuur en fermenten de asiderose, die zich geheel onder het beeld van de chlorosis tarda kan voordoen.

Wij waren in de gelegenheid bij 3 patiënten, bij wie zich na een maag-resectie een hypochrome anaemie had ontwikkeld, de ijzerstofwisseling te bestudeeren.

Patiënt 1, 9319D, man, 50 jaar oud. Bij dezen man werd in December 1940 een resectie uitgevoerd wegens jarenlang bestaande maagklachten. In Mei '41 had hij een melaena, waarvan hij zich niet herstelde. Wij zagen patiënt in Juli '41, dus 7 maanden na de operatie. Hij had anaemische klachten. De ontlasting bevatte geen bloed.

Het maagsap vertoonde een histaminerefractaire achylie.

Het bloed bevatte 37 % (Sahli) haemoglobine en 3.340.000 erythrocyten.

Het serumijzergehalte was nuchter laag: 66 γ %. Na het gebruik van 150 mg ferrochloride steeg het in 2 uur tot slechts 120 γ % en was na 4 uur reeds gedaald tot 75 γ %.

Reactie op de therapie. Met het oog op de vlakke resorptiecurve werd patiënt behandeld met niet alleen 3 maal daags 75 mg FeCl₂ per os, doch eveneens met bijna dagelijks 5 mg ijzergluconaat intramusculair. In 45 dagen steeg het haemoglobinegehalte met 18%. Daarna werd alleen het ijzer per os toegediend en vermeerde het haemoglobine in 40 dagen met nog 15%. De stijging bedroeg dus minder dan $\frac{1}{2}$ % per dag en was dus langzaam.

Patiënte 2, 7656D, vrouw, 29 jaar oud. Wegens jarenlang bestaande maagklachten werd 3 jaar geleden, na een haematemesis, de resectie verricht. Patiënte is sindsdien moe en slap gebleven. De ontlasting bevat geen bloed. De menstruatie is niet overvloedig. Het gebit moest 1 jaar geleden door een prothese worden vervangen. Herhaaldelijk en ook thans, ontstonden perlèches. De tong is vrij glad.

Het maagsap bevat geen vrij zuur na haveremoutpap; hoogste waarde 0/12.

Bloedbeeld: haemoglobinegeh. 40/90 (Sahli), aantal roode cellen 3.010.000.

Het serumijzergehalte was nuchter laag: 14—30 γ %.

Na het toedienen van 1 gr ferrum reductum trad geen stijging op: nuchter 30, na 3 uur 31 en na 6 uur 29 γ %. Werd hieraan bovendien 200 cc 1/10 N zoutzuur toegevoegd, dan waren deze waarden als volgt: nuchter 28, na 3 uur 40 en na 6 uur 32 γ % en vertoonden dus misschien een kleine stijging.

Met 225 mg ferrochloride werd echter een duidelijke verhooging van het serumijzerniveau verkregen, waarvan het hoogtepunt opvallend vroeg, reeds na 1 uur optrad. Wij vonden: nuchter 17, na 1 uur 113 en na 3 uur 37 γ %. Toevoeging van zoutzuur had hierop geen invloed.

Reactie op de therapie. Na het gebruik van 3 maal daags 75 mg FeCl₂ ontstond een vermeerdering van de reticulocyten tot 34 $\frac{0}{100}$, dus een duidelijke prikkeling van het beenmerg. Toch moest ruim 6 maanden met de genoemde therapie worden voortgegaan om het bloedkleurstofgehalte op 80/90 te brengen.

Patiënte 3, 8675C, vrouw, 60 jaar oud. Bijna 4 jaar geleden werd een maag-resectie verricht wegens het bestaan van een bloedend, stenoseerend ulcus. Daarna heeft zij zich geruimen tijd redelijk goed gevoeld. Het laatste half jaar ontstonden echter anaemische klachten. De ontlasting bevat geen occult bloed.

Het maagsap vertoont een achylie; hoogste waarde van de test 0/22.

Bloedbeeld: haemoglobinegeh. 48/90, aantal erythrocyten 3.890.000.

Het serumijzergehalte was nuchter laag: 44 γ %. Door het gebruik van 1 gr. ferrum reductum steeg het niet (na 2 uur 39, na 4 uur 44 en na 6 uur 47 γ %). Het effect van de toediening van 225 mg FeCl₂ werd nagegaan toen het beenmerg al door de therapie was geactiveerd. De serumijzerspiegel steeg in 2 uur van 56 tot 121 γ %. Ondanks de activiteit van het beenmerg (reticulocyten tot 60 ‰) ontstond dus een stijging, die subnormaal genoemd moet worden.

Reactie op de therapie. Ook deze patiënte werd met 3 maal daags 75 mg FeCl₂ behandeld. In 25 dagen vermeerderde de bloedkleurstof met slechts 6%. Toen werd bovendien bijna dagelijks 10 mg ijzercacodylaat intraveneus ingespoten, waarbij in 30 dagen een stijging van 13% volgde. Ook hier geschiedde dus het herstel van het haemoglobinegehalte zeer langzaam en wel met ongeveer 1/3% per dag.

Deze patiënten vertoonen een anaemie met de kenmerken van een bestaand ijzertekort. Het ontstaan van deze asiderose is alleszins te begrijpen. Door het wegnemen van een groot deel van de maag worden de zuurgraad en de hoeveelheid van het maagsap belangrijk verminderd, waardoor uit de voeding het ijzer niet wordt vrijgemaakt. De resorptiecurven met ferrum reductum, waaruit immers ook de ferro-ionen moeten worden gevormd, geven hiervan een duidelijk beeld. Na het gebruik van 1 gr stijgt de serumijzerspiegel n.l. niet (geval 2 en 3).

Toch hebben deze patiënten het vermogen tot opneming van het ijzer niet verloren, hetgeen blijkt uit de duidelijke stijging van het serumijzer na toediening van een ferrozout. Deze resorptie moet plaats vinden in het eerste deel van de aangehechte dunne darmlis, waar de reactie van den inhoud nog niet alcalisch is. Wat lager worden de ferro-ionen omgezet in het ferri-hydroxyde, hetgeen niet kan worden opgenomen. De passage van het voedsel door de maagrest en het begin van den dunnen darm is snel, zooals bij het röntgenonderzoek steeds is te zien. De gelegenheid tot resorptie zal dus kortdurend zijn. Bij het maken van de belastingcurven met ferrochloride kwam dit bij onze patiënten tot uitdrukking. In geval 2 vonden wij het hoogtepunt der curve reeds na 1 uur, terwijl na 3 en 4 uur het uitgangsniveau weer bijna was teruggekeerd (geval 1 en 2). Bij de patiënten 1 en 3 werd helaas niet na 1 uur het serumijzer bepaald, dat misschien hooger was dan na 2 uur.

De matige en kortdurende stijging van het serumijzer wijst op een beperkte opneming van het toegediende ijzer. Hierdoor kan men de vaak zoo geringe reactie op de ijzertherapie van deze patiënten verklaren. Ook in onze gevallen was de stijging van het haemoglobinegehalte na het dagelijksch gebruik van een ferrozout slechts gering (1/4—1/2% per dag). Er zijn daarom vaak vele maanden noodig voor een volledig herstel van de anaemie.

Of het bovendien parenteraal toegediende ijzer bij de patiënten 1 en

3 een rol van beteekenis heeft gespeeld voor de vorming van de bloedkleurstof blijkt niet duidelijk uit het verloop.

Therapie en resorptie bij de ferriprive anaemieën.

Het therapeutisch effect van het ijzer berust zoowel op de substitueerende werking als op een prikkelenden invloed op het beenmerg. Voor het slagen van de therapie is het natuurlijk een eerste vereischte, dat het ijzer in het organisme doordringt. De problemen van de ijzerbehandeling kunnen dan ook in hoofdzaak worden teruggevoerd tot de vraagstukken, die wij in het hoofdstuk over de resorptie hebben beschreven. Daarbij bleek voornamelijk, dat het ijzer uitsluitend in den vorm van ferro-ionen kan worden opgenomen en daardoor alleen van een zuur milieu uit. Hieruit volgt, dat men van de ferrozouten de krachtigste therapeutische werking (grootste retentie en utilisatie) kan verwachten, hetgeen klinisch is bevestigd. Uit alle andere preparaten moeten immers evenals uit de voeding, de ferro-ionen in de maag gevormd worden, hetgeen afhankelijk is van den zuurgraad van het maagsap en een overmaat van het preparaat vereischt. Bovendien is het bekend, dat de resorptie belangrijk wordt versterkt, indien in het organisme een ijzerbehoefte bestaat. Het mechanisme van deze regeling is onverklaard, doch verloopt naar onze meening parallel aan de activiteit van het beenmerg.

Bezien wij thans de resultaten van onze belastingsproeven in vergelijking met het therapeutisch effect van de behandeling, dan blijkt het volgende.

De resorptiecurven bij 7 patiënten met een verbloedingsanaemie en zuurhoudend maagsap toonden zoowel na ferrum reductum als na ferrochloride een stijging, die hooger en langduriger was dan normaal. De therapeutische werking van beide preparaten was zeer goed, d.w.z. het haemoglobinegehalte steeg met omstreeks 1 % (minstens $\frac{1}{2}$ %) per dag.

Bij 6 patiënten met chlorosis tarda en achylie, die zonder succes met ferrum reductum werden behandeld, gaf 1 gr van dit metaal geen vermeerdering van het serumijzergehalte. Toen echter de bloedvorming door ferrochloride op gang was gebracht, trad met het ferrum reductum wél een stijging op (no. 1, 2 en 3, tabel 16). Parallel met de activiteit van het beenmerg was dus de resorptie toegenomen, hetgeen ook bij patiënte 4 (tabel 16) met ferrochloride tot uitdrukking kwam.

Het ferrochloride daarentegen, gaf bij 8 patiënten met chlorosis tarda

een sterke stijging van het serumijzer, die in 4 gevallen hooger dan normaal is te noemen. Voorzover wij in de gelegenheid waren het therapeutisch effect van het ferrozout bij deze patiënten te vervolgen, was dit goed.

Bij een patiënte met chlorosis tarda (no. 8, tabel 16) was de serumijzerreactie op het ferrochloride subnormaal en bij de 3 patiënten met agastrische anaemie bovendien kortdurend; deze gevallen vertoonden onder de behandeling met ferrochloride een langzame vermeerdering van het haemoglobinegehalte (minder dan $\frac{1}{2}$ % daags).

In 2 gevallen (No. 3, tabel 15, No. 6 tabel 16) werd de serumijzerpiegel na het gebruik van ferrochloride niet, of nauwelijks hooger. Wat hier de oorzaak van deze totale blokkade voor het ijzer vormde, is niet bekend. Deze patiënten reageerden in het geheel niet op het langdurig toedienen van het ferrozout, zoodat wij gedwongen waren het ijzer parenteraal te appliceeren, waarop inderdaad verbetering volgde.

Zoo blijkt er dus in onze gevallen een duidelijk verband te bestaan tusschen het verloop van de belastingcurve en het effect van de therapie. Alleen wanneer n.l. na het toedienen van een ijzerpreparaat een sterke serumijzerstijging optrad, volgde door de behandeling met dat preparaat een vlot herstel van de hoeveelheid bloedkleurstof. Indien het maagsap van den patiënt vrij zuur bevatte, werkte zoowel een ferrozout als het ferrum reductum, hoewel in overmaat, goed. Bij de chronische anaemieën met achylie echter is de activiteit van het beenmerg en daarmee de neiging tot resorptie, vaak gering en zoo zagen wij meerdere gevallen, waarbij uit 1 gr ferrum reductum (en hiermede zijn de andere preparaten, waaruit de ferro-ionen gevormd moeten worden, gelijk te schakelen) niet voldoende ijzerionen werden vrijgemaakt en opgenomen om een stijging van de serumijzercurve en een herstel van de bloedarmoede te doen ontstaan. Doorgaans werd dit dan met ferrochloride wél bereikt, zoodat bij het bestaan van een achylie het gebruik van een ferrozout de voorkeur verdient. In enkele gevallen was de serumijzerreactie ook na het ferrochloride matig, n.l. minder hoog dan bij een normaal proefpersoon; hierbij verliep het herstel van de anaemie langzaam. Bij 2 patiënten had de behandeling in het geheel geen succes en bleef de belastingcurve na ferrochloride dan ook totaal vlak.

De waarnemingen, die in dit hoofdstuk werden beschreven, hebben ons overtuigd van het nut om bij de ijzertherapie van een ferrozout gebruik te maken, waardoor men het darmkanaal niet met een groote

overmaat van ijzer behoeft te belasten en ook bij het bestaan van een *achylia gastrica*, bijna in ieder geval een aanzienlijke hoeveelheid ijzer in het organisme doet binnendringen.

Wij behandelden de beschreven patiënten steeds met ferrochloride in een doseering van 3 maal daags 75 mg met goed resultaat. In enkele gevallen echter, waar de stijging van de belastingscurve na het gebruik van 225 mg ferrochloride duidelijk minder dan normaal (90 γ %) uitviel en/of zeer kortdurend was, vermeerde het haemoglobinegehalte van den patiënt slechts langzaam. In deze gevallen zouden wij voortaan de therapeutische doseering willen verdubbelen. Slechts zelden vertoonde de genoemde resorptiecurve in het geheel geen stijging en had de ijzertoeiening per os geen resultaat. Dan zal men tot parenterale ijzertherapie moeten overgaan.

Wij gebruikten het ferrochloride volgens onderstaand recept bereid. Om het oxydeeren te voorkomen wordt dit zout opgelost in een zure, suikerhoudende vloeistof en in het licht staande bewaard.

R/ chloreti ferrosi	1,5
acid. citric.	1
sirup. simplic.	250
aquae ad	300
S. 3 maal daags een lepel	
na den maaltijd.	

Het ideale ijzerpreparaat moet nog worden gevonden. Ook deze wijze van toedienen is niet geheel aangenaam van smaak, veroorzaakt soms zwart worden der tanden en een enkele maal klachten van maag of darm. Het is echter onze ervaring, dat het vrijwel steeds zonder veel bezwaren langdurig kan worden ingenomen en men slechts zelden door braken of diarrhoea genoodzaakt is de toediening te staken. In deze gevallen en ook als het gebruik van de suikeroplossing gecontraïndiceerd is, kan men het ferrochloride voorschrijven in een door vetten gestabiliseerde en in dragées verwerkten vorm, n.l. als Ferrostabiel van Schering. Deze dragées bevatten 50 mg FeCl_2 per stuk. Ook in de (versch bereidel) pillen volgens Blaud bevindt zich 50 mg van een 2-waardig ijzerzout en wel het ferrocaraaat. Daar de omstandigheden voor de resorptie van het ijzer in dezen vasten vorm minder gunstig zijn, zal men de doseering ervan hooger moeten kiezen, b.v. 3 of 4 maal daags 100 mg.

De parenterale ijzertherapie.

Deze therapie wordt reeds vele jaren in de literatuur genoemd, doch slechts op bescheiden schaal toegepast (overzicht bij Lederer¹¹). Van verschillende zijden is het nut ervan betwijfeld geworden en het gebruik verworpen op grond van de onaangename complicaties, die bij een gedurende vele weken lang door te voeren behandeling zeker van gewicht zijn. Onlangs echter hebben vooral Hoet en Lederer^{53 11} weer voor de ijzertherapie per injectionem een lans gebroken.

Door de intraveneuze, subcutane of intramusculaire toediening van het ijzer ontstaat een zeer sterke stijging van het serumijzer, waardoor de bloedbereidende organen tot groote actie worden aangezet en vrijwel al het ingespoten ijzer tot haemoglobine opbouwen, onverschillig in welke verbinding het metaal wordt aangewend. Vaak zelfs is het nuttig effect grooter dan 100 %, blijkbaar doordat dan uit het organisme ijzer wordt gemobiliseerd, dat bij een geringe activiteit van het beenmerg onbereikbaar blijft, hetgeen Heilmeyer² van „Reizeisen” deed spreken.

Zoo konden de genoemde Belgische auteurs bij enkele patiënten aantonen, dat door een dagelijksche intraveneuze injectie van 10 mg ijzer de vorming van de bloedkleurstof duidelijk versneld wordt. Zij beschreven eveneens een patiënte, bij wie het haemoglobinegehalte alleen verbeterde en in stand bleef indien de therapie per os gesteund werd door eenzelfde injectie 2 maal per week.

Hiermede in overeenstemming zijn onze bevindingen bij een tweetal patiënten, die wij reeds beschreven en waarvan de eerste (tabel 15, No. 3) aan een ernstige verbloedingsanaemie leed door menorrhagieën (haemoglobinegehalte 25/90). Zij resorbeerde het ferrochloride niet, blijkens de geheel vlakke belastingscurve en het uitblijven van een reactie op de behandeling met dit preparaat. Toen echter bovendien dagelijks 20 mg ijzer (in den vorm van ijzercacodylaat) werd ingespoten, ontstond een reticulocytenstoot tot 60 % en vermeerderde het haemoglobinegehalte in 25 dagen met 10 %, ondanks voortdurend bloedverlies uit den uterus. Wegens het optreden van koorts na de injecties werden deze gestaakt en is later tot curettage besloten. Bij de narcose stierf patiënte.

De tweede patiënte (tabel 16, No. 6) had een anaemie, die zich ontwikkelde sinds haar graviditeiten, gevolgd door versterkte menses, onder het beeld van een chlorosis tarda. Het haemoglobinegehalte bedroeg 40/90 en steeg in 3 maanden niet door een behandeling met ferrochloride, hetgeen overeenstemde met de zeer vlakke resorptiecurve

na belasting daarmee. Toen werd gedurende 2 maanden bovendien 20 mg ijzergluconaat intramusculair toegediend, 2 of 3 maal per week. Daarna werd alleen de therapie per os voortgezet en zagen wij haar na 3 maanden terug, in welken tijd het haemoglobinegehalte was gestegen tot 65 %. Merkwaardigerwijze vertoonde zij thans een goede resorptie van het ferrochloride (nuchter 46 γ %, na 2 uur 241 γ %).

In deze gevallen, waar het chloretum ferrosi blijkens de resorptiecurve niet wordt opgenomen, is de parenterale ijzermethode zeker aangewezen en een onmisbaar hulpmiddel voor het bereiken van een genezing van de bloedarmoede. Het is zeer wel mogelijk, zelfs waarschijnlijk, dat tengevolge van de ijzerinjecties, parallel met het toenemen van de activiteit van het beenmerg, ook de opneming van het per os toegediende ijzer wordt mogelijk gemaakt. Het verloop van het hierboven beschreven 2e geval wijst reeds daarop. Het is dan ook zeer zeker noodig bij de parenterale therapie de ijzertoeiening per os te handhaven.

Zooals reeds gezegd, wordt voor een vermeerdering van het haemoglobinegehalte van 1 % omstreeks 25 mg ijzer verbruikt. De onaangename bijverschijnselen van de ijzerinjecties maken het echter zelden wenschelijk een doseering boven 10 mg te gebruiken. Misschien zijn deze verschijnselen eenigszins afhankelijk van de verbinding waarin het ijzer wordt ingespoten. Toch gaat ook L e d e r e r¹¹, die beschrijft van het ijzercacodylaat geen complicaties te zien, niet boven deze hoeveelheid. Wij hebben meerdere patiënten hiermede intraveneus behandeld, doch namen herhaaldelijk, ondanks zeer langzaam inspuiten, onaangename bijwerkingen waar. Deze bestaan uit een congestie van het gelaat, dyspnoe, soms angineuze pijn en een enkel maal zelfs een collaps met braken. Daar dit preparaat bovendien veel arsenicum bevat, hebben wij het ijzergluconaat beproefd, doch ook hiervan kregen de patiënten soms de genoemde verschijnselen. Zij zijn ook na intramusculaire toediening beschreven, hetgeen wij echter met 20 mg ijzergluconaat niet bemerkten. Wel waren deze injecties, vooral bij loopende patiënten, vaak zeer pijnlijk, hetgeen door bijvoeging van 2 cc novocaïne 2 % kon worden verminderd. Zeer vaak echter zagen wij na de injecties, zoowel intraveneus als intramusculair, het optreden van koorts, soms zelfs met een koude rilling gepaard gaande.

Wij meenen dan ook de parenterale ijzertherapie te moeten beperken tot die gevallen, waar ze strikt aangewezen is. Dit zijn:

- 1e. de overigens zelden voorkomende patiënten, die het ferrochloride niet resorbeeren, kenbaar aan een zeer vlakke resorptiecurve,

- 2e. de patiënten, die een adaequate doseering van een ferrozout in geen enkelen vorm verdragen,
- 3e. de zeer anaemische patiënten, lijdende aan een voortdurend bloedverlies, waarbij men door middel van een kunstmatige verhooging van het serumijzergehalte de „styptische werking” van het ijzer wil beproeven.

S a m e n v a t t e n d e b e s c h o u w i n g .

In dit hoofdstuk werden verschillende vormen van ferriprive anaemieën besproken en daarbij de oorzaken van het ontstaan van een asiderose naar voren gebracht. Wij zagen, dat bij elk langdurig bestaand ijzertekort in het organisme het „ectodermale syndroom” zich kan ontwikkelen, hetgeen, misschien aan een erfelijke dispositie gebonden, toch (voorloopig) alleen aan het ijzergebrek kan worden toegeschreven.

Door een pathologisch acuut of chronisch bloedverlies ontstaat een ijzertekort, dat de verbloedingsanaemie veroorzaakt. Maar ook een fysiologisch ijzerverlies door menstruaties en graviditeiten kan bij een achylie van het maagsap tot anaemie voeren: de chlorosis tarda. Sinds wij weten, dat ook hier ijzergebrek de oorzaak is, kunnen benamingen als idiopathische, eenvoudige, essentieele en primaire anaemie vervallen.

De grenzen tusschen beide vormen van ferriprive bloedarmoede zijn echter niet scherp. Indien n.l. een chronische verbloedingsanaemie met achylie gepaard gaat en/of zich „ectodermale” symptomen ontwikkelen, zou men van een chlorosis tarda kunnen spreken. Als anderzijds bij een chlorosis tarda de achylie niet volledig is en/of de anamnese een partus met een groot bloedverlies of versterkte menstruaties vermeldt, zou men een verbloedingsanaemie kunnen diagnostiseeren. De indeeling is dan ook vaak min of meer willekeurig en men kan beter alleen van ferriprive anaemie of asiderose spreken.

Wij zagen hoe een achylie de ionisatie van het ijzer in de maag beperkt en daardoor een aanvulling van elk ijzerverlies in den weg staat.

Ook na een maagsectie, doorgaans gevolgd door achylie, beschreven wij het frequent voorkomen van de ferriprive anaemie, vooral indien voor of na de operatie een ijzerverlies is opgetreden. Ook hier is het dus vooral weer de vrouw in de geslachtsrijpe periode, die hieraan bloot staat.

Een ijzerarme voeding, die evenals de meeste factoren niet op zichzelf tot een asiderose kan leiden, zal echter wel steeds de mogelijkheid tot resorptie verminderen.

Door een graviditeit verliest de vrouw ruim een halven gram ijzer,

waarvan de aanvulling een dagelijksche extra-resorptie van ongeveer 2 mg vereischt. Bij frequente zwangerschappen, bij het bestaan van een achylie (waartoe de zwangere neigt), bij een ijzerarme voeding en bij braken en slechten eetlust bestaat een groote kans op de ontwikkeling van een ijzertekort. De zwangerschapsanaemie wordt dan ook in het bijzonder onder het armere deel van de bevolking waargenomen (overzicht *Lederer*¹¹, *Albers*⁵²). Ook voor het ontstaan van het beeld der chlorosis tarda speelt de graviditeit een belangrijke rol.

De inwerking van infecties, tumoren en nierziekten op de ijzerstofwisseling, waardoor voor het beenmerg een ijzergebrek ontstaat, is eveneens in dit hoofdstuk genoemd.

Evenals bij de meeste andere deficientieziekten geldt ook voor de asiderose: *één oorzaak voert zelden tot ijzertekort, meestal is hiervoor een combinatie van oorzaken noodig:*

- a. een pathologisch bloedverlies voert vooral bij een bestaande achylie tot een chronische verbloedingsanaemie;
- b. de achylie en snelle darmassage met chronisch ijzerverlies door (soms overvloedige) menses en (vaak frequente) zwangerschappen leidt, vooral bij een eenzijdigen en geringen eetlust, tot het beeld van de chlorosis tarda en de agastrische anaemie;
- c. koortsende ziekten (rheuma, t.b.c., endocarditis enz.), tumoren (ook lymphogranuloom enz.) en nierziekten veroorzaken een fixatie of verhoogd verbruik van het ijzer in de weefsels en een vermindering van den eetlust en het resorptievermogen, waardoor een ijzertekort ontstaat, hetgeen bovendien door bloedverlies kan worden verergerd (colitis, maag-darmcarcinoom, nephritis, enz.).

Ook geldt deze regel voor toestanden van ijzergebrek, die wij nog niet hebben genoemd:

- d. een ijzerarme voeding, sterke groei van het organisme en bloedverlies door de eerste menses veroorzaken de chlorosis bij de jonge meisjes;
- e. een geringe ijzerreserve van de zuigeling door vroeggeboorte, tweeling-zwangerschap of ijzerarmoede der moeder voert bij den groei in het 1e levensjaar, vooral bij uitsluitende melkvoeding (ijzerarm!), tot de zuigelingenanaemie (overzicht bij *Lederer*¹¹, *Albers*⁵⁴).

Door het nieuwe inzicht, dat ijzergebrek aan al deze anaemieën ten grondslag ligt, is veel wat vroeger onduidelijk scheen, opgehelderd en verklaart, dat al deze toestanden door ijzertoediening genezen, mits dit metaal in gunstigen vorm en hoeveelheid wordt toegediend en door het zieke organisme wordt opgenomen en gebruikt.

Zoals beschreven, uit zich de asiderose bij al deze ziektebeelden in

een sterke vermindering van het serumijzergehalte, die als een nieuw kenmerk van de ferriprive anaemie en als een indicatie tot ijzertherapie mag worden beschouwd.

Bij vele van onze patiënten hebben wij belastingscurven na het gebruik van ferrum reductum en/of ferrochloride vervaardigd. Voorzover onze ervaring thans reikt, schijnt het verloop van deze curven iets over het effect van de therapie te kunnen voorspellen. Wij zagen n.l. alleen dan een snel herstel van het haemoglobinegehalte (met $\frac{1}{2}$ —1 % Sahli per dag) optreden, indien het gebruikte ijzerpreparaat bij het vervaardigen van een belastingscurve een serumijzerstijging veroorzaakte, die even groot of grooter was dan bij normale proefpersonen (deze is voor 1 gr ferr. red.: 20—80 γ % en voor 225 mg FeCl_2 : \pm 90 γ %).

Bij vele patiënten met een chronische anaemie en *achylie* bleek het ferr. red. geen effect te hebben, noch op het serumijzer, noch op het haemoglobinegehalte; daarentegen het ferrochloride wél. In de ferrozouten bezitten wij dan ook een ijzerbron, die vrijwel steeds door het organisme gebruikt kan worden. In enkele van deze gevallen verliep het herstel van de anaemie door middel van 3 maal daags 75 mg FeCl_2 zeer langzaam (minder dan $\frac{1}{2}$ % Sahli per dag); hierbij was de stijging van de belastingscurve subnormaal. Bij deze patiënten moet men dus enkele maanden met de ijzertoediening voortgaan alvorens een genezing is bereikt en verdient het wellicht aanbeveling de doseering te verdubbelen.

Slechts bij 2 patiënten verkregen wij met het ferrochloride géén stijging van den serumijzerspiegel en parallel daarmee ook geen therapeutisch effect.

In deze gevallen is men genoodzaakt het ijzer *parenteraal* toe te dienen. Daar deze behandeling vaak met onaangename bijwerkingen gepaard gaat, meenen wij dat zij tot de genoemde (zeldzame) gevallen beperkt moet blijven en nog slechts in aanmerking komt bij die patiënten, die een ferrozout per os in geen enkelen vorm verdragen of waar men een voortdurend bloedverlies door middel van een kunstmatige verhooging van het serumijzerniveau wil bestrijden.

Wanneer een volgens deze richtlijnen doorgevoerde ijzertherapie geen succes heeft, zal men moeten bedenken of niet een occulte bloeding, een infectiehaard of een neoplasma de ijzerstofwisseling ongunstig beïnvloedt.

LITERATUUR.

- 1 Thoenes und Asschaffenburg, Abh. Kinderh. H 35 (1934).
- 2 Heilmeyer und Plötner, Das Serum Eisen usw., Jena 1937.
- 3 Heilmeyer und Stüwe, Klin. Wschr. 17 (1938), 925.
- 4 Heilmeyer, Eisen und Kupfer usw., Jena 1941.
- 5 Schaefer, Klin. Wschr. 19 (1940), 979.
- 6 Hirvonen, Acta med. Scand. 106 (1941), 495.
- 7 Moore, Doan and Arrowsmith, J. clin. Invest. 16 (1937), 627.
- 8 Moore, Arrowsmith, Welch and Minnich, J. clin. Invest. 18 (1939), 553.
- 9 Waldenström, Nord. med. Tskr. 8 (1940), 1703.
- 10 Heath, Strauss and Castle, J. clin. Invest. 11 (1934), 1293.
- 11 Lederer, Physiopathologie du fer, Louvain, 1940.
- 12 Reimann, Fritsch und Schick, Z. Klin. Med. 131 (1937), 1.
- 13 Plummer, Mayo Clin. 1914, geref. door Vinson¹⁴.
- 14 Vinson, Minnesota Med. 5 (1922), 107.
- 15 Kaznelson, Reimann und Weiner, Klin. Wschr. 8 (1929), 1071.
- 16 Naegeli, Blutkr. und Blutdiag. Springer, Berlin 1931.
- 17 Dameshek, Amer. J. med. Sci. 182 (1931), 520.
- 18 Meulengracht, Acta med. Scand. 78 (1932), 387.
- 19 Suzmann, Arch. int. Med. 51 (1933), 1.
- 20 Chevallier e.m., Le Sang 9 (1935), 748.
- 21 Graham, Ir. J. med. Sci. I (1937), 38.
- 22 Heilmeyer, Dtsch. Arch. klin. Med. 182 (1938), 150.
- 23 Schiassi, Minerva med. 29 (1938), 145.
- 24 Waldenström und Hallen, Acta med. Scand. suppl. 90 (1938), 380.
- 25 Lundholm, Acta med. Scand. suppl. 52 (1939).
- 26 Gerlings, Ndd. Tsch. Geneesk. (1940), 1289.
- 27 Thiele, Z. Klin. Med. 136 (1939), 288.
- 28 Kabler, Brit. J. Derm. 48 (1936), 504.
- 29 Lewis, Brit. J. Derm. 48 (1936), 32.
- 30 Smallwood, Proc. Soc. Med., Lond. 26 (1933), 1535.
- 31 Sebrell and Butler, Publ. Health Rep. (Am) 53 (1938), 2282.
- 32 Meulengracht und Bichel, Klin. Wschr. (1941), 831.
- 33 Meyer, Klin. Wschr. (1942), 39.
- 34 Sunder-Plassmann, Schweiz. Arch. Neurol. 46 (1941), 261.
- 35 Fontès et Thivolle, C. r. Soc. med. 93 (1925), 687.
- 36 Van Damme, geref. door Lederer¹¹.
- 37 Fontès et Thivolle, Le Sang 10 (1936), 144.
- 38 Hahn and Whipple, Amer. J. med. Sci. 191 (1936), 24.
- 39 Brückmann and Zondek, Bioch. J. 33 (1939), 1845.
- 40 Apperly, Lancet 230 (1936), 5.
- 41 Faber, Med. Klin. 5 (1909), 1310.
- 42 Nolen, Geneesk. Bl. 24 (1926), 325.
- 43 De Groot, De gladde tong bij het rund, Utrecht 1942.
- 44 Heilmeyer und Koch, Dtsch. Arch. klin. Med. 185 (1940), 89.
- 45 Moore e.m., J. clin. Invest. 16 (1937), 613.

- 46 Dedichen, referaat J. Amer. med. Assoc. **103** (1934), 796.
- 47 Fontès, Kunlin et Thivolle, C.r. Soc. med. **120** (1935), 1294.
- 48 Kellog, Mettier and Purviance, J. clin. Invest. **15** (1936), 241.
- 49 Bussabarger and Jung, Amer. J. Phys. **117** (1936), 59.
- 50 Bence, Klin. Med. **130** (1936), 275.
- 51 Hartman, Amer. J. med. Sci. **162** (1921), 201.
- 52 Albers. Eisen bei Mutter und Kind, Leipzig 1941.
- 53 Hoet et Lederer, Rev. méd. Louvain **8**, **9** et **10** (1939).

HOOFDSTUK V.

WAARNEMINGEN OVER HET SERUMIJZERGEHALTE BIJ PERNICIEUZE ANAEMIE.

Inleiding.

Deze vorm van bloedarmoede, die in 1855 door Addison en in 1872 door Biermer is beschreven, werd steeds beschouwd als een haemolytische anaemie. Meestal werd de toxisch-haemolytisch werkende pathogene bacteriënflora, die zich door de wel bijna steeds aanwezige achylie in maag en darm zou kunnen ontwikkelen, als de oorzaak van deze ziekte naar voren gebracht. Deze hypothese is echter door het invoeren van de levertherapie door Minot en Murphy in 1926 onwaarschijnlijk geworden en geheel verlaten na de bekende fundamentele onderzoeken van Castle en zijn medewerkers in 1928 en 1929. Deze Amerikaansche onderzoekers konden n.l. aantonen, dat de oorzaak van de ziekte is gelegen in de gebrekkige secretie van een „intrinsic factor” door den maagwand. Deze factor vormt met een bestanddeel uit de voeding (de „extrinsic factor”) een stof (het „antipernicieuze principe”), die in de lever kan worden opgestapeld en noodig is voor een normale haemopoëse.

Hierdoor is het zwaartepunt van de pathogenetische beschouwingen geheel verlegd naar de stoornis in den aanmaak van het bloed. Toch zijn ook de verschijnselen van een verhoogde bloedafbraak onmiskenbaar; de vermeerderingen van het bilirubinegehalte in het bloed en van het urobilinegehalte van faeces en urine zijn immers, evenals de ijzerafzetting in lever en milt, bewijzen voor een versterkte haemolyse. Hierbij voegt zich thans een waarneming, die in de laatste jaren herhaaldelijk is bevestigd, n.l. een vermeerdering van het serumijzergehalte.

Reeds Erben¹ (1900) en Fowell² (1912) besloten tot het bestaan van een stijging van het niet-haemoglobineijzer in het bloed bij deze ziekte. Hun uitkomsten zijn echter door een grove techniek zeker niet in overeenstemming met de werkelijkheid. Na 1930, toen

nauwkeurige methoden voor de meting van het serumijzer in gebruik waren, vindt men de waarneming beschreven door Riecker³, Locke e.m.⁴, Marlow e.m.⁵, Moore e.m.⁶, Heilmeyer e.m.⁷, Walker⁸, Hemmeler⁹, v. Goidsenhoven e.m.¹⁰, Lederer¹¹, Waldenström¹², enz.

Tabel 18. Gegevens van de onderzochte patiënten met pernicieuze anaemie.

Patient	Serumijzer in γ 0/0	Haemo- glob. in 0/0	Erythr. in millioenen	Bilirub. in een- heden	Erythr. doorsnede in μ	Normaal worden v. h. bilir. in dagen	Status- nummer
1 ♀	252	28/90	0,90	3,6	8,8	10	7021 D
2 ♀	225	30/90	1,00	3,8	9,2	32	7148 D
3 ♀	123	55/90	2,10	2,2	8,3	21	7743 D
4 ♂	195	40	1,60	1,9	9,2	20	7833 D
5 ♂	277	30	1,00	1,7	8,5	19	3840 C
6 ♂	196	28	0,89	2,8	8,6	20	8624 D
7 ♂	140	45	1,57	2,0	8,6		8125 D
8 ♂	220	65	3,09	0,8	8,8		8334 D
9 ♂	186	45	1,84	1,2	8,8		8455 D
10 ♂	221	50	2,00	2,4	8,4		8043 D
11 ♂	217	47	1,79	2,0	9,4	± 16	8601 D
12 ♀	197	58	2,40	—	9,0		de J.
13 ♀	210	46/90	2,30	1,2	8,1		5776 A
14 ♂	222	35	1,50	2,5	9,0		9500 D
15 ♂	242	54	2,10	1,1	8,6		9178 D
16 ♂	308	35	1,25	2,6	—		9283 D

In tabel 18 werden de gegevens, die wij bij 16 patiënten met pernicieuze anaemie vóór de behandeling verkregen, verzameld. De serumijzerconcentratie ligt doorgaans tusschen 200 en 250 γ %, doch is vaak nog hooger en soms lager, zoodat ook vrijwel normale waarden gevonden kunnen worden. Het ijzergehalte schommelt van dag tot dag en de verhooging is geenszins parallel aan den ernst van de anaemie of de hyperbilirubinaemie, doch is afhankelijk van de mate waarin op een bepaald moment de bloedafbraak het ijzerverbruik door de bloedbereiding overtreft.

Op welke wijze de verhoogde haemolyse ontstaat is onbekend. Sommige waarnemingen wijzen op een verminderden weerstand van de roode cellen of op de aanwezigheid van haemolyseerende stoffen, terwijl ook de mogelijkheid van een verhoogde activiteit van de bloedafbrekende weefsels niet is uitgesloten. Er zijn ook auteurs, die meenen, dat niet de erythrocyten zelf, doch de in het beenmerg gevormde en door een gebrek aan stroma overschietende bloedkleurstof wordt afgebroken, zoo-

dat volgens deze (onbewezen) theorie hierdoor de verschijnselen van haemolyse worden nagebootst. Deze verschijnselen zijn echter zoo sterk, dat men dan bovendien genoodzaakt is een abnormaal sterke productie van haemoglobine aan te nemen. Al deze vraagstukken zijn nog onopgelost. Het is echter wel zeker, dat het tekort aan de z.g. haemopoëtische stof niet alleen een verandering van den bloedaanmaak veroorzaakt, doch bovendien een stoornis in de bloedafbraak en in nog vele andere functies van het organisme, evenals een ijzergetekort niet slechts een anaemie, doch het geheele syndroom van asiderose verwekt.

Wanneer men b.v. ziet, hoe door de behandeling met lever een verbetering van het algemeen welzijn, een teruggang van de mondslijmvliesverschijnselen, een normaal worden van de temperatuur en vetstofwisseling, enz. optreedt, nog vóór men een toeneming van het aantal roode cellen kan vaststellen, dan moet men toch wel tot de conclusie komen, dat het anti-pernicieuze principe niet uitsluitend op het beenmerg inwerkt (de Langen¹³).

Ook de verschijnselen van de versterkte haemolyse verdwijnen snel na het begin van de behandeling. Zoo zag de Langen¹³ in enkele gevallen de urobiline-uitscheiding binnen twee dagen normaal worden. Daar het echter meestal 2—3 weken duurt vóór het lichaam al het in de weefsels opgehoopte bilirubine weer uitgescheiden heeft (tabel 18, Kamerling¹⁴) en het urobiline uit bilirubine gevormd wordt, is het geen wonder, dat de verhoogde urobiline-uitscheiding in den regel langer dan twee dagen duurt.

Een goeden indruk van de zeer snelle veranderingen, die in het zieke organisme tengevolge van de leverbehandeling optreden, krijgt men echter bij het vervolgen van het serumijzerniveau.

Het serumijzergehalte tijdens de behandeling met leverextract.

Alle onderzoekers, die het gedrag van den serumijzerspiegel tijdens de behandeling met leverpreparaten hebben vervolgd, beschrijven, dat het verhoogde ijzergehalte reeds na eenige dagen gedaald is tot waarden, die onder het normale niveau zijn gelegen (4 6 7 8 9 10 11 12).

Wij hebben deze daling bestudeerd bij 14 van de in tabel 18 genoemde patiënten en wel na het inspuiten van 2 cc leverextract (pernaemon forte, Organon). *Het bleek ons, dat verreweg het grootste deel van den serumijzerval plaats vindt in de eerste 24 uur. Wij vonden in dien tijd een daling van 43—69 % (gemiddeld 54 %) van*

de uitgangswaarde (tabel 19, figuur 6, 7 en 8), óók als het serumijzergehalte tevoren vrijwel normaal was (geval 3, 7 en 9).

Bij 2 patiënten hebben wij 8 uur na de toediening van het leverextract een bepaling verricht; in dezen tijd was nog geen daling opgetreden (fig. 6, geval 4 en 5).

Tabel 19. Daling van het serumijzergehalte bij pernicieuze anaemie na toediening van leverextract (zie tekst en fig. 6, 7 en 8).

Patient	Serumijzer in γ 0/0	Serumijzer 24 uur na pernaemoninjectie	Serumijzer 48 uur na pernaemoninjectie(s)	Serumijzer 72 uur na pernaemoninjectie(s)	Serumijzerdaling in 1e 24 uur		Serumijzerdaling in 2e 24 uur	
					in γ 0/0	in 0/0 van uitgangsw.	in γ 0/0	in 0/0 van uitgangsw.
3	123	49	33	—	74	60	16	13
4	180	81	54	—	99	55	27	15
5	272	125	96	—	147	55	29	11
6	280	107	60	42	173	62	47	15
7	140	53	46	—	87	62	7	5
8	220	123	—	—	97	44	—	—
9	142	81	60	45	61	43	21	15
10	208	65	76	56	143	69	—11	—5
11	217	111	129	103	106	49	—18	—8
12	197	96	81	—	101	51	15	8
13	210	106	91	—	104	50	15	7
14	222	96	180	110	126	57	—84	—38
15	242	128	156	81	114	47	—28	—12
16	308	133	166	160	175	57	—33	—11

Door een intramusculaire injectie van 2 cc leverextract wordt dus in één dag de versterkte bloedafbraak geremd en de vorming van nieuwe cellen en bloedkleurstof door het beenmerg zoodanig geactiveerd, dat de verhoogde serumijzerspiegel tot een waarde daalt, die doorgaans onder de normale is gelegen. In denzelfden tijd kan men ook meestal reeds een vermeerdering van het aantal reticulocyten in het bloed en van de normoblasten in het beenmerg vaststellen (Schulten¹⁵), verschijnselen, die eveneens op de snelle activeering van de haemopoëse wijzen.

De serumijzerdaling als diagnosticum.

Wij hebben de hierboven beschreven serumijzerdalingen (tabel 19) steeds bewerkt door middel van een leverpreparaat, waarvan de goede therapeutische werking vaststond en meenen dan ook, dat de snelle val van de ijzerconcentratie in het serum specifiek is voor de anaemie, die door een tekort aan het anti-pernicieuze principe wordt veroorzaakt.

Bovendien bleek deze daling te ontbreken bij eenige patiënten, die niet aan pern. anaemie leden (tabel 20). Ook hierbij bepaalden wij het serumijzer vóór en 24 uur na een injectie met 2 cc pernaemon forte en vonden in sommige gevallen een daling en in andere een stijging. De grootste vermindering bedroeg 35 % van de uitgangswaarde. Deze veranderingen van het serumijzerniveau moeten waarschijnlijk gerekend worden tot de spontane schommelingen, die men bij elken proefpersoon kan waarnemen (Hoofdstuk I, blz. 20).

Tabel 20. Serumijzerveranderingen in 24 uur na 2 cc leverextract bij patiënten, niet aan pern. anaemie lijdende.

Diagnose	Serumijzer in γ 0/0	Serumijzer 24 uur na 2 cc pern.	Daling in γ 0/0	Daling in 0/0 van uitgangsw.
Nephritis, anaemie	94	89	5	5
Colonklachten	160	148	12	8
Maagklachten	127	108	19	15
Lymphklier-t.b.c.	107	109	—	—
Pleuritis	125	88	37	30
Asthma	145	94	51	35
Haemol. anaemie	277	391	—	—
Haemol. anaemie	93	104	—	—
Maagklachten	134	116	18	14
Aplast. anaemie	289	244	45	15
Multiple sclerose	82	112	—	—
Levercysten, anaemie	68	62	6	9

De steile daling van het serumijzerniveau, die in een etmaal door 2 cc van een leverextract wordt veroorzaakt, wijst dus met zekerheid op het bestaan van een tekort aan de „haemopoëtische stof”. Men kan dit symptoom als een diagnosticum gebruiken en zodoende op snelle wijze een dergelijk gebrek aantonen, hetgeen van nut is bij elke hyperchrome anaemie, die men aantreft bij een patiënt met vetdiarree (spruw, Gee-Herter enz.), met neurologische afwijkingen (strengdegeneratie), met lever- en nierziekten of bij patiënten in de graviditeit of in het senium enz. Moge hiervan een enkel voorbeeld volgen.

Bij een 61-jarige vrouw, lijdende aan een chronische nephritis, ontwikkelden zich een hypertensie, uraemie en anaemie. Deze vorm van bloedarmoede heeft, zoals wij beschreven op blz. 81 meestal de kenmerken van een ferriprive anaemie en gaat dan met een lagen serumijzerspiegel gepaard. In dit geval echter bestond een licht hyperchrom bloedbeeld (haemoglob. 65/90, erythr. 2.650.000) en was het serumijzergehalte relatief hoog, n.l. 129 γ %. Door toediening van 2 cc pernaemon daalde het in 24 uur tot 75 γ %, dus met 42 %. Blijkbaar had zich hier een tekort

aan het leverprincipe gevormd, vermoedelijk t.g.v. een stoornis in de maag op soortgelijke wijze als wij dit voor het ijzergebrek beschreven. Door behandeling met pernaemon verbeterde de anaemie.

Een 66-jarige man had sinds eenige jaren de verschijnselen van een gecombineerde strengdegeneratie. De neuroloog overwoog als aetiologisch moment arteriosclerose of pernicieuze anaemie. De periphere vaten waren hard en geslingerd, de aorta diffuus verwijd. Het bloed vertoonde een zeer lichte anaemie, die in geringe mate hyperchrom was. Het bloedbeeld werd 3 maal onderzocht en gaf het volgende beeld: haemoglobinegehalte 80 (85) (80) %, aantal roode cellen respectievelijk 3,39 (4,37) (3,81) millioen. Het bilirubinegehalte van het bloed was normaal (0,6 E). In het maagsap bestond een histamine-refractaire achylie. Het serumijzerniveau was echter duidelijk verhoogd, n.l. tot 200 γ % en daalde in 24 uur door 2 cc pernaemon forte tot 79 γ %, dus met 60 %. Het bestaan van een tekort aan de „haemopoëtische stof” kon dus worden aangenomen. Door behandeling met pernaemon verbeterden de afwijkingen, zoodat patiënt na een half jaar weer kon loopen.

De serumijzerdaling als ijkingsmethode van leverextracten.

Onze ervaring, volgens welke een goed werkend leverextract bij de pern. anaemie in 24 uur tijds een sterke daling van den serumijzerspiegel veroorzaakt, opent de mogelijkheid deze daling als een maatstaf voor de sterkte van een leverpreparaat te gebruiken. Dr. M. T a u s k (Directeur van de N.V. Organon) vestigde onze aandacht op het feit, dat ook W a l d e n s t r ö m¹² deze mogelijkheid heeft geopperd, hoewel deze onderzoeker niet de zoo snelle daling in het eerste etmaal na de injectie van een leverextract heeft geobserveerd.

Sedert de invoering van de levertherapie bestaat de moeilijkheid de werkzaamheid in getallen aan te duiden, voornamelijk tengevolge van het feit, dat voor het anti-anaemische principe een betrouwbare quantitative bepalingmethode ontbreekt. Hoewel voor de meeste andere biologisch actieve therapeutica een min of meer bevredigende ijkingsmethode op dieren of zelfs een chemische of physische bepaling kon worden gevonden, is men voor de ijkings van leverpreparaten aangewezen op de bestudeering van het therapeutisch effect bij lijders aan pernicieuse anaemie, welke echter het aantoonen van een matig verschil in sterkte tusschen de preparaten tot dusverre nog niet veroorlooft. Een overzicht van de pogingen tot standaardiseering en ijkings van de anti-anaemische stof, werd onlangs in H e t H o r m o o n¹⁶ gegeven. Wij ontleenen hieraan het volgende.

Het belang van een ijkingsmethode is zonder meer duidelijk. De fabrikant, die er op uit is de leverextracten van ballaststoffen te bevrijden, moet kunnen beschikken over een methode, die hem in staat stelt de bij de zuivering optredende verliezen aan werkzame stof te bepalen. Maar bovenal zou een quantitative bepaling van beteekenis

zijn voor het vaststellen van een internationaal erkende eenheid van werking. De mededeeling, van hoeveel gram lever bij de bereiding van 1 ampulle werd uitgegaan, zegt evenmin iets over de sterkte als de aanduiding „klinisch geijkt”, zoolang men niet een unanieme wijze van ijking naar vaststaande criteria heeft gevonden.

De pogingen om uit den invloed, die de haemopoëtische stof heeft op het aantal reticulocyten bij proefdieren en op den groei van beenmergcultures van caviae, een ijkingsmethode op te bouwen, zijn tot dusverre onvruchtbaar gebleven.

Reeds kort na de ontdekking van de levertherapie viel het op, dat bij de behandeling van pernicioso-patiënten de toeneming der reticulocyten in omgekeerde verhouding staat tot het aantal erythrocyten vóór de behandeling. Verschillende onderzoekers hebben deze relatie in een empirische formule uitgedrukt, uitgaande van de ervaringen bij een aantal „voldoende” behandelde patiënten. Zij stelden zodoende de hoogte van den reticulocytenstoot als maat voor de sterkte van een te onderzoeken preparaat. Hiertegen zijn verschillende bezwaren gerezen. In de eerste plaats is de reticulocytose niet specifiek; deze kan n.l. ook na de toediening van congorood, geconcentreerd maagsap, ruwe orgaanextracten enz. optreden, zonder dat een verder doorzettende stijging van het aantal roode cellen volgt. Bedenklijker is echter de veelvuldig opgedane ervaring, die leerde, dat er weinig verband bestaat tusschen de reticulocytenvermeerdering eenerzijds en de toegediende dosis van het preparaat en de regeneratiesnelheid van de erythrocyten anderzijds.

Murphy heeft toen voorgesteld de vermeerdering der roode bloedlichaampjes als criterium te gebruiken. Het bleek spoedig, dat bij eenzelfde behandeling steeds dezelfde tijd noodig was voor het bereiken van een normaal aantal erythrocyten, onafhankelijk van het aanvangspeil daarvan. De toeneming per dag is m.a.w. des te grooter naarmate het aanvangspeil lager is. Ook dit verband tusschen de toeneming van de roode bloedcellen in zekere tijdseenheid en het aanvangspeil, werd door meerdere onderzoekers in een formule vastgelegd. Vooral Riddle bewerkte een zeer groot materiaal en kon de gemiddelde verhouding bij 349 „voldoende” behandelde gevallen uitdrukken in de vergelijking:

$$I = 0,78 - 0,174 E_0,$$

waarin I de gemiddelde wekelijksche toeneming der erythrocyten gedurende de eerste twee weken voorstelt en E_0 het aantal erythrocyten bij het begin der behandeling. Deze formule geldt voor de intramusculaire toediening en wijst op een herstel van de anaemie in 6—8 weken.

Door de medewerkers van de N.V. Organon, Oss (Bollegraaf, Lens en Tausk) wordt deze standaard van Riddle als ijkingsmethode gebruikt. Door controle van het bloedbeeld gedurende enkele dagen vóór het begin van de behandeling, wordt een spontane remissie uitgesloten. Dan worden 4 cc en den volgenden dag 2 cc van een preparaat ingespoten en de stijging van de erythrocyten in 2 weken bepaald. Dit aantal, gedeeld door 2, is dus de gezochte index I. Deze wordt dan gedeeld door den volgens de formule van Riddle te verwachten index en geeft een quotient Q, dat aangeeft of het onderzochte preparaat beter of slechter werkt dan het gemiddelde der door Riddle deugdelijk bevonden preparaten.

$$Q = \frac{I \text{ berekend}}{I \text{ gevonden}}$$

Voor een zeker preparaat werd voor het getal Q bij 7 patiënten reeds een

strooïing gevonden van 0,7 tot 1,8. Zeer vele ijkingen zullen dus nog moeten worden verricht om de strooïing te leeren kennen. Dan pas zal men kunnen uitmaken welke verschillen in sterkte men klinisch nog kan aantoonen en hoeveel ijkingen daarvoor tenminste moeten worden gedaan.

Wanneer we thans onze gegevens, die in tabel 19 zijn neergelegd, overzien, moeten we de patiënten in drie groepen verdeelen.

Groep 1, patiënten 3, 4, 5 en 12 (figuur 6).

In den aanvang van onze studie over de serumijzerdaling door het inspuiten van een leverextract, hebben wij deze patiënten 2 cc van *verschillende* in de kliniek gebruikte pernaemon forte-preparaten toegediend. De daling bedroeg:

in de eerste 24 uur gemiddeld 105 γ % (55 % van de aanvangswaarde). Daarna werd weer 2 cc van hetzelfde preparaat ingespoten. De daling bedroeg:

in de tweede 24 uur gemiddeld 22 γ % (12 % van de aanvangswaarde).

Het leek ons daarna raadzaam om het effect van de eerste injectie niet 24, doch 48 uur te observeeren, om eventueel te kunnen waarnemen of een minder werkzaam praeparaat sneller uitgewerkt is, hetgeen zich zou kunnen uiten in een weer stijgen van de serumijzerconcentratie in het tweede etmaal. Wij hebben daarom verder het volgende *ijkingsschema* gekozen.

1e dag: Serumijzerbepaling op zekeren tijd, gevolgd door injectie van 2 cc van het praeparaat.

2e dag: Serumijzerbepaling op denzelfden tijd.

3e dag: Serumijzerbepaling op denzelfden tijd, gevolgd door injectie van 2 cc van het praeparaat.

4e dag: Serumijzerbepaling op denzelfden tijd.

Dank zij de medewerking van Dr. M. T a u s k verkregen wij van de N.V. Organon de beschikking over een aantal gelijk bereide en klinisch geijkte ampulles pernaemon forte en over een hoeveelheid van een preparaat, waarin de concentratie van de werkzame stof tien maal kleiner is dan in het eerstgenoemde.

Groep 2, patiënten 6, 7, 9, 10 en 11 (figuur 7).

Bij deze patiënten werd geijkt met steeds hetzelfde preparaat: pernaemon forte (charge 410 B 2/2). De daling bedroeg:

in de eerste 24 uur gemiddeld 114 γ %

(57 % van de aanvangswaarde).

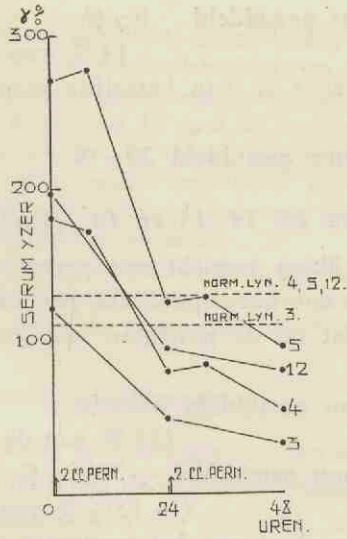


Fig. 6. Serumijszeraldaling door leverextract; groep 1.

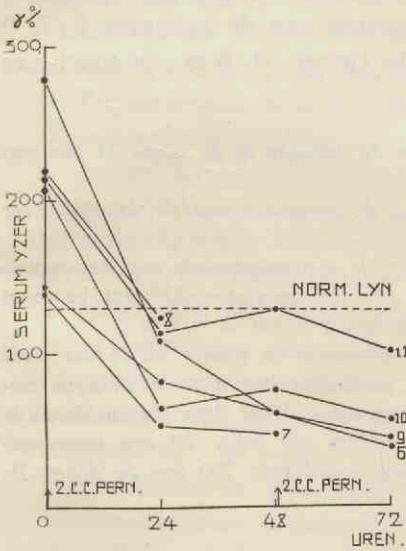


Fig. 7. Serumijszeraldaling door leverextract; groep 2.

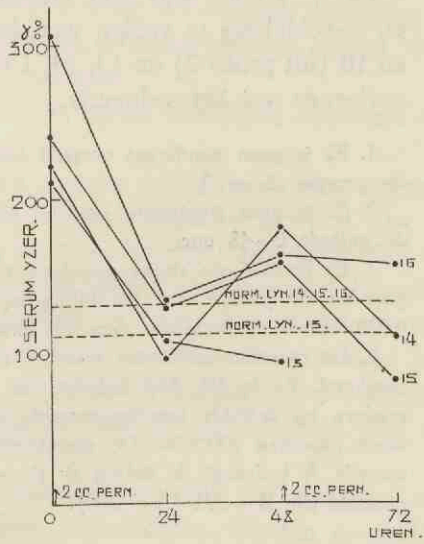


Fig. 8. Serumijszeraldaling door leverextract; groep 3.

in de tweede 24 uur gemiddeld $9 \gamma \%$
(4% van de aanvangswaarde).

Daarna werd weer 2 cc van hetzelfde preparaat ingespoten. De daling bedroeg:

in de derde 24 uur gemiddeld $20 \gamma \%$.

Groep 3, patiënten 13, 14, 15 en 16 (figuur 8).

Hierbij werd de ijking verricht met pernaemon (charge R 158), waarvan het gehalte aan haemopoëtische stof tien maal kleiner is dan in het preparaat, dat bij de patiënten van groep 2 werd gebruikt. De daling bedroeg:

in de eerste 24 uur gemiddeld $130 \gamma \%$
(53% van de aanvangswaarde).

in de tweede 24 uur gemiddeld $-32\frac{1}{2} \gamma \%$
($-13\frac{1}{2} \%$ van de aanvangswaarde).

Daarna werd weer 2 cc van het preparaat ingespoten. De daling bedroeg:

in de derde 24 uur gemiddeld $50 \gamma \%$.

Belangrijk is nu de uitkomsten te vergelijken van groep 2 en groep 3, die immers verkregen werden met preparaten, waarvan de concentratie zich verhield als 10 : 1.

Dr. J. Lens was zoo vriendelijk ons een statistische bewerking ter beschikking te stellen van de gegevens van de patiënten 6, 7, 9 en 10 (uit groep 2) en 13, 14, 15 en 16 (groep 3). Aan zijn conclusies ontleenen wij het volgende.

1. Er is geen significant verschil tusschen de dalingen in de eerste 24 uur van de groepen 2 en 3.

2. Er is geen significant verschil tusschen de integralen van de dalingen over de periode 0—48 uur.

3. Er bestaat een sterke correlatie tusschen de aanvangswaarde van het serumijzer en de grootte van de daling na 24 uur. De correlatie-coëfficiënt bedraagt 0,903, d.w.z. de kans dat deze correlatie op toeval berust is $< 1 \%$.

4. De regressie-coëfficiënt tusschen aanvangswaarde en waarde na 24 uur werd berekend. Ze is $3/4$. Met behulp van deze coëfficiënt kan men de dalingen omrekenen op dezelfde aanvangswaarde van serumijzer. Voor deze standaardwaarde werd genomen $200 \gamma \%$. De omrekening geschiedt als volgt: bij een aanvangswaarde A bedraagt de daling B. Bij een aanvangswaarde 200 zou de daling B₁ geweest zijn $B - 3/4 (A - 200)$.

Wanneer men in het onderhavige geval de dalingen op deze wijze corrigeert, blijkt een significant verschil te bestaan:

groep 2 vertoont een gemiddelde gecorr. daling van $122 \gamma \%$,

groep 3 vertoont een gemiddelde gecorr. daling van 95 γ %.

Het verschil is 27. De standaardafwijking van het gemiddelde bedraagt 9,2. Daar we voor dit soort biologische reacties betekenis toekennen aan een verschil, dat gelijk is aan of groter dan 1,5 maal de standaarddeviatie (hetgeen beteekent, dat in 87 % van de gevallen dit verschil niet op toeval berust), kunnen we bij deze gegevens een dalingsverschil van 15 γ % nog significant noemen. Bij een lineair verloop van de concentratiewerkingskromme beteekent dit, dat we een dosisverschil van 1:5 nog kunnen aantonen.

5. Het verschil in serumijzer tusschen 24 en 48 uur is ook significant. De daling bedraagt voor groep 2 gemiddeld 16 en voor groep 3 gemiddeld —32,5. Het verschil is dus 48,5, terwijl de standaarddeviatie 21 bedraagt.

Samenvatting van de uitkomsten.

De serumijzerdaling na het inspuiten van een leverextract blijkt des te grooter te zijn, naarmate de aanvangswaarde hooger is. De correlatie tusschen deze grootheden is zoo sterk, dat bij iedere ijking de daling omgerekend kan worden, met behulp van een coëfficiënt, tot de daling van een standaardaanvangswaarde, om zodoende een vergelijkbaar gegeven te verkrijgen. Op deze wijze gecorrigeerd, vertoonden onze patiënten van groep 2 en groep 3 een zoodanig verschil in daling, dat een dosisverschil van 500 % kan worden aangetoond.

In het 2e etmaal volgde in groep 2 nog een geringe daling, terwijl bij de met het 10 maal verdunde preparaat behandelde patiënten in dezen tijd een duidelijke stijging van het serumijzergehalte optrad. Ook hierdoor ontstond een significant verschil.

De serumijzerval is dus geringer en korter van duur, naarmate het leverpreparaat zwakker is.

Indien het aantal waarnemingen grooter had kunnen zijn, hetgeen door gebrek aan daartoe geschikte patiënten niet het geval is, zou de standaarddeviatie wellicht kleiner en nauwkeuriger zijn geworden en evenredig daarmee ook het nog aantoonbaar dosisverschil tusschen 2 preparaten, dat thans nog vrij groot is. Door het verrichten van meer bepalingen met kortere tusschenpoozen bij elken patiënt zou bovendien een betere indruk van de maximale daling kunnen worden verkregen, een gegeven, dat mogelijk ook de gevoeligheid van de methode kan verhoogen.

De hierboven genoemde veronderstelling, dat de concentratiewerkingskromme rechtlijnig verloopt, zal moeten worden bevestigd door thans waarnemingen te doen bij een aantal patiënten met een preparaat van een bekende, nog sterkere verdunning.

Verder zal het voorloopig noodig zijn bij de patiënten niet alleen

de ijzerdaling in de eerste dagen te observeeren, doch ook deze patiënten met hetzelfde preparaat op de gewone wijze door te behandelen, om zodoende de serumijzerreactie te leeren kennen van het zwakste preparaat, dat bij de behandeling in de meeste gevallen nog juist een voldoende therapeutische werking heeft.

De „gewone behandeling” zal dan volgens een bepaald schema moeten geschieden, b.v. gedurende 1 week een injectie om den dag, daarna eens per week, tot het bloedbeeld normaal is geworden. Twee weken na het begin van de leverbehandeling behoort ook een ijzerpreparaat toegediend te worden, b.v. 3 maal daags 75 mg ferrochloride, opdat de genezing niet door een ijzergebrek vertraagd wordt.

Onder „voldoende werking” van het leverpreparaat kan worden verstaan een regeneratie van de anaemie in omstreeks 6 weken tijds.

Naar de serumijzerreactie van het genoemde „zwakste preparaat” zouden dan de nieuw bereide leverextracten kunnen worden geijkt. Deze ijking voldoet aan den eisch specifiek te zijn en kan in een getal worden uitgedrukt. In tegenstelling met de thans gebruikte methode, waarvoor elke patiënt ongeveer 1 maand klinisch behoort te worden geobserveerd, heeft de serumijzerreactie het groote voordeel in enkele dagen en desnoods ambulant doorgevoerd te kunnen worden. Hierdoor zal met medewerking van de huisartsen een grooter aantal patiënten beschikbaar kunnen worden gesteld. De ijkingen kunnen dan ook in meerdere klinieken en ziekenhuizen plaats vinden, doch volgens de aanwijzingen en met gebruikmaking van de preparaten, die vanuit een centraal punt worden verstrekt.

Het verdere gedrag van den serumijzerspiegel tijdens de leverbehandeling.

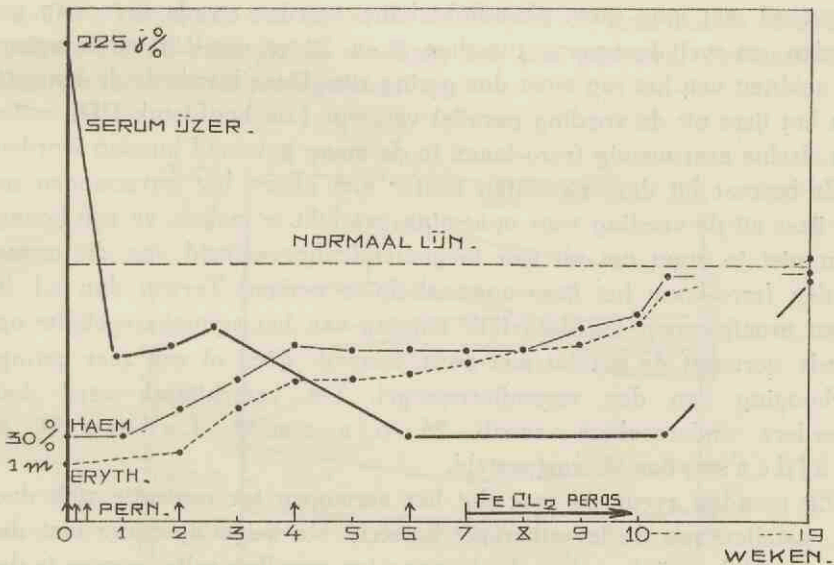
Door verschillende onderzoekers zijn de veranderingen van het serumijzergehalte bij de pernicieuze anaemie tijdens de verdere leverbehandeling vervolgd (Moore e.m.⁶, Heilmeyer e.m.⁷, Hemmeler⁹, Lederer¹¹, Waldenström¹² e.a.). De laagste waarde wordt meestal bereikt als het ijzerverbruik door het beenmerg het grootst is, n.l. tijdens het hoogtepunt van den reticulocytenstoot. Dikwijls stijgt daarna het serumijzerniveau langzamerhand, om zich na volledige regeneratie van de bloedkleurstof en -cellen weer op een normaal niveau in te stellen.

Het is echter een bekende ervaring, dat door de levertherapie bij vele lijders aan pern. anaemie het haemoglobinegehalte niet hoger stijgt dan tot 60 à 70 % Sahli. Daar het aantal erythrocyten voortdurend blijft toenemen, ontwikkelt zich dan tenslotte een hypochrome anaemie. In

deze gevallen wordt de serumijzerspiegel niet genormaliseerd, doch blijft zeer lage waarden vertoonen. Er is dan dus een bloedarmoede ontstaan, die alle kenmerken heeft van een ferriprive anaemie. Wanneer men nu bovendien ijzer toedient, wordt het haemoglobinegehalte, na een kleinen reticulocytenstoot (Lederer¹¹) spoedig normaal. En wanneer tenslotte de ijzerdepôts weer gevuld zijn, bereikt ook het serumijzergehalte weer een normaal niveau.

Het is dan ook herhaaldelijk aangetoond, o.a. door Beebe en Lewis¹⁷ en door Murphy¹⁸, dat men vaak een snellere en vollediger remissie van de pern. anaemie kan bewerken door de levertherapie met ijzertoeiening te combineren.

Het hier beschreven verloop vonden wij o.a. bij patiënte 2 en is in figuur 9 grafisch voorgesteld.



Figuur 9. Het serumijzerniveau bij een patiënte met pern. anaemie tijdens de behandeling met lever en ijzer.

Tijdens de leverbehandeling van de pern. anaemie openbaart zich dus bij vele patiënten het bestaan van een ijzertekort in het organisme. Ongetwijfeld zal de voornaamste oorzaak van dit verschijnsel de sterk gestoorde ijzerresorptie zijn, die bij deze zieken vóór de behandeling kan worden aangetoond (zie hierna). Bovendien zijn er waarnemingen gedaan, die er op wijzen, dat bij lijdens aan een haemolytische anaemie

meer ijzer dan normaal in faeces en urine verloren gaat (Hoofdstuk III), hetgeen bij de verhoogde ijzerconcentratie in het bloedserum zeer wel denkbaar is. Verder bestaat nog de mogelijkheid, dat het bij de haemolyse vrijgekomen en in de organen neergeslagen ijzer bij sommige patiënten niet goed gemobiliseerd kan worden.

De ijzerresorptie bij de pernicieuze anaemie.

Het ijzergebrek, dat bij vele patiënten met pern. anaemie blijkt te bestaan, berust zeker in hoofdzaak op een stoornis in de resorptie van het ijzer, waardoor tijdens de geheele ontwikkeling van het ziektebeeld het physiologische ijzerverlies niet voldoende wordt aangevuld. Deze vorm van bloedarmoede gaat immers vrijwel steeds met een histamine-refractaire achylie gepaard. Ook de waarden voor het totale zuurgehalte, getitreerd met loog t.o.v. phenolphthaleïne, worden steeds zeer laag gevonden, en wel doorgaans tusschen 5 en 20 cc per 100 cc maagsap. De aciditeit van het sap moet dus gering zijn. Daar hiermede de ionisatie van het ijzer uit de voeding parallel verloopt (zie hoofdstuk III), zullen dus slechts zeer weinig ferro-ionen in de maag gevormd kunnen worden.

Er bestaat bij deze patiënten echter niet alleen het onvermogen om het ijzer uit de voeding voor opneming geschikt te maken, zij zijn bovendien niet in staat om uit een toegediende hoeveelheid van dit metaal in den ferro-vorm het ijzer normaal op te nemen. Terwijl dan n.l. bij elken proefpersoon een duidelijke stijging van het serumijzergehalte optreedt, vertoont de patiënt met pern. anaemie géén of een zeer geringe verhooging van den serumijzerspiegel. Dit verschijnsel werd door meerdere onderzoekers, zooals Moore e.m.¹⁹, Lederer²¹ en Waldenström¹² vastgesteld.

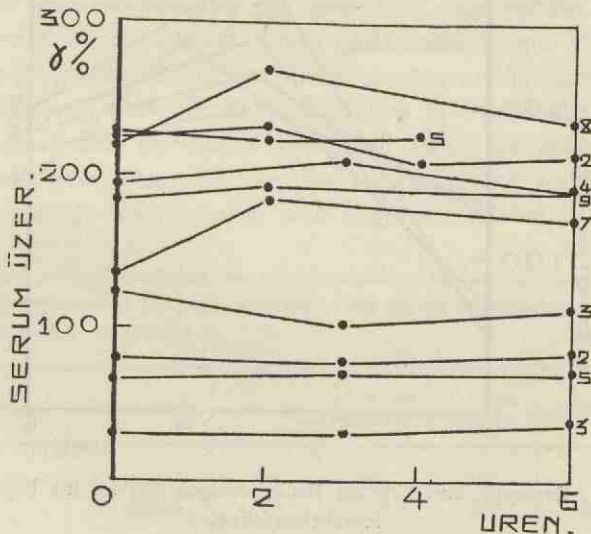
Zij toonden eveneens aan, dat het vermogen tot resorptie zich door het instellen van de levertherapie herstelt. De belastingscurve laat dan een duidelijke stijging zien, die in sommige gevallen zelfs grooter is dan normaal, hetgeen als een uiting van de sterke ijzerbehoefte mag worden beschouwd. Hiermede in overeenstemming zijn de bevindingen, die bij balansproeven zijn gedaan. Gibson en Howard²⁰ vonden reeds vóór het bekend zijn van de levertherapie, dat bij het toedienen van een ijzerrijke voeding een duidelijk positieve balans optrad, indien de patiënt zich in een spontane remissie van zijn ziekte bevond. Later toonden Fowler en Barer²¹ aan, dat tijdens de leverbehandeling de ijzerretentie in het darmkanaal sterk verhoogd is, zelfs van de orde zooals men bij verbloedingsanaemieën kan vinden.

Het onvermogen van de lijders aan pernicieuze anaemie om uit een overmaat van toegediende ferro-ionen het ijzer op te nemen, is een merkwaardig verschijnsel. Over de oorzaak hiervan heeft men verschillende veronderstellingen geuit.

a. Sommige onderzoekers meenen, dat de verhoogde ijzerconcentratie in het bloedserum van deze zieken de verdere opneming van ijzer zou belemmeren en bovendien de ijzerbehoefte maskeeren.

b. Doorgaans echter worden de slijmvliesveranderingen van maag en duodenum als een barrière voor de ijzerresorptie beschouwd, die, hetzij door de leverbehandeling snel verdwijnt, hetzij door de dan optredende ijzerbehoefte wordt doorbroken. Deze hypothese verklaart echter niet de waarneming van Waldenström¹², die ook na *intramusculaire* toediening van ijzer vóór de leverbehandeling géén en erna wél een sterke verhooging van het serumijzer vond.

c. Waldenström meent de oorzaak in de leverfunctie te moeten zoeken, die bij deze ziekte zoodanig zou zijn gestoord, dat geen ijzer door de lever wordt doorgelaten.

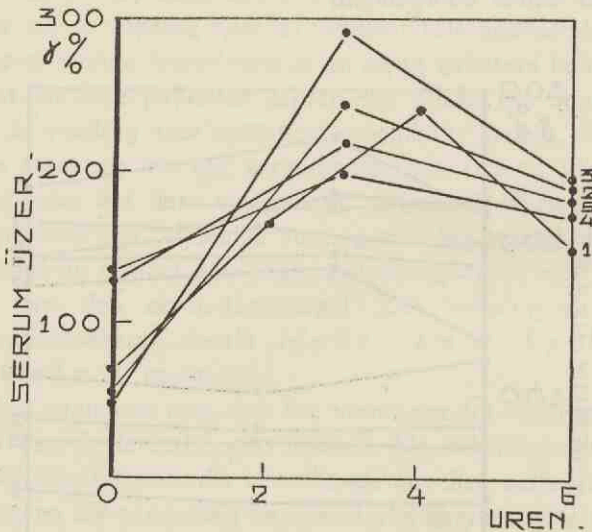


Figuur 10. Resorptie van 225 mg FeCl_2 vóór en (de 3 onderste curven) onmiddellijk na het begin der leverbehandeling.

In verband met eigen waarnemingen komen wij hieronder nogmaals op de oorzaak van de gestoorde resorptie bij de pernicieuze anaemie terug.

Allereerst konden wij het bestaan van de genoemde resorptiestoornis bevestigen. Na het toedienen van 225 mg ferrochloride, waardoor bij een normaal proefpersoon steeds een serumijzerstijging van omstreeks 90 γ % ontstaat, zagen wij bij de onbehandelde patiënten met pern. anaemie géén (No. 2, 3, 4, 5 en 3) of een subnormale vermeerdering volgen (No. 7 en 8), waarvan de uitkomsten in figuur 10 zijn voorgesteld.

Toen door het inspuiten van een leverextract de bloedvorming in gang was gebracht, vertoonden de thans vervaardigde belastingscurven een zeer duidelijke stijging van den ijzerspiegel (No. 1, 2, 3, 4 en 5, figuur 11). Deze patiënten waren respectievelijk 26, 42, 13, 5 en 8 dagen met pernaemon forte behandeld. In die gevallen, waar het serumijzergehalte zeer laag was (No. 1, 2 en 3), verliep de kromme zelfs zeer steil, als uiting van de groote ijzerbehoefte en activiteit van het beenmerg. Zie figuur 11.



Figuur 11. Resorptie van 225 mg FeCl_2 eenigen tijd na het begin van de leverbehandeling.

Bij één der behandelde patiënten (No. 3) hebben wij na toediening van het ijzer door een sonde ook resorptie in een lager darmdeel kunnen aantoonen, dat bij normale personen ontbrak (Hoofdstuk III, figuur 5, No. 5). Ook konden wij tijdens de leverbehandeling door middel van 1 g ferrum reductum, ondanks de achylie, een verhooging van het

serumijzer bewerken (No. 1 en 2), waarvan de uitkomsten reeds in tabel 12 werden vermeld. Dit zijn dus alles verschijnselen van de groote neiging van het organisme om het ijzer voor de snelle haemoglobinevorming op te nemen en sluiten aan bij de uitkomsten van de reeds besproken balansproeven.

Komen wij thans terug op de hierboven genoemde oorzaken van de gestoorde resorptie bij onbehandelde patiënten met pern. anaemie.

ad a. De veronderstelling, dat de hooge serumijzerconcentratie de verdere opneming van het ijzer belet, konden wij weerleggen door aan te toonen, dat ook in de eerste dagen na het begin van de behandeling, ondanks een zeer lagen serumijzerspiegel en sterke ijzerbehoefte, géén resorptie waarneembaar is. Wij vonden dan n.l. bij de patiënten 2, 3 en 5 een volkomen vlakke curve (figuur 10); zij waren respectievelijk 3, 6 en 5 dagen behandeld.

ad b. Het bestaan van een barrière voor de ijzerresorptie door slijmvliesveranderingen, die tijdens de leverbehandeling in enkele dagen zouden genezen of worden doorbroken, klinkt onwaarschijnlijk. De waarneming van Waldenström¹², volgens welke ook de intramusculaire ijzerresorptie zou zijn gestoord, wijst op het bestaan van een meer algemeene oorzaak. Deze onderzoeker vond bij 8 patiënten tijdens de leverbehandeling een sterke serumijzerstijging na de injectie van 10 mg ijzer, die vóór de behandeling in 5 gevallen ontbrak.

Wij konden deze bevinding bevestigen; van 3 patiënten vertoonden er 2 vrijwel géén resorptie van het intramusculair toegediende ijzer voor dat met de levertherapie was begonnen (tabel 21).

Tabel 21. De serumijzerstijging na intramusculaire toediening van 10 mg Fe als ijzergluconaat bij pern. anaemie, vóór en na behandeling met pernaemon; waarden uitgedrukt in γ %.

Patient	Behandeling	vóór inj.	$\frac{1}{2}$ u. na injectie	1 u. na injectie	Stijging
14	geen 8 dagen	222	226	220	7
		173	254	258	85
15	geen 6 dagen	242	265	236	23
		109	179	157	70
16	geen 20 dagen	308	379	337	71
		67	145	140	78

Ook nog een andere waarneming pleit tegen de veronderstelling,

dat organische slijmvliesveranderingen bij de pern. anaemie de ijzerresorptie storen.

ad c. Deze waarneming pleit eveneens tegen de hypothese van Waldenström, volgens welke het ijzer wél wordt opgenomen, doch in het bloed gekomen onmiddellijk door de lever wordt vastgehouden, om eerst na behandeling met het anti-pernicieuze principe weer te worden vrijgegeven. Wij vonden n.l. bij 2 vrouwen, die wegens vage buikkachten in de kliniek geobserveerd werden en zeker geen pern. anaemie hadden, eveneens een volkomen vlakke belastingscurve na 225 mg FeCl_2 (tabel 10). Bij deze patiënten bleek echter het maagsap een alcalische reactie te vertoonen.

Wij meenen, dat ook bij de lijders aan pern. anaemie de oorzaak van de gestoorde ijzerresorptie in een verandering van het zuur-base-evenwicht van het organisme kan zijn gelegen. Het maagsap van deze zieken vertoont immers een zeer geringe aciditeit, getitreerd met loog en phenolphthaleïne. Deze indicator slaat eerst van kleur om, indien een pH van 8 is bereikt en wanneer daartoe zeer weinig loog noodig is, zooals dus bij dit maagsap, bestaat de mogelijkheid, dat het sap reeds tevoren een $\text{pH} > 7$ bezat, en dus reeds alcalisch was.

Bij 3 onbehandelde patiënten, die geen stijging van de resorptiecurve vertoonden, bepaalden wij met de glaselectrode de waterstofionenconcentratie in het nuchtere maagsap en vonden bij patiënt 3 een pH van 7,8, bij patiënt 4 pH 7,4 en bij patiënt 5 eveneens 7,4. Het maagsap vertoonde dus in deze gevallen een zwak alcalische reactie, waarbij, zooals bekend (Halverson en Starkey²²), geen ferro-ionen kunnen bestaan. Deze worden dan omgezet in ferrihydroxyde, dat niet door den darmwand wordt opgenomen.

Bij de gevallen 7 en 8, die het ijzer in geringe mate resorbeerden (figuur 10), vonden wij een pH van 6,5 en 6,4.

De genoemde patiënten met alcalisch maagsap bleken, zooals beschreven, nadat zij respectievelijk 13, 5 en 8 dagen met een leverextract waren behandeld, het ferrochloride zeer goed op te nemen. Wij hebben toen nogmaals den nuchteren maaginhoud verzameld, die thans in grootere hoeveelheid werd afgescheiden en minder slijmhoudend was. De reactie was nu zwak zuur geworden: wij vonden een pH van 7, resp. 6,7 en 6,8. De omstandigheden voor het blijven bestaan van de toegediende ferro-ionen waren nu dus gunstiger geworden en deze werden, dank zij de groote activiteit van het beenmerg, gretig geresorbeerd.

Wij achten het dan ook waarschijnlijk, dat bij de pernicieuze

anaemie, evenals steeds, de ijzerresorptie wordt beheerscht door het samenspel van den zuurgraad van de maag en de activiteit van het beenmerg (de ijzerbehoefte).

Mogelijk wordt ook de intramusculaire opneming van het ijzer door den zuurgraad van de weefsels beïnvloed; hierover is ons echter niets bekend. Dit probleem vergt een verder onderzoek.

Samenvatting.

De pernicieuze anaemie is een deficientieziekte, die op den bodem van een stoornis in het maag-darmkanaal ontstaat. Hierdoor ontwikkelt zich niet alleen een verandering van de normale bloedvorming, doch ook vele andere regulaties van het organisme zijn ontwricht. Zoo weten wij o.a., dat de bloedafbraak pathologisch vermeerderd is, waardoor het serumijzergehalte toeneemt. Maar ook de stoornissen van de vetstofwisseling en van de lichaamstemperatuur en de alteraties van de slijmvliezen van mond, maag en darm en van het zenuwstelsel zijn bekend. Bovendien heeft men in de laatste jaren ook het onvermogen van deze patiënten om het ijzer te resorberen ontdekt.

Wij zouden dit verschijnsel in de eerste plaats willen toeschrijven aan de sterk gestoorde zuurafscheiding door het maagslijmvlies, waardoor de maaginhoud zelfs alcalisch kan reageeren. Mogelijk is dit een uiting van een algemeene verstoring van het zuur-base-evenwicht in het zieke organisme. Niet alleen wordt hierdoor de vorming van ferroionen uit het voedingsijzer onmogelijk gemaakt, doch ook in overmaat toegediende ijzer-ionen kunnen bij deze reactie niet bestaan en dus niet worden opgenomen.

Door de levertherapie dienen wij een aantal stoffen toe, die in zeer korten tijd vele van de functiestoornissen doen verdwijnen. Door één enkele injectie van een leverextract wordt de bloedafbraak geremd en de aanmaak geactiveerd. Het verloop van het serumijzergehalte geeft hiervan een goeden indruk. Wij zagen, dat in 24 uur de aanvankelijk hooge serumijzerspiegel met omstreeks 55 % van de waarde daalt en daardoor meestal beneden het normale niveau komt te liggen. Deze daling is zoo constant, dat wij het verschijnsel zouden willen aanbevelen 1e als een differentiaal-diagnostisch hulpmiddel, 2e als een methode voor een snelle ijking van leverpreparaten en 3e om in bij experimenteele onderzoekingen verkregen materiaal de haemopoëtische stof aan te toonen.

De meeste van de andere genoemde functiestoornissen herstellen zich

tijdens de leverbehandeling minder snel. Zoo konden wij de ijzerresorptie, kenbaar aan een serumijzerstijging na het toedienen van een ferrozout, eerst na ongeveer 5 dagen weer aantoonen. Wij vonden (bij 3 patiënten) in het maagsap dan een zwak zure reactie, waardoor de ferro-ionen onveranderd het duodenum kunnen bereiken. Het verloop van de resorptiecurve is in deze periode dikwijls zeer steil, hetgeen evenals de groote retentie van het ijzer bij balansproeven, op een levendige ijzerresorptie wijst, zooals steeds bij een groote activiteit van het beenmerg wordt gevonden.

Bij vele patiënten blijft de serumijzerspiegel tijdens de levertherapie laag en ontwikkelt zich een *hypochrome* anaemie, die door ijzer-toediening geneest. In deze gevallen bestaat dus een ijzertekort van het organisme, hetwelk in hoofdzaak door de ontbrekende ijzeropneming tijdens de ziekte kan worden verklaard. Voor een snelle en volledige regeneratie van de pern. anaemie is het dus vaak noodig naast de leverbehandeling ook een ijzerpreparaat toe te dienen.

LITERATUUR.

- 1 Erben, Z. Klin. Med. **40** (1900), 267.
- 2 Fowell, Quart. J. Med. **6** (1912), 179.
- 3 Riecker, Arch. int. Med. **46** (1930), 458.
- 4 Locke, Main and Rosbash, J. clin. Invest. **11** (1932), 527.
- 5 Marlow and Taylor, Arch. int. Med. **53** (1934), 551.
- 6 Moore, Doan and Arrowsmith, J. clin. Invest. **16** (1937), 627.
- 7 Heilmeyer und Plötner, Das Serumeisen usw., Jena 1937.
- 8 Walker, J. Labor. and clin. Med. **24** (1938), 308.
- 9 Hemmeler, Schweiz. Med. Wschr. **69** (1939), 336.
- 10 Goidsenhoven, Hoet en Lederer, Rév. belge Sci. méd. **10** (1938), 177.
- 11 Lederer, Physiopathologie du fer, Louvain 1940.
- 12 Waldenström, Nord. Med. Tskr. **41** (1940), 1708.
- 13 de Langen, Klin. Wschr. **41** (1940), 1049.
- 14 Kamerling, Proeven naar aanl. v. d. theorie v. Castle, Utrecht 1936.
- 15 Schulten, Die Sternalpunktion, Leipzig 1937.
- 16 G. A. v. K., Het Hormoon X (1942), 60.
- 17 Beebe and Lewis, Amer. J. med. Sci. **181** (1931), 796.
- 18 Murphy, Arch. int. Med. **52** (1933), 829.
- 19 Moore e.m., J. clin. Invest. **18** (1939), 553.
- 20 Gibson and Howard, Arch. int. Med. **32** (1923), 1.
- 21 Fowler and Barer, Arch. int. Med. **61** (1938), 401.
- 22 Halvarsen and Starkey, J. Phys. Chem. **31** (1927), 626.

SAMENVATTENDE CONCLUSIES VAN EIGEN ONDERZOEKINGEN.

Hoofdstuk I.

Wij verwijzen voor een meer uitgebreid overzicht naar de samenvattende beschouwingen aan het einde van ieder hoofdstuk.

1. Bij de door ons gebruikte methode om het serumijzer te bepalen (uitgewerkt door Heilmeyer en Plötner en gewijzigd door Lederer en de Maesschalck), bleek 0,05 — 0,25 cc (1 druppel) extra-zwavelzuur te moeten worden toegevoegd, om in de vloeistof een zuurgraad te verkrijgen, waarbij de vorming van het ijzerphenantrolinecomplex optimaal is.
2. Bij 12 duplo-bepalingen vonden wij een gemiddeld verschil van 2,9 %, terwijl het grootste verschil tusschen twee bepalingen 5,6 % bedroeg.
3. Bij tien gezonde mannen bevatte het serum gemiddeld 132 γ % ijzer en bij evenveel vrouwen 113 γ %. Deze waarden stemmen overeen met de door andere onderzoekers gevonden uitkomsten bij normale proefpersonen.

Hoofdstuk II.

4. Bij de bestudeering van de in de literatuur vermelde gegevens, afkomstig van gezonde proefpersonen, over het serumijzer, haemoglobine (ijzer) en reserveijzer in de organen, blijkt er een parallelisme te bestaan tusschen deze fracties, in dien zin, dat de hoeveelheden ervan bij het jonge kind (2 à 3 jaar) zeer gering zijn, daarna langzaam vermeerderen, om eerst op volwassen leeftijd een constant niveau te bereiken, dat bij de vrouw iets lager ligt dan bij den man.
5. Dit physiologische verschijnsel doet ons vermoeden, dat het depôt-ijzer niet uitsluitend als een reserve mag worden beschouwd, doch voor een groot deel voortdurend bij den opbouw en de afbraak van het haemoglobine is betrokken, hetgeen temeer waarschijnlijk is, daar de cyclus van het ijzer in de bloedkleurstof langer is dan de levensduur van de roode bloedcellen.

Hoofdstuk III.

6. De door Heubner, op grond van dierexperimenten, verkregen overtuiging, volgens welke het ijzer in den vorm van ferro-ionen door den darmwand wordt geresorbeerd, konden wij bevestigen door aan te toonen, dat de stijging van de resorptiecurve na het gebruik van 1 gram ferrum reductum wordt vermeerderd door het toevoegen van 200 cc HCl N/10 en verminderd door het drinken van een oplossing van 10 mg phenantroline.
7. De resultaten van de belastingscurven, die wij verkregen na het toedienen van 1 gram ferrum reductum bij patiënten met achylie en verschillende vormen van anaemie in verschillende stadia van beenmergactiviteit, wijzen er op, dat het resorptievermogen van het lichaam toeneemt in evenredigheid met de activiteit van de haemopoëse en niet met den graad van de asiderose.
8. Bij eenige patiënten met hypophysaire insufficiëntie, intestinaal infantilisme, nephritis en panmyelophthise, vonden wij een verlaagd serumijzerniveau en een geringe of ontbrekende ijzerresorptie, ondanks een zuurhoudend maagsap en het bestaan van een anaemie. Factoren, buiten het maagdarmkanaal gelegen, kunnen dus de ijzeropneming beïnvloeden (7 en 8).
9. Door rectale toediening bij normale proefpersonen van ferrochloride als clyisma zagen wij geen duidelijke stijging van den serumijzerpiegel.
10. Door een vergelijking van de resorptiecurven, die ontstonden na het toedienen van 100 mg FeCl_2 (= 44 mg Fe) per os, per sonde in het begin van het duodenum en per sonde ongeveer 50 cm voorbij den pylorus, bleek de opneming van het ijzer bij normale personen voornamelijk in het duodenum plaats te vinden. Bij anaemische patiënten (met actieve haemopoëse) was echter ook resorptie van het jejunum uit aantoonbaar.
11. Door een uitvoerige literatuurstudie komen wij tot de conclusie, dat de ijzervoorraad bij den mensch wordt beheerscht door een in zekere mate reguleerbare resorptie en door de functie van de depôts. Een ijzeruitscheiding bestaat niet, wel een dagelijksch verlies van omstreeks 1 mg.

De exogene ijzerstofwisseling beperkt zich dus bij den man tot een quantum van 1 mg. De vrouw moet in de geslachtsrijpe periode dagelijks 1 à 2 mg méér resorbeeren.

Hoofdstuk IV.

12. Het zoogenaamde „epitheliale syndroom" kan zich bij elken, langdurig bestaanden vorm van asiderose ontwikkelen en is een rechtstreeksch gevolg van het ijzertekort. Soortgelijke verschijnselen bij andere deficientieziekten zijn daaraan niet homoloog.
13. Bij 22 patiënten, lijdende aan een verbloedingsanaemie, vonden wij serumijzerwaarden van 10—57 γ % (1 maal 82 γ %). De daling was niet evenredig met de vermindering van het haemoglobinegehalte.
14. Bij 17 vrouwen, lijdende aan chlorosis tarda, vertoonde het serumijzerniveau waarden, die tusschen 15 en 68 γ % (1 maal 83 γ %) gelegen waren. Bij 15 van deze patiënten konden wij in de voorgeschiedenis begunstigende factoren voor het ontstaan van de asiderose terugvinden (frequente, of met groot bloedverlies gepaard gaande bevallingen, overvloedige menses en chronische infecties).
15. Bij 3 patiënten met een hypochrome agastrische anaemie bedroeg het serumijzer 14—66 γ %.
16. Het verloop van de belastingscurven, die wij met ferrum reductum en met ferrochloride bij vele van de genoemde patiënten (13, 14 en 15) konden vervaardigen, liet een verband zien met het resultaat van de therapeutische werking. Indien n.l. de serumijzerstijging na het gebruik van een preparaat normaal of grooter dan normaal uitviel, was het therapeutisch effect van hetzelfde preparaat goed; was de stijging subnormaal, dan steeg het haemoglobine door de behandeling langzaam ($< \frac{1}{2}$ % Sahli per dag) en indien de stijging uitbleef, had het ijzerpreparaat ook geen genezend effect.
17. Bij vele patiënten met een chronische anaemie en achloorhydrie kon door het ferrum reductum geen stijging van het serumijzerniveau, noch een vermeerdering van het haemoglobinegehalte worden verkregen; met het ferrochloride daarentegen bijna steeds wel. De ferrozouten moeten dan ook als soevereine ijzerpreparaten worden beschouwd.
18. De parenterale ijzertherapie moet wegens de dikwijls optredende onaangename bijwerkingen beperkt blijven tot de (overigens zeldzame) patiënten, die de ferrozouten niet resorbeeren of in geen enkelen vorm per os verdragen en die gevallen, bij welke men een chronisch bloedverlies door een kunstmatige verhooging van het serumijzerniveau wil trachten te bestrijden.

Hoofdstuk V.

19. Bij 16 patiënten, lijdende aan pernicieuze anaemie, vonden wij een vermeerdering van het serumijzergehalte, varieerende van 123—308 γ %. Deze vermeerdering vertoonde geen verband met den ernst van de anaemie.
20. Door een injectie met 2 cc van een leverextract konden wij reeds in 24 uur tijds een daling van het serumijzerniveau waarnemen van gemiddeld 54 % van de uitgangswaarde. Deze daling geeft een goeden indruk van de snel optredende veranderingen in de haemoglobine-stofwisseling en trad niet op bij 12 patiënten, die aan verschillende andere ziekten leden. De serumijzerval was geringer en korter van duur, naarmate het ingespoten leverextract zwakker was.
21. Wij konden de snelle serumijzerdaling, die tengevolge van de injectie met een leverpreparaat in 1 etmaal optreedt, aanbevelen 1e als een diagnostisch hulpmiddel voor het aantoonen van een bestaand tekort aan het leverprincipe, 2e als een snelle methode voor het ijken van een leverextract en 3e als een reactie voor het aantoonen van den haemopoëtischen factor in experimenteel verkregen materiaal.
22. Evenals andere onderzoekers konden wij vaststellen, dat bij lijdens aan pernicieuze anaemie het vermogen tot resorptie van het ijzer, hetgeen per os of intramusculair wordt toegediend, ernstig is gestoord, doch zich herstelt door de lever**b**-handeling. Wij konden echter bovendien waarnemen, 1e dat in de eerste dagen na het instellen van de levertherapie, ondanks het bestaan van een zeer laag serumijzerniveau, de resorptie ook van ferrochloride nog niet optreedt; 2e dat bij de onbehandelde patiënten in het maagsap een alcalische reactie bestaat (gemeten met behulp van een glaselectrode), die, indien zich de resorptie tijdens de levermedicatie had hersteld, zwak zuur bleek te zijn geworden; 3e dat ook bij gezonde personen met een alcalisch maagsap het ferrochloride niet wordt opgenomen. Bij de pern. anaemie, evenals steeds, wordt de ijzerresorptie o.i. dan ook beheerscht eenerzijds door den zuurgraad van het maagsap, anderzijds door de activiteit van de haemopoëse.

STELLINGEN.

I.

De sterke en snel optredende daling van het serumijzergehalte, die door de injectie van een leverextract optreedt in het bloed van den lijder aan pernicieuze anaemie, is een nieuw hulpmiddel voor het vaststellen van een tekort aan het „anti-pernicieuze principe” bij een patiënt en het quantitatief aantonen van deze stof in een orgaanpreparaat.

II.

De resorptie van verschillende voedingsbestanddeelen door het maag-darmkanaal wordt beïnvloed door factoren, die buiten het spijsverteringskanaal zijn gelegen en waarbij vooral de behoefte van het organisme aan deze stoffen een groote rol speelt.

III.

Gezien de nog geringe kennis over de werking van de geslachtshormonen bij de vrouw, behandelde men menstruatiestoornissen alleen bij uitzondering en dan na een minitieuus onderzoek met hormoonpreparaten.

IV.

Het klinische beeld van het ulcus ventriculi kan door typische aanvallen van angina pectoris worden beheerscht.

V.

Het in het electromyogram waar te nemen „Piper-rhythme” berust niet op een synchrone activiteit van de motorische voorhoornzellen.

VI.

Bij den lijder aan carcinoma papillae Vateri zij men niet tevreden met een slechts palliatieve operatie.

VII.

Indien na een geslaagde dacryo-cysto-rhinostomie epiphora blijft bestaan, dan probeere men een voorzichtig gedoseerde Röntgenbestraling van de traanklieren.

VIII.

De mogelijkheid van interhumane besmetting met het bovine type van den tuberkelbacil moet als bewezen worden beschouwd.

IX.

De „bloedaanpassing”, die gedurende de eerste weken van het leven bij pasgeborenen wordt waargenomen, kan worden verklaard door een vermindering van den bloedaanmaak.

X.

Als operatieve behandeling van jonge patiënten met trigeminusneuralgie kieze men de worteldoorsnijding volgens Frasier of Dandy.

XI.

Het is van belang de patiënten, die een koolmonoxyde-vergiftiging hebben doorgemaakt, herhaaldelijk electrocardiographisch te controleren en hen bij bestaande afwijkingen absolute rust te laten houden.

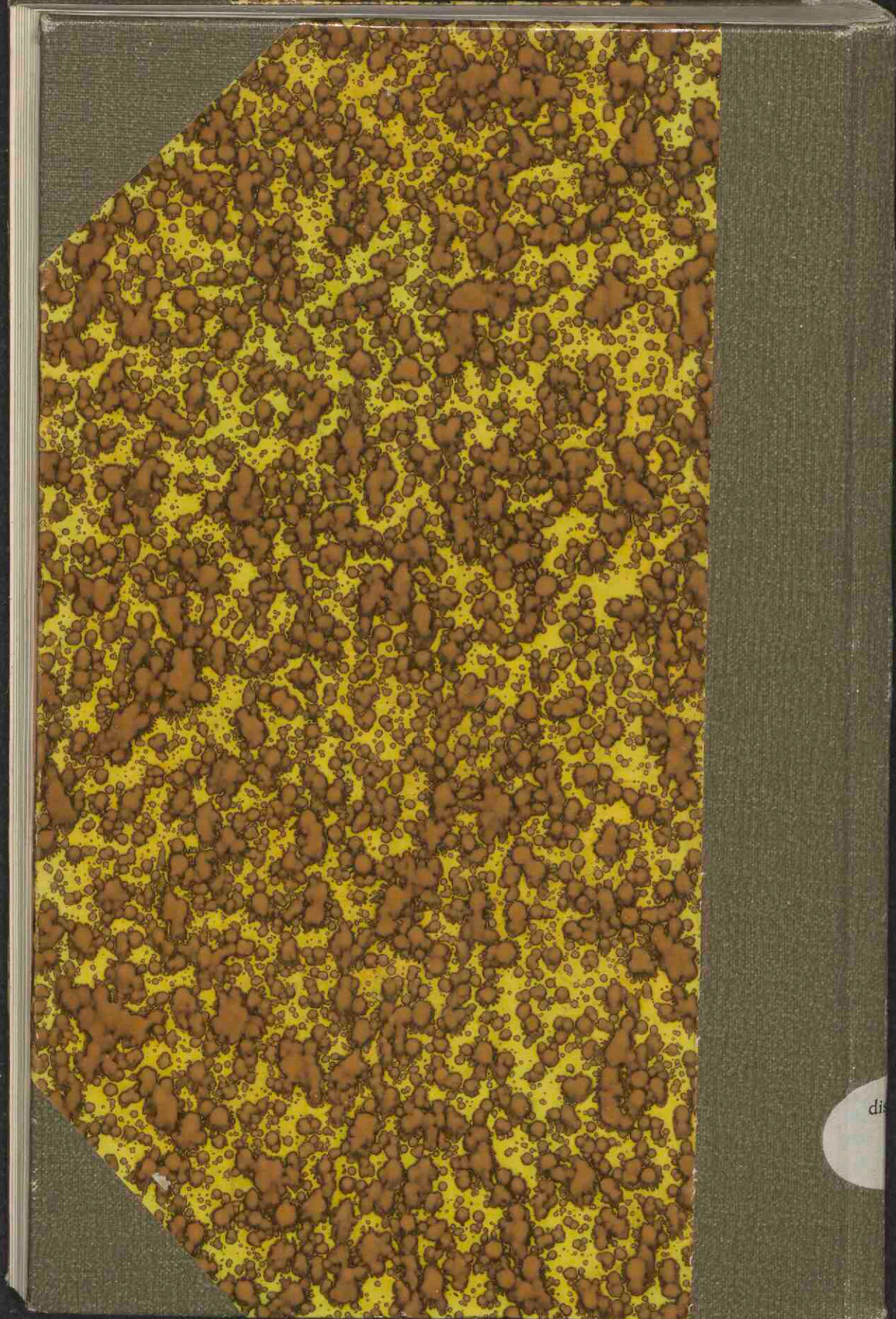
XII.

De operatieve behandeling van otosclerose is nog in een stadium van proefneming en ongeschikt voor de praktijk.

XIII.

Bij familiair alcoholisme is de invloed van het milieu grooter dan van den erfelijken aanleg.

Kijkzalen voor Psychopaten
te Avereest.



dis