

DE KINETIEK
VAN ORAAL TOEGEDIEND IJZER

DE KINETIEK VAN ORAAL TOEGEDIEND IJZER

Een klinisch-experimenteel onderzoek naar de resorptie,
serumijzerbelastingscurve en utilisatie van een radioactief
gemerkte therapeutische dosis van een ijzerzout.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN
DE GENEESKUNDE AAN DE MEDISCHE FACULTEIT
TE ROTTERDAM, OP GEZAG VAN DE DECAAN
DR. A. QUERIDO, HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER
GENEESKUNDE, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP
18 APRIL 1967 TE 16.00 UUR.

DOOR

WILLEM FRANS WILTINK

GEBOREN TE DOETINCHEM IN 1931

1967

DRUKKERIJ H. J. DE ROUWE, ROTTERDAM

PROMOTOR: PROF. DR. W. J. BRUINS SLOT

Dit proefschrift werd bewerkt in de afdeling Inwendige Geneeskunde (hoofd: Prof. Dr. J. Gerbrandy) en in de afdeling Chemische Pathologie (hoofd: Prof. Dr. B. Leijnse), in het Dijkzigt ziekenhuis te Rotterdam.

Dit onderzoek kwam mede tot stand door financiële steun van de stichting „DE DRIE LICHTEN” te Hilversum.

*Aan mijn ouders
aan mijn vrouw*

INHOUD

Inleiding	1
------------------------	---

HOOFDSTUK I

Bespreking van de methodiek

1. Proefopstelling	4
2. Bepaling van ijzer in bloedserum en faeces	
a. De bepaling van ijzer in bloedserum	5
b. De bepaling van ijzer in de faeces	7
c. De meting van de radioactiviteit	8
3. Perorale ijzerpreparaten	9
4. De berekening van de resorptie, de utilisatie en van de specifieke activiteit	10
5. Bespreking van de methoden aan de hand van de literatuur	
a. De bepaling van de ijzerresorptie	11
b. De bepaling van de ijzerutilisatie	13
6. Statistische berekeningen	13
7. Patiëntenlijst van de balansonderzoekingen	14

HOOFDSTUK II

Resorptie, excretie en utilisatie van ijzer en de orale serumijzerbelastingscurve

1. Inleiding	15
2. De uitscheiding van radioactief ijzer in de urine na orale belasting	19
3. Vergelijking tussen de resorptiebepaling met radioactief gemerkt ijzer en met chemisch bepaald ijzer	20
4. Verband tussen resorptie en serumijzerbelastingscurve	22
5. Verband tussen utilisatie en belastingscurve	23
6. Conclusies en literatuurgegevens	24
7. Toetsing van onze conclusies aan bestaande hypothesen	25
8. Nabeschuiving	26

HOOFDSTUK III

Verband tussen latente ijzerbindingscapaciteit, respectievelijk nuchter serumijzer en resorptie, ijzerbelastingscurve en utilisatie

1. Inleiding	28
--------------------	----

2. De betekenis van de latente ijzerbindingscapaciteit en het ijzerverzadigingspercentage	28
3. De betekenis van het nuchter serumijzergehalte	29
4. Bespreking van de gegevens	30
5. Nabeschuiving	31

HOOFDSTUK IV

Vergelijking tussen resorptie en utilisatie in de ijzerbalansproeven

1. Het onderling verband tussen resorptie en utilisatie	32
2. De utilisatie als maat voor de resorptie	33
3. Nabeschuiving	35

HOOFDSTUK V

De resorptie, de utilisatie en de serumijzerbelastingscurve van ferro- en ferrizouten

1. De resorptie en utilisatie van ferrochloride en ferriversenaat	36
2. De resorptie en utilisatie van ferrocitraat en ferricitraat	36
3. Het beloop van de belastingscurve na ferro- en ferrizouten	37
4. Litteratuurgegevens en conclusies	38
5. Nabeschuiving	39

HOOFDSTUK VI

Het excretiepatroon in de faeces van een oraal toegediende dosis gemerkt ijzer

1. Inleiding	40
2. Resultaten	40
3. Discussie	44
4. Nabeschuiving	45

HOOFDSTUK VII

De specifieke activiteitscurve in het serum

1. Verband tussen specifieke activiteitscurve en ijzerbelastingscurve	46
2. De specifieke radioactiviteitscurve en de resorptie	47
3. De specifieke radioactiviteitscurve en de utilisatie	49
4. Verband tussen specifieke radioactiviteitscurve en het nuchter serumijzergehalte, respectievelijk de latente ijzerbindingscapaciteit	50

5. Bespreking van de conclusies en literatuurgegevens	51
6. Nabeschuwing	54

HOOFDSTUK VIII

De specifieke activiteitscurve van ferro- en ferrizouten

1. Tijdstip van de hoogste activiteit in het serum	55
2. De hoogste serumradioactiviteit na ferro- en ferrizouten ..	55
3. Excretie van de faecesportie met hoogste activiteit	56
4. De activiteit in de faeces in de eerste 3, respectievelijk laatste 2 dagen	56
5. Conclusies en literatuurgegevens	57
6. Nabeschuwing	59

HOOFDSTUK IX

Enkelvoudige serumijzerbelastingsproeven

1. Inleiding	60
2. Resectiemaag	62
3. Achylia gastrica	63
4. Vergelijking van diverse ijzerpreparaten	66
5. Conclusies en literatuurgegevens	72
6. Nabeschuwing	75
Samenvatting	76
Summary	86
Geraadpleegde literatuur	94

INLEIDING

Anemie door ijzergebrek is de meest voorkomende bloedziekte en in sommige gebieden een volkskwaal (de Vries, 1963). Kilpatrick (1961) vermeldt dat wel 25% van een groep ogenschijnlijk gezonde vrouwen tussen 15 en 34 jaar een anemie door ijzergebrek heeft.

Bij vrouwen is de hoeveelheid ijzer die geresorbeerd wordt uit het voedsel, vaak niet voldoende om het ijzerverlies met de menstruatie, graviditeit en lactatie te compenseren. De mens krijgt normaliter het benodigde ijzer uit het voedsel dat dagelijks ongeveer 15 mg ijzer behoort te bevatten. Hieruit wordt 1 tot 2 mg per dag geresorbeerd (Hayhoe, 1960). Dagelijks gaat 0,5 tot 1,0 mg ijzer verloren via faeces, urine en zweet (Bothwell en Finch, 1962). Is de voeding insufficient dan kan ook bij de man op de lange duur een anemie door ijzergebrek ontstaan (Rosenbaum en Leonard, 1964). De normale mens bezit 4 gram ijzer, waarvan 60 à 70% in de hemoglobine, 20 à 35% in de hemosiderine of ferritine, 4% in de myoglobine en slechts 0,1% gebonden aan transferrine of in de cytochromen en het katalase.

Aanvullende ijzertherapie dateert reeds uit de oudheid. De Grieken schreven ijzer voor om toestanden van zwakte te genezen en meenden aan de patient de kracht van het ijzer toe te dienen. Patienten met een zeer bleek uiterlijk kregen water te drinken, waarin men oude zwaarden had laten roesten. Celsus adviseerde een grote milt te behandelen met water waarin wit gloeiend ijzer was gedompeld. Sydenham is waarschijnlijk de eerste arts geweest die ijzer gebruikte bij zijn patienten op een wijze zoals wij dit nu nog doen. In 1681 schreef hij het reeds voor bij de behandeling van chlorosis in een dosis van 1/2 tot 1 gram per dag. De Franse medicus Pierre Blaud (Blaud, 1832) vermeldt de snelle genezing van 30 patienten met chlorosis door het gebruik van een grote dosis ijzer. De originele pillen van Blaud bestonden uit een mengsel van gelijke delen ferrosulfaat en kalium-carbonaat. Hij gaf het ijzer in een hoeveelheid, zoals dit ook nu gebruikelijk is. Tot aan het einde van de 19e eeuw paste men de ijzertherapie bij anemie toe volgens de principes en voorschriften van Sydenham en Blaud. Tegen die tijd echter begon men ijzer te geven in kleinere hoeveelheden, omdat men veronderstelde dat het metaal slechts nodig was in een kleinere dosis en dat de resorptie van het anorganische ijzer in een therapeuticum niet zo goed was als van het organisch gebonden ijzer in het voedsel. Het geringe klinische effect van deze kleine ijzerdosis bracht de ijzertherapie in discrediet en pas tegen 1930 verhoogde men de ijzerdosis weer tot het niveau dat de oude klinici reeds hadden geadviseerd (Haden, 1939).

Gewoonlijk is orale toediening van ijzer een van de meest effectieve behandelingswijzen, die de arts ter beschikking staan (Hebbert, 1950). De dosis is nu over het algemeen 100 tot 200 mg per dag (O'Sullivan c.s. 1955, Coleman c.s. 1955, Brumfitt 1959). Het resultaat is echter vaak onbevredigend,

omdat de ijzerzouten meestal niet goed worden verdragen en de patient de therapie niet voortzet. Dit laatste is vaak niet te controleren bij poliklinische behandeling. Het is dan niet duidelijk of een onvoldoende hemoglobinstijging moet worden toegeschreven aan een stoornis in de resorptie van ijzer in de darm, of wel aan een stoornis in de utilisatie van ijzer of dat de patient geen medewerking verleent. De geringe tolerantie van ijzerpreparaten zou vaak berusten op psychologische gronden (Girdwood, 1952; Kerr en Davidson, 1958).

Mag de orale toediening van ijzer weinig verandering hebben ondergaan, met de kennis van het ijzermetabolisme is dit wel het geval. De laatste 20 jaren is onze kennis van de ijzerstofwisseling belangrijk toegenomen, voornamelijk door het gebruik van radioactieve ijzerisotopen. Wij verwijzen hiervoor naar de overzichten van Bothwell en Finch, 1962; Goodman en Gilman, 1965; Beutler, 1963; Schretlen 1965. Enkele punten willen wij echter aanduiden. Op grond van resultaten van dierproeven overheerst nu de mening, dat de ijzerregulatie voornamelijk plaatsvindt in de dunne darm, waar zowel resorptie als excretie van ijzer zou plaatsvinden (Crosby, 1963; Conrad c.s. 1964). Het is niet bekend welke biochemische mechanismen de opneming van ijzer uit de darm beïnvloeden, maar wel is bekend dat variaties in de ijzervoorraden in de lever dit nauwelijks doen (Weintraub c.s. 1964), en dat pancreassecrēt een remmende invloed heeft (Callender, 1964). Men denkt, dat de ijzerresorptie in de darm op twee manieren kan plaatsvinden, nl. een actief enzymatisch transport van ijzerhoeveelheden zoals die in het normale voedsel voorkomen en een passief vervoer door de darmwand, mogelijk door diffusie bij een grotere ijzerdosis (Gitlin en Gruchaud, 1962; Brown en Rother, 1963; Manis en Schachter, 1964). De resorptie van ijzer in ferrovorm zou gemakkelijker zijn dan die in ferrivorm. Kleine hoeveelheden overmaat aan ijzer in de epitheelcellen van de darmvlokken vormen met het eiwit apoferritine de ferritine, die in de faeces terecht zou komen als de levenscyclus van deze darmepitheelcellen voltooid is (Crosby, 1963; Conrad c.s. 1964). Dit mechanisme om overbodig ijzer af te voeren kan overspoeld worden door grote hoeveelheden oraal ijzer (Smith en Pannacciulli, 1958; Bothwell en Isaacson, 1962).

Vanuit de darm en de ijzerdepôts vervoert de transferrine het ijzer naar het beenmerg, waar incorporatie in de hemoglobine plaatsvindt. (Katz en Jandl, 1964). De binding tussen transferrine en ijzer is zeer hecht. Cleton (1962) vond dat synthetische chelaten niet in staat waren het ijzer van de binding met transferrine los te maken. Reticulumcellen zijn waarschijnlijk nodig om het ijzer over te dragen (Bessis en Breton-Gorius, 1962; Shahidi e.a. 1964). Ferritine zou bij de incorporatie van het ijzer in de erythrocyt ook een rol spelen (Zail c.s. 1964). Deze inbouw van ijzer in de hemoglobine wordt utilisatie genoemd.

Het serumijzerniveau is afhankelijk van het evenwicht tussen de ijzerresorptie, de ijzerstapeling, de incorporatie in de hemoglobine en de losmaking eruit. De bekende ijzerdepôts bevinden zich voornamelijk in de reticulo-endotheliale cellen van lever, milt en beenmerg. De hoeveelheid stapelingsijzer varieert afhankelijk van vraag en aanbod.

Wij hebben nu de volgende problemen in ons onderzoek onder de loupe genomen. In de eerste plaats de betekenis van de ijzerbelastingsproef.

Bij deze proef meet men de stijging van het serumijzer, die één of meer uren na orale toediening van een pharmacotherapeutische ijzerdosis optreedt. De meningen over het nut van dit onderzoek zijn wisselend. Sommigen raden de proef aan om een goede indruk te krijgen over de resorptie van ijzer in de darm (Sörensen, 1964, 1965; Jasinski, 1950; Crawley, 1952; de Raadt, 1942; de Vries, 1957). Als argumenten hiervoor noemen zij de waarneming, dat patienten met een aanzienlijke serumijzerstijging tijdens deze proef over het algemeen reageerden met een hemoglobineverhoging tijdens orale therapie met ijzer. Ook het omgekeerde was het geval. Patienten met een zogenaamde vlakke belastingscurve reageerden onvoldoende of in het geheel niet op orale ijzertoeiening. Andere onderzoekers verwerpen de belastingsproef, omdat zij tussen de belastingscurve en de resorptie van ijzer uit de darmwand òf een geringe correlatie (Jeffrey c.s. 1955) òf in het geheel geen verband vonden (Hallberg en Sölvell, 1960; Baird, 1957; Moore en Dubach, 1959). Om de reden van deze controverse te vinden, besloten wij de belastingscurve te vergelijken met de resorptie en de utilisatie. Immers de utilisatie van ijzer is bepalend voor de hemoglobine stijging tijdens ijzertherapie. Ook de betekenis van het nuchter serumijzergehalte en de latente ijzerbindingscapaciteit onderzochten wij. Aangezien wij de orale pharmacotherapeutische dosis homogeen mengden met het radioactieve ijzerisotoop ^{59}Fe konden de radioactiviteitscurve en het beloop van de specifieke activiteit van het ^{59}Fe in het serum gemeten worden. Tevens schonken wij aandacht aan de betekenis van de utilisatie als maat voor de ijzerresorptie. Naderhand vergeleken wij de resorptie en de utilisatie van ferrozouten met die van ferriverbindingen.

De balansproeven met radioactieve ijzerisotopen voerden wij uit bij patienten van de afdeling voor inwendige ziekten, die over het algemeen niet primair voor een anemie behandeld werden. Deze mensen kunnen niet als normale proefpersonen beschouwd worden. Bij een aantal van hen werd een min of meer latent ijzergebrek aangetroffen.

Voor zover wij hebben kunnen nagaan is nog nooit tevoren van een oraal toegediende pharmacotherapeutische dosis gelijktijdig de belastingscurve, de resorptie en de utilisatie onderzocht.

HOOFDSTUK I

BESPREKING VAN DE METHODIEK

1. Proefopstelling

Onze experimenten bestonden enerzijds uit 176 enkelvoudige ijzerbelastingsproeven, anderzijds uit 48 volledige belansproeven. Voor de uitvoering van de enkelvoudige **orale ijzerbelastingsproef** namen wij bij de nuchtere proefpersoon of patient eerst bloed af voor de bepaling van serumijzer en totale ijzerbindingscapaciteit. Dan kreeg hij oraal 225 mg ijzer als pillen, poeders of drank en wel als ferro- of ferrizout, of als een of ander merkartikel. Wij verrichtten gedurende de volgende twee of meer uren om het uur venapunctie en vingen het bloed in een ijzervrije plastic buis op. Het beloop van de ijzerconcentratie in het bloeds serum noemen wij in het vervolg de ijzerbelastingscurve. De enkelvoudige orale ijzerbelastingsproef deden wij over het algemeen bij anemische patienten waar wij de noodzaak van een ijzertherapie overwogen. Vergeleken wij twee ijzerpreparaten met elkaar, dan was de volgorde van toediening per patient afwisselend.

Bij de uitvoering van deze ijzerbalansproeven kregen de patienten een dieet met ongeveer 10 mg ijzer per dag. Het gebruikte water was steeds ijzervrij. De maaltijden hadden zoveel mogelijk dezelfde samenstelling als vóór de proef. In enkele gevallen bepaalden wij de ijzerhoeveelheid van het voedsel en dit varieerde tussen 7 en 9 mg per dagportie. De patient was op de eerste dag van de proef 's ochtends nuchter en kreeg pas om 15.00 uur voedsel. Om 8.30 uur werd venapunctie gedaan; een half uur later dronk de patient een ijzerdrank gemerkt met ^{59}Fe . Een weinig van de radioactieve drank bleef bewaard om deze verder als standaard te gebruiken. Wij gaven 5 microcurie ^{59}Fe , hetgeen in de drank homogeen gemengd was met ongeveer 250 mg ijzer. (219 - 280 mg Fe). J. B. Lenstra, apotheker, bracht tevoren het radioactieve ijzer in dezelfde moleculaire vorm als de toegediende pharmacotherapeutische dosis. De volgende 7 uren werd om het uur veneus bloed afgenomen voor de bepaling van het serumijzergehalte en van de radioactiviteit. De dagporties van de faeces bewaarden wij gedurende de volgende 7 tot 8 dagen in glazen potten. In een aantal gevallen verzamelden wij ook de urine. Bij een trage defaecatie kreeg de patient een zetpil met bisacodylum of soms een clyisma met ijzervrij water. In elke portie faeces van 24 uur bepaalden wij, na homogenisatie, droging en weging, de radioactiviteit en het ijzergehalte. De radioactiviteit in de urine maten wij per portie van 24 uur.

Acht dagen na toediening van de orale dosis namen wij met heparine onstolbaar gemaakt bloed af. Wij bepaalden hierin het hemoglobinegehalte, de hematokrietwaarde en de radioactiviteit in de erythrocyten. De resorptie en de utilisatie kan men dan berekenen uit deze metingen, aangevuld met enkele algemene gegevens als lengte, leeftijd en gewicht van de patient.

Bij 34 patienten verrichtten wij 48 balansonderzoekingen. Zij kregen peroraal ferrochloride, ferriversenaat, ferrocitraat en ferricitraat. Bij 14 van de 34 patienten vond tweemaal een balansonderzoek plaats om een ferroverbinding met een ferrizout te vergelijken. De patienten waren allen opgenomen op de afdeling voor inwendige ziekten van het Dijkzigt ziekenhuis.

2. De bepaling van ijzer in bloedserum en faeces

a. De bepaling van ijzer in bloedserum

Het serumijzergehalte bepaalden wij volgens de methode van Ramsay (1957). Het glaswerk werd ijzer vrij gemaakt. De oplossingen werden met aqua bidestillata gemaakt. De reagentia waren:

1. een 0,1%-ige 2,2' - dipyridyloplissing in azijnzuur;
2. een 0,1 M Na_2SO_3 - oplossing;
3. chloroform p.a.;
4. een standaardoplossing van 100 $\mu\text{g}\%$ ijzer.

Men verkrijgt deze standaardoplossing door 700 mg Mohr's zout op te lossen in aqua bidestillata, 0,5 ml H_2SO_4 0,5 N toe te voegen en het geheel aan te vullen tot 100 ml. Deze oplossing verdunt men 10 keer. Het principe van de bepaling bestaat hierin dat het Na_2SO_3 alle ferriverbindingen reduceert tot ferrozouten. Deze laatste geven met dipyridyl een rose kleur, die men meet bij 510 nm in een Beckmann D U spektrofotometer. De chloroform dient om troebelingen door vet te verwijderen.

De uitvoering van de methode is als volgt: in een kolfje pipetteert men:
3 ml serum
3 ml dipyridyloplissing
3 ml Na_2SO_3 - oplossing

Voor de standaard:

3 ml standaardoplossing van 100 $\mu\text{g}\%$
3 ml dipyridyloplissing
3 ml Na_2SO_3 - oplossing

Dan verwarmen we de kolfjes 5 minuten in een kokend waterbad. Na afkoeling voegen we 1 ml chloroform toe en schudden ongeveer 30 seconden. We filtreren door ijzer vrij filtreerpapier en meten de extinctie van het filtraat bij 510 nm. Het ijzergehalte berekenen we door het quotient van de extinctie van de bepaling en die van de standaard te vermenigvuldigen met 100 $\mu\text{g}\%$.

De methode van Ramsay (1957) gebruikten wij eveneens om de totale ijzerbindingscapaciteit vast te stellen.

Behalve de reagentia van de serumijzerbepaling gebruikt men:

1. magnesiumcarbonaat
2. een oplossing van 500 $\mu\text{g}\%$ ijzer, die men verkrijgt door 242 mg Fe Cl_3 ($6 \text{ H}_2 \text{ O}$) op te lossen in 100 ml aqua bidestillata. Hiervan verdunnen wij 1 ml tot 100 ml.

Het principe van de bepaling berust op de toevoeging van een overmaat ferri-ionen aan het serum. Het magnesiumcarbonaat neemt de niet gebonden ferri-ionen weg. Nadien bepalen wij het totale serumijzergehalte.

De methode verloopt op deze wijze:

In een centrifugebuisje met 2 ml serum en 4 ml oplossing van 5 μg ijzer per ml brengen we na 5 minuten 400 mg magnesiumcarbonaat. Dan meten we na 60 minuten in de schudmachine en na 10 minuten centrifugeren, in 3 ml van de bovenstaande vloeistof de ijzerconcentratie. Dan vermenigvuldigen we het quotient van de extinctie van het serum en die van de standaard met 300 $\mu\text{g}\%$.

Om een indruk te krijgen van de nauwkeurigheid van de bepaling volgens Ramsay (1957), berekenden wij de standaardafwijking van 10 bepalingen in duplo. Nadat de bepaling was uitgevoerd, lazen we op de colorimeter de volgende getallen af, die de extinctie voorstellen vermenigvuldigd met 1000:

53 — 46
18 — 14
156 — 158
168 — 168
13 — 16
104 — 103
48 — 54
62 — 65
36 — 34
14 — 16

Hiervan is de standaardafwijking 3,7%. De serumijzerbepaling volgens Ramsay (1957) wordt toegepast in de afdeling Chemische Pathologie van het Dijkzigt ziekenhuis.

In het chemisch laboratorium van het Binnengasthuis te Amsterdam kon ik een indruk krijgen van de bepaling van serumijzer en totale ijzerbindingscapaciteit volgens Peters (1956), gemodificeerd door L. A. de Vries*.

Het bathophenantroline bij deze methode kleurt intensiever dan diprydyl, maar het nadeel hiervan is dat de blancoproef reeds een extinctie toont. Bij deze bepaling voegt men na menging van 2 ml heparineplasma, 3 ml 0,2 N HCl en 1 druppel thioglycol (80% in aqua bidestillata), 1 ml 30%-ige trichloorazijnzuuroplossing toe. Als dit zorgvuldig gemengd en gedurende 10 minuten is gecentrifugeerd, pipetteren we 4 ml van het centrifugaat af. Hieraan voegt men toe 0,5 ml natriumacetaat-oplossing en 2,5 ml van een 0,018%-ige bathophenantroline-oplossing in alcohol 96%.

Standaardoplossingen van 100 en 200 $\mu\text{g}\%$ ijzer, verdund vanuit een 80 $\text{mg}\%$ -

*) Hiervoor zijn wij dank verschuldigd aan L. A. de Vries, hoofd van het biochemisch laboratorium van het Binnengasthuis te Amsterdam.

ige oplossing laat men meelopen. Men leest af in een Beckman D U spektrofotometer bij een golflengte van 535 nm. Om de blancoproef goed ijzervrij te krijgen is het nuttig dit mengsel te schudden met 1 lepelkje magnesiumcarbonaat en dit een Dowex-kolom te laten passeren. Dan lezen we de blanco af ten opzichte van water. Bij de bepalingen volgens deze methode, die wij meemaakten, waren de duplowaarden voor de extinctie vermenigvuldigd met 1000:

blanco	69 — 72
blanco met $MgCO_3$	74 — 86
standaard 100 $\mu g\%$	376 — 455
standaard 200 $\mu g\%$	680 — 698
1e patient	319 — 325
2e patient	376 — 378
3e patient	438 — 448

Een derde serumijzerbepaling, deden wij volgens een methode beschreven door Sanford (1963).

Het was dan niet noodzakelijk om het eiwit te verwijderen. De methode berust op het losmaken van ijzer uit het ijzereiwitcomplex door de gecombineerde werking van Teepol (een detergens) en ascorbinezuur. Als kleurstof kan dienen bathophenantroline of orthophenantroline. De bepaling is door ons uitgevoerd met dipyridyl als kleurstof. Bij 37,5 ml van een 40%-ige Teepol-oplossing in water mengden wij 62,5 ml 0,5 M azijnzuur, zoals deze gebruikelijk is bij de methode van Ramsay (1957). Hieraan voegden wij 750 mg ascorbinezuur toe. De volgende mengsels maakten wij klaar:

- 3 ml Teepol-ascorbinezuur-oplossing
 - 3 ml serum
 - 3 ml dipyridyl-oplossing
- blanco:
- 3 ml serum
 - 3 ml 0,5 M azijnzuur
 - 3 ml Teepol-ascorbinezuur-oplossing
- en:
- 3 ml water
 - 3 ml dipyridyl-oplossing
 - 3 ml Teepol-ascorbinezuur-oplossing

Bij al deze drie mengsels overheerste de troebele Teepol-ascorbinezuur-oplossing zo zeer, dat een colorimetrische bepaling ook na langdurig staan onmogelijk was. Zelfs na filtratie was er geen sprake van een verbetering. Deze methode leverde dus in onze handen geen goede resultaten op.

Conclusie: Hoewel de bathophenantroline-methode van Peters - de Vries bevredigende resultaten oplevert, waren wij er niet van overtuigd dat deze de bepaling van Ramsay diende te vervangen.

De derde genoemde techniek kwam uiteraard niet in aanmerking.

b. De bepaling van ijzer in de faeces

De ijzerbepaling in de faeces stuitte aanvankelijk op grote moeilijkheden. In de recente litteratuur wijzen Bothwell en Finch er op dat de tech-

nische moeilijkheden bij chemische ijzerbalansonderzoekingen zo groot zijn, dat de nauwkeurigheid van de uitkomsten zelfs in zeer deskundige handen te wensen overlaat. In ons ziekenhuis ontwikkelden Leijnse en Ybema de volgende ijzerbepaling in faeces. Als reagentia zijn in gebruik:

1. 37%-ige HCl
2. 4 N HCl
3. 0,25%-ige kaliumpersulfaatoplossing
4. 20%-ige kaliumthiocyanaatoplossing
5. Isobutanol

Alle oplossingen bereidt men met aqua bidestillata. De oplossingen 3 en 4 worden dagelijks opnieuw bereid. Destillatie van het isobutanol is voor het gebruik noodzakelijk. Het principe berust op het losmaken van het ijzer door koken met HCl en het overbrengen in de driewaardige ferri-vorm met behulp van persulfaat. Het thiocyanaat doet het sterk gekleurde ijzerrhodanide ontstaan. Deze laatste stof wordt met isobutanol uitgeschud. Men meet de extinctie op een Beckmann D U spektrofotometer bij 485 nm tegen een blanco. De destructie van faeces is welbewust achterwege gelaten om bovengenoemde technische moeilijkheden te vermijden. Het weglaten van de destructie is mogelijk omdat het uitschudden met isobutanol storende kleurfactoren in de faeces achterlaat. De faeces wordt per 24-uurs portie gewogen, gehomogeniseerd en het drooggewicht vastgesteld. Van de droge stof weegt men 10 gram nauwkeurig af en extraheert het met ongeveer 10 ml kokend 4 N HCl. Na filtratie door ijzervrij filtreerpapier in een kolfje van 50 ml spoelen we het residu tweemaal met 10 ml kokende HCl 4 N. Is het afgekoeld dan vult men met aqua bidestillata aan tot 50 ml en bepaalt de radioactiviteit. Aan de hand hiervan brengen we een gedeelte van het extract dat 10 tot 40 μg ijzer bevat in een glazen buis met ingeslepen stop en vullen met aqua bidestillata aan tot 5 ml. Al zwenkend wordt 1 ml kokend HCl toegevoegd en tevens 0,2 ml kaliumpersulfaat-oplossing, 2 ml kaliumthiocyanaat-oplossing en 10 ml isobutanol. Na krachtig schudden en afpipetteren van de waterlaag laat men de isobutanollaag 10 minuten staan en leest de extinctie af in een Beckmann D U spektrofotometer bij 485 nm. Een blanco, waarbij we uitgaan van 5 ml aqua bidestillata en een standaardoplossing van 0,5, 1 of 2 ml worden tegelijk ingezet. De standaardoplossing die door verdunning vlak voor het gebruik 20 μg ijzer per ml bevat, bereidt men door aan 140 mg Mohr's zout 0,5 ml geconcentreerd H_2SO_4 toe te voegen en aan te vullen tot 100 ml met aqua bidestillata.

c. De meting van de radioactiviteit

De metingen van de radioactiviteit verrichtten wij in een scintillatieteller met een Well type kristal. Zoals vermeld bewaarden wij na iedere toediening van een met ^{59}Fe gemerkte drank een weinig hiervan als standaardoplossing, ten einde de vermindering van de radioactiviteit tijdens het verstrijken van de tijd op deze manier in rekening te brengen. Wij maten in het serum het

aantal tellen per minuut in 2 ml serum en na aftrekken van de achtergrondtelling rekenden wij het om op 100 ml serum.

Tevens bepaalden wij de radioactiviteit in de urine en de faeces per hoeveelheid van 24 uren. De radioactiviteit in de erythrocyten maten wij in een monster heparinebloed, nadat door bevriezing en ontdooiing de erythrocyten waren gehemolyseerd. De uitkomst rekenden wij om op 100 ml bloed. Het hemoglobinegehalte van de bloedmonsters bepaalden wij volgens de genormaliseerde cyaanhemoglobinemethode en de hematokriet met de microhematokriettechniek.

3. Perorale ijzerpreparaten

De preparaten zijn hoofdzakelijk vervaardigd in de apotheek van het Dijkzigt ziekenhuis onder leiding van de apotheker, Drs. J. B. Lenstra. De gebruikte preparaten bij de geïsoleerde orale ijzerbelastingsproeven zijn:

1. ferrochloride-drank
2. ferrochloride-pillen
3. ferrosulfaat-tabletten
4. ferrofumaraat-tabletten
5. fertaron-dragées
6. ferri-edetaat-drank
7. ferrostrene-drank
8. heminechloride
9. ferrum reductum

ad. 1.: Deze drank verkrijgt men door 5,1 gram ferrosi chloridi citrati na toevoeging van een smaakcorrigenes met water tot 300 ml te verdunnen. Dan bevat deze drank 5 mg ijzer per ml.

ad. 2.: De pillen bevatten 22,5 mg ijzer per pil.

ad. 3.: In de ferrosulfaat-tabletten is 25 mg ijzer per tablet aanwezig.

ad. 4.: Deze tabletten bevatten 22,5 mg ijzer per tablet.

ad. 5.: De fertaron is afkomstig van de N.V. Organon te Oss in Holland. Elke dragée bevat 100 mg ferrotartraat, hetgeen overeenkomt met 22,5 mg ijzer en bovendien bevindt zich in één dragée 47 mg leverpoeder, 22,5 mg ontvet pyloruspoeder en 0,095 mg kopercarbonaat.

ad. 6.: Deze drank bevat 10 mg ijzer per ml.

ad. 7.: De ferrostrene-drank is van Parke, Davis and Company en bevat 7 mg ijzer per ml. Nu is de drank uit de handel genomen.

ad. 8.: De heminechloride is afkomstig uit Zwitserland van Fluka A.G. Chemische Fabrik Buchs S.G. In 2,62 gram bevindt zich 225 mg ijzer.

Bij de balansproeven dienden wij toe 5 microcurie van het radioactieve ijzerisotoop ^{59}Fe , opgelost in een drank. Wij betrokken het ^{59}Fe „dragervrij“ uit de handel als ferrichloride of ferrocitraat.

De patienten kregen:

1. ferrochloride
2. ferriversenaat
3. ferrocitraat
4. ferricitraat

- ad. 1. : Voor de ferrochloride-drink hebben wij het radioactieve ^{59}Fe als ferrichloride besteld. Het blijkt dat ascorbinezuur een volledige reductie tot ferrochloride kan bewerkstelligen.
- ad. 2. : Bij de bereiding van de ferriversenaatdrink moet men een mengsel van 4,3 ml 4 N NaOH, 1,3 g Complexon II (ethyleen-diamino-tetra-azijnzuur) en 10 ml water laten koken en 5 microcurie ^{59}Fe als ferrichloride toevoegen. Na menging met 1,64 g van een 75%-ige oplossing van ferrichloride en 12,5 ml sirupus simplex, wordt aangevuld tot 49 ml. Men brengt de pH met 4 N NaOH op 3,5 en voegt een smaakcorrigerend toe. Door aanvulling tot 50 ml bevat deze oplossing 5 microcurie ^{59}Fe en 225 mg ijzer per 45 ml.
- ad. 3. : Hiertoe lost men 0,725 g citroenzuur op in 25 ml gedestilleerd water en men voegt toe 5 microcurie ^{59}Fe als ferrocitraat en 300 mg ferrum reductum. Treedt na verwarming geen waterstofontwikkeling meer op, dan vindt filtratie plaats in 25 ml sirupus simplex. Na aanvulling tot 50 ml bevat 45 ml 225 mg ijzer.
- ad. 4. : Bij het vervaardigen van de ferricitraat-oplossing lost men 1,39 g ferri et ammonii citras op in 25 ml gedestilleerd water en oxydeert eventueel ferrocitraat tot ferricitraat met waterstofperoxyde. Het ^{59}Fe voegt men toe als ferricitraat en dan er bij 25 ml sirupus simplex.

4. De berekening van de resorptie, de utilisatie en van de specifieke activiteit

De resorptie berekenen wij op de volgende wijzen:

1. Men meet de hoeveelheid radioactiviteit die in totaal in de faeces komt, totdat er praktisch geen activiteit meer te meten is in de faecesporties. Dit laatste was bij onze proeven over het algemeen na 7 dagen het geval. Deze hoeveelheid radioactiviteit wordt beschouwd als niet geresorbeerd. De rest van de radioactiviteit die in de radioactief gemerkte ijzerdosis oraal is toegediend, beschouwen wij als opgenomen in het maagdarkanaal. De radioactiviteit die in de urine terecht komt is gewoonlijk te gering om van betekenis te zijn. In een aantal gevallen hebben wij dit gemeten.

2. De chemische balans geeft eveneens een kwantitatieve maatstaf voor de resorptie door de hoeveelheid toegediend ijzer te verminderen met datgene wat in de faeces wordt teruggevonden. Wel moet men hierbij rekening houden met de dagelijkse hoeveelheid voedselijzer.

Bloedverlies in de faeces tijdens de proef kon worden uitgesloten door steeds de benzidine-reactie te verrichten. Deze reactie was steeds negatief.

Voor de berekening van de utilisatie van het ^{59}Fe namen wij heparinebloed af, acht dagen nadat de radioactief gemerkte ijzerdosis was toegediend. Het tijdstip van acht dagen kozen wij omdat ons uit eigen onderzoekingen en uit de literatuur, vermeld door Bothwell en Finch (1962) was gebleken,

dat over het algemeen na acht dagen een maximale of bijna maximale utilisatie bereikt was.

Met behulp van de hemoglobine, de hematokrietwaarde en het bloedvolume kan men de totale hoeveelheid radioactiviteit in de erythrocyten berekenen. Deze hoeveelheid uitgedrukt in een percentage van het geresorbeerde ijzer is de utilisatie. Het bloedvolume berekenden wij uit leeftijd en gewicht met een formule volgens van der Slikke (1957): het bloedvolume van mannen in $\text{cm}^3 = 1510 + 59 \times \text{gewicht in kilogrammen} - 9 \times \text{leeftijd in jaren}$ en het bloedvolume van vrouwen in $\text{cm}^3 = 1463 + 48 \times \text{gewicht in kilogrammen} - 11 \times \text{leeftijd in jaren}$.

De specifieke activiteit van de ijzerdrank, van het ijzer in de faeces en van het serumijzer stelden wij vast door de radioactiviteit van een ijzermonster te delen door de chemisch bepaalde hoeveelheid ijzer. Wij drukten dit uit in het aantal tellen per minuut dat gemeten wordt bij $1 \mu\text{g}$ ijzer in een reproduceerbare opstelling.

Voor de onderlinge vergelijking van verschillende proeven gebruikten wij de relatieve specifieke activiteit. Daartoe delen wij bij iedere proef de specifieke activiteit van een serum- of faecesmonster door de specifieke activiteit van de desbetreffende drank. Op deze wijze zijn de relatieve specifieke activiteiten vergelijkbaar.

5. Bespreking van de methoden aan de hand van de literatuur

a. De bepaling van de ijzerresorptie

De methoden die men gebruikt voor de bepaling van de resorptie van oraal toegediend ijzer zijn:

- de chemische ijzerbalans
- de balans met radioactief ijzer
- de utilisatiebepaling met radioactief ijzer
- de dubbelisotoopmethode
- het meten van de totale lichaamsradioactiviteit
- de orale serumijzerbelastingsproef
- de orale serumijzerbelastingsproef met radioactief ijzer
- de stijging van het hemoglobinegehalte van het bloed tijdens orale ijzertherapie.

Een uitgebreide beschrijving van deze methoden is te vinden in het boek „Iron Metabolism” van Bothwell en Finch (1962). Wij maken slechts enkele opmerkingen over het voor en tegen van deze methoden. De balansmethoden zijn wel nauwkeurig, maar vergen veel werk. De faeces moet in 24-uurs porties bewaard blijven en bij de chemische ijzerbalans levert de ijzerbepaling in voedsel en faeces veel moeilijkheden op.

De utilisatiebepaling met radioactief ijzer is de eenvoudigste methode. Hierbij meet men 1 tot 2 weken na de orale toediening van een ijzerisotoop de radioactiviteit in de erythrocyten. Met behulp van het bloedvolume kan men dan de utilisatie berekenen. Deze methode is echter alleen betrouwbaar

als een hoog en constant percentage van het geresorbeerde ijzer snel geïncorporeerd wordt in de hemoglobine. Deze veel gebruikte techniek is beschreven o.a. door Balfour, Hahn e.a. (1942), Hahn, Bale e.a. (1939), Hahn, Ross e.a. (1940), Hahn, Bale, Ross e.a. (1943), Bothwell en Finch (1962). De laatste twee schrijvers vinden deze methode nuttig bij patienten met ijzergebreksanemie en bij normale personen. Dit kunnen wij echter, zoals later blijkt, niet bevestigen.

Bij de dubbelisotoopmethode beschreven door Saylor en Finch (1953), geeft men één isotoop oraal en een speurdosis van het tweede isotoop intraveneus. De verhouding tussen de hoeveelheden van de twee isotopen in de erythrocyten zou dan een maat zijn voor de geresorbeerde hoeveelheid van het eerste isotoop. Men gaat er van uit dat de utilisatie van beide isotopen procentueel hetzelfde is. Callender (1964) merkt op dat dit slechts het geval is bij kleine hoeveelheden anorganisch ijzer. Dierproeven zijn gedaan met grote hoeveelheden en dan vonden Bothwell, Pirzio-Biroli en Finch (1958) in lever en bloed een gelijke verdeling van beide isotopen.

Het meten van de totale lichaamsradioactiviteit is mogelijk omdat ^{59}Fe harde gammastralen uitzendt. Zij die de benodigde apparatuur bezitten, kunnen dan de in het lichaam achtergebleven radioactiviteit meten, zoals beschreven is door van Hoek en Conrad (1961). Deze methode kon echter in ons laboratorium niet uitgevoerd worden.

De orale serumijzerbelastingsproef is al meer dan 25 jaar bekend en reeds ter sprake gekomen in enkele Nederlandse proefschriften van de Raadt (1942), Garrer (1943) en Kooyman (1947). Bothwell en Finch (1962) vinden de interpretatie van deze proef moeilijk, omdat de serumijzerbelastingscurve afhankelijk is van verschillende factoren, zoals de snelheid waarmee het ijzer het plasma binnenkomt en het weer verlaat. Bovendien kan men bij de orale serumijzerbelastingsproef geen physiologische ijzerdosis geven, omdat in dat geval een serumijzerstijging van betekenis achterwege blijft.

De orale serumijzerbelastingsproef met radioactief ijzer zou volgens Bothwell en Finch (1962) nuttig zijn om een indruk te krijgen van de snelheid van het ijzertransport uit de mucosacellen naar het plasma.

Tenslotte kan men tijdens orale ijzertherapie door de hemoglobinestijging een indruk krijgen over de resorptie bij patienten met een ijzergebreksanemie. Balfour e.a. (1942) en Whipple e.a. (1936) waren van mening dat bij deze patienten het opgenomen ijzer voornamelijk gebruikt wordt voor de hemoglobinevorming.

Wat betreft het verschil in resorptie van physiologische en pharmacotherapeutische doses wordt volgens balansonderzoekingen van Smith, Pannaciuilli (1958) en Bothwell, Pirzio-Biroli en Finch (1958) het percentage van de resorptie iets minder als de dosis toeneemt, maar de absolute hoeveelheid geresorbeerd ijzer neemt progressief toe. Duthie c.s. (1962) vond bij honden logaritmisch een lineair verband tussen resorptie en grootte van de ijzerdosis.

Wordt de resorptie bepaald door slechts de utilisatie te meten, dan zou dit voor een physiologische dosis bij patienten met anemie door ijzergebrek wel goed zijn. De utilisatie is dan over het algemeen 70% tot 80% van de geresorbeerde hoeveelheid, aldus Bothwell, Callender en Mallet (1956),

Elmlinger e.a. (1953), Giblett e.a. (1956), Huff en Judd (1956). Hierop komen wij later terug.

b. De bepaling van de ijzerutilisatie

Onder ge-utiliseerd ijzer verstaan we de hoeveelheid ijzer, die ingebouwd wordt in de hemoglobine. De utilisatie, het proces van ijzerinbouw in de hemoglobine, geeft een indruk over de erythropoëse. Bij normale personen is na 8 tot 10 dagen 70% tot 80% van een speurdosis intraveneus ingespoten radioactief ijzer opgenomen in de hemoglobine van de circulerende erythrocyten (Bothwell en Finch, 1962). Meestal wordt dan na 60 tot 90 dagen nog 90% van de ingespoten radioactieve dosis in de erythrocyten gevonden. Na 100 dagen begint de daling en het laagste punt vinden we na 120 dagen. Wordt een grotere hoeveelheid ingespoten, bijv. van 0,1 tot 1 mg per kg. lichaamsgewicht dan is de utilisatie volgens Noyes, Bothwell en Finch (1960) ongeveer 40% na 10 dagen. Bij ijzerdeficientie is de utilisatie van een speurdosis intraveneus ingespoten ijzer vaak meer dan 80% na 8 tot 10 dagen. De utilisatie is aanzienlijk verminderd bij aplastische anemie. Wordt radioactief gemerkt ijzer per os toegediend dan drukt men de utilisatie uit in procenten van de geresorbeerde hoeveelheid ijzer, na intraveneuse injectie in procenten van de ingespoten dosis.

Voor de berekening van de utilisatie in al het bloed is de kennis van het bloedvolume noodzakelijk. Het bloedvolume is echter niet constant. Gerbrandy (1951) maakte duidelijk dat het bloedvolume afhangt van de hydratietoestand van de persoon, van zijn lichaamshouding, van de tonus van zijn spieren, van de vochtwisseling in zijn darmkanaal en van de eiwitrijkdom van het dieet. Bovendien bleek het bloedvolume toe te nemen toen patiënten lijdende aan een ernstige anemie door bloedverlies met grote parenteraal toegediende hoeveelheden ijzer werden behandeld en er bij hen enorme reticulocyten crisisen ontstonden (Gerbrandy, 1949).

6. Statistische berekeningen

De berekeningen van de correlatie-coëfficiënt verrichtten wij volgens de beschrijvingen van Brownlee (1949) en Fisher (1950). Dit is de formule, die wij gebruikten:

$$r = \frac{\sum(x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{\sum(x - \bar{x})^2 \sum(y - \bar{y})^2}}$$

Wij noemen een correlatie significant als het significantieniveau beneden 5% is; m.a.w. dat er 19 kansen zijn op 1 dat er werkelijk een correlatie bestaat.

De toets van Wilcoxon (1945) gebruikten wij voor vergelijking van twee groepen getallen. Deze test is verder uitgewerkt door Mann en Whitney (1947).

7. Patiëntenlijst van de balansonderzoekingen

Bij de volgende patiënten werden 48 volledige balansonderzoekingen uitgevoerd.

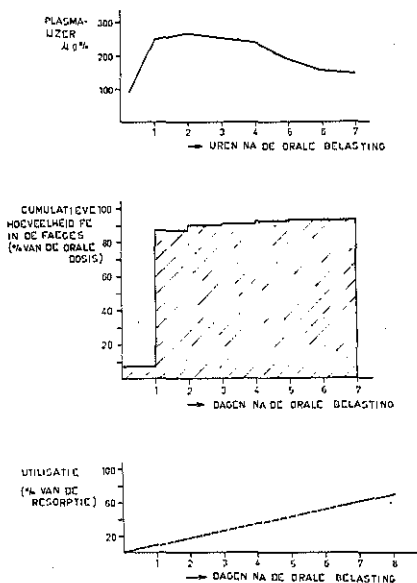
vrouw, 39 jaar, vroeger longtuberculose doorgemaakt
man, 45 jaar, ulcus duodeni
vrouw, 78 jaar, colon carcinoom, ijzergebrieksanemie
man, 58 jaar, maagklachten
man, 50 jaar, ulcus ventriculi
man, 51 jaar, observatie syncope
man, 41 jaar, ulcus duodeni
man, 58 jaar, status na maagresectie, ijzergebrieksanemie
vrouw, 42 jaar, hyperthyreoidie, behandeld met basolest
vrouw, 56 jaar, onderzoek 2 maanden na aanval van acuut reuma, ijzergebrieksanemie.
vrouw, 43 jaar, vage gewrichtsklachten, geen aanwijzingen voor reuma
vrouw, 61 jaar, vage gewrichtsklachten, geen aanwijzingen voor reuma
man, 55 jaar, ulcus ventriculi
vrouw, 54 jaar, 1 maand tevoren een pneumonie doorgemaakt
man, 18 jaar, korte tijd tevoren hersteld van de ziekte van Pfeiffer
man, 53 jaar, vage polsgewrichtsklachten, geen aanwijzingen voor reuma
man, 28 jaar, maagklachten na maagresectie
man, 61 jaar, chronische bronchitis
man, 33 jaar, observatie vage klachten, geen afwijkingen gevonden
man, 50 jaar, ulcus duodeni
man, 76 jaar, ijzergebrieksanemie
man, 66 jaar, pneumothorax, ulcus duodeni, ijzergebrieksanemie
man, 57 jaar, ulcus duodeni
man, 40 jaar, essentiële hypertensie
man, 65 jaar, aorta-insufficiëntie, decompensatio cordis
man, 47 jaar, maagklachten
vrouw, 61 jaar, emphyseem en chronische bronchitis
man, 57 jaar, klein ulcus ventriculi
man, 46 jaar, ulcus duodeni
vrouw, 57 jaar, longembolie, ijzergebrieksanemie
vrouw, 60 jaar, ijzergebrieksanemie
vrouw, 40 jaar, ulcus duodeni, lichte ijzergebrieksanemie
man, 42 jaar, oud hartinfarct
man, 79 jaar, status na thrombophlebitis

HOOFDSTUK II

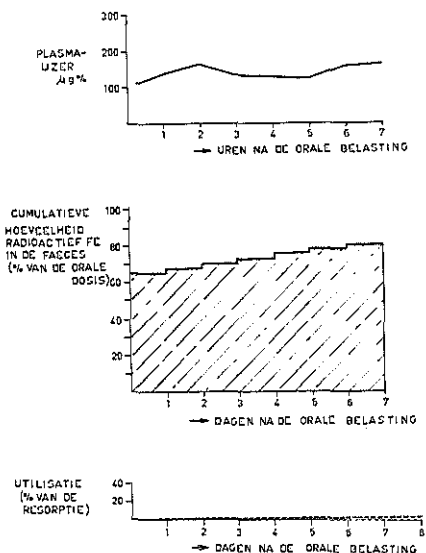
RESORPTIE, EXCRETIE EN UTILISATIE VAN IJZER EN DE ORALE SERUMIJZERBELASTINGSCURVE

1. Inleiding

Onze balansproeven met radioactief ijzer zijn in een verzameltabel ondergebracht (tabel 1). De resorptie en utilisatie van het radioactief gemerkte ijzer zijn vermeld evenals de belangrijkste componenten van de serumijzerbelastingcurve, zoals het nuchter serumijzer, het hoogste serumijzer, de maximale stijging van het serumijzer in de belastingcurve en de daling van het serumijzer tussen het tweede en het zevende uur na de orale belasting. Ook het hemoglobinegehalte en de latente ijzerbindingscapaciteit staan in de tabel.



Figuur 1.
IJzerbelastingcurve, resorptie en utilisatie van ijzer bij een man van 40 jaren met een essentiële hypertensie, die een orale dosis kreeg van 219 mg ijzer in de vorm van ferrochloride gemerkt met ongeveer $5 \mu\text{C } ^{59}\text{Fe}$.



Figuur 2.
IJzerbelastingcurve, resorptie en utilisatie van ijzer bij een man van 42 jaren met een recent hartinfarct, die een orale dosis kreeg van 280 mg ijzer in de vorm van ferricitraat gemerkt met ongeveer $5 \mu\text{C } ^{59}\text{Fe}$.

Van 2 patiënten hebben wij een voorbeeld gegeven (fig. 1 en 2). Het is duidelijk te zien dat reeds in de eerste drie dagen bijna al het niet-geresorbeerde radioactief gemerkte ijzer in de faeces werd teruggevonden. De resorptie varieert aanmerkelijk nl. van 0 tot 69,4% en in mg ijzer van 0 tot 155,8 mg. De utilisatie is procentueel allerminst constant nl. van 0 tot 100% van de geresorbeerde hoeveelheid. Uitgedrukt in mg is de utilisatie minimaal 0 en maximaal 22,2 mg; deze spreiding is minder groot dan die van de resorptie in mg ijzer.

Tabel 1.

Resorptie, utilisatie en beloop van de ijzerbelastingscurve in 48 balansproeven bij 34 patiënten, die oraal ongeveer 250 mg Fe gemerkt met 5 μ C ^{59}Fe kregen

nummer van de proef	hemoglobine	nuchter serumijzer	hoogste serumijzer	maximale stijging serumijzer	daling serumijzer van 2e tot 7e uur	latente ijzer-bindingcapaciteit	Resorptie		Utilisatie	
							mg ijzer	% van de orale dosis	mg ijzer	in % van de geresorbeerde dosis
	g%	$\mu\text{g}\%$	$\mu\text{g}\%$	$\mu\text{g}\%$	$\mu\text{g}\%$	$\mu\text{g}\%$				
Ferrochloride										
1	12,2	168	373	205	57	198	12,4	4,4	10,8	87,2
2	13,6	90	265	175	119	298	16,4	7,5	11,1	67,8
3	7,9	40	27	13	20	230	17,1	7,6	—	—
4	14,2	99	306	207	68	216	18,0	8,2	14,6	81,1
5	11,5	58	575	517	62	524	21,5	9,6	18,5	86,3
6	15,2	293	427	134	0	250	21,6	9,8	5,8	26,7
7	15,1	120	152	32	65	255	28,7	10,7	1,8	6,2
8	15,0	180	266	86	23	204	31,0	11,4	3,5	11,4
9	12,1	87	113	26	29	201	28,1	12,7	1,8	6,3
10	13,5	112	230	118	94	236	34,3	15,9	9,8	28,6
11	16,2	151	252	101	36	213	39,2	16,0	4,2	10,6
12	12,6	91	160	69	71	215	40,0	16,9	4,1	10,3
13	14,1	98	192	94	76	282	38,8	17,3	—	—
14	13,2	117	333	216	111	311	39,3	17,8	22,2	56,6
15	10,0	19	255	236	190	344	39,2	17,8	—	—
16	12,3	110	447	337	104	290	39,4	18,7	11,8	30,1
17	11,1	61	421	360	61	339	43,0	20,6	—	—
18	14,0	187	211	24	107	253	49,3	22,1	—	—
19	13,1	100	216	116	48	339	49,0	24,0	—	—
20	14,8	172	206	34	78	311	53,7	24,2	—	—
21	7,0	29	276	247	158	477	59,7	28,5	—	—
22	15,8	103	195	92	89	224	78,2	32,7	7,5	9,6
23	16,1	147	270	123	90	189	82,0	35,2	7,0	8,5
24	10,5	126	340	214	190	356	88,5	39,0	—	—

Vervolg tabel 1

nummer van de proef	hemoglobine g%	nuchter serumijzer $\mu\text{g}\%$	hoogste serumijzer $\mu\text{g}\%$	maximale stijging serumijzer $\mu\text{g}\%$	daling serumijzer van 2e tot 7e uur $\mu\text{g}\%$	latente ijzer- bindingscapaciteit $\mu\text{g}\%$	Resorptie		Utilisatie	
							mg ijzer	% van de orale dosis	mg ijzer	in % van de gere- sorbeerde dosis
25	9,9	67	328	261	112	333	96,3	43,6	16,4	17,0
26	13,5	90	273	183	87	260	103,0	47,0	—	—
27	15,2	171	264	93	84	204	118,4	53,6	—	—
28	12,2	108	163	55	84	267	144,7	65,8	3,3	2,3
29	14,1	52	278	226	49	328	144,3	66,5	—	—
30	11,0	74	191	117	54	400	155,3	69,1	—	—
31	10,5	59	73	14	27	248	155,8	69,4	—	—
Ferriversenaat										
32	16,5	205	195	10	26	140	0,0	0,0	0,0	0,0
33	16,1	153	320	167	0	487	24,9	4,9	15,6	63,0
34	14,2	90	145	55	0	240	22,7	9,8	3,9	17,0
35	16,1	153	220	67	0	152	27,6	11,7	3,0	11,0
36	12,6	102	191	89	0	144	30,6	13,1	6,4	20,9
37	14,5	217	244	27	57	128	47,0	18,3	4,0	8,5
38	11,3	108	137	29	41	235	51,2	20,3	1,5	3,0
39	14,7	188	290	102	8	232	74,9	28,1	9,0	12,0
40	16,0	216	282	66	0	104	79,9	33,5	1,7	2,1
41	10,2	39	113	74	43	336	87,7	36,1	—	—
42	16,0	214	250	36	17	158	153,6	50,7	5,0	3,3
Ferrocitraat										
43	14,1	110	212	102	76	303	6,7	3,3	6,7	100,0
44	15,8	74	124	50	76	291	19,0	7,8	6,8	36,0
45	14,1	174	204	30	122	260	35,5	15,5	3,3	9,2
Ferricitraat										
46	15,1	97	111	14	25	301	7,7	2,7	1,2	15,6
47	14,0	113	162	49	5	230	58,5	20,9	0,0	0,0
48	14,1	207	220	13	18	331	116,3	23,5	1,5	1,3

De resorptie bij de patiënten, die ferrochloride kregen, met een hemoglobinegehalte van minder dan 13 g%, was gemiddeld 30,3% met een spreiding van 7,5 tot 66,5% en bij een hemoglobinegehalte hoger dan 13 g% gemiddeld 24,5% met een spreiding van 4,4 tot 69,4%. Callender (1964), die een dosis van 5 mg toediende, vond bij anemische patiënten een gemiddelde resorptie van 56% met een spreiding van 14 tot 94% en bij normale controle-

personen gemiddeld 30% met een spreiding tussen 8 en 70%. Bij een hogere dosis ijzer neemt het percentage van de resorptie af (Bothwell, Pirzio-Biroli en Finch, 1958), maar de absolute hoeveelheid geresorbeerd ijzer neemt toe. Dat de toegediende dosis invloed heeft op de resorptie blijkt ook uit de proeven van Bannerman e.a. (1962), waar bij een wijziging van een weinig ijzerbevattend dieet naar een dieet met veel ijzer de resorptie van apart per os toegediend ijzer verminderde. Duthie c.s. (1962) vond bij proeven op honden dat er logaritmisch een lineair verband bestond tussen de hoeveelheid geresorbeerd ijzer en de hoeveelheid ijzer, die in de darm gebracht was.

Bij onze groep patienten (zie tabel 1) was er een significant verband tussen het hemoglobinegehalte van het bloed en het nuchter serumijzer. ($r = 0,66$; $p < 0,001$). D.w.z.: als bij deze patienten het hemoglobinegehalte laag was, was over het algemeen ook het nuchter serumijzer verlaagd. Er bleek een significante negatieve correlatie te zijn tussen het hemoglobinegehalte en de latente ijzerbindingscapaciteit ($r = -0,45$; $0,001 < p < 0,01$). D.w.z.: als het hemoglobinegehalte verlaagd was bij deze groep patienten (tabel 1), was over het algemeen de latente ijzerbindingscapaciteit verhoogd. Als er sprake is van een groep patienten waarbij anemie over het algemeen veroorzaakt wordt door ijzergebrek, verwacht men een verband tussen het hemoglobinegehalte enerzijds en het serumijzer en de serumijzerbindingscapaciteit anderzijds. Door van Beugen (1957) werd een dergelijke correlatie echter niet vastgesteld. Beutler (1958) daarentegen merkte op dat bij een hemoglobinegehalte beneden 9 g% het serumijzer altijd laag was. Dit moet wel een groep patienten met ijzergebreksanemie geweest zijn.

De piek van de serumijzerbelastingscurve viel in 39 van de 48 proeven in de eerste 3 uren na de orale belasting en wel in 10 gevallen na 1 uur, bij 15 na 2 uren en bij 14 gevallen na 3 uren. Na 4 uren werd bij 5 proeven het hoogste serumijzer bereikt van de curve, na 5 uren bij 3 en na 6 uren bij 1 (tabel 2).

Tabel 2.

Aantal proeven	Tijdstip van de piek van de serumijzerbelastingscurve					
	na 1 uur	na 2 uren	na 3 uren	na 4 uren	na 5 uren	na 6 uren
	10	15	14	5	3	1

Dat het maximale serumijzergehalte na orale belasting bij 39 van de 48 proeven werd bereikt binnen 3 uren na orale belasting is in overeenstemming met bevindingen uit de litteratuur (Wintrobe, 1961). Het is de vraag of dit verschijnsel verband houdt met de resorptiesnelheid. Herhaaldelijk is waargenomen dat de resorptiesnelheid vroeg het maximum bereikt en dan snel daalt. Pollack e.a. (1963) en Duthie e.a. (1962) constateerden dit bij proeven op honden en Hallberg en Sölvell (1960) bij proeven met mensen die een ijzerinfuus in de maag kregen. Wheby en Crosby (1963) (1964) en Wheby en Jones (1962) (1963) verkregen bij hun rattenproeven uitkomsten, die erop wijzen dat het grootste deel van het ijzer dat in één dosis per os was toegediend, binnen twee uren geresorbeerd was.

2. De uitscheiding van radioactief ijzer in de urine na orale belasting

De radioactiviteit in de urine maten wij in een aantal proeven (tabel 3). De uitscheiding in de urine na orale belasting met ferrochloride varieerde van 0% tot 0,17% van de toegediende dosis. Ook van ferrocitraat en ferricitraat was de uitscheiding gering nl. maximaal respectievelijk 0,30 en 0,12%. Van ferriversenaat varieerde de uitscheiding tussen 0,17% en 2,31%. Gemiddeld bleef de uitscheiding van elk ijzerzout beneden 1% van de orale dosis.

Bij de resorptiemeting met de isotopenmethode kan men het urine-onderzoek dus over het algemeen wel achterwege laten. De uitscheiding van ijzer in faeces, urine en zweet bij de gezonde man zou volgens Bothwell en Finch (1962) 0,5 tot 1 mg per dag bedragen. De excretie van radioactief ijzer in de faeces gedurende een periode van 140 dagen na een ijzerinjectie bleek 0,01% per dag te zijn bij de mens. De uitscheiding van ijzer in de urine bij normale personen wisselt tussen 0,1 mg en iets meer dan 1 mg ijzer per dag. Bij onderzoeken met isotopen kwam er één tot twee dagen na een ijzerinjectie minder dan 0,1 mg ijzer in de urine.

Tabel 3.

Uitscheiding van radioactiviteit in de urine gedurende de eerste drie dagen na de orale belasting in 16 proeven

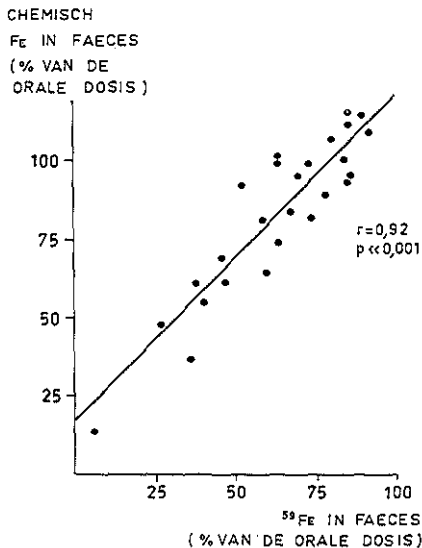
Fe-zout	Resorptie % van de orale dosis	Uitscheiding radioactiviteit in de urine in % van de toegediende dosis.			
		1e dag	2e dag	3e dag	Totaal
ferrochloride	4,4	0	0	0	0
"	11,4	0,4	0,4	0,4	0,9
"	16	0,06	0,06	0,05	0,17
"	16,9	0,01	0	0	0,01
"	35,2	0,06	0,06	0,03	0,15
				Gemiddeld	0,08
ferriversenaat	9,8	0,7	0,8	0,2	0,17
"	11,7	1,45	0,86	0	2,31
"	13,1	1,2	0,05	0	1,25
"	20,3	0,2	0,2	0,15	0,55
"	50,7	0,37	0,15	0	0,52
				Gemiddeld	0,96
ferrocitraat	3,3	0,03	0,02	0,01	0,06
"	7,8	0,14	0,08	0,08	0,30
"	15,5	0,09	0,08	0,10	0,27
				Gemiddeld	0,21

Vervolg tabel 3

Fe-zout	Resorptie % van de orale dosis	Uitscheiding radioactiviteit in de urine in % van de toegediende dosis.			
		1e dag	2e dag	3e dag	Totaal
ferricitraat	2,7	0	0,04	0,01	0,05
"	20,9	0,04	0,03	0	0,07
"	23,5	0	0,06	0,06	0,12
				Gemiddeld	0,08

3. Vergelijking tussen de resorptiebepaling van radioactief gemerkt ijzer en van chemisch bepaald ijzer

Om de betrouwbaarheid van de balansproeven nader te onderzoeken, vergeleken wij de radioactieve meting van de resorptie met de chemische bepalingen. Het resultaat van de bepaling van de hoeveelheid in de eerste drie 24-uurs porties faeces teruggevonden radioactiviteit werd geplaatst naast die van de hoeveelheid ijzer die wij de eerste drie dagen in de faeces aantonden. Beide hoeveelheden berekenden wij in procenten van de toegevoerde hoeveelheid (tabel 4).



Figuur 3.

Het verband tussen de hoeveelheid chemisch bepaald ijzer in de eerste drie 24-uurs faecesporties in procenten van de orale dosis van ongeveer 250 mg ijzer en de hoeveelheid ^{59}Fe in de eerste drie 24-uurs faecesporties in procenten van de orale dosis van ongeveer 5 μC ^{59}Fe .

Er bleek een significante correlatie te bestaan tussen beide groepen van waarnemingen. De correlatie-coëfficiënt (r) was 0,92 met $p < 0,001$. Ook berekenden wij de regressielijn en hierbij kregen wij de volgende uitkomst: $y = 17,6 + 1,01 x$.

Het verband en de regressielijn gaven wij weer in fig. 3. Wij mogen aannemen dat de regressielijn recht loopt en wij zien dat deze niet in het nulpunt uitkomt. Mogelijk is dit te verklaren door de hoeveelheid chemisch bepaald ijzer, die in het dieet aanwezig is. In de puntenwolk van fig. 3 is het significant verband tussen beide bepalingmethoden reeds waarschijnlijk.

Tabel 4.

Vergelijking tussen radioactiviteit en chemisch bepaald ijzer in de eerste drie 24-uurs porties faeces in procenten van de toegediende dosis

Radioactiviteit in faeces in procenten van de orale dosis	Chemisch bepaald ijzer in de faeces in procenten van de orale dosis
75	99
88	111
69	84
65	101
39	61
75	81
80	89
87	93
88	95
92	115
66	100
87	100
82	107
87	115
72	94
41	55
48	61
3	13
28	47
47	69
54	92
65	74
61	65
35	37
93	108
60	81

Wij hebben aangetoond dat er een significante correlatie bestond tussen de uitkomsten van de resorptiebepaling met radioactief ijzer en de chemische balansmethode. Bothwell, Pirzio-Biroli en Finch (1958) vonden niet steeds gelijklopende resultaten, mogelijk als gevolg van technische moeilijkheden, die bij de chemische balansmethode zo'n grote rol kunnen spelen. Ze bleek hen dat bij een vergroting van de orale ijzerdosis bij het chemische balansonderzoek de resorptie procentueel toenam, maar gemeten met de isotopenmethode de resorptie procentueel verminderde.

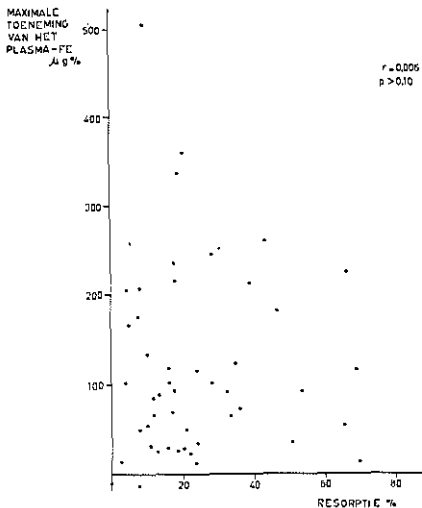
Isotopenmethoden zijn zeer geschikt voor de onderzoeken over de resorptie van anorganisch ijzer, maar het is zeer moeilijk om voedselijzer radioactief te merken. Schulz en Smith (1958), Halkett c.s. (1958), Callender c.s. (1957), Halkett en Ross (1959), Walsh e.a. (1955) slaagden er in onderzoeken te verrichten met radioactief ijzer, biosynthetisch geïncorporeerd in melk, eieren, hemoglobine, dierlijk weefsel en verschillende groenten.

Wil een resorptiebepaling met radioactief ijzer representatief zijn voor

het overige toegediende ijzer dan moet er sprake zijn van een homogene menging. Dit was bij onze proeven wel het geval voor het anorganisch toegediende ijzer, maar niet voor het ijzer in het dieet. Bij proeven van Bothwell, Pirzio-Biroli en Finch (1958) kregen de patienten een maaltijd die 4,6 mg ijzer bevatte. Tijdens het nuttigen van deze maaltijd werd een speurdosis van ^{59}Fe in ferrichloride gegeven. Evenals Callender (1964) betwijfelen wij of het radioactieve ijzer representatief kan zijn voor het ijzer in de maaltijd. Men onderzoekt in dit geval slechts het effect van een maaltijd op de resorptie van een speurdosis ijzer. Cook, Malcolm Brown en Valberg (1964) verrichtten resorptie-onderzoekingen op dezelfde manier.

4. Verband tussen resorptie en serumijzerbelastingscurve

Berekenen we van de 48 proeven de correlatie-coëfficiënt tussen de resorptie in procenten en het hoogste serumijzergehalte van de belastingsproef, dan blijkt er geen verband te bestaan; evenmin tussen de resorptie en de maximale stijging van het serumijzer na orale belasting (zie tabel 5). Onder de maximale stijging van het serumijzer na orale belasting verstaan we het verschil tussen het hoogste serumijzergehalte van de belastingscurve en het nuchter serumijzer (tabel 1). Geven we de relatie weer in een puntenwolk (fig. 4) dan is dit duidelijk te zien. Zoals later bleek was het beloop van de belastingscurve na ferrozouten significant verschillend van de curve na ferrizouten. Daarom berekenden wij apart de correlatie-coëfficiënt tussen de resorptie en de maximale serumijzerstijging over de 31 proeven met ferrochloride. Deze was $-0,15$ ($p > 0,10$), zodat ook hier geen verband tussen beide componenten gevonden werd.



Figuur 4.

De relatie tussen de maximale toename van het serumijzergehalte na orale ijzerbelasting en de resorptie van ijzer in de darm in 48 proeven.

Tabel 5.

Verband tussen resorptie en belastingscurve

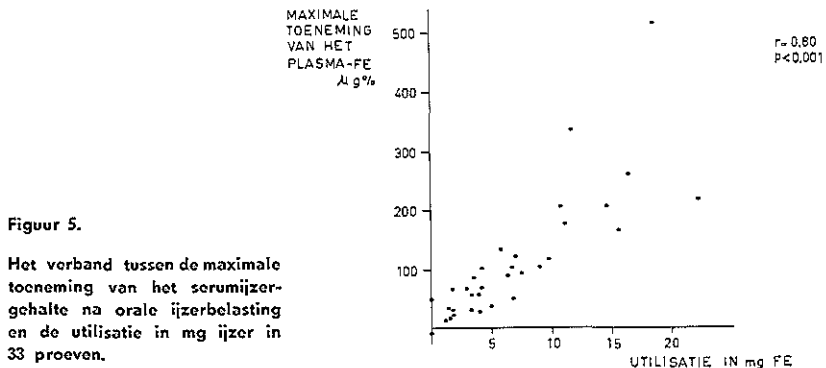
	Correlatie coëfficiënt (r)	p
Resorptie — hoogste serumijzergehalte	0,08	>0,10
„ — maximale serumijzerstijging	0,01	>0,10
„ — daling serumijzergehalte tussen het 2e en 7e uur	0,14	>0,10

Een initiële stijging van het serumijzergehalte na orale belasting wordt na verloop van tijd gevolgd door een daling. De daling tussen twee uren en zeven uren na orale belasting berekenden wij bij elk van de 48 proeven (tabel 1). Een verband tussen deze daling en de resorptie ontbreekt (tabel 5).

De belastingscurve geeft dus geen inlichtingen over de hoeveelheid geresorbeerd ijzer. Stijgt het serumijzer aanzienlijk na orale belasting met een therapeutische dosis, dan hoeft dit niet te wijzen op een kwantitatief goede resorptie. Is de resorptie echter nihil (tabel 1) dan steeg het serumijzer niet. Bij een vlakke belastingscurve kan de resorptie nog goed zijn. Is de resorptie betrekkelijk gering dan kan nog wel een grote serumijzerstijging gezien worden.

5. Verband tussen utilisatie en belastingscurve

Het hoogste serumijzergehalte correleert significant zowel met de utilisatie in mg ijzer als met de utilisatie in procenten van de geresorbeerde hoeveelheid (tabel 6). Het verband tussen de maximale stijging van het serumijzer en de utilisatie in mg ijzer is in hoge mate significant. In figuur 5 is het verband in een grafiek weergegeven. Ook is er een significante correlatie tussen de maximale serumijzerstijging en de utilisatie in procenten van de geresorbeerde hoeveelheid (tabel 6).



Figuur 5.

Het verband tussen de maximale toename van het serumijzergehalte na orale ijzerbelasting en de utilisatie in mg ijzer in 33 proeven.

Tabel 6.

Verband tussen utilisatie en belastingscurve

	Correlatie coëfficiënt (r)	p
Utilisatie (mg ijzer) — hoogste serumijzergehalte	0,69	<0,001
„ (% van de resorptie) — hoogste serum- ijzergehalte	0,52	0,001 < p < 0,01
„ (mg ijzer) — maximale serumijzerstijging	0,80	<0,001
„ (% van de resorptie) — maximale serum- ijzerstijging	0,64	<0,001
„ (mg ijzer) — daling serumijzergehalte van 2e tot 7e uur	0,45	0,001 < p < 0,01
„ (% van de resorptie) — daling serum- ijzergehalte van 2e tot 7e uur	0,29	>0,10

De relatie tussen de daling van het serumijzer tussen 2 en 7 uren na orale belasting en de utilisatie in mg ijzer is significant, maar dit is niet het geval met het verband tussen de daling van het serumijzer en de utilisatie in procenten van de geresorbeerde hoeveelheid ijzer (tabel 6). De belastingscurven na orale belasting met ferrozouten verschillen significant van de curven na ferrizouten, hetgeen later ter sprake komt. Daarom berekenden wij voor de proeven met ferrochloride apart de correlatie-coëfficiënt van de relatie tussen de utilisatie in mg ijzer en de maximale serumijzerstijging. Deze was $r = 0,79$ ($p < 0,001$) en wijst op een significant positief verband.

We kunnen dus zeggen dat hoe hoger het serumijzer stijgt na orale belasting en hoe sneller het daalt, des te meer wordt er van deze orale ijzerdosis na acht dagen in de erythrocyten teruggevonden.

6. Conclusies en literatuurgegevens

Wij hebben geconstateerd dat de serumijzerbelastingscurve niet met de resorptie van de therapeutische ijzerdosis correleert, maar wel met de utilisatie. De oorzaak van het reeds vele jaren bestaande meningsverschil over de betekenis van de serumijzerbelastingsproef is door de resultaten van ons onderzoek vastgesteld.

Onderzoekers als Hallberg en Sölvell (1960), Baird (1957), Bothwell en Finch (1962), Finch en Ross (1952), Moore en Dubach (1959), Josephs (1958) achtten het praktisch nut van de proef zeer gering, omdat er geen verband bestaat tussen de resorptie van een ijzerdosis en de belastingscurve. Inderdaad is dit verband afwezig, zoals wij hebben geconstateerd. Een enkeling, zoals Jeffrey c.s. (1955) vond nog een zeer grove correlatie tussen resorptie en serumijzerstijging. Maar lijnrecht tegenover bovenstaande opvatting staan de conclusies van Crawley (1952), Sörensen (1964, 1965), de Vries (1957), de Raadt (1942), Jasinski (1950), die de belastingsproef zeer waardevol vonden om een indruk over de resorptie te krijgen. Immers deze laatste schrijvers viel het over het algemeen op dat bij patienten met een duidelijke serumijzerstijging na orale

belasting, de hemoglobine steeg tijdens de therapie met oraal ijzer. Dit is te begrijpen nu wij weten, dat een significant verband bestaat tussen de serum-ijzerbelastingcurve en de utilisatie. Een soortgelijk onderzoek is voor zover ons bekend tot nu toe niet verricht.

7. Toetsing van onze conclusies aan bestaande hypothesen

Het feit, dat er geen significant verband bestaat tussen de ijzerbelastingcurve en de resorptie maakt het waarschijnlijk dat er zich tussen het darmlumen en de vena cava inferior een tijdelijk ijzerdepôt bevindt. Mogelijk is dit depôt gelocaliseerd in de darmwand. Voor ratten is een dergelijke hypothese reeds aannemelijk gemaakt door de onderzoeken van Conrad en Crosby (1963), die vonden dat toegediend ijzer bij normale ratten gereteneerd werd in de epitheelcellen van de darm. Hun onderzoeken geven steun aan de theorie dat het ijzer dat het lichaam niet direct nodig heeft wordt opgenomen door het darmepitheel en door deze epitheelcellen wordt vastgehouden, totdat de cellen aan het eind van hun levenscyclus weer loskomen van de darmwand en worden uitgescheiden met de faeces. Een dergelijke blokkering van de mucosa door gereteneerd ijzer zou bij een ziekte als hemochromatosis zijn opgeheven. (Crosby, Conrad en Wheby, 1963). Experimenten met honden, waarbij bleek dat de resorptie van radioactief ijzer duidelijk verminderd was als enkele uren tevoren veel ijzer per os was toegediend, leidden reeds in 1943 Hahn, Bale, Ross en Whipple tot de theorie van de mucosablokkade. Meer steun verkreeg deze theorie door proeven op honden van Stewart c.s. (1950). Brown, Dubach en Moore (1958) meenden echter dat een schijnbaar blokkerend effect werd bereikt, doordat de eerste dosis zo kort tevoren gegeven was dat deze nog tegen het mucosa-oppervlak lag.

Hallberg en Sölvell (1960) steunen deze interpretatie na hun onderzoeken, waarbij een constant ijzerinfuus in de maag werd gebracht. De resorptiesnelheid daalde vanaf een vroeg bereikt maximum, hetgeen ook werd waargenomen door Pollack c.s. (1963), die een ijzerinfuus in een geïsoleerde darmlic van een hond bracht. Op grond van bovenstaande waarnemingen meent men nu dat het ijzer in de darmwandcellen komt en daar tijdelijk wordt gereteneerd. (Editorial Review, Blood, 1963). Het is mogelijk dat de hoeveelheid ijzer in het lichaam gereguleerd wordt door selectief verlies en gecontroleerde resorptie (Conrad c.s. 1964).

Concluderende kunnen we zeggen dat de uitkomsten van onze proeven in overeenstemming zijn met de opvatting volgens welke er een tijdelijk ijzerreservoir in de darmwand bestaat. Immers als er geen verband bestaat tussen de geresorbeerde hoeveelheid ijzer van een therapeutische ijzerdosis en de serumijzerstijging, moet het ijzer tussen darminhoud en grote circulatie tijdelijk in een opslagplaats blijven.

Voorts hebben wij vastgesteld dat hoe hoger het serumijzer stijgt na een oraal toegediende therapeutische ijzerdosis des te meer wordt hiervan na acht dagen in de erythrocyten teruggevonden. Enerzijds is mogelijk dat bij een grotere ijzerbehoefte van het beenmerg het serumijzertransport intensiever wordt, en het ijzer vanuit de mucosa van de darm sneller en in een

grotere hoeveelheid naar de bloedbereidende organen gaat. Anderzijds dienen wij te overwegen of de overgang van ijzer uit de darmwand naar milieu intérieur primair is en bepalend is voor het beloop van de ijzerbelastingcurve en van de utilisatie. Het is aanlokkelijk deze overwegingen verder uit te breiden en voort te bouwen op gegevens verzameld door anderen.

Bothwell en Finch (1962) en Haggberg e.a. (1958) vermelden dat in gevallen waarin meer vraag is naar ijzer bijv. na een acute bloeding, het transport van ijzer van de depôts naar het serum toeneemt. Het serumijzer kan dan tijdelijk aanzienlijk stijgen. Deze opvattingen steunen de eerste hypothese dat bij een grotere ijzerbehoefte van de bloedbereidende organen het serumijzer kan stijgen door de toeneming van het transport. Ook het verband tussen de daling van het serumijzer tussen 2 en 7 uren na orale belasting en de utilisatie van het toegediende ijzer zou erop kunnen wijzen dat de ijzerbehoefte een regulerende rol speelt bij het serumijzertransport en de hoogte van het serumijzerniveau. Een dergelijke snelle daling van het serumijzergehalte treedt op na het begin van de behandeling van vitamine B₁₂ -deficientie. Dit wijst o.a. volgens Hawkins (1955) op beenmergactiviteit. Andere meningen in de literatuur stemmen hiermede overeen. Bothwell en Finch (1962) vermelden in hun boek dat verschillende waarnemingen aangeven dat de hoeveelheid ijzer, die het serum passeert nauw verband houdt met de erythropoëtische activiteit. Volgens hen is ijzer één van de nuttigste karakteristika voor de erythropoëtische activiteit. Tevens wijzen zij er op dat het noodzakelijk schijnt te zijn te postuleren dat de mucosa een signaal krijgt van de erythropoëtische weefsels. Onze resultaten zouden zeer goed kunnen passen in de theorie dat bij een grote behoefte aan ijzer een „signaal“ vanuit de erythropoëtische organen aan de mucosa wordt gegeven, zodat het geresorbeerde ijzer snel via het serum naar het beenmerg wordt vervoerd. Wij moeten echter opmerken dat het door ons gevonden verband tussen utilisatie en serumijzerbelastingcurve nog geen uitsluitel geeft of de ijzerbehoefte primair is en de serumijzerstijging daarvan het gevolg óf dat de overgang van het ijzer uit de darmwand naar het milieu intérieur primair is.

8. Nabeschuwing

In onze balansproeven bleek er een significant positief verband te bestaan tussen het hemoglobinegehalte van de patienten en het nuchter serumijzergehalte en een significant negatief verband tussen het hemoglobinegehalte en de latente ijzerbindingscapaciteit. Dit zou er op kunnen wijzen dat een eventuele anemie van de in het proefschrift beschreven patienten over het algemeen veroorzaakt werd door een gebrek aan ijzer.

Verder is van belang dat het hoogtepunt van de belastingcurve in 80% van de proeven in de eerste drie uren na de orale belasting gevonden werd.

De uitscheiding van de ⁵⁹Fe in de urine was voor elk ijzerzout minder dan 1% van de orale dosis, zodat bij de meting van de resorptie met de isotopenmethode het urine-onderzoek over het algemeen wel achterwege gelaten kan worden.

Tussen de uitkomsten van de resorptiebepaling met radioactief ijzer en de chemische balansmethode bestond een significante correlatie, hetgeen pleit voor de betrouwbaarheid van onze methodiek.

De resorptie correleerde niet met de componenten van de belastingscurve, te weten het hoogste serumijzer na orale belasting, de maximale serumijzerstijging en de daling van het serumijzer tussen 2 en 7 uren na orale belasting. De belastingscurve geeft dus geen inlichtingen over de hoeveelheid geresorbeerd ijzer. Het ontbreken van een relatie tussen de resorptie en de belastingscurve pleit voor het bestaan van een tijdelijk ijzerreservoir tussen de darminhoud en de grote circulatie.

Daarentegen was er een significant verband tussen de utilisatie en de belastingscurve. Dus hoe hoger en hoe meer het serumijzer steeg na orale belasting en hoe meer de daling van het serumijzer tussen 2 en 7 uren na de orale belasting, des te meer was er van de orale ijzerdosis na acht dagen in de erythrocyten ingebouwd. Enerzijds is het mogelijk dat bij een grotere ijzerbehoefte van het beenmerg het ijzertransport via het bloed intensiever wordt en het ijzer vanuit de darmmucosa sneller en in een grotere hoeveelheid naar de bloedbereidende organen gaat. De mucosa zou dan bij een grote ijzerbehoefte een signaal kunnen krijgen van de erythropoëtische weefsels, zodat het geresorbeerde ijzer snel via het bloed naar het beenmerg wordt vervoerd. Anderzijds dienen wij te overwegen of de overgang van ijzer uit de darmwand naar het bloed primair is en bepalend is voor het beloop van de ijzerbelastingscurve en de utilisatie.

HOOFDSTUK III

VERBAND TUSSEN LATENTE IJZERBINDINGSCAPACITEIT, RESPECTIEVELIJK NUCHTER SERUMIJZER EN RESORPTIE, IJZERBELASTINGSCURVE EN UTILISATIE

1. Inleiding

Over de wijze waarop het ijzer in het lichaam getransporteerd wordt, is inmiddels veel bekend geworden. De sleutel vormt hierin de transferrine, een eiwit met een moleculairgewicht tussen 80.000 en 90.000, dat op zeer hechte wijze per molecuul 2 atomen Fe bindt. In het menselijk plasma bevindt zich hiervan gewoonlijk 200 tot 300 mg%, electrophoretisch aantoonbaar in de groep van de beta-globulinen. Aannemende dat 1 gram transferrine ongeveer 1,25 mg Fe bindt, zal de totale ijzerbindingscapaciteit van de transferrine normaliter dus 250 tot 400 $\mu\text{g}\%$ bedragen. Nu is in normale omstandigheden ongeveer 1/3 gedeelte van de transferrine met ijzer verzadigd; het overige gedeelte noemt men de latente ijzerbindingscapaciteit. Men berekent deze door de totale ijzerbindingscapaciteit in $\mu\text{g}\%$ te verminderen met het serumijzergehalte in $\mu\text{g}\%$. Over de betekenis van latente ijzerbindingscapaciteit en nuchter serumijzergehalte bestaan een aantal casuïstische onderzoeken, maar een systematisch onderzoek naar de relatie met resorptie, plasmapassage en utilisatie van peroraal toegediend ijzer hebben wij in de literatuur niet kunnen vinden. In het kader van ons onderzoek naar de betekenis van de orale serumijzerbelastingcurve hebben wij nu een dergelijk onderzoek uitgevoerd. Tevens schonken wij aandacht aan het zogenaamde ijzerverzadigingspercentage, dat wil zeggen het nuchter serumijzergehalte uitgedrukt in procenten van de totale ijzerbindingscapaciteit.

2. De betekenis van de latente ijzerbindingscapaciteit en het ijzerverzadigingspercentage

Er blijkt een hoge mate van correlatie te bestaan tussen de latente ijzerbindingscapaciteit en de maximale stijging van het serumijzer na de orale belasting. Tevens is er een significant verband met de hoogste waarde van het serumijzer in de ijzerbelastingcurve en met de daling van het serumijzer tussen 2 en 7 uren na orale belasting. Tenslotte blijkt er een uiterst significante correlatie tussen latente ijzerbindingscapaciteit en utilisatie van het toegediende ijzer na 8 dagen te bestaan, terwijl deze correlatie niet bestaat tussen latente ijzerbindingscapaciteit en resorptie van het toegediende ijzer. Tabel 7 geeft deze bevindingen nog eens schematisch weer voor de proeven met ferrochloride.

Tabel 7.

Verband tussen latente ijzerbindingscapaciteit enerzijds en resorptie, ijzerbelastingcurve en utilisatie anderzijds

Vergelijking	Aantal experimenten	Correlatie coëfficiënt (r)	Overschrijdingskans (p)
latente ijzer- — maximale stijging bindings- serum Fe capaciteit	31	0,75	<0,001
" " — hoogste waarde serum Fe	31	0,44	0,01 < p < 0,02
" " — daling serum Fe tus- sen 2e en 7e uur	31	0,38	0,02 < p < 0,05
" " — utilisatie	17	0,62	0,001 < p < 0,01
" " — resorptie (in % dosis)	31	0,14	>0,10

Het ijzerverzadigingspercentage blijkt significant negatief te correleren met de maximale stijging van het serum Fe in de ijzerbelastingcurve ($r = -0,53$) en met de utilisatie ($r = -0,54$), maar in mindere mate dan de latente ijzerbindingscapaciteit.

3. De betekenis van het nuchter serumijzergehalte

Het nuchter serumijzergehalte correleert niet significant met de resorptie, maar ook niet met de utilisatie van het toegediende ijzer. Evenmin bestaat er een significante relatie met de verschillende aspecten van de serumijzerbelastingcurve (zie tabel 8).

Tabel 8.

Verband tussen nuchter serumijzer enerzijds en resorptie, utilisatie en belastingcurve anderzijds

Vergelijking	Aantal experimenten	Correlatie coëfficiënt (r)	Overschrijdingskans (p)
nuchter — resorptie serumijzer- gehalte	31	0,22	>0,10
" " — hoogste serumijzer- gehalte	31	0,20	>0,10
" " — maximale serumijzer- stijging	31	0,30	>0,10
" " — daling serumijzer tus- sen 2e en 7e uur	31	0,32	>0,10
" " — utilisatie (mg ijzer)	17	0,33	>0,10

4. Bespreking van de gegevens

Als belangrijkste bevinding komt in dit onderzoek de relatie naar voren, die er bestaat tussen de latente ijzerbindingscapaciteit enerzijds en de stijging van het serumijzer na orale belasting, respectievelijk de utilisatie van het geresorbeerde ijzer anderzijds. In het vorige hoofdstuk hebben wij reeds de significante correlatie tussen de serumijzerbelastingscurve en de utilisatie beschreven. Deze feiten wekten de suggestie, dat de transferrine wel eens het intermediair zou kunnen zijn tussen beenmerg en darmwand. Men zou dan kunnen postuleren, dat een vergrote ijzerbehoefte van het beenmerg op een of andere wijze tot vorming van transferrine aanzet. Dit wordt gesteund door de significant negatieve correlatie in ons materiaal tussen Hb-gehalte en latente ijzerbindingscapaciteit. De transferrine zou dan de overgang van ijzer uit de darmwand bevorderen en tot de markante stijging van het serumijzergehalte aanleiding geven. Tenslotte zou de utilisatie van dit getransporteerde ijzer in de nieuw gevormde erythrocyten de keten van oorzaak en gevolg sluiten. Ook Bothwell en Finch (1962) omschrijven de functie van de transferrine als een selectieve verwijdering van ijzer uit de cellen van het reticulo-endotheliale systeem en de darmmucosa als een selectief transport naar de erythrocyt in wording.

Verskillende auteurs gebruiken het begrip verzadigingspercentage. Hierbij wordt het nuchter serumijzer uitgedrukt als percentage van de totale bindingscapaciteit. Voor praktisch-diagnostische doeleinden zal dit zeker nut hebben, maar voor de beoordeling van een fysiologisch gebeuren is een dergelijke deelsom minder geschikt; bovendien bleek deze in ons materiaal minder goed te correleren met de belastingscurve en met de utilisatie dan de latente ijzerbindingscapaciteit.

De betekenis van de verhoogde latente ijzerbindingscapaciteit als aanwijzing voor ijzertekort in het lichaam is reeds lang onderkend (Van Beugen, 1957; S. I. de Vries, 1957; Verloop, 1958; Bothwell en Finch, 1962). Bij een groep van 30 patiënten lijdende aan een ijzertekort vond Verloop zonder uitzondering een latente ijzerbindingscapaciteit boven de 300 $\mu\text{g}\%$. De stijging van het serumijzergehalte na orale belasting lag bij hen gemiddeld boven de norm, overigens met enkele individuele uitzonderingen. De resorptie en utilisatie werden in dit onderzoek niet bepaald. In een recent onderzoek vond Weinfeld (1964) een significante negatieve correlatie tussen de totale ijzerbindingscapaciteit en de ijzervoorraden bij hematologisch normale personen, terwijl Bothwell en Finch (1962) melden, dat er meer ijzer door jonge erythrocyten wordt opgenomen als de hoeveelheid transferrine groter is.

Er is in ons onderzoek geen relatie gevonden tussen het nuchter serumijzergehalte enerzijds en resorptie, serumijzerbelastingscurve of utilisatie anderzijds. Dit is ook wel begrijpelijk, omdat een éénmalige bepaling van het ijzergehalte in het serum de momentane resultante vormt van een groot aantal variabelen: resorptie van voedselijzer, bloedopbouw en bloedafbraak en de uitwisseling met ander weefselijzer en ijzerdepôts.

Tenslotte blijken latente ijzerbindingscapaciteit en serumijzerbelastingscurve niets te zeggen omtrent de resorptie van een orale pharmacotherapeutische dosis ijzer. Dit feit wordt in de literatuur vooralsnog onvoldoende geapprecieerd.

5. Nabeschuwing

De latente ijzerbindingscapaciteit correleerde niet met de resorptie, maar wel was er een significant verband met de utilisatie, het hoogste serum-ijzergehalte van de belastingscurve, de maximale serumijzerstijging en de daling van het serumijzer tussen 2 en 7 uren na de orale belasting. Hoe groter de latente ijzerbindingscapaciteit, des te meer ijzer van de orale dosis is acht dagen later in de erythrocyten terug te vinden. Mogelijk wordt bij een grotere latente ijzerbindingscapaciteit door de grotere ijzerbehoefte een grotere utilisatie gevonden en door het intensiever ijzertransport dat hiervoor nodig is, een hogere serumijzerstijging na orale belasting en een snellere serum-ijzerdaling vanaf het maximum. Het ijzerverzadigingspercentage correleert significant negatief met de utilisatie en de maximale stijging van het serum-ijzer in de ijzerbelastingscurve. Het nuchter serumijzer staat niet in verband met utilisatie, resorptie en belastingscurve.

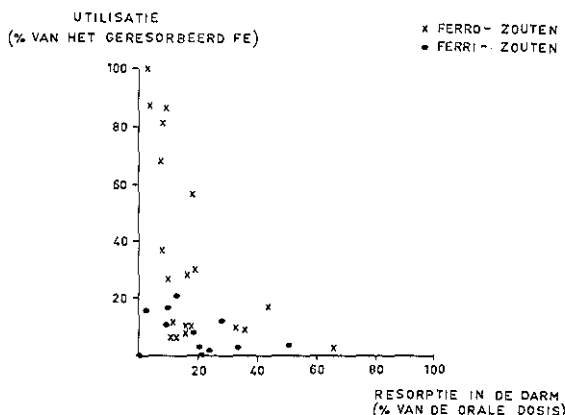
HOOFDSTUK IV

VERGELIJKING TUSSEN RESORPTIE EN UTILISATIE IN DE IJZERBALANSSTUDIE

1. Het onderling verband tussen resorptie en utilisatie

In 34 balansproeven bij 21 patiënten vergeleken wij de resorptie met de utilisatie (tabel 9). De resorptie varieerde van 0 procent tot 65,8 procent van de orale dosis en de utilisatie van 0 procent tot 100 procent van de geresorbeerde hoeveelheid. Het bleek nu dat er een significante negatieve correlatie bestond tussen de geresorbeerde hoeveelheid en de utilisatie van dit ijzer in procenten van de geresorbeerde hoeveelheid. ($r = -0,43$; $0,01 < p < 0,02$). Dus hoe groter de geresorbeerde hoeveelheid ijzer was van de toegediende 250 mg, des te kleiner was het percentage hiervan dat geïncorporeerd werd in de erythrocyten.

Berekenen wij voor de proeven met ferrozouten apart de correlatie-coëfficiënt voor de relatie tussen de resorptie in procenten van de orale dosis en de utilisatie in procenten van de geresorbeerde ijzerhoeveelheid, dan is deze $r = -0,46$. Dan is $0,02 < p < 0,05$; en dit verband is ook significant negatief.



Figuur 6.

De negatieve relatie tussen de ijzerresorptie in de darm in procenten van de orale dosis na orale ijzerbelasting en de utilisatie van dit ijzer in procenten van de geresorbeerde hoeveelheid.

In figuur 6 is het verband tussen de resorptie in procenten van de orale dosis en de utilisatie in procenten van de geresorbeerde hoeveelheid weergegeven. Er kon veel of weinig ijzer geresorbeerd worden, maar de ge-utiliseerde hoeveelheid ijzer varieerde betrekkelijk weinig. De geresorbeerde dosis schommelde van patient tot patient tussen 0 en 144,7 mg en de utilisatie

van 0 tot 22,2 mg. Een dergelijk significant negatief verband tussen de resorptie en de utilisatie in procenten van de geresorbeerde ijzerhoeveelheid, zijn wij in de literatuur niet tegengekomen.

2. De utilisatie als maat voor de resorptie

Op het ogenblik wordt algemeen aangenomen dat bij normale personen 70 tot 90 procent van kleine hoeveelheden intraveneus ingespoten radioactief gemerkt ijzer na 8 tot 14 dagen in de rode bloedcellen is terug te vinden. Uit onderzoekingen van Dubach e.a. (1946) en Finch c.s. (1949) bleek dat de utilisatie van intraveneus ingespoten kleine hoeveelheden radioactief gemerkt ijzer bijna 100% was bij patienten met ijzergebreksanemie. Dit werd bevestigd door later verrichte proeven van Huff e.a. (1950), Giblett e.a. (1956), Bothwell e.a. (1956) en Elmlinger e.a. (1953). Een eenvoudige methode om de resorptie van radioactief ijzer te meten zou op bovengenoemde waarnemingen berusten. Bothwell en Finch (1962) schrijven in hun boek over de ijzerstofwisseling het volgende:

"The simplest method for determining the absorption of radioiron is one in which the amount appearing in red cells ten to fourteen days after the administration of the iron is measured."

De methode wordt vaak toegepast bij de bepaling van de resorptie van oraal toegediend ijzer. Men moet er dan wel van uitgaan dat de utilisatie steeds een hoog en constant percentage van de resorptie bedraagt. Onderzoekers, die deze methode de laatste 5 jaren onder meer gebruikten waren bijv. Brise en Hallberg (1962), Bothwell, Finch en Pizzio-Biroli (1958) (1960) (1958) en Goldberg en Lockhead (1963). Bevat het lichaam te veel ijzer dan kan de utilisatie minder zijn. Finch en Finch (1955) beschrijven bij hemochromatose een utilisatie van 50% of minder. Beutler, Fairbanks en Fahey (1963) zeggen in hun boek dat er aanwijzingen bestaan voor een positief verband tussen de resorptie van ijzer en de erythropoëse.

In tegenstelling tot bovengenoemde opvatting vonden wij na orale toediening van pharmacotherapeutische ijzerdoses zelfs een significant negatief verband tussen de resorptie en de utilisatie in procenten van de geresorbeerde hoeveelheid. Het is dus duidelijk dat bij gebruik van pharmacotherapeutische ijzerdoses de utilisatie geen maat is voor de geresorbeerde ijzerhoeveelheid. Naarmate de resorptie groter is, blijkt het percentage dat hiervan ge-utiliseerd wordt, kleiner te worden. Uitgedrukt in een percentage van de resorptie varieert de utilisatie echter tussen 0 en 100 procent. Op grond van onze proeven menen wij dat de resorptie geenszins uit de utilisatie afgelezen kan worden, tenzij men zeer kleine hoeveelheden ijzer toedient. Ook Josephs (1958) wijst hierop in zijn overzichtsartikel. Bij grotere hoeveelheden mag de utilisatie echter in geen geval representatief geacht worden voor de resorptie. De conclusies van de onderzoekers uit de laatste jaren, die wel van deze gedachte uitgingen, dienen dan ook in twijfel te worden getrokken als zij grotere ijzerdoses oraal toedienden.

De negatieve relatie tussen resorptie en het percentage hiervan dat ge-utiliseerd wordt, is wel begrijpelijk, omdat de utilisatie van ijzer in absolute getallen genomen wel aan een bepaalde grens gebonden zal zijn. Is de

geresorbeerde hoeveelheid groot, dan zal deze tamelijk constante hoeveelheid ge-utiliseerd ijzer procentueel kleiner zijn dan bij een geringe resorptie. In absolute zin genomen blijkt de resorptie van een éénmalig toegediende dosis Fe veel meer te variëren dan de ge-utiliseerde hoeveelheid Fe en er wordt volstrekt niet meer ge-utiliseerd als er meer geresorbeerd wordt.

Tabel 9.

De resorptie en utilisatie van ferri- en ferrozouten in 34 proeven op 21 patienten, die een orale dosis van 250 mg ijzer kregen gemerkt met $5 \mu\text{C } ^{59}\text{Fe}$

Nummer van de proef	Hemoglobine g%	Resorptie (in mg ijzer)	Resorptie (in procenten van de orale dosis)	Utilisatie (mg ijzer)	Utilisatie (in procenten van de geresorbeerde hoeveelheid)
Ferrochloride					
1	12,2	12,4	4,4	10,8	87,2
2	13,6	16,4	7,5	11,1	67,8
4	14,2	18,0	8,2	14,6	81,1
5	11,5	21,5	9,6	18,5	86,3
6	15,2	21,6	9,8	5,8	26,7
7	15,1	28,7	10,7	1,8	6,2
8	15,0	31,0	11,4	3,5	11,4
9	12,1	28,1	12,7	1,8	6,3
10	13,5	34,3	15,9	9,8	28,6
11	16,2	39,2	16,0	4,2	10,6
12	12,6	40,0	16,9	4,1	10,3
14	13,2	39,3	17,8	22,2	56,6
15	10,0	39,2	17,8	—	—
16	12,3	39,4	18,7	11,8	30,1
22	15,8	78,2	32,7	7,5	9,6
23	16,1	82,0	35,2	7,0	8,5
25	9,9	96,3	43,6	16,4	17,0
28	12,2	144,7	65,8	3,3	2,3
Ferri-versenaat					
32	16,5	0	0	0	0
34	14,2	22,7	9,8	3,9	17,0
35	16,1	27,6	11,7	3,0	11,0
36	12,6	30,6	13,1	6,4	20,9
37	14,5	47,0	18,3	4,0	8,5
38	11,3	51,2	20,3	1,5	3,0
39	14,7	74,9	28,1	9,0	12,0
40	16,0	79,9	33,5	1,7	2,1
41	10,2	87,7	36,1	—	—
42	16,0	153,6	50,7	5,0	3,3

Vervolg tabel 9

Nummer van de proef	Hemoglobine g%	Resorptie (in mg ijzer)	Resorptie (in procenten van de orale dosis)	Utilisatie (mg ijzer)	Utilisatie (in procenten van de geresorbeerde hoeveelheid)
Ferrocitraat					
43	14,1	6,7	3,3	6,7	100,0
44	15,8	19,0	7,8	6,8	36,0
45	14,1	35,5	15,5	3,3	9,2
Ferricitraat					
46	15,1	7,7	2,7	1,2	15,6
47	14,0	58,5	20,9	0	0
48	14,1	116,3	23,5	1,5	1,3

3. Nabeschuwing

Er bleek een significante negatieve correlatie te bestaan tussen de resorptie in procenten van de orale dosis en de utilisatie in procenten van de geresorbeerde hoeveelheid. Dus hoe groter de geresorbeerde hoeveelheid ijzer was van de toegediende 250 mg, des te kleiner was het percentage hiervan dat geïncorporeerd werd in de erythrocyten.

De utilisatie varieerde van 0 tot 100% van de geresorbeerde hoeveelheid ijzer. Het is wel duidelijk dat na orale toediening van pharmacotherapeutische ijzerdoses de utilisatie geen maat is voor de resorptie.

HOOFDSTUK V

DE RESORPTIE, DE UTILISATIE EN DE SERUMIJZERBELASTINGSCURVE VAN FERRO- EN FERRIZOUTEN

1. De resorptie en utilisatie van ferrochloride en ferriversenaat

Achttien patienten kregen oraal ± 250 mg Fe in ferrochloride gemerkt met ^{59}Fe en 10 van deze patienten tevens ferriversenaat met een tussenruimte van acht dagen. De volgorde van toediening was afwisselend (tabel 9).

Het was niet mogelijk ferrochloride te vergelijken met ferrichloride, aangezien dit laatste zout over het algemeen gastro-intestinale klachten veroorzaakt.

Het gemiddelde van de resorptie van ferrochloride bedroeg 20% van de toegediende dosis en van ferriversenaat 22%. Statistisch was er geen significant verschil (Wilcoxon; $p = 0,5$).

De gemiddelde utilisatie van ferrochloride was 32% van het geresorbeerde ijzer en van ferriversenaat 9% van de resorptie. Uitgedrukt in mg ijzer betekent dit respectievelijk 9 en 4 mg ingebouwd ijzer, per patient uitgerekend, waarna hiervan het gemiddelde werd bepaald. Dit verschil is wel statistisch significant (Wilcoxon; $p = 0,05$) (tabel 10). De gemiddelde utilisatie van ferrochloride verhoudt zich dus tot de gemiddelde utilisatie van ferriverse-naat als 2 : 1.

2. De resorptie en utilisatie van ferrocitraat en ferricitraat

Wij vergeleken bij 3 patienten ferrocitraat en ferricitraat, beide gemerkt met ^{59}Fe . In totaal betrof dit 6 proeven (tabel 9), waarbij de volgorde van toediening afwisselend was. De gemiddelde resorptie van ferrocitraat bedroeg 9% en van ferricitraat 16% van de toegediende dosis. Het gemiddelde van de utilisatie van ferrocitraat was 48% en van ferricitraat 6% van de geresorbeerde hoeveelheid. Uitgedrukt in absolute hoeveelheden van mg ijzer was de gemiddelde utilisatie respectievelijk 6 mg en 1 mg ijzer (tabel 10).

Tabel 10.

Gemiddelde resorptie en utilisatie van ferro- en ferrizouten (orale dosis van ongeveer 250 mg Fe gemerkt met $5 \mu\text{C } ^{59}\text{Fe}$, per patient uitgerekend en hiervan het gemiddelde bepaald)

Ijzerzout	Aantal patienten	Resorptie		Utilisatie	
		mg ijzer	als percentage van de orale dosis	mg ijzer	als percentage van de geresorbeerde dosis
Ferrochloride	18	45	20	9	32
Ferriversenaat	10	57	22	4	9
Ferrocitraat	3	20	9	6	48
Ferricitraat	3	61	16	1	6

3. Het beloop van de belastingscurve na ferro- en ferrizouten

De maximale serumijzerstijgingen na orale belasting met ferro- en ferrizouten staan in tabel 11, evenals de daling van het serumijzer tussen 2 en 7 uren na de toediening van de orale dosis.

Tabel 11.

De ijzerbelastingscurve na ferro- en ferrizouten in 34 proeven op 21 patienten, waarvan ook de utilisatie is berekend

Maximale serumijzerstijging (µg%) Daling serumijzer van 2e tot 7e uur (µg%)

Ferrochloride	
205	57
175	119
207	68
517	62
134	0
32	65
86	23
26	29
118	94
101	36
69	71
216	111
236	190
337	104
92	89
123	90
261	112
55	84
Ferriversenaat	
10	26
55	0
67	0
89	0
27	57
29	41
102	8
66	0
74	43
36	17
Ferrocitraat	
102	76
50	76
30	122
Ferricitraat	
14	25
49	5
13	18

Er is een significant verschil tussen de maximale serumijzerstijging na orale belasting met ferrozouten en die met ferrizouten, ten ongunste van de ferrizouten (Wilcoxon; $p = 0,003$).

Ook het verschil tussen de daling van het serumijzer na ferrozouten en de daling na ferrizouten is significant ten ongunste van de ferrizouten (Wilcoxon; $p = 0,003$). Dus de orale belastingscurve steeg significant hoger na ferrozouten vergeleken met ferrizouten en tussen het 2e en 7e uur na de orale belasting daalde het serumijzer in absolute getallen significant meer na ferrozouten dan na ferrizouten.

4. Litteratuurgegevens en conclusies

Bothwell en Finch (1962) schrijven in hun boek over het ijzermetabolisme, dat de resorptie van grote doses ferrizouten minder dan de helft is van die van ferrozouten. Van de publicaties waaruit deze conclusie voortkomt is onder meer het uitgebreide onderzoek van Brise en Hallberg (1962) te noemen. Bij dit onderzoek werd de resorptie van ferro- en ferrizouten vergeleken. Hoewel er gesproken wordt over resorptiebepalingen, is er bij de methode van deze twee onderzoekers van een meting van de resorptie geen sprake. Zij berekenen alleen de utilisatie en deze utilisatie wordt door hen representatief geacht voor de resorptie. Dit is echter alleen juist als de utilisatie steeds eenzelfde percentage van de geresorbeerde hoeveelheid bedraagt. Zoals in hoofdstuk IV is duidelijk gemaakt, is dit niet het geval. De conclusie van Brise en Hallberg dat de „resorptie“ van de ferrozouten beter is dan die van de ferrizouten, is dus niet juist. Zij hebben echter wel aangetoond, hoewel zij dat niet bedoelden, dat de utilisatie van ferrizouten aanzienlijk minder is dan van ferrozouten. Dit laatste is in overeenstemming met onze uitkomsten. Immers wij vonden eveneens dat de utilisatie van ferrozouten beter was dan van ferrizouten. Een minder goede resorptie van ferrizouten vergeleken met ferrozouten konden wij niet aantonen.

Eenzelfde werkwijze zien we bij de onderzoeken van Moore, Dubach e.a. (1944). Zij concludeerden dat bij mensen de resorptie van ferrozouten $1\frac{1}{2}$ tot 15 maal zo groot is als van ferrizouten. Bij dit onderzoek werd echter ook weer niet de resorptie gemeten, maar slechts de utilisatie; deze werd als een maat voor de resorptie beschouwd. Ook bij het onderzoek van Hahn c.s. (1945), dat onder meer in het boek over het ijzermetabolisme van Bothwell en Finch (1962) wordt aangehaald, blijkt men de utilisatie als maatgevend voor de resorptie te beschouwen. Zogenaamd is de resorptie van ferrozouten beter dan van ferrizouten, maar in werkelijkheid is slechts de utilisatie bepaald.

Moore en Arrowsmith (1939) vergeleken de ijzerbelastingscurve na ferro- en ferrizouten. De uitkomsten waren zeer wisselend. Wij constateerden dat de serumijzerbelastingscurve significant hoger steeg en significant sneller daalde na orale toediening van ferrozouten vergeleken met ferrizouten. Wij weten uit de gegevens, beschreven in hoofdstuk II, dat de belastingscurve een goede indruk geeft van de utilisatie. Aangezien de utilisatie van ferrozouten beter is dan van ferrizouten, was het wel te verwachten dat de belastingscurve hoger steeg en sneller daalde na ferrozouten dan na ferrizouten.

Concluderend kunnen we zeggen dat op grond van onze uitkomsten en op grond van het nauwgezet bestuderen van publicaties van andere onderzoekers, het mogelijk is dat de discrepantie in klinische werkzaamheid tussen ferrozouten en ferrizouten niet moet worden toegeschreven aan een verschil in resorptie, maar aan een minder goede utilisatie van de ferrizouten. Hiermede is in overeenstemming het verschil in beloop van de belastingscurven na ferro- en ferrizouten. In hoofdstuk VIII komen wij terug op het verschil tussen ferro- en ferrizouten. Wij zullen dan uiteenzetten dat waarschijnlijk het transport van het darmlumen naar het bloed sneller is voor ferrozouten dan voor ferrizouten. De grotere utilisatie van tweewaardig ijzer in vergelijking met die van driewaardig ijzer zou dan verklaard kunnen worden door een verschil in de snelheid en intensiteit van het transport.

5. Nabeschooving

De gemiddelde resorptie van ferrochloride was 20% van de toegediende dosis en van ferriversenaat 22%. De utilisatie was gemiddeld van ferrochloride 9 mg ijzer en van ferriversenaat 4 mg ijzer. De utilisatie van ferriversenaat was significant minder dan van ferrochloride.

In enkele proeven waarin ferrocitraat met ferricitraat werd vergeleken was eveneens de utilisatie van ferricitraat minder dan van ferrocitraat.

De ijzerbelastingcurve steeg na orale toediening van ferrozouten significant hoger en daalde tussen het 2e en 7e uur na orale belasting significant meer dan na ferrizouten.

De utilisatie varieerde tussen 0 en 100 procent van de geresorbeerde hoeveelheid ijzer. Naar aanleiding hiervan bekritiseerden wij de methode van resorptiemeting, waarbij de utilisatie representatief wordt geacht voor de resorptie.

Het verschil in het beloop van de belastingscurve ten aanzien van ferro- en ferrizouten moet waarschijnlijk verklaard worden door een verschil in de snelheid en intensiteit van het transport van darmlumen naar het bloed. Omdat van het tweewaardig ijzer meer getransporteerd is naar de grote circulatie, kan secundair de utilisatie groter zijn van tweewaardig ijzer, of omgekeerd kan de ijzerbehoefte regelen dat het transport van tweewaardig ijzer sneller verloopt dan van driewaardig ijzer.

HOOFDSTUK VI

HET EXCRETIEPATROON IN DE FAECES VAN EEN ORAAL TOEGEDIENDE DOSIS GEMERKT IJZER

1. Inleiding

Een stof die door het darmkanaal niet geresorbeerd wordt, is gewoonlijk na 1 tot 3 dagen weer uitgescheiden, gesteld dat de patient dagelijks defaeceert en normaal gevormde ontlasting heeft.

In onze proefnemingen met de resorptie van een peroraal toegediende therapeutische dosis ijzer bepaalden wij de uitscheiding van het radioactief gemerkte ijzer gedurende de 7 dagen volgend op de toediening. Als wij de totale uitscheiding van het gemerkte ijzer gedurende deze 7 dagen bepaalden en hieruit de resorptie berekenden, bleek deze grootheid op geen enkele wijze verband te houden met de andere aspecten van de ijzerstofwisseling, zoals serumijzerbelastingcurve en utilisatie. Anders werd dit als wij niet de absolute hoeveelheid uitgescheiden ijzer bepaalden, maar in de uitscheiding de tijdsfactor introduceerden. Als wij nl. de uitgescheiden hoeveelheid ijzer gedurende de eerste 3 dagen na orale toediening of gedurende de laatste 2 dagen uitdrukten als percentage van de totale hoeveelheid uitgescheiden ijzer, bleek dit wel in verband te staan met enkele parameters van het ijzer-metabolisme. In een vrij groot aantal van de proeven was na 6 tot 8 dagen nog radioactief ijzer in de faeces aantoonbaar, op een tijd dus dat het resorptieproces als geëindigd kan worden beschouwd. Deze zogenaamde vertraging in het excretieproces bleek positief te correleren met het Hb-gehalte en serumijzergehalte, en negatief met de latente ijzerbindingscapaciteit. Dit ongewone resultaat leidde tot een verrassende conclusie.

2. Resultaten

Tabel 12 geeft een overzicht van de voor dit onderzoek relevante bevindingen. De eerste 3 kolommen geven het prae-existente Hb-gehalte en serumijzergehalte en de latente ijzerbindingscapaciteit in alle proeven. De laatste kolom bevat de totale hoeveelheid radioactiviteit, die gedurende de 7 dagen in de faeces bepaald was, en die dus niet was geresorbeerd; deze is uitgedrukt als percentage van de peroraal toegediende radioactieve dosis. De kolommen 3 tot 9 bevatten de hoeveelheid ijzer per dag, zoals deze bepaald werd in de totale per 24 uur geloosde hoeveelheid faeces; deze hoeveelheid ijzer is telkens uitgedrukt als percentage van de uitgescheiden en dus niet-geresorbeerde hoeveelheid ijzer.

Tabel 13 geeft een overzicht van de frequentie van de defaecatie gedurende de observatieperiode.

Tabel 12.

Radioactiviteit in de 24-uurs faeces porties na de orale belasting met ongeveer 250 mg Fe gemerkt met 5 μ C ^{59}Fe

Hemoglobine g%	Nuchter serumijzer $\mu\text{g}\%$	Latente ijzerbinding $\mu\text{g}\%$	Radioactiviteit in de faeces in procenten van de niet-geresorbeerde hoeveelheid							Totale excretie (% van orale dosis)
			1e dag	2e dag	3e dag	4e dag	5e dag	6e dag	7e dag	
Ferrochloride										
7,9	40	230	0,0	55,3	29,0	7,3	8,3	0,0	0,0	92,4
7,0	29	477	27,2	—	27,2	—	—	12,7	32,7	71,5
10,5	59	248	15,0	83,3	1,6	0,0	0,0	0,0	0,0	30,6
11,0	74	400	0,0	0,0	—	14,8	70,8	13,9	0,0	30,9
13,5	90	260	0,0	—	93,3	5,4	1,1	0,0	0,0	53,0
14,0	98	282	3,5	22,7	18,9	38,5	10,0	5,1	0,9	82,7
10,5	126	356	0,8	—	36,9	26,1	24,9	11,1	—	60,9
11,0	61	339	30,7	54,6	5,6	5,5	1,7	1,7	—	79,4
14,0	52	328	0,3	7,1	75,5	15,2	0,5	0,3	0,5	33,5
14,8	172	311	1,5	75,1	19,1	1,4	1,0	1,3	0,1	75,8
13,0	100	339	0,1	53,4	24,4	16,8	1,8	3,2	—	76,0
15,0	171	204	15,9	32,7	35,5	—	10,7	3,2	1,7	46,4
14,0	187	253	10,2	54,4	31,3	2,9	0,7	0,1	0,1	77,9
11,5	58	524	81,9	—	—	—	18,0	0,0	0,0	90,4
13,5	112	236	58,1	39,8	1,6	0,2	0,1	0,0	0,0	84,1
9,9	67	333	8,5	85,1	1,9	—	3,7	0,5	0,1	56,4
14,2	99	216	25,8	14,9	58,0	0,5	0,4	0,2	0,0	91,8
12,0	110	290	0,0	92,6	6,0	0,9	0,2	0,1	0,0	81,3
12,1	87	201	98,0	0,4	1,1	0,2	0,1	0,0	0,0	87,3
12,2	108	267	51,4	42,3	2,6	1,7	0,2	0,5	0,2	34,2
13,2	117	311	18,0	54,8	18,2	6,4	1,7	0,2	0,4	82,2
15,2	293	250	64,4	31,4	3,5	0,4	0,1	0,0	0,0	90,2
10,0	19	344	20,0	65,3	6,3	7,5	0,4	0,2	—	82,2
15,0	180	204	12,3	69,3	16,4	1,2	0,3	0,3	—	88,6
15,0	120	255	6,2	87,2	5,1	0,6	0,1	0,2	0,3	89,3
13,6	90	298	7,2	86,7	3,8	0,6	1,2	0,2	0,0	92,5
15,8	103	224	56,0	31,0	10,4	1,9	0,1	0,1	0,2	67,3
12,6	91	215	84,9	11,9	2,2	0,3	0,2	0,2	0,0	83,1
16,0	151	213	0,2	15,7	69,4	12,5	1,7	0,3	—	84,0
16,0	147	189	29,7	28,8	15,2	22,5	3,0	0,1	0,2	64,8
11,3	168	198	0,0	8,0	64,0	12,5	12,5	1,4	0,6	95,0

Vervolg tabel 12

Hemoglobine g%	Nuchter serumijzer µg%	Latente ijzerbinding µg%	Radioactiviteit in de faeces in procenten van de niet-geresorbeerde hoeveelheid							Totale excretie (% van orale dosis)
			1e dag	2e dag	3e dag	4e dag	5e dag	6e dag	7e dag	
Ferrocitraat										
15,8	74	291	5,5	12,1	30,3	17,5	15,2	11,6	6,6	92,2
14,1	110	303	0,1	—	55,4	—	—	22,4	22,0	96,7
14,1	174	260	10,0	63,5	—	20,0	4,8	0,8	0,3	84,5
Ferricitraat										
15,8	97	301	47,3	18,2	14,0	11,3	—	5,8	—	97,3
14,1	113	230	82,3	2,5	4,2	3,0	4,6	2,0	1,0	79,1
14,1	207	331	0,0	0,7	79,1	—	17,6	1,8	—	76,5
Ferriversenaat										
16,0	153	487	64,7	—	17,1	10,5	4,5	—	3,1	95,1
14,7	188	232	52,9	39,9	3,0	2,7	0,9	0,2	0,0	71,9
16,0	216	104	40,1	56,6	1,5	0,4	0,3	0,4	0,4	66,4
10,2	39	336	0,0	0,0	9,3	12,8	—	60,7	17,0	63,9
14,5	217	128	46,2	47,4	4,5	1,1	0,3	0,1	0,1	81,7
14,2	90	240	80,9	12,9	2,6	2,1	0,7	0,5	0,0	90,2
16,5	205	140	6,9	22,9	60,9	7,7	1,6	0,1	0,3	101,1
12,6	102	144	94,5	3,2	1,8	0,3	0,0	0,0	0,0	86,9
16,0	153	152	37,2	56,1	5,4	0,9	—	0,1	0,1	88,3
16,0	214	158	37,0	29,6	17,6	13,5	2,0	0,1	0,0	48,6
11,3	108	235	0,0	0,0	2,0	36,6	29,1	21,7	10,5	79,7

Tabel 13.

Defaecatiefrequentie gedurende de observatieperiode

Defaecatie op alle 7 dagen:	29 proeven	19 proeven
Defaecatie op 6 van de 7 dagen:	12 proeven	9 proeven
Defaecatie op 5 van de 7 dagen:	4 proeven	1 proef
Defaecatie op 4 van de 7 dagen:	3 proeven	2 proeven

alle 48 proeven 31 proeven met
ferrochloride

De neiging tot obstipatie blijkt dank zij de geregelde toediening van laxantia gering te zijn.

Gewoonlijk lag de dag met de grootste procentuele ijzeruitscheiding in het begin van de proef. Tabel 14 geeft op dit punt een overzicht van alle 48 proeven.

Tabel 14.

Dag met de grootste procentuele ijzeruitscheiding

1e dag	14 proeven
2e dag	18 proeven
3e dag	11 proeven
4e dag	2 proeven
5e dag	1 proef
6e dag	1 proef
7e dag	1 proef

Tabel 15 geeft de gemiddelde dagelijkse uitscheiding van ijzer uitgedrukt als percentage van de totale uitgescheiden en dus niet-geresorbeerde hoeveelheid weer. Uit tabel 12 is overigens af te lezen, dat de variatiebreedte zeer groot is. Gemiddeld was 81% van de niet-geresorbeerde hoeveelheid van de orale dosis uitgescheiden binnen 3 dagen na de perorale toediening en gemiddeld werd gedurende de 6e tot 8e dag nog 6% van deze dosis uitgescheiden.

Tabel 15.

Gemiddelde procentuele uitscheiding van ⁵⁹Fe per dag gedurende de proef van 7 dagen.

1e dag	27,8%
2e dag	32,7%
3e dag	20,7%
4e dag	7,0%
5e dag	5,4%
6e dag	3,9%
7e dag	2,0%

Tabel 16.

Relatie van ⁵⁹Fe-excretie in de faeces met Hb-gehalte, nuchter serumijzergehalte en latente ijzerbindingscapaciteit

Vergelijking	31 proeven met ferrochloride	alle 48 proeven
Hb-gehalte	$r=0,32$	$0,05 < p < 0,10$
nuchter serum Fe	$r=0,32$	$0,02 < p < 0,05$
latente Fe-bindingscapaciteit	$r=0,18$	$p > 0,10$
Hb-gehalte	$r=0,26$	$0,05 < p < 0,10$
nuchter serum Fe	$r=-0,50$	$0,001 < p < 0,01$
latente Fe-bindingscapaciteit	$r=-0,38$	$0,001 < p < 0,01$
Hb-gehalte	$r=-0,50$	$0,001 < p < 0,01$
nuchter serum Fe	$r=-0,36$	$0,01 < p < 0,02$
latente Fe-bindingscapaciteit	$r=-0,25$	$p > 0,10$
Hb-gehalte	$r=-0,32$	$0,02 < p < 0,05$
nuchter serum Fe	$r=0,60$	$p < 0,001$
latente Fe-bindingscapaciteit	$r=0,33$	$p=0,02$

Verder berekenden wij de correlaties, die er bestonden tussen de mate, respectievelijk de wijze van resorptie enerzijds en een aantal grootheden van de ijzerstofwisseling anderzijds. In vorige hoofdstukken is reeds gemeld, dat er geen correlaties aantoonbaar waren tussen de totale darmresorptie enerzijds, en Hb-gehalte, serumijzergehalte, latente ijzerbindingscapaciteit en andere aspecten van het ijzermetabolisme anderzijds. Merkwaardigerwijs waren er wel correlaties aantoonbaar met de resorptie (oftewel in omgekeerde zin met de uitscheiding), als deze berekend werd als percentage van de totale ijzeruitscheiding in de eerste 3 of in de laatste 2 dagen van de observatieperiode van 7 dagen. Tabel 16 geeft van deze berekeningen het resultaat.

Het meest frappant is in de homogene reeks van de 31 proeven met ferrochloride het verband, dat blijkt te bestaan tussen de latente ijzerbindingscapaciteit en de procentuele ijzeruitscheiding in de eerste 3, respectievelijk de laatste 2 dagen van de proef. Ten aanzien van de eerste 3 dagen bestaat een hoogst significante negatieve, ten aanzien van de laatste 2 dagen een hoogst significante positieve correlatie. In woorden uitgedrukt blijkt de neiging tot vertraagde uitscheiding dus het grootst te zijn naarmate de latente ijzerbindingscapaciteit hoger is.

In de gehele reeks van 48 proeven is dezelfde correlatie waarneembaar, maar nu minder significant. Eveneens significant, maar nu in omgekeerde zin, is de correlatie tussen Hb-gehalte en de procentuele uitscheiding van ijzer in de eerste 3, respectievelijk laatste 2 dagen van de proef in de reeks van 48 experimenten; in de reeks van 31 proeven met ferrochloride geldt dit alleen ten aanzien van de laatste 2 dagen van de proef. Tenslotte blijkt er een juist significante negatieve correlatie te bestaan tussen het nuchter serumijzergehalte en de procentuele ijzeruitscheiding in de laatste 2 dagen in de reeks van 48 experimenten. In woorden uitgedrukt blijkt er dan een tendentie te bestaan om het ijzer zogenaamd trager uit te scheiden als het Hb-gehalte en het nuchter serumijzergehalte lager zijn.

3. Discussie

Zoals gezegd bleek de totale mate van ijzerresorptie in het maagdarmkanaal geen enkele relatie met de ijzerstofwisseling te vertonen. Dit wordt echter anders als wij de tijdsfactor in de darmresorptie introduceren. De ijzeruitscheiding bleek vertraagd te zijn als de latente ijzerbindingscapaciteit hoger en als het Hb-gehalte zowel als het nuchtere serumijzergehalte lager waren. In hoofdstuk III is nog eens gedocumenteerd aangetoond, dat een verhoogde ijzerbindingscapaciteit parallel gaat aan een vergrote ijzerbehoefte. Hetzelfde geldt ten aanzien van een verlaagd Hb-gehalte en een verlaagd nuchter serumijzergehalte. Wij kunnen uit onze proevenreeks dus concluderen, dat de uitscheiding van een peroraal toegediende therapeutische dosis ijzer vertraagd is naarmate er minder ijzer in het lichaam is.

Als verklaring van dit fenomeen komt in de eerste plaats obstipatie in overweging. Men zou kunnen stellen, dat naarmate een mens minder ijzer bezit, hij langzamer zijn darm ontledigt. Klinisch is hiervoor evenwel voor zover wij weten geen aanknopingspunt gevonden en ook onze tabel 12 geeft weinig aanwijzingen in deze richting. Men zou een verhoogde ijzerafvoer

met de gal kunnen overwegen in gevallen van ijzertekort, hetgeen weinig waarschijnlijk lijkt. Als de ons inziens meest waarschijnlijke verklaring zouden wij dan ook willen stellen, dat hier sprake is van vertraagde uitscheiding door loslaten van ijzer dat tevoren door de darmwand was geresorbeerd. Ten gunste van deze mening zijn een aantal argumenten aanwezig. Ten eerste is uit onze proeven inzake ijzerresorptie gebleken, dat er tussen darm-lumen en „milieu intérieur“ een ijzerreservoir moet bestaan (zie hoofdstuk II). Immers in een aantal gevallen van grote ijzerresorptie bleek dit ijzer niet in het bloed en ook niet in de erythrocyten te verschijnen. Verder bleek uit de proeven van Conrad en Crosby (1963), dat de epitheelcellen van de darmwand van de rat in staat zijn tot tijdelijke grote stapeling van ijzer. In zoverre is dus een ophoping van ijzer in de menselijke darmwand, vermoedelijk in de mucosacellen, wel mogelijk. Een verhoogde neiging tot enteraal ijzerverlies door middel van de afstoting van ijzerhoudend darmepitheel is eveneens aannemelijk bij patienten lijdende aan een ijzergebrek. Er bestaat een uitgebreide literatuur betreffende het verband tussen ijzertekort en afwijkingen in het epitheel van de tractus gastro-intestinalis. Klinisch zijn de slijmvliesafwijkingen aan de tong, de slikklachten en de afwijkingen van het maagslijmvlies reeds lang bekend als begeleidend symptoom van een ernstig ijzertekort in het lichaam. Een vermeerdering van mitoses in het tong-slijmvlies is waargenomen in gevallen van ijzertekort; een atrophie, hyperkeratinisatie en op leucoplakie gelijkende afwijkingen zijn onder deze omstandigheden in de oesophagus beschreven, alsmede allerlei vormen van gastritis (Beutler, 1964). Wij zouden dan ook voorlopig willen stellen, dat de door ons waargenomen vertraagde neiging tot enteraal ijzerverlies in gevallen van ijzertekort berust op een verhoogde neiging tot afstoting van darmepitheel.

4. Nabeschuwing

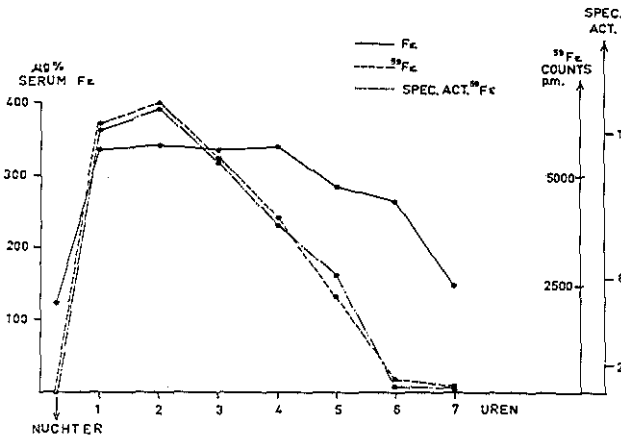
Er blijkt een verband te bestaan tussen de latente ijzerbindingscapaciteit en de ijzeruitscheiding in de faeces in procenten van de orale excretie in de eerste 3, respectievelijk de laatste 2 dagen van de proef. Ten aanzien van de eerste 3 dagen bestaat een hoogst significante negatieve, ten aanzien van de laatste 2 dagen een hoogst significante positieve correlatie. In woorden uitgedrukt is de neiging tot vertraagde uitscheiding het grootst, naarmate de latente ijzerbindingscapaciteit hoger is. Het omgekeerde is het geval met het nuchter serumijzergehalte en het hemoglobinegehalte. Waarschijnlijk is hier sprake van vertraagde uitscheiding door het loslaten van ijzer, dat tevoren door de darmwand was geresorbeerd. Een verhoogde neiging tot enteraal ijzerverlies door middel van de afstoting van ijzerhoudend darmepitheel is aannemelijk bij patienten lijdende aan een ijzertekort.

HOOFDSTUK VII

DE SPECIFIEKE ACTIVITEITSCURVE IN HET SERUM

1. Verband tussen specifieke activiteitscurve en ijzerbelastingscurve

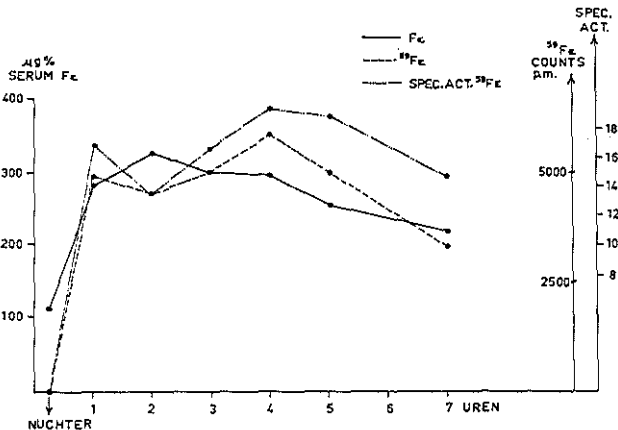
Het beloop van de radioactiviteit en de specifieke radioactiviteit van ^{59}Fe in het serum zijn zeer wisselend evenals bij de ijzerbelastingscurve (fig. 9 en 10). Twee voorbeelden waarin de curve van de specifieke radio-

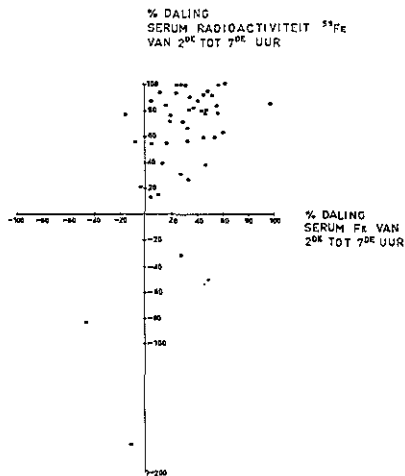


Figuur 7.
Ijzerbelastings-, radioactiviteits-, en specifieke activiteitscurve in het serum gedurende de eerste 7 uren na orale belasting met ongeveer 250 mg Fe in ferrochloride gemerkt met ^{59}Fe in één van de 48 proeven.

Figuur 8.

Ijzerbelastings-, radioactiviteits-, en specifieke activiteitscurve in het serum gedurende de eerste 7 uren na orale belasting met ongeveer 250 mg Fe in ferrochloride gemerkt met ^{59}Fe in één van de 48 proeven.



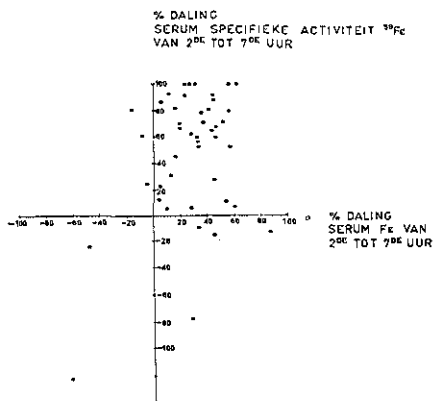


Figuur 9.

Vergelijking van de procentuele daling van de serumradioactiviteit tussen 2 en 7 uren na de orale belasting met de procentuele daling van het serumijzergehalte tussen 2 en 7 uren na de orale belasting met 250 mg ijzer gemerkt met ^{59}Fe .

Figuur 10.

Vergelijking van de procentuele daling van de specifieke activiteit van ^{59}Fe in het serum tussen 2 en 7 uren na de orale belasting met de procentuele daling van het serumijzergehalte tussen 2 en 7 uren na de orale belasting met 250 mg ijzer gemerkt met ^{59}Fe .



activiteit en de radioactiviteit van ^{59}Fe worden vergeleken met de ijzerbelastingcurve staan in figuur 7 en 8. De curven hebben in figuur 8 een identiek beloop; in figuur 7 dalen de curven van de specifieke activiteit en de radioactiviteit snel, maar het serumijzerniveau daalt langzamer na verloop van tijd. De procentuele daling van de radioactiviteit is over het algemeen groter dan die van het serumijzer. (fig. 9). Hetzelfde kan uiteraard gezegd worden van de procentuele daling van de specifieke radioactiviteit (fig. 10). In deze laatste figuur zien we dat verschillende keren een daling van de specifieke activiteit optreedt van ongeveer 100%; met andere woorden de specifieke activiteit daalt tot onmeetbaar. Dit was het geval in 5 van de 48 proeven.

2. De specifieke radioactiviteitscurve en de resorptie

In 33 proeven op 20 patienten, die oraal 250 mg ijzer met ongeveer $5 \mu\text{C}$ ^{59}Fe kregen, vergeleken wij de resorptie in counts per minuut met het beloop van radioactiviteit en specifieke radioactiviteit in het serum (tabel 17).

Tabel 17.

De relatie tussen het beloop van de serumradioactiviteit en specifieke activiteit, de resorptie en de utilisatie in 33 proeven op 20 patienten

Hoogste serumradio-activiteit (counts per minuut per 100 ml serum x 10 ³)	Hoogste specifieke activiteit in het serum in Eenheden	Daling serumradio-activiteit tussen 2e en 7e uur (counts per minuut per 100 ml x 10 ³)	Daling specifieke activiteit tussen 2e en 7e uur in Eenheden	Procentuele daling specifieke activiteit tussen 2e en 7e uur	Resorptie (counts per minuut x 10 ⁵)	Utilisatie (counts per minuut per 100 ml serum x 10 ³)
Ferrochloride						
6,2	12,3	2,3	3,3	31	0,4	8,0
4,6	21,7	3,0	11,2	65	0,9	5,5
4,8	15,0	4,3	12,8	79	2,4	10,6
5,0	16,3	4,2	12,9	79	0,4	7,6
7,4	18,9	2,3	7,1	6	1,0	8,4
0,8	7,1	0,7	6,1	100	0,9	1,4
2,4	15,4	1,3	1,4	10	5,0	2,3
6,0	19,8	1,3	-1,2	-9	1,0	12,9
6,3	16,2	2,7	8,0	80	0,8	4,6
2,4	9,6	0,4	0,6	6	0,9	4,6
0,8	6,8	0,2	-0,4	-14	0,9	2,9
7,0	26,4	4,2	7,2	27	0,8	13,3
3,0	15,1	2,3	9,0	60	3,8	6,8
2,7	17,5	1,9	9,7	67	0,7	4,6
5,2	19,1	4,2	10,2	53	4,9	8,0
8,8	24,8	4,6	10,9	46	0,7	15,1
4,2	17,5	3,5	13,9	82	0,9	4,3
Ferriversenaat						
2,8	10,3	1,0	5,0	60	0,6	6,4
4,6	16,0	0,5	1,5	11	5,4	13,1
1,2	4,9	0,3	1,2	24	2,8	1,2
2,4	15,4	-0,6	6,8	-79	1,9	3,0
1,0	6,9	-0,5	1,3	-23	0,8	3,0
0	0	0	0	0	0	0
2,3	12,8	-1,5	-7,1	-125	1,2	6,7
1,8	7,5	-1,1	-4,5	-150	2,0	4,9
1,7	6,9	1,6	6,4	93	2,8	1,8
0,8	5,6	0,8	5,6	100	1,9	1,5
Ferrocitraat						
2,8	25,0	1,3	10,5	100	1,0	6,6
3,0	14,4	2,5	10,2	71	0,3	7,0
2,2	11,6	1,4	0,7	7	1,9	3,1

Vervolg tabel 17

Hoogste serumradio-activiteit (counts per minuut per 100 ml serum x 10 ³)	Hoogste specifieke activiteit in het serum in Eenheden	Daling serumradio-activiteit tussen 2e en 7e uur (counts per minuut per 100 ml x 10 ³)	Daling specifieke activiteit tussen 2e en 7e uur in Eenheden	Procentuele daling specifieke activiteit tussen 2e en 7e uur	Resorptie (counts per minuut x 10 ⁶)	Utilisatie (counts per minuut per 100 ml serum x 10 ³)
Ferricitraat						
2,7	25,7	2,7	25	100	0,3	2,4
2,3	15,0	2,0	12,3	87	2,8	0
0	0	0	0	0	2,2	0,5

Er was geen verband tussen de hoogste serumradioactiviteit en de resorptie. Evenmin was er een significante relatie tussen de daling van de serumradioactiviteit tussen het 2e en 7e uur na orale belasting en de geresorbeerde hoeveelheid radioactiviteit. Ook de hoogste specifieke activiteit correleerde niet met de resorptie (tabel 18).

Tabel 18.

Relatie tussen het beloop van de serumradioactiviteit resp. specifieke activiteit en de resorptie

		Correlatie coëfficiënt (r)	p
Hoogste serumradioactiviteit	— resorptie	—0,11	>0,10
Daling serumradioactiviteit	— resorptie	—0,02	>0,10
Hoogste specifieke activiteit	— resorptie	—0,04	>0,10

3. De specifieke radioactiviteitscurve en de utilisatie

In dezelfde proeven als genoemd in paragraaf 2 onderzochten wij de relatie tussen de utilisatie in counts per minuut per 100 ml bloed enerzijds en serumradioactiviteits- resp. specifieke activiteitscurve anderzijds (tabel 17). Tussen de utilisatie van het toegediende ⁵⁹Fe en de hoogste serumradioactiviteit was een significant verband; eveneens tussen de utilisatie en de daling van de serumradioactiviteit tussen het 2e en 7e uur na de orale belasting (tabel 19). De relatie tussen hoogste specifieke activiteit en utilisatie was zeer significant, maar een verband ontbrak tussen utilisatie enerzijds en de absolute en procentuele daling van de specifieke activiteit anderzijds (tabel 19).

Tabel 19.

Relatie tussen het beloop van de serumradioactiviteit en de specifieke radioactiviteit en de utilisatie

		Correlatie coëfficiënt (r)	p
Hoogste serumradioactiviteit	— utilisatie	0,82	<0,001
Daling serumradioactiviteit	— utilisatie	0,52	0,001 < p < 0,01
Hoogste specifieke activiteit	— utilisatie	0,63	<0,001
Absolute daling specifieke activiteit	— utilisatie	0,10	>0,10
Procentuele daling specifieke activiteit	— utilisatie	0,07	>0,10

4. Verband tussen specifieke radioactiviteitscurve en het nuchter serumijzergehalte, resp. de latente ijzerbindingscapaciteit

Willen wij het verband tussen het nuchter serumijzer, de latente ijzerbindingscapaciteit, de curve van de serumradioactiviteit en de specifieke radioactiviteit nagaan dan is dit alleen mogelijk bij proeven waar steeds hetzelfde ijzerzout oraal werd toegediend, bijv. ferrochloride. Bij de 31 proeven waarbij ferrochloride was toegediend, vergeleken wij het nuchter serumijzer en de latente ijzerbindingscapaciteit met de hoogste serumradioactiviteit per 100 ml serum in procenten van de orale dosis radioactiviteit. Een significant verband ontbrak voor de relatie tussen het nuchter serumijzer en de hoogste serumradioactiviteit. Maar tussen de hoogste serumradioactiviteit en de latente ijzerbindingscapaciteit was er wel een significante correlatie (tabel 20).

Tabel 20.

Relatie van de serumradioactiviteit met het nuchter serumijzer en de latente ijzerbindingscapaciteit

		Correlatie coëfficiënt (r)	p
Hoogste serumradioactiviteit	— nuchter serumijzergehalte	-0,24	>0,10
Hoogste serumradioactiviteit	— latente ijzerbindingscapaciteit	0,52	0,001 < p < 0,01

Om de hoogste specifieke activiteit met het nuchter serumijzer, resp. de latente ijzerbindingscapaciteit te vergelijken, moeten wij de relatieve hoogste specifieke activiteit berekenen. De hoogste specifieke activiteit in het serum van elke curve wordt hiertoe gedeeld door de specifieke activiteit van de toegediende orale dosis.

Er bestaat een negatieve significante relatie tussen het genoemd quotient (d.w.z. de relatieve hoogste specifieke activiteit in het serum) en het nuchter serumijzer. Hoe lager het nuchter serumijzer des te hoger stijgt de relatieve hoogste specifieke activiteit in het serum (tabel 21).

De latente ijzerbindingscapaciteit correleert nog meer significant met de relatieve hoogste specifieke activiteit, maar nu in positieve zin. Hoe groter

de latente ijzerbindingscapaciteit is des te meer stijgt de relatieve hoogste specifieke activiteit (tabel 21).

Tabel 21.

Relatie van de specifieke activiteitscurve in het serum met nuchter serumijzer en latente ijzerbindingscapaciteit

		Correlatie coëfficiënt (r)	p
Relatieve hoogste specifieke activiteit	— nuchter serumijzer	—0,35	0,02 < p < 0,05
Relatieve hoogste specifieke activiteit	— latente ijzerbindings- capaciteit	0,48	0,001 < p < 0,01
Relatieve hoogste specifieke activiteit	— procentuele daling specifieke activiteit	0,13	> 0,10
Procentuele daling specifieke activiteit	— nuchter serumijzer	—0,23	> 0,10
Procentuele daling specifieke activiteit	— latente ijzerbindings- capaciteit	—0,03	> 0,10

De procentuele daling van de specifieke activiteit in het serum tussen 2 en 7 uren na orale belasting met ferrochloride toont geen significant verband met het nuchter serumijzer en evenmin met de latente ijzerbindingscapaciteit. Ook onderling bestaat tussen de procentuele daling en de relatieve hoogste specifieke activiteit geen verband (tabel 21).

5. Bespreking van de conclusies en literatuurgegevens

De serumradioactiviteitscurve na orale belasting met ^{59}Fe geeft dezelfde inlichtingen als de gewone ijzerbelastingscurve. Een verband met de resorptie en het nuchter serumijzergehalte ontbreekt, maar met de utilisatie en de latente ijzerbindingscapaciteit is de relatie significant. In de literatuur hebben wij geen gegevens over een systematisch vergelijkend onderzoek tussen de serumradioactiviteitscurve na orale belasting en de utilisatie kunnen vinden. Wel werd door Yuile c.s. (1950) bij proeven met honden geen verband vastgesteld tussen de vorm van de radioactiviteitscurve en de resorptie, hetgeen in overeenstemming is met onze resultaten van de proeven bij mensen.

Onderzoekingen over het ijzermetabolisme, waarbij men gebruik maakt van de specifieke activiteit zijn uitermate schaars. Bothwell en Finch (1962) noemen in hun boek "Iron Metabolism" slechts één onderzoek over de specifieke activiteit van ^{59}Fe in het serum bij kinderen. Met behulp van de specifieke activiteit in het serum kan men volgens hen een indruk krijgen van de doorstroming van het ^{59}Fe door het serum.

Wij zagen dat er tussen de hoogste specifieke activiteit en de resorptie geen verband bestaat. Dit pleit, evenals de overeenkomstige bevindingen bij de ijzerbelastingscurve en het serumradioactiviteitsbeloop, voor een voorlopig

ijzerreservoir tussen de darminhoud en de grote circulatie. Eveneens in analogie met het serumradioactiviteitsbeloop en de ijzerbelastingscurve was er een significante relatie tussen de hoogste specifieke activiteit van ^{59}Fe in het serum en de utilisatie. Hoe intensiever het transport van korte tijd tevoren geresorbeerd ijzer vanuit de darmmucosa naar de grote circulatie is, des te meer is hiervan na acht dagen in de erythrocyten ingebouwd.

Bij de bestudering van de daling van de curve van de specifieke radioactiviteit in het serum komen enkele punten naar voren.

1. de snelle daling van de curve van de specifieke radioactiviteit, die in 5 proeven zelfs tot onmeetbaar daalt.
2. het ontbreken van een verband tussen de procentuele zowel als absolute daling van de specifieke radioactiviteit tussen 2 en 7 uren na de orale belasting en de utilisatie, terwijl daarentegen de utilisatie wel significant correleert met de daling van de serumradioactiviteit en gewone ijzerbelastingscurve.
3. het ontbreken van een verband tussen latente ijzerbindingscapaciteit en de daling van de specifieke radioactiviteit, terwijl de daling van de gewone ijzerbelastingscurve wel correleert met de latente ijzerbindingscapaciteit.

Laten wij nu een poging doen een verklaring te vinden voor het eerste punt en enkele mogelijke verklaringen opnoemen.

Er zijn 3 mogelijkheden:

- a. er is een vergrote bloedafbraak;
- b. er is een zeer grote uitwisseling vice-versa met Fe-depôts, anders dan hemoglobine;
- c. er is een preferente verdwijning van het radioactief gemerkt ijzer.

Ten aanzien van mogelijkheid a. kunnen wij opmerken, dat de specifieke radioactiviteit zal dalen door een terugvloed in het bloedplasma van niet-radioactief ijzer, afkomstig van hemoglobine-afbraak. Er bevindt zich in het lichaam ongeveer 2500 mg ijzer in hemoglobine. Is de overlevingsduur van de erythrocyten 100 tot 120 dagen, dan wordt per dag ongeveer 1% van deze 2500 mg vrijgemaakt door hemoglobine-afbraak. Dit is 25 mg per 24 uur, hetgeen ongeveer overeenkomt met 1000 gamma per uur. Berekend over 3 liter plasma kunnen wij zeggen dat ongeveer 30 $\mu\text{g}\%$ ijzer per uur vrijkomt in het bloedserum bij een normale bloedafbraak. Volgens Brown (1963) zou van afgebroken oude erythrocyten 21 mg ijzer per dag afkomstig zijn. Bovendien beschrijft hij in zijn overzichtsartikel over de ijzerutilisatie dat nog 1 mg per dag afkomstig is van de normale dagelijkse ijzerresorptie en tevens nog 11 mg per dag uit de geheimzinnige "erythropoetic labile pool" in het serum komt. De zeer sterke daling van de specifieke radioactiviteit kan dus niet bevredigend verklaard worden door terugvloed van ijzer afkomstig van normale bloedafbraak. Wij vonden bijv. bij een hoogste serumijzerwaarde van meer dan 300 $\mu\text{g}\%$ in enkele uren een daling van de specifieke activiteit tot ongeveer nul. Ook een toegenomen bloedafbraak kan dit onvoldoende verklaren. Bovendien hebben wij in ons patientenmateriaal hiervoor geen aanwijzingen gevonden.

De tweede mogelijkheid b. zullen wij nu bespreken. Behalve de constante ijzertoevoer afkomstig van de afgebroken erythrocyten, moet er ook nog sprake zijn van een terugvloed in het serum vanuit andere ijzerdepôts. Naast de 2,5 gram Fe aan hemoglobine gebonden, beschikt het lichaam nog over ongeveer 1,5 gram Fe in hemosiderine, myoglobine, etc. Het is mogelijk dat bepaalde gedeelten van deze laatste ijzerreservoirs een veel snellere ombouw ondergaan dan hemoglobine. Pollycove (1964) veronderstelt een "erythropoetic labile pool", die aanwezig zou zijn in het stroma van de onrijpe rode cellen. Dit depôt is labiel in die zin dat het ijzer nog terug kan gaan naar het bloed, maar ook opgenomen kan worden in hemoglobine.

Als derde mogelijkheid moet een preferente verdwijning uit het bloed van recent geresorbeerd radioactief gemerkt ijzer worden genoemd. Immers een gelijkelijk wegvloeien uit het bloed van radioactief gemerkt ijzer en reeds aanwezig serumijzer veroorzaakt op zichzelf geen daling van de specifieke activiteit. De aanneming van een preferente verdwijning van radioactief Fe uit het bloed strijdt tegen het algemeen aanvaarde principe van het in chemisch opzicht gelijkwaardige gedrag van isotopen.

Tevens bestaat er een significant negatief verband tussen het nuchter serumijzer en de relatieve hoogste specifieke activiteit van ^{59}Fe in het serum. Dus hoe hoger het nuchter serumijzer des te minder is de hoogste specifieke activiteit. Dit is begrijpelijk als ondanks de toevloed naar het bloed van recent geresorbeerd ijzer het nuchter serumijzergehalte constant blijft. Het nuchter serumijzer laat zich als het ware niet wegdrücken door de nieuw geresorbeerde hoeveelheid.

Vervolgens bestaat er een zeer significant verband tussen de hoogste specifieke activiteit in het serum en de latente ijzerbindingscapaciteit. Dus hoe groter de latente ijzerbindingscapaciteit, des te intensiever en groter is het transport van zojuist geresorbeerd ijzer van de darmmucosa naar de grote circulatie. Een grote latente ijzerbindingscapaciteit zou mogelijk de toevloed van kort tevoren geresorbeerd ijzer vanuit de darmmucosa naar de grote circulatie kunnen bevorderen. Dit zijn argumenten voor een theorie dat de latente ijzerbindingscapaciteit en wellicht in mindere mate het nuchter serumijzer een regulerende functie hebben bij het ijzertransport vanuit een voorlopig ijzerdepôt van kort tevoren geresorbeerd ijzer naar het bloed. Door wisselingen in de grootte van de latente ijzerbindingscapaciteit zou op deze wijze een betrekkelijk nauwkeurige regulatie kunnen plaatsvinden van het ijzertransport naar de grote circulatie vanuit de darmmucosa of een ander voorlopig ijzerdepôt van recent geresorbeerd ijzer. Er zou dan sprake zijn van een "feed back" mechanisme.

Een verband tussen het nuchter serumijzer en de latente ijzerbindingscapaciteit enerzijds en de procentuele daling van de specifieke activiteit anderzijds, hebben wij niet gevonden. Ook was er geen onderling verband tussen de procentuele daling van de specifieke activiteit en de relatieve hoogste specifieke activiteit in het serum. Dus hoe intensief het ijzertransport van darmmucosa naar het bloed ook mag zijn, dit geeft ons geen inlichtingen over de snelheid waarmee dit ijzer uit het bloed verdwijnt. Dit is te begrijpen, want de daling van de specifieke activiteitscurve geeft overwegend de grootte van toevloed van niet radioactief ijzer naar het bloed weer.

Tenslotte kunnen we zeggen dat mogelijk de intensiteit van het transport van recent geresorbeerd ijzer vanuit de darmmucosa naar de grote circulatie in verband staat met de latente ijzerbindingscapaciteit. Ook blijkt bij een intensiever ijzertransport naar de grote circulatie van zojuist geresorbeerd ijzer de utilisatie hiervan groter te zijn. Mogelijk heeft de behoefte van het beenmerg invloed op de intensiteit van het ijzertransport vanuit de darmmucosa naar het bloed en misschien vindt deze regulatie plaats via de latente ijzerbindingscapaciteit. Het ontbreken van een verband tussen de daling van de specifieke activiteit en de utilisatie is een steun voor de theorie van de "erythropoetic labile pool" waar het ijzer tijdelijk zou verblijven zonder dat het meteen voor de utilisatie gebruikt wordt.

6. Nabeschuwing

Het beloop van de radioactiviteit en de specifieke radioactiviteit na orale belasting met ^{59}Fe zijn zeer wisselend, evenals bij de gewone ijzerbelastingscurve. Er was geen verband tussen de resorptie enerzijds en de hoogste serumradioactiviteit, de hoogste specifieke radioactiviteit en de daling van de serumradioactiviteit tussen het 2e en 7e uur na orale belasting anderzijds. Daarentegen correleerde de utilisatie van ^{59}Fe wel significant met de hoogste serumradioactiviteit, de hoogste specifieke radioactiviteit en de daling van de serumradioactiviteit. Tussen utilisatie en de daling van de specifieke radioactiviteit vonden wij geen significante relatie.

De daling van de specifieke radioactiviteit was over het algemeen groot; in een aantal gevallen zelfs tot ongeveer nul.

Het nuchter serumijzer correleerde niet met de hoogste serumradioactiviteit, maar wel significant negatief met de hoogste specifieke radioactiviteit. De latente ijzerbindingscapaciteit correleerde significant met de hoogste serumradioactiviteit en de hoogste specifieke radioactiviteit.

Op grond van deze gegevens kunnen we zeggen dat de curven van de radioactiviteit en de specifieke radioactiviteit in het bloed na orale belasting ongeveer dezelfde inlichtingen geven als de gewone ijzerbelastingscurve. Verder lijkt het waarschijnlijk dat de grootte van de latente ijzerbindingscapaciteit een regulerende invloed heeft op het transport van recent geresorbeerd ijzer naar de grote circulatie. Hoe intensiever dit transport des te meer ^{59}Fe wordt binnen een bepaald tijdsbestek in de erythrocyten ingebouwd. Het ontbreken van een verband tussen de resorptie en het beloop van de radioactiviteit in het serum pleit voor het bestaan van een tijdelijk ijzerreservoir tussen darminhoud en grote circulatie.

Over de soms snelle daling van de specifieke activiteitscurve worden in paragraaf 5 (Bespreking van de gegevens) enkele theoretische bespiegelingen gegeven.

HOOFDSTUK VIII

DE SPECIFIEKE ACTIVITEITSCURVE VAN FERRO- EN FERRIZOUTEN

1. Tijdstip van de hoogste activiteit in het serum

De hoogste serumradioactiviteit wordt na orale belasting met ferrozouten significant eerder bereikt dan na ferrizouten. Tabel 22 geeft een overzicht van 45 van de 48 proeven. In de 3 andere van de 48 proeven was de serumradioactiviteit nihil. Van deze 3 proeven was er één met ferrochloride, één met ferriversenaat en één met ferricitraat.

Tabel 22.

	Tijdstip van de hoogste serumradioactiviteit						
Uren na orale toediening	1	2	3	4	5	6	7
Ferrozouten							
Aantal patienten	8	19	5	1	—	—	—
Ferrizouten							
Aantal patienten	—	6	—	3	1	—	2

Ook de specifieke radioactiviteit in het serum na ferrozouten was meestal het hoogst in de eerste twee uren. Van de 48 proeven was in drie gevallen de specifieke radioactiviteit in het serum steeds nihil.

Na orale belasting met ferrozouten werd de hoogste specifieke radioactiviteit in het serum significant eerder bereikt dan na ferrizouten (zie tabel 23).

2. De hoogste serumradioactiviteit na ferro- en ferrizouten

Willen wij de hoogste radioactiviteit in het serum van alle proeven onderling vergelijken dan is het noodzakelijk een correctie aan te brengen. Immers niet in alle gevallen is de orale dosis radioactiviteit geheel gelijk geweest. Delen wij nu de hoogste radioactiviteit per 100 ml serum door de radioactiviteit van de orale dosis dan kunnen wij op deze wijze het percentage van de orale dosis berekenen, dat zich op een bepaald moment in 100 ml serum bevindt. Er blijkt een zeer significant verschil te zijn in de hoogste serumradioactiviteit in 100 ml serum uitgedrukt in procenten van de orale dosis tussen ferro- en ferrizouten. De variatie was bij de 34 proeven met ferrozouten van 0,00 tot 0,14% (gemiddeld 0,06%) en bij de 14 proeven met ferrizouten van 0,00 tot 0,03% (gemiddeld 0,02%). Na orale belasting met ferrozouten is de hoogste serumradioactiviteit significant hoger dan na ferrizouten ($p=0,002$).

Om de hoogste specifieke activiteit van de belastingscurve niet alleen van proef tot proef, maar ook onderling te kunnen vergelijken, moet men de

relatieve hoogste specifieke activiteit berekenen. Hiertoe delen wij de hoogste specifieke activiteit bij elke proef door de specifieke activiteit van de orale dosis.

Statistisch is er een zeer significant verschil tussen de hoogste specifieke activiteit van de ferrozouten vergeleken met die van de ferrizouten (Wilcoxon; $p=0,002$). De hoogste specifieke activiteit na ferrozouten is significant hoger dan na ferrizouten. Gemiddeld zijn deze waarden voor ferro- en ferrizouten respectievelijk 0,54 en 0,27 met een variatie van respectievelijk 0,00 tot 1,00 en 0,00 tot 0,61.

Vergelijken wij de procentuele daling van de specifieke activiteit in het serum tussen 2 en 7 uren na de orale belasting van ferrizouten met die van ferrozouten, dan blijkt er juist geen statistisch significant verschil te bestaan. Gemiddeld is de procentuele daling van de specifieke activiteit 51,5% tussen 2 en 7 uren na orale belasting met ferrozouten en gemiddeld 12,6% tussen 2 en 7 uren na orale belasting met ferrizouten.

3. Excretie van de faecesportie met hoogste activiteit

In $\frac{3}{4}$ gedeelte van de proeven met een ferrozout en in $\frac{3}{4}$ gedeelte van de proeven met een ferrizout werd de 24-uurs faecesportie met de meeste activiteit per proef in de eerste 48 uren na de orale belasting uitgescheiden. Het maximum van de radioactiviteit in de faeces was dus zowel na orale belasting met ferrozouten als met ferrizouten meestal na 48 uren reeds de tractus digestivus gepasseerd.

Eveneens bestond er geen significant verschil tussen ferro- en ferrizouten ten aanzien van het tijdstip van excretie van de 24-uurs faecesportie met de hoogste specifieke activiteit per proef. In $\frac{3}{4}$ gedeelte van de proeven met ferrozouten en in $\frac{3}{4}$ gedeelte van de proeven met een ferrizout was genoemde faecesportie reeds uitgescheiden binnen 48 uren.

Om de relatieve hoogste specifieke activiteit te berekenen, delen wij de hoogste specifieke activiteit, die in een 24-uurs faecesportie per proef gemeten is, door de specifieke activiteit van de orale dosis. Tussen ferro- en ferrizouten is er geen significant verschil ten aanzien van de hoogte van de specifieke activiteiten van de 24-uurs faecesporties, die de hoogste specifieke activiteit per proef hebben.

4. De activiteit in de faeces in de eerste 3, respectievelijk laatste 2 dagen

Drie dagen na de orale belasting met ferrozouten was gemiddeld 63% van de orale dosis in de faeces uitgescheiden en na ferrizouten gemiddeld 67% van de orale dosis. Berekend over alle proeven was het verschil tussen ferro- en ferrizouten ten aanzien van de radioactiviteit in de eerste drie 24-uurs faecesporties in procenten van de orale dosis niet statistisch significant.

Op de 6e tot 8e dag na de orale belasting met ferrozouten werd gemiddeld 2,4% van de orale dosis in de faeces teruggevonden en na ferrizouten 3,3% van de orale dosis. Wij berekenden voor elke proef het percentage van de orale dosis ^{59}Fe dat op de 6e en 7e dag met de faeces

uitgescheiden werd. Het verschil tussen ferro- en ferrizouten ten aanzien van genoemde percentages is statistisch niet significant.

Samenvattend kunnen wij dus zeggen, dat de onderzochte ferro- en ferrizouten niet verschillen ten aanzien van het resorptieproces uit het darm-lumen. Daarentegen is er een significant verschil waarneembaar ten aanzien van het verschijnen in het "milieu intérieur"; de ferrozouten verschijnen sneller en in grotere mate in het plasma dan de ferrizouten. Het verschil tussen ferro- en ferrizouten ligt dus ergens in de passage tussen darmlumen en bloedsomloop, waarschijnlijk dus de passage door de darmwand. Men neemt aan dat alle ijzerzouten in het plasma in ferrivorm aan de transferrine zijn gebonden. Blijkbaar wordt het ijzer door de darmwand gemakkelijker naar het "milieu intérieur" geleid als het zich in ferrovorm bevindt, die dan in ferrivorm moet worden omgezet. In absolute zin genomen blijkt de utilisatie van ferrizouten geringer dan van ferrozouten te zijn (zie hoofdstuk V). Vermoedelijk is dit echter een secundair verschijnsel; waarschijnlijk is primair hierin het verschil in passagesnelheid door de darmwand. Immers zowel ten aanzien van de hoogste specifieke activiteit van de serumijzerbelastingcurve als ten aanzien van de utilisatie blijkt de verhouding tussen ferri- en ferrozouten ongeveer 1 : 2 te bedragen. Dus eenmaal aangeland in het "milieu intérieur" gedragen ferro- en ferrizouten zich gelijk. Waarschijnlijk worden zij gedurende de passage door de darmwand gelijk geschakeld; voor ferri-zouten duurt dit echter veel langer dan voor ferrozouten.

5. Conclusies en literatuurgegevens

Onze gegevens van dit hoofdstuk zijn kort samengevat in tabel 23 en 24.

Tabel 23.

Verskil in het beloop van de radioactiviteit in het serum na orale toediening van ferro- en ferrizouten

	Ferro-zouten	Ferri-zouten	Wilcoxon (p)
Tijdstip hoogste radioactiviteit	vroeger	later	0,05
Tijdstip hoogste specifieke radioactiviteit	vroeger	later	0,02
Hoogste radioactiviteit	hoger	lager	0,002
Hoogste specifieke radioactiviteit	hoger	lager	0,002

Na orale belasting met ferrozouten steeg de radioactiviteit in het serum significant hoger en deze piek werd significant eerder bereikt dan na een orale toediening van enkele ferrizouten. Hetzelfde constateerden wij ten aanzien van de specifieke radioactiviteit in het serum.

Wat kunnen wij hieruit afleiden? Kennelijk bereikt de toevloed van radioactief gemerkt ijzer vanuit de darmmucosa naar de grote circulatie eerder het hoogtepunt en is deze toevloed intensiever na orale toediening van ferrozouten dan van ferrizouten. Het transport van tweewaardig ijzer

lijkt sneller en intensiever te zijn dan dat van driewaardig ijzer. Als enige publicatie die iets zegt over een verschil in transport voor ferro- en ferrizouten hebben wij enkele vage opmerkingen van Manis c.s. gevonden.

In tabel 24 staan de gegevens over het excretiepatroon van ^{59}Fe in de faeces na orale belasting met ferro- en ferrizouten samengevat.

Tabel 24.

Excretie van ^{59}Fe in de faeces na orale belasting met ferro- en ferrizouten

	Ferro- zouten	Ferri- zouten	Wilcoxon (p)
Tijdstip excretie faecesportie met hoogste activiteit	geen verschil		0,48
Percentage proeven met excretie van faecesportie met hoogste activiteit binnen 48 uren	76%	75%	
Tijdstip excretie faecesportie met hoogste specifieke activiteit	geen verschil		0,6
Percentage proeven met excretie van faecesportie met hoogste specifieke activiteit binnen 48 uren	76%	75%	
Relatieve hoogste specifieke activiteit per proef	geen verschil		0,8
^{59}Fe in de faeces in de eerste drie dagen in % van de orale dosis (gemiddeld)	63%	67%	
^{59}Fe in de faeces in de eerste drie dagen in % van de orale dosis, berekend over alle proeven	geen verschil		0,4
^{59}Fe in de faeces in de eerste drie dagen in % van de totale ^{59}Fe -excretie, berekend over alle proeven	geen verschil		0,8
^{59}Fe in de faeces op de 6e en 7e dag in % van de orale dosis	2,4%	3,3%	
^{59}Fe in de faeces op de 6e en 7e dag in % van de orale dosis, berekend over alle proeven	geen verschil		0,68

Wij kunnen zeggen dat er geen verschil is ten aanzien van het excretiepatroon van ^{59}Fe in de faeces tussen de ferro- en ferrizouten, die wij in onze proefopstelling gebruikten. Deze bevindingen passen bij onze waarneming dat er geen verschil was tussen de ijzerresorptie van ferrochloride en ferriversenaat.

6. Nabeschuwing

Het bleek dat na orale belasting met ferrozouten de radioactiviteit in het serum significant hoger steeg en dat deze piek significant eerder bereikt werd dan na orale toediening van ferrizouten. Hetzelfde was het geval ten aanzien van de specifieke radioactiviteit in het serum. De toevloed van radioactief gemerkt ijzer vanuit de darmmucosa naar de grote circulatie bereikt eerder het hoogtepunt en is intensiever na orale toediening van ferrozouten dan na ferrizouten. Het transport van tweewaardig ijzer lijkt sneller en intensiever te zijn dan dat van driewaardig ijzer. Vermoedelijk is het een secundair verschijnsel, dat dan later de utilisatie van ferrizouten geringer is dan van ferrozouten.

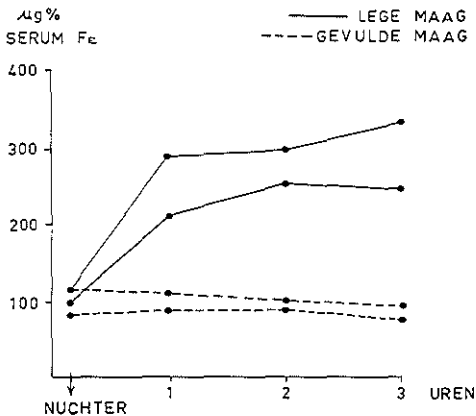
Wat betreft het excretiepatroon van ^{59}Fe in de faeces is er geen significant verschil tussen ferro- en ferrizouten. Dit past bij onze waarneming dat er geen verschil was tussen de ijzerresorptie van ferrochloride en ferri-versenaat.

HOOFDSTUK IX

ENKELVOUDIGE SERUMIJZERBELASTINGSPROEVEN

1. Inleiding

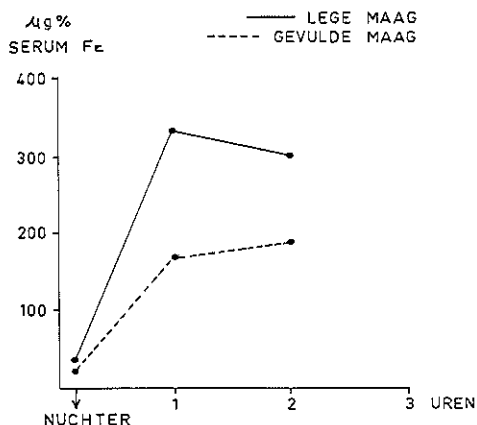
Wij onderzochten patienten met achylia gastrica en met een resectie-maag. Tevens vergeleken wij onderling de belastingscurven na orale toediening van verschillende ijzerpreparaten nl. ferrochloride als pillen en in drankvorm, ferrosulfaat, ferrofumaraat, ferrum reductum, ferrostrene, ferri-edetaat en de invloed van ascorbinezuurtoediening. Tijdens de proeven gebruikte de patient geen voedsel. Het experiment vond steeds op dezelfde tijd van de dag plaats nl. 's ochtends om de invloed van de eventuele dag-schommelingen van het serumijzer voor iedere proef gelijk te maken.



Figuur 11.

Vier ijzerbelastingsproeven, verricht met één week tussenpoos bij een vrouw, oud 35 jaar, met een hemoglobinegehalte van 13 g% om de invloed van een al of niet gevulde maag op de ijzerbelastingscurve na te gaan.

Over de betekenis van een al of niet gevulde maag op de serumijzerstijging na orale belasting, de mate van reproduceerbaarheid van de belastingscurve en de invloed van serumijzerschommelingen is wel enige literatuur bekend. Wij verrichtten slechts enkele oriënterende proeven hierover, waarbij in twee proeven na ijzertoediening op een gevulde maag een duidelijke serumijzerstijging achterwege bleef en bij een lege maag de belastingscurve aanzienlijk steeg. (zie fig. 11 en 12). De 4 proeven in figuur 11 vonden plaats bij dezelfde patient en de reproduceerbaarheid was wel goed. Bij 2 liggende patienten, die een ritmedieet volgens Borst gebruikten, was er nauwelijks sprake van enige serumijzerdagschommeling (fig. 13).

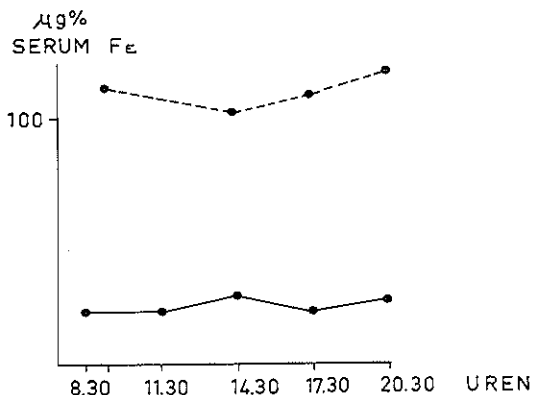


Figuur 12.

Twee ijzerbelastingproeven, verricht met één week tussenpoos bij een vrouw, oud 41 jaar, met een hemoglobinegehalte van 12,1 g% om de invloed van een al of niet gevulde maag op de ijzerbelastingcurve na te gaan.

Als Hahn c.s. (1943) aan honden op de lege maag radioactief ijzer gaf, trad de piek van de radioactiviteit in het serum na twee uren op. Was het ijzer in het dieet gemengd, dan steeg de radioactiviteit in het serum traag. Ook de resorptie zou geremd worden door de aanwezigheid van voedsel in de maag (Bonnett c.s. 1960, Moore c.s. 1939). Over de reproduceerbaarheid van de belastingcurve liet Sörensen zich gunstig uit (1964, 1965). Moore (1939) had ook deze ervaring, maar Garrar (1943) en Kooyman (1947) dachten er anders over.

Over het onderwerp van de serumijzerdagschommelingen waren uit de literatuur tegenstrijdige meningen te halen. Hamilton e.a. (1950) en de Vries (1957) vonden ze wel. De eerste zag een piek 's morgens om 9.00 uur en de tweede op het midden van de dag. Kooyman (1947) kon daarentegen geen duidelijke dagschommelingen registreren.



Figuur 13.

Het beloop van het serumijzergehalte gedurende de dag bij twee patiënten, waarvan één een hemoglobinegehalte had van 6,0 g% en de ander een hemoglobinegehalte van 12,9 g%.

2. Resectie maag

In tabel 25 staan de uitkomsten van een orale belastingsproef met ferrochloride-drink bij 11 patienten met een resectiemaag.

Tabel 25.

Orale belastingsproeven bij 11 patienten met een resectiemaag

Geslacht	Leeftijd jaren	Hemoglobine g%	Nuchter serumijzer $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 1 uur $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 2 uren $\mu\text{g}\%$	Tijdstip maagresectie jaren tevoren	Totale ijzer- bindings- capaciteit $\mu\text{g}\%$
man	70	9,8	38	—	225	14	504
man	48	13,0	143	303	360	3	480
man	47	13,5	151	244	276	14	315
man	65	14,0	64	453	491	22	496
man	52	12,6	153	450	600	4	671
man	58	11,6	50	340	374	10	—
vrouw	34	9,0	58	374	500	4	—
man	57	11,0	30	260	223	13	—
man	56	5,8	30	161	165	16	517
man	56	11,0	80	264	308	6	336
man	51	11,3	87	370	360	15	423

Gemiddelde maximale serumijzerconcentratie : 357 $\mu\text{g}\%$

Gemiddeld serumijzergehalte na 1 uur : 322 $\mu\text{g}\%$

Gemiddeld serumijzergehalte na 2 uren : 353 $\mu\text{g}\%$

Het Hb-gehalte was gemiddeld 11,1 g% en de leeftijd 54 jaar. Het nuchter serumijzergehalte was gemiddeld 80 $\mu\text{g}\%$. De gemiddelde maximale serumijzerconcentratie was 357 $\mu\text{g}\%$. Bij de patienten was na 1 uur het serumijzergehalte gemiddeld 322 $\mu\text{g}\%$ en na 2 uren 353 $\mu\text{g}\%$. De serumijzerstijgingen na de orale belastingsproef met ferrosulfaatabletten bij twee patienten met een normaal hemoglobinegehalte, die minder dan een jaar tevoren een maagresectie ondergingen, waren resp. tot 380 en 385 $\mu\text{g}\%$.

De opvattingen in de literatuur over het effect van een voorafgaande maagresectie op het beloop van de orale belastingscurve zijn niet eensluidend. Kautzsch (1961) en Zingg c.s. (1959) vonden een duidelijke serumijzerstijging, maar Sørensen (1964), Hauge (1960) en Wehner (1960) zagen over het algemeen een vlakke belastingscurve.

Ook over de ijzerresorptie na een maagresectie zijn de meningen verdeeld. Een aantal onderzoekers is van mening, dat de ijzerresorptie verminderd is, bijv. Pirzio-Biroli, Bothwell en Finch (1958), Stevens e.a. en Williams (1959). Anderen zijn meer optimistisch gestemd en bijv. Baird en

Wilson (1959), Smith en Mallett (1957), Baird, Podmore en Wilson (1957) spreken over een goede ijzerresorptie bij een resectiemaag. De ijzerresorptie is echter vaak nog onvoldoende, want Baird, Blackburn en Wilson (1959) vonden bij een uitgebreid vervolgonderzoek van 341 patiënten, die een maagresectie ondergingen een duidelijke, maar dikwijls langzame hemoglobinstijging na orale ijzertherapie.

Een groep van 10 patiënten werd eveneens oraal belast met ferrochloride, maar deze hadden geen maagoperatie ondergaan en de maagzuurwaarden waren normaal. De resultaten van deze laatste groep staan in tabel 26.

Tabel 26.

Orale belastingsproeven bij patiënten met een intacte maag en normale maagzuurwaarden

Geslacht	Leeftijd jaren	Hemoglobine g%	Nuchter serumijzer $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 1 uur $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 2 uren $\mu\text{g}\%$	Totale ijzerbindingscapaciteit $\mu\text{g}\%$
vrouw	37	13,5	114	290	298	350
vrouw	41	12,9	127	228	316	389
vrouw	48	11,4	69	334	347	381
vrouw	24	11,4	144	210	198	414
vrouw	48	9,2	37	326	436	585
man	62	10,2	0	68	102	301
vrouw	28	9,5	78	215	266	450
vrouw	66	7,8	104	174	191	306
vrouw	35	12,3	48	278	384	373
vrouw	32	7,5	14	342	417	450

In deze groep was het Hb-gehalte gemiddeld 10,6 g% en de leeftijd 44 jaar. Het nuchter serumijzergehalte was gemiddeld 74 $\mu\text{g}\%$. Het gemiddelde serumijzer 1 uur na de orale belasting was 247 $\mu\text{g}\%$. Gemiddeld was de serumijzerconcentratie 2 uren na de orale belasting 296 $\mu\text{g}\%$. Wij zien dat de gemiddelde serumijzerconcentraties na orale belasting niet zo hoog waren als bij de groep patiënten met een resectiemaag.

3. Achylia gastrica

De orale ijzerbelastingsproef met ferrochloride-drink voerden wij uit bij 15 patiënten met histamine-refractaire achylia gastrica. De resultaten zijn weergegeven in tabel 27.

Tabel 27.

De orale belastingsproeven bij 15 patienten met achylia gastrica

Geslacht	Leeftijd jaren	Hemoglobine g%	Nuchter serumijzer $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 1 uur $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 2 uren $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 3 uren $\mu\text{g}\%$	Totale ijzerbinding-capaciteit $\mu\text{g}\%$
vrouw	35	12,6	98	278	482	—	495
man	85	9,0	49	192	282	304	337
vrouw	39	7,8	78	89	206	222	504
man	87	12,3	13	40	27	45	288
vrouw	84	9,2	70	100	36	—	277
vrouw	79	11,4	55	74	47	57	210
vrouw	65	7,9	37	296	346	302	306
vrouw	93	9,6	69	—	—	495	711
vrouw	49	9,3	18	—	423	—	429
vrouw	45	11,8	20	58	—	—	—
vrouw	68	11,2	123	282	255	—	339
vrouw	32	7,5	14	342	417	433	450
man	60	6,8	33	54	277	195	420
vrouw	77	9,8	20	395	446	—	525
vrouw	40	9,5	72	300	410	—	474

Gemiddeld maximaal serumijzergehalte : 317 $\mu\text{g}\%$

Gemiddeld serumijzergehalte na 1 uur : 192 $\mu\text{g}\%$

Gemiddeld serumijzergehalte na 2 uren : 281 $\mu\text{g}\%$

Het hemoglobinegehalte van deze groep patienten was gemiddeld 9 g% en het nuchter serumijzergehalte 51 $\mu\text{g}\%$. De gemiddelde maximale serumijzerconcentratie na orale belasting met ferrochloridedrank was 317 $\mu\text{g}\%$. Gemiddeld was het serumijzergehalte na 1 uur 192 $\mu\text{g}\%$, na 2 uren 281 $\mu\text{g}\%$ en na 3 uren 257 $\mu\text{g}\%$.

Vervolgens verrichtten wij nog belastingsproeven met ferrochloridepillen en ferrosulfaat bij in totaal 7 patienten met achylia gastrica. De curven verkregen bij de 4 patienten, die oraal belast werden met ferrochloridepillen, stegen eveneens aanzienlijk, nl. tot een gemiddeld maximaal serumijzergehalte van 374 $\mu\text{g}\%$. De resultaten verkregen bij de 3 patienten met ferrosulfaattabletten zijn praktisch hetzelfde. Het gemiddelde van de maximale serumijzerwaarden was 351 $\mu\text{g}\%$.

Bij 19 van de 22 patienten met achylia gastrica zagen wij dus een evidente serumijzerstijging. Dit is in overeenstemming met de onderzoeken van Kautzsch (1961) en Cosijns (1939). Echter de Raadt zag geen stijging van het serumijzergehalte na orale belasting met ferrum reductum bij patienten met achylia gastrica.

De meningen over de ijzerresorptie bij patienten met achylia gastrica

lopen zeer uiteen. Tot diegenen, die een verminderde ijzerresorptie aannemen behoren Williams (1959) en Goldberg (1963). De laatste vond dat de ijzerresorptie bij 15 patienten met een ijzergebreksanemie en achylia gastrica duidelijk minder was dan bij 8 patienten met een ijzergebreksanemie en een normale maagzuursecretie.

Tot dezelfde conclusies leidde het onderzoek van Cook uit 1964. Als kritiek op deze laatste twee onderzoekingen willen wij opmerken dat de radioactieve speurdosis halverwege een testmaaltijd werd toegediend. Men kan er dan niet op rekenen dat hier sprake was van een homogene menging. De uitkomsten zullen dus niet representatief zijn voor het ijzer dat zich in de maaltijd bevindt. Andere onderzoekers vonden geen verminderde resorptie bij achylia gastrica zoals Pirzio-Biroli (1958) e.a. en dit werd ten aanzien van de resorptie van hemoglobine-ijzer bevestigd door Biggs e.a. (1961). Biggs c.s. nam bij een patient met achylia gastrica waar, dat er geen verbetering van de resorptie optrad na toevoeging van maagsap. Ook Moore (1955) zag geen effect van extra zoutzuurtoediening, want de resorptie van radioactief ijzer in gekookte eieren nam niet toe als aan het voedsel van patienten met achloorhydrie en hypochloorhydrie extra zoutzuur werd toegediend, zelfs al daalde de pH van het voedsel tot 1,5. Mettier c.s. (1931) en Minot c.s. (1932) waren daarentegen van mening dat het zure maagsap hulp verleent bij de ijzerresorptie.

Reeds vele jaren geleden dacht men aan een relatie tussen achylia gastrica en anemie. Meulengracht poneerde in 1932 de stelling dat de achylia primair was. Als argument voerde hij aan dat bij 18 van zijn patienten de achylia gastrica reeds lang bekend was voordat een anemie bestond. Er zijn in dit verband nog steeds twee gezichtspunten: het eerste, dat maagslijmvliesveranderingen het gevolg zijn van een ijzergebreksanemie en het tweede, dat de maagveranderingen eraan voorafgaan en de anemie in de hand werken. Meulengracht (1932) en Joske c.s. (1955) vonden een verband tussen maagslijmvliesveranderingen en een histamine-refractaire achloorhydrie. Kellog en Mettier (1936) gingen van de gedachte uit dat als de achylia primair was bij het ontstaan van een anemie, het in principe mogelijk moest zijn door toediening van antacida de ijzerresorptie te verminderen. Zij onderzochten meer dan 25 jaren geleden de invloed van een therapie met antacida op de ijzerresorptie bij patienten met een *ulcus pepticum*. Pas nadat de toediening van antacida was gestopt, steeg het hemoglobinegehalte van het bloed. Men moet echter wel bedenken dat in die tijd de ijzerresorptie beoordeeld moest worden naar de hemoglobinstijging. Dit is alleen juist als al het geresorbeerde ijzer in de erythrocyten terecht komt en elk ijzerverlies uitgesloten is. Hartfall (1933) onderstreepte het verband tussen anemie en achylie door te vermelden dat van 137 vrouwen met een idiopathische microcytaire anemie er 86 een achloorhydrie en 22 een hypochloorhydrie hadden. Vanzant e.a. (1932) wijzen er op dat het voorkomen van achloorhydrie toeneemt met het stijgen van de leeftijd. Dit is eveneens het geval met het aantal gevallen van ijzerdeficiëntie-anemie bij mannen boven 65 jaar. Een geheel ander geluid laat Brummer in een publicatie uit 1950 horen. Hij vond geen significant verschil in gemiddeld erythrocytenaantal, hemoglobine en hematokriet tussen een groep patienten met achylia gastrica en een groep met normale zuursecretie in de maag. Verschillende waarnemingen pleiten voor de opvatting

dat de ijzergebreksanemie primair is en de achylia gastrica het gevolg hiervan. Soms verdween de achloorhydrie na ijzertherapie. Leonard (1954) beschreef, dat bij onderzoek van 13 gevallen van idiopathische hypochrome anemie met tevens achloorhydrie er na behandeling met intraveneus ijzer bij zes patienten weer zuursecretie in de maag ontstond. Dergelijke ervaringen vinden wij ook terug in de artikelen van Davidson (1955) en Badenoch (1957), die 7 tot 8 jaar geleden verschenen. Tevens vermeldden zij dat slechts bij 26% van 42 patienten met een ijzergebreksanemie een normaal maagslijmvlies te zien was en dat 95% van de patienten met een histamine-refractaire achloorhydrie een abnormaal maagslijmvlies hadden. Bij 2 patienten met een oppervlakkige gastritis en een achloorhydrie verscheen er na ijzertherapie weer vrij zuur in de maag. Er was geen verband tussen het hemoglobinegehalte van het bloed en de ernst van de slijmvliesveranderingen.

Een definitief antwoord op de vraag of de ijzerresorptie bij achylia gastrica verminderd is, kan nog niet worden gegeven. De uitkomsten van de verschillende onderzoeken zijn in strijd met elkaar en de technieken van sommige onderzoekers discutabel. De interpretatie van de resultaten wordt ook nog bemoeilijkt, omdat bij dezelfde proefpersonen de ijzerresorptie bij een herhaalde meting met 20% kan variëren (Bonnett, 1960).

4. Vergelijking van diverse ijzerpreparaten Ferrochloride als drank en pillen

Bij 18 patienten verrichtten wij een orale belastingsproef met ferrochloride als drank en in de vorm van ferrostabilpillen. De tussenpoos van de twee proeven was één week en de volgorde van toediening afwisselend. De uitkomsten staan in tabel 28.

Tabel 28.

Enkelvoudige orale serumijzerbelastingproeven bij 18 patienten met 225 mg ferrochloride als drank en als pillen

Ferrochloride-drank						Ferrochloride-pillen				
Hemoglobine g%	Nuchter serumijzer µg%	Serumijzer na 1 uur µg%	Serumijzer na 2 uren µg%	Serumijzer na 3 uren µg%	Totale ijzer- bindings- capaciteit µg%	Nuchter serumijzer µg%	Serumijzer na 1 uur µg%	Serumijzer na 2 uren µg%	Serumijzer na 3 uren µg%	Totale ijzer- bindings- capaciteit µg%
11,4	144	210	198	—	414	150	217	271	—	386
11,4	69	334	347	—	381	108	306	329	—	456
9,6	54	76	76	89	322	23	52	63	46	308
16,2	30	341	365	—	430	44	226	420	—	475
9,4	100	410	506	—	577	84	—	452	—	485
8,3	131	198	350	422	410	137	196	290	293	375

Vervolg tabel 28

Ferrochloride-drank

Ferrochloride-pillen

Hemoglobine g%	Nuchter serumijzer $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 1 uur $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 2 uren $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 3 uren $\mu\text{g}\%$	Totale ijzer- bindings- capaciteit $\mu\text{g}\%$	Nuchter serumijzer $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 1 uur $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 2 uren $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 3 uren $\mu\text{g}\%$	Totale ijzer- bindings- capaciteit $\mu\text{g}\%$
12,6	98	278	482	—	495	60	310	408	—	444
9,0	49	192	282	304	337	40	175	343	358	405
7,8	78	89	206	222	504	81	144	252	—	489
12,8	118	438	457	—	548	57	241	400	—	468
10,2	47	77	224	—	594	45	150	343	—	598
10,3	74	118	116	—	448	68	122	188	—	450
9,8	38	—	225	—	504	31	—	387	—	510
13,0	143	303	360	—	480	79	173	269	—	465
13,5	151	244	276	—	315	152	258	262	—	363
14,0	64	453	491	—	496	96	379	441	—	526
12,6	153	450	600	—	671	130	387	374	—	590
11,6	50	340	374	—	405	43	254	308	—	390

De gemiddelde maximale serumijzerconcentratie na ferrochloridedrank was 337 $\mu\text{g}\%$ en na ferrochloridepillen 324 $\mu\text{g}\%$. Het serumijzergehalte was gemiddeld 1 uur na de orale belasting met drank 268 $\mu\text{g}\%$ en 2 uren nadien 330 $\mu\text{g}\%$. Voor de ferrochloridepillen waren deze waarden respectievelijk 224 $\mu\text{g}\%$ en 322 $\mu\text{g}\%$. Er was dus praktisch geen verschil tussen de twee stoffen wat betreft hun invloed op de orale belastingcurve. Ook statistisch was er geen significant verschil als we de serumijzerconcentraties na 1 uur vergelijken (Wilcoxon; $p=0,36$) en evenmin als we de serumijzerconcentraties na 2 uur vergelijken. (Wilcoxon; $p=0,84$). De p is in deze gevallen weer berekend voor de tweezijdige overschrijdingskans (zie tabel 29).

Tabel 29.

Conclusies serumijzerbelastingsproeven met ferrochloride als drank en pillen

	Gemiddeld		
	maximaal serumijzer $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 1 uur $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 2 uur $\mu\text{g}\%$
Drank	337	268	330
Pillen	324	224	322
Significant verschil	geen	geen	geen

Ferrochloride en de combinatie van ferrochloride en ascorbinezuur

De serumijzerbelastingsproef verrichtten wij bij 3 patienten tweemaal met een tussenpoos van 1 week en wel met ferrochloride-drank en met een combinatie van ferrochloride en 500 mg vitamine C.

Gemiddeld was het maximale serumijzergehalte na belasting met ferrochloride

ride-drank 360 $\mu\text{g}\%$ en na de combinatie van deze drank met 500 mg ascorbinezuur 319 $\mu\text{g}\%$. De invloed van ascorbinezuur bij deze proeven was nihil.

Ferrochloride en ferrum reductum

Bij 1 patiente (hemoglobine 7,5 g%) vergeleken we ferrochloride met ferrum reductum. Het maximale serumijzergehalte na ferrochloride was 433 $\mu\text{g}\%$ en na ferrum reductum 23 $\mu\text{g}\%$.

Ferrochloride en ferrosulfaat

Bij 9 patienten werd orale belasting uitgevoerd met ferrosulfaattabletten en bij 6 van deze patienten tevens met ferrochloride-drank. De volgorde was afwisselend en de tussenpoos een week. De resultaten staan in tabel 30.

Tabel 30.

Vergelijking van ferrosulfaat met ferrochloride in orale serumijzerbelastingsproeven bij 9 patienten

Leeftijd jaren	Hemoglobine g%	Ferrosulfaat			Ferrochloride		
		Nuchter serumijzer $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 1 uur $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 2 uren $\mu\text{g}\%$	Nuchter serumijzer $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 1 uur $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 2 uren $\mu\text{g}\%$
80	7,0	22	202	286	—	—	—
54	13,0	121	333	379	—	—	—
44	13,4	125	289	311	—	—	—
48	9,2	37	326	436	33	236	515
19	9,8	48	97	194	57	48	160
51	11,2	76	158	193	80	150	202
58	7,8	28	—	177	48	—	358
32	8,8	45	—	350	40	—	314
35	12,5	48	278	384	42	240	434

Er was geen statistisch significant verschil tussen de serumijzerconcentraties 2 uren na ferrochloride vergeleken met ferrosulfaat (Wilcoxon; $p=0,69$). Het gemiddelde van de maximale serumijzerconcentraties na ferrosulfaat was bij de 9 patienten 301 $\mu\text{g}\%$ en van de 6 patienten, die ferrochloride kregen was dit 330 $\mu\text{g}\%$.

Ferrochloride en ferrofumaraat

Deze twee medicamenten gebruikten wij voor orale ijzerbelasting bij 5 patienten met een week tussenruimte in afwisselende volgorde. De resultaten staan in tabel 31.

Tabel 31.

Vergelijking van ferrofumaraat met ferrochloride in orale belastingsproeven bij 5 patienten

Leeftijd jaren	Ferrofumaraat				Ferrochloride		
	Hemoglobine g%	Nuchter serumijzer $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 1 uur $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 2 uren $\mu\text{g}\%$	Nuchter serumijzer $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 1 uur $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 2 uren $\mu\text{g}\%$
81	10,3	51	106	127	20	405	482
26	10,4	48	168	387	41	181	329
28	9,5	56	116	198	78	215	266
67	12,9	12	200	—	30	280	330
45	11,8	20	58	287	26	300	423

Het gemiddelde maximale serumijzergehalte na orale belasting met ferrochloride was $376 \mu\text{g}\%$ en na ferrofumaraat $240 \mu\text{g}\%$.

Het verschil tussen de serumijzerconcentraties 1 uur na belasting met ferrochloride en met ferrofumaraat was statistisch significant ten ongunste van ferrofumaraat. (Wilcoxon; $p=0,02$ voor de tweezijdige overschrijdingskans). Het verschil tussen de serumijzerconcentraties na 2 uren was nog juist niet significant, als p werd berekend voor de tweezijdige overschrijdingskans (Wilcoxon; $p=0,08$).

Ferrosulfaat en ferrofumaraat

Orale serumijzerbelastingsproeven verrichtten wij bij 3 patienten zowel met ferrosulfaat als met ferrofumaraat. (zie tabel 32). De volgorde was weer afwisselend.

Tabel 32.

Orale serumijzerbelastingsproeven bij 3 patienten met ferrofumaraat en ferrosulfaat

Leeftijd jaren	Ferrofumaraat				Ferrosulfaat		
	Hemoglobine g%	Nuchter serumijzer $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 1 uur $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 2 uren $\mu\text{g}\%$	Nuchter serumijzer $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 1 uur $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 2 uren $\mu\text{g}\%$
40	12,4	142	394	409	117	289	418
35	11,8	88	302	312	62	380	413
37	12,1	74	94	256	71	322	318

Het gemiddelde maximale serumijzergehalte na ferrofumaraat was $325 \mu\text{g}\%$ en na ferrosulfaat $384 \mu\text{g}\%$.

Ferrochloride en ferrostrene-drink

Ferrostrene is een goed smakend ijzerpreparaat in drankvorm. Bij 13 patiënten deden wij orale serumijzerbelastingsproeven zowel met Ferrostrene-drink als met ferrochloride-drink. De resultaten zijn weergegeven in tabel 33.

Tabel 33.

Vergelijking van ferrochloride en ferrostrene in orale serumijzerbelastingsproeven bij 13 patiënten

Leeftijd jaren	Ferrostrene					Ferrochloride			
	Hemoglobine g%	Nuchter serumijzer $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 1 uur $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 2 uren $\mu\text{g}\%$	Totale ijzer-bindings-capaciteit $\mu\text{g}\%$	Nuchter serumijzer $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 1 uur $\mu\text{g}\%$	Serumijzer na 2 uren $\mu\text{g}\%$	Totale ijzer-bindings-capaciteit $\mu\text{g}\%$
32	7,5	24	89	96	390	14	342	417	450
57	11,0	30	100	107	453	30	260	223	520
66	7,8	86	133	158	342	104	174	191	306
19	9,8	35	105	159	489	48	97	194	612
60	6,8	20	81	45	404	33	54	277	420
73	7,4	76	53	49	273	60	73	75	315
28	7,6	83	130	163	510	155	300	334	755
56	5,8	30	109	119	494	30	161	165	517
37	11,2	92	150	238	502	95	175	280	515
36	6,5	33	93	117	595	43	347	585	693
19	12,2	32	58	42	348	50	286	299	362
49	7,2	37	—	206	510	30	246	463	504
77	9,8	86	—	428	516	20	395	446	525

Bij deze 13 patiënten was het gemiddelde van de maximale serumijzerconcentraties na ferrochloride-drink 308 $\mu\text{g}\%$ en na ferrostrene-drink 156 $\mu\text{g}\%$. Gemiddeld was het serumijzergehalte 1 uur na ferrostrene-drink 100 $\mu\text{g}\%$, 2 uren nadien 148 $\mu\text{g}\%$. Voor de ferrochloride-drink waren deze waarden respectievelijk 224 $\mu\text{g}\%$ en 304 $\mu\text{g}\%$.

Er was een significant verschil ten ongunste van de ferrostrene tussen de serumijzerconcentraties 1 uur na belasting met ferrostrene en 1 uur na ferrochloride. (Wilcoxon; $p=0,007$ voor de tweezijdige overschrijdingskans). Ditzelfde significante verschil vonden wij voor de serumijzerconcentraties 2 uren na de belasting (Wilcoxon; $p=0,004$).

Ferrochloride en ferri-edetaat-drank

Het ferri-edetaat is een versenaat en smaakt beter dan de meeste ferrozouten. Orale belasting werd uitgevoerd zowel met ferrochloride-drank als met ferri-edetaat-drank bij 8 patienten. (tabel 34). De volgorde van toediening was afwisselend.

Tabel 34.

Vergelijking van ferrochloride met ferri-edetaat in orale serumijzerbelastingsproeven bij 8 patienten

leeftijd jaren	Ferri-edetaat					Ferrochloride			
	Hemoglobine	Nuchter serumijzer	Serumijzer na 1 uur	Serumijzer na 2 uren	Totale ijzerbindingscapaciteit	Nuchter serumijzer	Serumijzer na 1 uur	Serumijzer na 2 uren	Totale ijzerbindingscapaciteit
	g%	μg%	μg%	μg%	μg%	μg%	μg%	μg%	μg%
40	9,5	48	132	146	422	72	300	410	474
56	11,0	113	112	158	375	80	264	308	336
51	11,2	35	107	150	433	87	370	360	423
68	11,2	100	165	190	352	123	282	255	339
77	11,4	56	—	150	468	50	—	480	532
62	10,2	11	22	9	—	0	68	102	—
61	11,3	50	—	84	300	58	—	100	360
69	9,9	20	—	187	480	56	—	402	456

Het gemiddelde maximale serumijzergehalte na ferri-edetaat was 136 μg% en na ferrochloride 307 μg%. Na ferrochloride was het gemiddelde van het serumijzergehalte na 1 uur 257 μg% en na 2 uren 302 μg%. Voor ferri-edetaat waren deze waarden respectievelijk 108 μg% en 134 μg%. Er was een significant verschil ten ongunste van het ferri-edetaat als we de serumijzerconcentraties 1 uur na orale belasting met ferrochloride vergelijken met die na ferri-edetaat. (Wilcoxon; p=0,009 voor de tweezijdige overschrijdingskans). Voor de serumijzerconcentraties 2 uren na de orale belasting was dit verschil eveneens significant (Wilcoxon; p=0,035 voor de tweezijdige overschrijdingskans).

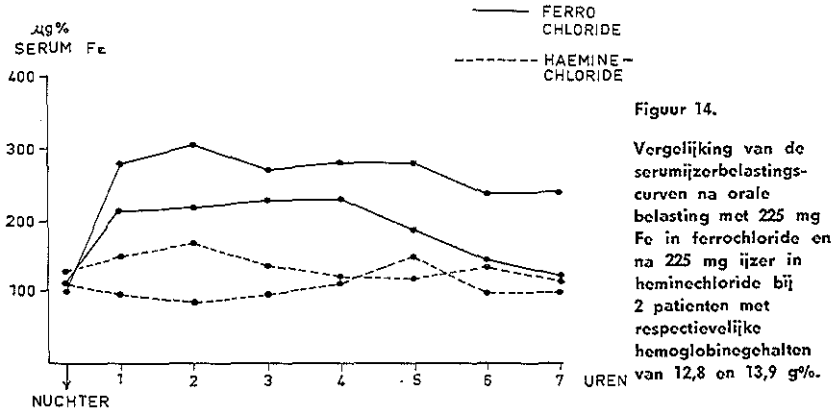
Ferrochloride en fertaron

Bij 3 patienten voerden wij belastingsproeven uit zowel met ferrochloride-drank als met fertaron-dragées (tabel 35). De volgorde was weer afwisselend. Het maximale serumijzergehalte was na de orale belasting met fertaron gemiddeld 214 μg% en na de ferrochloride 327 μg%.

Tabel 35.

Vergelijking van ferrochloride met Fertaron-dragées in serumijzerbelastingsproeven bij 3 patienten

Leeftijd jaren	Fertaron					Ferrochloride				
	Hemoglobine g ^o / _o	Nuchter serumijzer μg ^o / _o	Serumijzer na 1 uur μg ^o / _o	Serumijzer na 2 uren μg ^o / _o	Serumijzer na 3 uren μg ^o / _o	Nuchter serumijzer μg ^o / _o	Serumijzer na 1 uur μg ^o / _o	Serumijzer na 2 uren μg ^o / _o	Serumijzer na 3 uren μg ^o / _o	
28	9,5	53	84	114	88	78	215	266	251	
79	9,2	62	46	71	213	82	180	290	378	
37	11,5	108	214	314	316	114	290	298	338	



Figuur 14.
Vergelijking van de serumijzerbelastingscurven na orale belasting met 225 mg Fe in ferrochloride en na 225 mg ijzer in heminechloride bij 2 patienten met respectievelijke hemoglobinegehalten van 12,8 en 13,9 g%.

Ferrochloride en heminechloride

Bij twee patienten werden de serumijzerbepalingen voortgezet tot 7 uur na de orale belasting met ferrochloride en heminechloride (fig. 14). De maximale serumgehalten na heminechloride waren van de twee patienten 150 en 167 μg% en na ferrochloride respectievelijk 230 en 306 μg%.

5. Conclusies en literatuurgegevens

Wij vergeleken dus verschillende ijzerpreparaten in hun effect op de orale serumijzerbelastingscurve (voor een samenvatting verwijzen wij naar tabel 36). Moore en Dubach deden dit eveneens in 1959 met verschillende ijzerzouten. Zij waren van mening dat de belastingscurven nuttig zijn voor kwantitatieve vergelijkingen bij hetzelfde individu. Ook Mouratoff en Bannerman hebben in 1961 verschillende ijzerpreparaten op deze wijze met elkaar vergeleken; zij menen hieruit conclusies te kunnen trekken over de werkzaamheid ervan. Sørensen (1964) beoordeelt de resorptie van ijzerpreparaten uit het beloop van de belastingscurve.

Tabel 36.

**Samenvatting van de vergelijking van diverse ijzerpreparaten
door middel van belastingsproeven**

Aantal patienten	Ijzerpreparaten	Gemiddeld maximaal serumijzergehalte $\mu\text{g}\%$
18	ferrochloride-drank	337
18	ferrochloride-pillen	324
9	ferrosulfaat	329
6	ferrochloride	330
5	ferrofumaraat	240
5	ferrochloride	376
3	ferrofumaraat	325
3	ferrosulfaat	384
3	ferrochloride + ascorbinezuur	319
3	ferrochloride	360
13	ferrostrene	156
13	ferrochloride	308
8	ferrī-edetaat	136
8	ferrochloride	307
3	fertaron	214
3	ferrochloride	327
2	heminechloride	158
2	ferrochloride	268
1	ferrum reductum	23
1	ferrochloride	433

Er was geen verschil in de ijzerbelastingcurven na ferrochloride-drank of ferrochloride-pillen. Hoewel wij tevoren meenden dat ferrochloride-pillen een minder grote serumijzerstijging zouden veroorzaken dan de drank, was dit niet het geval.

Volgens onderzoeken van Thedering en Beck (1953) is door toevoeging van 350 tot 500 mg vitamine C aan 176 mg ferro-ijzer de serumijzerstijging hoger dan na ferro-ijzer alleen. Wij kunnen dit in een beperkt aantal proeven niet bevestigen. Wat betreft de invloed van ascorbinezuur op de ijzerresorptie zijn de meningen verdeeld. Bothwell en Finch (1962) vermelden dat ascorbinezuur wel de resorptie van ferrizouten doet toenemen, maar niet van ferrozouten.

Bothwell, Pirzio-Biroli en Finch zagen echter in 1958 geen duidelijke toename van de resorptie na extra toediening van ascorbinezuur in een dosis van 100 en 1000 mg. De resorptie steeg slechts van 9% tot 12%.

Anderen daarentegen zoals Bonnett (1960) vermelden een gunstig effect. Hij zag bij 3 patienten, die een ferrozout plus ascorbinezuur kregen,

de „resorptie“ toenemen. Brise en Hallberg (1962) vonden dat ascorbinezuur, in een dosis van 200 tot 500 mg oraal toegediend, de „resorptie“ van ferrosulfaat deed stijgen. Pirzio-Biroli, Bothwell en Finch (1958) spraken zelfs van een verdubbeling van de „resorptie“ na ascorbinezuur per os. Bij dit onderzoek kreeg de patient een maaltijd van 4,6 mg voedselijzer en halverwege de maaltijd diende men een speurdosis radioactief ijzer toe. Als kritiek hierop willen wij opmerken dat het radioactieve ijzer door onvoldoende homogene menging niet representatief kan zijn voor het voedselijzer.

Williams (1959) zag ook toeneming van de ijzerresorptie na ascorbinezuur per os bij patienten die een maagresectie hadden ondergaan en bij patienten met achylia gastrica.

Jasinski (1950) zag geen serumijzerstijging na orale belasting met ferrum reductum. Ook de Raadt (1942) vond het effect van ferrum reductum op de belastingscurve duidelijk minder dan van overeenkomstige hoeveelheden ferro-ijzer. Wij hebben slechts bij 1 patient ferrochloride vergeleken met ferrum reductum; het verschil ten nadele van ferrum reductum bleek hier zeer groot te zijn.

Aangezien ferrosulfaat en ferrochloride tot de meest gebruikte ijzerpreparaten behoren, interesseerde het ons te weten of deze twee medicamenten nog verschilden in hun effect op de belastingscurve. Dit was niet het geval. Wat betreft ferrofumaraat konden wij bij een kleine groep patienten geen duidelijk verschil aantonen in een vergelijkend onderzoek met ferrochloride en ferrosulfaat. Uit dierproeven bleek Behrenbaum c.s. (1960) dat het ferrofumaraat bij ratten en muizen aanmerkelijk minder toxisch was dan ferrosulfaat. Bij ijzerdeficiente ratten was de werking gelijk aan die van ferrosulfaat en ferrogluconaat. Bovendien was de prikkeling van het maagslijmvlies veel minder.

Ook Swan c.s. (1959) zijn tevreden over de behandeling met ferrofumaraat; bij 55 patienten met een ijzerdeficientie-anemie steeg het hemoglobinegehalte duidelijk na behandeling met ferrofumaraat.

De ijzerbelastingscurve na ferrostrene en ferri-edetaat is beduidend vlakker dan na ferrochloride. Beide dranken bevatten een ijzerversenaatbinding. De gegevens uit de litteratuur over de invloed van versenaten op de ijzerresorptie zijn soms met elkaar in strijd. Larsen c.s. (1960) merkten bij proeven met volwassen ratten op dat de aanwezigheid van natriumversenaat in het dieet de resorptie van radioactieve ferrichloride verminderde en de excretie in de urine deed toenemen. Zij concludeerden dat de aanwezigheid van versenaat in het maagdkanaal het ijzer minder geschikt maakt voor de resorptie. Daarentegen constateerde Will c.s. (1954) dat bij ijzerdeficientie 50% van het ferri-versenaat werd geresorbeerd. Charley c.s. (1960) wezen er op dat de kleine versenaatmoleculen een rol kunnen spelen bij het transport van het ijzer uit het serum naar de weefsels.

Wil men 225 mg ijzer in de vorm van bloedhemoglobine geven dan moet 500 ml bloed toegediend worden, hetgeen in de praktijk gewoonlijk ongewenst is. In de plaats hiervan gaven wij heminechloride aan twee patienten. De belastingscurve na heminechloride was vlakker dan na ferrochloride. De resorptie van hemoglobine-ijzer is volgens Callender (1964), Turnbull, Cleton c.s. (1962) bij patienten met ijzerdeficientie en bij controles minder dan van anorganisch ijzer. Voedsel zou de resorptie van hemoglobine-

ijzer niet doen dalen (Turnbull c.s. 1962), maar dit wordt door Baird en Wilson (1959) tegengesproken.

6. Nabeschuwing

De serumijzerstijging na orale belasting met 225 mg ijzer was bij patienten met een resectiemaag en bij patienten met achylia gastrica aanzienlijk en was in dezelfde orde van grootte als de serumijzerstijging bij patienten met een intacte maag en normale maagzuurwaarden.

Verder bleek de belastingscurve na orale toediening van ferrochloride in drankvorm niet significant te verschillen van de curve na ferrochloride in pillen. De stijgingen van het serumijzer na orale belasting met ferrosulfaat en ferrochloride waren niet significant verschillend. Van ijzerpreparaten als ferrostrene en ferri-edetaat was de belastingscurve significant vlakker in vergelijking met ferrochloride. Toevoeging van ascorbinezuur aan ferrochloride bleek in enkele proeven geen grotere serumijzerstijging te bewerkstelligen dan ferrochloride alleen.

Om nu echter de betekenis van de belastingscurve te onderzoeken, hebben wij in balansproeven de curve vergeleken met de resorptie en de utilisatie van de orale pharmacotherapeutische dosis; zoals is gebleken, vonden wij een significant verband tussen de belastingscurve en de utilisatie. Deze relatie geeft ons inziens de orale ijzerbelastingsproef een duidelijke praktische betekenis.

SAMENVATTING

In ons onderzoek hebben wij er in de eerste plaats naar gestreefd de betekenis van de ijzerbelastingsproef vast te stellen. Tot nu toe werd deze proef door sommigen aanbevolen om een indruk te krijgen over de resorptie, hoewel een verband tussen resorptie en belastingscurve ontbrak. Maar wel gaf deze proef volgens anderen aanwijzingen over de te verwachten hemoglobinstijging tijdens orale ijzertherapie. Daarom onderzochten wij het verband tussen ijzerbelastingscurve enerzijds en de resorptie en de utilisatie anderzijds. Ook de betekenis van het nuchter serumijzer en de latente ijzerbindingscapaciteit werden vastgesteld.

Tijdens dit onderzoek, waarbij gebruik werd gemaakt van het radioactieve ijzerisotoop ^{59}Fe , kwam tevens het belang van de serumradioactiviteitscurve en het beloop van de specifieke activiteit van ^{59}Fe in het bloed naar voren. Ook het excretiepatroon van ^{59}Fe in de faeces werd nagegaan. Tenslotte probeerden wij de verschillen tussen de lotgevallen van twee- en driewaardig ijzer in het lichaam nader te analyseren en theorieën op te stellen omtrent de kinetiek van het ijzermetabolisme in het menselijk lichaam.

In hoofdstuk I beschreven wij onze methoden bij de 176 enkelvoudige ijzerbelastingsproeven en de 48 volledige balansonderzoekingen. Voor de uitvoering van de enkelvoudige ijzerbelastingsproef namen wij bij een patient in nuchtere toestand eerst bloed af voor de bepaling van serumijzer en totale ijzerbindingscapaciteit. Gedurende de volgende twee of meer uren verrichtten wij om het uur venapunctie. Het beloop van de ijzerconcentratie in het bloedserum noemen wij in het vervolg de ijzerbelastingscurve. De enkelvoudige orale ijzerbelastingsproef deden wij over het algemeen bij poliklinische patienten met een ijzergebreksanemie.

Bij de uitvoering van de balansproeven kregen de patienten een dieet met ongeveer 10 mg ijzer per dag. Het water was steeds ijzervrij. De maaltijden hadden zoveel mogelijk dezelfde samenstelling als voor de proef. In enkele gevallen bepaalden wij chemisch de ijzerhoeveelheid van het voedsel en dit varieerde tussen 7 en 9 mg per dagportie. De patient was op de eerste dag van de proef nuchter en kreeg om 15.00 uur voedsel. Om 8.30 uur werd venapunctie gedaan, een half uur later dronk de patient een ijzerdrank gemerkt met ^{59}Fe . Wij gaven 5 microcurie ^{59}Fe , hetgeen homogeen was gemengd met ongeveer 250 mg ijzer in de drank. De volgende 7 uren werd om het uur veneus bloed afgenomen voor de bepaling van het serumijzergehalte en van de radioactiviteit. De dagporties van de faeces bewaarden wij gedurende de volgende 7 tot 8 dagen in glazen potten en in een aantal gevallen ook de urine. In elke portie faeces bepaalden wij de radioactiviteit en het ijzergehalte. Acht dagen na toediening van de orale dosis namen wij met heparine onstolbaar gemaakt bloed af. Wij bepaalden hierin het hemoglobinegehalte, de hematokrietwaarde en de radioactiviteit in de erythrocyten.

Wij verrichtten 48 balansonderzoekingen bij 34 patienten. De patienten kregen per os ferrochloride, ferriversenaat, ferrocitraat, en ferricitraat. Bij 14 van de 34 patienten vond tweemaal een balansonderzoek plaats om een ferroverbinding met een ferrizout te vergelijken. De patienten waren allen opgenomen op de afdeling voor inwendige ziekten van het Dijkzigt ziekenhuis. Hoewel wij hen niet primair wegens een anemie onderzochten, hadden sommigen een wat laag hemoglobinegehalte. De resorptie berekenden wij door het verschil te meten in de radioactiviteit van de orale dosis en de activiteit, die in de faeces van de volgende zeven dagen teruggevonden werd. De chemische balans gaf eveneens een quantitative maatstaf voor de resorptie door de hoeveelheid toegediend ijzer te verminderen met de hoeveelheid ijzer in de faeces. De utilisatie bepaalden wij door meting van de radioactiviteit in de erythrocyten. De specifieke radioactiviteit van de ijzerdrank, van het ijzer in de faeces en van het serumijzer stelden wij vast door de radioactiviteit van een ijzermonster te delen door de chemisch bepaalde hoeveelheid ijzer. Voor de onderlinge vergelijking van verschillende proeven gebruikten wij de relatieve specifieke radioactiviteit. Hiertoe deelden wij bij iedere proef de specifieke radioactiviteit van het serum- of faecesmonster door de specifieke radioactiviteit van de oraal toegediende dosis.

Hoofdstuk II: In dit hoofdstuk hebben wij besproken de excretie in de urine bij de oraal toegediende dosis gemerkt ijzer, de vergelijking van de resorptiemeting door middel van de chemische balans en die met de isotopenmethode en de betekenis van de ijzerbelastingcurve.

De excretie in de urine was gemiddeld minder dan 1% van de toegediende dosis.

Tussen de uitkomsten van de resorptiebepaling met de isotopenmethode en de chemische balans werd een significante correlatie gevonden, hetgeen dus pleit voor de betrouwbaarheid van de laboratoriumbepalingen.

De componenten van de ijzerbelastingcurve, zoals de maximale serumijzerstijging, het hoogste serumijzer na orale belasting en de daling van het serumijzer tussen 2 en 7 uren na de belasting, correleerden niet met de resorptie. De ijzerbelastingproef geeft dus geen indruk over de resorptie, zoals wel wordt beweerd. Daarentegen was er een significante positieve relatie tussen de componenten van de ijzerbelastingcurve en de hoeveelheid ijzer die na 8 dagen was ingebouwd in de erythrocyten. Dus hoe hoger de belastingcurve steeg en hoe meer deze later daalde, des te groter was de utilisatie van de oraal toegediende ijzerdosis.

Er ontbrak dus een verband tussen belastingcurve en resorptie. Zo zagen wij herhaaldelijk een vlakke belastingcurve, terwijl de resorptie zeer groot was. Dit zou kunnen pleiten voor het bestaan van een tijdelijk ijzerreservoir tussen darminhoud en grote circulatie. Bij een grote resorptie kan dan veel opgenomen worden in de darmwand, maar niet veel terecht komen in de grote circulatie. Dit is in overeenstemming met de resultaten van dierproeven, waarbij een tijdelijk ijzerreservoir in de darmwand is aangetoond. Dit ijzer kan dan weer uitgescheiden worden in de faeces als de levenscyclus van de darmwandcellen ten einde is.

Een significante relatie tussen utilisatie en belastingcurve zou er op

kunnen wijzen dat bij grote ijzerbehoefte de erythropoëtische organen een signaal geven aan de tijdelijke reservoirs tussen darminhoud en grote circulatie om het korte tijd tevoren geresorbeerde ijzer snel te transporteren naar het beenmerg. Dit snelle transport veroorzaakt dan een duidelijke serumijzerstijging. Anderzijds is het mogelijk dat het intensieve vervoer van ijzer naar de grote circulatie primair is en de toeneming van de utilisatie veroorzaakt. Ten aanzien van de betekenis van de ijzerbelastingsproef kunnen wij opmerken dat de orale ijzerbelastingscurve geen inlichtingen geeft over de resorptie van de orale dosis, maar wel over de hoeveelheid ijzer van deze dosis, die in de erythrocyten ge-utiliseerd zal worden.

Hoofdstuk III: In hoofdstuk III kwamen de betekenis van de prae-existente latente ijzerbindingscapaciteit, het ijzerverzadigingspercentage en het nuchter serumijzergehalte ter sprake. Belangrijk was de relatie, die er bestaat tussen de latente ijzerbindingscapaciteit enerzijds en de stijging van het serumijzer na orale belasting, respectievelijk de utilisatie van het geresorbeerde ijzer anderzijds. Ook correleerde de latente ijzerbindingscapaciteit significant met het hoogste serumijzer van de belastingscurve en de daling van het serumijzer tussen 2 en 7 uren na de orale belasting. Deze feiten wekken de suggestie, dat de transferrine wel eens het intermediair zou kunnen zijn tussen beenmerg en darmwand. Men zou dan kunnen postuleren, dat een vergrote ijzerbehoefte van het beenmerg op de een of andere wijze tot de vorming van transferrine aanzet. Transferrine zou dan de overgang van ijzer uit de darmwand bevorderen en tot de markante stijging van het serumijzergehalte aanleiding geven. Tenslotte zou de utilisatie van dit getransporteerde ijzer in de nieuw gevormde erythrocyten de keten van oorzaak en gevolg sluiten.

Ook het ijzerverzadigingspercentage, dat wil zeggen het nuchter serumijzer uitgedrukt als percentage van de totale ijzerbindingscapaciteit, correleert significant met de utilisatie en de maximale serumijzerstijging na orale belasting. Deze correlaties waren echter minder significant dan die van de latente ijzerbindingscapaciteit. Het is wel begrijpelijk dat een deelsom als het ijzerverzadigingspercentage een minder goede indruk van een fysiologisch gebeuren zal geven dan de latente ijzerbindingscapaciteit.

Het nuchter serumijzergehalte correleerde niet met de resorptie, maar ook niet met de utilisatie en de ijzerbelastingscurve.

Hoofdstuk IV: Het vierde hoofdstuk bevat de gegevens over de onderlinge relatie tussen resorptie en utilisatie.

Wij menen bezwaar te moeten maken tegen de tegenwoordig veelal verkondigde opvatting, dat men de resorptie van ijzer uit de utilisatie af kan lezen. Men gaat er dan vanuit, dat de utilisatie steeds een constant en hoog percentage van de resorptie bedraagt. Deze methode is de laatste 5 jaren nog allereerste gebruikt. Wij vonden dat de utilisatie varieerde van 0 tot 100% van de geresorbeerde hoeveelheid ijzer. Bovendien was er procentueel zelfs een significante **negatieve** correlatie tussen resorptie en utilisatie. Hoe meer ijzer er geresorbeerd werd, des te geringer was het percentage hiervan dat ingebouwd werd in de erythrocyten. Dit is ook wel begrijpelijk, omdat de utilisatie van ijzer in absolute getallen genomen wel aan een bepaalde grens

zal zijn gebonden. Is de geresorbeerde hoeveelheid groot, dan zal deze tamelijk constante hoeveelheid ge-utiliseerd ijzer procentueel kleiner zijn dan bij een geringe resorptie.

Hoofdstuk V: In dit hoofdstuk vergeleken wij de resorptie en utilisatie van ferrozouten met die van ferrizouten. De resorptie van ferrochloride was niet significant verschillend van die van ferriversenaat. Ook de resorptie van ferricitraat was niet minder dan die van ferrocitraat. Daarentegen was echter de utilisatie van ferriversenaat significant minder dan die van ferrochloride. Ook was de utilisatie van ferricitraat veel minder dan die van ferrocitraat. Ook de ijzerbelastingcurve steeg na orale toediening van ferrozouten significant hoger dan na een orale dosis ferrizouten. Blijkbaar is het transport van ferro intensiever en groter dan van ferri.

In de leerboeken wordt nog steeds beweerd, dat de resorptie van ferrozouten beter is dan van ferrizouten. Wij kunnen dit dus niet bevestigen. Bestudering van verschillende publicaties die in de leerboeken worden aangehaald, maakt duidelijk dat de conclusie, dat de resorptie van ferrizouten minder is dan van ferrozouten, berust op een utilisatiebepaling, die dan maatgevend zou moeten zijn voor de resorptie. Wij hebben echter aangehouden, dat de utilisatie van een grote orale dosis ijzer geen maat is voor de resorptie. Mogelijk moet dan het verschil in therapeutische werkzaamheid tussen ferro- en ferrizouten niet worden toegeschreven aan een resorptieverschil, maar aan een verschil in transport door darmwand naar het bloed, met als gevolg dat secundair de utilisatie van ferrozouten groter is dan van ferrizouten.

Hoofdstuk VI: Het excretiepatroon in de faeces van de oraal toegevoerde met ^{59}Fe gemerkte ijzerdosis en de relatie met latente ijzerbindingscapaciteit, nuchter serumijzer en hemoglobinegehalte, komt uitvoerig ter sprake in het zesde hoofdstuk.

In de eerste drie dagen na de orale belasting was gemiddeld ongeveer $\frac{2}{3}$ van de orale dosis ^{59}Fe in de faeces terug te vinden, en op de 6e tot 8e dag gemiddeld nog slechts enkele procenten van de orale dosis. Bovendien was gemiddeld $\frac{4}{5}$ van de totale ^{59}Fe -excretie terug te vinden in de faeces in de eerste drie dagen na de orale belasting. Na de eerste 72 uren is het resorptieproces al grotendeels achter de rug.

De latente ijzerbindingscapaciteit correleerde significant negatief met de hoeveelheid ^{59}Fe in de faeces gedurende de eerste 3 dagen als percentage van de niet-geresorbeerde dosis. Ten aanzien van de laatste 2 dagen van de proef was er een significante positieve correlatie tussen de latente ijzerbindingscapaciteit en de ijzeruitscheiding in procenten van de niet-geresorbeerde dosis. Dus hoe hoger de latente ijzerbindingscapaciteit, des te meer werd er procentueel nog uitgescheiden op de 6e tot 8e dag van de proef, en des te minder was de procentuele excretie gedurende de eerste 3 dagen van de orale belasting. In woorden uitgedrukt blijkt de neiging tot vertraagde uitscheiding dus het grootst te zijn, naarmate de latente ijzerbindingscapaciteit hoger is.

Het omgekeerde was het geval ten aanzien van het nuchter serumijzer en het hemoglobinegehalte. Hoe lager het nuchter serumijzer en het hemo-

globinegehalte, des te meer was de procentuele uitscheiding van ^{59}Fe gedurende de 6e tot 8e dag. Bij onze groep patienten moest een eventueel verlaagd hemoglobinegehalte over het algemeen worden toegeschreven aan een ijzergetekort, aangezien er een significant positief verband bestond tussen het nuchter serumijzer en het hemoglobinegehalte, en omdat de relatie tussen latente ijzerbindingscapaciteit en hemoglobinegehalte significant negatief was. De totale resorptie van ijzer werd kennelijk niet beïnvloed door het hemoglobinegehalte, want tussen resorptie en hemoglobine was geen verband.

Wij kunnen uit deze gegevens dus concluderen dat de uitscheiding van een oraal toegediende therapeutische dosis ijzer relatief vertraagd is, naarmate er minder ijzer in het lichaam is. Als verklaring van dit fenomeen kan men in de eerste plaats obstipatie overwegen. Men zou kunnen stellen, dat naarmate een mens minder ijzer bezit, hij langzamer zijn darm ontledigt. Klinisch is hiervoor evenwel geen aanknopingspunt gevonden. Een meer waarschijnlijke verklaring lijkt ons, dat hier sprake is van een vertraagde uitscheiding door loslaten van ijzer, dat tevoren door de darmwand was geresorbeerd. Ten gunste van deze mening zijn er een aantal argumenten. Immers uit onze proeven inzake de ijzerresorptie is gebleken, dat er tussen darm lumen en "milieu intérieur" een tijdelijk ijzerreservoir moet bestaan. Verder bleek uit dierproeven (Conrad, Crosby, 1963), dat de epitheelcellen van de darmwand van de rat in staat zijn tot tijdelijke grote stapeling van ijzer. In zoverre is dus een ophoping van ijzer in de menselijke darmwand, vermoedelijk in de mucosacellen, wel mogelijk. Een verhoogde neiging tot enteraal ijzerverlies door middel van de afstoting van ijzerhoudend darmepitheel is eveneens aannemelijk bij patienten lijdende aan een ijzertekort. Klinisch zijn de afwijkingen van het slijmvlies van maag en oesophagus reeds lang bekend als begeleidend symptoom van een ernstig ijzertekort in het lichaam. Wij zouden dan ook voorlopig willen stellen, dat de door ons waargenomen vertraagde neiging tot enteraal ijzerverlies in gevallen van ijzertekort berust op een verhoogde neiging tot afstoting van darmepitheel.

Hoofdstuk VII: In het zevende hoofdstuk bespraken wij het beloop van de specifieke radioactiviteit in het bloedserum. De curve van de specifieke radioactiviteit, waaronder wordt verstaan de radioactiviteit gedeeld door de hoeveelheid ijzer, had een enigszins ander beloop dan de gewone ijzerbelastingcurve. Er was wel een significante relatie tussen de hoogste specifieke activiteit en de utilisatie. Dit verband was afwezig ten aanzien van de resorptie. Echter kwamen de verschillen tussen de curve van de specifieke radioactiviteit enerzijds en het beloop van de ijzerbelastingcurve anderzijds tot uiting in:

1. De snelle daling van de curve van de specifieke radioactiviteit, die in 5 proeven zelfs tot onmeetbaar daalde.
2. Het ontbreken van een verband tussen de procentuele zowel als absolute daling van de specifieke radioactiviteit tussen 2 en 7 uren na de orale belasting en de utilisatie.
3. Het ontbreken van een verband tussen latente ijzerbindingscapaciteit en de daling van de specifieke activiteit.

Voor het eerste punt zijn 3 mogelijke verklaringen, nl. een vergrote bloedafbraak, een intensieve uitwisseling met ijzerdepôts, anders dan hemoglobine en als derde een preferente verdwijning van het radioactief gemerkte ijzer. Wat betreft de vergrote bloedafbraak, die een grote toevloed van niet-radioactief ijzer naar het bloed zou veroorzaken, moeten wij tot de conclusie komen dat deze verklaring onvoldoende is voor de vaak snelle daling van de specifieke activiteit. Slechts een zeer intensieve uitwisseling van het radioactief gemerkte ijzer en een mogelijke preferente verdwijning hiervan kunnen een daling van de activiteit tot ongeveer nul verklaren.

Het tweede punt, nl. dat de daling van de specifieke activiteit niet correleert met de utilisatie, zou er op kunnen wijzen dat niet altijd het grootste deel van het ijzer dat zojuist is geresorbeerd en het serum weer verlaat, direct voor de inbouw in hemoglobine gebruikt wordt. Mogelijk zal een deel van het ijzer heen en weer gaan tussen een depôt en het plasma en niet direct ge-utiliseerd worden. Dit depôt zou kunnen zijn de "erythropoetische labile pool" (Pollycove, 1964).

Tevens vonden wij een significant negatief verband tussen het nuchter serumijzer en de relatieve hoogste specifieke activiteit in het serum. Dus hoe hoger het nuchter serumijzer, des te minder is de hoogste specifieke activiteit. Dit is volkomen begrijpelijk als ondanks de toevloed naar het bloed van recent geresorbeerd ijzer het nuchter serumijzer in het bloed constant blijft. Het nuchter serumijzer laat zich als het ware niet wegdrücken door de nieuw geresorbeerde hoeveelheid.

Vervolgens bestaat er een zeer significante relatie tussen de hoogste specifieke activiteit in het serum en de latente ijzerbindingscapaciteit. Dus hoe groter de latente ijzerbindingscapaciteit, des te intensiever en groter is het transport van recent geresorbeerd ijzer van de darmmucosa naar de grote circulatie. Een grote latente ijzerbindingscapaciteit zou mogelijk de toevloed van het kort tevoren geresorbeerde ijzer vanuit de darmmucosa naar de grote circulatie kunnen bevorderen. Dit zijn argumenten voor een theorie dat de latente ijzerbindingscapaciteit en wellicht in mindere mate het nuchter serumijzer een regulerende functie hebben bij het ijzertransport vanuit een voorlopig ijzerdepôt van recent geresorbeerd ijzer naar het bloed. Door wisselingen in de grootte van de latente ijzerbindingscapaciteit zou op deze wijze een betrekkelijk nauwkeurige regulatie kunnen plaatsvinden van het ijzertransport naar de grote circulatie vanuit de darmmucosa of een ander voorlopig ijzerdepôt van recent geresorbeerd ijzer. Er zou dan sprake zijn van een "feed back" mechanisme.

Een verband tussen latente ijzerbindingscapaciteit en de daling van de specifieke activiteit hebben wij niet gevonden. Dus hoe intensief het transport van darmmucosa naar het bloed bij de verhoogde latente ijzerbindingscapaciteit ook mag zijn, dit geeft ons geen inlichtingen over de snelheid waarmee dit ijzer uit het bloed verdwijnt. Dit is begrijpelijk, want de daling van de specifieke activiteitscurve geeft overwegend de grootte van toevloed van niet-radioactief ijzer naar het bloed weer.

Hoofdstuk VIII: In het achtste hoofdstuk kwamen de verschillen tussen ferro- en ferrizouten ter sprake van de specifieke activiteitscurve in het

bloedserum en het excretiepatroon van ^{59}Fe in de faeces. Na orale belasting met ferrozouten steeg de specifieke activiteit in het serum significant hoger, dan na een orale dosis ferrizouten. Ook werd deze piek van de specifieke activiteitscurve significant eerder bereikt na ferrozouten dan na orale toediening van ferrizouten.

Wat betreft het excretiepatroon van ^{59}Fe in de faeces bleek er geen verschil te zijn tussen ferro- en ferrizouten. Met name was er geen significant verschil in het tijdstip van excretie van de faecesportie met de hoogste activiteit. Ook was er geen verschil tussen de relatieve hoogste specifieke activiteiten per proef etc.

Wij kunnen dus zeggen dat de onderzochte ferro- en ferrizouten niet verschillen ten aanzien van het resorptieproces uit het darmlumen. Daarentegen is er een significant verschil waarneembaar ten aanzien van het verschijnen in het "milieu intérieur": de ferrozouten verschijnen sneller en in grotere mate in het plasma dan de ferrizouten. Het verschil tussen ferro- en ferrizouten ligt dus ergens in de passage tussen darmlumen en bloedsomloop, waarschijnlijk in de passage door de darmwand. Men neemt aan dat alle ijzerzouten in het plasma in ferrivorm aan de transferrine zijn gebonden. Blijkbaar wordt het ijzer door de darmwand gemakkelijker naar het milieu intérieur geleid als het zich in ferrovorm bevindt, die dan in ferrivorm moet worden omgezet. In absolute zin genomen blijkt de utilisatie van ferrizouten geringer te zijn dan van ferrozouten (hoofdstuk V). Vermoedelijk is dit echter een secundair verschijnsel; waarschijnlijk is primair hierin het verschil in passagesnelheid door de darmwand. Immers zowel ten aanzien van de hoogste specifieke activiteit van de serumijzerbelastingscurve als ten aanzien van de utilisatie blijkt de verhouding tussen ferri- en ferrozouten 1 : 2 te bedragen. Dus eenmaal aangeland in het "milieu intérieur" gedragen ferro- en ferrizouten zich gelijk. Waarschijnlijk worden zij gedurende de passage door de darmwand gelijkgeschakeld. Voor ferrizouten duurt dit echter veel langer dan voor ferrozouten.

Hoofdstuk IX bevat onze ervaringen met de enkelvoudige belastingsproeven. Bij patienten met achylia gastrica steeg na orale belasting met 225 mg ijzer over het algemeen het serumijzer aanzienlijk, evenals bij patienten met een resectiemaag. Deze serumijzerstijgingen deden niet onder voor die bij een groep patienten met een intacte maag en normale zuurwaarden.

Bij een vergelijkend onderzoek tussen verschillende ijzerpreparaten bleek er geen significant verschil te zijn tussen ferrochloride-pillen en ferrochloride-drank ten aanzien van de ijzerbelastingscurve en evenmin tussen ferrochloride en ferrosulfaat.

De serumijzerstijgingen na ferrofumaraat waren iets minder dan na ferrochloride. Na ferrostrene-drank en ferri-edetaat-drank was de belastingscurve significant vlakker dan na ferrochloride.

Resumerend blijkt, dat er in de kinetiek van een éénmalig oraal toegediende therapeutische dosis ijzer de volgende fasen zijn te onderscheiden:

- a. Resorptie van ijzer uit darmlumen in darmwand (meetbaar met de klassieke resorptiemethoden).

- b. Passage door darmwand naar de bloedbaan (meetbaar in de serum-ijszterbelastingcurve en specifieke activiteitscurve).
- c. Transport via bloedbaan naar de erythropoetische organen (meetbaar aan de utilisatie) en naar andere ijszterdepôts (niet gemeten).
- d. Terugkeer van ijszter uit de diverse depôts naar de bloedbaan (beoordeelbaar aan de daling van de specifieke activiteit van de serumijszterbelastingcurve).

Proces a. is zeer wisselend en lijkt geen relatie te tonen met de verschillende elementen van het ijsztermetabolisme. Ferro- en ferrizouten gedragen zich hierin identiek.

Proces b. is biologisch beïnvloedbaar, nl. ijsztertekort in het lichaam stimuleert dit proces, mogelijk onder invloed van de vorming van transferrine. Ferrozouten kunnen waarschijnlijk gemakkelijker en sneller de darmwand passeren dan ferrizouten.

Proces c. is, voor zover het het transport naar de bloedbereidende organen betreft, sterk gebonden aan proces b. Ook blijken ferro- en ferrizouten zich in deze fase weer gelijk te gedragen. Het transport naar andere ijszterdepôts onttrekt zich nog aan onze waarnemingen.

Over proces d. zijn nog onvoldoende gegevens bekend om hierin een helder inzicht te krijgen.

Tot slot hebben wij onze gegevens nog eens samengevat in de tabellen 37 en 38. In tabel 37 staan de verschillen en de overeenkomsten tussen de ferro- en ferrizouten ten aanzien van de componenten van het ijsztermetabolisme. Tabel 38 is een verzameltabel van de onderlinge correlaties tussen de componenten van het ijsztermetabolisme.

Tabel 37.

De verschillen en overeenkomsten tussen ferro- en ferrizouten ten aanzien van de componenten van het ijsztermetabolisme

BLOED (alle verschillen zijn significant)	Ferrozouten	Ferrizouten
Hoogste serumijszterstijging	hoger	lager
Hoogste serumradioactiviteit	hoger	lager
Tijdstip tot hoogste serumradioactiviteit bereikt is	eerder	later
Hoogste specifieke activiteit in serum	hoger	lager
Tijdstip tot hoogste specifieke activiteit in het serum is bereikt	eerder	later
Daling serumijszter tussen 2 en 7 uren	groter	kleiner
Utilisatie	groter	kleiner
Verhouding gemiddelde hoogste specifieke activiteit	2	1
Verhouding gemiddelde utilisatie	2	1

Vervolg tabel 37

FAECES	Ferrozouten	Ferrizouten
Resorptie	geen significant verschil	
Radioactiviteit in de 6e en 7e 24-uurs faecesporties als % van de totale excretie	"	"
Radioactiviteit in de eerste 3 24-uurs faecesporties als % van de totale excretie	"	"
Percentage van de orale dosis radioactiviteit uitgescheiden in de 6e en 7e 24-uurs faecesporties	"	"
Percentage van de orale dosis radioactiviteit uitgescheiden in de eerste 3 24-uurs faecesporties	"	"
Tijdsverloop na orale belasting totdat de faecesportie met de meeste radioactiviteit per proef is uitgescheiden	"	"
Relatieve specifieke radioactiviteit van de 24-uurs faecesporties met de hoogste specifieke radioactiviteit (per proef)	"	"
Tijdsverloop na orale belasting totdat de 24-uurs faecesporties met de hoogste specifieke radioactiviteit per proef is uitgescheiden	"	"
Percentage van de proeven, waarbij de 24-uurs faecesportie met de meeste radioactiviteit is uitgescheiden binnen 48 uren.	"	"
Percentage van de proeven, waarbij de 24-uurs faecesportie met de hoogste relatieve specifieke activiteit is uitgescheiden binnen 48 uren.	"	"

Tabel 38.

Verzameltabel van de onderlinge correlaties tussen de componenten van het ijzermetabolisme na orale toediening van 250 mg ijzer gemerkt met ^{59}Fe

+ : significante positieve correlatie — : significante negatieve correlatie O : significant verband ontbreekt

	Maximale serumijzerstijging	Hoogste serumijzerniveau	Daling serumijzer tussen 2 en 7 uren	Resorptie	Utilisatie in %	Utilisatie in mg Fe	Nuchter serumijzer	Latente ijzerbindingscapaciteit	Hemoglobinegehalte	Hoogste serumradioactiviteit	Daling serumradioactiviteit tussen 2 en 7 uren	Hoogste specifieke activiteit	Absolute daling specifieke activiteit tussen 2 en 7 uren	Procentuele daling specifieke activiteit tussen 2 en 7 uren
Maximale serumijzerstijging				O	+	+	O	+	O					
Hoogste serumijzerniveau				O	+	+	O	+	O					
Daling serumijzer tussen 2 en 7 uren				O	O	+	O	+	O					
Resorptie	O	O	O		—	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Utilisatie in %	+	+	O	—				O	O					
Utilisatie in mg Fe	+	+	+	O			O	+	—	+		+	O	O
Nuchter serumijzer	O	O	O	O	O	O			+	O	O	—		O
Latente ijzerbindingscapaciteit	+	+	+	O	O	+			—	+	+	+		O
Hemoglobinegehalte	O	O	O	O	O		+	—						
Hoogste serumradioactiviteit				O		+	O	+						
Daling serumradioactiviteit tussen 2 en 7 uren														
Hoogste specifieke activiteit				O		+	—	+						
Daling specifieke activiteit tussen 2 en 7 uren				O		O								
Procentuele daling specifieke activiteit tussen 2 en 7 uren						O	O	O				O		
Excretie ^{59}Fe in de eerste 3 x 24-uurs faecesporties als % van de totaal uitgescheiden hoeveelheid							+	—	+					
Excretie ^{59}Fe in de 6e en 7e 24-uursfaecesporties als % van de totaal uitgescheiden hoeveelheid							—	+	—					
Utilisatie (in counts per minuut)										+	+	+	O	O

SUMMARY

The principal purpose of our investigation has been to assess the significance of the iron loading test. Up to now, this test has been recommended by certain authors for obtaining an impression of the absorption, although any correlation between the absorption and the loading curve was lacking. However, the test, according to others, yielded certain information with regard to the increase of the haemoglobin level that might be expected in the course of an oral iron therapy. We have therefore studied the correlation between the iron loading curve on the one hand and the absorption and utilization on the other. Further, we have determined the significance of the fasting serum iron level and of the latent iron binding capacity.

The results of this investigation, for which use was made of the radioactive iron isotope Fe^{59} , further emphasized the importance of the curve of the serum radioactivity and of the variations of the specific activity of Fe^{59} in the blood. In addition, we have investigated the pattern of the excretion of Fe^{59} in the faeces. Finally, we have attempted to make a detailed analysis of the differences between the fate of bivalent and of trivalent iron in the body and to advance certain theories concerning the kinetics of the iron metabolism in the human body.

In chapter I we have given a description of the methods used during the 176 simple iron loading tests and the 48 complete balance studies. If a simple iron loading test was to be carried out, we first took a blood sample from the fasting patient for the determination of the serum iron and of the total iron binding capacity. During the next two hours or longer, we performed a venous puncture every hour. Henceforth in this paper the variations of the iron concentration in the blood will be known as the iron loading curve. We have in general carried out the simple oral iron loading test in polyclinical patients with iron deficiency anaemia.

The patients to be subjected to the balance studies were given a diet containing approximately 10 mg. iron per day. The water was always iron-free. As far as possible, the meals were given the same composition as prior to the test. In a few cases, we have carried out chemical determinations of the quantity of iron in the food, and this varied between 7 and 9 mg. per daily ration. On the first day of the study, the patient was made to fast until he was given food at 3 p.m. At 8.30 a.m., a venous puncture was carried out and half an hour later, the patient drank an iron potion labelled with Fe^{59} . We administered 5 microcuries of Fe^{59} , mixed homogeneously with approximately 250 mg. iron in the potion. During the subsequent 7 hours, venous blood was withdrawn every hour for the determination of the serum iron level and of the radioactivity. The daily quantities of faeces were kept for the next 7 to 8 days in glass jars; in a number of cases, the urine was kept as well. In every sample of faeces the radioactivity and the iron content were

determined. Eight hours after the administration of the oral dose of iron we withdraw blood which was rendered uncoagulable with heparin. In this blood we determined the haemoglobin level, the haematocrit value and the radioactivity in the erythrocytes.

In all, we have carried out 48 balance studies in 34 patients. The patients were given ferrochloride, ferric versenate, ferrocitrate and ferric citrate orally. In 14 of the 34 patients, the balance study was carried out twice in order to compare a ferro-compound with a ferric salt. All the patients were hospitalized in the department of internal medicine of the Dijkzigt hospital in Rotterdam. Although the patients were not primarily examined for anaemia, some were found to present a somewhat low haemoglobin level. We calculated the absorption by measuring the difference in radioactivity of the oral dose and the activity recovered in the faeces of the next 7 days. The chemical balance further yielded quantitative data with regard to the absorption, by deducting the quantity of iron in the faeces from the quantity of iron administered. We studied the utilization by measuring the radioactivity in the erythrocytes. The specific radioactivity of the iron potion, of the iron in the faeces and of the serum iron was found by dividing the radioactivity of an iron sample by the quantity of iron demonstrated by chemical methods. For the comparison of several tests with one another we used the relative specific radioactivity. For this purpose, for every test we divided the specific radioactivity of the sample of serum or faeces by the specific radioactivity of the dose administered orally.

Chapter II: In this chapter we have discussed the excretion in the urine after oral administration of the dose of labelled iron, and also the comparison of measurement of the absorption by means of the chemical balance and by means of the isotope method, and finally, the significance of the iron loading curve. The excretion in the urine was on the average less than 1% of the dose administered.

A significant correlation was found between the results of the determination of the absorption by the isotope method and by the chemical balance which constitutes an argument in favour of the reliability of these laboratory methods. The components of the iron loading curve, such as the maximal increase of the serum iron level, the maximal serum iron level after oral administration and the decrease of the serum iron level between 2 and 7 hours after the administration showed no correlation with the absorption. In other words, the iron loading test does not give us an impression of the absorption, although this has sometimes been asserted. On the other hand, there was a significant positive correlation between the components of the iron loading curve and the quantity of iron that was incorporated in the erythrocytes after 8 days. In other words, the higher the loading curve rose and the more it fell later on, the greater was the utilization of the dose of iron administered orally.

Accordingly, a correlation between the loading curve and the absorption was lacking. For instance, we have repeatedly observed a flat loading curve, while the absorption was very pronounced. This might constitute an argument in favour of the existence of a temporary iron reservoir between the intestinal contents and the systemic circulation. When the absorption is great, much can be incorporated into the intestinal wall, but only little may

pass into the systemic circulation. This is in agreement with the results of tests in animals in which a temporary iron reservoir in the intestinal wall could be demonstrated. This iron may subsequently be excreted again with the faeces once the life cycle of the cells of the intestinal wall has ended.

A significant correlation between the utilization and the loading curve might indicate that in case of large iron requirements the erythropoietic organs pass a signal to the temporary reservoirs between the intestinal contents and the systemic circulation, that the iron absorbed a short time previously, must be rapidly transported to the bone marrow. This rapid transport then causes a distinct increase of the serum iron level. On the other hand, it is also possible that the intensive transport of iron to the systemic circulation is the primary element, and itself causes the increase of the utilization. With regard to the significance of the iron loading test we may remark that the oral iron loading curve yields no information with regard to the absorption of the oral dose, but that it does tell us about the quantity of iron from this dose that will be utilized in the erythrocytes.

Chapter III: Chapter III contains discussions of the importance of the pre-existent latent iron binding capacity, of the percentage of iron saturation and of fasting serum iron level. Importance is to be attached to the relationship between the latent iron binding capacity, on the one hand, and the increase of the serum iron level after oral administration i.e. the utilization of the absorbed iron on the other hand. There was also a significant correlation to be observed between the latent iron binding capacity and the maximal serum iron level of the loading curve and the decrease of the serum iron level between 2 and 7 hours after the oral administration. These facts suggest that transferrin might well be the intermediary between the bone marrow and the intestinal contents. In that case, it would be justifiable to assume that an enhanced iron requirement of the bone marrow in some way or another stimulates the production of transferrin. Transferrin might then promote the passage of iron from the intestinal wall and give rise to the considerable rise of the serum iron level. Finally, the utilization of this transport iron in the newly formed erythrocytes might close the chain of cause and effect.

In addition, there was a significant correlation between the iron saturation percentage, i.e. the fasting serum iron, expressed as a percentage of the total iron binding capacity on the one hand, and the utilization and the maximal increase of the serum iron level after oral administration on the other hand. However, these correlations were less significant than those of the latent iron binding capacity. Still, it is understandable that a division sum such as the iron saturation percentage gives a less adequate impression of a physiological phenomenon than the latent iron binding capacity.

The fasting serum iron level was not correlated with the absorption, nor with the utilization and the iron loading curve.

Chapter IV: The fourth chapter contains data with regard to the relationship between absorption and utilization. We have objections against the notion, nowadays often expressed, that conclusions concerning the absorption of iron can be drawn from the utilization. This assumption is based on the view that the utilization always represents a constant, large percentage of the absorption. In the course of the last 5 years, this method has been in fairly general use. We found that the utilization might vary between 0 and

100% of the quantity of iron absorbed. Furthermore, there was even a significant negative correlation per cent as between absorption and utilization. The more iron was absorbed, the smaller was the percentage of the quantity that was incorporated into the erythrocytes. This is readily understandable, because the utilization of iron in absolute figures will, in all probability, be limited. If the quantity absorbed is large, this fairly constant quantity of utilized iron will represent a smaller proportion than in the case of a small absorption.

Chapter V: In this chapter, we have compared the absorption and utilization of ferro-salts with those of ferric salts. The absorption of ferrochloride did not differ significantly from that of ferric versenate, nor was the absorption of ferric citrate less than of ferrocitrate. Utilization of ferric versenate, on the other hand, was significantly less than that of ferrochloride. Also, the utilization of ferric citrate was much less than that of ferrocitrate. Further, the iron labelling curve increased significantly more after the oral administration of ferro-salts than after an oral dose of ferric salts. Apparently, ferro-iron is transported more intensively and in larger quantities than ferric iron. In most textbooks, the statement can still be found that the absorption of ferro-salts is better than that of ferric salts. As shown by the above, we cannot confirm this. A study of the various publications that are quoted in the textbooks clearly shows that the conclusion that the absorption of ferric salts is less than that of ferro-salts is based on a determination of the utilization which is then regarded as a measure of the absorption. However, we have demonstrated that the utilization of a large oral dose of iron is not a measure of the absorption. Possibly, therefore, the difference between the therapeutic efficacy of ferro- and ferric salts is not to be attributed to a difference in absorption, but rather to a difference in transportation through the intestinal wall to the blood, with, as a consequence, that secondarily the utilization of ferro-salts is greater than that of the ferric salts.

Chapter VI: The pattern of the excretion in the faeces of the orally administered dose of iron labelled with Fe^{59} , and the relations with the latent iron binding capacity, the fasting serum iron level and the haemoglobin level are discussed in detail in the sixth chapter.

During the first three days after the oral administration, approximately two-thirds of the oral dose of Fe^{59} , on the average, could be recovered from the faeces, and between the sixth and the eighth day, on the average, only a few percent of the oral dose. Furthermore, four-fifths, on the average, of the total excretion of Fe^{59} could be found in the faeces during the first three days after the oral excretion. After the first 72 hours, most of the absorption process is already completed.

The latent iron binding capacity showed a significant negative correlation with the quantity of Fe^{59} in the faeces during the first three days as a percentage of the unabsorbed dose. With regard to the last two days of the test, there was a significant positive correlation between the latent iron binding capacity and the excretion of iron in percents of the unabsorbed dose. In other words, the greater the latent iron binding capacity, the higher the proportions still excreted on the 6th to 8th day of the test, and the lower the percentage excretion during the first three days after the oral administration.

Accordingly, the tendency to delayed excretion is the more pronounced, the greater is the latent iron binding capacity.

The opposite was the case where the fasting serum iron level and the haemoglobin level were concerned. The lower the fasting serum iron level and the haemoglobin level, the greater was the proportion of Fe^{59} excreted between the 6th and the 8th day. In our group of patients, any decreased haemoglobin level had, in general, to be attributed to an iron deficiency, since there was a significant positive correlation between the fasting serum iron level and the haemoglobin level, and because there was a significant negative correlation between the latent iron binding capacity and the haemoglobin level. The total absorption of iron was clearly not influenced by the haemoglobin level, because there was no correlation between the absorption and the haemoglobin.

We may, therefore, conclude from these data that the excretion of an orally administered therapeutic dose of iron is relatively delayed as there is less iron in the body. In interpreting this phenomenon, constipation must be considered in the first place. We might postulate that the less iron a human organism possesses, the slower it will evacuate the intestine. However, no clinical evidence has been found to support this view. In our opinion, a more likely explanation is a delayed excretion due to liberation of iron that has previously been absorbed by the intestinal wall. A number of arguments can be found that support this view: our tests concerning the iron absorption have shown, namely, that between the intestinal lumen and the 'milieu intérieur' there must exist a temporary reservoir of iron. Further, experiments in animals (Conrad, Crosby, 1963) have shown that the epithelial cells of the intestinal wall of the rat are capable of temporary storage of a large amount of iron. To this extent, therefore, an accumulation of iron in the human intestinal wall, probably in the mucosa cells, is quite possible. An enhanced tendency to intestinal loss of iron through exfoliation of iron-containing intestinal epithelium is also a tenable view in patients suffering from an iron deficiency. Clinically, abnormalities of the mucosa of the stomach and the oesophagus have been known for a long time as an associated symptom of severe iron deficiency in the body. For the moment, therefore, we prefer to postulate that the delayed tendency to intestinal iron loss that we have observed in cases of iron deficiency is due to an enhanced tendency to exfoliation of intestinal epithelium.

Chapter VII: In the seventh chapter, we have discussed the variations of the specific radioactivity in the blood serum. The curve of the specific radioactivity — which means the radioactivity divided by the quantity of iron — varied in a manner slightly different from that of the standard iron loading curve. A significant relationship could be observed, on the other hand, between the maximal specific activity and the utilization. No such correlation was present where the absorption was concerned. However, the differences between the curve of the specific radioactivity on the one hand and the variations of the iron loading curve on the other manifested themselves in:

1. The rapid descent of the curve of the specific radioactivity, which in 5 tests even decreased so much that it could not be measured;

2. the absence of any correlation between the percentage decrease as well as the absolute decrease of the specific radioactivity between 2 and 7 hours after the oral administration, and the utilization;
3. the absence of any correlation between the latent iron binding capacity and the decrease of the specific activity.

For the first point, three explanations are possible, viz. an enhanced disintegration of the blood, an intensive exchange with stores of iron other than that in the haemoglobin and, thirdly, a preferential disappearance of the labelled iron. As regards the enhanced disintegration of the blood, which would lead to a considerable influx of non-radioactive iron to the blood, we must conclude that this does not constitute an adequate explanation of the frequently rapid decrease of the specific activity. Only a very intensive exchange of the radioactively labelled iron and a possible preferential disappearance of this iron might explain a decrease of the activity to practically nil.

The second point, viz. that the decrease of the specific activity shows no correlation with the utilization, might indicate that it is not always the larger part of the iron that has just been absorbed and leaves the serum again, is directly used for the incorporation into haemoglobin. Possibly, a part of the iron may travel to and fro between a depot and the plasma, and not be directly utilized. This depot might be the 'erythropoietic labile pool' (Pollycove, 1964).

In addition, we have found a significant negative correlation between the fasting serum iron level and the relative maximal specific activity in the serum. In other words, the higher the fasting serum iron level, the lower the maximal specific activity. This can easily be understood if we consider that in spite of the influx of recently absorbed iron to the blood, the fasting serum iron level in the blood remains constant. We might put it this way: that the fasting serum iron refuses to be ousted by the newly absorbed quantity.

Subsequently, there exists a highly significant correlation between the maximal specific activity in the serum and the latent iron binding capacity. In other words, the greater the latent iron binding capacity, the more intensive and extensive the transportation of recently absorbed iron from the intestinal mucosa to the systemic circulation. A high degree of latent iron binding capacity might possibly stimulate the passage of the recently absorbed iron from the intestinal mucosa to the systematic circulation. These are arguments in favour of a theory which postulates that the latent iron binding capacity and possibly, to a lesser degree, the fasting serum iron as well, might have a function in the regulation of the transportation of iron to the blood from a temporary depot of recently absorbed iron. Owing to changes of the degree of the latent iron binding capacity, it might be possible, in this way, to achieve a fairly accurate regulation of the transportation of iron to the systemic circulation from the intestinal mucosa or some other preliminary depot of recently absorbed iron. This would then constitute a 'feedback' mechanism.

We have not been able to find any correlation between the latent iron binding capacity and the decrease of the specific activity. In other words, however intensive the transportation from the intestinal mucosa to the blood may be in the case of an enhanced latent iron binding capacity, this does not

give us any information concerning the rate at which this iron disappears from the blood. This is understandable, because the decrease of the specific activity curve largely reflects the extent of the influx of non-radioactive iron to the blood.

Chapter VIII: In the eighth chapter are discussed the differences between ferro- and ferric salts with regard to the specific activity curve in the blood serum and the pattern of excretion of Fe^{59} in the faeces. After oral administration of ferro-salts, the specific activity in the serum increased significantly more than after oral administration of a dose of ferric salts. Also, this peak of the specific activity curve was reached significantly sooner after ferro-salts than after oral administration of ferric salts.

With regard to the pattern of excretion of Fe^{59} in the faeces, no differences were found between the ferro- and the ferric salts. In particular, there was no significant difference as to the moment of excretion of the faecal portion that showed the highest activity. Nor was there any difference between the relative maximal specific activities per test, etc. We may state, therefore, that the ferro- and ferric salts examined did not differ with regard to the process of absorption from the intestinal lumen. On the other hand, there was a significant difference to be observed as to the appearance in the 'milieu intérieur': the ferro-salts appeared sooner and to a greater extent in the plasma than the ferric salts.

In other words, the difference between the ferro- and ferric salts lies somewhere in the passage between the intestinal lumen and the blood circulation — probably in the passage through the intestinal wall. It is assumed that all iron salts in the plasma are bound to the transferrin in the ferric form. It would seem that the iron can pass more easily through the intestinal wall into the 'milieu intérieur' if it is in the ferro-form, which must then subsequently be transformed into the ferric form. In absolute values, the utilization of ferric salts proves to be less than that of ferro-salts (chapter V). However, this is presumably a secondary phenomenon; probably the primary element in this respect is the difference in the rate of passage through the intestinal wall because, both with regard to the maximal specific activity of the serum iron loading curve and with regard to the utilization, the proportion of ferric and ferro-salts is found to amount to 1 : 2. In other words, once arrived in the 'milieu intérieur', the ferro- and ferric salts behave similarly. Probably they are equalized during the passage through the intestinal wall. However, this process takes much longer for ferric than for ferro-salts.

Chapter IX contains a report of our experiences with the single loading tests. In patients with gastric achylia, after oral administration of 225 mg. iron, the serum iron level as a rule showed a considerable increase, just as in patients previously subjected to gastric resection. These increases of the serum iron level were not less than those in a group of patients with an intact stomach and normal acidity values.

A comparative study of various iron preparations showed that there was no significant difference between ferrochloride pills and ferrochloride potion where the iron loading curve was concerned, nor between ferrochloride and ferrosulphate.

The increases of the serum iron level were slightly less after ferro-fu-

marate than after ferrochloride. After Ferrostrene potion and ferric edetate potion, the loading curve was significantly flatter than after ferrochloride.

To sum up: in the kinetics after a single orally administered therapeutic dose of iron, the following phases can be distinguished:

- a. absorption of iron from the intestinal lumen into the intestinal wall (measurable with the classical absorption methods);
- b. passage through the intestinal wall into the blood circulation (measurable in the serum iron loading curve and specific activity curve);
- c. transportation via the blood circulation to the erythropoietic organs (measurable by the utilization) and to other iron depots (not measured);
- d. return of iron from the several depots to the blood circulation (estimable on the basis of the decrease of the specific activity of the serum iron loading curve).

Process a. is highly variable and apparently shows no correlation with the various elements of the iron metabolism. During this stage, the ferro- and ferric salts show an identical behaviour.

Process b. can be biologically influenced, viz. an iron deficiency in the organism stimulates this process, possibly under the influence of the production of transferrin. Probably, ferro-salts can pass more easily and rapidly through the intestinal wall than ferric salts.

Process c. depends to a marked degree on process b., insofar as the transportation to the haemopoietic organs is concerned. During this phase, also, ferro- and ferric salts prove to behave in an identical manner. The transportation to other iron depots still escapes our observations.

With regard to process d., the available data are still insufficient for us to gather a clear impression of it.

GERAADPLEEGDE LITTERATUUR

- Badenoch, J., J. R. Evans, W. C. D. Richards** (1957), "The stomach in hypochromic anaemia", *Brit. J. Haemat.* 3 : 175-185.
- Baird, I. Mcl., E. K. Blackburn, G. M. Wilson**, (1959), "The pathogenesis of anaemia after partial gastrectomy. I. Development of anaemia in relation to time after operation, blood loss and diet". *Quart. J. Med.* 28 : 21-34.
- Baird, I. Mcl., D. A. Podmore, G. M. Wilson**, (1957), "Changes in iron metabolism following gastrectomy and other surgical operations", *Clin. Sc.* 16 : 463-473.
- Baird, I. Mcl., G. M. Wilson**, (1959), "The pathogenesis of anaemia after partial gastrectomy. II. Iron absorption after partial gastrectomy". *Quart. J. Med.* 28 : 35-41.
- Balfour, W. M., P. F. Hahn, W. F. Bale, W. T. Pommerenke, G. H. Whipple**, (1942), "Radio-active iron absorption in clinical conditions; normal, pregnancy, anemia and hemochromatosis". *J. Exper. Med.* 76 : 15-20.
- Bannerman, R. M., J. R. P. O'Brien, L. J. Witts**, (1962), "Studies in Iron Metabolism, IV. Iron absorption in experimental iron deficiency", *Blood* 20 : 532-544.
- Behrenbaum, M. C., H. J. Child, B. Davis, H. M. Sharpe, E. G. Tomich**, (1960), "Animal and human studies on ferrous fumarate, an oral hematinic", *Blood* 15 : 540-550.
- Beugen, v. L.**, (1957), "De betekenis van de bepaling van het serumijzergehalte en de ijzerbindingscapaciteit van het serum", *Ned. T. v. Geneesk.* II : 2263-2267.
- Beutler, E., V. F. Fairbanks, J. L. Fahey**, (1963), "Clinical disorders of iron metabolism". Grune and Stratton, New York.
- Beutler, E.**, (1964), "Tissue effects of iron deficiency", *Iron Metabolism, Symposium*, Springer-Verlag, Berlin, blz. 256-272.
- Beutler, E., M. J. Robson, E. Buttenwieser**, (1958), "A comparison of the plasma iron, iron-binding capacity, sternal marrow iron and other methods in the clinical evaluation of iron stores". *Ann. Int. Med.* 48 : 60-62.
- Bessis, M. C., J. Breton-Gorius**, (1962), "Iron metabolism in the bone marrow as seen by electron microscopy : a critical review", *Blood*, 19 : 635-663.
- Biggs, J. C., R. M. Bannerman, S. T. Callender**, (1961), "Iron absorption in achlorhydria", *Proc. 8th Congr. Eur. Soc. Haem.*, Basle, 1 : 236.
- Blaud, P.**, (1832), "Sur les maladies chlorotiques, et sur un mode de traitement, spécifique dans ces affections", *Rev. Méd. franc. étrang.* 45 : 341-367.
- Bonnett, J. D., A. B. Hagedorn, C. A. Owen**, (1960), "A quantitative method for measuring the gastrointestinal absorption of iron", *Blood* 15 : 36-44.

- Bothwell, T. H., S. Callender, B. Mallet, L. J. Witts.,** (1956), "The study of erythropoiesis using tracer quantities of radioactive iron". *Brit. J. Haemat.* 2 : 1-16.
- Bothwell, T. H., C. Isaacson,** (1962), "Siderosis in the Bantu", *Brit. Med. J.* 1 : 522-524.
- Bothwell, T. H., C. A. Finch,** (1962), "Iron Metabolism", 1th ed. Little Brown and Company, Boston.
- Bothwell, T. H., G. Pirzio-Biroli, C. A. Finch,** (1958), "Iron absorption, I. Factors influencing absorption". *J. Lab. and Clin. Med.* 51 : 24-36.
- Brise, H., L. Hallberg,** (1962), "A method for comparative studies on iron absorption in man using two radioiron isotopes" *Acta Med. Scandinav.* 171 : (Suppl. 376) 7-57.
- Brown, E. B., Jr** (1963), "The absorption of iron". *Am. J. Clin. Nutr.*, 12 : 205-213.
- Brown, E. B. Jr., R. Dubach, C. V. Moore,** (1958), "Studies in iron transportation and metabolism. XI. Critical analysis of mucosal block by large doses of inorganic iron in human subjects" *J. Lab. and Clin. Med.* 52 : 335-355.
- Brown, E. B. Jr., M. L. Rother,** (1963), "Studies on the mechanism of iron absorption. I. Iron uptake by the normal rat". *J. Lab. and Clin. Med.* 62 : 357-373.
- Brownlee, H. A.,** (1949), "Industrial experimentation", 4th ed. London : His Majesty's Stationary Office, pag. 62-64.
- Brumfitt, W.,** (1959), "Iron therapy in primary iron-deficiency anaemia", *Brit. Med. J.* 2 : 473-475.
- Brummer, P.,** (1950), "The significance of achlorhydria for the etiology of iron-deficiency anemia", *Acta Med. Scandinav.* 137 : 43-47.
- Callender, S.,** (1964), "Physiology of iron. Digestive absorption of iron". Symposium Iron Metabolism. (Gross, F., Editor), Springer-Verlag, Berlin, pag. 89-96.
- Callender, S., B. J. Mallet, M. D. Smith** (1957), "Absorption of haemoglobin iron". *Brit. J. Haemat.* 3 : 186-192.
- Charley, P., M. Rosenstein, E. Shore, P. Saltman,** (1960), "The role of chelation and binding equilibria in iron metabolism". *Arch. Biochem.* 88 : 222-226.
- Cleton, F. J.,** (1962), "Synthetic chelating agents in iron metabolism", Proefschrift, H. E. Stenfert Kroese N.V. Leiden.
- Coleman, D. H., A. R. Stevens Jr., C. A. Finch,** (1955), "The treatment of iron deficiency anemia", *Blood* 10 : 567-581.
- Conrad, M. E. Jr., W. H. Crosby** (1963), "Intestinal mucosal mechanism controlling iron absorption", *Blood* 22 : 406-415.
- Conrad, M. E. Jr., L. R. Weintraub, W. H. Crosby,** (1964), "The role of the intestine in iron kinetics", *J. Clin. Invest.*, 43 : 963-974.
- Cook, J. D., G. Malcolm Brown, L. S. Valberg,** (1964), "The effect of achylia gastrica on iron absorption", *J. Clin. Invest.*, 43 : 1185-1191.
- Cosijns, H.,** (1939), "Etude comparée des courbes de résorption du chlorure ferreux dans différents états pathologiques". *Compt. rend. Soc. biol.* 132 : 472-475.
- Crawley, J.** (1952), "Iron absorption tests in anemia : the use of intravenous iron preparations". *Edinburgh M. J.* 59 : 478-491.

- Crosby, W. H.**, (1963) "The control of iron balance by the intestinal mucosa", *Blood* 22 : 441-449.
- Crosby, W. H., M. E. Conrad, Jr., M. S. Wheby**, (1963), "The rate of iron accumulation in iron storage disease", *Blood* 22 : 429-440.
- Davidson, W. M. B., J. L. Markson** (1955), "The gastric mucosa in iron deficiency anemia", *Lancet* 2 : 639-643.
- Dubach, R., C. V. Moore, V. Minnich** (1946), "Studies in iron transportation and metabolism. V. Utilization of intravenously injected radioactive iron for hemoglobin synthesis and an evaluation of the radioactive iron method for studying iron absorption", *J. Lab. and Clin. Med.* 31 : 1201-1222.
- Duthie, H. L., C. F. Code, C. A. Owen**, (1962), "Absorption of iron from the small bowel of dogs". *Gastroenterology*, 42 : 599-611.
- Editorial Review**, (1963), "The control of iron balance by the intestinal mucosa", *Blood* 22 : 441-449.
- Elmlinger, P. J., R. L. Huff, C. A. Tobias, J. H. Lawrence**, (1953), "Iron turnover abnormalities in patients having anemia; serial blood and in vivo tissue studies with ⁵⁹Fe," *Acta Haemat.* 9 : 73-96.
- Finch, S. C., C. A. Finch**, (1955), "Idiopathic hemochromatosis, an iron-storage disease", *Medicine*, 34 : 381-430.
- Finch, C. A., J. G. Gibson, W. C. Peacock, R. G. Fluharty**, (1949), "Iron metabolism. Utilization of intravenous radioactive iron", *Blood* 4 : 905-927.
- Finch, S. C., J. F. Ross**, (1952), "The significance of plasma iron turnover", *J. Clin. Invest.* 31 : 627.
- Fisher, R. A.**, (1950), "Statistical methods for research workers" 11th ed. Oliver and Boyd, Tweeddale Court, Edinburgh.
- Garrer, A. H.**, (1943), "Over serumijzerbepalingen in de kliniek", *Proefschrift, Scheltema en Holkema, Amsterdam.*
- Gerbrandy, J.**, (1949), "Intraveneuse ijzertherapie", *Ned. T. v. Geneesk.* 93 : 4020-4028.
- Gerbrandy, J.**, (1951), "De regulatie van het bloedplasmavolume", *Proefschrift Scheltema en Holkema, Amsterdam.*
- Giblett, E. R., D. H. Coleman, G. Pirzio-Biroli, O. M. Donohue, A. G. Motulsky, C. A. Finch** (1956), "Erythrokinetics. Quantitative measurements of red cell production and destruction in normal subjects and patients with anemia". *Blood* 11 : 291-309.
- Girdwood, R. H.**, (1952), "Treatment of anemia", *Brit. M. J.* 1 : 599.
- Gitlin, D., A. Cruchoad**, (1962), "On the kinetics of iron absorption in mice". *J. Clin. Invest.* 41 : 344-350.
- Goldberg, A., A. C. Lockhead, J. H. Dagg**, (1963), "Histamine-fast achlorhydria and iron absorption", *Lancet* 1 : 848-850.
- Goodman, L. S., A. Gilman**, (1965), "The pharmacological basis of therapeutics", 3rd ed. The Macmillan Company, New York.
- Haden, R. J.** (1939), "Historical aspects of iron therapy in anemia". *J. Am. Med. Ass.* 111 : 1059-1061.

- Haggberg, B., G. Wallenius, L. Wranne** (1958), "Latent iron deficiency after repeated removal of blood donors". *Scandinav. J. Clin. and Lab. Invest.* 10 : 63-66.
- Hahn, P. F., W. F. Bale, E. O. Laurence, G. H. Whipple**, (1939), "Radioactive iron and its metabolism in anemia. Its absorption transportation and utilization". *J. Exper. Med.* 69 : 739-753.
- Hahn, P. F., W. F. Bale, J. F. Ross, W. M. Balfour, G. H. Whipple** (1943), "Radioactive iron absorption by the gastrointestinal tract; influence of anemia, anoxia and antecedent feeding; distribution in growing dogs". *J. Exper. Med.* 78 : 169-188.
- Hahn, P. F., E. Jones, E. C. Lowe, G. R. Meneely, W. Peacock**, (1945), "The relative absorption and utilization of ferrous and ferric iron in anemia as determined with the radioactive isotope". *Am. J. Physiol.* 143 : 191-197.
- Hahn, P. F., J. F. Ross, W. F. Bale, G. H. Whipple**, (1940), "The utilization of iron and the rapidity of hemoglobin formation in anemia due to blood loss". *J. Exper. Med.* 71 : 731-736.
- Halkett, J. A. E., R. B. Chodos, J. F. Ross**, (1959), "The labelling of human foods with radio-active iron (Fe^{59})". *J. Lab. and Clin. Med.* 53 : 816-823.
- Halkett, J. A. E., J. Peters Jr., J. F. Ross** (1958), "Studies on the deposition and nature of egg yolk iron". *J. Biol. Chem.* 231 : 187-199.
- Hallberg, L., L. Sölvell**, (1960), "Absorption of a single dose of iron in man". *Acta Med. Scandinav.* 168 (Supp. 358) : 19-42.
- Hallberg, L., L. Sölvell**, (1960), "Determination of the absorption rate of iron in man". *Acta Med. Scandinav.* 168 (Supp. 358) : 3-17.
- Hallberg, L., L. Sölvell**, (1960), "Iron absorption during constant intragastric infusion of iron in man". *Acta Med. Scandinav.* 168 (Supp. 358) : 43-64.
- Hamilton, L. D., C. J. Gubler, G. E. Cartwright, M. M. Wintrobe**, (1950), "Diurnal variation in the plasma iron level of man". *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 75 : 65-68.
- Hartfall, G. J., L. J. Witts** (1933), "Gastric secretion in simple achlorhydric and allied anaemias". *Guy's Hospital Reports*, 83 : 3-23.
- Hauge, B. N.**, (1960), "The iron absorption test; clinical investigation and evaluation". *Acta Med. Scandinav.* 168 : 109-116.
- Hawkins, C. F.**, (1955), "Value of serum iron levels in assessing effects of haematinics in the macrocytic anemias", *Brit. M. J.* 1 : 383-387.
- Hayhoe, F. G. J.**, (1960), "Lectures on Haematology", Cambridge University Press.
- Hebbert, F. J.**, (1950), "Some historical aspects of iron therapy" *Glasgow M. J.* 31 : 385-396.
- Hoek, R. van, M. E. Conrad Jr.**, (1961), "Iron absorption. Measurement of ingested iron⁵⁹ by a human whole-body liquid scintillation counter". *J. Clin. Invest.* 40 : 1153-1159.
- Huff, R. L., T. G. Hennessy, R. E. Austin, J. F. Garcia, B. M. Roberts, J. H. Lawrence**, (1950), "Plasma and red cell iron turnover in normal subjects and in patients having various hematopoietic disorders", *J. Clin. Invest.* 29 : 1041-1052.

- Huff, R. L., O. J. Judd**, (1956), "Kinetics of iron metabolism". *Advances in Biological and Medical Physics*, Vol. 4. New York : Academic Press, pp. 223-237.
- Jasinski, B.**, (1950), "Eisenresorption und Infektion. Erkennung des Eisenmangels bei Infektionskrankheiten durch Belastungsversuch. Pathogenese der Infektanämie". *Acta Haemat.* 3 : 17-26.
- Jeffrey, M. R., H. F. Freundlich, E. B. Jackson, D. Watson** (1955), "The absorption and utilization of radioiron in rheumatoid disease" *Clin. Sc.* 14 : 395-406.
- Josephs, H. W.**, (1958), "Absorption of iron as a problem in human physiology. A critical review". *Blood* 13 : 1-54.
- Joske, R. A., E. S. Finckh, I. J. Wood**, (1955), "Gastric biopsy; study of 1000 consecutive successful gastric biopsies". *Quart. J. Med.* 24 : 269-294.
- Katz, J. H., J. H. Jandl**. (1964), "The role of transferrin in the transport of iron into the developing red cell", Symposium "Iron Metabolism" (F. Gross ed.), Springer-Verlag, Berlin, pag. 103-120.
- Kautzsch, E.**, (1961), "On the problem of oral iron function tests" *Med. Welt.* 8 : 374-380.
- Kellog, F., S. R. Mettier**, (1936), "Effect of alkaline therapy for peptic ulcer on utilization of dietary iron in the regeneration of hemoglobin". *Arch. Int. Med.* 58 : 278-284.
- Kerr, D. N. S., S. Davidson**, (1958), "Gastrointestinal intolerance to oral iron preparations", *Lancet* 2 : 489-492.
- Kilpatrick, G. S.**, (1961), "Prevalence of anemia in the general population. A rural and an industrial area compared", *Brit. Med. J.* 5269 : 1736-1738.
- Kooyman, J. C.**, (1947), "De ijzerstofwisseling", Proefschrift, Utrecht. G. W. van den Wiel en Co, Arnhem.
- Larsen, B. A., R. G. S. Bidwell, W. W. Hawkins**, (1960), "The effect of ingestion of disodium ethylenediamine tetra-acetate on the absorption and metabolism of radioactive iron by the rat". *Canad. J. Biochem. and Physiol.* 38 : 51-55.
- Leonard, B. J.**, (1954), "Hypochromic anemia in R.A.F. recruits". *Lancet* 1 : 899-902.
- Manis, J. G., D. Schachter**, (1964), "Pathways of iron metabolism in the intestinal mucosa and the regulation of iron absorption". *J. Clin. Invest.* 43 : 1240.
- Manis, J. G., D. Schachter**, (1962), "Active transport of iron by intestine; features of the two-step mechanism", *Am. J. Physiol.* 203 : 73-80.
- Mann, H. B., D. R. Whitney**, (1947), "On a test of whether one of two random variables is statistically larger than the other". *Ann. of Mathemat. Statistics*, 18 : 50-60.
- Mettier, S. R., G. R. Minot**, (1931), "The effect of iron on blood formation as influenced by changing the acidity of the gastroduodenal contents in certain cases of anemia". *Am. J. Med. Sc.* 181 : 25-36.
- Meulengracht, E.**, (1932), "Simple achylic anemia". *Acta Med. Scandinav.* 78 : 387-426.

- Minot, G. R., C. W. Heath**, (1932), "The response of the reticulocyte to iron". *Am. J. Med. Sc.* 183 : 110-121.
- Mitchell, J., E. R. Halden, F. Jones, S. Bryan, J. A. Stirman, E. E. Muirhead**, (1960), "Lowering of transferrin during iron absorption in iron deficiency" *J. Lab. and Clin. Med.* 56 : 555-569.
- Moore, C. V.**, (1955), "The importance of nutritional factors in the pathogenesis of iron deficiency anemia", *Am. J. Clin. Nutr.* 3 : 3-10.
- Moore, C. V., W. R. Arrowsmith, J. Welch, V. Minnich**, (1939), "Studies in iron transportation and metabolism. IV. Observations on absorption of iron from gastro-intestinal tract". *J. Clin. Invest.* 18 : 553-580.
- Moore, C. V., R. Dubach**, (1959), "Physiology of iron metabolism: Resorption, conservation, elimination and physiological iron losses. "Eisenstoffwechsel". *Beitrage zur Forschung und Klinik*". Stuttgart, Georg Thieme Verlag pp. 112-127.
- Moore, C. V., R. Dubach, V. Minnich, H. K. Roberts**, (1944), "Absorption of ferrous and ferric radioactive iron by human subjects and by dogs". *J. Clin. Invest.* 23 : 755-767.
- Mouratoff, G. J., R. C. Bannerman**, (1961), "Serum iron absorption tests of a sustained-release form of oral iron". *J. New Drugs*, 1 : 157-159.
- Noyes, W. D., T. H. Bothwell, C. A. Finch**, (1960), "The role of the reticulo-endothelial cell in iron metabolism", *Brit. J. Haemat.* 6 : 43-55.
- O'Sullivan, D. J., P. S. Higgins, J. F. Wilkinson** (1955). "Oral iron compounds; therapeutic comparison", *Lancet* 2 : 482-485.
- Peters, T., T. J. Giovanniello, L. Apt, J. F. Ross**, (1956), "A new method for the determination of serum iron-binding capacity I." *J. Lab. and Clin. Med.* 48 : 274-279.
- Peters, T., T. J. Giovanniello, L. Apt, J. F. Ross**, (1956), "A simple improved method for the determination of serum iron II". *J. Lab. and Clin. Med.*, 48 : 280-288.
- Pirzio-Biroli, G., C. A. Finch**, (1960), "Iron absorption. III. The influence of the iron stores on iron absorption in the normal subject", *J. Lab. and Clin. Med.* 55 : 216-220.
- Pirzio-Biroli, G., T. H. Bothwell, C. A. Finch**, (1958), "Iron absorption. II. The absorption of radioiron administered with a standard meal in man", *J. Lab. and Clin. Med.* 51 : 37-48.
- Pollack, S., S. P. Balcerzak, W. H. Crosby**, (1963), "Transferrin and the absorption of iron". *Blood*: 21 : 33-38.
- Pollycove, M.**, (1964), "Iron kinetics", *Symposium, Iron Metabolism*. (F. Gross, ed.), Springer-Verlag, Berlin, pp. 148-184.
- Raadt, de M. F.**, (1942), "De ijzerstofwisseling. Klinische waarnemingen over het serumijzer". *Proefschrift Utrecht, Schotanus en Jens, Utrecht*.
- Ramsay, W. N. M.**, (1957), "The determination of iron in blood plasma or serum". *Clin. chim. Acta.* 2 : 214-220.
- Ramsay, W. N. M.**, (1957), "The determination of the total iron-binding capacity of serum", *Clin. chim. Acta*, 2 : 221-226.
- Rosenbaum, E., J. W. Leonard**, (1964), "Nutritional iron deficiency anemia in an adult male". *Ann. Int. Med.* 60 : 683-688.

- Sanford, R.**, (1963), "A new method for determination of the serum iron". *J. Clin. Path.* 16 : 174-177.
- Saylor, L., C. A. Finch**, (1953), "Determination of iron absorption using two isotopes of iron", *Am. J. Physiol.* 172 : 372-376.
- Schretlen, E.**, (1965), "Moderne inzichten in de ijzerstofwisseling", *Ned. T. v. Geneesk.* 11 : 2033-2040.
- Shahidi, N.T., D. G. Nathan, L. K. Diamond** (1964), "Iron deficiency anemia associated with an error of iron metabolism in two siblings", *J. Clin. Invest.* 43 : 510-521.
- Schulz, J., N. J. Smith**, (1958), "A quantitative study of the absorption of iron salts in infants and children". *Am. J. Dis. Child.* 95 : 120-125.
- Slikke, v.d. W.**, (1957), "Over de betekenis van bepalingen van het bloedvolume in de geriatrische chirurgie", *Proefschrift Utrecht, Stadsdrukkerij, Rotterdam.*
- Smith, M. D., B. Mallett**, (1957), "Iron absorption before and after partial gastrectomy", *Clin. Sc.* 16 : 23-24.
- Smith, M. D., I. M. Pannacciulli**, (1958), "Absorption of inorganic iron from graded doses : its significance in relation to iron absorption tests and the "mucosal block" theory", *Brit. J. Haemat.* 4 : 428-434.
- Sörensen, E. W.**, (1964), "Studies on iron absorption", *Acta Med. Scandinav.* 175 : 763-770.
- Sörensen, E. W.**, (1965), "Studies on iron absorption II. Experiments with iron-deficient and non-deficient rats", *Acta Med. Scandinav.* 178 : 385-392.
- Sörensen, E. W.**, (1965), "Studies on iron absorption III", *Acta Med. Scandinav.* 178 : 663-664.
- Stevens, A. R. Jr., G. Pirzio-Biroli, H. N. Harkins, L. M. Nyhus, C. A. Finch**, (1959), "Iron metabolism in patients after partial gastrectomy", *Ann. Surg.* 149 : 534-538.
- Stewart, W. B., C. L. Yuile, H. A. Claiborne, R. T. Snowman, G. H. Whipple**, (1950), "Radioiron absorption in anemic dogs. Fluctuations in the mucosal block and evidence for a gradient of absorption in the gastrointestinal tract". *J. Exper. Med.* 92 : 375-382.
- Swan, H. T., G. H. Jowett**, (1959), "Treatment of iron deficiency with ferrous fumarate. Assesments by a statistically accurate method", *Brit. M. J.* 2 : 782-787.
- Thedering, F. Jr., R. Beck**, (1953), "Störungen der Eisenverdauung und Eisenresorption als pathogenetische Faktoren der essentiellen hypochromen Anämie". *Klin. Wochenschr.* 31 : 127-132.
- Turnbull, A., F. Cleton, C. A. Finch**, (1962), "Iron absorption" IV. The absorption of hemoglobin iron". *J. Clin. Invest.* 41 : 1897-1907.
- Vanzant, F. R., W. C. Alvarez, G. B. Eusterman, H. L. Dunn, J. Berkson**, (1932), "The normal range of gastric acidity from youth to old age". *Arch. Int. Med.* 49 : 345-359.
- Verloop, M. C., J. E. M. Meeuwissen, E. W. M. Blokhuis**, (1958), "Vergelijking van de "ijzerbelastingcurve" met de ijzerbindingscapaciteit van het serum bij het stellen van de diagnose ijzergebrek", *Ned. T. v. Geneesk.*

II : 1877-1880.

- Vries, de S. I.**, (1963), "Quo vadis sanguis", Openbare les, Scheltema en Holkema N.V.
- Vries, de S. I.**, (1957), "De waarde van de serumijzerbepalingen voor de kliniek", Ned. T. v. Geneesk. II. 2276-2289.
- Walsh, R. J., I. Kaldor, I. Braiding, E. P. George**, (1955), "The availability of iron in meat : Some experiments with radioactive iron". Austral. Ann. Med. 4 : 272-276.
- Wehner, W.**, (1960), "Die orale und intravenöse Eisenbelastungsprobe nach der Billroth II Operation". Zentralbl. Chir. 85 : 137-146.
- Weinfeld, A.**, (1964), "Storage iron in man, Acta Med. Scandinav. 177 (Suppl. 427) : 13-124.
- Weintraub, L. R., M. E. Conrad, W. H. Crosby**, (1964), "The role of hepatic iron stores in the control of iron absorption". J. Clin. Invest. 43 : 40-44.
- Wheby, M. S., W. H. Crosby**, (1963), "The gastro-intestinal tract and iron absorption", Blood 22 : 416-428.
- Wheby, M. S., L. G. Jones**, (1963), "The role of transferrin in iron absorption", J. Clin. Invest. 42 : 1007-1016.
- Wheby, M. S., L. G. Jones**, (1962), Clin. Res. (abstract) 10 : 211.
- Wheby, M. S., L. G. Jones, W. H. Crosby**, (1964), "Studies in iron absorption Intestinal regulatory mechanism". J. Clin. Invest 43 : 1433.
- Whipple, G. H., F. S. Robscheit-Robbins** (1936), "Iron and its utilization in experimental anemia". Am. J. Med. Sc., 191 : 11-24.
- Wilcoxon, F.**, (1945), "Individual comparisons by ranking methods", Biometrics 1 : 80-83.
- Williams, J.**, (1959), "The effect of ascorbic acid on iron absorption in post-gastrectomy anemia and achlorhydria". Clin. Sc. 18 : 521-525.
- Will, J. J., R. W. Vilter**, (1954), "A study of the absorption and utilization of an iron chelate in iron deficient patients". J. Lab. Clin. Med., 44 : 499-505.
- Wintrobe, M. M.**, (1961), "Clinical Hematology, 5th ed. Philadelphia, Lea and Febiger, p. 147.
- Yuile, C. L., J. W. Hayden, J. A. Bush, H. Tesluk, W. B. Stewart** (1950), "Plasma iron and saturation of plasma iron-binding protein in dogs as related to the gastro-intestinal absorption of radioiron", J. Exper. Med. 92 : 367-373.
- Zail, S. S., R. W. Charlton, J. D. Forrance, T. Bothwell**, (1964), "Studies on the formation of ferritin in red cell precursors", J. Clin. Invest. 43 : 670-680.
- Zingg, W., P. T. Green, E. J. Thomas** (1959), "Studies on iron absorption following partial gastrectomy". Gastroenterology, 36 : 806-811.

CURRICULUM VITAE

Op verzoek van de Medische Faculteit.

De schrijver van dit proefschrift werd in 1931 geboren te Doetinchem, verkreeg aldaar in 1949 het diploma *Gymnasium- β* en legde op 25-jarige leeftijd het artsexamen af aan de Rijks Universiteit te Utrecht. Na 1 jaar opleiding op de afdeling Röntgenologie (hoofd: Dr. H. B. Goettsch) in het Elisabeth-ziekenhuis te Tilburg is hij opgeleid tot internist — aanvankelijk gedurende 2 jaren in het Bergweg-ziekenhuis in de afdeling van Dr. S. A. ten Bokkel Huinink, nadien in het Dijkzigt ziekenhuis in de afdeling van Prof. Dr. J. Gerbrandy. Hij verrichtte onder meer onderzoekingen over het beloop van serumtransaminasen bij patienten met icterus en hij deed een klinisch-experimenteel onderzoek aangaande de betekenis van de contact-activatie bij het stollingsproces. In 1962 werd hij als internist in het specialistenregister ingeschreven en was achtereenvolgens hoofdassistent en chef de clinique op de afdeling Inwendige Geneeskunde. Momenteel is hij werkzaam als wetenschappelijk hoofdmedewerker aan de Medische Faculteit te Rotterdam op de afdeling voor Inwendige Geneeskunde (hoofd: Prof. Dr. J. Gerbrandy) van het Dijkzigt ziekenhuis.

NASCHRIFT

Dit klinisch-experimenteel onderzoek werd uitgevoerd bij patienten, die afkomstig waren uit de polikliniek en de afdeling voor Inwendige Geneeskunde in het Dijkzigt ziekenhuis te Rotterdam, met medewerking van beneden genoemde personen.

De uitvoering van de bepalingen vond plaats op de afdeling Chemische Pathologie.

Afdeling Inwendige Geneeskunde:

Hoofd: Prof. Dr. J. Gerbrandy

Afdeling Chemische Pathologie:

Hoofd: Prof. Dr. B. Leijne
Mejuffrouw Dr. H. J. Ybema, biochemica

Analysten: Mejuffrouw A. M. Beun
Mejuffrouw H. Roetering
Mevrouw I. Teekens-Kamsteeg
Mejuffrouw J. H. Veelbehr

Apotheek:

Hoofd: Drs. J. B. Lenstra

Hoofdverpleegsters afdeling Inwendige Geneeskunde:

Zr. C. G. Vervat
Zr. J. Zeelenberg
Zr. L. Prins
Zr. A. Degeling

Verpleegsters afdeling en polikliniek Inwendige Geneeskunde:

Diëtiste: Mejuffrouw E. J. H. W. Beekman

Bibliotheek:

Hoofd: Drs. M. Foort

Fotografie:

Fototechnische dienst der Gemeente ziekenhuizen Rotterdam.

Hoofd: J. W. Wesseling

Voor medewerking van bovengenoemde personen is de schrijver dank verschuldigd.

