

# FOETALE NIERFUNCTIE

EEN ECHOSCOPISCH EN BIOCHEMISCH ONDERZOEK BIJ DE MENS

FOETAL RENAL FUNCTION

A COMBINED ULTRASONIC AND BIOCHEMICAL STUDY IN MAN

WITH A SUMMARY IN ENGLISH

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT TE ROTTERDAM

OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS PROF. DR. B. LEYNSE

EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.

DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATS VINDEN OP

WOENSDAG 17 NOVEMBER 1976 DES NAMIDDAGS TE 3.00 UUR PRECIES

DOOR

**LEENDERT CORNELIS VAN OTTERLO**

GEBOREN TE OOSTEREND (FR.)

1976

BRONDER-OFFSET B.V. – ROTTERDAM

PROMOTOR : DR. H.C.S. WALLENBURG  
CO-REFERENTEN: PROF. DR. A.C. DROGENDIJK JR.  
DR. M.A.D.H. SCHALEKAMP

## VOORWOORD.

Dit proefschrift werd bewerkt op de afdeling voor Verloskunde en Gynaecologie (Hoofd: Professor Dr. A.C. Drogendijk Jr.) van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam onder leiding van Dr. H.C.S. Wallenburg, lector, en Dr. J.W. Wladimiroff.

Bij het afsluiten van het onderzoek wil ik graag de namen van een aantal mensen noemen:

Ik denk met eerbied aan Dr. Kramer, die dit jaar is overleden. Hij was een wijze raaiel bij de bestudering van de morfologische ontwikkeling van de nier,

Jurij Wladimiroff, van wie het idee van het onderzoek afkomstig is en mijns leiding en begeleiding bijzonder stimulerend hebben gewerkt,

Hend Wallenburg, die als jaargenoot en promotor zich met enorme energie heeft ingezet om het onderzoek te doen afsluiten,

Professor Drogendijk, die mij destijds in opleiding heeft genomen, mij de gelegenheid gaf om het proefschrift te bewerken en die als co-referent het proefschrift heeft beoordeeld,

Dr. Schelkamp, co-referent, van het mede beoordeelen van het proefschrift,

Edith Geerling - kluft met haar collega's, die onder verantwoordelijkheid van Bernard van Kruel alle bloed-, urine- en vruchtwater-minsters hebben verzocht,

Dr. van Stiek, die behulpzaam was bij de statistische bewerking,

De mensen van de Grafische Studio van de medische faculteit, die van de meeste figuren zorgden,

Hannah Berno-Guidotti, van de minnerende wijze waarop ze  
accuraat het manuscript heeft getypt,

Paul Koning, die de omslag ontwierp.

het Collegae van hun belangstelling en de steun bij het verkrijgen  
van de extra tijd die deze Studie nam,

de Verpleegkundigen en het overige personeel van de kliniek en de  
polikliniek van hun hulp bij het onderzoek van de patienten,

het onderzoek kon slechts worden uitgevoerd dank zij de belangen-  
loze medewerking van vele zwangeren.

Tenslotte wil ik aan het eind van mijn academische Studie allen  
bedanken die een belangrijk aandeel hebben gehad in mijn vorming:  
mijn vader en moeder, mijn leermeesters aan de Vrije Universiteit  
en te Rotterdam en niet in het minst mijn patienten.

## INHOUDSOPGAVE

### Hoofdstuk 1

INLEIDING EN VRAAGSTELLING	9
----------------------------	---

### Hoofdstuk 2

METHODIEK VAN HET ONDERZOEK	11
2.1. Het meten van de foetale urineproductie.	11
2.2. Het meten van de glomerulaire filtratiesnelheid en de tubulaire terugresorptie van water.	16
2.3. De bepaling van het vruchtwatervolume.	20

### Hoofdstuk 3

CRITERIA VOOR DE PATIENTENSELECTIE	24
3.1. De ongestoorde zwangerschap.	24
3.2. De gestoorde zwangerschap.	25

### Hoofdstuk 4

FOETALE NIERFUNCTIE IN DE ONGESTOORDE ZWANGERSCHAP	27
4.1. Foetale urineproductie.	27
4.2. Glomerulaire filtratiesnelheid en tubulaire terugresorptie van water in de à terme foetus.	29
4.3. Bespreking.	32
4.3.1. Nierfunctie van de zich ontwikkelende foetus.	33
4.3.2. Nierfunctie van de à terme foetus.	40

### Hoofdstuk 5

FOETALE NIERFUNCTIE IN DE PATHOLOGISCHE ZWANGERSCHAP.	49
5.1. Foetale groeivertraging.	49
5.1.1. Bespreking.	51
5.2. Toxicose	55
5.2.1. Bespreking.	57
5.3. Stoornis in de glucosetolerantie.	57
5.3.1. Bespreking.	59

## Hoofdstuk 6

DE RELATIE TUSSEN DE FOETALE URINEPRODUCTIE EN HET VRUCHTWATERVOLUME.	60
6.1. De relatie tussen de F.U.P. en het A.F.V. in de ongestoorde zwangerschap.	60
6.1.1. Bespreking.	60
6.2. De relatie tussen de F.U.P. en het A.F.V. in de pathologische zwangerschap.	67
6.2.1. Foetale groeivertraging.	67
6.2.1.1. Bespreking.	67
6.2.2. Toxicose.	72
6.2.2.1. Bespreking.	72
6.2.3. Stoornis in de glucosetolerantie.	73
6.2.3.1. Bespreking.	75
6.2.4. Polyhydramnion.	75
6.2.4.1. Bespreking.	75
 SAMENVATTING	 79
SUMMARY	84
LITERATUURLIJST.	89

## HOOFDSTUK 1.

### INLEIDING EN VRAAGSTELLING.

Door sommige onderzoekers wordt Hippokrates genoemd als de eerste die heeft verondersteld dat de menselijke foetus in utero urine loost (Abramovich, 1973; Reynolds, 1972). De Snoo (1936) meende dat de foetale urineproductie bijzonder klein was. Bij een abortusprodukt van 10 weken troffen McCance en Widdowson (1953) al urine in de foetale blaas aan. Keene en Hewer (1924) toonden bij een vrucht van 12 weken met behulp van een kleuringsmethode pH verschil aan tussen de tubulus contortus proximus en distalis. Zij schreven dit toe aan het reeds functioneren van de tubulus. Cameron en Chambers (1938) konden in nierweefselkweken uitscheiding van fenolrood naar het tubuluslumen aantonen bij een foetus van 3½ maand. Deze onderzoeken wijzen dus op een al vroeg functioneren van de foetale nieren.

Verder onderzoek naar de functie van de foetale nier was bij de mens tot enkele jaren geleden beperkt tot bepaling van de concentratie van electrolyten en van stofwisselingsproducten zoals creatinine, ureum en urinezuur in direct post partum opgevangen urine van pasgeborenen -die van foetale oorsprong is- en in navelstrengbloed. Ook werd op indirecte wijze via belastingsproeven met creatinine in vivo en in vitro de glomerulaire filtratiesnelheid van de foetus berekend (van Geuns, 1973).

Een geheel nieuwe methode om door middel van ultrageluid de foetale urineproductie bij de mens te meten werd in 1973 beschreven door Campbell e.a. en in ons land nader uitgewerkt door Wladimiroff en Campbell (1974) en Wladimiroff (1975). Deze methode biedt de mogelijkheid om de urineproductie van de foetus in verschillende perioden van de zwangerschap te bepalen, waardoor een beter inzicht kan worden verkregen in de functionele ontwikkeling

van de foetale nier, niet alleen van de zich normaal ontwikkelende foetus, maar ook van de foetus bij vrouwen met een pathologisch verlopende zwangerschap.

In dit proefschrift wordt verslag gedaan van de resultaten van een onderzoek naar de foetale nierfunctie bij de mens, waarbij onder meer gebruik werd gemaakt van echoscopische meting van de foetale urineproductie. Het onderzoek was gericht op de beantwoording van de volgende vragen:

1. Bestaat er een verband tussen de foetale urineproductie en de morfologische en functionele ontwikkeling van de foetale nier in de normale zwangerschap?
2. Hoe is de foetale glomerulaire filtratiesnelheid en de tubulaire terugresorptie van water in de normale zwangerschap?
3. Hoe verhouden zich de foetale urineproductie, de foetale glomerulaire filtratiesnelheid en de tubulaire terugresorptie van water in de gestoorde zwangerschap tot die in de normale zwangerschap en kan hieraan diagnostische betekenis worden ontleend?
4. Welke rol speelt de foetale urineproductie bij de regulatie van het vruchtwatervolume, zowel in de normale als in de gestoorde zwangerschap?



## HOOFDSTUK 2.

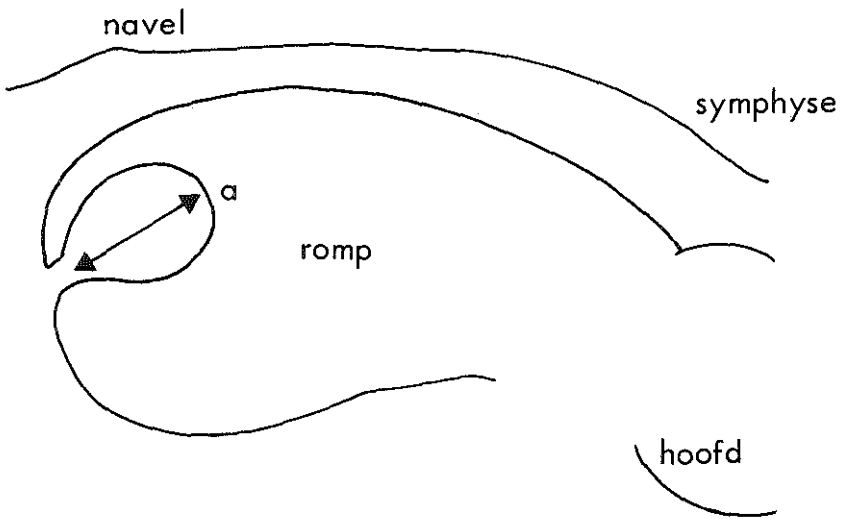
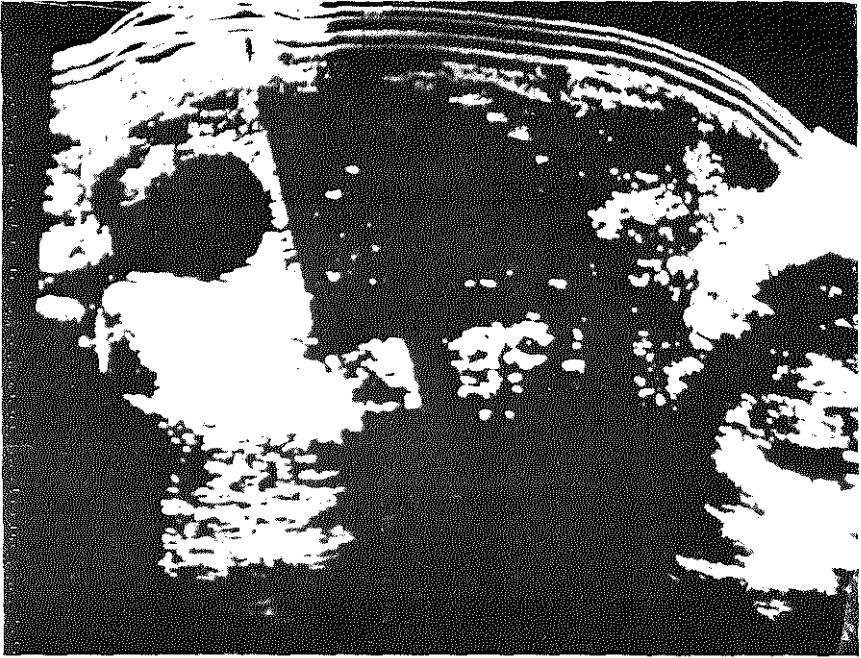
### METHODIEK VAN HET ONDERZOEK.

#### 2.1. Het meten van de foetale urineproduktie.

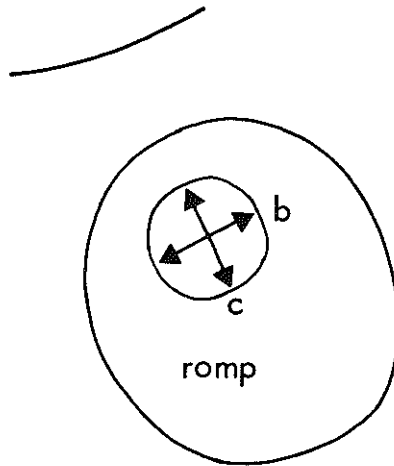
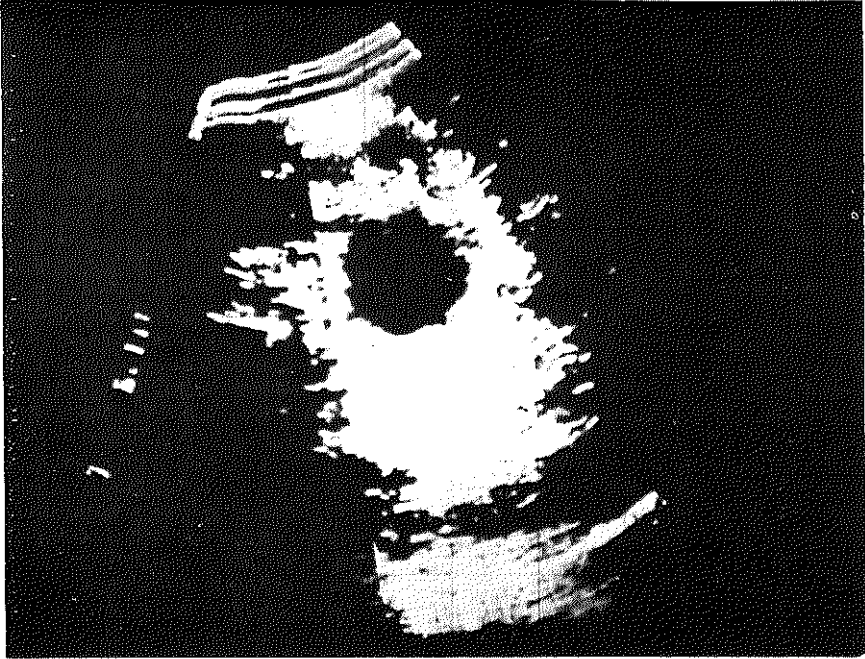
De door ons toegepaste methode om echoscopisch de foetale urineproduktie (F.U.P.) te meten is door Campbell e.a. (1973) voor het eerst beschreven. Voor het echoscopisch onderzoek werd gebruik gemaakt van de Disonograph N.E. 4102 (Nuclear Enterprises Ltd., Edinburgh). Met de B-scan hiervan kunnen inwendige structuren in ware grootte worden afgebeeld, wat de meting vereenvoudigt. Er werd gemeten met een geluidssnelheid van 1540 m/sec, met olie (oleum arachidis) als intermedium.

Allereerst werd met de B-scan de lengte-as van de foetus bepaald. In vlakken evenwijdig aan deze as werd de grootste doorsnede van de foetale blaas opgezocht (figuur 1) en op ware grootte op het scherm vastgelegd. De diameter a (lengte van blaasfundus tot blaashals) werd vervolgens gemeten. Het scanvlak werd daarna 90<sup>o</sup> gedraaid en in vlakken loodrecht op de lengte-as van de foetus werd de grootste dwarse doorsnede van de foetale blaas opgezocht. Hiervan werden diameter b (maximale dwarse diameter) en diameter c (grootste voor-achterwaartse diameter) gemeten (figuur 2). De wervelkolom diende hierbij als referentiepunt. De echoscopische doorsneden laten zien dat de blaas een ovoidale vorm heeft; de inhoud kan dan worden berekend volgens:

$$\frac{4}{3} \times \Pi \times \frac{\text{diameter a}}{2} \times \frac{\text{diameter b}}{2} \times \frac{\text{diameter c}}{2}$$



Figuur 1: Lengtedoorsnede door de foetus waarop de grootste lengtedoorsnede van de foetale blaas zichtbaar is.



Figuur 2: Dwarse doorsnede door de foetus waarop de grootste dwarse en voor-achterwaartse doorsnede van de foetale blaas zichtbaar is.

Tijdens een vullingsfase werd de blaasinhoud tweemaal gemeten met een tijdsinterval van 15-30 minuten. Het verschil in blaasinhoud komt overeen met de hoeveelheid urine die in dit tijdsinterval is geproduceerd. Omdat de vulling van de individuele blaas met een constante snelheid plaatsvindt (Campbell e.a., 1973) is het mogelijk om de F.U.P. in ml per uur te berekenen.

De totale duur van het onderzoek varieerde tussen 30 en 60 minuten en was voor de zwangere weinig belastend.

Betrouwbaarheid. De betrouwbaarheid hangt af van een aantal factoren:

- 1 tussen twee mictiefasen dient geen urine uit de blaas te worden verloren.
- 2 betrouwbaarheid van de echoscopische meting.
- 3 de twee metingen moeten altijd in dezelfde vullingsfase worden verricht.

Ad 1: de M. detrusor vesicae ontstaat in het 20 - 43 mm stadium en de M. sphincter internus ontwikkelt zich tussen het 50 - 140 mm stadium (+ 4 maanden) (Dröes, 1972). Vanaf de 4e maand is blaasinnervatie (sympatische vezels) aangetoond ((Hoyes e.a., 1973). De pasgeborene urineert intermitterend; er treedt geen continu druppelsgewijs urineverlies op, er is sprake van een reflexblaas. Het lijkt juist om te veronderstellen dat de foetale blaas op dezelfde manier werkt en dat lekkage niet voorkomt.

Ad 2: de betrouwbaarheid van de echoscopische meting is afhankelijk van de overeenkomst van de vorm van de foetale blaas met die van een regelmatig ovoid; deze overeenkomst moet gelden voor uiteenlopende vullingstoestanden. Deze betrouw-

Tabel 1: Resultaten van echoscopische volumemetingen aan een  
"in vivo" blaas.

werkelijk blaasvo- lume (ml)	diameter <sup>+</sup>			berekend volume (ml)	gemiddelde (ml)	afwijking	
	a	b	c			absoluut (ml)	relatief (%)
3	2.8	1.8	1.3	3.5	3.6	+ 0.6	20 %
	2.8	1.8	1.3	3.5			
	2.9	1.8	1.4	3.7			
6	3.2	2.1	1.9	6.9	6.6	+ 0.6	10 %
	3.1	2.0	1.9	6.3			
	3.1	2.1	1.9	6.5			
12	3.7	2.5	2.4	12.2	11.9	-0.1	1 %
	3.7	2.6	2.4	12.0			
	3.5	2.6	2.4	11.5			
18	4.0	3.0	2.7	17.0	17.2	- 0.8	4 %
	3.9	3.0	2.7	16.7			
	4.0	3.0	2.8	17.8			
26	4.6	3.1	3.0	24.5	25.6	-0.4	1.5 %
	4.8	3.3	3.1	25.6			
	4.7	3.5	3.1	26.7			
34	5.2	3.8	3.4	35.0	35.6	+ 1.6	4.5 %
	5.5	3.8	3.4	36.8			
	5.3	3.7	3.4	35.0			

<sup>+</sup> a, b en c zijn resp. de lengte-, dwarse en voor- achterwaartse diameter.

baarheid werd getest bij een tijdens de uitdrijvingsfase overleden kind van het vrouwelijk geslacht waarbij in de blaas een kleine ballon-catheter (Folatex) werd ingebracht, waarna de ballon met 2 ml water werd gevuld. De blaas werd via de catheter gevuld met een voor de echoscopist onbekende hoeveelheid water en het volume van de ballon met inhoud werd daarbij opgeteld. Driemaal werd een serie blaasvullingen echoscopisch in een waterbad gemeten; de resultaten staan vermeld in tabel 1.

De gemiddelde afwijking bedroeg 0.7 ml. De gemiddelde relatieve afwijking was 7 %. Zoals te verwachten, was bij de kleine inhouden (4 en 6 ml) de relatieve afwijking het grootst, resp. 20 en 10 %. Onze bevindingen komen overeen met die van Campbell e.a. (1973), die bij een uitgeprepareerde urineblaas van een doodgeboren neonatus dergelijke metingen verrichtten en over een traject van 4 tot 39 ml blaasinhoud een afwijking vonden die varieerde van - 1.5 tot + 0.4 ml en een gemiddelde relatieve afwijking van 5.3 %. Ook hier was bij de kleinste inhoud (4 en 6 ml) de relatieve afwijking het grootst, resp. 17.5 en 6.5 %.

Ad 3: om er zeker van te zijn dat de metingen in dezelfde vullingsfase werden verricht werd tussen de twee metingen enkele malen gekeken of de blaas zich inmiddels niet had geledigd.

## 2.2. Het meten van de glomerulaire filtratiesnelheid en de tubulaire terugresorptie van water.

Voor het berekenen van de glomerulaire filtratiesnelheid (G.F.R.) werd gebruik gemaakt van de endogene creatinineklaring. Voor de berekening van de

creatinineklaring moeten bekend zijn:

a de concentratie van creatinine in het foetale plasma,

b de concentratie van creatinine in de foetale urine,

c de urineproductie per tijdseenheid.

Ad a: als foetaal bloed werd beschouwd het bloed dat direct na het afnavelen van het kind uit de navelstreng werd verkregen. Aangezien de concentratie van creatinine in de navelstrengarterie zou kunnen verschillen van die in de navelvene werd bij 29 neonaten het creatinine zowel in de arteria- als in de vena umbilicalis bepaald (tabel 2).

In de arteria umbilicalis was de gemiddelde concentratie van creatinine  $68.89 \pm 16.32$   $\mu\text{mol/l}$ ; in de vena umbilicalis  $68.24 \pm 12.19$   $\mu\text{mol/l}$ . Met behulp van de Student T-test werd geen verschil gevonden tussen de gepaarde waarnemingen. In ons onderzoek is dan ook steeds gebruik gemaakt van gemengd arterieel-veneus navelstrengbloed dat in heparine werd opgevangen. Het creatininegehalte in het plasma werd bepaald in de Auto-analyzer met de door Jaffé beschreven methode met pikrinezuurloog. Onteiwitting vond plaats met behulp van dialyse.

Ad b: als foetale urine werd beschouwd de urine die binnen 5 minuten na de geboorte door de neonatus werd geloosd. Daarvan mag worden aangenomen dat deze tijdens het foetale leven is gevormd. Het creatininegehalte in deze urine werd op dezelfde wijze als in het plasma bepaald, echter zonder onteiwitten.

Tabel 2: Waarden voor het creatininegehalte ( $\mu\text{mol/l}$ ) in het plasma van de arteria en vena umbilicalis bij 29 neonaten.

arteria umbilicalis	vena umbilicalis	arteria umbilicalis	vena umbilicalis
60	55	60	55
71	54	40	45
97	87	62	60
62	62	64	60
91	89	77	74
60	63	79	77
76	82	87	84
71	70	97	88
36	54	70	60
75	60	67	71
60	70	72	75
60	60	74	75
40	60	97	90
55	70	53	59
85	70		

Ad c: De F.U.P. werd binnen 24 uur voor de partus gemeten. Voor berekening van de G.F.R. (ml/min) werd de F.U.P. (ml/uur) omgerekend naar ml/min. De tubulaire terugresorptie van water (T.T.W.) in ml per minuut is het verschil tussen het glomerulusfiltraat en de urineproduktie. De relatieve terugresorptie is de terugresorptie in procenten van de G.F.R.; deze wordt berekend uit:

$$\frac{\text{G.F.R.} - \text{urinevolume}}{\text{G.F.R.}} \times 100 \%$$



Betrouwbaarheid. Voor het berekenen van de G.F.R. van de foetus kan goed gebruik worden gemaakt van de endogene creatinineklaring. Bij de foetus bestaat in tegenstelling tot bij de neonatus geen directe relatie tussen de creatinineklaring en de hoogte van de creatininespiegel in het bloed. Er is immers sprake van een "steady-state" situatie, waarbij er een evenwicht bestaat via de placenta met de veel grotere moederlijke circulatie. Bij een slechte foetale nierfunctie en zelfs bij renale agenesie kan de foetus zijn creatinine volledig elimineren via de moeder.

Omdat de creatinine-uitscheiding nauwelijks door de tubuli wordt beïnvloed, komen bij het kind en de volwassene de waarden voor de G.F.R. en de creatinineklaring goed overeen (Wijdeveld, 1969; Ranjit Singh en Kincaid-Smith, 1972). Dierexperimenteel onderzoek bij het foetale lam toonde aan dat er geen verschil bestond tussen de klaring van creatinine en die van inuline (Smith e.a., 1966; Gresham e.a., 1972). Het is zeer waarschijnlijk dat dit eveneens voor de menselijke foetus geldt omdat de embryologische ontwikkeling van de nier bij de mens nagenoeg gelijk is aan die bij het schaap (Davies en Davies, 1950). Of de creatinineconcentratie in het foetale plasma verandert tijdens de baring is onbekend. Wel weten we dat er een nauwe relatie bestaat tussen het creatininegehalte in navelstrengbloed en moederlijk bloed en dat de creatinineconcentratie in het moederlijk bloed tijdens de baring niet verandert (Van Geuns, 1973). Wij hebben gepoogd om tijdens de baring in foetaal bloed, verkregen uit de foetale schedel, het creatininegehalte te bepalen. Voor een microbepaling van creatinine is echter meer bloed nodig dan op eenvoudige wijze uit de foetale schedel

kan worden verkregen, zodat dit onderzoek niet is voortgezet.

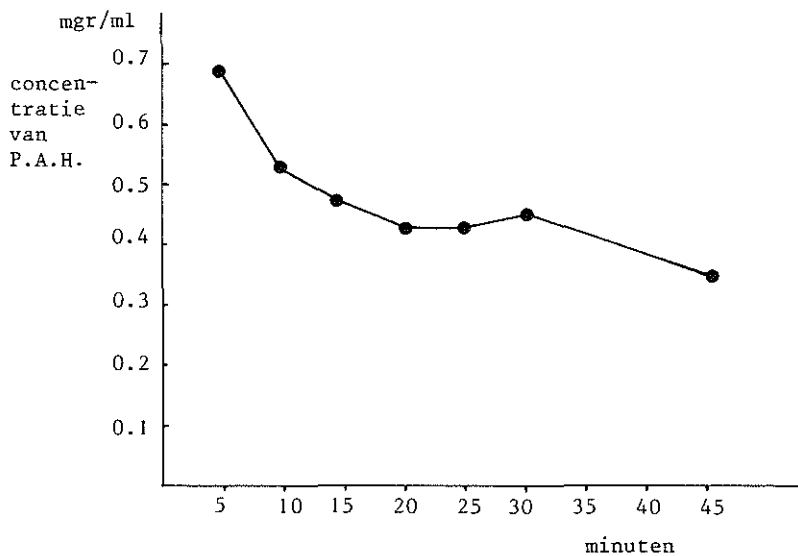
Bij de foetus blijft de F.U.P. over een periode van 24 uur constant; dit geldt ook voor de eerste fase van de ontsluitingsperiode (Wladimiroff en Campbell, 1974). Er is aangenomen dat de F.U.P. ook tijdens het verdere verloop van de baring constant blijft. Een argument hiervoor kan ook worden ontleend aan het feit dat in 2 gevallen op de 2e dag post partum de G.F.R. van de neonatus kon worden berekend door middel van een 24-uurs creatinineklaring. De waarden hiervan kwamen zeer goed overeen met de antepartum gevonden waarden (resp. 3.7 en 3.7; 2.1 en 1.7 ml/min).

### 2.3. De bepaling van het vruchtwatervolume.

Het vruchtwatervolume (hiervoor zal in het vervolg de afkorting A.F.V. -amniotic fluid volume- worden gebruikt) werd bepaald volgens de methode van Charles en Jacoby (1966). Hierbij wordt een bekende hoeveelheid para-amino-hippuurzuur (P.A.H.) via amniocentese in de vruchtzak gebracht. Na menging kan de concentratie van het P.A.H. in het vruchtwater worden bepaald met behulp van een diazoreactie, die spectrofotometrisch wordt gemeten. Via de verdunningsfactor kan dan het A.F.V. worden berekend. Voorafgaande aan de amniocentese werd in alle gevallen de placenta echoscopisch gelocaliseerd om aanprikken te vermijden. Via de amniocentesenaald werd een catheter ingebracht, waarna de naald werd teruggetrokken. Via de catheter werd 2 ml vruchtwater afgenomen om te dienen als blanco. Vervolgens werd 400 mgr P.A.H. in 2 ml 0.9 % NaCl in de vruchtzak ingebracht, waarna het systeem enkele malen werd doorgespoeld. Bij klinische verschijnselen van een

groot polyhydramnion is een aantal malen een dubbele hoeveelheid P.A.H. gebruikt. Een goede menging werd bevorderd door de zwangere een aantal malen op de linker en rechter zijde te laten draaien.

Vanaf het inbrengen van het P.A.H. werd tot de 30e minuut elke 5 minuten een monster van 2 ml vruchtwater opgezogen en vervolgens een laatste monster bij 45 minuten. Inclusief de blanco werden dus in totaal 8 monsters voor de volumebepaling afgenomen. De catheter werd vervolgens verwijderd. Na bepaling verkrijgt men een concentratiecurve over 45 minuten. Aan deze curve kunnen drie gedeelten worden onderscheiden (figuur 3).



Figuur 3: Voorbeeld van het concentratieverloop van P.A.H. in het vruchtwater.

- 1 De eerste 10-15 minuten daalt de concentratie van het P.A.H. ten gevolge van de verspreiding van het P.A.H. door het vruchtwater.

2 Vervolgens is er een gedeelte, waarin vrijwel constante concentraties worden gevonden. Deze periode duurt meestal tot na 30 minuten.

3 Tenslotte daalt de concentratie opnieuw omdat P.A.H. uit het vruchtwater verdwijnt.

Alle vruchtwatervolumina werden berekend uit het tweede gedeelte van de curve, waarbij de uitkomsten van de praktisch constant blijvende waarden werden gemiddeld. De zelden voorkomende curves die geen stabiele 2e fase vertoonden, werden van verdere bewerking uitgesloten.

Betrouwbaarheid. Wanneer men een stof wil gebruiken voor de bepaling van het vruchtwatervolume dient deze stof zich gelijkmatig in het vruchtwatercompartiment te verspreiden en langzaam daaruit te verdwijnen.

Helfferrich (1974) voert in zijn proefschrift bezwaren aan tegen de betrouwbaarheid van de bepaling van het vruchtwatervolume d.m.v. een verdunningsmethode. Hij concludeert uit experimenteel onderzoek bij het schaap dat transport uit de vruchtzak naar de moeder snel plaatsvindt, hoewel slechts in geringe hoeveelheid, en dat er een onregelmatige menging in het vruchtwater kan optreden, waardoor de concentraties op verschillende plaatsen sterk wisselen.

Volgens Charles en Jacoby (1966) is bij de mens de hoeveelheid P.A.H. die per tijdseenheid uit de vruchtzak verdwijnt zo gering, dat dit de berekening van het vruchtwatervolume nauwelijks beïnvloedt. Het in praktisch al onze curves vlakke verloop van de tweede fase suggereert een goede menging. Deze indruk wordt nog versterkt door de bevinding dat wij eenmaal een tweede punctie hebben verricht, op enige afstand van de eerste punctieplaats, 15 minuten na

het inbrengen van P.A.H. Wij vonden toen gelijke concentraties in beide monsters. Bij twee patiënten hebben wij tijdens de volumebepaling de vliezen gebroken en in het voorwater de P.A.H.-concentratie bepaald. In deze twee gevallen was de concentratie in het voorwater gelijk aan die in het via de catheter verkregen vruchtwater. De veronderstelling dat bij de mens in tegenstelling tot het schaap wel een goede menging zou kunnen optreden wordt verder gesteund door de waarneming dat bij zwangerschappen tot 20 weken een goede overeenkomst werd gevonden tussen volumina bepaald met cardiogreen, 125-J-RISA en directe volumetrie (Haswell en Morris, 1973).

## HOOFDSTUK 3.

### CRITERIA VOOR DE PATIENTENSELECTIE.

#### 3.1. De ongestoorde zwangerschap.

Onderzoek in de ongestoorde zwangerschap werd verricht bij zwangeren die op de verloskundige polikliniek van het AZR-Dijkzigt werden gecontroleerd. Om te worden opgenomen in dit onderzoek moesten de zwangeren aan de volgende criteria voldoen:

- 1 Kaukasisch ras
- 2 Leeftijd tussen 20 en 30 jaar
- 3 Een zekere zwangerschapsduur op grond van:
  - a een zekere datum van de laatste menstruatie
  - b een regelmatige cyclus
  - c het gebruik van orale anticonceptiva gestaakt tenminste drie maanden voor de laatste menstruatie
  - d bevestiging van deze zwangerschapsduur door een adequate groei, zowel klinisch als ook op grond van een echoscopische meting van de distantia biparietalis (D.B.P.) vroeg in de zwangerschap. De zwangerschapsduur is steeds als klassewaarde vermeld; tot bv. de 36e week werd gerekend de periode van de 35 4/7e tot en met de 36 3/7e week.
- 4 Een fysiologisch verlopende zwangerschap, waarin met name geen sprake was van een positieve of negatieve dyscongruentie, toxicose (zie 3.2. b) of een stoornis in de glucosetolerantie (zie 3.2 c).
- 5 De geboorte van een levend en normaal kind met een geboortegewicht > 10e percentiel. Als in het vervolg wordt gesproken over percentielen, worden uitsluitend de percentielen bedoeld van de gewichtscurven van Kloosterman (1970).

### 3.2. De gestoorde zwangerschap.

Het onderzoek in de gestoorde zwangerschap werd praktisch altijd uitgevoerd bij zwangeren die opgenomen waren op de afdeling voor zwangerschapspathologie. De volgende criteria werden gehanteerd:

#### A foetale groeivertraging.

Hoewel deze diagnose bij een zekere zwangerschapsduur veelal op klinische gronden en gesteund door echoscopische meting van de D.B.P. werd vermoed, werd de uiteindelijke diagnose post partum gesteld op een geboortegewicht < 10e percentiel.

#### B toxicose.

Tot de groep van toxicose werden alle zwangeren gerekend met een in zittende houding gemeten diastolische bloeddruk van 90 mm Hg of hoger, tenminste tweemaal gemeten met een tijdsinterval van 24 uur, of met een tweemaal gemeten stijging van de diastolische bloeddruk van meer dan 15 mm Hg, gerekend vanaf de laagste diastolische bloeddruk in het eerste zwangerschapstrimester. Als diastolische bloeddruk werd aangehouden het punt waarop de vaattonen duidelijk zachter werden. In een aantal gevallen was tevens sprake van oedeemvorming en proteïnurie.

#### C stoornis in de glucosetolerantie.

Voor de beoordeling van de orale glucosetolerantie na belasting met 50 gram glucose werden de criteria aangehouden die door van Riet e.a. (1974) zijn opgesteld. Een G.T.T. werd afwijkend genoemd op grond van de aanwezigheid van één of meer van de volgende criteria:

- 1 nuchtere bloedsuikerwaarde hoger dan 5.6 mmol/l
- 2 de maximale bloedsuikerwaarde hoger dan 8.9 mmol/l
- 3 het maximum later optredend dan na 60 minuten

4 na het maximum geen daling tot onder 6.7 mmol/l na 2 uur, of tot onder 5.6 mmol/l na 3 uur.

Twee groepen zwangeren met een gestoorde G.T.T. werden onderscheiden:

- a een gestoorde G.T.T., uitsluitend tijdens de zwangerschap. In de zwangerschap was de G.T.T. op tenminste 1 punt gestoord; na de zwangerschap werd een normale G.T.T. gevonden.
- b een gestoorde G.T.T. in en buiten de zwangerschap. Bij deze patiënten werd zowel in als ook voor en/of na de zwangerschap een op tenminste 1 punt gestoorde G.T.T. gevonden.

In principe werden bij beide groepen patiënten op geleide van dag- en nacht-glucosewaarden een behandeling ingesteld met dieet of dieet en insuline, zodat een normoglycaemische toestand werd bereikt. Normoglycaemie werd gedefinieerd als het niet voorkomen van bloedsuikerwaarden hoger dan 7.3 mmol/l in de dag- en nachtcurve. Enkele patiënten waren tijdens het onderzoek nog onbehandeld.

D polyhydramnion.

Voor de diagnose polyhydramnion werd bij elke zwangerschapsduur arbitrair uitgegaan van een via de P.A.H.-methode gemeten vruchtwatervolume van meer dan 1500 ml in een enkelvoudige vruchtzak.



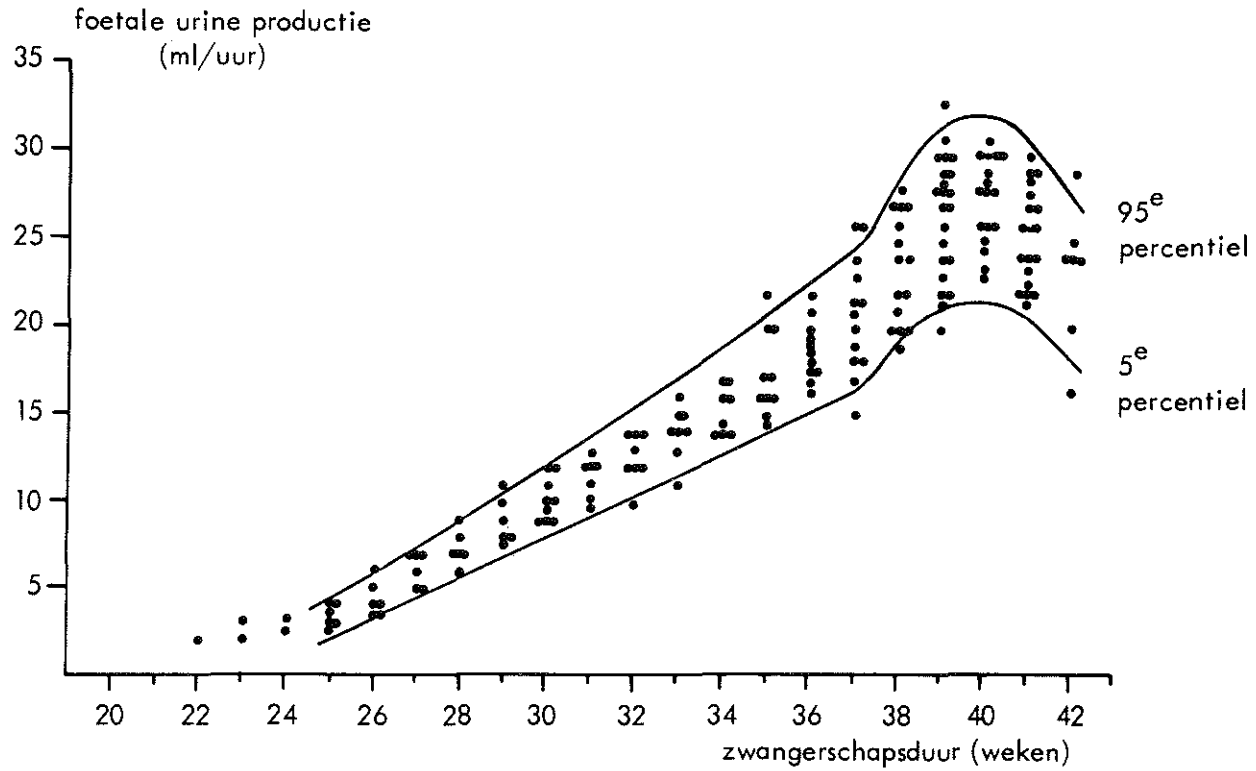
## HOOFDSTUK 4.

### FOETALE NIERFUNCTIE IN DE ONGESTOORDE ZWANGERSCHAP.

#### 4.1. Foetale urineproductie.

In 189 ongestoorde zwangerschappen werd de foetale urineproductie (F.U.P.) eenmaal gemeten. De zwangerschapsduur varieerde van 22 - 42 weken. In figuur 4 zijn de voor de F.U.P. berekende waarden per zwangerschapsweek weergegeven. De relatie tussen F.U.P. en zwangerschapsduur werd voor de 184 waarden verkregen na de 25e week nader geanalyseerd. De 5 metingen in de 22e tot en met de 24e week zijn te gering in aantal om daaruit betrouwbare conclusies te kunnen trekken.

Analyse. De relatie tussen de F.U.P. en de zwangerschapsduur is in eerste instantie benaderd door aanpassing aan de gegevens van een gewogen kromlijnige regressievergelijking van de vorm:  $\hat{x} = A + Bt + Ct^2$ , waarin  $\hat{x}$  het geschatte gemiddelde van de F.U.P. (ml/uur) is bij een zwangerschapsduur  $t$  (wk). Bij een waarde van  $A = 15.20$ ,  $B = 1.509$  en  $C = 0.0123$  werd voor de 25e tot en met de 37e week een goede aanpassing aan de gegevens verkregen, geschreven als  $\hat{x} = 15.20 + 1.509(t-33.5) + 0.0123(t-33.5)^2$ , waarin 33.5 de gemiddelde zwangerschapsduur is. De afwijking ( $\hat{x} - \bar{x}$ ) is in deze weken kleiner dan ongeveer 1/4 tot 1/3 maal de halve intervalbreedte. Vanaf de 38e week is de afwijking te groot en de aanpassing dus onvoldoende. Over de 37e tot en met de 42e week werd daarom de regressievergelijking zo aangepast, dat de afwijking ( $\hat{x} - \bar{x}$ ) weer aanvaardbaar werd. Voor deze periode van 6 weken luidt de kromlijnige regressievergelijking:



Figuur 4: De relatie tussen F.U.P. en zwangerschapsduur in de ongestoorde zwangerschap (N = 189).

$\hat{x} = 26.92 + 0.477(t - 39.5) - 0.862 (t - 39.5)^2$ ,  
 waarin 39.5 de gemiddelde zwangerschapsduur is.  
 De standaardafwijking kan, indien het aantal bepalingen per week niet erg groot is, ook worden afgeleid uit de twee regressievergelijkingen door middel van een gewogen kromlijnige regressievergelijking:

$\hat{s} = 0.44 + 0.0751 \bar{x} + 0.00111 \bar{x}^2$ . Met behulp hiervan kan worden berekend dat het verschil tussen de gewogen en de waargenomen standaardafwijking niet meer dan 15 % bedraagt.

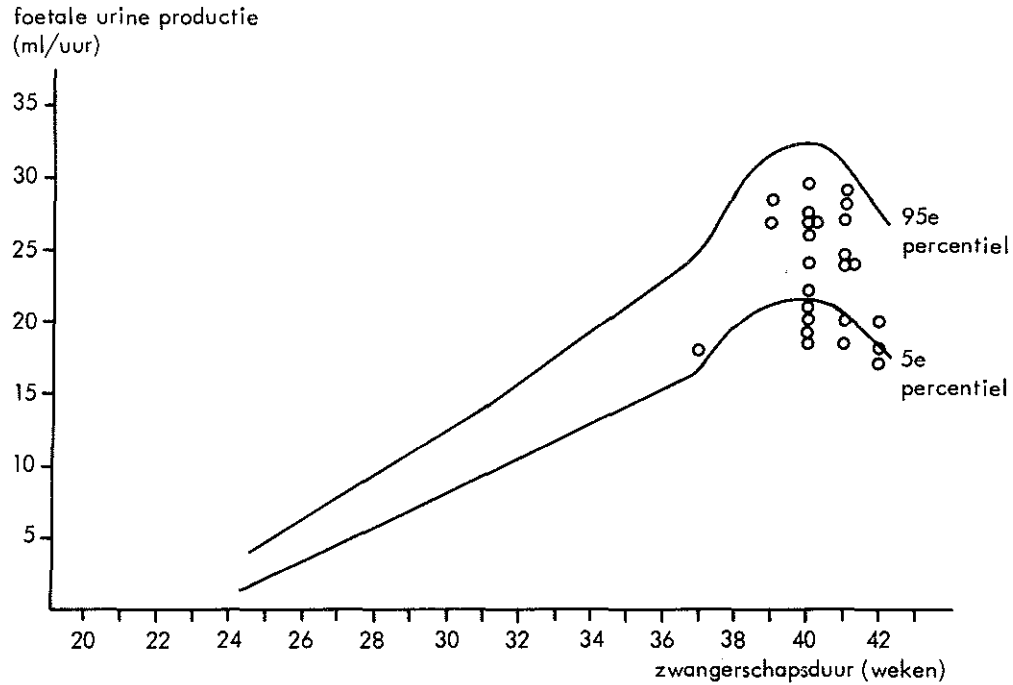
De waarden voor de 5e en 95e percentiel kunnen worden berekend uit:  $\hat{x} \pm 1.64 \hat{s}$  en zijn in figuur 4 door lijnen verbonden.

#### 4.2. Glomerulaire filtratiesnelheid en tubulaire terugresorptie van water in de à terme foetus.

Voor de berekening van de glomerulaire filtratiesnelheid (G.F.R.) en de tubulaire terugresorptie van water (T.T.W.) in de à terme foetus werd onderzoek gedaan in 25 ongestoorde zwangerschappen, waarvan de zwangerschapsduur tenminste 37 weken bedroeg. Slechts 3 zwangeren hadden een zwangerschapsduur korter dan 40 weken. De 25 zwangeren behoorden tot een andere steekproef dan waarin de normaalcurve voor de F.U.P. is bepaald. Bij een aantal vrouwen werd, nadat de F.U.P. was gemeten, de baring electief geïnduceerd door het centraal breken van de vliezen en, indien dit niet door een spontaan weeënpatroon werd gevolgd, vervolgens door middel van stimulatie met intra-veneus per infuus pomp toegediend oxytocine. De overige zwangeren werden in het onderzoek betrokken nadat was gebleken dat de baring was begonnen. De voor de berekening van de foetale G.F.R. en T.T.W. gebruikte gegevens zijn vermeld in tabel 3.

Tabel 3: Gegevens uit 25 ongestoorde zwangerschappen, gebruikt voor de berekening van de foetale G.F.R. en T.T.W.

no	grav.duur (wk)	neonatus		F.U.P. (ml/uur)	creatinineconcentratie ( $\mu\text{mol/l}$ )		G.F.R. ml/min	T.T.W.		
		gewicht (gr)	lich.opp. ( $\text{m}^2$ )		foetaal plasma	foetale urine		ml/min/ $1.73 \text{ m}^2$	ml/min procent	
1	37	2590	0.18	18	74	900	3.7	35.0	3.4	91.9
2	39	3520	0.21	27	70	1000	6.4	52.5	6.0	92.9
3	39	3670	0.21	28.5	76	1100	6.9	56.6	6.4	93.0
4	40	3825	0.22	26	82	800	4.2	33.2	3.8	89.7
5	40	3320	0.21	27	70	1100	7.1	58.2	6.7	93.6
6	40	3775	0.22	18.5	79	1100	4.3	34.0	4.0	93.0
7	40	4130	0.23	27.5	69	600	4.0	30.0	3.5	88.7
8	40	3350	0.21	20	65	530	2.7	22.1	2.4	87.6
9	40	3420	0.20	21	66	700	3.7	31.8	3.4	90.5
10	40	4130	0.23	24	92	1100	4.9	36.7	4.5	90.0
11	40	3780	0.22	19	85	525	2.0	15.8	1.7	84.1
12	40	3295	0.21	27	65	700	4.8	39.5	4.4	90.6
13	40	3245	0.21	29.5	95	400	2.1	17.3	1.6	76.2
14	40	3640	0.22	22	48	1000	7.3	57.7	6.9	94.9
15	41	3170	0.20	24	57	800	5.6	48.4	5.2	92.8
16	41	3590	0.22	24	82	800	3.9	30.8	3.5	89.7
17	41	3250	0.21	24.5	99	600	2.7	22.1	2.3	84.7
18	41	3010	0.19	20	66	800	4.0	36.0	3.7	91.8
19	41	3210	0.20	29	72	700	4.7	40.4	4.2	89.7
20	41	3710	0.22	28	78	800	4.8	37.9	4.3	90.3
21	41	2935	0.19	18.5	75	700	2.9	26.1	2.6	89.1
22	41	3510	0.21	27	62	500	3.6	29.5	3.2	87.5
23	42	4100	0.23	20	77	600	2.6	19.6	2.3	87.1
24	42	3070	0.19	18	73	500	2.1	18.9	1.8	85.4
25	42	4090	0.23	17	61	800	3.8	28.5	3.5	92.5



Figuur 5: De relatie tussen F.U.P. en zwangerschapsduur in 25 ongestoorde zwangerschappen waarbij de foetale G.F.R. en T.T.W. zijn berekend.

Het lichaamsoppervlak van de neonatus werd berekend uit het geboortegewicht en de lichaamslengte volgens de tabellen van Shirkey (1969). Wanneer de F.U.P. wordt uitgezet in de referentiecurve, blijken 7 van de 25 gevallen beneden de 5e percentiel te liggen (figuur 5). Het creatininegehalte in het foetale plasma varieerde van 48 - 99  $\mu\text{mol/l}$  (gemiddeld  $73.5 \pm 11.7 \mu\text{mol/l}$ ). De gemiddelde concentratie van creatinine in de foetale urine bedroeg  $766.2 \pm 211.1 \mu\text{mol/l}$ . De G.F.R. varieerde van 2.0 - 7.3 ml/min (gemiddeld  $4.2 \pm 1.5 \text{ ml/min}$ ). De G.F.R./  $1.73 \text{ m}^2$  (G.F.R. per standaard lichaamsoppervlak) varieerde van 15.8 - 58.2 ml/min (gemiddeld  $34.3 \pm 12.5 \text{ ml/min}$ ). De T.T.W. bedroeg  $3.8 \pm 1.5 \text{ ml/min}$  (spreiding 1.6 - 6.9 ml/min). De relatieve terugresorptie was gemiddeld  $89.5 \pm 3.9 \%$  (spreiding 76.2 - 94.9 %).

#### 4.3. Bespreking.

In de curve die het verband aangeeft tussen de F.U.P. en de zwangerschapsduur is te zien dat tot de 40e week de F.U.P. toeneemt met de zwangerschapsduur; na de 40e week neemt de F.U.P. af. De relatie neemt tussen de 25e en 36e week positief, mathematisch kromlijngig doch visueel vrijwel rechtlijnig toe, waarbij de spreiding langzaam groter wordt. Vanaf de 37e week tot de 40e week is er een sterkere stijging van de F.U.P. met ook een toename van de spreiding. Van de 25e tot de 40e week neemt de gemiddelde F.U.P. van 3.3 tot 27.4 ml/uur toe, dus met een factor 8.

In de volgende paragrafen zullen deze bevindingen worden besproken tegen de achtergrond van wat bekend is over de nierfunctie van de zich ontwikkelende foetus en van de à terme foetus.

#### 4.3.1. Nierfunctie van de zich ontwikkelende foetus.

De F.U.P. is het verschil tussen het glomerulusfiltraat en het door de tubuli teruggeresorbeerde gedeelte. Een stijging van de F.U.P. gedurende de foetale periode moet dan ook de resultante zijn van veranderingen in de G.F.R. of in de T.T.W. of in beiden. Deze veranderingen zijn afhankelijk van de morfologische en fysiologische ontwikkeling van de foetale nier, waarvan hier enkele, voor ons onderzoek relevante, gedeelten zullen worden besproken.

##### Morfologische ontwikkeling van de foetale nier.

Vanaf ongeveer de 35e dag na de bevruchting tot de 36e week van de zwangerschap worden steeds groepjes nefronen uit het blastoom van de metanephros of nanier gevormd. Dit gebeurt door inductie vanuit de zich vertakkende ureterknop, die zelf tot nierbekken, calyces en verzamelbuizen uitgroeit. Uit elk nefron ontstaat een glomerulus, een tubulus contortus proximus, een liss van Henle en een tubulus contortus distalis.

Elke primitieve glomerulus ontwikkelt zich tot de uiteindelijke volgroeide vorm, zoals wij die bij de volwassen mens kennen. Deze ontwikkeling vindt plaats vanaf het moment van aanleg en op een bepaald tijdstip zijn dus meerdere ontwikkelingsvormen naast elkaar te vinden (McDonald en Emery, 1959). De ontwikkeling van de glomerulus gaat ook na de geboorte door (Fetterman e.a., 1965); pas vanaf het 12e levensjaar worden uitsluitend volledig ontwikkelde glomeruli aangetroffen.

De ontwikkeling van de tubulus bestaat uit een toename in lengte van de lissen van Henle en een toename van de kronkeling van de tubuli contorti

distales en vooral van de tubuli contorti proximi (Osathanondh en Potter, 1966; Potter, 1972). Ook dit proces is bij de geboorte nog lang niet voltooid.

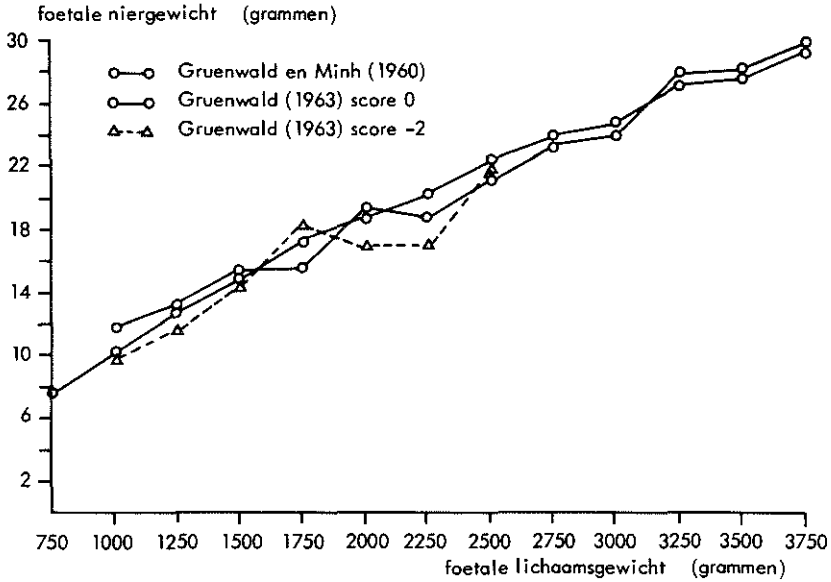
In de embryonale en foetale nier blijkt het totale glomerulusvolume groter te zijn dan het volume van de tubuli (Fetterman e.a., 1965). Er treedt echter in het foetale stadium al wel een verschuiving op ten gunste van het tubulusvolume omdat de tubuli uit gaan groeien. Door de snelle groei van vooral de tubuli contorti proximi neemt het glomerulaire overwicht na de geboorte snel af.

Er is een positief lineair verband tussen het foetale nier- en lichaamsgewicht (Gruenwald en Minh, 1960, 1961; Gruenwald, 1963) en eveneens een positief lineair verband tussen het foetale niergewicht en de zwangerschapsduur (Gruenwald en Minh, 1960, 1961; Gruenwald, 1963; Schulz e.a., 1962; Kloos en Vogel, 1974). Dit laatste is ook te verwachten, aangezien het foetale gewicht tussen de 24e en ongeveer 38e week praktisch een vrijwel lineair verband met de zwangerschapsduur vertoont (zie figuur 6 en 7).

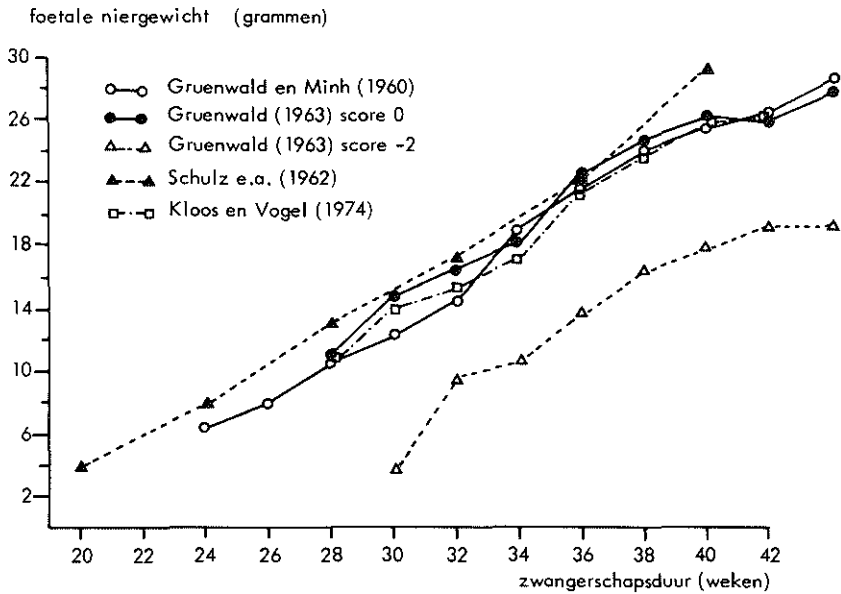
Van de 24e tot de 40e week neemt het niergewicht van ongeveer 6.4 tot 25.6 gram toe, dus met een factor 4 (Gruenwald en Minh, 1960).

Fysiologische ontwikkeling van de foetale nier. Of de morfologische ontwikkeling van de foetale nier ook gepaard gaat met functionele veranderingen is een vraag die voor de menselijke foetus nog moeilijk te beantwoorden is. Onderzoek naar de werking van de humane foetale nier was tot voor kort beperkt tot bepaling van het electrolyten- en creatininegehalte en de osmolariteit van direct post partum opgevangen





Figuur 6: De relatie tussen het niergewicht en het lichaamsgewicht bij de menselijke foetus.



Figuur 7: De relatie tussen het foetale niergewicht en de zwangerschapsduur bij de mens.

urine -die van foetale oorsprong is- en van het navelstrengbloed. Uit de op deze wijze verkregen gegevens komt het volgende naar voren:

- 1 Tussen de 12e en 25e zwangerschapsweek daalt het natriumgehalte in de urine. Dit is een aanwijzing dat de proximale tubuli dan al werken. Het ureumgehalte in de urine stijgt en is bovendien hoger dan in het foetale bloed (Lind, 1973).
- 2 De stijging van het gehalte aan creatinine en urinezuur in het vruchtwater (Wladimiroff e.a., 1972) wordt toegeschreven aan een toenemende uitscheiding door de foetale nier (Van Geuns, 1973).
- 3 Foetale urine is van de 17e week tot het einde van de zwangerschap hypotoon t.o.v. het foetale plasma, vooral ten gevolge van de lage concentraties aan electrolyten (Abramovich, 1970; McCance en Widdowson, 1953).
- 4 Op indirecte wijze is door Van Kessel en Van Geuns (1974) aannemelijk gemaakt dat de G.F.R. van de menselijke foetus toeneemt tijdens de ontwikkeling.
- 5 Het bestaan van tubulaire terugresorptie is indirect aangetoond doordat de F.U.P. blijkt toe te nemen na intraveneuze toediening van furosemide (Lasix) aan de moeder (Wladimiroff, 1975).

Uit deze gegevens zijn nauwelijks conclusies te trekken omtrent de functionele veranderingen van de foetale nier. Onderzoek bij proefdieren zou meer inzicht kunnen verschaffen. De embryologische ontwikkeling van de nieren bij het schaap (Davies en Davies, 1950) en de Rhesusaap (Chez e.a., 1964) is nagenoeg gelijk aan die bij de mens. Bij de beoordeling van de resultaten van dierexperimenteel onderzoek dient ermee rekening te worden gehouden

dat acute en chronisch geïnstrumenteerde modellen (tot maximaal 68 dagen na de ingreep) veelal uiteenlopende gegevens opleveren. In het chronische schape-experiment blijkt dat de eerste dagen na de operatie veranderingen in de bloedspiegels en in de samenstelling van de urine van de foetus optreden, vooral voor wat betreft de electrolyten (Mellor en Slater, 1972). Dit geldt ook voor de urineproductie; mogelijk ten gevolge van de stress van de operatie wordt de eerste dagen een geringere hoeveelheid, ten opzichte van foetaal bloed hypertone urine geproduceerd (Gresham e.a., 1972). Wij hebben daarom de acute experimenten buiten beschouwing gelaten; gegevens afkomstig van het chronische schape-model zijn weergegeven in tabel 4. Hierbij zijn ook onze eigen resultaten, verkregen bij normale zwangeren (25 - 40 weken) vermeld.

Tabel 4: Literatuurgegevens betreffende de F.U.P. in het chronische schape-model<sup>+</sup>.

auteur	aantal onderzochte dieren	zwanger-schapsduur (dagen)	F.U.P. (ml/min)	F.U.P. (ml/min/kg foetaal gewicht)
Mellor en Slater (1972)	?	80→122	0.03-0.07→ 0.6-0.75	
Bernstine (1970)	?	108-125 126-142	0.01-0.6 0.01-0.8	
Gresham e.a (1972)	6	117-131		0.09-0.31
bij de mens (eigen onderzoek)		25→40 wk	0.05+0.01→ 0.46+0.04	

<sup>+</sup> van alle getallen is de spreiding vermeld, behalve wanneer aangegeven door → ; in dat geval is het verloop van de waarden aangegeven.

Afgaande op de gegevens van Mellor en Slater (1972) lijkt de foetale urineproductie tussen 80 en 122 dagen zwangerschapsduur toe te nemen. Dit wordt door de gegevens van Bernstine (1970) niet bevestigd. Het blijkt dat de uitkomsten van het dierexperimentele onderzoek geen duidelijke uitspraak toelaten over de veranderingen van de urineproductie in de loop van de zwangerschap, zodat de resultaten van ons onderzoek bij de mens hiermee niet kunnen worden vergeleken. In het dierexperiment blijkt tussen het acute en het chronische model in overeenkomstige perioden van de zwangerschap weinig verschil te worden gevonden in de klaring van inuline (Alexander en Nixon, 1962; Gresham e.a., 1972) (tabel 5).

Tabel 5: Literatuurgegevens betreffende de foetale klaring van inuline en creatinine in het dierexperimentele model<sup>+</sup>.

auteur	dier	model	aantal dieren	zwangerschapsduur (dagen)	inulineklaring		creatinineklaring	
					ml/min	ml/min/kg foetaal gewicht	ml/min	ml/min/kg foetaal gewicht
Alexander en Nixon (1962)	schaap	acuut	4	80-119	0.2-0.8	0.4-0.8		
			5	121-140	0.8-2.2	0.4-0.8		
			1	à terme	4.3	0.9		
Smith e.a. (1966)	schaap	acuut	12	130-142		0.2-1.4		0.19-1.1
Robillard e.a. (1974)	schaap	acuut	33	96+143	0.49+3 <sup>1)</sup>	0.23-1.72		0.02-0.24 <sup>2)</sup>
Bernstine (1970)	schaap	chronisch	5	110+126				0.77+1.8
Gresham e.a. (1972)	schaap	chronisch	6	122-131		0.86-1.54		1.13-1.88
Chez e.a. (1964)	aap	acuut	3	à terme			0.34-1.4	0.9-4.2

<sup>+</sup> voor verklaring zie tabel 4.

1) jodiumthalamaklaring    2) ml/min/gr foetaal niergewicht.

Ook blijkt er een goede overeenkomst te worden gevonden tussen de klaring bepaald met behulp van inuline en met endogeen creatinine (Smith e.a., 1966; Gresham e.a., 1972). Beide klaringen lijken dus een goede maatstaf voor de foetale G.F.R. te zijn. De G.F.R. lijkt absoluut in de loop van de zwangerschap toe te nemen. De G.F.R. per kg foetaal lichaamsgewicht en ook per gram foetaal niergewicht blijft bij het schaap echter vrijwel constant (Robillard e.a., 1974).

Bij het foetale lam bestaat, evenals bij de menselijke foetus, een positief lineair verband tussen niergewicht en lichaamsgewicht (Robillard e.a., 1974). De G.F.R. lijkt dus evenredig toe te nemen met het niergewicht en het lichaamsgewicht.

Wij hebben gezien dat in de foetale nier de glomerulo-tubulaire verhouding in de loop van zwangerschap verandert, doordat de tubuli sneller groeien dan de glomeruli. De toeneming van de G.F.R. gaat daarom waarschijnlijk sneller dan de toeneming van het volume dat de glomeruli innemen, wat kan worden verklaard door de functionele ontwikkeling van de glomeruli.

Over de tubulaire terugresorptie van water in de loop van de foetale ontwikkeling bij dieren is alleen iets bekend uit het onderzoek van Alexander e.a. (1958) bij het schaap. Hoewel het hier een transversaal onderzoek betreft met acute experimenten, lijkt de conclusie geoorloofd dat de tubulaire terugresorptie van water tijdens de foetale ontwikkeling toeneemt. Gezien de groei van het tubulaire apparaat is dit ook wel waarschijnlijk en zou dit ook bij de menselijke foetus het geval kunnen zijn. Door enkele onderzoekers worden gegevens vermeld

over de concentratie van electrolyten in plasma en urine en over de osmolariteit van de urine van bij uiteenlopende zwangerschapsduur geboren menselijke foeten (McCance en Widdowson, 1953; Abramovich, 1970; Lind, 1973). De aantallen onderzochte foeten zijn echter zo klein en de spreiding in de waarden is zo groot, dat op grond hiervan aan het vermoeden dat de tubulaire terugresorptie van water ook bij de menselijke foetus tijdens de zwangerschap toeneemt slechts beperkte steun kan worden gegeven.

Als wij desalniettemin aannemen dat de foetale tubulaire terugresorptie bij de mens in het verloop van de zwangerschap zou kunnen toenemen zal, gezien het feit dat de F.U.P. met een factor 8 en het niergewicht met een factor 4 toeneemt, de G.F.R. veel sneller dan de F.U.P. moeten stijgen. Deze stijging zou dan, in tegenstelling tot de bevindingen bij het schaap (Robillard e.a., 1974) veel sterker moeten zijn dan de toeneming van het niergewicht. Als deze hypothese juist is komt het accent zeer sterk te liggen op de functionele ontwikkeling van de glomeruli of van extra-glomerulaire factoren zoals de capillaire hydrostatische en colloid-osmotische druk. Hierover is niets bekend.

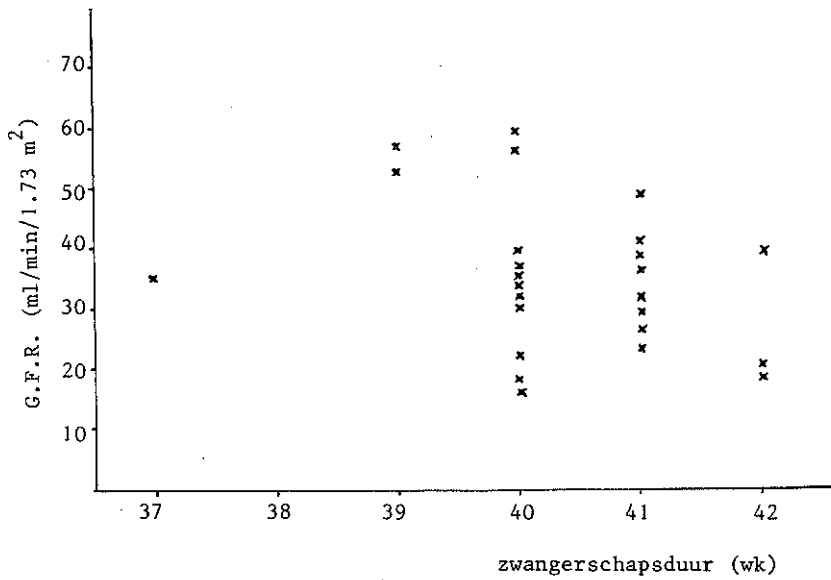
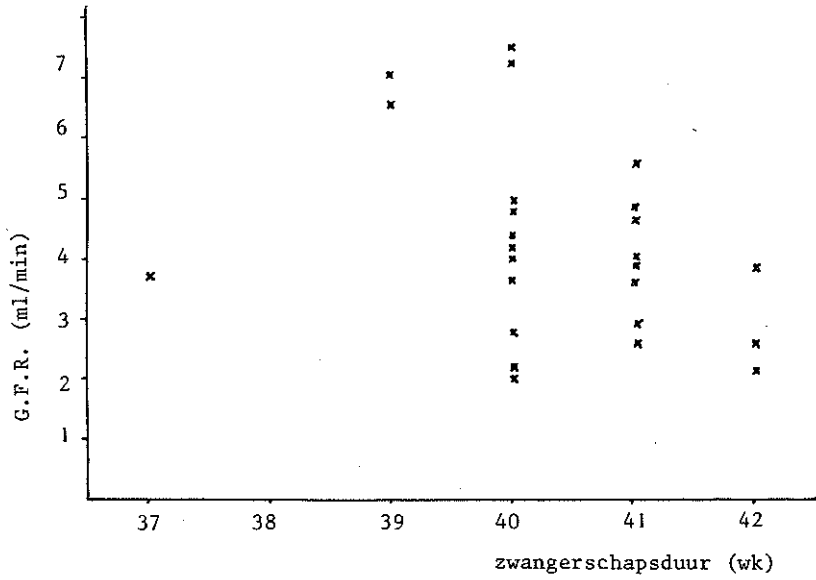
#### 4.3.2. Nierfunctie van de à terme foetus.

De waarden van de G.F.R. (ml/min en ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) en de T.T.W. (ml/min en in procenten van de G.F.R.), zoals weergegeven in tabel 3, zijn uitgezet tegen de zwangerschapsduur in figuur 8 en figuur 9.

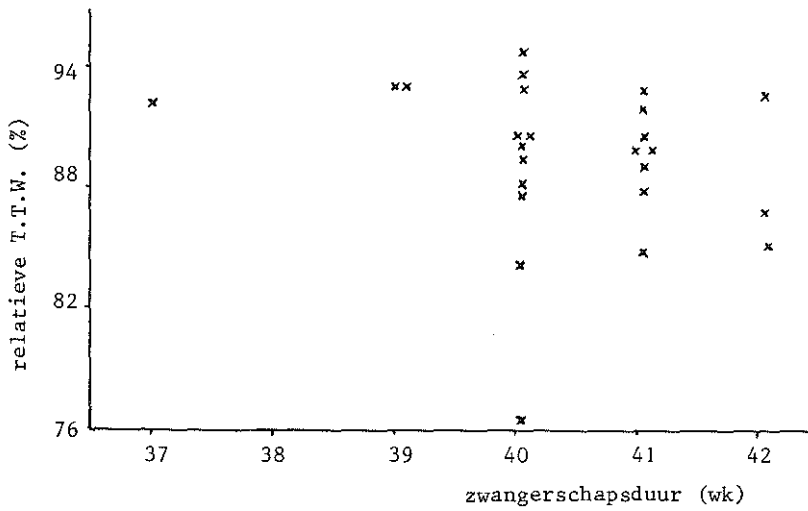
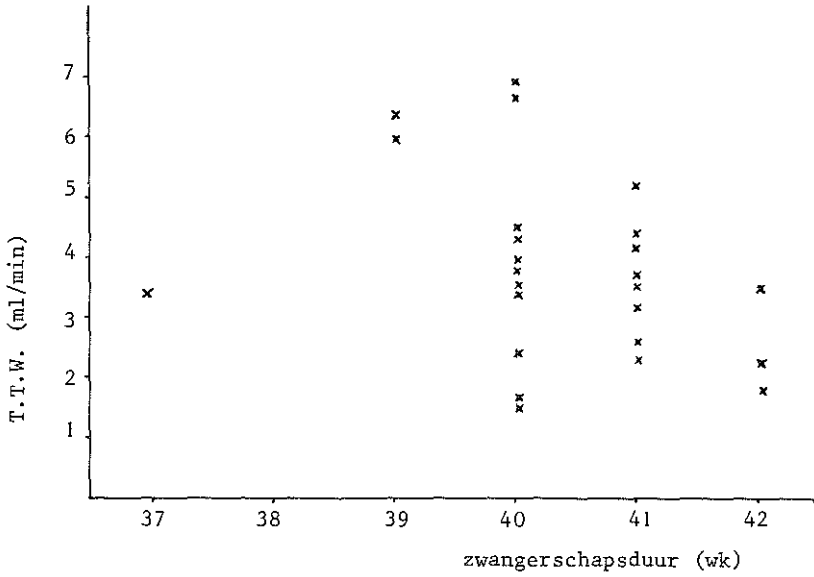
Analyse. Nadere beschouwing van de waarden voor de G.F.R. levert het volgende op:

a 37e tot en met 40e week: gemiddeld 4.6 ml/min en 37.2 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (n = 14).

41e tot en met 42e week: gemiddeld 3.7 ml/min en 30.7 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (n = 11).



Figuur 8: Het verband tussen de foetale G.F.R. en de zwangerschapsduur in de normale zwangerschap.



Figuur 9: Het verband tussen de foetale T.T.W. en de zwangerschapsduur in de normale zwangerschap.



De verschillen tussen de 2 groepen zijn niet significant bij  $\alpha = 0.05$  (toets van Wilcoxon)<sup>1)</sup>.

- b Met behulp van de "toets tegen het verloop in aselechte steekproeven" (De Jonge, 1963) is het verloop van de G.F.R. over de 39e tot en met de 42e week onderzocht.

Statistisch is er sprake van een asymmetrische verdeling met een dalend verloop ( $T_0 = -2.32$ ), dat wil zeggen dat de G.F.R. over deze 4 getoetste weken een dalend verloop vertoont.

- c Er is geen relatie tussen de G.F.R. en het lichaamsoppervlak aantoonbaar.

Analyse van de T.T.W. geeft het volgende:

- a 37e tot en met 40e week: gemiddeld 4.2 ml/min en 89.8 % ( $n = 14$ ).

41e tot en met 42e week: gemiddeld 3.3 ml/min en 89.1 % ( $n = 11$ ).

De verschillen tussen de beide groepen zijn niet significant bij  $\alpha = 0.05$  (toets van Wilcoxon).

- b De tubulaire terugresorptie (ml/min) is nauw gecorreleerd aan de G.F.R. ( $R = 0.99$ ) en vertoont ook een dalende tendens in het verloop van de laatste zwangerschapsweken. De relatieve terugresorptie verandert van de 39e tot en met 42e week niet.

Op grond van het bovenstaande is de daling van de F.U.P. na de 40e zwangerschapsweek te verklaren doordat bij een gelijkblijvende relatieve terugresorptie de G.F.R. daalt. Voor de in vergelijking met de voorafgaande weken sterkere stijging van de

1) onder significant wordt verstaan dat de nulhypothese wordt verworpen bij een onbetrouwbaarheidsdrempel van 5 %.

F.U.P. in de periode van de 37e tot de 40e week kan geen verklaring worden gegeven, omdat het aantal waarden voor de G.F.R. en de T.T.W. bij deze zwangerschapsduur te gering is.

Dat de G.F.R. van de foetus in de laatste weken van de zwangerschap een dalende tendens vertoont in tegenstelling tot de aannemelijk gemaakte toeneming daarvoor, valt moeilijk te rijmen met de voortschrijdende ontwikkeling van de nier. Aangenomen mag worden dat de eigenschappen van de glomerulaire membraan niet in negatieve zin zullen veranderen. Als hypothese voor de daling van de G.F.R. blijft dan over een daling van de cardiac output of van de intrarenale capillaire druk, of een stijging van de colloid-osmotische druk.

De grootte van de G.F.R. in de  $\lambda$  terme foetus komt goed overeen met de door Van Geuns (1973) gevonden waarden, en ook met die gemeten bij de neonatus (tabel 6).

De voor de foetale en de neonatale G.F.R. gemeten waarden liggen duidelijk lager dan die bij het kind en bij de volwassene worden gevonden (o.a. Edelmann en Spitzer, 1969). Dit kan in ieder geval gedeeltelijk worden verklaard door een aantal dierexperimentele gegevens. Door Alexander en Nixon (1958) is bij het schaap aangetoond dat de foetale bloeddruk en de capillaire druk lager zijn dan die bij het pasgeboren lam. Rudolph en Heyman (1967, 1970) vonden bij foetale lammeren een gemiddelde cardiac output van  $\pm$  500 ml/min/kg voor de gehele zwangerschapsduur; daarvan ging gemiddeld slechts 2.2 % naar de nieren. Bij de schapefoetus is in vergelijking met de pasgeborene ook de colloid-osmotische druk in het bloed verhoogd (Alexander en Nixon,

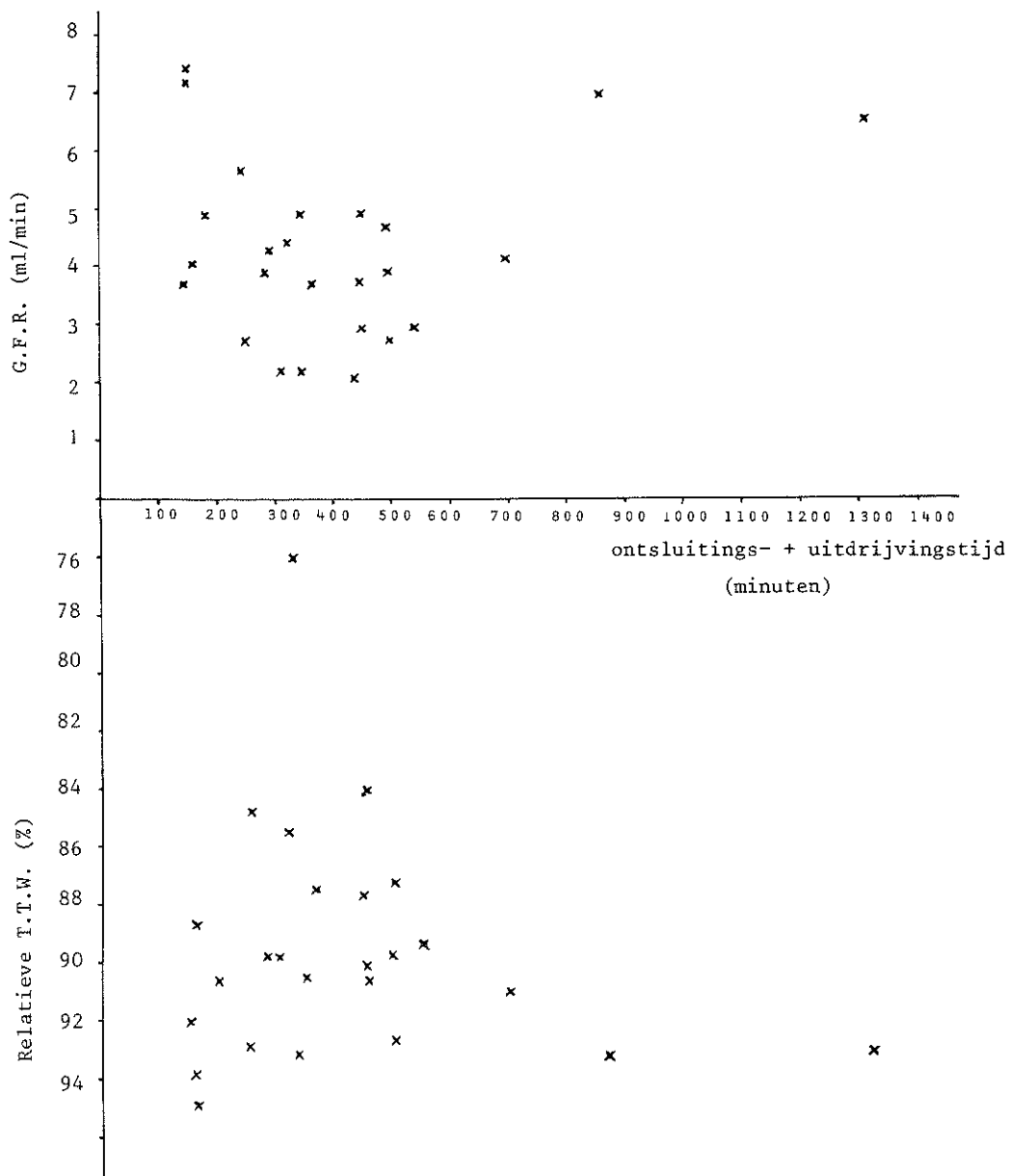
Tabel 6: Waarden van de G.F.R. bij de ã terme foetus en de neonatus, tot 6 dagen na de partus.

auteur	foetus (F) neonatus (N)	ml/min	ml/min/kg neonataal gewicht	G.F.R.		methode
				ml/min/1.73 m <sup>2</sup> neonataal	ml/min/1.73 m <sup>2</sup> neonataal oppervlak	
eigen onderzoek	F	2.0-7.3	0.53-2.1	15.8-58.2		creatinineklaring
Van Geuns (1973)	F	1.0-5.2				creatininebelastingsproeven
Rubin e.a. (1949)	N	4.1-7.5	1.3-2.5			mannitolklaring
Weil (1959)	N			40		inulineklaring
Strauss e.a. (1965)	N	0.4-4.8	0.14-1.6			inulineklaring
Oh e.a. (1966)	N			14-51		inulineklaring
Sertel en Scopes (1973)	N			5-48		creatinineklaring
Broberger (1973)	N			26-53		inulineklaring

Ook de tot het 12e levensjaar doorgaande ontwikkeling van de glomeruli zal van belang zijn. De bij de ã terme humane foetus gevonden waarden voor de relatieve tubulaire terugresorptie (89.5 %) liggen ver onder die bij de neonatus (95-99 %, met een urineproductie van 0.5 - 5 ml/uur/kg; Jones e.a., 1972). Bij de volwassene worden waarden tot 99 % gevonden (Ranjit-Singh en Kincaid Smith, 1972). Plaatsen voor terugresorptie van water zijn de tubulus contortus proximus, de lis van Henle en de verzamelbuis. Vooral de tubuli contorti proximi en de lissen van Henle ontwikkelen zich na de geboorte nog sterk. De relatieve terugresorptie is echter binnen enkele dagen na de geboorte al op het niveau

van de volwassene. Dit maakt waarschijnlijk dat de lagere tubulaire terugresorptie vóór de geboorte niet wordt veroorzaakt door de in vergelijking met de volwassen nier geringere ontwikkeling van het tubulaire apparaat. De verzamelbuizen zijn bij de geboorte al wel goed ontwikkeld. Terugresorptie vindt hier na de geboorte plaats onder invloed van het anti-diuretisch hormoon (A.D.H.). Dit leidt tot de veronderstelling dat A.D.H. voor de geboorte onwerkzaam zou kunnen zijn of in mindere mate zou kunnen worden geproduceerd. Ook McCance en Widdowson (1953) veronderstellen dat de nier van de mens voor de geboorte niet onder invloed van A.D.H. staat en dat dit ook geldt voor de neonatus (prematuur en matuur) in de eerste drie dagen na de geboorte. Gedurende deze periode reageren pasgeborenen niet met een verhoogde diurese op waterbelasting (Ames, 1953). Bovendien zijn pasgeborenen niet in staat om de urine sterker te concentreren dan tot  $\pm 600$  mosm/l. In de urine van de pasgeborene is wel A.D.H. aangetoond; het hormoon wordt dus wel gemaakt, maar lijkt onwerkzaam te zijn. Waarschijnlijk is er sprake van een dierspecifiek mechanisme: de rat reageert net als de mens terwijl de cavia direct na de geboorte reageert als het volwassen dier (Vernier en Smith, 1968).

Wij hebben tenslotte nagegaan of de duur van de baring invloed had op de foetale nierfunctie. In experimenten bij zwangere schapen blijkt dat stress (operatie en baring) invloed heeft op de foetale urineproductie; deze vermindert duidelijk onder invloed van stress, terwijl de geproduceerde urine hypertoon wordt ten opzichte van het foetale bloed (Mellor en Slater, 1972, 1973). Er is weinig verschil tussen de G.F.R. in het acute en chronische



Figuur 10: Waarden van de foetale G.F.R. en de T.T.W. uitgezet tegen de duur van de ontsluitings- en uitdrijvingsperiode in 25 ongestoorde zwangerschappen.

model (zie tabel 5); mogelijk bezit het foetale lam reeds een systeem van autoregulatie van de nier. Renine productie door de foetale nier is aangetoond door Trimper en Lumbers (1972) en Zimmerman (1971). Door stress moet de terugresorptie dan sterk toegenomen zijn.

Uit onderzoek van Wladimiroff en Campbell (1974) blijkt de F.U.P. tijdens het begin van de baring niet lager te zijn dan daarvoor. Meting van de F.U.P. tijdens de laatste fase van de ontsluiting en tijdens de uitdrijving is technisch niet mogelijk. Uit figuur 10 blijkt dat er geen correlatie bestaat tussen de duur van de baring en de G.F.R. of relatieve terugresorptie. Ook tussen de concentratie van creatinine in de foetale urine en de duur van de baring is geen correlatie gevonden. Het onderzoek levert dus geen aanwijzingen op dat er bij de menselijke foetus een stress-mechanisme bestaat zoals bij het foetale lam is beschreven.

## HOOFDSTUK 5.

### FOETALE NIERFUNCTIE IN DE PATHOLOGISCHE ZWANGERSCHAP.

#### 5.1. Foetale groeivertraging.

De F.U.P. werd gemeten bij 41 zwangeren met een klinisch en echoscopisch gediagnosticeerde foetale groeivertraging. Uitsluitend zwangeren bij wie de partus, hetzij spontaan hetzij ingeleid of per sectionem caesaream, plaatsvond binnen 1 week na de meting van de F.U.P., werden in het onderzoek betrokken. In deze groep werd bij 23 zwangeren voldaan aan de door ons gehanteerde definitie van foetale groeivertraging; 15 kinderen hadden een geboortegewicht onder de 5e percentiel, de gewichten van 8 kinderen lagen tussen de 5e en 10e percentiel. Een samenvatting van de mogelijke oorzaken voor de foetale groeivertraging wordt gegeven in tabel 7.

Tabel 7: Mogelijke oorzaken van groeivertraging bij 23 foeten.

	foetaal	utero-placentair	niet duidelijk	totaal
< 5e perc.	3	8	4	15
5-10e perc.	3	2	3	8

De mogelijke foetale oorzaken betroffen een trisomie 21, een aangeboren hartgebrek, één arteria umbilicalis, anencefalie, één van een tweeling-zwangerschap en congenitale toxoplasmose. Tot de utero-placentaire oorzaken werden gerekend toxicose en placentainfarcering.

De gevonden waarden voor de F.U.P. zijn uitgezet in de referentiecurve, verkregen in de ongestoorde zwangerschap (figuur 11).

Van de 15 gevallen met ernstige groeivertraging ligt in 13 gevallen de F.U.P. onder de 5e percentiellijn van de referentiecurve, bij de 8 minder ernstige groeivertragingen in 5 gevallen.

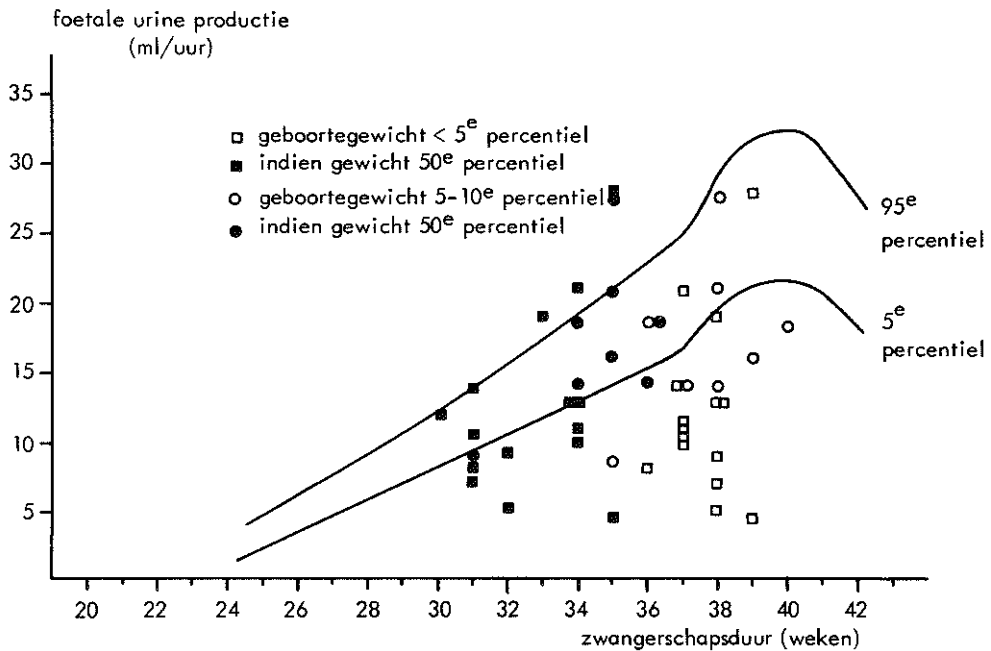
Bij 8 van de 23 foeten met groeivertraging konden de G.F.R. en T.T.W. worden berekend; de geboorte vond bij deze acht plaats binnen 24 uur na de meting van de F.U.P. De resultaten zijn vermeld in tabel 8.

Tabel 8: Gegevens uit 8 zwangerschappen met foetale groeivertraging, gebruikt voor de berekening van de G.F.R. en T.T.W.

amen. (wk)	mogelijke oorzaak van de groeiver- traging	neonatus				creatinineconcen- tratie ( $\mu\text{mol/l}$ )		G.F.R.		T.T.W.	
		gew. (gr)	percen tiel	lich. opp. ( $\text{m}^2$ )	F.U.P. ( $\text{ml/u}$ )	foetaal plasma	foetale urine	ml/min	ml/min/ 1.73 $\text{m}^2$	ml/min	rela- tief (%)
35	anencefalie	1565	5-10	0.13	8.5	113	700	0.9	12	0.8	85.2
37	toxoplasrose	2240	5-10	0.16	18.5	71	1000	4.3	46.4	4.0	93.4
37	toxicose	1750	<2.3	0.14	14	102	1400	3.2	39.7	3.0	92.8
38	-	2130	2.3-5	0.16	11	77	1200	2.8	30.2	2.6	93.4
38	toxicose	2270	5-10	0.17	13	62	400	1.4	14.3	1.2	84.5
38	toxicose	2110	2.3-5	0.16	13	65	1800	6.0	64.8	5.8	96.4
39	-	2490	5-10	0.18	16	56	510	2.4	23.0	2.1	88.8
40	-	2655	2.3	0.18	20	80	700	2.9	27.8	2.6	88.6

Als de anencefaal buiten beschouwing wordt gelaten omdat de zwangerschapsduur maar 35 weken was, blijkt dat van de overblijvende 7 foeten de waarde van de creatinineconcentratie in de urine gemiddeld hoger ligt dan die van foeten in de ongestoorde zwangerschap (resp. gemiddeld 1000 en 766  $\mu\text{mol/l}$ ). Het verschil is echter niet significant (toets van Wilcoxon).





Figuur 11: De relatie tussen F.U.P. en zwangerschapsduur bij 23 foeten met groeivertraging.

De gemiddelde G.F.R. bedraagt  $3.3 \pm 1.5$  ml/min en  $35.2 \pm 17.1$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. De gemiddelde T.T.W. bedraagt  $3.0 \pm 1.5$  ml/min en de relatieve T.T.W.  $91.1 \pm 4.0$  %. De verschillen met de overeenkomstige groep foeten in de ongestoorde zwangerschap (37 - 40 weken) zijn niet significant (toets van Wilcoxon).

#### 5.1.1. Bespreking.

De G.F.R. van de foetus met groeivertraging bedraagt gemiddeld 3.3 ml/min tegen 4.6 ml/min bij de foetus met een normaal geboortegewicht. Mogelijk ten gevolge van het geringe aantal waarnemingen en de vrij grote spreiding is dit verschil statistisch niet significant. De F.U.P. is in de 37e, 38e en 39e zwangerschapsweek bij foetale groeivertraging significant lager dan in de ongestoorde zwangerschap,

zoals ook door Wladimiroff en Campbell (1974) is gevonden. Deze lage F.U.P. (60 - 70 % van de waarden die in de normale zwangerschap worden gevonden) bepaalt in de berekening de verlaagde G.F.R. bij groeivertraging, terwijl de creatinineconcentratie in de foetale urine in vergelijking met de normale zwangerschap aan de hoge kant is. Daarbij is de relatieve T.T.W. bij groeivertraging gelijk aan die in de normale zwangerschap.

Op één geval na bedroeg de zwangerschapsduur tijdens de meting van de F.U.P. 36 weken of meer. Vanaf de 36e week worden geen nieuwe glomeruli meer aangelegd, maar vindt alleen nog verdere morfologische ontwikkeling plaats die zich manifesteert in "rijpere" glomeruli en langer wordende tubuli.

Gebaseerd op in 1961 gepubliceerde gegevens over de relatie tussen het geboortegewicht van normale overlevende kinderen en de zekere zwangerschapsduur (Gruenwald en Minh, 1961) werd door Gruenwald (1963) een score-systeem opgesteld:

- score 0: geboortegewicht tussen +1 en -1 S.D. rond het gemiddelde voor de zwangerschapsduur
- score -1: geboortegewicht tussen -1 en -2 S.D. onder het gemiddelde voor de zwangerschapsduur
- score -2: geboortegewicht minder dan 2 S.D. onder het gemiddelde voor de zwangerschapsduur.

Alleen materiaal met een zwangerschapsduur van 28 of meer weken werd bewerkt, omdat onder de 28e week geen vergelijking met overlevende kinderen mogelijk is. Dit score-systeem werd door Gruenwald vervolgens toegepast op doodgeboren en binnen drie dagen post partum overleden kinderen. De in figuur 6 en 7 vermelde lichaams- en niergewichten zijn alle bij obductie verkregen. De bij obductie verkregen lichaams- gewichten liggen doorgaans iets lager dan de geboortegewichten. In een testserie van 222 gevallen

veranderde daardoor de score slechts in 3 % van de gevallen. Uit figuur 6 en 7 blijkt ook in het materiaal met score -2, d.w.z. materiaal afkomstig van kinderen met zeer lage lichaamsgewichten waarbij dus sprake is van ernstige groeivertraging, een lineair verband te bestaan tussen het niergewicht en het lichaamsgewicht. Bovendien loopt deze curve op hetzelfde niveau als die van nieren uit materiaal met score 0, m.a.w. de verhouding tussen niergewicht en lichaamsgewicht is in de groep kinderen met groeivertraging gelijk aan die bij kinderen met een normaal geboortegewicht. Ook tussen het niergewicht en de zwangerschapsduur bestaat een lineaire relatie in de groep met score -2. Zoals kon worden verwacht, loopt deze curve evenwijdig, maar op een lager niveau dan in de ongestoorde zwangerschap. Op grond van het onderzoek van Winick (1970) bij ratten met kunstmatige foetale groeivertraging, zou dit lagere niveau kunnen worden veroorzaakt doordat in geval van foetale groeivertraging de cellen normaal in aantal, maar kleiner zijn dan bij de normaal gegroeide foetus.

De morfologische ontwikkeling van de foetale nier is in geval van groeivertraging niet gestoord (Gruenwald, 1963; Naeye, 1975).

Uit de hierboven genoemde relatie tussen niergewicht en lichaamsgewicht kan worden geconcludeerd dat de groei van de foetale nier nauw samenhangt met de groei van de foetus als geheel, terwijl de ontwikkeling wordt bepaald door de zwangerschapsduur. Men kan zich afvragen hoe de F.U.P. is bij normale foeten met hetzelfde gewicht als groeivertraagde foeten, waarvan men dus mag aannemen dat de nieren even zwaar zijn, hoewel de nieren van de groeivertraagde foet meer cellen zullen bevatten. Wij hebben daarom van onze 23 gevallen, waarin de neonatus

een geboortegewicht had dat onder de 10e percentiel lag en waarvan de partus binnen één week na de meting van de F.U.P. plaatsvond, de zwangerschapsweek opgezocht die behoort bij het geboortegewicht als dat op de 50e percentiellijn zou liggen. Er is hierbij van uitgegaan dat in de week tussen meting en geboorte het foetale gewicht vrijwel niet zal zijn veranderd. In figuur 11 is de relatie tussen F.U.P. en de aldus gevonden hypothetische amenorrhoe duur weergegeven. Van de 13 gevallen met ernstige foetale groeivertraging (< 5e percentiel) blijkt dan dat in 7 gevallen de F.U.P. nog steeds onder de 5e percentiellijn van de referentiecurve ligt. Van de 5 gevallen met een geboortegewicht tussen de 5e en 10e percentiel liggen er dan nog 2 onder de 5e percentiellijn van de F.U.P.-referentiecurve, ondanks het feit dat de groeivertraagde foetus in een verder stadium van de zwangerschap is en dus ook de ontwikkeling van de nier verder zal zijn gevorderd. Als hypothese om deze vooral bij extreme groeivertraging nog te lage F.U.P. te verklaren, blijft dan over een achtergebleven functionele ontwikkeling van de nier, die zich uit in óf een verhoogde relatieve T.T.W. en/óf een zeer sterk verlaagde G.F.R.

Van de 9 gevallen waarin de F.U.P. na verschuiving nog onder de 5e percentiellijn ligt konden in 2 gevallen de nierfuncties worden berekend. De relatieve T.T.W. bedroeg 93.4 resp. 85.2 %, d.w.z. éénmaal boven en éénmaal onder het gemiddelde, dat voor de 37e tot en met de 40e week geldt. De waarde van 85.2 % is echter berekend bij een zwangerschap van 35 weken, waarvoor normaalwaarden ontbreken. Op grond van deze gegevens kan geen uitspraak worden gedaan.

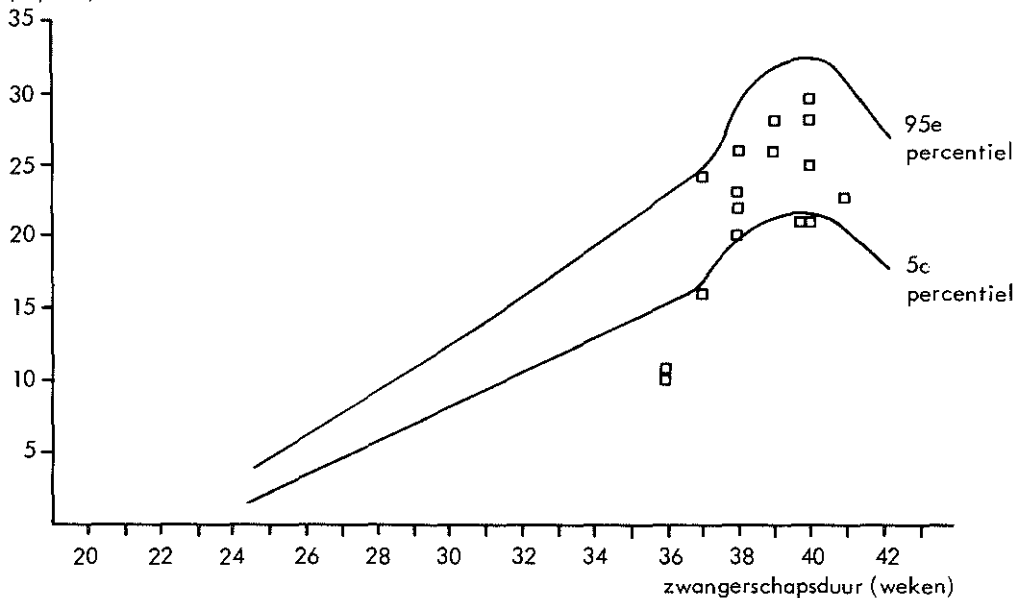
In het licht van deze bevindingen lijkt de G.F.R. in de groep van de foetale groeivertraging verantwoordelijk te kunnen zijn voor de lage F.U.P. Over de G.F.R. in gevallen van extreme groeivertraging kan op basis van onze gegevens niets worden gezegd.

De bevinding dat de waarden van de F.U.P. in geval van foetale groeivertraging een nogal grote spreiding vertonen en ook binnen de normale range kunnen vallen, maakt dat de meting van de F.U.P. als methodiek voor de diagnostiek van foetale groeivertraging ongeschikt is.

#### 5.2. Toxicose.

Het is bekend dat hypertensie in de zwangerschap (toxicose) veelvuldig gepaard gaat met foetale groeivertraging, veroorzaakt door een verminderde utero-placentaire doorstroming, eventueel met placenta-infarcering (Wallenburg, 1969). De relatie tussen foetale groeivertraging en foetale nierfunctie is hiervóór besproken. Hier wordt nader ingegaan op de eventuele invloed van toxicose zonder foetale groeivertraging op de functie van de foetale nier. Hiertoe werd bij 16 patiënten met toxicose volgens de in hoofdstuk 3 vermelde criteria tussen de 36e en 41e week de F.U.P. gemeten. De geboortegewichten van alle kinderen lagen tussen de 10e en 95e percentiellijn. De waarden voor de F.U.P. zijn in figuur 12 uitgezet tegen de zwangerschapsduur in de referentiecurve. Bij 5 zwangeren konden tevens de foetale G.F.R. en T.T.W. worden berekend (tabel 9).

foetale urine productie  
(ml/uur)



Figuur 12: De relatie tussen F.U.P. en zwangerschapsduur bij 16 zwangeren met toxicose zonder groeivertraging.

Tabel 9: Gegevens uit 5 zwangerschappen, gecompliceerd door toxicose, met behulp waarvan de foetale G.F.R. en de T.T.W. zijn berekend.

amen. (wk)	neonatus		F.U.P. (ml/u)	creatinineconcentratie (µmol/l)		G.F.R.		T.T.W.	
	gew. (gr)	lich. opp.(m <sup>2</sup> )		foetaal plasma	foetale urine	ml/min	ml/min/ 1.73 m <sup>2</sup>	ml/min	relatief (%)
36	2480	0.18	10.5	49	900	3.2	30.7	3.0	94.7
37	2800	0.18	24	84	900	4.3	41.3	3.9	90.7
38	2895	0.19	22	94	700	2.7	24.3	2.3	87.0
39	2780	0.19	26	83	700	3.5	31.5	3.1	87.6
40	3770	0.23	29.5	75	1200	7.9	59.2	7.4	93.6

### 5.2.1. Bespreking.

Van de 16 patiënten hebben er 5 een F.U.P. onder de 5e percentiellijn van de referentiecurve. Drie van deze waarden liggen er juist onder; de 2 veel te laag liggende waarden voor de F.U.P. werden gevonden bij respectievelijk één zwangere met essentiële hypertensie en een status na een geopereerd cor vitium en één met uitsluitend essentiële hypertensie. De waarden voor de foetale G.F.R. en T.T.W. verschillen niet van die in de ongestoorde zwangerschap van 37 tot en met 40 weken. Ook in één geval met een veel te lage F.U.P. is de G.F.R. normaal. Zoals te verwachten was, lijkt dus toxicose zonder foetale groeivertraging geen invloed te hebben op de foetale nierfunctie.

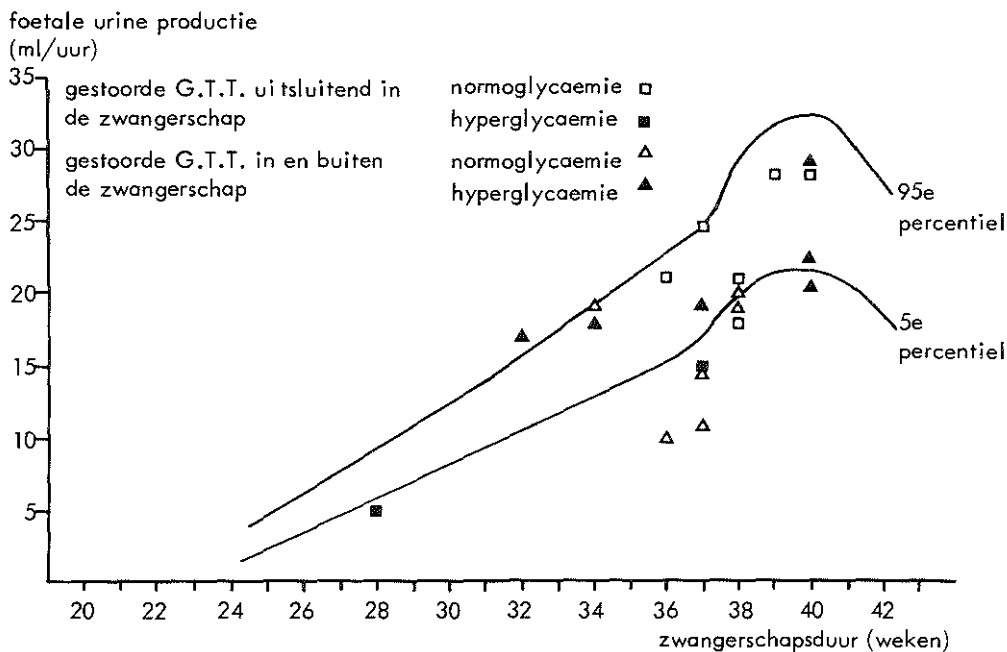
### 5.3. Stoornis in de glucosetolerantie.

Bij 20 patiënten met een stoornis in de glucosetolerantie (zie hoofdstuk 3) werd de F.U.P. gemeten. Van deze 20 zwangeren was bij 8 de orale G.T.T. uitsluitend in de zwangerschap gestoord. Bij 2 van deze 8 zwangeren werd de F.U.P. gemeten vóór behandeling met diëet of diëet en insuline, in hyperglycaemische toestand. De overige 6 vrouwen werden tijdens de meting van de F.U.P. reeds enige tijd behandeld en waren normoglycaemisch. Van de 12 zwangeren bij wie de orale G.T.T. ook buiten de zwangerschap gestoord was, werden er 6 in onbehandelde hyperglycaemische en de overigen in behandelde normoglycaemische toestand gemeten. In figuur 13 zijn de waarden van de F.U.P. voor beide groepen zwangeren uitgezet in de referentiecurve. Bij 2 normoglycaemische patiënten met een uitsluitend in de zwangerschap gestoorde G.T.T. werden

tevens de foetale G.F.R. en T.T.W. bepaald (tabel 10).

Tabel 10: Gegevens van 2 behandelde zwangeren met een uitsluitend in de zwangerschap gestoorde glucosetolerantie, waarmee de foetale G.F.R. en T.T.W. zijn berekend.

amen. (wk)	neonatus			creatinineconcentratie ( $\mu\text{mol/l}$ )		G.F.R.		T.T.W.	
	gew. (gr)	lich. opp. ( $\text{m}^2$ )	F.U.P. (ml/u)	foetaal plasma	foetale urine	ml/min	ml/min/ $1.73 \text{ m}^2$	ml/min	relatief (%)
37	3680	0.21	25	70	900	5.4	44.3	5.0	92.0
38	3775	0.22	18	67	700	3.1	25.5	2.8	90.3



Figuur 13: De relatie tussen F.U.P. en zwangerschapsduur bij 20 zwangeren met een gestoorde glucosetolerantie.



### 5.3.1. Bespreking.

Het onderscheid in normo- en hyperglycaemie is gemaakt omdat door Plötz en Friedlander in 1967 is verondersteld dat het bij glucosestofwisselingsstoornissen frequent voorkomen van polyhydramnion veroorzaakt zou worden door foetale polyurie ten gevolge van foetale hyperglycaemie, die weer samenhangt met de maternale hyperglycaemie.

Uit figuur 13 blijkt, dat van de 8 zwangeren waarbij hyperglycaemische waarden werden gevonden, in slechts één geval een iets verhoogde F.U.P. werd gevonden; driemaal was de F.U.P. laag. Bij de 12 normoglycaemische zwangeren werd nooit een te hoge F.U.P. gevonden; bij 5 was deze laag. Van de 8 foeten met een lage urineproductie was slechts bij één sprake van een ernstige groeivertraging; deze had bovendien multiple congenitale afwijkingen.

De hypothese dat maternale en dus foetale hyperglycaemie gepaard gaat met foetale polyurie kan op grond van deze gegevens niet worden gestaafd.

De bij de 2 à terme foeten gevonden waarden voor de G.F.R. en T.T.W. wijken niet af van die welke in de ongestoorde zwangerschap werden gevonden.

## HOOFDSTUK 6.

### DE RELATIE TUSSEN DE FOETALE URINEPRODUCTIE EN HET VRUCHTWATERVOLUME.

#### 6.1. De relatie tussen de F.U.P. en het A.F.V. in de ongestoorde zwangerschap.

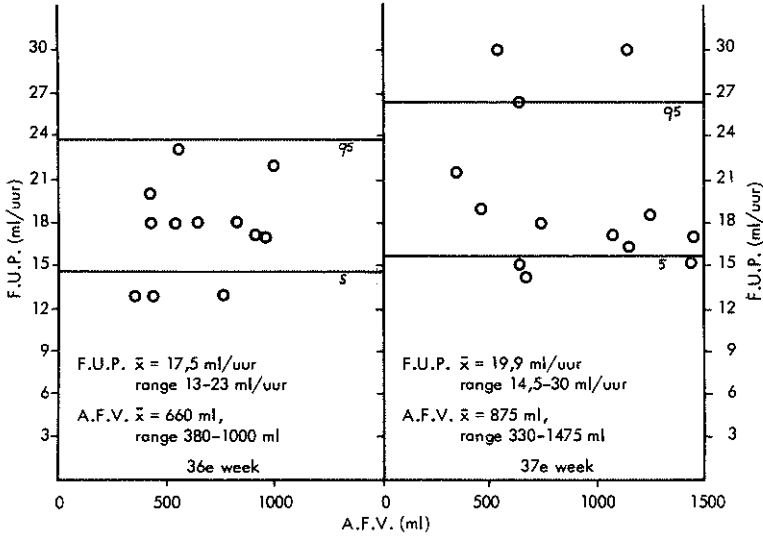
Bij 67 zwangeren met een ongestoord verlopen zwangerschap, behorend tot een andere steekproef dan waaruit de referentiecurve voor de F.U.P. is bepaald en de foetale G.F.R. en T.T.W. zijn berekend, werd tussen de 36e en 42e week de F.U.P. gemeten en het A.F.V. bepaald. Medewerking door de zwangere aan dit onderzoek geschiedde uitsluitend op vrijwillige basis, nadat een en ander over het doel van het onderzoek was verteld. Ongeveer 50 % van de gevraagden verleende medewerking.

Tussen de bepaling van de F.U.P. en de meting van het A.F.V. lag nooit meer dan een tijdsinterval van 12 uur; in de meeste gevallen werden de metingen direct na elkaar uitgevoerd.

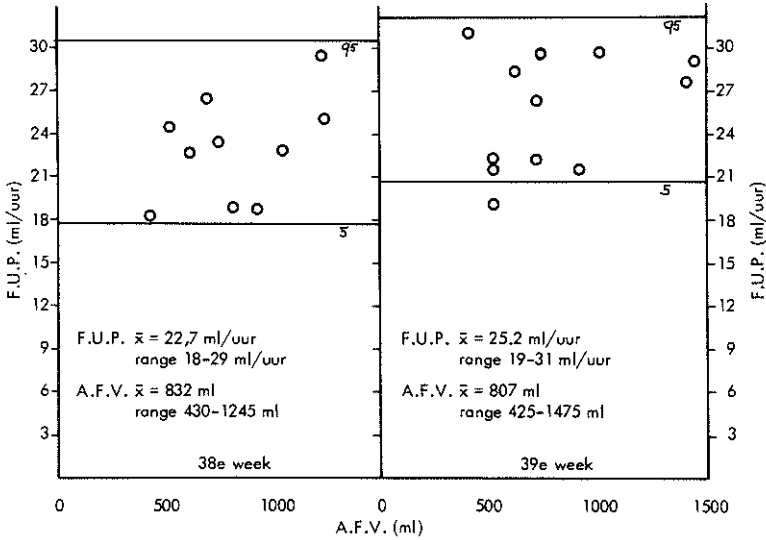
De in de 36e tot en met de 41e zwangerschapsweek gevonden waarden voor de F.U.P. en het A.F.V. zijn in de figuren 14, 15 en 16 weergegeven. Tevens is de 5e en 95e percentiellijn uit de referentiecurve voor de F.U.P. in elke figuur aangegeven.

#### 6.1.1. Bespreking.

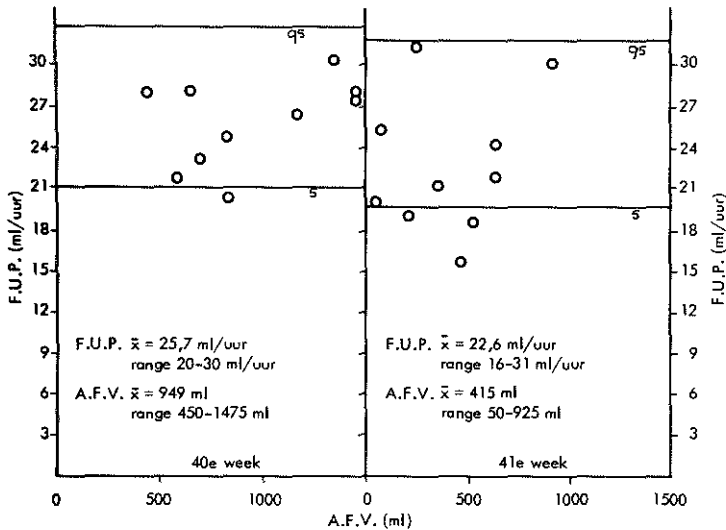
Uit de figuren blijkt dat er per zwangerschapsweek geen correlatie is tussen de F.U.P. en het A.F.V. Dit geldt in het bijzonder voor de 41e week waarin het A.F.V. significant kleiner is dan in de 40e week (toets van Wilcoxon) en waarbij in twee gevallen een normale F.U.P. gepaard gaat met uitzonderlijk weinig vruchtwater (resp. 50 en 80 ml).



Figuur 14: De relatie tussen de F.U.P. en het A.F.V. in de 36e en 37e week van de zwangerschap.



Figuur 15: De relatie tussen de F.U.P. en het A.F.V. in de 38e en 39e week van de zwangerschap.



Figuur 16: De relatie tussen de F.U.P. en het A.F.V. in de 40e en 41e week van de zwangerschap.

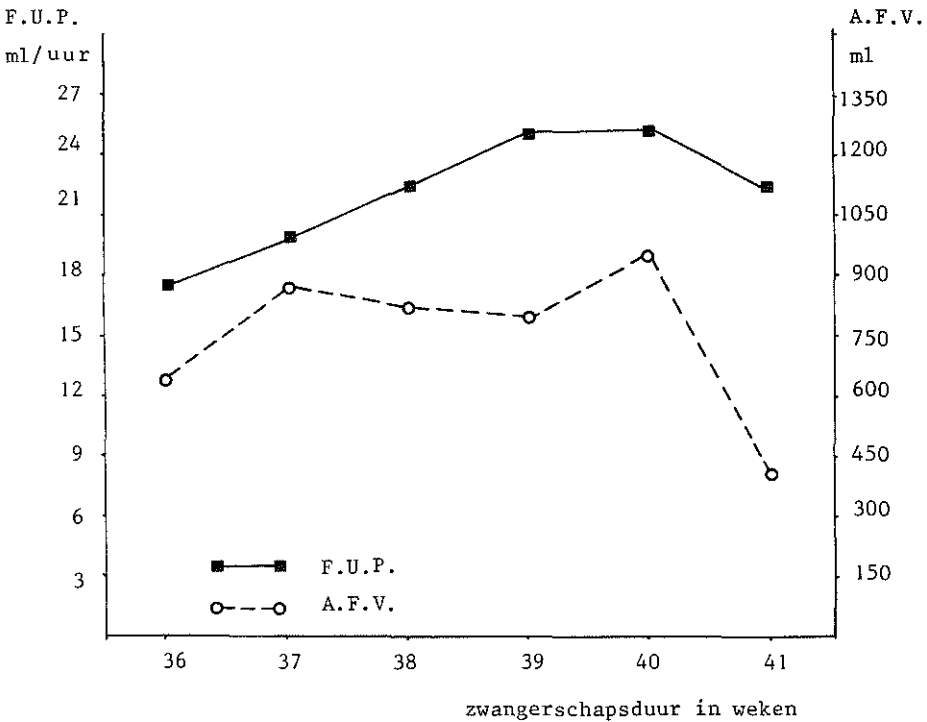
In figuur 17 zijn de gemiddelden van de F.U.P. en het A.F.V. per zwangerschapsweek weergegeven. Tot en met de 39e week stijgt de gemiddelde F.U.P. vrijwel lineair; in de 40e week ligt het niveau slechts iets hoger dan in de 39e week en in de 41e week treedt een daling op. Deze bevindingen zijn dus conform aan die in de referentiecurve. De gemiddelde waarden voor het A.F.V. vertonen een onregelmatig beeld. Het hoogste gemiddelde wordt in de 40e week gevonden. Het gemiddelde A.F.V. ligt in de 41e week ruim 50 % lager dan in de 40e week.

Uit deze gegevens kunnen de volgende conclusies worden getrokken.

1. In de ongestoorde zwangerschap is er in de 36e tot en met de 41e zwangerschapsweek per week geen

relatie aantoonbaar tussen de F.U.P. en het A.F.V.

2. Terwijl de F.U.P. in de 41e week slechts weinig afneemt, is het A.F.V. significant kleiner dan in de voorafgaande week.
3. Een regulerende rol van de F.U.P. t.a.v. het A.F.V. moet daarom tussen de 36e en 41e week onaannemelijk worden geacht.



Figuur 17: De gemiddelde waarden van F.U.P. en A.F.V. in de ongestoorde zwangerschap.

In de laatste jaren zijn een aantal overzichtsartikelen verschenen over de relatie tussen foetus en

vruchtwater, met name over de rol die de humane foetus speelt in de aanmaak van het vruchtwater en over de mogelijke rol in de regulatie van het volume en de biochemische samenstelling ervan (Abramovich, 1972, 1973; Liley, 1972; Lind en Hytten, 1972; Reynolds, 1972; Saunders en Rhodes, 1973; Seeds, 1973; Lind, 1973; Helfferich, 1974).

Bij de mens is reeds vroeg in de zwangerschap vruchtwater aanwezig. In het embryonale stadium -zelfs zonder vrucht- is vruchtwater aangetoond (Jeffcoate en Scott, 1959). Op grond van de samenstelling zou dit vroege vruchtwater kunnen worden beschouwd als een dialysaat van matернаal serum (Lind, 1973). In de loop van de zwangerschap treden veranderingen op in het volume en de biochemische samenstelling van het vruchtwater. Deze veranderingen zijn de resultante van transport van water en opgeloste stoffen, zowel naar als vanuit het vruchtwatercompartiment. Men kent het z.g. "quantal transport" (Liley, 1972), waarbij water en opgeloste stoffen door drinken en urineren van de foetus in toto aan het vruchtwater worden onttrokken, respectievelijk toegevoegd. Door Pritchard (1965, 1966) en Abramovich (1970) is aangetoond dat de foetus drinkt. Bij een zwangerschapsduur van 17-20 weken wordt 7-16 ml (Pritchard) of 2-13 ml (Abramovich) per dag gedronken, dat is ongeveer 3-4 % van het vruchtwatervolume. Tegen het einde van de zwangerschap drinkt de foetus ongeveer 450 cc per dag. Abramovich (1970) maakte eveneens een schatting van de foetale urineproductie bij een zwangerschapsduur van 17-20 weken, gebaseerd op de gemeten blaascapaciteit (0.3-0.7 ml) en op een geschatte mictiefrequentie van gemiddeld eenmaal per uur. Hij kwam dan op 7-17 ml per 24 uur; dat is dus in dezelfde orde van grootte als de hoeveelheid die de foetus

drinkt. Tegen deze schatting kan als bezwaar worden aangevoerd dat de mictiefrequentie is bepaald bij praematuren (32-37 weken) én bovendien over een aantal uren ná de geboorte. Bij de à terme foetus ligt de door ons echoscopisch gemeten urineproductie in de orde van 500-700 ml per dag, dus iets hoger dan de hoeveelheid gedronken vruchtwater. De hoeveelheid water, geproduceerd door de tractus respiratorius is zeer gering en lijkt nauwelijks invloed te hebben op het vruchtwatervolume (Abramovich, 1973). Naast het "quantal transport" onderscheidt men het moleculaire transport, dat plaatsvindt door vruchtvliezen, placenta, navelstreng en foetale huid. Voor water is aangetoond dat er een zeer snelle uitwisseling bestaat tussen moeder, foetus en vruchtzak; de foetus wordt in de loop van de zwangerschap steeds meer bij deze snelle uitwisseling betrokken (Vosburgh e.a., 1948; Hutchinson e.a., 1955, 1959). Bij jonge foeten (11-17 weken) is de foetale huid doorlaatbaar niet alleen voor water, maar ook voor creatinine, ureum en mineralen (Abramovich e.a., 1974). Voor water is aangetoond dat de diffusiesnelheid geleidelijk afneemt, evenredig aan het dikker worden van de huid (Lind, 1973; Parmley en Seeds, 1970). Bij ongeveer 20 weken is de huid gekeratiniseerd en niet meer doorlaatbaar. Voor de navelstreng is doorlaatbaarheid voor water aangetoond vanaf de 18e week (Abramovich en Page, 1972). Voor het naar de foetus gerichte deel van de placenta is doorlaatbaarheid aangetoond voor creatinine, ureum en mineralen in beide richtingen (Abramovich e.a., 1974). Het amnionepitheel heeft niet alleen secretoire eigenschappen (Bourne, 1962), maar gedraagt zich ook als een semipermeabele membraan. Beide transportmogelijkheden -"quantal transport" en

moleculair transport- kunnen dus het volume en de biochemische samenstelling van het vruchtwater beïnvloeden. Ons onderzoek is beperkt tot het aandeel van een onderdeel van het "quantal transport" -de foetale urineproductie- in de regulatie van het vruchtwatervolume.

In de eerste helft van de zwangerschap neemt het vruchtwatervolume toe. Deze toename is gerelateerd én aan de zwangerschapsduur, én aan het foetale gewicht én aan de kruin-romp lengte. Er is een positief lineair verband tussen zowel de kruin-romp lengte alsook het foetale gewicht en de logaritme van het vruchtwatervolume (Abramovich, 1968; Smith, 1971) of ook direct het volume (Lind en Hytten, 1970; Haswell en Morris, 1973; Rhodes, 1966). Deze relatie duurt tot de 20e week. Vanaf met name de 11e week neemt de spreiding van het volume toe. Dit wordt toegeschreven aan de mogelijke rol van de foetale nier (Abramovich, 1968; Nelson, 1972). Door het drinken en urineren van de foetus wordt evenveel aan het vruchtwatervolume toegevoegd als er aan wordt onttrokken. Door Hutchinson e.a. (1959) is voor 3 foeten van resp. 15, 15 en 20 weken een watertransfer van foet naar vruchtwater berekend van ongeveer 2 liter per dag. Foetale urine maakt daarvan nog geen 1 % uit (uitgaande van de schatting van Abramovich, 1970).

Men kan hieruit concluderen dat het zeer onwaarschijnlijk is dat in de eerste helft van de zwangerschap de foetale nier een rol van enige betekenis speelt bij de regulering van het A.F.V.

In de tweede helft van de zwangerschap is de doorlaatbaarheid van de foetale huid verdwenen. Daarentegen is de navelstreng vanaf de 18e week doorlaatbaar. Het A.F.V. neemt in de tweede helft van de



ongestoorde zwangerschap verder toe, evenals de F.U.P. Vanaf ongeveer de 38e week neemt het gemiddelde A.F.V. af (Elliot en Inman, 1961; Queenan e.a., 1972), de F.U.P. neemt echter nog steeds toe om pas na de 40e week te dalen. Deze gegevens maken een directe relatie tussen het A.F.V. en de F.U.P. in de ongestoorde zwangerschap onaannemelijk. Dit vermoeden wordt bevestigd door de resultaten van ons onderzoek.

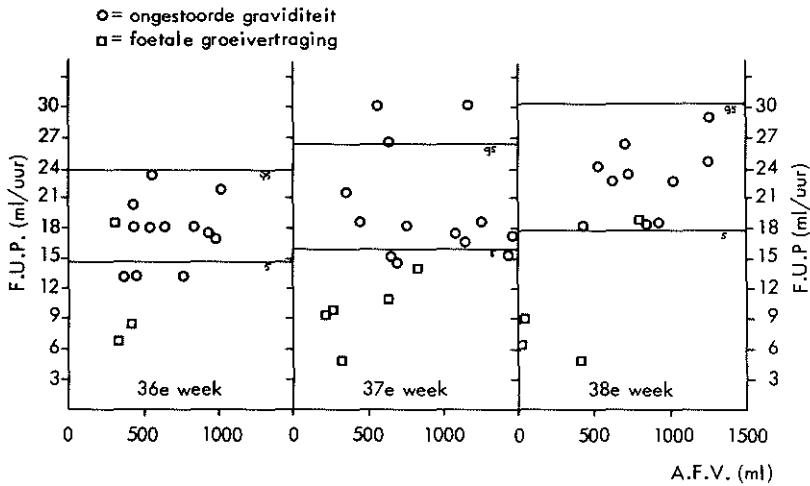
## 6.2. De relatie tussen de F.U.P. en het A.F.V. in de pathologische zwangerschap.

### 6.2.1. Foetale groeivertraging.

Bij 12 zwangeren bij wie de zwangerschap werd gecompliceerd door foetale groeivertraging werd in de periode van de 36e tot en met 38e week de F.U.P. gemeten en het A.F.V. bepaald. In 2 gevallen was er een aanwijsbare foetale oorzaak voor de groeivertraging, nl. respectievelijk trisomie 21 en congenitale toxoplasmose; 9 maal was er een utero-placentaire oorzaak (zie ook 5.1.) en in één geval was niet duidelijk wat de oorzaak van de foetale groeivertraging was. De resultaten zijn in figuur 18 weergegeven.

#### 6.2.1.1. Bespreking.

In ons materiaal gaat in 9 van de 12 gevallen groeivertraging gepaard met een A.F.V. van minder dan 500 ml (oligohydramnion). In de groep ongestoorde zwangerschappen (36-38 weken) komt slechts in 7 van de 35 gevallen oligohydramnion voor. Vanwege de aantallen lenen alleen de waarnemingen in de 37e en 38e week zich voor nadere bewerking. In de 37e en 38e week is de urineproductie van de foetus met groeivertraging significant lager dan die van de



Figuur 18: De relatie tussen de F.U.P. en het A.F.V. bij foetale groeivertraging. Ter vergelijking zijn de waarden in de ongestoorde zwangerschap eveneens vermeld.

foetus met een normaal gewicht (toets van Wilcoxon). Uitsluitend in de 38e week is ook het A.F.V. significant minder dan in de ongestoorde zwangerschap (toets van Wilcoxon).

Uit de literatuur blijkt dat het creatininegehalte in het vruchtwater stijgt in de loop van de zwangerschap; tegen de ã terme datum neemt de stijging nog toe (Van Doorn, 1975). Men schrijft dit toe aan de toenemende functie van de foetale nier (Van Geuns, 1973), hoewel het bestaan van andere wegen waarlangs creatinine in het vruchtwater kan verschijnen zeer aannemelijk is (Pitkin en Reynolds, 1975). De groei-vertraagde foetus urineert minder, heeft een lagere

G.F.R. (zie hoofdstuk 5) en zal dus ook een lagere creatinineuitscheiding in het vruchtwater per tijds-eenheid moeten hebben. Om dit nader te verifiëren is een vergelijking gemaakt in de 37e zwangerschapsweek tussen de totale hoeveelheid creatinine in het vruchtwater bij de groep zwangeren met groeivertraging door utero-placentaire oorzaken, waarvan driemaal toxicose en tweemaal uitsluitend placenta-infarcering, en bij de groep normale zwangeren. In tabel 11 zijn zowel voor de ongestoorde zwangerschap als voor de zwangerschap met groeivertraging het creatininegehalte in het moederlijk plasma en het vruchtwater en de totale hoeveelheid creatinine in het vruchtwater vermeld. Het gemiddelde creatininegehalte in het moederlijke plasma ligt in geval van foetale groeivertraging wat hoger dan in de normale zwangerschap (resp. 70.2 en 60.8  $\mu\text{mol/l}$ ), doch dit verschil is niet significant. De totale hoeveelheid creatinine in het vruchtwater lijkt in de groep van groeivertraging lager te liggen (80.4 tegen 125  $\mu\text{mol}$ ), het verschil is echter bij deze kleine steekproef niet significant, hoewel drie van de vijf waarden lager zijn dan de laagste waarde in de normale zwangerschap.

Uit het bovenstaande blijkt dus dat foetale groeivertraging vaak samen gaat met oligohydramnion, dat ook de F.U.P. lager is dan die van de normaal gegroeide foetus en dat de hoeveelheid creatinine in het vruchtwater veelal minder is dan in de normale zwangerschap. Er lijkt dus bij de groeivertraagde foetus een relatie te kunnen bestaan tussen het geringe vruchtwatervolume en de verminderde nierfunctie. Aangezien deze relatie in de ongestoorde zwangerschap niet werd gevonden kunnen wij ons afvragen of de foetale nier hiervoor primair verant-

Tabel 11: Gegevens uit 13 normale zwangerschappen en 5 zwangerschappen met foetale groeivertraging met een zwangerschapsduur van 37 weken, gebruikt voor de berekening van de totale hoeveelheid creatinine in het vruchtwater.

normaal gegroeide foetus				foetale groeivertraging				
creatinine concentratie ( $\mu\text{mol/l}$ )		vruchtwater volume (ml)	totale hoeveelheid creatinine ( $\mu\text{mol}$ )	creatinine concentratie ( $\mu\text{mol/l}$ )		vruchtwater volume (ml)	totale hoeveelheid creatinine ( $\mu\text{mol}$ )	
moederlijk plasma	vruchtwater			moederlijk plasma	vruchtwater			
68	217	625	136	72	178	655	116	
60	123	1125	138	87	184	800	148	
59	116	525	61	65	159	235	37	
77	193	330	64	71	164	260	43	
47	132	1225	162	56	175	330	58	
66	131	725	95					
57	159	625	99					
68	128	1475	189					
55	125	1135	142					
53	150	1430	214					
60	172	650	112					
52	124	1070	133					
69	177	435	77					
$\bar{X}$ :	60.8	150	875	125	70.2	172	456	80.4

woordelijk is, of dat wellicht in de door foetale groeivertraging gecompliceerde zwangerschap de uitwisseling van het vruchtwater naar andere compartimenten zich op een ander niveau zou kunnen afspeelen, waardoor de invloed van de nier relatief belangrijker wordt. Ook zou de groeivertraagde foetus meer kunnen drinken.

Over de wateruitwisseling tussen de verschillende compartimenten bij foetale groeivertraging zijn geen gegevens beschikbaar. Bij de mens komt als "natuurlijk experiment" de renale agenesie voor. Renale agenesie gaat vaak gepaard met a- of oligohydramnion (Green, 1955; Bain en Scott, 1960; Jeffcoate en Scott, 1959). Bain en Scott (1960) vermelden 50 gevallen van renale agenesie en andere nierafwijkingen die gepaard gaan met de onmogelijkheid om urine te produceren. In 35 gevallen werd geen of nauwelijks vruchtwater gevonden. In een groot aantal gevallen gaat renale agenesie gepaard met andere afwijkingen, o.a. ook foetale groeivertraging. Bilaterale nefrectomie bij het foetale lam geeft hetzelfde effect als renale agenesie bij de menselijke foet, nl. groeivertraging en oligohydramnion (Thorburn, 1974). Gezien het praktisch altijd voorkomen van groeivertraging geeft de situatie bij de foetale renale agenesie dus geen antwoord op de eerder gestelde vraag. Thornburn (1974) suggereert op basis van zijn experimenten dat de foetale nier slechts een rol van ondergeschikte betekenis zou spelen bij de regulatie van de waterhuishouding van de foetus -en daarmee ook van het vruchtwatervolume- wanneer er een normale placentacirculatie is. Wanneer de placentacirculatie echter verminderd is zou de foetale nier van essentieel belang kunnen zijn. Door Liley (1972) is aangetoond dat groeivertraagde foeten veel minder

drinken dan normaal gegroeide foeten. Daarom kan ook de hypothese dat bij groeivertraging de foetus door "honger" meer drinkt en aldus oligohydramnion veroorzaakt, worden verworpen.

#### 6.2.2. Toxicose.

Bij 8 zwangeren met toxicose zonder foetale groeivertraging werd de relatie tussen F.U.P. en A.F.V. bepaald (tabel 12).

Tabel 12: De F.U.P. en het A.F.V. bij 8 zwangeren met toxicose zonder foetale groeivertraging.

no.	zwangerschapsduur (wk)	F.U.P. (ml/uur)	A.F.V. (ml)
1	36	10	1100
2	36	10.5	430
3	37	24	425
4	38	20	550
5	38	26	730
6	40	21	430
7	40	25	325
8	41	22.5	1900

#### 6.2.2.1. Bespreking.

In 3 gevallen ligt de F.U.P. onder de 5e percentiel van de referentiecurve, waarbij dit tweemaal gepaard gaat met een vruchtwatervolume van minder dan 500 ml. Bij de 5 gevallen met een F.U.P. in de normale range is dit eveneens tweemaal het geval. Eenmaal

gaat een normale F.U.P. gepaard met polyhydramnion. Elliot (1964) beschrijft 131 vruchtwatervolumebepalingen, waarvan 35 bij patiënten met pre-eclampsie en 35 bij patiënten met essentiële hypertensie. In deze gevallen werd het gemiddelde maximum-volume enkele weken eerder bereikt en de absolute gemiddelden lagen veel lager dan in de groep normale zwangerschappen. Geboortegewichten worden echter niet vermeld, zodat geen zekerheid bestaat over het aantal groeivertraagde foeten. Elliot stelt de mogelijkheid dat in deze gevallen een verminderde vruchtwateraanmaak door een verminderde bloedverzorging van het amnion wordt veroorzaakt en dan vooral door dat deel wat over de placenta ligt. Het is echter aannemelijk dat het geringere vruchtwater-volume in veel van de door Elliot (1964) genoemde gevallen gepaard ging met foetale groeivertraging. Op grond van deze gegevens kunnen geen conclusies over de relatie tussen F.U.P. en A.F.V. bij toxicose worden getrokken. De vruchtwater volumina zijn niet kleiner dan in onze groep normale zwangeren.

### 6.2.3. Stoornis in de glucosetolerantie.

Bij 16 zwangeren met een gestoorde glucosetolerantie werden zowel de F.U.P. als het A.F.V. gemeten. Deze zwangeren werden verdeeld in twee groepen, nl. een groep van 5 zwangeren met een uitsluitend in de zwangerschap gestoorde glucosetolerantie (tabel 13) én een groep van 11 patiënten met een zowel in als buiten de zwangerschap gestoorde suikerstofwisseling (tabel 14).

(zie ook voor de relatie van de F.U.P. met de referentiecurve: figuur 13).

Tabel 13: De F.U.P. en het A.F.V. bij 5 zwangeren met een gestoorde glucosetolerantie uitsluitend tijdens de zwangerschap.

no	behandeling	normoglycaemisch (N) hyperglycaemisch (H)	amenorrhoe (wk)	F.U.P. (ml/uur)	A.F.V. (ml)
1	-	H	28	5	2900
2	dieet + insuline	N	36	21	725
3	dieet	N	37	25	925
4	-	H	37	15	5240 <sup>1)</sup>
5	dieet	N	38	18	2950

1) neonatus met multiple congenitale afwijkingen.

Tabel 14: De F.U.P. en het A.F.V. bij 11 zwangeren met een gestoorde glucosetolerantie in én buiten de zwangerschap.

no	behandeling	normoglycaemisch (N) hyperglycaemisch (H)	amenorrhoe (wk)	F.U.P. (ml/uur)	A.F.V. (ml)
6	-	H	32	17	2620
7	-	H	34	18	6800
8	dieet + insuline	N	34	19	1100
9	dieet + insuline	N	36	10	850
10	dieet + insuline	N	37	14.5	2455
11	dieet + insuline	N	37	11	2360
12	-	H	37	19.5	1825
13	dieet + insuline	N	38	19	550
14	-	H	40	22	1940
15	-	H	40	20.5	2050
16	-	H	40	29	2000



#### 6.2.3.1. Bespreking.

In één geval (no 6) is de F.U.P. boven de 95e percentiellijn van de referentiecurve gelegen en bestaat tevens polyhydramnion. In alle andere gevallen bestaat er geen relatie tussen de hoeveelheid vruchtwater en de F.U.P. In 8 gevallen waarin de F.U.P. te laag is (onder de 5e percentiel van de referentiecurve) wordt zelfs in 6 gevallen polyhydramnion gevonden. Op grond van deze getallen is er dus geen relatie tussen F.U.P. en A.F.V., ook niet in die gevallen waarin het A.F.V. te hoog is (polyhydramnion).

#### 6.2.4. Polyhydramnion.

Bij 24 patiënten bij wie de F.U.P. en direct daarna het A.F.V. werd bepaald, bleek een polyhydramnion te bestaan. De gegevens zijn vermeld in tabel 15 en de relatie tussen de F.U.P. en de zwangerschapsduur is uitgezet in figuur 19.

#### 6.2.4.1. Bespreking.

Zoals wij hebben gezien in 6.2.3. kan bij zwangeren met een gestoorde G.T.T. geen relatie tussen F.U.P. en A.F.V. worden aangetoond.

Bij de anencefalen is de urineproductie slechts in één geval normaal; in de andere gevallen is de F.U.P. te laag. De combinatie anencefalie - polyhydramnion wordt vaak gevonden. Naeye e.a. (1970) schrijven dit toe aan een verhoogde urineproductie; zij vonden in de nieren van anencefale kinderen waarbij in de zwangerschap tevens polyhydramnion aanwezig was geweest, wijdere verzamelbuizen dan bij anencefalen zonder polyhydramnion. Zij vonden bovendien bij alle anencefalen minder cytoplasma in de cellen van de niertubuli dan bij normale foeten. Benirschke en McKay (1953) menen dat foetale polyurie

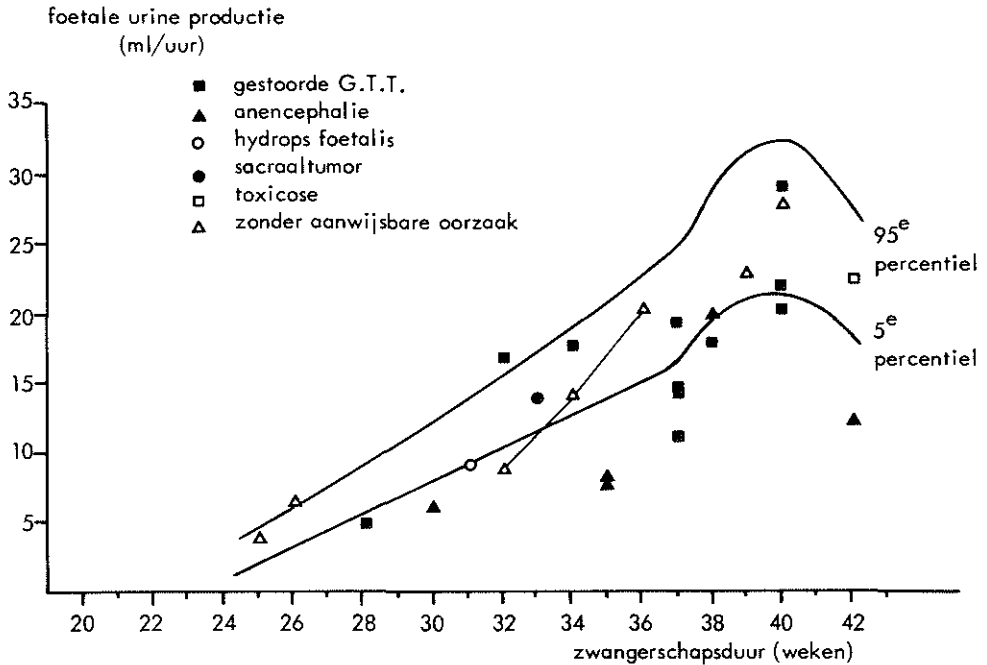
Tabel 15: De F.U.P. en het A.F.V. bij 24 zwangeren met polyhydramnion.

no	zwangerschap (wk)	pathologie	F.U.P. (ml/uur)	A.F.V. (ml)
1	28	gestoorde G.T.T.	5	2900
2	32	"	17	2620
3	34	"	18	6800
4	37	"	19.5	1825
5	37	"	15	5240 <sup>1)</sup>
6	37	"	11	2360
7	37	"	14.5	2455
8	38	"	18	2950
9	40	"	22	1940
10	40	"	20.5	2050
11	40	"	29	2000
12	30	anencefalie	6	6850
13	35	"	8	3825
14	35	"	8.5	4530
15	38	"	20	4825
16	42	"	12	1625
17	31	hydrops foetalis	9	3100
18	33	sacraal tumor	14	5000
19	42	toxicose	22.5	1900
20	25	onbekende oorzaak	4	5000
21	26	"	6.5	1400 <sup>2)</sup>
22 <sup>3)</sup>	32		9	3150
	34		14	3830
	36	"	20.5	4850
23	39	"	23	3800
24	40	"	28	1720

1) multiple congenitale afwijkingen

2) voor deze zwangerschapsduur een veel te groot vruchtwatervolume  
(Charles e.a., 1965)

3) drie metingen bij één patiënte.



Figuur 19: De relatie tussen F.U.P. en zwangerschapsduur bij 24 zwangeren met een polyhydramnion.

bij anencefalen zou kunnen worden verklaard door het ontbreken van het antidiuretisch hormoon (A.D.H.) wegens de ontbrekende hypofyse. De humane foetale nier blijkt echter ongevoelig te zijn voor A.D.H. (hoofdstuk 4). Uit ons onderzoek blijkt dat de F.U.P. nooit boven de 95e percentiellijn, maar in 4 van de 5 gevallen zelfs onder de 5e percentiellijn ligt. Dit laatste kan mogelijk deels worden verklaard door de groeivertraging die bij anencefalie vaak voorkomt (Honnebier en Swaab, 1973). In ons materiaal lagen de geboortegewichten van 4 van de 5 anencefalen onder de 10e percentiel. Op grond van onze bevindingen is het niet aannemelijk dat polyhydramnion bij anencefalie wordt veroorzaakt door foetale polyurie.

In het geval van hydrops foetalis (t.g.v. actief Rhesus-antagonisme) en bij de foetus met het grote sacrale teratoom (Barentsen e.a., 1975), is de F.U.P. normaal. Ook hier kan dus de F.U.P. niet worden gebruikt als verklaring voor het ontstaan van het polyhydramnion. Waarschijnlijk moet in deze gevallen de oorzaak worden gezocht in foetale decompensatio cordis (Morison, 1970; Wallenburg, 1972). Behalve de licht verhoogde F.U.P. in geval 21 werd in alle overige gevallen een normale F.U.P. gevonden. Ook verder waren er geen aanwijsbare oorzaken voor het ontstaan van polyhydramnion.

Bij patiënte 22 werd driemaal de F.U.P. en het A.F.V. gemeten met tussenperiodes van 2 weken. In figuur 19 zijn deze waarden van de F.U.P. door een lijn verbonden. De F.U.P. lijkt wat sterker toe te nemen dan op grond van de normaalcurve is te verwachten. In ieder geval ligt de eerste waarde onder de 5e percentiellijn, terwijl er toen al sprake was van polyhydramnion. De toeneming van het vruchtwater-volume per 14 dagen bedraagt resp. 17 en 15 % van de totale urineproductie.

## SAMENVATTING.

In hoofdstuk 1 wordt het doel van het onderzoek aangegeven. In 1973 beschreven Campbell e.a. een methode om door middel van ultrageluid de urineproductie van de menselijke foetus te meten. Met behulp van deze techniek kan een beter inzicht worden verkregen in de functionele ontwikkeling van de foetale nier. Tot voor kort kon slechts uit op indirecte wijze verricht onderzoek bij de mens en uit dierexperimenteel onderzoek een indruk worden verkregen over enkele aspecten van de functie van de foetale nier. In het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd, vooral uitgaande van de resultaten van echoscopische meting van de foetale urineproductie, getracht een beter inzicht te verkrijgen in de nierfunctie van de menselijke foetus, zowel in de normale als in de pathologische zwangerschap. Bovendien werd de relatie nagegaan tussen de foetale nierfunctie en het vruchtwatervolume in de ongestoorde en gestoorde zwangerschap.

In hoofdstuk 2 worden de gebruikte onderzoeksmethoden besproken. Er wordt een korte uiteenzetting gegeven over de techniek van het meten van de foetale urineproductie (F.U.P.) met behulp van Ultrageluid. De betrouwbaarheid van de echoscopische meting van het blaasvolume werd getest bij een doodgeboren foetus. Het echoscopisch gemeten blaasvolume bleek gemiddeld 7 % af te wijken van het werkelijke blaasvolume. Verlies van urine uit de foetale blaas buiten de mictie om werd uitgesloten geacht op basis van de anatomie en de innervatie van de foetale blaas én van de lineaire toename van het echoscopisch gemeten blaasvolume. Hieruit wordt geconcludeerd dat de resultaten van de echoscopische bepaling van het volume van de foetale blaas voldoende betrouwbaar zijn voor de meting van de foetale urineproductie. De foetale glomerulaire filtratiesnelheid (G.F.R.) bij de à terme foetus

werd berekend uit de klaring van endogeen creatinine. In feite bestaat er voor creatinine in het foetale bloed een "steady state" situatie doordat de placenta voor creatinine doorgankelijk is. De F.U.P. werd binnen 24 uur voor de partus gemeten en het creatininegehalte in foetaal plasma en foetale urine werd bepaald uit gemengd navelstrengbloed en uit binnen 5 minuten na de partus door de neonatus geloosde urine. De betrouwbaarheid van de berekening werd gesteund door de uitkomsten van de G.F.R. gemeten bij 2 kinderen twee dagen post partum. De foetale tubulaire terugresorptie van water (T.T.W.) kon worden berekend uit de G.F.R. en de F.U.P. Het vruchtwatervolume (A.F.V.) werd bepaald met behulp van para-amino-hippuurzuur (P.A.H.), via amniocentese ingebracht in de amnionholte en werd berekend uit het concentratieverloop van P.A.H. in het vruchtwater over 45 minuten. De betrouwbaarheid van de bepaling wordt besproken.

In hoofdstuk 3 worden de gebruikte criteria voor de patiëntenselectie vermeld, zowel voor de normale als voor de pathologische zwangerschap. Achtereenvolgens worden de begrippen foetale groeivertraging, toxicose, gestoorde glucosetolerantie en polyhydramnion gedefinieerd.

Hoofdstuk 4 bevat de resultaten van het onderzoek naar de foetale nierfunctie in de ongestoorde zwangerschap. Bij 189 zwangeren met een zwangerschapsduur van 22 tot 42 weken werd de F.U.P. éénmaal gemeten. De resultaten werden statistisch bewerkt en een referentiecurve voor de F.U.P. werd geconstrueerd, die laat zien dat de F.U.P. in de loop van de zwangerschap toeneemt om na de 40e week weer af te nemen. Bij 25 à terme foeten werden de G.F.R. en de T.T.W. berekend. De waarden voor de foetale G.F.R. liggen op hetzelfde niveau als bij de pasgeborene. De waarden voor de relatieve T.T.W. liggen lager dan bij de

pasgeborene. Aan de hand van de anatomische ontwikkeling van de foetale nier, de schaarse gegevens over de fysiologie van de humane foetale nier en de bruikbare gegevens uit de literatuur over de nierfysiologie van het foetale lam wordt de referentiecurve van de F.U.P. besproken. De daling van de F.U.P. na de 40e week is alleen te verklaren doordat de foetale G.F.R. in die periode een nog onbegrepen dalende trend vertoont bij een gelijkblijvende T.T.W. De lage waarden voor de relatieve T.T.W. bij de à terme foetus worden toegeschreven aan het niet reageren van de foetale nier op het anti-diuretisch hormoon. De nieren van de humane foetus en het foetale lam lijken te verschillen in hun reactie op stress.

In hoofdstuk 5 wordt in 23 gevallen van foetale groeivertraging onderzocht of de daarbij gevonden lage F.U.P. uitsluitend gekoppeld is aan het te lage foetale lichaams- resp. niergewicht. Op grond van literatuurgegevens blijkt er een positief lineair verband te bestaan tussen het foetale niergewicht en de zwangerschapsduur én het foetale lichaamsgewicht. Bij groeivertraging is dit ook het geval, alleen ligt de relatie met de zwangerschapsduur op een lager, doch evenwijdig niveau. In ons onderzoek blijkt in gevallen van ernstige foetale groeivertraging de F.U.P. nog veel lager te liggen dan men op grond van het lichaamsgewicht, als dat op de 50e percentiellijn zou liggen, zou verwachten, ondanks het feit dat de morfologische ontwikkeling van de nier bij groeivertraging niet gestoord is. Bij 8 foeten met groeivertraging werden de foetale G.F.R. en T.T.W. berekend. In tegenstelling tot de T.T.W. blijkt de G.F.R. duidelijk lager te zijn dan in de normale zwangerschap, hoewel dit verschil statistisch niet significant is, waarschijnlijk ten gevolge van de kleine steekproef. Aangenomen wordt dat deze lage G.F.R. verantwoordelijk is voor de wel significant te lage F.U.P. Over de oorzaak van de lage G.F.R. kan men slechts

speculeren. Gezien de variabele uitkomsten van de F.U.P. bij groeivertraging en ook de spreiding van de waarden in de ongestoorde zwangerschap kan het meten van de F.U.P. niet worden gebruikt als methode om foetale groeivertraging vroegtijdig op te sporen.

Toxicose blijkt geen invloed op de foetale nierfuncties te hebben, tenzij er tevens foetale groeivertraging is. Bij 20 zwangeren met een gestoorde glucosetolerantie met of zonder hyperglycaemie, werd de F.U.P. gemeten. Bij de 8 zwangeren met een hyperglycaemie en dus ook met een te hoge foetale bloedglucosespiegel werd slechts eenmaal een iets te hoge F.U.P. gevonden. De hypothese dat foetale hyperglycaemie foetale polyurie veroorzaakt, kan dus niet worden bevestigd. Bij 2 à terme foeten van ten gevolge van behandeling normoglycaemische zwangeren met een gestoorde glucosetolerantie waren de voor de G.F.R. en T.T.W. gevonden waarden niet verschillend van die in de ongestoorde zwangerschap.

In hoofdstuk 6 wordt een literatuuronderzoek naar de door velen vermoede rol van de foetale nier (onderdeel van het zg. "quantal transport") bij de regulatie van het vruchtwatervolume gevolgd door een eigen onderzoek bij 67 vrouwen met een ongestoorde zwangerschap tussen de 36e en 41e week. Per zwangerschapsweek wordt er geen relatie gevonden tussen de F.U.P. en het vruchtwatervolume, zodat van een regulerende rol van de foetale nier ten aanzien van het A.F.V. niet kan worden gesproken. Bij 12 zwangeren met een foetale groeivertraging werd gevonden dat een verminderde F.U.P. frequent samengaat met een verminderd A.F.V. De bij de groeivertraagde foetus gevonden lagere waarden voor de G.F.R.- en dus ook een lagere creatinineuitscheiding in het vruchtwater- samen met een duidelijk lagere absolute hoeveelheid creatinine in het vruchtwater, doen een samenhang vermoeden tussen de verminderde nierfunctie en het kleinere vruchtwatervolume. Deze bevinding



wordt getoetst aan de literatuur.

Bij 8 zwangeren met toxicose kon geen relatie worden vastgesteld tussen de F.U.P. en het A.F.V. Hoewel het voorkomen van een gestoorde glucosetolerantietest in de zwangerschap vaak samengaat met polyhydramnion kon bij 16 zwangeren met een al of niet behandelde stoornis in de glucosetolerantie aannemelijk worden gemaakt dat er geen relatie bestaat tussen het A.F.V en de F.U.P. In een aantal gevallen gaat zelfs een te lage F.U.P. gepaard met polyhydramnion.

Tenslotte werd bij 24 zwangeren met polyhydramnion de F.U.P. bepaald. Hiervan hadden 11 zwangeren een gestoorde glucosetolerantie, 5 een anencephale foetus en 2 een foetus met andere congenitale afwijkingen, één zwangere had een toxicose en bij 5 zwangeren werd geen oorzaak gevonden.

Bij de 5 anencefalen werd 4 maal een te lage F.U.P. gevonden en eenmaal een normale F.U.P. Foetale polyurie bij anencefalie, op verschillende gronden in de literatuur verondersteld, blijkt dus niet de oorzaak te zijn van het polyhydramnion. Ook in de andere gevallen werd nooit een te hoge F.U.P. gevonden en moet de oorzaak elders worden gezocht.

## SUMMARY.

In chapter 1 the object of the study is described. In 1973 Campbell et al. introduced an Ultrasonic method for measuring urine production in the human foetus. By means of this technique a better insight can be obtained into the functional development of the foetal kidney. Up until recently foetal renal function could only be studied indirectly in man or by means of animal experiments. In the study presented in this thesis it was attempted to gain more detailed information on foetal renal function, in particular by means of Ultrasonic measurement of foetal urine production.

In chapter 2 the methods applied in this study are discussed. The technique of Ultrasonic measurement of foetal urine production (F.U.P.) is briefly described. The accuracy of Ultrasonic measurement of foetal bladder volume was tested by scanning the bladder of a stillborn foetus. The Ultrasonically measured bladder volume showed a mean error of 7 % when compared with the actual bladder volume. Intermittent voiding of urine during the process of bladder filling is unlikely on the basis of the structure and the innervation of the foetal bladder as well as in view of its constant filling rate. It is concluded that ultrasonic measurement of foetal bladder volume is sufficiently accurate for the assessment of foetal urine production. The foetal glomerular filtration rate (G.F.R.) in the term foetus was calculated from the endogenous creatinine clearance. Foetal urine production was measured within 24 hours before delivery. Creatinine concentration was determined in mixed umbilical cord plasma and in foetal urine passed by the newborn within 5 minutes after delivery. The reliability of the creatinine clearance calculation was supported by equi-

valent G.F.R. results obtained from 2 neonates on the second day post partum. Foetal tubular reabsorption of water (T.T.W.) was calculated from G.F.R. and F.U.P. Amniotic fluid volume (A.F.V.) was determined by means of instillation of para-aminohippuric acid (P.A.H.) into the amniotic cavity and subsequent determination of the concentration gradient of this substance in amniotic fluid over a period of 45 minutes. The reliability of this method is discussed.

Chapter 3 presents the standards applied to the selection of patients with normal and complicated pregnancies. The criteria of foetal growth retardation, preeclamptic toxæmia, abnormal glucose tolerance and polyhydramnios are defined.

Chapter 4 presents the results of the study of foetal renal function in normal pregnancy. Foetal urine production was measured once in 189 pregnancies between 22 and 42 weeks of gestation. The data were statistically analyzed and a reference curve for F.U.P. was constructed. Foetal urine production was shown to increase with advancing pregnancy until 40 weeks followed by a progressive fall. In 25 term fetuses G.F.R. and T.T.W. were calculated. Foetal G.F.R. values were found to be of the same magnitude as those observed in the newborn, but foetal T.T.W. turned out to be comparatively lower. The reference curve for F.U.P. is discussed in relation to data from the literature on the morphological and physiological development of the human foetal kidney as well as data on renal physiology in the foetal lamb. The reduction in F.U.P. beyond 40 weeks can only be explained by the observed decrease in G.F.R. The low T.T.W. values in the term foetus might be attributed to the fact that the tubules are still operating without the control of

antidiuretic hormone. The kidneys in the human foetus and foetal lamb seem to differ in their reaction to stress stimuli.

Chapter 5. Twenty-three cases of foetal growth retardation were studied in order to verify whether the observed reduction in F.U.P. was solely related to a low foetal body weight or kidney weight. In the literature a positive linear relationship is reported between foetal kidney weight on the one hand and gestational age and foetal body weight on the other. The same relationship is found in cases of foetal growth retardation, but the relationship between foetal kidney weight and gestational age is situated on a lower, parallel, level. In cases of severe foetal growth retardation the F.U.P. was even lower as compared with that of a normally growing foetus of similar weight, in spite of a normal morphological development of the foetal kidney in growth retardation. In 8 growth-retarded foetuses G.F.R. and T.T.W. were calculated. In contrast to the T.T.W., the G.F.R. appears to be clearly reduced as compared with normal pregnancy. This reduction is, however, not statistically significant, probably due to the small number of measurements. It is assumed that the reduction in G.F.R. is responsible for the significantly reduced F.U.P. The cause of the reduced G.F.R. is a matter of speculation. Ultrasonic measurement of F.U.P. is not an appropriate method for early detection of foetal growth retardation, since the F.U.P. values show a wide scatter in normal pregnancy and are rather variable in growth retarded foetuses.

Preeclamptic toxæmia does not appear to exert any influence on foetal renal function, unless there is also foetal growth retardation.

In 20 cases with an abnormal oral glucose tolerance test, F.U.P. was measured during normo- or hyperglycaemia.

In 8 pregnancies with hyperglycaemia, the F.U.P. was elevated in only one case. This means that the assumption of foetal hyperglycaemia causing foetal polyuria could not be verified. In 2 normoglycaemic patients G.F.R. and T.T.W. values were not essentially different from those found in normal pregnancy.

In chapter 6 a literature survey on the role of the foetal kidney in the regulation of amniotic fluid volume by means of "quantal transport" is followed by the presentation of a personal study in 67 normal pregnancies between 36 and 41 weeks of gestation. There was no relationship between F.U.P. and amniotic fluid volume for each week of gestation, indicating the absence of a regulating role of the foetal kidney with respect to amniotic fluid volume. In 12 cases of foetal growth retardation a reduced F.U.P. was often accompanied by a reduced amniotic fluid volume. The decrease in G.F.R., the diminished creatinine excretion into the amniotic fluid, and the reduced total amount of creatinine in the amniotic cavity suggest a link between impaired renal function and reduced amniotic fluid volume.

In 8 cases of preeclamptic toxæmia no relationship between F.U.P. and amniotic fluid volume could be demonstrated. The presence of abnormal glucose tolerance during pregnancy is often associated with polyhydramnios. However, in 16 patients with an abnormal oral glucose tolerance test no relationship could be established between F.U.P. and amniotic fluid volume before or after treatment. In a number of cases a reduced F.U.P. was accompanied by polyhydramnios.

Finally, F.U.P. was measured in 24 cases of polyhydramnios. In 11 of these cases pregnancy was complicated by an abnormal glucose tolerance; an anencephalic foetus was present in 5 cases and other congenital abnormalities in

2 cases. One woman was preeclamptic and in the remaining 5 cases no apparent cause was found.

The F.U.P. was reduced in 4 out of the 5 cases of anencephaly and normal in one. From this data it seems highly unlikely that polyhydramnios in this condition is caused by foetal polyuria. Also in the remaining cases, the F.U.P. was always within or even below the normal range; therefore, the origin of polyhydramnios apparently should be sought elsewhere.

LITERATUURLIJST.

- ABRAMOVICH, D.R. (1968): The volume of amniotic fluid in early pregnancy. *J.Obstet.Gynaec.brit.Cwlth.* 75: p. 728.
- ABRAMOVICH, D.R. (1970): Fetal factors influencing the volume and composition of liquor amnii. *J.Obstet.Gynaec.brit.Cwlth.* 77: p. 865.
- ABRAMOVICH, D.R. (1972): Liquor amnii. In: *Human Reproductive Physiology*, p. 258. Editor: Shearman, R.P., Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- ABRAMOVICH, D.R. (1973): The volume of amniotic fluid and factors affecting or regulating this. In: *Amniotic fluid*. p. 29. Editors: Fairweather, D.V.I., Eskes, T.K.A.B., Excerpta Medica, Amsterdam.
- ABRAMOVICH, D.R., HEATON, B., PAGE, K.R. (1974): Transfer of labelled urea, creatinine and electrolytes between liquor amnii and the fetoplacental unit in midpregnancy. *Europ.J. Obstet.Gynec.Reprod. Biol.* 4/4: p. 143.
- ABRAMOVICH, D.R., PAGE, K.R. (1972): Pathways of water exchange in the fetoplacental unit at mid-pregnancy. *J.Obstet.Gynaec.brit.Cwlth.* 79: p. 1099.
- ALEXANDER, D.P., NIXON, D.A. (1962): Plasma clearance of p-amino-hippuric acid by the kidneys of foetal, neonatal and adult sheep. *Nature*, 194: p. 483.
- ALEXANDER, D.P., NIXON, D.A., WIDDAS, W.F., WOHLZOGEN, F.X. (1958): Renal function in the sheep foetus. *J.Physiol.* 140: p. 14.
- AMES, R.G. (1953): Urinary water excretion and neurohypophysial function in full term and premature infants shortly after birth. *Pediatrics*, 12: p. 272.
- BAIN, A.D., SCOTT, J.S. (1960): Renal agenesis and severe urinary tract dysplasia. *Brit.med.J.* p. 841.
- BARENTSEN, R., WLADIMIROFF, J.W., WALLENBURG, H.C.S. (1975): Sacrococcygeaal teratoom en hydramnion. *Ned.T.Geneesk.* 119: p. 510.
- BENIRSCHKE, K., MCKAY, D.G. (1953): The antidiuretic hormone in fetus and infant. *Obstet.Gynec.* 1: p. 638.
- BERNSTINE, R.L. (1970): A chronic renal model for the fetus. *Laboratory Animal Care*, 20: p. 949.
- BOURNE, G.L. (1962): *The Human Amnion and Chorion*. Editors: Lloyd-Luke London, p. 56.
- BROBERGER, U. (1973): Determination of glomerular filtration rate in the newborn. *Acta paed.Scand.* 62: p. 625.
- CAMERON, G., CHAMBERS, R. (1938): Direct evidence of function in kidney of an early human fetus. *Amer.J.Physiol.* 123: p.482.
- CAMPBELL, S., WLADIMIROFF, J.W., DEWHURST, C.J. (1973): The antenatal measurement of fetal urine production. *J.Obstet.Gynaec.brit.Cwlth.* 80: p. 680.
- CHARLES, D., JACOBY, H.E. (1966): Preliminary data on the use of sodium-aminohippurate to determine amniotic fluid volumes. *Amer.J.Obstet. Gynec.* 95: p. 266.

- CHARLES, D., JACOBY, H.E., BURGESS, F. (1965): Amniotic fluid volumes in the second half of pregnancy. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 93: p. 1042.
- CHEZ, R.A., SMITH, F.G., HUTCHINSON, D.L. (1964): Renal function in the intrauterine primate fetus. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 90: p. 128.
- DAVIES, J., DAVIES, D.V. (1950): The development of the mesonephros of the sheep. *Proc.zool.Soc., Lond.* 120: p. 73.
- DOORN, G.A. van (1975): Het vruchtwater bij E.P.H.-gestose en diabetes mellitus. Proefschrift Utrecht, Drukkerij Grosfeld, Berlicum.
- DRÖES, J.Th.P.M. (1972): De musculatuur van blaas en urethra in menselijke foetus. Proefschrift Leiden, Drukkerij "Luctor et Emergo", Leiden.
- EDELMANN, C.M., SPITZER, A. (1969): The maturing kidney. *J.Pediat.* 75: p. 509.
- ELLIOTT, P. (1964): The relationship of liquor volume and placental insufficiency. *Austr.N.Z.J.Obstet.Gynaec.* 4: p. 113.
- ELLIOTT, P., INMAN, W.H.N. (1961): Volume of liquor amnii in normal and abnormal pregnancy. *Lancet*, 2: p. 835.
- FETTERMAN, G.H., SHUPLUCK, N.A., PHILIPP, F.J., GREGG, H.S. (1965): The growth and maturation of human glomeruli and proximal convolutions from term to adulthood. *Pediatrics* 35: p. 601.
- GEUNS, H.J. van (1973): Creatinine en vruchtwater. Proefschrift Vrije Universiteit Amsterdam, Drukkerij van Genderen, Groningen.
- GREEN, G.H. (1955): Foetal renal hypoplasia and the origin of amniotic fluid. *J.Obstet.Gynec.brit.EMP.* 62: p. 592.
- GRESHAM, E.L., RANKIN, J.H.G., MAKOWSKI, E.L., MESCHIA, G., BATTAGLIA, F.C. (1972): An evaluation of fetal renal function in a chronic sheep preparation. *J.clin.Invest.* 51: p. 149.
- GRUENWALD, P. (1963): Chronic fetal distress and placental insufficiency. *Biol.Neonat.* 5: p. 215.
- GRUENWALD, P., HOANG NGOG MINH (1960): Evaluation of body and organ weights in perinatal pathology. I. Normal standards derived from autopsies. *Amer.J.clin.Path.* 34: p. 247.
- GRUENWALD, P., HOANG NGOG MINH (1961): Evaluation of body and organ weights in perinatal pathology. II. Weight of body and placenta of surviving and of autopsied infants. *Amer.J.Obstet. Gynec.* 82: p. 312.
- HASWELL, G.L., MORRIS, J.A. (1973): Amniotic fluid volume studies. *Obstet.Gynec.* 42: p. 725.
- HELFFERICH, M. (1974): De diagnostische betekenis van samenstelling en volume van het vruchtwater. Proefschrift Leiden, Drukkerij Beugelsdijk, Leiden.
- HONNEBIER, W.J., SWAAB, D.F. (1973): The influence of anencephaly upon intrauterine growth of fetus and placenta and upon gestation length. *J.Obstet.Gynaec.brit.Cwlth.* 80: p. 577.
- HOYES, A.D., RAMUS, N.I., MARTIN, B.G.H. (1973): Ultrastructural aspects of the development of the innervation of the vesical musculature in the early human fetus. *Invest.Urol.* 10: p. 307.



- HUTCHINSON, D.L., GRAY, M.J., PLENTL, A.A., ALVAREZ, H., CALDEYRO-BARCIA, R., KAPLAN, B., LIND, J. (1959): The role of the fetus in the water exchange of the amniotic fluid of normal and hydramniotic patients. *J.clin.Invest.* 38: p. 971.
- HUTCHINSON, D.L., HUNTER, C.B., NESLEN, E.D., PLENTL, A.A. (1955): The exchange of water and electrolytes in the mechanism of amniotic fluid formation and the relationship to hydramnios. *Surg.Gynec.Obstet.* 100: p. 391.
- JEFFCOATE, T.N.A., SCOTT, J.S. (1959): Polyhydramnios and oligohydramnios. *Canad.med.Ass.J.* 80: p. 77.
- JONES, M.D., GRESHAM, E.L., BATTAGLIA, F.C. (1972): Urinary flow rates and urea excretion rates in newborn infants. *Biol.Neonat.* 21: p. 321.
- JONGE, H. de (1963): *Inleiding tot de medische statistiek.* Wolters-Noordhoff N.V., Groningen, p. 339.
- KEENE, M.F.L., HEWER, E.F. (1924): Glandular activity in the human foetus. *Lancet*, 2: p. 111.
- KESSEL, H. van, GEUNS, H.J. van (1974): Nomogram voor de bepaling van glomerulaire filtratiesnelheid van de ongeborene. *Ned.T.Geneesk.* 118: p. 1687.
- KLOOS, K., VOGEL, M. (1974): *Pathologie der Perinatalperiode.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, p. 131.
- KLOOSTERMAN, G.J. (1970): On intrauterine growth. *Int.J.Gynaec.Obstet.* 8: p. 895.
- LILEY, A.W. (1972): Disorders of amniotic fluid. In: *Pathophysiology of Gestation II.* Editor: Assali, N.S., Academic Press, New York, p. 157.
- LIND, T. (1973): The biochemistry of amniotic fluid. In: *Amniotic fluid.* p. 60. Editors: Fairweather, D.V.I., Eskes, T.K.A.B., *Excerpta Medica*, Amsterdam.
- LIND, T., HYTTEN, F.E. (1970): Relation of amniotic fluid volume to fetal weight in the first half of pregnancy. *Lancet*, p. 1147.
- LIND, T., HYTTEN, F.E. (1972): Fetal control of fetal fluids. In: *Physiological Biochemistry of the fetus.* p. 54. Editors: Hodari, A.A., Mariona, F.G., Charles Thomas Publisher, Springfield.
- McCANCE, R.A., WIDDOWSON, E.M. (1953): Renal function before birth. *Proc.roy.Soc.lond.B.* 141: p. 488.
- MacDONALD, M.S., EMERY, J.L. (1959): The late intra-uterine and postnatal development of human renal glomeruli. *J.Anat.* 93: p. 331.
- MELLOR, D.J., SLATER, J.S. (1972): Daily changes in foetal urine and relationship with amniotic and allantoic fluid. *J.Physiol.* 227: p. 503.
- MELLOR, D.J., SLATER, J.S. (1973): The composition of maternal plasma and foetal urine after feeding and drinking in chronically catheterized ewes during the last two months of pregnancy. *J.Physiol.* 234: p. 519.
- MORISON, J.E. (1970): *Foetal and neonatal pathology.* (3e druk). Appleton-Century-Crofts, New York.
- NAEYE, R.L. (1975): Fetal lung and kidney maturation in abnormal pregnancies. *Arch.Path.* 99: p. 533.

- NAEYE, R.L., MILIC, A.M.B., BIANC, W. (1970): Fetal endocrine and renal disorders, clues to the origin of hydramnios. *Amer.J. Obstet.Gynec.* 108: p. 125.
- NELSON, M.M. (1972): Amniotic fluid volumes in early pregnancy. *J.Obstet.Gynaec.brit.Cwlth.* 79: p. 50.
- OH, W., OH, M.A., LIND, J. (1966): Renal function and blood volume in newborn infant related to placental transfusion. *Acta paediat.Scand.* 56: p. 197.
- OSATHANONDH, V., POTTER, E.L. (1966): Development of Human Kidney as shown by microdissection. *Arch.Path.* 82: p. 391.
- PARMLEY, T.H., SEEDS, A.E. (1970): Fetal skin permeability to isotopic water in early pregnancy. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 108: p. 128.
- PITKIN, R.M., REYNOLDS, W.A. (1975): Creatinine exchange between mother, fetus and amniotic fluid. *Amer.J.Physiol.* 228: p. 231.
- PLÖTZ, F.J., FRIEDLANDER, R.L. (1967): In: *Gynäkologie und Geburtshilfe (II)*. p. 349. Editor: Käser, I., Georg Thieme Verlag, Stuttgart-Leipzig.
- POTTER, E.L. (1972): Normal and abnormal development of the kidney. Yearbook Medical Publishers inc., Chicago.
- PRITCHARD, J.A. (1965): Deglutition by normal and anencephalic fetuses. *Obstet.Gynec.* 25: p. 289.
- PRITCHARD, J.A. (1966): Fetal swallowing and amniotic fluid volume. *Obstet.Gynec.* 28: p. 606.
- QUEENAN, J.T., THOMPSON, W., WHITFIELD, C.S., SHAH, S.I. (1972): Amniotic fluid volumes in normal pregnancies. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 114: p. 34.
- RANJIT SINGH, N., KINCAID-SMITH, P. (1972): Normal renal physiology and changes in pregnancy. In: *Human Reproductive Physiology*, p. 594. Editor: Shearman, R.P., Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- REYNOLDS, W.A. (1972): Fetal sources of amniotic fluid: An Enigma In: *Physiological Biochemistry of the fetus*. p. 3. Editors: Hodari, A.A., Mariona, F.G., Charles Thomas Publisher, Springfield.
- RHODES, P. (1966): The volume of liquor amnii in early pregnancy. *J.Obstet.Gynaec.brit.Cwlth.* 73: p. 23.
- RIET, H.G. van, KAL, J., HASPELS, A.A. (1974): Diabetes en graviditeit. *Ned.T.Geneesk.* 118: p. 131.
- ROBILLARD, J.E., KULVINSKAS, C., SESSIONS, C., BURMEISTER, L., SMITH, F.G. (1974): Maturation changes in the fetal glomerular filtration rate. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 122: p. 601.
- RUBIN, M.I., BRUCK, E., RAPOPORT, M. (1949): Maturation of renal function in childhood, clearance studies. *J.Clin.Invest.* 25: p. 1144.
- RUDOLPH, A.M., HEYMANN, M.A. (1967): The circulation of the fetus in utero. *Circulat.Res.* 21: p. 163.
- RUDOLPH, A.M., HEYMANN, M.A. (1970): Circulatory changes during growth in the fetal lamb. *Circulat.Res.* 26: p. 289.
- SAUNDERS, P.S., RHODES, P. (1973): The origin and circulation of the amniotic fluid. In: *Amniotic Fluid*. p. 1. Editors: Fairweather, D.V.I., Eskes, T.K.A.B., Excerpta Medica, Amsterdam.
- SCHULZ, D.M., GIORDANA, D.A., SCHULZ, D.H. (1962): Weights of organs of fetusses and infants. *Arch.Path.* 74: p. 246.

- SEEDS, A.E. (1973): Water dynamics in the amniotic fluid. In: Amniotic Fluid. p. 52. Editors: Fairweather, D.V.I., Eskes, T.K.A.B., Excerpta Medica, Amsterdam.
- SERTEL, H., SCOPEL, J. (1973): Rates of creatinine clearance in babies less than one week of age. Arch.Dis.Childh. 48: p. 717.
- SHIRKEY, H.C. (1969): Drugtherapy. In: Textbook of Pediatrics. p. 39. Editors: Nelson, W.E., W.B. Saunders Co., Philadelphia.
- SMITH, D.L. (1971): Amniotic fluid volume. Amer.J.Obstet.Gynec. 110: p. 166.
- SMITH, F.G., ADAMS, F.H., BORDEN, M., HILBURN, J. (1966): Studies of renal function in the intact fetal lamb. Amer.J.Obstet. Gynec. 96: p. 240.
- SNOO, K. de (1936): Het drinken van het kind in utero en de regulatie van de hoeveelheid vruchtwater. Ned.T.Geneesk. 80: p. 4597.
- STRAUSS, J., ADAMSON Jr., K., JAMES, L.S. (1965): Renal function of normal full-term infants in the first hours of extra-uterine life. Amer.J.Obstet.Gynec. 91: p. 286.
- THORNBURN, G.D. (1974): The role of the thyroid gland and kidneys in fetal growth. In: Size at Birth. p. 185. Editor: CIBA Foundation, Excerpta Medica, Amsterdam.
- TRIMPER, C.E., LUMBERS, E.R. (1972): The renin-angiotensin system in foetal lambs. Pflügers Arch. 336: p. 1.
- VERNIER, R.L., SMITH, F.G. (1968): Fetal and neonatal kidney. In: Biology of Gestation, vol. II, p. 225. Editor: Assali, N.S., Academic Press, New York.
- VOSBURGH, G.J., FLEXNER, L.B., COWIE, D.B., HELLMAN, L.M., PROCTOR, N.K., WILDE, W.S. (1948): The rate of renewal in women of the water and sodium of the amniotic fluid as determined by tracer techniques. Amer.J.Obstet.Gynec. 56: p. 1156.
- WALLENBURG, H.C.S. (1969): Über den Zusammenhang zwischen Spätgestose und Placentarinfarkt. Arch.Gynäk. 208: p. 80.
- WALLENBURG, H.C.S. (1972): Chorioangioma placentae en hydramnion. Ned.T.Geneesk. 116: p. 2135.
- WEIL, W.B. (1959): The evaluation of renal function in infancy and childhood. Amer.J.Med.Sci. 229: p. 678.
- WINICK, M. (1970): Cellular growth in intra-uterine malnutrition. Pediat.Clin.North-America 17: p. 69.
- WLADIMIROFF, J.W. (1975): Effect of frusemide on fetal urine production. J.Obst.Gynaec.brit.Cwlth. 82: p. 221.
- WLADIMIROFF, J.W., CAMPBELL, S. (1974): Fetal urine production rates in normal and complicated pregnancy. Lancet, I: p. 151.
- WLADIMIROFF, J.W., VERPOEST, M.J.L.T., SEELEN, J.C. (1972): Het vruchtwater in het verloop van de zwangerschap. Ned.T.Geneesk. 116: p. 1965.
- WIJDEVELD, P.G.A.B. (1969): In: Interne Geneeskunde, deel I. p. 83. Editor: Ottolander, G.J.H. den, Academische Paperbacks, Oosthoek, Utrecht.
- ZIMMERMAN, H.D. (1971): Entwicklung und Differenzierung des Glomerulus und juxtaglomerulären Apparats in der fetalen Niere des Menschen. Verhandl. Deutscher Gesellschaft Pathol. 55: p. 491.

## CURRICULUM VITAE.

De schrijver van dit proefschrift werd in 1936 geboren te Oosterend (Fr.). Na het eindexamen aan het Marnix-Gymnasium te Rotterdam studeerde hij vanaf 1955 aan de Vrije Universiteit te Amsterdam. Op 20 februari 1963 deed hij zijn artsexamen. Hij volbracht zijn diensttijd als reserve eerste-luitenant-arts te Deventer.

Vanaf oktober 1964 was hij huisarts te Eerbeek (Gld.). Vanaf 1 maart 1973 is hij in opleiding tot vrouwenarts op de afdeling voor Verloskunde en Gynaecologie (Hoofd: Professor Dr.A.C.Drogendijk Jr.) van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam.



