

Nieuwe inzichten over het probleem der ijzerstofwisseling.

In de laatste jaren zijn vele onderzoeken verricht, die een geheel nieuwen kijk hebben gegeven op verschillende problemen der ijzerstofwisseling.

Ook in ons land, met name in de interne universiteitsklinieken te Utrecht en Amsterdam, werd aan dit onderwerp gewerkt. De resultaten vindt men in de proefschriften De Raadt¹⁾ en Garré²⁾.

Nadat reeds eerder door een lezing van Prof. De Langen mijn belangstelling voor dit onderwerp was gewekt, heeft het lezen van beide proefschriften me er nu toe gebracht in dit tijdschrift iets over de ijzerstofwisseling mede te deelen. Natuurlijk kom ik dan, zooals bij bijna ieder physiologisch en pathologisch vraagstuk, ook wel weer in de mondholte terecht.

Het ijzer werd reeds door de Egyptenaren als geneesmiddel gebruikt en heeft zich sedert dien als zoodanig altijd kunnen handhaven. Eerst in de 18^e eeuw werd aangetoond, dat ijzer in de asch van dierlijk weefsel en in het bloed voorkomt, voor nauwkeuriger onderzoek moest echter nog een eeuw verlopen. Deze nauwkeurige onderzoeken zijn daarna weer opgevolgd door andere, die nog nauwkeuriger waren en zoo zal het wel blijven gaan.

Het is reeds lang bekend, dat ijzer in het bloed voorkomt en wel in het haemoglobine, later vond men de ijzerreserves in lever en milt, terwijl Warburg aantoonde, dat ijzer een bestanddeel is van belangrijke stofwisselingsfermenten en dus in iedere lichaamsceel aanwezig is.

In 1925 ontdekte Fontès Thivolle het bloedserumijzer, dit is de transportvorm.

Over de wijze, waarop het als *geneesmiddel* toegevoerde ijzer werkt, heeft

1) M. Fortuyn de Raadt. De ijzerstofwisseling. Klinische waarnemingen over het serumijzer. Diss. Utrecht 1942.

2) A. H. Garré. Over serumijzerbepalingen in de kliniek. Diss. Amsterdam 1943.

men natuurlijk in den loop der historie verschillende opvattingen gehad.

Zoo meende Claude Bernard nog, dat het ijzer niet werd geresorbeerd door den darm en dat zijn therapeutische werking te danken was aan een plaatselijke prikkeling van den darmwand. Later, toen men wel overtuigd was dat resorptie plaats greep, dacht men aanvankelijk, dat ijzer alleen geresorbeerd kon worden in organisch gebonden vorm, zooals het ijzer aanwezig is in ons voedsel (vleesch, eieren, groente enz.).

Na toediening van anorganische ijzerverbindingen bij proefdieren kon men evenwel een toename van het ijzergehalte der lever vaststellen, zoodat men wel moest aannemen, dat dit ijzer door den darm was opgenomen.

In den mensch kan men deze resorptie bewijzen door ingewikkelde balansproeven en door het therapeutisch effect.

In 1924 kon Heubner aantoonen, dat ijzer alleen als ferro-ion goed werd geresorbeerd. Wanneer ijzerpraeparaten worden toegediend, die geen ferro-ionen bevatten, dan dienen deze eerst gevormd te worden door de inwerking van het maagzuur en de spijsverteringssappen. Hoe zuurder het maagsap, des te beter de ferrovorming, daarnaast is van belang het reduceerend vermogen van den maag- en darminhoud.

Komen de ferro-ionen in een alkalisch milieu, dan worden ze omgezet in het onoplosbare ferrihydroxyde, tenzij reduceerende substanties, zoals ascorbinezuur, aanwezig zijn. De resorptie vindt plaats in maag, duodenum en eerste deel van jejunum, normaliter in hoofdzaak in het duodenum. In de maag is de pH 1 tot 3, in het duodenum is de reactie in nuchteren toestand alkalisch, na gebruik van voedsel door de zure spijsbrij wordt de pH \pm 3. De ijzerresorptie geschiedt vermoedelijk actief door de epitheelcellen van het darmslijmvlies. Histochemische onderzoeken toonden de aanwezigheid van ijzer in de epitheelcellen van duodenum en colon, dit zou dus wijzen op resp. resorptie en uitscheiding. Later bleek, dat deze resultaten beruisten op verontreinigingen der gebruikte reagentia.

Toch blijft men vasthouden aan de ac-

tieve resorptie door de epitheelcellen met vervolgens afgifte van het ijzer aan het bloed. Inderdaad heeft men een ijzervermeerdering in de afvoerende bloedvaten van den darm kunnen aantoonen.

Dat er sprake is van actieve resorptie en niet van diffusie wordt wel waarschijnlijk, doordat de opname onder invloed staat van factoren, buiten het darmkanaal gelegen. Zoo wordt bij sterke ijzerbehoefte meer ijzer geresorbeerd en deze resorptie gaat parallel met de activiteit van het beenmerg. Bij hypophysaire stoornissen, bij infectieziekten en ernstig zieke patiënten zijn factoren in het spel, die de ijzerresorptie verminderen, ook bij normale toestanden in het maagdarmkanaal en zelfs bij sterke ijzerbehoefte. Vermoedelijk zullen hierbij neurogene en humorale regulaties de permeabiliteit van de celmembranen beïnvloeden.

Wat de *uitscheiding* betreft, reeds werd medegedeeld, dat men een uitscheiding in het colon aannam. De histochemische onderzoeken gaven echter negatieve uitkomsten, toen zuivere reagentia werden gebruikt. Isoleert men bij honden een gedeelte van den darm, dan vindt men hierin geen uitscheiding van ijzer, ook niet na orale of parenterale ijzertoeiening. Door nauwkeurige ijzerbalansproeven werd vastgesteld, dat met de faeces geen ijzer wordt uitgescheiden. Zelfs bij toevoer van slechts 1 mgr ijzer per dag is de balans nog in evenwicht. Ook in de urine wordt geen ijzer uitgescheiden. Naast leucocyten gaan van de huid en de slijmvliezen echter constant epitheelcellen verloren en daarmede ijzer. Men schat de hoeveelheid op 1 mgr per dag.

Bij vrouwen gaan tijdens de menstruatie 10—50 mgr ijzer verloren, een foetus onttrekt \pm 600 mgr ijzer aan de moeder. Bij mannen verdwijnt natuurlijk met het sperma eenig ijzer, een deel hiervan kan tot den ijzertoevoer bij de vrouw worden gerekend.

In het lichaam van den volwassene komen ongeveer 4 gram ijzer voor, hiervan zijn \pm 2.7 gram haemoglobineijzer, 0.5 gram reserveijzer, 1 gram weefselijzer en 3 mgr serumijzer.

Het *haemoglobine* is een complexe eiwitverbinding, opgebouwd uit het globine en een ijzerhoudend pigment, bestaande uit 1 ferro-atoom en 4 methylpyrrolringen. Het haemoglobine bevat $\frac{2}{3}$ van de totale hoeveelheid ijzer, het is dus duidelijk, dat de vorming en afbraak van dit haemoglobine een belangrijke rol speelt in de endogene ijzerstofwisseling. stelt men den levensduur der erythrocyten op 30 dagen, dan komt er dagelijks

70—90 mgr ijzer vrij. De afbraak van de erythrocyten vindt plaats door de cellen van het reticulair endotheliale systeem, voornamelijk in lever en milt. Het vrij komende ijzer kan in die organen worden vastgelegd of wel vervoerd naar het beenmerg voor de bloedvorming.

Het reserveijzer wordt vooral gevonden in lever en milt. Zoowel het aan het lichaam toegevoerde als het in het organisme vrijgekomen ijzer kunnen er worden opgeslagen. De pasgeborene krijgt van de moeder een groote ijzerreserve mede, waardoor het jonge kind in staat is, niettegenstaande de ijzerarme melkvoeding, zijn enorme bloedvermeerdering in het eerste levensjaar te verzorgen. Bij langdurig bloedverlies kunnen deze reserves uitgeput raken.

Het *weefselijzer* komt voor in alle cellen, waar oxydatieprocessen plaats vinden. (Cytochromen en ademhalingsferment van Warburg). Ook in de katalasen en peroxydasen neemt men aan, dat ijzer voorkomt. In de spiervezels der dwarsgestreepte spieren vindt men tenslotte het myoglobine. Dit weefselijzer heeft een zeer belangrijke taak te vervullen bij de levensprocessen der cellen. Wanneer er in het lichaam ijzergebrek ontstaat, wordt eerst het reserve- en haemoglobine-ijzer aangetast en pas in de laatste plaats het weefselijzer.

Het *serumijzer* is in het bloeds serum zoowel aan de albumines als aan globulines gebonden in den ferrivorm. De grootte van deze ijzerfractie wordt door verschillende exogene en endogene factoren bepaald, zij wisselt ook onder normale omstandigheden voortdurend. De exogene factoren zijn ijzertoevoer, oraal, intramusculair of intraveneus en ijzerverlies door acuut of chronisch bloedverlies. Van de endogene factoren zijn slechts enkele bekend, de voornaamste wordt gevormd door de haemoglobine stofwisseling, bij abnormaal sterke bloeddestructie vindt men een stijging van het serumijzergehalte. Lever en milt trachten groote schommelingen in het serumijzer-niveau op te vangen.

Normale waarden van het serumijzer zijn bij den man 80—180 γ % gem. 130, bij de vrouw 60—160 γ % gem. 110. Door 12—24 uur voedselonthouding stijgt het serumijzer met 20—40 γ %, het is 's morgens \pm 35 γ % hooger dan 's avonds, door een maaltijd, ook van ijzerrijke groenten stijgt het niet. In onze dagelijksche voeding komt 10—25 mgr ijzer voor, doorgaans aan eiwitten verbonden, in de maag heeft overgang tot ferro-ionen plaats, men neemt aan, dat onder gunstige omstandigheden ongeveer 5 mgr ijzer kan worden geïoniseerd.

Na toediening van een therapeutische dosis ijzer, 100 mgr ferrozout of 1 gram ferrum reductum of andere ijzerverbindingen ontstaat na een half uur reeds een duidelijke verhooging aan de serumijzer-spiegel met een maximum na 2—6 uur, binnen 12 uur is het gehalte weer normaal. Na inspuiting van 10 mgr ijzerascorbinaat treedt een verhooging met $\pm 200 \gamma \%$ op.

Wisselt bij normalen het gehalte sterk, onder pathologische omstandigheden is het veel meer gefixeerd. Vindt men waarden beneden $50 \gamma \%$ serumijzer, dan kan men besluiten tot een tekort aan ijzer in het organisme. Men vindt dit bij de ferriprive anaemieën. Vindt men waarden, die boven de $200 \gamma \%$ blijven, dan denkt men het eerst aan de haemolytische anaemieën.

In het serumijzergehalte hebben we dus een gegeven gevonden, waaruit ijzergebrek in het organisme kan blijken en waaruit de resorptie van toegediend ijzer kan worden nagegaan.

Jammer is het, dat de bepaling van het serumijzergehalte niet zoo eenvoudig is, zeer hooge eischen aan reinheid van glaswerk en reagentia moeten worden gesteld.

Door het serumijzeronderzoek is komen vast te staan, dat er reeds sprake kan zijn van ijzertekort vóórdat er verschijnselen van bloedarmoede, de hypochrome anaemie, optreden. En dit ijzertekort geeft aanleiding tot een reeks van klachten, samengevat onder den titel *syndroom van Plummer-Vinson*, waarvan de oorzaak nu duidelijk is en die verdwijnen na toevoer van ijzer. Vroeger werden deze „*epitheliale verschijnselen*” opgevat als een gevolg van de anaemie en deze laatste weer van de achylia gastrica. Thans acht men de ijzerarmoede primair, de achylie, de anaemie en de epitheliale symptomen secundair.

Het syndroom van Plummer-Vinson omvat:

Huid is vaak dun, bleek, en droog, fissuren en *rhagaden*, bij voorkeur aan de mondhoeken (cheilosis, perlèche of *angulus infectiosus*), soms bij openingen van neus en ooren en tusschen de vingers.

Haren zijn dun, glansloos en grijzen vroeg, zij laten zich slecht kappen.

Tanden gaan vaak los staan en vallen uit, vele patiënten hebben een prothese.

Nagels hebben dikwijls veranderingen, óf den lepeltjesvorm, óf den platten vorm, óf brokkelig. De afwijkingen zijn vaak slechts tot enkele nagels beperkt.

Mondslimvlies heeft vaak uiterst pijnlijke, ontstekingsachtige veranderingen met stoornissen aan de verhoorning, die tot een atrophie voeren. De tong wordt daarbij klein en glad: atrophische glossitis.

Slokdarmafwijkingen geven soms aanleiding tot *slikklachten*, dysphagie, het gevoel of in de keel of achter het borstbeen een prop zit, waarlangs het voedsel niet wil passeeren. Als oorzaak wordt een innervatiestoornis van den oesophagus aangenomen. Bij Röntgen-onderzoek vindt men vaak een stagneeren van het contrastmiddel in de hypopharynx en in de sinus fusiformes en het bestaan van een stenose in den mond of dicht onder den mond van den slokdarm. Door oesophagoscopie is gebleken, dat deze stenose op een spasmus kan berusten of op litteekenvorming van erosies en rhagaden, die in het slijmvlies kunnen optreden. Meermalen is het vermoeden geuit, dat deze veranderingen in den slokdarm een gunstigen bodem vormen voor de ontwikkeling van carcinoom.

Maag vertoont door atonie van de spierlagen een ptose. Het slijmvlies is atrophisch en scheidt geen of weinig vrij zuur en fermenten af.

Darmkanaal vertoont vaak stoornissen in de motiliteit. Vaak dyspeptische bezwaren en klachten over krampen, borrelen en diarrhee, de passage door den dunnen darm is versneld.

Uterusslijmvlies heeft groote neiging tot bloeden, misschien door ijzergebrek in slijmvliessen of door gestoorde ovarieele functie.

Zenuwstelsel, soms paraesthesieën in handen, voeten en tong.

Algemeen welzijn is steeds beïnvloed. Pat. zijn nerveus, prikkelbaar, vaak depressief gestemd, vermoeid bij geringe inspanning.

Natuurlijk zijn meestal niet alle symptomen aanwezig, vaak slechts enkele en natuurlijk behoeven die enkele symptomen niet altijd aan ijzergebrek worden geweten. Met name de mondhoekrhagaden kunnen ontstaan door gebrek aan vit B₂ (riboflavine). Zelfs heeft men waargenomen, dat bij patiënten, die het asiderose syndroom vertoonden, toediening van riboflavine de perlèche deed verdwijnen zonder van invloed te zijn op de andere symptomen. Bij het syndroom is er dus misschien een tekort aan meerdere voedingsfactoren.

De atrophisch ontstoken slijmvliezen van mond en maag komen voor bij pernicieuse anaemie, pellagra en sclerodermie. De slikklachten bij sclerodermie, spierdystrophie en ziekte van Raynaud en neurosen. De trophische stoornissen aan nagels bij pellagra en sclerodermie. De darmstoornissen bij beriberi en pellagra.

De bepaling van het serumijzergehalte is ook van belang gebleken voor de diagnose van de *pernicieuse anaemie*. Dalen bij een anaemie met hooge serumijzer-

waarden deze laatste aanmerkelijk binnen 24 uur na inspuiting van 2 cc pernaemon forte (lever), dan heeft men met een pernicioso te doen. Omgekeerd levert deze daling van het serumijzergehalte een methode ter bepaling van de sterkte van een leverextract.

Natuurlijk doen de vermelde onderzoeken over de ijzerstofwisseling nog vele vragen opkomen; dat bijv. het mensche-lijk organisme niet in staat zou zijn ijzer uit te scheiden lijkt me vreemd. Misschien geven nog meer verfijnde technieken weer andere inzichten.

J. R. JANSMA

„Ueber Gewebsänderungen und die ihnen zugrunde liegenden Vorgänge, welche von partiellen Prothesen an Kieferkamm, Zahn und Zahnstützgewebe verursacht werden,“ door Prof. Karl Häupl (Prag.) in de D. Z. M. und Khk. 1942, H. 6.

De schrijver vat zijn werk aldus samen:

Het histologisch onderzoek der kaakwallen eener onderkaak (no. 431), die een partieele prothese hebben gedragen, heeft aangetoond, dat de binnen het raam van een ombouw der processus alveolares optredende beenresorptie niet het resultaat is van drukatrofie maar ook niet aan inactiviteit mag worden geweten. Veeleer treedt zij op in verbinding met vorming van nieuw weefsel. Deze nieuwvorming wordt door functioneel-mechanische invloeden veroorzaakt, die uit de actie van kauw- en tongmusculatuur voortvloeien en door de prothese op den kaakwal worden overgebracht. Daarnaast komt het ook plaatselijk in het raam van ontstekingsverschijnselen in het zachte weefsel tot een daarmee samenhangende resorptie in den naburigen kaakwal in den vorm van een rareficeerende periostitis en ostitis.

De kennis van het bovenstaande voert voor de practijk tot den eisch zooveel mogelijk alles te vermijden, wat het overbrengen en het inwerken van functioneel-mechanische prikkels, op ondoelmatige en onnoodige wijze, op den kaakwal begunstigt. Dit is echter wel het geval bij het gebruik van kunsttanden met kauwknobbels, die nabootsingen zijn van natuurlijke tanden en dikwijls onder aanpassing aan de individueele gewrichtsbewegingen worden gebruikt. Dit voert tot een onnoodige belasting van den kaakwal en tot ondoelmatige en onnoodige resorptieverschijnselen. Veel doelmatiger daarentegen is het gebruik

van een door Hall ontworpen knobelloozen tand, die aanpassing aan de beweging van het individueele gewricht eveneens toelaat, met hulp van snijden- de kanten het voedsel kneust en door het weglaten der knobbels, zooals men ze bij natuurlijke tanden vindt, het de prothese steunende weefsel op gunstiger wijze belast.

De voor prothese te gebruiken elementen dezelfde anatomische vormen te geven als de natuurlijke tanden bezitten, om hen op gelijke wijze te laten functioneeren kan men slechts ondoelmatig noemen. De natuurlijke tand hangt aan een vezelapparaat en belast het been voornamelijk in den vorm van trekspanningen. De kunststand daarentegen roept in het been uitsluitend drukspanningen op. Met dit feit moet rekening worden gehouden als men het been van den kaakwal niet aan ondoelmatige resorptieverschijnselen wil bloot stellen.

B. R. BAKKER

Bakteriologische Betrachtungen zur Karies-Aetiologie, von Prof. H. A. Gins. Dtsch.e zahnärztl. W.schr. 1943, Nr. 32/33.

Als geschikte werkhypothese wordt nog steeds Miller's chemisch-parasitaire theorie over de caries aanvaard. De auteur stelt echter een wijziging in de pathogenetische voorstelling van de dentine-caries voor en onderwerpt het chemische gedeelte allereerst aan een beschouwing. Is een primaire aantasting van het glazuur door het vrijkomen van een zuur (melkzuur Miller; barnsteenzuur Schröder en Wohinz) op de retentieplaatsen wel mogelijk? In den mond zijn de gistingprocessen op zich zelf van korten duur. Er heerscht n.l. een automatisch optredende bacterieele „Selbstreinigung“. Na iederen maaltijd wordt een vermindering van het aantal bacteriën waargenomen. De rotting van de achtergebleven eiwitten noodzaken ook den patiënt tot enkele hygiënische maatregelen (tandenstoker), zoodat het niet voor te stellen is, dat een wekenlang durende gisting kan plaats vinden, die een zuurgraad oplevert, overeenkomende met een 1% melkzuuroplossing. De correlatie tusschen mondreiniging en caries wordt dus in twijfel getrokken.

Voor het ontstaan van de fissuur- en halscaries geeft Gins een nieuwe verklaring. De glazuurlaag is in de diepte van de fissuur zeer dun en vertoont in veel gevallen glazuurlamellen, zooals aan de hand van slijppreparaten is aan

te toonen (Münch), zoodat een onmiddellijke toegang van de buitenwereld naar het dentine bestaat. Bij den tandhals openbaart zich het defect op den overgang van glazuur naar cement.

De ter plaatse afwezige glazuurbedekking vormt een porte d'entrée voor bacteriën, die zonder voorafgegane glazuurcaries een aantasting van het dentine veroorzaken. Hetzelfde kan gebeuren op alle andere plaatsen waar het glazuur ontwikkelingsdefecten (lamellen en barsten) vertoont. Het aantreffen van bacteriën op weg door deze glazuurdefecten naar het dentine is niet noodzakelijk; Faber slaagde hier, in tegenstelling met Dubs wel in. Wordt glazuurcaries niet voor onmogelijk gehouden, zoo is in de meeste gevallen de caries via het glazuurdefect primair in het tandbeen ontstaan. De glazuurcaries, zooals deze veelal op de tandvlakken van de frontelementen gevonden wordt, is waarschijnlijk van een geheel ander karakter en wordt door Gins buiten beschouwing gelaten.

Na bovenstaande critiek op het chemische gedeelte onderwerpt de schrijver het parasitaire gedeelte van Miller's theorie aan een nadere beschouwing, waarbij hij, als het resultaat van zijn proeven mededeelt, dat de dentinecaries door parasitaire anaerobe bacteriën wordt veroorzaakt. Deze komen in den gezonden, cariesvrijen mond niet voor. De factoren, die de uitbreiding van de infectie bepalen zijn nog niet bekend. De gevallen waarin een bepaalde civi-
satieinvloed verhooging van de cariesfrequentie ten gevolge heeft, schrijft de

auteur aan massale besmetting toe. De therapie moet langs chemotherapeutischen weg geschieden. Prophylactisch zal tegen contactinfectie gewaakt moeten worden, terwijl de besmetting van de gingiva bij kinderen bestreden moet worden met doeltreffende antiseptische mondcosmetica.

G. DEKKER

J. Bol *De invloed van tabak pruimen op de verbreiding van tandbederf*. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1943, p. 1476.

De arts Bol, die reeds eerder toonde een bij artsen zeldzaam voorkomende interesse voor tandcaries te bezitten, heeft opgemerkt, dat bij pruimers vaak goede cariesvrije gebitten worden aangetroffen. Bij een sedert dien ingesteld onderzoek, dat zich uitstrekt over 81 niet pruimers, 80 mummelaars (slechte pruimers, die maar $\frac{1}{2}$ —1 ons tabak per week gebruiken en maar zoo'n beetje op de pruim mummelen) en 63 flinke kauwers ($\pm \frac{1}{2}$ pond per week) vindt hij, dat de flinke kauwers de beste gebitten en het beste kauwvermogen hebben, vooral wanneer ze reeds op jeugdigen leeftijd (10—15 jaar) met pruimen zijn begonnen. De kiezen en tanden dezer pruimers zijn vlak geworden, soms zijn de kronen tot dicht aan de wortels afgeslepen, maar zij zijn hard als staal en scherp als een mes. Bol hoopt elders op dit onderzoek dieper in te gaan en ref. hoopt dit dan ook te kunnen doen.

J. R. JANSMA