

voorkomen. Vervolgens wordt betoogd dat vele psychologische problemen in de praktijk collectieve problemen kunnen zijn, die de arts evenzeer kunnen bezighouden. Er wordt op aangedrongen tijdens de opleiding reeds discussiegroepen te vormen die de deelnemer ertoe dwingen kennis te nemen van deze levensvragen en er zich diepgaand mee bezig te houden, tenslotte later niet alleen op het „gezonde verstand” te zijn aangewezen. Tenslotte wordt gewezen op het gevaar zich star aan bepaalde diepte-psychologische scholen te houden in het kader van deze discussiegroepen.

*Summary. Considerations concerning the desirability of extended sociopsychiatric and psychotherapeutic training for*

*future general practitioners.* The author maintains that the need for more extensive training of future general practitioners in social psychiatry and medical psychology is widely recognized, and enumerates problems in this field which may be encountered in general practice. It is contended that many psychological problems in practice can be collective problems, which command as much of the physician's attention. It is urged that, even during training, discussion groups are formed which force participants to recognize and consider these vital questions so that, later, they will not have to rely exclusively on „common sense”. It is pointed out that rigid adherence to given schools of depth psychology in these discussion groups should be considered a disadvantage.

## Anemie bij reumatoïde arthritis\*

DOOR J. J. BODE, REUMATOLOOG TE HILVERSUM

Onder invloed van een ontstekingsproces kan anemie van min of meer ernstige aard ontstaan. Reeds in 1842 namen Andral en Gavarret waar dat in het bloed van patiënten, lijdende aan een infectieziekte, veranderingen optraden. Deze onderzoekers gebruikten de volgende methode: Zij verzamelden bloed van de patiënt in twee buizen. Het bloed in een daarvan lieten zij stollen, het bloed in de andere buis werd geschud, de hoeveelheid fibrine, de erythrocytenkoek en ook de plasma-bestanddelen werden gewogen. Deze hoeveelheden werden vervolgens uitgedrukt in delen per duizend gewichtsdelen volledig bloed. Onder normale omstandigheden vonden zij voor de hoeveelheid erythrocyten 140-160 delen per 1000, maar bij patiënten met een infectieziekte, bijvoorbeeld erysipelas, acuut reuma en longtuberculose, was dit maar 40-50 delen; bij ziekten als mazelen werd deze vermindering niet waargenomen, wel daarentegen bij patiënten met een chronische gewrichtsontsteking. Andral en Gavarret zagen dat bij de vermelde ziekten tegelijk met deze daling van de hoeveelheid erythrocyten een toename van het fibrine en van de leukocytenlaag optrad.

Eigenlijk is dus met het onderzoek van Andral en Gavarret een eerste begin gemaakt met de bestudering van de anemie, die tijdens het verloop van een infectieziekte kan optreden. Aan deze vorm van bloedarmoede, die bij infectieziekten en ook bij andere ontstekingsprocessen voorkomt, is betrekkelijk weinig aandacht besteed. Dit is begrijpelijk, omdat deze anemie slechts een bijkomstig verschijnsel is in het gehele ziektebeeld. Toch is hij een der meest voorkomende vormen van bloedarmoede. Men treft hem niet alleen aan bij infectieziekten maar ook bij andere aandoeningen, bijvoorbeeld bij acuut reuma, bij reumatoïde arthritis en bij kwaadaardige gezwellen. De anemie heeft bij al deze ziekten, ondanks de zeer uiteenlopende etiologie, steeds dezelfde

kenmerken. Gegevens, welke men hierover bij één bepaalde aandoening verkrijgt, kunnen veelal ook worden betrokken op de andere aandoeningen.

Wij zullen ons nu voornamelijk beperken tot de anemie die een onderdeel is van het ziektebeeld van de reumatoïde arthritis. In het algemeen treedt de anemie op wanneer de ontsteking enige tijd heeft bestaan. De activiteit, de omvang en de duur van de reumatoïde arthritis bepalen de ernst van de bloedarmoede. Verbeterd de primaire aandoening dan verdwijnt ook de anemie. Het hemoglobinegehalte varieert meestal tussen de 9 en 12 gram/procent. Toediening van anti-anemische middelen zoals ijzer, vitamine B<sub>12</sub> foliumzuur en vitamine B<sub>6</sub>, geeft meestal geen verbetering.

Enkele andere kenmerken van deze anemie zijn: normochroom tot licht hypochroom; normocytair tot licht microcytair; serumijzer laag normaal; ijzerbindingscapaciteit verlaagd tot normaal.

Er zijn dus wel duidelijke verschillen met een normale ijzerdeficiëntie-anemie waarbij men lagere waarden van het serumijzer en een sterkere verhoging van de ijzerbindingscapaciteit aantreft. De bepalingen van laatstgenoemde waarden zijn echter aan grote schommelingen onderhevig, bijvoorbeeld het dagritme, zodat het dikwijls moeilijk, zo niet onmogelijk is, om uit te maken of er bij de reumatoïde arthritis een echte ijzerdeficiëntie aanwezig is.

Men kan dit probleem beter benaderen met behulp van een sternumpunctaat waarop men een ijzerkleuring toepast. Bij een echte ijzerdeficiëntie namelijk vindt men geen of nagenoeg geen ijzer in het beenmerg; bij chronische gewrichtsontstekingen en bij reumatoïde arthritis daarentegen wordt in het beenmerg wel voldoende ijzer aangetroffen. Voorts wordt geen hypoplasie van het beenmerg gevonden. Wel is er veelal een toename van het aantal plasmacellen. Er zijn dus geen aanwijzingen dat ijzerdeficiëntie de oorzaak is van de anemie; een stoornis in de stofwisseling van het ijzer, met name resorptievermindering, zou misschien een rol kunnen spelen.

\* Huisartsencursus Reumatische gewrichtsaandoeningen in de praktijk. Boerhaave-cursus, oktober 1962.

Omdat men meende dat bij patiënten met reumatoïde arthritis, anaciditeit meer zou voorkomen, heeft men getracht een verband te leggen tussen een verminderde zoutzuurproductie en deze anemie. Uit de onderzoeken van Short en Bauer bleek dat bij patiënten met reumatoïde arthritis onder de leeftijd van veertig jaar, anaciditeit meer voorkwam dan in een controlegroep. Boven de leeftijd van veertig jaar was geen verschil meer aanwezig.

Er zijn ook kwantitatieve onderzoeken over de resorptie van ijzer verricht. Cartwright en Wintrobe konden niet aantonen dat de hypoferremie bij ontstekingsprocessen een gevolg was van een onvoldoende ijzerresorptie. Op grond van deze waarnemingen heeft men aanvankelijk gemeend dat een abnormaal groot deel van het plasma-ijzer werd opgenomen in het reticulo-endotheliale systeem. Latere onderzoeken (Freireich) hebben echter overtuigend aangetoond dat intraveneuze toediening van aan transferrine gebonden ijzer, ook bij aanwezigheid van ontstekingsprocessen, door het beenmerg wordt gebruikt voor de syntese van hemoglobine. Cartwright en Wintrobe toonden bij voortzetting van hun onderzoek aan dat ijzer, afkomstig van afgebroken erythrocyten, bij honden met terpentijn-abscessen in versterkte mate wordt vastgehouden in het reticulo-endotheliale systeem, waardoor hypoferremie ontstaat.

De stoornissen in de ijzerstofwisseling zijn zeker belangwekkend, maar hierdoor is de onvoldoende aanmaak niet verklaard. De mate van anemie loopt vaak parallel met de activiteit van de ziekte, vaak ook met de bezinkingssnelheid van de erythrocyten.

Voor het ontstaan van een anemie kunnen we in het algemeen de volgende oorzaken aangeven: bloedverlies; versterkte afbraak van erythrocyten; stoornissen in de aanmaak van de erythrocyten. Er kan ook een schijnbare anemie aanwezig zijn als het plasmavolume is toegenomen.

Studies betreffende het bloedvolume zijn onder anderen door Freireich verricht, onder meer met behulp van Evans blue en de  $Fe^{59}$  transferrine-methode ter bepaling van het plasmavolume. Uit de verkregen gegevens bleek dat de „red cell mass” wel was afgenomen en dat de toename van het plasmavolume dubieus was. De anemie mag dus niet worden gezien als een schijnbare anemie ontstaan door verdunning.

**Ad 1 *Bloedverlies.*** Het is niet vastgesteld dat bloedverlies in de tractus digestivus of elders voor het ontstaan van deze anemie verantwoordelijk zou zijn. Wel weet men dat bijvoorbeeld na gebruik van aspirine occult bloedverlies in de darm optreedt (Stubbé; Dixon).

**Ad 2 *Versterkte afbraak van erythrocyten.*** De klassieke verschijnselen die op een versnelde bloedafbraak wijzen, ontbreken bij anemie ten gevolge van reumatoïde arthritis; het aantal reticulocyten is normaal, de uitscheiding van urobilinoëen in de faeces is niet toegenomen. Het bilirubinegehalte in

het serum is normaal; er zijn geen antilichamen tegen erythrocyten gevonden. Met behulp van verschillende technieken kan men de afbraak van erythrocyten bestuderen, onder meer met isotopen. Hierbij worden erythrocyten van de patiënt met radioactief chroom gemerkt en er wordt bepaald hoeveel van deze cellen in verloop van tijd uit de circulatie worden verwijderd. Uit de onderzoeken, die hierover met behulp van de verschillende technieken zijn verricht bleek, dat er bij reumatoïde arthritis een lichte versnelling van de afbraak van erythrocyten aanwezig was.

Het beenmerg zou deze geringe afbraak echter gemakkelijk moeten kunnen compenseren. Immers, volgens onderzoeken van Crosby en Akeroyd kan bij hemolytische anemie het beenmerg de productie van erythrocyten tot het zes- tot achtvoudige opvoeren. Een patiënt met een overlevingsduur van zijn erythrocyten van 16-20 dagen zal door middel van deze grote reservecapaciteit nog niet anemisch behoeven te worden. Wordt de overlevingsduur korter dan 16 dagen dan zal het beenmerg in de aanmaak van erythrocyten te kort gaan schieten en zal anemie ontstaan.

Bij een aantal ziekten waaronder ook het chronisch gewrichtsreuma, waarbij men slechts een geringe verkorting van de levensduur van de erythrocyten vindt, ontstaat toch een anemie, zodat men een andere oorzaak voor deze anemie moet aannemen. Men kan zich met behulp van radioactief ijzer een indruk verschaffen over de snelheid der productie van de erythrocyten. Uit onderzoeken met deze techniek bleek dat de productie van erythrocyten normaal of hoogstens iets versneld was.

Als conclusie zouden wij kunnen zeggen dat bij reumatoïde arthritis een geringe toename van de hemolyse wordt gevonden en dat het beenmerg niet, zoals normaal zou zijn te verwachten, in staat is door een vermeerderde erythrocytenproductie de normale verhouding te handhaven.

Verder heeft men, zowel bij patiënten als bij dieren kunnen vaststellen, dat de afbraak van erythrocyten plaatsvindt in de milt en dat deze afbraak dus niet geschiedt in het ontstoken gewricht. Wel zijn er aanwijzingen dat er in het ontstoken gebied een beschadiging van de erythrocyt plaatsvindt.

**Ad 3 *Stoornissen in de aanmaak van erythrocyten.*** Zoals uit het voorgaande blijkt, is de mogelijkheid dat aan de anemie bij reumatoïde arthritis een gestoorde aanmaak ten grondslag ligt, zeker aanwezig. Er is de laatste jaren vrij veel gepubliceerd over een factor in het bloed die de erythropoëse aanzet. Deze humorale factor, erythropoetine genoemd, komt in grote hoeveelheden voor in het plasma van dieren, die door verbloeding of door injectie met fenylhydrazine anemisch zijn gemaakt, of die in een omgeving met lage zuurstofspanning verbleven. Op grond van een klinische waarneming van Stohlman betreffende een versterkte erythropoëse in het beenmerg in de bovenste lichaamshelft van een patiënte, waarbij in de onderste lichaamshelft hypoxie was

door een aangeboren hartgebrek met een rechts-links shunt, is het waarschijnlijk dat ook bij de mens een humorale regulatie van de erythropoese bestaat. Dit erythropoetine wordt waarschijnlijk in de nieren geproduceerd en volgens Ramsbach is het een glycoproteïne dat electroforetisch tussen het alfa 1- en alfa 2-globuline ligt.

Er zijn verschillende methoden om het erythropoetine aan te tonen. Vermoedelijk is de meest specifieke methode die, waarbij gebruik wordt gemaakt van incorporatie van radioactief ijzer in de erythrocyten bij dieren, bij wie de bloedspiegel van erythropoetine is verlaagd, hetzij door transfusie, hetzij door enige dagen vasten.

Met dezelfde methode is de bloedspiegel van het erythropoetine onderzocht bij een aantal normale personen, een tiental patiënten met anemie tengevolge van reumatoïde artritis, twee patiënten met pernicioze anemie, één patiënt met ferriprive anemie en één patiënt met anemie door bloedverlies die tevens een chronisch longinfect had. Het bleek dat in het plasma van patiënten met anemie ten gevolge van reumatoïde artritis geen stijging van de erythropoetine-activiteit kon worden waargenomen, terwijl dit wel het geval was in de andere groepen van patiënten met anemie.

Men mag uit deze gegevens niet concluderen dat de anemie bij patiënten met reumatoïde artritis het gevolg is van het uitblijven van een verhoging van de erythropoetine-spiegel ten gevolge van het ontstekingsproces. De graad van anemie in de verschillende categorieën was niet even groot, daarnaast bestaat de mogelijkheid dat een ontstekingsproces het beenmerg minder gevoelig maakt voor erythropoetine. Men heeft getracht ook deze probleemstelling in het dierexperiment te benaderen. Daarvoor werden ratten gebruikt die door bloed-

transfusie polycythemisch waren gemaakt en dus een lage bloedspiegel van het erythropoetine hadden. Dient men aan deze dieren plasma toe van anemische dieren dan ziet men een toename van de  $Fe^{59}$  incorporatie optreden. Geeft men plasma van anemische dieren die tevens artritis hebben dan blijft echter de toename van de erythropoese uit. Plasma van ratten met artritis die niet anemisch waren bleek evenmin de erythropoese te stimuleren.

Deze gegevens wijzen er op dat de onvolledige compensatie van de hemolyse althans gedeeltelijk door een onvoldoende produktie van erythropoetine wordt veroorzaakt.

In een andere reeks proeven is nagegaan of anemisch plasma invloed had op de ijzerincorporatie bij polycythemische arthritische ratten. Ook als er een artritis bestond werd een duidelijke stimulering van het beenmerg waargenomen, zodat wij mogen aannemen dat beenmerg onder deze omstandigheden wel tot een vermeerderde produktie in staat is.

Men moet ook rekening houden met de mogelijkheid dat in het plasma ten gevolge van het ontstekingsproces een factor kan optreden die de erythropoese remt. In het plasma van ratten met artritis kon echter geen factor worden aangetoond die de erythropoese remde.

Uit de hier vermelde gegevens, kan worden geconcludeerd dat er bij de anemie bij het primair chronisch gewrichtsreuma een geringe versnelling van de afbraak optreedt. Deze afbraak vindt in de milt plaats, evenals bij normale personen, en is niet het gevolg van een hyperfunctie van de milt. Waarschijnlijk worden de erythrocyten in het ontstoken gebied beschadigd. De versnelde afbraak wordt niet gecompenseerd doordat een verhoging van de erythropoetine-spiegel in het bloed uitblijft.