

MATHEMATISCH CENTRUM

2e BOERHAAVESTRAAT 49

AMSTERDAM

STATISTISCHE AFDELING

Leiding: Prof. Dr D. van Dantzig

Chef van de Statistische Consultatie: Prof. Dr J. Hemelrijk

Rapport S 116

Het verloop van het aantal leucocyten en eosinophiele
leucocyten tijdens zwangerschap, baring en kraambed

door

Ann M.J.A.Verbeek en Hilda A.Kuipers.

1953.

I. Inleiding.

Bij dit zeer omvangrijke onderzoek werden betrokken: 300 normale, niet zwangere vrouwen, 300 gezonde zwangere vrouwen, 200 gezonde barenden en 300 gezonde kraamvrouwen. De leeftijden van de proefpersonen varieerden van 16-46 jaar. Er werd bij iedere vrouw slechts éénmaal een bloedmonster afgenomen, waarin het aantal leucocyten en eosinophile leucocyten per mm³ bloed werd bepaald; alleen bij de kraamvrouwen werd zowel op de eerste als op de achtste dag van het kraambed een waarneming verricht.

Verder werden nog bij een groep patiënten met een zuivere of gesuperponeerde zwangerschapstoxicose, waarnemingen verricht vóór, tijdens en na de partus. De resultaten hiervan zullen in een aanvullend rapport nader besproken worden.

De waarnemingen strekten zich uit over de periode van Augustus tot December 1952.

Bij de normale vrouwen werd geen rekening gehouden met de phase van de menstruele cyclus tijdens welke het bloedmonster werd afgenomen, zodat een eventuele invloed hiervan op het aantal leucocyten en eosinophile leucocyten niet kon worden nagegaan. Aangezien echter de proefpersonen willekeurig gekozen werden, ongeacht de phase van de menstruele cyclus waarin zij verkeerden, moet het bij hun grote aantal (300) onwaarschijnlijk geacht worden dat de gevonden uitkomsten aan een bepaalde phase der cyclus gebonden zijn.

Bij de zwangeren werd ernaar gestreefd per maanmaand zoveel mogelijk gelijke aantallen vrouwen in het onderzoek te betrekken. Toch blijken er veel minder waarnemingen te zijn verricht bij vrouwen, die zich in het begin van hun zwangerschap bevonden, dan bij vrouwen met een meer gevorderde graviditeit. De eventuele invloed van het stadium der zwangerschap op de aantallen leucocyten etc. wordt in het vooronderzoek (III) nader besproken.

Betreffende de duur van de partus zijn geen gegevens verzameld, ook niet omtrent het tijdstip waarop het bloedmonster werd afgenomen. Meestal geschiedde dit echter tijdens de uitdrijvingsphase.

Verder werden ons nog enkele gegevens verstrekt betreffende de verdunning van het bloed gedurende de zwangerschap en de daarop volgende verdikking tijdens de partus en daarna.

II. Doel van het onderzoek.

Aan de hand van bovenstaande gegevens werd nu getracht de volgende vragen, die ons gesteld werden, te beantwoorden.

1e. Is er een verschil aan te tonen tussen normale vrouwen, zwangeren, barenden en kraamvrouwen op de 1ste resp. 8ste dag van het kraambed, wat betreft het aantal leucocyten en eosinophiele leucocyten per mm^3 bloed.

2^e. Bestaat er een verschil tussen genoemde groepen wat betreft het percentage eosinophiele leucocyten.

Verder werd nog gevraagd voor ieder dezer groepen het gemiddelde aan te geven van het aantal leucocyten, eosinophiele leucocyten en percentage eosinophiele leucocyten, met bijbehorende grenzen.

III. Vooronderzoek.

Alvorens tot rechtstreekse onderlinge vergelijking van de verschillende groepen proefpersonen over te gaan is het noodzakelijk te onderzoeken of, door eventueel daarin aanwezige systematische effecten, mogelijk ook een schijneffect in de gevonden resultaten veroorzaakt zou kunnen worden.

Zo zou b.v., daar de waarnemingsperiode zich van Augustus tot December uitstrekte, een eventueel seizoeneffect aanleiding kunnen geven tot het maken van systematische fouten, indien de waarnemingen uit telkens twee onderling te vergelijken groepen, niet in hetzelfde jaargetijde waren verricht.

Teneinde na te gaan of met een mogelijke seizoensinvloed rekening dient te worden gehouden, hebben wij voor ieder der gezonde niet zwangere vrouwen het aantal leucocyten, resp. eosinophiele leucocyten en percentage eosinophiele leucocyten in grafieken uitgezet tegen de kalendermaand waarin de waarneming werd verricht. Van een duidelijk verband tussen beide grootheden leek op het eerste gezicht geen sprake te zijn.

Bij toetsing met behulp van de methode van de dubbele dichotomie ¹⁾ (memorandum S 47 (M 15)), bedroegen de overschrijdingskansen resp. $k = 0,99$, $k = 0,19$ en $k = 0,13$.

Daar te verwachten is dat eventuele verschillen het grootst zullen zijn tussen de verst uiteenliggende maanden, vergeleken wij nog, met behulp van de toets van WILCOXON (memorandum S 47 (M 7)), de waarnemingen verricht in de maand Augustus met die van December. Hierbij werden overschrijdingskansen gevonden van resp. $k = 0,37$, $k = 0,64$ en $k = 0,13$.

Conclusie. Er is in dit proefmateriaal geen enkele aanwijzing te vinden voor het bestaan van een seizoensinvloed op het aan-

1) In de bijgevoegde memoranda vindt men een korte beschrijving van de voor dit onderzoek gebruikte statistische toetsingsmethoden.

tal leucocyten, eosinophiele leucocyten en percentage eosinophiele leucocyten per mm^3 bloed. Het is dus verantwoord de diverse groepen proefpersonen onderling te vergelijken, ongeacht de data waarop de waarnemingen werd verricht.

Opmerking. Uit de aard der zaak geldt deze conclusie slechts voor de geobserveerde periode (Augustus-December) en strekt zich dus geenszins zonder meer uit over het gehele jaar.

Ook de invloed van de leeftijd moest nader worden onderzocht. Hiertoe werd voor ieder der normale niet zwangere vrouwen de leeftijd uitgezet tegen het gevonden aantal leucocyten, resp. eosinophiele leucocyten en percentage eosinophiele leucocyten.

De bij toetsing met behulp van de methode van de dubbele dichotomie gevonden overschrijdingskansen bedroegen resp. $k = 0,48$, $k = 0,48$ en $k = 0,56$.

Ook bij vergelijking van de waarden gevonden bij de jongste patiënten (16-22 jaar) met die gevonden bij de oudste patiënten (39-46 jaar), met behulp van de toets van Wilcoxon, werd geen verschil van betekenis gevonden tussen beide groepen. De overschrijdingskansen bedroegen resp. $k = 0,08$, $k = 0,54$ en $k = 0,77$.

Daar de mogelijkheid niet is uitgesloten dat juist in de middengroep de hoogste waarden worden aangetroffen, gingen we dit ook verder na. Hiertoe werd de totale groep vrouwen onderverdeeld in drie subgroepen van zoveel mogelijk gelijke aantallen personen per subgroep en de middengroep (leeftijd 27-32 jaar) vergeleken met de groep jongere resp. oudere vrouwen, met behulp van de toets van WILCOXON. De overschrijdingskansen bedroegen bij de leucocyten resp. $k = 0,47$ en $k = 0,20$, bij de eosinophiele leucocyten resp. $k = 0,19$ en $k = 0,26$ en bij het percentage eosinophiele leucocyten $k = 0,58$ en $k = 0,70$.

Conclusie. Voor een verband tussen de leeftijd en het aantal leucocyten, eosinophiele leucocyten en percentage eosinophiele leucocyten, is er in dit proefmateriaal geen enkele aanwijzing te vinden. Bij het verdere onderzoek behoeft dus geen rekening te worden gehouden met de leeftijd van de proefpersonen.

Ook hier geldt de opmerking dat deze conclusie zich slechts uitstrekt over het geobserveerde leeftijdsgebied (16-46 jaar).

Van belang was het verder na te gaan of er, met toenemende zwangerschap, mogelijk een verloop viel waar te nemen in het aantal leucocyten, eosinophiele leucocyten en percentage eosinophiele leucocyten.

Ook hiervoor leek, bij het in beeld brengen van de gevon-

den waarden tegen de opeenvolgende maanmaanden, geen aanwijzing te bestaan.

Toetsing met behulp van de methode van de dubbele dichotomie, leverde overschrijdingskansen op van resp. $k = 0,42$, $k = 0,15$ en $k = 0,08$.

Ook bij toetsing van de medianen ²⁾ van de waarnemingen in de opeenvolgende maanmaanden verricht, tegen de rij van natuurlijke getallen, met gebruikmaking van de "trendtoets met behulp van rangcorrelatie" (memorandum S 73 (M 13 en M 13a)), werd noch bij de leucocyten, noch bij de eosinophiele leucocyten of percentage eosinophiele leucocyten, enige aanwijzing gevonden voor een verloop van de waarnemingen in een bepaalde richting bij toenemende zwangerschap. De gevonden overschrijdingskansen bedroegen resp. $k = 0,24$, $k = 0,24$ en $k = 0,38$. Hierbij moet worden opgemerkt dat bij deze toetsing de waarnemingen verricht gedurende de eerste vier maanden der zwangerschap tezamen werden genomen wegens hun geringe aantal.

Het zou mogelijk zijn deze kwestie met een fijnere, doch zeer bewerkelijke toets nader te onderzoeken. Daar wij echter de aanvankelijk progressieve en later vermoedelijk stationnaire dilutie van het bloed tijdens de zwangerschap en de invloed daarvan op het eventuele verloop in de waarnemingen, hier buiten beschouwing lieten, leek ons dit weinig praktische betekenis te hebben.

Afgezien van deze bloedverdunning is het, in verband met de voorgaande toetsing, wel verantwoord de groep zwangere vrouwen als één geheel te beschouwen en als zodanig te vergelijken met de andere groepen.

Daar de duur van de partus en het tijdstip waarop in dit stadium het bloedmonster werd afgenomen, niet bekend zijn, konden wij niet nagaan in hoeverre een eventuele splitsing van de groep barende vrouwen in meerdere subgroepen nodig of gewenst zou zijn.

De waarnemingen, verricht bij de kraamvrouwen op de eerste dag na de partus, kunnen nogal veel uiteenlopen wat betreft de tijd die verlopen is na het beeindigen van de partus en het nemen van het bloedmonster. Indien een spoedig herstel van de oude toestand plaats vindt, kan hierdoor een belangrijke spreij-

2) De mediaan is gedefinieerd als het punt (of één der punten uit het interval) zodanig gelegen, dat zich zowel rechts als links hiervan een gelijk aantal waarnemingen bevinden. Bij een oneven aantal is de mediaan dus de middelste waarneming; bij een even aantal een der punten uit het interval begrensd door de beide middelste waarnemingen.

ding in de waarnemingen optreden. Ook hieromtrent werden ons geen gegevens verstrekt, zodat wij dit verder buiten beschouwing laten.

De groep kraamvrouwen op de 8ste dag post partum geobserveerd, mag wel als voldoende homogeen beschouwd worden.

IV. Vergelijking van de aantallen leucocyten, eosinophile leucocyten en percentage eosinophile leucocyten in de vijf groeperingen.

Bij de hier volgende onderlinge vergelijking van de verschillende groepen, werden in eerste instantie de tijdens zwangerschap, partus en kraambd optredende wijzigingen in het plas-mavolume, buiten beschouwing gelaten.

Teneinde het geheel wat overzichtelijker te maken, zullen we een verkorte notatie invoeren voor de verschillende groepen, nl. de letter N voor normale niet zwangere vrouwen, de letter Z voor gezonde zwangere, B voor gezonde barenden, K_1 voor kraamvrouwen op de eerste dag en K_8 voor kraamvrouwen op de achtste dag van het kraambd.

1. Aantal leucocyten.

a. In tabel I zijn de resultaten samengevat van de, met behulp van de toets van WILCOXON uitgevoerde, onderlinge vergelijking van de diverse groepen. Voor de vergelijking van K_1 met K_8 moest de tekentoets (memorandum S 53 (M 22)) gebruikt worden, omdat de waarnemingen in deze twee groepen op dezelfde personen werden verricht en dus onderling afhankelijk zijn.

Tabel I ³⁾

Vergelijking van het aantal leucocyten per mm³ bloed in de vijf genoemde groeperingen met behulp van de toets van WILCOXON (ter vergelijking van K_1 met K_8 werd de tekentoets gebruikt).

groepen	aantal onderzochte vrouwen	overschrijdingskans
N - Z	300 - 300	$< 10^{-6}$ -
N - B	300 - 200	$< 10^{-6}$ -
N - K_1	300 - 300	$< 10^{-6}$ -
N - K_8	300 - 300	$< 10^{-6}$ -

3) In deze zowel als in de volgende tabellen betekent een + teken bij een overschrijdingskans dat het aantal (leucocyten) bij de eerstgenoemde groep personen groter is dan bij de tweede daarmee vergeleken groep; een - teken dat dit aantal kleiner is; waar geen teken staat aangegeven kon geen verschil van betekenis tussen de vergeleken groepen worden aangetoond.

Tabel I (vervolg)

groepen	aantal onderzochte vrouwen	overschrijdingskans
Z - B	300 - 200	$< 10^{-6}$ -
Z - K ₁	300 - 300	$< 10^{-6}$ -
Z - K ₈	300 - 300	$3 \cdot 10^{-4}$ -
B - K ₁	200 - 300	$< 0,63$
B - K ₈	200 - 300	$< 10^{-6}$ +
K ₁ - K ₈	300 - 300	$< 10^{-6}$ +

Uit deze tabel blijkt dat de verschillen tussen de met elkaar vergeleken groepen alle zeer duidelijk zijn; alleen tussen de barenden en kraarvrouwen op de 1ste dag post partum kon geen verschil worden aangetoond.

b. Gemiddelde, mediaan en het daarbij behorende betrouwbaarheidsinterval voor de mediaan.

Voor ieder der vijf groepen afzonderlijk werd, behalve het gemiddelde, ook de mediaan bepaald, daar laatstgenoemde bij scheve verdelingen meestal de voorkeur verdient boven het gemiddelde. Uit de grafieken A, B en C b.v. blijkt duidelijk, dat we hier met scheve, vaak zelfs zeer scheve, verdelingen te maken hebben, zodat het juister is de mediaan ter oriëntatie te gebruiken dan het gemiddelde. Daarom werd ook het betrouwbaarheidsinterval voor de mediaan aangegeven. Een beschrijving van hetgeen onder een betrouwbaarheidsinterval wordt verstaan, vindt men in memorandum S 47 (M 18). De hier genoemde grootheden werden opgenomen in tabel II.

Tabel II

Gemiddelde, mediaan en betrouwbaarheidsinterval voor de mediaan, van het aantal leucocyten in de 5 groeperingen.

groep	aantal	gemiddelde	mediaan	betrouwbaarheidsinterval voor de mediaan
N	300	7250	7000	6700 - 7400
Z	300	8700	8350	8100 - 8600
B	200	14500	14000	13100 - 14600
K ₁	300	14300	13650	13100 - 14400
K ₈	300	9400	9100	8700 - 9400

Een beeld van de in bovenstaande tabel opgenomen resultaten vindt men in grafiek D, waarin, voor de verschillende opeenvolgende stadia, de mediaan en het daarbij behorende betrouwbaarheidsinterval, werd uitgezet. Het niveauverschil tussen de diverse groepen komt hierin duidelijk tot uiting.

2. Aantal eosinophiele leucocyten.

a. De onderlinge vergelijking van het aantal eosinophiele leucocyten in de verschillende groepen, werd op dezelfde wijze uitgevoerd als onder IV.1 voor de leucocyten is beschreven.

De resultaten van deze vergelijkingen werden opgenomen in tabel III.

Tabel III

Vergelijking van het aantal eosinophiele leucocyten per mm³ bloed in de vijf groepen met behulp van de toets van WILCOXON.
(Ter vergelijking van K₁ met K₈ werd de tekentoets gebruikt.)

groepen	aantal onderzochte vrouwen	overschrijdingskans
N - Z	300 - 300	0,51
N - B	300 - 200	$< 10^{-6}$ +
N - K ₁	300 - 300	$< 10^{-6}$ +
N - K ₈	300 - 300	$< 10^{-6}$ -
Z - B	300 - 200	$< 10^{-6}$ +
Z - K ₁	300 - 300	$< 10^{-6}$ +
Z - K ₈	300 - 300	$< 10^{-6}$ -
B - K ₁	200 - 300	$2,0 \times 10^{-2}$ -
B - K ₈	200 - 300	$< 10^{-6}$ -
K ₁ - K ₈	300 - 300	$< 10^{-6}$ -

Uit bovenstaande tabel blijkt dat ook hier de verschillen tussen de vergeleken groepen zeer duidelijk zijn, behalve tussen barenden en kraamvrouwen op de eerste dag na de partus, waar het verschil, hoewel voldoende duidelijk, toch lang niet zo overtuigend is als tussen de overige groepen. Alleen tussen normale vrouwen en zwangeren werd in het geheel geen verschil gevonden. Naar aanleiding van dit opvallende resultaat kwam nog eens nadrukkelijk de vraag naar voren of dit ook geldt voor iedere maanmaand afzonderlijk. Hoewel in het vooronderzoek niets was gebleken van een systematisch verloop in het aantal eosinophiele leucocyten met het vorderen der zwangerschap en het dus juist is de groep zwangeren als een geheel te vergelijken met de groep niet zwangeren, splitsten wij nu eerstgenoemde groep in subgroepen, bestaande uit vrouwen die in dezelfde maand van de zwangerschap waren onderzocht. In die gevallen, waarbij het aantal waarnemingen per maand te gering bleek te zijn, werden meerdere maanden gecombineerd en daar, waar op medische gronden belangrijke veranderingen binnen eenzelfde maand werden verwacht, gingen wij tot verdere splitsing over.

De aldus verkregen groepjes zwangere vrouwen werden nu, met behulp van de toets van WILCOXON, vergeleken met de gehele

groep niet-zwangere vrouwen.

De resultaten van deze vergelijkingen werden opgenomen in tabel IV.

Tabel IV

Vergelijking van het aantal eosinophiele leucocyten per mm³ bloed gevonden bij vrouwen in diverse perioden van de zwangerschap met die van niet-zwangeren, met behulp van de toets van WILCOXON.

maand	aantal onder-zochte vrouwen		overschrijdingskans
	Z	N	
1 t/m 4	24	300	0,18
5	32	300	0,67
6	57	300	0,65
7	60	300	0,98
8	55	300	0,13
9 tot 9½	45	300	0,30
9½ tot 10	27	300	0,60

In bovenstaande tabel komt nogmaals duidelijk naar voren dat er in geen enkele phase der zwangerschap een aanwijzing te vinden is voor een verschil met niet-zwangere vrouwen.

b. Gemiddelde, mediaan en betrouwbaarheidsinterval voor de mediaan.

De hier genoemde grootheden werden opgenomen in tabel V.

Tabel V

Gemiddelde, mediaan en betrouwbaarheidsinterval voor de mediaan van het aantal eosinophiele leucocyten per mm³ bloed in de vijf groepen.

groep	aantal	gemiddelde	mediaan	betrouwbaarheidsinterval voor de mediaan
N	300	100	78	78 - 90
Z	300	90	78	67 - 78
B	200	11	0	0 - 11
K ₁	300	22	11	11 - 11
K ₈	300	155	133	122 - 144

In grafiek E werden de medianen met de daarbij behorende betrouwbaarheidsintervallen in beeld gebracht.

3. Percentage eosinophiele leucocyten.

a. Ook de onderlinge vergelijking van het percentage eosinophiele leucocyten in de verschillende groepen werd uitgevoerd volgens de onder IV 1 beschreven methode. Tabel VI geeft een

overzicht van de hierbij gevonden resultaten.

Tabel VI

Vergelijking van het percentage eosinophile leucocyten in de vijf groepen met behulp van de toets van WILCOXON. (Ter vergelijking van K_1 met K_8 werd de tekentoets gebruikt.)

groepen	aantallen	overschrijdingskans
N - Z	300 - 300	$8 \times 10^{-4} +$
N - B	300 - 200	$< 10^{-6} +$
N - K_1	300 - 300	$< 10^{-6} +$
N - K_8	300 - 300	$8 \times 10^{-4} -$
Z - B	300 - 200	$< 10^{-6} +$
Z - K_1	300 - 300	$< 10^{-6} +$
Z - K_8	300 - 300	$< 10^{-6} -$
B - K_1	200 - 300	0,13
B - K_8	200 - 300	$< 10^{-6} -$
K_1 - K_8	300 - 300	$< 10^{-6} -$

Ook in het percentage eosinophile leucocyten werden, zoals uit deze tabel blijkt, duidelijke verschillen tussen de groepen gevonden, behalve tussen de barenden en de kraamvrouwen op de 1ste dag post partum, waartussen geen verschil kon worden aangetoond.

b. Gemiddelde, mediaan en betrouwbaarheidsinterval voor de mediaan.

De hier genoemde grootheden werden opgenomen in tabel VII.

Tabel VII

Gemiddelde, mediaan en betrouwbaarheidsinterval voor de mediaan van het percentage eosinophile leucocyten in de vijf groepen.

groep	aantal	gemiddelde	mediaan	betrouwbaarheidsinterval voor de mediaan
N	300	1,43	1,15	1,0 - 1,3
Z	300	1,11	0,90	0,8 - 1,0
B	200	0,20	0	0 - 0,1
K_1	300	0,17	0,10	0,0 - 0,1
K_8	300	1,66	1,50	1,3 - 1,6

Grafiek F brengt deze resultaten in beeld.

V. Vergelijking van het aantal leucocyten en eosinophile leucocyten in de verschillende groepen, met inachtneming van de wijzigingen in het plasmavolume.

Het is bekend dat het bloed tijdens de zwangerschap een verdunning ondergaat. Bij de daarop volgende partus vindt een be-

langrijke indikking plaats, die zich verder geleidelijk voltooit tijdens en mogelijk nog na het kraambed, totdat de normale concentratie bereikt is. In verband hiermee treedt dus tijdens de zwangerschap een relatie van daling op van het aantal leucocyten en eosinophiele leucocyten per mm^3 bloed; het percentage eosinophiele leucocyten wordt hierdoor uiteraard niet beïnvloed.

Teneinde een juist beeld te krijgen van het gedrag van de leucocyten en eosinophiele leucocyten gedurende de diverse stadia van zwangerschap en kraambed, moet dus getracht worden met deze veranderingen in het plasmavolume zo goed mogelijk rekening te houden. De moeilijkheid hierbij is dat omtrent het verloop van deze plasmawijzigingen slechts zeer weinig met zekerheid bekend is. Men moet aannemen dat de verdunning tijdens de zwangerschap aanvankelijk vrij geleidelijk verloopt, doch dat deze vanaf de 5^e maand ongeveer 40% bedraagt. Ongeveer een week vóór de partus treden dan weer belangrijke wijzigingen op. Betreffende de indikking tijdens en na de partus zijn de gegevens minder positief, zodat we daar met schattingen van de juiste toestand zullen moeten volstaan.

Het effect, teweeggebracht door de progressieve verdunning van het bloed gedurende de eerste 4 maanden van de zwangerschap, op het aantal leucocyten en eosinophiele leucocyten, is, zonder verdere gegevens hieromtrent, niet bij benadering te schatten. Het leek ons dan ook niet veel zin te hebben deze periode nader onder de loupe te nemen, temeer daar verreweg het grootste aantal waarnemingen (276 van de 300) verricht werd na de 4de maand van de zwangerschap. Bij de verdere vergelijking van de groepen onderling gebruikten wij dan ook van de zwangere vrouwen slechts diegenen, die in de 5^e maand of een latere periode der graviditeit verkeerden. Tevens werden, om de hierboven vermelde redenen, de waarnemingen, verricht in het laatste stadium vóór de partus, buiten beschouwing gelaten.

Aannemende dat vanaf de 5^e maand de verdunning van het bloed 40% bedraagt, gingen wij nu na, in hoeverre de reeds gevonden resultaten gehandhaafd kunnen blijven of in verband hiermede een wijziging behoren te ondergaan.

1. Aantal leucocyten.

Zoals uit tabel I (par. IV 1) blijkt, is het aantal leucocyten bij normale vrouwen lager dan bij zwangeren, barenden en kraamvrouwen op de 1ste resp. 8ste dag post partum. Daar in al de laatstgenoemde groepen een dilutie (althans géén concentratie) van het bloed bestaat t.o.v. de normale vrouwen, kan door het in rekening brengen hiervan het gevonden resultaat slechts

nog duidelijker op de voorgrond treden. Verdere vergelijking van de normale vrouwen met ieder der genoemde groepen is dus volkomen overbodig.

Verder lagen de waarden van de zwangeren lager dan die voor de barenden en de kraamvrouwen op de 1ste resp. 8ste dag. Dit effect zou geheel of gedeeltelijk een gevolg kunnen zijn van de verdunning, die bij de zwangeren belangrijk groter is dan bij de overige groepen. Daar wij moeten aannemen dat de indikking bij de partus zeker niet dusdanig is dat het oorspronkelijke plasmavolume bereikt wordt en tijdens het kraambed hoogstens een volledig herstel hiervan plaatsvindt, is het in rekening brengen van een verdunning van 40% tijdens de zwangerschap t.o.v. alle daarmee vergeleken stadia zeker aan de veilige kant. Bovendien werd hierdoor in eerste instantie veel rekenwerk bespaard. Wij vergeleken dus met behulp van de toets van WILCOXON de waarden gevonden bij de zwangeren (5^e t/m $9\frac{1}{2}$ maand), met in rekening bringende van een verdunning van 40% met die gevonden bij de barenden en kraamvrouwen. Hierbij bleken de overschrijdingskansen bij vergelijking van de zwangeren met de barenden resp. kraamvrouwen 1ste dag nog $k < 10^{-6}$ te bedragen, zodat de eerder gevonden conclusie ongewijzigd gehandhaafd kan blijven. Bij vergelijking van de zwangeren met de kraamvrouwen op de 8ste dag post partum echter, bleken de waarden in eerstgenoemde groep hoger te zijn dan in laatstgenoemde groep ($k < 10^{-6}$).

Hoewel door de meeste onderzoekers wordt aangenomen dat op de 8ste dag van het kraambed een volledig herstel van het oorspronkelijke bloedvolume heeft plaats gevonden, zijn de mededelingen hieromtrent in de literatuur niet eensluidend.

Het bleek echter dat, zelfs indien een verdunning van slechts 30% bij de zwangeren t.o.v. de kraamvrouwen op de 8ste dag post partum in rekening werd gebracht, het aantal leucocyten bij de zwangeren nog groter was ($k < 10^{-6}$) dan bij de kraamvrouwen op de 8ste dag van het kraambed.

Het zou mogelijk zijn nader te preciseren bij welk verschil in bloedvolume nog van een verhoging van het aantal leucocyten bij de zwangeren t.o.v. de kraamvrouwen op de 8ste dag gesproken zou kunnen worden. Dit leek ons echter weinig praktische betekenis te hebben en werd dan ook voorlopig achterwege gelaten.

Het in rekening brengen van een verschil in plasmavolume tussen barenden en kraamvrouwen op de 1ste dag na de partus, lijkt ons zeer arbitrair o.a. daar, zoals onder par. III reeds werd opgemerkt, van het verloop van de partus en de tijd tussen het beëindigen daarvan en het nemen van een bloedmonster daarna niets bekend is.

Teneinde echter toch enig inzicht te krijgen in de onderlinge verhouding tussen beide stadia, brachten wij een bij de barenden mogelijk bestaande verdunning van 10% t.o.v. de kraamvrouwen 1ste dag in rekening. Vergelijking van beide groepen met behulp van de toets van WILCOXON leverde nu een overschrijdingskans op van $k = 0,0007$. In dit geval zou men dus moeten concluderen dat het aantal leucocyten bij de barenden groter is dan dat bij de kraamvrouwen op de 1ste dag na de partus.

Opgemerkt moet echter worden dat dit resultaat wel oriënterende, doch weinig absolute waarde heeft, gezien de vrij willekeurige aanname van de grootte van het verschil in plasma-volume. Ook hier zou het mogelijk zijn nadere grenzen aan te geven. Indien gewenst kan hier in het aanvullende rapport op terug gekomen worden.

Op de achtste dag van het kraambed kunnen zich weer belangrijke wijzigingen hebben voltrokken. Daar echter de bloedverdunning bij de barenden groter is dan die bij de kraamvrouwen op de 8ste dag post partum en het aantal leucocyten bij de barenden, zonder het in rekening brengen van een verschil in bloedplasma, al groter bleek te zijn dan bij kraamvrouwen op de 8ste dag, kan dit resultaat slechts nog duidelijker te voorschijn komen. Deze conclusie kan dus zonder meer gehandhaafd blijven.

Hetzelfde geldt voor de onderlinge vergelijking van de kraamvrouwen op resp. de 1ste en 8ste dag van het kraambed. Ook hier zou, door het in rekening brengen van een verschil in plasma-volume, het gevonden resultaat nog overtuigender worden.

In tabel VIII werd het hier besprokene nog eens op overzichtelijke wijze samengevat.

Tabel VIII

Onderlinge vergelijking van de aantallen leucocyten per mm³ bloed in de verschillende groeperingen a zonder en b met het in rekening brengen van de wijzigingen in het plasmavolume.

groepen	a		b	
	aantallen	overschr. kans	aantallen	overschr. kans
N - Z ...	300 - 300	$<10^{-6}$ -	300 - 249	$<10^{-6}$ -
N - B ...	300 - 200	$<10^{-6}$ -	300 - 200	$<10^{-6}$ -
N - K ₁ ...	300 - 300	$<10^{-6}$ -	300 - 300	$<10^{-6}$ -
N - K ₈ ...	300 - 300	$<10^{-6}$ -	300 - 300	$<10^{-6}$ -
Z - B ...	300 - 200	$<10^{-6}$ -	249 - 200	$<10^{-6}$ -
Z - K ₁ ...	300 - 300	$<10^{-6}$ -	249 - 300	$<10^{-6}$ -
Z - K ₈ ...	300 - 300	$3 \cdot 10^{-4}$ -	249 - 300	$<10^{-6}$ +
B - K ₁ ...	200 - 300	0,63	200 - 300	0,0007 +
B - K ₈ ...	200 - 300	$<10^{-6}$ +	200 - 300	$<10^{-6}$ +
K ₁ - K ₈ ...	300 - 300	$<10^{-6}$ +	300 - 300	$<10^{-6}$ +

2. Aantal eosinophiele leucocyten.

Ook voor de eosinophiele leucocyten werd nagegaan in hoeverre bij het in rekening brengen van een wijziging in het plas-mavolume de in tabel III (par. IV 2) gevonden resultaten gehandhaafd kunnen blijven.

Bij vergelijking van de zwangeren (5^e t/m $9\frac{1}{2}$ maand, verdun-ning 40%) met de normale vrouwen met behulp van de toets van WILCOXON, bedroeg de overschrijdingskans $k = 0,0007$. Hierbij bleken de waarden van de zwangeren hoger te liggen dan die van de normale vrouwen. Dit is een zeer merkwaardig resultaat daar in de literatuur meestal het omgekeerde vermeld wordt. Bij het in rekening brengen van een verdunning van slechts 20% bij de zwangeren t.o.v. de normale vrouwen, bleef dit resultaat echter niet gehandhaafd. ^($k=0,14$) Onder het voorbehoud dat de bloedverdunning bij zwangeren niet veel kleiner is dan 40%, kunnen we de conclusie trekken, dat het aantal eosinophiele leucocyten bij zwangeren (althans na de 4^e maand) groter is dan bij normale vrouwen.

Verder ziet men in tabel III dat het aantal eosinophiele leucocyten voor de normale vrouwen hoger is dan voor de barenden en kraamvrouwen op de 1ste dag na de partus. Dit zou echter gedeeltelijk een gevolg kunnen zijn van de in de beide laatste stadia nog bestaande verdunning van het bloed. Daar echter, zelfs indien een verdunning van 40% (een waarde, die zeker veel te hoog is) in rekening wordt gebracht, bij toetsing met gebruik-making van de toets van WILCOXON, de gevonden aantallen voor de normale vrouwen nog hoger bleken te zijn dan die voor de baren-den resp. kraamvrouwen 1ste dag (overschrijdingskans in beide gevallen $k < 10^{-6}$), blijft het gevonden resultaat ongetwijfeld gehandhaafd.

Aangezien bij vergelijking van de normale vrouwen met de kraamvrouwen op de 8ste dag post partum het aantal eosinophiele leucocyten bij eerstgenoemde groep al lager bleek te zijn dan dat bij laatstgenoemde groep, kan, bij het in rekening brengen van een eventueel nog bestaande verdunning, dat resultaat slechts nog duidelijker aan de dag treden.

Vergelijking van de zwangeren met de barenden en kraamvrouwen 1ste dag bracht al zeer overtuigend aan het licht, dat het aantal eosinophiele leucocyten bij eerstgenoemde groep groter was dan bij de andere groepen. Ook de verdunning is bij de zwangeren groter, althans zeker vanaf de 5^e maand, zodat het gevonden effect slechts versterkt kan worden door het in rekening brengen van het verschil in plasmavolume.

Zoals in tabel III staat aangegeven bleek het aantal eosinophiele leucocyten bij de zwangeren echter kleiner te zijn dan

bij de kraamvrouwen op de 8ste dag van het kraambd. Het verschil in bloedvolume tussen deze beide stadia kan hoogstens 40% bedragen. Brengen wij bij de zwangeren een verdunning van 40% t.o.v. de kraamvrouwen in rekening, dan nog blijkt de gevonden uitkomst, nl. dat het aantal eosinophiele leucocyten bij de zwangeren lager is dan bij de kraamvrouwen op de 8ste dag post partum, gehandhaafd ($k = 0,0006$).

Evenals bij het beschouwen van de leucocyten werd, bij vergelijking van de barenden met de kraamvrouwen op de 1ste dag na de partus, een bloedverdunning van 10% bij de barenden t.o.v. de kraamvrouwen in rekening gebracht. Vergelijking van beide groepen met behulp van de toets van WILCOXON leverde geen noemenswaardige verandering in de overschrijdingskans op, zodat ook in dit geval nog een duidelijk verschil tussen beide groepen gevonden werd.

Het verschil tussen de barenden resp. kraamvrouwen op de 1ste dag van het kraambd met de kraamvrouwen op de 8ste dag blijft, ook bij het in rekening brengen van de mogelijke verschillen in plasmavolume, duidelijk bestaan ($k < 10^{-6}$).

Samenvattende vinden we dus:

Tabel IX

Onderlinge vergelijking van het aantal eosinophiele leucocyten per mm³ bloed in de verschillende groeperingen a zonder en b met het in rekening brengen van de wijzigingen in het plasmavolume.

groepen	<u>a</u>		<u>b</u>	
	aantallen	overschr.kans	aantallen	overschr.kans
N - Z	300 - 300	0,51	300 - 249	0,0007 -
N - B	300 - 200	$< 10^{-6}$ +	300 - 200	10^{-6} +
N - K ₁	300 - 300	$< 10^{-6}$ +	300 - 300	10^{-6} +
N - K ₈	300 - 300	$< 10^{-6}$ -	300 - 300	10^{-6} -
Z - B	300 - 200	$< 10^{-6}$ +	249 - 200	10^{-6} +
Z - K ₁	300 - 300	$< 10^{-6}$ +	249 - 300	10^{-6} +
Z - K ₈	300 - 300	$< 10^{-6}$ -	249 - 300	0,0006 -
B - K ₁	200 - 300	0,02 -	200 - 300	0,02 -
B - K ₈	200 - 300	$< 10^{-6}$ -	200 - 300	10^{-6} -
K ₁ - K ₈	300 - 300	$< 10^{-6}$ -	300 - 300	10^{-6} -

VI. Samenvatting der conclusies.

1e Er is in dit proefmateriaal geen enkele aanwijzing te vinden voor het bestaan van een seizoensinvloed op de aantallen leucocyten en eosinophiele leucocyten per mm³ bloed alsmede op het percentage eosinophiele leucocyten onder de leucocyten, althans gedu-

rende de periode van Augustus tot December (zie hoofdstuk III).

2e Voor een verband tussen de leeftijd enerzijds en de bovengenoemde aantallen en het percentage anderzijds bij vrouwen van 16-46 jaar is in dit proefmateriaal geen aanwijzing te vinden (zie hoofdstuk III).

3e Een eventueel verloop in de aantallen en het percentage in een bepaalde richting met het vorderen der zwangerschap werd niet gevonden. Wellicht kan men door scherpere toetsen toe te passen en de bloedverduunning in rekening te brengen hierover nog iets naders zeggen. Wij zullen hierop eventueel in het aanvullende rapport terugkomen (zie hoofdstuk III).

4e Indien men de optredende wijzigingen in het plasmavolume buiten beschouwing laat, geldt voor het aantal leucocyten per mm^3 bloed ⁴);

- a) Dit aantal is voor zwangeren, barenden en kraamvrouwen op de eerste resp. achtste dag post partum groter dan voor normale, niet zwangere vrouwen.
- b) Voor barenden en kraamvrouwen op de eerste resp. achtste dag van het kraambed is dit aantal groter dan voor zwangeren.
- c) Tussen de barenden en kraamvrouwen op de eerste dag na de partus is geen verschil aan te tonen.
- d) Bij barenden resp. kraamvrouwen op de eerste dag na de partus is dit aantal groter dan bij kraamvrouwen op de achtste dag na de partus.
- e) De gemiddelden, medianen en betrouwbaarheidsintervallen voor de medianen van genoemd aantal voor de verschillende groepen vindt men in tabel II (zie hoofdstuk IV 1).

5e Voor het aantal eosinophiele leucocyten geldt, indien men de wijzigingen in het bloedvolume buiten beschouwing laat:

- a) Tussen normale, niet zwangere vrouwen en zwangeren kon geen verschil worden aangetoond.
- b) Bij de normale vrouwen is dit aantal groter dan bij de barenden resp. kraamvrouwen op de eerste dag post partum, doch kleiner dan bij de kraamvrouwen op de achtste dag.
- c) De zwangeren vertonen een hoger aantal dan de barenden resp. kraamvrouwen op de eerste dag, doch een lager aantal dan de kraamvrouwen op de achtste dag post partum.

-
- 4) Wij noemen een aantal of een percentage groter of kleiner dan een ander aantal of percentage, als de overschrijdingskans van de desbetreffende toets kleiner was dan 0,05; indien dit niet het geval was, vermelden wij dat er geen verschil kon worden aangetoond.

d) Het aantal voor de barenden bleek lager te zijn dan de aantallen voor de kraamvrouwen op de eerste resp. achtste dag van het kraambed

e) Op de eerste dag post partum is het aantal lager dan op de achtste dag. De gemiddelden, medianen en betrouwbaarheidsintervallen voor de medianen van genoemd aantal voor de verschillende groepen vindt men in tabel V (zie hoofdstuk IV 2).

6e Wat betreft het percentage eosinophile leucocyten onder de leucocyten constateren wij:

a) Dit percentage is bij normale vrouwen ~~lager~~ ^{lager} dan bij zwangeren, barenden en kraamvrouwen op de eerste dag post partum, doch ~~lager~~ ^{lager} dan bij kraamvrouwen op de achtste dag.

b) Het percentage is bij zwangere vrouwen hoger dan bij barenden en kraamvrouwen op de eerste dag, doch lager dan bij kraamvrouwen op de achtste dag van het kraambed.

c) Er is geen verschil aangetoond tussen de percentages bij barenden en bij kraamvrouwen op de eerste dag van het kraambed

d) De kraamvrouwen op de achtste dag van het kraambed vertonen een hoger percentage dan de barenden en de kraamvrouwen op de eerste dag

e) De gemiddelden, medianen en betrouwbaarheidsintervallen van de medianen van genoemd percentage voor de verschillende groepen vindt men in tabel VII (zie hoofdstuk IV 3).

7e Indien de optredende bloedverdunning zo goed mogelijk in rekening wordt gebracht, blijven voor de leucocyten alle gevonden uitkomsten gelden behalve:

a) Bij de zwangeren bleek het aantal nu ~~kleiner~~ ^{groter} te zijn dan bij kraamvrouwen op de achtste dag, terwijl dit eerst juist andersom lag.

b) Tussen barenden en kraamvrouwen op de eerste dag van het kraambed kon eerst geen verschil worden aangetoond; nu echter bleek het aantal voor deze kraamvrouwen ~~lager~~ ^{lager} te zijn dan voor de barenden (zie hoofdstuk V 1).

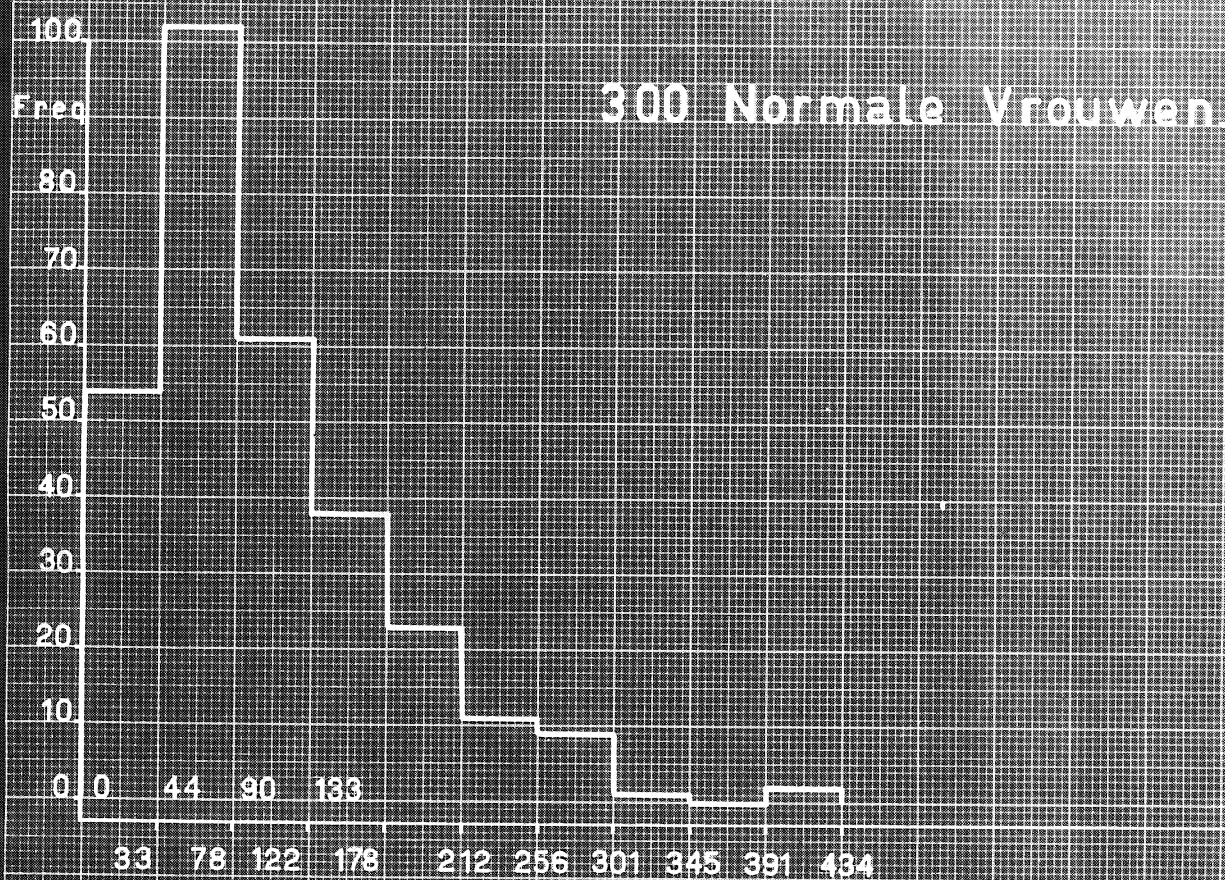
De conclusies ten aanzien van de aantallen eosinophile leucocyten bleven eveneens ongewijzigd behalve:

Tussen normale niet zwangere vrouwen en zwangeren werd eerst geen verschil gevonden; nu echter bleken de niet zwangeren ~~min-~~ ^{meer} der eosinophile leucocyten te vertonen dan de zwangeren (zie hoofdstuk V 2).

Het percentage eosinophile leucocyten onder de leucocyten wordt uiteraard door de bloedverdunning niet beïnvloed; alle onder 6e genoemde conclusies blijven dus gelden

Grafiek B:

Aantal Eosinophile Leucocyten per mm³ bloed.



Grafiek A:

Aantal Leucocyten per mm blood

300 Zwangere Vrouwen.

200 Barenden.

50

40

30

20

10

0

2450

4450

6450

8450

10450

12450

14450

16450

Freq.

30

20

10

0

5450

7450

9450

11450

13450

15450

17450

19450

21450

23450

25450

27450

29450

31450

Medianen en betrouwbaarheidsgrenzen

Grafiek B: Grafiek E:

Aantal Leukocyten

Aantal Eosinofiele Leukocyten

Percentage Eos. Leukocyten

per mm³ bloed

per mm³ bloed

per mm³ bloed

15000

14000

12000

10000

8000

6000

N Z B K₁ K₈

178

132

90

44

0

N Z B K₁ K₈

16

12

8

4

0

N Z B K₁ K₈

De Medianen liggen op de hoogte van deze lijnen

De bijbehorende Betrouwbaarheidsgrenzen liggen op

de hoogte van deze lijnen

N: Normale Vrouwen

Z: Zwangere Vrouwen

B: Barrende Vrouwen

K₁: Kraakmenvrouwen 18 dag

K₈: Kraakmenvrouwen 80 dag

Tablek 6:

Percentage Eosinophile Leucocyten onder de Leucocyten

