

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 126

De invloed van zwangerschapstoxicose op het verloop van
het aantal leucocyten en eosinophile leucocyten voor,
tijdens en na de partus

door

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

1953

INHOUD

	Blz.
1. Inleiding	1
2. Doel van het onderzoek	2
3. Vooronderzoek	2
4. Vergelijking van toxicose-patienten met gezonde vrouwen wat betreft de aantallen leucocyten, eosinophiele leucocyten en het percentage eosinophiele leucocyten in de verschillende stadia	5
4.1. Aantal leucocyten	5
4.2. Aantal eosinophiele leucocyten	7
4.3. Percentage eosinophiele leucocyten	7
5. Onderlinge vergelijking van de aantallen leucocyten, eosinophiele leucocyten en het percentage eosinophiele leucocyten in de verschillende stadia bij toxicose- patienten zonder inachtneming van wijzi- gingen in het plasmavolume	8
5.1. Aantal leucocyten	9
5.2. Aantal eosinophiele leucocyten	11
5.3. Percentage eosinophiele leucocyten	13
6. Vergelijking van het aantal leucocyten en eosinophiele leucocyten in de verschillen- de groepen, met inachtneming van de wijzi- gingen in het plasmavolume	14
6.1. Aantal leucocyten	15
6.2. Aantal eosinophiele leucocyten	16
7. Samenvatting der conclusies	17

1. Inleiding.

Bij dit onderzoek werden 37 patiënten betrokken, lijdende aan een zuivere of gesuperponeerde zwangerschapstoxicose, benevens 300 gezonde, niet zwangere vrouwen, 300 gezonde zwangere vrouwen, 200 gezonde barenden en 300 gezonde kraamvrouwen.

Daar in een vorig rapport ¹⁾ alle gegevens betreffende de verschillende groepen gezonde vrouwen reeds uitvoerig werden vermeld, verwijzen wij daarvoor naar het desbetreffende rapport en beperken ons hier tot het vermelden van de gegevens betreffende de toxicose-patiënten.

De waarnemingen bij deze patiënten verricht, strekten zich uit over de periode van Juli 1952 tot Maart 1953.

De leeftijden varieerden van 19-45 jaar.

Bij de meeste patiënten werd een bloedmonster genomen op een aantal tijdstippen, gelegen tussen ongeveer een maand vóór de partus en de negende dag van het kraambed. Deze tijdstippen waren voor de verschillende proefpersonen echter niet hetzelfde; ook werd bij sommige van hen geen enkele waarneming verricht vóór of tijdens de partus. Bovendien varieerden de intervallen tussen de waarnemingen van één dag tot één à twee weken. Dit heeft tot gevolg dat we in de verschillende stadia niet beschikken over de gegevens van alle patiënten. Zo waren er b.v. slechts 16 patiënten, bij wie tijdens de baring een bloedonderzoek plaats vond.

Over het tijdstip waarop de zwangerschapstoxicose werd geconstateerd, zowel als over de ernst hiervan bij de diverse patiënten, werden ons geen gegevens verstrekt. Wij konden dus niet nagaan in hoeverre de duur resp. graad van de aandoening eventueel invloed heeft op de aantallen leucocyten en eosinophile leucocyten gedurende de zwangerschap en de daarop volgende stadia.

Ook werden geen gegevens verzameld omtrent de duur van de partus en het precieze tijdstip waarop het bloedmonster werd afgenomen.

Betreffende de veranderingen in het plasmavolume bij de gezonde vrouwen, verwijzen wij naar S 116. In die gevallen, waar bij de toxicose-patiënten afwijkingen hiervan zijn te verwachten, zal dit nader worden besproken.

1) "Het verloop van het aantal leucocyten en eosinophile leucocyten tijdens zwangerschap, baring en kraambed", Rapport S 116, Statistische Afdeling, Mathematisch Centrum, Amsterdam (verder te vermelden als S 116).

2. Doel van het onderzoek.

Aan de hand van bovenstaande gegevens werd nu getracht de volgende ons gestelde vragen te beantwoorden.

1e. Is er een verschil aan te tonen tussen toxicose-patiënten en gezonde vrouwen wat betreft de aantallen leucocyten en eosinophiele leucocyten per mm^3 bloed in de verschillende stadia van zwangerschap en kraambed.

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

3e. Is er bij toxicose-patiënten een verschil aan te tonen tussen zwangeren ~~en~~ barenden en kraam- vrouwen wat betreft het aantal leucocyten, eosinophiele leucocyten en het percentage eosinophiele leucocyten.

Verder werd gevraagd om voor de toxicose-patiënten in de genoemde stadia het gemiddelde aan te geven van het aantal leucocyten, eosinophiele leucocyten en het percentage eosinophiele leucocyten (met een schatting voor de nauwkeurigheid van de gevonden waarde).

3. Vooronderzoek.

Voor hetgeen omtrent mogelijke systematische effecten in de verschillende groepen proefpersonen valt op te merken, zij verwezen naar S 116.

De eventuele invloed van a. het seizoen, b. de leeftijd der patiënten en c. het stadium van de zwangerschap op het aantal leucocyten, eosinophiele leucocyten en het percentage eosinophiele leucocyten, werd nu voor de toxicose-patiënten nader onderzocht. De resultaten van dit onderzoek worden hieronder weergegeven.

Ad a. Teneinde een eventuele seizoensinvloed op te sporen, vergeleken wij met behulp van de toets van WILCOXON ²⁾, de aantallen leucocyten, eosinophiele leucocyten resp. de percentages eosinophiele leucocyten, bij de 8 patiënten van wie gedurende de zomermaanden (Juli t/m September) op de 8e dag van het kraambed een bloedmonster werd afgenomen, met de aantallen en het percentage gevonden bij de 4 patiënten, bij wie op de 8e dag van het kraambed, in de wintermaanden (Januari t/m Maart) een bloedonderzoek plaats vond. De overschrijdingskansen ³⁾ bedragen resp.

- 2) De memoranda welke betrekking hebben op de gebruikte toetsingsmethoden zijn aan S 116 toegevoegd. Voor zover hier een in S 116 nog niet gebruikte toets werd toegepast, is het desbetreffende memorandum in dit rapport opgenomen.
- 3) Alle overschrijdingskansen zijn in dit rapport tweezijdig berekend.

$k = 0,07$, $k = 0,68$ en $k = 0,28$. Ook bij splitsing naar de jaargetijden van de totale groep patiënten, op bovengenoemd tijdstip geobserveerd in twee gelijke subgroepen, kwam geen verschil tussen de seizoenen aan het licht (resp. $k = 0,33$, $k = 0,76$ en $k = 0,64$).

Dat voor de vergelijking juist de 8e dag post partum werd gekozen vindt zijn oorzaak in het feit, dat op die dag bij de meeste (26) vrouwen een bloedmonster werd afgenomen en de groep patiënten ons op dat tijdstip (onder alle tijdstippen waarop voldoende waarnemingen werden verricht) als het meest homogeen voorkwam wat betreft de uiterlijke omstandigheden.

Opgemerkt moet nog worden dat het aantal voor de toetsing beschikbare waarnemingen wel bijzonder klein is, zodat een mogelijk verschil, tenzij het zéér uitgesproken is, niet gemakkelijk aan het licht zal komen.

Ook op de 3e dag van het kraambed had bij een behoorlijk groot aantal vrouwen een bloedonderzoek plaats gehad. Bij bewerking van deze waarnemingen met de trendtoets met behulp van rangcorrelatie (waarmee wordt nagegaan of er een correlatie bestaat tussen de datum van het onderzoek en de waarnemingsuitkomsten) kwam er niets aan het licht dat wees op een verloop in deze waarnemingen met het seizoen (overschrijdingskansen resp. $k = 0,33$, $k = 0,23$ en $k = 0,88$).

Mede omdat ook bij de grote groep gezonde niet zwangere vrouwen geen aanwijzing werd gevonden voor het bestaan van een seizoensinvloed (S 116) en er geen reden is om aan te nemen dat er in dit opzicht een verschil zou bestaan tussen gezonde, niet zwangere vrouwen en toxicosepatiënten, lieten wij dit verder buiten beschouwing.

Ad b. Voor het onderzoek naar een eventuele invloed van de leeftijd der patiënten op het aantal leucocyten, het aantal eosinophile leucocyten en het percentage eosinophile leucocyten, splitsen wij de groep toxicose-patiënten in drie subgroepen van zoveel mogelijk gelijke aantallen. Om de onder a reeds vermelde reden werd de toetsing uitgevoerd op de 26 waarnemingen verricht op de 8e dag van het kraambed. De met behulp van de toets van WILCOXON gevonden overschrijdingskansen bedroegen bij vergelijking van de groep oudste met de groep jongste patiënten resp. $k = 0,71$, $k = 0,21$ en $k = 0,29$; bij vergelijking van de oudste patiënten met de middengroep resp. $k = 0,96$, $k = 0,25$ en $k = 0,30$; bij vergelijking van de middengroep met de jongste patiënten resp. $k = 0,76$, $k = 0,79$ en $k = 0,82$.

Bij splitsing van deze groep van 26 patiënten in twee sub-groepen van gelijke aantallen en onderlinge vergelijking van deze beide subgroepen met behulp van de toets van WILCOXON bedroegen de overschrijdingskansen resp. $k = 0,94$, $k = 0,52$ en $k = 0,45$.

Voor een verband tussen de leeftijd en de aantallen leucocyten en eosinophiele leucocyten resp. de percentages eosinophiele leucocyten, is er in dit proefmateriaal dus geen aanwijzing te vinden. Dit is in overeenstemming met hetgeen bij de gezonde vrouwen geconstateerd werd.

Ad c. Aangezien moet worden aangenomen, dat de toxicose invloed heeft op de aantallen leucocyten en eosinophiele leucocyten leek het gewenst om na te gaan of er, met het vorderen van de zwangerschap, een verloop hierin viel waar te nemen. Wij hadden echter slechts van enkele patiënten de beschikking over een behoorlijk aantal waarnemingen, verricht in de laatste maand voor de partus.

Teneinde alsnog te trachten een eventueel verloop in de waarnemingen bij het vorderen der zwangerschap op te sporen, werd voor iedere patiënt, waar dit mogelijk bleek, de trendtoets met behulp van rangcorrelatie toegepast op de aantallen leucocyten, eosinophiele leucocyten en het percentage eosinophiele leucocyten in de opeenvolgende bloedmonsters voor de partus afgenomen en de resultaten gecombineerd volgens de methode beschreven in memorandum S 73 (M 13a). De gevonden overschrijdingskansen bedroegen resp. $k = 0,50$, $k = 0,12$ en $k = 0,46$. Hierbij moet worden opgemerkt dat slechts bij 3 van de 13 voor deze toetsing beschikbare patiënten, waarnemingen werden verricht in een vroeger stadium dan ± 14 dagen voor de partus en dat zowel het aantal als de tijdstippen van de bloedafnamen voor de verschillende patiënten gedurende deze twee laatste weken, sterk uiteenliepen.

Voor een verloop in de aantallen leucocyten, eosinophiele leucocyten en het percentage eosinophiele leucocyten, is er in dit proefmateriaal dus geen aanwijzing te vinden. Dit geldt uiteraard echter slechts voor de laatste 1 à 2 weken van de zwangerschap. Het is mogelijk dat er bij een uitgebreider materiaal, waarbij de vrouwen meer op overeenkomstige tijdstippen worden geobserveerd wel een verloop aan het licht zou komen.

Onder de 16 vrouwen, tijdens de baring onderzocht, waren er 4 die met behulp van de keizersnede werden verlost. Aangezien het bekend is dat het aantal eosinophiele leucocyten door operatief ingrijpen wordt beïnvloed, was de groep barenden met het

oog hierop niet als voldoende homogeen te beschouwen. Wij lieten daarom alle waarnemingen, zowel die, betrekking hebbende op het aantal leucocyten, als op het aantal en het percentage eosinophiele leucocyten, bij deze vier vrouwen tijdens en na de partus verricht, verder buiten beschouwing.

4. Vergelijking van toxicose-patiënten met gezonde vrouwen wat betreft de aantallen leucocyten, eosinophiele leucocyten en het percentage eosinophiele leucocyten in de verschillende stadia.

Bij deze vergelijking moesten in de verschillende stadia de mogelijk bestaande verschillen in plasmavolume tussen gezonde vrouwen en toxicose-patiënten buiten beschouwing gelaten worden, daar hierover geen voldoende gegevens verkrijgbaar waren.

Evenals in S 116 duiden wij zwangere vrouwen aan met Z, barenden met B en kraamvrouwen met K, waaraan hier moet worden toegevoegd, dat een index bij de Z voorstelt ongeveer het aantal dagen dat voorafgaat aan de partus. Zo betekent b.v. Z_{14} de 14e dag (en eventueel de 13e of 15e dag) voor de partus. Evenzo geeft een index bij de K aan, op welke dag na de partus het bloedonderzoek plaats vond.

4.1. Aantal leucocyten.

In tabel I zijn de resultaten samengevat van de met behulp van de toets van WILCOXON uitgevoerde vergelijking van de toxicose-patiënten met de gezonde vrouwen.

Hoewel bij de in par. 3 beschreven toetsing geen verloop werd gevonden in het aantal leucocyten gedurende de laatste periode van de zwangerschap, leek het ons toch gewenst de vergelijking met de gezonde vrouwen uit te voeren op een voor beide groepen gelijk tijdstip, mede omdat direct voor de partus nog belangrijke wijzigingen op korte termijn kunnen optreden. Hiervoor werd genomen de 14e (event. 13e of 15e) en de 7e (event. 6e of 8e) dag voor de partus, daar op genoemde tijdstippen een behoorlijk aantal waarnemingen bleek te zijn verricht.

Bij de gezonde zwangeren waren de juiste data van bloedafname niet bekend, wel de week van de zwangerschap (geteld vanaf het begin) waarin deze had plaats gevonden. Om toch een zo goed mogelijke vergelijking te kunnen treffen, hebben wij de toxicose-patiënten van groep Z_{14} vergeleken zowel a met de gezonde zwangere vrouwen van maanperiode $9\frac{1}{2}$ als b met die van maand $9\frac{3}{4}$ en de toxicose-patiënten van groep Z_7 met de gezonde zwangere vrouwen van resp. maanperiode $9\frac{3}{4}$ en 10. Men dient ech-

ter te bedenken, dat de vergeleken groepen zodoende toch niet volkomen gelijkwaardig zijn.

Tevens moet men in het oog houden dat in tabel I de gevonden overschrijdingskansen niet onderling onafhankelijk zijn, daar bij de toxicose-patienten in alle groepen, althans voor een belangrijk deel, dezelfde vrouwen voorkomen. Hierdoor is het niet mogelijk de uitkomsten der toetsingen tot een toets voor alle tijdstippen tezamen te verenigen. Ditzelfde geldt voor de later volgende tabellen.

Tabel I. ⁴⁾

Vergelijking van het aantal leucocyten per mm³
bloed bij toxicose-patienten met die bij gezon-
de vrouwen in de verschillende stadia, met be-
hulp van de toets van Wilcoxon.

Groep	Aantal proefpersonen		Overschrijdingskansen
	Toxicose-patienten	Gezonden	
Z ₁₄ (a)	12	15	0,94
Z ₁₄ (b)	12	15	0,54
Z ₇ (a)	17	15	0,61
Z ₇ (b)	17	12	0,98
B	12	200	0,09 (-)
K ₁	26	300	0,75
K ₈	26	300	0,07 (-)

Uit deze tabel blijkt dat er in geen der vergeleken stadia een voldoende duidelijk verschil werd geconstateerd tussen toxicose-patienten en gezonde vrouwen, al zouden enkele gevonden vrij kleine overschrijdingskansen wel aanleiding kunnen zijn te vermoeden, dat bij een meer uitgebreid en verder gespecificeerd materiaal mogelijk wel verschillen aan het licht zouden komen. De aanwijzing hiervoor is echter slechts zwak.

4) In deze zowel als in de volgende tabellen betekent ^{den} + teken bij een overschrijdingskans dat het aantal (leucocyten) bij de eerstgenoemde groep personen volgens de toegepaste toets systematisch groter is dan bij de tweede daarmee vergeleken groep; een - teken, dat dit aantal kleiner is. Hierbij werd, zoals gebruikelijk, de onbetrouwbaarheidsdrempel genomen bij 0,05. In die gevallen, waarbij de gevonden overschrijdingskans niet ver boven deze onbetrouwbaarheidsdrempel lag, werd door een teken tussen haakjes aangegeven, hoe de groepen waarnemingen ten opzichte van elkaar gelegen waren.

4.2. Aantal eosinophiele leucocyten.

De onderlinge vergelijking van het aantal eosinophiele leucocyten in de verschillende groepen werd op dezelfde wijze uitgevoerd als in 4.1 voor de leucocyten is beschreven.

De resultaten van deze vergelijkingen werden opgenomen in tabel II.

Tabel II.

Vergelijking van het aantal eosinophiele leucocyten per mm³ bloed bij toxicose-patienten met die bij gezonde vrouwen in de verschillende stadia, met behulp van de toets van Wilcoxon.

Groep	Aantal proefpersonen		Overschrijdingskans
	Toxicose-patienten	Gezonden	
Z ₁₄ (a)	12	15	0,32
Z ₁₄ (b)	12	15	0,65
Z ₇ (a)	17	15	0,09 (-)
Z ₇ (b)	17	12	0,04 -
B	12	200	0,19
K ₁	26	300	0,79
K ₈	26	300	0,14

Uit deze tabel kan men concluderen dat er een aanwijzing is, dat het aantal eosinophiele leucocyten, ongeveer een week voor de partus, bij toxicose-patienten, kleiner is dan bij gezonde zwangeren. De aanwijzing is niet sterk genoeg, om een pertinente conclusie te rechtvaardigen, daar men onder 7 overschrijdingskansen een betrekkelijk grote kans heeft, dat de kleinste 0,04 of minder bedraagt. Bovendien laat, zoals onder 4.1 werd opgemerkt, de vergelijkbaarheid der groepen mogelijk wel wat te wensen over.

In geen van de overige stadia werd een aanwijzing gevonden voor een verschil in het aantal eosinophiele leucocyten tussen toxicose-patienten en gezonde vrouwen.

4.3. Percentage eosinophiele leucocyten.

4. Ook de vergelijking van het percentage eosinophiele leucocyten bij toxicose-patienten met dat bij gezonde vrouwen, werd uitgevoerd volgens de in 4.1 beschreven methode. Tabel III geeft een overzicht van de hierbij gevonden resultaten.

Tabel III.

Vergelijking van het percentage eosinophile leucocyten per mm³ bloed bij toxicose-patienten met dat bij gezonde vrouwen in de verschillende stadia, met behulp van de toets van Wilcoxon.

Groep	Aantal proefpersonen		Overschrijdingskans
	Toxicose-patienten	Gezonden	
Z ₁₄ (a)	12	15	0,18
Z ₁₄ (b)	12	15	0,84
Z ₇ (a)	17	15	0,19
Z ₇ (b)	17	12	0,08 (-)
B	12	200	0,12
K ₁	26	300	0,67
K ₈	26	300	0,07 (-)

Ook in het percentage eosinophile leucocyten kon, zoals uit deze tabel blijkt, geen verschil worden aangetoond tussen toxicose-patienten en gezonde vrouwen.

5. Onderlinge vergelijking van de aantallen leucocyten, eosinophile leucocyten en het percentage eosinophile leucocyten in de verschillende stadia bij toxicose-patienten, zonder inachtneming van wijzigingen in het plasmavolume.

Hierbij moest van een andere toetsingsmethode gebruik gemaakt worden dan die vermeld in S 116, daar de onderling te vergelijken groepen telkens vrijwel uit dezelfde patienten bestonden.

De diverse stadia van zwangerschap en kraambed werden hier, in tegenstelling tot hetgeen werd gedaan bij de gezonde vrouwen, per toxicose-patient twee aan twee vergeleken met behulp van de symmetrietoets (zie Memorandum S 47 (M 10) van het Mathematisch Centrum, toegevoegd aan dit rapport).

Aangezien we echter vanzelfsprekend niet beschikten over gegevens betreffende de toxicose-patienten voor de aanvang van de zwangerschap, moest, ter vergelijking met niet-zwangeren, de gehele groep normale vrouwen worden ingeschakeld. Deze vergelijking werd uit de aard der zaak weer uitgevoerd met behulp van de toets van Wilcoxon. Daar onder deze niet-zwangere vrouwen bij een eventuele zwangerschap slechts weinig toxicose-gevallen verwacht kunnen worden, is het beeld dat hierdoor verkregen wordt, wellicht niet geheel zuiver. Het zou b.v. mogelijk zijn dat vrouwen, lijdende aan zwangerschaps-toxicose, ook vóór de

zwangerschap reeds afwijkingen in de aantallen leucocyten, enz. vertonen. Dit kunnen wij echter uit het beschikbare materiaal niet nagaan.

Opgemerkt dient te worden, dat het aantal toxicose-patienten in de verschillende stadia veel geringer is, dan het aantal gezonde vrouwen, dat in S 116 ter beschikking stond, zodat eventuele aanwezige systematische effecten in laatstgenoemde groepen in vele gevallen duidelijker aan het licht zullen komen dan in de eerstgenoemde.

5.1. Aantal leucocyten.

a. Tabel IV geeft een samenvatting van de resultaten verkregen bij de onderlinge vergelijking van de verschillende groepen.

Tabel IV.

Vergelijking van het aantal leucocyten per mm³ bloed in de diverse stadia bij toxicose-patienten.

Groepen	Aantallen	Overschrijdingskans	
N - Z ₁₄	300 - 12	0,14	Toets van Wilcoxon
N - Z ₇	300 - 17	0,005 -	
N - B	300 - 12	4 x 10 ⁻⁵ -	
N - K ₁	300 - 26	< 10 ⁻⁶ -	
N - K ₈	300 - 26	< 10 ⁻⁶ -	
Z ₁₄ - Z ₇	11 - 11	0,24	Symmetrie-toets
Z ₁₄ - K ₁	8 - 8	0,008 -	
Z ₁₄ - K ₈	9 - 9	0,16	
Z ₇ - K ₁	9 - 9	0,004 -	
Z ₇ - K ₈	10 - 10	0,06 (-)	
B - K ₁	7 - 7	0,37	
B - K ₈	10 - 10	0,04 +	
K ₁ - K ₈	21 - 21	0,023 +	

Een vergelijking van de zwangeren op de 14^e resp. 7^e dag voor de partus met de barenden, kon niet worden uitgevoerd, daar het beschikbare materiaal hiervoor te gering bleek te zijn.

b. Gemiddelde, mediaan ⁵⁾ en het betrouwbaarheidsinterval voor de mediaan.

Voor ieder der groepen afzonderlijk werden zowel het gemiddelde als de mediaan bepaald en tevens het betrouwbaarheidsinterval voor de mediaan.

5) Voor een definitie van de mediaan zie rapport S 116, voetnoot 2.

Evenals in S 116 werd dit betrouwbaarheidsinterval eerst bepaald voor de tellingen in $0,09 \text{ mm}^3$. Dit interval is vervolgens met $100/9$ vermenigvuldigd, daar alle overige getallen op 1 mm^3 betrekking hebben. Dit is een gebrekkige methode. Het betrouwbaarheidsinterval is nl. bepaald voor de mediaan van het aantal in $0,09 \text{ mm}^3$ en na vermenigvuldiging om dit volume tot 1 mm^3 te herleiden is het interval eigenlijk geen betrouwbaarheidsinterval voor de mediaan meer. Laten wij deze vermenigvuldiging achterwege, dan vervalt dit bezwaar, maar dan is er nog een ander bezwaar over, nl. dat de gestelde aantallen niet alleen verschillen, omdat de onderzochte personen verschillen, maar ook nog onderhevig zijn aan toevallige afwijkingen, die bij kleine volumina niet onaanzienlijk zijn. Wij beschikten echter niet over een methode, om deze toevallige afwijkingen te elimineren.

Aangezien het aantal waarnemingen bij toxicose-patienten veel geringer is dan dat bij gezonde vrouwen, worden de betrouwbaarheidsgrenzen voor de mediaan hier breder dan voor de overeenkomstige groepen in S 116.

De genoemde grootheden werden opgenomen in Tabel V.

Tabel V.

Gemiddelde, mediaan en betrouwbaarheidsinterval voor de mediaan, van het aantal leucocyten in de zes groepen.

Groep	Aantal	Gemiddelde	Mediaan	Betrouwbaarheidsinterval voor de mediaan (onbetrouwbaarheid 0,05)
N	300	7250	7000	6700 - 7400
Z ₁₄	12	8000	7700	6900 - 8800
Z ₇	17	9400	8700	7100 - 9200
B	12	12800	12200	9000 - 13600
K ₁	26	13900	13400	11500 - 15200
K ₈	26	10800	10000	8400 - 13000

Een beeld van de in bovenstaande tabel opgenomen resultaten vindt men in grafiek A, waarin voor de verschillende opeenvolgende stadia, de mediaan en het daarbij behorende betrouwbaarheidsinterval werd uitgezet.

Bij vergelijking van de resultaten samengevat in de tabellen IV en V en grafiek A, met de overeenkomstige gegevens in S 116 (tabellen I en II en grafiek D) blijkt, dat het verloop van de aantallen leucocyten tijdens zwangerschap, baring en kraambed bij toxicose-patienten nagenoeg hetzelfde is als bij gezonde vrouwen.

Het in de grafieken gesuggereerde verschil tussen B en K_1 , werd bij toetsing niet bevestigd. Zowel bij de gezonde vrouwen als bij de toxicose-patienten kon geen verschil worden aangetoond tussen barenden en kraamvrouwen op de 1ste dag post partum. Een duidelijk verschil tussen zwangeren en kraamvrouwen 8ste dag werd hier niet gevonden.

Hierbij houde men echter rekening met het feit, dat de groep Z in rapport S 116 betrekking heeft op in totaal 300 vrouwen uit alle stadia der zwangerschap, terwijl hier Z_{14} en Z_7 betrekking hebben op meestal dezelfde toxicose-patienten resp. op ongeveer de 14^e en 7^e dag voor de partus en hun aantal slechts gering is.

5.2. Aantal eosinophile leucocyten.

a. De onderlinge vergelijking van de aantallen eosinophile leucocyten in de verschillende groepen werd uitgevoerd op overeenkomstige wijze als onder 5.1 voor de leucocyten is beschreven.

De resultaten van deze vergelijkingen vindt men in tabel VI.

Tabel VI.

Vergelijking van het aantal eosinophile leucocyten per mm³ bloed in de diverse stadia bij toxicose-patienten.

Groepen	Aantallen	Overschrijdingskans	
N - Z_{14}	300 - 12	0,29	$\left. \begin{array}{l} + \\ + \\ + \\ + \\ (-) \end{array} \right\} \text{Toets van Wilcoxon}$
N - Z_7	300 - 17	0,0013	
N - B	300 - 12	$<10^{-5}$	
N - K_1	300 - 26	$<10^{-6}$	
N - K_8	300 - 26	0,08	
Z_{14} - Z_7	11 - 11	0,19	$\left. \begin{array}{l} + \\ - \\ - \\ - \\ - \\ - \\ - \end{array} \right\} \text{Symmetric toets}$
Z_{14} - K_1	8 - 8	0,12	
Z_{14} - K_8	9 - 9	0,70	
Z_7 - K_1	9 - 9	0,04	
Z_7 - K_8	10 - 10	0,04	
B - K_8	10 - 10	0,019	
K_1 - K_8	21 - 21	3×10^{-5}	

Omdat daarvoor niet genoeg gegevens ter beschikking stonden, moest een vergelijking van de zwangeren op resp. de 14^e en 7^e dag voor de partus met de barenden achterwege gelaten worden. Een vergelijking van B met K_1 kon in tegenstelling met

de leucocyten, evenmin worden uitgevoerd, daar bij sommige patienten het aantal eosinophiele leucocyten bij de baring gelijk was aan dat op de eerste dag post partum. De gegevens betreffende deze patienten moesten bij de symmetrietoets buiten beschouwing gelaten worden, waardoor het resterende materiaal te klein van omvang werd om met genoemde toets nog een verschil te kunnen constateren.

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

Deze grootheden werden opgenomen in tabel VII.

Tabel VII.

Gemiddelde, mediaan en betrouwbaarheidsinterval voor de mediaan van het aantal eosinophiele leucocyten in de zes groepen.

Groep	Aantal	Gemiddelde	Mediaan	Betrouwbaarheidsinterval voor de mediaan (onbetrouwbaarheid 0,05)
N	300	100	78	78 - 90
Z ₁₄	12	77	67	44 - 100
Z ₇	17	44	44	22 - 55
B	12	22	11	0 - 55
K ₁	26	22	11	0 - 22
K ₈	26	122	100	78 - 167

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

Ook bij de eosinophiele leucocyten bleek het verloop in de verschillende stadia bij toxicose-patienten nagenoeg gelijk te zijn aan dat bij gezonde vrouwen. Het bij de gezonden gevonden verschil tussen N en K₈ kwam bij de toxicose-patienten echter niet voldoende duidelijk tot uiting, wel hadden ook hier de aantallen eosinophiele leucocyten bij de vrouwen op de 8ste dag van het kraambed de neiging hoger te liggen dan die bij niet-zwangere vrouwen. De groep toxicose patienten was ook belangrijk kleiner dan die der gezonde vrouwen.

Ook het verschil tussen Z en K₁ resp. K₈ kwam hier niet zo duidelijk te voorschijn, althans niet op de 14^e dag voorafgaande aan de partus.

Opvallend is het verschil tussen N en Z₇, daar bij de gezonden geen verschil werd geconstateerd tussen niet-zwangere en zwangere vrouwen (zie S 116, tabel III) en ook niet bij vergelijking van de zwangeren in de laatste week van hun zwangerschap met de niet-zwangere vrouwen (zie S 116, tabel IV).

Hierdoor zou men aan de suggestie voor een verschil tussen gezonde zwangeren en toxicose-patienten, ongeveer een week voor de partus (zie tabel II) meer betekenis kunnen hechten. Hierbij moet echter in het midden gelaten worden in hoeverre b.v. een mogelijk verschil in plasmavolume deze uitkomst beïnvloedt.

5.3. Percentage eosinophiele leucocyten.

Ook de onderlinge vergelijking van het percentage eosinophiele leucocyten in de verschillende groepen werd uitgevoerd volgens de onder 5.1 beschreven methode. Tabel VIII geeft een overzicht van de hierbij gevonden resultaten.

Tabel VIII.

Vergelijking van het percentage eosinophiele leucocyten in de diverse stadia bij toxicose-patienten.

Groepen	Aantallen	Overschrijdingskans	
N - Z ₁₄	300 - 12	0,11	} Toets van <u>Wilcoxon</u>
N - Z ₇	300 - 17	0,0009 +	
N - B	300 - 12	$<10^{-6}$ +	
N - K ₁	300 - 26	$<10^{-6}$ +	
N - K ₈	300 - 26	0,63	
Z ₁₄ - Z ₇	11 - 11	0,09 (+)	} Symmetrie- toets
Z ₁₄ - K ₁	8 - 8	0,12	
Z ₁₄ - K ₈	9 - 9	0,51	
Z ₇ - K ₁	9 - 9	0,008 +	
Z ₇ - K ₈	10 - 10	0,43	
B - K ₈	10 - 10	0,04 -	
K ₁ - K ₈	21 - 21	0,000002-	

Ook in het verloop van het percentage eosinophiele leucocyten vinden we overeenstemming met de gezonde vrouwen. Alleen van de daar geconstateerde verschillen tussen N en K₈ en Z en K₈ was hier niets te bespeuren.

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

Tabel IX geeft een overzicht van deze grootheden.

Tabel IX.

Gemiddelde, mediaan en betrouwbaarheidsinterval voor de mediaan van het percentage eosinophiele leucocyten in de zes groepen.

Groep	Aantal	Gemiddelde	Mediaan	Betrouwbaarheidsinterval voor de mediaan (onbetrouwbaarheid 0,05)
N	300	1,43	1,15	1,0 - 1,3
Z ₁₄	12	1,0	0,8	0,5 - 1,0
Z ₇	17	0,8	0,4	0,3 - 0,8
B	12	0,3	0,1	0 - 0,4
K ₁	26	0,2	0,1	0 - 0,2
K ₈	26	1,2	1,0	0,6 - 1,5

Grafiek C brengt deze resultaten in beeld.

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

Voor hetgeen bij gezonde vrouwen omtrent deze plasmawijzigingen is gezegd, zij verwezen naar rapport S 116.

Bij toxicose-patienten kunnen deze echter belangrijk verschillen van die bij gezonde vrouwen. Bovendien lieten wij in laatstgenoemde groep, (om de in S 116 genoemde reden) de waarnemingen verricht in het laatste stadium der zwangerschap, geheel buiten beschouwing. Daar bij de toxicose-patienten echter slechts bloedafnamen plaats vonden juist in de laatste weken voor de partus en over de mate van verdunning in die weken nog minder bekend is dan over de verdunning in de rest van de zwangerschap, wordt de toestand hierdoor nog onzekerder.

Teneinde alsnog tot vergelijking te kunnen overgaan werd in eerste instantie bij de zwangeren een verdunning van 40% in rekening gebracht ten opzichte van de daarmee vergeleken groepen.

In die gevallen, waar deze waarschijnlijk te hoge graad van verdunning, twijfel liet bestaan aan de waarde van het gevonden resultaat, werd gezocht naar een grens voor deze verdunning, waarvoor de gevonden uitkomst nog juist geldig bleek te zijn.

Betreffende de indikking tijdens en na de partus is ook bij deze groep patienten zeer weinig bekend.

De opmerkingen over het verschil in gebruikte toetsingsmethoden tussen S 116 en dit rapport, vermeld in de inleiding

van §5, gelden ook hier.

Tevens werden, evenals in S 116, slechts in die gevallen waarbij het in rekening brengen van een verdunning verandering zou kunnen geven in de reeds zonder verdunning gevonden resultaten, de toetsingen opnieuw uitgevoerd. Teneinde het geheel wat overzichtelijker te maken werden toch alle stadia tezamen in een tabel opgenomen.

6.1. Aantal leucocyten.

Van enkele groepen was een onderlinge vergelijking niet mogelijk, omdat gelijke waarnemingen optraden welke, bij gebruik van de symmetrietoets, uitvallen. Ten gevolge hiervan bleek het aantal resterende, voor de toetsing beschikbare paren, onvoldoende te zijn.

Tabel X.

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

Groepen	a		b				Over- schrij- dingskans
	Aantallen	Overschrij- dingskans	Aantallen	Verdunning 1 ^e groep	2 ^e groep	6)	
N - Z ₁₄	300-12	0,14	300-12	-	40%	5x10 ⁻⁶	Toets van Wilcoxon
N - Z ₁₄	300-12	0,14	300-12	-	10%	0,01	
N - Z ₇	300-17	0,005 -	300-17	-	-	0,005	
N - B	300-12	4x10 ⁻⁵ -	300-14	-	-	4x10 ⁻⁵	
N - K ₁	300-26	<10 ⁻⁶ -	300-26	-	-	<10 ⁻⁶	
N - K ₈	300-26	<10 ⁻⁶ -	300-26	-	-	<10 ⁻⁶	
Z ₁₄ - K ₁	8- 8	0,008 -	8- 8	40%	-	0,51	Symmetrietoets +
Z ₁₄ - K ₁	8- 8	0,008 -	8- 8	27½%	-	0,12	
Z ₁₄ - K ₁	8- 8	0,008 -	8- 8	25%	-	0,039	
Z ₁₄ - K ₈	9- 9	0,16	9- 9	40%	-	0,55	
Z ₇ - K ₁	9- 9	0,004 -	9- 9	40%	-	0,02	
Z ₇ - K ₆	10-10	0,06 (-)	10-10	40%	-	0,33	
B - K ₈	10-10	0,04 +	10-10	-	-	0,04	
K ₁ - K ₈	21-21	0,023 +	21-21	-	-	0,02	

6) In die gevallen, waar voor een groep een verdunning in de tabel is aangegeven, geldt deze ten opzichte van de daarmee vergeleken groep.

Bij vergelijking van de resultaten vermeld in Tabel X met die opgenomen in Tabel VIII van S 116, blijkt er een goede overeenstemming te zijn tussen toxicose-patienten en gezonde vrouwen, wat betreft het patroon van het bloedbeeld in de verschillende onderling vergeleken stadia. Enkele verschillen bv. tussen Z en K₈, komen hier niet of minder duidelijk tot uiting, hetgeen een gevolg zou kunnen zijn van het zeer geringe aantal toxicose-patienten in vergelijking tot dat van gezonde vrouwen of van het verschil in samenstelling van de groepen zwangere vrouwen.

6.2. Aantal eosinophiele leucocyten.

Tabel XI geeft een overzicht van de gevonden resultaten.

Tabel XI.

Onderlinge vergelijking van de aantallen eosinophiele leucocyten per mm³ bloed in de diverse stadia. a zonder en b met inachtneming van de wijzigingen in het plasma-volume.

Groepen	a		b			Overschrij- dingskans
	Aantal	Overschrij- dingskans	Aantal	Verduunning 1 ^e groep	2 ^e groep	
N -Z ₁₄	300-12	0,29	300-12	-	40%	0,79
N -Z ₇	300-17	0,0013 +	300-17	-	40%	0,07 (+)
N -Z ₇	300-17	0,0013 +	300-17	-	35%	0,03 +
N - B	300-12	<10 ⁻⁵ +	300-12	-	40%	0,0001 +
N -K ₁	300-26	<10 ⁻⁶ +	300-26	-	40%	0,003 +
N -K ₈	300-26	0,08 (-)	300-26	-	40%	0,002 -
N -K ₈	300-26	0,08 (-)	300-26	-	5%	0,04 -
Z ₁₄ -K ₁	8- 8	0,12	8- 8	40%	-	0,06 (+)
Z ₁₄ -K ₈	9- 9	0,70	9- 9	40%	-	0,16
Z ₇ -K ₁	9- 9	0,04 +	9- 9	-	-	<0,04 +
Z ₇ -K ₈	10-10	0,04 -	10-10	40%	-	0,24
B -K ₈	10-10	0,019 -	10-10	40%	-	0,04 -
K ₁ -K ₈	21-21	3x10 ⁻⁵	21-21	40%	-	0,00013-

Vergelijking van Tabel XI met tabel IX van S 116 laat weer een grote overeenkomst zien tussen toxicose-patienten en gezonde vrouwen wat betreft het verloop van het aantal eosinophiele leucocyten in de verschillende stadia onderling. Het bij de toxicose-patienten gevonden verschil tussen zwangeren $\pm$ 1 week voor de partus met niet-zwangeren, verdwijnt bij het in

7) Zie de voetnoot 6 bij tabel X.

rekening brengen van een verdunning van 40%. Bij de gezonde vrouwen zagen wij dat een aanvankelijk niet aantoonbaar verschil, na in rekening brengen van de verdunning (40%) de conclusie opleverde, dat het aantal eosinophiele leucocyten bij zwangeren groter is dan bij niet-zwangeren.

Men dient hierbij echter in het oog te houden dat de reeds eerder gemaakte opmerking omtrent het verschil in samenstelling tussen de groep Z uit S 116 en de groep Z₇ uit dit rapport en ook die betreffende de mogelijkheid van een bij toeval laag liggen van de groep Z₇, bovengenoemd verschil in uitkomst kan hebben veroorzaakt.

7. Samenvatting der conclusies.

1^e. In dit proefmateriaal is geen 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. Dit betreft slechts de periode van Juli t/m Maart (zie § 3).

2^e. Voor een verband tussen de leeftijd (19 - 45 jaar) en de bovengenoemde aantallen en percentages is evenmin een aanwijzing te vinden (zie § 3).

3^e. Er werd geen verloop gevonden in de aantallen en het percentage met het vorderen der zwangerschap; althans niet gedurende de laatste weken voor de partus. Het is mogelijk dat er bij een uitgebreider materiaal, waarbij de vrouwen meer op overeenkomstige tijdstippen worden geobserveerd, wel een verloop aan het licht zou komen.)

Het feit dat verschillende effecten op de 7de dag voor de partus duidelijker aan het licht traden dan op de 14^e dag, zou als een aanwijzing hiervoor zijn te beschouwen. Rechtstreekse onderlinge toetsing van de gevonden aantallen op genoemde tijdstippen leverde echter geen voldoende duidelijk verschil op. (zie § 3).

4^e. Voor de vergelijking van toxicose-patienten met gezonde vrouwen geldt, wat betreft het aantal leucocyten per mm³ bloed:

In geen van de beschouwde stadia kon een duidelijk verschil worden aangetoond tussen toxicose-patienten en gezonde vrouwen. Men houde echter in het oog dat het beschikbare patienten materiaal klein was en dat de zwangeren mogelijk niet geheel vergelijkbaar zijn; de resultaten bij zwangeren gelden slechts voor ongeveer de 14^e en de 7de dag voor de partus (zie § 4.1).

5^e. Voor het aantal eosinophiele leucocyten geldt bij vergelijking van gezonde vrouwen en toxicose-patienten het volgende:

Slechts op de 7^e dag voor de partus werd een aanwijzing gevonden dat het aantal eosinophiele leucocyten bij toxicose-patienten kleiner is dan bij gezonde vrouwen. Men bedenke echter, dat de groepen zwangeren mogelijk niet volkomen vergelijkbaar zijn met betrekking tot het tijdstip van onderzoek. (Zie § 4.1 en § 4.2).

6^e. Bij vergelijking van toxicose-patienten met gezonden vonden wij voor het percentage eosinophiele leucocyten het volgende:

In geen enkel stadium kon een voldoende duidelijk verschil worden aangetoond tussen toxicose-patienten en gezonde vrouwen (zie § 4.3).

7^e. Indien men de optredende wijzigingen in het plasma-volume buiten beschouwing laat, geldt voor het aantal leucocyten per mm³ bloed bij toxicose-patienten:

a. Het verloop der verschillen tussen de diverse stadia vertoont bij toxicose-patienten vrijwel hetzelfde beeld als dat bij gezonde vrouwen, voor hetwelk wij verwijzen naar S 116. Enkele resultaten kwamen niet zo duidelijk naar voren als in S 116, mogelijk door de veel geringere uitgebreidheid van het materiaal.

b. In tabel V vindt men een opgave van de gemiddelden, medianen en betrouwbaarheidsgrenzen voor de medianen voor de zes groepen. De betrouwbaarheidsintervallen zijn hier breder dan in S 116, hetgeen te verwachten is bij een waarnemingsmateriaal van veel geringere omvang (zie § 5.1).

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

a. Ook hier is het verloop der aantallen in de verschillende stadia onderling vrijwel gelijk aan dat bij gezonde vrouwen.

b. Een opgave van gemiddelden, medianen en betrouwbaarheidsgrenzen voor de medianen vindt men in tabel VII. Ook hier zijn de betrouwbaarheidsintervallen breder dan die in S 116 (zie § 5.2).

9^e. Voor het percentage eosinophiele leucocyten geldt zonder inachtneming van de wijzigingen in het plasmavolume:

a. Ook in het verloop van het percentage eosinophiele leucocyten bestaat er goede overeenstemming tussen toxicose-patienten en gezonde vrouwen.

b. De gemiddelden, medianen en betrouwbaarheidsgrenzen voor de medianen vindt men in tabel IX (zie § 5.3).

10^e. Indien de optredende wijzigingen in het plasmavolume volgens een grove schatting in rekening worden gebracht, blijven voor de leucocyten alle gevonden uitkomsten gelden, behalve:

a. bij de zwangeren bleek het aantal nu ook op de 14^e dag voor de partus groter te zijn dan bij normale vrouwen, op welk tijdstip eerst geen verschil kon worden aangetoond.

b. het geconstateerde verschil tussen de zwangeren op de 14^e dag voor de partus en de kraamvrouwen op de eerste dag post partum, bleek door het in rekening brengen van een verschil in verdunning van meer dan 25% te worden opgeheven (zie § 6.1).

11^e. De conclusiesten aanzien van de aantallen eosinophile leucocyten bleven eveneens ongewijzigd behalve:

a. Tussen normale vrouwen en zwangeren op de 7^e dag voor de partus kon geen duidelijk verschil meer worden aangetoond bij in rekening brengen van een verdunning van $\pm 40\%$, terwijl het aantal eosinophile leucocyten bij de normale vrouwen eerst hoger lag. Bij een verdunning van 35% was het verschil echter nog voldoende duidelijk waarneembaar.

b. op de 8ste dag van het kraambed was, zonder in rekening brengen van een verschil in plasmavolume, geen duidelijk verschil te constateren met niet zwangere vrouwen; brengt men echter een verdunning van 5% of meer bij de kraamvrouwen in rekening, dan blijken deze laatsten een groter aantal eosinophile leucocyten te bezitten dan de niet-zwangeren.

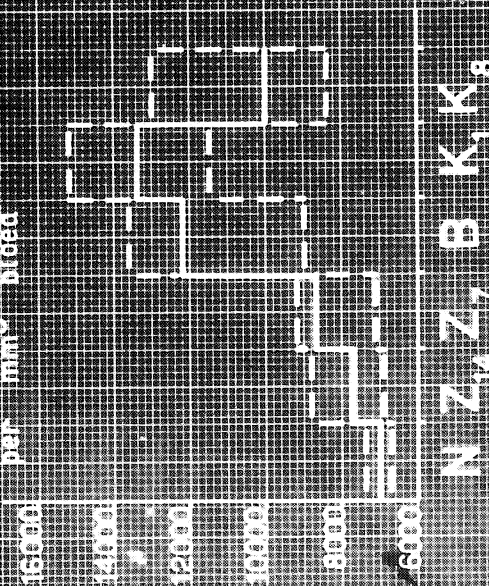
12^e. Voor het percentage eosinophile leucocyten blijven alle gevonden resultaten gelden, aangezien dit uiteraard niet wordt beïnvloed door de dilutie van het bloed.

Medianen en betrouwbaarheidsgrenzen.

Grafiek A:

Aantal Leucocyten

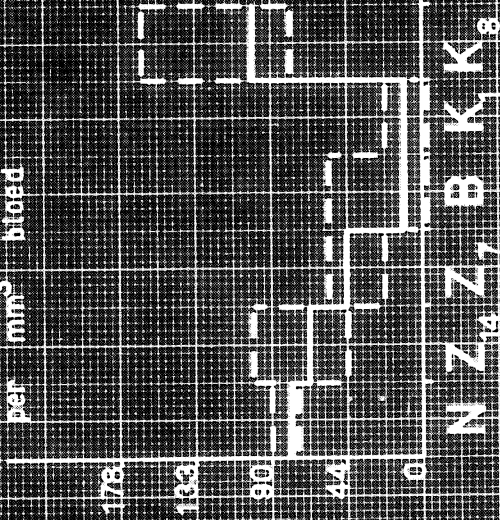
per mm³ bloed



Grafiek B:

Aantal Eosinophiele Leucocyten

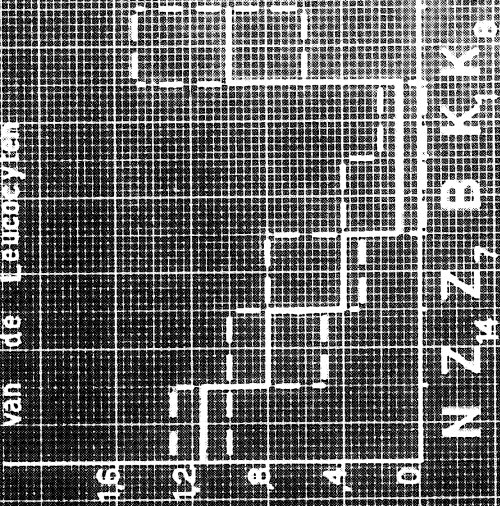
per mm³ bloed



Grafiek C:

Percentage Eos. Leucocyten

van de Leucocyten



De Vertikalen liggen op de hoogte van deze lijnen

De Vertikale betrouwbaarheidsgrenzen lopen op

de hoogte van deze lijnen

N : Normale Vrouwen

Z₁₄ : Zwangeren 14-20 jaar

Z₁ : Zwangeren 1-14 jaar

B : Barokke Vrouwen

K₁ : Kraamvrouwen 1-14 dag

K₈ : Kraamvrouwen 8-14 dag