

SAMENVATTING

Het doel van dit proefschrift is om een complete presentatie te geven van de huidige kennis van het klinische fenomeen "late nasale respons" [LNR]. Om dit doel te bereiken zijn naast eigen studies ook onderzoeksresultaten van anderen gebruikt, waarvan sommige fundamenteel en van het "eerste uur" zijn. De immunologische mechanismen die mogelijk een rol spelen bij de LNR worden hier besproken.

Hoofdstuk I.

INTRODUCTIE

Allergische rhinitis is een niet-infectieuze aandoening, die gekenmerkt wordt door een aantal typische symptomen, zoals neusobstructie, hypersecretie, niezen en jeuk in de neus. Deze neussymptomen kunnen in principe veroorzaakt worden door twee volstrekt verschillende basismechanismen: een allergie en een aspecifieke hyperreactiviteit. Beide mechanismen kunnen bij de neusklachten van dezelfde patiënt in diverse gradaties voorkomen. Beide kunnen naast elkaar bestaan bij dezelfde patiënt, maar geen van beide functioneert als een noodzakelijke voorwaarde voor de ander.

Diverse immunologische mechanismen kunnen ten grondslag liggen aan de allergische reactie. Het basisschema is als volgt: de allergische reactie begint met een antigeen (allergeen)-antilichaam/T-cel-interactie, die invloed uitoefent op de immunocompetente doelcel. Dit proces leidt tot het vrijkomen, eventueel na nieuwe synthese, van een aantal mediators en andere factoren, die hun invloed uitoefenen op zogenoemde effectororganen. Dit kunnen b.v. gladde spiercellen zijn in organen of in de capillaire bloedwand, slijmvliesklieren, epitheel-, endotheel- en beercellen, diverse weefsel- en cellulaire membraangebonden receptoren, neurosynapsen, capillaire netwerken, evenals andere celtypen, die zich in het weefsel of in de bloedcirculatie bevinden. De gecombineerde respons, gevormd door de individuele responsen van de effectororganen, manifesteert zich door middel van klinische symptomen, die karakteristiek zijn voor de betreffende allergische aandoening.

De allergie kan seizoensgebonden of niet-seizoensgebonden ("perennial") klachten en symptomen geven. Dit is afhankelijk van het soort allergeen. Er bestaan 4 basistypen van allergische (hypersensitiviteit)reacties: (1) de type I- ofwel "directe" reactie; (2) de type II- ofwel "cytotoxische" reactie; (3) de type III- ofwel "late" reactie (Arthus fenomeen, vorming van immuuncomplexen); (4) de type IV- ofwel "vertraagde" ("delayed", celgemediate) reactie. Drie van deze vier basis allergische reactietypen, de typen I, III en IV, kunnen betrokken zijn bij de allergische rhinitis. De individuele neusresponsstypen, met name de directe (INR), late (LNR) en vertraagde (DYNR) respons, kunnen gedemonstreerd worden door middel van de neusprovocatietest met allergenen.

Het aspecifieke hyperreactiviteitsmechanisme wordt niet geïnitieerd door een antigeen-antilichaaminteractie, maar door aspecifieke prikkels: klein-moleculaire chemische en fysische factoren, zoals temperatuursveranderingen, dampen, tabaksrook, parfums etc. Dit gebeurt op 3 mogelijke manieren: (1) de aspecifieke prikkels beïnvloeden de immunocompetente doel-cellen ofwel (a) op directe wijze, waardoor mediators

vrijkomen ("non-specific release of mediators"), ofwel (b) op indirecte wijze via de stimulatie van "sensory nerves", wat resulteert in de activering en/of het vrijmaken van diverse neuropeptiden, die daarna de immunocompetente doel-cellen secundair beïnvloeden; (2) de aspecifieke prikkels stimuleren in eerste instantie de precursoren van de mediators, wat leidt tot (de stimulatie van) de aanmaak van de mediators, die vervolgens de effectororganen direct beïnvloeden. In tweede instantie leidt deze stimulatie tot de feed-back inhibitie van deze mediators en/of de immunocompetente doelcellen; (3) de aspecifieke prikkels beïnvloeden direct de effectororganen en hun receptoren.

De aspecifieke hyperreactiviteit leidt via deze mechanismen tot de ontwikkeling van de neussymptomen, die gedeeltelijk kunnen overeenkomen met de neussymptomen veroorzaakt door de allergie.

De neusprovocatietests met histamine, serotonine, acetylcholine, methacholines, koude lucht, etc., simuleren en bevestigen de participatie van de aspecifieke hyperreactiviteitscomponent en het aandeel van deze component in de nasale symptomen van de rhinitispatiënt.

De neusprovocatietests met allergeen alsook met aspecifieke prikkels worden steeds meer geaccepteerd en gewaardeerd, niet alleen als een belangrijk onderzoeksmodel voor het bestuderen van de pathofysiologische en farmacologische aspecten van het neusslijmvlies, maar ook als een van de meest belangrijke "in vivo"-diagnostische tests voor de detectie en definitieve bevestiging van de rol van de allergie en de aspecifieke hyperreactiviteit bij de rhinitis klachten van de individuele patiënt. De neusprovocatie met allergenen is de enige onderzoeksmethode waarmee men het bestaan van een bepaald type van neusrespons, veroorzaakt door een bepaald allergeen, kan aantonen en onderscheiden van de andere neusrespons typen. De neusprovocatietest is bovendien de enige methode waarmee de mogelijk causale rol van het neusslijmvlies of van de nasale allergie bij de respons van andere organen kan worden aangetoond, bijvoorbeeld bij hoofdpijn, migraine, otitis media, conjunctivitis, of een astmatische respons waar de nasale allergie een primaire rol kan spelen.

Hoofdstuk II.

LATE NEUSRESPONS [LNR]

De "late neusrespons" [LNR] manifesteert zich bij ongeveer 41% van de patiënten met allergische rhinitis. Deze respons begint na 4-8 uren, bereikt een maximum binnen 6-12 uren en eindigt 12-24 uren na de allergeen-expositie.

De LNR kan gekarakteriseerd worden door diverse neussymptomen, waarvan de neusobstructie het prominente symptoom is. Andere neussymptomen, zoals hypersecretie, niezen en jeuk in de neus, treden duidelijk minder frequent op.

Het belangrijkste aspect van de neusprovocatietests is de vergelijking van de subjectieve klachten en de objectieve nasale parameters voor en herhaaldelijk na de neusprovocatie met een bepaald allergeen. De neusrespons, die wordt veroorzaakt door een bepaald allergeen of door een aspecifieke prikkel, kan worden gemeten en geregistreerd door tal van methoden en technieken, zoals: (1) de beoordeling van subjectieve klachten door middel van een score, (2) de meting en registratie van objectieve parameters, die

gerelateerd worden aan de veranderingen van de aërodynamiek in de neus, die worden veroorzaakt door de toenemende neusobstructie als gevolg van het oedeem van de nasale mucosa. De meettechnieken waarmee de neusslijmvliesreacties beoordeeld kunnen worden zijn: (1) nasale "peak-flow"-meting; (2) plethysmografie; (3) rhinomanometrie in diverse uitvoeringen, b.v. in actieve of passieve vorm ten opzichte van de patiënt of als anterieure, posterieure, gecombineerde of gemodificeerde techniek, afhankelijk van de meetlocatie in de neus; (4) "akoestische rhinometrie"; (5) niet-rhinomanometrietechnieken, zoals "nasale blood-flow"-meting door middel van "Doppler velocimetrie" of de "¹³³Xenon wash-out techniek".

De neusprovocaties kunnen worden aangevuld met de bepaling van tal van andere "in vivo" alsook "in vitro" diagnostische parameters en functies om de resultaten nauwkeuriger te definiëren of om de primaire rol van de neusrespons (LNR), b.v. bij de secundaire respons van andere (verwante of aangrenzende) organen te bevestigen.

Procentueel gezien is het gecombineerd voorkomen van LNR en andere diagnostische parameters als volgt: positieve anamnese in 23% van de gevallen, rhinoscopische afwijkingen (90%), late huidrespons (65%), verhoogde concentratie van totaal IgE in het serum (6%), positieve specifiek IgE in het serum (9%), verhoogde concentratie van totaal IgG in het serum (51%), verhoogd aantal bloedeosinofielen (23%), verhoogd aantal bloedleukocyten in (13%), verlaagde drempel in de neus voor histamine (15%), methacholine-chloride (11%) en methacholine-bromide (9%), positieve precipiterende antilichamen in het serum, meestal van de IgG-, soms van de IgM-klasse bij sommige specifieke LNR typen, b.v. voor extracten van vogelmest, tot 80% van de gevallen.

De LNR kan ook een (primaire) rol spelen bij het ontstaan van een secundaire respons van andere organen, waardoor parallel aan de LNR de volgende klinische verschijnselen kunnen optreden: cefalgie, migraine, conjunctivale symptomen, palpebraal oedeem, otitis media (secretoir), reactie van de paranasale sinussen, bronchusobstructie, algemene malaise etc.

De LNR kan ontstaan na de expositie aan verschillende "inhalatieallergenen". Deze zijn alle even geschikt om een LNR te veroorzaken.

Het neussecreet (NS) kan men beschouwen als een zeer interessant en bruikbaar medium voor het bestuderen van diverse cytologische, immunologische, biochemische en biofysische parameters tijdens de LNR.

De positieve LNR is meestal verbonden met significante veranderingen in de aantallen van individuele celtypen, zoals van de neutrofielen in 84% van de gevallen (verhoging onmiddellijk voor het verschijnen van de LNR, daling tijdens het maximum van de LNR, en weer verhoging tijdens de aflopende fase van de LNR), eosinofielen in 58% (verhoging onmiddellijk voor het verschijnen van de LNR en daling tijdens de ontwikkeling van de LNR), epitheelcellen in 73% (verhoging gevolgd door daling, parallel verlopend aan de LNR), bekerellen in 63% (verhoging gevolgd door daling), basofielen in 8% en lymfocyten in 6% van de gevallen (beide celtypen nemen in aantal toe tijdens de LNR).

De meeste neutrofielen (94%), eosinofielen (49%) en basofielen (3%), die in het neussecreet verschijnen tijdens de positieve LNR, vertonen diverse cellulaire en intracellulaire veranderingen, zoals degranulatie van hun cytoplasmatische granulae, vacuolisatie, verminderde kleurstofopname, krimpings van de cellulaire membraan en soms ook

een cellulaire disruptie.

De positieve LNR kan gepaard gaan met de verschijning van totaal-IgG- antilichamen in het neussecreet in 46% van de gevallen en met een daling van de concentratie van totaal IgG tijdens de LNR in 33% van de gevallen. Tijdens de positieve LNR worden geen significante veranderingen in de concentratie van de andere klassen van immunoglobulinen in het neussecreet of in het bloedserum waargenomen.

Tijdens de positieve LNR worden verhoogde concentraties van diverse mediators en andere factoren in het neussecreet gemeten, zoals: kininen, TAME-esterase (N-a-tosyl-L-arginine-methylester), de leukotriënen LTB₄, LTC₄, LTD₄, "major basic protein" (MBP), "eosinophil-derived neurotoxin" (EDN), "bradykinin", "lysylbradykinin", "eosinophil cationic protein" (ECP), "neutrophil chemotactic factor" (NCF), prostaglandinen (PGF_{2α}) en histamine. Over de meetbare concentraties van histamine in het neussecreet en veranderingen ervan tijdens de LNR bestaan controversiële gegevens.

De biochemische en biofysische aspecten van het neussecreet tijdens de LNR werden tot nu toe onvoldoende onderzocht. Hierover is derhalve weinig bekend.

De positieve LNR gaat gepaard met de volgende histologische veranderingen in het neusslijmvlies (biopsie), ten opzichte van het histologisch beeld vóór de allergenprovo-catie (= "baseline"): (1) het epitheel is oedemateus en vertoont een beschadigde compactheid, vergrote intercellulaire spaties, sporadische scheuren opgevuld met vocht, sporadische lege holtes aan de oppervlakte, die zijn ontstaan door het uitvallen van sommige epitheel- en bekerzellen; (2) de basale membraan vertoont een onregelmatige compactheid en sporadische scheurtjes; (3) de oedematische subepitheliale laag van de lamina propria bevat gemengde eosinofiel-neutrofiële infiltraten en sporadisch ook mestcellen, basofielen, monocyt en lymfocyten; (4) er bestaat een perivascuair oedeem, meestal met dilatatie van de terminale delen van de capillaren. Soms ziet men een ruptuur van de kleine capillaren met uitgestoten erythrocyten.

Deze histologische veranderingen van het neusslijmvlies die optreden tijdens de positieve LNR, kan men kwalificeren als een lichte reversibele slijmvliesbeschadiging met enige inflammatoire componenten.

Hoofdstuk III.

LATE NEUSRESPONS VEROORZAAKT DOOR VOEDINGSMIDDELEN

De rol van de voedingsmiddelenallergie en van voedingsmiddelen in het algemeen bij patiënten met verschillende allergische aandoeningen, b.v. met nasale klachten en symptomen, is in de literatuur al herhaaldelijk vermeld. Er bestaan 3 basistypen van neusrespons bij de orale consumptieprovo-catietests met levensmiddelen: (1) de directe neusrespons [INR/ENR]. Deze verschijnt binnen 70 minuten, bereikt een maximum binnen ongeveer 105 minuten en verdwijnt binnen 180 minuten; (2) de late neusrespons [LNR]. Deze begint binnen 6 uren, bereikt een maximum binnen 10 uren en verdwijnt binnen 24 uren; (3) de vertraagde neusrespons [= "delayed"; DYNR]. Deze ontstaat binnen 24-28 uren, bereikt een maximum binnen 32-36 uren en verdwijnt binnen 48-52 uren na de consumptietest met een bepaald voedingsmiddel.

De LNR die wordt veroorzaakt door een zogenaamd ongewenste reactie op voedingsmiddelen (voedingsmiddelenallergie) behoort tot de speciale vormen van de LNR.

De LNR op voedingsmiddelen komt voor bij ongeveer 47% van de patiënten met allergische rhinitis en gaat gepaard met tal van andere "in vivo" alsook "in vitro" diagnostische parameters, zoals: positieve anamnese in 29% van de gevallen, positieve late huidrespons (48%), verhoogde concentratie van totaal-IgG- antilichamen in het serum (24%), verhoogd eosinofielgetal in het bloed (8%), verhoogd leukocytengetal in het bloed (9%); nasale symptomen, vooral neusobstructie (99%), gevolgd door jeuk in de neus (51%) en hypersecretie (14%), hyperemisch aspect van het neusslijmvlies (23%) en livide aspect (76%), veranderingen in het neussecreet van het aantal eosinofielen (63%), neutrofielen (89%) epitheelcellen (46%) bekerzellen (51%) en basofielen (15%).

Analoog aan de LNR veroorzaakt door inhalatieallergenen wordt ook de LNR voor de voedingsmiddelen vaak begeleid door parallel verschijnende symptomen en secundaire reacties van andere organen. Dit manifesteert zich klinisch als b.v.: hoofdpijn, migraine, conjunctivale symptomen, oorklachten, bronchusobstructie, sinusopathie, gastro-intestinale symptomen en algemene-malaisiesymptomen, etc.

De LNR op levensmiddelen kan zeer goed (significante effecten) preventief worden behandeld met oraal cromoglycinezuur (DSCG, Nalcrom®), orale glucocorticosteroiden en soms met intraveneuze toediening van glucocorticosteroiden. Er werden geen significant preventieve effecten van de oraal of lokaal toegediende H₁- en H₂-receptorantagonisten, evenals van de nasaal toegediende glucocorticosteroiden op deze vorm van LNR aangetoond.

Hoofdstuk IV.

FARMACOLOGISCHE MODULATIE VAN DE "LNR"

Er is aangetoond dat cromoglycinezuur (DSCG, Cromolyn), lokaal toegediende glucocorticosteroiden (GCS), orale glucocorticosteroiden (orale GCS) en nedocromil sodium (NDS/NS) in staat zijn, om de ontwikkeling van de LNR op inhalatie-allergenen op een significante manier te voorkomen.

De H₁- alsook H₂-receptorantagonisten kunnen een ontwikkeling van de LNR niet beletten.

Bovendien is gebleken dat DSCG, GCS en NDS in staat zijn om de cellulaire veranderingen in het neussecreet, die optreden tijdens de LNR, op een significante wijze te voorkomen.

Hoofdstuk V.

DIFFERENTIAALDIAGNOSE

De LNR en de andere neusresponstypen, de directe neusrespons [INR] en de vertraagde neusrespons [DYNR], onderscheiden zich van elkaar in verschillende opzichten, zoals: (1) klinisch: de symptomen en het beloop ervan, evenals de samenhang met de andere "in vivo" en "in vitro" diagnostische parameters en secundaire symptomen van andere organen; (2) morfologisch: de cytologische veranderingen in het neussecreet en histologische veranderingen in het neusslijmvlies hangen samen met de individuele typen van neusrespons; (3) immunologisch: de aanwezigheid en veranderingen in de

concentraties van de immunoglobulinen van individuele klassen, van de individuele mediators en andere factoren in het neussceet en in het bloed c.q. bloedserum tijdens de individuele typen van neusrespons; (4) farmacologisch: de invloeden en effecten van diverse, relevante geneesmiddelen en farmacologische agentia op de individuele typen van de neusrespons verschillen per responstype.

Hoofdstuk VI.

REPRODUCEERBAARHEID EN BETROUWBAARHEID VAN DE "ALLERGEENAPPLICATIE METHODIEK" EN DE "BALLONMEET TECHNIEK"

Bij de neusprovocatie wordt het allergeen door middel van een gesatureerde wattenknoop, opgerold op een wattendrager, onder de concha media van de niet-geïntubeerde neusholte geplaatst, meestal gedurende 3 minuten. De mate van neusobstructie wordt vervolgens bepaald met de "ballontechniek", die een modificatie is van de actieve posterieure rhinomanometrie, waarmee de nasale parameters (NPG = "nostril-nasopharynx-pressure-gradient" in $\text{cm H}_2\text{O} = \Delta P = \text{reciproque derivaat van de neusweerstand}$) worden geregistreerd. Hierbij wordt een ballon op een kunststof canule (= slang) in een van beide neusholten, in de meatus medius, geplaatst. De NPG-waarden zijn een maat voor de neusobstructie (neusblokkade).

Bovenstaande wijze van allergeenapplicatie en de ballonmethode werden door ons aanvullend onderzocht, ter evaluatie van het mogelijk optreden van artefacten, mechanische irritatie van het slijmvlies en van de stabiliteit van de "base-line". Bovendien hebben wij de ballontechniek en de door deze techniek geregistreerde neusobstructie vergeleken met de resultaten geproduceerd door andere soorten van de rhinomanometrie. De standaard-deviatie (SD), de standaard-error (SE) en de variatie-coëfficiënt (VC) van de ballontechniek zijn reeds lange tijd bekend.

Drie groepen van patiënten werden onderzocht: (a) patiënten zonder rhinitis klachten (met urticaria of atopisch eczeem); (b) patiënten met rhinitis klachten die uitsluitend door een allergische component veroorzaakt werden. Deze patiënten vertoonden een positieve neusrespons van het directe type en een niet-verlaagde neusdrempel voor histamine, en (c) patiënten met rhinitis klachten die uitsluitend veroorzaakt werden door specifieke hyperreactiviteit. Deze patiënten hadden een duidelijk verlaagde histamedrempel in de neus, geen voedselallergie en de neusprovocaties met diverse inhalatie-allergenen waren alle negatief.

De volgende tests werden verricht bij de patiënten van de drie bovenstaande groepen: (1) de meting en registratie van de base-line-NPG-parameters gedurende 12 uren; (2) na een base-line-registratie van 10 minuten werd een droge wattenstok ingebracht in de niet-geïntubeerde neusholte onder de concha media gedurende 3 minuten. Vervolgens werden de NPG-parameters gemeten en geregistreerd gedurende 60 minuten en daarna elk uur tot 12 uur; (3) na een base-line-registratie van 10 minuten werd een wattenstok gesatureerd met controle vloeistof (fysiologische zoutoplossing gebufferd met fosfaat) in de neus geplaatst, in de niet-geïntubeerde neusholte onder de concha media gedurende 3 minuten; de NPG-parameters werden geregistreerd gedurende 60 minuten en daarna elk uur tot 12 uur; (4) de nasale histamedrempel werd bepaald.

Op grond van de resultaten, onderlinge vergelijkingen en een statistische analyse konden wij concluderen, dat bij de door ons gebruikte "applicatiemethode" geen significante artefacten en mechanische irritatie van het slijmvlies optraden. De meting van de base-line en de uitslag van de neusprovocatie met het allergeen (= de directe neusrespons) werden door deze methode niet beïnvloed.

Bij twee andere groepen patiënten met uitsluitend allergische rhinitis, waarbij de nasale histamedrempel dus niet was verlaagd, hebben wij de directe neusrespons (INR) op het inhalatie-allergeen (huisstof, huisstofmijt, graspollen, voorjaarspollen, katte- of hondeharen) gemeten met de ballontechniek en vergeleken met de directe respons [INR] gemeten met de actieve posterieure rhinomanometrie ("flow-pressure"-techniek) en met de passieve anterieure rhinomanometrie (PAR). Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen INR gemeten met de ballontechniek en die gemeten met de PAR of de flow-pressure-techniek. Base-line-registratie met de ballontechniek bij de patiënten met de pollen-gerelateerde rhinitis en de patiënten zonder rhinitis toonde geen significante verschillen.

Hoofdstuk VII.

MECHANISMEN DIE MOGELIJKERWIJZE TEN GRONDSLAG LIGGEN AAN DE LATE NEUSRESPONS [LNR]

Diverse pathogenetische en immunologische mechanismen die ten grondslag zouden kunnen liggen aan het klinisch fenomeen LNR, werden vanuit verschillende kanten belicht. De eigen onderzoeksresultaten betreffende dit onderwerp werden vergeleken met en getoetst aan de gegevens van andere onderzoekers en aan de algemene kennis op dit gebied.

De LNR kan gedefinieerd worden als een klinisch fenomeen, waarbij een reeks van neussymptomen, vooral obstructie, tussen 4 tot 12 uren na de expositie met een allergeen (antigeen) optreden en waarbij complexe immunologische mechanismen zouden betrokken zijn.

Verschillende pathogenetische en immunologische mechanismen kunnen ten grondslag liggen aan de LNR. Het late type hypersensitiviteit (type III allergische reactie, immuuncomplexen, Arthus-fenomeen) kan worden beschouwd als een van de mogelijke belangrijke mechanismen die betrokken zijn bij de LNR.

De mogelijk causale rol van de verschillende componenten van het late basistype van allergische hypersensitiviteitsreactie kan niet worden uitgesloten. Deze zouden ofwel via de klassieke complexe pathogenetische banen ofwel door hun participatie als individuele componenten tot de ontwikkeling van de LNR kunnen leiden. Aan de volgende componenten zou hierbij gedacht moeten worden: (1) immuuncomplexen; (2) complementsysteem en zijn onderdelen, zoals de "klassieke complement-pathway", de "alternatieve complement-pathway", het "membrane attack complex", receptoren voor de complementcomponenten op de cellulaire membraan van diverse celtypen; (3) IgG- en IgM-antilichamen; (4) de individuele celtypen, zoals neutrofielen, eosinofielen, trombocyten, mestcellen en basofielen (inclusief "histamine releasing factors", cytokinen, "stem cell factors", neuropeptiden en diverse mestcel en basofielactiverende factoren).

Ook de innervatie en neurologische controle van het neusslijmvlies, evenals verschillende neuropeptiden functionerend als "neurotransmitters" in het humane neusslijmvlies, zouden een voorwaarde kunnen zijn voor de realisatie van sommige stappen van de immunologische processen in het humane neusslijmvlies.

Diverse componenten van het vroege basistype allergiereactie (= directe hypersensitiviteit, type I-allergie) zouden bij de late-faseallergiereacties, zoals de LNR, een rol kunnen spelen, wat reeds door sommige onderzoekers werd gesuggereerd. Deze rol zou uitgevoerd kunnen worden via het klassieke mechanisme of door een aparte participatie van de individuele componenten. De volgende componenten werden in de literatuur voorgesteld: (1) de antigeenspecifieke IgE-antilichamen; (2) de mestcellen en basofielen.

Onze resultaten konden de voorgestelde hypothese van de "absolute rol" van IgE-antilichamen alsook van de mestcellen en de basofielen bij de ontwikkeling van de klinische LNR niet ondersteunen en bevestigen.

Hoofdstuk VIII.

ALGEMENE DISCUSSIE

De detectie en definitieve bevestiging van de individuele typen van de neusrespons bijvoorbeeld de LNR, op een bepaald allergeen, en hun betrokkenheid bij de neussymptomen van een bepaalde patiënt, kunnen alleen plaatsvinden door middel van de neusprovocatietest [NPT] met allergeen. De NPT is ook de exclusieve techniek om onderscheid te maken tussen het aandeel van de allergiecomponent en het aandeel van de aspecifieke hyperreactiviteit in de neussymptomen van een bepaalde patiënt. De aspecifieke hyperreactiviteit wordt daarna getest door middel van een neusprovocatie met histamine, methacholine of koude lucht.

De NPT kan niet alleen beschouwd worden als een belangrijke onderzoekstechniek waarmee diverse pathofysiologische en farmacologische aspecten van het neusslijmvlies kunnen worden bestudeerd, maar ook als een zeer belangrijk onderdeel van het klinisch routineonderzoek van de allergie-aandoeningen in de neus en in andere organen - waarbij de neusallergie mogelijk een primaire rol speelt.

Het belangrijkste aspect van de NPT is de vergelijking van de objectieve parameters en simultaan ook van de subjectieve parameters voor en herhaaldelijk na de neusprovocatie met een bepaald allergeen of aspecifieke prikkel.

Er bestaan drie basissoorten van NPT: (1) de NPT met allergeen, die de allergiecomponent en het bestaan van een bepaald type van neusrespons bevestigt; (2) de NPT met een van de representanten (= simulatoren) van aspecifieke hyperreactiviteit, zoals histamine, methacholine en koude lucht, die het bestaan van de aspecifieke hyperreactiviteitscomponent en zijn participatie in de neusklachten van een bepaalde patiënt tracht te bevestigen; (3) de NPT in combinatie met een bepaald geneesmiddel of therapeutikum, zogenoemde neusprotectietest, die de farmacologische effecten van dat middel op de door het allergeen of door de aspecifieke prikkel uitgelokte neusrespons bevestigt of uitsluit.

De NPT moet ook aan een aantal noodzakelijke voorwaarden voldoen: hij moet voldoende veilig, reproduceerbaar, gevoelig en betrouwbaar zijn en hij moet comforta-

bel zijn voor de patiënt en voor de uitvoerende personen. De toediening van het allergeen en de registratie moeten voldoende effectief en betrouwbaar zijn; de toediening van het allergeen mag geen gevaar opleveren voor de patiënt. Dit moet verricht worden in een professioneel ingerichte ruimte waarin acute behandeling, zoals beademing en reanimatie, mogelijk is. De neusprovocatietests moeten worden verricht door goed opgeleid personeel, onder de professionele begeleiding van de medische staf.

Met behulp van de NPT kunnen de volgende gegevens bepaald worden: (1) de rol van een bepaald allergeen of aspecifieke prikkel bij de neusklachten van een bepaalde patiënt; (2) het bestaan van een bepaald type van neusrespons; (3) het aandeel van de allergie en de aspecifieke hyperreactiviteit in de neussymptomen van een bepaalde patiënt; (4) de dosis- en tijdcurven; (5) de primaire rol van het neusslijmvlies en de nasale allergie bij de respons van andere organen; (6) de beschermende en/of therapeutische effecten van een bepaald geneesmiddel op de neusallergie en op een bepaald type van de neusrespons; (7) effecten van immunotherapie; (8) diverse onderzoeksaspecten en -hypotheseën.

Bij de applicatie van het allergeen en/of representant (simulator) van de aspecifieke hyperreactiviteit op het neusslijmvlies kunnen verschillende technieken gebruikt worden, die ieder hun voor- en nadelen hebben. Tot deze technieken behoren: (a) het druppelen van de extracten op het neusslijmvlies met behulp van een druppelaar of een micropipet, (b) de aerosolisatie van de extracten; (c) papier-disks, cuvetten of wattenstaven, die gesatureerd worden door de bepaalde extracten en daarna geplaatst worden in de neus, op een bepaalde locatie, gedurende een bepaald tijdsinterval.

De neusrespons op een allergeen of aspecifieke prikkel kan gemeten en geregistreerd worden door middel van diverse technieken/methoden. Hiertoe behoren: (1) anterieure rhinoscopie, (2) registratie van subjectieve klachten; (3) registratie van objectieve parameters, waarmee de ernst van de individuele neussymptomen, meestal neusobstructie, wordt geregistreerd en objectief wordt beoordeeld. De meeste van deze objectieve parameters hebben betrekking op de neusweerstand ("nasal airway resistance" = NAR). Ze kunnen op directe en op indirecte wijze via een derivaat of analoge parameter worden bepaald. Deze meet- en registratietechnieken van de objectieve neusparameters en -functies kunnen worden verdeeld in 5 groepen: (1) de nasale peak-flow; (2) de plethysmografie; (3) de rhinomanometrie: anterieure versus posterieure, actieve versus passieve; combinatie van de technieken; (4) akoestische rhinometrie; (5) niet-rhinomanometrische technieken, zoals meting van de doorbloeding van de neus met behulp van Doppler velocimetrie, meting van penetratie en uitscheiding van ¹³³Xenon door het neusslijmvlies, en meting van de resonantie van de stem met behulp van nasometrie.

De NPT heeft zijn eigen diagnostische waarde. Vervanging door andere diagnostische tests, zoals huidtests, RIST/RAST, die ook hun beperkingen hebben, is niet zomaar mogelijk. Conclusies die getrokken worden op grond van de resultaten die zijn verkregen bij onderzoek van een orgaan zoals de huid en het bloed, kunnen niet zonder bepaalde beperkingen en niet zonder voorbehoud toepasbaar zijn op een ander orgaan, zoals het neusslijmvlies.

De LNR representeert een duidelijk manifeste, maar reversibele, immunologische gebeurtenis in het neusslijmvlies. Dit proces ontwikkelt zich stapsgewijs. Bij dit proces

zijn ook de diepere lagen van het neusslijmvlies en andere mucosale structuren betrokken, zoals bloedcapillairnetwerk, diverse celtypen, b.v. basofielen, eosinofielen, neutrofielen, epitheliale cellen en beker cellen, monocyt en precipiterende IgG (IgM)-antilichamen.

De LNR is regelmatig in verband gebracht met de vorming van de eosinofiel-neutrofiële infiltraten in de diepere lagen van het neusslijmvlies (lamina propria), met lichte, reversibele defecten van het epitheel en met participatie van enige "inflammatiecomponenten".

De LNR representeert ook een aantrekkelijk en gemakkelijk toegankelijk model voor het bestuderen van de hypersensitiviteitsmechanismen, c.q. immunologische, cytologische, biochemische, biofysische, farmacologische en therapeutische aspecten. Deze kunnen namelijk direct gerelateerd worden aan een bepaald allergeen, aan het klinisch verloop van de LNR, aan de diverse cytologische veranderingen in het neussecreet en aan histologische veranderingen in het neusslijmvlies. De LNR is ook makkelijk te produceren en te reproduceren. Er zijn praktisch geen risico's aan de LNR verbonden. Daarom kan de LNR beschouwd worden als een veilig klinisch onderzoeksmodel.

De LNR is een belangrijk en zeer interessant klinisch fenomeen, waarover steeds meer feiten bekend zijn geworden gedurende de laatste twee decenia. Ondanks deze kennis, zijn er verdere studies nodig om het belang van de LNR en de eraan ten grondslag liggende mechanismen beter te kunnen interpreteren en te beïnvloeden.

Hoofdstuk IX.	LIJST VAN AFKORTINGEN
Hoofdstuk XII.	LITERATUUR
Hoofdstuk XIII.	SAMENVATTINGEN (Engels, Nederlands)
Hoofdstuk XI.	AFBEELDINGEN
Hoofdstuk X.	KLEUREN GRAFIEKEN
Hoofdstuk XIV.	SUPPLEMENTEN - OORSPRONKELIJKE VERSIE VAN SOMMIGE, MEEST RELEVANTE PUBLICATIES VAN DE AUTEUR

XII. PLATES



1a The "balloon" being a modified posterior rhinomanometry (the equipment was assembled by the author).

References: 7,8,9,9-11,25b



1b The "Balloon-method".

References: 7,8,9,9-11,25b