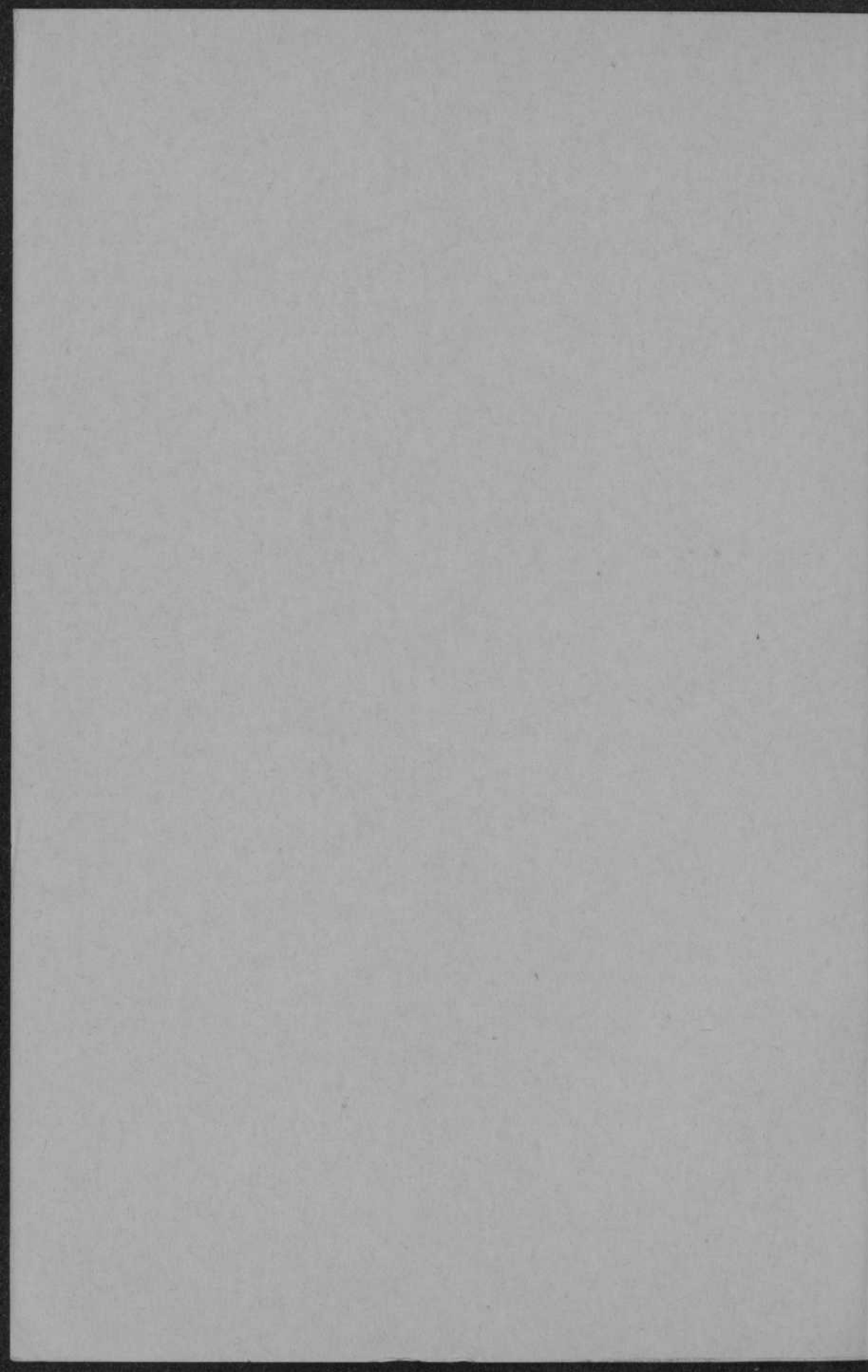


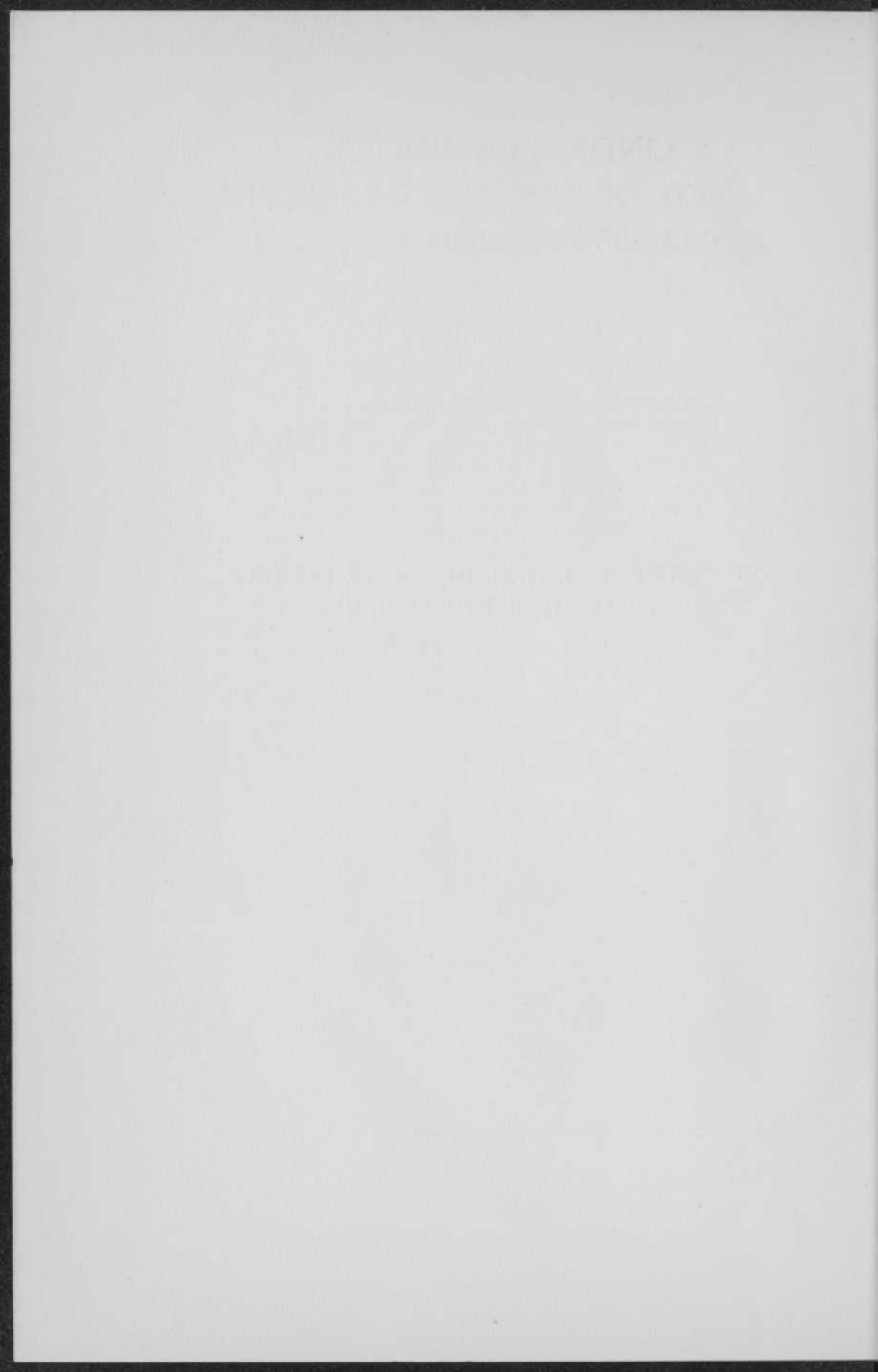
M. G. 2231

ONDERZOEKINGEN
OVER DE LOCALE
PASSIEVE POLLEN-
OVERGEVOELIGHEID

J. DE GRAAF



ONDERZOEKINGEN OVER DE LOCALE PASSIEVE
POLLENOVERGEVOELIGHEID



ONDERZOEKINGEN OVER DE LOCALE PASSIEVE POLLENOVERGEVOELIGHEID

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN, OP
GEZAG VANDEN RECTOR MAGNIFICUS MR. DR.
H. W. C. BORDEWIJK, HOOGLEERAAR IN DE
FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID,
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACUL-
TEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN

OP ZATERDAG 2 DECEMBER 1933
DES NAMIDDAGS OM 3 UUR

DOOR

JAN DE GRAAF,
ARTS
GEBOREN TE BOLSWARD

VAN GORCUM & COMP.
ASSEN 1933

ONDERZORINGEN
OVER DE LOCALE PASSIEVE
POLLENOVERBODVOLGENDE

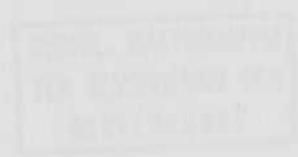
PROEFSCHRIFT

Van de
Nederlandsche Maatschappij
ter Bevordering der
Geneeskunst
in Amsterdam
1882

JAN DE GRAAF

NEDERL. MAATSCHAPPIJ
TER BEVORDERING DER
GENEESKUNST

AAN MIJN OUDERS
AAN MIJN AANSTAANDE VROUW



THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY

VOORWOORD.

Bij het verschijnen van dit proefschrift, stel ik mij den aangenamen taak, tot al mijn gewezen docenten een woord van dank te richten, voor het onderwijs dat ik van hen mocht ontvangen. In het bijzonder geldt dit den hoogleeraren, oud-hoogleeraren en lectoren van de Groningsche Universiteit, welke aan mijn medische opleiding hebben medegewerkt.

U, hooggeleerde B e n j a m i n s, hooggeachte promotor, breng ik mijn oprechten dank voor de specialistische opleiding, welke ik van U mocht ontvangen, alsmede voor Uw hulp en leiding bij het bewerken van dit proefschrift. Uw steeds onverminderde werklust, Uw omgang met de patienten en Uw onverstoortbaar optimisme bij klinische en experimenteele tegenslagen zullen mij steeds als een goed voorbeeld bij blijven.

Zeergeleerde H u i z i n g a, als hoofdassistent hebt ge mij zeer aan U verplicht door vele goede raadgevingen en een prettige samenwerking.

Allen, met wie ik op de kliniek heb samengewerkt, dank ik daarvoor zeer. Ik zal steeds een prettige herinnering behouden aan de jaren, die ik daar als assistent werkzaam was. In het bizonder dank ik hen, die bij mijn proeven behulpzaam zijn geweest. Mijn speciale dank gaat daarbij uit naar U, Mejuffrouw B e n j a m i n s, voor het bereiden der vele pollenextracten en naar U, Zuster T i m m e r, voor de zorgvuldige behandeling van het spuitenmateriaal.

Tenslotte dank ik allen, die op eenige wijze aan dit proefschrift medewerkten en wel speciaal de hooikoortspatienten en de vele proeffpersonen, welke zich de lasten van het onderzoek opofferend lieten welgevallen.

FOURTH BOOK

The first of the four books of the present work is devoted to the study of the history of the human mind, and the second to the study of the history of the human body. The third book is devoted to the study of the history of the human soul, and the fourth to the study of the history of the human spirit. The first book is divided into four parts, the second into three, the third into two, and the fourth into one. The first part of the first book is devoted to the study of the history of the human mind, and the second part to the study of the history of the human body. The third part of the first book is devoted to the study of the history of the human soul, and the fourth part to the study of the history of the human spirit. The second book is divided into three parts, the third into two, and the fourth into one. The first part of the second book is devoted to the study of the history of the human mind, and the second part to the study of the history of the human body. The third part of the second book is devoted to the study of the history of the human soul, and the fourth part to the study of the history of the human spirit. The third book is divided into two parts, the fourth into one. The first part of the third book is devoted to the study of the history of the human mind, and the second part to the study of the history of the human body. The fourth book is divided into one part, the fifth into one, and the sixth into one. The first part of the fourth book is devoted to the study of the history of the human mind, and the second part to the study of the history of the human body. The third part of the fourth book is devoted to the study of the history of the human soul, and the fourth part to the study of the history of the human spirit.

INHOUD.

	Pag.
INLEIDING	II
HOOFDSTUK I.	
§ 1. Terminologie	13
§ 2. Het begrip „atopic reagin”	14
§ 3. Literatuuroverzicht betreffende het phaenomeen van PRAUSNITZ en KÜSTNER	16
§ 4. De localisatie van de reagins	25
HOOFDSTUK II. Onderzoek bij hooikoortslidjers.	
§ 1. De huidreactie bij de hooikoortslidjers	28
§ 2. De slijmvliesreactie bij de hooikoortslidjers	31
§ 3. Het shockweefsel bij de hooikoortslidjers	32
§ 4. Drempelbepaling bij hooikoortslidjers in huid en slijm- vliezen	35
§ 5. Invloed van NaCl in het dieet op de huidreactie....	40
HOOFDSTUK III. Onderzoek met de methode van PRAUSNITZ en KÜSTNER.	
§ 1. Techniek.	45
§ 2. Enkele eigenschappen van serum, reagins en reactie bij de locale passieve overgevoeligheid	50
§ 3. Overdracht van overgevoeligheid op het neusslijmvlies.	71
§ 4. Invloed van NaCl in het dieet op de huidreactie....	74
§ 5. Is er eosinophilie in de passief overgevoelige huid- plekken, voor of na het uitvoeren der huidreactie?..	79
§ 6. Over het aantoonen van reagins in de urine van hooi- koortslidjers	88

HOOFDSTUK IV. Resorptieproeven.

§ 1. De resorptie bij hooikoortslidjers	89
§ 2. De resorptie bij normalen met passief overgevoelige huidplekken	90

HOOFDSTUK V.

SLOTBESCHOUWINGEN	98
SAMENVATTING, SUMMARY, ZUSAMMENFASSUNG.....	102

LITERATUUR	104
------------------	-----

STELLINGEN.

INLEIDING.

Het naar hen genoemde phaenomeen beschreven C. PRAUSNITZ en H. KÜSTNER ¹¹⁸⁾ in 1921 in een publicatie, waarin zij, naast enkele wetenswaardigheden over de vischovergevoeligheid, voor het eerst aantoonen, dat overgevoeligheid over te brengen is op de huid van niet-overgevoelige personen. Deze passieve overdracht geschiedt met het serum van den lijder. Zij maakten daarbij gebruik van hun eigen serum, daar zij respectievelijk leden aan hooikoorts en vischovergevoeligheid. Nadat de overdracht van mensch op cavia hun mislukt was, kwamen zij op het denkbeeld de passieve overdracht van mensch op mensch uit te voeren. Hiervoor moest natuurlijk de bij de dierproef gebruikelijke methode (voorbehandeling met intraperitoneale seruminjectie en na 24 uur intraveneuze shock-injectie) veranderd worden.

Zij wilden de reactie in de huid localiseeren door beide reageerende stoffen — het serum van de overgevoelige patiënt en de reactieverwekkende stof — intracutaan in een en dezelfde huidplek te spuiten. Wanneer zij dit deden met 24 uur tusschenpoos konden zij voor de vischovergevoeligheid positieve reacties opwekken. Controlereacties in plekken, die met normaalserum, met physiologische zoutoplossing of niet voorbehandeld waren, bleven negatief. Deze overgebrachte overgevoeligheidsreactie bleek dus specifiek te zijn. Hiermee was tevens voor de vischovergevoeligheid de mogelijkheid van locale passieve overdracht aangetoond. De overdracht van overgevoeligheden voor pollens, tuberculine en paardeserum konden zij niet aantoonen, doch de lijders, welke hiervoor serum leverden, bezaten slechts matige graden van overgevoeligheid, terwijl de voor visch overgevoelige patiënt juist zeer zware verschijnselen vertoonde, reden waarom zij meenden te mogen besluiten tot een quantitatief onderscheid tusschen deze overgevoeligheden.

Deze ontdekking van PRAUSNITZ en KÜSTNER was een zeer belangrijke voor het onderzoek naar het wezen der overgevoeligheidsziekten. Zij opende immers ruime perspectieven, daar nu onderzoekingen met de ziekte-verwekkende stoffen op een veel ruimer schaal konden

worden toegepast en het shock-gevaar, dat voordien aan dergelijke onderzoeken bij overgevoeligheidslijders verbonden was, werd uitgeschakeld. Ook het door hen bewezen feit, dat bij lijders aan een overgevoeligheidsziekte een bijzondere stof in de bloedbaan circuleert, benaderde het wezen van het overgevoeligheidsprobleem.

Dat dus hun publicatie het sein was voor velerlei onderzoeken, behoeft geen verwondering te wekken. Al spoedig bleek, dat voor de meeste overgevoeligheidverwekkende stoffen de locale passieve overdracht van de overgevoeligheid met het phaenomeen van PRAUSNITZ en KÜSTNER kon worden aangetoond. Zoo bleek o.a. uit de onderzoeken van DE BESCHE ¹⁸⁾ en van COCA & GROVE ⁴⁰⁾, dat ook de pollenovergevoeligheid passief overdraagbaar was.

Daar nu, dank zij de welwillende medewerking van eenige studenten en een verpleegster, allen hooikoortslijders, en van vele studenten en andere vrijwillige proefpersonen, de gelegenheid bestond, onderzoeken betreffende deze materie te verrichten, werd een serie proeven gedaan, teneinde zodoende de reactie van PRAUSNITZ & KÜSTNER eens nader te bestudeeren. Een onderzoek bij hooikoortslijders moest hieraan vooraf gaan.

De resultaten zijn in dit Proefschrift als volgt bewerkt:

in Hoofdstuk I, een algemeen overzicht van de bestaande literatuur betreffende het phaenomeen van PRAUSNITZ & KÜSTNER, benevens een bespreking van de gebruikte terminologie en een en ander over de „atopic reagins”, als vooraanstaand begrip in het overgevoeligheidsvraagstuk;

in Hoofdstuk II, het verslag en de bespreking van de onderzoeken bij hooikoortslijders, waarbij speciaal de aandacht gevestigd is op de gevoeligheid in diverse weefsels; ook de invloed van NaCl in het dieet op de gevoeligheid wordt nagegaan;

in Hoofdstuk III, de proeven met de passieve overdracht, de techniek en de diverse eigenschappen van de reactie; ook de invloed van NaCl en Ca in het dieet en het voorkomen van eosinophile cellen worden aan een onderzoek onderworpen;

in Hoofdstuk IV worden de verschijnselen na resorptie van de actieve pollenstof in de circulatie besproken en

in Hoofdstuk V volgen een beschouwing van de conclusies en de samenvatting.

HOOFDSTUK I.

§ 1. Terminologie.

De terminologie, betreffende de overgevoelighedsziekten en aanverwante begrippen, heeft, in den loop van de klinische en experimenteel bestudeering der laatste jaren, een verwarrende uitgebreidheid gekregen. Hiertoe hebben speciaal pogingen tot zuiverstelling der begrippen en tot indeeling der diverse verschijnselen in groepen, het hunne bijgedragen. Zodoende bestaan thans de benamingen *overgevoelighed*, *anaphylaxie*, *allergie*, *idiosyncrasie* en *atopie*, waaraan door de diverse onderzoekers niet steeds dezelfde begrippen worden verbonden.

Het is hier niet de plaats, om nader op de omlijning dezer begrippen in te gaan, doch wel is het noodig een omschrijving te geven van de in dit proefschrift te gebruiken terminologie. Daarbij is afgezien van het meest ingeburgerde begrip „*allergie*”, omdat dit nog telkens aanleiding tot strijdvrage geeft, sedert de oorspronkelijke beteekenis, die von PIRQUET ¹¹⁶⁾ er aan hechtte, door vele schrijvers gewijzigd is. Om dan niet te vervallen in het scheppen van nog meer nieuwe namen, zullen bij het benoemen der begrippen enkele termen van COCA ³⁷⁾ gebruikt worden, waarbij echter nadrukkelijk moet verklaard worden, dat dit niet inhoudt, tevens zijn indeeling als de juiste aan te nemen.

De voornaamste vreemde begrippen, welke in dit proefschrift worden gebezigd, zullen hieronder nader worden omschreven.

Overgevoelighed is een specifiek mechanisme, ontstaat op hereditairen grondslag en komt, voor zoover bekend, alleen bij menschen voor. Onder overgevoelighed van een weefsel of van een individu, wordt verstaan, de eigenschap van dat weefsel of van dat individu, om op aanraking met een bepaalde dosis van een bepaalde stof te reageeren met pathologische verschijnselen, een reactie, die bij aanraking met diezelfde dosis van diezelfde stof bij een normaal weefsel of individu niet optreedt.

De stof, die deze reactie verwekt, zal *atopen* genoemd worden. Deze naam is gekozen in navolging van COCA ³⁷⁾, welke de hooikoorts in de aparte groep *atopy* rangschikt. Waar het in dit proefschrift

hoofdzakelijk over hooikoorts gaat, zal deze keuze de minste verwarring stichten en de, op het begrip *allergie* teruggrijpende, benaming *allergeen* vermeden worden.

Tenslotte worden de in het lichaam aanwezige antilichamen, welke met het atopen reageeren, aangeduid met de naam *reagins*, waarvan de beteekenis en het werkingsmechanisme apart zullen worden besproken (Hoofdstuk I, § 2).

§ 2. Het begrip „atopic reagin”.

Naast de positieve huidreactie, is bij den overgevoeligheidslijder vrij constant een bijzondere eigenschap in het bloedserum aan te toonen. Hiermee is n.l. de passieve overdracht van de overgevoeligheid op de huid van normale personen mogelijk. Dit verschijnsel is het eerst beschreven door PR AUSNITZ & KÜSTNER ¹¹⁸⁾ en is het onderwerp van dit proefschrift.

Zooals reeds in het literatuuroverzicht is vermeld, gaven COCA & GROVE ⁴⁰⁾ aan de verder onbekende stof, die in het serum deze eigenschap van overdracht veroorzaakte, de naam *atopic reagin*. De naam *reagin* kozen zij in analogie met de *reagine* van WASSERMANN, terwijl het voorvoegsel *atopic* noodig was om de aard ervan aan te duiden. Atopic hangt samen met atopen, waarvan de beteekenis in § 1 is besproken. Het begrip atopic reagin is feitelijk meervoudig en wordt dan ook meestal in het meervoud gebruikt, waarbij ook nog het voorvoegsel wordt weggelaten, dus kortweg: *reagins*.

Bij de nadere bestudeering van deze reagins is vaak gebruik gemaakt van het serum van hooikoortslidders.

Reeds COCA & GROVE ⁴⁰⁾, die de eerste meer uitgebreide studie over deze materie leverden, vonden een correlatie tusschen het optreden van positieve huidreacties en het aantoonbaar zijn van reagins. Waar nu beide verschijnselen, vooral bij de hooikoortslidders, vrij constant zijn aan te toonen, is het logisch, dat een verklaring gezocht werd voor het verband tusschen deze symptomen. Deze verklaring is gelegd in de hypothese, welke over de reagins is opgesteld. Deze wordt vrij algemeen als volgt aangenomen:

De reagins moeten opgevat worden als een soort antilichaam voor het atopen (dus bij hooikoorts voor de werkzame stof in de pollens). Zij mogen echter niet op één lijn gesteld worden met de tot dusverre bekende antilichamen uit de immunobiologie. De laatste, ook wel anaphylactische antilichamen te noemen, hebben immers geheel verschillende kenmerken.

De voornaamste verschilpunten in de eigenschappen van *reagins* ten opzichte van de „anaphylactische antilichamen” zijn:

1. Het gedrag ten opzichte van de temperatuur. De *reagins* verliezen het grootste gedeelte van hun werkzaamheid na $\frac{1}{2}$ uur verwarming tot 56° C.

2. Het samenkomen van atopen en *reagins* in vitro gaat nooit gepaard met praecipitatie, evenmin is er complementbinding bij aan te toonen.

3. *Reagins* zijn niet experimenteel te produceeren.

4. *Reagins* kunnen geen gladde spier sensibiliseeren.

5. *Reagins* komen alleen voor en geven alleen verschijnselen bij menschen.

6. Herhaalde reacties met dezelfde dosis atopen zijn mogelijk.

De hypothese over het mechanisme van de *reagins*, gaat nu uit van de veronderstelling, dat deze alleen ontstaan in bepaalde weefsels van bepaalde (overgevoelige) individuen. Deze personen hebben namelijk een hereditair beïnvloede constitutie, waardoor reeds de mogelijkheid tot reaginvorming in bepaalde weefsels aanwezig is. Deze weefsels, gewoonlijk shockweefsels genoemd, produceeren nu, zoodra ze in voldoende mate met het atopen in aanraking komen, de daarbij behorende *reagins* en blijven deze produceeren. De *reagins* kunnen vanuit deze weefsels ook in de circulatie komen. Er bestaan dus 2 soorten: n.l. de aan de weefsels gebonden (sessiele) en de circuleerende *reagins*. Deze beide soorten zijn aantoonbaar (zie Hfdst. I, § 4). De *reagins* in de circulatie behouden steeds een groot bindend vermogen tot de weefselcellen. Dit blijkt o.a. bij het phaenomeen van PRAUSNITZ & KÜSTNER, waarbij ze, in de huid van een normale persoon gebracht, een zuiver locale overgevoeligheid bewerkstelligen, wat alleen kan verklaard worden met een optredende binding aan de cellen ter plaatse.

De *reagins* kunnen dus worden opgevat, als een absoluut bewijs voor de overgevoelighedsaanleg van de persoon, in wiens circulatie ze zijn aan te toonen. Daar, waar ze aanwezig zijn, zijn ook sessiele antilichamen en deze bewerkstelligen het ziektebeeld der overgevoelighedsziekte of de eventueele positieve huidreacties, zoodra ze in contact komen met het werkzame agens.

Het is dus logisch, dat een zeker parallelisme bestaat tusschen positieve huidreacties en het aantoonbaar zijn van *reagins*. Zooals in het literatuuroverzicht zal blijken, kon echter geen gradueel verband geconstateerd worden. Evenmin bestaat er een vaste verhouding tusschen de hoeveelheid in het serum voorkomende *reagins* en de klinische ernst van de aandoening. Dit laatste is b.v. duidelijk

aan het licht getreden bij de 3 personen uit mijn materiaal, welke ongeschikt voor een proef waren, doordat ze naast een absoluut negatieve anamnese een positieve huidreactie vertoonden (zie Hoofdstuk II, § 1). Het serum, op de aanwezigheid van reagens onderzocht, vertoonde bij alle 3 een positieve overdracht. In deze gevallen moet dus aangenomen worden een gevoeligheid van de huid, welke huid reagens produceert, zonder een daarnaast bestaande gevoeligheid van de slijmvliezen der bovenste luchtwegen.

Tenslotte moet bij deze opgezette hypothese over de werking der reagens nog een zwak punt naar voren gebracht worden. Behalve bij de tot nu toe bekende typische overgevoeligheidsziekten, schijnen ook vrij regelmatig bij *wormlijders* reagens aantoonbaar te zijn. Dit is het eerst gevonden door RACKEMANN & STEVENS¹²²⁾ en later bevestigd door BRUNNER²⁹⁾. Dit is echter de eenige uitzondering, welke tot nu toe is gevonden, betreffende het optreden van reagens bij niet-overgevoelige personen.

Naast de genoemde opvatting omtrent reagens, blijft nog een andere mogelijkheid openstaan, waarop door BLACK²¹⁾ gewezen is. Zoolang de werkzame fracties uit de graspollens en uit het serum niet nauwkeuriger bekend zijn, blijft het mogelijk, dat de artificieele huidreacties ontstaan door een reactie tusschen reagens en een andere fractie uit de pollens, dan die, welke voor de hooikoortsverschijnselen aansprakelijk is. Dit zou dan volgens BLACK een verklaring zijn voor de discrepantie tusschen de klinische ernst van een geval en de graad van de huidreactie, wat immers vooral zoo vaak naar voren treedt bij lijders, die, onder invloed van de therapie, klinisch geheel of gedeeltelijk genezen zijn, doch waar de huidreactie onveranderd is gebleven. Deze opvatting grijpt niet in het wezen en de verklaring der reagens zelf, doch slechts in die van de werkzame pollen-fractie. De hypothese over de reagens blijft daarbij zooals ze is beschreven.

§ 3. Literatuuroverzicht betreffende het phaenomeen van Prausnitz en Küstner.

Voorgeschiedenis. Hoewel PRAUSNITZ & KÜSTNER¹¹⁸⁾ de eersten waren, die een methode aangegeven hebben om een overgevoeligheid lokaal passief van mensch op mensch over te brengen, bevat de literatuur wel een enkele vroegere mededeeling in dien zin.

BLOCH²⁶⁾ vermeldde reeds in 1909 een gelukte passieve overdracht door middel van transplantatie van huidlappen. Latere onderzoekingen van hemzelf en anderen hebben echter bewezen, dat deze mededeeling

berustte op een onvolledige waarneming. De door hem gevolgde methode van *homoplastiek* geeft over het algemeen slechts aspecifieke reacties, terwijl later door NAEGELI, DE QUERVAIN & STALDER ¹⁰³⁾ is aangetoond, dat met een *autoplastiek* wel specifieke reacties verkregen kunnen worden.

RAMIREZ ¹²³⁾ vond, als bijkomstig verschijnsel na een bloedtransfusie met bloed van een overgevoeligheidslijder, reeds de overdraagbaarheid van overgevoeligheidsverschijnselen. Het betrof een geval van zware asthmatische verschijnselen tengevolge van aanraking met „horse-dander”.

Modificaties. Zooals reeds in de inleiding vermeld is, was de publicatie van PRAUSNITZ & KÜSTNER het sein voor vele onderzoekingen. Daarbij zijn diverse modificaties van de methode uitgedacht.

De variaties op de wijze van serumbereiding zullen elders worden besproken (Hfdst. III, § 1).

Verder verwijderd staat de reactie zooals KÖNIGSTEIN & URBACH ^{155, 156)}, ze toepasten. Daarbij verkrijgt men het overbrengende serum niet uit het bloed, maar uit een blaar, die kunstmatig op de huid wordt verwekt. Deze methode verschilt echter in wezen met die van PRAUSNITZ & KÜSTNER omdat de op te wekken reacties in de passief overgevoelige huidplekken meestal pas reageeren 24 uur na injectie van het atopen („Spätreaktion”).

Van de feitelijke modificaties moet het eerst genoemd worden, de localisatie in het neusslijmvlies, door FREEMAN ⁶¹⁾, zonder vermelding der toegepaste techniek, medegedeeld.

In dezelfde publicatie berichtte FREEMAN een andere wijze van reacties opwekken. Hij gaat daarbij wel te werk met dezelfde voorbehandeling als PRAUSNITZ & KÜSTNER, doch brengt het atopen niet direct in de voorbehandelde plekken, maar dient het per os toe.

Onafhankelijk hiervan hebben ook WALZER en zijn medewerkers ^{161, 162, 170, 171)}, deze methode uitgewerkt.

Nu eenmaal zeker was, dat voorbehandelde huidplekken tot reactie konden worden gebracht door atopen in de circulatie, stonden dus nog andere wegen open om het daarin te krijgen. De eenvoudigste, door subcutane injectie, werd het eerst duidelijk beschreven door GAY & CHANT ⁶⁵⁾. Zij meenden een langere latente periode te zien bij oudere sera en bij klinisch minder ernstige gevallen, een waarneming die sedert dien nooit bevestigd is.

Langs rectale weg zijn tenslotte nog positieve reacties verkregen door SMYTH & STALLINGS ¹⁴⁰⁾.

Geheel anders is de methode van directe locale applicatie, waarmee o.a. PERUTZ ¹¹²⁾, LEHNER & RAJKA ⁸⁷⁾ en FUHS & RIEHL ⁶²⁾ reacties in de passief overgevoelige huidplekken hebben opgewekt.

De overdracht op dieren heeft men, na het bekend worden van de techniek van PRAUSNITZ & KÜSTNER ook op analoge wijze trachten te bereiken. Bij de lagere dieren mislukte dit meestal b.v. COCA & GROVE ⁴⁰⁾ bij caviae en PASTEUR VALLERY RADOT en medewerkers ¹¹¹⁾ bij konijnen. Met een speciale methode, om de reacties duidelijker te doen uitkomen, verkreeg SUSAN RAMSDELL ¹²⁵⁾ positieve resultaten, terwijl LEHNER & RAJKA ^{85, 86)} een speciale techniek in het konijneoor aangeven, die specifieke reacties zou geven. Dat deze echter niet steeds betrouwbaar zijn, leeren de vele na-onderzoekingen met negatief resultaat (o.a. lit. bij URBACH & SIDARAVICIUS ¹⁵⁸⁾.

Bij proeven op apen kon GROVE ⁶⁶⁾ slechts éénmaal een twijfelachtige reactie verwekken, terwijl de constitutioneele reactie op intraveneuze toediening ook maar éénmaal positief uitviel.

Duur van de werkzaamheid van het serum. Betreffende de duurzaamheid van het bewaarde serum zijn mededeelingen van COCA & GROVE ⁴⁰⁾, GAY & CHANT ⁶⁵⁾, WORRINGER ¹⁷²⁾, WALZER & WALZER ^{170, 171)}, MARKIN ⁹⁵⁾, DONALLY ⁵³⁾ en SMYTH & BAIN ¹³⁹⁾. De genoemde tijden varieren van 36 dagen tot 15 maand, doch laten steeds de mogelijkheid van een langere duur open. Wel vinden allen een meer of mindere afname van de grootte der reacties met het ouder worden van het serum.

LICHTENSTEIN ^{93, 94)}, kon met gedroogd serum nog na 2 en 3 jaar een passieve overgevoeligheid doen ontstaan.

Duur van de gevoeligheid van de huidplek. De duur van de passief opgewekte overgevoeligheid vonden COCA & GROVE ⁴⁰⁾ > 4 weken, FREEMAN ⁶¹⁾ 1—2 weken, WORRINGER ¹⁷²⁾ > 12 dagen, MARKIN ⁹⁵⁾ tot 60 dagen, GAY & CHANT ⁶⁵⁾ 36 dagen, PESHKIN & FINEMAN ¹¹³⁾ 2—3 weken voor schraptechniek en 1 maand voor intracutane injectie, PASTEUR VALLERY RADOT en medewerkers ¹⁰⁹⁾ 15 dagen. De laatsten gaven daarbij het volgende beloop: de gevoeligheid ontwikkelt zich binnen 24 uur tot haar maximum en begint na 3—4 dagen te verminderen. Reeds 45 minuten na de voorbehandelingsinjectie is een duidelijke reactie op te wekken, terwijl direct na het inspuiten een zwakke reactie optreedt. Dit laatste is in

overeenstemming met FORAN & LICHTENSTEIN ⁶⁰⁾, die serum en extract tegelijk inspotten, doch pas na 60 minuten tot een positieve reactie konden besluiten, door een vergelijk met alleen met serum ingespoten huidplekken.

Belooft der reacties. Omtrent het belooft van de reacties stemmen de meeste waarnemingen overeen, n.l. ontwikkeling tot een maximum in 20—30 minuten, daarna afnemen en verdwijnen binnen 4 uur. CAULFIELD & LA RUSH ³¹⁾ beschreven een verschil tusschen bevindingen met serum van een patiënt met hooikoorts en bacterieele overgevoeligheid. De reacties op pollenextracten stemden met de algemeene waarneming overeen, doch die op het bacterieele agens bereikten het maximum na 4 uur en verdwenen pas na 36 uur. Ook anderen beschreven een late reactie, o.a. PERUTZ ¹¹²⁾, BIEBERSTEIN ²⁰⁾, LEHNER & RAJKA ⁸⁷⁾ en URBACH & SADARAVIČIUS ¹⁵⁸⁾.

Refractaire huiden en sera. In sommige gevallen kan met de methode van PRAUSNITZ & KÜSTNER geen overdracht verkregen worden. COCA & GROVE ⁴⁰⁾ vonden in 84% duidelijke, in 5% zwakke en in 11% negatieve reacties.

MARION SULZBERGER ¹⁴⁷⁾ kreeg bij het overdragen van schimmel-overgevoeligheid juist geen reacties in die gevallen, waar vroeger de proefpersoon een infectie met dezelfde schimmelsoort had doorgemaakt.

WALZER & BOWMAN ^{167, 168)}, wezen erop, dat het juist vaak personen met overgevoeligheidsziekten zijn, waarbij de overdracht niet kan worden aangetoond.

MARKIN ⁹⁵⁾ wees, in verband met deze quaestie, op het vaak verdwijnen der huidreacties bij de overgevoeligheidslijders tijdens specifieke aanval en tijdens intercurrente ziekten, die dus de huid refractair maken. Soortgelijke invloeden zouden ook bij de normale huiden de passieve overdracht kunnen verhinderen.

BECKER & BLACK ⁵⁾ onderzochten enkele mogelijkheden ter verklaring van de onwerkzaamheid van bepaalde sera, doch zonder resultaat.

STORM VAN LEEUWEN ⁸⁰⁾ veronderstelde in het serum der voor overdracht ongeschikte personen remmende stoffen, doch kon deze niet aantoonen.

Invloeden op de sterkte van het serum. Niet alle sera bezitten in gelijke mate de eigenschappen voor passieve overdracht.

LEVINE & COCA ⁸⁹⁾ vonden de werkzaamheid van het serum, beoordeeld naar drempelreacties in de passief overgevoelige huidplekken, in hoofdzaak overeenstemmen met de sterkte van de huidreactie bij den lijder. Ook in gevallen van positieve reacties en overdracht zonder klinische lasten. In 2 gevallen van de 29, waarin een mindere sterkte werd gevonden, bestond juist een afname van klinische lasten. Een invloed van een therapeutische injectiekuur vonden zij ³⁵⁾ soms in de vorm van een toename in sterkte. Merkwaardig was, dat juist bij deze lijders een neiging tot het krijgen van constitutioneele reacties optrad.

FINEMAN ⁵⁸⁾ vond slechts in enkele gevallen een overeenstemming met de huidreacties. Ook MARKIN ⁹⁵⁾ kon over het algemeen geen parallel tusschen huidreactie bij den lijder en serumsterkte vaststellen.

GAY & CHANT ⁶⁵⁾ wezen nog speciaal op het merkwaardige feit, dat de klinische genezing de serumsterkte niet beïnvloedt.

De zeer aparte theorie die LEHNER & RAJKA ⁸⁶⁾ ontwikkelden, wordt later besproken.

Reagens zonder klinische symptomen. Dat personen, zonder klinische verschijnselen, toch soms de specifiek werkzame stoffen van een overgevoeligheid in hun serum kunnen hebben, berichtten reeds LEVINE & COCA ⁸⁹⁾ en BECKER & BLACK ⁵⁾. Wel hadden deze personen ook steeds positieve huidreacties voor het betreffende atopen.

Plaats van de reactie. Reeds LARSEN, PADDOCK & ALEXANDER ⁷⁸⁾ wezen op het verschil in grootte van huidreacties op de onderarmen bij de elleboog en bij de pols. ALEXANDER & Mc. CONNEL ³⁾ gingen dit over het geheele lichaam na en vonden, in passief overgevoelige huidplekken, constante verhoudingen tusschen de, op diverse plaatsen, opgewekte reacties. Deze verhoudingen waren vrijwel dezelfde bij reacties op histamine.

Desensibilisatie. COCA & GROVE ⁴⁰⁾ wezen er op, dat na afloop der reactie, een specifieke desensibilisatie optreedt en gebruikten haar als middel om de aanwezigheid van meerdere soorten reagens vast te stellen. LEVINE & COCA ^{88, 90)} vonden later, dat na het aflopen van een reactie op een bepaalde extractsterkte nog wel reacties op nog sterkere concentratie van hetzelfde extract, kon optreden, analoog aan de bevindingen van COCA & KOSAIIKA ⁴¹⁾ voor gewone huidreacties. Zij komen zoo tot de conclusie, dat het therapeutisch

effect van pollenextractinjecties bij hooikoortslidder niet mag opgevat worden als een desensibilisatie in den zin van een neutralisatie tusschen atopen en reagin.

WORRINGER ¹⁷²⁾ en MARKIN ⁹⁵⁾ vonden meestal een volledige desensibilisatie, behalve bij toediening van kleinere doses atopen, waar herhaling mogelijk was.

Een heel andere opvatting geeft STORM VAN LEEUWEN ⁸⁰⁾, die bepaalde huidplekken telkens geheel desensibiliseerde, door herhaalde reacties op te wekken, daarna weer gevoelig maakte door seruminjectie en dan weer desensibiliseerde enz. Zoo verkreeg hij telkens sneller een desensibilisatie en tenslotte een geheel refractaire huidplek. Naast deze locale invloed zag hij ook in andere huidplekken eerst een snellere desensibilisatie optreden en tenslotte een toestand, waarin de heele huid refractair werd. Ook voor andere atopens namen de reacties af, zoodat deze mindere gevoeligheid niet op specifieke veranderingen berust. Hij wilde deze verschijnselen verklaren door een „tusschenstof” aan te nemen, die noodig is voor het verloop van een reactie, en na de vele voorafgaande reacties lokaal en algemeen werd uitgeput.

Mengsels van atopen en reagins. Naast de reactie door samenkomen van atopen en reagins in *vivo*, hebben vele onderzoekers hetzelfde in *vitro* nagegaan. Een eventueel in *vitro* optredende reactie moest dan blijken uit de werkzaamheid van mengsels van atopen en reagins.

Dat in dergelijke mengsels geen praecipitinen of complementbindingen optreden werd o.a. geconstateerd door COCA & GROVE ⁴⁰⁾ en COOKE & SPAIN ⁵⁰⁾. Echter vond JULIA PARKER ¹⁰⁸⁾ wel praecipitinen voor pollens bij proeven in *vivo* met konijnen en caviae, doch alleen, wanneer deze dieren eerst immuun waren gemaakt voor een of ander eiwit-antigeen.

Het onderzoek naar de werkzaamheid van de mengsels kan nu drieledig zijn, n.l.: 1e. onderzoek naar de werkzaamheid van de reagins; 2e. onderzoek naar de werkzaamheid van het atopen en 3e. onderzoek naar de vorming van een eventuele toxische stof. Immers wanneer in *vitro* een reactie optreedt, kunnen de daaraan medewerkende stoffen hun werkzaamheid verliezen (desensibilisatie in *vitro*) en is het mogelijk dat er een nieuwe stof ontstaat, die een reactie geeft zoodra ze in de huid gebracht wordt.

LEVINE & COCA ⁸⁸⁾ vonden de werkzaamheid van het atopen in mengsels onveranderd. Dit pleitte dus tegen een reactie in *vitro*.

De reacties, die ontstaan bij injectie van het mengsel in nog niet voorbehandelde huid, werden door COCA & GROVE ⁴⁰⁾, BALDWIN ⁴⁾, LEVINE & COCA ⁸⁸⁾ en JADASSOHN ⁷²⁾ gelijk bevonden aan de reacties door seruminjectie. WALZER & Miss BOWMAN ¹⁶⁶⁾ vestigden de aandacht op deze neutralisatie in vitro, als een snellere methode om meerdere soorten reagents in één serum aan te toonen. Deze onderzoekers dachten dus allemaal, dat er in vitro wel een reactie plaats had.

Deze resultaten zijn echter in tegenspraak met de uitkomsten van GAY & CHANT ⁶⁵⁾ en Worringer ¹⁷²⁾, die grotere reacties vonden dan in de controles. Tenslotte zullen FORAN & LICHTENSTEIN ⁶⁰⁾ wel de doorslag gevende onderzoeken gedaan hebben. Zij vergeleken de reacties n.l. langer. Bij metingen van een groot aantal reacties met mengsels, vonden zij na 15 minuten gemiddeld geen duidelijk verschil, na 60 minuten $\pm 3 \times$ grotere en na 90 minuten $\pm 9 \times$ grotere reacties dan in de controleplekken. Deze betere wijze van observeren bewijst blijkbaar, dat in vitro toch geen reactie optreedt, maar, dat deze wel, doch vertraagd, na injectie in de huid plaats heeft. Zoo-doende hadden zij het recht deze reactie met mengsels als een modificatie van de reactie van PRAUSNITZ & KÜSTNER aan te merken.

Tijdsduur tusschen de injecties. In overeenstemming met deze bevindingen van FORAN & LICHTENSTEIN is de waarneming van COCA & GROVE ⁴⁰⁾, die huidplekken met serum voorbehandelden en kort daarna het atopen injecteerden. Zij vonden na 1 minuut geen, na 20 minuten matige en na 2 uur een sterke reactie optreden. PASTEUR VALLERY RADOT c.s. ¹⁰⁹⁾ deden een soortgelijke waarneming (reeds genoemd op pag. 18).

Omkeeren volgorde v. injecties. JADASSOHN ⁷²⁾ keerde de volgorde der injecties om en verkreeg alleen positieve reacties wanneer het interval kleiner was dan 15 minuten. Dit vormde dus samen met de andere onderzoeken het bewijs, dat alleen de reagents lokaal gebonden worden en het atopen via de circulatie wordt weggevoerd of lokaal afgebroken. CLARKE & GALLAGHER ³³⁾ hebben deze reacties niet zien optreden bij een interval van 5 minuten.

Overgevoeligheden waarvoor reagents zijn aangetoond. De eerste, die de locale passieve overdracht van de pollenovergevoeligheid aantoonde was DE BESCHE ¹⁸⁾. COCA & GROVE ⁴⁰⁾, die de naam „reagents” hebben ingevoerd en het eerste

uitgebreide onderzoek ernaar instelden, vonden reeds dat deze stoffen geregeld konden worden aangetoond in het bloed van *hooikoorts-* en *asthma*-lijders, met positieve huidreacties. Dit was een van de redenen voor COCA ^{37, 39}) om deze soorten van overgevoeligheid in de aparte groep *atopy* in te delen. Latere onderzoekingen hebben steeds deze waarneming bevestigd. Voor de pollenovergevoeligheid door FINE-MAN ⁵⁸), GAY & CHANT ⁶⁵), LEVINE & COCA ^{89, 90}), CHOBOT ³²), PASTEUR VALLERY RADOT c.s. ¹⁰⁹), JADASSOHN ⁷²), COHEN c.s. ^{44, 45, 46}) en vele anderen. MARKIN ⁹⁵) beschouwt de hooikoorts als de eenige overgevoeligheid die voor 100% resultaat oplevert bij passieve overdracht. De verwekkers van het *asthma* waren in het meerendeel der gevallen emanaties van dieren en dierlijke stoffen en voedingsstoffen (reagins aangetoond door WALZER ^{161, 170, 171}), COOKE & SPAIN ⁵⁰), SMYTH & BAIN ¹³⁹), FINEMAN ⁵⁸), O'BRIEN ¹⁰⁵), BLOCH ²⁵), e.a.), daarnaast door schimmels (STORM VAN LEEUWEN ⁸³), gist (TAUB ¹⁴⁸)), huisstof (SPIVACKE & GROVE ¹⁴²)) en andere.

Bovendien zijn reagins aangetoond bij sommige *huidaandoeningen*, die klinisch op overgevoeligheid berustten. Bij urticaria kon dit meestal wel (JADASSOHN ⁷²)), terwijl, bij de patienten met zuiver exzeem, de uitkomsten zeer wisselend waren (BLOCH ²⁵)). Ook bij huidaandoeningen door overgevoeligheid voor stoffen met eenvoudige chemische structuur konden de reagins nu eens wel, dan weer niet worden gevonden (BIEBERSTEIN ¹⁹)).

Bij overgevoeligheid voor sommige geneesmiddelen, o.a. aspirine, viel steeds het onderzoek naar reagins negatief uit.

Wel zijn reagins aangetoond in het bloed van lijders aan *serumziekte* o.a. (TUFT & RAMSDALL ¹⁵⁴), COOKE & SPAIN ⁵⁰) en CLARKE & GALLAGHER ³⁴)), *koude-overgevoeligheid* (o.a. LEHNER ⁸⁴)), *wormziekten* (RACKEMANN & STEVENS ¹²²), BRUNNER ²⁹)) en *schimmelziekten* (SULZBERGER ¹⁴⁷)).

Tenslotte is zeer belangrijk de mededeeling van WALZER ¹⁶⁴), die 3 gevallen beschreef van reagins met aspecifieke reacties in een serie van ruim 200 sera.

Wezen en ontstaan der reactie. Alle onderzoekers beschrijven de reactie van PRAUSNITZ en KÜSTNER, als een lokale ontsteking, welke overeenkomt met de huidreactie bij een overgevoeligheidslijder. Een zeer uitgebreide beschrijving van de zich ontwikkelende reactie geven WALZER & WALZER ^{171, 172}). Een microscopisch onderzoek, zooals HANSEL ⁶⁷), ALEXANDER & Mc CONNEL ³) en KLINE, COHEN & RUDOLPH ⁷⁶) het bij huidreacties van lijders deden,

werd, voor de reacties volgens PRAUSNITZ & KÜSTNER, nog niet ver-
richt *).

TÖRÖK, LEHNER & URBAN ¹⁵¹⁾ wilden de reacties als een gevolg van
louter aspecifieke sensibilisatie door de voorbehandelingsinjectie
opvatten, doch de vele negatieve contrôle-reacties bij alle andere onder-
zoekers maken deze meening wel onhoudbaar.

LEWIS ^{91, 92)} en zijn medewerkers bestudeerden de huidreacties in
het algemeen en bij overgevoeligheidsverschijnselen en stelde een
theorie voor het ontstaan op. Er zou n.l. door het op elkaar inwerken van
atopen en reagins, al of niet via de cellen, een tussenstof ontstaan
die de 3-ledige reactie opwekte.

STRUIKEN ¹⁴⁴⁾ besprak de mogelijkheden van het ontstaansmecha-
nisme van de roode hof en bepleitte een gewijzigde axonreflex-theorie.

STORM VAN LEEUWEN ⁸⁰⁾ bestudeerde aan de hand van desensibili-
satieproeven de door LEWIS gestelde hypothese en opperde een nieuwe
mogelijkheid voor de plaats waar de tussenstof zou ontstaan.

DOERR ⁵²⁾ wees speciaal op de binding der werkzame antistof aan de
cellen. Op de sterke neiging tot verankering van de reagins wijzen ook
de proeven van JADASSOHN ⁷²⁾ en BELL & ERIKSSON ⁹⁾.

STORM VAN LEEUWEN en KREMER ⁸³⁾ vonden naast de gevoelig-
makende stoffen ook specifieke remmende elementen.

LEHNER & RAJKA ⁸⁶⁾ zagen een „wetmatige fluctuatie” in het serum
van lijders van overgevoeligheid tot mindere gevoeligheid verwekkende
stoffen en namen daarom naast de reagins ook „dereagins” aan. Boven-
dien wilden zij nog aspecifieke, ontstekings-aanzettende en -remmende,
stoffen aannemen om de wisselende graden van ontstekingsreacties te
verklaren.

Practische toepassing der reacties volgens PRAUSNITZ en KÜSTNER.

In dienst van het onderzoek naar het overgevoeligheidsprobleem
is de reactie van PRAUSNITZ en KÜSTNER herhaaldelijk gebruikt.

Nadere studie van de chemische bouw en verhouding t.o.v. tempe-
ratuur van *reagins* is gemaakt door COCA & GROVE ⁴⁰⁾, GAY & CHANT ⁶⁵⁾,
SMYTH & BAIN ¹³⁹⁾, SHERRER ¹³⁸⁾ en anderen.

Chemische en biologische eigenschappen van de werkzame stof in
pollensoorten werden aan de hand van de reactie bestudeerd door
MOORE, CROMWELL & MOORE ¹⁰⁰⁾, STULL, COOKE & CHOBOT ¹⁴⁶⁾ en
MOORE & MOORE ⁹⁹⁾.

Door COHEN, ECKER, BREITHART & RUDOLPH ^{44, 45, 46)} werden,

*) Zie naschrift van Hoofdstuk III, § 5, op pag. 87.

met behulp van de reactie, verschillen in de resorptie bij normale en overgevoelige personen aangetoond en tevens de periode, waarin de werkzame pollenbestanddeelen nadien in het lichaam blijven circuleeren, nagegaan.

De impermeabiliteit van de normale darmwand voor onverteerde eiwitten, o.a. aangetoond door SCHLOSZ & WORTHEN¹³⁵⁾ komt na de publicaties van WALZER^{161, 162, 170, 171)} en SMYTH & STALLINGS¹⁴⁰⁾, over proeven met de gemodificeerde vorm van de Prausnitz & Küstner-reactie, in een heel ander licht te staan.

Voor het vaststellen van de identiteit van de werkzame stof in diverse pollensoorten werd de methode vaak toegepast. Reeds COCA & GROVE⁴⁰⁾ wezen op het bestaan van verschillende reagens in één serum. Dit werd o.a. bevestigd door MARKIN⁹⁵⁾ en in de bewijsvoering gebruikt na de onderzoeken van CHOBOT³²⁾, PINESS & MILLER¹¹⁴⁾, SPAIN & HOPKINS¹⁴¹⁾, SELLERS & ADAMSON¹³⁷⁾ en STULL, COOKE c.s.^{145, 146)}.

Dat de methode van PRAUSNITZ & KÜSTNER reden van bestaan heeft als *diagnosticum* bepleitten WALZER & KRAMER¹⁶⁹⁾. PESHKIN & FINEMAN¹¹³⁾ erkenden dit, maar beschouwden de reactie toch slechts als surrogaat van de directe huidreactie bij den lijder, om het door hen gevonden vrij groote foutenpercentage. WALZER¹⁶³⁾ legde tenslotte nogmaals de nadruk op de vele voordeelen, speciaal in die gevallen waar directe huidreacties onmogelijk of ongewenscht zijn, die een invoering in de kliniek wettigen.

§ 4. De localisatie van de reagens.

De reagens kunnen aangetoond worden, door ze in de huid van een normaal persoon te brengen. Wanneer nadien een passieve overgevoeligheid in aldus voorbehandelde huidplekken optreedt, en in de contrôle-plekken niet, is de aanwezigheid van reagens bewezen.

Zooals in § 2 van dit hoofdstuk is uiteengezet, kunnen de reagens in het lichaam voorkomen op 2 manieren, n.l. gebonden aan de cellen en vrij in de circulatie. Vanuit de circulatie zullen ze dan weer in de andere lichaamsvloeistoffen kunnen overgaan. In deze paragraaf zal nagegaan worden, in hoeverre de diverse localisaties van de reagens reeds zijn aangetoond.

Wat betreft de *sessiele reagens*, is tot nu slechts geëxperimenteerd met de huid. Waar aangenomen wordt, dat deze reagens gebonden zijn aan de cellen, was het dus noodig, dat het celmateriaal van den overgevoeligheidslijder werd overgebracht op de normale proefpersoon.

Tot nu toe zijn hiervoor 2 verschillende methoden aangewend en wel de *transplantatie* en de *injectie van de tot suspensie verwerkte celmassa*.

BLOCH & MASSINI ²⁶⁾ waren de eersten, die berichtten over een door *homoplastiek* van *Thiersche* lapjes overgebrachte overgevoeligheid. De waarde van dit experiment wordt echter aanzienlijk verminderd, door de latere mededeeling van BLOCH ²⁴⁾ zelf, dat een herhaling hem steeds mislukt is.

NAEGELI, DE QUERVAIN & STALDER ¹⁰³⁾, die de proef bij eenzelfde soort patiënt overdeden, kregen wel een reactie doch deze bleek niet specifiek te zijn.

Nu treedt na een dergelijke plastiek steeds een afsterving en afstooting van een groot deel der getransplanteerde massa op en regeneert de epidermis daarna slechts gedeeltelijk uit de nieuw toegevoegde cellen. Dit zou dan de verklaring zijn voor het vaak mislukken van deze wijze van passieve overdracht, immers, met deze afgestorven cellen zullen ook de reagents verdwijnen.

Meer succes hadden NAEGELI, DE QUERVAIN & STALDER ¹⁰³⁾ bij een *autoplastiek* van lapjes vgl. *Thiersch*. Het betrof een geval van een locale overgevoeligheid voor antipyrine. Bij de autoplastiek treedt minder versterf op van getransplanteerde cellen dan bij de homoplastiek en hieruit is misschien hun succes te verklaren. Zelfs konden zij een reactie in vitro opwekken, zooals bleek uit het vergelijkend microscopisch onderzoek van stukjes huid, welke respectievelijk 24 uur in antipyrineoplossing en in contrôlevloeistof hadden gelegen. Hierbij was het laatste stukje normaal, terwijl het eerste belangrijke veranderingen in het stratum spinosum vertoonde.

Ook URBACH & SIDARAVIČIUS ¹⁵⁸⁾ is het op dezelfde wijze gelukt door autoplastiek een overgevoeligheid voor phenolphthaleïne over te dragen. In het betreffende geval konden noch volgens PRAUSNITZ & KÜSTNER, noch volgens KÖNIGSTEIN & URBACH reagents worden aangetoond.

BERNSTEIN & VOGT ¹⁷⁾ pasten de andere methode toe. Zij maakten eerst op de huid van den lijder met een cantharidinepleister een blaar. Deze bleek te ontstaan in het stratum spinosum. Door het blaardek met de pleister weg te trekken, kregen zij de diepe epidermislagen vrij. Met een scherpe lepel werden deze dan weggenomen, in een mortier fijngevreven en tot een suspensie verwerkt. Met deze suspensie konden zij een specifieke passieve overdracht aantonen. Alle contrôle-reacties waren negatief en de dusdanig verkregen reacties waren, hoewel de suspensie 20 × verdund werd, sterker dan de door middel van onverdunde blaarinhoud verwerkte. Hiermee werd dus niet alleen

uitgesloten, dat de overdracht door eventuele niet-sessiele reagens uit lymfhe of bloed tot stand kwam, maar ook bleek, dat de werkzaamheid der sessiele reagens grooter was.

De in de weefsels gebonden reagens zijn dus zoowel met de transplantatie- als met de suspensiemethode onbetwistbaar aangetoond. Bovendien blijkt zoowel uit de proeven van BERNSTEIN & VOGT als uit die van URBACH & SIDARAVIČIUS, dat de karakteristieke eigenschap van de reagens, de passieve overdracht, in de weefsels in sterkere mate aanwezig is als in bloed of lymfhe.

In de lichaamsvloeistoffen zijn de reagens talloze malen aangetoond in het *bloed* met de reactie van PRAUSNITZ & KÜSTNER en in de *lymfhe* met de reactie van KÖNIGSTEIN & URBACH. Vooral de laatste echter niet in 100% van de onderzochte gevallen. Vanuit de circulatie zouden nu de reagens ook in andere lichaamsvloeistoffen kunnen komen, met name in het *lumbaalvocht*, in de *urine* en ook in de *foetale circulatie*. Alleen over deze laatste mogelijkheid bestaan reeds onderzoekingen.

RATNER en medewerkers ^{126, 128, 129}) hebben de permeabiliteit van de placenta voor anaphylactische antilichamen en reagens nagegaan. Het laatste werd onderzocht in 2 gevallen van Moeders-overgevoelighedslijdsters met dito kind. In het eene geval vertoonde de Moeder geen huidreacties en geen reagens maar het kind wel. In het andere geval konden de excitantia in 3 groepen worden ingedeeld, een groep met pos. huidreacties en reagens bij Moeder en kind, een groep met pos. huidreacties en reagens alleen bij de moeder en de derde groep met pos. huidreacties en reagens alleen bij het kind. RATNER komt dan tot de conclusie dat de reagens overgaan van moeder op kind. Waar de hiervoor noodige verklaring — een combinatie van actieve en passieve overgevoeligheid bij het kind — eenigszins gewrongen lijkt en bovendien in dit geval het kind al 15 maand oud was, is deze conclusie op z'n minst voorbarig.

BELL & ERIKSSON ^{8, 9}) hebben uit een onderzoek bij 5 moeders met asthma en 5 met hooikoorts de tegenovergestelde conclusie getrokken. Het onderzoek werd gedaan bij de geboorte. In het moederlijke bloed werden steeds reagens aangetoond en in het navelstrengbloed geen enkele keer. Dit onderzoek zegt veel meer dan dat van RATNER c.s. en het schijnt dus dat de placenta de reagens niet doorlaat. Dit zou kunnen komen door de moleculaire grootte van de reagens, doch kan ook, zooals COCA in de discussie met BELL ⁸) opmerkte, opgevat worden als een nieuw bewijs voor de groote affiniteit van reagens tot weefselcellen, in casu het placentaweefsel.

HOOFDSTUK II.

ONDERZOEK BIJ HOOIKOORTSLIJDERS.

§ 1. *De huidreactie bij de hooikoortslijders.*

In de kliniek neemt de huidreactie bij het onderzoek van overgevoeligheidslijders een voorname plaats in. De huid is immers het voor het oog meest toegankelijke orgaan en uit dien hoofde reeds het meest aangewezen, om te bepalen hoe een individu reageert op aanraking met vreemde stoffen. Waar de klinische waarnemingen van reacties op een meer physiologische wijze van toedienen van de stof, waarvoor overgevoeligheid bestaat, steeds het risico van levensgevaarlijke reacties met zich brengen, is het logisch, dat de beter te observeeren en minder gevaarlijke reacties in de huid een algemeene toepassing bij dit onderzoek verkregen hebben.

Wat betreft de wijze van toedienen van het te onderzoeken werkzame agens, beschikt de kliniek over drie verschillende methoden, tot het verrichten van huidreacties.

1. *De applicatie op de licht verwonde huid.*

Historisch is deze methode de oudste, daar ze reeds in 1873 door BLACKLEY ²³⁾ werd toegepast.

Later, in 1912, is ze opnieuw uitgedacht en gepropageerd door SCHLOSZ ^{133, 134)}, naar het voorbeeld der reactie van VON PIRQUET bij tuberculosepatiënten. Ze geeft voldoende resultaten, is ongevaarlijk en is vaak gemakkelijker te beoordeelen dan de andere, zooals BLACKFAN ²²⁾ zeer terecht opmerkt. De te onderzoeken stof kan in allerlei vormen (poeder, pasta, oplossing) op de huid gebracht worden. De lichte laesie kan aangebracht worden in den vorm van een schrapje met een stiletje vgl. JENNER, ook wel op één punt met de PIRQUET-boor, zooals TÖRÖK & RAJKA ¹⁵²⁾ of met een gewone naald zooals LEWIS ⁹¹⁾ doet.

De reacties treden meestal op binnen 20 minuten (Sofortreaktion), doch soms na 24 uur (Spätreaktion). Zij bestaan uit een centrale quaddel met pseudopoden, omgeven door een roode hof.

2. *De intracutane injectie.*

Deze, het eerst door COOKE ^{47, 51}), aangegeven methode, is de meest gevoelige. Zij is uit den aard der zaak alleen mogelijk met stoffen in opgelosten vorm en geeft het grootste percentage positieve reacties. Deze groote gevoeligheid brengt echter in de practijk gevaren mede, die, speciaal voor ongeoeffenden, een algemeene toepassing ongewenscht maken. In sommige gevallen zijn n.l. zeer ernstige constitutioneele reacties opgetreden, waarvan zelfs een enkele met doodelijken afloop, o.a. beschreven door COOKE ⁴⁸) en RACKEMANN ¹¹⁹). COOKE ⁴⁸) zag zelfs wel constitutioneele reacties optreden na negatieve huidreacties.

3. *De applicatie op intacte huid.*

Deze methode wordt het minst gebruikt, feitelijk alleen geregeld door de dermatologen bij het onderzoek naar verwekkers van overgevoeligheds-eczeem. Ze geeft slechts in een beperkt percentage positieve reacties, doch, waar ze soms nog een aanwijzing geeft in gevallen, waar de andere methoden faalden, raadt RATNER ¹²⁷) aan ze steeds toe te passen indien de reacties met de andere methoden negatief uitvallen.

Ofschoon volgens COCA ³⁸), ALEXANDER ¹) en vele anderen de huidreacties niet voor 100% zekerheid geven omtrent het bestaan van een overgevoeligheid en de stof, die de oorzaak ervan is, kan en mag ze in de kliniek niet achterwege blijven. Weliswaar is een gevoeligheid van een bepaald individu aan schommelingen onderhevig (Mc CONNEL ⁹⁶), MARKIN ⁹⁵)) en kan soms een gezond individu, positieve reacties vertoonen of omgekeerd (aspirine). Ook bestaat er geen constante verhouding tusschen de gevoeligheid van de huid en van de andere organen (STORM VAN LEEUWEN ⁸¹)). Toch geeft, in een belangrijk aantal van de gevallen, de reactie in de huid waardevolle inlichtingen aangaande den toestand van het geheele organisme.

Het percentage positieve reacties bij klinisch duidelijke gevallen van overgevoeligheid schatten LARSEN, PADDOCK & ALEXANDER ⁷⁸) op 50. WALZER ¹⁶⁵) oordeelt dit hooger en vindt, bij asthma-patiënten, in de helft tot tweederde der gevallen, de huidreactie de aanwijzing geven tot de ware aard van het lijden. Er moet bij de beoordeeling der huidreactie een onderscheid gemaakt worden naar de verwekkende stof, zooals ook KATH. BOWMAN & WALZER ²⁸) opgeven. De inhalantia geven in 95% der gevallen een pos. reactie, terwijl het percentage voor voedingsstoffen beduidend minder is.

ALEXANDER ¹) berekende uit een verzameling van gegevens van 44 onderzoeken over 11443 patiënten de volgende waarden:

hooikoorts 93.2%; rhinitis vasomotoria 55.7%; exceem 52.7%; asthma bronchiale 52.7%; gastrointestinale overgevoeligheid 26.5%.

PINESS & MILLER ¹¹⁵) vonden bij bijna 5000 patiënten met overgevoeligheid voor voedingsstoffen in 80% een positieve huidreactie.

Bij de beoordeeling moet steeds rekening gehouden worden met de wisselende gevoeligheid van het te onderzoeken individu, waarop MC CONNEL ⁹⁶), en de wisselende gevoeligheid van diverse huidgedeelten, waarop MC CONNEL & ALEXANDER ⁹⁷), en LARSEN, PADDOCK & ALEXANDER ⁷⁸) wezen.

Al mag men dit van de huidreactie alleen niet zeggen, zoo kan toch wel vastgesteld worden, dat deze, tezamen met andere gegevens als ziektegeschiedenis, familieanamnese, bloedonderzoek etc., meestal tot herkennen van de ware aard van de ziekte voert.

Ook bij het onderzoek van de hooikoortslidder is de huidreactie in de laatste decennien steeds toegepast. Historisch is van belang, dat de eerste huidreactie bij een overgevoeligheidsziekte juist bij een geval van hooikoorts en tezamen met het ziektebeeld der hooikoorts, door BLACKLEY ²³) in 1873 werd beschreven.

De door mij toegepaste methoden waren steeds de intracutane- en de schrapjes-methode. Het percentage voor de diagnose betrouwbare uitkomsten van de reacties, blijkt bij de hooikoorts groter te zijn dan bij de andere overgevoeligheidsziekten. PRAUSNITZ ¹¹⁷) vindt practisch geen negatieve reacties en COOKE ⁴⁹) berekent een overeenkomst tusschen de bij hooikoorts zoo duidelijke anamnese en de huidreacties van 96% in 192 gevallen.

In het materiaal van de Groningsche Kliniek vertoont 100% van 40 hooikoortslidder een positieve huidreactie met beide methoden. Hierbij dient vermeld, dat in één dezer gevallen de patiënt op één van de grassoorten niet reageerde. De patiënt reageerde niet op pollens van *Phleum pratense* en was eenige jaren zonder succes behandeld met een fabriekspraeparaat, dat juist alleen deze pollensoort bevatte. Daaruit blijkt duidelijk, hoe noodig het is, de reacties te doen, zooals het in deze kliniek gebeurt, met verschillende ter plaatse voorkomende grassoorten. Op de noodzakelijkheid van het gebruik van polyvalente extracten voor therapeutische doeleinden is reeds meermalen met nadruk gewezen door BENJAMINS en zijn medewerkers ^{10 t/m 14}). Waar alle pogingen, tot vaststellen van de identiteit van de werkzame stoffen in de diverse pollensoorten, mislukt zijn, is het ook wenschelijk, dat de diagnostische huidreacties met alle soorten, die hiervoor in aanmerking komen, uitgevoerd worden.

De betekenis van de huidreactie mag niet alleen gemeten worden naar de resultaten bij hooikoortsliders. Wil de reactie een absolute waarde hebben, dan moet immers bij de lijdens 100% positief en bij de niet-lijdens 100% negatief uitvallen. Dit laatste nu is niet het geval, tenzij men de niet-lijdens met positieve reacties als toekomstige lijdens wil opvatten.

COOKE ⁴⁹⁾ vond in zijn serie van 192 gevallen 4 × een negatieve anamnese met positieve huidreacties.

In onze kliniek werden de laatste jaren 10 gevallen waargenomen, met positieve huidreacties op pollens en absoluut zonder eenige op hooikoorts wijzende klacht.

Hiervan stammen 3 uit het proefpersonen-materiaal van dit proefschrift. Alle proefpersonen werden n.l. eerst door middel van huidreacties onderzocht op eventuele pollenovergevoeligheid, nadat eerst een voor alle overgevoeligheidsziekten negatieve anamnese was vastgesteld. Hierbij trad bij 3 van de 200 personen, dus in 1½%, een positieve reactie op.

De andere 7 gevallen werden ontdekt onder de overgevoeligheidslijdens, bij de thans in de kliniek gebruikelijke routine-methode van het onderzoek der huidreacties. Hierbij worden alle patiënten, onder meer, ook met graspollens onderzocht. Deze 7 gevallen kwamen voor op een materiaal van 176 patiënten zonder hooikoortsklachten, dus in ± 4%.

Ofschoon deze getallen vrij klein zijn, krijgt men toch sterk den indruk, dat hier, op grond van de frequentie, waarin de positieve huidreactie bij negatieve anamnese optreedt, een indeeling in 2 groepen geoorloofd is. En wel, de groep der *geheel normalen*, welke een afwijking geeft in 1½% en de groep der *overgevoeligheidspatiënten-niet-hooikoortsliders* welke in 4% afwijkt.

Deze indeeling heeft dan een klinische betekenis, bij het trekken van conclusies uit de resultaten van huidreacties.

Zooals gezegd zou men natuurlijk de waarde van de huidreactie bij hooikoortsliders op 100% kunnen stellen, wanneer men deze beide groepen, met negatieve anamnese en positieve huidreactie, wil duiden als toekomstige hooikoortsliders. Hiervoor heeft echter tot nu toe de observatie geen aanleiding gegeven.

§ 2. De slijmvlies-reactie bij de hooikoortsliders.

De hooikoorts neemt onder de overgevoeligheidsziekten een bijzondere plaats in, doordat het terrein, waar de symptomen der ziekte optreden, evenals de huid, toegankelijk is voor het oog. Dit is de reden

geweest voor het ontstaan van diagnostische reactie-methoden ter plaatse. Hiervoor komen dan in aanmerking de reacties op het slijmvlies van neus en conjunctiva. Ze zijn op te wekken door het in aanraking brengen dezer slijmvliesen met pollenextracten of pollenkorrels. Het is ook weer BLACKLEY ²³⁾ geweest, die deze reacties het eerst doelbewust heeft toegepast.

FINEMAN ⁵⁷⁾ vergeleek de conjunctivale methode met de beide meest gebruikelijke huidreactiemethoden en vond de gevoeligheid ervan grooter dan de schrapjes-methode, doch kleiner dan de intracutane.

URBACH ¹⁵⁷⁾ is een voorstander van de nasale methode en gebruikt haar geregeld voor diagnostische doeleinden.

EFRON en PENFOUND ⁵⁴⁾ verdedigden het standpunt, dat, de nasale methode, zijnde de meest physiologische, aangewezen is boven de huidreactie. Zij publiceerden hierbij het onderzoek bij het betrekkelijk geringe aantal van 20 hooikoortsgevallen, waarvan 90% positieve nasale reacties gaf. Deze uitkomst vergeleken zij met de opgaven in de literatuur over huidreacties van ALEXANDER c.s. ⁷⁸⁾ en concludeerden daaruit een meerwaardigheid van de nasale reactie.

In de Groningsche kliniek zijn de beide genoemde methoden toegepast bij 15 lijdens en steeds positief uitgevallen. Bij niet-hooikoortslidens werden ook enkele waarnemingen gedaan bij de, later in Hoofdstuk IV te bespreken, proeven over de nasale resorptie van actieve pollenstoffen. Hierbij trad in ruim 20 gevallen nooit een reactie in de neus op, hoewel de toegediende dosis vaak zeer groot was. Deze waarnemingen wijzen op een grootere waarde van deze reacties dan de onderzoekingen van EFRON & PENFOUND, doch lijden aan hetzelfde euvel. Het aantal onderzochte gevallen is n.l. zeer klein. De conclusie van EFRON & PENFOUND, dat de nasale reactiemethode aangewezen is boven die der huidreacties, lijkt desondanks voorbarig, omdat zij de waarde van de huidreactie ook te laag taxeerden.

Uit het materiaal der Groningsche kliniek, waar bij hooikoortslidens zoowel de huidreactie als de slijmvliesreactie steeds positief uitviel, valt geen kwalitatief verschil dezer beide methoden aan te wijzen. In hoeverre een kwantitatief verschil bestaat zal in § 4 besproken worden. Een kwantitatieve vergelijking tusschen de slijmvlies- en de huidreacties geeft bovendien de gelegenheid het shockweefsel nader te bestudeeren.

§ 3. *Het shockweefsel bij de hooikoortslidens.*

De klinische verschijnselen bij hooikoorts localiseeren zich op wisse-

lende plaatsen. Zoo heeft reeds BLACKLEY ²³⁾ beschreven, dat soms alleen het oog, soms alleen de neus en soms beide de symptomen der ziekte vertoonen. Deze waarneming kan ieder, die hooikoortslidgers observeert, bevestigen. Dat de verhouding van de gevoeligheid van diverse weefsels bij verschillende overgevoeligheidspatiënten niet constant is, is een feit waarop ook reeds STORM VAN LEEUWEN ⁸¹⁾ heeft gewezen. Dit maakte echter noodig, dat, de in Hoofdstuk I genoemde theorie over het wezen van de overgevoeligheidsziekte moest worden uitgebreid.

Aangenomen is dus, dat bij de lijders de shockweefsels onder invloed van een contact met het atopen de levenslang voortdurende eigenschap van reagin-productie verwerven. Deze reagins veroorzaken dan bij een eventueel later contact met het atopen een locale reactie. Waar nu deze reactie niet alleen op zeer verschillende plaatsen kan optreden, wat verklaard wordt door de aanleg van het weefsel tot shockweefsel, doch ook bij diverse individuen in zeer verschillende graden en bij dezelfde individuen in zeer verschillende verhoudingen tusschen de shockweefsels onderling, is het noodzakelijk bovendien in de shockweefsels nog een *weefselfactor* aan te nemen. COCA ³⁸⁾ spreekt van „*atopic state*”. Deze factor bepaalt dan de graad van het reagingehalte en dus ook van de eventueel optredende reactie. Men mag, gezien de klinische waarnemingen, wel aannemen dat deze factor aan wisselingen onderhevig is.

Wanneer deze factor wordt aangenomen, kunnen gevallen, zooals o.a. beschreven door STERNBERG ¹⁴³⁾ en TAUB & WHITE ¹⁴⁹⁾, met symptomen van pollenovergevoeligheid in de huid zonder neusverschijnselen, gemakkelijk verklaard worden.

Ook bestaat een invloed op de reactie van de wijze waarop het contact tot stand komt. BOWMAN & WALZER ²⁸⁾ wezen bij een bespreking van overgevoeligheidsverschijnselen t.o.v. meelsoorten op drie manieren, waarop deze stoffen met de weefsels in contact kunnen geraken (via tractus digestivus, via tractus respiratorius en direct op de huid) en zagen gevallen, die sterke reacties gaven op één dezer methoden zonder ook maar eenige last te hebben van een der beide andere. Dit is niet te verklaren door aan te nemen, dat de reactie van het shockweefsel — dat is dus het eigenlijke ziektebeeld — de resorptie van het atopen verhindert, een opvatting die in de volgende paragraaf zal besproken worden. Het is in deze gevallen weer noodig om aan te nemen, dat in elk der drie genoemde gevallen slechts één shockweefsel bestaat, dat voor elk geval weer verschillend is.

Bij de pollenovergevoeligheid treden nu in het meerendeel der

gevallen de verschijnselen op in oog en neus. Soms ook in de verdere luchtwegen, terwijl het optreden van symptomen over de geheele huid na normaal contact slechts bij één geval door STERNBERG ¹⁴³⁾ is waargenomen. Het zou dus mogelijk zijn, dat deze organen de meest gunstige weefselfactoren tot de shockweefselvorming hebben en zoodoende de gewone pathologische verschijnselen geven, nadat het atopen in het organisme is binnengedrongen.

Daarnaast bestaat echter een andere mogelijkheid, n.l. dat de verschijnselen alleen optreden op die weefsels, welke in nauw contact met het atopen komen. Dus een reactie aan de „porte d'entrée", op de plaatsen, waar het atopen tracht het organisme binnen te dringen. Hiervoor pleit, dat, in enkele gevallen van pollenovergevoeligheid met huidverschijnselen, (TAUB & WHITE ¹⁴⁹⁾) deze gelocaliseerd zijn op die huidgedeelten, welke aan contact met pollen blootstaan (in casu op de beenen).

Waarom dan de huid, die krachtens de bij 100% optredende huidreactie wel als shockweefsel moet beschouwd worden, toch vrij zelden verschijnselen geeft, wordt verklaard uit het te geringe contact. Bij de huidreacties wordt immers, door verwonding van de epidermis, het contact met de levende cellen grooter dan bij het intacte individu, waar juist het verhoorde gedeelte van de epidermislaag als beschermer optreedt.

Welke van de beide genoemde mogelijkheden — reactie aan de porte d'entrée van buitenuit of reactie op de meest gevoelige plaatsen van binnenuit — moet worden aangenomen, wordt benaderd, door het vergelijken van de gevoeligheid der betrokken weefsels. Ook hier zullen dus de quantitative vergelijkingen tusschen nasale reacties en huidreacties een oplossing kunnen geven.

Tenslotte dient, in verband met het shockweefsel, nog genoemd te worden de poging van URBACH ^{157, 159)}, om het aangrijpingspunt van de reactie hierin nader te praeciseeren. Hij maakt onderscheid tusschen *epitheliale* en *vasculaire* aangrijpingspunten en maakt dit onderscheid uit, door met alypine of met adrenaline één dezer weefseldeelen ontoegankelijk te maken en daarna reacties op te wekken.

Mijn poging, om in navolging van URBACH, een dergelijk aangrijpingspunt bij de neusreactie van hooikoortslidders vast te stellen faalde. Bij het onderzoek naar den invloed van alypine en adrenaline op de drempelreacties bij een vijftal hooikoortslidders, bleken deze invloeden bij de diverse lidders verschillend te zijn. Tabel I geeft de uitkomsten van dit onderzoek weer. De drempels werden bepaald door

watjes met de verschillende stoffen gedrenkt in den neus te brengen.

TABEL I.

Naam.	drempelreacties in den neus.		
	gewoon	na adrenaline.	na alypine.
Ha.	10 E	100 E	> 100 E
Hu.	0.1 E	100 E	0.1 E
D.	0.001 E	0.001 E	> 1 E
F.	1 E	100 E	> 100 E
J.	1 E	1000 E	1000 E

§ 4. *Drempelbepaling bij hooikoortslidders in huid en slijmvliezen.*

Bij diverse hooikoortslidders werden op verschillende tijdstippen drempelbepalingen verricht. Onder het bepalen van den drempel wordt verstaan het bepalen van de minimum dosis van het werkzame atopen (pollenextract) welke nog reactie geeft. Daartoe werden van een geconcentreerde standaardoplossing een serie verdunningen gemaakt. De sterkte der oplossingen wordt uitgedrukt in E (eenheden vgl. NOON ¹⁰⁴), 1 E bevat de werkzame stof van 0.001 mgr. pollen), en was dusdanig, dat in de serie elke volgende verdunning 10 × zwakker was dan de voorgaande.

Bij elke bepaling werd begonnen met een verdunning, die waarschijnlijk geen reactie zou geven. Wanneer dit zoo was, werd dan stuk voor stuk elke volgende sterkte geprobeerd, totdat een reactie optrad. Zodoende werd het gevaar voor een constitutioneele reactie zooveel mogelijk vermeden.

Bepalingen werden verricht bij 14 hooikoortslidders, waarvan sommige meermalen op diverse tijdstippen en met extracten van verschillende pollensoorten.

In totaal werden 5 verschillende methoden toegepast, 2 voor de huid, 2 voor het neusslijmvlies en 1 voor de conjunctiva, echter niet alle bij elk der gevallen.

Deze 5 methoden zijn de volgende:

1. *huidschrappje*. De epidermis wordt bloedeloos verwond door een oppervlakkig sneetje met een stiletje vgl. JENNER en in dit wondje 2 druppels der te onderzoeken oplossing ingewreven met een staafje.

De eventuele reactie bestaat uit een roode hof met centrale quaddel en wordt na ± 15 minuten afgelezen.

2. *intracutane injectie*. 0.02 c.M³. van de te onderzoeken oplossing wordt intracutaan ingespoten; reactie en afleestijd als bij 1.

3. *neuswatje*. Een watje, gedrenkt in de te onderzoeken oplossing wordt in de neus gebracht. Na 10—15 minuten wordt het verwijderd en de reactie nagegaan. Deze bestaat uit slijmvlieszwellings, hypersecretie, eventueel al eerder optredend niezen en subjectief kriebel in de neus met dofheid in het hoofd.

4. *neusinjectie*. 0.02 c.M³. der te onderzoeken oplossing wordt zoo oppervlakkig mogelijk geïnjecteerd in het neusslijmvlies, meestal van de concha inferior. De reactie uit zich als bij 3, na ± 10 minuten of eerder.

5. *conjunctivale reactie*. Eén of twee druppels der te onderzoeken oplossing worden in de conjunctiva gebracht. De reactie treedt op binnen 10 minuten en bestaat uit bulbaire en palpebrale vaatinjectie, soms lichte zwelling, tranen en ook wel neusverschijnselen, subjectief kriebel en gespannen gevoel.

Er werden ook contrôlereacties gedaan met het zuivere oplosmiddel der extracten, het buffermengsel vgl. COCA ³⁶). Feitelijk was dit overbodig daar de eerste reacties volgens het plan negatief uitvielen.

De uitkomsten van deze bepalingen zijn opgenomen in tabel II.

De gevonden waarden kunnen nu onderling vergeleken worden. Hiertegen bestaan echter eenige bezwaren. Allereerst hebben we te maken met verschillende weefsels, die elk voor zich een aparte wijze van reageeren hebben. Bovendien is de toegediende dosis niet steeds nauwkeurig na te gaan en spelen individuele verschillen in weefselstructuur en specifieke verdedigingsreacties een rol.

De toegediende dosis is feitelijk alleen nauwkeurig na te gaan bij de 2 injectie-methoden. Bij de injectie in den neus komt dan nog het nadeel van een onnauwkeurige localisatie, doordat het slijmvlies zoo dun is.

De huidschrapjes werden steeds uit de hand gegeven. Hoewel naar uniformiteit gestreefd is, zullen toch verschillen in diepte en lengte, mede onder invloed van de verschillende dikte der huid bij diverse personen, zijn voorgekomen. Dit zal dan invloed hebben op de resultaten, zooals in de literatuur reeds LARSEN, PADDOCK & ALEXANDER ⁷⁸) hebben beschreven.

In de conjunctiva zal een verschillende graad van traanvloed een invloed op de prikkel hebben, omdat de oplossing daardoor verdund wordt.

De meeste bezwaren echter kleven m.i. aan de neuswatjes als
 quantitatieve methode. Hier zal naar gelang van de wijdte der neus-
 holte de grootte van het watje, en dus ook van de vochtmassa erin,

TABEL II.

Drempels van huid- en slijmvliesreacties bij hooikoortslidder.

Naam	datum	pollen	drempels				
			huid schrapje	huid intracutaan	neus watje	neus injectie	conjunctiva
D.	24-4-'31	Phleum		0,001 E			
"	24-6-'31	Dactylis		0,001 E			
"	17-10-'31	Alopecuris	0,01 E	0,0001 E	0,001 E		0,001 E
"	7-12-'31	Dactylis			0,001 E	0,1 E	0,001 E
Ha.	11-5-'31	Phleum		0,01 E			
"	23-10-'31	Lolium	1 E	0,0001 E	10 E		10 E
"	12-2-'33	Dactylis	1 E	0,1 E			
We.	28-5-'31	Phleum		0,01 E			
"	8-6-'33	Holcus		0,1 E	10 E	1 E	10 E
Kr.	30-5-'31	Phleum		0,01 E			
"	1-3-'33	Dactylis	10 E	0,1 E			
V.	13-6-'31	Phleum I } O		0,01 E			
"	"	Phleum II }		0,01 E			
Sp.	24-6-'31	Phleum		0,001 E			
"	"	Dactylis		0,001 E			
Wi.	7-10-'31	Lolium I } □		1 E	100 E		1000 E
"	"	Lolium II }		100 E			
J.	8-10-'31	Lolium		0,1 E	1 E		1 E
Go.	8-10-'31	Lolium		0,01 E	0,01 E		0,01 E
F.	24-10-'31	Lolium	0,01 E	0,0001 E	1 E		1 E
Hu.	2-11-'31	Dactylis		0,0001 E	0,1 E		0,1 E
Ka.	3-12-'31	Dactylis		0,01 E	0,001 E	0,1 E	0,001 E
"	25-11-'32	Dactylis I } ▽		0,01 E			
"	"	Dactylis II }		0,01 E			
"	4-2-'33	Dactylis		0,01 E			
St.	17-2-'33	Dactylis	10 E	0,001 E			
G.	6-9-'33	Holcus		10 E	0,001 E	0,01 E	0,001 E

O: Phleum I: versch extract □: Lolium I: verdunning versch
 Phleum II: extract 1 maand oud Lolium II: verdunning 14 dagen oud
 ▽: Dactylis I: extract 2 mnd. oud
 Dactylis II: extract 7 mnd. oud

zich wijzigen. Ook de oppervlakte van het geprikkelde slijmvlies zal wisselen naar de grootte van het watje. Wel is het tot op zekere hoogte mogelijk op deze wijze de concentratie vast te stellen, waarop het slijmvlies reageert, doch het aantal toegediende eenheden is practisch niet te benaderen. Ook de concentratie zal niet geheel zuiver in de diverse gevallen te vergelijken zijn. Immers het watje zal, als elk corpus aliënum, een zekere mate van secretie veroorzaken en deze zal weer individueel verschillen.

Toch mag m.i. wel een vergelijking toegepast worden tusschen de onderlinge verhoudingen van eenzelfde methode in diverse gevallen. Immers al deze geopperde bezwaren moeten wel heel sterk zijn, om de reactie dusdanig te beïnvloeden, dat de prikkelwaarde vertienvoudigd of gedecimeerd wordt. Wanneer dan de waarden van elke methode wel onderling vergelijkbaar geacht worden, mag ook een conclusie getrokken worden uit opvallende verschillen, die zouden optreden tusschen verhoudingen van diverse methoden bij verschillende individuen.

Allereerst is een belangrijke conclusie te trekken uit de uitkomsten van de terzelfder tijd uitgevoerde bepalingen met extracten en verdunningen van diversen datum. In het geval Wi. werden met de intracutane methode drempels bepaald met verdunningen van eenzelfde extract van *Lolium*-gras, welke verdunningen respectievelijk versche bereid en 14 dagen oud waren. De uitkomsten wezen op een sterke achteruitgang van de werkzaamheid in de oudere verdunningen. Deze uitkomst is een bevestiging van een reeds meermalen bij mijn proeven geconstateerd feit, dat het noodzakelijk is de verdunningen steeds versch te bereiden.

Wanneer versche verdunningen werden gemaakt van standaard-extracten (30.000 E) van diversen datum, werden dezelfde drempels gevonden. Dit was het geval bij V., waar het eene extract pas bereid en het andere een maand oud was en in het geval Ka. waar de extracten respectievelijk 2 en 7 maand oud waren. (Al onze extracten worden in een ijskast bewaard.) Deze waarnemingen stemmen overeen met mijn ervaringen, opgedaan bij de proeven volgens PRAUSNITZ & KÜSTNER.

Bij het vergelijken der diverse gevonden drempelwaarden valt direct op, dat deze bij de 3e en 5e methode in nagenoeg alle gevallen gelijk zijn. In 11 gevallen valt hierop slechts éénmaal een uitzondering te constateeren in het geval Wi.. Dit is in overeenstemming met de

klinische gegevens, waar al deze patiënten hun lasten tegelijk in neus en oog waarnamen. Tevens zou eruit blijken, dat de hierboven geopperde bezwaren tegen de neuswatjes-methode zich toch in de praktijk niet zoo uiteten in de resultaten.

Opmerkelijk is het verschil tusschen de drempelwaarden, gevonden met de beide neus-methoden. Hierbij bleek steeds de injectie veel minder gevoelig dan het watje. Vermoedelijk moet dit een bewijs zijn voor de localisatie van het shockweefsel in het slijmvlies en is het technisch te moeilijk, dit bij een injectie van binnenuit even dicht te benaderen als met een watje aan de oppervlakte. Bovendien zal in de bloedrijke conchae de geïnjecteerde massa snel afgevoerd worden.

Zooals reeds bekend, bleek de intracutane huidreactie veel gevoeliger dan die, met de schrapjes-methode. Hierop bestaan geen uitzonderingen. Wel is het vreemd dat deze verschillen zoo sterk varieren, met name van de 10- tot de 10.000-voudige sterkte in de gevonden drempelwaarden. Gedeeltelijk zal dit groote verschil misschien veroorzaakt worden door de reeds genoemde bezwaren van de schrapjes-methode, gedeeltelijk ook doordat niet alle huidgedeelten dezelfde weefsel-factor bezitten, doch een afdoende verklaring kan op het oogenblik nog niet gegeven worden.

Hoewel, uit reeds eerder genoemde overwegingen, niet dan met eenige schroom een quantitative vergelijking tusschen de drempelwaarden van huid en slijmvliesen getrokken mag worden, is het wel opvallend te constateeren dat deze ten opzichte van elkaar zoo anders uitvallen dan men feitelijk zou verwachten. De hooikoortslidder immers localiseert zijn ziekteverschijnselen in den neus en dus zou het voor de hand liggen, dat het neusslijmvlies ook het meest gevoelig zou zijn. Niets blijkt nu minder waar want van de 10 vergelijkingsobjecten vertoonen slechts 2 (G. en Ka.) een verschil, dat op deze meerdere gevoeligheid van den neus zou wijzen. Verder zijn in één geval de drempelwaarden gelijk (Go.) en treedt bij de overige 7 juist het omgekeerde op. Zelfs is eenmaal (H.) de drempel in den neus 100.000× hooger dan in de huid. Nu heeft natuurlijk de methode een zekere invloed, maar bij dergelijke groote verschillen mag toch zeker wel aangenomen worden, dat werkelijk de huid gevoeliger is dan het neusslijmvlies. Zoo komen we dan vanzelf op het reeds in § 2 genoemde punt: hoe is deze contradictie te verklaren? Er mag dan niet meer aangenomen worden, dat bij deze patiënten in hun hooikoortperiode pollenstoffen in het lichaam circuleeren. Immers wanneer dit zoo was, zouden steeds naast

of zelfs voor de neusverschijnselen ook huidsymptomen moeten optreden. Men moet dus aannemen, dat de actieve stoffen van buitenuit hun werking uitoefenen. Dan verkeert natuurlijk de huid in een veel gunstiger verdedigingstoestand, doordat ze tegen de buitenwereld beschermd wordt door de doode hoornlaag van de epidermis. In de neus zijn de omstandigheden voor binnendringen veel gunstiger, maar daar treedt ook juist de reactie op. Van deze reactie moeten we dan veronderstellen, dat ze het verder binnendringen der schadelijke stoffen verhindert, althans in voldoende mate reduceert, om reacties op andere plaatsen te vermijden. *De ziekteverschijnselen van de hooikoorts moeten dus beschouwd worden als een verdediging van het lichaam tegen het binnendringen van die schadelijke stoffen.* Op zichzelf is dit denkbeeld niet nieuw, omdat reeds OPIE ¹⁰⁶⁾ de locale ontstekingsreacties na inspuiting van een eiwit in de huid van een voor dat eiwit anaphylactisch dier beschouwde als een beschermingsmaatregel, die de verdere resorptie en anaphylactische shock verhinderde.

De genoemde verdedigende reactie in de neus is echter niet het eenige verweermiddel van de overgevoeligheidslijder tegen de resorptie van het schadelijk agens. COHEN en medewerkers ^{45, 46)}, toonden met indirecte proeven volgens PRAUSNITZ & KÜSTNER aan dat de resorptie van ragweed via neus en ook na subcutane injectie bij overgevoeligheidslijders (niet-hooikoortslidders) duidelijk vertraagd was of achterwege bleef. Er bestaat dus blijkbaar naast de ziekteverschijnselen nog een meer algemeen verweermiddel in de vorm van een vertraagde resorptie.

Tenslotte kunnen we de sterke verschillen in de verhoudingen tusschen de drempelwaarden van huid en slijmvliezen beschouwen als een bewijs voor de aanwezigheid van individueel verschillende weefselfactoren, die de gevoeligheid van deze beide shockweefsels zoo verschillend doen zijn.

§ 5. *Invloed van NaCl in het dieet op de huidreacties.*

De laatste jaren bestaat er in de klinische wereld een groote belangstelling voor het NaCl-vrije of NaCl-arme dieet. De reden hiertoe is waarschijnlijk gelegen in de vorderingen van de fysiologisch-chemische wetenschap, waardoor de rol van de empirie bij het bepalen van een dieet iets van den voorgrond verdrongen werd. Het is speciaal HERRMANNSDORFER ⁶⁸⁾, die op aandringen van SAUERBRUCH baanbrekend werk verricht heeft en later in samenwerking met GERSON,

diens dieet omwerkte tot het thans veelal toegepaste dieet van GERSON, SAUERBRUCH en HERRMANNSDORFER ^{131, 69}). Dit speciaal tegen tuberculose gerichte dieet heeft in vele klinieken ingang gevonden en zijn bruikbaarheid bewezen. Hierover berichtten behalve HERRMANNSDORFER ⁶⁹), BOMMER ²⁷), JESIONEK ⁷⁴), SCHÜLLER ¹³⁶) en anderen. Voor een definitieve verklaring van de werking van het dieet schijnt de tijd nog niet gekomen te zijn, gezien de diverse meeningen die hierover geuit zijn. Wel schijnen de ionenverschuivingen en de zoogenaamde transmineralisatie een zeer belangrijke rol te spelen.

De onderzoekers zijn het wel eens over de veranderingen in het gehalte der anorganische zouten in de huid. In de huid zit in normale omstandigheden een groot gedeelte van het NaCl-depôt van het lichaam, zooals o.a. reeds door PADTBERG ¹⁰⁷) is aangetoond. PADTBERG constateerde ook dat toedienen van veel NaCl een sterke verlaging van het Calciumgehalte in de huid veroorzaakte. In een zeer uitgebreid onderzoek over de Calcium- en Magnesium-stofwisseling bij konijnen toonde KISHI ⁷⁵) o.a. ook de uitdrijving van Ca bij acidotische toestanden aan. HERRMANNSDORFER ⁷⁰) vond nu het omgekeerde n.l. toename van Ca-gehalte en afname van de Na- en de Cl-concentratie in de huid na gebruik van het zoutloze anti-tuberculose dieet. Deze veranderingen gaan gepaard met een sterke afname van de „Entzündungsbereitschaft”.

De invloed van Ca en Na op de permeabiliteit van celmembranen — Ca verminderend en Na vermeerderend — blijkt o.a. reeds uit bestaande onderzoekingen (samenvattende literatuur bij HÖBER ⁷¹)). Bij de algemeene therapie der overgevoeligheidsziekten, waar immers deze permeabiliteit zoo'n groote rol speelt, heeft men vaak getracht door het toedienen van Calcium het ziektebeeld te beïnvloeden. Diverse rapporten, die hierover zijn uitgebracht, berichten alle een negatief resultaat, o.a. RAMIREZ ¹²⁴), COHEN & RUDOLPH ⁴³) en THOMMEN ¹⁵⁰), ook als tegelijkertijd phosphor, thyreoid of parathyreoid gegeven werd. Deze pogingen zijn er alle op gericht geweest, het totale Calciumgehalte te verhoogen. CANTAROW ³⁰) wierp echter een geheel ander licht op dit probleem, door een onderzoek in te stellen naar de verhouding tusschen de diffundeerbare en niet-diffundeerbare hoeveelheid Ca in het bloed. Hij onderzocht overgevoeligheidspatiënten en tuberculoselijders en vond bij de eersten steeds een hooger gehalte aan diffundeerbare Ca dan bij normalen. De tuberculoselijders kon hij in 2 groepen scheiden, met meer diffusie-Ca, welke een klinisch meer actief ziektebeeld, het

exsudatieve type, en met minder diffusie-Ca, welke juist klinisch goedaardiger vormen, meer het productieve type vertoonden. Uit deze waarnemingen blijkt dus wel, dat een eenvoudige verhooging van het Ca-gehalte in dit opzicht weinig succes kan hebben.

In verband met bovengenoemde therapeutische pogingen, om door de ionenverhoudingen te wijzigen ook de ziekteverschijnselen te beïnvloeden, is zeer belangrijk de reeds sedert 1893 door BECKMAN ^{6, 7}), gepropageerde behandelingswijze van hooikoorts, n.l. door toedienen van kleine doses van sterke zuren per os. De methode is om economische redenen de laatste jaren weer in aanzien gestegen en schijnt vrij goede resultaten te geven. Een feitelijke contrôle van de veranderingen die erdoor ontstaan is nog niet geleverd, doch afgaande op de empirie worden, o.a. ook in het handboek van COCA, WALZER & THOMMEN ⁴²), van deze methode vrij hoge verwachtingen gekoesterd.

In ons land zijn het RASSERS ¹³⁰) en later VAN DER SCHAAF & ORMONDT ¹³²) geweest, die de invloed van NaCl in het dieet op de huid hebben nagegaan. De feitelijke bedoeling van RASSERS was, de oorzaak te vinden voor het optreden van encephalitis na de vaccinatie, welke oorzaak hij vermoedde in een overmatig zoutgebruik. Hij experimenteerde met honden en kon inderdaad in de groep, die met extra NaCl gevoerd was, sterkere reacties en soms neurologische verschijnselen aantoonen, wat niet het geval was bij de normaal gevoerde contrôle-dieren. Waar hij bovendien de vermindering van het Ca-gehalte in de huid, zooals PADTBERG ¹⁰⁷) het gevonden had, constateerde en op voedingsbodem zonder of met minder Ca een sterkere bacterieele groei waarnam, concludeerde hij tot een verhoogde ontstekings- en infectie-mogelijkheid onder invloed van het NaCl-rijke dieet. VAN DER SCHAAF en ORMONDT deden soortgelijke proeven bij konijnen en varkens. Zij vonden wel een duidelijke verandering in het Ca-gehalte van de huid, hoewel niet zoo sterk als RASSERS, maar konden geen verschil in de vaccine-infectie zien optreden. Wel zagen ze bij de varkens een uitdrogen van de huid onder invloed van het dieet en vertoonden deze dieren symptomen van jeuk.

Het staat dus wel vast, dat, onder invloed van een NaCl-rijk dieet, veranderingen in de chemische toestand van de huid optreden, welke gepaard gaan met verhoogde ontstekingsmogelijkheid. Waar de overgevoeligheidsreactie een soort ontstekingsreactie is, is het interessant eens na te gaan of deze reacties ook beïnvloed worden door dat dieet, ook zonder direct een fysiologisch-chemische verklaring van het gebeuren te kunnen geven.

De vergelijking tusschen het reactievermogen van de huid is gemakkelijk uit te voeren door de reactiedrempel te bepalen voor en na het dieet. Dit werd gedaan bij 3 hooikoortslidders, waarvan 2 een NaCl-rijk dieet kregen en één extra Calcium werd toegevoegd. Bovendien werden normale personen met passief overgevoelige huidplekken onderzocht; deze laatste onderzoeken worden vermeld in Hfst. III § 4.

De proeven bij de hooikoortslidders werden als volgt genomen:

GEVAL H. Pat. is een sedert lang op de kliniek bekende hooikoortslidder met positieve huidreacties voor alle grassoorten. De drempel voor de intracutane injectie wordt bepaald voor *Dactylis glomerata* op 0,1 E. Dan krijgt pat. gedurende 8 dagen $3 \times$ daags 1 Gram NaCl in ouwel bij zijn gewone voeding en daarna wordt de drempel voor hetzelfde gras bepaald op 0,0001 E.

GEVAL KA. Eveneens sedert jaren hooikoortslidder. De drempelwaarde voor de intracutane huidreactie was bij deze patient voor *Dactylis glomerata* steeds 0,01 E. Pat. nam gedurende 4 dagen een extra dosis NaCl bij de voeding en wel eerst 2 dagen 3×1 Gram en dan 2 dagen 4×1 Gram in ouwel. Deze 4e dag werd de drempel bepaald op 0,000001 E. Na een interval van 10 dagen kreeg patient gedurende 5 dagen een NaCl vrij dieet. De hierna bepaalde drempel bedroeg 0,01 E.

GEVAL KR. Pat. heeft lichte hooikoortslasten met duidelijke huidreacties. De drempel werd bepaald met *Dactylis glomerata* voor en na een week, waarin patient in een drankje 15 Gr. Calactaat gebruikte. De drempel was onveranderd: 0,1 E.

Er mag dus wel worden vastgesteld dat het NaCl-rijke dieet een duidelijke verlagende invloed heeft op de bepaalde drempelwaarden. Verdere conclusies zullen met de proeven bij passief overgevoeligen besproken worden in Hfst. III, § 4, pag. 78.

In verband met deze drempelverlaging zijn interessant de mededeelingen van MONCORPS ⁹⁸⁾, PASTEUR VALLERY RADOT & ROQUES ¹¹⁰⁾ en URBACH & WILLHEIM ¹⁶⁰⁾, welke bij overgevoeligheidslijders symptomen weer zagen optreden na toedienen van NaCl per os. MONCORPS geeft alleen casuïstische mededeeling van de gevallen doch URBACH & WILLHEIM deden een meer uitgebreid onderzoek met orale toediening van allerlei zouten en zoutmengsels. Zij kwamen tot de conclusie dat NaCl en sommige zuren als „allergeen” moeten worden opgevat. Echter onderzochten ze geen huidreacties of passieve

overdracht. Voorloopig lijkt het mij waarschijnlijker, dat ook in deze gevallen onder invloed van de NaCl een dusdanige drempelverlaging tot stand kwam, dat reactie optrad. Deze meening zijn ook PASTEUR VALLERY RADOT & ROUQUES toegedaan, zij spreken dan ook van reacties die optreden door verandering van de conditie van het lichaam.

HOOFDSTUK III.

ONDERZOEK MET DE METHODE VAN PRAUSNITZ EN KÜSTNER.

§ 1. *Techniek.*

De bij deze proeven gevolgde methode is dezelfde als aangegeven wordt door de meeste onderzoekers, die over deze reactie gewerkt hebben. De afwijkingen hiervan, welke door sommigen werden aangebracht, zullen hieronder nog nader besproken worden.

A. De serumbereiding.

Onder voorzorgen van strenge asepsis, werd venapunctie gedaan bij den hooikoortslidder en hierbij meestal tot 30 cc. bloed gezogen, in een spuit, waarin van te voren 1 cc. 6% natriumcitraat oplossing gedaan was. Zodoende werd een mengsel verkregen, dat 0.2% natriumcitraat bevatte, hetgeen voldoende is, om stolling te verhoeden. Dit mengsel werd overgebracht in een Erlemeyersche kolf en tot den volgenden dag in de ijskast geplaatst. Er trad nooit stolling op ofschoon door het staan de bloedcellen wel uitzakten. Dan werd gedurende ruim drie kwartier gecentrifugeerd in een centrifuge met 3000 toeren; daarna het serum afgepipetteerd en dit, steeds zorg dragende voor de steriliteit, getapt in ampullen.

Om deze laatste handelingen zoo zuiver en zuinig mogelijk uit te voeren werd het serum afgezogen in een pipet (S), welke bevestigd was in een standaard, en met een afklembare gummibuis verbonden was met een grootere, met water gevulde, pipet (W). Het serum kon zodoende, nadat de pipet in de centrifugebuis gebracht was, afgezogen worden door de luchtverdunning, die na het openen van de klem, in het systeem ontstond door het wegstroomen van het water uit de groote pipet. Hierna werd het serum uit de pipet overgebracht in een ander systeem, bestaande uit een glazen trechter, welke door een afklembare gummibuis verbonden was met een groot formaat injectienaald, en afgedekt

door een horlogeglas. Hieruit konden de ampullen (A) gevuld worden.

Alle onderdelen van deze systemen, die met het serum in aanraking kwamen, werden vooraf door koken gesteriliseerd.

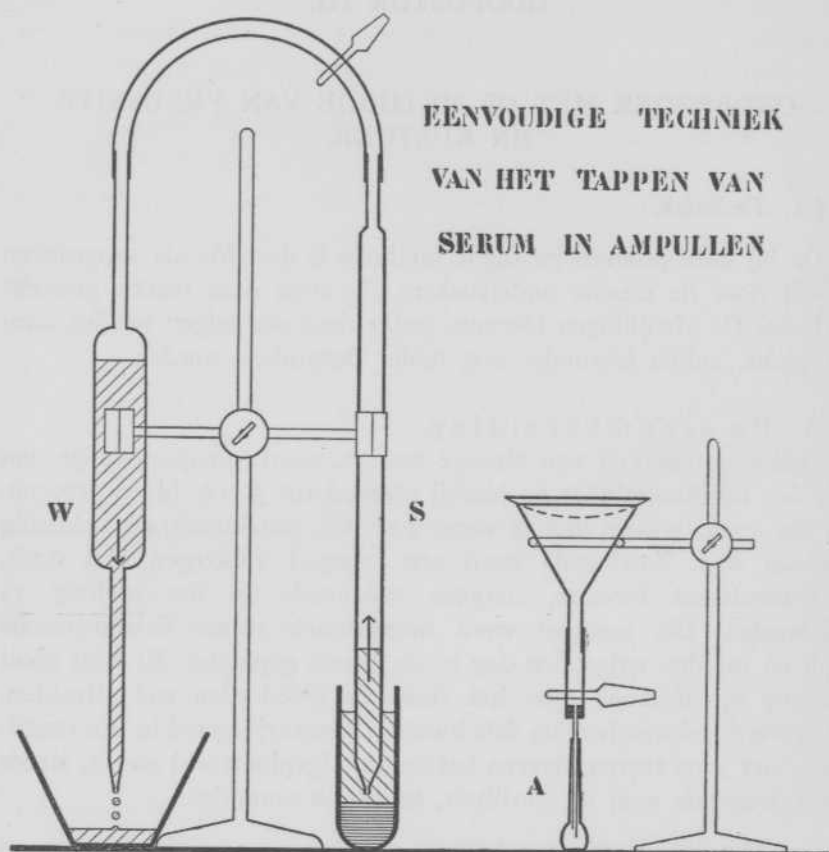


Fig. 1. Verklaring in de tekst.

De ampullen werden tot het gebruik bewaard in de ijskast.

Wat betreft de duur der werkzaamheid van het serum, deze zal nader worden behandeld in de volgende paragraaf.

Herhaalde microscopisch- en cultureel-bacteriologische contrôles — welke Dr. VAN DER ZOO DE JONG zoo vriendelijk was te verrichten — bewezen, dat bij de in acht genomen voorzorgen een volledige sterili-

teit werd verkregen en noch het doorloopen van een bacteriologische filter (zooals o.a. WALZER ¹⁶⁴), SPAIN & HOPKINS ¹⁴¹) en PINESS & MILLER ¹¹⁴) deden) noch het toevoegen van een conserveerend middel (zooals o.a. FORAN & LICHTENSTEIN ⁶⁰) doen), noodig bleek te zijn.

Ten overvloede zij nog medegedeeld, dat alleen serum werd gebruikt van individuen met negatieve luetische reacties.

Variaties op deze techniek van serumbereiden, welke invloed zullen hebben op het eiwitgehalte en zoutgehalte van het te verkrijgen serum, werden toegepast door o.a. PESHKIN & FINEMAN ¹¹³), WALZER & WALZER ¹⁷⁰) en SPAIN & HOPKINS ¹⁴¹), die de stolling voorkomen door defibrinatie door kloppen en door o.a. GAY & CHANT ^{64, 65}), die het bloed juist wel laten stollen bij kamertemperatuur en daarna direct centrifugeeren. De invloed van deze veranderingen op het eiwitgehalte kan echter niet van veel belang zijn daar toch in de ampullen een nastolsel ontstaat, dat dus de fibrine bevat, hetwelk bij gebruik van het serum niet in de spuit wordt opgezogen. De invloed op het zoutgehalte is van meer belang omdat het natriumcitraat de Calciumionen in het serum en, bij inspuiten, in de huid zal binden. In Hoofdstuk III, § 2, zal hier nader op teruggekomen worden.

Dat de methode van CLARKE & GALLAGHER ³⁴), die feitelijk geen serum bereiden, omdat ze het geheele bloed inspuiten, bij deze proeven onbruikbaar was, is duidelijk, daar het materiaal zodoende niet bewaard zou kunnen worden.

B. De extractbereiding.

De ingespoten pollenextracten werden alle bereid op de door COCA ³⁶) aangegeven methode, terwijl kort voor elke proef, de vereischte verdunningen in de bufferoplossing vgl. COCA versch werden bereid. Dit laatste was noodig, omdat bij herhaalde onderzoeken dienaangaande bleek, dat de sterkere verdunningen snel in gehalte achteruit liepen.

De sterkten van standaardoplossingen en verdunningen werden steeds uitgedrukt in E (eenheden per c.M³.), waarbij 1 E voorstelt de hoeveelheid werkzame stof per 0.001 m.Gr. pollen. Dit in navolging van NOON ¹⁰⁴) en in tegenstelling met vrijwel alle Amerikaansche onderzoekers, die nog steeds vasthouden aan hun sterkteberekening naar het stikstofgehalte, ofschoon nog nooit bewezen kon worden, dat de werkzame stof een eiwit was.

Op deze onjuistheid wezen reeds in 1926 BENJAMINS, IDZERDA & UITTEN ¹³) op grond van extracten, die onwerkzaam geworden waren, met behoud van hun stikstofgehalte.

C. Het spuitenmateriaal.

Voor de injecties werden recordspuiten gebruikt met een inhoud van 1 c.M³. en een nauwkeurige verdeling tot 0.02 c.M³., voorzien van naaldjes van het fijnste model (diameter 0.4 m.M.). Na gebruik werden spuiten en naalden 20 × doorgespoten met physiologische zoutsolutie en in een ruime hoeveelheid vloeistof bewaard. Voor het gebruik werden ze dan weer uitgekookt. De door DONNALLY ⁵³⁾ onderzonden bezwaren, dat nog werkzame stoffen in de spuiten achterbleven, waardoor hij genoodzaakt was steeds nieuwe te gebruiken, werden bij deze methode van reinigen niet geconstateerd.

D. De voorbereidende injectie.

Na voldoende reiniging van de huid met aether werd intracutaan 0.1 c.M³. onverdund serum ingespoten. Hierop reageerde de huid met een roode hof en lichte vergrooting van de gespoten quaddel. Deze laatste vervloede meestal snel, waarna de roodheid binnen het uur verdween. Soms, en speciaal bij oudere sera, bleef deze roodheid tot wel 24 uur en langer zichtbaar, hetgeen in overeenstemming is met demededeelingen van GAY & CHANT ⁶⁴⁾. Behalve individuele factoren bleek ook de bereidingswijze van het serum den duur van deze roodheid te beïnvloeden, en wel in dien zin, dat met serum, bereid zonder natriumcitraat, een korter durende roodheid optrad.

De zeer langdurige roodheid, die steeds optrad na voorbehandeling met sera, welke gewonnen werden in de periode, dat de lijders zelf met therapeutische injecties van pollenextract behandeld werden, wordt besproken in de volgende paragraaf, bij de mededeelingen over de desensibilisatieverschijnselen.

De plaats van de gespoten quaddel werd op de huid aangegeven, door langs den omtrek op 3 plaatsen aan te stippen met een 2% zilvernitraatoplossing, zoodat, na verdwijnen van quaddel en roodheid, de ingespoten plek nog eenige weken kenbaar was. Bij de latere proeven werden deze stippen nog duidelijker gemaakt, door, behalve met zilvernitraat, ook met fotografische ontwikkelaar aan te stippen.

Als plaats van injectie werd, indien dit mogelijk was, liefst de rug-huid genomen, daar bij onderzoekingen dienaangaande in overeenstemming met ALEXANDER & Mc CONNEL ³⁾, gebleken was, dat op de romphuid grootere reacties optraden en soms ook lagere drempelwaarden werden gevonden. In de andere gevallen werden de injecties in de huid van de buigzijde der onderarmen gegeven.

E. De reactie en de methode van noteeren.

De eigenlijke reactie werd opgewekt, door, eveneens na reinigen van de huid, intracutaan met een zelfde soort spuit als bij de voorbereidende injectie, binnen de nitrasmerken, 0.02 c.M.^3 van een bepaalde verdunning van het pollenextract in te spuiten. De direct optredende roodheid moet volgens LEWIS ⁹¹⁾ opgevat worden als een reactie op het trauma; deze verdwijnt echter snel en wordt opgevolgd of gaat over in de zich ontwikkelende positieve reactie, bestaande uit een roode hof met in het centrum een quaddel met uitlopende randen. Tijdens de ontwikkeling trad als subjectieve waarneming in meerdere of mindere mate jeuk op. Meestal bereikte de reactie zijn hoogtepunt na 15—20 minuten. Quaddel en roode hof werden dan geteekend. Hiervoor werd niet de gebruikelijke methode van FORAN ⁶⁰⁾ gebezigd (deze omlijnt quaddel en roode hof met inkt en neemt hiervan een afdruk op wit geglansd papier), doch gebruik gemaakt van doorzichtig celluloid, afkomstig van afgewerkte, en van hun geprepareerde gelatinelag ontdane, röntgenfilms, welke op de huid gelegd werden, waarna de reactie kon worden uitgeteekend.

Van deze afbeeldingen van de reactie, kortweg „films” genoemd, konden zoonoodig de maten genoteerd worden. Dit was vaak nodig om vergelijkingen te kunnen treffen tusschen de grootte van verschillende reacties. De maten werden gemeten met een planimeter en steeds zoowel van de quaddel als van de roode hof. De beide verkregen waarden, de oppervlakte van de quaddel in c.M.^2 en de oppervlakte van de roode hof in c.M.^2 zullen nu steeds op dezelfde wijze worden medegedeeld n.l. in een breuk. Zodoende is een schrijfbaar maat van de reactiegrootte verkregen. Alle waarden zijn afgerond op 0.1 c.M.^2 , de oppervlakte van de quaddel wordt steeds geplaatst in den teller, die van de roode hof in den noemer. Zoo beteekent b.v. $1.1/6.7$ een reactiegrootte, waarbij het oppervlak van de quaddel is 1.1 c.M.^2 en het oppervlak van de roode hof is 6.7 c.M.^2 .

De reactie was meestal na eenige uren verdwenen.

F. De contrôle.

Allereerst werd vóór elke proef, bij de niet-overgevoelige proefpersoon, een huidreactie met onverdund pollenextract (30.000 E) gedaan en bij positieve reactie de proef achterwege gelaten.

Verder werd, ter vergelijking, meestal een huidplek voorbehandeld met serum van een normaal persoon en hierin de zelfde reactie gedaan als in de plekken, die met serum van een hooikoortslijder waren voor-

behandeld, met dien verstande, dat dan steeds met onverdund extract (30.000 E) gewerkt werd.

G. De drempelbepaling.

Om diverse redenen was het noodig ook een methode te hebben, waarbij de reacties quantitatief uitgevoerd konden worden. Hiervoor werd de drempelbepaling gekozen. De reactiedrempel werd bepaald, evenals bij de hooikoortslidder, met een serie verdunningen van het pollenextract, welke steeds voor elke proef versch bereid werden. De sterkte van elke volgende verdunning bedroeg telkens het 10-voud van de voorgaande en werd uitgedrukt in de eenheden van NOON. De opvolgende sterkten waren dus 1000 E, 100 E, 10 E etc.. Wanneer een drempelbepaling noodig was, werden meerdere huidplekken voorbehandeld. In deze plekken werden reacties gedaan, te beginnen met de sterkste verdunning, zoodat steeds eerst eenige negatief uitvielen. Van de positieve werd, indien gewenscht, de nageteekende film gemeten met een planimeter, zoodat ook bij gelijke drempelwaarden nog quantitatieve verschillen konden worden aangeduid.

§ 2. *Enkele eigenschappen van serum, reagins en reactie bij de locale passieve overgevoeligheid.*

Behalve de op andere plaatsen te bespreken proefreeksen, zijn uit de verrichte proeven, eenige al of niet eerder bekende wetenswaardigheden gebleken, over het phaenomeen van PRAUSNITZ en KÜSTNER. Deze zullen in deze paragraaf hoofdzigwijs worden besproken.

A. Invloed van modificaties in de serumbereiding.

Zooals reeds eerder vermeld is, hebben niet alle onderzoekers hun sera op dezelfde wijze bereid. Teneinde vast te stellen, in hoeverre de bereiding van het serum van invloed is op de sterkte van de verkregen locale passieve overgevoeligheid, werden in deze richting eenige proeven verricht. Daartoe werden bij een hooikoortslidder op eenzelfde uur achtereenvolgens 3 venapuncties verricht en het serum van elk dier venapuncties op een andere manier bereid.

Het eerste serum (K_8) werd verkregen door het onvermengde bloed van de venapunctie te kloppen met een glasstaaf. Hierdoor werd de stolling verhinderd, doch trad tevens haemolyse op. Daarna werd het bloed gecentrifugeerd, het serum afgepipetteerd, in ampullen getapt en in de ijskast bewaard.

Het tweede serum (K_9) werd bereid volgens de door o.a. GAY &

CHANT ⁶⁴⁾ toegepaste methode. Het onvermengde bloed van de vena-punctie werd opgevangen in een steriele centrifugebuis en bij kamertemperatuur bewaard tot stolling optrad. Daarna werd met een glasstaafje het stolsel van de glaswand losgemaakt en het geheel gecentrifugeerd. Dan volgde de gewone manier van afpipetteeren, tappen in ampullen en bewaren in de ijskast.

Het derde serum (K_{10}) werd op de gewone manier met de citraatmethode (zie dit hoofdstuk § 1) verkregen.

Om nu een zuivere vergelijking tusschen de werkzaamheid van deze 3 sera te kunnen trekken, werden eenige proefpersonen tegelijkertijd voorbehandeld met elk dezer sera, in eenige huidplekken, welke op nagenoeg gelijke plaatsen gelegen waren en in deze plekken drempelbepalingen verricht. De korte verslagen van deze proeven volgen hier:

PROEF 148. 6 dagen na het winnen der sera werden op de rughuid 6 plekken voorbehandeld met serum K_8 , 6 plekken met serum K_9 , 6 plekken met serum K_{10} en 2 met serum J, een normaal contrôleserum, dat met de gewone citraatmethode verkregen was. De reactieve roodheid van de voorbehandelingsinjectie was bij de sera K_8 en K_9 na 10 minuten verdwenen. Bij de sera K_{10} en J duurde deze langer n.l. gemiddeld 25 minuten.

De drempelreacties werden in alle drie soorten huidplekken $2 \times$ bepaald, n.l. na 24 uur en na 2×24 uur. De contrôleplekken bleken beide malen niet te reageeren op onverdund extract. De uitkomsten van de drempelbepalingen zijn, met de uitkomsten der andere proeven, vermeld in de bijgevoegde tabel III.

PROEF 149. 14 dagen na het bereiden der sera, werden met elk der 3 hooikoortssera 3 plekken en met contrôleserum één plek voorbehandeld op de buigzijde van de onderarmen. De plekken met de sera K_{10} en J waren iets branderig en rood, die met de sera K_8 en K_9 niet. Na 2×24 uur werden de drempelreacties bepaald. De uitkomsten zijn vermeld in tabel III, de contrôleplek vertoonde geen reactie.

PROEF 150. 14 dagen na de bereiding van de sera, werden met elk der sera K_8 , K_9 en K_{10} 3 plekken op de arm voorbehandeld. Bovendien één plek met het contrôleserum J. In de K_{10} en J-plekken trad een branderig gevoel en eenige roodheid op welke ruim een half uur duurde. In de K_8 en K_9 -plekken alleen een lichte roodheid gedurende enkele minuten. Na 2×24 uur werden de drempelreacties bepaald. Uitkomsten hiervan zijn aangegeven in de tabel. Na de drempelbepaling werd in de neus 20 m.Gr.

pollenkorrels geblazen met een poederblazer. Na 105 minuten ontwikkelde zich hierop een reactie in de huidplekken van alle 3 serumsoorten. De grootte van deze reacties in de nog niet bij de drempelbepaling gebruikte plekken werd vastgelegd en is eveneens in de tabel vermeld.

De in de tabel verwerkte uitkomsten, geven van alle positieve reacties 2 waarden aan in een breuk. Beide zijn in c.M.² uitgedrukte grootten, van de quaddel in de teller en van de roode hof in de noemer.

TABEL III,

van de grootte der huidreacties in huidplekken, die met verschillend bereide sera voorbehandeld waren.

No. proef	Tijd tusschen voorbehandeling en drempelbepaling	sterkte extract	serum waarmee voorbehandeld was		
			K ₈	K ₉	K ₁₀
148	24 uur	0,1 E	0,2/1,8	0,1/1,9	0,0/0,6
		1 E	0,6/8,4	0,5/8,5	0,4/7,8
	2 × 24 uur	1 E	0,7/9,9	0,7/10,8	0,6/9,5
149	2 × 24 uur	0,1 E	0,2/4,2	0,2/4,0	0,2/4,3
		1 E	0,5/8,5	0,7/9,9	0,6/10,1
150	2 × 24 uur	1 E	0,3/7,4	0,4/8,2	0,5/7,6
	na resorptie via neus		0,4/7,2	0,5/9,2	0,3/7,1

Uit de gegevens in de tabel, mag men de conclusie trekken, *dat geen belangrijke invloed door de bereidingswijze van het serum op de latere reactiegrootte wordt uitgeoefend*. Over het algemeen zijn hiervoor de verschillen te klein. Wel is het opvallend, dat de eenige belangrijke verschillen in reactiegrootte samenvallen met de eenige drempelbepaling na 24 uur. De vergelijking van deze waarden duidt op een mindere sterkte van het citraatserum K_{10} . Bij de verdere bepalingen ontbreekt dit verschil. Daarnaast is van belang, dat in alle proeven na de voorbehandeling in de plekken, die met citraatserum waren ingespoten, een roodheid optrad, welke bij de andere sera achterwege bleef. Ook met het contrôleserum, dat ook met citraat bereid was, trad deze roodheid op. Van het oorspronkelijke denkbeeld, dat door het brengen van citraat in de huid, de Calcium zou worden weggenomen en daardoor de reacties groter en gevoeliger zouden worden, is echter niets gebleken. Zoo er al in het citraatserum een andere gevoelmakende kracht zetelt dan in de beide andere sera, blijkt deze juist omgekeerd te zijn en is minder. Deze is alleen na 24 uur aanwezig terwijl er na 2×24 uur geen verschil meer in de met verschillende sera voorbehandelde huidplekken is aan te toonen.

B. De duurzaamheid van het werkzame serum.

Een serum is werkzaam, zolang het reagins bevat en deze door de locale passieve overdracht aantoonbaar zijn. De duurzaamheid van een serum is dus bedoeld als identiek met de duurzaamheid van de reagins.

Tot nu toe komen in de literatuur enkele mededeelingen voor, over de tijd, welke een serum bewaard kon worden met behoud van de passieve overdracht. Deze mededeelingen zijn genoemd in het literatuuroverzicht (Hoofdstuk I, § 3). De langst geconstateerde werkzaamheid was 15 maand, door WALZER & WALZER^{170, 171}), doch liet nog steeds de mogelijkheid voor een langere duur open.

Bij de door mij ingestelde proeven, om het stadium te zoeken, waarin een serum onwerkzaam wordt, kon dit stadium niet bereikt worden. Zelfs een serum dat $2\frac{1}{2}$ jaar bewaard was, gaf nog een duidelijk aantoonbare passieve overdracht. Een nog verder experimenteren in deze richting is slechts van theoretisch belang. Bovendien wordt dit ernstig bemoeilijkt door de eigen toxiciteit, die dergelijke lang bewaarde sera krijgen. Bij de oudere sera en vooral die, welke 2 jaar en langer in de ijskast geconserveerd waren, trad na de voorbehandelingsinjectie een intensieve roodheid met diffuse zwelling op, welke na de gebruikelijke 2×24 uur nog niet geheel waren afgezakt. Toch kon dan de reactie

TABEL IV,
over de duurzaamheid van het serum D₃.

Leeftijds- maand van het serum.	Aantal der uitgevoerde drempel- bepalingen.	Aantallen der gevonden drempels.			
		0,01 E	0,1 E	1 E	10 E
1e	3	1	1	1	
5e	2			1	1
6e	1		1		
7e	4	1	3		
8e	2		1	1	
Totalen	12	2	6	3	1

op pollenextract nog duidelijk worden waargenomen door quaddel-vorming en vergrooting van de roode zone.

Waar nu geen stadium van absolute onwerkzaamheid is bereikt, kan toch nog eenig idee van de duurzaamheid van de sera verkregen worden, door een vergelijking van de drempelreacties, welke in de loop van het onderzoek met eenzelfde serum zijn verkregen. De moeilijkheid is daarbij, dat natuurlijk de individueele factoren van elke proefpersoon een rol gaan spelen. Toch blijkt, bij een voldoende aantal proeven, dat de variaties in de gevoeligheid door deze individueele factoren geen bezwaar vormen om de gewenschte indruk te krijgen. De genoemde variaties blijken in de practijk nogal mee te vallen en de met eenzelfde serum verkregen drempelreacties bij verschillende proefpersonen, vielen bij geen der sera verder uiteen dan over 4 opeenvolgende waarden uit de reeks van verdunningen.

Waar nu de duurzaamheid van de sera zoo groot bleek, zijn, voor

TABEL V,
over de duurzaamheid van het serum W.

Leeftijds- maand van het serum.	Aantal der uitgevoerde drempel- bepalingen.	Aantallen der gevonden drempels.			
		0,1 E	1 E	10 E	100 E
1e	2	2			
2e	3	1	1		1
5e	2		1	1	
6e	1		1		
7e	3	3			
9e	3			2	1
10e	3	1	2		
12e	1		1		
Totalen	18	7	6	3	2

een overzicht van de werkzaamheid gedurende de bewaar-periode, zeer veel proeven noodig. Voor een dergelijk overzicht komen nu slechts 3 sera in aanmerking.

Het serum D₃, afkomstig van een lijder, welke op het moment der venapunctie zelf een drempelreactie (intracutaan) had van 0.001 E, is in de loop van 8 maanden 12 maal gebruikt voor een proef, waarbij een drempelbepaling gedaan is. De verkregen waarden zijn verwerkt in tabel IV.

Het serum W. is 18 maal onderzocht in de loop van 12 maanden. Hierbij zijn feitelijk de 2 sera W₁ en W₂ als één beschouwd, doch, waar de drempelreacties binnen dezelfde variatiebreedte vielen en boven-

TABEL VI,
over de duurzaamheid van serum K.

Leeftijds- maand van het serum.	Aantal der uitgevoerde drempel- bepalingen.	Aantallen der gevonden drempels.			
		0,1 E	1 E	10 E	100 E
1e	15	5	9	1	
2e	16	5	10	1	
3e	10	2	5	1	2
4e	4	1	2	1	
5e	5	1	1	3	
8e	2	1		1	
9e	4	1		2	1
10e	4		4		
14e	2	1	1		
16e	1	1			
25e	3	2	1		
31e	1		1		
Totalen	67	20	34	10	3

dien de sera kort na elkaar in eenzelfde periode buiten het hooikoorts-
seizoen werden verkregen, lijkt dit alleszins geoorloofd.

Bij het serum K. is dit nog veel sterker. Hierbij zijn de uitkomsten
van een 7-tal sera, in de loop van 2 jaren gewonnen bij dezelfde lijder,
samen gevoegd. Hiertegen is geen bezwaar, omdat ook hier, de drempel-

waarden van elk der sera binnen dezelfde variatiebreedte vielen. Waar bovendien deze lijder constant door dezelfde drempelreactie van 0.01 E heeft vertoond, mag dit misschien als argument voor de waarschijnlijkheid, dat elk der sera bij den aanvang eenzelfde reagingehalte heeft gehad, aangevoerd worden.

Het verloop van de werkzaamheid van deze 3 sera is nu weergegeven in de drie tabellen IV, V en VI. Hierin zijn de diverse drempelbepalingen ingedeeld naar den duur, die het serum, dat voor de betreffende proef gebruikt is, op dat moment bewaard werd. Deze duur, dus als het ware de leeftijd van het serum, is uitgedrukt in maanden. Uit elke tabel is op deze manier direct af te lezen bij hoeveel proefpersonen in elke maand van het serumbestaan een drempelbepaling gedaan is. In de volgende kolommen kan dan, voor elke drempelwaarde afzonderlijk, afgelezen worden, hoe vaak deze drempel als uitkomst van de drempelbepalingen in de bepaalde maand gevonden werd.

Uit deze tabellen kan nu de conclusie getrokken worden, dat in geen dezer gevallen een merkbare achteruitgang in de activiteit van het serum opgetreden is. De variatiebreedte maakt weliswaar wenschelijk, een overzicht met nog meer onderzoekingen samen te stellen, doch zeker is, dat de gevoeligheid der passief overgevoelige huidplekken geen merkbare invloed van het langer bewaren der sera ondervindt. Dat, zooals gezegd, de toxiciteit van het serum bij langer bewaren een storend element voor de toepassing wordt, is een andere zaak. *De reagins blijken bij de bewaringsmethode in de ijskast tot na 2½ jaar hun geheele werkzaamheid te behouden.*

C. Het beloop van de reactie.

Het beloop van de reactie, opgewekt door inspuiting van pollen-extract in de voorbehandelde huidplekken, kwam steeds overeen met het reeds zoo vaak in de literatuur beschreven verloop van de „Sofort-reaktion”. Een korte beschrijving hiervan is nog gegeven bij de mededeelingen over de techniek (Hoofdstuk III, § 1).

Het beloop van de reactie bij de resorptieproeven, waarbij dus het atopen de voorbehandelde huidplekken van binnenuit benaderde, vertoonde meestal eenzelfde beeld, als reeds uitvoerig is beschreven door WALZER & WALZER ¹⁷¹). Doordat echter gepoogd is, de ondergrens van deze reactie te bepalen, kwamen ook zwakkere reacties voor, welke alleen uit een roode hof, dus zonder quaddel, bestonden. Het beloop was dus in het kort als volgt: eerst vage roodheid, welke langzamerhand grooter en duidelijker werd, al of niet met jeuk gepaard; daarna traden centraal meerdere kleine urticaria op, welke eerst puntvormig waren,

vrij snel groter werden en conflueerden tot één quaddel; zoowel de roodheid als de quaddel namen eenigen tijd in grootte toe, bleven korten tijd op een maximum staan, waarna de roodheid het eerst begon af te nemen; de scherpe omgrenzing van de quaddel vervaagde dan langzamerhand, terwijl ook de intens bleeke kleur geleidelijk plaats maakte voor een meer roode tint; de geheele reactie bestond dan eenigen tijd uit een lichtroode zwelling, die geleidelijk verdween; de totale duur van deze reactie varieerde van 15 minuten (zonder quaddel) tot 4 uur.

Het beloop van deze beide reactietypen is dus nagenoeg gelijk, het eenige verschil zit in de wijze waarop de quaddel ontstaat.

Met nadruk moet er op gewezen worden, dat in geen enkele proef een zoogenaamde „Spätreaktion” is waargenomen. Dit is van belang, omdat het volgens mededeelingen in de literatuur bij andere overgevoeligheden wel voorkomt.

D. Het beloop van de gevoeligheid van de huidplekken.

De passieve overgevoeligheid van de voorbehandelde huidplekken is van tijdelijken aard. In de literatuur zijn enkele gegevens omtrent den duur van de overgevoeligheid aanwezig. Hierbij is echter nooit mededeeling gedaan van de sterkte van de toegediende doses atopen, waardoor niet valt uit te maken hoe het gradueele beloop van de gevoeligheid is. Teneinde dit beloop na te gaan werden nu enkele proeven verricht.

De vragen die dus beantwoord zullen moeten worden zijn: 1. wanneer ontstaat de passieve overgevoeligheid, 2. wanneer bereikt ze haar hoogtepunt en 3. wanneer is ze niet meer aan te toonen.

Uit den aard der zaak zijn over dit onderwerp slechts weinig proeven genomen. Wil men de quaestie goed nagaan, dan zou men bij eenzelfde proefpersoon na geregelde intervallen telkens een drempelbepaling moeten doen. Hiervoor is echter een dermate groot aantal huidplekken noodig, dat de meeste proefpersonen er voor zouden terugschrikken. Bovendien is het practisch niet mogelijk om dezelfde proefpersoon een heel etmaal achtereen te observeeren. Wil men individueele factoren gaan uitschakelen, dan zou men deze technische moeilijkheden kunnen elimineeren door een groot aantal proeven te nemen. Waar nu andere waarnemingen van meer practisch belang werden geacht, is, in verband met het proefpersonen-aanbod, hiervan afgezien en genoeg genomen met de resultaten van enkele proeven, waaruit een algemeene aanwijzing van het beloop der gevoeligheid bleek.

Ad 1. Het aantoonen van het tijdstip, waarop de gevoeligheid

begint, is moeilijk. Men moet immers de gevoeligheid constateeren door het injecteeren van het atopen, waarna al of niet een huidreactie optreedt. De moeilijkheid is nu, dat de gevoeligheid steeds aangetoond kon worden, nadat de reactie op de voorbehandelings-injectie verdwenen was. Het ontstaan van de gevoeligheid valt dus in een periode,

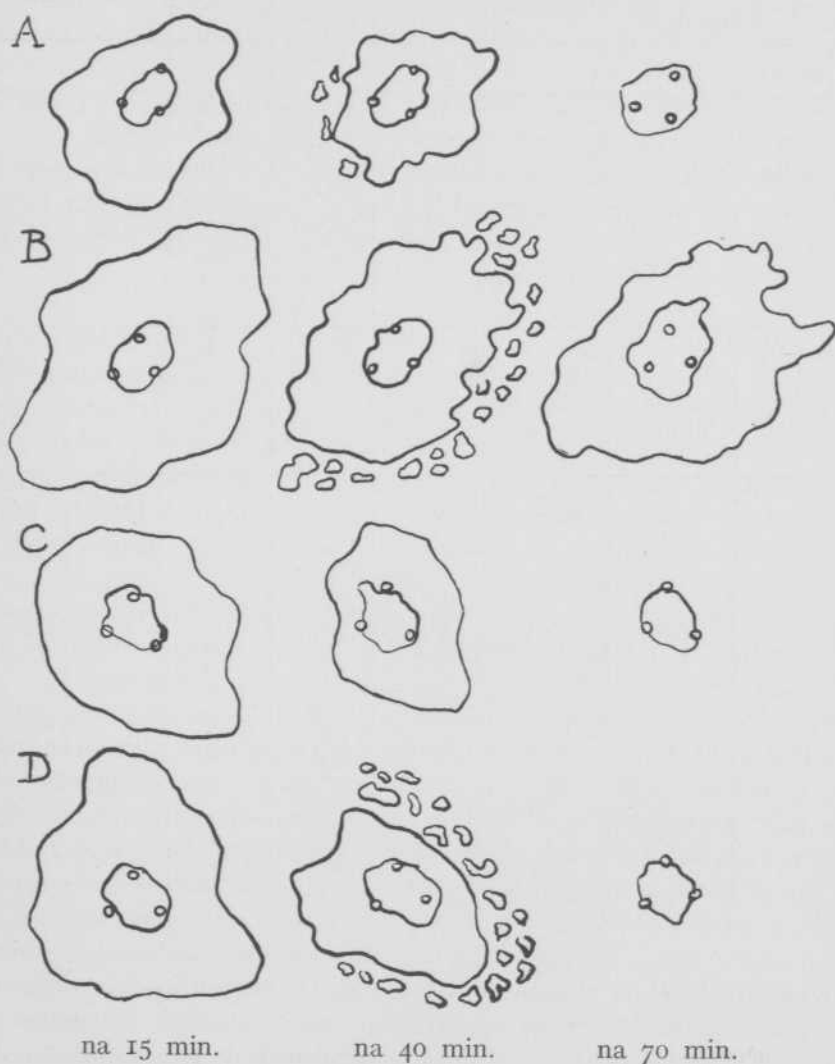


Fig. 2.
Vergrooting $\frac{2}{3} \times$. Verklaring in de text.

TABEL VII,

over de reactiegrootte bij samenvallen en bij omkeeren der volgorde van voorbehandelingsinjectie en reactieve injectie.

1e injectie			0,1 cc. serum	0,02 cc. pollen- extract	geen	geen	geen
2e injectie			0,02 cc. pollen- extract	0,1 cc. serum	0,1 cc. serum + 0,02 cc. pollen- extract	0,1 cc. serum	0,02 cc. pollen- extract
No. Proef	interval tusschen injecties	tijd v. meting na 2e injectie					
116	—	70 min.			2,3/10,7	0,0/1,4	neg.
122	24 uur	60 min.	2,9/11,2	1,4/0,1	2,1/10,3	1,1/8,2	neg.
125	24 uur	60 min.	3,1/10,4	1,3/6,6	1,4/8,4	1,2/6,5	neg.
126	2 × 24 uur	50 min.	5,8/11,3	1,1/4,9	1,8/5,4	0,6/3,5	neg.

waarin de huid ter plaatse reeds eenzelfde beeld geeft als bij de reactie op het atopen. Men moet dus een conclusie trekken uit verschillen in de reacties, die optreden in alleen voorbehandelde plekken enerzijds en plekken, waarin bovendien atopen is geïnjecteerd, anderzijds.

Bij een viertal proefpersonen is nu direct in aansluiting aan de voorbehandelingsinjectie het pollenextract ingespoten en het reactie-

beloop vergeleken met dat in een alleen voorbehandelde plek. De plek met de beide injecties bleek direct groter, doch, daar dit ook het geval was in analoog met contrôleserum behandelde huidplekken, moest dit aan het meerdere trauma geweten worden. Zodoende was feitelijk na ± 40 minuten pas met zekerheid vast te stellen, dat zich een positieve reactie ontwikkelde. Het beloop van de reacties in 4 huidplekken van proef 116 is als voorbeeld afgedrukt in fig. 2. De plekken A, B, C en D waren respectievelijk ingespoten met 0.1 c.M³. hooikoortsserum, 0.1 c.M³. hooikoortsserum + 0.02 c.M³. pollenextract, 0.1 c.M³. contrôleserum en 0.1 c.M³. contrôleserum + 0.02 c.M³. pollenextract.

Na 15 minuten was er een duidelijk verschil tusschen de plekken, die alleen met serum waren geïnjecteerd en die beide injecties gekregen hadden. Na 40 minuten was de roodheid van alle 4 reacties aan het afnemen, terwijl de quaddels tot op dat tijdstip waren toegenomen. Daarna begon echter een zeer duidelijk verschil op te treden, de reactie in de plek B. begon opnieuw groter te worden, terwijl de reacties in de overige plekken snel kleiner werden. Na 70 minuten was de reactie in B. maximaal en in de plekken A, C en D nog slechts een lichte roodheid waarneembaar.

Bij de andere proefpersonen (122, 125 en 126) werden soortgelijke waarnemingen gedaan. De maten van de betreffende reacties zijn met enkele later te bespreken uitkomsten vermeld in de tabel VII.

Waar nu bij het normale beloop, in plekken, welke 24 uur of langer geleden waren voorbehandeld, een reactie zich reeds na ± 5 minuten begint te ontwikkelen, zou men hieruit dus kunnen afleiden, dat een gelijktijdige injectie van atopen en reagins een reactie geeft, doch dat deze pas later optreedt, doordat eerst de gevoeligheid van de huid zich moet vormen. Men kan zich deze vorming voorstellen als een binding van de reagins aan het weefsel. Uit de proeven blijkt dan, dat deze binding, en dus ook het ontstaan der gevoeligheid, tot stand is gekomen na ± 40 minuten.

Ad 2 en 3. Dat de gevoeligheid niet direct, zodra ze aantoonbaar is, haar maximum bereikt, blijkt eveneens uit de gegevens in tabel VII, door vergelijking van de reactiegrootte na injectie van het atopen, in huidplekken, die 24 of 2 $\times$ 24 uur van te voren waren voorbehandeld en in die, waar beide injecties samenvielen (1e en 3e kolom.).

Om het maximum en het einde van de gevoeligheid verder te benaderen, werden bij eenige proefpersonen een reeks reacties verwekt op diverse tijdstippen met extracten van dezelfde sterkte, of wel werden op diverse tijdstippen drempelbepalingen verricht. De verkregen reacties zijn op de gebruikelijke wijze gemeten en in tabel VIII weergegeven.

TABEL VIII,
over het beloop van de gevoeligheid in de voorbehandelde huidplekken.

No. v. d. proef	tijdsduur na de voor- behandeling	grootte der reacties					
		30.000 E	1000 E	100 E	10 E	1 E	0,1 E
116	2 uur				$2,1/10,5$		
	6 uur				$3,4/14,8$		
	24 uur				$2,3/12,9$		
	48 uur				$2,1/11,1$		
	1 maand	neg.	neg.	neg.	neg.		
117	13 uur				$2,3/10,4$		
	36 uur				$1,6/7,9$		
	60 uur				$1,3/6,4$		
	110 uur				$1,4/7,4$		
	17 dagen				$0,9/7,0$		
143	2 × 24 uur					$0,5/7,6$	neg.
	5 × id.					$0,4/6,8$	neg.
	8 × id.					$0,4/6,2$	neg.
	12 × id.				$1,1/7,2$	$0,4/5,9$	neg.
	18 × id.				$0,7/7,0$	neg.	neg.
	24 × id.			$0,9/8,2$	$0,4/5,8$	neg.	
	30 × id.			$0,8/8,0$	$0,2/4,7$	neg.	
144	1 × 24 uur				$1,1/7,9$	$0,6/4,2$	$0,0/1,8$
	3 × id.				$0,7/7,0$	$0,4/3,9$	neg.
	5 × id.				$0,5/7,6$	$0,4/4,1$	neg.
	8 × id.				$0,4/5,9$	$0,2/3,2$	neg.
	12 × id.					$0,3/3,6$	
	18 × id.				$0,3/3,9$	neg.	
	35 × id.				$0,3/3,7$	neg.	
	52 × id.		$0,0/3,4$	neg.	neg.		
190	1 × 24 uur				$0,3/5,7$		
	2 × id.				$0,2/5,6$		
	4 × id.				$0,2/7,6$		
	6 × id.				$0,3/6,9$		
	9 × id.				$0,2/6,0$		
	15 × id.				$0,1/4,1$		
	24 × id.	$0,3/4,3$	neg.	neg.	neg.		

Uit deze resultaten blijkt duidelijk dat de grootste gevoeligheid reeds binnen 24 uur na de voorbehandeling bereikt wordt (zie omlijnde waarden in de tabel). Gezien de uitkomsten van de gevallen 116 en 117 waarschijnlijk zelfs wel na ± 12 uur. Het verdere be-loop geeft in alle proeven eenzelfde beeld n.l. een langzame, later snellere daling. Daarbij blijken enkele schommelingen te bestaan, welke vermoedelijk hun oorzaak vinden in algemeene reactie-factoren (aspecifiek dus) zooals dieetinvoer e.d. De langste waargenomen overgevoeligheid duurde reeds 52 dagen.

E. Omkeeren van de volgorde der injecties.

Aan het nagaan van den invloed van de volgorde der injecties kleven dezelfde bezwaren als aan het uitvoeren van beide injecties op hetzelfde tijdstip. De resultaten zijn bij beide niet zuiver te beoordeelen door de reactie van de huid op de intracutane seruminjectie. In 3 proeven is nu de bovengenoemde invloed nagegaan aan de hand van de grootte der verkregen reacties. De resultaten van deze proef-nemingen blijken, evenals de wijze waarop de proef genomen werd, duidelijk uit de tabel VII. In alle gevallen was de reactie in de plekken, waar de volgorde der injecties was omgedraaid, grooter dan in plekken welke slechts één der injecties kregen. Echter bleek de reactie bij gelijktijdige injectie grooter te zijn, terwijl de allergrootste reacties ontstonden na de normale volgorde der injecties.

Door het gebruikmaken van deze vergelijkings-methode, kon dus nog wel een positieve specifieke reactie aangetoond worden na het omkeeren van de volgorde der injecties. Dit is in strijd met de mededeelingen van JADASSOHN ⁷²⁾ en CLARKE & GALLAGHER ³³⁾, welke reeds in het literatuuroverzicht zijn genoemd. JADASSOHN vond geen reactie als het interval grooter was dan 15 minuten en CLARKE & GALLAGHER zagen zelfs bij een interval van 5 minuten geen reactie. Wel moet toegegeven worden, dat de hier gevonden reactie-verschillen moeilijk beoordeelbaar en zeker niet groot zijn. Toch moet uit deze proeven besloten worden, *dat ook het atopen na intracutane injectie 24 en 2×24 uur aantoonbaar blijft*. Het feit, dat de reacties minimaal zijn, bewijst wel een resorptie of afbraak van het grootste gedeelte ervan. Ook is het niet noodig voor deze kleine reacties een binding aan de weefsels aan te nemen, zoodat de conclusies van bovengenoemde onderzoekers (reagins binden zich aan het weefsel en atopen niet) nog volkomen onderschreven kunnen worden.

F. Sterkte van het serum.

De sterkte of titer van het serum kan zeer verschillend zijn. Reeds

door LEVINE & COCA ⁸⁹⁾ is erop gewezen, dat de titer van het serum in hoofdzaak overeenkomt met de sterkte van de huidreactie bij den lijder.

De titer van een serum — dus het gehalte aan reagins van het serum — is af te leiden uit de gevoeligheid van de passief overgevoelige huidplekken. Waar nu reeds eerder in deze paragraaf is aangetoond, dat de duurzaamheid van de reagins practisch 100% is, is voor het nagaan van deze invloeden op de titer de tijdsfactor van het serum uitgeschakeld. Wel moet voor de onderlinge vergelijking met de periode tusschen voorbehandeling en reactie rekening gehouden worden. Van alle proeven waar deze tijdruimte 2 × 24 uur bedroeg zijn nu de gegevens verwerkt in tabel IX. Hierin is tevens opgenomen de uitkomst van de drempelbepaling bij den lijder, die het serum leverde.

TABEL IX,
over verband tusschen drempelreactie van den lijder en serumtiter.

serum	huid-drempel v. d. lijder	aantal proeven met drem- pelbepa- lingen	aantallen der in de proeven gevonden drempels									
			0,001 E	0,01 E	0,1 E	1 E	10 E	100 E	1000 E	10000 E	30000 E	neg.
D.	0,001 E	12		2	6	3	1					
S.	0,001 E	10			2	6	1	1				
W.	0,01 E	18			7	6	3	2				
K.	0,01 E	67			20	34	10	3				
H.	0,1 E	5					1	2				2
R.P. §	onbekend	2						2				
P.P. §	onbekend	4						2			1	1
E. ⁰	100 E	4							2		1	1
J. ⁰	100 E	4									1	4
v.d.S. ⁰	100 E	5									1	3

§ de hooikoortslidsters R.P. en P.P. hadden minimale lasten. Er werd geen drempel bepaald.

^o de sera E., J. en v.d.S. zijn afkomstig van de 3 personen zonder klinische verschijnselen met pos. huidreacties.

Uit deze tabel blijkt nu wel een vrij duidelijke correlatie te bestaan tusschen sterkte van huidreactie bij den lijder en titer van het serum. Evenals ook LEVINE & COCA vonden, bestond deze correlatie ook bij

personen met positieve huidreacties zonder klinische symptomen. Hoewel het aantal onderzochte sera en het aantal proeven met enkele van deze sera in de hier vermelde proevenreeks te klein is voor definitieve conclusies, geven zij toch zeer zeker een sterke aanwijzing in de richting van de conclusie van LEVINE & COCA. De invloed, die zij zagen van een therapeutische injectiekuur van de lijder zal onder het hoofdje K besproken worden.

G. Refractaire huiden en sera.

Uit de tabel IX blijkt tevens, dat het aantal gevallen, waarin geen reactie kon verkregen worden, gering is en zich beperkt tot de minder werkzame sera. Wanneer de variatie in drempelreactie onder invloed van individuele factoren van den proefpersoon bij deze minder werkzame sera even groot is als in de sera met een hogere titer, is het logisch, dat dit verschijnsel optreedt. Bij de sterkere sera was er niet één passieve overdracht mislukt. Deze bevindingen kloppen niet geheel met de algemeen gecopieerde mededeling van COCA & GROVE ⁴⁰⁾ dat in 11% van de gevallen geen overdracht aangetoond kan worden. Een directe verklaring voor deze verschillende bevindingen is moeilijk te geven omdat COCA & GROVE geen nadere gegevens omtrent den aard der gevoeligheid en de proefpersoon verstrekken. Er blijven zodoende 3 mogelijkheden:

1^e. De hooikoorts-sera gedragen zich anders als de sera van andere overgevoeligheidslijders, met name zijn van de sterkere sera steeds hun reagins aantoonbaar. Deze veronderstelling is reeds gepopperd door MARKIN ⁹⁵⁾.

2^e. De oorzaak ligt bij de proefpersonen. Voor de hier vermelde proeven werden alleen die proefpersonen gebezigd, welke voor zoover was na te gaan aan geen overgevoeligheidsziekte leden. Omtrent deze factor deelen COCA en GROVE niets mee, doch reeds WALZER & MISS BOWMAN ^{167, 168)}, hebben haar als de oorzaak voor de 11% mislukkingen aangewezen.

3^e. COCA & GROVE kunnen ook met veel minder werkzame sera gewerkt hebben.

Welke van deze 3 mogelijkheden als oorzaak voor deze verschillende resultaten moet worden aangenomen is voorshands niet uit te maken.

Vast staat echter het feit, dat bij de hier vermelde ± 200 proeven alleen met de minder werkzame sera de passieve overdracht soms niet gelukte, doch dat ze bij de sterkere sera steeds aantoonbaar was.

H. Reagins in het serum van personen zonder klinische lasten.

Dat personen, zonder een enkel klinisch verschijnsel van hooikoorts, doch met een positieve huidreactie op pollenextract, voorkomen, is reeds besproken in Hoofdstuk II.

Van de 3, overigens normale (d.w.z. zonder andere overgevoelighedsziekten) personen, is nu ook het serum op de aanwezigheid van reagins onderzocht. Uit de proeven bleek, dat bij elk dezer sera de mogelijkheid tot passieve overdracht bestond. Echter was de graad van de gevoeligheid in de behandelde huidplekken gering en hadden deze sera dus ook een lage titer. Dit komt weer volkomen overeen met de huiddrempels bij deze 3 personen welke zeer hoog lagen. Een en ander is reeds vermeld bij de bespreking in de hoofdjjes F en G van deze paragraaf.

I. Invloed van de plaats der reactie.

Zooals reeds eerder is opgemerkt, en ook uit de literatuur bekend is (LARSEN, PADDOCK & ALEXANDER ⁷⁸) en ALEXANDER & MC. CONNEL ³⁾), wordt de grootte van een reactie door de plaats beïnvloedt. Deze waarnemingen worden bevestigd door enkele onderzoekingen in die richting waarvan de resultaten zijn opgenomen in de tabel X. Hierin zijn vermeld de grootten der reacties (roode hof en quaddel) met gelijke prikkeldoses opgewekt in voorbehandelde rug- en arm-plekken. Ook hier bleek steeds de reactie op den rug grooter te zijn.

Dat deze verschillen optreden, laat zich voor de roode hof gemakkelijk indenken, als men nagaat, hoe deze tot stand komt. LEWIS ⁹¹⁾ heeft dit uitvoerig bestudeerd en onlangs heeft STRUIKEN ¹⁴⁴⁾ nog een nieuwe theorie opgebouwd over de vorming van de roode hof. Speciaal door de sprongsgewijze vergrooting van de reactie wordt nu wel algemeen aangenomen, dat de roode hof reflectoir, dus langs de zenuwbaan tot stand komt. Dat de roode hof in verband staat met de innervatie blijkt ook wel uit den vorm, die de reacties op den rug steeds aannemen. Deze heeft n.l. niet een min of meer ronde vorm rondom de plaats waar ze vanuit gaat, maar heeft een langgerekte vorm, welke schuin over den rug verloopt van craniaal-mediaal naar caudaal-lateraal.

Wanneer nu de huidveldjes, waarvan de vaten geïnnerveerd worden door één zenuwvezel op den rug grooter zijn dan op de arm is de quaestie daardoor meteen opgelost.

Dat ook de quaddel op den rug grooter is, zal, gezien de algemeene opvatting, dat deze door een voortschrijdend contact van de actieve stof met de vaatwand tot stand komt, ook verklaard kunnen worden

TABEL X,
over de invloed van de plaats der reactie.

No. Proef	Reactiedosis	Grootte van de reacties	
		Rug	Arm
54	10 E	0,8/7,3	0,3/4,2
65	10 E	0,8/8,1	0,6/7,2
66	10 E	1,2/11,3	0,7/9,5
75	0,1 E 1 E subcutane resorptie 7500 E	0,5/3,1 0,7/7,2 0,0/8,4	0,2/2,6 0,5/6,1 0,0/3,1
197	1 E 10 E 100 E	0,1/2,1 0,7/6,3 1,3/12,2	0,0/1,8 0,3/5,2 0,9/7,6
198	1 E 10 E 100 E	0,2/2,1 0,5/7,6 1,3/11,9	0,1/1,9 0,4/6,4 1,0/10,1

met een eenigszins grovere bouw van die vaatjes op den rug t.o.v. die op den arm.

J. Desensibilisatie door de reactie en summatie van prikkels.

De passieve overgevoeligheid van de voorbehandelde huidplekken gaat geheel of gedeeltelijk verloren nadat een reactie zich erin heeft afgespeeld. Dit feit is uit de literatuur reeds bekend. Het wordt nog

TABEL XI, over desensibilisatie.

No.	Ie reactie		IIe reactie		interval tusschen beide reacties
Proef	prikkel	reactiegrootte	prikkel	reactiegrootte	
50	geen	—	50 E	$1,4/7,6$	24 uur
	50 E	$1,7/11,1$	50 E	$0,4/2,3$	
	30000 E	$2,4/13,3$	30000 E	neg.	
96	10 E	neg.	100 E	$1,1/8,4$	$3\frac{1}{2}$ uur
	100 E	$1,2/7,8$	100 E	$0,3/2,1$	
97	10 E	neg.	100 E	$1,0/7,1$	$3\frac{1}{2}$ uur
	100 E	$1,3/8,2$	100 E	$0,2/2,3$	
100	geen	—	100 E	$1,7/13,2$	20 uur
	0,01 E	neg.	100 E	$1,3/11,4$	
	0,1 E	neg.	100 E	$1,4/10,9$	
	1 E	$0,7/7,8$	100 E	$1,2/8,3$	
	100 E	$1,8/11,2$	100 E	neg.	
101	geen	—	100 E	$2,4/12,1$	20 uur
	1 E	$0,8/6,2$	100 E	$1,4/7,8$	
	100 E	$2,7/12,3$	100 E	neg.	
102	100 E	$1,3/10,1$	100 E	$0,4/4,6$	24 uur
	1000 E	$1,6/12,8$	100 E	neg.	
103	10 E	$1,3/7,6$	100 E	$0,6/6,5$	24 uur
	100 E	$1,7/10,9$	100 E	$0,9/1,9$	
	1000 E	$2,6/14,8$	100 E	neg.	
177	geen	—	10000 E nasaal	$2,1/14,3$	2 uur
	0,1 E	$0,2/3,4$		$1,9/11,1$	
	1 E	$0,7/6,8$		$1,5/9,7$	
	10 E	$1,2/9,7$		$1,3/10,9$	
179	geen	—	10000 E nasaal	$2,0/9,1$	$2\frac{1}{2}$ uur
	10 E	$0,7/5,2$		$1,6/9,0$	
	100 E	$1,8/10,2$		$0,7/6,2$	
180	geen	—	30000 E nasaal	$0,0/7,4$	$1\frac{1}{2}$ uur
	0,1 E	$0,0/0,8$		$0,0/5,1$	
	1 E	$0,6/5,2$		$0,0/3,6$	

TABEL XII,
over de summatie van prikkels.

No.	Ie reactie		IIe reactie		interval tusschen beide reacties.
	prikkel	grootte	prikkel	grootte	
176B	geen 10 E 100 E	— $0,4/5,6$ $1,2/9,3$	30000 E nasaal	$1,4/4,8$ $1,9/6,1$ $3,0/8,9$	40 min.
181	geen 0,1 E 1 E 10 E	— $0,0/1,7$ $0,5/5,6$ $0,9/7,8$	5000 E subcutaan	$0,0/6,8$ $0,3/7,2$ $0,6/9,8$ $0,9/12,4$	40 min.
189	geen 0,1 E 1 E	— $0,1/1,9$ $0,3/4,2$	25000 E nasaal	$0,9/6,4$ $1,1/5,3$ $1,7/9,5$	50 min.

eens extra geïllustreerd door diverse waarnemingen uit de verrichte proefreeksen. In al deze waarnemingen werd in meerdere plekken door een verschillende prikkel een reactie opgewekt en later door eenzelfde prikkel een 2e reactie. Door onderlinge vergelijking van de grootte der 2e reacties wordt dan de invloed van een vroegere prikkel duidelijk. Onder anderen, leenden zich voor deze waarneming zeer goed, de later te vermelden resorptie-proeven. Hierbij werd steeds in een reeks huidplekken de drempelreactie bepaald en daarna langs nasale, enterale of subcutane weg een hoeveelheid atopen in het lichaam gebracht. Van deze 2e toediening mag men dus veronderstellen dat ze als prikkel voor elke plek even sterk is. De uitkomsten van dit onderzoek zijn vermeld in de tabel XI. De resultaten zijn zeer duidelijk. In alle gevallen werd de reactie op de 2e prikkel verschillend, en wel in dien zin, dat plekken waar de eerste reactie groter was (door een grootere prikkel) op de tweede prikkel een kleinere reactie vertoonden.

Echter deed zich bij enkele proeven het omgekeerde voor. Daar werd dus de reactie op de 2e prikkel juist groter in die plekken waar de 1e prikkel en dus ook de 1e reactie het grootste geweest was. Dit

verschijnsel trad nu op bij die proeven, waar de 2^e prikkel reeds gegeven werd op een moment dat de eerste reactie nog niet verdwenen was. Dit is dus een bewijs voor de summatie van de prikkels. Van de 3 proeven, waarbij dit verschijnsel zeer duidelijk optrad, zijn de reactiegrootten vermeld in de tabel XII.

Uit deze waarnemingen volgt dus, dat een voorgaande reactie invloed heeft op een volgende in dezelfde huidplek. Wanneer de eerste reactie nog niet geheel verdwenen is, treedt een summatie van prikkels op en wanneer de eerste reactie afgelopen is, blijkt een geheele of gedeeltelijke desensibilisatie in de huidplek te bestaan. Uit deze proeven blijkt echter niet of deze desensibilisatie zuiver specifiek is, of dat ze zou moeten worden toegeschreven aan een tekort van de aspecifieke tussenstof (H-substantie) zooals STORM VAN LEEUWEN⁸⁰⁾ verondersteld heeft.

K. Het serum, dat verkregen is tijdens het hooikoortsseizoen.

Een ondervinding, welke nog niet in de literatuur beschreven is, werd opgedaan met de sera, die tijdens het hooikoortsseizoen of tijdens een therapeutische injectiekuur werden gewonnen. Met al deze sera ontstond n.l. steeds bij de voorbehandelingsinjectie reeds een intensieve reactie. Het sterkste traden deze reacties op met sera van lijders tijdens een injectiekuur. De roodheid en zwelling hielden vaak wel 2×24 uur, soms nog langer, aan en na het verdwijnen was meestal geen overgevoeligheid aan te toonen. Dit verschijnsel is gedeeltelijk eenvoudig te verklaren. Bij den lijder circuleeren tijdens de injectiekuur behalve reagins ook de actieve elementen uit het pollenextract, al of niet gebonden aan de reagins. In het verkregen serum zit dus een mengsel van atopen en reagins, dat in de huid gebracht, een reactie geeft en tevens een desensibilisatie. Waarom echter deze reactie zoo'n ander beeld geeft, als die, na de gewone injectie van pollenextract of van een in vitro bereid mengsel van atopen en reagins ligt niet zoo voor de hand. Vermoedelijk zal toch wel bij de reactie van reagins en atopen in vivo een toxische stof ontstaan, die deze langdurige roodheid verklaart.

Het practische resultaat van deze bevinding is, dat tijdens de injectiekuur of tijdens het hooikoortsseizoen geen goed bruikbare sera voor de passieve overdracht kunnen verkregen worden.

Dit is nu echter weer in strijd met de mededeeling van LEVINE & COCA⁸⁹⁾. Deze onderzoekers konden n.l. met tijdens een injectiekuur verkregen sera, gelijke en soms sterkere gevoeligheden opwekken dan

met andere sera. Waar echter in de hier vermelde proefreeksen alle sera uit genoemde periode zonder uitzondering dit verschijnsel vertoond hebben, lijkt het toch wel zeer onwaarschijnlijk, dat deze waarneming foutief zou zijn. Misschien vindt het evidente verschil in de waarnemingen zijn oorzaak in het feit dat LEVINE & COCA voor de injectiekuur geen polyvalente extracten gebruikt hebben, waardoor de desensibilisatie maar gedeeltelijk geweest is en de overblijvende reagins hun werking nog konden ontplooiën. Een geheel bevredigende verklaring lijkt dit echter niet.

§ 3. *Overdracht van overgevoeligheid op het neusslijmvlies.*

Waar, bij de in het vorige hoofdstuk vermelde proeven, de verschillen nagegaan zijn tusschen de huid- en de slijmvliesreacties bij hooikoortslidgers, was het ook interessant hetzelfde te doen bij lokaal passief overgevoelige normalen. Bij deze proeven werd getracht het neusslijmvlies, evenals de huid, passief overgevoelig te maken met serum van een hooikoortslidger.

Allereerst moest nagegaan worden of het slijmvlies over het algemeen wel overgevoelig te maken was en hoe dit moest gebeuren.

Er werd begonnen met te pogen deze overdracht tot stand te brengen door een eenvoudig contact van het serum en het slijmvliesoppervlak. Een watje gedrenkt in het werkzame serum werd in den neus gebracht en daar eenigen tijd gelaten. In een der proeven bleef dit watje 16 uur ter plaatse, in de meeste minder, doch minstens 3 uur. Tevens werden met hetzelfde serum op de gebruikelijke wijze eenige huidplekken voorbehandeld. Met deze methode kon in den neus nooit een overgevoeligheid verwekt worden, terwijl in de huid van dezelfde proefpersonen een prompte reactie optrad na toediening van het pollenextract. Deze methode bleek dus ondeugdelijk en werd verlaten.

Daarna werd steeds het serum in het slijmvlies gespoten, soms op het septum, meestal in de concha inferior. *Hiermee kon steeds een overgevoeligheid aangetoond worden.*

De reacties werden eveneens opgewekt door injectie van het pollenextract. Het bleek n.l. dat de watjes-methode, die bij de lidgers over het algemeen gevoeliger was dan de injecties, bij deze passieve overdracht geen reacties vermocht te verwekken.

Aan de aldus verkregen techniek kleven eenige bezwaren. In de eerste plaats is het slijmvlies nogal dun en daardoor is het practisch onuitvoerbaar, om zuiver intramuceuse injecties te geven. Deze moeten dus wel submuceus uitvallen en, waar het submuceuse weefsel

speciaal van de conchae zeer vaatrijk is, bestaat een groote kans, dat vrij veel van de geïnjecteerde massa, het zij doordat het in de veneuse ruimten terecht komt, het zij door de veel grootere resorptiekans, niet ter plaatse blijft en dus ook de reagins geen of onvoldoende kans krijgen zich aan de weefsels te binden.

In de tweede plaats is de observatie in den neus veel moeilijker dan op de huid en zijn ook de reactieverschijnselen minder evident. Feitelijk is bij positieve reacties alleen een niet scherp omschreven zwelling waar te nemen en hiervan kan nog niet eens een maat genomen worden. Van duidelijke hyperaemie of secretie is geen sprake, terwijl ook geen niezen optreedt. De vage subjectieve verschijnselen als jeuk of kriebeling zijn sterk aan individueele schommeling en beoordeeling onderhevig en worden zeker veel minder constant door de normale proefpersoon aangegeven als bij de slijmvliesproeven door de hooikoortslidgers het geval is.

Er zijn nu enkele proeven verricht om te constateeren of een duidelijk verschil tusschen huid en slijmvlies optrad bij de passieve overdracht. Daarbij werd dan zoowel in den neus als in de huid een drempelreactie bepaald, door achtereenvolgens verdunningen van het pollenextract met opklimmende sterkte te injecteren, of wel werd getracht op andere wijze een verschil in gevoeligheid der voorbehandelde plekken te ontdekken. Dit laatste kon b.v., doordat na resorptie van een bepaalde dosis in de circulatie, slechts een van beide voorbehandelde weefsels reageerde. Dit laatste trad inderdaad in enkele gevallen op.

Tenslotte is in enkele proeven nog getracht door nasale toediening van bepaalde doses pollenkorrels een reactie in den neus op te wekken, echter zonder resultaat.

De voornaamste gegevens van deze proeven zijn vermeld in de tabel XIII.

Bij het bestudeeren van de gevonden drempelwaarden valt direct op, dat steeds de neusdrempel hooger was dan die in de huid. De verhouding van beide drempels is niet constant, doch varieert in de meeste gevallen tusschen 10 en 100. Slechts in een geval is de verhouding beduidend hooger. Ook uit de reacties op de subcutane doses van de proeven 57 en 65 blijkt een grootere gevoeligheid van de huidplekken.

Ten opzichte van deze verschillen bestaan nu twee mogelijkheden: of de reeds genoemde bezwaren van technischen aard bij de neusproef zijn de oorzaak, of het neusweefsel is minder gevoelig te maken met eenzelfde hoeveelheid reagins als de huid.

Waar van deze mogelijkheden niet uit te maken is, welke de ware

TABEL XIII,

over vergelijking van de passieve overdracht op de huid
en op het neusslijmvlies.

No. Proef	drempelreacties		Bijzonderheden.
	Huid	Neus	
57			Op 60000 E subcutaan reageert huid +, neus —.
65	10 E	1000 E	op subcutane dosis reageert huid maxi- maal, neus —.
66	10 E	1000 E	
178	1 E		10000 E in pollenkorrels in neus geblazen: huid —, neus —.
179	1 E		5000 E in pollenkorrels in neus geblazen: huid —, neus —.
186	1 E	10 E	na 6 dagen neusdrempel 30000 E.
188	1 E	100 E	
189	0,1 E	1 E	na 25 m.gr. pollen in neus: reactie in huid +; neus +.
190	1 E	30000 E	
195	100 E	1000 E	
196	10 E	100 E	

is, ook niet door een grooter aantal proeven, is verder van deze proevenreeks afgestapt en blijft dus als eenige duidelijke conclusie over, dat het inderdaad mogelijk is de pollenovergevoeligheid ook lokaal in den neus aan te brengen.

Gezien het feit, dat groote doseeringen van pollenkorrels in de neus geblazen en watjes met de sterkste concentraties van het pollenextract, in de voorbehandelde neusplekken geen reacties gaven, als niet ook de huid reageerde door de algemeene resorptie, moet het zeer in twijfel worden getrokken of de verkregen overgevoeligheid in den neus vergeleken mag worden met de echte hooikoorts van den lijder. Veel waarschijnlijker is de veronderstelling, dat de betrokken passieve overdracht plaats had in het submucose weefsel en met het slijmvlies niets heeft uit te staan. Zodoende had deze overdracht net zoo goed in een willekeurig ander weefsel kunnen plaats hebben en hebben deze proeven voor een vergelijking tusschen huid en neusslijmvlies geen waarde.

§ 4. *Invloed van NaCl in het dieet op de huidreactie.*

Zooals reeds in § 5 van Hoofdstuk II werd uiteengezet, leek het interessant, de invloed van bepaalde veranderingen in het dieet op de huidreacties na te gaan. Behalve de enkele onderzoeken bij hooikoortslijders, welke daar reeds vermeld zijn, werd ook een serie onderzoeken gedaan bij normale personen met een, door middel van de methode van PRAUSNITZ en KÜSTNER opgewekte, locale passieve overgevoeligheid. De bedoeling was dus speciaal de invloed van NaCl in het dieet na te gaan. Waar de gevoeligheid van diverse personen nogal uiteenloopt, werden dus telkens 2 bepalingen bij eenzelfde proefpersoon gedaan, en wel, aan het eind van elk van de twee perioden, waarin deze persoon één der te vergelijken dieeten gebruikte. De bepaling van de gevoeligheid geschiedde, evenals in de eerder vermelde proeven, in de vorm van een drempelbepaling. Er werden dus een serie huidplekken voorbehandeld met serum van een hooikoortslijder. Deze werden gemerkt met zilvernitraat. Na een vasten tijd, meestal 2×24 uur, werd in elk dezer plekken respectievelijk 0.02 c.M^2 . van de versch bereide opvolgende verdunningen van het pollenextract geïnjecteerd en na 15 minuten de drempel afgelezen. De te onderzoeken dieetverandering werd gebruikt tot het tijdstip der reactieve injectie. Waar nu bewezen is, dat versche verdunningen van zelfde extracten van diversen datum een gelijke sterkte bezitten (Hoofdstuk II, § 4) en alle overige factoren, behalve het dieet, gelijk waren, mocht dus, een eventueel optredend verschil in de 2 drempelwaarden, opgevat worden als een gevolg van de dieetverandering. Om deze verschillen extra te kunnen illustreeren werden bovendien de diverse reacties gemeten. Hiertoe werden de reacties na 15 minuten, op hun hoogtepunt, geteekend op een celluloidfilm en de verkregen figuren gemeten met behulp van een planimeter. Zodoende werden van elke positieve reactie 2 waarden verkregen, n.l. de oppervlakte van de quaddel en die van de roode hof. Vooral voor een vergelijking van reacties van diverse tijdstippen, is deze methode nauwkeuriger, dan een beoordeeling van de reacties met één of meer +teekens en heeft dus ook meer waarde. In de bijgevoegde tabel zijn deze waarden voor elke reactie opgegeven als een breuk, in de teller de oppervlakte van de quaddel in c.M^2 . en in de noemer de oppervlakte van de roode hof in c.M^2 .

Het onderzoek naar den invloed van NaCl in het dieet werd gedaan bij 10 personen. 6 hiervan kregen voor de eerste bepaling een NaCl-vrij dieet, zooals het gebruikelijk is bij de behandeling van sommige nier-

lijders, en voor de tweede bepaling een gewone voeding met extra NaCl. Eén proefpersoon gebruikte eerst gewone voeding en voor de tweede bepaling gewone voeding met extra NaCl en 3 proefpersonen namen de dieeten in de omgekeerde volgorde, n.l. voor de eerste bepaling gewone voeding met extra NaCl en voor de tweede een NaCl-vrij dieet. De extra toevoeging van NaCl bedroeg 3—4 Gram per dag, werd vanwege de smaak in ouwels ingenomen en veroorzaakte geen onaangename verschijnselen.

Uitgaande van de redeneering, dat een verandering in de gevoeligheid van de huid zou veroorzaakt worden door een toename van Na en Cl en een uitdrijven van Ca uit de huid, werd in één geval (119) een vergelijking getroffen, tusschen een NaCl-rijk dieet enerzijds en een NaCl-vrij dieet met toevoeging van Ca anderzijds. De Ca werd gegeven in den vorm van Ca-lactaat in een drankje, een min of meer willekeurige keuze van een Calcium-zout. Toen het bereikte resultaat in deze proef juist omgekeerd uitviel als verwacht werd, werden nog een vijftal onderzoeken gedaan over den invloed van een toevoeging van Ca-lactaat aan het dieet.

De uitkomsten van al de genoemde onderzoeken zijn verwerkt in de bijgevoegde tabel XIV.

Bij het vergelijken der diverse uitkomsten moet rekening gehouden worden met de door Mc CONNEL ⁹⁶⁾ aangetoonde variatie-mogelijkheden van reactiegrootte bij eenzelfde persoon op diverse tijdstippen en met de door Mc CONNEL & ALEXANDER ⁹⁷⁾ aangetoonde verschillen voor diverse huidgedeelten. Het laatste bezwaar werd in de proeven ondervangen, door de reacties op symmetrische huidgedeelten uit te voeren. Wat betreft de variatie op diverse tijdstippen, deze werd door Mc CONNEL gemeten naar de roode hof en maximaal bevonden bij een verhouding van 1.2 : 1.7.

Gaan we nu de diverse uitkomsten in de tabel na, dan blijkt, dat over de geheele linie een lagere drempelwaarde, of een grotere reactie bij dezelfde drempelsterkte, gevonden is na een extra NaCl toevoeging aan het dieet. Hierop is onder de 10 gevallen slechts één kleine uitzondering in geval 82. De duidelijkste verschillen traden aan den dag in de proeven, waar het tweede dieet zoutrijk was. De verklaring van dit laatste feit zal vermoedelijk gezocht moeten worden in een langzame uitscheiding van het NaCl, wanneer het in het eerste dieet extra toegevoegd is, zoodat de verschillen in de concentraties van het NaCl minder werden, dan bij de omgekeerde volgorde.

De waarneming, dat NaCl de huid gevoeliger maakt, stemt overeen

TABEL
over den invloed van dieeten

No.	Serum	DIEET I	GROOTTE DER REACTIES				
			0,001E	0,01E	0,1E	1E	10E
81	D ₂	zoutloos ged. 7 dagen	neg.	neg.	neg.	0,5/11,4	
105	K ₅	" " 5 "	neg.	neg.	neg.	0,3/5,2	0,6/15,6
79	D ₃	" " 4 "	neg.	0,7/6,1	0,9/8,9	1,0/10,2	
98	K ₅	" " 6 "	neg.	neg.	0,3/6,8		
114	W ₁	" " 8 "	neg.	neg.	0,5/9,9	0,8/12,7	1,2/18,2
115	W ₁	" " 8 "	neg.	neg.	0,2/3,0	0,5/7,1	
167	K ₇	gewoon	neg.	neg.	neg.	neg.	0,2/6,2
80	D ₃	4 dagen 3 Gr. NaCl extra	0,0/1,9	0,2/1,7	0,5/3,6		
82	D ₃	7 " " " "	neg.	neg.	0,3/3,9		
104	K ₅	5 " " " "	neg.	neg.	neg.	0,4/12,5	
119	W ₁	5 " " " "	neg.	neg.	neg.	0,4/4,9	0,6/6,9
133	K ₇	gewoon	neg.	neg.	neg.	0,5/6,1	0,9/15,7
134	K ₇	"	neg.	neg.	neg.	neg.	0,3/5,0
139	K ₇	"	neg.	neg.	0,0/1,3	0,3/4,4	0,8/7,5
176	W ₂	"	neg.	neg.	neg.	0,2/4,5	0,4/14,1
177	K ₇	2½ Gr. Ca-lactaat ged. 7 dagen	neg.	neg.	0,1/4,2	0,4/7,1	0,9/11,8

invloed van NaCl.

invloed van Calcium

XIV,
op de grootte van de huidreacties.

DIEET II.	GROOTTE DER REACTIES.					RESULTAAT.
	0,001E	0,01E	0,1E	1E	10E	
7 dagen 3 Gr. NaCl extra	neg.	neg.	0,6/4,5	1,0/12,5		NaCl dieet drempel lager
5 " " " "	neg.	neg.	neg.	0,5/10,3	1,1/19,4	" " " "
4 " " " "	0,6/13,1	1,1/16,1				" " " "
7 " " " "	neg.	0,4/7,4	0,7/13,0			" " " "
4 " 4 Gr. " "	neg.	0,3/9,7	0,7/10,1	0,9/15,7	1,5/22,5	" " " "
8 " 3 Gr. " "	neg.	0,2/3,1	0,4/7,2			" " " "
5 " 1½ Gr. " "	neg.	neg.	neg.	0,1/5,6	0,3/7,6	" " " "
zoutloos ged. 4 dagen	neg.	neg.	0,2/3,3			" " " "
" " 8 "	neg.	neg.	0,4/5,4	0,7/16,4		" " " niet "
" " 5 "	neg.	neg.	neg.	0,2/2,2	0,3/23,6	" " " "
" " 5 " + 2½ Gr. Ca-lactaat.	neg.	neg.	0,3/4,7	0,5/7,4		zoutloos + Ca " "
2½ Gr. Ca-lactaat ged. 8 dag.	neg.	neg.	0,5/5,7	0,8/12,7	1,7/17,8	Ca toevoeging " "
" " " " 30 "	neg.	neg.	neg.	0,3/6,1	0,5/15,7	" " " "
" " " " 8 "	neg.	neg.	0,2/4,6	0,3/4,8		" " " "
" " " " 7 "	neg.	neg.	neg.	neg.	0,3/5,9	" " " " hooger
gewoon ged. 14 "	neg.	neg.	neg.	0,3/6,8		" " " " lager

met de bevindingen bij de hooikoortslidder, welke genoemd zijn op pag. 43. Er bestaat echter een gradueel verschil van deze invloed en wel was het bij de hooikoortslidder veel duidelijker uitgesproken. Waar bij de normalen met passief overgevoelige huidplekken, de verhouding van de drempelsterkten meestal niet meer dan het 10- of 100-voud bedroeg, zelfs vrij vaak alleen het verschil in grootte der reacties besliste, zijn die bij de lidder veel grooter. Hoewel het materiaal voor het trekken van definitieve conclusies wel klein is, zou dit toch een aanwijzing kunnen zijn, voor de grootere labiliteit in het evenwicht der diverse zouten in de huid of in de geheele constitutie van het overgevoelige individu.

Naast dit gradueele verschil, is de positieve invloed van het NaCl in de voeding op de huidreactie zoo constant voor den dag gekomen, dat deze wel als een vaststaand feit mag worden aangenomen.

Wat betreft de uitkomsten van de onderzoeken naar de invloed van Ca in de voeding, deze vielen anders uit, dan verwacht werd. Wanneer het juist is, om aan te nemen — zooals in § 5 van het vorige Hoofdstuk betoogd is — dat de extra NaCl-toevoer zijn invloed uitoefent via het uitdrijven van Ca uit de huid, dan zou omgekeerd een dieet, dat de Ca in de huid doet toenemen, een omgekeerde invloed moeten hebben. Het is echter geenszins bewezen, dat de gebezigde toediening van Ca-lactaat per os werkelijk deze vermeerderde concentratie geeft. De resorptie van het Ca en de geheele Ca-stofwisseling (zie TRUMPER & CANTAROW ¹⁵³) zijn te zeer ingewikkelde processen om zonder contrôle deze bewering te mogen doen. Waar dergelijke bepalingen van het vrijwillige proefpersonenmateriaal meestal niet gevegd konden worden, moest dus van diepgaande physiologisch-chemische verklaringen afgezien worden en werd zooals ook reeds in Hfdst. II § 5 gezegd is, bij deze proeven slechts gestreefd naar het constateeren van de eenvoudige feiten.

Waar nu in nagenoeg alle proeven de extra-toediening een grootere gevoeligheid veroorzaakte, lijkt het waarschijnlijk, dat hiermee ook het omgekeerde bewerkt is en juist de Ca uit de huid verdreven is. Dit is ook best mogelijk, gezien de min of meer willekeurige keuze van het Ca-zout. Het Ca-lactaat geeft weliswaar door zijn zure omgeving een betere kans op resorptie vanuit de darm, doch tevens zal het melkzuur een acidotische werking hebben op het geheele organisme. Deze acidose zal, zooals bekend uit de onderzoeken van o.a. PADTBERG¹⁰⁷) en KISHI ⁷⁵), juist de Ca uitdrijven. Zoodoende zouden dan, met de toediening van Ca-lactaat, 2 antagonistische invloeden uitgeoefend worden op de Ca in de huid. Gezien de uitkomsten van deze onder-

zoekingen lijkt het niet onmogelijk, dat dan de invloed van het melkzuur overweegt.

Tenslotte kunnen we dus uit de vermelde onderzoekingen het feit concluderen, dat inderdaad veranderingen in het dieet ook veranderingen in de gevoeligheid van de huid doen optreden. Speciaal de toevoer van extra NaCl geeft lagere drempelreacties. Deze invloed blijkt bij hooikoortslidder duidelijker uitgesproken dan bij normale personen met passief-overgevoelige huidplekken.

§ 5. *Is er eosinophilie in de passief overgevoelige huidplekken voor of na het uitvoeren der huidreactie?*

De eosinophilie is één van de verschijnselen, die bij overgevoelighedsziekten optreden, waaraan als symptoom wel een zekere klinische waarde moet worden toegekend, zonder dat ooit een afdoende verklaring voor haar ontstaan of wezen kon worden gegeven.

Zoo komen STORM VAN LEEUWEN & VAN NIEKERK ⁸²⁾, in een publicatie van een onderzoek naar het optreden van eosinophilie in het bloed van overgevoeligheidslijders, weliswaar tot de conclusie, dat de eosinophilie een begeleidend verschijnsel is van de „allergie“, zonder dat er een vaste relatie bestaat tusschen de graad van eosinophilie en het klinische beeld van den patiënt, doch een inzicht in de rol, die deze cellen spelen, kregen zij niet.

RACKEMANN ¹²⁰⁾ beschouwt de eosinophilie in het bloed als een bruikbare gids bij het opsporen van overgevoelighedsziekten, ofschoon hij toegeeft, en met vele voorbeelden uit de door hem aangehaalde literatuur aantoon, dat ze slechts mag opgevat worden als een bijkomstig symptoom en niet als fundamenteele factor.

Overall — hier zijn slechts enkelen aangehaald — is men het er wel over eens, dat een samenhang tusschen de eosinophilie en de overgevoelighedsverschijnselen bestaat. Dat een nadere verklaring voor haar optreden nog door niemand gegeven kon worden, behoeft geen verwondering te wekken, gezien de min of meer hypothetische grondslag waarop de indeeling der bloedcellen in het algemeen nog berust.

NAEGELI ¹⁰²⁾ bespreekt in zijn handboek de eosinophilie en noemt onder de ziekten waarbij ze kan optreden ook de overgevoelighedsziekten. Hij is van meening dat de locale eosinophilie die o.a. bij *asthma bronchiale* in shocktoestanden heele wallen om de bronchien kan vormen, en optreedt bij het phaenomeen van ARTHUS, berust op een chemotactische werking, doch voelt ook de weinig

bekende physiologie en pathologie van de eosinophile cel als een bezwaar voor nadere verklaringen.

Mededeelingen, omtrent onderzoekingen van het optreden van eosinophilie in weefsels, welke overgevoelighedsreacties vertoonen of met overgevoelighedsziekten in verband staan, komen in de literatuur voor.

FINCK ⁵⁶⁾ vindt in het neusslijmvlies, speciaal bij patiënten met vasomotore en anaphylactische verschijnselen van dit orgaan, een duidelijke vermeerdering van eosinophilen.

COATES & ERSNER ³⁵⁾ vinden een overheerschen van eosinophile cellen in het slijmvlies van de sinus maxillaris van door hen radicaal geopereerde gevallen bij 9 asthmapatiënten met rhinologische afwijkingen (neuspoliepen uitgroeïend uit een zieke kaakholt), terwijl bij 41 andere patiënten met dezelfde rhinologische verschijnselen, doch zonder asthma, deze eosinophilie niet in het slijmvlies was te constateeren.

Het optreden van eosinophilen in den bronchiaalwand wordt o.a. genoemd door NAEGELI ¹⁰²⁾ en is, in alle door FISHER & BACK ⁵⁹⁾ aangehaalde publicaties van letaal verlopen asthmagevallen, microscopisch vastgesteld.

Ook in de secreta van de slijmvliesen bij hooikoorts (EYERMANN ⁵⁵⁾), asthma bronchiale en colica mucosa (MORAWITZ ¹⁰¹⁾) komt de eosinophile cel veelvuldig voor.

In de op atopen reageerende huid van overgevoelighedslijders kon steeds een infiltraat geconstateerd worden, dat een hoog percentage eosinophile cellen bevatte. HANSEL ⁶⁷⁾ en ALEXANDER & Mc CONNEL ³⁾ berichten hierover. In de zeer recente publicatie van KLINE, COHEN & RUDOLPH ⁷⁶⁾ wordt het beloop van de huidreactie histopathologisch na gegaan. Zij zagen een toename van het aantal eosinophilen ontstaan na 15 minuten, welke na 30 minuten zijn maximum bereikte en na 3 uur weer terug was gegaan.

Het staat dus wel vast, dat ook in de locale reacties van overgevoelighedslijders de eosinophile cel een rol speelt, zij het dan ook dat deze, evenals de eosinophilie in het bloedbeeld, nog slechts als symptoom te duiden is.

Waar nog geen onderzoekingen in de literatuur vermeld werden naar een eventueel optredende eosinophilie in de passief overgevoelige weefsels, was het belangrijk deze eens na te gaan in de huidplekken zooals ze met de methode van PRAUSNITZ & KÜSTNER worden verkregen *). Bovendien was het van belang, eens te bepalen in hoe-

*) Zie naschrift van deze § op pag. 87.

verre dit al of niet optreden wordt beïnvloed door een specifieke reactie in deze huidplekken.

Teneinde deze onderzoeken te verrichten werden 2 verschillende methoden gevolgd, en wel, één met uitstrijkpraeparaten en één met proefexcisies. De laatste methode, die ook werd toegepast door de bovengenoemde onderzoekers van de huidreacties bij overgevoelighedslijders, is ongetwijfeld te prefereeren, doch werd slechts in een enkel geval uitgevoerd, om de weliswaar lichte verminking die de proefpersoon daarbij moest oploopen. De eerste methode heeft als groot bezwaar de verkleining van de eventuele afwijking. Zij bestond uit het aanprikken van de te onderzoeken huidgedeelten en het op de gebruikelijke wijze maken van een uitstrijkpraeparaat uit de tevoorschijnkomende bloeddruppel. Hierbij werd van de veronderstelling uitgegaan, dat met het bloed van de aangeprikte capillairen, ook de cellen uit de weefselspleten naar de oppervlakte gevoerd worden. Deze meegevoerde cellen zouden dan al of niet veranderingen in de bloedbeelden uit deze uitstrijkpraeparaten teweeg brengen, waaruit de conclusies getrokken moesten worden.

A. De onderzoeken met de uitstrijkmethode.

Dit onderzoek werd verricht in 15 gevallen. Uitstrijkpraeparaten werden gemaakt uit de passief overgevoelige huidplek voor de reactie en tijdens haar maximum, uit de contrôlehuidplek, voorbehandeld met normaalserum, en uit de vinger. De uitkomsten zijn weergegeven in tabel XV.

Bij vergelijking der gevonden getallen valt, betreffende de eosinophilie, het volgende te constateeren:

vergelijking % in vinger en contrôlehuidplek in 7 gevallen: 4 × gelijk, 2 × afname, 1 × toename, gemiddelde gelijk gebleven;

vergelijking % in vinger en passief overgevoelige huidplek voor de reactie in 14 gevallen: 2 × gelijk, 6 × toename, 6 × afname, gemiddelde gelijk gebleven;

vergelijking passief overgevoelige huidplek voor en tijdens reactie in 12 gevallen: 1 × gelijk, 2 × afname, 9 × toename, gemiddelde gestegen met 1.7%.

De veranderingen in het percentage der segmentkernigen en lymphocyten blijven beneden de 2%, behalve bij het vergelijken van de waarden van de overgevoelige huidplekken voor en tijdens de reactie, waar een gemiddelde toename van de segmentkernigen met ruim 4% en een afname van de lymphocyten met bijna 5% opvalt.

TABEL
over de eosinophilie in

Nummer v. d. proef	Specifiek serum	Pollen extract	Drempelwaarde	Sterkte extract	Tijdsverloop tusschen voorbehandeling en reactie in etmalen	BLOED-					
						Vinger					
						basophilen	eosinophilen	jeugdv. en staafk. segmentk.	lymphocyten	groote monocyten	
79A	D ₃						3				
79B	D ₃	dactylis	0,001 E	1 E	1	0	3	4	57	32	4
80A	D ₃					0	2	5	62	25	6
80B	D ₃					0	3	5	52	35	5
81A	D ₃	dactylis	1 E	1 E	2						
81B	D ₃	dactylis	0,1 E	1 E	1	1	3	7	56	25	8
82A	D ₃	dactylis	0,1 E	0,1 E	1	0	2	4	58	31	5
82B	D ₃	dactylis	0,1 E	1 E	2	1	4	4	60	29	7
98A	K ₅	alop.	0,1 E	1 E	2	0	3	4	55	32	6
98B	K ₅	alop.	0,01 E	0,1 E	2	1	4	8	47	37	3
104A	K ₅	alop.	1 E	1000 E	2	1	1	2	68	23	5
104B	K ₅	alop.	1 E	10 E	2	0	2	6	66	22	4
105A	K ₅	alop.	1 E	10 E	2	1	3	2	51	39	4
105B	K ₅	alop.	1 E	10 E	2	0	3	3	52	37	5
114	W ₁	holcus	0,01 E	10 E	2	0	2	4	60	27	7
gemiddelde eosinophilie						2,71					

XV,
de uitstrijkpraeparaten.

BEELDEN											
Controle-huidplek						Passief overgevoelige huidplek					
						voor Reactie			tijdens Reactie		
basophilen	eosinophilen	jeugdv. en staafk. segmentk.	lymphocyten	groote monocyten		basophilen	eosinophilen	jeugdv. en staafk. segmentk.	lymphocyten	groote monocyten	
	3					4					
					0	4	5	54	32	5	0
0	1	6	61	28	4	0	2	6	61	27	4
0	3	4	54	34	5	0	4	2	59	31	4
2	2	6	51	33	6	0	2	4	53	37	4
0	3	6	63	22	6	0	4	8	62	21	5
0	4	2	61	26	6	0	1	4	64	24	7
0	4	5	57	30	4	0	3	1	55	36	5
0	2	7	49	37	5	1	2	9	46	34	8
					0	2	12	43	35	6	0
					0	3	5	54	33	5	2
					0	1	3	55	36	5	0
					2	2	3	49	39	5	0
					0	5	3	52	34	6	0
					0	2	2	68	25	3	1
2,75						2,73			4,25		

Geen invloed kon geconstateerd worden uit de termijn tusschen de voorbehandelende injectie en de reactie.

Evenmin vallen belangrijke verschillen te constateeren tusschen reacties met de drempeldosis en andere, met $10 \times$ en $1000 \times$ deze sterkte, verwekt.

B. Onderzoek door proefexcisie.

Zooals boven reeds opgemerkt, werd deze methode — hoewel te prefereren — slechts in een paar gevallen toegepast.

In het eerste geval werd een stuk huid geëxcideerd, dat 2×24 uur tevoren was ingespoten met serum W_1 , een sterk werkzaam serum, dat, in andere huidplekken van dezelfde proefpersoon nog een overgevoeligheid teweegbracht, die reageerde op injectie van 0.02 c.M^3 van een extract van *Holcus Molle* van 0.01 E .

In de coupes van deze excisie werd een perivasculaire infiltraat gevonden, dat hoofdzakelijk bestond uit mononucleaire cellen. Geen andere afwijkingen werden geconstateerd, met name werden geen eosinophile cellen gezien.

In het tweede geval werd, in navolging van de proeven van KLINE c.s. ^{1.c.}), een reeks van 6 excisies gedaan uit 6 huidplekken, welke voorbehandeld waren met het eveneens sterk werkzame serum W_2 , respectievelijk voor en op diverse tijdstippen na de reactieve injectie (n.l. 10, 20, 30, 40 en 60 minuten nadien).

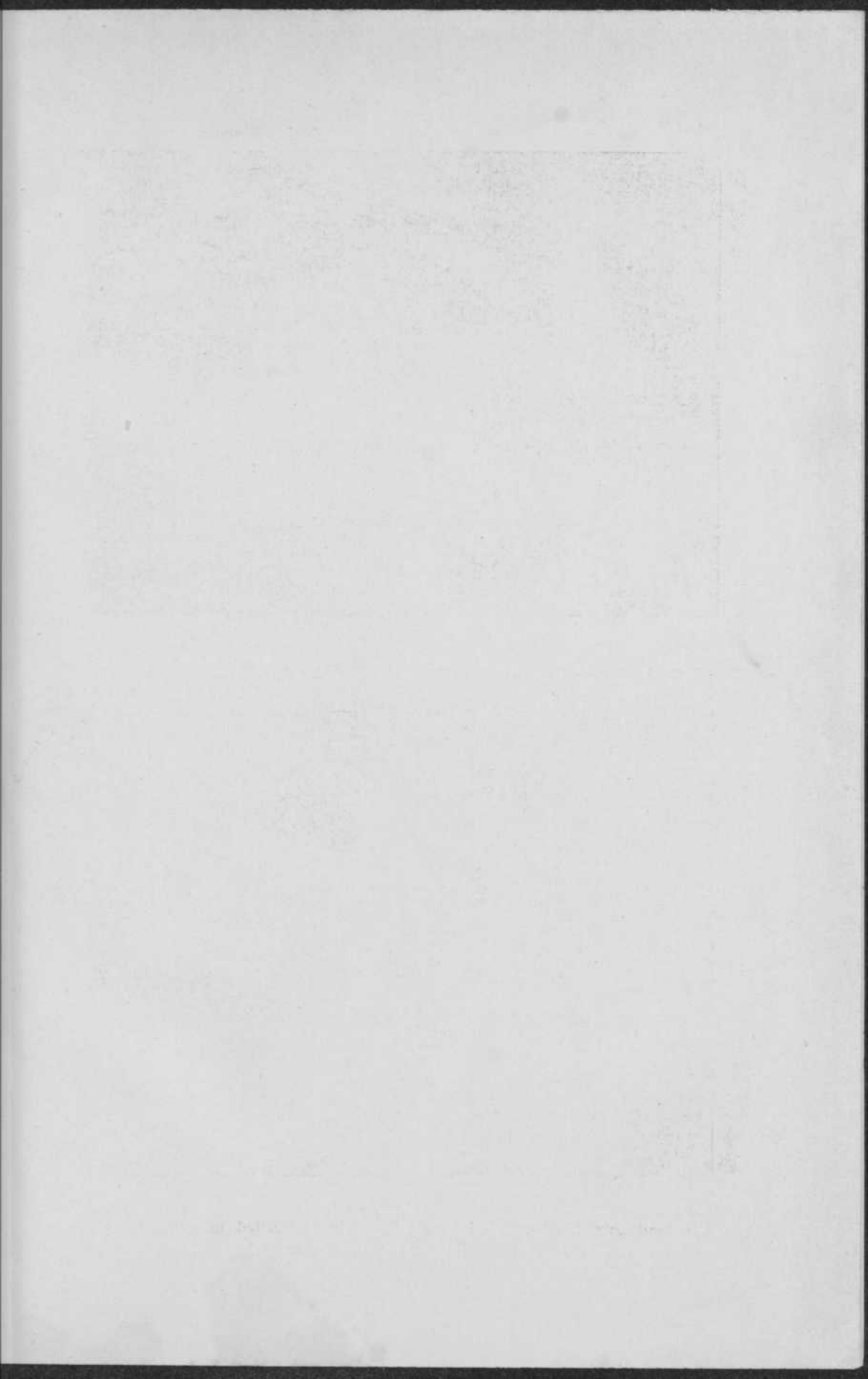
De reacties werden opgewekt met de duizendvoudige drempeldosis en waren sterk uitgesproken.

Kort voor elke excisie werd een geleidingsanaesthesie aangebracht, welke geen merkbare invloed op de vorming van de reacties had. Met het oog op deze anaesthesie waren de huidplekken gekozen op de voorzijde van het bovenbeen.

De huidstukjes werden gefixeerd in een 5% formaline-oplossing, met behulp van de celloidine-techniek gesneden en met haematoxyline-eosine gekleurd.

In de aldus verkregen praeparaten kon het beloop der reactie goed worden nagegaan. In alle coupes werd als hoofdverschijnsel een perivasculaire infiltraat gevonden in de diepere lagen van het corium en gedeeltelijk ook in de subcutis. Daarnaast bestond in de coupes van na 20 minuten en later een endovasculaire infiltratie. Afwijkingen in de weefselstructuur waren niet aanwezig.

Het perivasculaire infiltraat vertoonde in het beloop van de serie karakteristieke veranderingen. Waar vóór de reactie een zeer sterke overheersching van de mononucleaire elementen bestond, kwam daar-



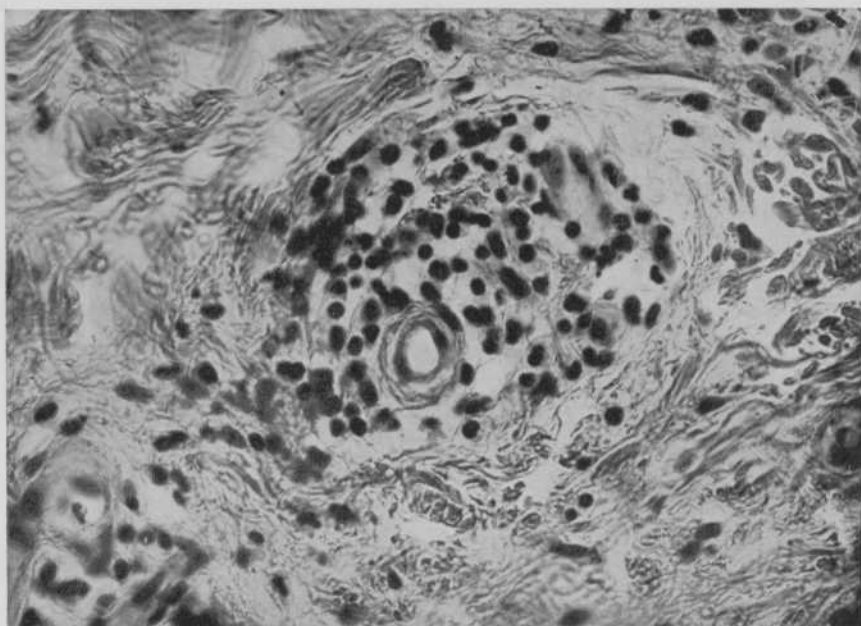


Fig. 3.
Zuiver mononucleair infiltraat in de huid voor de reactie. 470 $\times$ vergroot.

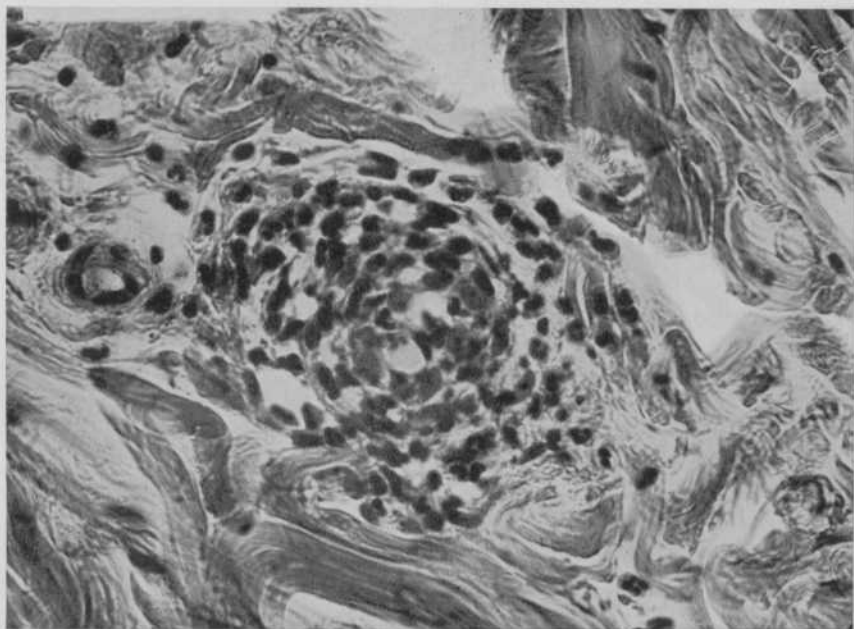


Fig. 4.
Grootendeels polynucleair infiltraat in de huid tijdens het maximum van de reactie. 470 $\times$ vergroot.

na een snelle toename van de polynucleaire cellen, welke in de coupe uit de excisie van 20 minuten na de injectie z'n maximum bereikte, om daarna een langzame teruggang van het aantal polynucleairen, gepaard met toename van de mononucleairen te vertoonen.

De groote verandering in dit aspect van de perivasculaire infiltratie wordt duidelijk geïllustreerd in de beide microfoto's fig. 3 en 4. Figuur 3 is het beeld van een coupe uit de proefexcisie van de alleen voorbehandelde plek, hierin overwegen de monocytën in het infiltraat. Figuur 4 is een soortgelijk beeld uit de proefexcisie 20 minuten na de reactie, in het infiltraat overwegen de polynucleairen.

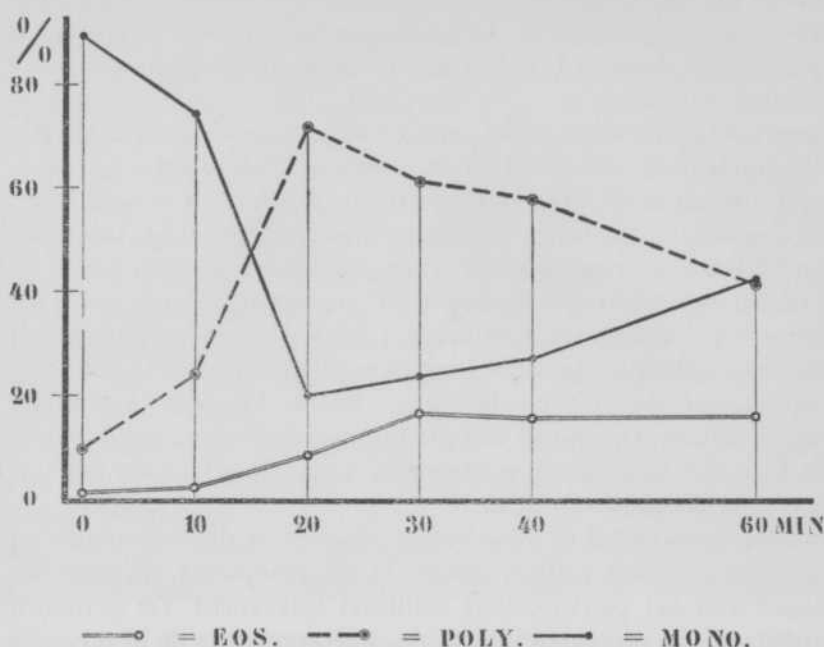
Van de polynucleairen bestond een relatief groot percentage uit eosinophile cellen. De toename hiervan is nog te zien tot in het praeparaat van 30 minuten na de injectie en bleef daarna in absolute waarde constant. Opvallend was hierbij nog het groote aantal eosinophile korrels in de laatste 3 praeparaten, kennelijk afkomstig van uiteengevallen eosinophile cellen.

Om een overzichtelijke vergelijking tusschen de diverse stadia van de reactie te kunnen treffen, werden in elk praeparaat differentieele tellingen van het perivasculaire infiltraat uitgevoerd. De gevonden waarden zijn, in procenten uitgedrukt, weergegeven in de bijgevoegde tabel XVI en het beloop grafisch voorgesteld in fig. 5.

TABEL XVI,
over de differentieele telling in de praeparaten.

Aantal minuten na de reactieve injectie	0	10	20	30	40	60
% eosinophilen	1	2	8,5	16,5	15,5	16
% polynucleairen	9,5	24	71,5	61	57,5	41,5
% mononucleairen	89,5	74	20	22,5	27	42,5

Fig. 5.



Wanneer we nu de uitkomsten van de beide methoden van onderzoek gaan vergelijken, schijnen deze op het eerste gezicht nogal overeen te stemmen. In beide gevallen geen eosinophilie vóór de reactie en een toename dezer cellen tijdens de reactie. Hieruit zou afgeleid kunnen worden, dat inderdaad de veronderstelling juist geweest is, dat infiltraatcellen, bij aanprikken van de huid, met het bloed naar buiten komen. Bij nadere beschouwing der gevonden cijfers, blijkt echter deze zaak niet zoo eenvoudig te zijn.

Gezien de bevindingen in de coupes van de proefexcisies, treden zeer sterke veranderingen op in het beeld van het perivasculaire infiltraat. Vóór de reactie een overwegend mononucleair beeld (89.5%), op het hoogtepunt der reactie een overwegend polynucleair beeld (71.5%) en nadien een langzame teruggang in de richting van den oorspronkelijken toestand. Deze enorme verschuiving in het celbeeld blijkt in de uitstrijkpraeparaten, uit een toe-, resp. afname van 4 en 5%, in de praeparaten, die op het hoogtepunt der reactie vervaardigd zijn. De relatief veel kleinere toename van de eosinophilen in de coupes (1 tot 16.5%), heeft echter een relatief grooteren invloed op de

uitstrijkpraeparaten (1.7%). Er zou dus een wanverhouding bestaan, tusschen den invloed van diverse cellen uit het infiltraat op de veranderingen in het uitstrijkpraeparaat. Hiervoor is het dan noodig, naast het reeds genoemde, te veronderstellen, dat de diverse cellen in het infiltraat een verschillende bewegingsvrijheid hebben, met name dat de eosinophile cellen losser in het weefsel liggen dan de andere en daardoor een relatief grootere stijging in hun percentage in de uitstrijkpraeparaten veroorzaken. Er is echter een meer aannemelijke verklaring voor de schijnbare tegenspraak der 2 onderzoekingsmethoden, n.l. het aannemen van een gewijzigde locale intravasculaire bloedsamenstelling ten opzichte van het overige deel der circulatie. Dit laatste is feitelijk reeds bewezen, doordat ook intravasculair in de coupes opeenhoopingen van eosinophilen zijn waargenomen. Helaas waren de verkregen coupes te dik, om ook in de intravasculaire opeenhooping van cellen een differentieel telling uit te voeren. Hierdoor is het in de gegeven omstandigheden onmogelijk, om na te gaan of de vooropgezette veronderstelling, dat bij het maken van uitstrijkpraeparaten de cellen van het perivasculaire infiltraat met het bloed meestroomen naar de oppervlakte en het bloedbeeld beïnvloeden, juist is geweest. Wel is zeker, dat een verschil tusschen de bloeduitstrijkjes voor en tijdens de reactie, niet alleen door deze cellen uit het infiltraat veroorzaakt wordt.

Afgezien van deze geheel of gedeeltelijk foutieve uitgangsgedachte, kan echter toch met zekerheid uit dit onderzoek worden vastgesteld, *dat in de passief overgevoelige huidplekken tijdens de reactie een duidelijke eosinophilie te constateeren valt.* Deze eosinophilie vertoont zich *zoowel intra- als extra-vasculair* en treedt nog *niet* op in genoemde plekken *vóór de reactie.*

NASCHRIFT. Na het verrichten en uitwerken van deze proeven blijkt mij, dat toch reeds eerder histopathologische onderzoekingen zijn verricht in huidplekken, die volgens PRAUSNITZ en KÜSTNER overgevoelig gemaakt zijn, en wel door BERGER & LANG ^{15, 16}). Zij deden bij microscopisch onderzoek van de passief overgevoelige huidplekken, ten opzichte van de eosinophilie, dezelfde waarnemingen als in het hier vermelde onderzoek. Echter vonden zij wel een toename van eosinophile cellen in de huid, die alleen voorbehandeld was, dus *vóór de reactie.* Ook de intravasculaire eosinophilie stelden zij vast door tellingen. De groote overheersching van mononucleaire elementen in het perivasculair infiltraat, die in mijn onderzoek analoog aan de bevindingen bij overgevoeligheidslijders van KLINE, COHEN &

RUDOLPH ⁷⁶⁾ geconstateerd is, konden zij niet aantoonen. Voorts stelden zij een hypothese op over de eosinophilie in het bloedbeeld bij overgevoeligheidslijders. Zij veronderstellen n.l. dat de locale eosinophilie, door chemotaxis veroorzaakt, een relatief tekort aan eosinophile bloedcellen in de circulatie zou geven. Dit tekort zou een prikkel zijn voor de beenmergfunctie, welke dan, door een aanmaak en overcompensatie van eosinophile cellen, de eosinophilie in het bloedbeeld zou veroorzaken. Dat deze hypothese nog niet voldoende gefundeerd is behoeft geen betoog.

Tenslotte zijn, in verband met eventueele te verstrekkende conclusies uit de genoemde onderzoeken en in verband met de opvatting over de eosinophile cel als typisch overgevoeligheidsverschijnsel, van belang de laatste onderzoeken van W. JADASSOHN ⁷³⁾. Deze kon in bijna alle urticarieele reacties, ook van niet overgevoeligen aard, dezelfde eosinophilie vaststellen. Zodoende mag dit symptoom zeker niet als typisch overgevoeligheidsverschijnsel aangemerkt worden, doch is veel eerder een facultatief urticarieel verschijnsel.

§ 6. *Over het aantoonen van reagins in de urine van hooikoortslid ers.*

In § 4 van Hoofdstuk I is nagegaan in hoeverre de diverse localisaties van de reagins in het lichaam reeds zijn aangetoond. Van de lichaamsvloeistoffen zijn tot nu toe alleen *bloed*, *lymfhe* en de *foetale circulatie* onderzocht, terwijl nog geen onderzoeken bestaan over *cerebrospinaalvocht* en *urine*.

Waar het laatste zoo gemakkelijk te verkrijgen is, werden ook eenige proeven verricht, teneinde de eventueele aanwezigheid van de reagins in de urine na te gaan. De techniek voor deze onderzoeken was nagenoeg gelijk aan die van de gewone proeven volgens PRAUSNITZ & KÜSTNER (Hoofdstuk III, § 1), alleen werd inplaats van met serum, met urine, die een Seitzfilter doorloopen had, voorbehandeld. Ook werden contrôlereacties gedaan in huidplekken, die van te voren met urine van normale personen waren ingespoten.

Op deze wijze werd de urine van 4 lijders, elk bij 5 proefpersonen, onderzocht. In geen enkel geval mocht het gelukken, zelfs niet met de sterkste extracten van 30000 E, een positieve reactie op te wekken. Bij de tegelijkertijd ingestelde proeven bij dezelfde proefpersonen, kan met serum van de betreffende hooikoortslid ers steeds een passieve overgevoeligheid worden verkregen. De sterkte van de drempelreacties varieerde daarbij van 0.1 E of 10 E.

De reagins konden dus in de urine van hooikoortslid ers niet aangetoond
[worden.]

HOOFDSTUK IV.

RESORPTIEPROEVEN.

§ 1. *De resorptie bij hooikoortslidders.*

Over de resorptie van de werkzame pollenbestanddeelen, is reeds een en ander bekend. Allereerst de gewone klinische verschijnselen van de hooikoorts, welke, zooals beredeneerd is in Hfdst. II, § 4, opgevat moeten worden, als een verdediging van het lichaam tegen de resorptie, na de natuurlijke vorm van toediening langs de bovenste luchtwegen.

Uit de reeds eerder genoemde proeven van COHEN en medewerkers ^{45, 46}), volgt daarnaast eveneens een verminderd resorptievermogen voor sommige overgevoeligheidsverwekkende stoffen bij overgevoeligheidslijders, welke juist voor deze stoffen niet overgevoelig zijn. Deze verminderde of vertraagde resorptie zagen zij zoowel na toediening via de neus, als na subcutane injectie.

De resorptie van pollenbestanddeelen bij hooikoortslidders na subcutane toediening, is bekend uit de ontelbare malen dat deze methode therapeutisch toegepast is. Sedert NOON ¹⁰⁴) de injectiekuur met langzaam stijgende doseering van pollenextract als therapie aanbeval, heeft deze methode haar superioriteit over alle andere behandelingsmethoden bewezen en wordt thans algemeen toegepast. Naast het succes van deze behandeling zijn echter onaangename reacties tijdens de kuur maar al te bekend. Zij worden in de leerboeken (o.a. RACKEMANN ¹²¹), COCA c.s. ⁴²)) vermeld en kunnen in 2 vormen optreden, n.l. de locale, die meer onschuldig is, en de algemeene, die veel ernstiger van aard is.

De *locale reactie* bestaat uit roodheid en zwelling, gepaard met jeuk in de buurt van de plaats van injectie. Ze duurt over het algemeen niet langer dan 24 uur en veroorzaakt slechts lichte voorbijgaande lasten. Soms kan zij echter langer duren, zich verder uitbreiden (RACKEMANN l.c.) noemt van schouder tot elleboog) en neuritisachtige pijnen geven. Deze laatste vorm van reactie is dan meteen een aanmaning tot groote voorzichtigheid bij de volgende injectie.

De *algemeene reactie* heeft een veel ernstiger aard. Eenige minuten na de injectie treden reeds de verschijnselen op. Uitbreiding van de locale reactie tot over de geheele huid met urticaria of snel wisselende bleke en roode huidvelden, zeer sterk uitgesproken hooikoortsverschijnselen met sterke oedemen van oogleden, gelaat, pharynx en ook glottis, asthmatische verschijnselen, hevige buikpijn en collaps-toestanden, zijn allen beurtelings vertegenwoordigd. Gewoonlijk wijken de alarmeerende verschijnselen na een tijdige adrenalineinjectie, doch zijn er ook reacties beschreven met een letaal beloop (LAMSON ⁷⁷).

Het is duidelijk, dat het nemen van verdere proeven op dit gebied, onnoodige gevaren met zich zou brengen.

Bij de therapeutische injectiekuren in de Groningsche kliniek trad vaak een, als boven beschreven, locale reactie op. Een algemeene reactie werd daarbij echter nooit waargenomen.

Wel is eenmaal een algemeene reactie opgetreden, bij onderzoekingen naar den invloed van adrenaline op de drempelreactie van het neusslijmvlies. Waar deze reactie wel in de wijze van ontstaan (n.l. resorptie via de neus), doch niet in z'n symptomen, afwijkt van de vele reeds beschrevene, is het overbodig deze nogmaals hier te beschrijven.

§ 2. *De resorptie bij normalen met passief overgevoelige huidplekken.*

Behalve door injectie in de voorbehandelde huidplekken, kan ook langs anderen weg het atopen in aanraking gebracht worden met de in deze huidplekken gebonden reagins. Zoo is het mogelijk een huidreactie in zoo'n plek op te wekken, door een subcutane injectie van het werkzame agens in een geheel ander lichaamsdeel. Men moet aannemen, dat bij dit proces het atopen in de circulatie opgenomen wordt en daardoor in aanraking kan komen met alle deelen van het lichaam, dus ook met de voorbehandelde huidgedeelten. Is een dergelijk contact voldoende, m.a.w. is de concentratie van het atopen in de circulatie voldoende, dan zal zich ter plaatse een positieve huidreactie ontwikkelen.

Deze reactie na *subcutane injectie* is reeds langer bekend. De eerste mededeeling, betreffende een dergelijk experiment met een passieve overdracht van een echte overgevoeligheid, stamt van GAY & CHANT ⁶⁵) Zij vonden, bij proeven volgens PRAUSNITZ & KÜSTNER met serum van pollen- en andere overgevoeligheidslijders, dat in de voorbehandelde plekken op de ééne arm ook reacties optraden na injectie in de andere arm. Zij kregen daarbij den indruk, dat de mogelijkheid tot deze reactie alleen zetelde in het serum van klinisch ernstige gevallen,

en dat oudere sera een veel latere reactie gaven (tot na 3 uur toe).

Later pasten ook COHEN, ECKER & RUDOLPH ⁴⁵⁾ deze modificatie van de reactie van PRAUSNITZ & KÜSTNER toe, bij een onderzoek naar het verschillende resorptiemechanisme van normale en van overgevoelige personen.

Naast deze beide mededeelingen bevat de literatuur weinig gegevens over deze wijze van opwekken der reactie. Wel bestaan meerdere gegevens over andere methoden van toediening, waarvan de werking eveneens berust op een resorptie in de circulatie. Het betreft hier de *resorptie via de tractus intestinalis* en *via de tractus respiratorius*. Slechts

TABEL XVII,
Resorptieproeven met subcutane toediening.

No. v. d. proef	lichaams- gewicht in K.G.	hoeveelheid plasma in c.M ³ .	ouderdom van het serum in maanden	gebruikte pollensoort	drempelwaarde in E	toegegevene dosis in E	aantal E per c.M ³ . plasma	verhouding concentratie tot drempelwaarde	resultaat	tijd tot reactie in min.
130b	73	3650	8	dactylis	100	9000	2,05	0,02	—	
54	67,5	3375	3	alopecurus	10	10000	2,96	0,30	—	
128b	49,5	2475	1	dactylis	1	1000	0,40	0,40	—	
131a	80	4000	8	dactylis	10	18000	4,5	0,45	+	45
131b	80	4000	1	dactylis	10	18000	4,5	0,45	+	45
168	42	2100	8	dactylis	10	10000	4,76	0,48	—	
134	29	1450	3	dactylis	1	750	0,517	0,52	+	100
164	76	3800	3	dactylis	10	20000	5,26	0,53	+	60
170	37	1850	9	dactylis	10	10000	5,41	0,54	+	180
169	69,5	3475	3	dactylis	10	20000	5,76	0,58	—	
139b	86,5	4325	2	dactylis	1	3000	0,690	0,69	+	75
171	47	2350	9	dactylis	10	20000	8,17	0,82	+	35
122	66,5	3325	1	dactylis	100	300000	90,2	0,90	—	
128a	49,5	2475	1	dactylis	1	3000	1,21	1,21	+	50
181	73,5	3675	10	holcus	1	5000	1,36	1,36	+	15
56	79	3950	3	alopecurus	10	80000	20,3	2,03	+	25
130a	73	3650	1	dactylis	1	9000	2,46	2,46	+	55
167	61,5	3075	8	dactylis	1	10000	3,25	3,25	—	
139a	86,5	4325	2	dactylis	0,1	1500	0,347	3,47	+	160
173	50	2500	9	holcus	0,1	2000	0,8	8,—	+	15
78	61,5	3075	7	dactylis	0,1	7500	2,439	24,39	+	20
75	44,5	2225	6	dactylis	0,1	7500	3,370	33,70	+	20
53	45,5	2275	3	phleum	0,1	9000	3,956	39,56	+	20
77	73,5	3675	6	dactylis	0,1	15000	4,082	40,82	+	20

in twee van deze publicaties is sprake van passieve overdracht van een pollenovergevoeligheid, n.l. in die van COHEN en medewerkers ^{44, 46)}, welke positieve reacties vermelden na het inblazen van pollenkorrels in de neus van normale proefpersonen. In alle andere mededeelingen was sprake van overgevoeligheid voor ei en in sommige voor visch.

Over de resorptie via de tractus intestinalis bestaan in chronologische volgorde mededeelingen van FREEMAN ⁶¹⁾, WALZER en medewerkers ^{161, 162, 170, 171)} en SMYTH & BAIN ¹³⁹⁾, welke alle handelen over toediening per os en daardoor reacties doen optreden in de voorbehandelde huidplekken. WALZER & WALZER l.c.) hebben hierbij het beloop van het reactiebeeld nauwkeurig beschreven. Allen komen tot de conclusie, dat onverteerd eiwit, ook bij normalen, wordt geresorbeerd, wat in strijd is met eerdere onderzoeken zooals van GANG-

TABEL XVIII,
Resorptieproeven met intranasale toediening.

No. v.d. proef	lichaamsge- wicht in K.G.	hoeveelheid plasma in c.M ³ .	druppel waarde in E.	toegedijnde dosis in E.	aantal E. per c.M ³ . plasma	verbodijng concentratie tot druppel waarde	resultaat	tijd tot reactie in minuten
188b	66	3300	30000	50000	15,15	0,0005	—	
118	56	2800	100	25000	8,2	0,08	—	
178a	67	3350	10	5000	1,49	0,15	—	
189b	26,5	1325	100	25000	18,3	0,18	—	
179a	73,5	3675	10	10000	2,73	0,27	+	90
176b	82	4100	10	30000	7,32	0,73	+	45
33	84	4200	10	45000	10,71	1,07	+	60
120	72,5	3625	10	40000	11,04	1,10	+	55
179b	73,5	3675	1	5000	1,36	1,36	—	
178b	67	3350	1	10000	2,98	2,98	—	
175	62,5	3125	1	10000	3,2	3,2	+	60
176a	82	4100	1	20000	4,88	4,88	—	
140	76	3800	1	25000	6,58	6,58	+	40
119a	57,5	2875	1	20000	6,96	6,96	—	
180	63	3150	1	30000	9,52	9,52	+	45
119b	57,5	2875	1	30000	10,45	10,43	+	40
188a	66	3300	1	30000	15,15	15,15	—	
177	75,5	3775	0,1	10000	2,65	26,5	+	40
189a	26,5	1325	0,1	25000	18,87	188,7	+	20

HOFNER & LANGER ⁶³⁾ en SCHLOSZ & WORTHEN ¹³⁵⁾, die langs andere weg aantoonde, dat deze resorptie alleen bij pathologische toestanden optreedt.

Tenslotte vermelden SMYTH & STALLINGS ¹⁴⁰⁾ nog een andere intestinale resorptiemethode, n.l. na *rectale toediening*. Zij gebruikten deze modificatie van de reactie van PRAUSNITZ en KÜSTNER, om de rectale resorptie van eiwit bij baby's na te gaan.

Waar nu al de genoemde onderzoekingen grootendeels met andere dan de pollenovergevoeligheden gedaan zijn, werd een serie proefnemingen verricht, om deze wijzen van resorptie ook voor de pollens na te gaan. Bovendien is gepoogd de graad van deze resorptie voor elk der vier methoden (subcutaan, via neus, per os en rectaal toegediend) quantitatief vast te leggen.

De werkwijze was als volgt: Voorbehandeling als bij alle andere proeven (zie Hoofdst. III, § 1). Na 2×24 uur vaststelling van de drempelreactie. Hiervoor waren dus enkele extra plekken nodig. Daarna de toediening van een bepaalde dosis pollenkorrels of pollenextract op een der vier te onderzoeken methoden en vervolgens een langdurige contrôle van de huidplekken, die nog niet bij de drempelbepaling gebruikt waren.

De subcutane injectie werd natuurlijk gegeven in extractvorm; steeds op een plaats, ver verwijderd van de voorbehandelde plekken.

De toediening via de neus geschiedde in de vorm van pollenkorrels met een poederblazer. Dit werd steeds zonder niezen of noemens-

TABEL XIX,
Resorptieproeven met rectale toediening.

No. v. d. proef	lichaams- gewicht in K.G.	hoeveelheid bloedplasma in c.M ³ .	drempel- waarde in E	toegediende dosis in E	aantal E per c.M ³ . plasma	verhouding concentratie tot drempel- waarde	resultaat	tijd tot reactie in minuten
136	13	650	I	300000	462	462	—	
138	12	600	I	450000	750	750	—	
137	7.4	370	I	300000	811	811	—	
154	11,2	560	I	900000	1607	1607	+	45
135	7.5	375	0,1	300000	800	8000	+	40

waarde extra-secretie verdragen. Neussnuiten was overbodig en verboden en steeds werd zoo geblazen dat geen korrels in de keel kwamen.

Een enkele maal is ook een reactie in huidplekken geconstateerd, bij het, met behulp van in pollenextract gedrenkte watjes, bepalen van gevoeligheid van eveneens voorbehandelde slijmvliesplekken in de neus. Dit is dus wel een bewijs voor de resorptiemogelijkheid, doch heeft als quantitative bepaling geen waarde en komt dus ook niet meer voor in de hier gegeven tabellen.

De natuurlijke resorptie via de neus bij 6 proefpersonen die eenige uren in bloeiende gras- en roggevelden wandelden, bleek steeds onvoldoende om reacties in voorbehandelde huidplekken te verwekken. Ook deze proeven komen niet voor verdere quantitative bepaling in aanmerking.

Om na een toediening per os reacties te verkrijgen, was het geven van relatief groote doses vereischt. Deze werden gegeven als drankje, verdund pollenextract of een suspensie van pollenkorrels in water, beide met wat suiker als corrigens.

De rectale toediening geschiedde met behulp van een rectumkatheter. Een hoeveelheid extract werd daardoor zeer langzaam ingespoten.

TABEL XX.

Resorptieproeven met orale toediening.

No. v. d. proef	lichaamsgewicht in K.G.	hoeveelheid bloedplasma in c.M ³ .	drempelwaarde in E	toegedijnde dosis in E	aantal E per c.M ³ plasma	verhouding concentratie tot drempelwaarde	resultaat	tijd tot reactie in minuten
194	80	4000	I	450000*	112,5	112,5	—	
192	8	400	I	200000	500	500	—	
191	9,3	465	I	400000	860	860	—	
193	65	3250	0,1	750000*	230,8	2308	—	
157	14,3	715	0,1	200000	279,7	2797	—	
158	18,3	915	0,1	500000	546,4	5464	+	180
156	33	1650	0,1	1200000*	727,3	7273	+	180

* In extractvorm gegeven, in tegenstelling met de andere in deze serie, waar de dosis in de vorm van pollenkorrelsuspensie werd toegedijnd.

Teneinde nu de resultaten op te maken werd als volgt geredeneerd:

Na de resorptie zal de geresorbeerde massa verdeeld worden over de geheele circulatie. Er bestaan verschillen in de verkregen concentratie van de actieve stof in het bloed, ook als men aanneemt, dat de resorptiegraad bij alle proefpersonen dezelfde is, door verschillen in de individuele bloedhoeveelheid. Teneinde deze verschillen te kunnen elimineeren, is het dus noodig, de hoeveelheid bloedplasma te kennen. We mogen deze vaststellen op $1/20$ van het lichaamsgewicht en maken geen groote fout, wanneer dan het aantal grammen wordt gelijkgesteld met $c.M^3$. Het is dus noodig de proefpersonen te wegen en de hoeveelheid plasma te berekenen.

Zoодоende moet dus een getal, dat verkregen wordt door het aantal eenheden van de toegediende dosis te deelen door het aantal $c.M^3$. van de hoeveelheid bloedplasma, een beeld geven van de concentratie in het plasma. Deze redeneering gaat alleen op, wanneer de resorptiegraad individueel gelijk is.

Tevens zal het al of niet optreden van een reactie bij eenzelfde concentratie van pollenstof in het bloed afhangen van de gevoeligheid der huidplekken. Daarom moet dus ook rekening gehouden worden met de drempeldosis, die vooruit bepaald werd.

Het bovengenoemde getal zal dus nog gedeeld moeten worden door het aantal E, waarmee de drempelreactie verkregen is, om een vergelijking door de heele reeks te kunnen trekken.

Dit laatste getal, dus de verhouding tusschen de mogelijke pollenconcentratie in het plasma en de sterkte van de drempeldosis, is nu voor elk van de gedane proeven berekend. Met de noodzakelijke gegevens van de proeven zijn deze opgegeven in de bijgevoegde tabellen XVII t/m XX.

In deze tabellen zijn dus van elke proef vermeld: het lichaamsgewicht van den proefpersoon in K.G., de daaruit berekende hoeveelheid bloedplasma in $c.M^3$., de drempelwaarde van de voorbehandelde huidplekken op intracutane injectie, de toegediende dosis, de toegediende dosis per $c.M^3$. bloedplasma, de verhouding van deze mogelijke concentratie tot de sterkte van de drempelreacties, het resultaat van de proef en van de positieve reacties, de tijdsduur tusschen toediening en objectieve waarneming van quaddel of roodheid. In verband met de veronderstelling van GAY en CHANT ⁶⁵), dat oudere sera late reacties zouden geven, werd in de reeks van tabel XVII (resorptieproeven met subcutane toediening) bovendien de leeftijd van het serum en de pollensoort vermeld.

Waar nu, om bovenvermelde overwegingen, de verhouding van de concentratie in het plasma en de sterkte van de drempeldosis, ter onderlinge vergelijking van de proeven, becijferd is, zijn ook de proeven naar dit getal in de tabellen gerangschikt, waardoor het geheel meer overzichtelijk wordt. Wel is het noodig hierbij te bedenken, dat aan de bepaling van dit getal fouten aankleven. Het wordt n.l. al te veel beïnvloed door de vrij grove drempelbepaling. Als men nagaat, dat bij de gevolgde gang van zaken — een drempelbepaling met telkens $10 \times$ sterkere extractverdunning — b.v. een drempelwaarde van 10 E slechts beteekent, dat de drempel wel boven 1 E maar niet onder 10 E ligt, zal dus de huid die reageert op 2 E in dezelfde klasse komen als die, welke op 9 E nog negatief is. Evenzoo kan de drempelwaarde 100 E in werkelijkheid variëren van 11 E tot 100 E. Men moet dus in het oog houden, dat de genoemde getallen feitelijk te grof zijn en de mogelijkheid bestaat dat ze bijna $10 \times$ zoo groot zouden moeten zijn. Bij het trekken van eventueele conclusies, moet deze variatie-mogelijkheid dus voor oogen gehouden worden.

Allereerst is aangetoond, dat op alle vier de wijzen van toediening een reactie kan optreden en dus de mogelijkheid van *resorptie van de actieve pollenstof in de circulatie bij alle vier bewezen*.

Wat betreft de orale en rectale toediening, is, behoudens een vrij grove aanduiding van de resorptiegraad, met deze conclusie genoegen genomen. De oorzaak van het kleine aantal dezer proeven, is het feit, dat dermate groote hoeveelheden pollens of pollenextract voor het opwekken der reacties noodig waren, dat, van verdere proeven is afgezien.

Overigens brengt een vergelijking der 4 tabellen aan het licht, dat de resorptiegraad voor de subcutane toediening het grootst is (laagste verhouding tusschen concentratie en drempelwaarde bij positieve reactie 0,45, hoogste bij negatieve reactie 3,25). De resorptiegraad bij de intranasale toediening vertoont hiermee slechts een gering verschil (resp. 0,27 en 15,15). Bij de beide intestinale methoden werden veel grootere doses vereischt en bestaat dus een veel geringere graad van resorptie. De series zijn te klein om definitieve conclusies te trekken uit onderlinge vergelijking, doch het schijnt, dat de rectale resorptie wat grooter zou zijn.

Wat betreft de *individueele schommelingen in de resorptie*, kan, met inachtneming van de variatie-mogelijkheden van het gebruikte verhoudingsgetal, vastgesteld worden, dat deze niet blijkt uit tabel XVII bij de subcutane resorptie. Uit tabel XVIII met de nasale toediening, moet

echter gelezen worden, dat daar een individueele schommeling met vrij groote zekerheid bestaat. De voor deze serie gebezigde proefpersonen, hadden allen een inwendig normaal uitziende neus, zoodat daar ter plaatse geen oorzaak voor deze verschillen aanwezig was.

Uit de periode, welke verloopt tusschen toediening en reactie, blijkt steeds een neiging tot verkorting bij de hoogere doses. Dit was ook wel te verwachten, omdat de concentratie van de actieve stof in de circulatie daar eerder op reactiepeil zal komen. Van een invloed van den ouderdom van het serum op deze periode, zooals GAY & CHANT^{1.c.}) veronderstelden, blijkt uit deze proefreeks niets, eerder schijnt deze factor geen rol te spelen. Dit stemt overeen met de bevindingen in Hfdst. III, § 2, hoofdje B, welke aanleiding gaven tot de conclusie, dat de reagins practisch 100% conserveerbaar zijn. Dat bij sommige van de proeven met subcutane resorptie zulke groote afwijkingen in deze periode voorkomen, kan evenmin uit verschillende eigenschappen van diverse pollensoorten verklaard worden en wijst dus vermoedelijk op een sterk *individueel verschil* in de *resorptie-snelheid*. In verband met de genoemde onderzoekingen van COHEN c.s.^{1.c.}), lijkt de aanwezigheid van toch een eenigszins overgevoelige constitutie in de gevallen met de zeer trage resorptie mogelijk, doch zeker is, dat geen der proefpersonen anamnesticch hiervan blijk heeft gegeven.

Tenslotte bestaat een opmerkelijk verschil in de resorptiesnelheid bij de orale en de rectale toediening. Het lijkt waarschijnlijk, dat de intestinale resorptie dus in de meer caudale darmgedeelten plaats vindt.

HOOFDSTUK V.

SLOTBESCHOUWINGEN.

De diverse getrokken conclusies moesten, gezien het vrij groote aantal der verschillende onderzoekingen, nogal uiteenlopende vraagstukken betreffen. Zij zijn echter evenals de proefreeksen terug te brengen tot twee groepen, en wel, 1e. betreffende de hooikoorts als overgevoeligheidsziekte in het algemeen, en 2e. betreffende het phaenomeen van PRAUSNITZ & KÜSTNER, speciaal voor de pollen-overgevoeligheid.

Van de hooikoorts als overgevoeligheidsziekte kon bevestigd worden, dat in het serum van de lijders reagins aangetroffen worden. Echter bleek het aantoonen van deze reagins met de reactie van PRAUSNITZ en KÜSTNER, veel meer succesvol, dan vroegere onderzoekers (COCA & GROVE ⁴⁰) o.a.) het voor de overgevoeligheidsziekten in het algemeen hadden aangegeven. Bij klinisch duidelijke gevallen, was het mogelijk om in practisch 100% de reagins aan te toonen. Deze opvallende bijzonderheid is waarschijnlijk te danken aan de keuze van het proefpersonenmateriaal en aan de speciale plaats die de hooikoorts onder de overgevoeligheidsziekten inneemt. Voor de proeven werden immers uitsluitend personen gebruikt, die anamnesticch geen enkele positieve aanwijzing voor een overgevoeligheidsziekte aangaven. In verband met de gegevens van COHEN c.s. ^{45, 46}), WALZER & BOWMAN ^{167, 168}), SULZBERGER ¹⁴⁷) e.a., welke allen wijzen op een niet of moeilijk passief overgevoelig maken van personen met de bij overgevoeligheid behorende constitutie, klinkt deze voorwaarde als verklaring voor het genoemde verschil zeer aannemelijk. Dit zou dan meteen inhouden, dat bij het mislukken van een overdracht, niet meer gesproken mag worden van een refractair serum, doch dat alleen sprake kan zijn van een refractaire proefpersoon.

Daarnaast heeft reeds MARKIN ⁹⁵) opgemerkt, dat juist met het serum van hooikoortslidder zoo opvallend goed een passieve overdracht te verkrijgen is, bij vergelijking met die mogelijkheid bij andere overgevoeligheidsziekten. Waar nu ook bij de hooikoortslidder het

percentage van de positieve huidreacties zoo veel grooter is — blijkens de hier vermelde onderzoeken practisch 100% — kan dit dus wijzen op een speciale eigenschap van de anti-pollen reagens. Deze zouden dan algemeen of speciaal voor de huid een grootere affiniteit dan tot de andere weefsels bezitten.

De hooikoorts-reagens bleeken zich zeer goed in de ijskast te laten conserveren en geen merkbaar verlies van hun werkzaamheid te vertoonen van 2½ jaar. In hoeverre deze eigenschap ook weer alleen voor de pollenovergevoeligheid geldt, kan, door dit wat dat betreft eenzijdige onderzoek, niet worden uitgemaakt.

Dat de reagens, 't zij door hun moleculaire grootte, 't zij door hun affiniteit tot de weefsels, de nier niet passeeren, bleek uit het feit, dat ze in de urine van de lijders niet waren aan te toonen.

Bij de pogingen om ook het neusslijmvlies passief overgevoelig te maken bleek, dat de affiniteit van de reagens ook voor andere weefsels dan de huid bestaat. Bij deze proeven gelukte het weliswaar niet om het slijmvlies zelf overgevoelig te maken, doch een binding aan het submucose weefsel werd duidelijk aangetoond.

Bij de proeven op de hooikoortslidders zelf kwamen eenigszins verrassende resultaten naar voren. Er bleek n.l., dat bij de diverse lijders geen vaste parallel getrokken kon worden tusschen de gevoeligheid van de huid en van de neus. Nu eens lag de drempelwaarde voor de eene hooger, dan weer voor de ander, doch in de meeste gevallen lag de drempelwaarde voor de huid belangrijk lager dan die voor de neus. Daarmee is dus bewezen, niet alleen dat bij deze individuen zoowel de huid- als de neusweefsels tot de shockweefsels behooren, maar ook dat de actieve pollenstof bij deze lijders, die immers zelden spontane huidverschijnselen vertoonen, niet in het lichaam geresorbeerd wordt. Daarmee is zeer waarschijnlijk gemaakt, dat de hooikoortsverschijnselen zelf als een verdediging van het lichaam moeten worden opgevat.

Dat de verhoudingen van de gevoeligheid van huid en slijmvliesen individueel zoo verschillend zijn, mag tevens als bewijs voor de individueel verschillende aanleg tot shockweefsel aangemerkt worden.

De waarde van de huidreactie is uitgebreid besproken en bleek, na vergelijking met gegevens uit de literatuur, voor de hooikoorts van alle overgevoeligheidsziekten het grootste te zijn. De negatieve reacties bij lijders komen practisch niet voor. De positieve reacties bij negatieve anamnese traden wel op in enkele gevallen. Hierbij kon een duidelijk gradueel verschil aangetoond worden tusschen de groep van de anamnestic geheel normalen en de groep van de overgevoeligheidslijders-

niet-hooikoortslidder. Bij de eerste werd een positieve reactie gevonden in $1\frac{1}{2}$ % en bij de tweede in 4%. Ook bij deze lijdens met positieve huidreacties en negatieve anamnese kon, in alle 3 daarvan onderzochte gevallen, de aanwezigheid van reagins in het bloedserum worden aangetoond. De titer van deze sera was evenwel laag, analoog aan de reactie in de huid.

De aanwezigheid van eosinophile cellen werd onderzocht in de passief overgevoelige huidplekken. Daarbij werd tijdens de huidreactie ter plaatse een belangrijke intra- en extravasculaire eosinophilie gevonden. Daarnaast vertoonde het perivasculaire infiltraat — een resttoestand van de voorbehandeling — een sterke verandering in het celbeeld van geheel anderen aard. Dit infiltraat bestond n.l. voor de reactie nagenoeg uitsluitend uit mononucleaire cellen, op het hoogtepunt van de reactie kwamen bijna alleen polynucleairen voor en met het afzakken van de reactieverschijnselen veranderde deze toestand weer langzamerhand in de richting van den oorspronkelijken toestand.

Deze eosinophilie mocht echter, gezien de latere onderzoeken van JADASSOHN ⁷³⁾ niet als een specifiek overgevoeligheidssymptoom geduid worden, doch moest eerder als een facultatief urticarieel verschijnsel opgevat worden.

Uit de diverse proeven met NaCl-rijke en NaCl-arme voeding mocht geconcludeerd worden, dat de algemeene neiging van het lichaam tot ontstekingsreacties, dus ook overgevoeligheidsreacties, verhoogd wordt door een NaCl-rijke voeding. Deze verhoging was het duidelijkst uitgesproken bij de hooikoortslidder zelf. Het lijkt dus rationeel, dat overgevoeligheidslijdens deze factor tot grootere reacties tegengaan, door een beperking van het NaCl-gebruik (resp. misbruik) in de voeding. Zodoende kunnen dan op specifieke wijze de lasten verminderd worden.

Van de reacties volgens PRAUSNITZ & KÜSTNER konden over het algemeen de reeds in de literatuur geschetste eigenschappen bevestigd worden. In enkele gevallen traden tegenstellingen op en op vele punten konden de reeds bekende wetenswaardigheden aangevuld worden.

Onder de tegenstellingen moeten gerangschikt worden: 1e. de mogelijkheid van een positieve reactie bij het omkeeren van de volgorde der injecties met grootere interval dan 15 minuten, 2e. de praktische onbruikbaarheid van sera, die tijdens het hooikoortsseizoen of tijdens een therapeutische injectiekuur verkregen zijn en 3e. het in geen enkel geval refractair zijn van de sera met hogere titer.

Als aanvulling van de tot dusverre bekende eigenschappen in ver-

band met het phaenomeen werd o.a. gevonden dat het serum tot na $2\frac{1}{2}$ jaar zijn volle werking blijft behouden. Na deze periode echter wordt het serum, hoewel de reagins nog wel aanwezig zullen zijn, practisch ongeschikt voor de proefnemingen door de toenemende eigen reactie van het serum.

Het beloop van de gevoeligheid in de voorbehandelde huidplekken kwam in hoofdzaak overeen met de door PASTEUR VALLERY RADOT c.s. ¹⁰⁹⁾ gegeven beschrijving. Als tijdstip voor het begin van de gevoeligheid moet wel aangenomen worden ± 40 minuten na de voorbehandeling, het maximum wordt bereikt binnen 12—24 uur en daarna komt pas een eerst zeer langzame, later snellere daling. De langst geconstateerde duur was > 52 dagen, evenaart dus het tot dusverre beschreven maximum van MARKIN ⁹⁵⁾.

Het beloop van de reactie leverde geen nieuwe gezichtspunten op, met dien verstande echter, dat nooit een late reactie (Spätreaktion) optrad. In dit opzicht schijnt de hooikoorts wel een bijzondere positie in te nemen.

Over den invloed van de plaats der reactie, de analogie tusschen huidreactie en serumtiter en de desensibilisatie door de reactie stemden de bevindingen volkomen met de vroegere gegevens overeen. Bovendien kon in sommige gevallen een summatie van de prikkels vastgesteld worden, wanneer de tweede prikkel werd toegediend vóór de reactie op de eerste was verdwenen.

De diverse wijzen van resorptie van de actieve pollenstof in de circulatie werden nagegaan met de indirecte reactie. Het bleek mogelijk met alle 4 onderzochte methoden, langs subcutane, nasale, orale en rectale weg. De graad van de resorptie bleek daarbij met de intestinale methodes het kleinste.

Bij het nagaan van eventuele verschillen in de werkzaamheid van verschillend bereide sera, konden deze niet aangetoond worden. Wel was steeds met de citraat-methode de eigen reactie van het serum het grootst. Uit dien hoofde lijkt het dus wenschelijk de bij mijn proeven algemeen gebruikte citraat-methode te vervangen door een der andere.

Ten slotte wordt de moeilijkheid aangetoond om het neusslijmvlies met zekerheid passief overgevoelig te maken, daar men in twijfel blijft verkeerren of niet het submucose weefsel de reactie vertoont inplaats van het slijmvlies zelf. In elk geval is hierbij aangetoond dat ook ander weefsel dan de huid passief overgevoelig te maken is.

SAMENVATTING, SUMMARY, ZUSAMMENFASSUNG.

Samenvatting:

Een aantal onderzoeken bij hooikoortslidder en bij normale proefpersonen met een locale passieve overgevoeligheid volgens de methode van PRAUSNITZ en KÜSTNER wordt vermeld.

Daarbij wordt de huidige opvatting van enkele onderdeelen van het overgevoeligheidsprobleem besproken. Een speciaal onderzoek bij hooikoortslidder, naar de mate van gevoeligheid van verschillende weefsels afzonderlijk, wordt besproken. Tevens worden enkele aanverwante vraagstukken, n.l. ten opzichte van het optreden van de eosinophile cel en van de invloed van NaCl in het dieet, behandeld.

Daarnaast wordt een algemeen overzicht gegeven van de literatuur over de reactie volgens PRAUSNITZ en KÜSTNER. Eenige nieuwe mogelijkheden worden onder oogen gezien en proefondervindelijk getoetst. Zodoende konden eenige nieuwe wetenswaardigheden omtrent deze reactie vermeld en enkele reeds bekende eigenschappen aangevuld worden.

De pollenovergevoeligheid blijkt zich daarbij zeer goed te leenen tot het verrichten van de reactie volgens PRAUSNITZ en KÜSTNER, waarschijnlijk beter dan eenige andere overgevoeligheidsziekte.

Summary:

In this thesis is recorded a number of investigations on hayfever-patients and on normal persons with local passive hypersensitiveness according to PRAUSNITZ and KÜSTNER's method.

Present-day conception of several parts of the hypersensitivity-problem is discussed. A special examination has been made of the degree of sensibility of various tissues from hayfever-patients. Problems in relation with the presence of eosinophil cells and the influence of Sodium Chlorid in diets were studied.

A general survey of the literature of the reaction according to PRAUSNITZ and KÜSTNER is furthermore given.

The attention is drawn to a number of new possibilities which were

worked out experimentally. In this way several new facts were added and a few old completed.

It was proved that hayfever lends itself very well to local passive transfer, probably better than any of the other diseases of hypersensitiveness.

Zusammenfassung:

Es werden einige Untersuchungen mitgeteilt, die an Heufieberkranken und an normalen, jedoch lokal passiv überempfindlichen Versuchspersonen angestellt wurden. Hierbei wurde die Methode nach PRAUSNITZ und KÜSTNER angewandt.

Anschliesslich wurde die heutige Auffassung über einzelne Teile des Problems der Überempfindlichkeit erwähnt.

Eine spezielle Untersuchung nach dem Empfindlichkeitsgrade verschiedener Gewebe bei Heufieberkranken wurde angestellt. Auch werden eine Reihe von verwandten Problemen in Bezug auf das Auftreten der eosinophilen Zelle und auf den Einfluss von NaCl im Diät behandelt.

Im Zusammenhang damit wird eine allgemeine Literaturübersicht betreffs der Reaktion nach PRAUSNITZ und KÜSTNER gegeben. Einige neue Möglichkeiten wurden berücksichtigt und experimentell geprüft. Auf diese Weise wurde manches Wissenswerte hinzugefügt und schon Bekanntes vervollständigt.

Dabei stellte sich heraus, dass das Heufieber sich ausserordentlich gut, wahrscheinlich besser als irgend eine andere Überempfindlichkeit, zur passiven Übertragung eignet.

LITERATUUR

- 1) ALEXANDER: J. Allergy, 1931/'32, 3, 216.
- 2) ALEXANDER & Mc CONNEL: J. Immunol, 1922, 7, 81.
- 3) ALEXANDER & Mc CONNEL: J. Allergy, 1930/'31, 2, 23.
- 4) BALDWIN: J. Allergy, 1929/'30, 1, 438.
- 5) BECKER & BLACK: J. Allergy, 1930/'31, 2, 405.
- 6) BECKMAN: A. J. M. Sc., 1927, 174, 525.
- 7) BECKMAN: Lancet, 1933, 112, 1227.
- 8) BELL: J. Allergy, 1930/'31, 2, 398.
- 9) BELL & ERIKSSON: J. Immunol, 1931, 20, 447.
- 10) BENJAMINS, IDZERDA & UITTEN: Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1923, 67¹, 330.
- 11) BENJAMINS, IDZERDA & UITTEN: Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1924, 68¹, 1838.
- 12) BENJAMINS, IDZERDA & UITTEN: Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1926, 70¹, 935.
- 13) BENJAMINS, IDZERDA & UITTEN: Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1926, 70², 18.
- 14) BENJAMINS, IDZERDA & NIENHUIS: Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1929, 73¹, 143.
- 15) BERGER & LANG: Beiträge Path. Anat., 1931, 87, 71.
- 16) BERGER & LANG: Z. f. Hygiene, 1932, 113, 206.
- 17) BERNSTEIN & VOGT: Dermatol. Zeitschrift, 1932, 64, 304.
- 18) DE BESCHE: A. J. M. Sc., 1923, 166, 265.
- 19) BIEBERSTEIN: Z. f. Immunitätsforschung, 1926, 48, 297.
- 20) BIEBERSTEIN: Arch. f. Derm. und Syph., 1928, 154, 555.
- 21) BLACK: geciteerd naar THOMMEN in COCA, WALZER & THOMMEN, Asthma and Hayfever, Baltimore 1931, pag. 707.
- 22) BLACKFAN: A. J. of Diseases of Children, 1916, 11, 441.
- 23) BLACKLEY: Experimental researches on the course and nature of catarrhus aestivus, London 1873.
- 24) BLOCH: Handbuch der Haut und Geschlechts Krankheiten, 1928, XI, 358.
- 25) BLOCH: Arch. f. Derm. und Syph., 1929, 19, 175.

- 26) BLOCK & MASSINI: Z. f. Hygiene, 1909, 63, 68.
- 27) BOMMER: Münch. Med. Wochenschr., 1929, 76¹, 707.
- 28) MISS BOWMAN & WALZER: in COCA, WALZER & THOMMEN, Asthma and Hayfever, Baltimore 1931, pag. 415.
- 29) BRUNNER: J. Immunol., 1928, 15, 83.
- 30) CANTAROW: A. J. M. Sc., 1930, 179, 497.
- 31) CAULFIELD & LA RUSH: J. Allergy, 1930/'31, 2, 372.
- 32) CHOBOT: J. Immunol., 1929, 16, 281.
- 33) CLARKE & GALLAGHER: J. Immunol., 1926, 12, 461.
- 34) CLARKE & GALLAGHER: J. Immunol., 1928, 15, 103.
- 35) COATES & ERSNER: Arch. of Otolaryngol., 1930, 11, 158.
- 36) COCA: J. Immunol., 1922, 7, 163.
- 37) COCA: in COCA, WALZER & THOMMEN, Asthma and Hayfever, Baltimore 1931, Part I, Chapter I.
- 38) COCA: in COCA, WALZER & THOMMEN, Asthma and Hayfever, Baltimore 1931, pag. 54.
- 39) COCA & COOKE: J. Immunol., 1923, 8, 163.
- 40) COCA & GROVE: J. Immunol., 1925, 10, 445.
- 41) COCA & KOSAIKA: J. Immunol., 1920, 5, 297.
- 42) COCA, WALZER & THOMMEN: Asthma and Hayfever, Baltimore 1931.
- 43) COHEN & RUDOLPH: J. Allergy, 1930/'31, 2, 34.
- 44) COHEN, ECKER & RUDOLPH: J. Allergy, 1929/'30, 1, 529.
- 45) COHEN, ECKER & RUDOLPH: J. Allergy, 1930/'31, 2, 453.
- 46) COHEN, ECKER, BREITHART & RUDOLPH: J. Immunol., 1930, 18, 419.
- 47) COOKE: Laryngoscope, 1915, 25, 108.
- 48) COOKE: J. Immunol., 1922, 6, 119.
- 49) COOKE: geciteerd door PRAUSNITZ in KOLLE, KRAUS & UHLENHUTH, Handbuch der Pathogenen Microorganismen 1930, Bd. III¹, pag. 136.
- 50) COOKE & SPAIN: J. Immunol., 1929, 17, 295.
- 51) COOKE & VAN DER VEER: J. Immunol., 1916, 1, 201.
- 52) DOERR: Arch. für. Dermat. und Syph., 1926, 150, 519.
- 53) DONALLY: J. Immunol., 1930, 19, 15.
- 54) EFRON & PENFOUND: J. Allergy, 1930/'31, 2, 43.
- 55) EYERMANN: Annals of Otol. Rhin. and Laryngol., 1927, 36, 808.
- 56) FINCK: Laryngoscope, 1927, 37, 783.
- 57) FINEMAN: J. Immunol., 1926, 11, 466.
- 58) FINEMAN: J. Immunol., 1926, 12, 191.
- 59) FISCHER & BECK: J. Allergy, 1930/'31, 2, 149.

- 60) FORAN & LICHTENSTEIN: J. Allergy, 1930/'31, 2, 444.
- 61) FREEMAN: Jnl. of Laryngol. and Otol., 1925, 40, 561.
- 62) FUHS & RIEHL: Arch. für Dermat. und Syph., 1927, 154, 88.
- 63) GANGHOFER & LANGER: Münch. Med. Wochenschrift, 1904, 51², 1497.
- 64) GAY & CHANT: Bull. John Hopk. Hosp., 1927, 40, 63.
- 65) GAY & CHANT: Bull. John Hopk. Hosp., 1927, 40, 270.
- 66) GROVE: J. Immunol., 1928, 15, 3.
- 67) HANSEL: J. Allergy, 1929/'30, 1, 43.
- 68) HERRMANNSDORFER: Langenbeck's Arch. f. klin. Chirurgie, 1925, 138, 396.
- 69) HERRMANNSDORFER: Münch. Med. Wochenschrift, 1926, 73¹, 108.
- 70) HERRMANNSDORFER: Münch. Med. Wochenschrift, 1931, 78¹, 571.
- 71) HÖBER: Physikalische Chemie der Zelle und Gewebe, Leipzig 1926, Hoofdstuk XI.
- 72) JADASSOHN: Klin. Wochenschr., 1926, 5², 1957.
- 73) JADASSOHN: Arch. für Derm. und Syph., 1932, 166, 458.
- 74) JESIONEK: Münch. Med. Wochenschrift, 1929, 76¹, 867.
- 75) KISHI: Mitt. aus der med. Fakult. der Kais. Univ. zu Tokyo, 1923, 30, 91.
- 76) KLINE, COHEN & RUDOLPH: J. Allergy, 1931/'32, 3, 521.
- 77) LAMSON: J. A. M. A., 1929, 93, 1774.
- 78) LARSEN, PADDOCK & ALEXANDER: J. Immunol., 1922, 7, 81.
- 79) LARSEN, PADDOCK & ALEXANDER: J. Allergy., 1930/'31, 2, 23.
- 80) STORM VAN LEEUWEN: Zeitschr. f. Immunitätsforschung, 1930, 69, 1.
- 81) STORM VAN LEEUWEN: Asthma en tuberculose in verband met klimaatallergeen, Leiden 1927, pag. 97.
- 82) STORM VAN LEEUWEN & VAN NIEKERK: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1928, 63, 393.
- 83) STORM VAN LEEUWEN & KREMER: Zeitschr. für Immunitätsforschung, 1927, 50, 462.
- 84) LEHNER: Zentralblatt für Haut und Gesl. Krankheiten, 1932, 41, 199.
- 85) LEHNER & RAJKA: Z. Exp. Med., 1926, 53, 855.
- 86) LEHNER & RAJKA: Klin. Wochenschrift, 1929, 8², 1724.
- 87) LEHNER & RAJKA: Krankheitsforschung, 1930, 8, 85.
- 88) LEVINE & COCA: J. Immunol., 1926, 11, 411.
- 89) LEVINE & COCA: J. Immunol., 1926, 11, 435.
- 90) LEVINE & COCA: J. Immunol., 1926, 11, 449.

- 91) LEWIS: The bloodvessels of the human skin and their responses, London 1927.
- 92) LEWIS & GRAND: Heart, 1926, 13, 219.
- 93) LICHTENSTEIN: J. A. M. A., 1931, 96, 2102.
- 94) LICHTENSTEIN: J. Allergy, 1932/'33, 4, 239.
- 95) MARKIN: J. Allergy, 1930/'31, 2, 285.
- 96) MC CONNEL: J. Allergy, 1932/'33, 4, 177.
- 97) MC CONNEL & ALEXANDER: J. Allergy, 1930/'31, 2, 23.
- 98) MONCORPS: Dermat. Wochenschrift, 1932, 95, 1210.
- 99) MOORE & MOORE: J. Allergy, 1930/'31, 2, 168.
- 100) MOORE, CROMWELL & MOORE: J. Allergy, 1930/'31, 2, 85.
- 101) MORAWITZ: Klinische Diagnostik, Leipzig 1923.
- 102) NAEGELI: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Berlin, 1931.
- 103) NAEGELI, DE QUERVAIN & STALDER, Klin. Wochenschr., 1930, 9¹, 924.
- 104) NOON: The Lancet, 1911, 89¹, 1572.
- 105) O'BRIEN: J. Immunol., 1926, 11, 271.
- 106) OPIE: J. Immunol., 1924, 9, 259.
- 107) PADTBERG: Arch. für Exp. Path. und Pharmakol., 1910, 63, 60.
- 108) JULIA PARKER: J. Immunol., 1924, 9, 515.
- 109) PASTEUR VALLERY RADOT, BLAMONTIER, BESANÇON & GIROUD: C. R. Soc. de Biol., 1926, 95, 1196.
- 110) PASTEUR VALLERY RADOT & ROUQUES: Ann. de Derm., 1929, 10, 1041.
- 111) PASTEUR VALLERY RADOT, GIROUD & HUGO: C. R. Soc. de Biol., 1929, 101, 893.
- 112) PERUTZ: Arch. für Dermat. und Syph., 1926, 152, 617.
- 113) PESHKIN & FINEMAN: Am. J. of Diseases of Children, 1929, 37, 38.
- 114) PINESS & MILLER: J. Allergy, 1929/'30, 1, 483.
- 115) PINESS & MILLER: J. Allergy, 1932/'33, 4, 18.
- 116) VON PIRQUET: Münch. Med. Wochenschrift, 1906, 53², 1457.
- 117) PRAUSNITZ: in KOLLE, KRAUS & UHLENHUTH: Handbuch der Pathogenen Microorganismen, 1930, bd. III¹, pag. 136.
- 118) PRAUSNITZ & KÜSTNER: Centralblatt für Bakteriologie, 1921, 86, 109.
- 119) RACKEMANN: Clinical Allergy, New-York 1931.
- 120) RACKEMANN: Clinical Allergy, New-York 1931, pag. 140.
- 121) RACKEMANN: Clinical Allergy, New-York 1931, pag. 296 e.v.
- 122) RACKEMANN & STEVENS: J. Immunol., 1927, 13, 389.
- 123) RAMIREZ: J. A. M. A., 1919, 73, 984.

- 124) RAMIREZ: J. Allergy, 1929/'30, 1, 283.
- 125) SUSAN RAMSDELL: J. Immunol., 1928, 15, 305.
- 126) RATNER: Am. J. Dis. Child., 1928, 36, 277.
- 127) RATNER: J. A. M. A., 1931, 96, 751.
- 128) RATNER, JACKSON & GRUEHL: J. Immunol., 1927, 14, (249, 291 en 303).
- 129) RATNER & MISS GREENBURGH: J. Allergy, 1931/'32, 3, 149.
- 130) RASSERS: Encephalitis Post Vaccinationem, Leiden 1931.
- 131) SAUERBRUCH, HERRMANNSDORFER & GERSON: Münch. Med. Wochenschrift, 1926, 73¹, 47.
- 132) VAN DER SCHAAF & ORMONDT: Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1932, 76¹, 148.
- 133) SCHLOSZ: Am. J. Dis. Child., 1912, 3, 341.
- 134) SCHLOSZ: Am. J. Dis. Child., 1920, 19, 433.
- 135) SCHLOSZ & WORTHEN: Am. J. Dis. Child., 1916, 11, 342.
- 136) SCHÜLLER: Münch. Med. Wochenschrift, 1928, 75¹, 118.
- 137) SELLERS & ADAMSON: J. Allergy, 1931/'32, 3, 166.
- 138) SHERRER: J. Allergy, 1930/'31, 2, 467.
- 139) SMYTH & BAIN: J. Allergy, 1930/'31, 2, 177.
- 140) SMYTH & STALLINGS: J. Allergy, 1931/'32, 3, 16.
- 141) SPAIN & HOPKINS: J. Allergy, 1929/'30, 1, 209.
- 142) SPIVACKE & GROVE: J. Immunol., 1925, 10, 465.
- 143) STERNBERG: J. Allergy, 1932/'33, 4, 336.
- 144) STRUIKEN: Onderzoekingen over histamineachtige stof in roggepollen, diss., Groningen 1931.
- 145) STULL, COOKE & BARNARD: J. Allergy, 1931/'32, 3, 120.
- 146) STULL, COOKE & CHOBOT: J. Allergy, 1931/'32, 3, 341.
- 147) MARION SULZBERGER: J. Immunol., 1932, 23, 73.
- 148) TAUB: J. Allergy, 1931/'32, 3, 586.
- 149) TAUB & WHITE: J. Allergy, 1930/'31, 2, 186.
- 150) THOMMEN in COCA, WALZER & THOMMEN: Asthma and Hayfever, Baltimore 1931, pag. 748.
- 151) TÖRÖK, LEHNER & URBAN: Krankheitsforschung, 1925, 1, 371.
- 152) TÖRÖK & RAJKA: Wiener Med. Wochenschrift, 1925, 75, 383.
- 153) TRUMPER & CANTAROW: Biochemistry in Internal Medicine, Philadelphia 1932.
- 154) TUFT & RAMSDELL: J. Immunol., 1929, 16, 411.
- 155) URBACH: Arch. f. Derm. und Syph., 1925, 148, 146.
- 156) URBACH: Arch. f. Derm. und Syph., 1928, 154, 550.
- 157) URBACH: Klin. Wochenschrift, 1931, 10¹, 535.
- 158) URBACH & SIDARAVIČIUS: Klin. Wochenschrift, 1930, 9², 2095.

- 159) URBACH & WIETKE: Münch. Med. Wochenschrift, 1931, 78, 1470.
- 160) URBACH & WILLHEIM: Klin. Wochenschrift, 1932, 11¹, 1012.
- 161) WALZER: J. Immunol., 1926, 11, 249.
- 162) WALZER: J. Immunol., 1927, 14, 143.
- 163) WALZER: J. Allergy, 1929/'30, 1, 231.
- 164) WALZER: J. Immunol., 1932, 23, 99.
- 165) WALZER in COCA, WALZER & THOMMEN: Asthma and Hayfever, Baltimore 1931, pag. 366.
- 166) WALZER & MISS BOWMAN: J. Allergy, 1929/'30, 1, 464.
- 167) WALZER & MISS BOWMAN: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 1930/'31, 28, 425.
- 168) WALZER & MISS BOWMAN: geciteerd in COCA, WALZER & THOMMEN: Asthma and Hayfever, Baltimore 1931, pag. 361.
- 169) WALZER & KRAMER: J. Immunol., 1925, 10, 835.
- 170) WALZER & WALZER: A. J. M. Sc., 1927, 173, 279.
- 171) WALZER & WALZER: Arch. of. Derm. and Syph., 1928, 17, 659.
- 172) WORRINGER: C. R. Soc. de Biol., 1931, 108, 8.







3 2

VAN GORCUM & COMP. N.V. - ASSEN