

BESCHOUWINGEN OVER EN EEN
ONDERZOEK NAAR DE WERKING VAN
ANTISTINE OP RHINITIS VASOMOTORIA

H. A. VOET

H. A. VOET — Beschouwingen over en een onderzoek naar de werking van antistine op rhinitis vasomotor

D. N. 2

BESCHOUWINGEN OVER EN EEN ONDERZOEK NAAR DE
WERKING VAN ANTISTINE OP RHINITIS VASOMOTORIA.

Beschouwingen over en een onderzoek naar de
werking van antistine op rhinitis vasomotoria

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT
TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE UNI-
VERSITEIT VAN AMSTERDAM OP GEZAG VAN
DE RECTOR MAGNIFICUS Dr G. C. HERINGA,
HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEES-
KUNDE, IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN
IN DE AULA DER UNIVERSITEIT OP
DONDERDAG 15 APRIL 1948, DES NAMIDDAGS
TE VIER UUR,

DOOR

HENRI ARNOLDUS VOET

GEBOREN TE 'S-GRAVENHAGE.

Dit proefschrift werd bewerkt in de Kliniek voor Keel-, Neus- en
Oorheelkunde van het Bürgerspital te Basel (Prof. Dr. E. Luescher)

Promotor: Prof. Dr. A. DE KLEYN

AAN MIJN MOEDER

AAN MIJN VROUW

INHOUD.

	Blz.
Inleiding	1
HOOFDSTUK I.	
Historisch overzicht en terminologie	4
HOOFDSTUK II.	
Theorieën over de pathogenese van anaphylactische en allergische reacties	7
HOOFDSTUK III.	
Histamine en de histamine-theorie	16
HOOFDSTUK IV.	
Anti-anaphylactische en anti-allergische therapieën	33
HOOFDSTUK V.	
A. Eigen onderzoek	44
B. Bespreking eigen onderzoek	73
Samenvatting en conclusies	77
Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	78
Résumé et conclusions	79
Summary and conclusions	80
Lijst van geraadpleegde literatuur	81
Stellingen	85

INLEIDING.

Het veelvuldig voorkomen van allergische ziekten rechtvaardigt meer belangstelling hiervoor dan tot nu toe in ons land tentoon-
gespreid werd.

In Amerika (V. St.) heeft niet minder dan 10 % der bevolking klachten van een duidelijk allergisch karakter en een grooter percentage vertoont lichtere verschijnselen van overgevoeligheid (D. P. Barr).

Het is niet waarschijnlijk, dat de percentages voor ons land van de zoo juist genoemde sterk zullen afwijken. Dat desondanks het interesse van de gemiddelde Nederlandsche arts voor theorie en therapie der allergische afwijkingen niet groot is en er zelfs een zeker wantrouwen bestaat tegenover degenen, die zich met allergie praktisch bezighouden, berust op verschillende factoren. Zoo kent men b.v. van een aantal als „allergisch” beschouwde toestanden het antigeen of het antilichaam of beide niet.

Het groote aantal medikamenten, dat als werkzaam tegen allergische ziekten wordt aanprezen en het geringe succes dat er als regel van gezien wordt, dragen niet bij tot een positieve instelling van de medische stand. Indien men dan nog bedenkt, dat het eenige land, waar de behandeling der allergische ziekten en afwijkingen specialistisch op ruime schaal wordt beoefend, Amerika is, een land waar men met geld en propaganda ook het minder waardevolle tot bloei kan brengen, dan ziet men in, dat er genoeg omstandigheden zijn die het gebrek aan belangstelling kunnen verklaren.

Advertenties als die, welke men in twee Amerikaansche vak-
tijdschriften (Journal of Allergy; Annals of Allergy) vindt, worden wel gebruikt om de allergie in discrediet te brengen en wekken begrijpelijkerwijze gegronde twijfel aan de doeltreffendheid der aanprezen waar. Zoo wordt b.v. genezing „gegarant-

deerd" als men twee-lagig ondergoed van Duofold en hypo-allergische lippenstiften van Marcelle gebruikt.

In weerwil van dit alles wint toch het interesse voor de allergie in Europa veld en vindt men thans in medische tijdschriften steeds meer artikelen op dit gebied. De Amerikaansche activiteit op dit terrein is niet beperkt tot de enkele minder goede voorbeelden die ik hier boven opnoemde. Het Amerikaansche leger bezit 98 speciale allergieklinieken, verbonden met een centraal laboratorium, waar gestandaardiseerde als allergeen werkende extracten worden gemaakt. De allergische ziekten veroorzaken n.l. groot tijdverlies bij de militaire training en in oorlogstijd (M. e. Q u i d d y en K i n g, 1946). Er zouden zeker niet zooveel moeite en kosten aan de bestrijding van deze verliezen zijn besteed, indien men niet van het praktisch nut overtuigd zou zijn geweest! Men boekte dan ook inderdaad belangrijke therapeutische resultaten. Gedurende de 9 jaren, dat ik praktijk als huisarts uitoefende, is mij duidelijk gebleken, dat heel weinig artsen in Nederland met kennis van zaken allergische ziekten konden behandelen, met daaruit voortvloeiende groote nadeelen voor de betreffende patiënten.

Daar ik tevens belangstelling had voor de theorie en de nieuwe inzichten die men in de laatste jaren had verkregen, wilde ik gaarne dieper ingaan op wat R. C o o k e noemt: „one of the most fascinating and intriguing fields of medicine". Toen de gelegenheid zich voor mij voordeed om als uitwisselings-assistent naar Basel te gaan was mijn besluit snel genomen, daar ik wist dat Prof. L ü s c h e r ook in allergie was geïnteresseerd. Ik heb dit besluit nimmer betreurd. Integendeel en ik wil gaarne op deze plaats Prof. L ü s c h e r van harte dank zeggen voor zijn waardevolle steun bij mijn onderzoekingen en voor zijn nimmer verflauwde belangstelling. Ook den hoofdassistent O p p i k o f e r en de assistenten S t ö c k l i n, H o s n y, I s e l i n, P a r c h e t en K u m m e r ben ik veel dank verschuldigd voor hun vriendschappelijke en uiterst collegiale houding, waardoor ik een groot deel van mijn tijd aan mijn proefschrift kon wijden. Het is mij een vreugde te weten, dat de in mijn „Bazelsche tijd" met hen gelegde banden niet zullen ophouden te bestaan na mijn vertrek naar Holland.

Zeer erkentelijk ben ik Mej. E c k s t e i n voor de groote toewijding waarmede zij mij bijstond bij het laboratoriumonderzoek en Mej. S c h n e i d e r, wier hulp ik nooit tevergeefs heb ingeroepen.

De spontane medewerking van mijn landgenoot Dr. P a e s i heb ik op zeer hoogen prijs gesteld.

Er viel mij in Basel een groot geluk ten deel, dat ik in de laatste plaats vermeld, n.l. dat ik Prof. D o e r r heb mogen ontmoeten. In zijn prachtige, door hem zelf samengestelde bibliotheek heb ik vele uren doorgebracht en in gesprekken met hem heb ik veel geleerd. Het is zeker, dat ik van het geleerde weer veel zal vergeten, doch nimmer vergeet ik het groote voorrecht dat deze oud-hoogleraar mij schonk door mij toe te staan zijn studeerkamer binnen te treden op ieder oogenblik dat mij dat paste en evenmin het gevoel dat hij mij steeds met de grootste bereidwilligheid hielp.

HOOFDSTUK I.

HISTORISCH OVERZICHT EN TERMINOLOGIE.

Reeds in de grijze oudheid kende de toenmalige arts het bestaan van overgevoelighedsreacties. Men wist, dat sommige individuen, na het nuttigen van een of ander voedsel, met eigenaardige verschijnselen van de huid, van de slijmvliezen, of ook van de organen met glad spierweefsel konden reageeren. Zoo maakte Hippokrates reeds melding van het bestaan van een overgevoeligheid voor bepaalde spijzen, die urticaria-achtige verschijnselen veroorzaakten.

In de tweede eeuw beschrijft Galenus, zooals uit de literatuur blijkt, patiënten met oog- en neus-verschijnselen na het ruiken aan rozen.

In 1819 geeft John Bostock aan zijn eigen aanvalsgewijs en in het voorjaar optredende ziekte de naam van „hay-fever”. Hij meende, dat de symptomen ontstonden door het inademen van stoffen en ook door warmte en licht te voorschijn geroepen konden worden.

Elliotson (London 1831) was de eerste, die de oorzaak van de symptomen zocht in het stuifmeel van verschillende grassen.

Salter (1860) deed de eerste „huidtest” op zichzelf. Hij was overgevoelig tegen kattenharen en had bemerkt, dat hij een groote „quaddel” kreeg als een kat hem krabde. Ook werden zijn oogen rood en gingen ze tranen, als hij in zijn oogen wreef, nadat hij eerst een kat had aangeraakt.

Koch deelt in 1890 mede, dat tuberculeuze dieren overgevoelig werden voor normaliter niet toxische dosis tuberculine. Hij sprak het eerst van bacterieele allergie.

De Franschman Richet (1902) wilde honden tegen giften ongevoelig maken. Hij probeerde dit door voorbehandeling met

hetzelfde gif, n.l. het gif dat door zeeanemonen wordt afgescheiden, doch constateerde, dat het dier niet *ongevoeliger* geworden was ten opzichte van het gebruikte gif, doch veel *gevoeliger*! Vele dieren stierven enkele minuten na de tweede (intraveneuze) injectie. Er was dus, in plaats van eenige immuniteit, een grootere gevoeligheid ontstaan ten opzichte van het gif. Aanvankelijk wilde hij deze verschijnselen verklaren door cumulatie, doch deze verklaring kon niet gehandhaafd worden daar de toeneming van de gevoeligheid eerst een *bepaalde* tijd na de eerste injectie optrad, en wel na zooveel tijd, dat cumulatie geen rol meer spelen kon. Daar komt nog bij, dat de verschijnselen anders zijn dan bij een intoxicatie. De reactie van het voorbehandelde dier is volkomen verschillend van die van het niet voorbehandelde; het is zonder bescherming of, zooals Richet zegt, „anaphylactisch” geworden. Men zegt ook: „het dier is door de eerste injectie *gesensibiliseerd* t. o. v. de geïnjecteerde stof”.

Werd door Richet in zijn proeven een giftige stof gebruikt, de Zwitsersche physioloog Arthus had dezelfde verschijnselen kunnen waarnemen na het gebruik van ongiftige stoffen. Hij had konijnen ingespoten met paardenserum of koemelk en de dieren stierven bij de tweede intraveneuze injectie op ongeveer gelijke wijze als de honden van Richet, als hij tenminste dezelfde tijdtusschenruimte in acht had genomen en op dezelfde wijze gereïnjecteerd had. Gaf hij daarentegen de tweede injectie subcutaan dan stierf het dier niet, doch ontstond er — meestal pas na de derde of vierde injectie — op de plaats waar de laatste inspuiting gegeven was een infiltraat met swelling en oedeem en dikwijls zelfs een ulcus met necrose in het centrum. Aanvankelijk meende hij, dat deze infiltraten en ulcera door onsteriel werken ontstaan waren, doch dezelfde plaatselijke afwijkingen traden ook op, als aan de steriliteit de grootste zorg was besteed. Deze locale verschijnselen staan bekend als „het phenomeen van Arthus” en worden beschouwd als een plaatselijke anaphylaxie.

Von Pirquet (1903), van wien de term „allergie” afkomstig is, wilde met dit woord alle veranderde wetmatige en specifieke reactiewijzen samenvatten, die een organisme vertoont na het doormaken van een ziekte, na voorbehandeling met bacterieele producten of andere lichaamsvreemde stoffen. Hij

legde de nadruk op de *veranderde* reactiewijze (allergie) en wilde daarmee geenszins alleen overgevoeligheid aanduiden, doch eveneens immuniteit en verminderde gevoeligheid. Doordat dit allergiebegrip eigenlijk te omvangrijk was, bleek het in de praktijk niet bruikbaar, want als men nu volgens de opvatting van *von Pirquet* vaststelde, dat een individu allergisch reageerde, dan wist men niet of hij gezond bleef of ziek werd! Immers, hij kon gezond blijven, terwijl hij bij normale reactiewijze ziek zou moeten worden (immuniteit) en hij kon omgekeerd ziek worden, terwijl hij bij normale reactiewijze gezond zou hebben moeten blijven (overgevoeligheid). Dit is dan ook de reden dat van het oorspronkelijke allergiebegrip de immuniteit is afgescheiden en sindsdien werd onder allergie slechts een overgevoeligheid verstaan.

Doch ook de overgevoeligheden zijn weer zeer verschillend, wat betreft hun klinische verschijnselen, de voorwaarden waaronder ze ontstaan en de aard van de stoffen die de reacties veroorzaken. Het is dan ook geen wonder, dat er vele nieuwe woorden en uitdrukkingen gevormd zijn teneinde te pogen de begrippen te verduidelijken, echter met het tegenovergestelde gevolg.

Ik heb mij in dit proefschrift gehouden aan de huidige Amerikaansche terminologie (*L. H. Criepp*), waarbij onder anaphylaxie verstaan wordt een overgevoeligheidstoestand bij *dieren*, veroorzaakt door hen voor de tweede maal hetzelfde eiwit in te spuiten en onder allergie een specifieke overgevoeligheidstoestand bij de *mensch*. De allergie wordt onderverdeeld in een erfelijke vorm en in een verkregen vorm, onder welke laatste vallen: contact-dermatitis, serum-allergie, geneesmiddelen-allergie, bacteriële allergie en fysische allergie.

Het zij toegegeven, dat ook deze indeeling niet ideaal is, omdat van de verschillende vormen van verkregen allergie enkele ook weer erfelijk kunnen zijn. Zeer verwarring stichtend is het feit, dat de erfelijke allergie ook atopie genoemd wordt, omdat velen daar nog het oude begrip „idiosyncrasie” onder verstaan, d.i. een primaire overgevoeligheid, zonder (bekende) sensibilisatie.

HOOFDSTUK II.

THEORIEËN OVER DE PATHOGENESE VAN ANAPHYLACTISCHE EN ALLERGISCHE REACTIES.

Alvorens over te gaan tot de bespreking van de verschillende theorieën, die pogen het mechanisme van de allergie te verklaren, willen wij eerst aandacht wijden aan enkele begrippen en termen, die hier dikwijls bij te pas komen.

Topley en *Wilson* geven als definitie van antigeen: Een antigeen is iedere stof, die, parenteraal in het weefsel van een dier gebracht, aanleiding geeft tot de vorming van een antilichaam en die, na samenbrenging met dat antilichaam, er mee reageert op de een of andere waarneembare wijze (het woord antigeen komt van „antisomatogeen”. Dit is de in het Grieksch vertaalde benaming van „antilichaamvormer”. Hieruit heeft men „somato” weer laten vallen, zoodat de term „antigeen” resulteert).

Een antilichaam noemen zij iedere stof, die in het bloedserum of in de lichaamsvloeistof van een dier verschijnt, als antwoord op de prikkel, veroorzaakt door het parenteraal in het lichaam brengen van een antigeen, en die specifiek met dat antigeen reageert op de een of andere waarneembare wijze. De term „parenteraal” is gebruikt om de nadruk te leggen op het feit, dat het antigeen het weefsel in een onveranderde toestand moet bereiken, dus zonder de veranderingen die het zou ondergaan in het spijsverteringskanaal.

Landsteiner (1936), *Marrack* (1942), *Cannon* (1944) en met hen bijna alle toonaangevende onderzoekers op dit gebied achten het een niet te weerleggen feit, dat alle antilichamen gemodificeerde serumglobulinen zijn en wel γ -globulinen.

De mogelijkheid bestaat ook, dat antilichamen onbekende stoffen zijn, die zich aan de serumglobulinen hebben vastgehecht. Doerr geeft hiervoor verschillende argumenten in zijn nieuwe boek: „Die Immunitätsforschung” (1947).

De antilichaamproductie is volgens Cannon een phase van de eiwitstofwisseling. Hij meent dan ook, dat bij bestaand eiwittekort door voldoende toevoer van bepaalde aminozuren niet alleen de eiwitconcentratie in het bloedplasma snel stijgt, doch dat dan tevens de antilichaamproductie toeneemt.

Tasman geeft een interessante samenvatting van het verband tusschen eiwitvoeding en immuunreacties, waarin hij o.a. mededeelt, dat de globulineproductie afhankelijk is van het in het voedsel in voldoende mate aanwezig zijn van de eiwitbouwstoffen (i.e. de aminozuren), daar het lichaam niet alle aminozuren zelf kan vormen. Konijnen en ratten konden met een dieet, waarin de „noodzakelijke” aminozuren ontbraken, geen antilichamen vormen.

Dat dit mogelijk ook voor de mensch geldt, zou kunnen blijken uit de mindere weerstand tegen infecties tijdens de hongerperiodes, die verschillende volken tijdens de oorlog meemaakten.

De benaming van de antilichamen als praecipitinen, agglutininen, antitoxinen, haemolysinen, enz. hebben de betekenis, die zij oorspronkelijk voor de immunologie hadden, verloren. Tegenwoordig weet men, dat men een praecipitatie in een agglutinatie kan veranderen en dat de praecipiteerende en agglutinerende immuunsera door verwarming of door extraheeren der lipoiden dusdanig te veranderen zijn, dat ze niet meer praecipiteeren of agglutineeren, terwijl ze nog steeds de antilichamen bevatten en zich ook nog steeds met het antigeen kunnen binden. De affiniteit tot het antigeen is de éénige eigenschap van de antilichamen, die met zekerheid is vastgesteld (Doerr, 2; Julius).

Het nauwkeurig mechanisme van het ontstaan der allergische reacties is onbekend. Er zijn talloze theorieën over gevormd, waarvan de belangrijkste hieronder genoemd zullen worden.

Doerr (3, 4) handhaaft nog steeds zijn vroeger opgestelde fysisch-chemische theorie. Hij neemt aan, dat de antigeen-antilichaam reactie in de celmembraan plaats vindt (membraanhypothese van Doerr), en dat hierdoor physico-chemische veranderingen teweeggebracht worden, die de cel kunnen prikkelen en die, onder bepaalde omstandigheden, ziekteverschijnselen kunnen veroorzaken.

Doerr acht het niet noodzakelijk om aan te nemen, dat ten gevolge van deze reactie één of meerdere stoffen (bijv. histamine) vrij komen, die de verschijnselen veroorzaken. Over de aard der celbeschadiging heeft Doerr zich nooit uitgelaten. Dale (1) meent dat er door de antigeen-antilichaam reactie een storing in de oplosbaarheid van de celcolloïden zou optreden en Weil denkt aan een mogelijke verandering van de electrostatische potentiaal van de cellen.

Nu vrijwel zeker aangenomen kan worden, dat histamine vrij komt bij de allergische reactie, zou men kunnen zeggen, dat de theorie van Doerr gevallen is; echter, daar histamine niet alle verschijnselen van anaphylaxie en allergie kan nabootsen, bestaat nog steeds de mogelijkheid, dat deze theorie zijn waarde behoudt.

De membraanhypothese van Doerr wordt uiterst waarschijnlijk gemaakt door de onderzoekingen van Kallos (1938). Hij heeft caviae gesensibiliseerd met eiwitten van hoog en laag moleculair gewicht. Nu bleek, dat na toevoeging van hetzelfde eiwit als waarmede gesensibiliseerd was, de uteri zich in de Schultz—Dale proef contraheerden na dezelfde latentietijd (50"). Dat deze latentietijden gelijk zijn, niettegenstaande het belangrijke verschil in grootte der deeltjes, pleit tegen diffusie van antigenen in de cellen. Veeleer maken deze proeven waarschijnlijk, dat de antigeen-antilichaam reactie zich aan de oppervlakte der cel afspeelt.

Dale en Laidlaw (1) zijn de eersten geweest, die mededeelden, dat histamine, als het geïnjecteerd werd bij normale dieren, een aantal typische symptomen geeft, die men ook ziet bij de anaphylactische shock (histamine-theorie).

Dale (2) en vele anderen meenen nu, dat bij iedere antigeen-

antilichaam reactie in de cel histamine of een histamine-achtige stof vrij komt (de H-substance), die secundair de cel prikkelt en de verschijnselen veroorzaakt. De histamine-theorie is opnieuw in het centrum der belangstelling gekomen door de onderzoekingen van Lewis. Een uitgebreide bespreking van deze theorie volgt elders in dit proefschrift.

Acetylcholine en andere choline-derivaten veroorzaken vele verschijnselen, die men ook bij anaphylactische shock ziet (bloeddruk daling, verlangzaming van de hartslag, samentrekking van de bronchioli, verwijding van de perifere bloedvaten, tonusverhoging van de gladde musculatuur, enz.). Daar door prikkeling van het parasympathische zenuwstelsel acetylcholine vrij komt (Loewi, Dale (3), Lissak), heeft men gemeend, dat allergische verschijnselen een gevolg waren van een toestand waarbij het sympathicus-parasympathicus evenwicht ten gunste van de parasympathicus is verschoven. Dit zou ook blijken uit andere symptomen, die men dikwijls bij allergische patiënten ziet, n.l. sterk zweeten, hyperaciditeit, spastisch colon, versterkte dermatographie. De acetyl-choline theorie wordt gesteund door verschillende Franse onderzoekers, zooals Villaret, Vallery-Radot, en misschien wel het meest door Danielopolu (1, 2), die zijn meening voornamelijk baseert op het feit, dat de anaphylactische contracties van de uterus zich door atropine laten remmen, terwijl de contracties door histamine onbeïnvloed blijven.

Schuppli (1946) meent, dat de stof, die bij de antigeen-antilichaam reactie ontstaat, niet steeds dezelfde is, doch dat door deze reactie in verschillende organen verschillende stoffen gevormd kunnen worden. Het was hem namelijk opgevallen bij het bestudeeren van de literatuur over dit onderwerp, dat de experimenten volgens Schultz—Dale, die de histamine-theorie ondersteunen, met de darm gedaan zijn, terwijl de schrijvers, die de acetylcholine-theorie voorstaan met de uterus geëxperimenteerd hebben. Een gedeelte van zijn tabel treft men ter verduidelijking hieronder aan.

Schrijver.	Onderzocht orgaan.	Contractie door:
Edlbacher, Jucker en Baur	Darm	Histamine
Ackermann en Wasmuth	Darm	Histamine Antigeen
Halpern	Darm	Histamine Antigeen
Halpern en Dainow	Darm	Histamine Antigeen
Fierz, Jadassohn en Vollenweider	Uterus	Acetyl-choline Pituglandol Antigeen
Danielopolu	Uterus	Antigeen Acetyl-choline
Schuppli	Uterus	Antigeen Acetyl-choline Pituglandol Pilocarpine

Winkler geeft een nieuw inzicht in de allergische constitutie. Hij vestigt de aandacht op de nauwe relatie die bestaat tusschen bijnierinsufficiëntie en overgevoeligheid. Bij beide toestanden vindt men verhoogd kaliumgehalte en verlaagd natrium- en calciumgehalte van het bloed, vertraagde en vlakke bloedsuikercurven, verhoogd cholesterine-gehalte in het bloed. Verder blijkt de samenhang uit het feit, dat bij bijnierlooze dieren de anaphylactische shock en het phenomeen van Arthus ernstiger verlopen. Doordat, zeer waarschijnlijk de bijniersehors ook de afgifte van de antilichamen hormonaal regelt, meent de schrijver, dat twee kenmerken van de overgevoeligheidstoestand, n.l. de slechte antilichaamproductie en de groote gevoeligheid voor histamine (door

histaminase tekort) aan cortinegebrek kunnen worden toegeschreven.

Strengers meent, dat menige „allergische ziekte” een gevolg kan zijn van een auto-intoxicatie. Uitgaande van de waarschijnlijkheid, dat histamine een belangrijke rol speelt bij allergische afwijkingen, vraagt hij zich af of vrij histamine nog op een andere wijze in het lichaam kan komen dan door de antigeen-antilichaam reactie. Hij meent, dat de histamine, die in de darm ontstaat, geresorbeerd kan worden en als een toxine kan werken, zoodat de „allergische symptomen” een gevolg zijn van een histamine-vergiftiging. In dat geval zou men niet mogen spreken van een allergische afwijking in eigenlijken zin, doch van een auto-intoxicatie. Deze differentiatie is niet alleen van theoretisch belang, doch heeft ook praktische waarde. Immers, bij de auto-intoxicatie zal men moeten trachten de processen te beïnvloeden, die aanleiding geven tot de vorming van endogene giften. Dit zou men b.v. kunnen bereiken door verandering van de samenstelling der darmflora, door diët-therapie enz. In samenwerking met Verschure¹⁾ zag hij inderdaad bij eenige asthma-patiënten, met langdurige status asthmaticus, vrijwel aanstonds verbetering optreden na toediening van succinylsulfathiazol (een moeilijk resorbeerbaar sulfanilamide-derivaat). De darm krijgt dus door dit geneesmiddel of een andere flora of ze wordt steriel. Hoe het ook zij, de bacteriën die er nog zijn kunnen niet meer met behulp van de histidine-decarboxylase histamine vormen.

Dat auto-intoxicatie de oorzaak zou kunnen zijn van een andere „allergische” ziekte, met name urticaria, moge eveneens uit de therapie met een dergelijk praeparaat blijken, n.l. phthalyl-sulfathiazol. In de dermatologische kliniek in Basel heeft men namelijk 3 patiënten met maandenlange urticaria en hevige jeuk, die geen baat vonden bij de antihistaminica, na zeer korten tijd (3 dagen) met dit middel van hun klachten weten af te helpen.

¹⁾ Niet gepubliceerd.

Dat ook psychische invloeden hoogst belangrijk zijn bij het ontstaan van allergische verschijnselen is bekend. Mackenzie beschrijft een patiënte, die overgevoelig was voor het stuifmeel van een roos en die een aanval kreeg bij het ruiken van een papieren roos en Dale (4) een hooikoorts-patiënt, bij wie zich een typische hooikoorts ontwikkelde na het zien van een schilderij van een hooioogst. Doch niet alleen ziet men dit optreden bij menschen met allergische constituties, zelfs normale menschen kunnen door psychische invloeden allergische verschijnselen vertoonen. Een modern voorbeeld moge dit illustreeren. Post beschrijft het herhaald voorkomen van typische rhinitis vasomotorica symptomen bij oorlogsvliegeniers, vrijwel uitsluitend in tijden van groote spanning, b.v. vlak voor een aanval op vijandelijke doelen. Deze patiënten reageerden niet op adrenaline, hadden geen allergische anamnese, geen eosinophilie en ook geen positieve huidreacties.

Alvorens dit korte overzicht van enkele theorieën, die pogen het mechanisme van de anaphylaxie te verklaren, te beëindigen, is het goed nog even stil te staan bij enkele onderzoekingen, waaruit blijkt, dat ook het weinige in de allergie dat als min of meer vaststaand wordt aangenomen, nog aan twijfel onderhevig moet worden geacht.

A. *Reactie van glad spierweefsel.*

In het algemeen meent men, dat bij de allergische reactie contractie van glad spierweefsel in bepaalde organen plaats vindt. Dit is echter niet bij alle diersoorten het geval. Dat de gesensibiliseerde uterus van de cavia zich contraheert na contact met antigeen in de Schultz—Dale proef is een bekend feit. Volgens Albert en Walzer doet de uterus van een aap dat echter niet. Dat ook de uterus van de mensch in een dergelijke proefopstelling niet reageert, kon Tuft aantonen. Hij heeft namelijk stukjes uterusweefsel van een zwangere vrouw kunnen onderzoeken omdat bij haar sectio caesaria moest geschieden. Bij deze vrouw was paardenserum ingespoten en dat zij zeker overgevoelig was bleek uit een positieve huidreactie tegen paarden-

serum en haar bloed bevatte antilichamen tegen dit serum. In de Schultz—Dale proef contraheerden deze stukjes uterus niet na toevoeging van paardenserum, doch wel op histamine en pituitrine ten teken, dat de stukjes weefsel zich wel degelijk contraheeren konden.

B. De latentie-tijd (de prae-anaphylactische periode).

Volgens Dale was een 1—5-urige „doorstrooming” van het spierweefsel met antiserum noodzakelijk om de normale uterus te sensibiliseeren. Kulka deelt mede, dat het haar mogelijk is geweest om een stukje uterusweefsel te sensibiliseeren door het slechts 5 minuten in een antiserum-oplossing te houden.

Dragstedt, Ramiro, Lawton en Youmans stelden vast, dat toevoeging van een antiserum te samen met het corresponderend antigeen aan normale erythrocyten van een konijn, tot een directe vrijwording van histamine leidde, analoog aan het vrijkomen van histamine, dat men ziet na toevoeging van hetzelfde antigeen aan roode bloedlichaampjes van gesensibiliseerde dieren. Zij concludeeren, dat de histamine vrijwording in het eerste geval te verklaren is door een passieve sensibilisatie, doch ook hier weer het eigenaardige, dat de latentietijd zoo kort is.

Tenslotte zij men nog herinnerd aan twee reeds lang bekende, doch eveneens nog onverklaarde fenomenen, n.l.:

1. *Het „Auslösch”-phenomeen.*

Als men actief of passief gesensibiliseerde caviae de shock-injectie geeft, dan reageeren deze dieren niet, als kort voor de tweede injectie 1 à 3 cc soorteigen of soortvreemd serum intraveneus is ingespoten. Na 4 uur is deze remming weer voorbij.

2. *Het phenomeen van Arthus bij het konijn.*

Arthus stelde vast, dat, wanneer men een met eiwit gesensibiliseerd konijn andermaal (meestal 3e of 4e maal) hetzelfde eiwit injecteerde, op de plaats van de tweede (of derde of vierde) injectie een ontstekingsreactie optrad. Het merkwaardige is nu,

dat de reactie geheel verschillend kan verlopen en afhankelijk is van de plaats van herinjectie (Opie).

Men ziet zeer zware veranderingen optreden aan de buikhuid (ernstige necrosen), aan de rug huid minder ernstige verschijnselen en aan het oor ziet men bijna nooit necrosen, doch slechts oedemen, die weer verdwijnen.

Hieruit blijkt, dat de aard van de anaphylactische reactie niet alleen door de aard van het antigeen, doch ook door de bijzondere eigenschappen van het beschadigde weefsel wordt bepaald.

HOOFDSTUK III.

HISTAMINE ¹⁾.

Histamine werd in 1907 ontdekt door Windaus en Vogt, die het synthetisch bereidden uit β -imidazolyl-propionzuur. Het wekte weinig belangstelling, tot door Barger en Dale in 1910 gevonden werd, dat het in moederkoorn voorkwam. In deze zelfde tijd isoleerde Yoshimura een base uit sojaboonen, die ook histamine bleek te zijn en Ackermann toonde aan, dat rottingsbacteriën uit histidine histamine konden maken door een decarboxyleeringsproces.

Kort daarna toonden Mellanby en Twort aan, dat micro-organismen, die zich normaal in de tractus intestinalis van mensch en dier bevinden, eveneens histamine uit de darminhoud konden maken en dat histamine een normaal bestanddeel bleek te zijn van de darminhoud en faeces.

Enige tijd later deelden Abel en Kuboto het voorkomen van histamine mede in verschillende weefsels. Gedurende eenige tijd heeft men getwijfeld of histamine werkelijk een normaal bestanddeel van weefsel was, of dat het post mortem gevormd werd door bacteriën. In 1927 is aan deze twijfel een einde gemaakt door Best, Dale, Dudley en Thorpe.

Tegelijk met het chemisch onderzoek-zijn reeds van het begin af aan pharmacologische onderzoeken verricht, de eerste van Dale en Laidlaw in 1910.

De werking van histamine varieert bij verschillende dieren, bij verschillende doses en bij verschillende wijzen van toediening.

¹⁾ Bij het samenstellen van dit overzicht is vooral gebruik gemaakt van de volgende literatuur: W. Feldberg en Schilf (1930), M. Guggenheim (1942) en C. A. Dragstedt (Chicago Section of Am. Chem. Soc., 1940).

Toch is gebleken, dat er bepaalde fundamentele werkingen zijn (Code, 1):

1. Het contraheert glad spierweefsel. Van deze eigenschap maakt men o.a. gebruik om histamine biologisch aan te toonen. Een stukje levend caviadarm contraheert zich zelfs nog in verdunningen van 1:500 miljoen tot 1:1 milliard.

2. Het verwijdt de capillairen en arteriolen; dit gaat gepaard met een toeneming van de permeabiliteit, welke tot oedeem kan leiden.

3. Het werkt stimulerend op de kliersecretie, 't sterkst op de maagklieren. Men maakt hiervan gebruik voor de functionele maagdiagnostiek, daar histamine als de sterkste prikkel voor de maagsecretie geldt.

Het bovengenoemde verschil in werking bij verschillende diersoorten, doses en wijzen van toediening berust op de verschillende graad van deelname van deze grondeigenschappen.

In 't kort zij er hier op gewezen, dat men met deze drie belangrijkste physiologische eigenschappen heel goed de hoofdsymptomen van asthma kan verklaren. Immers, *a* door contractie van glad spierweefsel krijgt men bronchospasmus, *b* door de werking op de capillairen laat zich het oedeem en *c* door de werking op de slijmklieren de slijmsecretie verklaren.

Behalve dat histamine met allergie en anaphylaxie in verband gebracht wordt, heeft men het een groot aantal andere werkingen toegeschreven. Om slechts enkele te noemen: histamine zou de arterieele en veneuze bloedstrooming en die der lymfe veranderen en ook het vervoer van stofwisselingslakken bevorderen. Het zou het moe worden van spieren voorkomen. Het gevaar van verbloeden zou door een verminderde histamine-vorming of een versterkte histaminolyse verminderd worden, hetgeen van belang is bij bevallingen.

Histamine prikkelt de maagklieren; door te sterke histamine prikkeling zouden maagzweren ontstaan. Histaminemobilisatie zou bij operatie, chirurgische- en traumatische-shock, vergiftigingen en overmatige inspanningen een rol spelen. Bij experimentele

ileus en experimenteele peritonitis zou histamine een belangrijke factor zijn. Bij de doorbloeding van de huid, bij erythemen en urticaria symptomen zou het van doorslaggevende beteekenis zijn. Over de rol van histamine bij de werking van ultraviolette en Röntgenstralen wordt gediscuteerd.

Bij de werking van slangen- en bijengiften, bakterietoxinen zou de vrijmaking van histamine een essentieele factor zijn. Verder heeft het beteekenis bij verbrandingen en koude urticaria. Histamine kan de bloeddruk sterk doen dalen en daar het normaliter in de darm voorkomt, meende men dat de lage bloeddruk, die men bij vele patiënten aantreft, met histaminewerking te maken had. Het zou echter ook hoge bloeddruk kunnen veroorzaken, daar het de bijnieren stimuleert tot adrenaline afscheiding.

Het ligt buiten het bestek van dit proefschrift om al deze werkingen te verdedigen of te weerleggen, doch veel is niet waar gebleken.

Dragstedt noemt histamine op typisch Amerikaansche wijze een „notorious gangster”. „It may also be said, that like some notorious gangster who is seized in every dragnet, when a high crime against society has been committed, that histamine has likewise been before the bar of judgment upon innumerable occasions and somehow has usually managed to escape”.

Tenslotte nog enkele opvattingen over de vorm waarin histamine in het lichaam voor zou komen.

In verband met het feit, dat de aanwezigheid van groote hoeveelheden histamine in bepaalde organen, b.v. de lever en de long, niet gepaard behoeft te gaan met manifeste symptomen van histaminevergiftiging, heeft o.a. Tarras—Wahlberg (1936) een onderscheid gemaakt tusschen vrij en gebonden histamine, waarbij het vrije als biologisch-actief en het gebondene als biologisch-inactief wordt beschouwd. Hij toonde aan, dat onder bepaalde omstandigheden (asphyxie, herhaald bloed afnemen) vrij histamine in het plasma van konijnen verschijnt, en wel in het rechter hart (veneus bloed) in veel grootere hoeveelheid dan in het linker hart (arterieel bloed). Dit duidt op een mogelijk „afvangen” van vrij histamine in de long. Inderdaad kon hij

tegelijk met een stijging van vrij histamine in het bloed ook steeds een stijging van het histaminegehalte van de long vaststellen.

In het algemeen bestaat de meening dat het plasmahistamine inactief is, dus dat er onder normale omstandigheden geen vrij histamine in het plasma is (o.a. Tarras—Wahlberg, Kaiser). Deze laatste meent dit aangetoond te hebben, omdat hij zag, dat histamine-oplossingen, in duidelijk werkzame concentraties, vrijwel onmiddellijk en geheel door bloedplasma werden geïnactiveerd. Daar dit ook geschiedt door exsudaten die 1% of meer eiwit bevatten, meent hij dat de inactivering komt door adsorptie van het histamine aan de ewitten.

Emmelin daarentegen concludeert uit zijn proeven, dat histamine in het plasma in een physiologisch actieve vorm voorkomt, of in een inactieve vorm, waaruit het echter buitengewoon gemakkelijk vrij gemaakt kan worden. Hij heeft namelijk vastgesteld, dat ultrafiltraten van plasma van eaviae, katten, ratten, konijnen en honden een stof bevat, die hij voor histamine houdt, gezien de vele overeenkomstige werkingen met histamine en gezien het feit dat zoo'n ultrafitraat evenveel histamine bevat als de hoeveelheid histamine, die men uit een overeenkomstige hoeveelheid plasma kon extraheeren.

Rocha e Silva heeft een theorie opgesteld over de wijze waarop histamine in de cellen gebonden is. Hij heeft de meening, dat histamine in de cel aan eiwit gebonden is in een peptide-binding, waarvan het eindstandige aminozuur in de keten of arginine of lysine is. Door de werking van een ferment, dat als trypsine werkt, zou dan de histamine bevrijd worden.

Beschouwingen over de histamine-theorie.

A. Het feit, dat de histamine-theorie zooveel aanhangers gewonnen heeft berust op twee belangrijke aanwinsten in de methodiek van het histamine-onderzoek.

1. Code (2) heeft een methode gevonden, waardoor we de hoeveelheid histamine precies konden bepalen, zoowel in het bloed als in weefselsappen en -extracten. Dit heeft het groote voordeel, dat men bij allerlei allergische ziekten

de hoeveelheid histamine kon bepalen, teneinde het al of niet bestaan van een oorzakelijke samenhang van de hoeveelheid histamine met de ernst der afwijking vast te stellen.

2. Door de ontdekking van de „Antihistaminiques de Synthèse” — dat zijn stoffen die de histaminewerking op verschillende organen en allergische verschijnselen verminderen respectievelijk opheffen — kon men de rol van histamine bij deze ziekten beter bestudeeren.

B. Dat histamine met anaphylaxie en allergie in verband wordt gebracht berust op:

- a. de overeenstemming van de anaphylactische en allergische reacties met de histaminewerking.
- b. de omstandigheid, dat histamine een normaal bestanddeel is van levende weefsels (Best, Dale, Dudley en Thorpe). Immers, het reeds ter plaatse aanwezig zijn van histamine, maakt de hypothese, dat dit de verschijnselen veroorzaakt, voor de hand liggend en gemakkelijker aanvaardbaar.
- c. het feit, dat histamine vrijwording is aangetoond in samenhang met de anaphylactische reactie (Code 1939) en dat
- d. histamine niet werkt als een antihistaminicum is toegevend.

Bovengenoemde feiten, alsmede het *voor* en *tegen* van deze theorie worden in dit hoofdstuk nader besproken, voorafgegaan door een klein historisch overzicht.

Zoo oud als de ontdekking van de anaphylactische fenomenen is, zoo oud is ook de opvatting, dat deze door speciale giften veroorzaakt worden.

Biedl en Kraus (1909) meldden, dat intraveneuze injectie van pepton een werking had als men ziet bij anaphylaxie.

Friedemann (1910) en Friedberger (1910) toonden aan, dat zeer giftige producten in vitro verkregen konden worden door de reactie antigeen + antilichaam + complement.

Dale en Laidlaw (1910—1911) deelden mede, dat het

pharmacologisch effect van histamine een opvallende gelijkenis vertoont met anaphylaxie.

Vaughan en Vaughan (1913) toonden aan, dat een zeer giftige substantie gevormd kon worden door splitsing van elk eiwit en dat deze toxische stof bij dieren ongeveer dezelfde symptomen geeft als anaphylaxie. De splitsing moest niet te ver voortgeschreden zijn, want eiwitten die verder gedigereerd waren bezaten dit vermogen niet meer.

Jobling en Petersen (1914) merkten op, dat door slechts de lipoiden uit normaal serum te extraheeren, hierin na eenigen tijd dezelfde soort giftigheid ontstond.

Later bleek (1917) aan Novy en De Kruyf, dat toxisch serum kon ontstaan uit normaal serum, dat men ter vertering had samengebracht met complement in tegenwoordigheid van agar.

Men is het er nog niet over eens of de antigeen-antilichaam reactie zelf pathogeen is, of dat als overbrenger van het pathogene proces een tussenstof wordt ingeschakeld. Men heeft gedacht, dat een dergelijk gif door bliksemsnelle proteolyse uit het gereïnjiceerde eiwit ontstond. Echter, sinds is gebleken, dat de shock ook door polysacchariden (Tomesik en Kurstchkin) kan worden opgewekt, is dit niet meer steekhoudend.

Ook het feit, dat volkomen identieke verschijnselen te voorschijn geroepen konden worden door de meest verschillende sensibiliserende stoffen, pleitte vóór één gif en tégen het ontstaan uit het antigeen.

In de plaats van deze parenterale proteolyse-theorie is de **histamine-theorie** gekomen.

Lewis heeft zich met de pathogenese van „quaddels” bezig gehouden die bij voor paardenserum, kippeneiwit, vischextract enz. overgevoelige mensen optreden, als men de betreffende stoffen intracutaan of cutaan toedient. De „quaddel-reactie” wordt niet slechts bij de gesensibiliseerde mensch door antigeen, maar ook bij normale personen door histamine, of door koude of warmte, en bij vele individuen door mechanische prikkels, b.v. door slechts over de huid te strijken (urticaria factitia), te voorschijn geroepen. Volgens Lewis werken nu alle urticaria-verwekkende

prikkels niet direct, maar daardoor, dat ze de cellen (huid-epithelien, vaatendothelien) tot afgifte van histamine-achtige stoffen („H-substance”) noodzaken, die op de capillairen verwijdend werken, de permeabiliteit van hun wanden doen toenemen en de plaatselijke zenuweinden prikkelen, waardoor bovendien een reflectorische verwijding van de arteriolen op de reactieplaats tot stand komt.

Verder vond Kalk, dat mensen met sterke dermatographie na sterk borstelen der huid met verhoogde maagsapsecretie en beduidende stijging van zoutzuurafgifte reageerden, beide verschijnselen, die voor de werking van subcutaan geïnjecteerd histamine karakteristiek zijn.

In 1927 hebben Best, Dale, Dudley en Thorpe bevestigd, dat levend weefsel histamine bevatte. Zij extraheerden verschillende organen en het extract werkte als histamine, ook na toevoeging van atropine, waarmede de acetylcholine werking werd uitgesloten.

Als gevolg van deze waarneming heeft Dale (2) in 1929 de anaphylatoxine-theorie opnieuw bevestigd, het toxine als histamine identificerend, waarvan hij de bron in de weefsels zelf legde en niet in het antigeen of in de plasmaproteïnen.

Slechts enkele van de talloze publicaties, die pogen aan te toonen, dat de antigeen-antilichaam reactie aanleiding geeft tot de vrijwording van histamine of histamine-achtige stoffen uit de cel, zullen hieronder genoemd worden.

Uit de publicatie van Dragstedt en Gebauer — Fuellnegg blijkt tevens, waarom andere onderzoekers géén en zij wél een verhoogd histaminegehalte in het bloed vonden na anaphylactische reacties. Het was hen namelijk bekend, dat tijdens anaphylactische shock bij de hond een beduidend grootere lymphestrooming optrad in de ductus thoracicus en dat deze lymfe van de lever kwam. Daar bij leverloze honden geen anaphylactische shock optrad, was het dus reëel om de inhoud van de ductus thoracicus voor en na de shock te onderzoeken. Zij vonden inderdaad een stof, die glad spierweefsel kon samentrekken en die veel eigenschappen had van histamine. Het bleek hen, dat in het bloed van deze dieren nog meer van deze stof aanwezig was dan in de ductus thoracicus! Andere onderzoekers

hadden dit niet gevonden, omdat de actieve substantie reeds enkele minuten na de shock weer uit het bloed verdwenen was.

Ongeveer in dezelfde tijd (1932) toonden Bartosch, Feldberg en Nagel aan, dat na toevoeging van antigeen aan de vloeistof, die men door geïsoleerde longen van gesensibiliseerde caviae liet vloeien, in de doorstroomingsvloeistof (het meest in de eerste 3 cc na de shock) een stof verscheen, die glad spierweefsel kon samentrekken en ook verder veel op histamine leek.

Code en Ing is het gelukt om histamine chemisch te isoleren uit het bloed van normale konijnen. Zij hebben het konijnenbloed onderzocht, omdat deze dieren de hoogste normale bloedhistamine waarden hebben en proeven met grootere dieren (paard, os, geit) geen goed resultaat hadden opgeleverd.

Dat histamine uit weefselcellen wordt vrijgemaakt, kon niet slechts door onderzoekingen op het gehele dier en aan het geïsoleerde shockorgaan worden bewezen, doch ook door experimenten met kleine stukjes gesensibiliseerd weefsel, die in vitro met het antigeen in contact worden gebracht (Schild). Het meeste histamine vond deze onderzoeker in de aorta, de long en de uterus en merkwaardigerwijs vrijwel niets in de wand van het maagdarmkanaal, behalve in die van de oesophagus. Opvallend is, dat de caviadarm, ondanks afwezigheid van histamine, toch tot de shock-organen behoort. Schild meent, dat in dit geval ook hoeveelheden vrijgekomen histamine voldoende kunnen zijn, die te gering zijn om aangetoond te worden, omdat de darm in hoge mate gevoelig is voor histamine. Ook is het mogelijk, dat bij de shock uit andere organen histamine vrij komt in het bloed (Code, 3) en dit de darm doet contraheeren.

Emmelin, Kahlson en Lindström toonden aan, dat histamine vrij komt uit geïsoleerde stukjes huid, afkomstig van gesensibiliseerde caviae, na toevoeging van het antigeen. Zij stelden vast, dat binnen 10 minuten na de toevoeging van het antigeen vrijwel alle histamine uit de huid verdwenen is.

Code (1939) vond, dat bij de hond en de cavia tijdens anaphylactische shock histamine wordt bevrijd. Ook vond hij, dat de hoeveelheid histamine in het bloed bij caviae toenam, van 2—13 maal de contrôlehoeveelheid, en bij honden zelfs van 2—80 maal de contrôlehoeveelheid. Gedurende de eerste 10 minuten

was de concentratie het grootst en deze was na twee à drie uur weer normaal. Gedurende de tijd, waarin de concentratie het hoogst was, werd 79 tot 91 % van de totale hoeveelheid bloed-histamine vrij in het plasma aangetroffen.

De bloeddrukdaling bij de hond stemde overeen met de snelle toeneming van het bloedhistamine, terwijl de bloeddruk zich weer herstelde na verdwijnen van het histamine uit het bloed.

Dragstedt vraagt zich af, of de stof die men aantoon werkelijk histamine is. In 1940 schrijft hij, dat het histamine in de lever chemisch aan te toonen is en dat het dus volkomen juist is om aan te nemen, dat deze stof histamine is. In 1945 zegt hij, dat het zeer waarschijnlijk is, dat de gevonden stof histamine is, omdat er geen andere stof in het bloed of weefsel van zoogdieren bekend is, die al deze eigenschappen heeft. Men heeft het echter niet in kristalvorm kunnen isoleren, omdat de hoeveelheid die ontstaat te gering is (een hond van 10 kg b.v. levert slechts 0.35—0.75 mg histamine).

Van het grootste belang is de vraag: „wordt er bij de anaphylactische reacties voldoende histamine gevormd om de verschijnselen te kunnen verklaren, of kan het een toevallig bijproduct zijn?”

Hiertoe heeft men de hoeveelheid histamine bepaald in het bloed van een serie anaphylactische dieren en tevens de hoeveelheid die men in moest spuiten om bij normale dieren dezelfde concentratie te verkrijgen. Gebleken (Dragstedt, 1945) is, dat men 1 à 1½ mgr/kg lichaamsgewicht moest inspuiten om de concentraties te krijgen, die gevonden zijn na dodelijke anaphylactische shock, en evenredig minder om concentraties te krijgen, die minder sterke reacties hebben gegeven. Daar de reacties, veroorzaakt door histamine-injecties, bovendien volkomen lijken op de anaphylactische reacties, waarbij men dezelfde concentratie van histamine in het bloed heeft, kan men niet anders dan concludeeren, dat deze hoeveelheid histamine van betekenis is en dat het niet mogelijk is, histamine een onbelangrijk bijproduct te noemen, want in de concentraties waarin het aanwezig is, móet het werkingen vertoonen.

Voor de theorie, dat histamine de oorzaak is van allergische

en anaphylactische syndromen, pleit sterk, dat de synthetische stoffen die de pharmacodynamische werking van histamine neutraliseren, tevens de dieren tegen anaphylaxie beschermen (Halpern, 1942).

Bij een vergelijkende studie van de antihistaminica vonden Rose, Feinberg, Friedlander en Feinberg, dat de voorkoming van de anaphylactische shock door Benadryl, Antergan, Neo-Antergan en Pyribenzamine met $\pm$ gelijke dosis plaats vond en tevens, dat het effect evenredig minder werd bij minder toedienen van deze medicamenten.

Niettegenstaande de vele overtuigende argumenten, die vóór de histamine-theorie pleiten, is gebleken, dat niet alle allergische en anaphylactische verschijnselen door histamine veroorzaakt worden.

In de eerste plaats heeft histamine-shock geen verlaging van de lichaamstemperatuur tengevolge, een symptoom dat men stèeds aantreft bij anaphylactische shock (E. Uhrbach, 1946).

In de tweede plaats mist de histamine-shock een ander verschijnsel dat constant bij de anaphylactische shock wordt aangetroffen, n.l. de verlengde stollingstijd van het bloed. Wij weten nu dat heparine vrij komt bij de anaphylactische shock (Jacques en Waters) en dat het de verlengde stollingstijd van het bloed kan veroorzaken.

Doerr (3, 5) deelde zijn bezwaren in 1933 op een congres in Rome mede en onderschrijft deze nu nog ten volle.

- a. De contractie van het stukje uterus bij de anaphylactische reactie en de contractie die door histamine veroorzaakt wordt, zijn oogenschijnlijk identiek. Er is echter een verschil in latentietijd, d.w.z. tusschen het moment van toevoeging van het antigeen tot het bad waarin het stukje uterus hangt en het begin der contractie, verstrijkt een duidelijk interval. Histamine daarentegen werkt vrijwel momentaan.
- b. Herhaalde prikkeling met antigeen vereischt, om het zelfde effect te krijgen, méér antigeen, terwijl herhaalde prikke-

ling met histamine telkens dezelfde dosis vereischt.

Van het standpunt der histamine-theorie zou men verwachten, dat een tweede of derde toevoeging van antigeen tot het bad zonder effect zou blijven, reeds om deze reden dat de voorraad van het kleine stukje uitgeput zou raken. Dit is echter niet het geval.

Van een beschadiging van het weefsel door de herhaalde antigeen anti-lichaam reacties is niets te merken. Het stukje uterus bewaarde gedurende de geheele proef zijn prikkelbaarheid, ja werd zelfs meer prikkelbaar, zooals een later toegevoegde sterk verdunde histamine-oplossing aantoonde.

- c. De gladde spier van een gesensibiliseerde hond reageert niet op antigeen, ofschoon dit weefsel ten opzichte van histamine zeer gevoelig is.
- d. Locale anaphylaxie is niet op te wekken door histamine. Locaal histamine werkt heel anders.
- e. De individuele variabiliteit van de anaphylaxie bij het konijn is door de histamine-theorie niet te verklaren (overigens ook niet door andere theorieën).

Wittich heeft 3—8 dagen oude kippen-embryo's gesensibiliseerd met verschillende proteïne-extracten. Het bleek, dat $\frac{1}{3}$ van de aldus gesensibiliseerde geïsoleerde kippen-embryoharten duidelijk anaphylactisch reageerden na de sensibiliserende injectie. Men zag hartverlangzaming, amplitudo-afname en hartstilstand in diastole. Geen shock trad op met geconcentreerde histamine-oplossingen (acetyl-choline gaf dezelfde afwijkingen als men zag na toevoeging van het antigeen, doch hierbij zag men steeds hartstilstand in systole).

Campbell en Nicoll hebben het bewijs geleverd, dat de stof die bij de antigeen-antilichaamreactie ontstaat, geen histamine kan zijn. Als men namelijk deze reactie in een bad laat plaats vinden, waarin zich behalve de long van een gesensibiliseerde cavia ook stukjes van de uterus van een normale cavia en een normale rat bevinden, dan contraheeren zich, na toevoeging van het antigeen beide uteri. Indien de bij deze antigeen-antilichaam-

reactie ontstane stof histamine geweest was, dan zou de ratten-uterus zich niet contraheeren, daar dit orgaan door histamine verslapt wordt (Suden), zelfs in een verdunning van 1:1.000.000.

Jadassohn, Fierz en Vollenweider betoogden het volgende: Door iminolichamen wordt de histaminereactie van de cavia uterus verhinderd. Ook de anaphylactische reactie van de cavia uterus wordt door iminoverbindingen geremd. Er bleek geen parallelisme te bestaan tusschen de histamine- en de anaphylaxie-onderdrukkende werking van de iminoverbindingen, d.w.z. een zeer sterk histaminewerking onderdrukkende stof blijkt in het anaphylactisch experiment niet bijzonder remmend te zijn. Daar de histamine-theorie mede op deze experimenten steunde (Ackermann en Wasmuth) valt een pijler van deze theorie.

Lewis heeft niet kunnen aantonen, dat histamine vrij kwam in de blaarvloeistof, want hij kon met deze vloeistof geen contractie veroorzaken van de cavia uterus.

Jaques en Waters isoleerden kristallijn heparine uit bloed van honden, die men anaphylactische shock had laten ondergaan met paardenserum. Volgens hen blijkt hieruit, dat heparine verantwoordelijk is voor de verlengde coagulatielijd van het bloed bij de anaphylaxie van de hond.

Rose en Weil vonden, dat het histaminegehalte van het bloed bij konijnen tijdens de anaphylactische reactie beslist afneemt!

Code en Hester stelden eveneens een histamine-afname van het bloed vast bij anaphylactische shock van het paard en het kalf.

Volgens velen, waaronder Dragstedt (1945) en Doerr (5), zijn deze beide laatste onderzoeken een ernstige slag voor de histamine-theorie.

Histamine kan gesensibiliseerde dieren of weefsels niet desensibiliseren, terwijl omgekeerd gedesensibiliseerde honden even gevoelig waren voor imidazol-aethylamine als normale (Lura).

Smith betoogt, dat kinine de gevoeligheid van gesensibiliseerde dieren voor het vreemde eiwit verhoogt, doch niet de reacties van histamine beïnvloedt.

Dragstedt (1945) vindt de bezwaren van Lura en Smith niet steekhoudend. Hij zegt: de desensibilisatie voorkomt alleen de reactie en niet de werking van de stof die als gevolg van de reactie ontstaat. Als dit niet zoo zou zijn, dan zouden wij verwachten, dat desensibilisatie voor één antigeen ook volkomen desensibilisatie voor een ander antigeen zou geven, want het is een bekend feit, dat de reacties van de anaphylaxie identiek zijn en ónafhankelijk van het antigeen.

Wat betreft het feit, dat de allergische en anaphylactische reacties door antihistaminica kunnen worden voorkomen, zij opgemerkt, dat dit geen bewijs is dat deze reacties door histamine worden veroorzaakt. Geen enkele van deze stoffen heeft uitsluitend een antihistamine-werking. Dit blijkt duidelijk uit het feit, dat de splitsing van acetylcholine, die normaliter door de choline-esterase van menselijke erythrocyten geschiedt door antistine en antergan sterk geremd wordt (Payot). Het zou dus best kunnen dat de remming van de anaphylactische reactie door antihistaminica op andere farmacologische eigenschappen, dan de antihistamine-werking van de betrokken stoffen berust.

Conclusies over de histamine-theorie.

Doerr (5) zei reeds in 1933, dat de histamine-theorie slechts een kleine sector van de anaphylactische en van de haar verwante verschijnselen belicht en zelfs deze nog in een onvolledige en daarom niet bevredigende graad. Ze kan zonder twijfel nog uitgebreid worden en zal dan misschien menig bezwaar opheffen. Men mag echter nu reeds met zekerheid beweren, dat ze nooit in staat zal zijn alle raadselen der anaphylaxie op te lossen.

Dragstedt (1945) is het niet eens met die onderzoekers, die de histaminehypothese in strijd met de antigeen-antilichaamtheorie beschouwen. Hij wil de histamine vrijkoming uit de weefsels als één van de gevolgen zien van de antigeen antilichaamreactie en dan worden vele reacties begrijpelijk. Hij vervolgt: „Wij kennen het mechanisme niet waardoor deze vrijmaking tot stand komt; evenmin weten wij of deze vrijmaking van veel of

weinig belang is. In de gevallen die bestudeerd zijn lijkt zij van belang te zijn, doch dit is nog geen rede om aan te nemen, dat zij in alle gevallen even belangrijk is”.

Code (4) meent, dat het vrijkomen van histamine tijdens anaphylactische shock of allergische reacties niet als een essentieel verschijnsel beschouwd kan worden, hoewel hij voldoende histamine vindt om de bloeddrukdaling te kunnen verklaren. Het vrijkomen van histamine kan zuiver incidenteel zijn. Als de beschadigde cel toevallig histamine bevat, dan wordt het vrijgemaakt tijdens de reactie. Het is niet waarschijnlijk, dat histamine de beschadiging veroorzaakt. De vrijwording van histamine kan de dood ten gevolge hebben, indien de vrijgekomen hoeveelheid voldoende groot is en als het dier, zooals de cavia, voldoende gevoelig is voor haar werking. Honden echter kunnen sterven 6 à 12 uur na de reactie, dus als de histaminewaarde van het bloed al lang weer normaal is geworden.

Samenvattend kan gezegd worden, dat de meeste toonaangevende onderzoekers (Doerr uitgezonderd) van meening zijn, dat anaphylactische en allergische verschijnselen veroorzaakt worden door verschillende stoffen, die ten gevolge van de antigeen-antilichaamreactie vrijkomen. Zij vinden het echter wel waarschijnlijk, dat histamine hier een groote rol bij speelt. Hetzelfde kan men zeggen van acetylcholine, hoewel dit, omdat het buiten het bestek ligt van het onderwerp, niet voldoende blijkt uit dit proefschrift. Er zij slechts op gewezen, dat men niet mag concludeeren, alleen omdat men tot nu toe met onze huidige onderzoekingsmethoden slechts histamine kan aantoonen, dit daarom ook alle reacties veroorzaakt. Acetylcholine kan men b.v. nog niet kwantitatief bepalen, doch dat ook de acetylcholine-stofwisseling gestoord kan zijn blijkt uit de onderzoeken van Albus, die vastgesteld heeft, dat bij latent-allergische patiënten niet slechts de activiteit van het histamine-afbrekende ferment is gestoord (de di-aminooxydase) doch ook dat van de choline-esterase. Nog een stof die vrij zeker van beteekenis is, is heparine.

Daar wij nog niet alle verschijnselen kunnen verklaren is het heel goed mogelijk, dat er nog meer stoffen aan de anaphylactische

reacties deelnemen. Fierz, Jadassohn en Pfanner achten dit zelfs waarschijnlijk, daar zij stoffen vonden, die in de Schultz—Dale proef op de normale uterus op dezelfde wijze werken als een antigeen op de gesensibiliseerde.

Alvorens dit hoofdstuk af te sluiten, zij de aandacht nog even gevestigd op de volgende belangrijke vraag:

Is er verband tusschen eosinophilie en het histaminegehalte van het bloed?

Code (5) vroeg zich af, welk gedeelte van het bloed het histamine bevatte. Daartoe bepaalde hij het histaminegehalte van het serum, de bloedplaatjes, de erythrocyten en de leukocyten afzonderlijk bij de mensch, het paard en het konijn.

Het bleek dat de leukocyten de grootste hoeveelheid histamine bevatten en wel werd bij de mensch 77 % van de totale hoeveelheid bloedhistamine in de leukocyten aangetroffen, bij het paard 95 % en bij het konijn 87 %. Ten einde te weten te komen, of het histamine in de *lymphocyten* zat, bepaalde hij de hoeveelheid histamine in a. het bloed van patiënten met lymphatische leucaemie en b. in extracten van lymphklieren. Daar geen verhoogde waarden werden gevonden, werden de lymphocyten uitgeschakeld. De monoccyten ondergingen hetzelfde lot (veel monoccyten werden verkregen door bij konijnen de pleura te prikkelen met petrolatum. Er ontstond dan een steriel pleura-exsudaat, waarin 95 % der cellen monoccyten waren).

Dus de grootste hoeveelheid histamine, concluderde Code (6), bevindt zich in de leukocyten. In overeenstemming hiermede was, dat het bloed van patiënten met myeloide leucaemie 20—200 maal meer histamine bevatten dan de hoogste normale bloed-histamine-waarde (0.08 γ cc).

Nu moest nog gevonden worden in welke polynucleaire leukocyt het meerdere histamine zich bevond: in de neutrophiliën, de basophiliën of de eosinophiliën.

De neutrophiele cel bleek het niet te zijn, hetgeen aangetoond werd doordat een kunstmatig verwekt pleura-exsudaat bij de hond, waarin 95 % van de cellen polynucleaire neutrophiele leukocyten waren, niet meer histamine bleek te bevatten.

De eerste positieve resultaten werden verkregen met cellen, die veel eosinophiele korrels bevatten. Het konijn heft normaliter zeer veel eosinophiele cellen, die bij dit dier echter pseudo-eosinophil genoemd worden, omdat ze dezelfde functie hebben als de neutrophiele bij andere dieren en omdat ze op een andere wijze dan de echte eosinophiele cellen ontstaan (Bollinger). Het histaminegehalte van normaal konijnenbloed nu is 50—200 maal zoo groot als dat van de hond!

Ook in steriele pleura-exsudaten, waarin men veel pseudo- en echte eosinophiele cellen had verkregen, trof men veel histamine aan.

Code en MacDonald vonden bij 4 patiënten met eosinophilie meer dan de hoogste normale bloedhistamine-waarde.

De basophiele cellen zijn niet speciaal bestudeerd.

Code's conclusie is, dat de eosinophiele cel een „bron” is van histamine-activiteit in het bloed en dat het vervoer van histamine blijkbaar een functie is van deze cel. Hij geeft echter toe dat in bloed eosinophilie kan bestaan zonder toename van het histaminegehalte.

Miller, die ip het belang van Code's onderzoekingen over eosinophilie gewezen heeft, meent, dat er, zoodra er bij de antigeen-antilichaamreactie histamine vrij komt, een prikkel naar het beenmerg gaat met het gevolg, dat er eosinophiele cellen op de plaats der reactie verschijnen, teneinde zoo veel mogelijk histamine op te nemen en weg te voeren.

Kline, Cohen en Rudolph hebben bij allergische patiënten aangetoond, dat er een geleidelijke toename is van eosinophiele cellen in de weefsels en in het exsudaat van een blaas, die veroorzaakt wordt door het specifieke antigeen in de huid van de patiënt te spuiten. Men zag dezelfde verschijnselen na injectie van histamine in de huid van deze patiënten (dit is ook al weer als argument voor de histamine-theorie te beschouwen!). Deze plaatselijke vermeerdering der eosinophiele cellen begint snel na de inspuiting: na 15 minuten zijn reeds 25 % van de ter plaatse gekomen „ontstekingscellen” eosinophiele leukocyten en na 20—35 minuten ongeveer 100 %.

Rose (1) meent de vermindering van de hoeveelheid histamine in het bloed tijdens acuut angioneurotisch oedeem en blaasvorming

te mogen verklaren met behulp van de theorie dat de eosinophiele cellen het histamine opnemen en wegvoeren.

Staub vond bij patiënten met eosinophilie ook licht verhoogde histaminewaarden in het bloed.

Marcou, Gingold en Parhon deelen dezelfde bevindingen mede.

Randolph en Rackemann stelden vast, dat er tijdens de asthma-aanval een matige doch duidelijke histamine-vermeerdering in het bloed plaats vindt (0.088 γ cc) vergeleken met de aanvalsvrije periode (0.054 γ cc). Ook zij bepaalden bij 8 asthma-patiënten met uitgesproken bloed-eosinophilie (20—40 %) het histaminegehalte en het resultaat was dat de patiënt met het minste aantal eosinophiele cellen in het bloed het meeste histamine had! Daar ook bij de andere patiënten de hoeveelheid histamine in het bloed weinig gestegen was, concludeerden zij, dat er geen constante verhouding is tusschen het aantal eosinophiele cellen in het periphere bloed en de bloedhistamine spiegel.

Uit de bovenstaande onderzoeken mag de conclusie getrokken worden, dat, zoo er al eenige samenhang is tusschen het histaminegehalte van het bloed en het aantal eosinophiele cellen, deze samenhang niet zoo uitgesproken is als Code wilde doen voorkomen.

HOOFDSTUK IV.

ANTI-ANAPHYLACTISCHE EN ANTI-ALLERGISCHE THERAPIEËN.

Sinds de ontdekking van het anaphylactische phenomeen heeft men ook middelen gezocht om de anaphylaxie te voorkomen. Vooral later, toen gebleken was, dat allergie en anaphylaxie veel symptomen gemeen hebben, is men nog intensiever gaan zoeken, want elk middel dat de anaphylaxie remde zou ook een remmend effect op de allergische ziekte kunnen hebben.

Naast de vele specifieke methoden van anti-anaphylaxie en desensibilisatie, zocht men ook middelen die bruikbaar waren bij iedere soort overgevoeligheid, afgezien van de specifieke oorzaak. Dit zijn dus stoffen, waarvan men hoopte dat ze onspecifiek desensibiliseerden. Een nauwkeurig overzicht te geven van deze stoffen en van verschillende methoden, die in den loop der tijd gebruikt zijn om de anaphylactische shock te remmen of te voorkomen, is geen eenvoudige taak. Er worden hier dan ook slechts enkele genoemd: Atropine, bariumechloride, bariumsulfaat, chloraalhydraat, heparine, benzol in groote dosis vóór en tijdens sensibilisatie, injecties van vitamine C en vitamine P, pepton-behandelingen, tuberculine-behandeling, calcium, parenterale injecties van gekookte koemelk, zwavel, eigen serum- en bloed-injecties, koortsbehandeling met pyrifur, vaccineurine, Röntgen-bestralingen van het geheele lichaam, producten van klieren met interne secretie, doorsnijding van de linker hals-sympathicus, injecties van histamine in stijgende dosis of van een verbinding van histamine met een eiwit, enz. enz.

Het is merkwaardig, dat men niet eerder systematisch naar stoffen is gaan zoeken, die een antihistamine-werking hadden. De

histamine-theorie immers dateert van 1911 (Dale en Laidlaw). Deze slapende periode duurde ongeveer 20 jaar.

Eerst in 1930 verscheen de eerste mededeeling op dit gebied van Best en McHenry; zij hadden een enzym gevonden, dat zij histaminase noemden, omdat het histamine onwerkzaam kon maken. Dit enzym werd in alle weefsels gevonden, het meest in nier- en darmweefsel.

Alras verschenen veel publicaties, waaruit bleek dat de histaminase anaphylactische shock en allergische verschijnselen kon verminderen, respectievelijk kon voorkomen. Dit is helaas te optimistisch gebleken. Daar thans vrijwel niet meer over de histaminase wordt gesproken en dit eigenlijk in zich sluit, dat de werking niet zoo was als men gehoopt en verwacht had, wordt hier niet diep ingegaan op dit onderwerp.

Zeller en Schär toonden aan, dat de histaminase door 0.05 normaal zoutzuur en sneller nog door pepsine-zoutzuur in korten tijd totaal wordt geïnactiveerd. Deze mededeeling werd later bevestigd door Best en McHenry (1940). Hieruit blijkt overtuigend dat, als dit enzym-paraat verbetering geeft na orale toediening, dit niet kan komen door haar gehalte aan histaminase.

Rose (2) toonde aan, dat het histamine-gehalte van het bloed niet werd beïnvloed na orale toediening en intramusculaire inspuitingen van histaminase.

Enthousiaste voorstanders van de histaminase-therapie concludeerden, dat de histamine-theorie fout was, omdat histaminase niet hielp. Het is echter waarschijnlijker, dat, omdat histaminase in vitro wel (Rose en Browne) en in vivo niet werkt, de vereischte concentratie niet in het weefsel bereikt kan worden. Roth kon dit duidelijk demonstreeren doordat hij bij urticaria factitia en koude-urticaria quaddel-vorming op die plaatsen kon voorkomen waar hij torantil (het eerste histaminase-paraat) had ingespoten, terwijl in naburige huidgedeelten de veranderingen onveranderd optraden.

De onderzoeken van Edlbacher, Jucker en Baur waren een belangrijke stap voorwaarts. Zij vonden, dat de

histamine-werking in vitro op de cavia-darm opgeheven of verminderd werd door arginine, histidine en cysteine (niet door andere aminozuren). Rothlin stelde vast, dat deze stoffen de darmcontractie, die door acetylcholine te voorschijn werd geroepen, niet konden verhinderen.

Ackermann en Wasmuth (2) vonden vele andere verbindingen, die eveneens de samentrekking van glad spierweefsel door histamine konden verminderen, zooals spermine en spermidine.

Later bleek aan dezelfde onderzoekers (1) dat ook de contractie van de *gesensibiliseerde* darm door deze stoffen voorkomen kon worden. Echter de werking van deze stoffen is gering, daar het noodig bleek om 250.000 maal meer arginine te nemen dan histamine, om de histamine-werking tegen te gaan (Mayer, 1946). Geen van deze stoffen had eenig therapeutisch effect in vivo, behalve arginine. Deze stof kon wel de dood door histamine voorkomen, doch de dieren hadden dan tevens duidelijke symptomen van histaminevergiftiging. Arginine kon daarentegen niet de anaphylactische shock voorkomen (Landau en Gay). Verder bleek een groot bezwaar van arginine dat het zoo nu en dan de dood veroorzaakte, doordat het in grotere dosis toxisch werkte.

Edholm vond, dat de bloeddruk-verlaging door histamine op katten en caviae sterk geremd werd als hij dagelijks eenige injecties met histidine gaf.

Een nog meer belovende mededeeling kwam van Bovet en Staub (1, 2) (1937), waarin zij zeiden dat thymoxyaethyl-diaethylamine (929 F) in staat was om histamine- en anaphylactische shock bij *dieren* te voorkomen. Later deelde Staub de gelijke werking mede van 1571 F = N. phenyl-N-aethylaethyleendiamine. Deze middelen voorkwamen echter de reacties van histamine op de huid niet. Tevens waren deze beide medicamenten te toxisch voor de mensch (Friedlaender en Feinberg). Met Staub, Bovet en Halpern zijn wij binnen getreden in het rijk der

Antihistaminiques de Synthèse ¹⁾,

een groep stoffen waarmee de pharmacologie en de therapie verrijkt is en door welker ontdekking, zooals reeds gezegd, de histamine-theorie veel aanhangers heeft gewonnen, daar het nu beter mogelijk was om de histamine-werking te bestudeeren. Deze Fransche ontdekking heeft een groote weerklank over de geheele wereld gevonden, vooral in Amerika en Zwitserland.

De moeilijkheden die men ondervindt bij het zoeken naar stoffen met anti-histaminewerking zijn zeer groot, als men bedenkt dat de histaminewerking op verschillende physiologische functies uiterst verschillend is. Sommige van deze effecten zijn stimulerend, andere remmend. Dikwijls ziet men dat dezelfde functie bij de eene diersoort anders wordt beïnvloed dan bij de andere.

Halpern (1) vroeg zich af of de door Staub vastgestelde beschermende werking van 929 F en 1571 F niet een gevolg was van een gewone spasmolytische werking, daar, zooals bekend, de dood van een cavia tengevolge van anaphylactische shock o.a. veroorzaakt wordt door een hevige bronchospasmus. In verband hiermede heeft hij een nauwkeurig onderzoek naar de anti-anaphylactische werking van deze stoffen verricht. Zoo heeft een vergelijkend onderzoek plaats gevonden van de werking van de antihistaminica en andere spasmolytica. Gebleken is, dat de remming van de samentrekking van de niet-gesensibiliseerde caviadarm door histamine specifiek is voor de antihistaminica. Evenwel zijn conclusies ook hier, zooals bij alle proeven op geïsoleerde organen, uiterst gevaarlijk en onbetrouwbaar en moesten zij eigenlijk in vivo gecontroleerd kunnen worden. Dit nu is hem gelukt met behulp van een toestel, dat de tonus der bronchi kon meten en registreeren. Tevens kon men met dit toestel dampen of nevels, z.g.n. aerosolen, van verschillende samenstelling laten inademen. Nauwkeurige beschrijving van toestel en aerosolen wordt achterwege gelaten. Het zij voldoende te weten dat men op deze manier proefnemingen in vivo kan doen, waarbij de

¹⁾ De meest bekende antihistaminica zijn: Antergan, phenargan en Neo-Antergan (Fransch), Benadryl en Pyribenzamine (Amerikaansch), Antistine (Zwitserisch) en Lergitin (Zweedsch).

physiologische omstandigheden zoo goed mogelijk gehandhaafd zijn. Toevoeging van een klein beetje histamine of acetylcholine aan de inademingslucht gaf reeds asthma-aanvallen. Nu bleek dat:

- a. deze beide middelen in zeer geringe concentratie het aerosol-histamine-asthma tot verdwijnen brachten.
- b. Antergan (2339 R.P.) zelfs in hooge dosis, geen effect had op de bronchospasmus, veroorzaakt door acetylcholine.
- c. Atropine (dat een zeer middelmatig effect heeft op histamine-asthma) werkt reeds met 0.025 mg op bronchospasmus, door acetylcholine teweeggebracht.
- d. Adrenaline in dezelfde dosis zoowel de bronchospasmus door histamine als die door acetylcholine veroorzaakt, tegenwerkt.
- e. Ephedrine even slecht op de histamine-bronchospasmus als op de acetylcholine-bronchospasmus werkt.

Uit deze proeven blijkt dat de werking van de antihistaminica niet eenvoudig door een spasmolytische werking verklaard kan worden, ofschoon deze stoffen wel in zeer geringe mate deze eigenschap hebben. Hoe de werking wel verklaard kan worden, daarover later.

Ook is het mogelijk gebleken, door van te voren de synthetische antihistaminica in de juiste dosis te geven, de cavia te beschermen tegen anaphylactische shock die bij alle niet-beschermden optreedt en 90 % mortaliteit geeft. Dit is ook gelukt bij de hond.

De beschermende werking kan ook aangetoond worden op geïsoleerde organen van gesensibiliseerde dieren in de Schultz—Dale proef.

Halpern trekt hier dan ook de conclusie, dat er een parallelisme bestaat tusschen de antihistamine-eigenschappen van deze stoffen en hun anti-allergische werking en dat hiermede een belangrijk argument wordt gevoegd bij de meening van Lewis, dat de allergische verschijnselen veroorzaakt worden door histaminewerking.

Mayer geeft een tabel, waaruit men zeer goed de werking van de verschillende middelen kan zien.

Vergelijking van de werking in vitro en in vivo
(histamine-shock bij caviae).

Medicament	929 F	1571 F	2325 RP	2339 RP	Pyribenzamine
Minimale actieve dosis in vitro (γ /cc.) . .	20	10 tot 15	1 tot 1,5	0,05 tot 0,1	0,02 tot 0,04
Aantal letale doses histamine, waartegen 5 mgr beschermen.	3	4 tot 6	8 tot 10	40	60 tot 120
Schrijver	A. Staub	A. Staub	B. N. Halpern	Halpern	R. L. Mayer

In ditzelfde artikel berichten de schrijvers, dat Pyribenzamine 1000 tot 10.000 maal meer actief is dan 929 F!

Halpern, Hamburger en Debray beschrijven nog een paar medicamenten (3015 R.P. en 3277 R.P.) wier giftigheid minder is dan van antergan en neo-antergan. Behalve de antagonistische werking op anaphylactische shock worden ook andere antihistamine-werkingen beschreven. De *antitoxische* werking tegen histamine is zeer groot: 20 mg/kg lichaamsgewicht beschermt tegen 400 letale doses. De antagonistische werking op het *vaatstelsel* van histamine is ook zeer groot. Bovet en Walther deelen mede dat bij de hond en de kat, wier vaatstelsel een groote gevoeligheid vertoont ten opzichte van histamine, de hypotensie voorkomen kan worden. Er was *geen* effect op de histaminewerking, wat betreft de secretie van de maag, speekselklieren en pancreas.

De peri- en intra-bronchiale eosinophilie, die normaliter optreedt na anaphylactische shock bij caviae, treedt niet meer op als van te voren een antihistaminicum is ingespoten (Halpern, 2).

Dezelfde onderzoeker heeft de werking van de antihistaminica 3015 R.P. en 3277 R.P. verder onderzocht en de werking vergeleken met antergan. Hem bleek nu, dat deze stoffen niet in alle opzichten een verbetering waren. Zoo was b.v. de werking van 3015 R.P., ter voorkoming van bronchospasmus en de beschermende werking ten opzichte van het aantal letale doses histamine gelijk aan die van antergan, doch de anti-anaphylactische werking 2 à 3 maal minder! Uit deze discrepantie concludeert zelfs Halpern, dat er een verschil in werking is van de antihistaminica tegenover de anaphylactische shock en de shock door histamine.

Gordonoff (1) heeft zich ook beziggehouden met het onderzoek van de antergan-werking. Hij bevestigde, dat niet alleen de asthma bij de cavia na histamine-toediening niet meer optreedt, maar ook dat de met eiwit gesensibiliseerde cavia geen anaphylactische shock na de tweede eiwit-injectie meer krijgt, als van te voren antergan gegeven is.

Sedert Klinge weet men, dat men in gewrichten allergische afwijkingen kan krijgen. Sensibiliseert men konijnen met b.v. paardenserum en spuit men deze dieren, na een incubatietijd van 4 weken, weer paardenserum intra-articulair in, dan ontstaat bij de proefdieren een arthritis en peri-arthritis allergica.

Gordonoff en Beck hebben dit experiment herhaald en tegelijk antergan gegeven. Gebleken is, dat de ontsteking niet optrad, respectievelijk veel minder intensief was.

Gevolgen van de ontdekking van de antihistaminica.

Mayer (1) meent, dat de antihistaminica niet alleen therapeutische waarden hebben doch ook, dat ze als *diagnostica* gebruikt kunnen worden, doordat ze de activiteit van histamine en histamine-achtige stoffen kunnen ontsluiten. Men meende b.v. dat contact-dermatitis niets met histamine te maken had, omdat 1. histamine geen ontstekingsverschijnselen van de huid geeft en 2. Benadryl geen therapeutisch effect had bij deze ziekte. Het bleek echter, dat Pyribenzamine een duidelijk prophylactisch effect had op experimenteele dermatitis, te voorschijn geroepen

door caviae met verschillende chemische middelen te sensibiliseren.

De ontdekking van de antihistaminica is ook een stimulans geweest om andere reeds bekende stoffen te onderzoeken op hun antihistamine-werking. Inderdaad bleek dit bij meerdere stoffen het geval te zijn.

Halpern en Dainow vonden b.v., dat nicotinezuuramide, waarvan men goede resultaten ziet bij asthma en hooikoorts, zowel anaphylactische als door histamine veroorzaakte contracties in de Schultz—Dale proef kon verhinderen.

Gordonoff (2) toonde aan, dat Coramine antihistamine-werkingen vertoonde.

Schuppli (1945) zag dat Sulfanilamiden de anaphylactische contracties van de gesensibiliseerde uterus konden voorkomen.

Uit deze drie laatste onderzoeken mag niet de conclusie getrokken worden, dat de daarin gebruikte stoffen typische antihistamine-werking hebben, want, zooals bekend, kunnen anaphylactische contracties ook door andere farmacologische werkingen van een stof worden geremd.

Hoe is het werkingsmechanisme van de antihistaminica?

Om dit te beoordeelen moet men verschil maken tusschen de proeven bij allergische verschijnselen, waarbij vermoedelijk histamine wordt vrijgemaakt tijdens het contact van de gesensibiliseerde cel met het specifieke allergeen en de antagonistische farmacodynamische proeven, waarbij de histamine is ingespoten of gevoegd wordt bij de vloeistof waarin het geïsoleerde orgaan zich bevindt.

Bij de eerste categorie kunnen de antihistaminica werken:

1. remmende op de vorming van histamine, of op de in vrijheidsstelling in een actieve vorm.
2. de afbraak van histamine versnellend.
3. door een neutraliseerend mechanisme, waarbij de antihistamine-werking bestaat in te verhinderen, dat het histamine op het organisme inwerkt.

Halpern (1942) zegt, dat we geen enkel bewijs bezitten, dat de antihistaminica de vrijwording van histamine verhinderen. Trouwens, zegt hij, dit mechanisme zou niet kunnen werken bij de proeven waar histamine wordt ingespoten en ook niet bij de proeven waarbij de antihistaminica als geneesmiddel worden gegeven.

Chambon en Martin hebben aangetoond, dat de antihistaminica het histamine niet afbreken met behulp van de histaminase. De antihistaminica neutraliseren het effect van histamine door een farmacodynamisch mechanisme, waarbij het reactievermogen van de organen die er gevoelig voor zijn — hier dus glad spierweefsel — zoo beïnvloed wordt, dat het histamine zijn werking niet meer kan ontvouwen. Het zou een zelfde phenomeen zijn als het antagonisme atropine-acetylcholine. De antagonistische substantie zou de speciale affiniteit van de cel voor het gif verminderen.

Mayer (2) zegt, dat de algemeen aangenomen meening is, dat de verschillende antihistaminica met histamine wedijveren om de „plaats van actie” te bereiken. Als histamine zijn effect eenmaal heeft uitgeoefend, dan kunnen de antihistaminica de reactie niet meer omkeeren, doch ze helpen dan wel om de werking van verder vrijkomend histamine te verminderen.

Mayer betoogt dat geen enkel antihistaminicum uitsluitend antihistamine-werking heeft, doch ook anti-acetylcholine-werking. Omgekeerd hebben anti-acetylcholine-werkende stoffen ook antihistamine-werking, zij het ook, dat de eerste anti-werking veel sterker is dan de tweede (100 à 1000 maal zoo sterk). Een zeer sterk argument voor de specifieke antihistamine-werking van Pyribenzamine achten zij het feit, dat het histamine tegenwerkt in hoeveelheden van dezelfde „grootte-orde” als histamine zelf.

Volgens Friedlaender en Feinberg zou oraal toedienen van antihistaminica bij sommige allergische ziekten niet helpen, daar het mogelijk in een te geringe concentratie komt op de plaats waar de reactie zich afspeelt.

Staub (1946, Bazel) heeft opgemerkt dat na inspuiten van 0.2 mg adrenaline een voorbijgaande verhooging van het histaminegehalte van het bloed optreedt. Het was reeds bekend, dat histamine-injectie de adrenaline-secretie van de bijnieren op gang

brengt. Hij neemt nu aan dat er een physiologisch adrenaline-histamine-evenwicht bestaat, een physiologisch regulerings-mechanisme tot behoud van de normale bloeddruk, normale bloedvatwijdte, normale polsfrequentie enz., zonder daarbij eventuele andere neurohumorale invloeden uit te sluiten. Met zekerheid is nu gebleken, dat geen histaminaemie optreedt na adrenaline-injectie, als we vooraf antistine gegeven hebben (0.2 gr intraveneus). Hieruit blijkt dus *verminderde histamine-vorming of -vrijwording*, met welke conclusie Staub dus de meening van Halpern bestrijdt.

Als antistin het histamine niet laat ontstaan, dan gaat adrenaline overwegen, dus zal een sympathicotonus optreden, tenzij deze gecompenseerd wordt door andere invloeden. Schnitzer stelde na antergan onrust, slapeloosheid, hartkloppingen enz. vast, zoodat hij de conclusie trekt dat de antergan-werking op een stijging van de sympathicotonus, langs indirecte weg, berust.

Ook Halpern heeft in dierproeven algemeene opwinding, prikkeling van het ademcentrum, vernauwing van de splanchnicus-vaten en een verhooging van de arterieele bloeddruk vastgesteld na toediening van antihistaminica.

In 1947 legt Halpern (3) nogmaals de nadruk op het feit, dat de beschermende werking van antihistaminica bij caviae niet geheel afhangt van de voorkoming van de bronchospasmus die door histamine optreedt. Immers, als de bronchospasmus voorkomen wordt door een ander middel, b.v. adrenaline of aleudrine — in een dosis die zeker voldoende is om dit te bereiken — dan sterft de cavia tóch als het slechts twee letale doses histamine krijgt.

Mayer en Brousseau meldden, dat Pyribenzamine en Benadryl bij muizen, in tegenstelling tot hun gedrag bij caviae en honden, het toxisch effect van histamine doet toenemen! Echter nam het percentage letale shock van muizen, die met paardenserum gesensibiliseerd waren, wél af. Schrijvers meenen als resultaat van deze experimenten te mogen concludeeren, dat histamine niet het anaphylactische gif van muizen is. Mogelijk is de beschermende werking van antihistaminica bij gesensibiliseerde muizen toe te schrijven aan een andere pharmacologische eigenschap dan het antihistamine-effect. Zij overwegen of de

anaestheaserende werking van deze stoffen er de oorzaak van kan zijn.

De muis en de rat onderscheiden zich van andere dieren doordat ze zeer resistent zijn tegen histamineshock, ofschoon het wel mogelijk is hen anaphylactisch te sensibiliseeren. Perry en Darsie meenden, omdat de muis zoo afwijkend reageerde, dat het muizenserum mogelijk histamine in vitro kon ontgiften. Echter met muizenserum ingespoten caviae bleken niet minder gevoelig voor histamine. Omgekeerd maakte caviaserum histamine niet toxisch voor muizen.

Samenvattend kan dus gezegd worden, dat de werking van de antihistaminica zeer gecompliceerd is. Men mag in pharmacologischen zin niet van een histaminolytische werking spreken, doch een klinisch antagonisme staat vast, ook al kunnen we dit nog niet geheel verklaren.

HOOFDSTUK V.

A. EIGEN ONDERZOEK.

Inleiding.

Het doel der eigen onderzoeken was om de werking van antistine bij patiënten met rhinitis vasomotoria na te gaan.

Reeds vele onderzoekers hebben andere antihistaminica bij rhinitis vasomotoria beproefd met de volgende resultaten:

Friedlander en Feinberg zagen vrijwel geen effect van Benadryl; slechts 2 van de 18 patiënten hadden duidelijke verbetering.

Waldbott zag een gunstige werking van Benadryl bij 17 patiënten van een groep van 23.

Levin zag slechts succes bij 2 van 11 patiënten.

Eyermann zag een goed effect bij 3 van 4 patiënten.

Arbesman, Koepf en Lenzner behandelden 138 patiënten met Pyribenzamine; bij 100 patiënten verbeterden de klachten (72%). Opmerkelijk is, dat de groep patiënten die reeds een behandeling hadden ondergaan (specifieke desensibilisering, eliminatiediët, locale behandeling) het effect geringer was (68%) dan bij de onvoorbehandelde patiënten (82%).

Ratner (2) citeert Epstein (1946), die in het algemeen weinig effect zag, Williams (Mayo-clinics, 1946), die daarentegen gunstige gevolgen zag in 90% der gevallen en Bowman (1946), die weer minder gunstige resultaten had waargenomen (20%).

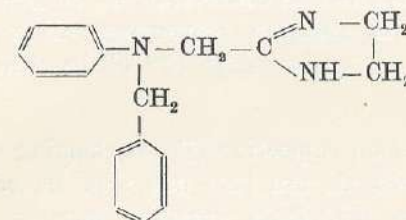
Feinberg (1) zag 59% resultaat met Pyribenzamine en slechts 15% met Benadryl.

Alle schrijvers zijn het er over eens, dat de werking van deze geneesmiddelen niet causaal is doch palliatief en dat na iedere dosis slechts enkele uren verlichting optreedt.

De bijwerkingen zijn in het algemeen gering (Ratner, 2): lichte moeheid, lusteloosheid en enkele maag- en darmverschijnselen. Van Benadryl zijn echter ook gevallen bekend, waarbij hogere hersencentra zijn aangedaan, zich uitend in verwarring, moeilijk coördineren en narcolepsie. Ernstiger verschijnselen van Pyribenzamine zijn duizeligheid, zenuwachtigheid, beven en slapeloosheid.

Daar de werking van de verschillende anti-histaminica bij vele allergische afwijkingen niet geheel parallel loopt, had het dus zin om van het antistine, waarvan het effect op de rhinitis vasomotoria nog niet bekend was, de werking te onderzoeken.

Pharmacologische eigenschappen van antistine (Meier en Bucher).



2 - N - phenyl - N - benzyl-aminomethyl-imidazoline.

Giftigheid:

Het is zeer weinig giftig zooals gebleken is uit proeven op het konijn, de hond en de muis. Het cumuleert vrijwel niet.

Werking:

1. De specifieke antihistamine-werking is gebleken uit de volgende proeven:
 - a. de door histamine veroorzaakte contractie van de geïsoleerde cavia-darm in een concentratie 5×10^{-8} wordt volkomen opgeheven door toevoeging van antistine aan het badwater in een concentratie 10^{-7} .

- b. indien men het per tijdseenheid doorstroomend vloeistof-volume aan een geïsoleerde achterpoot van een konijn bepaalt, dan neemt dit beduidend af na toevoeging van histamine-hydrochloride in een concentratie 10^{-6} . Dit wordt ongedaan gemaakt door toevoeging van antistine in een concentratie 10^{-6} .
 - c. de bronchospasmus, die bij caviae optreedt als men geringe hoeveelheden histamine bij de ingeademde lucht (10γ per liter) voegt, wordt voorkomen als men een half uur van te voren antistine heeft toegevoegd. Met 1 mgm/kg wordt de anders doodelijke bronchospasmus voorkomen en met 3 mgm/kg is de beschermende werking t.o.v. histamine volkomen.
2. De anti-anaphylactische werking blijkt uit:
 - a. de voorkoming van de contractie van de gesensibiliseerde cavia-darm na antigeen toevoeging, als van te voren antistine in een concentratie 10^{-7} bij het badwater is gevoegd.
 - b. de vermindering respectievelijk voorkoming van anaphylactische shock als een half uur voor de reinjectie van het antigeen voldoende antistine gegeven is (de beschermende werking blijkt ook indien het antigeen als aerosol aan het gesensibiliseerde dier gegeven wordt).
 3. De door acetylcholine veroorzaakte contractie van de geïsoleerde cavia-darm wordt ook opgeheven, echter in een beduidend sterkere concentratie.
 4. Het heeft tevens een geringe anaestheiserende werking.
 5. Het werkt ook op motorische zenuwen. Dit blijkt uit de verlamming van een stukje konijnendarm en van het geïsoleerde kikkerhart in een concentratie 10^{-4} .
 6. Het heeft een kort durende bloeddrukdaling ten gevolge, zooals gebleken is bij het met urethaan genarcotiseerde konijn.

Vormen van toediening:

Als tablet: de tabletten bevatten 100 mgr antistine en kunnen het beste tijdens de maaltijd genomen worden.

Als ampul: de ampullen van 2 cc bevatten 100 mgr antistine in water opgelost. Men kan het intramusculair en intraveneus inspuiten.

Als druppel: de oplossing bevat 5% antistine en 0.250% privine¹⁾.

Doseering:

3 maal daags 1 à 2 tabletten, of
3 maal daags 1—2 cc intramusculair of langzaam intraveneus.
Gemiddelde duur van de behandeling 5—10 dagen.

De *therapeutische mogelijkheden* van antistine zijn zeer talrijk. Zij omvatten alle allergische aandoeningen en anaphylactische reacties. Veel gunstige klinische resultaten zijn reeds vermeld, b.v. het snel verdwijnen van de jeuk bij urticaria en andere jeukende huidziekten (Braeck), goed effect bij hooikoorts Freden hagen (1946), nephritis (Steinmann en Reubi), zwangerschapsbraken (Saurer) en in de ophtalmologie bij verschillende vormen van conjunctivitis en andere oogziekten (Bourquin).

Rhinitis vasomotoria (Urbach, 1946; Doerr (6), 1944; Crie p, 1946; Cooke, 1947; Kallos, 1939; Feinberg (2)).

Belangrijkste symptomen:

- a. aanvalsgewijs optredende niesbuien, gepaard gaande met

¹⁾ In verband met het feit, dat privine bij plaatselijke toediening op zich zelf ook reeds een gunstig effect op het neusslijmvlies bij rhinitis vasomotoria heeft, heb ik, ten einde de werking van antistine zuiver te kunnen beoordelen, een oplossing toegediend waarin uitsluitend antistine (5%) aanwezig was. Deze oplossing is echter niet in den handel.

- b. afscheiding van een dun, waterig, helder, reukloos vocht, waarin
- c. dikwijls eosinophile leucocyten gevonden worden.
- d. de klachten bestaan het geheele jaar en zijn niet aan een bepaald jaargetijde gebonden.
- e. de neus is veelal tijdens de aanvallen verstopt, enkelzijdig dikwijls met plotselinge wisseling der zijden, of dubbelzijdig.
- f. de symptomen beginnen dikwijls plotseling en meestal 'smorgens bij het opstaan.
- g. dikwijls eosinophilie.
- h. de ziekte is niet infectieus.
- i. Dikwijls gepaard gaande met andere allergische ziekten.
- j. Dikwijls allergische ziekten in de familie.
- k. het neusslijmvlies heeft meestal een bleek livide tint.

Methode van onderzoek en bespreking van het patiënten-materiaal.

Het onderzoek geschiedde in de Universitäts-Klinik und Poliklinik für Ohren-, Nasen- und Halskranke, Bürgerspital, te Basel, tusschen 1 Juni 1947 en 1 December 1947 volgens het onderstaande schema.

Dit schema wordt regelmatig gebruikt op de allergische Polikliniek van de Keel-, Neus- en Oorafdeeling in het Wilhelmina Gasthuis te Amsterdam en is, behoudens enkele aangebrachte wijzigingen, opgesteld door van Dishoeck.

WILHELMINA-GASTHUIS.

POLIKLINIEK VOOR ALLERGISCHE ZIEKTEN.

Naam: Datum:
 Geboortedatum: Nummer:
 Gehuwd:
 Huisarts:
 Adres:
 Beroep: tegenwoordig: vroeger:

I. Speciale anamnese.

Welke zijn Uw klachten?

A. NEUSBEZWAREN:

Heeft U niesbuien met vochtscheiding?
 Wanneer heeft U dit voor het eerst gekregen?
 Bezwaren het geheele jaar door of in een bepaald jaargetijde?
 Heeft U hooikoorts?
 Hoeveel niesbuien per dag?
 Hoeveel maal niest U achtereen?
 Begint het plotseling en houdt het plotseling weer op?
 Niest U 'smorgens bij het opstaan?
 Bij plotselinge temperatuurwisseling?
 Meeste buien buiten of binnenshuis?
 Meeste buien tijdens het werken of in Uw vrije tijd?
 Is de neus buiten ruimer?
 Is de neus altijd verstopt?
 Hoeveel zakdoeken gebruikt U per dag?
 Hoe ziet de afscheiding er uit (helder, kleurloos, geel, bloederig)?
 Is U vaak verkouden?
 Pijn in neus, voorhoofd of kaken?
 Heeft U last van hoofdpijn?
 Heeft U neuspoliepen?
 Welke neus-keelbehandeling heeft U ondergaan?

B. OOGBEZWAREN.

Heeft U de volgende oogklachten:
 jeuk? pijn? roodheid? afscheiding (helder, kleurloos, etterig, bloederig)?
 Wel eens plotselinge zwelling van oog of lip?
 Treden de oogbezwaren gelijktijdig op met Uw neusklachten?
 Heeft U andere oogklachten?

C. ASTHMA.

Heeft U last van aanvallen van benauwdheid met hijgen?
 Wanneer heeft U deze aanvallen voor het eerst gekregen?
 Zijn zij plotseling of langzamerhand ontstaan?
 Is de benauwdheid met een koortsige ziekte begonnen (griep, longontsteking, bronchitis, kou, kinderziekten)?
 En kwam zij later ook alleen in aansluiting aan zulke ziekten?
 Of wordt U ook wel benauwd zonder deze ziekten?

Vat U eerder kou dan anderen?
 Moet U bij kouvatten hoesten met piepen op de borst?
 Ging de benauwdheid aan de bronchitis of kou vooraf of kwam zij pas daarna?
 Koorts tijdens slechte periode?
 Zoo ja, hoe hoog is de temperatuur?
 Gedurende welk deel van de dag treedt de benauwdheid op ('s morgens, 's middags, 's avonds, 's nachts, heele dagen?)
 Hoe lang duurt zoo'n aanval van benauwdheid gewoonlijk?
 Piept het op de borst tijdens een aanval?
 Gaat de benauwdheid gepaard met hoesten?
 Geeft U met het hoesten op?
 Zoo ja, hoe ziet het er uit (waterig, slijmig, etterig, wit geel, bloederig)?
 Beschrijf nauwkeurig wat U doet als U een aanval krijgt:

.....
 Gaat aan een aanval vooraf: niezen? kriebelhoest?
 jeuk: aan hals? kin? neus? keel?
 Heele jaar door aanvallen van benauwdheid?
 Zoo neen, in welk gedeelte van het jaar treden ze op?
 Hoe vaak aanvallen (iedere dag, week, maand enz.)?
 Voelt U zich buiten de aanvallen heelemaal goed?
 Zoo neen, welke klachten heeft U dan?
 Hoest U ook buiten de aanvallen?
 Vermoedt U de oorzaak van de benauwdheid?

D. KLACHTEN VAN DE HUID:

Heeft U een huidaandoening?
 Galbulten? Eczeem? Jeuk? Dauw-
 worm (gehad)?
 Weet U de oorzaak hiervan?

E. KLACHTEN VAN DE MOND, MAAG EN DARM:

Heeft U last van dikke lippen?
 Van een dikke tong?
 Pijn in de buik?
 Zoo ja, waar precies?
 Wanneer komt de pijn op? (na of voor het eten, als men zich druk maakt enz.)
 Misselijkheid? Braken?
 Dunne ontlasting? Zoo ja, hoeveel maal per dag?
 Hoe ziet de ontlasting er dan uit (waterdun, brijig, slijm of bloed er bij, kleur)?
 Rommelingen in de buik?
 Trage ontlasting?

Verdraagt U alle voedingsmiddelen goed?
 Zoo neen, welke niet?
 Heeft U wormen of maden?

F. C. Z. S.:

Heeft U last van scheele hoofdpijn?
 Wanneer voor het eerst last?
 Kunt U licht verdragen als U hoofdpijn heeft?
 Misselijk? Braken?
 Lucht het braken op?
 Komt scheele hoofdpijn meer in de familie voor?
 Weet U een oorzaak voor de hoofdpijn?

G. ALLERGENEN, BEGUNSTIGENDE FACTOREN ENZ.

1. Wordt Uw kwaal veroorzaakt door:

Huisstof? Stof van de wegen?
 Stof v. fabriek, werkplaats of bureau?
 Rook? Bloemen? Toilet- of haarpoeder?
 Dampen of bepaalde geuren?
 Contact met menschenmenigte, kelders of mufte ruimten?
 Rookten van sigaretten, sigaren of pijpen?
 Heeft U huisdieren? Welke?
 Komt U met andere dieren in aanraking?
 Komt U met bont in aanraking?
 Droog huis?
 Slaapt U alleen?
 Wat is de vulling van Uw matras en hoofdkussen?
 Vloerbedekking van slaapkamer?
 Wollen dekens?
 Welke planten zijn in Uw huis?
 Welke planten zijn in Uw tuin?
 Hindert bepaald werk? Welk?
 Heeft U opgemerkt of bepaald eten invloed heeft op Uw kwaal?
 Zoo ja, welk?
 Houdt U dieet? Zoo ja, welk?
 Houdt Uw kwaal verband met geneesmiddelen?
 Zoo ja, welke?
 Bent U zenuwachtig?
 Heeft Uw gemoedstoestand invloed op Uw kwaal (opwinding, in de put zijn, angst)?
 Wat doet U tegen Uw kwaal? Verstuiven?
 Neusdruppels?

Injecties? Asthma-sigaretten?
Welke kuur heeft U ondergaan?

2. Alleen voor vrouwen.

Heeft de periode invloed op Uw kwaal?
Zoo ja, welke?
Heeft U opgemerkt of zwangerschap invloed op Uw ziekte heeft? Welke?
Hoe is het na de overgangsjaren gegaan?

H. FAMILIE:

Welke familieleden lijden of hebben geleden aan:
hooikoorts, neusbezwaren, asthma, dauwworm, eczeem, scheele
hoofdpijn:
Vader's familie?
Moeder's familie?
Broers en zusters?
Kinderen?

II. Algemeene anamnese.

A. Bent U moe? Lusteloos? Vermagerd?
Zoo ja, hoeveel pond? Geling gehad?
Bevingen in de vingers? Last van nachtzweet?
Koorts? Zoo ja, hoe hoog is de temperatuur?

B. Kortademig bij trappen lopen of inspanning?
Dikke voeten 's avonds?
Opgezet gevoel in bovenkuik na het eten?
Hartkloppingen?
Pijn in de hartstreek bij inspanning, kou of zenuwachtig-
heid?

C. Pijn in de borst met zuchten? Benauwd?
Hoesten? Opgeven? Wat geeft U op?

D. Eetlust? Misselijkheid? Braken?
Dunne ontlasting?
Trage ontlasting? Pikzwarte ontlasting gehad?
Bloed bij de ontlasting? Aambeien?

E. 1. Pijn bij het urineeren?
Branden bij het urineeren?
Hoe vaak 's nachts urineeren?
Kleur van de urine?

2. Alleen voor vrouwen.

Hoe oud was U toen de 1e periode kwam?
Zijn de periodes regelmatig?
Om de hoeveel weken? Pijn er bij?
Aantal doeken per dag?
Op welke leeftijd begonnen de overgangsjaren?

F. Verschijnselen van vegetatieve dystonie?
Hoofdpijn?
Sterretjes zien, neiging tot flauw vallen?
Duizeligheid?
Snel zweeten?
Hartkloppingen?
Snel rood en bleek worden?
Wisselende ontlasting (dyspepsie afwisselend met obstipatie)?

Psycholabiel?
Acrocyanose, koude handen en voeten?
Dermographie versterkt?
Verhoogde reflexen aan armen en beenen?
Tremor?
Oculo-cardiale reflex: verhoogd?
Respiratorische arhythmie: versterkt?
G. Noem alle ziekten op (ook de kinderziekten) waaraan U
geleden hebt met opgave van de leeftijd?

H. Bent U in een ziekenhuis opgenomen geweest?
Zoo ja, in welk ziekenhuis?
Wanneer?
Waarvoor?
Geopereerd?

I. Komen de volgende ziekten in Uw familie voor en zoo ja
bij wie?
Tuberculose:
Galsteen:
Jicht:
Vetzucht:
Bloederziekte:
Vallende ziekte:

Status generalis.

Algemeene toestand.
Hoofd.
Hals.
Thorax:
Pulmones.

Cor.
Abdomen.
Extremiteten.
Urine.
Pirquet.
Sputum.
Faeces.
Bloed.

Status localis.

Rhinoscopia ant.
Rhinoscopia post.
Doorlichting bijholten.
Ooren, keel.

Groepen allergenen voor oriënterend onderzoek.

Cutaan.

1. Acht belangrijkste graspollen
2. Stof uit huizen van overgevoelige asthmalijders
3. Veeren - Eend, gans, kip
4. Haren - Hond, kat, koe, paard, mensch
5. Bedvulling - Alpengras, kapok, wol, zeegras
6. Bont - Bisam, konijn, mol, opossum, seal, veulen, vos
7. Bedmijten, insectenpoeder, toiletpoeder
8. Zes belangrijkste bacteriën
9. Vier belangrijkste schimmels
10. Dranken - Cichorei, cacao, koffie, thee
11. Meel - Gist, gort, havermouth, rijst, roggemeel, tarwemeel
12. Groenten I - Aardappel, biet, koolraap, prei, rhabarber, ui, wortel
13. Groenten II - Andijvie, augurk, doperwten, komkommers, spinazie, sla, tomaat
14. Groenten III - Peultjes, snijboonen, spercieboonen, tuinboonen
15. Groenten IV - Bloemkool, boerenkool, rode kool, savoye kool, zuurkool
16. Peulvruchten - Bruine boonen, grauwe erwten, groene erwten, witte boonen
17. Zuivel en ei - Ei, Edammer kaas, Friesche kaas, Leidsche kaas, melk
18. Vleesch I - Lam, paard, schaap, rund, varken
19. Vleesch II Eend, haas, kip, konijn.
20. Visch I - Bokking, haring, kabeljouw, schelvisch, schol, snoekbaars
21. Visch II - Garnalen, mosselen, paling, sardines, tong, zalm

Cutaan.

22. Fruit I - Aardbei, appel, druiven, meloen, peer, pruim
23. Fruit II - Aalbessen, abrikoos, framboos, kers, kruisbessen
24. Fruit III - Banaan, citroen, dadel, grape fruit, perzik, sinaasappel, vijg
25. Noten - Aardnoot, amandel, cocosnoot, hazelnoot, paranoot, walnoot
26. Genotmiddelen - Gelatine, honing, macaroni, maizena, tabak, vermicelli
27. Kruiden I - Cayenne peper, kaneel, knoflook, mosterd, peper, selderij
28. Kruiden II - Foelie, gember, kerry, nootmuskaat, paprika

Therapie en verloop:

*
* *

Deze lijst zal den arts, die niet gewend is allergische patiënten te onderzoeken, mogelijk zeer uitgebreid voorkomen. Dat dit uitgebreide onderzoek noodzakelijk is, is in de practijk gebleken, daar ook de kleinste aanwijzing voor de diagnose van belang kan zijn. Ook van Amerikaansche zijde wordt steeds weer de aandacht gevestigd op het belang van een uitgebreide anamnese.

Persoonlijk heb ik het onderzoek nog uitgebreid met het zoeken naar verschijnselen van de zgn. vegetatieve dystonie, een symptomencomplex dat veel bij allergische patiënten voor zou komen, doch waarvan de waarde zeer wisselend wordt beoordeeld. Indien dit symptomen-complex als zoodanig geen waarde heeft, dan meen ik toch, dat het onderzoeken er van zin had, daar mogelijk enkele verschijnselen hiervan regelmatig bij rhinitis vasomotorica voorkomen en men op deze manier nieuwe symptomen van deze ziekte zou kunnen vinden.

Om practische redenen heb ik er van afgezien om van iedere patiënt de *oorspronkelijke* ziektegeschiedenis in dit proefschrift op te nemen. Ik heb mij derhalve beperkt tot de weergave van de belangrijkste klachten en onderzoeken. Niet vermelde klachten en resultaten diene men dus als afwezig, respectievelijk negatief te beschouwen.

In de linker kolom van de hieronder volgende *verkorte* ziekte-

geschiedenissen treft men de allergische symptomen, de uitslag van de bacteriecultuur van de neus en eventuele andere lichamelijke afwijkingen aan. Van de symptomen der vegetatieve dystonie, die in de rechter kolom vermeld zijn, wordt *steeds* het resultaat aangegeven van de dermatographie, de oculo-cardiale reflex (uitgedrukt in invloed op de polsfrequentie), de reflexen der ledematen en van het onderzoek naar de sterkte van de respiratorische arhythmie. Deze vier punten behooren n.l. tot het eigen klinisch onderzoek, terwijl de overigen een onderdeel vormen van de anamnese. Zooals gezegd, wordt van de laatste de uitslag kortheidshalve alleen vermeld, indien deze positief was.

Wanneer in de ziektegeschiedenissen gesproken wordt van vermindering of verdwijnen der klachten geldt dit, indien niet anders vermeld, voor de tijd waarin antistine werd toegediend. Zoodra met het middel werd opgehouden, kwamen de klachten weer terug.

Patiënt 1. Elise F., 38 jaar, gehuwd. Sedert 2 jaar veel niesbuien, niest 20 à 30 maal per dag, onafhankelijk van het jaargetijde. Tevens is de neus tijdens de aanvallen dubbelzijdig verstopt met afscheiding van waterig vocht. Niest het meest 'smorgens. In 1943 operatie fibroma uteri. In 1946 empyema thoracis.

Andere all. ziekten: geen.	Dermographie: —.
Familie: broeder rhin. vasomot.	Oculo-card. reflex: 108 → 108.
Rhin. ant.: groote conchae inf.	Resp. arhythmie: norm.
Diaph.: helder.	Reflexen: norm.
Eosino. bloed: 8.	Hoofdpijn: periodiek.
Eosino. neussecreet: positief.	Acrocyanose: +.
Huidtest: negatief.	Gauw moe.
Bacteriecultuur: staph. alb. + aur.	Ontlasting: ongeregeld.
Andere lich. afwijkingen: geen	
menses meer, 11000 leucocyten, pols is 108.	

Therapie: 3 × 2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
 Resultaat: niet minder niezen, niet minder verstopt.

Bijverschijnselen: geen.

Druppels helpen prophylactisch niet en verlichten matig tijdens de aanval.

Patiënt 2. François R., 42 jaar, gehuwd, bureaubeambte. Sinds 10 jaar niesbuien. Niest ongeveer 30 maal per dag, onafhankelijk van het jaargetijde. Neus is niet verstopt; afscheiding dubbelzijdig van taai secreet. Niest het meest 'smorgens, in huis en het wordt erger in stofrijke omgeving. In 1944 aanvallen gehad van parox. tachycardie.

Andere all. ziekten: geen.	Dermographie: —.
Familie: —.	Oculo-card. reflex: 120 → 108.
Rhin. ant.: bleek slijmvlies.	Resp. arhythmie: —.
Diaph.: sin. maxill. duister.	Reflexen: normaal.
Eosino. bloed: 2.	Snel zweeten: +.
Eosino. neussecreet: —.	Gauw moe: +.
Huidtest: —.	Hartkloppingen: +.
Bacteriecultuur: staph. alb. + aur.	
Andere lich. afwijk.: bloeddruk 190/130, pols is 120.	

Therapie: 3 × 2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
 Resultaat: niest niet meer. Afscheiding minder.

Bijwerkingen: geen.

Druppels: niet gegeven.

Patiënt 3. Liselotte M., 25 jaar, dienstmeisje. Sinds 4 jaar niesbuien gedurende het geheele jaar, niest 20 à 30 × per dag. Afscheiding van taai, groenig slijm beiderzijds. Neus wisselend links en rechts verstopt. Niest het meest in huis, in stofrijke omgeving. In 1943 pneumonie.

Andere all. ziekten: lichte asthma.	Dermographie: ++.
Familie: —.	Oculo-card. reflex: 92 → 88.
Rhin. ant.: norm.	Resp. arhythmie: norm.
Diaph.: sin. maxill. duister.	Reflexen: norm.
Eosino. bloed: 8.3.	Hoofdpijn: periodiek.
Eosino. neussecreet: positief.	Snel zweeten: +.
Huidtest: pollen ++.	
Bacteriecultuur: staph. aureus.	
Andere lich. afwijk.: pols is 92.	

Therapie: 3 × 2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
 Resultaat: niet meer geniesd, neus minder verstopt; 4 weken na niet meer gebruiken der tabletten waren de verschijnselen nog steeds niet teruggekeerd.

Bijverschijnselen: hoofdpijn, misselijk, braken; geen bijverschijnselen meer bij 3 × 1 tablet.

Druppels: niet gegeven.

Patiënt 4. Karl P., 44 jaar, gehuwd, ijzergieter. Sedert 7 jaar niesbuien, niest 30 à 40 × per dag, neus niet verstopt. Niest het meest 'smorgens en tijdens zijn werk als hij bij de heete oven staat. Oogen jeuken tijdens aanval en zijn rood.

Andere all. ziekten: lichte asthma.	Dermographie: —.
Familie: dochter rhin. vasomot.	Oculo-card. reflex: 72 → 64.
Rhin. ant.: bleek slijmvlies.	Resp. arythmie: norm.
Diaph.: sin. maxill. duister.	Reflexen: norm.
Eosino. bloed: 2.	Hoofdpijn: +.
Eosino. neussecreet: —.	Hartkloppingen: +.
Huidtest: —.	
Bacteriecultuur: st. alb., diphtheroïde st.	
Andere lich. afwijk.: geen.	

Therapie: 3 × 2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
 Resultaat: niet meer geniesd; 4 weken na niet meer gebruiken der tabletten waren de verschijnselen niet teruggekeerd. Patiënt heeft echter ook werk gekregen in een minder warme omgeving.
 Bijwerkingen: geen.

Patiënt 5. Edith H., 17 jaar, ongehuwd, arbeidster in horloge-fabriek. Niest sinds 1 jaar 20 à 30 × per dag. Neus is wisselend links en rechts verstopt. Beiderzijds afscheiding van veel waterig vocht. Niest het meest 'smorgens en 's avonds en in stofrijke omgeving.

Andere all. ziekten: —.	Dermographie: +.
Familie: vader licht asthma.	Oculo-card. reflex: 72 → 84!
Rhin. ant.: norm.	Resp. arythmie: norm.
Diaph.: sin. maxill. duister.	Reflexen: norm.
Eosino. bloed: 4.7.	Hoofdpijn: +.
Eosino. neussecreet: —.	Snel zweeten: +.
Huidtest: —.	Ontlasting: wisselend.
Bacteriecultuur: geen groei.	
Andere lich. afwijk.: mensies onregelmatig.	

Therapie: 3 × 2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
 Resultaat: minder niezen, neus niet meer verstopt; 4 weken na het niet meer gebruiken der tabletten was de neusverstopping nog weg, doch het niezen was teruggekomen.

Bijwerkingen: geen.

Druppels: helpen niet prophylactisch, ook niet tijdens de aanval.

Patiënt 6. Madeleine N., 42 jaar, ongehuwd, cartonnage-arbeidster. Reeds jaren veel niesbuien, niest 15 à 20 × per dag, niet dagelijks, doch 2 à 3 × per week. De neus is niet verstopt. Matige afscheiding beiderzijds van taai secreet, meeste klachten bij temperatuurwisseling en vóór de menses.

Andere all. ziekten: lichte migraine.	Dermographie: —.
Familie: —.	Oculo-card. reflex: 60 → 60.
Rhin. ant.: polypeus slijmvlies.	Resp. arythmie: norm.
Diaph.: sin. maxill. duister.	Reflexen: hoog.
Eosino. bloed: 7.3.	Acrocyanose: +.
Eosino. neussecreet: —.	
Huidtest: —.	
Bacteriecultuur: staph. aureus.	
Andere licht. afwijk.: —.	

Therapie: 3 × 2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
 Resultaat: iets minder niezen.

Bijwerkingen: geen.

Druppels: helpen niet prophylactisch en ook niet tijdens de aanval.

Patiënt 7. Edouard P., 37 jaar, timmerman, gehuwd. Sinds 4 jaar niesbuien, ongeveer 20 × per dag. Neus wisselend links en rechts verstopt. Afscheiding van waterig vocht beiderzijds. Niest het meest in stofrijke omgeving en des nachts. Tijdens de aanval worden de oogen rood en jeukt het gehemelte.

Andere all. ziekten: —.	Dermographie: —.
Familie: —.	Oculo-card. reflex: 72 → 66.
Rhin. ant.: polyp Re. in midd. neusgang.	Resp. arythmie: norm.
Diaph.: sin. maxill. en front. duister.	Reflexen: norm.
Eosino. bloed: 8.3.	
Eosino. neussecreet: +.	
Huidtest: —.	
Bacteriecultuur: diphtheroïde st.	
Andere lich. afwijk.: —.	

Therapie: 3 × 2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
 Resultaat: niet minder niezen, neus niet minder verstopt.

Bijwerkingen: geen.

Druppels: zowel prophylactisch als therapeutisch geen werking.

Patiënt 8. Ruth R., 15 jaar, dienstmeisje. Sedert 2 jaar niesbuien, onafhankelijk van het jaargetijde. Niest 25 à 30 × per dag. De neus is afwisselend rechts en links verstopt. Niest het meest in huis. Tevens afscheiding van veel waterig vocht.

Andere all. ziekten: —.	Dermographie: —.
Familie: oom heeft eczema.	Oculo-card. reflex: 72 → 68.
Rhin. ant.: bleek slijmvlies.	Resp. arythmie: norm.
Diaph.: helder.	Reflexen: norm.
Eosino. bloed: 11.	
Eosino. neussecreet: —.	
Huidtest: —.	
Bacteriecultuur: staph. alb. + aur.	
Andere lich. afwijk.: 12000 leucocyten.	

Therapie: 3 × 2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
 Resultaat: niet minder niezen. Neus niet minder verstopt.
 Bijwerkingen: geen.
 Druppels: phophylactisch geen werking; tijdens de aanval wordt de verstopping iets minder.

Patiënt 9. Jean B., 15 jaar, scholier. Sinds 1 jaar niesbuien, onafhankelijk van het jaargetijde. Niest ongeveer 35 × per dag. Neus afwisselend verstopt. Afscheiding beiderzijds van veel waterig vocht. Laatste 3 maanden geen klachten meer gehad (zie Therapie onder).

Andere all. ziekten: —.	Dermographie: —.
Familie: oom asthma.	Oculo-card. reflex: 70 → 62.
Rhin. ant.: slijmvlies iets bleek.	Resp. arythmie: norm.
Diaph.: sin. maxill. duister.	Reflexen: norm.
Eosino. bloed: 22.6.	
Eosino. neussecreet: —.	
Huidtest: —.	
Bacteriecultuur: Neisseria catarrh. + st. aur.	
Andere lich. afwijk.: — (geen wormen!).	

Therapie: patiënt had van zijn huisarts 3 maanden geleden 3 × 2 tabletten Antistine per dag gehad, die hij ongeveer 7 à 10 dagen gebruikt heeft. Sindsdien zijn alle verschijnselen verdwenen.
 Bijwerkingen: geen.

Patiënt 10. Walter D., 18 jaar, sleutelmaker. Sedert 1 jaar niesbuien. Niest ongeveer 20 × per dag, gedurende het geheele jaar. Neus is beiderzijds verstopt. Afscheiding van veel waterig vocht. Tijdens de aanval jeuken zijn oogen en doen licht pijn.

Andere all. ziekten: —.	Dermographie: —.
Familie: tante 20 jaar asthma.	Oculo-card. reflex: 84 → 90.
Rhin. ant.: norm.	Resp. arythmie: norm.
Diaph.: sin. maxill. duister.	Reflexen: norm.
Eosino. bloed: 5.	
Eosino. neussecreet: —.	
Huidtest: —.	
Bacteriecultuur: staph. alb. + aur.	
Andere lich. afwijk.: —.	

Therapie: 3 × 2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
 Resultaat: alle klachten verdwenen. 2 Maanden na niet meer gebruiken der tabletten zijn de klachten nog steeds niet teruggekeerd.
 Bijwerkingen: geen.

Patiënt 11. Ine H., 21 jaar, dienstmeisje. Sinds 1 jaar niesbuien. Niest ongeveer 20 × per dag. Neus is wisselend links en rechts verstopt. Afscheiding van veel waterig vocht. Niest het meest tijdens de menses, en in huis.

Andere all. ziekten: —.	Dermographie: —.
Familie: zuster neuspolypen.	Oculo-card. reflex: 72 → 66.
Rhin. ant.: slijmvlies iets bleek.	Resp. arythmie: verhoogd.
Diaph.: helder.	Reflexen: norm.
Eosino. bloed: 3.	Acrocyanose: +.
Eosino. neussecreet: —.	
Huidtest: —.	
Bacteriecultuur: staph. alb.	
Andere lich. afwijk.: groote schildklier, 11600 leucocyten.	

Therapie: 3 × 2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
 Resultaat: zoowel het niezen als de verstopping zijn gunstig beïnvloed.
 Bijwerkingen: geen.
 Druppels: prophylactisch geen effect, tijdens de aanval matige verlichting gedurende een half uur.

Patiënt 12. Odette C., 18 jaar, dienstmeisje. Sedert 2 jaar niesbuien. Niest ongeveer $50 \times$ per dag. Neus is beiderzijds verstopt. Afscheiding van waterig vocht beiderzijds. Als ze zich met zeep wast, gaat ze onmiddellijk niezen. Niest het meest in huis en vóór de menses.

Andere all. ziekten: als kind urticaria.	Dermographie: —.
Familie: moeder migraine.	Oculo-card. reflex: $72 \rightarrow 64$.
Rhin. ant.: groote conchae inf.	Resp. arythmie: norm.
Diaph.: sin. maxill. duister.	Reflexen: norm.
Eosino. bloed: 7.	Ontlasting: wisselend.
Eosino. neussecreet: —.	Snel zweeten: +.
Huidtest: —.	Gauw moe: +.
Bacteriecultuur: geen groei.	Psycholabel: +.
Andere lich. afwijk.: —.	

Therapie: 3×2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
Resultaat: minder niezen en neus minder verstopt.

Bijwerkingen: braken, misselijk; geen bijwerkingen meer bij 3×1 tablet.

Druppels: prophylactisch geen effect en geven tijdens de aanval goede verlichting.

Patiënt 13. Peter G., 49 jaar, gehuwd, bankemployé. Sedert 3 jaar niesbuien, niest ongeveer $18 \times$ per dag. De neus is wisselend verstopt. Afscheiding beiderzijds van waterig, helder vocht. Tijdens de aanval jeukt ook het gehemelte. Niest het meest 's morgens en bij temperatuurwisseling.

Andere all. ziekten: —.	Dermographie: —.
Familie: moeder rhin. vasomot.	Oculo-card. reflex: $78 \rightarrow 72$.
Rhin. ant.: bleke groote conch. inf.	Resp. arythmie: norm.
Diaph.: sin. maxill. duister.	Reflexen: norm.
Eosino. bloed: 3.	Acrocyanose: +.
Eosino. neussecreet: —.	
Huidtest: —.	
Bacteriecultuur: staph. alb.	
Andere lich. afwijk.: —.	

Therapie: 3×2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
Resultaat: niezen veel verminderd, neusverstopping niet verbeterd.

Bijwerkingen: geen.

Druppels: zoowel prophylactisch als tijdens de aanval geen effect.

Patiënt 14. Paul S., 22 jaar, student. Sinds 5 jaar niesbuien. Niest 30 à $40 \times$ per dag. Afscheiding van matig taai secreet beiderzijds. Neus is wisselend links en rechts verstopt. Niest het meest 's morgens in huis. Klachten verminderen door rooken!

Andere all. ziekten: —.	Dermographie: —.
Familie: zuster urticaria.	Oculo-card. reflex: $72 \rightarrow 60$.
Rhin. ant.: bleek slijmvlies.	Resp. arythmie: norm.
Diaph.: sin. maxill. duister.	Reflexen: norm.
Eosino. bloed: 7.1.	
Eosino. neussecreet: +.	
Huidtest: —.	
Bacteriecultuur: staph. alb., streptoc. haemol.	
Andere lich. afwijk.: —.	

Therapie: 3×2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
Resultaat: niest minder. Neusverstopping minder.

Bijwerkingen: geen.

Druppels: phophylactisch geen effect, verlicht tijdens de aanval matig.

Patiënt 15. Eugen L., 29 jaar, ongehuwd, jurist. Sinds 10 jaar niesbuien, ongeveer 15 à $20 \times$ per dag. De neus is niet verstopt. Afscheiding van matige hoeveelheid taai, groenig secreet. Niest het meest 's morgens en in stofrijke omgeving. Tijdens de aanval worden de oogten rood en tranen. Patiënt is $4 \times$ geëst en $1 \times$ is conchotomie geschied.

Andere all. ziekten: —.	Dermographie: —.
Familie: —.	Oculo-card. reflex: $88 \rightarrow 76$.
Rhin. ant.: bleek slijmvlies.	Resp. arythmie: verhoogd.
Diaph.: helder.	Reflexen: hoog.
Eosino. bloed: 3.3.	Psycholabel: +.
Eosino. neussecreet: —.	
Huidtest: —.	
Bacteriecultuur: st. alb., streptoc. virid.	
Andere lich. afwijk.: licht struma, pols is 88.	

Therapie: 3×2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
Resultaat: niezen beduidend verminderd.

Bijwerkingen: geen.

Druppels: prophylactisch geen effect, ook niet tijdens de aanval.
N.B. Patiënt heeft ook geen klachten als hij in de bergen is.

Patiënt 16. Alice S., 29 jaar, secretaresse. Sinds 9 jaar 20 à 30 × niezen per dag. De neus is niet verstopt. Afscheiding beiderzijds van taai, groenig secreet. Tijdens de aanval jeukt het gehemelte en tranende oogen. Niest het meest 's morgens, verergert door stof.

Andere all. ziekten: lichte asthma.	Dermographie: —.
Familie: —.	Oculo-card. reflex: 70 → 66.
Rhin. ant.: norm.	Resp. arythmie: verhoogd.
Diaph.: helder.	Reflexen: hoog.
Eosino. bloed: 4.	Psycholabel: +.
Eosino. neussecreet: —.	
Huidtest:	
Bacteriecultuur: staph. alb.	
Andere lich. afwijk.: —.	

Therapie: 3 × 2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
Resultaat: veel minder niezen.

Bijwerkingen: misselijk; niet meer na 3 × 1 tablet, terwijl de werking even goed blijft.

Druppels: prophylactisch geen effect, ook niet tijdens de aanval.

Patiënt 17. Heidi E., 21 jaar, telefoniste. Sinds 1 jaar niesbuien, 30—50 × per dag, met afscheiding van veel, helder, waterig vocht. Neus is niet verstopt. Meeste klachten 's morgens en tijdens de menses. In 1942 pneumonie gehad.

Andere all. ziekten: —.	Dermographie: —.
Familie: —.	Oculo-card. reflex: 78 → 72.
Rhin. ant.: bleeke groote conch. inf.	Resp. arythmie: norm.
Diaph.: sin. maxill. duister.	Reflexen: norm.
Eosino. bloed: 12.6.	
Eosino. neussecreet: +.	
Huidtest: —.	
Bacteriecultuur: staph. alb.	
Andere lich. afwijk.: —.	

Therapie: 3 × 2 tabletten Anstistine (gedurende 2 dagen!).
Resultaat: niezen veel verminderd.

Bijwerkingen: misselijk, braken. Heeft na 2 dagen geen tabletten meer genomen en sindsdien zijn alle klachten verdwenen gedurende 4 weken.

Patiënt 18. Charlotte W., 22 jaar, typiste. Sinds 8 jaar niesbuien, ongeveer 20 à 30 × per dag. Neus is beiderzijds verstopt. Afscheiding van veel taai secreet. Meeste klachten 's morgens en bij temperatuurwisseling. Lichte asthma.

Andere all. ziekten: lichte asthma.	Dermographie: —.
Familie: —.	Oculo-card. reflex: 84 → 72.
Rhin. ant.: groote bleeke conch. inf.	Resp. arythmie: norm.
Diaph.: helder.	Reflexen: hoog.
Eosino. bloed: 4.	Gauw moe.
Eosino. neussecreet: —.	Psycholabel.
Huidtest: Pollen: +.	
Bacteriecultuur: staph. alb. + aureus.	
Andere lich. afwijk.: Hb is 65 %.	

Therapie: 3 × 2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
Resultaat: klachten verbeteren totaal niet.

Bijwerkingen: licht hongergevoel.

Druppels: zoowel prophylactisch als tijdens de aanval geen effect.

Patiënt 19. Henriette J., 45 jaar, huisvrouw. Sedert 3 maanden is de neus plotseling gedurende 2 uren verstopt, speciaal bij temperatuurwisseling. Patiënte niest niet en er is geen overmatige neusafscheiding. In 1926 is beiderzijds conchotomie verricht.

Andere all. ziekten: —.	Dermographie: —.
Familie: —.	Oculo-card. reflex: 72 → 64.
Rhin. ant.: bleek slijmvlies.	Resp. arythmie: norm.
Diaph.: helder.	Reflexen: norm.
Eosino. bloed: 2.3.	Acrocyanose: +.
Eosino. neussecreet: —.	
Huidtest: pollen +.	
Bacteriecultuur: staph. alb. + aur.	
Andere lich. afwijk.: —.	

Therapie: 3 × 2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
Resultaat: de neusverstopping wordt gunstig beïnvloed.

Bijverschijnselen: na 4 dagen misselijkheid en diarrhoe; na niet meer gebruiken van het medicament waren de klachten na 10 dagen nog niet teruggekeerd.

Patiënt 20. Inge T., 38 jaar, huisvrouw. Sedert 1 jaar niesbuien. Niest 10 à 15 $\times$ per dag. De neus is wisselend links en rechts verstopt en tijdens de aanval doen de ogen ook pijn. Niest het meest 's morgens en de klachten worden erger bij het schoonmaken van de kamers. In 1926 appendectomie.

Andere all. ziekten: migraine.	Dermographie: —.
Familie: zuster migraine.	Oculo-card. reflex: 74 $\rightarrow$ 87.
Rhin. ant.: groote bleeke conchae inf.	Resp. arythmie: norm.
Diaph.: sin. maxill. duister.	Reflexen: hoog.
Eosino. bloed: 3,5.	Hoofdpijn: migraine.
Eosino. neussecreet: —.	Aerocyanose: +.
Huidtest: —.	
Bacteriecultuur: staph. alb.	
Andere lich. afwijk.: monocytose: 13,5 %.	

Therapie: 3 $\times$ 2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
 Resultaat: Patiënte niest veel minder en de neusverstopping is totaal verdwenen.

Bijwerkingen: had zoo nu en dan een koud gevoel op het hoofd.
 Druppels: prophylactisch goed effect, alleen 's morgens. Ook werd de neusverstopping minder bij toediening na de aanval.

Patiënt 21. Heinz O., 24 jaar, ongehuwd, bankemployé. Sedert 9 jaar niesbuien. Niest 20 à 30 $\times$ per dag. Voornamelijk 's morgens en in huis. De neus is niet verstopt. Vroegere behandeling: hoogtezoon en neus uitgebrand in 1942. Klachten weinig verbeterd.

Andere all. ziekten: lichte asthma gehad.	Dermographie: —.
Familie: tante met asthma.	Oculo-card. reflex: 74 $\rightarrow$ 62.
Rhin. ant.: bleek slijmvlies.	Resp. arythmie: verhoogd.
Diaph.: helder.	Reflexen: norm.
Eosino. bloed: 4,1.	
Eosino. neussecreet: —.	
Huidtest: —.	
Bacteriecultuur: geen groei.	
Andere lich. afwijk.: —.	

Therapie: 3 $\times$ 2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
 Resultaat: Patiënt niest minder, nu ongeveer 10 $\times$ per dag.

Bijverschijnselen: geen.

Druppels: prophylactisch en therapeutisch geen effect.

Patiënt 22. Madeleine K., 22 jaar, gehuwd. Sinds 3 jaar niesbuien. Niest 15 à 20 $\times$ per dag. De neus is dubbelzijdig verstopt. Tevens afscheiding van helder, waterig vocht. Tegelijk met de niesaantal worden haar ogen rood en jeuken ze sterk. Niest het meest in huis en 's morgens; in 1946 pneumonie gehad.

Andere all. ziekten: —.	Dermographie: —.
Familie: —.	Oculo-card. reflex: 80 $\rightarrow$ 72.
Rhin. ant.: norm.	Resp. arythmie: norm.
Diaph.: helder.	Reflexen: norm.
Eosino. bloed: 5.	Psycholabiel: +.
Eosino. neussecreet: —.	
Huidtest: —.	
Bacteriecultuur: staph. alb. + aur.	
Andere lich. afwijk.: —.	

Therapie: 3 $\times$ 2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
 Resultaat: zoowel het niezen als de verstopte neus zijn volkomen verdwenen.

Bijverschijnselen: geen.

Druppels: prophylactisch geen effect; de verstopte neus wordt tijdens de aanval vrij goed beïnvloed.

Patiënt 23. Adolf G., 25 jaar, gehuwd, chauffeur. Sedert 2 jaar wisselend verstopte neus met afscheiding van helder, waterig vocht. Patiënt niest niet. De klachten zijn het ergst 's morgens en tijdens zijn werk, vooral in omgeving van benzinedampen.

Andere all. ziekten: —.	Dermographie: —.
Familie: —.	Oculo-card. reflex: 68 $\rightarrow$ 64.
Rhin. ant.: sterk vergroote conchae.	Resp. arythmie: norm.
Diaph.: helder.	Reflexen: norm.
Eosino. bloed: 3.	Aerocyanose: +.
Eosino. neussecreet: —.	
Huidtest: —.	
Bacteriecultuur: staph. aureus.	
Andere lich. afwijk.: —.	

Therapie: 3 $\times$ 2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
 Resultaat: totaal geen verbetering.

Bijwerkingen: geen.

Druppels: zoowel prophylactisch als therapeutisch geen effect.

Patiënt 24. Louise J., 48 jaar, gehuwd. Sedert 6 jaar niesbuiën, niest 30—40 $\times$ per dag. De neus is wisselend links en rechts verstopt. Het ergst in huis en in stofrijke omgeving. Afscheiding van matig, taai secreet. In 1942 neuspolyp-operatie, waarna zij 2 jaar klachtenvrij is geweest. In 1924 struma-operatie. Sedert 10 jaar geen menses meer.

Andere all. ziekten: migraine sinds 1939.	Dermographie: —.
Familie: niet heeft eczema.	Oculo-card. reflex: 90 $\rightarrow$ 78.
Rhin. ant.: groote bleke c. inf.	Resp. arythmie: verhoogd.
Diaph.: sin. maxill. duister.	Reflexen: hoog.
Eosino. bloed: 1.6.	Hoofdpijn: migraine.
Eosino. neussecreet: —.	Snel zweeten: +.
Huidtest: pollen +.	Gauw moe: +.
Bacteriecultuur: strept. virid.	Psycholabiel: +.
Andere lich. afwijk.: klein struma (recidief), pols is 90.	Tremor: licht.

Therapie: 3 $\times$ 2 tabletten Antistine (gedurende 2 dagen).
 Resultaat: totaal geen klachten meer. Patiënte heeft zelf de therapie gestaakt omdat ze na 2 dagen genezen meende te zijn.

Bijwerkingen: geen; patiënte is 14 dagen na het nemen van de laatste tabletten klachtenvrij gebleven.

Patiënt 25. Eva L., 33 jaar, gehuwd. Sedert 2 jaar wisselend verstopte neus. Patiënte niest niet. Veel afscheiding van helder, waterig vocht. Tijdens de aanval jeukt ook het gehemelte. Meeste klachten bij temperatuurwisseling en in stofrijke omgeving.

Andere all. ziekten: eczema als baby.	Dermographie: +.
Familie: broeder asthma.	Oculo-card. reflex: 80 $\rightarrow$ 72.
Rhin. ant.: bleek slijmvlies.	Resp. arythmie: norm.
Diaph.: sin. maxill. duister.	Reflexen: hoog.
Eosino. bloed: 3.6.	Psycholabiel: +.
Eosino. neussecreet: —.	Acrocyanose: +.
Huidtest: huisstof: zw +, meel: zw +.	
Bacteriecultuur: staph. alb.	
Andere lich. afwijk.: —.	

Therapie: 3 $\times$ 2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
 Resultaat: totaal geen verbetering.

Bijwerkingen: geen.

Druppels: zoowel prophylactisch als therapeutisch geen effect.

Patiënt 26. Hanni P., 25 jaar, secretaresse. Sedert 4 jaar niesbuiën. Niest ongeveer 20 $\times$ per dag. De neus is tevens verstopt, wisselend links en rechts. Na de aanval afscheiding van matig veel, taai secreet. Meeste aanvallen in huis en vóór de menses. De menses is ongeregeld.

Andere all. ziekten: —.	Dermographie: —.
Familie: —.	Oculo-card. reflex: 72 $\rightarrow$ 64.
Rhin. ant.: kleine polypen bdz.	Resp. arythmie: norm.
Diaph.: sin. maxill. duister.	Reflexen: norm.
Eosino. bloed: 4.	Hoofdpijn: wisselend.
Eosino. neussecreet: —.	Psycholabiel: +.
Huidtest: —.	Acrocyanose: +.
Bacteriecultuur: staph. aur.	
Andere lich. afwijk.: —.	

Therapie: 3 $\times$ 2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
 Resultaat: zoowel het niezen als de verstopte neus zijn volkomen verdwenen.

Bijwerkingen: geen.

Patiënt 27. Vera H., 35 jaar, huisvrouw. Sedert 8 jaar niesbuiën. Niest 15 à 20 $\times$ per dag. De neus is alleen rechts verstopt, echter niet regelmatig. Beiderzijds afscheiding van vrij taai gelig secreet. Meeste klachten in huis. In 1941 neuspolypen-operatie rechts.

Andere all. ziekten: —.	Dermographie: —.
Familie: oom heeft migraine.	Oculo-card. reflex: 80 $\rightarrow$ 76.
Rhin. ant.: kleine polypen bdz.	Resp. arythmie: norm.
Diaph.: sin. maxill. duister.	Reflexen: norm.
Eosino. bloed: 3.	Hoofdpijn: periodiek.
Eosino. neussecreet: —.	
Huidtest: —.	
Bacteriecultuur: staph. alb. + aur.	
Andere lich. afwijk.: —.	

Therapie: 3 $\times$ 2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
 Resultaat: niest niet minder, ook neusverstopping onbeïnvloed.

Bijwerkingen: lichte druk op maag, licht misselijk.

Druppels: prophylactisch vrij goede werking, vooral 's morgens; therapeutisch geen effect.

Patiënt 28. Olga W., 31 jaar, gehuwd. Sedert 3 jaar niesbuien. Niest 15 à 20 × per dag. Neus is niet verstopt. Vóór de niesaantallen jekuit het gehemelte. Patiënte niest het ergst bij temperatuurwisseling en ongeveer 3 × per week.

Andere all. ziekten: urtic. na aspirine.	Dermographie: —.
Familie: oom asthma.	Oculo-card. reflex: 72 → 68.
Rhin. ant.: bleek slijmvlies.	Resp. arythmie: norm.
Polyp li.	Reflexen: norm.
Diaph.: sin. maxill. duister.	Gauw moe: +.
Eosino. bloed: 7.	Hartkloppingen: soms.
Eosino. neussecreet: —.	Psycholabel: +.
Huidtest: —.	
Bacteriecultuur: staph. alb. + aur.	
Andere lich. afwijk.: —.	

Therapie: 3 × 2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
Resultaat: totaal niet meer geniesd.

Bijwerkingen: geen.

Druppels: prophylactisch geen effect, ook therapeutisch niet.

Patiënt 29. Fritz D., 25 jaar, ongehuwd, arbeider in chemische fabriek. Sedert 1 jaar niesbuien. Niest ongeveer 20 à 25 × per dag. De neus is tijdens en na het niezen dubbelzijdig verstopt. De meeste klachten in de buitenlucht bij temperatuurwisseling en vooral 's morgens en 's avonds. Patiënt heeft minder klachten in berglucht.

Andere all. ziekten: asthmat. bronchitis.	Dermographie: —.
Familie: tante heeft eczema.	Oculo-card. reflex: 68 → 68.
Rhin. ant.: bleek slijmvlies.	Resp. arythmie: norm.
Diaph.: helder.	Reflexen: norm.
Eosino. bloed: 4.1.	
Eosino. neussecreet: —.	
Huidtest: —.	
Bacteriecultuur: dipth. st., st. alb.	
Andere lich. afwijk.: —.	

Therapie: 3 × 2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
Resultaat: zoowel het niezen als de verstopte neus werden gunstig beïnvloed.

Bijwerkingen: zoo nu en dan een koud gevoel op het hoofd.

Druppels: prophylactisch goede werking, alleen 's morgens.
Therapeutisch geen effect.

Patiënt 30. Hermann W., 34 jaar, gehuwd, eigenaar sigarenzaak. Niest ongeveer sedert 2 jaar 20 × per dag in buien. Tevens is de neus zoo nu en dan rechtszijdig verstopt. Meeste klachten in huis.

Andere all. ziekten: —.	Dermographie: —.
Familie: dochter met urticaria.	Oculo-card. reflex: 76 → 72.
Rhin. ant.: slijmvlies norm.	Resp. arythmie: norm.
Diaph.: helder.	Reflexen: norm.
Eosino. bloed: 9.1.	Ontlasting: wisselend.
Eosino. neussecreet: positief.	
Huidtest: —.	
Bacteriecultuur: st. aur., st. alb.	
Andere lich. afwijk.: 11000 leucocyten.	

Therapie: 3 × 2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
Resultaat: geen verbetering van de niesklachten. De neusverstopping is echter minder.

Bijwerkingen: lichte druk op maag, lichte diarrhoe; geen bijwerkingen meer na 3 × 1 tablet.

Druppels: prophylactisch geen effect; therapeutisch verstopping veel minder.

Patiënt 31. Susi A., 18 jaar, dienstmeisje. Sinds 3 jaar niesbuien. Niest 10 à 20 × per dag. Neus is tevens beiderzijds verstopt. Afscheiding van veel helder, waterig vocht. Meeste klachten in huis.

Andere all. ziekten: —.	Dermographie: —.
Familie: moeder niest veel.	Oculo-card. reflex: 66 → 60.
Rhin. ant.: bleek slijmvlies.	Resp. arythmie: norm.
Diaph.: helder.	Reflexen: norm.
Eosino. bloed: 6.2.	
Eosino. neussecreet: —.	
Huidtest: —.	
Bacteriecultuur: staph. alb. + aur.	
Andere lich. afwijk.: Hb.: 60 %.	

Therapie: 3 × 2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
Resultaat: het niezen is onbeïnvloed; de neusverstopping is minder geworden.

Bijwerkingen: geen.

Druppels: prophylactisch geen werking, ook therapeutisch niet.

Patiënt 32. Antoinette K., 29 jaar, gehuwd, porseleinschilderes. Sedert 4 jaar is de neus aanvalsgewijs verstopt. Wisselend links en rechts. Regelmatig, overmatige, slijmerige afscheiding uit de neus. Meeste klachten 'smorgens en in huis.

Andere all. ziekten: als kind	Dermographie: —.
asthma.	Oculo-card. reflex: 62 → 58.
Familie: —.	Resp. arythmie: norm.
Rhin. ant.: alle conchae ver-	Reflexen: norm.
groot.	Ontlasting: wisselend.
Diaph.: sin. maxill. duister.	Acrocyanose: +.
Eosino. bloed: 4.1.	
Eosino. neussecreet: —.	
Huidtest: —.	
Bacteriecultuur: staph. aureus.	
Andere lich. afwijk.: —.	

Therapie: 3 × 2 tabletten Antistine (gedurende 5 dagen).
 Resultaat: de neusverstopping is veel minder geworden.

Bijwerkingen: geen.

Druppels: zoowel prophylactisch als therapeutisch geen effect.

B. BESPREKING EIGEN ONDERZOEK.

In het onderzoek werden 32 patiënten, lijdende aan rhinitis vasomotorica betrokken en wel 20 vrouwen en 12 mannen. Uiteraard heb ik patiënten onderzocht waarbij, naar mijn meening, het allergisch karakter moeilijk ontkend kon worden. Deze meening baseerde ik niet alleen op de typische anamnese, noch beperkte ik mij tot die gevallen waarin de huidtest positief uitviel, dan wel de eosinophilie meer dan 5 % bedroeg, doch op het *geheele klinische beeld*.

Immers, volgens de huidige Amerikaansche opvattingen in deze, kunnen nog andere factoren bepalend werken, te weten: de aanwezigheid van andere als allergisch bekend staande ziekten, het voorkomen van allergie bij bloedverwanten van de patiënt, beiderzijdsche verminderde doorlichtbaarheid der kaakholtten en het typisch aspect van het neusslijmvlies en de neusschelpen (Richards, Shambaugh).

Van de door mij onderzochte patiënten leden er 12 tevens aan andere allergische ziekten, bij 18 kwamen overgevoeligheidsziekten in de familie voor, 26 vertoonden de bij allergie typische neusafwijkingen, 18 hadden verminderde doorlichtbaarheid der kaakholtten, 11 bleken meer dan 5 % eosinophilie in het bloed te hebben, terwijl 6 eosinophiele cellen in het neussecreet vertoonden. De huidtest was positief bij slechts 4 patiënten.

Aan al deze patiënten werden antistinetabletten toegediend.

Resultaten bij toediening van antistine

(3 × 2 tabletten = 600 mg, gedurende 5 achtereenvolgende dagen).

De niesprikkel is verdwenen bij 9 van 29 patiënten.

De niesprikkel is verminderd bij 12 „ 29 „

De niesprikkel is onbeïnvloed bij 8 „ 29 „

De neusverstopping is verdwenen bij 7 van 24 patiënten.

De neusverstopping is verminderd bij 9 „ 24 „

De neusverstopping is onbeïnvloed bij 8 „ 24 „

Bij die patiënten, bij wie de klachten geheel verdwenen waren, traden deze weder op zodra het middel niet meer werd toegediend. Ook de patiënten, waarbij de klachten verminderd waren, kregen deze weer terug, zodra de behandeling gestaakt werd. Bij 8 patiënten echter bleken de klachten niet alleen tijdens de behandeling afwezig te zijn, doch ook nog gedurende eenige tijd daarna. Deze tijd varieert van tien dagen tot drie maanden. Het is de vraag in hoeverre dit als een gevolg van de toediening van Antistine mag worden beschouwd.

Hoewel het aantal beschikbare patiënten te gering was om een gedeelte van hen met onwerkzame tabletten te behandelen, mag men uit de verkregen resultaten toch wel afleiden, dat het middel op de verschijnselen van rhinitis vasomotorica een gunstige invloed heeft.

Bijwerkingen bij orale therapie

(3 × 2 tabletten per dag gedurende 5 dagen).

Geringe misselijkheid en hoofdpijn	2 patiënten
Geringe misselijkheid en diarrhoe	2 „
Misselijkheid en braken	3 „
Koud gevoel op het hoofd ¹⁾	2 „
Geen bijwerkingen	23 „

De bijwerkingen zijn in hoofdzaak gelocaliseerd in het maag-darmkanaal. Zij waren bij verlaging van de dosis tot 3 × 1 tablet minder, terwijl het gunstig effect in het algemeen weinig beïnvloed werd. Het verdient dus mogelijk aanbeveling om met 3 × 1 tablet per dag te beginnen. Ik was begonnen met 6 tabletten per dag en heb deze dosis niet willen veranderen, om goed vergelijkbaar materiaal te houden.

Aan 23 patiënten werd na afloop van de tablettenkuur gedurende enkele dagen antistine toegediend als *neusdruppel* (½ %).

¹⁾ Paraesthesien van de hoofdhuid werden ook beschreven door Fredenhagen (1947).

De resultaten hiervan waren:

Prophylactisch: Bij slechts 4 van de 23 patiënten werden de niesbuien voorkomen, echter alleen 's morgens.

Therapeutisch: (werking op de neusverstopping)
Goede werking bij 3 van 23 patiënten.
Matige werking bij 5 van 23 patiënten.
Geen werking bij 15 van de 23 patiënten.

Antistine als neusdruppel heeft dus weinig effect.

Om de correlatie tusschen het voorkomen van een bepaald symptoom en een gunstig therapeutisch resultaat vast te stellen, heb ik het aantal patiënten, dat gunstig reageerde op de antistine-therapie voor ieder symptoom afzonderlijk bepaald. Hieruit bleek het volgende:

Van 12 patiënten met een allergische voorgeschiedenis reageerden er 9 gunstig.

Van 18 patiënten met een erfelijke factor reageerden er 12 gunstig.

Van 18 patiënten met verduisterde neusholten reageerden er 14 gunstig.

Van 26 patiënten met allergische slijmvlies enz. reageerden er 19 gunstig.

Van 11 patiënten met eosinophilie in het bloed reageerden er 5 gunstig.

Van 6 patiënten met eosinophilie in het neussecreet reageerden er 3 gunstig.

Van 4 patiënten met een pos. huidtest reageerden er 2 gunstig.

De conclusie uit bovenstaande gegevens is, dat er slechts bij de vier eerstgenoemde groepen van een correlatie gesproken kan worden.

Het symptomencomplex der vegetatieve dystonie werd niet waargenomen. Slechts enkele symptomen kwamen meermalen voor en wel: hoofdpijn bij 8 en acrocyanose bij 11 van de 32 patiënten.

Beide symptomen zijn reeds meer beschreven. Dat hoofdpijn zoo nu en dan bij rhinitis vasomotoria voorkomt, kan men in verschillende handboeken over allergie lezen. Ook acrocyanose werd reeds eerder vermeld (Urfer).

Resultaat van het bakteriologisch onderzoek van de neus:
(gekweekt op bloedagar)

De neusflora bleek meestal gemengd te zijn. De frequentie van voorkomen van iedere bacterie blijkt uit onderstaande tabel.

Staphylococcus albus werd aangetroffen bij 22 patiënten.		
Diphtheroïde staafjes	„ 3	„
Staphylococcus aureus	„ 15	„
Neisseria catarrhalis	„ 1	„
Streptococci (2 × viridans, 1 × haemol.)	„ 3	„
Geen groei	„ 3	„

Hieruit blijkt, dat de neusflora van patiënten met rhinitis vasomotoria weinig verschilt van de neusflora van gezonde mensen, zooals die door Jacobson en Dick wordt aangegeven.

SAMENVATTING EN CONCLUSIES.

In dit proefschrift wordt allereerst een overzicht gegeven van de verschillende wijzen waarop men de verschijnselen der allergie en anaphylaxie tracht te verklaren. Aan de histamine-theorie is bijzondere aandacht besteed.

Voorts worden in het kort de bestaande opvattingen betreffende een mogelijke samenhang tussen eosinophilie en het histaminegehalte van het bloed besproken.

Tevens is vooral aandacht besteed aan de ontwikkeling en de theoretische basis van de therapie met synthetische antihistaminica.

Het eigen onderzoek betrof de werking van antistine bij 32 patiënten met rhinitis vasomotoria. Op grond van de anamnese (typische niesbuien, verstopte neus, andere allergische ziekten bij patiënt of familie van patiënt) en klinische symptomen (eosinophilie in bloed en neussceet, aspect van neusslijmvlies, huidtest, enz.) was het allergisch karakter bij de meerderheid der patiënten waarschijnlijk. Bij toedienen van antistine (3 × 2 tabletten per dag gedurende 5 dagen) werd bij 70 % ± 8 der gevallen een gunstig resultaat bereikt. Bij 8 patiënten bleken de klachten ook nog na het beëindigen der therapie, gedurende eenige tijd (tot 3 maanden toe) afwezig te blijven. Bij toediening van het medicament als neusdruppel (1/2 %) bleek het, zoowel prophylactisch als therapeutisch, geen werking te vertoonen.

ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSZFOLGERUNGEN.

In dieser Dissertation wird ein Übersicht gegeben über die verschiedenen Erklärungen der allergischen und anaphylaktischen Phänomene. Der Histamine-theorie ist besondere Aufmerksamkeit gewidmet.

Weiter wird eine kurze Auseinandersetzung gegeben über die bekannten Auffassungen hinsichtlich eines möglichen Zusammenhanges zwischen Eosinophilie und dem Histamingehalt des Blutes.

Ausserdem hat der Verfasser der theoretischen Grundlage der Therapie mit synthetischen Antihistaminica speziell Rechnung getragen.

Bei 32 Patienten mit Rhinitis vasomotorica, bei denen in der Mehrzahl der Fälle auf Grund der Anamnese (charakteristische Niessanfälle mit Erschwerung der Nasenatmung, familiäres Vorkommen, andere allergische Affektionen beim Patienten bzw. in seiner Familie) und des klinischen Befundes (Eosinophilie im Blut und im Nasensekret, typische Nasenschleimhautveränderungen, positive Kutanteste usw.) eine allergische Komponente angenommen wurde, konnte durch Antistin (3 mal täglich 2 Tabletten während 5 Tagen) in 70 % $\pm$ 8 der Fälle eine wesentliche Besserung der Beschwerden erzielt werden. Bei 8 Patienten hielt die Besserung auch nach Absetzen des Medikamentes einige Zeit (bis zu 3 Monaten) an. Wurde das Präperat nur in Form einer $\frac{1}{2}$ % igen Lösung als Nasentropfen verabreicht, so liess sich eine deutliche Wirkung nicht nachweisen.

RESUME ET CONCLUSIONS.

Dans cette thèse l'auteur donne d'abord un sommaire des différentes manières afin d'expliquer les phénomènes de l'allergie et de l'anaphylaxie. Une attention spéciale a été consacrée à la théorie sur l'histamine.

Ensuite on a parlé en quelques mots des conceptions actuelles concernant une relation possible entre l'éosinophilie et la quantité d'histamine du sang.

On a relevé surtout le développement et la base théorique de la thérapeutique avec les antihistaminiques de synthèse.

L'auteur a traité 32 malades souffrant de rhinite vasomotrice. Se basant sur l'anamnèse (accès d'éternuements caractéristiques, difficulté à respirer par le nez, autres cas dans la famille, autres affections allergiques chez le malade et dans sa famille) et sur les observations cliniques (éosinophilie dans le sang et la sécrétion nasale, modifications typiques de la muqueuse du nez, test cutané positif, etc.), il admet l'existence d'un facteur allergique chez la majorité des sujets. En leur administrant de l'Antistine (2 comprimés 3 fois par jour pendant 5 jours) il est parvenu à atténuer sensiblement leurs troubles dans 70 % $\pm$ 8 des cas.

L'amélioration s'est maintenue après l'arrêt de la médication chez 8 malades pendant quelque temps (allant jusqu'à 3 mois). En n'administrant le remède que sous forme d'une solution à $\frac{1}{2}$ % (gouttes pour le nez), il n'a pas constaté d'action bien nette.

SUMMARY AND CONCLUSIONS.

In this thesis a survey is given of the different explanations of the phenomena of allergy and anaphylaxis. Special attention is paid to the histamine-theory.

Furthermore a short review is given of the existing ideas about a possible relation between eosinophilia and the histamine-content of the blood.

Particularly attention is paid to the development and the theoretical foundation of the therapy by means of synthetical antihistaminic drugs.

The author treated 32 patients suffering from vasomotor rhinitis. From anamnesis (characteristic attacks of sneezing with increased difficulty in breathing through the nose, its familial incidence, other allergic affections in the patient or the family) and clinical findings (eosinophilia in the blood and the nasal secretion, typical changes in the nasal mucosa, positive cutaneous tests etc.) it was concluded that an allergic factor was involved in the majority of cases. By administering Antistine (2 tablets 3 times a day for 5 days) he was able to appreciably mitigate the symptoms in 70 % $\pm$ 8 of the cases. In 8 patients, improvement was maintained for some time (up to 3 months) after stopping medication. On administering the medicament only in the form of $\frac{1}{2}$ % solution (nasal drops) no definite effect could be observed.

LITERATUUR.

(De publicaties van de in de dissertatie voorkomende schrijvers, welke in deze literatuurlijst ontbreken, werden niet in het origineel gelezen).

- D. Ackermann en W. Wasmuth (1), *Zschr. f. Phys. Chemie* 1939, 260, 155.
D. Ackermann en W. Wasmuth (2), *Zschr. Hoppe-Seyler* 1939, 259, 28.
M. M. Albert en M. Walzer, *J. Immun.* 1942, 44, 263.
G. Albus, *Zschr. Exper. Med.* 1941, 108, 592.
C. E. Arbesmann, G. F. Koepfen A. R. Lentzer, *J. Allergy* 1946, 17, 275.
G. Barger en H. H. Dale, *Proc. Chem. Soc.* 1910, 26, 128.
D. P. Barr, *Journal on Allergy* 1945, 16, 61.
R. Bartosch, W. Feldberg en E. Nagel, *Archiv. f. d. ges. Phys.* 1932, 230, 19.
C. H. Best, H. H. Dale, H. W. Dudley en W. V. Thorpe, *J. Phys.* 1927, 62, 397.
C. H. Best en E. W. Mc Henry, *J. Phys.* 1930, 70, 349.
C. H. Best en E. W. Mc Henry, *J. A. M. A.* 1940, 114, 1742.
A. Biedl en R. Kraus, *Wien. Klin. Wschr.* 1909, 22, 363.
A. Bollinger, *Dissertatie Zürich*, 1945.
D. Bovet en A. M. Staub (1), *C. R. Soc. Biol.* 1937, 124, 547.
D. Bovet en A. M. Staub (2), *C. R. Soc. Biol.* 1937, 125, 818.
D. Bovet en J. Walthert, *Ann. Pharm. Franc.* 1945, 1, 138.
J. B. Bourquin, *Schweiz. Med. Wschr.* 1946, 76, 296.
W. Brack, *Schweiz. Med. Wschr.* 1946, 76, 316.
D. H. Campbell en P. A. Nicoll, *Am. J. Imm.* 1940, 39, 103.
C. F. Code (1), *Ann. o. Allergy* 1944, 2, 457.
C. F. Code (2), *J. Phys.* 1937, 89, 257.
C. F. Code (3), *Am. J. Phys.* 1939, 127, 78.
C. F. Code (4), *Annals of Allergy* 1944, 2, 457.
C. F. Code (5), *J. Phys.* 1937, 90, 485.
C. F. Code (6), *J. Phys.* 1937, 90, 349.
C. F. Code en H. R. Hester, *Am. J. Phys.* 1939, 127, 71.
C. F. Code en H. R. Hester, *Am. J. Phys.* 1939, 127, 78.
C. F. Code en Mac. Donald, *Lancet* 1937, 2, 730.
C. F. Code en H. R. Ing, *J. Phys.* 1937, 90, 501.
R. Cooke, *Allergy* 1947, Philadelphia.

- L. H. Crip, *Essentials of Allergy*, 1945, Philadelphia.
- H. H. Dale (1), citaat R. Doerr, *Handb. der norm. und path. Phys.* 1929, 13, 650.
- H. H. Dale (2), *Lancet* 1929, 1, 1285.
- H. H. Dale (3), *J. Phys.* 1936, 86, 353.
- H. H. Dale (4), citaat R. Doerr, *Handbuch der inneren Medizin* L. Mohr und R. Stahelin, 3e druk, 1944.
- H. H. Dale en P. P. Laidlaw, *J. Phys.* 1911, 41, 318.
- D. Danielopolu (1), *Acta Med. Skand.* 1944, 117, 566.
- D. Danielopolu (2), *Acta Med. Skand.* 1944, 118, 22.
- R. Doerr (1), citaat, *Die Immunitätsforschung* 1947, Wien.
- R. Doerr (2), *Helv. Med. Acta* 1946, 13, 473.
- R. Doerr (3), *Handbuch der normalen und Path. Phys.*, A. Bethe, G. v. Bergmann 1929, 13, 650.
- R. Doerr (4), *Handbuch der Path. Microorganismen*, 3e druk, 1929, 1, 759.
- R. Doerr (5), *Reale Academia d'Italia*, 25 September 1933.
- R. Doerr (6), *Handbuch der inneren Medizin*, G. v. Bergmann en R. Stahelin 1944, Berlin.
- C. A. Dragstedt, M. Ramiro, A. H. Lawton, G. P. Youmans, *J. Immun.* 1940, 39, 537.
- C. A. Dragstedt, *Chicago Section of Am. Chem. Soc.* 21 June 1940.
- C. A. Dragstedt en E. Gebauer—Fuehnegg, *Am. J. Phys.* 1932, 102, 512.
- C. A. Dragstedt, *J. Allergy*, 1945, 16, 69.
- A. Dzsinich en Gallé, *Z. Klin. Med.* 1939, 135, 669.
- O. G. Edholm, *J. Phys.* 1942, 101, 252.
- S. Edlbacher, P. Jucker, H. Baur, *Z. f. Phys. Chemie* 1937, 63, 247.
- N. Emmelin, V. Kahlsohn en K. Lindström, *Acta Phys. Skand.* 1941, 2, 78.
- N. Emmelin, *Acta Phys. Skand.* 1946, 11, suppl. 34.
- Ch. H. Eyermann, *J. Allergy* 1946, 17, 210.
- S. M. Feinberg (1), *Allergy in practice* 1946, Chicago.
- S. M. Feinberg (2), *J. A. M. A.* 1946, 122, 702.
- W. Feldberg u. Schilf, *Histamin*, 1930, Berlin.
- H. E. Fierz, W. Jadassohn, E. Pfanner, *Helv. Chim. Acta* 1939, 22, 1456.
- H. Fredenhagen, *Schweiz. Med. Wschr.* 1946, 76, 453.
- H. Fredenhagen, *Schweiz. Med. Wschr.* 1947, 36, 288.
- E. Friedberger, *Berl. Klin. Wschr.* 1910, 47, 2303.
- H. Friedemann, *Berl. Klin. Wschr.* 1910, 47, 2198.
- S. Friedländer, S. M. Feinberg, *J. Allergy* 1946, 17, 129.
- T. Gordonoff (1), *Aerzliche Monatshefte* 1945, 1, 23.
- T. Gordonoff (2), *Helv. Med. Acta* 1945.
- M. Guggenheim, 1942, *Die biogenen Amine*, 2e druk, Berlin.

- B. N. Halpern, J. Hamburger en Ch. Debray, *Bull. et Mém. d. l. Soc. Med. des Hopit. de Paris* 1946, blz. 607.
- B. N. Halpern (1), *Archiv. Pharm.* 1942, 68, 339.
- B. N. Halpern (2), *C. R. d. l. Soc. d. Biol.* 1946, 140, 363.
- B. N. Halpern (3), *J. Allergy*, July, 1947.
- B. N. Halpern en Dainow, *Zschr. f. Vit. Forschung* 1944, 15, 250.
- K. Hansen, *J. Allergy* 1930, 1, 43.
- K. Hansen, *Allergie*, Leipzig 1943.
- W. Jadassohn, H. E. Fiertz en H. Vollenweider, *Schweiz. Med. Wschr.* 1943, 73, 122.
- L. B. Jaques en E. T. Waters, *Am. J. Phys.* 1940, 129, 389.
- L. O. Jacobson en G. F. Dick, *J. A. M. A.* 1941, Dec. 1927.
- J. W. Jobling en W. F. Petersen, *J. Exper. Med.* 1914, 19, 459.
- H. W. Julius, *Beginnselen der algemeene bakteriologie en immuniteitsleer*, 1935.
- P. Kaiser, *Schweiz. Zschr. f. Allg. Path. u. Bakt.* 1939, 2, 3.
- H. Kalk, *Klin. Wschr.* 1929, 8, 64.
- P. Kallos, *Schweiz. Zschr. f. Allg. Path. u. Bakt.* 1938, 1, 192.
- P. Kallos, *Fortschritte der Allergielehre*, Stockholm 1939.
- B. S. Kline, M. B. Cohen en J. A. Rudolph, *J. Allergy* 1932, 3, 531.
- A. Kulka, *J. Immun.* 1943, 46, 235.
- S. W. Landau en L. W. Gay, citaat Uhrbach, 1946.
- S. J. Levin, *J. Allergy* 1946, 17, 145.
- Th. Lewis, *The blood vessels of the human skin*, 1927, London.
- K. Lissak, *Am. J. Phys.* 1939, 127, 263.
- O. Loewi, *Arch. f. d. gesamte Phys.* 1921, 193, 201.
- E. Luescher, *Acta Otolaryng.* 1936, 23, 458.
- A. Lura, *Zschr. f. Imm. Forschung* 1912, 14, 371.
- P. Mackenzie, citaat R. Doerr, *Handbuch der Inneren Medizin* L. Mohr u. R. Stahelin, 3e druk, 1944.
- I. Mareou, N. Gingold, G. Parhon, citaat Feldberg en Schilf, 1930.
- R. L. Mayer, *J. Allergy* 1946, 17, 153.
- R. L. Mayer (1), *Ann. Allergy* 1947, 5, 113.
- R. L. Mayer (2), *Ann. Allergy* 1947, 5, 180.
- R. L. Mayer en D. Brousseau, *Proc. Exp. Biol. and Med.* 1946, 63, 187.
- R. Meier en K. Bucher, *Schweiz. Med. Wschr.* 1946, 76, 294.
- D. Miller, *Ann. of Otol.* 1944, 53, 74.
- F. G. Novy en P. H. de Kruyf, *J. Inf. Diseases*, 1917, 20, 618.
- E. L. Opie, *J. Immun.* 1924, 9, 231.
- P. Payot, *Schweiz. Med. Wschr.* 1946, 45, 1159.
- S. M. Perry en M. L. Darsie, *Proc. Exp. Biol. and Med.* 1946, 63, 453.

STELLINGEN

STELLINGEN

I.

Het gebruik van sulfanilamiden bij angina lacunaris is af te raden.

II.

De rotatoire draainanystagmus ontstaat bij den mensch zeker niet uitsluitend door prikkeling van één of meerdere verticale kanalen.

III.

De meening, die Halpern heeft over de wijze waarop de antihistaminica werken, is slechts ten deele juist.

IV.

Het syndroom van Reiter (syndrome conjunctivo-urethrosynovial) is een uiting van allergie.

V.

Bij de beoordeeling van de resultaten der steriliteitsbehandeling, houde men terdege rekening met de normale kansen op nageslacht.

VI.

De pathogenese van „kampooogen” moet worden gezocht in een actinische beschadiging van de kegeltjes van de retina, die onder invloed van de bestaande pellagroïde toestand hyperphotosensibel worden.

VII.

Alimentaire hypoglycaemie, soms optredend jaren na een maagoperatie, berust niet op verhoogde insulineproductie ten gevolge van een versterkte alimentaire hyperglycaemie.

VIII.

De localiseering der vetnecrose bij pancreasaandoeningen is afhankelijk van de lymphogene verbreiding der lipase.

X.

Het verdient aanbeveling, dat iedere specialist alvorens zich te vestigen als zoodanig, ervaring heeft opgedaan in de huisartsenpraktijk.
