

SEROLOGISCHE STUDIES
BIJ ALLERGISCHE
DESENSIBILISATIE

S. P. KLEIN

SEROLOGISCHE STUDIES BIJ
ALLERGISCHE DESENSIBILISATIE.

SEROLOGISCHE STUDIES BIJ ALLERGISCHE DESENSIBILISATIE

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT
TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP
GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS
DR. B. BROUWER, HOOGLEERAAR IN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE, IN HET
OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE AULA
DER UNIVERSITEIT OP VRIJDAG 12 JUNI
1942 DES NAMIDDAGS TE DRIE URE

door

STEEVERT PIETER KLEIN
GEBOREN TE SEMARANG.

DIT PROEFSCHRIFT IS GOEDGEKEURD DOOR DEN
PROMOTOR: PROF. DR. A. P. H. A. DE KLEIJN.

INHOUD.

	blz.
INLEIDING	9
I. VOORBEREIDING	
§ 1. De patiënten	17
§ 2. Het behandelen der sera voor passieve overdracht	17
§ 3. Het bereiden der allergische extracten	17
§ 4. Bepaling der drempelreacties	21
§ 5. Doseering bij de desensibilisatie	22
§ 6. Het optreden van algemeene reacties	22
§ 7. Het gebruik van sympatol	23
§ 8. Het beoordeelen en noteeren der reacties	24
II. DE SESSIELE EN HUMORALE REAGINEN VOOR EN NA EEN DESENSIBILISATIEKUUR	
§ 1. Sessiele reagenten	26
§ 2. Humoreale reagenten	36
III. DE ANTI-REAGINEN	
§ 1. Het aantoonen der anti-reagenten	44
§ 2. De werkingsduur der anti-reagenten in de huid	53
IV. KWANTITATIEVE BEPALING VAN DE ANTI-REAGINEN	
§ 1. Bepaling van den remmingsindex	55
§ 2. De remmingsindex na beëindiging der behandeling	61
§ 3. De duurzaamheid der anti-reagenten in vitro	61
V. ONDERZOEKINGEN NAAR DE SPECIFICITEIT DER ANTI-REAGINEN	
	63

VI. DE STOF IN HET P-SERUM, DIE DE REMMING BEWERKT, ZOU DIT KUNNEN DOEN DOOR EEN BINDING MET DE REAGINEN, HET ALLER- GEEN OF DE CEL	
§ 1. Bindt het anti-reagine zich met het reagine of met het allergeen?	68
§ 2. Binden de anti-reaginen zich met de reaginen via de cellen of buiten deze om?	69
SLOTSOM	72
SAMENVATTING	77
RÉSUMÉ	81
ZUSAMMENFASSUNG	85
SUMMARY	89
BIJLAGE	93
GERAADPLEEGDE WERKEN	101

INLEIDING.

„Theories are but steppingstones in our progress. They are essential and are based upon the knowledge of the day. With increasing knowledge, they must be discarded. We will find more steppingstones along our route, until at last we reach the summit”.

WARREN. T. VAUGHAN.

Met het begrip *allergie*, ingevoerd door v. Pirquet en Schick (1905), werd de eigenschap van het organisme bedoeld, om na een eerste aanraking met sommige stoffen (allergenen of antigenen) na verloop van een bepaald tijdvak (incubatietijd) op deze stoffen *anders*, meestal sneller en heftiger te reageeren dan normaal. Deze toestand komt overeen met de anaphylaxie, die door Richet en Von Behring is bestudeerd. Hieronder verstaat men het oorspronkelijk door Richet en Arthus beschreven verschijnsel, nl. een reactie, gelijkstaande met een „shock”, die in een dier wordt opgewekt door inspuiting met eiwit, waarmede het dier tevoren gesensibiliseerd werd. Wanneer men een cavia intraveneus door een tweede inspuiting een bepaalde hoeveelheid van hetzelfde eiwit verstrekt, waarmede het dier eenige weken tevoren intraperitoneaal werd ingespoten, dan ontstaat na een korte rustperiode een tijd van onrust, dit begint met krabbewegingen alsof het dier aan pruritis lijdt. Het gaat zeer sterke kauwbewegingen maken, niezen en eenige malen hoesten. Daarna krijgt in het bijzonder een cavia plotseling een aanval van dyspnöe, eventueel met zware krampen. Intusschen laat het dikwijls urine en faeces lopen. Na een korte pauze treden dan opnieuw krampen op, die dikwijls tot den dood leiden. Opent men op dit oogenblik de borstkas, dan vindt men de longen opgeblazen, een soort volumen pulmonum auctum. Deze voor het eerst door Auer en Lewis beschreven toestand werd door hen toegeschreven aan een contractie der spieren van de kleine bronchiolen. Deze toestand vertoont eenige overeenkomst met dien bij asthma bronchiale;

zoodat Meltzer dit voor het eerst beschouwde als een anaphylactische shock bij den mensch. Deze beschouwing werd ondersteund door de onderzoeken van Schlecht en Schwenker, die aantoonde, dat in de alveolen der longen van cavia's, die aan anaphylactische shock waren gestorven, een sterke eosinophilie werd gevonden; evenals bij bronchiaal-asthma. Ook de hooikoorts werd door Weichard en door Wolff Eisner beschouwd als een anaphylactisch verschijnsel.

Nadat de anaphylactische oorsprong der allergische ziekten nu eenige jaren vrijwel algemeen werd aangenomen, werd deze theorie hoofdzakelijk bestreden door Coca (1920), die zijn bezwaren hiertegen zeer scherp formuleerde, vnl. op de volgende gronden:

1. Allergische ziekten worden meestal geërfd, anaphylaxie daarentegen niet.
2. Allergische symptomen ontstaan meestal bij de allereerste aanraking met het allergeen.
3. Dieren zijn slechts met de grootste moeite proefondervindelijk allergisch te maken; het anaphylactisch maken gaat daarentegen heel gemakkelijk. Het voorkomen van anaphylaxie bij menschen is niet bewezen. De anaphylaxie kan op dieren wél; de allergie niet worden overgedragen.
4. De allergische symptomen vertoonen weinig gelijkenis met de anaphylactische shock, doch meer met de verschijnselen van idiosyncrasie voor geneesmiddelen.
5. Een toestand van anti-anaphylaxie, zooals deze bij dieren door Besredka is beschreven, waarbij het dier na het doormaken en overleven van een anaphylactischen aanval gedurende langen tijd ongevoelig is geworden voor het antigeen, dat de aanval heeft veroorzaakt, komt bij menschen niet voor.

Coca's bezwaren zijn echter niet alle gegrond gebleken, want:

- Ad 1. Ofschoon de meeste schrijvers aannemen, dat in 50 % van de allergische gevallen de dispositie om allergisch te worden, geërfd is, en de erfelijke factoren bij anaphylaxie slechts onbeduidend zijn, hebben Rosenau en

later Otto aangetoond dat de anaphylactische sensibilisatie eveneens kan worden geërfd. Intusschen blijkt hierbij tusschen allergie en anaphylaxie een groot verschil te bestaan. Volgens Storm v. Leeuwen is nl. bij allergie de geërfde factor niet specifiek, d.w.z. de overgevoeligheid van den vader of de moeder kan bestaan tegen een bepaalde substantie A, terwijl het kind tegen een substantie B overgevoelig is. Dit komt omdat niet de specifieke overgevoeligheid wordt geërfd, doch alleen de dispositie, d.i. de verhoogde doorgankelijkheid van de huid en het slijmvlies. Hierdoor wordt het duidelijk, dat de natuur van het allergeen of het geneesmiddel waarmee het kind wordt gesensibiliseerd, een andere kan zijn dan dat, waarmee een der ouders werd gesensibiliseerd. De aanwezigheid van geërfde factoren kan dus geen argument vormen tegen de anaphylactische theorie.

- Ad 2. Ongetwijfeld kunnen allergische symptomen ontstaan bij een eerste aanraking met het allergeen. Doch in vele gevallen, o.a. het bakkersekzeem, of rhinitis vasomotorica en asthma bij bakkers, welke meestal optreden bij personen, die reeds geruimen tijd in hetzelfde bedrijf werkzaam zijn, kan worden afgeleid, dat er vele malen herhaald contact met de schadelijke stof noodig is, voordat de overgevoeligheid tot stand komt. (v. Dischoeck en Roux) (1939).

- Ad 3. Ofschoon het aan Cooke (1922), en ook aan Flood en Coca (1917) niet gelukte om dieren proefondervindelijk allergisch te maken, berichten Koessler, Schloss, Curschmann, Ulrich van geslaagde sensibilisatie van cavia's door inspuitingen met het serum van allergische patiënten, waarmee tevens de mogelijkheid van passieve overdracht van allergische ziekten op dieren is aangetoond. Dat een toestand van anaphylaxie bij den mensch wél kan voorkomen, is overtuigend aangetoond door Doerr, die een reeks van dergelijke gevallen heeft verzameld.

- Ad 4. De bewering van Coca, dat de verschijnselen van allergie weinig gelijken op die van de anaphylaxie is

slechts ten deele waar, daar de symptomen der anaphylaxie bij verschillende diersoorten en ook bij menschen zeer uiteenloopen, wat betreft de verschillende gevoeligheid der verschillende orgaansystemen. Volgens Storm v. Leeuwen is daarom een bepaalde variatie van de symptomen geen argument tegen de anaphylactische theorie.

Het andere argument van Coca, n.l. dat van de overeenkomst der allergische symptomen met die van de idiosyncrasie tegen bepaalde geneesmiddelen, is zeker waar, doch kan eveneens zóó verklaard worden, dat het aan de anaphylactische theorie geen afbreuk doet. Deze verklaring wordt ons gegeven door de zeer belangrijke vondst van Landsteiner, dat het mogelijk is om kunstmatige antigenen te bereiden, door scheikundige stoffen van eenvoudige structuur op een bepaalde wijze aan eiwit te koppelen. Wanneer een dier met zulk een antigeen wordt ingespoten, kan men een immuunserum krijgen, dat specifieke reacties geeft met andere eiwitten, die met dezelfde scheikundige stof zijn verbonden; daarentegen géén reacties met hetzelfde eiwit, dat met andere scheikundige stoffen is verbonden. De specificiteit der reactie wordt hier dus niet bepaald door het gebruikte eiwit, maar door de gebruikte scheikundige stof. Met deze kunstmatige antigenen kan men op de gewone wijze eveneens dieren anaphylactisch maken. Bovendien moet de mogelijkheid onder het oog worden gezien, dat scheikundige stoffen door oxydatie der lichaamseiwitten deze veranderen tot soortvreemde eiwitten.

Het woord idiosyncrasie wordt hier gebruikt als aanduiding van de overgevoeligheid van geneesmiddelen en andere scheikundige stoffen van niet eiwitachtigen aard.

Bij de idiosyncrasie tegen geneesmiddelen kunnen dus de symptomen van de overgevoeligheid niet alleen afhangen van het gebruikte geneesmiddel, maar ook van de binding van het menscheijk eiwit met dat geneesmiddel, waarbij het eiwit de specifieke eigenschappen heeft verloren en de scheikundige stof de specifieke eigenschappen bepaalt.

Ad 5. Ook de bewering, dat een toestand van anti-anaphylaxie bij den mensch niet voorkomt, is onjuist; immers door het desensibilisatie-proces wordt langs parenteralen weg een dergelijke toestand geschapen en zooals uit dit proefschrift zal blijken, treedt hierbij een kwantitatief te bepalen anti-lichaam op.

De allergische en anaphylactische processen, die dus vele gemeenschappelijke eigenschappen bezitten, worden gekenmerkt door een allergeen-reagine-reactie. In vitro is dit een neutralisatie-proces, waarbij geen toxische stoffen ontstaan. De klinische symptomen zouden ontstaan, doordat sessiele (cellulaire) reagenten zich binden met het homologe allergeen, waarbij de cellen geprikkeld worden. Het Pirquetsche allergiebegrip houdt niet in, dat de veranderde toestand van het lichaam zich altijd uit in celreacties. Het is ook mogelijk, dat wanneer zulke celreacties bij een eerste contact hebben plaats gevonden, deze bij herhaald contact uitblijven.

Bij de antitoxische en antibacterieele immuniteit is de vorming van antilichamen een nuttige beschutting van het lichaam; bij de allergie echter, waar de reagenten gevormd worden tegen primair ongiftige stoffen, zijn deze reagenten, voor zoover zij aan de cel zijn gebonden, juist de oorzaak van de ziekteverschijnselen. Doelmatig schijnt dit proces zeker niet.

Bewaart men den term *allergie* voor die aandoeningen, die berusten op zulk een allergeen-reagine-reactie, dan zijn de meeste gevallen van ziekten, die men onder den naam van overgevoelighedsziekten samenvoegt, als *niet*-allergisch te beschouwen. De syndromen asthma, rhinitis vasomotoria, migraine, ekzeem, urticaria, dyspepsie, Quinckes oedeem zijn dan ook, volgens de ervaringen op onze allergische polikliniek, slechts voor 20 tot 50 % geheel of gedeeltelijk allergisch. De overige gevallen moeten worden toegeschreven aan grootendeels onbekende nerveuze, hormonale, infectieuze en andere oorzaken.

De allergische natuur van een aandoening is vast te stellen door middel van cutane en intracutane reacties met een groot aantal allergenen. Het bewijs dat inderdaad specifieke reagenten aanwezig zijn, is alleen door de passieve overdracht volgens Prausnitz en Küstner te leveren. Wanneer men nl. serum van een allergischen patiënt in de huid van een nor-

malen persoon spuit, wordt uitsluitend dit ingespoten plekje allergisch, zoodat bij het inbrengen van allergeen in dit plekje een reactie ontstaat en *niet* bij inspuiten van allergeen in een contrôleplekje er naast.

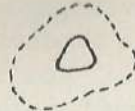
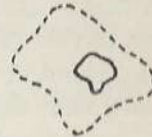
Is eenmaal de allergische natuur van een asthma of rhinitis vasomotoria vastgesteld, dan is de speciale *anti-allergische therapie* aangewezen. Deze bestaat in de eerste plaats in *uitschakeling* van het schadelijke allergeen en zoo dit om praktische of sociale redenen niet mogelijk is, uit *specifieke desensibilisatie*.

Desensibiliseeren noemt men het inspuiten van allergeen in een dusdanige eerst kleine, geleidelijk stijgende hoeveelheid, dat er geen constitutionele reacties uit ontstaan, met het doel een toestand van anti-anaphylaxie te scheppen. De desensibilisatie kan specifiek of aspecifiek zijn. Voor de specifieke desensibilisatie spuit men het allergeen in, waarvoor het individu overgevoelig is. Voor de aspecifieke desensibilisatie spuit men bv. tuberculine, reticuline of andere stoffen in. Hoe deze werken is onbekend.

Het kiezen van de juiste *doseering* is bij deze desensibilisatiekuur de grootste moeilijkheid. Geringe resultaten door onjuiste doseering wekten bij sommigen den indruk, dat een suggestieve maar geen immunologisch gefundeerde therapie werd toegepast.

In 1935 is echter door C o o k e en zijn medewerkers de immunologische bewijsvoering geleverd. Indien men nl. serum van een onbehandelden hooikoortspatiënt (serum A) in vitro mengt met hooikoortsallergeen en dit mengsel in de huid van een niet-allergischen persoon spuit, krijgt men na een half uur een reactie. Spuit men 48 uur later opnieuw allergeen in dit plekje, dan treedt er *geen* reactie op. C o o k e heeft nu aangetoond, dat deze zelfde proeven met het serum van een gedesensibiliseerden hooikoortslidder (serum P) geheel anders uitvallen. Dit serum, in vitro gemengd met allergeen en hierna ingespoten bij denzelfden proefpersoon, geeft *geen* directe reactie na een half uur; maar 48 later ontstaat bij her-inspuiting met het allergeen (eveneens in tegenstelling met het serum A) *wel* een reactie.

FIG. 1

Mengsels	Huid-Reacties:	
	na 1/2 uur	Inspuiting van pollen-extract 24 uur later
Serum A + pollenextract		
Serum A + phys. zoutoplossing		
Serum P + pollenextract		
Serum P + phys. zoutoplossing		

Serum A (ante) = Serum vóór de desensibilisatie

Serum P (post) = Serum ná de desensibilisatie.

C o o k e heeft dit verschil in reageeren toegeschreven aan het optreden in het bloed van een stof, die in staat is de allergeen-reagine-reactie *tijdelijk* te verhinderen. H a r l e y (1937) heeft dit verschijnsel, *eveneens uitsluitend bij hooikoortspatiënten*, bevestigd. Hij noemde deze stof „Reaction Inhibiting Substance (R.I.S.)”. Deze stof zou volgens hem een derivaat van het allergeen moeten zijn, ontstaan bij de reactie met het overgevoelige weefsel.

Vooruitlopend op de uitkomsten van mijn onderzoek, waarbij de natuur van deze R.I.S. nader is vastgesteld, zal ik in het vervolg niet van reactie remmende stof maar van *anti-reagine* spreken.

Voor het inzicht in de wijze waarop de desensibilisatie tot stand komt is het verschijnsel van Cooke van zeer groot belang. Bij de desensibilisatie zouden echter ook nog andere processen een rol kunnen spelen. In de eerste plaats zou de desensibilisatie tot een vermeerdering van de serum-reaginen kunnen leiden. Wij weten dat de binding van allergeen en reagine een neutralisatie is, waarbij geen toxische stof ontstaat. Een vermeerdering van deze circuleerende reaginen kan door het neutraliseren van het allergeen in de bloedbaan dit laatste verhinderen tot de cellen door te dringen. Vooral bij de voedingsallergie zouden deze vrij circuleerende reaginen dus van groot nut kunnen zijn voor de binding van het geresorbeerd allergeen. Bij de inhalatie-allergie daarentegen werkt het allergeen direct in op de cellen van de bovenste luchtwegen. In dit verband zou een nuttige desensibilisatie gericht moeten zijn op een vermindering van de sessiele reaginen in deze organen.

Het proces der desensibiliteit is daarom alleen te begrijpen, wanneer een serologische studie van de sessiele (cel-) reaginen, de circuleerende (humorale) reaginen, de anti-reaginen en de klinische symptomen vóór en ná de behandeling in onderling verband gemaakt wordt.

EIGEN ONDERZOEK.

HOOFDSTUK I.

VOORBEREIDING.

§ 1. DE PATIENTEN.

Voor dit onderzoek werd een aantal patiënten uitgezocht van de allergische polikliniek van Prof. de Kleyn in het W.G. te Amsterdam. Dit waren mensen met sterke positieve cutane reacties voor bepaalde allergenen, n.l. 10 met pollen-, 13 met huisstof-, 3 met tabak-, 2 met toiletpoeder-, 2 met veeren- en 1 met boenenovergevoeligheid.

Bij alle patiënten werd eerst de Wassermann-reactie gedaan, waarna diegenen met een positieve reactie van het onderzoek werden uitgeschakeld, omdat het serum voor passieve overdracht op normale proefpersonen moest worden gebruikt.

De ziektegeschiedenis dezer patiënten vindt men verkort weergegeven in de bijlage.

§ 2. HET BEHANDELEN VAN DE SERA VOOR PASSIEVE OVERDRACHT.

Van de patiënten werd vóór, tijdens en ná de behandeling telkens wat bloed afgenomen. Het serum van de patiënten vóór de behandeling werd *serum A* (ante), terwijl het serum afgenomen na de desensibilisatie *serum P* (post) werd genoemd. Al deze sera werden zonder bijvoeging van eenig conserveermiddel in steriele ampullen bewaard bij een temperatuur van 8° C. Deze sera bleken zelfs na verloop van een jaar nog goed bruikbaar en hadden nog dezelfde activiteit.

§ 3. HET BEREIDEN DER ALLERGISCHE EXTRACTEN.

A. Pollenextract.

Voor de bereiding van het extract was het gewenscht een pollensoort te kiezen, dat gemakkelijk verkrijgbaar was en boven-

dien sterke reacties bij den patiënt zou geven. Menigmaal wordt in de praktijk gebruik gemaakt van graspollen-mengsels, omdat gedacht wordt, dat de specifieke determinante groepen van de verschillende soorten niet allergisch identiek zijn. Zoo vonden Coca en Grove (1925), dat men met extract van Phleum pratense wél een overgevoeligheid voor Dactyl. glom. kan desensibiliseeren, doch dat omgekeerd geen volledige desensibilisatie kon worden bereikt. Chobot nam in 1929 soortgelijke proeven met Bermuda-gras en Timothy-gras (Phleum pratense) en verkreeg wél een desensibilisatie voor de een met de andere soort, en ook omgekeerd.

Voor mij was dit onderzoek tevens een aanleiding om na te gaan of het mogelijk zou zijn om met één pollensoort de overgevoeligheid voor alle andere soorten te desensibiliseeren.

1. Huidproeven met verschillende pollensoorten.

Bij de hooikoortspatiënten werden voor de volgende 10 soorten graspollen de huidreacties nagegaan. (zie voor de techniek hiervan § 8 a van dit hoofdstuk).

Grassoorten.	Bloeitijd.
1. Anthroxanthum odorat. (gewoon reukgras)	April — Mei
2. Phleum pratense (Timothy gras)	Mei — Juli
3. Lolium perenne (Engelsch Raygras)	Mei — Juni
4. Secale cereale (roggen)	Mei — Juni
5. Holcus lanatus (honinggras)	Juni — Juli
6. Poa pratensis (weidegras)	Mei — Juni
7. Cynosurus cristatus (kamgras)	Juni — Juli
8. Dactylis glomerata (trosgras)	Mei — Juni
9. Festuca rubra (roodzwenkgras)	Mei — Juni
10. Alopecurus pratensis (vossenstaart)	Mei — Juni

Tabel 1 geeft den uitslag van de reacties met de tien pollensoorten bij twaalf hooikoortslidjers: acht reageerden op alle, drie op negen en een op zeven soorten pollen.

De keuze viel op Dactylis glomerata als het pollensoort waarmede gedesensibiliseerd zou worden, ten eerste omdat dit pollensoort bij alle patiënten sterke positieve reacties gaf, en ten tweede omdat dit stuifmeel gemakkelijk en goedkoop verkrijgbaar was.

TABEL 1.

DE REACTIES VAN ENKELE SOORTEN GRASPOLLEN OP DE RUGHUID VAN HOOIKOORTSLIDJERS.

Grassoorten:	Proefpersonen:											
	J. v. d. W.	S. B.	J. B.	H. K.	H. B.	K. G.	P. Z.	A. G.	L. R.	S. W.	J. R.	M. d. H.
1. Anthroxanth odor.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2. Phleum. prat.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3. Lolium per.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4. Secale cer.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5. Holcus lanat.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6. Poa prat.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7. Cynosurus crist.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8. Dactylis glom.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9. Festuca rubra	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10. Alopecur. prat.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

O = geen reactie.

± = een kwaddel < 1 c.M².

++ = " " van 1 c.M². en >, doch < 4 c.M².

= een kwaddel van 4 c.M². en >, doch < 9 c.M².
 ++ = " " 9 c.M². " >, " < 16 c.M².
 +++ = " " 16 c.M². " >, " < 25 c.M².

2. Extractbereiding.

De bereiding van het pollenextract, waarmede werd gedese-sibiliseerd, is als volgt:

10 gram gedroogde pollen worden geheel ontvet met aethyl-aether.

Daardoor wordt niet alleen het extraheeren bevorderd, doch tevens een stof uit de pollen verwijderd, die bij daarvoor gevoelige personen een ernstige dermatitis kan veroorzaken. Bengtsson toonde in 1930 aan, dat de in aether uitgetrokken substantie van *Ambrosia artemisiaefolia* (Cow Ragweed) een ernstige dermatitis kon veroorzaken, zelfs bij mensen die geen hooikoorts hadden. Deze dermatitis verwekkende substantie werd ook aangetoond in de aetherextracten van andere pollensoorten.

De pollen worden nu gedroogd en daarna in 100 cc Coca's extractvloeistof 48 uur onder regelmatig schudden uitgetrokken.

Volgens Cooke en Stull (1933) is 18 uur extraheeren ruim voldoende; daar na langere tijd niet meer actief materiaal verkregen wordt.

De vloeistof wordt daarna gedecanteerd en vervolgens door middel van een Seitz bacteriefilter gesteriliseerd. Van dit extract worden dan de noodige verdunningen gemaakt met de steriele verdunningsvloeistof van Coca. Het bewaren geschiedt bij een temperatuur van 8° C. Op deze wijze kan het extract een maand bewaard worden zonder aan activiteit te verliezen.

De verdunnings- of extractievloeistof volgens Coca en Milford bestaat uit twee stamoplossingen n.l.

I.

KHP ₃ O ₄	3,63 gr.
Na ₂ HPO ₄ + 12 H ₂ O	14,31 gr.
NaCl	50,0 gr.
Aqua dest. ad	1000 ccm.

II.

4% Phenolzuur-oplossing.

Van het mengsel, bestaande uit gelijke delen van deze twee stamoplossingen, wordt één deel met drie delen gedistilleerd water gemengd. De pH van deze gebufferde fosphaatoplossing = 7,0.

3. Standardisatie der extracten.

Pollen-extract. Volgens de *standardisatie van Noon* op *gewicht-volume basis* bevat dit extract (10 gr. pollen op 100 cc extractvloeistof) 100.000 Eenheden per cc.

Tegen deze methode is aangevoerd, dat zij niet wetenschappelijk juist is, omdat de eenheden niet worden afgemeten naar de hoeveelheid actieve substantie, maar naar het gewicht aan pollen. Bovendien bestaat er niet alleen een groot verschil in potentie tussen de verschillende graasorten onderling, maar ook tussen dezelfde pollensoort, in verschillende jaren verzameld. Cooke en Stull stelden daarom voor, de proteïnestikstof als maatstaf aan te nemen voor de werkzaamheid van het allergeen. Daar de stikstof van de chemische *niet-poteïne*-groep van het stuifmeel meer dan twee derde van de totale hoeveelheid stikstof vormt, zou een bepaling van de stikstofhoeveelheid van de allergisch actieve poteïne-groep een meer juist maatstaf zijn voor de hoeveelheid werkzame substantie van het extract. Bij deze werkwijze werd 0.00001 mgr. aangenomen als een *poteïne*-eenheid. De concentratie van de extracten werd dan uitgedrukt in eenheden per cc. Volgens meting van Cooke en Stull (1933) waren 60.000 poteïne-eenheden ongeveer gelijk aan 100.000 *Noon*-eenheden.

Tegen deze wijze van standaardiseeren kan echter worden aangevoerd, dat het nog lang niet vast staat, dat de allergische werkzaamheid van de pollen uitsluitend op een proteïne berust. En indien het op een proteïne berust, dan heeft Cooke zelf aangetoond, dat het extract ten minste twee, waarschijnlijk zelfs meer proteïnen van zeer ongelijke allergische activiteit bevat. Zoo kon Bowman in zijn proeven geen samenhang vinden tussen de activiteit van het extract en het gehalte daarvan aan proteïnestikstof. Een extract, dat 65% meer stikstof bevatte dan een ander, gaf niet meer dan een 10% sterkere huidreactie. Dit komt overeen met de uitspraak van Coca in 1940: „I should like to point out, that the active proteïn in pollen-extract constitutes not more than 1 per cent of all proteïn”.

B. Overige extracten.

De extracten, welke gebruikt werden voor de desensibilisatie van tabak-, toiletpoeder-, veeren-, en boonovergevoeligheid, werden verkregen door 1 gram van de door „Lifa” te Leiden geleverde droge allergenen op te lossen in 100 gram Coca's extractvloeistof. Voor de desensibilisatie van patiënten, die voor huisstof overgevoelig waren, werd een 5 % oplossing gebruikt. Van deze extracten werden weer 10-voudige, 100-voudige, enz. verdunningen gemaakt.

§ 4. BEPALING DER DREMPELREACTIES.

Dit geschiedde door intracutane inspuiting van 0,05 cc van verschillende extractverdunningen. Voor de hooikoortspatiënten bevatten deze verdunningen per 1 cc respectievelijk 1, 10 en 100 *Noon* Eenheden. Voor de overige allergische patiënten werden 0,0001 %, 0,001 %, 0,01 %, 0,1 % en 1 % oplossingen gebruikt. Als testobject diende de rug huid van den patiënt. Bij de zwakste positieve reactie werd verondersteld de drempel te liggen.

§ 5. DOSEERING BIJ DE DESENSIBILISATIE.

a. Bij hooikoortspatiënten.

De inspuitingen voor de desensibiliseering werden twee maal per week onderhuids in den bovenarm toegediend. Het aantal eenheden, dat de eerste maal werd ingespoten, werd bepaald door de drempelreactie; d.w.z. wanneer de drempel gevonden werd te liggen bij 10 N.O.N. Eenheden, werd de eerste keer ook niet meer dan 10 N.E. gegeven. Voor de verhoogingen bij elke volgende inspuiting werd het onderstaande schema gevolgd:

10 N.Eenh.	800 N.Eenh.	8.000 N.Eenh.	35.000 N.Eenh.
20 "	1000 "	10.000 "	40.000 "
40 "	1600 "	12.000 "	50.000 "
80 "	2000 "	14.000 "	60.000 "
140 "	2500 "	16.000 "	70.000 "
200 "	3000 "	20.000 "	80.000 "
400 "	4000 "	25.000 "	90.000 "
600 "	6000 "	30.000 "	100.000 "

b. Bij de overige allergische patiënten.

Deze patiënten kregen evenals de hooikoortslidjers twee maal per week een onderhuidse inspuiting, waarbij begonnen werd met dezelfde extractverduunning, die de drempelreactie veroorzaakte. Van deze verduunning werd eerst 0,1 cc, dan 0,2, vervolgens 0,4, 0,7 en tenslotte 1 cc ingespoten, om dan weer verder te gaan met 0,2 cc van de daarop volgende tien maal sterkere oplossing. Was zodoende de 1 cc van de 1 % oplossing bereikt, dan werd in het vervolg steeds dezelfde hoeveelheid ingespoten tot een voldoende immuniteit verkregen was.

§ 6. HET OPTREDEN VAN ALGEMEENE REACTIES.

Algemeene constitutioneele reacties, zooals asthma, urticaria, hartkloppingen, congesties, oogprikkelingen, soms met oedeem, niezen, zagen wij in de eerste weken van de desensibilisatie wel eens optreden. Opmerkelijk was dat sommige hooikoortspatiënten tijdens hun desensibilisatie over één of meer doseeringsbarrières heen geholpen moesten worden. Ging men hoger dan een bepaald aantal eenheden, dan traden deze algemeene reacties op. Soms lukte het een dergelijke barrière te

passeeren door eerst de doseering te verminderen om deze dan weer, maar nu in minder snel tempo, op te voeren („reculer pour mieux sauter"). Was eenmaal een dergelijke barrière gepasseerd, dan werd meestal verdere verhooging van de doseering zonder hulpmiddelen goed verdragen. Soms moest nog een tweede barrière gepasseerd worden en een enkele maal bovendien nog een derde. Later bleek dat het optreden van deze voor den patiënt zoo onaangename „microshocks" gemakkelijk kunnen worden vermeden door stelselmatig te beginnen bij 300 N.E. $\frac{1}{2}$ cc sympatol bij elke inspuiting bij te geven, totdat de 50.000 N.E. zijn bereikt. Verdere sympatol-toediening bleek dan niet meer noodig. Zelfs sprongen van meer dan 10.000 N.E. werden van deze dosis af door den patiënt goed verdragen. Sins wij dezen regel volgden zagen wij geen algemeene reacties meer na een inspuiting.

§ 7. HET GEBRUIK VAN SYMPATOL.

De biologische werking van het para-oxyphenylmethylamin-oethanol, in den handel bekend als sympatol, komt overeen met die van het adrenaline. Ofschoon de werking niet zoo snel is als van adrenaline, biedt het gebruik ervan belangrijke voordelen boven dat van adrenaline. Beide stoffen geven als gevolg van een sympathicusprikkeling een vernauwing van de peripherische vaten, van de arteriolen, capillairen, aderen en lymphvaten der inwendige organen, als darm, nieren, milt en lever, een tegenstelling dus van de allergisch anaphylactische vaatdilatatorische werking. Door de vermindering van het bloedvolume dezer organen ontstaat een bloeiovervulling van hart en longen. Hierdoor ontstaat een belangrijke stijging van het minutenvolume van het hart, welke bij adrenaline zelfs 100 % kan zijn; bij sympatol niet meer dan 30 % (Lauer en Hildebrand). Daarbij werkt adrenaline snel en kort, geeft dus een stootachtige belasting van hart-, longen- en hersenvaten. Zoo beschreef Pasteur Valléry Radot een geval van aphasia door een ruptuur van een der hersenvaten als gevolg van adrenaline-toediening. Bij veelvuldig gebruik van adrenaline kunnen deze herhaalde korte stootachtige belastingen van het hart aanleiding geven tot hartbeschadigingen.

De werking van sympatol daarentegen is minder snel, doch neemt geleidelijk toe en houdt langer aan. Daar ook de stijging

van het minutenvolume minder groot is, stelt het sympatol geen bijzondere eischen aan het hart. De gunstige werking van sympatol bij hooikoorts, asthma en urticaria werd reeds door *Urbach* beschreven.

Om nu de moeilijkheden bij het passeeren der barrières tijdens een pollendesensibilisatie te overwinnen, raadde *Harley* (1937) tegelijk met het allergeen wat adrenaline in te spuiten. Deze methode werd aanvankelijk in onze polikliniek gebruikt; echter klaagden vele patiënten over onaangename bijverschijnselen als zweet-uitbreken, beven en angstgevoel. Daarbij achtte ik het regelmatig toedienen van adrenaline bij elke inspuiting twee maal per week gedurende een kuur van eenige maanden niet verantwoord. Om deze redenen nam ik mijn toevlucht tot sympatol, dat geen bijzondere eischen aan het hart stelt en de onaangename bijwerking van adrenaline mist.

§ 8. HET BEOORDEELLEN EN NOTEEREN DER REACTIES.

a. Cutane reacties.

In de polikliniek van het W. G. te Amsterdam wordt bij een allergisch onderzoek van een patiënt de cutane of schrapjes-methode toegepast, zooals deze door *v. Dishoeck* (1940) beschreven werd. Eerst werd de rughuid van den patiënt gereinigd. Daarop werden op bepaalde afstanden van elkaar oppervlakkige huidschrapjes van $\frac{1}{2}$ c.M. aangebracht. Boven elk schrapje werd met een steriel pipetje een druppel NaOH 1/10 N. op de huid gebracht. Met een steriel houten staafje werd dan een weinig van het droge allergeen tezamen met het druppeltje NaOH in het schrapje gewreven. Een schrapje waarin uitsluitend NaOH werd gewreven diende als contrôle. Daarnaast werd op een ander huidplekje ter contrôle van mogelijk aanwezige dermatographie enkel met het houten staafje gewreven. In een enkel geval waar idiosyncrasie voor NaOH aanwezig was, werd *Coca's* oplossings-vloeistof gebruikt.

De positieve reactie bestaat uit een witte urticaria-„kwaddel” met rooden hof.

b. Intracutane reacties.

Voor het bepalen van de gevoeligheidsdrempel van onze patiënten werd gebruik gemaakt van de intracutane methode.

Hierbij werd 1/10 cc van allergeenoplossingen van verschillende sterkte in de huid van den patiënt gespoten. Alleen die plek waar zich een duidelijke kwaddel vormde werd als positief genoteerd.

Voor het onderzoek van de sera werd gebruik gemaakt van de methode van passieve overdracht volgens *Prausnitz-Küstner*. In de rughuid van normale niet-sensibele personen werden vergelijkende intracutane proeven gedaan met serum dat vóór en dat ná de behandeling was verkregen. De beoordeeling der reacties geschiedde een half uur na de inspuiting. In dezen tijd is de traumatische en de serum-reactie, veroorzaakt door het heterologe serum, reeds voorbij en komt de specifieke reactie duidelijk te voorschijn. *Chant en Gay* (1927) hebben nl. waargenomen, dat de onspecifieke reacties zich onmiddellijk vertoonen, dat zij na 15 minuten hun maximum bereiken en in de daarop volgende 15 minuten verbleeken. Onze ondervindingen stemmen hiermede overeen.

De door de reactie ontstane „kwaddels” met het omringende erytheem werden nauwkeurig op cellophaan-papier overgeteekend. Daarna werd op dit papier een stukje mica gelegd, waarin ruitjes van $\frac{1}{4}$ c.M.² gegrift waren. Op deze wijze werd het oppervlak van de „kwaddel” ten naaste bij bepaald en kon de beoordeeling indien nodig in getallen weergegeven worden.

HOOFDSTUK II.

DE SESSIELE EN HUMORALE REAGINEN VOOR EN NA EEN DESENSIBILISATIEKUR.

ALGEMEENE BESCHOUWING.

Voor de allergische reactie zijn uitsluitend de sessiele of celreaginen aansprakelijk. Uit de verbinding van serum-reagine en allergeen ontstaat n.l. geen toxische stof, doch een indifferent neutralisatieproduct. De celreaginen vertegenwoordigen het gevaar voor het organisme, de serum-reaginen daarentegen hebben een beschuttende functie.

Het vraagstuk of door de desensibilisatiekuur de celreaginen verdwijnen, zoodat hierdoor de reacties achterwege blijven, of dat de serum-reaginen toenemen, zoodat het binnengedrongen allergeen de cellen niet meer kan bereiken, is van zeer groot belang. Experimenteel heb ik nu nagegaan of bij de allergische patiënten de serum- en celreaginen door de behandeling vermeerderd of verminderd waren. Ik heb dit *niet alleen* bij *hooikoorts-desensibilisatie*, maar *ook bij* een aantal *andere overgevoeligheden* onderzocht.

§ 1. SESSIELE REAGINEN.

Voor het bepalen van de hoeveelheid sessiele of celreaginen van den onbehandelden patiënt kan gebruik worden gemaakt van intracutane drempelreacties met extracten van stijgende concentratie, waarvan 0,1 cc in de rug huid van den patiënt gespoten wordt. Ligt de drempel laag, dan is de hoeveelheid reaginen groot en omgekeerd.

Voor het bepalen van de hoeveelheid celreaginen tijdens en na een desensibilisatiekuur is de huiddrempel echter geen maat. Immers zal door het optreden van het anti-reagine de werking van de reaginen worden geremd. De absolute hoeveelheid kan dus zeer wel zijn toegenomen, terwijl de *werkzame* hoeveelheid belangrijk minder is dan vóór de kuur. (Hoofdstuk V).

TABEL 2.
INTRACUTANE DREMPELREACTIES BIJ HOOIKOORTSPATIËNTEN.

Patient:	Data der bepalingen	Reactiedrempel in Noon, E.	Max. doseering Noon. Eenh. per injectie
H. K.	21-1-'41	1	0
	15-4-'41	10	8000
	23-9-'41	100	100.000
J. B.	7-1-'41	10	0
	8-4-'41	100	20.000
	30-9-'41	1000	100.000
J. v. d. W.	25-2-'41	10	0
	11-4-'41	100	20.000
	16-9-'41	1000	100.000
A. G.	21-1-'41	10	0
	5-3-'41	1	2.000
	7-5-'41	100	30.000
	30-9-'41	1000	100.000
K. G.	25-2-'41	100	0
	11-4-'41	10	2.000
	30-9-'41	1000	100.000
L. R.	28-1-'41	1	0
	11-2-'41	1	2.000
	11-4-'41	100	8.000
	23-9-'41	1000	100.000
S. B.	14-2-'41	10	0
	11-4-'41	1000	8.000
	23-9-'41	1000	30.000
A. P.	8-8-'41	10	0
	24-9-'41	1	2.000
	10-11-'41	100	4.000
	9-1-'42	1000	40.000

De bovenstaande verhooging der drempelreacties wijst op een vermindering der huiddsensibiliteit.

a. Bij hooikoortslidders.

Intracutane inspuitingen met stijgende concentraties pollen-extract toonden bij deze patiënten aan, dat de reactiedrempel na de behandeling was verhoogd (Zie tabel 2). *Er was dus een duidelijke vermindering, doch geen verdwijning van de huid-overgevoeligheid na de behandeling.*

Bepaalt men den reactiedrempel bij 2000 N.E., dan blijkt dat in drie van de vier gevallen deze drempel verlaagd is. Waarschijnlijk gaat er dus een stadium van reaginevermeerdering vooraf aan de latere vermindering van werkzame hoeveelheid.

Dit eerste stadium van reaginevermeerdering geeft steun aan de veronderstelling, dat ook in het verdere beloop van de desensibilisatiekuur een reaginevermeerdering aanwezig is; maar dat zij door een overmaat aan anti-reagine wordt gemaskeerd.

In de volgende bladzijden zullen nog twee andere argumenten voor deze opvatting ter sprake komen, n.l. de vermeerdering van de humorale reagenten door de desensibilisatiekuur en het optreden van de anti-reagine in het stadium der verminderde huidovergevoeligheid.

Bij vijf patiënten werden de *cutane* reacties nagegaan vóór, tijdens en na de behandeling, op stuifmeel van de volgende grassoorten:

- | | |
|--------------------------|-------------------------|
| 1. Anthroxanthum odorat. | 6. Poa pratense |
| 2. Phleum pratense | 7. Cynosurus cristat. |
| 3. Lolium perenne | 8. Dactylis glomerata |
| 4. Secale cereale | 9. Festuca rubra |
| 5. Holcus lanat. | 10. Alopecurus pratense |

Tabel 3 geeft de uitkomsten van dit onderzoek. Overgeteekende huidreacties van een dezer patiënten zijn weergegeven in fig. 2.

Dit onderzoek wees dus uit dat de huidovergevoeligheid voor alle gebruikte soorten na de desensibilisatie, d.i. wanneer de 100.000 N.E. waren bereikt, niet alleen verminderd, maar voor sommige soorten zelfs geheel verdwenen was. Merkwaardig was, dat dit laatste voor het meerendeel juist die soorten betrof waarmee *niet* werd gedesensibiliseerd. Voor de desensibilisatie was n.l. alleen gebruik gemaakt van een extract van Dactylis glomerata. Hieruit bleek dus, dat door het gebruik van één

TABEL 3.

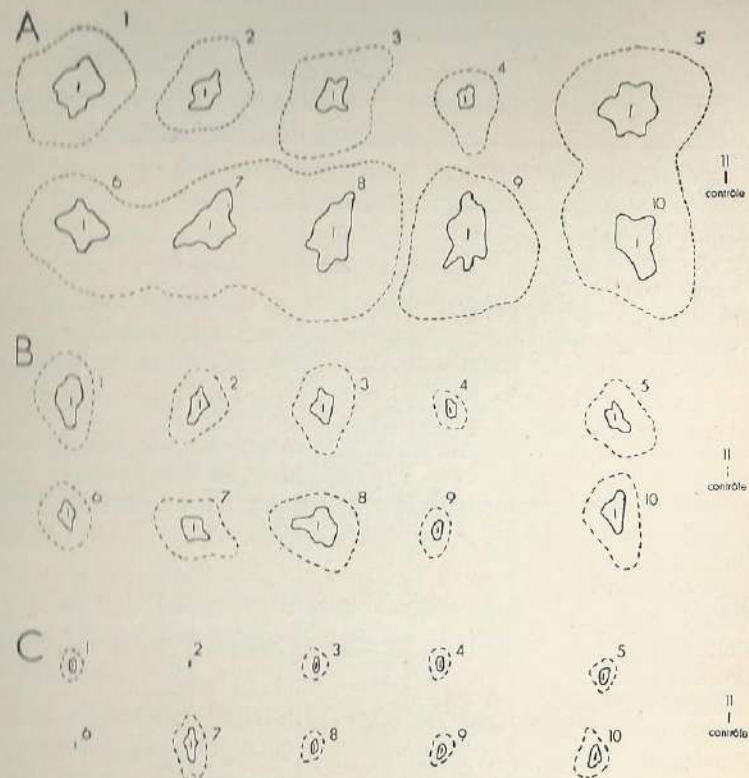
CUTANE HUIDREACTIES (KRASJESMETHODE) BIJ
HOOIKOORTSLIDERS.

Graspollensoorten:	Reacties vóór de behandeling				
	J. v. W.	J. B.	H. K.	K. G.	L. R.
1. Anthroxanth odorat .	++	++	+	+	++++
2. Phleum pratense . .	+	+	±	±	++
3. Lolium perenne . .	+	+++	+	++	++++
4. Secale cereale . . .	±	—	+	—	++
5. Holcus lanat . . .	++	+++	+	++	++++
6. Poa pratense . . .	++	+++	+	+	++++
7. Cynosurus crist. . .	++	+++	+++	+++	++++
8. Dactyl. glom. . . .	++	+++	++	++++	++++
9. Festuca rubra . . .	++	++	+++	++	++++
10. Alopecurus pratensis	++	+++	++	+	++++
Reacties tijdens de behandeling					
1. Anthroxanth odorat .	++	+	+	+	+++
2. Phleum pratense . .	+	+	—	±	++
3. Lolium perenne . .	+	+	+	+	+++
4. Secale cereale . . .	±	—	+	—	++
5. Holcus lanat . . .	+	++	+	+	+++
6. Poa pratense . . .	+	+	+	+	++
7. Cynosurus crist. . .	+	+	+++	+++	+++
8. Dactyl. glom. . . .	++	+	++	+++	+++
9. Festuca rubra . . .	±	+	+++	++	++
10. Alopecurus pratensis	+	+	+	—	+++
Reacties ná de behandeling					
1. Anthroxanth odorat .	±	±	±	±	±
2. Phleum pratense . .	—	±	—	—	—
3. Lolium perenne . .	±	±	±	—	±
4. Secale cereale . . .	±	—	±	—	—
5. Holcus lanat . . .	±	±	±	±	±
6. Poa pratense . . .	—	—	—	—	±
7. Cynosurus crist. . .	+	—	+	+	±
8. Dactyl. glom. . . .	±	—	+	±	±
9. Festuca rubra . . .	±	—	+	±	±
10. Alopecurus pratensis	±	—	±	—	±

De huidgevoeligheid is volgens deze methode van onderzoek na de behandeling d.i. wanneer de 100.000 N.E. per keer waren bereikt, sterk verminderd, voor sommige pollensoorten zelfs geheel opgeheven.

FIG. 2

CUTANE HUIDREACTIES BIJ EEN HOOIKOORTSLIJDER (J. v. W.)



Cutane reacties op den rug van een hooikoortspatient 1/27 ware grootte.
1. Anthrox. odor. 2. Phleum pratens. 3. Lol. per. 4. Secal. cereale. 5. Holcus lanat. 6. Poa prat. 7. Cynosuras crist. 8. Dactylis glom. 9. Testuca rubra. 10. Alopec. prat. 11. Contrôleschapje zonder pollen.

A. De reacties op de bovenstaande pollensoorten vóór de desensibilisatie.
B. Gelijke reacties tijdens de desensibilisatie (3 maanden later).

C. Gelijke reacties na de behandeling (doseering 100.000 N.E. per keer). De huidgevoeligheid is door de desensibilisatie sterk verminderd, voor 2 en 6 zelfs geheel verdwenen, ofschoon voor de behandeling uitsluitend dactyl. glomerat. (8) werd gebruikt. De biologische identiteit der andere pollensoorten geldt vermoedelijk niet voor 4. (sec. cereal.).

pollensoort ook een *huiddesensibilisatie* voor de overige soorten verkregen kon worden.

Samenvatting:

1. De huidovergevoeligheid werd onderzocht met:
 - a. de cutane reacties, die ná een behandeling (bij voldoende hoge doseering) niet alleen verminderd, maar voor sommige grassoorten zelfs geheel verdwenen waren.
 - b. de intracutane (drempel)reacties, die wel duidelijk verminderd, maar *niet* verdwenen waren.
2. Een stadium van gevoeligheidsverhoging, vermoedelijk door reagine-vermeerdering, ging vooraf aan een stadium van gevoeligheidsvermindering, vermoedelijk door remming van een groot gedeelte der reaginen.
3. Met één pollensoort is ook een duidelijke desensibilisatie voor andere soorten te verkrijgen.

b. Bij patiënten met huisstof-overgevoeligheid.

Drempelreactiebepalingen vóór, tijdens en ná een desensibilisatie toonden bij deze twaalf patiënten aan, dat de drempel na de behandeling duidelijk was verlaagd. Zelfs met verhoging van de therapeutische dosis tot 2 cc van een 5% extract per inspuiting was geen vermindering van de huidovergevoeligheid te bereiken. Hier bleek dus dat de sessiele reaginen na de behandeling waren toegenomen. (tabel 4.) Een stadium van vermindering der huidovergevoeligheid kon hier niet worden bereikt. (vergelijk hoofdstuk 2. § 1a).

c. Bij patiënten met toiletpoeder-overgevoeligheid.

Bij twee patiënten werden door middel van drempel-bepalingen de huidovergevoeligheid vóór en ná de behandeling nagegaan. Het bleek, dat ook hier de drempel na de behandeling duidelijk was verhoogd, dus de huidovergevoeligheid verminderd. (zie tabel 5).

Tijdens de behandeling werden bij deze patiënten geen drempel-reacties verricht, zoodat het eerste stadium van reagine-vermeerdering niet werd aangetoond.

TABEL 4.
INTRACUTANE DREMPELREACTIES BIJ HUISSTOF-
OVERGEVOELIGHEID.

Patient:	Data der bepalingen	Intracutane drempel	Max. hoeveelheid waarmede de patient werd gedesensibiliseerd
J. B.	7-1-'41	0,1 % oplossing	
	8-4-'41	0,1 % "	1 cc 1 % oplossing
	30-9-'41	0,01 % "	1 cc 1 % "
A. G.	21-1-'41	1 % oplossing	
	7-5-'41	0,1 % "	1 cc 1 % oplossing
	30-9-'41	0,01 % "	1 cc 1 % "
M. K.	4-7-'41	0,1 % oplossing	
	9-1-'41	0,01 % "	1 cc 5 % oplossing
W. E.	10-10-'41	0,1 % oplossing	
	9-1-'42	0,01 % "	1 cc 5 % oplossing
F. L.	10-10-'41	1 % oplossing	
	9-1-'42	0,1 % "	2 cc 5 % oplossing
M. P.	10-10-'41	0,1 % oplossing	
	9-1-'42	0,01 % "	1 cc 5 % oplossing
O. V.	22-10-'41	0,1 % oplossing	
	9-1-'42	0,01 % "	1 cc 5 % oplossing
H. E.	12-11-'41	1 % oplossing	
	9-1-'42	0,01 % "	2 cc 5 % oplossing
H. t. B.	2-4-'41	0,1 % oplossing	
	25-7-'41	0,1 % "	1 cc 1 % oplossing
	21-10-'41	0,01 % "	1 cc 5 % "
W. G.	31-1-'41	0,1 % oplossing	
	29-9-'41	0,1 % "	1 cc 1 % oplossing
	2-1-'41	0,01 % "	1 cc 5 % "
C. S.	1-4-'41	0,1 % oplossing	
	15-8-'41	0,1 % "	1 cc 5 % oplossing
	2-1-'42	0,01 % "	1 cc 5 % "
N. H.	15-3-'41	1 % oplossing	
	27-8-'41	0,1 % "	2 cc 5 % oplossing
	6-1-'42	0,01 % "	2 cc 5 % "

In alle gevallen is hier de reactiedrempel verlaagd, hetgeen op een vermeerdering van de huidsensibiliteit wijst.

TABEL 5.
TOILETPOEDER-OVERGEVOELIGHEID.

Patienten	Data der bepalingen	Intracutane drempelreacties	Max. hoeveelheid ingespoten per keer
v. S.	29-4-'41	0.00001% extract	
	23-9-'41	1 % "	1 cc 2% extract
J. d. J.	7-10-'41	0.1 % extract	
	13-1-'42	1 % "	1 cc 2% extract

d. Bij patiënten met tabak-overgevoeligheid.

Bij twee patiënten werd de huidovergevoeligheid vóór, tijdens en aan het einde der desensibilisatie bepaald door middel van drempelreacties. (Tabel 6.)

TABEL 6.
TABAK-OVERGEVOELIGHEID.

Patienten	Data der bepalingen	Intracutane drempelreacties	Max. hoeveelheid ingespoten per keer
K. G.	25-2-'41	0.01 % extract	
	15-3-'41	0.002 % "	1 cc 1% extract
	25-4-'41	0.1 % "	1 cc 1% "
	30-9-'41	1 % "	1 cc 1% "
L. R.	28-1-'41	0.001 % extract	
	15-2-'42	0.0001% "	1 cc 1% extract
	11-4-'41	0.001 % "	1 cc 1% "
	15-7-'41	0.1 % "	1 cc 1% "
	23-9-'41	1 % "	1 cc 1% "

Ook hier ging een stadium van reaginevermeerdering vooraf aan het stadium van vermindering der huidovergevoeligheid. (vergelijk hoofdstuk 2 § Ia).

e. Bij patiënten met veeren-overgevoeligheid.

Bij een patiënt werd de huidsensibiliteit nagegaan vóór, tijdens en ná de desensibilisatie. Het stadium van reagine-vermeerdering ging hier wederom vooraf aan het stadium van overgevoeligsvermindering.

Bij een tweeden patiënt werd alleen vóór en ná de kuur de drempel bepaald. Ook hier was een duidelijke vermindering van overgevoeligheid aan te toonen. (tabel 7.)

TABEL 7.
VEEREN-OVERGEVOELIGHEID.

Patienten	Data der bepalingen	Intracutane drempelreacties	Max. hoeveelheid ingespoten per keer
B. L.	3-10-'41	0.1 % extract	
	17-10-'41	0.01 % „	2 cc 1% extract
	9-1-'42	1 % „	2 cc 1% „
A. W.	7-10-'41	0.1 % extract	
	9-1-'42	1 % „	1 cc 1% extract

f. Bij een patiënt met boonen-overgevoeligheid.

Daar de aangewezen en eenvoudigste therapie voor een voedingsallergie het uitschakelen van het schadelijke allergeen is, hadden we slechts een enkele patiënt met een boonenovergevoeligheid, die zich voor ons onderzoek vrijwillig beschikbaar stelde. Deze patiënt werd met een extract van bruine boonen gedesensibiliseerd, waarbij weer vóór, tijdens en ná de behandeling de huidovergevoeligheid werd bepaald door middel van intracutane drempelreacties. (Tabel 8.)

TABEL 8.
BOONEN-OVERGEVOELIGHEID.

Patienten	Data der bepalingen	Intracutane drempelreacties	Max. hoeveelheid ingespoten per keer
G. C.	30-9-'41	0.1 % extract	
	14-10-'41	0.01 % „	2 cc 1% extract
	3-12-'41	0.1 % „	2 cc 1% „
	24-1-'42	1 % „	2 cc 1% „

Ook in dit geval van voedingsallergie treft ons, dat eerst toeneming en daarna pas afneming van de huidovergevoeligheid werd waargenomen.

TABEL 9.
DE HOEEVEELHEID REAGINEN IN HET HOOIKOORTS-SERUM A EN P.

Serum	Verdand met Physiol. zout	Pp: W. S: G. S.	Pp: J. G. S: A. G.	Pp: T. N. S: A. G.	Pp: Gr. S: v. d. W.	Pp: d. M. S: v. d. W.	Pp: d. W. S: H. K.	Pp: W. J. S: H. K.	Pp: v. D. S: H. K.	Pp: K. L. S: K. G.	Pp: W. S: K. G.	Pp: W. B. S: J. B.	Pp: J. G. S: J. B.	Pp: H. R. S: J. B.
A	1-5	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
A	1-10	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
A	1-50	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
A	1-100	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
A	1-200	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
A	1-300	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
P	1-5	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
P	1-10	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
P	1-50	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
P	1-100	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
P	1-200	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
P	1-300	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++

0.1 cc van deze serum-verdunningen werden intracutaan in den rug van normale personen gespoten en de plekjes 24 uur later nagespoten met een 0.1 cc pollen oplossing bevattende 4.000 N.E. per cc.

Pp = proefpersoon. S = serum afkomstig van

Wanneer de reacties der serum A en serum P verdunningen hier worden vergeleken, blijkt ook bij hooikoortspatiënten na de behandeling de hoeveelheid serum-reaginen te zijn toegenomen.

SAMENVATTING.

Overzien we de resultaten van deze onderzoeken over de huidovergevoeligheid door middel van drempelbepalingen vóór en ná een desensibilisatiekuur, dan blijkt, dat zoowel bij de inhalatie- als bij een voedingsallergie de huidgevoeligheid aan het einde der kuur in alle gevallen, met uitzondering voor huisstof, duidelijk is afgenomen en op een bepaalde hoogte constant blijft. Het is zeer goed mogelijk, dat toeneming der celreaginen wordt gemaskeerd door het optreden van het anti-reagine. Toeneming van de huidgevoeligheid in het begin der kuur werd, wanneer zij werd onderzocht, bijna altijd gevonden, ook bij huisstof. Er is dus in dit stadium toeneming van de celreaginen. Waarschijnlijk is dus onze huisstofkuur een begin-desensibilisatie en te vergelijken met een pollen-desensibilisatie tot ± 2000 N.E.

§ 2. HUMORALE REAGINEN.

a. Bij hooikoortslidjers.

Voor de bepaling van de hoeveelheid humorale of serumreaginen vóór en ná een desensibilisatiekuur, werden van het serum A(ante) zoowel als van het serum P(post) van zes patiënten verdunningen gemaakt in fysiologisch zoutoplossing van 1 : 5 tot 1 : 300. Van deze verdunningen werd volgens de methode van Prausnitz-Küstner 0,1 cc in de rughuid van een normalen persoon gespoten. Ter vermindering van den invloed van de anti-reaginen bij het P-serum werd eerst 24 uur later in deze anaphylactisch gemaakte plekje 0,1 cc van een 1000 N.E. per cc bevattende extract van *Dactylis glomerata* gespoten. Na 24 uur is n.l. het anti-reagine reeds volledig onwerkzaam (hoofdstuk III); zoodat uitsluitend de hoeveelheid serum-reaginen bepaald wordt. Deze serum-reaginen hechten zich n.l. bij den normalen proefpersoon aan de cellen van de huid en worden dus sessiele reaginen. Deze binding is zoo sterk dat na 6 maanden het ingespoten huidplekje nog overgevoelig is.

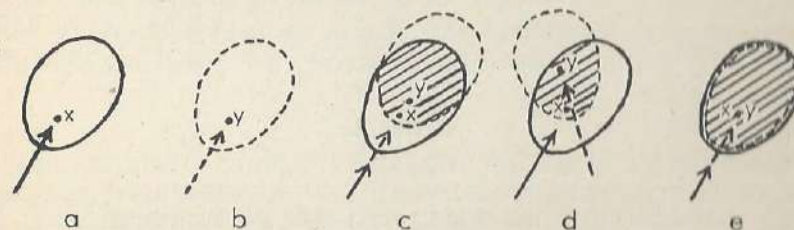
De reacties, die op deze allergeen-inspuitingen volgden, zijn vastgelegd in tabel 9. Hieruit blijkt, dat na desensibilisatie de reagine-titer van de hooikoortssera in twaalf gevallen duidelijk was toegenomen en bij slechts één geval gelijk was gebleven.

Cooke en zijn medewerkers hadden reeds in 1935 proeven

beschreven, waarbij de hoeveelheid serum-reaginen getitreerd werd. Zij vonden, evenals Levine en Coca (1926) en Gay en Chant (1927), geen vermindering van serum-reaginen na een behandeling en zelfs een kleine vermeerdering voor enkele gevallen. Deze uitkomsten waren in tegenspraak met die van Harley en van Markin (1931), die een duidelijke vermindering konden waarnemen.

De door Cooke gebruikte techniek is minder nauwkeurig dan de onze. Dit komt omdat Cooke de eigenlijke proef eerst 48 uur na de serumoverdracht deed. Het oorspronkelijke steekkanaaltje is dan niet meer terug te vinden, zoodat het allergeen ook niet meer nauwkeurig in het overgevoelige huidplekje gebracht wordt. Om deze reden heb ik de tweede inspuiting reeds na 24 uur gegeven en tevens er voor gezorgd dat nauwkeurig even diep in hetzelfde steekkanaaltje en in dezelfde richting werd gespoten.

FIG. 3



Wanneer we allergisch serum door het gaatje X (Fig. 3a) in een normale huid spuiten, zal een bepaald plekje sensibel worden. Spuiten wij daarna een gelijke hoeveelheid pollenextract door een gaatje Y, dan zal dit zich over een ongeveer even groot gebied uitbreiden. (Fig. 3b.) De grootte van dit gebied hangt af van den weefselweerstand en de richting der inspuiting. De steekgaatjes liggen hierin altijd min of meer excentrisch. Indien nu bij de tweede inspuiting de naald in dezelfde richting, doch iets verder in de huid wordt gestoken (Fig. 3c), dan zal alleen in het gearceerde gedeelte van de twee gebieden een reactie plaats hebben. Indien nu daarbij bovendien nog in een andere richting wordt gespoten (Fig. 3d.), dan zal, vooral ook door de excentrische ligging van het steekgaatje, een nog kleiner gedeelte van de twee gebieden tot gemeenschappelijk actieterrein worden. Wordt echter bij de tweede in-

spuiting het allergeen nauwkeurig in dezelfde richting en door het gaatje van de voorgaande injectie gespoten, dan dekken de twee gebieden elkander volkomen (Fig. 3e.) en zal de reactie het sterkst zijn.

Om deze overwegingen proefondervindelijk te toetsen, werd bij een normalen persoon op drie plaatsen van de linker rughelft intracutaan 0,1 cc serum A en hieronder op drie plaatsen evenveel serum P van een hooikoortspatiënt ingespoten. Hetzelfde werd gedaan op de rechter rughelft. Op de linkerhelft werden bij alle plekjes met carbol-fuchsine de inspuित्रichtung gemerkt. Dit werd op de rechterhelft niet gedaan.

Na 24 uren waren de steekgaatjes over het algemeen vrij gemakkelijk terug te vinden. Op de linker rughelft werden nu alle plekjes nagespoten met 0,1 cc pollenextract. Daarbij werd, de merkstreepjes volgend, nauwkeurig in dezelfde richting en in hetzelfde gaatje gespoten. De reacties hiervan werden een half uur later afgelezen en op cellophaanpapier overgeteekend. Weer 24 uur later, dus 48 uur na de eerste seruminspuiting, werd volgens de werkwijze van C o o k e in de plekjes van de rechter rughelft, die dus niet gemerkt waren, zoo goed mogelijk de-

TABEL 10.

REACTIES NA 24 EN 48 UUR VAN PASSIEF OVERGEDRAGEN HOOIKOORTS-OVERGEVOELIGHEID BIJ NAUWKEURIGE EN ON-NAUWKEURIGE NA-INSPUITING MET POLLENEXTRACT.

Proefpers.	Serum	Linker rughelft			Rechter rughelft		
		Reactie bij nauwkeurige na-inspuiting 24 uur later			Reactie bij on-nauwkeurige na-inspuiting 48 uur later		
D.K.	A	++	++	++	+	++	+
	P	+++	+++	+++	++	+	+
A.S.	A	++++	++++	++++	++	+++	++
	P	+++++	+++++	+++++	+	++	++
L.K.	A	++	++	++	++	+	++
	P	+++	+++	+++	++	+++	++

TABEL 11.
DE HOEVEELHEID REAGINEN IN SERUM A EN SERUM P BIJ HUISSTOF- OVERGEVOELIGHEID.

Serum	Physiol. zout verdunning	Pp: A.H. S: J.B.	Pp: T.R. S: J.B.	Pp: R.O. S: A.G.	Pp: S.A. S: A.G.	Pp: A.d.B. S: H.t.B.	Pp: J.C. S: O.v.v.	Pp: M.B. S: H.E.	Pp: F.K. S: H.E.	Pp: A.D. S: H.E.	Pp: T.E. S: W.G.	Pp: W.V. S: N.H.
A	1-0											
A	1-5											
A	1-10											
A	1-50											
A	1-100											
A	1-200											
A	1-300											
P	1-0											
P	1-5											
P	1-10											
P	1-50											
P	1-100											
P	1-200											
P	1-300											

+ 0,1 cc van deze serum-verdunningen werden intracutaan ingespoten bij normale personen en 24 uur later werden in dezelfde plekjes 0,1 cc gespoten van een 1 % huisstof-oplossing.

Pp = proefpersoon.

S = serum afkomstig van

Daar de reacties van het P-serum veel sterker zijn dan de gelijke verdunningen van het A-serum, en waar de A-verdunningen rustig blijven, terwijl de gelijke P-verdunningen nog een duidelijke reactie geven, moet het aantal reagenten in het serum P zelfs belangrijk zijn toegenomen.

zelfde richting houdend, eveneens 0,1 cc pollenextract ingespoten. De oude steekgaatjes waren hier reeds zeer moeilijk terug te vinden. Soms werd een comedonekorstje verward met het bloedkorstje van het oude injectiegaatje.

Het bleek nu dat bij nauwkeurige reinjectie duidelijk een grooter aantal reagenten in het serum P aangetoond kon worden dan in het serum A. Bij de meer onnauwkeurige methode zoals Cooke deze toepaste, was in geen dezer drie gevallen een duidelijk verschil aantoonbaar. (tabel 10).

b. Bij patiënten met huisstof-overgevoeligheid.

Van zeven patiënten werden dezelfde serumverduunningen gemaakt als bij de hooikoortslidder. Het titreren van deze serum A- en P-verduunningen gebeurde ook weer door passieve overdracht van de serumverduunningen en na-injicieren van 1 % huisstofextract. De reacties van de serum P-verduunningen waren hier over het algemeen veel sterker dan van de overeenkomstige serum A-verduunningen. (Tabel 11). Bij den proefpersoon R.O. gaf de serum P-verduunning van A.G. nog een zwak positieve reactie bij een verduunning van 1 : 100, terwijl het serum A bij een verduunning van 1 : 10 reeds niet meer reageerde. Dezelfde groote verschillen zien we bij de proefpersonen S.A., en F.K.

Hieruit blijkt, dat ook bij huisstofovergevoeligen na een desensibilisatie het aantal serumreagenten is toegenomen.

c. Bij patiënten met toiletpoeder-overgevoeligheid.

Van twee patiënten werden de serum A- en serum P-verduunningen van 1 : 5 tot 1 : 300 in physiol. zoutoplossing op de reeds bekende wijze getitreerd met een 1 % toiletpoederextract op de rughuid van een normalen proefpersoon. (tabel 12a.)

Ook hier bleek de hoeveelheid serumreagenten na desensibilisatie onmiskenbaar te zijn toegenomen.

d. Bij patiënten met tabak-overgevoeligheid.

Uit de titratie der verduunningen van het serum A en het serum P van twee patiënten op de rughuid van normale personen bleek ook bij tabakallergie dat de hoeveelheid serumreagenten na de behandeling was toegenomen. (tabel 12b.)

TABEL 12.
HOEVEELHEID REAGINEN IN SERUM A EN P BIJ:

a. Toiletpoeder-overgevoeligheid							
+ Serum	Physiol. zout verdunn.	Pp: J.K. S: v.S.	Pp: S.M. S: v.S.	Pp: C.A. S: v.S.	Pp: T.R. S: J.de J.	Pp: A.K. S: J.de J.	Pp: T.v.W. S: J.de J.
A	1-5	+	+	+	++	+	+
A	1-10	±	+	±	+	+	±
A	1-50	0	0	0	0	0	0
A	1-100						
A	1-200						
A	1-300						
P	1-5	+++	+++	++	++++	+++	++
P	1-10	+++	+++	++	+++	++	++
P	1-50	++	++	+	++	+	+
P	1-100	0	+	0	+	±	0
P	1-200		0		0	0	0
P	1-300						
b. Tabak-overgevoeligheid							
+ Serum	Physiol. zout verdunn.	Pp: K.M. S: K.G.	Pp: C.N. S: K.G.	Pp: J.S. S: K.G.	Pp: S.K. S: L.R.	Pp: R.W. S: L.R.	Pp: H.K. S: L.R.
A	1-5	+	±	+	+	0	+
A	1-10	0	0	±	0	0	±
A	1-50			0		0	0
A	1-100						
A	1-200						
A	1-300						
P	1-5	++	++	++	+++	0	++
P	1-10	+	+	+	++	0	++
P	1-50	0	±	0	±	0	+
P	1-100		0		0		+
P	1-200						0
P	1-300						

+ 0,1 cc van deze serum-verduunningen werden intracutaan bij normale personen ingespoten en 24 uur later werden in dezelfde plekjes 0,1 cc gespoten van een toiletpoeder-extract 1 : 100 bij toiletpoeder-overgevoeligheid en een tabak-extract 1 : 100 bij tabakovergevoeligheid.

Pp = proefpersoon

S = serum afkomstig van

Ook hier is een duidelijke toename van de hoeveelheid circulerende reagenten in het serum P waar te nemen.

TABEL 13.
DE HOEVEELHEID REAGINEN IN SERUM A EN P BIJ:

a. Veeren-overgevoeligheid							
+ Serum	Physiol. zout verdunn.	Pp: J. K. S: L. B.	Pp: T. K. S: L. B.	Pp: S. R. S: L. B.	Pp: A. B. S: A. W.	Pp: J. W. S: A. W.	Pp: S. K. S: A. W.
A	1-5	+	+	+	++	++	+
A	1-10	-	±	-	+	+	-
A	1-50		-		-	-	
A	1-100						
A	1-200						
A	1-300						
P	1-5	++	++	+	+++	+++	++
P	1-10	++	++	+	++	+++	+
P	1-50	+	+	-	+	+	±
P	1-100	-	±		-	±	-
P	1-200		-			-	
P	1-300						
b. Boonen-overgevoeligheid							
+ Serum	Physiol. zout verdunn.	Pp: J. K. S: G. C.	Pp: T. K. S: G. C.	Pp: S. R. S: G. C.	Pp: A. B. S: G. C.	Pp: J. W. S: G. C.	Pp: S. K. S: G. C.
A	1-5	+	+	+	+	+	+
A	1-10	-	-	-	+	±	-
A	1-50				-	-	
A	1-100						
A	1-200						
A	1-300						
P	1-5	+++	++	++	+	+++	++
P	1-10	++	++	+	++	++	+
P	1-50	+	±	-	±	+	-
P	1-100	-	-		-	±	
P	1-200					-	
P	1-300						

+ 0,1 cc van deze serumverduunningen werden intracutaan bij normale personen ingespoten en 24 uur later werden in dezelfde plekjes 0,1 cc gespoten van een 1 % veeren-extract bij veeren-overgevoeligheid en 1 % boonen-extract bij boonenovergevoeligheid.

Pp = proefpersoon. S = serum afkomstig van

De hoeveelheid circulerende reagenten is hier in het serum P beduidend toegenomen.

e. Bij patienten met veeren-overgevoeligheid.

Ook bij deze twee patiënten bleek dat de hoeveelheid serum-reagenten na de desensibilisatie was toegenomen. (tabel 13a.)

d. Bij een patiënt met boonen-overgevoeligheid.

Dit soort voedingsallergie bleek geen uitzondering te vormen op de bij de inhalatie-allergie waargenomen *vermeerdering van serum-reagenten na de behandeling*. (tabel 13b.)

SAMENVATTING.

De hoeveelheid reagenten in het serum A en in het serum P werd bepaald door passieve overdracht van verdunningen van deze sera in de huid van een normalen proefpersoon. De anti-reagenten van het serum P verdwijnen spoedig, zoodat na 24 uur de ongeremde reagenten van het serum P en die van het serum A tot reactie gebracht kunnen worden.

Voor een betrouwbare uitkomst van deze vergelijkende titratie is het noodzakelijk, nauwkeurig het allergeen in hetzelfde steekkanaaltje even diep en in dezelfde richting als het serum in te spuiten. Afwijkende uitkomsten van andere onderzoekers zijn aan een onnauwkeurige techniek toe te schrijven.

Het bleek dat de serum-reagenten door de desensibilisatiekuur bij alle soorten allergie, die onderzocht werden, vermeerderd waren.

HOOFDSTUK III.

HET ANTI-REAGINE.

Cooke en zijn medewerkers hebben op een wijze, die reeds in de Inleiding is vermeld, in 1935 aangetoond dat het bloed van gedesensibiliseerde hooikoortspatiënten een substantie bevat, die in staat is de reactie tusschen allergeen en reagine tijdelijk te verhinderen. Cooke vermoedde de aanwezigheid van deze immune substantie het eerst door het gunstige resultaat van bloedtransfusie bij onbehandelde hooikoortslidder met bloed van gedesensibiliseerde hooikoortspatiënten. Ook bereikte hij voor 60 % klinische verbetering door het immuun-serum bij onbehandelde hooikoortslidder onderhuids in te spuiten.

§ 1. HET AANTOONEN DER ANTI-REAGINEN.

In de eerste plaats heb ik nu nagegaan of ik deze uitkomsten van Cooke en Harley ook bij onze hooikoortspatiënten kon bevestigen, en tevens of deze stof uitsluitend bij hooikoorts, of óók bij andere overgevoeligheden voorkomt.

a. Bij hooikoortspatiënten.

Wanneer bij de desensibilisatie van een patiënt de doseering van 100.000 N.E. per keer was bereikt (Cooke en Harley stelden dit als voorwaarde om de immuunstof te kunnen aantoonen) werd serum van den patiënt afgenomen (serum P). Dit serum werd vergeleken met het serum, dat vóór de behandeling was afgenomen (serum A).

Om de proef van Cooke te verrichten werden door mij de volgende serummengsels gebruikt:

1. 4 deelen serum A + 1 deel Coca's vloeistof (contrôlemengsel)
2. 4 „ „ A + 1 „ pollenextract (5000 N.E. per cc)
3. 4 „ „ P + 1 „ „ „ „ „

Van deze mengsels werd 0,1 cc intracutaan in den rug van een niet-allergischen proefpersoon gespoten. Een half uur later werden de reacties hiervan genoteerd. (tabel 14a en fig. 4).

TABEL 14.
HET AANTOONEN DER ANTI-REAGINE.
a. POLLEN-OVERGEVOELIGHEID.

Donor	Proefpers.	1. SERUM A + Coca's extr. vloeist. (contrôle)		2. SERUM A + pollen-extract		3. SERUM P + pollen-extract	
		Reactie na ½ uur	24 uur later na inspuiten met pollen-extr.	Reactie na ½ uur	24 uur later na inspuiten met pollen extr.	Reactie na ½ uur	24 uur later na inspuiten met pollen-extr.
H. K.	J. M.	—	++	+++	—	—	+++
J. B.	F. K.	—	++	++	—	—	++
A. G.	L. W.	—	++	++	—	—	+++
K. G.	K. H.	—	++	++	—	—	+++
L. R.	J. W.	—	++	++	—	—	++

b. TOILETPOEDER-OVERGEVOELIGHEID.

Donor	Proefpers.	1. SERUM A + Coca's extr. vloeist. (contrôle)		2. SERUM A + pollen-extract		3. SERUM P + pollen-extract	
		Reactie na ½ uur	24 uur later na inspuiten met toilet-p. extract.	Reactie na ½ uur	24 uur later na inspuiten met toilet-p. extract	Reactie na ½ uur	24 uur later na insp. met toilet-p. extract
V. S.	J. M.	—	+	++	—	—	++
	F. K.	—	+	+	—	—	+
	L. W.	—	+	++	—	—	+++
	K. H.	—	++	++	—	—	+++
	J. W.	—	+	+	—	—	++

c. TABAK-OVERGEVOELIGHEID.

Donor	Proefpers.	1. SERUM A + Coca's extr. vloeist. (contrôle)		2. SERUM A + tabak-extract		3. SERUM P + tabak-extract	
		Reactie na ½ uur	24 uur later na inspuiten met tabak-extr.	Reactie na ½ uur	24 uur later na inspuiten met tabak-extr.	Reactie na ½ uur	24 uur later na inspuiten met tabak-extr.
K. G.	J. M.	—	++	+++	—	—	++
K. G.	F. K.	—	++	++	—	—	++
L. R.	L. W.	—	+	+++	—	—	+++
L. R.	K. H.	—	++	++	—	—	+++
L. R.	J. W.	—	++	++	—	—	++

TABEL 14. (Vervolg).

HET AANTOONEN DER ANTI-REAGINE.
d. VEEREN-OVERGEVOELIGHEID.

Donor	Proefpers.	1. SERUM A + Coca's extr. vloeist. (contrôle)		2. SERUM A + veeren-extract		3. SERUM P + veeren-extract	
		Reactie na ½ uur	24 uur later na inspui- ten met veeren-extr.	Reactie na ½ uur	24 uur later na inspui- ten met veeren-extr.	Reactie na ½ uur	24 uur later na inspui- ten met veeren-extr.
L. B.	J. L.	—	+	++	—	—	+
L. B.	M. V.	—	++	+	—	—	++
O. v. V.	A. S.	—	+	+	—	—	+
O. v. V.	D. N.	—	+	++	—	—	++
O. v. V.	J. O.	—	++	+	—	—	+

e. BOONEN-OVERGEVOELIGHEID.

Donor	Proefpers.	1. SERUM A + Coca's extr. vloeist. (contrôle)		2. SERUM A + boonen-extract		3. SERUM P + boonen-extract	
		Reactie na ½ uur	24 uur later na inspuiten met boonen- extract	Reactie na ½ uur	24 uur later na inspuiten m. boonen- extract	Reactie na ½ uur	24 uur later na inspuiten m. boonen- extract
H. C.	J. L.	—	+	+	—	—	++
H. C.	M. V.	—	+	+	—	—	+
H. C.	A. S.	—	+	+	—	—	++
H. C.	D. N.	—	++	++	—	—	++
H. C.	J. O.	—	+	+	—	—	+

Het serummengsel 1 dient als contrôle voor de reacties van 2 en 3. Al dadelijk valt het verschil op tusschen de directe reacties van het mengsel 2 (serum A + allergeen) en het mengsel 3 (serum P + allergeen). Indien nu 24 uur later 0,1 cc allergeen-extract in dezelfde plekjes worden na-gespoten, wordt juist het omgekeerde waargenomen.

FIG. 4

HET PHENOMEEN VAN COOKE.
(overgeteekende reacties 1/32 ware grootte).

Serum-mengsels	Hooikoorts		Toiletpoeder overgevoeligheid		Tabak-overgevoeligheid	
	Reactie na 1/2 uur	24 uur later na insp. m. pollen-extr.	Reactie na 1/2 uur	24 uur later na insp. m. toiletp.-extr.	Reactie na 1/2 uur	24 uur later na insp. m. tabak-extr.
1 serum A + physiol. zout						
2 serum A + allergeen extr.						
3 serum P + allergeen extr.						
serum A } donor serum P } J. v. W. Proefpers: F. M.		serum A } donor serum P } v. S. Proefpers: J. M.		serum A } donor serum P } K. G. Proefpers: J. K.		

Serum-mengsels	Boonen-overgevoeligheid		Veer-en-overgevoeligheid		Huisstof-overgevoeligheid	
	Reactie na 1/2 uur	24 uur later na insp. m. boonen-extr.	Reactie na 1/2 uur	24 uur later na insp. m. veeren-extr.	Reactie na 1/2 uur	24 uur later na insp. m. huisstof-extr.
1 serum A + physiol. zout						
2 serum A + allergeen extr.						
3 serum P + allergeen extr.						
serum A } donor serum P } E. C. Proefpers: L. S.		serum A } donor serum P } d. L. Proefpers: T. R.		serum A } donor serum P } A. G. Proefpers: T. L.		

Reacties van serum A-allergeen en serum P-allergeen-mengsels in een normale huid. Contrôle-mengsel 1 geeft geen directe reactie omdat er geen allergeen bij is. Mengsel 2 (serum A + allergeen) geeft een directe reactie. Mengsel 3 (serum P + allergeen) geeft daarentegen geen directe reactie, behalve bij huisstof-allergie. Worden 24 uur later alle plekjes na-gespoten met allergeenextract, dan gebeurt precies het omgekeerde.

De moeilijkheden bij de beoordeeling van deze reacties zijn uiteengezet in hoofdstuk 1 § 8b. Van de drie soorten mengsels gaf nu alleen mengsel 2 (serum A + allergeen) een duidelijke reactie, terwijl mengsel 3 (serum P + allergeen), evenals het contrôlemengsel 1 (serum A + neutrale vloeistof), in het geheel geen reactie gaven.

Wanneer nu 24 uur later in deze drie plekjes 0,1 cc van een pollenextract, bevattende 1000 N.E. per cc, werd gespoten, ontstond daarentegen een reactie in de plekjes van mengsel 1 en mengsel 3, die nog niet gereageerd hadden. Het plekje van mengsel 2 echter bleef nu volkomen rustig. Uit dit feit kan men besluiten, dat de reagenten van serum P niet geneutraliseerd werden door een reactie tijdens de inspuiting, maar dat deze reactie tijdelijk geremd werd, totdat deze remmende substantie van Cooke (anti-reagine) na 24 uur onwerkzaam is en de reagenten weer een normale reactie met het allergeen kunnen aangaan.

Om deze proef te doen slagen is het noodzakelijk, de juiste hoeveelheid allergeen te gebruiken. Wanneer n.l. te weinig allergeen bij het serum A gevoegd wordt, zal er wel een kleine reactie ontstaan, maar hiermede zal de geheele hoeveelheid reagenten in de huid niet verbruikt zijn. Bij een tweede na-inspuiting ontstaat dan wederom een reactie. Eerst moest dus de minimum hoeveelheid allergeen worden bepaald, die noodig was om de totale hoeveelheid reagenten in het serum A te neutraliseren. Daarvoor werden de volgende serummengsels gemaakt:

1. Serum A + pollenextract bevattende 20 N.E. per cc mengsel
2. " A + " " " 40 " " " "
3. " A + " " " 60 " " " "
4. " A + " " " 80 " " " "
5. " A + " " " 100 " " " "

Van ieder dezer vijf mengsels werd 0,1 cc intracutaan in de rughuid van een normalen proefpersoon gespoten. Het mengsel 1 gaf een kleinere reactie dan de overige mengsels, waarvan de reacties schijnbaar even groot waren. Den volgenden morgen (18 uur later) werd in deze injectieplekjes een sterke pollenoplossing gespoten, bevattende 1000 N.E. per cc. Nu reageerden alleen de plekjes van de serummengsels 1 en 2. Deze

gaven duidelijke positieve reacties, waarvan 1 aanmerkelijk grooter was dan 2. Het plekje van mengsel 3 vertoonde een weinig erytheem, terwijl 4 en 5 rustig bleven.

Nr.	Serum mengsels	Reactie na 1/2 uur			Reactie 18 uur later na insp. met pollen-extract		
		Pp: F. L.	Pp: J. K.	Pp: W. M.	Pp: F. L.	Pp: J. K.	Pp: W. M.
1	Ser A + poll.-extr. 20 N.E. cc meng.	+	+	+	++	++	++
2	" A + " 40 N.E. cc "	++	++	+	+	+	++
3	" A + " 60 N.E. cc "	++	++	++	±	±	+
4	" A + " 80 N.E. cc "	++	++	++	—	—	±
5	" A + " 100 N.E. cc "	++	++	++	—	—	—

Uit de bovenstaande reacties blijkt dat bij F.L. en J.K. 60 N.E. pollen voldoende zijn om alle aanwezige reagenten te neutraliseren (bij W.M. zijn daarvoor 80 N.E. noodig). Bovendien kunnen we hier duidelijk waarnemen, dat bij gebruik van te weinig allergeen (zooals in de mengsels 1 en 2), niet alle reagenten voor de reactie werden verbruikt. De overgebleven reagenten bleken 18 uur later nog in staat om een reactie met het allergeen aan te gaan. Door toevoeging van overmatig allergeen (mengsel 5) is door de algeheele neutralisatie van de reagenten later geen reactie meer mogelijk.

Hieruit volgt dat voor het doen slagen van de proef van Cooke het serum-allergeen-mengsel meer dan 80 N.E. pollen per cc mengsel moet bevatten.

b. Bij patiënten met huisstof-overgevoeligheid.

Huisstof-overgevoeligheid is, met hooikoorts, de meest voorkomende vorm van allergie. Deze allergie, die maatschappelijk van zulk een groote beteekenis is, is het eerst beschreven door Kern en Cooke. Later heeft onze landgenoot Storm v. Leeuwen belangrijke bijdragen voor de studie van dit vraagstuk geleverd.

Huisstof bestaat uit een zeer samengesteld mengsel van plantaardige en dierlijke vergane producten. Zoo hebben Storm v. Leeuwen en zijn medewerkers bij voor huisstof overgevoelige personen vaak reacties voor mijten en *Aspergillus fumigatus* aangetoond. Het is echter niet gelukt om in dit mengsel een bepaalde actieve substantie aan te toonen, die

bij alle gevallen voor de reacties aansprakelijk kan worden gesteld. Alleen extracten uit oude kapok zijn in staat om bij een belangrijk aantal huisstof-overgevoelige personen positieve reacties te geven.

Aangezien op de allergische polikliniek van het W.G. met huisstofdesensibilisatie zeer bevredigende resultaten werden verkregen en er geen principiele redenen zijn om voor deze immuniteit een andere ontstaanswijze dan voor de hooikoorts-, veeren-, boonen- enz. overgevoeligheid aan te nemen, heb ik getracht, het huisstof-anti-reagine op dezelfde wijze aan te toonen. Dit is echter niet gelukt.

De serum-mengsels, waarvan voor dit onderzoek werd uitgegaan, waren:

1. 4 dln. serum A + 1 dl Coca's vloeistof (contrôle-mengsel)
2. 4 „ „ A + 1 „ huisstofextract 1%
3. 4 „ „ P + 1 „ „ 1%

De directe reacties, d.i. na een half uur, in de rug huid van een normalen persoon zijn weergegeven in tabel 15.

TABEL 15a.

DE ANTI-REAGINE IS NIET AANWEZIG IN HET SERUM P VAN HUISSTOF-OVERGEVOELIGEN (DESENSIBIL. MET 1% HUISSTOF-OPL.) MAX. 1 cc PER KEER.

Donor	Proefpers.	1. SERUM A + Coca's vloeist.-extr.		2. SERUM A + Huisstof-extract		3. SERUM P + Huisstof-extract		4. Contrôle Huisstof- extract 1%	
		Reactie na ½ uur	24 uur later na inspui- ten met huisst.-extr.	Reactie na ½ uur	24 uur later na inspui- ten met huisst.-extr.	Reactie na ½ uur	24 uur later na inspui- ten met huisst.-extr.	½ uur Reactie	24 uur later 0,05 cc
J.B.	A.N.	—	+	+	—	++	—	—	—
A.G.	R.O.	—	+	+	—	+++	—	—	—
H.C.B.	W.V.	—	+	+	—	++	—	—	—
O.v.V.	J.C.	—	+	+	—	++	—	—	—
H.E.	T.K.	—	+	+	—	+++	—	—	—
W.G.	T.E.	—	+	+	—	++	—	—	—
N.H.	W.V.	—	+	+	—	++	—	—	—
M.R.	L.O.	—	+	+	—	++	—	—	—
P.L.	M.B.	—	+	+	—	++	—	—	—
C.S.	S.P.	—	+	+	—	++	—	—	—

TABEL 15b.

DE ANTI-REAGINE IS NIET AANWEZIG IN HET SERUM P VAN HUISSTOF-OVERGEVOELIGEN (DESENSIBIL. MET 5% HUISSTOF-OPL.) MAX. 2 cc PER KEER.

Donor	Proefpers.	1. SERUM A + Coca's vloeist.-extr.		2. SERUM A + Huisstof-extract		3. SERUM P + Huisstof-extract		4. Contrôle Huisstof- extract 1%	
		Reactie na ½ uur	24 uur later na inspui- ten met huisst. extr.	Reactie na ½ uur	24 uur later na inspui- ten met huisst.-extr.	Reactie na ½ uur	24 uur later na inspui- ten met huisst.-extr.	½ uur Reactie	24 uur later 0,05 cc
O.v.V.	J.C.	—	+	+	—	++	—	—	—
H.E.	T.K.	—	+	+	—	+++	—	—	—
W.G.	T.E.	—	+	+	—	+++	—	—	—
N.H.	W.V.	—	+	+	—	+++	—	—	—
C.S.	S.R.	—	+	+	—	++	—	—	—

De ½ uur reacties van de serum P-mengsels 3 vertoonen een sterkere reactie dan de serum A-mengsels 2, evenzoo na een desensibilisatiekuur met max. 2 cc eener 5% oplossing. Deze reacties lopen bij de eerste inspuiting reeds dadelijk geheel af, waardoor er 24 uur later geen reacties meer plaats hebben. Het serum A-mengsel 1 (dus zonder allergeen) dient als controle. Om te controleeren of het huisstof-extract op zichzelf geen mechanische reactie geeft, werd telkens ook afzonderlijk een weinig huisstof intracutaan ingespoten.

Het mengsel 1 (serum A zonder allergeen) gaf natuurlijk geen reactie. Het mengsel 2 (serum A + allergeen) gaf een duidelijke reactie; doch het mengsel 3 (serum P + allergeen), waarvan men geen reactie zou verwachten wegens aanwezigheid van anti-reagine, gaf een nog sterkere reactie dan mengsel 2. In dit serum P was dus geen anti-reagine aantoonbaar. Dat ook het na-inspuiten met allergeen 24 uur later in dit plekje geen reactie deed ontstaan, was een bewijs, dat bij de eerste inspuiting van mengsel 3 de reactie volledig was afgelopen, zoodat anti-reagine in aantoonbare hoeveelheid moet hebben ontbroken.

Bij hooikoortslidgers, die tot een betrekkelijk lage dosis geimmuniseerd waren, was echter evenmin een anti-reagine aan

te toonen. Eerst wanneer de doseering opgevoerd werd tot 25000 N.E. werden de anti-reaginen aantoonbaar. De mogelijkheid bestond dus dat de doseering van de huisstof niet hoog genoeg was geweest om de anti-reaginen in een dusdanige concentratie te doen optreden dat deze kon worden aangetoond. De doseering van twee maal per week 1 cc van een 1% extract werd daarom in een tweede groep patiënten verhoogd tot twee maal per week 2 cc van een 5% extract. De uitkomsten van dit onderzoek zijn te zien in tabel 15b. Ondanks de veel hogere doseering kon ook in dit serum na de desensibilisatie *geen anti-reagine* worden aangetoond.

Wanneer men de hoeveelheid ingespoten allergeen voor de huisstof- en voor de pollen-desensibilisatie uitdrukt in veelvouden van de hoeveelheid allergeen waarmee nog juist een huidreactie verkregen wordt, dan komt een huisstofdosis van 1 cc 5% overeen met ongeveer 5000 N.E. pollen. Het gebruik van een hogere dosis huisstof is, zoolang wij dit allergeen nog niet in zuiverder toestand kunnen isoleren, technisch onmogelijk; zoodat een desensibilisatie, waarbij het anti-reagine aantoonbaar wordt, misschien alleen door zeer veelvuldige inspuitingen zal zijn te bereiken.

c. Bij andere allergieën.

Niet alleen voor hooikoortslidder, maar ook in het serum P van patiënten met *toiletpoeder*-, *tabak*-, *veeren*-, en *boonen*-overgevoeligheid kon ik op dezelfde wijze de anti-reaginen aantoonen.

Van de sera dezer patiënten werden voor dit onderzoek de volgende mengsels gemaakt:

1. 4 dl. serum A + 1 dl. C o c a's vloeistof (contrôle-mengsel)
2. 4 „ „ A + 1 „ allergeenextract 1%
3. 4 „ „ P + 1 „ „ „ 1%

De directe reacties, d.i. na een half uur, en die na herinspuiting van het allergeen 24 uur later, zijn opgeteekend in *tabel 14*.

Voor al deze soorten allergie zien wij geen directe reacties na inspuiting van het serum P-allergeen-mengsel; wél duidelijke reacties van het serum A-allergeen-mengsel. Na herinspuiting met het allergeen 24 uur later van deze plekje werd het

omgekeerde waargenomen. Dit wees dus op de aanwezigheid van anti-reaginen in het serum na de desensibilisatie dezer patiënten.

§ 2. DE WERKINGSDUUR DER ANTI-REAGINEN IN DE HUID.

Uit de proeven met passieve overdracht van het P-serum is gebleken dat de remmende werking van de anti-reaginen binnen 24 uur verdwenen is. Om nu na te gaan hoe lang de anti-reaginen hun remmende werking op de reaginen in de huid kunnen blijven uitoefenen, werd intracutaan in den rug van een normalen proefpersoon op twaalf verschillende plekjes 0,1 cc van een P-serum ingespoten, waarvan bekend was dat het anti-reaginen bevatte.

Het eerste plekje werd na 1 uur met 0,1 cc van het overeenkomende allergeen ingespoten; het tweede plekje na 2 uur; het derde na 3 uur, enz. Als contrôle werd steeds in een niet behandeld plekje van de huid eveneens 0,1 cc van het zelfde allergeen ingespoten. De uitkomsten zijn vermeld in *tabel 19*.

Hieruit blijkt, dat bij 4 proefpersonen de anti-reaginen reeds binnen 10 uur uit de celomgeving verdwenen zijn.

TABEL 19.

Serum P	Donor	Proefpers.	Reactie met het overeenkomend allerg. extract					
			1 uur later	2 uur later	3 uur later	4 uur later	5 uur later	6 uur later
hooikoorts toiletpoeder tabak veeren	A. G.	F. K.	—	—	—	—	—	—
	v. S.	S. K.	—	—	—	—	—	—
	L. R.	J. W.	—	—	—	—	—	—
	B. L.	S. H.	—	—	—	—	—	—
Serum P	Donor	Proefpers.	7 uur later	8 uur later	9 uur later	10 uur later	11 uur later	12 uur later
hooikoorts toiletpoeder tabak veeren	A. G.	F. K.	±	+	++	+++	+++	+++
	v. S.	S. K.	—	—	+	++	++	++
	L. R.	J. W.	—	+	++	++	++	++
	B. L.	S. H.	—	±	++	++	++	++

SAMENVATTING.

Niet alleen bij alle hooikoortslidder, maar ook bij lidder aan asthma, rhinitis vasomotoria en dyspepsie door tabak,

veeren-, toiletpoeder- en boonen-overgevoeligheid was het *anti-reagine* van Cooke aantoonbaar. Wij hebben hier dus niet te maken met een specifiek verschijnsel bij hooikoorts, maar met een verschijnsel, dat waarschijnlijk aan elke desensibilisatie bij alle allergieën ten grondslag ligt.

Evenals bij het bepalen der sessiele reagenten (hfdst. 2 § 1b) vormde huisstof ook ten opzichte van de anti-reagenten een uitzondering. Bij de gebruikte doseering was n.l. een anti-reagine nog niet aan te toonen en de huidgevoeligheid vermeerderd.

Bij vier proefpersonen werd door middel van passieve overdracht met de sera van patiënten met tabak-, veeren-, toiletpoeder- en boonen-overgevoeligheid vastgesteld, dat de remmende werking der anti-reagenten niet langer dan 10 uren duurde.

HOOFDSTUK IV.

KWANTITATIEVE BEPALING VAN DE ANTI-REAGENTEN.

§ 1. BEPALING VAN DEN REMMINGS-INDEX.

Nu gebleken was, dat de hoeveelheid anti-reagenten in een immuunserum in staat was om de reactie van de reagenten met het allergeen te voorkomen, heb ik getracht na te gaan of deze hoeveelheid ook in staat zou zijn om een toegevoegde hoeveelheid serum A onwerkzaam te maken, d.w.z. hoe groot de hoeveelheid anti-reagenten in het P-serum is.

Hiertoe werden 10 mengsels bereid, n.l.:

9 dln. serum A +	1 dl. allergeen-extract (contrôle)
8 dln. serum A + 1 dl. serum P + 1 dl. allergeen-extract	
7 „ „ A + 2 „ „ P + 1 „ „ „	
6 „ „ A + 3 „ „ P + 1 „ „ „	
5 „ „ A + 4 „ „ P + 1 „ „ „	
4 „ „ A + 5 „ „ P + 1 „ „ „	
3 „ „ A + 6 „ „ P + 1 „ „ „	
2 „ „ A + 7 „ „ P + 1 „ „ „	
1 „ „ A + 8 „ „ P + 1 „ „ „	
9 „ „ P + 1 „ „ „	

Van deze serummengsels werd 0,1 cc intracutaan in den rug van een normalen proefpersoon gespoten en de reacties hiervan een half uur later genoteerd (tabel 16).

Uit deze waarnemingen blijkt het klinisch zeer belangrijke feit, dat in het immuunserum de anti-reagenten in overmaat aanwezig kunnen zijn. Hierbij dient men te bedenken dat er reeds een belangrijke hoeveelheid anti-reagenten aanwezig moet zijn om bij de proef van Cooke het uitblijven van de directe reactie te verkrijgen, immers moeten dan *alle* ingebrachte reagenten geremd zijn.

Het is nu mogelijk, de hoeveelheid anti-reagenten uit te druk-

TABEL
KWANTITATIEVE BEPALING

Donor serum P.	Proef- persoon	Soort van allergie	$\frac{1}{2}$ uur Reactie serum A 9 dln serum P 0 dln all. extract 1 dl	$\frac{1}{2}$ uur Reactie serum A 8 dln serum P 1 dl all. extract 1 dl	$\frac{1}{2}$ uur Reactie serum A 7 dln serum P 2 dln all. extract 1 dl	$\frac{1}{2}$ uur Reactie serum A 6 dln serum P 3 dln all. extract 1 dl
V. S.	M. K.	toiletpoeder (versch serum)	++	+	±	—
V. S.	J. W.	toiletpoeder (4 mnd oud serum)	++	+	+	—
V. S.	F. K.	toiletpoeder (versch serum)	++	++	++	+
d. J.	T. W.	toiletpoeder	++	+	±	—
K. G.	M. v. D.	tabak (versch serum)	+++	++	+	—
K. G.	S. K.	tabak (4 mnd oud serum)	+++	++	+	—
L. R.	N. W.	tabak	++	++	+	—
L. B.	T. K.	veeren	++	++	++	+
A. W.	S. K.	veeren	++	++	+	±
G. C.	D. M.	boonen	+	+	+	+
K. G.	N. A.	graspollen (versch serum)	++ ++	++ +	++ ±	++ —
K. G.	N. A.	graspollen (4 mnd oud serum)	++	++	+	—
H. K.	P. N.	graspollen (versch serum)	+++	+++	+++	++
H. K.	A. S.	graspollen (4 mnd oud serum)	+++	+++	+++	++
v. d. W.	H. B.	graspollen (versch serum)	+++ +++	+++ ++	+++ +	+++ ±
v. d. W.	S. K.	graspollen (4 mnd oud serum)	+++	++	+	+
v. d. W.	J. T.	graspollen (versch serum)	+++	+++	++	++
J. B.	S. K.	graspollen (versch serum)	+++ +++	+++ ++	+++ +	+++ —

16.
DER ANTI-REAGINEN.

$\frac{1}{2}$ uur Reactie serum A 5 dln serum P 4 dln all. extract 1 dl	$\frac{1}{2}$ uur Reactie serum A 4 dln serum P 5 dln all. extract 1 dl	$\frac{1}{2}$ uur Reactie serum A 3 dln serum P 6 dln all. extract 1 dl	$\frac{1}{2}$ uur Reactie serum A 2 dln serum P 7 dln all. extract 1 dl	$\frac{1}{2}$ uur Reactie serum A 1 dln serum P 8 dln all. extract 1 dl	$\frac{1}{2}$ uur Reactie serum A 0 dln serum P 9 dln all. extract 1 dl	max. dosering per keer
—	—	—	—	—	—	1 cc 1 $\frac{1}{2}$ % oploss.
—	—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	—	laatste injectie 4 mnd geleden
—	—	—	—	—	—	1 cc 1 $\frac{1}{2}$ % oploss.
—	—	—	—	—	—	1 cc 1 $\frac{1}{2}$ % oploss.
—	—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	—	1 cc 1 $\frac{1}{2}$ % oploss.
±	—	—	—	—	—	2 cc 1 $\frac{1}{2}$ % oploss.
—	—	—	—	—	—	1 cc 1 $\frac{1}{2}$ % oploss.
+	+	+	—	—	—	2 cc 1 $\frac{1}{2}$ % oploss.
++ —	++ —	++ —	++ —	++ —	++ —	40.000 Noon E 100.000 Noon E
—	—	—	—	—	—	
+	±	—	—	—	—	100.000 Noon E
+	—	—	—	—	—	
+++ —	+++ —	+++ —	++ —	+++ —	+++ —	50.000 Noon E 100.000 Noon E
—	—	—	—	—	—	
+	—	—	—	—	+	laatste injectie 4 mnd geleden
+++ —	+++ —	+++ —	+++ —	+++ —	++ —	50.000 Noon E 100.000 Noon E

TABEL
KWANTITATIEVE BEPALING

Donor serum P.	Proefpersoon	Soort van allergie	$\frac{1}{4}$ uur Reactie serum A 9 dln serum P 0 dln all. extract 1 dl	$\frac{1}{2}$ uur Reactie serum A 8 dln serum P 1 dl all. extract 1 dl	$\frac{3}{4}$ uur Reactie serum A 7 dln serum P 2 dln all. extract 1 dl	$1\frac{1}{2}$ uur Reactie serum A 6 dln serum P 3 dln all. extract 1 dl
J. B.	S. K.	graspollen (4 mind oud serum)	+++	++	+	—
L. R.	H. Z.	graspollen	+++	+++	+++	+++
L. R.	M. H.	"	+++	+++	+++	+++
L. R.	H. R.	"	+++	++	+	—
S. B.	J. W.	graspollen	++++	++++	+++	+++
M. L.	S. K.	graspollen	+++	+++	+++	+++
M. L.	J. R.	graspollen	+++	+++	+++	+++
A. P.	T. K.	graspollen	++	++	++	++
A. P.	M. L.	"	++	++	++	++
A. P.	D. K.	"	++	++	++	++
J. P.	J. W.	graspollen	+++	+++	+++	+++
J. P.	G. M.	"	+++	+++	+++	+++

Uit bovenstaande reacties blijkt duidelijk de remmende invloed van het P-serum op ti-reaginen van het P-serum toenemen met de sterkte der doseering. Bij de overige

ken in een breuk, waarvan de teller de hoeveelheden A-serum aangeeft, die met de hoeveelheden P-serum van den noemer bij toevoeging van één deel allergeen juist geen reactie meer geven. Deze breuk kan men dan den *remmingsindex* van het P-serum noemen en is een maat voor de hoeveelheid gevormde anti-reaginen in het serum. De som van teller en noemer geven de nauwkeurigheid aan, waarmede de bepaling is geschied. Is deze som bijv. als bij mijn proeven 9 en vinden wij dat 6 deelen serum A tezamen met 3 deelen serum P en 1 deel allergeen juist geen reactie meer geven, terwijl 7 deelen serum A en 2 deelen serum P nog wel een reactie geven, dan is de remmingsbreedte 6/3. Hoe minder deelen P-serum nodig zijn om de activiteit van het A-serum te remmen, hoe meer anti-reaginen het immuunserum bevat, hoe grooter de remmingsindex is. De maximale remmingsindex bij deze nauwkeurighedsgraad wordt dus uitgedrukt door de breuk 8/1 en de mi-

16 (vervolg).
DER ANTI-REAGINEN.

$\frac{1}{4}$ uur Reactie serum A 5 dln serum P 4 dln all. extract 1 dl	$\frac{1}{2}$ uur Reactie serum A 4 dln serum P 5 dln all. extract 1 dl	$\frac{3}{4}$ uur Reactie serum A 3 dln serum P 6 dln all. extract 1 dl	$1\frac{1}{2}$ uur Reactie serum A 2 dln serum P 7 dln all. extract 1 dl	$1\frac{1}{2}$ uur Reactie serum A 1 dl serum P 8 dln all. extract 1 dl	$1\frac{1}{2}$ uur Reactie serum A 0 dln serum P 9 dln all. extract 1 dl	max. doseering per keer
—	—	—	—	—	—	
+++	+++	+++	+++	+++	+++	20.000 Noon E
+++	+++	+++	+++	++	+	50.000 Noon E
—	—	—	—	—	—	100.000 Noon E
++	+	±	—	—	—	25.000 Noon E
+++	+++	+++	+++	+++	+++	4.000 Noon E
+++	+++	+++	+++	+++	+++	25.000 Noon E
++	++	++	++	++	++	20.000 Noon E
++	++	++	++	++	++	30.000 Noon E
++	++	++	++	+	—	40.000 Noon E
+++	+++	+++	+++	+++	+++	20.000 Noon E
+++	+++	+++	++	±	—	40.000 Noon E

de activiteit van het A-serum. Bij de hooikoortspatiënten ziet men de hoeveelheid anti-soorten allergie neemt de hoeveelheid anti-reaginen toe met de duur der behandeling.

nimale remmingsindex door de breuk 1/8. Hiertusschen liggen 6 andere waarden.

In tabel 16 zien wij nu dat de patiënten met toiletpoeder-allergie v. S. en d. J., evenals de patiënten met tabak-allergie K. G. en L. R., die na de behandeling klinisch vrij van symptomen waren, een P-serum hadden met een remmingsindex van 6/3. Van de patiënten met tabak-allergie was K. G. vier maanden en L. R. een jaar onder behandeling geweest. Beiden waren twee maal per week ingespoten met 1 cc 1% tabakextract. De remmingsindex was dus hier voor L. R. ondanks den langeren tijd van behandeling niet grooter geworden dan die van het serum van K. G. Ook bij de hooikoortspatiënten kon geen hogere waarde voor den remmingsindex worden gevonden dan 6/3.

Het moment dat de anti-reaginen in het serum aantoonbaar werd, was individueel zeer verschillend (tabel 16) en hangt waarschijnlijk af van:

1. *De sterkte der doseering.* Dit is door de doseering in Noo-n-eenheden bij hooikoortspatiënten het duidelijkst aantoonbaar. Tabel 16 toont aan, dat bij patiënten de remmings-index met de sterkte der doseering toeneemt. Het ontbreken van anti-reaginen bij desensibilisatie met huisstof is, zooals reeds besproken werd, vermoedelijk aan de geringe dosis werkzame substantie toe te schrijven.

2. *De duur der behandeling.* In de gevallen met tabak- en toiletpoeder-overgevoeligheid werd niet hoger gedoseerd dan 1 cc van een 1% extract. Deze maximum-dosis werd reeds spoedig bereikt. Eerst nadat eenigen tijd deze hoeveelheid was toegediend, werden anti-reaginen in het bloed aantoonbaar. Wanneer echter de maximum-remmingsindex van 6/3 bereikt was, had verdere toediening van allergeen geen invloed meer.

3. *De gevoeligheid van het reticulo-endotheliale stelsel. (R.E.S.).*

Behalve de sterkte der doseering en de duur der behandeling is de anti-reagine-vorming waarschijnlijk ook nog afhankelijk van een individueelen factor. In het geval S. B. (tabel 16) waren reeds bij een doseering van 25.000 N.E. pollen anti-reaginen in het bloed aan te toonen; terwijl in het geval L. R. dit bij een doseering van 50.000 N.E. nog niet mogelijk bleek. Indien hier, zooals in het algemeen wordt aangenomen, de vorming van reaginen aan het reticulo-endotheliale systeem wordt toegeschreven, zou deze individuele factor in de reactiviteit van dit systeem moeten worden gezocht.

Bij bestudeering van de ziektegeschiedenissen (zie bijlage) blijkt, dat voor de patiënten, die het geheele jaar door klachten hadden, de verbetering der klinische symptomen schijnt toe te nemen met den remmingsindex hunner immuunsera. Vooral die patiënten, bij wie een remmingsindex van 6/3 werd gevonden, hadden geen verschijnselen meer. Een patiënt b.v., bij wien reeds de inhalatie van tabaksrook een heftig niezen veroorzaakte, stak eens tot mijn verwondering een sigaret op. Lachend vertelde hij mij daarbij, dat hij sinds eenigen tijd weer rookte zonder daar last van te hebben.

Patiënten met een kleineren remmingsindex dan 6/3 hadden een belangrijke klinische verbetering hunner symptomen, maar toch sporadisch nog wel eens een lichten aanval van hun oude

kwaal. Het aantal patiënten was te gering om hieruit bepaalde gevolgtrekkingen te mogen maken. Bovendien moet voor vele behandelde hooikoortspatiënten het komende seizoen nog worden afgewacht. De klinische waarde van de kwantitatieve bepaling der anti-reaginen zal nader bij een groot aantal patiënten worden onderzocht. Misschien zal het dan mogelijk blijken, in den remmingsindex een objectieve maat voor den graad van immunisatie te verkrijgen.

§ 2. DE REMMINGSINDEX NA BEEINDIGING DER BEHANDELING.

Van groot belang was het ook, na te gaan hoe langen tijd na de laatste inspuiting de anti-reaginen in het bloed van den patiënt nog konden worden aangetoond. Hiervoor werd bij drie patiënten vier tot zes maanden na de laatste inspuiting de remmingsindex nogmaals gecontroleerd. (tabel 20).

TABEL 20.

Soort van allergie	Patient	Aan het einde der behandeling		4-6 maanden later	
		Datum der bepaling	Remmings-index	Datum der bepaling	Remmings-index
hooikoorts	J. v. d.W.	16-9-'41	5/4	16-1-'42	4/5
hooikoorts	J. v. d.W.	16-9-'41	5/4	23-3-'42	3/6
hooikoorts	A. G.	30-9-'41	6/3	2-4-'42	3/6
toiletpoeder	v. S.	26-9-'41	6/3	26-1-'42	5/4

Bij beëindiging van de behandeling bleek dus, dat de hoeveelheid anti-reaginen in het bloed van den patiënt langzaam vermindert. Regelmatige her-inspuiting van het allergeen op bepaalde tijden is dus gewenscht om de immuniteit op peil te houden. *Het bepalen van den remmingsindex opent de mogelijkheid om met een minimaal aantal inspuitingen de immuniteit jaren lang in stand te houden.* Voor het bepalen van de dosis en de tijdsruimte tusschen de inspuitingen is echter nog veel klinische ervaring met deze methode gewenscht.

§ 3. DE DUURZAAMHEID DER ANTI-REAGINEN IN VITRO.

De remmingsindex van een serum is een voortreffelijke maat voor zijn werkzaamheid. Ter bepaling van den duur van de

werkzaamheid van het serum P, in vitro bewaard, werd van enkele immuunsera, die op een temperatuur van 8° C. waren bewaard, na vier tot zes maanden opnieuw de remmingsindex bepaald. (zie tabel 16). Het bleek dat de waarde van den remmingsindex der verse en oude sera slechts weinig verschilden. *Voor therapeutische doeleinden zou het immuunserum dus langen tijd in voorraad kunnen worden gehouden.*

SAMENVATTING.

In het P-serum bleek een overmaat anti-reaginen aanwezig te zijn. Deze overmaat kan een bepaalde hoeveelheid A-serum onwerkzaam maken. Door mengsels van beide sera te maken met een stijgende hoeveelheid A-serum kan men nagaan bij welk mengsel nog juist geen reactie optreedt. Dit werd de *remmingsindex* van het onderzochte P-serum genoemd. De remmingsindex is een breuk, waarvan de noemer het P-serum en de teller het A-serum vertegenwoordigt. De grootte van den remmingsindex hangt af van de hoogte der doseering, den duur der behandeling, d.w.z. de totale hoeveelheid toegediend allergeen, en de individuele reactie van het reticulo-endotheliale systeem.

Een grootere remmingsindex dan 6/3 werd niet aangetroffen. *Toeneming van den remmingsindex gaat gepaard met klinische genezing.*

Na beëindiging der desensibilisatiekuur blijkt de remmingsindex langen tijd op dezelfde hoogte te blijven. Na vier tot zes maanden is slechts een geringe afneming te bespeuren.

De remmingsindex is waarschijnlijk klinisch te gebruiken ter bepaling van het meest gunstige inspuitingsschema voor het opvoeren en in stand houden van de immuniteit.

De remmingsindex van serum gedurende 6 maanden, bij 8° C. bewaard, bleek ongewijzigd te zijn.

HOOFDSTUK V.

ONDERZOEKINGEN NAAR DE SPECIFICITEIT DER ANTI-REAGINEN.

Het vraagstuk of het anti-reagine, dat in het P-serum van b.v. hooikoortspatiënten aanwezig is, ook in staat is om andere reacties te remmen, is ook therapeutisch van belang. Indien dit n.l. het geval was, zouden anti-reaginen uit een willekeurig P-serum verzameld, als therapeuticum bij allerhande overgevoelighedsziekten kunnen worden gebruikt.

a. Wordt A-serum van een bepaalde allergie geremd door P-serum van een andere allergie; d.w.z. zijn de anti-reaginen allergeen-specifiek?

Om deze vraag proefondervindelijk te beantwoorden werden 5 mengsels samengesteld, waarvan ieder 2 deelen toilet-poeder-serum A en 1 deel toiletpoederextract bevatte. Daarna werden aan de eerste 4 mengsels 2 deelen P-serum van achtereenvolgens toiletpoeder- (van denzelfden donor van serum A¹), tabak-, pollen- en boenenovergevoeligen toegevoegd. Van deze P-sera was bekend, dat zij een hoge remmingsindex hadden, voldoende om een gelijke hoeveelheid soortgelijk A-serum te remmen. In het vijfde mengsel van deze serie werden in plaats van 2 deelen P-serum 2 deelen physiologische zout-solutie toegevoegd. Dit laatste werd als controle-mengsel gebruikt, omdat wij hierbij de zekerheid hadden, dat de reaginen van het A-serum geen enkele belemmering voor een reactie met het allergeen zouden ondervinden.

Zoo werden op de rughuid van een normalen proefpersoon de intracutane reacties nagegaan van 0,1 cc der volgende mengsels:

¹) Het serum A was op de in Hoofdstuk I beschreven wijze bewaard.

1. Serum A toilet p. (2 dln) + Serum P toilet p. (2 dln) + toilet p. extr. (1 dl)
2. " A " (2 ") + " P tabak (2 ") + " " (1 ")
3. " A " (2 ") + " P pollen (2 ") + " " (1 ")
4. " A " (2 ") + " P boonen (2 ") + " " (1 ")
4. " A " (2 ") + Physiol. zoutsol. (2 ") + " " (1 ")

In tabel 17 zijn de uitkomsten van dit onderzoek vermeld. Hieruit blijkt, dat bij toiletpoeder-overgevoeligheid de allergeen-reagine recatie alleen geremd kan worden door de anti-reaginen uit het P-serum van dezelfde soort allergie, immers alleen mengsel 1 geeft een negatieve reactie, terwijl de mengsels 2, 3 en 4 even sterke reacties geven als het controle-mengsel 5, welke in het geheel geen anti-reaginen bevat.

Dezelfde reeks proeven werd zekerheidshalve nog tweemaal herhaald met deze wijziging, dat de remmende werking van verschillende P-sera inplaats van op het A-serum van toiletpoeder, op het A-serum van pollen en op het A-serum van tabak-overgevoeligheid werd nagegaan. Ook in deze serie bleek, dat A-serum van pollen uitsluitend geremd werd door P-serum van pollen, en A-serum van tabak uitsluitend door P-serum van tabak.

Met deze proeven is dus aangetoond dat de *anti-reaginen allergeen-specifiek zijn*.

b. Wordt het A-serum van den eenen patiënt geremd door het P-serum van een anderen patiënt met dezelfde soort allergie, d.w.z. zijn de anti-reaginen individueel specifiek?

Bij mijn proevenreeks heb ik uitsluitend den remmenden invloed bestudeerd van de anti-reaginen op het A-serum van *denzelfden* patiënt. Om nu ook den invloed na te gaan op het A-serum van een anderen patiënt met dezelfde soort overgevoeligheid, werden de volgende mengsels gemaakt:

1. Serum A 2 dln + serum P 2 dln (zelfde donor) + allergeenextr. 1 dl.
 2. " A 2 " + " P 2 " (andere ") + " " 1 "
 3. " A 2 " + physiol. zoutsol. 2 dln. + " " 1 "
- (controle-mengsel)

Van deze 3 mengsels werd 0,1 cc intracutaan in den rug van een normalen proefpersoon gespoten en de reacties hiervan een half uur later afgelezen en genoteerd (tabel 18). Alleen het controle-mengsel 3 gaf nu een positieve reactie, omdat hier geen anti-reaginen aanwezig waren die de allergeen-reagine reactie verhinderden. Werden 24 uur later alle plekjes nage-

TABEL 17.
DE ANTI-REAGINEN ZIJN ALLERGEEN-SPECIFIEK.

Serum-allergeen-mengsels					Reacties na 1/2 uur op den rughuid der niet-allergische proefpersonen :									
Serum	Soort van overgevoeligheid	Serum	Soort van overgevoeligheid	Soort van allergeen-extract	L.R.	J.W.	L.K.	M.B.	W.R.	H.S.	J.V.	M.W.	A.H.	H.M.
1. A	toiletpoeder	+	P toiletpoeder	+	toiletpoeder	neg. pos.	neg. pos.	neg. pos.	neg. pos.	neg. pos.	neg. pos.	neg. pos.	neg. pos.	neg. pos.
2. A	"	+	P tabak	+	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
3. A	"	+	P graspollen	+	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
4. A	"	+	P boonen	+	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
5. A	"	+	physiol. zout	+	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
1. A	graspollen	+	P graspollen	+	graspollen	neg. pos.	neg. pos.	neg. pos.	neg. pos.	neg. pos.	neg. pos.	neg. pos.	neg. pos.	neg. pos.
2. A	"	+	P toiletpoeder	+	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
3. A	"	+	P tabak	+	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
4. A	"	+	P boonen	+	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
5. A	"	+	physiol. zout	+	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
1. A	tabak	+	P tabak	+	tabak	neg. pos.	neg. pos.	neg. pos.	neg. pos.	neg. pos.	neg. pos.	neg. pos.	neg. pos.	neg. pos.
2. A	"	+	P toiletpoeder	+	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
3. A	"	+	P boonen	+	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
4. A	"	+	P graspollen	+	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
5. A	"	+	physiol. zout	+	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"

Uit de bovenstaande reacties blijkt duidelijk de allergeen-specifiteit van de anti-reaginen. Deze bevinden zich in het serum P en remmen uitsluitend het overeenkomstige serum A (zie de no. 1). De anti-reaginen remmen niet het serum A van andere overgevoeligheden (vergelijk de no's 2, 3 en 4 met de controle-reacties no. 5). Het serum A was op de vroeger beschreven wijze bewaard.

TABEL 18.

DE ANTI-REAGINEN UIT EEN IMMUUNSERUM REMMEN
EVENEENS DE ACTIVITEIT VAN HET A-SERUM VAN EEN AN-
DERE PATIENT MET DEZELFDE SOORT OVERGEVOELIGHEID.

Soort van over-gevoeligheid	Serum-allergeen-mengsels			Ingespoten bij Normale proefpers.	Reactie na 1/2 uur		Reactie 24 uur later na insouling van het homologe allerg.-extr.	
	Serum-mengsels (gelijke deelen)	Donor	Allergeen-extract		Serum-allergeen-mengsel	Contrôle-mengsel: serum A + allergeen-extract	plekje van serum-mengsel	plekje van contrôle-mengsel
graspollen	A P	K. G. K. G.	graspollen	J. Z.	neg.	pos.	pos.	neg.
"	A P	E. W. K. G.	"		neg.	pos.	pos.	neg.
"	A P	H. K. H. K.	"	A. S.	neg.	pos.	pos.	neg.
"	A P	H. R. H. K.	"		neg.	pos.	pos.	neg.
"	A P	L. R. L. R.	"	D. B.	neg.	pos.	pos.	neg.
"	A P	S. B. L. R.	"		neg.	pos.	pos.	neg.
"	A P	J. B. J. B.	"	M. V.	neg.	pos.	pos.	neg.
"	A P	E. W. J. B.	"		neg.	pos.	pos.	neg.
tabak	A P	K. G. K. G.	tabak	T. K.	neg.	pos.	pos.	neg.
"	A P	S. K. K. G.	"		neg.	pos.	pos.	neg.
toiletpoeder	A P	v. S. v. S.	toiletpoeder	S. K.	neg.	pos.	pos.	neg.
"	A P	J. K. v. S.	"		neg.	pos.	pos.	neg.

De invloed van de anti-reaginen uit het serum P op het serum A van dezelfde donor wordt vergeleken met de invloed van de anti-reaginen uit datzelfde serum P op het serum A van een andere donor met dezelfde overgevoeligheid.

spoten met allergeen, dan reageerde het plekje van het contrôle-mengsel negatief en de beide andere plekjes positief. Uit de resultaten van deze proeven met sera van verschillende soorten overgevoeligheden bleek nu duidelijk dat de anti-reaginen uit het immuunserum van een bepaalde soort allergie niet alleen de activiteit van de reaginen uit het A-serum van denzelfden patiënt verhinderden, doch ook die van de reaginen uit het A-serum van een anderen patiënt, mits met dezelfde soort overgevoeligheid.

De mogelijkheid om het P-serum van den eenen patiënt therapeutisch te gebruiken bij een anderen patiënt is hiermede, althans theoretisch, aangetoond.

c. Wordt het serum-A van een allergischen patiënt geremd door het kunstmatig verkregen dierlijk P-serum, d.w.z. zijn de anti-reaginen soort-specifiek?

Dit vraagstuk, dat voor de therapie van zeer groot belang is, wordt nog nader onderzocht.

SAMENVATTING.

Onderzoekingen over de specificiteit van de anti-reaginen hebben aangetoond, dat:

1. Het A-serum van een bepaalde allergie (bijv. pollen) *niet* geremd wordt door het P-serum van een andere allergie (bijv. tabak).
De *anti-reagine* is dus *allergeen-specifiek*.
2. Het A-serum van den eenen patiënt (bijv. pollen-allergie) wordt *wel* geremd door het P-serum van een anderen patiënt met dezelfde allergie.
Het *anti-reagine* is dus *niet individueel specifiek*.
3. Proeven over de *soort-specificiteit* zijn nog in bewerking.

HOOFDSTUK VI.

DE STOF IN HET P-SERUM, DIE DE REMMING BEWERKT, ZOU DIT KUNNEN DOEN DOOR EEN BINDING MET DE REAGINEN, HET ALLERGEEN OF DE CEL.

§ 1. BINDT DE ANTI-REAGINE ZICH MET DE REAGINE OF MET HET ALLERGEEN?

Uit de proeven beschreven op Blz. 36 is gebleken, dat de reagenten uit het P-serum na 10 uur weer een volledige reactie met het allergeen kunnen aangaan. Zij worden dus niet door de anti-reagenten vernietigd of blijvend onwerkzaam gemaakt.

Daar ook het allergeen binnen korten tijd uit de celomgeving verdwenen is, zou het zeer goed mogelijk kunnen zijn, dat het anti-reagent het allergeen onwerkzaam maakt en dat beide stoffen tezamen geresorbeerd worden.

Wanneer het P-serum het allergeen onwerkzaam maakte, zou de remmingsindex bepaald moeten worden door stijgende hoeveelheden allergeen toe te voegen en zou deze index onafhankelijk zijn van de hoeveelheid reagenten in het toegevoegde serum-A. Zoals wij in hoofdstuk 4 hebben gezien, is het omgekeerde het geval.

Wanneer dan ook een serum-P + allergeen-mengsel in een reagentenrijk huidgebied wordt ingespoten, treedt wel degelijk een reactie op. Een dergelijke huid heeft b.v. een lijder aan hooikoorts of een andere allergie. Deze proef werd met de volgende mengsels gedaan:

Serum A (2 dln.) + Serum P (2 dln.) + allergeenextract.

Hiervan werd 0,1 cc intracutaan gespoten in den rug van een normalen zoowel als in dien van een allergischen patiënt. De reacties, die een half uur later werden afgelezen, zijn vermeld in tabel 21.

Deze uitkomst is alleen te verklaren, wanneer men aanneemt dat de negatieve reacties bij normale proefpersonen het gevolg zijn van volledige remming van *alle* in de huid gebrachte rea-

TABEL 21.

Soort van allergie	Donor	Proefpers	Ser. A (2 dln) + Ser. P (2 dl) + all. (1 dl)	
			Reactie na 1/2 uur bij normale pers.	Reactie na 1/2 uur bij patient met dezelfde allergie
hooikoorts	H. K.	F. W.	—	+
tabak	L. R.	D. K.	—	+
toiletpoeder	v. S.	D. K.	—	+
veeren	B. L.	D. K.	—	+
boonen	G. C.	F. W.	—	+

ginen, terwijl bij de allergische proefpersonen het diffundeeren de allergeen al spoedig reagenten vindt die door de kleine hoeveelheid ingebrachte remmende stof niet onwerkzaam gemaakt zijn.

De remmende werking van de anti-reagenten zal dus waarschijnlijk berusten op een binding met de reagenten. Volgens de uitkomsten van de proeven in § 1a van hoofdstuk V is deze binding zelfs scherp specifiek.

De anti-reagenten zijn dan ook waarschijnlijk in hun moleculair structuur zoowel als in hun electrostatische lading geheel op de reagenten afgestemd. Dit is de reden waarom ik den term *remmende substantie* (zie Inleiding) vervangen heb door *anti-reagent*.

§ 2. BINDEN DE ANTI-REAGINEN ZICH MET DE REAGINEN VIA DE CELLEN OF BUITEN DEZE OM?

Wanneer wij A-serum en P-serum bij elkaar brengen met wat allergeen, dan ontstaat bij inspuiting in een normale huid geen reactie omdat het overschot aan anti-reagenten uit het immuun-serum zich met de reagenten uit het A-serum bindt, waardoor deze inactief worden. Deze binding zou nu tot stand kunnen komen in de huid zelf, d.i. door tussenkomst van de weefselcellen, doch ook in vitro, d.i. buiten de cel om. In het eerste geval zouden wij dus een actief serum-allergeen-mengsel inspuiten, dat eerst in de huid inactief wordt. In het tweede geval spuiten wij een reeds in vitro inactief geworden mengsel in.

Om deze vraag proefondervindelijk te beantwoorden werden de volgende serum-allergeen mengsels bereid:

1. Serum A (2 dln.) + Serum P (2 dln.) + allergeenextr. (1 dl)
 2. „ A (2 „) + Coca's vloeist. (2 dln.) + allerg. extr. (1 dl)
- (contrôle)

Van deze mengsels werd 0.1 cc onmiddellijk na de bereiding in een normale huid gespoten. Hetzelfde gebeurde als het mengsel 3 uren oud was. Voor het mengsel werd serum genomen van een tabak- en van een toiletpoedervergevoelige. (zie tabel 22).

TABEL 22.

Donor	Proefpers.	Ouderdom van het mengsel	Tabakserum A (2 dln) + „ P (2 „) + tabakextract (1 „)		Tabakserum A (2 dln) + Coca's vloeist. (2 „) + tabakextract (1 „)	
			Directe reactie na 1/2 uur	24 uur later na inspuiten m. tabakextr.	Reactie na 1/2 uur	24 uur later na inspuiten m. tabakextr.
K. G.	J. M.	versch	+	+	++	—
K. G.	J. M.	3 uur	—	++	++	—
L. R.	D. K.	Versch	+	+	++	—
L. R.	D. K.	3 uur	—	++	++	—
			Toiletp. ser. A (2 dln) + „ P (2 „) + toiletp. extract (1 „)		Toiletp. ser. A (2 dln) + Coca's vloeist. (2 „) + toiletpoeder extract	
			Directe reactie na 1/2 uur	24 uur later na insp. m. toiletp. extr	Directe reactie na 1/2 uur	24 uur later na insp. m. toiletp. extr.
v. S.	M. L.	versch	+	+	++	—
v. S.	M. L.	3 uur	—	+++	+++	—
J. d. J.	S. K.	versch	++	+	++	—
J. d. J.	S. K.	3 uur	—	++	++	—

Hieruit bleek dat het versch bereide mengsel een directe positieve reactie gaf. Inspuiten met allergeen 24 uur later gaf weer een positieve reactie. De anti-reaginen uit het versch bereide mengsel hadden dus de ongebonden reaginen uit het A-serum nog niet geheel geïnactiveerd. Deze gaven daarom direct bij de inspuiting een positieve reactie. De gebonden reaginen uit het P-serum van het mengsel gaven 24 uur later door de verdwijning van de anti-reaginen een positieve reactie met het ingespoten allergeen. Zoo ontstond er dus een directe positieve reactie bij inspuiting van het verse mengsel, en bovendien weer een positieve reactie 24 uur later bij inspuiting van allergeen.

Het 3 uur oude mengsel daarentegen gaf *geen* positieve directe reactie.

Deze proeven toonden dus aan, dat de binding van anti-reaginen met de reaginen in vitro, dus buiten de cellen om, had plaats gevonden.

SAMENVATTING.

Bij het bepalen van den remmingsindex is reeds gebleken, dat de anti-reaginen een zeer bepaalde hoeveelheid A-serum remmen, onafhankelijk van de hoeveelheid toegevoegd allergeen.

Wanneer P-serum met allergeen gebracht wordt in een allergische huid, blijkt dan ook het vrije allergeen met de overmaat ongereimde reaginen een reactie te geven. De anti-reaginen binden zich dus aan de reaginen en niet aan het allergeen.

Wanneer men een mengsel van P-serum en allergeen direct na de bereiding in de huid van een normalen proefpersoon spuit, ontstaat *wel* een reactie. Doet men dit 3 uur na de bereiding dan ontstaat *geen* reactie. De binding tusschen anti-reagine en reagine geschiedt dus reeds in vitro.

SLOTSOM.

Na de uitkomsten van vergelijkende studies tusschen het serum A en het serum P van allergische patiënten te hebben vermeld, is thans te overwegen welke gevolgtrekkingen hieruit kunnen worden gemaakt. Ik heb de mededeeling van Cooke en Harley, dat in het serum van behandelde hooikoortslidmers onder bepaalde voorwaarden een immuunsubstantie optreedt, die een reactie tusschen het reagine en het allergeen verhindert, geheel kunnen bevestigen. Deze substantie, de „*Reaction Inhibiting Substance*” (R.I.S.) van Cooke, heb ik anti-reagine genoemd, omdat het bleek dat deze stof zich met het reagine bond en specifiek op het reagine was afgestemd. Ik kon nu, niet alleen bij hooikoortspatiënten, maar ook in het bloed van gedesensibiliseerde patiënten met tabak-, veeren-, toiletpoeder- en boenenovergevoeligheid, deze anti-reaginen aantoonen.

Het optreden van de anti-reaginen hangt volgens de door mij verrichte proeven af van:

1. *De sterkte der doseering.* Bij de hooikoortspatiënten is in de onderzochte gevallen waargenomen, dat 25.000 N.E. de laagste doseering was, waarbij de aanwezigheid van anti-reaginen kon worden aangetoond. Over het algemeen was dit pas bij een hogere doseering mogelijk.

2. *De duur der behandeling.* Bij de behandelde patiënten met toiletpoeder-, tabak-, veeren- en boenenovergevoeligheid bleek, dat bij het bereiken van de maximum-doseering nog geen anti-reaginen in het serum waren aan te toonen. Indien echter met deze doseering werd doorgegaan, was het pas na verloop van eenigen tijd mogelijk in het serum van deze patiënten anti-reaginen aan te toonen, waarbij de remmingsindex van het immuunserum met den duur der behandeling toenam.

3. *De gevoeligheid van het weefsel.* Bij de hooikoortspatiënten is bij het onderzoek gebleken dat in een enkel geval reeds anti-

reaginen waren aan te toonen bij een doseering van 25.000 N.E., terwijl bij de meesten dit eerst bij een veel hogere doseering het geval was. De reactiviteit van het weefsel tot anti-reaginevorming is dus individueel zeer verschillend.

Ondanks de schijnbaar hoge doseering (2 cc van een 5 % extract per keer) was het niet mogelijk in het P-serum van patiënten met huisstof-allergie anti-reaginen aan te toonen. Voor de verklaring van dit uitzonderlijke gedrag van huisstof is van belang, dat bij de desensibilisatie tegen huisstof nog nooit na een inspuiting zelfs ook maar lichte algemeene constitutionele reacties werden waargenomen. De begindoseering van de inspuiting werd daarom steeds hoger genomen en wel van aanvankelijk 0.1 cc van 0.01 % tot 2 cc van een 5 % extract. Ofschoon deze patiënten hierna een uur lang in onze omgeving bleven, om bij de eerste alarmeeringsverschijnselen paraat te zijn, bleek dit overbodig. Dit moet ons de mogelijkheid doen veronderstellen dat de hoeveelheid actief allergisch materiaal van huisstof slechts zeer gering is.

In de huidgevoeligheidsdrempels van verschillende allergieën heeft men een middel om niet alleen de sterkte van verschillende extracten van hetzelfde allergeen, maar ook extracten van verschillende allergenen onderling, te vergelijken. Bij hooikoortspatiënten ligt de huiddrempel gemiddeld bij 10 N.E. per cc en bij huisstof bij 0.1 % oplossing. Uitgaande van dit feit kan men een oplossing van 10 N.E. pollen en 0.1 % huisstof ten opzichte van het allergisch gestel ten naaste bij als gelijkwaardig beschouwen. Bij de onderzochte hooikoortspatiënten waren nu ten minste 25000 N.E. pollen (dus 2500 maal zooveel) noodig voor het doen optreden van anti-reaginen. Men zou dus van het huisstof-extract 2500 maal 1 cc van een 0.1 % oplossing of 50 cc van een 5 % oplossing moeten inspuiten om de minimale doseering te krijgen, waarbij anti-reaginen optreden. De bereiding van een sterker extract dan 5 % voor huisstof stuit op technische moeilijkheden. Bovendien is een onderhuidse toediening van 50 cc extract per keer niet door te voeren.

De pollen-vaccins worden vaak tot een doseering van slechts 1000 tot 2000 N.E. in den handel gebracht. Alhoewel voor een goeden uitslag deze doseering wel eens te laag is, worden toch

in het algemeen bevredigende resultaten gezien. Naar analogie is het dus ook mogelijk dat 2 cc van een 5 % huisstof oplossing voldoende effect geeft, al hoewel anti-reaginen nog niet aantoonbaar zijn.

Aan het begin der desensibilisatiekuur wordt toeneming der reaginen gezien, gepaard gaande met toeneming der huidsensibiliteit. In dit eerste stadium wordt de patiënt dus gevoeliger. Daarna neemt de huidsensibiliteit weer geleidelijk af, hoewel het aantal reaginen in het serum, bepaald bij passieve overdracht (nadat de anti-reaginen geresorbeerd zijn) blijft toenemen. Dit stadium treedt bij de pollendesensibilisatie reeds onder 10000 N.E. op, terwijl het anti-reagine eerst boven 25000 N.E. aantoonbaar wordt. Het is nu zeer waarschijnlijk, dat de vermindering van huidsensibiliteit bij toeneming van de serum-reaginen een fijner reagens op de aanwezigheid van anti-reaginen is dan de proef van Cooke. Waarschijnlijk heeft dus reeds anti-reagine-vorming plaats in het begin der desensibilisatiekuur. Dit is een reden te meer om het therapeutisch resultaat van een desensibilisatiekuur geheel of althans hoofdzakelijk aan het optreden van anti-reaginen toe te schrijven, ook bij een geringe doseering. Deze anti-reaginen worden in de cellen door de sessiele reaginen (drempel-verlaging) en in het bloed door de humorale reaginen (proef van Cooke) gebonden. Hiermede is aanvankelijk een deel der reaginen onwerkzaam gemaakt. Bij toenemende productie worden uiteindelijk alle humorale en sessiele reaginen gebonden, hetgeen tot uitdrukking komt in een constant blijven van de huiddrempelreacties (hoofdstuk II Blz. 36). Bij volledige verzadiging van alle reaginen zou men kunnen verwachten, dat de huidgevoeligheid geheel verdwenen zou zijn, evenals de reactie van de serum-reaginen met het allergeen geheel geremd is. *Dat dit niet het geval is, moet misschien worden toegeschreven aan de betrekkelijk losse binding van sessiele reaginen en anti-reaginen, waardoor er steeds een aantal gedissocieerde reaginen aanwezig blijven.*

De nu beschikbaar komende anti-reaginen, die niet meer door de reaginen worden afgenomen, geven in het bloed een overmaat van vrij-circulerende anti-reaginen, die ik aan kon toonen, doordat nu het serum P in staat is om een bepaalde hoeveelheid serum A te remmen. De stijgende overproductie van anti-reaginen komt in mijn proeven tot uitdrukking in de toe-

name van de remmingsindex. Ook hier schijnt een maximum aanwezig te zijn (Hoofdstuk IV).

Bij de pollen-, veeren-, tabak-, toiletpoeder- en boonen-desensibilisaties kon ik al de besproken stadia aantonen. *Bij de huisstof-desensibilisatie echter wordt alleen het eerste stadium, waarbij dus een toename van de reaginen optreedt zonder vermindering van huidsensibiliteit en zonder aantoonbare anti-reaginen, bereikt.*

Door proeven met passieve overdracht heb ik kunnen aantonen, dat de anti-reaginen binnen 10 uur uit de omgeving der inspuitingsplaats verdwenen zijn (hfdst. III blz. 54). In het bloed van den behandelde allergische patiënt zelf is echter de hoeveelheid anti-reaginen zes maanden na de laatste inspuiting betrekkelijk weinig verminderd. Dit is door mij gemeten door den remmingsindex te bepalen van het serum, afgenomen kort vóór de laatste inspuiting en 6 maanden later. (hfdst. IV § 2). Indien, zooals Harley aanneemt, de anti-reaginen afbraakproducten van het allergeen zouden zijn, dan zouden zij na beloop van een zoo groot aantal maanden toch zeker niet meer circulerende in het bloed worden aangetroffen. De R.I.S. van Cooke, die door de scherpe specificiteit en het aangrijpingspunt aan de reaginen zelf buiten de cel om (hoofdstuk VI) volgens mijn opvatting anti-reaginen zijn, misschien eenigszins analoog aan de anti-immuunstof uit de bacteriologie (zie Kolle en Hetsch), wordt waarschijnlijk op dezelfde wijze gevormd als de reaginen.

Men neemt algemeen aan, dat de vormingsplaats van anti-lichamen en serumglobulinen dezelfde is. De soortspecifieke organisatoren van deze serumglobulinen zijn volgens Doerr identiek met de celmembraan. Ook Bergmann en Niemann meenden, dat de vorming van anti-lichamen berust op een ingrijpen van het antigeen in de globuline-synthese. Volgens Breinl en Haurowitz, die hun theorie baseerden op de door Landsteiner opgedane ervaringen, dat vooral de zure atoomgroepen van het antigeen determinant werken, zou dit komen doordat deze atoomgroepen geïoniseerd zijn en als dragers van negatieve ladingen in staat zijn om tegengesteld geladen ionen en ionische atoomgroepen aan te trekken. Deze geïoniseerde atoomgroepen van het antigeen in de celmembraan zouden op deze wijze door aantrekking en afstoting, resulterende in een rangschikking van de dipolaire moleculen, hun invloed uitoefenen op de aminozuur-bouwstenen van het globuline-molecule. Deze omgebouwde globulinen zijn daardoor electrostatisch zoowel als in de ruimtetegroepering der atoomgroepen afgestemd op het allergeen. Men noemt ze nu anti-lichaampjes.

De mogelijkheid moet worden overwogen, dat de toeneming van serum-reaginen op zich zelf reeds een beschuttenden invloed uitoefent (Harley), door het neutraliseeren van gere-sorbeerd allergeen in het bloed, waardoor dit wel is waar aan de ingangspoort op de sessiele reaginen kan inwerken, maar geen constitutioneele (shock) verschijnselen in andere organen kan opwekken. Doch ook de sessiele reaginen nemen hoogst-waarschijnlijk toe en hierin schuilt het gevaar voor het organisme. Immers wanneer de toegevoerde hoeveelheid allergeen zoo groot is, dat deze door de humorale reaginen, niet geheel kan worden geneutraliseerd, komt het overgebleven allergeen in aanraking met de celreaginen. De reactie van celreagine en allergeen heeft de constitutioneele symptomen ten gevolge. Hoe grooter nu het aantal sessiele reaginen is, hoe grooter gevaar er bestaat voor een shock. *De organische afweer hier-tegen is waarschijnlijk de anti-reagine-vorming, die, in tegen-stelling tot de reaginevorming, een doelmatig proces blijkt.* (Inleiding blz. 13).

Het proces der desensibilisatie, voor zoover dit uit mijn onderzoekingen blijkt, kan in het kort als volgt worden be-schreven:

Het ingespoten allergeen bewerkt toeneming van de hoeveelheid circuleerende reaginen, wat een beschuttende functie heeft. Ook de celreaginen nemen toe, echter reageert het lichaam waarschijnlijk op reagine toename met anti-reagine productie. In het begin uit zich de geringe productie in een vermindering van de huidgevoeligheid en klinische verbetering. Bij hogere doseering is het anti-reagine met de proef van Cooke aan-toonbaar.

SAMENVATTING

Voor het onderzoek werden een aantal patiënten uitgezocht uit de allergische afdeling van de kliniek voor keel-neus-oor-ziekten der universiteit van Amsterdam van Prof. Dr. A. de Kleyn.

Dit waren patiënten, lijdende aan rhinitis allergica en asthma met sterke positieve cutane reacties voor bepaalde allergenen, nl. 10 met pollen-, 13 met huisstof-, 3 met tabak-, 2 met toilet-poeder-, 2 met veeren- en 1 met boonen-overgevoeligheid.

De hooikoortspatiënten werden gedesensibiliseerd tot een maximum dosis van 100.000 Noo n eenheden per keer. *De ge-vaarlijke constitutioneele reacties bij het opvoeren van de do-seering konden geheel worden vermeden door het gelijktijdig toedienen van $\frac{1}{2}$ cc sympatol*, dat onschadelijk is voor het hart en de onaangename bijverschijnselen van het adrenaline mist.

De huidovergevoeligheid werd door mij onderzocht door middel van:

- a. De cutane reacties, die na behandeling (bij voldoende hoge doseering) niet alleen verminderd, doch voor sommige gras-soorten zelfs geheel verdwenen waren.
- b. De intracutane (drempel) reacties, die wel duidelijk vermin-derd, doch niet geheel verdwenen waren.

Uit het onderzoek bleek dat met één pollensoort een duide-lijke desensibilisatie ook voor andere soorten te verkrijgen was.

Uit het onderzoek naar de huidovergevoeligheid door middel van drempelbepalingen vóór en ná een desensibilisatiekuur bleek, dat in de onderzochte gevallen van inhalatie- zoowel als bij een geval van voedingsallergie de huidovergevoeligheid aan het einde der kuur in alle gevallen, met uitzondering voor huis-stof, duidelijk was afgenomen en op een bepaalde hoogte con-stant was gebleven. Het zou zeer goed mogelijk zijn, dat een toeneming der celreaginen gemaskeerd werd door het optreden van anti-reaginen.

Toeneming van de huidgevoeligheid in het begin der kuur werd, voor zoover er naar werd gezocht, nagenoeg steeds gevonden, ook voor huisstof. Er was dus in dit stadium een toeneming van sessiele reagenten. Waarschijnlijk is dus onze huisstofkuur een begin-desensibilisatie en te vergelijken met een pollen-desensibilisatie tot ± 2000 N.E.

De hoeveelheid reagenten in het serum-A en in het serum-P werd bepaald door passieve overdracht van verdunningen van deze sera in de huid van een normalen proefpersoon. De anti-reagenten van het serum-P verdwijnen spoedig, zoodat na 24 uur de ongeremde reagenten van het serum-P en die van het serum-A tot reactie gebracht kunnen worden. Voor een betrouwbare uitkomst van deze titratie was het noodzakelijk nauwkeurig het allergeen in het zelfde steekkanaaltje, even diep en in dezelfde richting als het serum in te spuiten. Afwijkende uitkomsten van andere onderzoekers zijn aan onnauwkeurige techniek toe te schrijven.

Het bleek dat de serumreagenten door de desensibilisatiekuur bij alle soorten allergie, die onderzocht werden, vermeerderd waren.

Niet alleen bij hooikoortslidder, maar ook bij lidder aan asthma, rhinitis vasomotorica en dyspepsie door tabak-, veeren-, toiletpoeder- en boonen-overgevoeligheid was het anti-reagine van Cooke aantoonbaar. Wij hebben hier dus niet te maken met een specifiek verschijnsel bij hooikoorts, maar met een verschijnsel dat waarschijnlijk aan elke desensibilisatie ten grondslag ligt. *Evenals bij het bepalen der sessiele reagenten vormt huisstof ook ten opzichte van de anti-reagenten een uitzondering.* Bij de gebruikte doseering was n.l. een anti-reagine nog niet aan te toonen, en de huidgevoeligheid vermeerderd.

Bij vier personen werd door middel van passieve overdracht met de sera van patiënten met tabak-, veeren-, toiletpoeder- en boonenovergevoeligheid vastgesteld dat *de remmende werking der anti-reagenten niet langer dan 10 uren duurde.*

In het P-serum bleek een overmaat anti-reagenten aanwezig te zijn. Deze overmaat kon een bepaalde hoeveelheid A-serum onwerkzaam maken. Door mengsels van beide sera te maken met een stijgende hoeveelheid A-serum kon men nagaan, bij welk mengsel nog juist geen reactie optrad. Dit werd de *remmingsindex* van het onderzochte P-serum genoemd. De rem-

mingsindex is een breuk, waarvan de noemer het P-serum en de teller het A-serum vertegenwoordigt. *De grootte van den remmingsindex hangt af van de hoogte der doseering, den duur der behandeling, d.w.z. de totale hoeveelheid toegediend allergeen en de individuele reactie van het reticulo-endotheliale systeem.*

Een grotere remmingsindex dan $\frac{6}{3}$ werd niet aangetroffen. Toeneming van den remmingsindex ging gepaard met klinische genezing.

Na beëindiging van de desensibilisatiekuur bleek de remmingsindex langen tijd op dezelfde hoogte te blijven. Na vier tot zes maanden was slechts een geringe afneming aan te toonen.

De remmingsindex is waarschijnlijk klinisch te gebruiken ter bepaling van het meest gunstige inspuitingsschema voor het opvoeren en in stand houden der immuniteit.

De remmingsindex van serum gedurende 6 maanden bij 8° C. bewaard, bleek ongewijzigd te zijn.

Onderzoekingen over de specificiteit van de anti-reagenten hebben aangetoond dat:

I. Het serum A van een bepaalde allergie (bijv. pollen) *niet* geremd werd door het P-serum van een andere allergie (bijv. tabak). Het anti-reagine is dus *allergeen-specifiek*.

II. Het A-serum van den eenen patiënt (b.v. pollen-allergeen) werd *wel* geremd door het P-serum van een anderen patiënt met dezelfde allergie. Het anti-reagine is dus *niet individueel-specifiek*.

III. Proeven over de *soort-specificiteit* zijn nog in bewerking.

Bij het bepalen van den remmingsindex was reeds gebleken, dat de anti-reagenten een zeer bepaalde hoeveelheid A-serum remmen, onafhankelijk van de hoeveelheid toegevoegd allergeen.

Wanneer P-serum met allergeen gebracht werd in een allergische huid bleek dan ook het vrije allergeen met de overmaat ongeremde reagenten een reactie te geven. *De anti-reagenten binden zich dus aan de reagenten en niet aan het allergeen.*

Wanneer men een mengsel van P-serum en allergeen direct na de bereiding in de huid van een normalen proefpersoon spoot, ontstond *wel* een reactie. Deed men dit 3 uur na de be-

reiding, dan ontstond geen reactie. *De binding tusschen anti-reagine en reagine geschiedt dus reeds in vitro.*

Het proces der desensibilisatie, voor zoo ver dit uit mijn onderzoekingen blijkt, kan in het kort als volgt worden beschreven:

Het ingespoten allergeen bewerkt toeneming van de hoeveelheid circuleerende reaginen, wat waarschijnlijk een beschutten-de functie heeft. Ook de sessiele reaginen nemen toe; *echter reageert het lichaam waarschijnlijk op reagine-toeneming met anti-reagine-vorming.* In het begin uit zich de geringe productie in een vermindering van de huidgevoeligheid en klinische verbetering. Bij hogere doseering is het anti-reagine met de proef van C o o k e aantoonbaar.

RÉSUMÉ.

Pour l'expérimentation on a choisi un nombre de malades de la section allergique de la clinique otolaryngologique du professeur A. de Kleyn de l'Université d'Amsterdam.

C'étaient des malades, souffrant de rhinite allergique et d'asthma avec de fortes réactions cutanées positives devant certaines allergènes, c. à. d. 10 avec une hypersensibilité devant des pollens, 13 devant de la poussière de maison, 3 devant du tabac, 2 devant de la poudre de toilette et 1 devant des légumes à cosse. On a désensibilisé les malades de la fièvre des foins jusqu' à une dose maxima de 100.000 No o n unités par injection. *En élevant le dosage on a pu éviter absolument les réactions dangereuses constitutionnelles par l'administration simultanée d'un $\frac{1}{2}$ cc de sympatol*, qui est anodin pour le coeur et qui n'a pas les symptômes désagréables de l'adrénalin. Nous avons examiné l'hypersensibilité de la peau au moyen:

A. des réactions cutanées qui après un traitement (à un dosage suffisamment élevé) s'étaient non seulement atténuées, mais pour ce qui concerne plusieurs espèces de graminées, avaient même tout à fait disparu.

B. des réactions intracutanées qui étaient sensiblement diminuées mais qui n'avaient pas tout à fait disparu.

Il résultait de l'expérimentation qu' avec une sorte de pollen, on pouvait obtenir une désensibilité évidente pour d'autres sortes aussi.

De l'expérimentation sur l'hypersensibilité de la peau au moyen de déterminations du seuil avant et après une cure de désensibilité il résulta que, dans les cas examinés d'allergie d'inhalation, de même que dans le cas d'allergie de l'alimentation, pour tous les cas, l'hypersensibilité de la peau, exceptée devant la poussière de maison, était visiblement diminuée à la fin de la cure et qu'elle était restée constante à un certain degré. Il est bien possible qu'une augmentation des réagines cellulaires fût masquée par la présence d'anti-réagines. *Au commencement de*

la cure, l'augmentation de la sensibilité de la peau s'était constatée à peu près toujours, pour autant que nous l'avons contrôlée; cela vaut aussi pour la poussière de maison. Ainsi dans cette phase il y avait une augmentation des réagines cellulaires. C'est ainsi que probablement notre cure de poussière de maison est une *désensibilisation initiale*, et elle est comparable à une désensibilisation de pollen jusque 2000 Noo n unités environ.

La quantité des réagines dans le sérum A et dans le sérum P était déterminée par la transmission passive de dilutions de ces sérums dans la peau d'une personne normale. Les anti-réagines du sérum P disparaissent promptement de sorte qu'après 24 heures les réagines libres du sérum P et celles du sérum A peuvent être mises en réaction. Afin d'obtenir un résultat véridique de ce titrage, il était nécessaire d'injecter l'allergène exactement dans le même canalicule de piqûre aussi profondément et dans la même direction que le sérum. Des résultats différents d'autres expérimentateurs sont imputables à une technique incorrecte.

Nous avons pu constater que par la cure de désensibilisation les réagines des sérums à toutes sortes d'allergies qui étaient examinées, étaient augmentées. Non seulement devant ceux qui souffrent de la fièvre des foins l'anti-réagine de Cooke était relevable, mais encore devant les souffrants d'asthme, de rhinite vasomotrice et de dyspepsie par l'hypersensibilité devant du tabac, devant des plumules, devant de la poudre de toilette et devant les légumes à cosse. Ainsi dans ce cas nous n'avons pas affaire à un symptôme spécifique devant la fièvre des foins, mais à un phénomène qui probablement se trouve à la base de chaque désensibilisation. Comme pour la détermination des réagines sèches la poussière de maison fait exception à l'égard d'anti-réagines. C'est qu'au dosage appliqué une anti-réagine n'était pas encore relevable et que la sensibilité de la peau avait augmenté. Au moyen de transmission passive avec le sérum de malades ayant une hypersensibilité devant du tabac, devant des plumules, devant de la poudre de toilette et devant des légumes à cosse, on constatait chez 4 personnes que la réaction inhibitrice ne durait pas plus de 10 heures.

Dans le sérum P il se trouva être un excès d'anti-réagines. Cet excès pourrait réduire à l'inaction une quantité déterminée de sérum A. En faisant une mixture des deux sérums avec une

quantité croissante de sérum A, on pouvait examiner à quelle mixture juste il ne se produisait pas de réaction. Cela fut nommé l'*index d'inhibition du sérum P*. L'index d'inhibition est une fraction, dont le dénominateur représente le sérum P et le numérateur le sérum A. La valeur de l'index d'inhibition dépend du dosage, de la durée de la médication (c. à d. la quantité totale d'allergène administrée) et de la réaction individuelle du système réticulo-endothélial.

On n'a pas trouvé d'index d'inhibition plus grand que 6/3. L'augmentation de l'index d'inhibition allait de pair avec la convalescence clinique. Après l'expiration de la cure de désensibilisation l'index d'inhibition se trouva être à la même hauteur. Après quatre à six mois on n'a pu constater qu'une légère décroissance.

Probablement l'index d'inhibition est praticable cliniquement afin de déterminer le schéma d'injection le plus favorable pour la conservation et l'élévation de l'immunité.

L'index d'inhibition du sérum gardé durant 6 mois à 8 degrés centigrades se trouva être sans modification.

Les expérimentations sur la spécificité des anti-réagines ont démontré que:

I. Le sérum A d'une allergie déterminée (p. e. des Pollens) n'était pas inhibé par le sérum P d'une autre allergie (p. e. du tabac). Par conséquent l'anti-réagine est allergéniquement spécifique.

II. Le sérum A d'un malade (p. e. allergie des pollens) était bien inhibé par le sérum P d'un autre malade ayant la même allergie. Par conséquent l'anti-réagine n'est pas individuellement-spécifique.

III. Des expérimentations sur l'espèce de la spécificité sont encore en préparation.

En déterminant l'index d'inhibition on avait déjà trouvé que les anti-réagines inhibent une quantité très déterminée du sérum A, indépendamment de la quantité d'allergène ajoutée. Quand on injectait du sérum P avec de l'allergène dans une peau allergique il se trouva en effet que l'allergène libre produisait une réaction avec l'excès des réagines non-inhibées. Ainsi les anti-réagines se lient aux réagines et non pas à l'allergène.

Quand on injectait immédiatement après la préparation une mixture du sérum P et de l'allergène dans la peau d'une personne normale, il y eut une réaction. Quand on faisait le même expériment 3 heures après la préparation, il n'y eut pas de réaction. *Ainsi la liaison entre anti-réagine et réagine se produit déjà en vitro.*

Le procès de la désensibilisation en tant que cela résulte de nos expérimentations pourra être décrit succinctement comme suit:

L'allergène injectée produit une augmentation de la quantité des réagines circulantes, ce qui a une fonction protectrice. Les réagines sessiles augmentent également; *cependant probablement le corps réagit sur l'augmentation des réagines en formant d'anti-réagines.* Au commencement la légère production se traduit par une diminution de la sensibilité de la peau et par l'amélioration clinique. A un dosage plus élevé l'anti-réagine est relevable par le test de C o o k e.

ZUSAMMENFASSUNG.

Für die Untersuchung wurde eine Anzahl Patienten ausgesucht aus der allergischen Abteilung der Klinik für Hals-Nasen- und Ohrenkrankheiten (Prof. Dr. A. de Kleyn) der Universität von Amsterdam.

Dies waren Patienten, welche litten an Rhinitis Allergica und Asthma mit starken positiven kutanen Reaktionen für bestimmte Allergenen, nämlich: 10 mit Pollen-, 13 mit Hausstaub-, 3 mit Tabak-, 2 mit Toilettenpuder-, 2 mit Federn- und 1 mit Bohnen-Ueberempfindlichkeit.

Die Heuschnupfenpatienten wurden desensibilisiert bis eine Höchstdosis von 100.000 No o n Einheiten pro mal. *Die gefährlichen konstitutionellen Reaktionen bei der Steigerung der Dosierung konnten ganz vermieden werden durch die gleichzeitige Verabreichung von $\frac{1}{2}$ cc Sympatol,* dass unschädlich ist für das Herz und nicht die unangenehmen Nebenerscheinungen des Adrenalins hat.

Die Hautüberempfindlichkeit wurde von mir geprüft mittels:

A. der kutanen Reaktionen, die nach einer Behandlung (bei genügender hoher Dosierung) nicht nur verringert sondern für manche Gräser sogar ganz verschwunden waren.

B. der intrakutanen (Schwellen-) Reaktionen, die zwar deutlich verringert, doch nicht ganz verschwunden waren.

Aus der Untersuchung ging hervor, dass mit einer Pollenart eine deutliche Desensibilisierung auch für andere Arten zu erzielen war.

Aus der Untersuchung nach der Hautüberempfindlichkeit mittels Schwellenbestimmungen vor und nach einer Desensibilisierungskur ging hervor, dass in den untersuchten Fällen von Inhalations-sowohl wie bei einem Fall von Nahrungsmittelallergie die Hautüberempfindlichkeit am Ende der Kur in allen Fällen, ausgenommen für Hausstaub, deutlich abgenommen hatte und auf einer bestimmten Höhe konstant geblieben war. Es wäre sehr gut möglich, dass Zunahme der Zellreaginen

maskiert würde durch das Auftreten von Anti-Reaginen.

Zunahme der Hautempfindlichkeit im Anfang der Kur, wurde, insofern danach gesucht wurde, nahezu immer gefunden, auch für Hausstaub. Es gab also in diesen stadium Zunahme von Zellreaginen. Wahrscheinlich ist also unsere Hausstaubkur eine Anfang-Desensibilisierung und zu vergleichen mit einer Pollen-Desensibilisierung bis ungefähr 2000 Noo n Einheiten.

Die Menge Reaginen im Serum A und im Serum P wurde bestimmt durch passive Uebertragung von Verdünnungen dieser Sera in die Haut einer normalen Versuchsperson. Die Anti-Reagine des Serums P verschwinden bald, sodass nach 24 Stunden die ungehemmten Reagine des Serums P und die des Serums A zur Reaktion gebracht werden können. Für ein zuverlässiges Ergebnis dieser Titration war es notwendig, das Allergen genau in denselben Stichkanal, gleich tief und in derselben Richtung wie das Serum zu injizieren. Abweichende Ergebnisse anderer untersucher sind auf ungenaue Technik zurückzuführen.

Es zeigte sich, dass die Serumreagine durch die Desensibilisierungskur bei allen Arten Allergie, die untersucht wurden, sich vermehrt hatten. Nicht nur bei Heuschnupfen, sondern auch bei Patienten mit Asthma, Rhinitis Vasomotoria und Dyspepsie durch Tabak-, Federn-, Toilettenpuder- und Bohnenüberempfindlichkeit war das Anti-Reagin von Cooke nachweisbar.

Es handelt sich hier also nicht um ein spezifisches Symptom von Heuschnupfen sondern um ein Phänomen das wahrscheinlich jeder Desensibilisierung zugrunde liegt. *Ebenso wie bei der Bestimmung der sessilen Reaginen stellt Hausstaub auch rücksichtlich der Anti-Reaginen eine Ausnahme dar.* Bei der gebrauchten Dosierung war nämlich eine Anti-Reagin noch nicht-nachweisbar und die Hautempfindlichkeit gesteigert. Bei vier Personen wurde mittels passiver Uebertragung mit den Sera von Patienten mit Tabak-, Federn-, Toilettenpuder- und Bohnenüberempfindlichkeit festgestellt, dass *die hemmende Wirkung der Anti-Reaginen nicht länger als 10 Stunden dauerte.*

Es zeigte sich, dass im Serum P ein Uebermass Anti-Reaginen vorhanden war. Dieses Uebermass konnte eine bestimmte Menge Serum A unwirksam machen. Indem man Mischungen

beider Sera mit steigender Menge Serum A machte, konnte man verfolgen bei welcher Mischung noch gerade keine Reaktion eintrat. Dies wurde der Hemmungsindex des untersuchten Serums-P genannt. Der Hemmungsindex ist ein Bruch, dessen Nenner das Serum-P und dessen Zähler das Serum-A darstellt. *Die Grösse des Hemmungsindex hängt ab von der Höhe der Dosierung, der Dauer der Behandlung, (das heisst von der gesamten Menge verabreichten Allergens) und von der individuellen Reaktion des reticulo-endothelialen Systems.*

Ein grösserer Hemmungsindex als 6/3 wurde nicht angetroffen. Zunahme des Hemmungsindex ging zusammen mit klinischer Genesung.

Nach Beendigung der Desensibilisierungskur zeigte es sich, dass der Hemmungsindex lange Zeit auf derselben Höhe blieb. Nach vier bis sechs Monaten war nur eine geringe Abnahme nachweisbar. *Der Hemmungsindex ist wahrscheinlich klinisch zu gebrauchen zur Bestimmung des günstigsten Einspritzungsschemas für die Steigerung und Instandhaltung der Immunität.*

Der Hemmungsindex von während 6 Monate bei 8° C aufbewahrttem Serum zeigte sich unverändert zu sein.

Untersuchungen über die Spezifität der Anti-Reaginen haben gezeigt dass:

I. das Serum-A einer bestimmten Allergie (z. b. Pollen) nicht gehemmt wurde durch das Serum-P einer anderen Allergie. Das Anti-Reagin ist also *Allergen-spezifisch.*

II. das Serum-A des einen Patienten (z. b. Pollen Allergie) wurde wohl gehemmt durch das Serum-P eines anderen Patienten mit derselben Allergie. Das Anti-Reagin ist also *nicht individuell-spezifisch.*

III. Versuche über die *Art-Spezifität* sind noch in Bearbeitung.

Bei der Bestimmung des Hemmungsindex hatte sich schon herausgestellt, dass die Anti-Reagine eine ganz bestimmte Menge Serum A hemmen, unabhängig von der Menge hinzugefügten Allergens.

Wenn Serum-P mit Allergen gebracht wurde in eine allergische Haut, zeigte es sich denn auch, dass das freie Allergen

mit dem Ueberschuss ungehemmter Reaginen eine Reaktion ergab. Die Anti-Reagine binden sich also an die Reaginen und nicht an das Allergen.

Wenn man eine Mischung von Serum-P und Allergen sofort nach der Bereitung in die Haut einer normalen Versuchsperson spritzte, entstand wohl eine Reaktion. Machte man dies 3 Stunden nach der Bereitung, dann entstand keine Reaktion. Die Bindung zwischen Anti-Reagine und Reagine erfolgt also schon *in vitro*. Der Prozess der Desensibilisierung, insofern dies aus meinen Untersuchungen hervorgeht, kann in Kürze wie folgt beschrieben werden:

Das eingespritzte Allergen führt eine Zunahme der Menge zirkulierender Reaginen herbei, was eine schützende Wirkung hat. Auch die sessilen Reagine nehmen zu; jedoch der Körper reagiert wahrscheinlich auf Reaginzunahme mit Anti-Reaginbildung.

Anfangs äußert sich die geringe Erzeugung in einer Verminderung der Hautempfindlichkeit und klinischer Besserung. Bei höherer Dosierung ist das Anti-Reagin mit dem Test von Cooke nachweisbar.

SUMMARY.

For this investigation a number of patients from the allergic department of the Otolaryngological Clinic of the University of Amsterdam (Director Prof. dr. A. de Kleyn) were examined.

These were patients suffering from rhinitis allergica and asthma, with strongly positive skin reactions for special allergens, viz. 10 patients with hypersensitiveness to pollen, 13 to house dust, 3 to tobacco, 2 to cosmetic powder, 2 to feathers, and 1 to beans.

The patients suffering from hay fever were desensitized to a maximal dose of 100.000 Noon units a time. The dangerous constitutional reactions, when increasing the dosage, could be completely avoided by simultaneous administration of $\frac{1}{2}$ cc sympatol, which is harmless for the heart and has not the disagreeable symptoms of adrenalin.

The hypersensitiveness of the skin was examined by means of:

A. cutaneous reactions, which after treatment (with a sufficiently high dose) not only had diminished but had even completely disappeared for some species of grass.

B. intracutaneous (threshold-) reactions which had distinctly diminished but not completely disappeared.

From the investigation it appeared that with one species of pollen a distinct desensitization also for other species, could be obtained.

From the determination of the skin hypersensitiveness by means of threshold determinations before and after a desensitization cure we found that both in the examined cases of inhalant allergy and in one case of food allergy the skin sensitiveness in all cases had markedly decreased (except to house dust) and remained constant at a certain height. It might be very well possible that an increase of the cell reagins was masked by the development of anti-reagins. Increase of the

skin sensitiveness in the beginning of the cure was, as far as it had been sought for, nearly always found, also to house dust. So in this phase an increase of the cell reagins had to be present. Probably our house dust cure is an initial desensitization and can be compared with a pollen desensitization to ± 2000 Noon units.

The amount of reagins both in the serum A and in the serum P was determined by passive transmission of dilutions of these sera into the skin of normal test persons. The anti-reagins of the serum P soon disappear so that after 24 hours the reagins of the serum P and those of the serum A could be brought to react. For a reliable result of this titration it was necessary to inject the allergen accurately in the same canal of and as deep and in the same direction as the serum. Divergent results of other investigators must be attributed to inaccurate technics. *It appeared that the desensitization had caused an increase of the serum reagins in all forms of allergy which were examined.* The anti-reagins of Cooke could not only be demonstrated in cases of hay fever but also in patients suffering from asthma, rhinitis vasomotoria and dyspepsia due to tobacco-, feather-, cosmetic powder- and beans-hypersensitiveness. Hence this is not a specific symptom of hay fever but a phenomenon underlying each desensitization. *Just as in the determination of the sessile reagins, house dust also forms an exception with regard to the anti-reagins, for, with the dosage used by us, an anti-reagin could not be demonstrated while the skin sensitiveness had increased.*

In 4 persons it was established that *the inhibitory action of the anti-reagins was of no longer duration than 10 hours.* This examination was done by means of a passive transmission with sera of patients showing a hypersensitiveness to tobacco, feathers, cosmetic powder and beans.

In the P serum an excess of anti-reagins appeared to be present. By this excess a certain quantity of A serum could be made inactive. Mixtures of both sera with an increasing amount of A serum made it possible to select the mixture in which not just yet a reaction developed. This was termed the *inhibition index* of the examined P serum. The inhibition index is a fraction of which the P serum forms the denominator and the A serum the numerator. *The size of the inhibition*

index depends on the dosage, the duration of treatment (i.e. the total amount of allergen which is administered) and the individual reaction of the reticulo-endothelial system.

No larger inhibition index than 6/3 was found. Increase of the inhibition index was accompanied by clinical recovery.

After termination of the desensitization the inhibition index remained at the same height for a long time. After 4—6 months only a small decrease could be demonstrated.

In the clinic the inhibition index can probably be used to set up the most favourable injection-scheme for the increase and the maintenance of the immunity.

The inhibition index of serum kept for 6 months at 8° C. appeared to be unaltered.

Investigations about the specificity of the anti-reagin have demonstrated that:

I. The serum A of a specified allergy (f.i. pollen) was not inhibited by the P serum of another allergy (f.i. tobacco). So the anti-reagin is *allergenic-specific*.

II. The A serum of one patient (f.i. pollen allergy) was inhibited by the P serum of another patient with the same allergy. So the anti-reagin is *not individually-specific*.

III. Tests about the *character of specificity* are still in preparation.

The determination of the inhibition index showed already that the anti-reagins inhibit only a specified quantity of A serum, independent of the amount of allergen which is added.

Injection of P serum with allergen into an allergic skin showed that the free allergen reacted also with the excess of reagin which was not inhibited. Hence the anti-reagins bind to the reagin and not to the allergen.

On the other hand injection of a mixture of P serum and allergen, immediately after preparation, into the skin of a normal test person, caused a reaction. When this was done 3 hours after preparation, no reaction occurred. So the binding between reagin and anti-reagin always occur in vitro.

The process of desensitization can (as far as is showed by my investigations) be described as follows:

The injected allergen causes an increase of the quantity of

circulating reagins which has a protective function. Also the sessile reagins increase; the body, however, probably reacts to this increase of reagins with production of anti-reagins. At the outset the small production expresses itself by a diminishment of the skin sensitiveness and clinical improvement. When a larger dosage is used the anti-reagin is demonstrable with the test of *Cooke*.

BIJLAGE.

KORT OVERZICHT VAN DE ZIEKTEGESCHIEDENISSEN EN VOORNAAMSTE FEITEN DER PATIENTEN, WIER SERA IN HET BIJZONDER WERDEN BESTUDEERD:

Patiënt J. B. Man, 23 jaar. Hooikoorts en asthma. Intradermale reactie-drempel voor Dact. Glom. 10 N.E., voor huisstof 1 % extract. Dezelfde reacties na de behandeling waren voor Dact. Glom. 1000 N.E., voor huisstof 0.1% extract. Serum A, afgenomen 7 Januari 1941. Behandeld met 3-daagse tussenpoozen tot een hoeveelheid van 100.000 N.E. per inspuiting. Lichte algemeene reactie bij een doseering van 30.000 N.E. Bij de volgende inspuitingen werd 0,25 cc Sol. adrenaline 1/1000 toegevoegd. Verdere stijging van de doseering werd van toen af goed verdragen. Serum P afgenomen 30 Sept. 1941. Patiënt heeft sinds maanden geen klinische symptomen meer gehad. Remmingsindex hooikoortsserum $P=6/3$. Totale dosis 793.480 N.E. pollen en 96 cc 1 % huisstofextract.

Patiënte S. B. Vrouw, 14 jaar. Hooikoorts en rhinitis vasomotorica het geheele jaar door. Nooit vroeger behandeld. Intradermale reactiedrempel voor Dact. Glom. 10 N.E. Drempel na de behandeling 1000 N.E. Serum A afgenomen 28 Febr. 1941. Behandeld twee maal per week tot een max. hoeveelheid van 30.000 N.E. per inspuiting. Algemeene urticaria als reactie bij 140 N.E. Bij 200 N.E. opnieuw urticaria met asthma. Dosis teruggebracht op 100 N.E. en weer langzaam gestegen. Bij 12.000 N.E. weer benauwd geworden. Voorloopig werd niet hoger gegaan dan 12.000 N.E. Na eenigen tijd werd de doseering weer verhoogd onder toevoeging van adrenaline 1/1000. Bij 14.000 N.E. weer algemeene constitutioneele reacties, ondanks de adrenaline. Doseering verhoogd onder bijvoeging van 1/4 cc sympatol. Zonder bijverschijnselen kon nu de doseering worden gebracht tot 25.000 N.E., waarna weer een algemeene reactie optrad. Doseering teruggebracht op 10.000 N.E. 23 Sept. 1941 serum P

afgenomen. Remmingsindex = 2/7. Patiënte voelt zich niet veel verbeterd. Totale dosis 457.350 N.E.

Patiënt A. G. Man, 20 jaar. Asthmatische bronchitis. Intradermale drempelreactie voor Dact. Glom. 10 N.E.; voor huisstof 1 % extr. Dezelfde reacties na de behandeling waren voor Dact. Glom. 1000 N.E.; voor huisstof 0.01 % extract. Serum A afgenomen 21 Januari 1941. Behandeld twee maal per week tot max. 100.000 N.E. per inspuiting. Bij 20.000 N.E. Dact. en 1 cc huisstof 1 % extract lichte constitutioneele verschijnselen. Bij 25.000 N.E. Dact. en 1/4 cc adrenaline 1/1000 algemeene urticaria. Hierna werd 1/4 cc sympatol bij elke verhooging der doseering bijgespoten. Na 60.000 N.E. werd geen sympatol meer bijgegeven. Verdere stijging van de doseering werd goed verdragen. Serum P afgenomen op 30 Sept. 1941. Remmingsindex = 6/3. Patiënt doet regelmatig zijn gewone werk in een zeer stoffige omgeving, zijn asthmatische-bronchitis is geheel genezen. Totale dosis 794.060 N.E. pollen en 67 cc 1 % huisstof-extract.

Patiënt K. G. Man, 15 jaar. Hooikoorts en rhinitis vasomotorica het geheele jaar door. Intradermale reactie-drempel voor Dact. Glom. 100 N.E.; voor tabak 0.001 % extract. Drempels na de behandeling waren voor Dact. Glom. 1000 N.E. en voor tabak 1 % extract. Serum A afgenomen 25 Februari '41. Behandeld twee maal per week tot een max. hoeveelheid van 100.000 N.E. Dact. Glom. en 1 cc 1 % extract tabak. Lichte constitutioneele reactie bij 20.000 N.E. Dact. Glom. en 1 cc 1 % tabakextract. Bij de volgende inspuitingen werd 0.25 cc sol. adrenalini 1/1000 bijgespoten. Bij een doseering van 40.000 N.E. kreeg patiënt ondanks de toegevoegde adrenaline een typische hooikoortsaanval. De doseering werd volgens het schema verhoogd, thans onder toevoeging van 0.5 cc sympatol. Bij 70.000 N.E. Dact. Glom. werd sympatol weggelaten. De verdere verhooging tot 100.000 N.E. werd thans zonder algemeene reacties verdragen. Serum P afgenomen 30 September 1941. Patiënt heeft geen lasten meer. Remmingsindex van het P-serum voor Dact. Glom. = 6/3, voor tabak = 6/3. Totale dosis 635.520 N.E. pollen en 43 cc 1 % tabak-extract.

Patiënt H. K. Man, 22 jaar. Hooikoorts en rhinitis vasomotorica gedurende het geheele jaar. Intradermale drempelreactie voor Dact. Glom. 1 N.E. Drempel na de behandeling 100 N.E. Serum A afgenomen 14 jan. 1941. Behandeld twee maal per week tot een max. hoeveelheid van 100.000 N.E. Hooikoorts-aanval gehad bij inspuiting van 20.000 N.E. Bij de volgende inspuitingen werd 0.5 cc adrenaline toegevoegd. Bij 40.000 N.E. ondanks de adrenaline weer hooikoortsaanval. Verdere verhooging der doseering, thans onder bijvoeging van sympatol, waarna de verdere verhoogingen door den patiënt vlot werden verdragen. Serum P afgenomen 23 Sept. 1941. Patiënt heeft nog lichte klachten van niesbuien. Remmingsindex van het P-serum = 3/6. Totale dosis 529.480 N.E. pollen.

Patiënt L. R. Man, 20 jaar. Rhinitis vasomotorica gedurende het geheele jaar. Intradermale drempelreactie voor Dact. Glom. 1 N.E., voor tabak 0.0001 % extract. Drempelreacties na de behandeling waren voor Dact. Glom. 1000 N.E., voor tabak 1 % extract. Serum A afgenomen 28 Jan. 1941. Behandeld twee maal per week tot een max. hoeveelheid van 100.000 N.E. Dact. Glom. en 1 cc 1 % tabakextract per inspuiting. Hooikoortsaanval bij 10 N.E. Dact. en 0.4 cc 0.0001 % tabakextract. Bij elke volgende verhooging van de doseering kreeg patiënt ondanks de toegevoegde adrenaline weer een hooikoortsaanval, totdat bij 400 N.E. Dact. sympatol tegelijkertijd werd ingespoten. Sindsdien heeft patiënt de verdere verhoogingen tot een max. van 100.000 N.E. Dact. Glom. en 1 cc 1 % tabakextract zonder constitutioneele reacties verdragen. Serum P afgenomen 23 Sept. 1941. Patiënt heeft in het geheel geen klinische symptomen meer. Hij voelt zich zóó goed dat, waar hij vroeger zelfs geen tabaksrook in zijn nabijheid duldde, hij thans (niet op ons advies) zonder eenige lasten eenige sigaretten per dag rookt. Remmingsindex van het P-serum voor: Dact. Glom. = 6/3, voor tabak = 6/3. Totale dosis 821.040 N.E. pollen en 57 cc 1 % tabakextract.

Patiënt J. v. d. W. Man, 16 jaar. Hooikoorts. Intradermale reactiedrempel voor Dact. Glom. 10 N.E. Drempel na de behandeling 1000 N.E. Serum A afgenomen 21 Febr. 1941. Behandeld twee maal per week tot een max. hoeveelheid van 100.000 N.E. Dact. Glom. per keer. Urticaria bij 20.000 N.E.

Sindsdien 0.5 cc sympatol bij-ingespoten. Verdere doseering-verhoogingen werden zonder nevenverschijnselen verdragen. Serum P afgenomen 16 Sept. 1941. Kunstmatige pollenverstui-ving in den neus geeft na drie minuten kriebeling en één maal niezen. Na vier minuten nog één maal niezen; daarna niet meer. Remmingsbreedte P-serum = $5/4$. Na vier maanden niet meer te zijn behandeld werd 23 Jan. 1942 wederom bloed afgenomen en de remmingsindex bepaald. Deze was toen $4/5$. Totale dosis 635.560 N.E. pollen.

Patiënt. M. L. Man, 21 jaar. Asthma, geen typische hooikoorts. Intradermale reactiedrempel 10 N.E. Drempel na 4000 N.E. ligt bij 100 N.E. Serum A afgenomen op 7 November 1941. Be-handeld twee maal per week tot een max. hoeveelheid van 4000 N.E. Serum P afgenomen 9 Jan. 1942. Nog geen anti-reaginen aanwezig. Totale dosis 14.350 N.E. pollen.

Patiënt A. P. Man, 19 jaar. Hooikoorts en rhinitis vasomotoria. Intradermale reactiedrempel voor Dact. Glom. 10 N.E. Drempel na de behandeling 1000 N.E. Serum A afgenomen 8 Aug. 1941. Behandeld twee maal per week tot een max. hoeveelheid van 40.000 N.E. Dact. Glom. per keer. Lichte constitutioneele reactie bij een doseering van 1600 N.E. Sindsdien bij elke in-sputing een 0.5 cc sympatol bijgegeven. Verdere verhooging werd goed verdragen. Patiënt heeft geen klachten meer. Serum P afgenomen op 9 Jan. '42. Remmingsindex = $3/6$. Totale dosis 185.360 N.E. pollen.

Patiënt J. P. Man, 33 jaar. Hooikoorts. Intradermale reactie-drempel voor Dact. Glom. 100 N.E. Drempel na de behandeling 1000 N.E. Serum A afgenomen 24 Sept. 1941. Behandeld twee maal per week tot een max. hoeveelheid van 4000 N.E. per in-sluiting. Serum P afgenomen 23 Dec. 1941. Remmingsindex = $1/8$. Totale dosis 15.560 pollen.

Patiënt H. R. Man, 24 jaar. Rhinitis vasomotoria gedurende het geheele jaar. Hooikoorts. Intradermale reactiedrempel 10 N.E. Dact. Glom. Serum A afgenomen 14 Oct. 1941. Behandeld twee maal per week tot een max. hoeveelheid van 4000 N.E. per insputing. Serum P afgenomen 23 Dec. 1941. Anti-reaginen nog niet aanwezig. Totale dosis 15.320 N.E. pollen.

Patiënte J. v. S. Vrouw, 40 jaar. Rhinitis vasomotoria. Intradermale reactiedrempel toiletpoeder 0.00001 % extract. Reactie-drempel na de behandeling 1 % extract. Serum A afgenomen 29 April 1941. Behandeld twee maal per week tot een max. hoe-veelheid van 1 cc toiletpoeder 1 % extract. Lichte constitutioneele reacties, die tijdens de desensibilisatie optraden, werden bedwon-gen door gelijktijdig insputen van 0.5 cc sympatol. Serum P afgenomen 23 Sept. 1941. Patiënte voelt zich goed en heeft sinds eenige maanden geen klachten meer gehad. Remmingsindex van het P-serum voor toiletpoeder = $6/3$. Totale dosis 36 cc 1 % toiletpoederextract.

Patiënte J. d. J. Vrouw, 25 jaar. Rhinitis vasomotoria. Intra-dermale reactiedrempel voor toiletpoeder 0.01 % extract. Reactie-drempel na de behandeling 1 % extract. Serum A afgenomen 7 Oct. 1941. Behandeld twee maal per week tot een max. hoe-veelheid van 2 cc toiletpoeder 1 % extract. Oedeem onder de oogen ten gevolge van de insputingen werd bestreden door toevoeging van een 0.5 cc sympatol. Serum P afgenomen 13 Jan. 1942. Patiënte heeft in het geheel geen klinische klachten meer. Remmingsindex = $6/3$. Totale dosis 32 cc 1 % toiletpoeder-extract.

Patiënte B. L. Vrouw, 39 jaar. Rhinitis vasomotoria gedurende het geheele jaar. Patiënte woont in een poelierswinkel. Intra-dermale reactiedrempel voor veeren 0.01 extract. Reactie-drempel na de behandeling 1 % extract. Serum A afgenomen 3 Oct. 1941. Behandeld twee maal per week tot een max. hoe-veelheid van 2 cc veeren 1 % extract. Serum P afgenomen 9 Jan. 1942. Patiënte voelt zich thans goed en is zonder klach-ten. Remmingsindex P-serum = $4/5$. Totale dosis 32 cc 1 % veeren-extract.

Patiënte A. W. Vrouw, 18 jaar. Rhinitis vasomotoria. Intradermale reactiedrempel voor veeren 0.1 % extract, voor huisstof 1 % extract. Reactiedrempel na de behandeling voor veeren 1 % extract, voor huisstof 0.01 % extract. Serum A afgenomen 7 Oct. 1941. Behandeld twee maal per week tot een max. hoe-veelheid van 1 cc veeren 1 % extract en 1 cc huisstof 5 % extract. Serum P afgenomen 9 Jan. 1942. Remmingsindex = $5/4$. Totale dosis 32 cc 1 % veeren-extract.

Patiënte G. C. Man, 27 jaar. Asthma. In het bijzonder na het eten van bruine boonen. Intradermale reactiedrempel voor boonen 0.1 % extract. Reactiedrempel na de behandeling 1 % extract. Serum A afgenomen 30 Sept. 1941. Behandeld twee maal per week tot een max. hoeveelheid van 2 cc bruine boonen 1 % extract. Na het optreden van een lichte constitutioneelereactie werd hierna 0.25 cc sympatol in den vervolge bijgespoten. Serum P afgenomen 24 Jan. 1941. Patiënt heeft geen klachten meer en heeft zelfs (zonder toestemming) eenige malen bruine boonen gegeten, waarna hij geen aanvallen heeft gehad. Remmingsindex P-serum = 2/7. Totale dosis 38 cc 1 % boonenextract.

Patiënt H. C. Br. Man, 30 jaar. Asthma. Sinds een jaar regelmatig twee à drie aanvallen per week. Intradermale reactiedrempel huisstof 1 % extract. Reactiedrempel na de behandeling 0.01 %. Serum A afgenomen 2 April 1941. Behandeld twee maal per week tot een max. hoeveelheid van 1 cc huisstof 5 %. Serum P afgenomen 21 Oct. 1941. Patiënt heeft sinds eenige maanden geen asthmaal-aanvallen meer gehad. P-serum geen anti-reaginen aanwezig. Totale dosis 59 cc 1 % huisstofextract.

Patiënt H. E. Man, 21 jaar. Asthma, sinds 8 jaren, 2 tot 6 aanvallen per week. Intradermale reactiedrempel voor huisstof 1 % extract. Reactiedrempel na de behandeling 0.01 % extract. Serum A afgenomen 12 Nov. 1941. Behandeling begonnen met 1 cc van een 5 % extract, na 1 week 2 cc van een 5 % extract. Met deze hoeveelheid verder behandeld. Serum P afgenomen 9 Jan. 1942. Patiënt heeft na 12 Dec. tot 4 April geen aanvallen van asthmaal meer gehad. Anti-reaginen in P-serum niet aanwezig. Totale dosis 160 cc 1 % huisstofextract.

Patiënte M. K. Vrouw, 17 jaar. Asthmatische bronchitis. Intradermale reactiedrempel voor huisstof 1 % extract. Reactiedrempel na de behandeling 0.1 % extract. Serum A afgenomen 4 Juli 1941. Behandeld twee maal per week tot een max. hoeveelheid van 1 cc huisstof 5 % extract per inspuiting. Serum P afgenomen 9 Jan. 1941. Patiënte is aanmerkelijk verbeterd. In het P-serum geen anti-reaginen aan te toonen. Totale dosis 49 cc 1 % huisstofextract.

Patiënte C. O. Vrouw, 44 jaar. Asthmatische bronchitis. Intra-

dermale reactiedrempel huisstof 1 % extract. Reactiedrempel na de behandeling 0.01 % extract. Serum A afgenomen 22 Oct. '41. Behandeld twee maal per week tot een max. hoeveelheid van 1 cc huisstof 5 % extract. Serum P afgenomen 9 Jan. 1942. Eenige verbetering der klinische symptomen. Anti-reaginen in het P-serum niet aanwezig. Totale dosis 70 cc huisstofextract 1 %.

Patiënt N. H. Man, 27 jaar. Asthma en rhinitis vasomotorica. Intradermale reactiedrempel huisstof 1 % extract. Reactiedrempel na de behandeling 0.01 % extract. Serum A afgenomen 15 Maart 1941. Behandeld twee maal per week tot een max. hoeveelheid van 2 cc huisstof 5 % extract per inspuiting. Serum P afgenomen 6 Jan. 1942. Patiënt voelt zich aanmerkelijk verbeterd. In Serum P geen anti-reaginen aanwezig. Totale dosis 81 cc 1 % huisstofextract.

Patiënte C. S. Vrouw, 23 jaar. Rhinitis vasomotorica. Intradermale reactiedrempel huisstof 1 % extract. Reactiedrempel na de behandeling 0.1 % extract. Serum A afgenomen 1 April 1941. Behandeld twee maal per week tot een max. hoeveelheid van 1 cc huisstof 5 % extract per inspuiting. Serum P afgenomen 2 Jan. 1942. Patiënte is in het geheel niet verbeterd. In het P-serum geen anti-reaginen aanwezig. Totale dosis 77 cc 1 % huisstofextract.

Patiënte H. Z. Vrouw, 31 jaar. Asthma en rhinitis vasomotorica. Intradermale reactiedrempel 0.1 % huisstofextractoplossing. Reactiedrempel na de behandeling 0.01 % extractoplossing. Serum A afgenomen 16 Mei 1941. Behandeld twee maal per week tot een max. hoeveelheid van 1 cc huisstof 5 % extract per inspuiting. Serum P afgenomen 30 Oct. 1941. Patiënte heeft sinds eenige maanden geen asthmaal-aanvallen meer gehad. Haar neusklachten zijn nog niet geheel verdwenen. In het P-serum geen anti-reaginen aanwezig. Totale dosis 58 cc 1 % huisstofextract.

Patiënt W. G. Man, 24 jaar. Asthmatische bronchitis. Intradermale reactiedrempel huisstof 1 % extract. Reactiedrempel na de behandeling 0.1 % extract. Serum A afgenomen 31 Jan. 1941. Behandeld twee maal per week tot een max. hoeveelheid van 1 cc huisstof 1 % inspuiting. Serum P afgenomen 2 Jan. 1942.

Patiënt is aanmerkelijk verbeterd. In serum P geen anti-reaginen aanwezig. Totale dosis 46 cc 1 % huisstofextract.

Patiënt W. E. Man, 18 jaar. Asthma. Intradermale reactiedr. huisstof 0.1 % extract. Reactiedr. na de behandeling 0.01 % oplossing. Serum A afgenomen 10 Oct. 1941. Behandeld twee maal per week tot een max. hoeveelheid van 1 cc huisstof 5 % extract. Serum P afgenomen 9 Jan. 1942. Sinds eenigen tijd geen asthma meer gehad. In serum P geen anti-reaginen aanwezig. Totale dosis 55 cc 1 % huisstofextract.

Patiënt M. P. Man, 21 jaar. Rhinitis vasomotorica. Intradermale reactiedrempel huisstof 1 % extract. Reactiedrempel na de behandeling 0.01 % extract. Serum A afgenomen 10 Oct. 1941. Behandeld twee maal per week tot een max. hoeveelheid van 1 cc huisstof 5 % extract per inspuiting. Serum P afgenomen 9 Jan. 1942. Patiënt heeft af en toe nog wel eens een lichte aanval. In serum P geen anti-reaginen aanwezig. Totale dosis 42 cc 1 % huisstofextract.

Patiënte F. L. Vrouw, 27 jaar. Asthmatische bronchitis. Intradermale reactiedrempel huisstof 1 % extract. Reactiedrempel na de behandeling 0.01 % extract. Serum A afgenomen 10 Oct. 1941. Behandeld twee maal per week tot een max. hoeveelheid van 2 cc huisstof 5 % extract per inspuiting. Serum P afgenomen 9 Jan. 1942. Patiënte is aanmerkelijk verbeterd. In serum P geen anti-reaginen aanwezig. Totale dosis 42 cc 1 % huisstofextract.

GERAADPLEEGDE WERKEN.

- Auer en Lewis. Journ. Exp. Med. 12. 151 (1910).
Bengtsson, O. Ragweed Dermatitis J. Allergy 1. 457 (1930).
Bergmann en Niemann. J. of Biol. Chem. 118. 301. (1937).
Besredka, A. Ann. Inst. Past. 21. 384. (1907).
Bowman. J. Allerg. 5. 341. (1934).
Breinl en Haurowitz. Ztsch. Phys. Chem. 192. 45. (1930).
Chant, E. en Gay, L. Bull. John Hopkins Hosp. 40. 63. (1927).
Chobot, R. J. J. Immunol. 16. 281. (1929).
Coca, A. F. Journ. Immunol. Anaphyl. and Allergy. 5. 36. (1920).
Coca, A. F. Hypersensitiveness. New York. (1920).
Coca, A. F. Erg. Hyg. 14. 538. (1933).
Coca, A. F. Round Table Disc. on Probl. of Hay Fever. J. Allergy. 11. 510. (1940).
Coca, A. F. en Grove, E. A Study of the Atopic Reagin. J. Immunol. 10. 445. (1925).
Cooke, R. A. Journ. of Immunol. 5. 36 (1920).
Cooke, R. A. en Stull, A. The preparation standardization of pollen-extr. for the treatment of hay fever. J. Allergy. 4. 87. (1933).
Cooke, R. A. Barnard, J. H. Hebal, S. en Stull, A. Journ. Exper. Med. 62. 733. (1935).
Curschmann. Münch. Med. Wochensch. bldz. 195. (1915).
Dishoeck, v. H. A. E. en Roux, D. J. Arch. f. Dermatol. 181. 34. (1939).
Dishoeck, v. H. A. E. Eenv. Allerg. Onderz. N. T. v. G. 84. 4260. (1940).
Doerr. Handb. d. Path. Mikroorganismen 3° opl. 1° Deel blz. 794 (1929).
Doerr. Handb. d. Physiol. 13. 747. (1929).
Flood en Coca. Hay Fever. Ibid II. 217. (1917).
Gay, L. N. en Chant, E. H. Bull. John Hopkins Hosp. 40. 270. (1927).
Harley, D. Journ. of Exp. Path. blz. 171. (1933).
Harley, D. J. Path. Bact. 44. 589. (1937).
Haurowitz. Klin. Wschr. 16. 257. (1937).
Haurowitz. Ztschr. Physiol. Chem. 245. 23. (1936).
Kern: gecit. uit Storm v. Leeuwen, Krause, Tissot v. Patot. Ztschr. Immun. Forsch. 62. 390. (1929).
Koessler, gecit. uit Storm v. Leeuwen: Allerg. Krankh. Berlin (1926).
Kolle, W. en Hetsch, H. Exper. Bakt. u. Inf. Krankh. 6° opl. 1. 164. (1922).
Landsteiner: Die Specificität der Serol. Reakt. blz. 124. Berlin 1933.

- Lauer, K. en Hildebrand, H. Die Hyperämiebehandl. d. Lungentuberk. blz. 65. (1941).
- Levine, P. en Coca, A. F. Jrn. Immunol. 11, 411. (1926).
- Markin, L. E. J. Allergy. 2. 285. (1911).
- Meltzer: gecit. uit Storm v. Leeuwen: Allerg. Krankh. blz. 13 (1926).
- Neon, L. Lancet 2. 285. (1911).
- Otto, R. Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 95. 378. (1922).
- Pasteur Vallery Radot, gecit. uit Urbach: Ther. u. Klin. d. Allerg. Krankh., blz. 321. (1935).
- Pirquet, v. en Schick: Die Serumkrankheit. Wien 1905.
- Pirquet, v.: M. m. W. blz. 1457. (1906).
- Frausnitz, C. en Küstner, H. Zbl. f. Bakter. I Orig. 86. 160 (1921).
- Rosenau: gecit. uit Storm v. Leeuwen: Allerg. Krankh. blz. 15. 1926.
- Schlechten Schwenker: Arch. f. Exp. Path. u. Pharmacol. 68. 63. (1912).
- Storm v. Leeuwen, W. Allerg. Krankheiten. blz. 21. Berlin 1926.
- Storm v. Leeuwen, W. Bien, H. Kremer, W. en Varekamp, H. Ztschr. f. Immunit.forsch. u. Exp. Ther. 44. 1. (1925).
- Ulrich, H. Journ. of Immunol. 3. 453. (1918).
- Urbach: Ther. u. Klin. d. Allerg. Krankh. blz. 321 en 702 Wien (1935).
- Weichard: gecit. uit Storm v. Leeuwen: Allerg. Krankh. (1926).
- Wolff-Eisner: Klin. Immunitätslehre u. Serodiagnost. Jena (1910).

STELLINGEN.

I.

De desensibilisatie bij allergische toestanden berust o.a. ook op de vorming van een anti-reagine.

II.

Desensibilisatie voor één soort van graspollen geeft tevens een beschutting tegen andere soorten.

III.

Om algemeene reactieve verschijnselen bij het toedienen van allergeen te voorkomen, spuite men tegelijk sympatol in.

IV.

Meelallergie bij bakkers verhoogt de kans op persulfaatdermatitis.

V.

Een bloeding post partum behoort wegens het groote verlies aan erythrocyten ernstiger te worden beoordeeld dan een bloeding ante partum.

VI.

Bij hydrops gravidarum bekorte men ter voorkoming van eclampsie zooveel mogelijk de uitdrijvingstijd. Weeën versterkende middelen die de bloeddruk verhoogen zijn echter gecontraïndiceerd.

VII.

De primaire pleuritis op jeugdigen leeftijd behandelde men niet thuis.

VIII.

Bij longtuberculose is meerdere toevoer van bloed naar de longen gewenscht. Naast andere therapeutische maatregelen is hiertoe sympatol aangewezen.

IX.

Hoewel het zenuwweefsel van de long voor wisselingen van de alveolaire koolzuurspanning gevoelig is, moet toch een periphere ademregulatie ontkend worden.

