

CONSTITUTIE EN
ALLERGISCHE ZIEKTEN



J. VAN NIEKERK
CONSTITUTIE EN
ALLERGISCHE ZIEKTEN

CONSTITUTIE EN ALLERGISCHE ZIEKTEN

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT
TE LEIDEN, OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS,
Mr. D. VAN BLOM, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER
RECHTSGELEERDHEID, TE VERDEDIGEN VOOR DE FACULTEIT
DER GENEESKUNDE OP WOENSDAG 24 JANUARI 1934,
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

JOHANNES VAN NIEKERK

GEBOREN TE 's-GRAVENHAGE

DE VOORPOST

PIJNACKERPLEIN 17

ROTTERDAM

AAN MIJN OUDERS,

AAN MIJN VROUW.

HET VERSCHIJNEN VAN DIT PROEFSCHRIFT BIEDT MIJ de welkome gelegenheid om aan U Hooggeleerden, Oud-Hooggeleerden, Lectoren en Docenten der Philosophische en Medische Faculteiten der Leidsche Universiteit mijn dank te be-
tuigen voor het belangrijke aandeel, dat U in mijn opleiding en vorming hebt gehad. Daarbij gedenk ik niet alleen het van U genoten onderwijs, doch ook de vriendelijke wijze, waarop Gij mij in latere jaren zijt tegemoet gekomen en de bereidwilligheid en de hulp, die ik van velen Uwer mocht onder-
vinden.

In dankbare herinnering zal ik de levensperiode houden, waarin ik heb mogen samenwerken met mijn te vroeg ver-
scheiden leermeester STORM VAN LEEUWEN, wiens wensch het geweest is, de in dit proefschrift gegeven samenvatting van tot nog toe verkregen onderzoekresultaten neer te schrij-
ven. Zijn scherpe, dikwijls bijzondere kijk op menschen en dingen, zijn wijze van waardeeren van eigen werk en dat van anderen, hebben mijn blik verruimd en mijn zelfkritiek ver-
scherpt. Zijn onvermoeibare werkkracht zal mij steeds ten voorbeeld blijven.

U Hooggeleerden RADEMAKER, Hooggeleerden Promotor, ben ik zeer erkentelijk voor de bereidwilligheid, waarmee Gij de taak van promotor op U genomen hebt. De raadgevingen en daadwerkelijke hulp, die ik van U mocht ontvangen, heb ik dankbaar aanvaard en ik stel het zeer op prijs, daardoor nauwer met U in aanraking te zijn gekomen.

Vele anderen wil ik hier in dankbaarheid gedenken; hun die mij de studie aan de universiteit hebben mogelijk ge-
maakt, hun, van wie ik bij mijn latere werk medewerking en vriendschap heb ondervonden en met wie ik heb mogen sa-
menwerken, spreek ik mijn groote erkentelijkheid uit. Hen allen niet met name te hebben genoemd, moge mij veront-
schuldigd worden.

Den leden van het personeel van het Pharmaco-therapeu-
tisch Instituut en de directie van de Kliniek voor Allergische Ziekten te Leiden zij ook hier in het bijzonder dank gebracht voor hun hulp en goede zorgen bij mijn onderzoek onder-
vonden.

VOORWOORD.

In de afgelopen jaren zijn door mij een aantal onderzoeken verricht met het doel een nader inzicht te verkrijgen in de afwijkingen der constitutie, die zich bij lijders aan allergische ziekten laten veronderstellen. Het verslag dezer onderzoeken wordt in deze verhandeling uitgebracht. De resultaten, waartoe zij geleid hebben, zijn verwerkt in een algemeene beschouwing over de beteekenis van verschillende factoren, die als constitutioneel moment voor allergische ziekten door anderen op den voorgrond zijn geplaatst.

In het eerste hoofdstuk wordt als inleiding uiteengezet, hoe men zich den samenhang tusschen constitutie en allergische ziekten vermoedelijk moet voorstellen. Het tweede hoofdstuk geeft enkele der voornaamste opvattingen omtrent de stoornissen, die bij lijders aan allergische ziekten in causaal verband met hun ziekten zouden staan. Deze opvattingen worden getoetst aan de resultaten van eigen onderzoeken, waarvan de verslagen in het derde hoofdstuk zijn vereenigd.

HOOFDSTUK I.

INLEIDENDE BESCHOUWINGEN.

OP HET LEVEND ORGANISME WERKEN VOORTDUREND tal van physische en chemische factoren in, die hetzij in het milieu intérieur ervan zijn ontstaan, of direct of indirect van buiten af zijn binnengedrongen en aanleiding geven tot een reactie. Als uitingen van reacties op eerstbedoelde invloeden moeten het katabole deel der stofwisseling en de mechanismen der uitscheiding en warmteregulatie worden opgevat. In een onafscheidelijk, doch ons in wezen vrijwel onbekend verband daarmee, moeten de reacties verlopen op van buiten af indringende agentia, met name physische prikkels, chemische stoffen en levende organismen, die of zelf de reacties veroorzaken of stoffen daartoe uit het lichaam, waarin zij zijn binnen gedrongen, doen ontstaan. Bij de studie van deze exogene momenten heeft men vooral gelet op de doelmatigheid, waarmede het organisme tot zijn zelfbehoud reageert, zooals die ook bij de physiologische regulaties in het lichaam is waar te nemen. De pharmacologie kent het verschijnsel der gewenning, waarvan men spreekt wanneer het organisme na herhaald contact met sommige vergiften, deze sneller dan voordien onschadelijk blijkt te kunnen maken; de leer der reacties tegenover microorganismen en toxinen is als immunologie tot een zelfstandige tak van wetenschap uitgegroeid.

Door de ontdekking van het verschijnsel der anaphylaxie door Richet en de waarnemingen van Von Pirquet over allergie zijn reacties van het lichaam bekend geworden, welke tot voor mensch of dier onaangename of gevaarlijke stoornissen aanleiding geven. De kennis dezer verschijnselen heeft ertoe geleid bepaalde ziektesymptomen, zelfs geheele ziektebeelden, als overeenkomstige reacties op te vatten. Het bijzondere bij bedoelde ziekten is, dat zij zich

manifesteeren, wanneer zeer bepaalde individuen in contact komen met stoffen, die bij de meeste menschen geen verschijnselen, althans niet die bijzondere symptomen te voorschijn roepen. Men moet dus bij deze lijders een overgevoeligheid in qualitatieven zin tegenover voor normalen onschadelijke producten aannemen. De ziekten, die op een dergelijke overgevoeligheid berusten, heeft men *allergische ziekten* genoemd en men rekent op het oogenblik daartoe de hooikoorts, het asthma bronchiale, gevallen van urticaria, prurigo, eczeem, vluchtige oedemen, migraine e.a. Echter kan eenerzijds niet gezegd worden, dat in ieder geval de genoemde ziekteverschijnselen met zekerheid tot de allergische reacties behooren, anderzijds is het de vraag of ook niet andere ziekten of symptomen als gevolg van een overgevoeligheid moeten worden beschouwd.

De stoffen, waarvoor overgevoeligheid bekend is, duidt men aan met den naam allergenen; hun aantal blijkt buitengewoon groot te zijn. Wat zij als gemeenschappelijke eigenschap bezitten, is, dat zij niet algemeen, doch slechts voor bepaalde (allergische) individuen pathogeen zijn. Dat een stof een allergeen genoemd wordt, brengt dus alleen tot uitdrukking, dat zij overgevoeligheidsverschijnselen kan doen ontstaan; met bepaalde physische of chemische eigenschappen houdt de benaming geen verband. De kennis der van buiten af inwerkende allergenen, van de exogene oorzaken der allergische ziekten, is in de laatste jaren belangrijk uitgebreid en heeft zoowel tot een vollediger diagnostiek als tot een meer doelmatige therapie en prophylaxe geleid. Over de chemische samenstelling der allergenen zijn, voor zoover niet chemisch goed gedefiniëerde stoffen als zoodanig werken, nog uiterst weinig gegevens beschikbaar ¹⁾. Een uitbreiding van onze kennis omtrent den aard en den bouw der allergenen zal vermoedelijk tot een beter inzicht in het wezen der allergie bijdragen.

Wanneer men onder allergische ziekten verstaat stoornissen ten gevolge van de inwerking van stoffen, die voor de meeste menschen geen pathogene beteekenis hebben, dan volgt daaruit, dat bij de lijders aan die ziekten oorzaken voor de bijzondere wijze van reageeren moeten bestaan. Men

moet dus aannemen, dat er bij hen onder de geërfde en verworven eigenschappen, die hun *constitutie* vormen, factoren aanwezig zijn, welke in causaal verband staan met de allergie.

Alvorens nader in te gaan op de afwijkingen, die de dispositie tot het ontstaan van allergische ziekteverschijnselen zouden vormen, dient men zich af te vragen, hoe die bijzondere constitutioneele momenten zich in de pathogenese kunnen doen gelden.

CONSTITUTIE EN ALLERGISCHE SENSIBILISATIE.

De overgevoeligheid, de toestand, welke de oorzaak van de allergische reactie bij contact met een allergeen is, wordt door Coca²⁾ als een factor van erfelijken aard beschouwd. Daartegenover staat echter de meer verbreide opvatting, dat het specifieke reactievermogen een verworven eigenschap van het individu is, n.l. een gevolg van een voorafgaand contact met het allergeen. Zelfs indien allergische verschijnselen zich bij een oogenschijnlijk eerste contact met een stof manifesteeren, zooals dat bijv. voor voedingsmiddelen bij zuigelingen is beschreven, kan een voorafgaande sensibilisatie waarschijnlijk geacht worden. Het is toch mogelijk, dat het jonge kind praenataal gesensibiliseerd is, hetzij actief doordat allergenen, of passief doordat anti-lichamen uit het moederlijke bloed in het foetale bloed zijn overgegaan. Na de geboorte kan de sensibilisatie nog tot stand komen, doordat het kind met een oorzakelijk allergeen, uitgescheiden met de moedermelk, in aanraking komt (György, Moro en Witebsky³⁾). Dat een transplacentaire overdracht van anaphylaxie van de moeder op de nakomelingschap mogelijk is, hebben Ratner en Gruehl ⁴⁾ door uitvoerige proeven aangetoond.

De voorwaarden, welke men in het algemeen noodig acht voor het tot stand komen van een sensibilisatie, zijn althans voor de anaphylaxie deze, dat de stof, waarvoor men wil sensibiliseeren, een eiwit moet zijn en dat zij parenteraal moet worden ingebracht. Van zeer vele stoffen, die als allergeen werken, d.w.z. bij daarvoor overgevoelige personen allergieverschijnselen opwekken, is het echter zeker, dat zij

geen eiwitstoffen zijn, zooals bepaalde geneesmiddelen, kleurstoffen, metaalverbindingen, e.d. Over de samenstelling van andere, zooals bijv. stuifmeel, de producten van de dierlijke huid of de „klimaatallergenen” van Storm van Leeuwen (schimmelproducten, mijten, huisstof e.a.) bestaat nog geen eenstemmigheid, doch wel blijkt meer en meer, dat ook zij geen eiwitstoffen zijn. Ook voor de allergenen van bacterieelen oorsprong is dat hoogst aannemelijk geworden. Stelt men allergische sensibiliseering afhankelijk van een antistof of van analoge lichamen, tot welker vorming een eiwitlichaam noodig is, dan kan men volgens Storm van Leeuwen de sensibilisatie voor de niet-eiwitstoffen verklaren, wanneer men deze laatste als lichamen opvat, welke biologisch met de haptenen van Landsteiner overeenkomen.

Voor het tot stand komen van een sensibilisatie door niet-eiwitachtige allergenen zou dan een binding aan een eiwitstof en een binnendringen van die verbinding in het organisme noodig zijn. In het geval van een sensibilisatie tegen echinococcus, e.d. kan men aannemen, dat aan deze voorwaarden is voldaan. Wanneer het allergeen zelf een eiwit is of een stof daaraan gebonden of althans tegelijk daarmee voorkomend, — zooals dat bij voorbeeld bij voedingsmiddelen en stuifmeelkorrels het geval is —, is een binnendringen in het organisme vermoedelijk voldoende om een allergie op te wekken. Denkt men hierbij aan laesies van epitheel van huid en slijmvliezen dan moet de neiging tot katarrhale ontstekingen der bovenste luchtwegen en bronchi, het bestaan van darmaandoeningen, en voor de alimentaire allergie mogelijk ook stoornissen in de leverfunctie, een bevorderende invloed voor de ontwikkeling der overgevoeligheid hebben. Voor de bacteriële allergenen zijn de omstandigheden in zooverre eenvoudiger te begrijpen, dat hier het allergeen door de bacteriën gevormd met ontstekingsproducten in nauw contact komt en gelijktijdig ermee geresorbeerd kan worden. In hoeverre stofwisselingsproducten, in het organisme ontstaan, tot sensibilisatie kunnen leiden, is niet bekend. Het vermoeden is echter gewettigd, dat slechts abnormale producten allergie kunnen doen ontstaan.

Dat de inwerking van een allergeen tot sensibilisatie heeft

geleid, besluit men uit de aanwezigheid van een als overdragsstof aangeduid, doch overigens nog onbekend substraat in het bloedserum en in de inhoud van blaren in de huid van de gesensibiliseerden. Deze overdragsstof bezit n.l. ten opzichte van het oorzakelijke allergeen specifieke eigenschappen. Wordt serum van een allergicus bij een normaal mensch ingespoten dan verkrijgt laatstgenoemde een bijzonder reactievermogen ten opzichte van hetzelfde allergeen. Een eerste waarneming daaromtrent is in 1919 door Ramirez ⁵⁾ gedaan. Zijn geval is ernstig bekritiseerd en door hemzelf niet experimenteel bevestigd kunnen worden. Frugoni ^{6, 7)} is er in 1921 in geslaagd, een onbetwistbaar bewijs voor de passieve overdraagbaarheid van een allergie op een normaal individu te leveren. Bloedserum van een asthmalijder, die overgevoelig was voor konijnenhaar, werd intraveneus bij een normaal kind ingespoten, dat van te voren geen positieve huidreactie op konijnenhaar gaf. Ongeveer 24 uur na de serum-injectie waren de huidreacties op serum en op haar van een konijn positief; deze reacties konden ruim anderhalve maand lang opgewekt worden. Bij contact met een konijnenvacht deden zich bij het kind algemeene verschijnselen voor: een crise hémoclasique kon vastgesteld worden; er ontwikkelden zich roodheid van het gelaat, hyperaemie der conjunctivae, hier en daar kleine urticaria, verder stoornissen in de bovenste luchtwegen en hoesten. Echter deden zich hier, en evenmin bij de passief gesensibiliseerden der latere experimenten van Frugoni, geen typische asthmaverschijnselen voor. Latere onderzoeken, in het bijzonder die van Bastai ⁷⁾, welke volgens een overeenkomstige methode zijn uitgevoerd, hebben Frugoni's waarnemingen geheel bevestigd. In verband met hetgeen nu volgt, zij er de nadruk op gelegd, dat door een injectie van serum van een asthmalijder een normaal mensch gesensibiliseerd wordt en dientengevolge bij contact met het oorzakelijk agens wel bepaalde, vaak ook algemeene reacties toont, doch nooit (wanneer men ten minste afziet van het twijfelachtige geval van Ramirez) typische asthma-aanvallen. Zelfs bij het overdragen van de allergie voor een bepaald allergeen op een asthmalijder, die reeds voor een andere stof overgevoelig was,

volgden bij contact met het eerstgenoemde allergeen wel algemeene verschijnselen, doch werd daardoor geen asthma-aanval opgewekt. Het overdragen van de overgevoeligheid op een normaal individu door een intracutane injectie van 0,1 cc serum volgens de techniek van Prausnitz en Küstner is tegenwoordig een algemeen toegepaste methode, zoowel voor het aantonen van overdragingsstoffen, d.w.z. van een substraat, waaraan de allergie gebonden is, als voor het verrichten van experimenteele onderzoekingen.

Wordt het allergeen in vitro samengebracht met specifiek serum, dan vormt zich een onbekend lichaam, dat bij normalen een positieve huidreactie geeft. Melli ⁷⁾ heeft aangetoond, dat door het brengen van een allergeen in een huidscarificatie van een daarvoor overgevoeligen patiënt, het allergeen „geactiveerd” wordt, wat tot uiting komt in een verkorting van den incubatietijd van de huidreactie, die met de vloeistof van zoo'n scarificatie op een ander huidplekje wordt opgewekt.

Eveneens als gevolg van een plaats gevonden contact met het allergeen, moet waarschijnlijk een andere specifieke eigenschap opgevat worden, welke het bloedserum van vele allergici ten opzichte van hun allergenen bezit. Storm van Leeuwen en Kremer ⁸⁾ hebben kunnen aantonen, dat wanneer het bloedserum van een asthmalijder, die voor een bepaald allergeen overgevoelig is, gemengd wordt met een oplossing van het allergeen in kwestie, dit mengsel bij den lijder geen positieve huidreactie meer teweeg brengt. Het bloedserum van niet-overgevoelige individuen bezit deze remmende werking, die onmiddellijk na het mengen van serum en allergeen intreedt, niet. In verband met het voorgaande zij ten slotte nog vermeld, dat Melli ⁷⁾ gevonden heeft, dat in het serum van hooikoorts- en asthmalijdern, ten minste van die bij wie overgevoeligheid voor dierharen bestaat, zeer specifieke proteolytische fermenten voorkomen.

Stelt men zich op het vrijwel algemeen ingenomen standpunt, dat steeds een sensibilisatie als voorbereiding voor de ontwikkeling van allergische symptomen moet hebben plaats gehad, dan rijst de vraag of voor het slagen der sensibilisatie van de norm afwijkende factoren in de constitutie noodzake-

lijk zijn.

In den loop der jaren zijn door experimenteele en klinische waarnemingen een aantal gegevens verkregen, die het waarschijnlijk maken, dat de allergische sensibilisatie niet uitsluitend bij daartoe bijzonder voorbeschikte menschen mogelijk is. In de literatuur zijn tal van gevallen te vinden, waarbij proefondervindelijk of toevallig met bepaalde allergenen een overgevoeligheid ontstond, zonder dat er van eenige selectie van de getroffen individuen sprake was.

In de eerste plaats is hier de allergie na primaire infectie met tubercelbacillen te noemen. Kellaway ⁹⁾ vond bij lijdern aan echinococcose in 92% der gevallen een sensibilisatie voor de hydatidenvloeistof. Met de cysteninhoud gelukte het Botteri ¹⁰⁾, zoowel door subcutane injectie als peroraal, normale menschen daarvoor overgevoelig te maken, zooals uit de positieve reactie van de huid bleek. Bloch en Steiner ¹¹⁾ sensibiliseerden een aantal normale proefpersonen kunstmatig tegen primula. Ancona ⁶⁾ nam waar, dat ten gevolge van het bewerken van verontreinigd graan, dat o.a. pediculoides ventricosus bevatte, bij de boeren en molenaars asthma en urticaria epidemisch optraden. Terwijl een ieder, die gedurende eenigen tijd met dit graan gewerkt had, een huidziekte van niet-allergischen aard kreeg, ontstonden bij degenen, die er voortdurend mee in contact waren, asthmasymptomen en urticaria. De gang van zaken is hierbij vermoedelijk geweest, dat door de gelaedeerde huid, mogelijk ook door de slijmvliezen, allergenen zijn binnengedrongen en een overgevoeligheid hebben veroorzaakt, zich uitend in de huidreactie, terwijl door herhaald contact of inhalatie de allergische verschijnselen als asthma en urticaria volgden.

Het zou wel heel toevallig zijn, wanneer van zulk een groote groep van menschen allen juist bepaalde constitutie-eigenschappen bezaten, waardoor sensibilisatie zich kon ontwikkelen. Veel waarschijnlijker is het, dat voor deze sensibilisatie geen speciale constitutie-eigenschappen noodig zijn.

Het algemeen tot stand kunnen komen van allergie, wordt ook hoogst waarschijnlijk gemaakt door de onderzoekingen van Brutel de la Rivière ¹²⁾, die bij een groot aantal normale menschen met behulp der huidreactie de allergische sensibili-

satie heeft bepaald. Hij heeft daarbij gebruik gemaakt van extracten van allergenen en van enkele vaccins, waarvan mocht worden aangenomen, dat de expositie daaraan voor alle proefpersonen vóór dien gelijk was geweest. Gezien het betrekkelijk groote aantal positieve of zwak positieve reacties komt Brutel de la Rivière tot het besluit, dat de allergische sensibilisatie een normale reactie van het organisme is op de ons omringende allergenen. Bovendien kon hij vaststellen, zoowel bij de groep der normale proefpersonen als bij een groep van patiënten uit de Leidsche Kliniek voor Allergische Ziekten, dat wanneer één allergeen een positieve huidreactie geeft, de kans op een positieve reactie met een ander allergeen stijgt, en dat ook omgekeerd de negatieve reacties eenzelfde samengaan vertoonen. Dit verschijnsel schrijft hij toe aan een verschillend groote neiging tot sensibilisatie bij verschillende personen. Tusschen de lijders aan allergieën en de normale mensen bestaat dus volgens hem wat de sensibilisatie betreft, slechts een quantitatief verschil.

Er zijn dus verschillende argumenten aan te voeren, dat sensibilisatie een algemeen menselijke eigenschap is. Bijzondere constitutioneele momenten behoeven daartoe niet verondersteld te worden. Waarom de mensch overgevoelig kan worden is een vraag, die buiten het hier te behandelen onderwerp valt. Zij vormt een onderdeel van het probleem, waarom sommige soorten van dieren (caviae, honden, konijnen) in den regel wel, andere (katten, ratten) daarentegen niet door voorbehandelende injecties gesensibiliseerd kunnen worden.

Of de algemeene gang van zaken, zooals in het voorafgaande gegeven werd, voor het tot stand komen der sensibilisatie — zelfs wanneer men Storm van Leeuwen's hypothese, dat het allergeen daarbij als haptene kan functioneeren, te hulp neemt — voor ieder allergeen geldt, moet in het midden gelaten worden, zoolang niet over talrijke andere vraagpunten eenstemmigheid is bereikt. Het is n.l. voor sommige geneesmiddelen, zooals voor bepaalde alcaloïden en andere chemisch bekende lichamen niet gelukt overdragsstoffen aan te toonen bij patiënten, die voor deze stoffen een overgevoeligheid in kwalitatieven zin bezitten (Scimone en Melli?).

Alleen voor ursol is Curschmann erin geslaagd een passieve sensibilisatie tot stand te brengen. Wat aan de overgevoeligheid ten grondslag ligt, is nog niet bekend. Het is te verwachten, dat wanneer de bouw en eigenschappen van de thans nog niet in geheel gezuiverden vorm verkregen allergenen, beter bekend zullen zijn, een meer eenvormige beschouwing daarover mogelijk is. Treedt bij de overgevoelige een ander mechanisme (abnormale splitsing, oxydatie of reductie) in werking, wanneer hij met de werkzame stof in contact komt; is er een abnormale affiniteit van een bepaald orgaan ontstaan of schiet de normale ontgiftigende werking van een orgaan, b.v. van de lever, te kort? Gegevens, om deze en dergelijke vragen te beantwoorden, ontbreken nog vrijwel geheel.

CONSTITUTIE EN ALLERGISCHE ZIEKTEN.

Ook al acht men de mogelijkheid van het ontstaan van een allergie, misschien met verschillend groote kansen, voor ieder mensch gegeven, dan is men daarmee nog ver verwijderd van de verklaring van de syndromen, die als allergische ziekten worden opgevat.

De allergische reacties van de huid bij normalen, d.w.z. bij niet-lijders aan allergische ziekten, wijzen er op, dat een allergie — moge zij ook een voorwaarde voor overgevoelighedsziekten zijn — omgekeerd niet steeds aanleiding tot ziekteverschijnselen behoeft te geven. Bij lijders aan asthma, eczeem, urticaria, e.d. wordt herhaaldelijk op zeer verschillende allergenen, in de huid geapliceerd, een positieve reactie vastgesteld. In de hun geboden omstandigheden hebben zij zich blijkbaar voor meerdere stoffen gesensibiliseerd. Dat nu al die stoffen bij hen in gelijke mate de ziekteverschijnselen te voorschijn roepen, is echter geenszins zeker. In dit verband kan de waarneming van Bastai aangehaald worden, waarbij een lijder aan asthma passief overgevoelig gemaakt werd voor konijnenhaar. Bij contact met dit haar ontstonden wel algemeene verschijnselen, doch geen asthma. Uit de kliniek zijn gevallen bekend, waarbij asthma-aanvallen door klimaatallergenen te voorschijn ge-

roepen werden, terwijl het gebruik van ei, waarvoor bij denzelfden patiënt eveneens een overgevoeligheid bestond, urticaria gaf.

Uit het voorgaande is het wel duidelijk met welke gecompliceerde verhoudingen men te doen krijgt, wanneer men tracht de constitutioneele voorwaarden te ontwarren, die bij het tot stand komen der symptomen eventueel meewerken.

Het aantal veronderstellingen, dat men kan maken is zeer groot. Aangenomen, dat de sensibilisatie principiëel voor ieder mensch mogelijk is, dan rijst de vraag, of bij allen onder overeenkomstige condities, de sensibilisatie in even sterke mate plaats vindt, en of het verschil tusschen een lijder aan allergie en een normale misschien daarin bestaat, dat de eerste zijn overgevoeligheid behoudt, terwijl deze normaliter teruggaat. De waarneming van Brutel de la Rivière, dat allergenen ook bij een zeker percentage normalen huidreacties geven, is o.i. nog voor een andere dan de door hem gegeven explicatie vatbaar. Het is n.l. mogelijk, dat inderdaad de allergische sensibilisatie een normale reactie is, doch dat de verworven allergie normaliter slechts van tijdelijken aard is. Onder een willekeurige groep menschen, zal men dan een aantal aantreffen, die nog niet gesensibiliseerd zijn, anderen die een overgevoeligheid bezitten, terwijl weer anderen wel gesensibiliseerd zijn, doch hun sensibilisatie al weer verdwenen is. Een dergelijke teruggang kent men bij de immuniteit, zoowel na een actieve (typhus, pokken) als na een passieve immunisatie.

Ook is het denkbaar, dat de overgevoeligheid steeds blijft bestaan, doch dat bij den lijder aan een overgevoeligheidsziekte gemakkelijker opnieuw contact met het allergeen tot stand komt.

Mocht echter blijken, dat de voorwaarden voor herhaald contact bij normalen en allergielijders gelijk zijn, dan moeten bij de laatste speciale redenen van de ziekelijke allergie-uitingen aanwezig zijn. Te denken zij hier aan een grootere gevoeligheid voor het reactieproduct, aan den toestand van het milieu, waarin de reactie zich afspeelt, bijv. een eventuele afwezigheid van factoren, die het reactieproduct normaliter binden of op andere wijze onschadelijk maken, enz. Hierop wordt in het volgend hoofdstuk nader ingegaan.

CONSTITUTIE EN DE AARD DER ALLERGISCHE MANIFESTATIES.

Behalve de verklaring voor het feit, dat bepaalde menschen allergische ziekten vertoonen, dient ook de oorzaak te worden nagegaan van het verschil in verschijnselen bij verschillende individuen of zelfs bij eenzelfde patiënt. Waarom de een bij contact met een allergeen een asthma-aanval krijgt, de ander een eczeem en weer een ander urticaria, is door sommigen op een orgaan-minderwaardigheid teruggevoerd; een opvatting welke ons vraagstuk echter weinig verder brengt.

Er zijn hier weer verschillende veronderstellingen te maken, waarvoor evenwel nog geen voldoende aanknoopingspunten te vinden zijn. Denkbaar is een samenhang met den aard van het allergeen, dat mogelijk meer affiniteit voor het eene dan voor het andere orgaan bezit. Daarnaast is misschien de wijze, waarop het contact tot stand komt, van invloed op het predomineeren van bepaalde symptomen. Dat een hooikoortsljder conjunctivitis en rhinitis krijgt, is plausibel, omdat het allergeen deze plaatsen gemakkelijk bereikt. Of hij echter door het eten van cerealiën verschijnselen zal krijgen, is niet zeker zoolang niet gebleken is, dat de lever de oorzakelijke stoffen doorlaat, hetzij door een primaire minderwaardigheid of omdat zich ook daar eerst een allergische reactie afspeelt, die zijn functie benadeelt. Een soortgelijke redeneering kan men voor de urticaria van alimentaire oorsprong houden. Daarbij is dan nog nader uit te maken, of de galbult een gevolg is van het inwerken van doorgelaten allergeen, of dat het allergeen in de lever een functioneele verandering teweegbrengt, waardoor een reden ontstaat (bijv. een stof afgescheiden wordt) voor de vorming van urticaria. Daarmee is tevens het vraagstuk van de plaatselijke overgevoeligheid aangeroerd. Er bestaan waarschijnlijk tal van stoffen, die als allergeen aangemerkt moeten worden, en die bij den daarvoor overgevoeligen lijder, geen positieve huidreactie maar wel andere verschijnselen verwekken. De overgevoeligheid behoeft zeker niet steeds een algemeene te zijn, zij kan ook gelocaliseerd zijn. Het beste voorbeeld daarvan

is de plaatselijke overgevoeligheid van de huid na de passieve overdraging volgens Prausnitz en Küstner.

Zeer schematisch hebben wij getracht in het voorgaande het verband van constitutioneele factoren met de allergie aan te geven. Aan welke afwijkingen men tot nog toe meer of minder beteekenis voor het ontstaan van allergische ziekten heeft gehecht, wordt nader in hoofdstuk II besproken.

HET ONDERZOEK NAAR DE CONSTITUTIONEELE AFWIJKINGEN.

Het behoeft geen nader betoog, dat de kennis van de afwijkingen, die den mensch tot lijder aan allergische ziekten maken, van groot wetenschappelijk belang is. Zij kan ons in staat stellen maatregelen aan te geven ten einde sensibilisatie te voorkomen, of, wanneer de verschijnselen van een allergische ziekte zich hebben voorgedaan, de constitutioneele momenten rationeel tegen te werken.

Bij het pogen om de afwijkende factoren, die tot allergische ziekten dispooneeren, vast te stellen, zal men goed doen zoo veel mogelijk waarnemingen over pathologische afwijkingen van verschillende functies te verzamelen. De allergische reactie zelf met haar gevolgen kan echter eveneens veranderingen in het organisme teweegbrengen. Om een gevonden afwijking als constitutioneel of dispooneerend te mogen bestempelen, zal zij moeten vastgesteld zijn gedurende perioden, dat de allergicus geheel vrij van ziekteverschijnselen is. Is er aan deze voorwaarde niet voldaan, dan heeft men niet het recht het vastgestelde feit in verband met de constitutie te brengen. Terecht hecht dan ook Storm van Leeuwen, wat het constitutie-vraagstuk betreft, geen waarde meer aan zijn onderzoek omtrent de stoornissen der urinezuurstofwisseling bij asthmalijders, of aan zijn met Zeydner gedane waarneming van de aanwezigheid van een toxische stof in het bloed, omdat daarbij geen acht geslagen werd op den toestand, waarin de patiënten tijdens het onderzoek verkeerden. Het is n.l. niet zeker of de gevonden stoornissen als dispooneerende factoren of als gevolgen van den asthmatischen toestand moeten worden op-

gevat.

De voorwaarden, waaronder de resultaten voor ons doel bruikbaar zijn, brengen voor het onderzoek eigenaardige moeilijkheden met zich. Immers zal men in zijn onderzoek alleen die patiënten mogen betrekken, die niet met hun allergenen in aanraking komen en wanneer deze aanraking liefst gedurende langen tijd ook niet heeft plaats gehad, dus bijv. hooikoortslidgers in den winter, asthmalidgers in een allergeenvrij milieu, enz. Een practisch bezwaar is, dat dergelijke menschen, die zich volkomen normaal voelen, gewoonlijk niet langeren tijd voor een onderzoek beschikbaar zijn, of er zich in het geheel niet toe leenen.

Bij de onderzoekingen, die wij in verband met het vraagstuk van constitutie en allergische ziekten hebben gedaan, waren de condities gunstig. In de Leidsche Kliniek voor Allergische Ziekten konden wij n.l. overgevoelige patiënten onderzoeken in een stadium, waarin zij vrij van allergische verschijnselen waren, en deze vaak langeren tijd niet vertoond hadden, omdat de voor hen schadelijke agentien van hen verwijderd konden worden gehouden. In een groot aantal gevallen van z.g. klimaatasthma werd dit bereikt door verblijf in een allergeenvrije kamer, bij een kleiner aantal lijders door regeling van het diët. Hoofdzakelijk betreffen de in de volgende hoofdstukken mee te deelen resultaten lijders aan asthma bronchiale, soms met andere verschijnselen zooals eczeem, urticaria e.a. gepaard. De patiënten werden in het onderzoek betrokken, wanneer de diagnose op grond van anamnese en klinisch onderzoek, uitslag der huidreacties, gunstig gevolg van het buitensluiten der allergenen, met zekerheid gesteld was.

LITERATUUR BIJ HOOFDSTUK I.

- 1) v. Niekerk, Immun., Allerg. u. Infektrht., Bd. III, 1932, 209.
- 2) Coca, Walzer and Thommen, Asthma and Hayfever, 1931.
- 3) György, Moro und Witebsky, Klin. Wschr., 9 Jhrg., 1930.
- 4) Ratner and Gruehl, Am. Journ. Dis. Childr., Vol. 34, 1927, 23.
- 5) Ramirez, New York Met Journ., Vol. 112, 1920, 115.
- 6) Storm van Leeuwen, Allergische Krankheiten, 1928.
- 7) Frugoni et Melli in l'Asthme, Rapports présentés au Premier Congrès international de l'Asthme, 1932.
- 8) Storm van Leeuwen und Kremer, Ztschr.f. Immun. forschg., Bd. 50, 1927, 1.
- 9) Dew, Kellaway and Williams, Med. Journ. Austr., 1925.
- 10) Botteri, Wien. klin. Wschr., 1922, No. 21.
- 11) Bloch und Steiner, Arch. f. Derm., Bd. 152, 1926.
- 12) Brutel de la Rivière, Dissertatie Leiden, 1932.

HOOFDSTUK II.

OVER CONSTITUTIONEELE FACTOREN BIJ ALLERGISCHE ZIEKTEN.

TEGENWOORDIG VAT MEN DE SYNDROMEN, DIE ALS allergische ziekten worden aangeduid, op als het gevolg van de inwerking van een voor normalen indifferente stof op gevoelige individuen. Zooals in het inleidend hoofdstuk besproken, acht men het voorshands aangewezen bij lijders aan allergische ziekten constitutioneele momenten aan te nemen ter verklaring van de bijzondere uitwerking van het allergeen.

In de oudere literatuur, dateerend van voor de kennis van de beteekenis der anaphylaxie voor de kliniek, staat in de aetiologie der allergische ziekten en wel in het bijzonder van het asthma bronchiale, de constitutie geheel in het middelpunt der beschouwingen. Met de aanleiding tot het uitbreken der aanvalsgewijs optredende ziekteverschijnselen heeft men zich toen ter tijd niet veel bezig gehouden. Als in het midden van de vorige eeuw de functie van het vegetatieve zenuwstelsel en vooral van den n.vagus beter bekend wordt, legt men een verband tusschen de verschijnselen in het dierexperiment bij vagusprikkeling waargenomen en het beeld van den asthma-aanval. Er ontstaat dan de meening, dat de asthma-aanval van reflectorischen aard is en de ziekte als een neurose moet worden opgevat.

Trousseau heeft echter het zwaartepunt weer meer naar de geheele gesteldheid van den lijder verlegd. Asthma is volgens hem niet een aandoening van de ademhaling of een neurose zonder meer; slechts bij uitzondering zou dit lijden niet gebonden zijn aan een bepaalden aanleg, een diathèse, welke volgens Trousseau's opvatting in een humorale afwijking bestaat, die in het eene geval tot asthma, in een ander tot jicht of tot eczeem leidt. De diathèse arthritique vormt nog steeds voor enkele auteurs een afdoende verklaring voor

deze ziekten. Sédillot stelt, evenals Moncorgé, een insufficiëntie van de lever door alimentaire overbelasting verantwoordelijk voor den abnormalen humoralen toestand. Overigens geven deze schrijvers in hun monograficën niet aan, waar de humorale stoornis, m.n. een overmaat van urinezuur, in de pathogenese haar invloed doet gelden.

Een nieuwe beschouwingswijze der allergische ziekten begint met de waarnemingen over anaphylaxie en de waardeering van dit verschijnsel voor de kliniek der genoemde ziekten. Men komt er toe nieuwe problemen te stellen en meer aandacht te wijden aan de exogene oorzaken voor het ontstaan der allergische symptomen. Als voornaamste voorwaarde voor dit ontstaan wordt de sensibilisatie op den voorgrond geplaatst. Evenwel kunnen de verschijnselen der anaphylaxie, n.l. de sensibilisatie en de shock bij herhaald contact, niet voldoen ter verklaring der allergische syndromen. De allergie kan niet gelijkgesteld worden met de anaphylaxie, die kunstmatig bij bepaalde dieren is op te wekken. De gevolgen van het herhaald contact bij anaphylaxie en allergie verschillen in dit opzicht, dat wanneer bij de anaphylaxie de shock overleefd wordt, een toestand van geringe gevoeligheid intreedt, terwijl bij de allergie de sensibilisatie niet behoeft te verminderen en bij herhaald contact binnen enkele uren opnieuw een gelijk symptomencomplex geeft. Bovendien zijn bij anaphylaxie de verschijnselen, die het dier bij een tweede contact vertoont, voor de soort vrijwel constant, terwijl de reacties op de allergenen bij den mensch, zelfs bij één individu van verschillend karakter kunnen zijn, ten minste een verschillende localisatie kunnen vertoonen. Er bestaat dus opnieuw aanleiding om de verklaring in bijzondere constitutioneele momenten te zoeken.

Nerveuse momenten, stoornissen in de functies der klieren met inwendige secretie of van de lever, dysfuncties van het vegetatieve zenuwstelsel e.a. heeft men gemeend te moeten aanwijzen als reden van het bijzondere verloop der allergische reactie. Daarnaast heeft men er geheele statussen van afwijkingen aan ten grondslag gelegd (Status exsudativus van Rost) of den aanleg uit een bijzondere labiliteit van de lichaamsvochten (diathèse colloïdoclasique) getracht te ver-

klaren.

Om niet te uitvoerig te worden, geven wij geen overzicht van het onnoemlijk aantal publicaties over de verschillende vraagstukken, waarvoor het ontstaan der allergie ons stelt.

Slechts eenige factoren, welke, soms zeer in het algemeen, als bepalend voor de allergische constitutie, het „terrain allergique” der Franschen, zijn aangenomen, worden nader besproken.

BETEEKENIS DER HEREDITEIT.

Wanneer men de constitutie van lijders aan allergie tracht te analyseeren, dringt zich al spoedig de vraag op, of er al dan niet erfelijke factoren aanwezig zijn, die met de afwijking verband houden. Gaat men de anamnese van de patiënten na, dan krijgt men in een belangrijk percentage der gevallen (53% volgens Storm van Leeuwen) de mededeeling te hooren, dat dezelfde of andere allergische verschijnselen bij familieleden voorkomen. Bij gezonde menschen vonden Spain en Cooke ¹⁾ dat slechts 3,5% asthma of hooikoorts-lijders in de familie konden aanwijzen; bij de lijders aan deze ziekten was de familieanamnese in 58,4% positief. Niet bij alle vormen van overgevoeligheid is dit percentage zoo hoog; bij de artificiële en idiosyncratische eczemen treft men allergische ziekten bij familieleden slechts in 1 à 2% aan ²⁾. Hier ontbreekt dus het veelvuldig familiair voorkomen of alterneeren met andere allergische ziekten. Door verschillende onderzoekers zijn, in navolging van Cooke en van der Veer ³⁾, stamboomen van overgevoeligen opgesteld, om het voorkomen van allergische ziekten bij voorouders, familie en nakomeling-schap te illustreeren en de erfelijkheid van deze ziekten aan te toonen.

Wij hebben ons persoonlijk niet met het vraagstuk der hereditieit bezig gehouden, daar het ons van meer practisch belang toeschijnt, allereerst vast te stellen of er kenmerkende verschillen tusschen normalen en lijders aan allergieën bestaan. Hoewel het zeer zeker van groot belang zou zijn, indien zekerheid over het al of niet overerven van allergische ziekten kon worden verkregen, leek het ons meer

aangewezen na te gaan, welke causale factor eventueel in de constitutie als erfelijk kon worden aangemerkt.

Terwijl het meerendeel der onderzoekers, die zich met het allergie-vraagstuk bezig houden aan de erfelijkheid een groote beteekenis toekennen, wordt in den regel niet duidelijk aangegeven, wat men meent, dat overgeërfd wordt. Is het de sensibilisatie of een verhoogde neiging tot sensibiliseeren, dan wel zijn het eigenschappen, die wanneer zich eenmaal een overgevoeligheid heeft ontwikkeld, de oorzaak voor de allergische verschijnselen zijn, die van de ouders op de nakomelingschap overgaan?

Bell en Erickson ⁴⁾ onderzochten kinderen van moeders, lijdende aan asthma en hooikoorts met overdragsstoffen in het bloed. Zij konden deze stoffen bij de kinderen niet aantoonen, waaruit men mag afleiden, dat de toestand van sensibilisatie niet wordt overgeërfd. Benjamins ⁵⁾ besluit hieruit, dat de aanleg tot sensibiliseeren hereditair moet zijn. In het voorgaande hoofdstuk hebben wij de argumenten besproken, welke het waarschijnlijk maken, dat ieder menschelijk wezen een overgevoeligheid verwerven kan, wanneer het allergeen de gelegenheid heeft om het milieu intérieur van het organisme binnen te dringen. Török en zijn medewerkers (Lehner en Rajka ⁶⁾) hebben door hun proeven over huidsensibilisatie aangetoond, dat een plaatselijke overgevoeligheid eerst door herhaalde injecties van het allergeen ontstaat en dat van de herhaaldelijk met allergeen behandelde plaats de sensibilisatie zich, als vanuit een depôt, uitbreidt. Zij meenen, dat een natuurlijke sensibilisatie het gevolg is van een voortdurend en intensief inwerken van het allergeen, niet alleen op de huid doch ook op de inwendige organen. De kans op sensibilisatie, in het bijzonder voor niet-alimentaire allergenen, is in verband met het voorgaande het grootst te achten bij individuen, die een sterke praedispositie voor aandoeningen van huid en slijmvliezen hebben, dus bij kinderen met een exsudatieve diathese. Volgens de theorie van Rost moeten de allergische ziekten op ouderen leeftijd als „spät-eksudative” verschijnselen opgevat worden.

Wij meenen, dat de exsudatieve diathese dikwijls een voorwaarde voor het tot stand komen van overgevoeligheid

vormt. Zij is echter niet de eenige conditie. Niet ieder exsudatief kind toch behoeft gesensibiliseerd te worden. Dit zal n.l. afhankelijk zijn van het aanwezig zijn van allergenen in zijn omgeving. Is het milieu, waarin het kind leeft allergeenarm dan loopt het o.i. weinig kans asthma te krijgen. Voor deze opvatting pleit ook een na-onderzoek, dat Moro en Kolb ⁷⁾ bij een groep van exsudatieve kinderen hebben ingesteld. Op 4—11 jarigen leeftijd hadden deze kinderen slechts in 4,5% een eiwitovergevoeligheid en in 2,3% asthma bronchiale. Het is niet uitgesloten, dat bij een aantal dezer kinderen allergische ziekten op ouderen leeftijd manifest zijn geworden.

Bij elk onderzoek in verband met het hereditaatsprobleem moet toch rekening gehouden worden met den leeftijd, waarop allergische verschijnselen zich in het algemeen voor het eerst voordoen. Wij hebben dit, evenals eenige andere onderzoekers (Spain, Cooke, Rost ⁸⁾, Bray ⁹⁾), op grond van de anamnestiche gegevens bij een 1000-tal patiënten nagegaan, (zie hfdst. III, blz. 62) en gevonden, dat weliswaar allergische ziekten meestal in de jeugd beginnen, echter ook meermalen op hooger leeftijd. Wanneer men hiermee rekening houdt, ook dan nog blijkt het percentage der kinderen met exsudatieve diathese, dat later allergische verschijnselen vertoont, betrekkelijk laag te zijn.

Het staat vast, dat de constitutioneele eigenaardigheid der exsudatieve kinderen erfelijk en aangeboren is (Gorter ¹⁰⁾). De exsudatieve diathese is dus een erfelijk moment, dat vermoedelijk tot sensibilisatie kan praedisponeren. Evenwel zijn er, de in hfdst. I genoemde, omstandigheden denkbaar, waardoor niet-exsudatieve individuen gesensibiliseerd worden en zonder dat ook overigens een praedisponerende constitutie als erfelijke factor is aan te wijzen. Bovendien is, zooals reeds eerder opgemerkt werd, een sensibilisatie alleen niet voldoende om allergische ziekteverschijnselen te veroorzaken.

Naast de beantwoording van de vraag of erfelijke factoren al of niet op het ontstaan van allergische ziekten van invloed zijn, heeft men getracht vast te stellen volgens welke regels de overerving van de bijzondere eigenschappen, die

voor het ontstaan van allergische ziekten noodig zijn, plaats vindt. Benjamins⁵⁾ heeft nog onlangs de percentages van lijders aan allergische ziekten berekend, wanneer de erfactor dominant, resp. recessief is, de overerving bilateraal en unilateraal is. Bij toetsing dezer berekening aan de getallen van Spain en Cooke, bleek hem, dat het probleem eigenlijk niet is op te lossen. De beschikbare gegevens zouden onvoldoende zijn.

Reeds eerder hebben wij de wenschelijkheid uitgesproken het onderzoek naar eventuele erfelijkheid in afdalende lijn bij lijders aan allergie voort te zetten, zoodat men zich dan minder op anamnestiche gegevens en meer op objectieve verschijnselen (klinisch onderzoek, huidreacties, overdragsstoffen) zal kunnen verlaten.

Aan een dergelijk statistisch onderzoek, waarin als vergelijkingsmateriaal een groot aantal normalen moeten worden betrokken, zijn helaas nog allerlei bezwaren verbonden. Uit de anamnestiche mededeelingen van een lijder is het reeds moeilijk op te maken, of in bepaalde gevallen inderdaad sprake van een allergische ziekte is. Doch ook na eigen onderzoek der lijders, blijven er thans nog niet te beantwoorden vragen bestaan. Zijn urticaria altijd een gevolg van een bestaande overgevoeligheid? De oplossing hiervan is niet te geven, alvorens men beter de gang van zaken bij het tot stand komen dezer stoornissen kent. Het lijkt ons niet onmogelijk, dat urticaria bijv. een gevolg kan zijn van een tijdelijke stoornis in de „fonction protéopexique” van de lever. De huidverschijnselen kunnen dan als direct gevolg van de reactie van de gesensibiliseerde huid op het allergeen opgevat worden. Het is ook mogelijk, dat de overgevoeligheid in de lever gelocaliseerd is en dat tengevolge van het contact van de lever met het allergeen een stof in het bloed overgaat of daarin aanwezig blijft, waardoor de huid met urticaria reageert. Door redeneeren kan men zich voorstellen, dat niet uitsluitend een allergische reactie, maar ook een beschadiging van de lever van anderen aard de aanleiding van de urticaria is. Voor het niet-artificiële eczeem gelden soortgelijke overwegingen.

Storm van Leeuwen heeft een aanvang gemaakt met een

onderzoek naar het voorkomen van allergische ziekten bij de afstammelingen van lijders aan deze aandoeningen. Door ondervragen en door eigen contrôle werd vastgesteld, in hoeveel gevallen zich inderdaad allergische ziekten bij de kinderen voordeden. In dit onderzoek werden alleen ouders betrokken, die op een leeftijd gekomen waren, dat een uitbreiding van het gezin niet meer waarschijnlijk te achten was, en waarvan de kinderen een leeftijd bereikt hebben, waar beneden de eerste verschijnselen van allergische ziekte zich in de meerderheid der gevallen gewoonlijk voordoen. Dit onderzoek, dat nog in een beginstadium verkeert, omvat tot dusver gegevens van 32 lijders aan allergische ziekten, waarvan 30 asthmalijsers zijn, één aan een allergisch eczeem en één aan rhinitis vasomotorica lijdt. Het zijn 24 mannen en 8 vrouwen; hun resp. haar echtgenooten lijden niet aan een bepaalde overgevoeligheid.

Het totaal der kinderen bedraagt 143, waarvan 133 nog in leven zijn. Zij zijn met één uitzondering ouder dan 3 jaar; de meesten meer dan 12 jaar oud. Van die kinderen, afkomstig uit 29 gezinnen, lijden er 8 aan asthma of zijn wel eens benauwd; aan eczeem lijdt 1 kind en van 2 wordt aangegeven, dat zij dauwworm hebben gehad. In totaal kan men hoogstens bij 11 kinderen allergische ziekteverschijnselen aannemen, d.w.z. bij ongeveer 8%. Aangezien er jonge individuen onder zijn, is het percentage der kinderen bij wie zich tijdens hun leven allergische stoornissen zullen voordoen, vermoedelijk iets grooter. Deze voorloopige uitkomst verschilt aanzienlijk en geeft een veel lager percentage dan Spain en Cooke hebben gevonden en berekend. Dit lage percentage wijst niet op heredititeit als oorzakelijk moment, de getallen zijn echter nog te gering om conclusies toe te laten. Het verschil in resultaat berust zeker grotendeels op verschil in appreciatie, of al of niet een allergische ziekte mag worden aangenomen. Een subjectieve factor is bij dergelijk statistisch onderzoek moeilijk uit te sluiten.

Of heredititeit bij het ontstaan van allergische ziekten van invloed is, moet voorlopig in het midden gelaten worden. Men beschikt o.i. nog over te weinig zuivere gegevens, vooral door de omstandigheid, dat nog te weinig bekend is omtrent

het tot stand komen der sensibilisatie. Het alsnog onbeslist zijn, of erfelijke factoren aetiologisch van invloed zijn, maakt verder onderzoek omtrent het ontstaan der allergische ziekten niet onmogelijk. Ook lijkt het ons waarschijnlijk, dat evenals dat bij de tuberculose is gebeurd, door een betere kennis van het wezen der sensibiliseering en der allergische reactie met de factoren, die daarop van invloed zijn, de betekenis der hereditaire dispositie in aanzien zal afnemen.

BETEEKENIS DER BLOEDGROEPEN.

Het onderzoek naar de isoagglutinatie-eigenschappen van het menselijk bloed is in de kliniek begonnen en aanvankelijk in verband met ziekelijke afwijkingen verricht. Nadat Landsteiner bewezen had, dat men met normale eigenschappen te doen had, behield de bepaling van de bloedgroepen, behalve voor enkele praktische doeleinden (bloedtransfusie en gerechtelijk medisch onderzoek) nagenoeg nog alleen voor de erfelijkheidsleer betekenis. Een tijd lang heeft men nagegaan of het ontstaan van ziekten, het verloop of de gevolgen van ziekten misschien in verband gebracht konden worden met de bloedgroepen, waartoe de lijders behoorden.

Bij de bloedgroep hebben wij te maken met een hereditaire, voor het individu constante eigenschap, welke volgens de wet van Mendel overgeërfd wordt. Wij hebben ons afgevraagd of er eenige correlatie bestaat tusschen het voorkomen van allergische verschijnselen en de bloedgroepen, waartoe de lijders gerekend moeten worden.

Bij deze bepalingen, verricht in de jaren 1929—1930, werd gevonden, dat (zie hfdst. III, blz. 64) van onze 188 patiënten 35,1% tot groep O, 55,3% tot groep A, 8% tot groep B en 1,6% tot groep AB behoorden.

Bray en Signy¹¹⁾, die een overeenkomstig onderzoek bij 50 asthmatische kinderen instelden, vonden voor de groepen in dezelfde volgorde 44%, 46%, 6%, 4%. Zij beschouwen deze bevindingen als normaal en hebben het onderzoek daarom niet voortgezet.

Ter vergelijking van de percentages bij allergici gevonden, geven wij hierbij de normaalwaarden, ontleend aan een pu-

blicatie van Dr. M. A. van Herwerden¹²⁾. Bij 3085 studenten werd vastgesteld, dat 45,7% tot groep O, 41,2% tot groep A, 9,6% tot groep B en 3,5% tot groep AB behoorden. Deze getallen mogen echter niet als voor Nederland algemeen geldend beschouwd worden, daar aan Dr. van Herwerden gebleken is, dat groote locale verschillen bestaan.

Dr. van Herwerden is zoo bereidwillig geweest haar oordeel over onze uitkomsten te geven. Naar haar meening is het getallen-materiaal te klein om een zekere conclusie te trekken. Een aanwijzing om eenige correlatie aan te nemen tusschen de bloedgroep en het ontstaan van allergische ziekten geven haars inziens de getallen niet. Wel is het percentage van groep AB zeer laag en dit is voor haar aanleiding om tot voortzetting van het onderzoek te raden.

INVLOED VAN HET ZENUWSTELSEL.

Het is begrijpelijk, dat in de periode, waarin men de betekenis van uitwendige factoren (allergenen, infecties e.d.) voor de pathogenese der allergische ziekten nog niet voldoende kon waardeeren, de oorzaak voor de waargenomen ziekteverschijnselen voornamelijk in het individu zelf werd gezocht. Echter ook thans, nu men van allergische ziekten spreekt en groote betekenis aan exogene oorzaken hecht, moeten voor de verklaring der syndromen nog bijzondere factoren bij de lijders zelf worden verondersteld.

Nadat door physiologische en pharmacologische onderzoekingen de betekenis van het vegetatief zenuwstelsel voor de functies van autonome orgaansystemen duidelijk was geworden, werden een aantal functiestoornissen toegeschreven aan abnormale nerveuse reacties. In 1909 geven Eppinger en Hess¹³⁾ hun eerste bijdragen tot de pathologie van het vegetatieve zenuwstelsel. Wat het asthma bronchiale betreft, dit had men bij het streven om het symptomencomplex tot één oorzaak terug te voeren, reeds eerder aan een aandoening der nn. vagi toegeschreven (vergelijk Bezançon¹⁴⁾). Germain Sée nam bij asthmalijders een pneumobulbaire neurose en een reflectorisch ontstaan der asthma-aanvallen aan. Hij veronderstelde, dat prikkels, aan-

grijpend op het sensibele trigeminus- en vagusgebied, via de centra van het verlengde merg de motorische en secretorische vagusvezels prikkelen. Tot op heden wordt door vele clinici het voorkomen van vagusneurose of vegetatieve neurose aangenomen, waarbij men zich het bestaan van een functiestoornis voorstelt, die afhankelijk gedacht wordt van een minderwaardigheid der centra. Dat hiervoor morphologisch geen substraat is aan te wijzen, werd en wordt aan een ontoereikendheid der microscopisch-anatomische onderzoekingsmethoden geweten. De opvatting van asthma als een neurose werd in 1906 door Rapin over de andere thans als allergisch aangenomen syndromen uitgebreid. Op grond van klinische ervaringen kwam Rapin er n.l. toe het bronchiaalasthma, de rhinitis vasomotorica, de urticaria en het oedeem van Quincke vanuit één gezichtspunt te beschouwen en deze aandoeningen terug te voeren op een familiair voorkomende angioneurose. Dat aan deze pathologische verschijnselen één en hetzelfde anatomisch substraat, n.l. de vaatwanden ten grondslag werd gelegd, is ongetwijfeld een belangrijke vooruitgang. Assmann¹⁵⁾ heeft opnieuw op het voorkomen van prikkelingsverschijnselen van den vaatwand met opvolgende exsudatie bij de verschillende allergische uitingen gewezen en schrijft den lijders aan allergische ziekte een angioneurotische exsudatieve diathese toe.

Zoowel wanneer men bij asthma bronchiale van een vagusneurose of van een angioneurose d.w.z. in het algemeen van een neurose der vasomotoren spreekt, doelt men daarbij in beide gevallen niet op een abnormale prikkeling doch op een abnormaal intensieven reflex op voor normalen indifferente prikkels. De afwijking, die de abnorme reactie veroorzaakt, wordt dus in het vegetatieve zenuwstelsel gezocht.

Bij hun wensch om een neurologie der inwendige organen op te bouwen, hebben Eppinger en Hess scherp twee afwijkende toestanden als pathologisch onderscheiden, n.l. de vagotonie en de sympathicotonie. Zij baseerden zich daarbij op het strenge antagonisme, dat physiologisch, doch vooral pharmacologisch, tusschen parasymphathisch en symphathisch zenuwstelsel zou zijn aan te toonen.

Asthma, urticaria, colitis membranacea e.a. worden door

hen als vagusneurose opgevat, welke zich op den bodem der als vagotonie aangeduide constitutioneele dispositie ontwikkelen. Als klassiek voorbeeld van een overprikkelbaarheid van den vagus bij den mensch noemen zij het asthma bronchiale, waarbij volgens hen tijdens de aanvallen een kramp van de bronchiaal musculatuur en een verhoogde secretie van het bronchiaalslijmvlies bestaan. Een bewijs voor de juistheid van hun opvatting zien zij in de gunstige uitwerking van atropine en adrenaline op de aanvallen.

Een groot aantal argumenten zijn in den loop der jaren tegen de theorie van Eppinger en Hess aangevoerd. Daarbij werden zoowel de pharmacologische grondslag van hun hypothese, als de feitelijke aantoonbaarheid van verschillen in den toestand der orgaansystemen (bijv. pupilwijdte, polsfrequentie e.d.) en in de reactie op bepaalde pharmaca van bepaalde groepen van patiënten o.a. van asthmalijders ten opzichte van normalen, ernstig bestreden. Ook de breedere grondslagen, waarop door Kraus en Zondek door het in aanmerking nemen van humorale invloeden de begrippen vagotonie en sympathicotonie gesteld zijn, worden aangevochten.

Ruim tien jaar, nadat Eppinger en Hess hun theorieën hadden gepubliceerd, heeft Storm van Leeuwen o.a. in zijn *Algemeene Pharmacologie* reeds een ernstige kritiek erop gegeven. Onder vagotonie moet volgens Eppinger en Hess die constitutie worden verstaan, welke naast teekenen van een verhoogden vagustonus een verhoogde prikkelbaarheid van het parasymphathisch zenuwstelsel en in verband daarmee een verhoogde gevoeligheid tegenover pilocarpine bezitten; daarentegen zou de antagonistische symphathicus relatief minder gevoelig voor adrenaline zijn.

Omtrent de vergiften, waarvan in de pharmacologie schematisch wordt aangenomen, dat zij op de uiteinden van het parasymphathisch of op die van het symphathisch zenuwstelsel aangrijpen, bleek bij nader onderzoek, dat zij tot reacties aanleiding kunnen geven, die niet in het bedoelde schema van geïsoleerd vagotrope of sympathicotrope werking zijn te brengen. Het best met de feiten in overeenstemming is het aannemen van een verlamming der vagusuiteinden door atropine. Een verlamming der vagusuiteinden geeft echter geen ver-

klaring voor het door Backmann waargenomen verschijnsel (geciteerd naar Bornstein¹⁶)), nl. dat het na atropine-inspuiting onmogelijk is met adrenaline een vaatvernauwing te voor- schijn te roepen. Met het aannemen van een uitsluitend aan- grijpen van adrenaline op de uiteinden der sympathische ze- nuwen, kan de omkeering van het effect van deze stof door voorafgaande ergotoxine-toediening niet verklaard worden.

De pharmacologische opvattingen, waarop de theorie van Eppinger en Hess berust, nl. van een scherp antagonisme tusschen de groepen van bepaalde alcaloiden en een selec- tieve affiniteit voor een bepaald aangrijpingspunt, zijn niet in overeenstemming te brengen met de waargenomen ver- schijnselen.

Afziende van de juistheid van de interpretatie, die Ep- pinger en Hess aan de werking van bepaalde vergiften heb- ben gegeven, kan men zich toch de vraag voorleggen, of een verschil in gifwerking bij allergici en niet-allergici is waar te nemen. Indien inderdaad een verschil in effect voor hetzij een vagotrope of voor een sympathicotrope stof mocht blijken te bestaan, dan mag men toch daaruit nog niet opmaken, dat bij de eene groep de prikkelbaarheid voor de onderzochte stof een grootere is. Immers is reeds jaren lang bekend, — waartoe in niet geringe mate onderzoekingen van Storm van Leeuwen hebben bijgedragen —, dat in het lichaam stoffen voorkomen, die vergiften en ook producten der interne secretie kunnen binden en minder werkzaam maken of hun werking kunnen bevorderen. Met dergelijke stoffen moet dus bij de verklaring van het verschil in effect van een ingespoten stof rekening gehouden worden.

Intusschen is bij klinisch onderzoek tot nog toe weinig ge- bleken van het bestaan bij allergici van een afwijkende gevoeligheid voor de vergiften, welke gebruikt worden om vagotonie of sympathicotonie vast te stellen.

Om uit te maken of een vagotonie of sympathicotonie moet aangenomen worden, heeft men vooral in navolging van Dresel het effect van een subcutane injectie van adrenaline op bloeddruk en polsfrequentie als criterium genomen. Nor- male, sympathicotone en vagotone bloeddrukcurven zouden daarbij zijn te onderscheiden. Normaliter stijgt de bloeddruk

geleidelijk en bereikt in ongeveer 10 minuten zijn maximum, bij ongeveer 150 mm Hg gelegen, en om na enkele minuten op dit niveau gebleven te zijn, in de volgende 20 minuten tot zijn uitgangswaarde terug te keeren. De sympathicotone curve zou daarentegen veel steiler verlopen en een hoger maximum hebben; de vagotone blijft laag, verloopt vlak en laat soms een dalen tot onder het uitgangsniveau zien. Deze methode van onderzoek is in verschillende klinieken toege- past. Bornstein¹⁶) vermeldt, dat bij asthmalijders 20 tot 30% meer vagotonische curven gevonden worden dan bij normale menschen. Een paar jaar geleden werd door ons eveneens een vergelijkend onderzoek met adrenaline bij normalen en allergici ingesteld, waarbij om bepaalde redenen de adrena- line-oplossing intraveneus werd ingespoten. Bij een aantal normale proefpersonen en bij allergici, bij wie ook de oculo- cardiale reflex op de polsfrequentie werd onderzocht, werd 0,01 mg zoutzure adrenaline intraveneus geïnjecteerd en daarna de veranderingen van polsfrequentie en bloeddruk nauw- keurig gevolgd.

Bij dit onderzoek bleek, dat bij lijders aan allergie geen eenvormige afwijking in reactie is waar te nemen. Men treft bij hen dezelfde reactietypen aan als bij normalen, wel echter werd een stijging van de bloeddruk tot 150 mm Hg minder frequent aangetroffen. Daarentegen was onder de groep allergici het percentage, dat een „sympathicotone” stij- ging, d.w.z. een stijging boven 150 mm, van bloeddruk en polsfrequentie vertoonde, vrijwel gelijk aan dat bij de nor- malen (vgl. blz. 71). Hieruit volgt dus, dat bij allergici zeker niet in den regel een vagotonie bestaat. Het onderzoek omtrent den invloed van druk op de bulbi oculi op de frequentie van de pols (proef van Ashner) bracht evenmin een eenvormig veranderde reflectorische reactiviteit van den n. vagus bij asthmapatiënten buiten den aanval ten opzichte van niet- allergici aan het licht. Eppinger en Hess hebben erop ge- wezen, dat de abnormale tonus niet het geheele gebied van vagus of sympathicus behoeft te beheerschen, doch zich slechts in enkele takken kan doen gelden. Men moet dan dus een locale vagotonie aannemen. In verband met deze laatste opvatting, ware het misschien rationeeler geweest in plaats

van het effect van druk op de oogen op de polsfrequentie, dat op de bronchi na te gaan. Hoewel wij van dit onderzoek geen andere resultaten verwachten, bestaat toch het voornemen alsnog na te gaan in hoeverre druk op den oogbol de ademcurve, die men met behulp van den schrijvende spirometer verkrijgt, beïnvloedt. Onder allergici hebben wij zoowel „vagotonisch”, „sympathicotonisch” als normaal reageerende individuen aangetroffen. Een verminderde gevoeligheid bij asthmalijders voor adrenaline, samengaand met een groote gevoeligheid voor pilocarpine en atropine, werd door verschillende onderzoekers gevonden. Andere o.a. Newburgh en Nobel¹⁷⁾ daarentegen namen soms abnormaal sterke reacties op adrenaline waar. Een zeer uitgebreid, vergelijkend onderzoek is door Peters en Denning¹⁸⁾ bij 13 asthmalijders en 22 normale personen ingesteld. Zij hebben het effect van pilocarpine, atropine en adrenaline nagegaan en daarbij op een zeer groot aantal verschijnselen gelet. Zoowel bij de normalen als bij de patiënten vinden zij in de onderscheidene criteria individuele verschillen. Wat reacties als blozen, verbleeken, traan-, speeksel- en zweetsecretie, neiging tot verstopping of diarrhee, koude handen, e.d. betreft bleek geen onderscheid tusschen astmatici en normalen te bestaan. Evenmin was een verschil te constateeren in polsfrequentie en reflexen, die de hartslag beïnvloeden. De asthmalijders hadden een wat lagere bloeddruk; de pupilgrootte was bij beide groepen gelijk. De adrenaline-gevoeligheid vonden Peters en Denning, in tegenstelling met onze bevindingen, bij asthmalijders geringer dan bij normalen. De gevoeligheid voor pilocarpine was bij hun asthmalijders daarentegen iets grooter dan bij de normale proefpersonen, terwijl de gevoeligheid voor atropine bij beide groepen gelijk was. Volgens Peters en Denning komen de bij asthmalijders waargenomen reacties niet overeen met de opvatting dat bij deze lijders een algemeene vagotonie bestaat. Dit resultaat is in overeenstemming met de tegenwoordige opvattingen, welke vooral van Fransche zijde omtrent de beteekenis van het vegetatieve zenuwstelsel bij allergie worden gehuldigd. Zoo laat ook Pasteur Valléry-Radot zich zeer sceptisch uit omtrent het bestaan van een vegetatieven tonus bij lijders aan

urticaria. De pharmacodynamische onderzoekingen bij urticarialijders door hem in samenwerking met Hagenau en Dollfus¹⁹⁾ verricht, leverden n.l. evenmin constante uitkomsten op. Daniélopou geeft een methode aan, waarmee hij den invloed van vagus en sympathicus meent te kunnen meten en waarbij de hartfrequentie als maatstaf wordt gebruikt. Hij dient n.l. zooveel atropine toe, dat bij overgang van liggende in staande houding geen polsversnelling meer optreedt en dus de vagusinvoer uitgeschakeld is. Met deze methode constateerde hij tal van gevallen van asthma zonder vagotonie. Voor het ontstaan der asthma-aanvallen hecht hij dan ook de meeste waarde aan een locale factor; zonder deze ontstaat volgens hem geen asthma²⁰⁾.

Niet alleen mislukt het aantoonen van een vagotonie bij het meereendeel der allergici, doch evenmin blijkt uit het effect van sommige therapeutische maatregelen bij asthma, dat de aanvallen voornamelijk een gevolg zouden zijn van prikkels, die via het parasymphathisch zenuwstelsel de luchtwegen bereiken.

Atropine geeft in den regel geen vermindering der aanvallen, terwijl een geringe hoeveelheid adrenaline de aanval gewoonlijk prompt onderdrukt *). Doorsnijding van den rechter n. vagus onder de afsplitsing van de recurrens heeft, volgens Kappis, bij asthmalijders of geen of een spoedig voorbijgaand effect. Brüning²²⁾ meent dan ook, dat de reflexen, die de asthma-aanval zouden veroorzaken, hoofdzakelijk tot den plexus pulmonalis met zijn eigen gangliencellen beperkt zijn, zoodat van de onderbreking van de extra-pulmonale zenuwen geen blijvende verbetering te verwachten is. Na overweging van het voorgaande blijkt het moeilijk, een stooris in het vegetatieve zenuwstelsel, zij het een veranderde prikkelbaarheid van een der deelen of een verstoring van het vagosymphathisch evenwicht, als constitutioneele factor voor de allergie aan te nemen. Zelfs voor één der allergische

*) Bij urticaria is de toepassing van het positief vagotroop werkende pilocarpine in sommige gevallen zeer doelmatig gebleken. Dit is in overeenstemming met de waarneming van Loewy en Tzanck, dat dit alcaloïd de gevolgen der anaphylactische shock bij caviae kan voorkomen (Pasteur-Radot en L. Rouquès.²¹⁾)

manifestaties, n.l. de asthma-aanval, is dit niet mogelijk.

Hiermede meenen wij niet, dat het vegetatieve zenuwstelsel in het geheel geen rol zou spelen bij het asthma. Wanneer een asthmalijder, die overgevoelig is voor een of andere stof in de inademenslucht, zijn allergeen inademt, ziet men verschijnselen optreden, die van reflectorischen aard zijn. Wanneer een asthma-aanval zich ontwikkelt, dan vertoont de lijder reeds dyspnoe en ontstaat bij hem volumen pulmonum auctum vóórdát er rhonchi te hooren zijn. Later ontstaan ook de verschijnselen van vermeerderde slijmafscheiding in de luchtpijpvertakkingen, vermoedelijk gecombineerd met een contractie-toestand van de gladde spiervezels. Abrami²³⁾ heeft op deze volgorde der symptomen in zijn mededeeling op het congres te Mont-Dore nog eens nadrukkelijk gewezen. Omtrent de oorzaak van het ontstaan van deze reflectorische verschijnselen kunnen wij ons voorstellen, dat het allergeen een reactie in het slijmvlies en in de alveolen verwekt. Het contact van dezelfde stof met een normaal slijmvlies en normaal longweefsel veroorzaakt een dergelijke reactie niet. De veranderingen, die bij den sensibiliseerde ontstaan kunnen aanleiding zijn tot prikkels, welke via sensible vezels in de nn. vagi het ademcentrum en het vaguscentrum bereiken. Of genoemde centra daarbij uitsluitend via deze banen, dan wel ook langs andere banen, b.v. vanuit het circulatieapparaat via de nn. depressores of de sinuszenuwen, beïnvloed worden, is onbekend, aangezien nog geen dubbelzijdige vagotomie is uitgevoerd. Mogelijk kan een experimenteel onderzoek bij anaphylactische dieren hierover eenig licht verschaffen. De bronchiaalverschijnselen (zwellen en roodheid van het slijmvlies, vermeerderde secretie, exsudaat incl. de daarin aanwezige eosinophile cellen) kunnen dus verklaard worden door een directe werking van het allergeen op het slijmvlies, waardoor reacties plaats grijpen, die secundair de secretorische en motorische vagusvezels voor de bronchi prikkelen.

De hier gegeven opvatting komt overeen met die van Daniélopou²⁰⁾, die er den nadruk op legt, dat bij het asthma, alhoewel de predisponerende factoren permanent aanwezig zijn, de allergische syndromen desniettemin aanvalsgewijs

optreden. De toestand van functioneel emphyseem volgens Storm van Leeuwen, vinden wij in Daniélopou's publicaties niet vermeld. De factor, welke aanleiding is tot het uitbreken der aanvallen, behoeft slechts kort in te werken, om een zich over langeren tijd uitstrekkende aanval te geven. Daniélopou stelt zich daarom voor, dat het oorzakelijke agens, het allergeen, een plaatselijke reactie veroorzaakt, die tot prikkeling van sensibele zenuwvezels der bronchi leidt. Hierdoor zouden de bronchoconstrictorische en bronchodilatorische centra geprikkeld worden; aangezien echter de gladde spiervezels reeds door de locale reactie in een contractie-toestand verkeerden, meent hij, dat het resultaat der reflectorische prikkeling eveneens een bronchoconstrictie moet zijn. Dezen reflex wil Daniélopou voorkomen door de sensibele banen uitgaande van de bronchi, door te snijden.

Bronchoscopische waarnemingen tijdens den aanval, door verschillende onderzoekers beschreven, hebben het bestaan van roodheid, zwellen, e.d. van het bronchiaalslijmvlies bevestigd. In hoeverre men hier met het directe effect van de inwerking van het allergeen of met reflectorische invloeden te maken heeft, kan niet onderscheiden worden. Met atropine, in doseeringen voldoende om de reflectorische speeksel- en slijmsecretie der aethernarcose te onderdrukken, gelukt het slechts zelden een asthma-aanval te coupeeren. De reflectorische prikkeling van het slijmvlies is dus zeker niet de hoofdzak. Het reeds gemelde geringe succes van vagusdoorsnijding bij asthma, wijst eveneens op de geringe beteekenis van den vagusinvloed. Deze invloed is in ieder geval slechts zoodanig, dat er geen enkele reden bestaat om aan te nemen, dat de vagusreflex hierbij iets anders dan een normale physiologische reactie zou zijn en dat vagotonie moet worden aangenomen.

Nog een andere samenhang tusschen zenuwstelsel en asthma moet ter sprake gebracht worden. Bij den naam asthma, dien men aan het ziektebeeld der aanvalsgewijze optredende bemoeilijkte ademhaling geeft, wordt meestal door een bijvoeglijk naamwoord de vermoedelijke oorzaak opgegeven. Men spreekt van asthma cardiale, asthma nervosum, asthma bronchiale enz. Met de beide laatstgenoemde

benamingen wordt dezelfde ziekte aangeduid; het bijvoeglijk naamwoord is hier veelal een toevoeging, die het standpunt, dat de gebruiker ten opzichte van de pathogenese van het asthma inneemt, aangeeft. Het betitelen van het syndroom als asthma nervosum wijst op de opvatting van asthma als een neurose; onder de benaming asthma bronchiale kan zoowel de opvatting van asthma als allergische ziekte als van een infectieziekte ondergebracht worden. O.i. is het onjuist, om of uitsluitend van asthma nervosum of uitsluitend van asthma bronchiale te spreken. De meest voorkomende oorzaak van het syndroom achten wij het contact met allergenen, dat in de long plaats grijpt. Behalve als direct gevolg van een contact met allergenen, kan echter het asthma-syndroom ook psychogeen ontstaan gedacht worden. De diagnose asthma, die in de psychiatrische literatuur betrekkelijk zeldzaam ter sprake komt, is meestal uitsluitend gebaseerd op het aanvalsgewijs optreden van hyperpnoe of dyspnoe. In zooverre is er niets tegen de diagnose in te brengen, omdat dit in het begrip asthma besloten ligt. Evenwel krijgt men den indruk, dat het als asthma aangeduide syndroom niet overeenstemt met hetgeen men bij het allergisch asthma aantreft. In de beschrijving van een geval bij een vrouw vermeldt Stekel²⁴⁾ bijv. nadrukkelijk, dat tijdens den aanval tot zijn verwondering aan de longen niets bijzonders was te constateeren. Uitingen van angst, welke zich soms in de ademhaling manifesteren, zouden wij als psychogeen asthma willen bestempelen.

Wij zouden die vormen van asthma tot het asthma nervosum willen rekenen, waarbij de aanval te voorschijn geroepen wordt, wanneer zich omstandigheden voordoen, welke voorheen gelijktijdig aanwezig waren met de allergische momenten of tijdens voorafgaande aanvallen zich voordeden. De aanval, die onder deze voorwaarden bij afwezigheid van allergenen ontstaat, kan gelijk gesteld worden met een voorwaardelijken reflex. Dat zulke aanvallen voorkomen, is uit de literatuur bekend; of zij frequent zijn, is moeilijk te beoordeelen. Immers het vaststellen van een dergelijk reflex-mechanisme kan alleen in een omgeving gebeuren, waarin de patiënt niet met oorzakelijke allergenen in aanraking is.

Met het brengen in een dergelijke omgeving, verandering van diët, enz. is verandering van de voorwaarden voor het optreden van de voorwaardelijke reflex zoo goed als onvermijdelijk. Bij de behandeling van allergische ziekten is dit laatste een voordeel: Het maakt dat geen bijzondere aandacht aan de voorwaardelijke reflexen geschonken behoeft te worden. De ontwikkeling van een asthma-aanval als voorwaardelijke reflex behoeft, als wij deze analoog stellen aan de reflexen, die bij dieren onder bepaalde voorwaarden kunnen worden opgewekt, evenmin als bijv. het watertanden, aan een bijzondere constellatie van eigenschappen van den lijder te worden toegeschreven. Is de reflex eenmaal ontstaan, dan kan men hem onder de constitutioneele voorwaarden voor het optreden van het syndroom rekenen. Echter kan dan niet meer van een zuivere allergische ziekte gesproken worden; men heeft dan te doen met een, overigens op zichzelf normaal gevolg der allergische ziekte.

Minder gemakkelijk is het ontstaansmechanisme te herkennen, wanneer men bij het asthma met de uitingen van een neurose te doen heeft. Wij stellen ons daarbij voor, dat voorafgaande aanvallen, misschien meerdere malen, met een psychisch trauma gepaard gingen en dat wanneer dit psychisch complex aangeroord wordt, zich zonder dat allergenen van invloed zijn een aanval ontwikkelt. Wat de genese der aanvallen betreft moet dus een scherp onderscheid gemaakt worden in allergische en psychische oorzaken. Volgens de gegeven voorstelling ligt echter in beide laatstgenoemde gevallen een allergische toestand aan het lijden ten grondslag. Wanneer een patiënt bijv. bij het onderzoek der huidreacties overgevoelig blijkt te zijn voor een of meerdere stoffen, sluit dit het psychogeen ontstaan van zijn aanvallen niet uit. Het lijkt ons niet eenvoudig, om tijdens een aanval uit te maken, of een allergeen of een psychisch moment de oorzaak is. Misschien zal uit verder onderzoek blijken, dat er wel verschil in symptomen bestaat.

De differentiaal-diagnostiek is o.i. tot nog toe onvoldoende om de gevallen snel en zeker van elkaar te kunnen onderscheiden. Wanneer de allergeenvrije en desensibiliserende behandeling geen bevredigende resultaten oplevert, dan zal

— ook al willen wij de therapie der allergische ziekten nog niet volmaakt achten — een psychische oorzaak in overweging genomen moeten worden. Omgekeerd moeten o.i. bij de overweging van de diagnose „asthma nervosum” de gegevens der interne diagnostiek en de resultaten der allergisch-specialistische therapie veel gewicht in de schaal leggen, zij het ook dat men een orgaanneurose liefst niet per exclusionem zal diagnostiseeren, doch ook positief zal trachten te herkennen (Katsch). Een samenwerken van internist en psychiater in de daarvoor in aanmerking komende gevallen is voor het asthma zeker gewenscht. Het is niet uitgesloten, dat dan kenmerkende verschillen aan den dag zullen komen.

Deze uiteenzetting van de beteekenis van het vegetatieve zenuwstelsel bij het tot stand komen der asthma-aanvallen, geldt naar onze meening eveneens voor de overige allergische ziekten, zooals zij te zamen door sommigen als uitingen eener angioneurose worden opgevat. Er bestaan o.i. weinig bedenkingen tegen om de allergische reactie in de bloedvaten te localiseeren. Maar het is, evenmin als bij de vagus-theorieën, in te zien, waarom weer allereerst aan de extrinsieke zenuwen gedacht moet worden. Als een verandering in een orgaansysteem plaats vindt onder invloed van een prikkel, die daarop direct kan aangrijpen, waarom moet men dan allereerst naar een andere dan de directe wijze van beïnvloeding zoeken? Bij de werking van stoffen, als coffeine, nitrieten, papaverine, e.d. die een vaatverwijdering teweegbrengen, is het toch evenmin noodig om voor de verklaring van het effect het zenuwstelsel te hulp te roepen.

Het bestaan van een overgevoeligheid voor een bepaalde stof tracht men in de kliniek op te sporen door het verrichten van huidreacties. Brengt men wat van een allergeen-oplossing in de huid, dan neemt men, indien de huid overgevoelig is, reacties waar, die op vasodilatatie en exsudatie berusten. Zooals in de inleiding vermeld, moet iets van den overgevoelige het allergeen activeeren, zoodat een reactie-product ontstaat, dat de positieve huidreacties verwekt. Het reactie-product achten wij, zoolang nadere gegevens niet daartegen pleiten, daartoe zonder meer voldoende; een bijzondere gevoeligheid van het vaatstelsel bij den lijder aan allergie

behoeft niet te worden aangenomen. Lijders aan overgevoelighedsziekten onderscheiden zich van normalen alleen daardoor, dat zij specifiek reageeren op een of meer stoffen, die voor normalen indifferent blijken te zijn. Op tal van andere als allergeen bekende producten reageeren zij niet. Voor stoffen, die ook bij normale mensen een positieve huidreactie doen ontstaan, bezitten de allergielijders geen grootere gevoeligheid. Wij hebben dit nog eens nagegaan door bij een groep van allergici en bij normalen de huidreacties te meten, die op intracutane injectie van histamine- en pepton-oplossingen ontstaan. Hierbij bleek (zie hfdst. III, blz. 71), dat bij lijders aan allergie wel individuële verschillen in de grootte der zwelling en roodheid voorkomen, doch dat dit ook bij normalen het geval is. Tusschen normalen en overgevoeligen kon geen regelmatig terugkerend verschil vastgesteld worden, wat tot uiting komt in de overeenstemming van de gemiddelde waarden voor het oppervlak van zwelling en roodheid.

Wij meenen daarom, dat het ontstaan van allergische ziekteverschijnselen primair van 2 factoren afhankelijk gesteld moeten worden n.l.:

1. van een toestand van overgevoeligheid, een constitutioneele eigenschap, die meestal als verworven kan worden verondersteld, in bepaalde gevallen misschien geërfd is en
2. van het binnendringen van het allergeen.

Door het samentreffen van het allergeen en het substraat der overgevoeligheid ontstaat een reactie van het vaatstelsel en mogelijk van de weefsels in het algemeen. Deze reactie geeft zelf aanleiding tot verschijnselen, doch kan tevens reflectorisch symptomen doen ontstaan. De reflexen kunnen op zichzelf volkomen normaal zijn.

Het ziektebeeld kan verder van verschillende compliceerende factoren afhankelijk zijn; wij veronderstellen o.a. schematisch van:

- a. het reactieproduct van allergeen en reagin, waarbij het de vraag is of daarbij steeds hetzelfde product ontstaat of dat verschillende producten mogelijk zijn.
- b. de localisatie van de reactie en het bestaan van plaatselijke factoren, die het ontstaan van het reactieproduct be-

invloeden of het effect van dit product eventueel onschadelijk maken (binding, afbraak, phagocytose e.d.), als mede van den toestand der weefsels, n.l. of deze zwelling e.d. toelaat.

- c. algemeene factoren: toestand van het milieu, invloeden van electrolyten, waterstofionenconcentratie, hormonen e.d.

Op een en ander komen wij nader terug, doch meenen nu reeds deze opvatting te moeten geven, omdat wij verschillende factoren, die in de constitutie van den lijder aan allergie als belangrijk worden beschreven, van dit standpunt willen beoordeelen.

Bij het beïnvloeden van de vegetatieve verrichtingen kan de functie van het vegetatieve zenuwstelsel niet op zichzelf beschouwd worden. Het effect van hun impulsen is afhankelijk van humorale factoren in het milieu, waarin de cellen zich bevinden, terwijl omgekeerd prikkeling der vegetatieve zenuwen humorale wijzigingen (bijv. vagusstof van Loewy, sympathicusstof) tot stand kan brengen. Eppinger en Hess hebben reeds de secretieproducten van klieren met inwendige afscheiding in hun beschouwingwijze opgenomen. Prikkelingstoestanden of vermeerderde prikkelbaarheid van den sympathicus zouden afhankelijk zijn van adrenaline en schildklierhormoon, terwijl „autonome”, een hypothetische pancreashormoon, de prikkelbaarheid van den vagus zou verhoogen. Omgekeerd zou prikkeling van het parasympathische of sympathische zenuwstelsel tot een vermeerderde productie der respectieve hormonen leiden. Storm van Leeuwen²⁵⁾ vermeldt bij de weerlegging van de leer der vagotonie en sympathicotonie als tegenargument o.a. de resultaten van zijn experimenten met von Szent Györgyi, welke hebben aangetoond, dat na exstirpatie van de bijnieren de gevoeligheid van dieren voor adrenaline en pilocarpine niet verandert, terwijl voorafgaande injectie van groote doses adrenaline bij een dier de gevoeligheid voor die stof iets doet afnemen.

Kraus en Zondek hebben bij de vegetatieve regulaties vooral de verhouding der ionen in de cellen en in het milieu, waarin deze zich bevinden, op den voorgrond geplaatst. S. G.

Zondek²⁶⁾ heeft daarbij vooral den nadruk op het antagonisme tusschen kalium en calcium gelegd. Kalium heeft volgens hem hetzelfde effect als vagusprikkeling; terwijl de werking van het calcium identiek zou zijn met sympathische prikkeling. De electrolyten behouden hun werking na uitschakeling der vegetatieve zenuwen; de werking van de laatste is echter aan de aanwezigheid der electrolyten gebonden en komt door hun bemiddeling tot stand. Andere ionen zouden eveneens van invloed zijn. Volgens Zondek moet vooral ook aandacht geschonken worden aan de H-ionen en OH-ionen, welke de functies van cellen en organen meestal eveneens antagonistisch beïnvloeden. Een en ander over deze opvatting komt in het volgende nog ter sprake. In het bovengegeven schema van onze voorstelling omtrent mogelijke invloeden op de allergische reactie, hebben wij ook hormonale en ionale factoren vermeld. Daarom komt het ons, ook al kan men de opvattingen van Eppinger en Hess of van Kraus en Zondek niet deelen, wenschelijk voor, omtrent deze factoren bij allergie ingelicht te zijn.

INVLOED VAN HORMONEN.

Evenals het vegetatieve zenuwstelsel heeft men functiestoornissen der klieren met interne secretie als oorzaak van tal van ziekteverschijnselen, in het bijzonder van functiestoornissen zonder kenbaar anatomisch substraat, aangenomen. Ook in de leer der vagotonie en sympathicotonie hebben Eppinger en Hess verschillende hormonen een invloed toebedeeld en in de diathèse colloïdoclasique van Widai zijn zij aanvankelijk eveneens betrokken. Hoewel eenige invloed moeilijk is uit te sluiten, kunnen wij toch aan de interne afscheidingsproducten geen primaire betekenis toekennen. Er is toch geen stoornis in de interne secretie bekend, die bij het meerendeel der lijders aan allergie wordt aangetroffen. Dat toediening van een hormoon de acute verschijnselen kan doen teruggaan of het geheele lijden gunstig beïnvloedt, is nog geen bewijs voor het bestaan van een insufficiëntie van de betreffende klier.

Het therapeutisch argument kunnen wij dus geen groot ge-

wicht toekennen ten opzichte van een eventuele secretiestoornis als constitutie-afwijking van den allergicus.

Verschillende casuïstische mededeelingen over het gelijktijdig voorkomen van asthma-bronchiale en stoornissen in de functie van een of meerdere klieren met interne secretie, worden vaak als grondslag voor een algemeen geldig gemeenregel genomen. Men verliest hierbij echter uit het oog, dat gezien het zoo frequent voorkomen van allergische ziekten, deze wel eens met een afwijking in deze of gene secretie moeten samengaan.

Waarde als constitutioneel moment kan zulk een afwijking o.i. eerst hebben, wanneer zij bij een groot percentage der lijders aan allergie, of aan één der allergische ziekten, aantoonbaar is. Wel is op grond van verschillende dierexperimenteële waarnemingen een invloed van afwijkingen in de hormonproductie op de bijzondere wijze van reactie, die de allergie is, te verwachten. Cyon heeft aangetoond, dat thyreoïdine het hart van een dier gevoeliger maakt voor elektrische prikkeling van de n.vagus. Ook Storm van Leeuwen²⁵⁾ nam dit effect waar, kon echter ook herhaaldelijk het uitblijven ervan constateeren. Kraus en Friedenthal vonden, dat een dier na een injectie van thyreoïdine sterker op adrenaline reageert dan te voren. Ook zijn er waarnemingen over den invloed van de interne secretie op de actieve immuniteit, die in verband met het allergie-vraagstuk niet buiten beschouwing gelaten kunnen worden²⁷⁾. Lijders aan diabetes zijn weinig resistent tegen infecties. Bij struma parenchymatosa zou volgens Flachsender de typhusinfectie een bijzonder gunstig verloop nemen; schildkliersubstantie aan typhuslijders toegediend geeft echter geen overeenkomstig resultaat. Over den invloed van hormonen op de vorming van antilichamen bestaan tegenstrijdige bevindingen. Stschedrowitzky c.s. meenen, dat de productie daarvan na thyreoïdectomie en ook na castratie aanzienlijk afneemt, terwijl Sensmann na de genoemde ingrepen geen vermindering van het vermogen tot productie van antilichamen, integendeel soms een vermeerdering daarvan kon vaststellen. Kwanji Tsuji²⁸⁾, die een theorie over den asthma-aanval heeft opgesteld, welke groote overeenkomst met de opvattingen van vele Engelschen en van de

onze vertoont, nam bij konijnen na schildklier-extirpatie veel sterkere veranderingen in de long bij de anaphylactische shock waar. Hij meent, dat de schildklier-substantie het reactie-effect beïnvloedt, doordat zij het vermogen van de long, om eiwit-afbraakproducten onschadelijk te maken, zou vergrooten. Kepinow²⁹⁾ heeft vastgesteld, dat bij een hond de anaphylactische sensibilisatie na schildklier-exstirpatie onmogelijk is.

Er zijn dus zeer zeker aanleidingen, om bij de allergische ziekten aan invloeden van de hormonen te denken, hetzij op de sensibilisatie of op het effect van het reactieproduct. Of die invloeden zich inderdaad doen gelden mag echter eerst aangenomen worden, wanneer een hyper- of hypofunctie van de interne klieren is aangetoond. Zooals uit het volgende blijkt, is dit nog niet afdoende bewezen.

BIJNIEREN. Insufficiëntie van de kant van de bijnieren, zoodanig, dat deze tot duidelijke verschijnselen aanleiding gaf, is bij lijders aan allergie niet aangetroffen. Toch was de aandacht steeds op het chroomaffine-systeem gevestigd, naar aanleiding van het gunstig effect van adrenaline op den asthma-aanval. Het is evenwel nog niet mogelijk door bepaalde methoden de graad van functie van het chroomaffine-systeem en nog minder van de cortex der bijnieren te meten. Dat als regel een lage bloeddruk bij lijders aan allergie gevonden zou worden, werd door eigen onderzoek niet bevestigd. Wel vonden wij, dat het bloedsuikergehalte bij deze lijders in nuchteren toestand soms vrij laag is, doch gewoonlijk ligt het toch binnen normale grenzen. Ook de belasting met glucose gaf ons geen aanleiding om een stoornis in de adrenaline-secretie aan te nemen.

Over den invloed van de bijnierschors bij de allergie is eigenlijk niets bekend. Een eerste publicatie over den invloed van cortine bij asthma is eerst onlangs verschenen van Fineman³⁰⁾, die 4 gevallen ermee behandeld heeft; één patiënt vertoonde een duidelijke, één een matige, één geringe en één geen verbetering van zijn toestand. Het behoeft geen betoog, dat de verbetering in eerste gevallen geen bewijs levert voor een eventuele insufficiëntie van de bijnierschors.

SCHILDKLIER. Veel aandacht is besteed aan de functie van de schildklier. Deze is ook betrekkelijk gemakkelijk toegankelijk voor onderzoek; men beschikt toch over een methode, die objectieve gegevens omtrent het functioneeren dezer klieren verschaft, n.l. de bepaling van het basaalmetabolisme.

In de literatuur worden volmaakt tegenstrijdige waarnemingen vermeld; volgens Maranon³¹⁾ zou bij de eene astmatiker de aanval door hyperthyreoïdie, bij een ander door hypothyreoïdie bevorderd worden. Wij meenen verstandig te doen dergelijke mededeelingen verder ter zijde te laten en ons te beperken tot de waarnemingen, die op de bepaling van de grondstofwisseling gebaseerd zijn en wel in het bijzonder, wanneer deze bij patiënten in een aanvalsvrije periode is uitgevoerd. Pollitzer en Stolz³²⁾ vermelden, zonder de gevonden waarden op te geven, den indruk gekregen te hebben, dat de basale stofwisseling laag, soms zelfs iets te laag bij lijders aan allergie is en dat buitendien bij deze lijders groote periodische wisselingen der basale stofwisseling voorkomen. Galup³³⁾, die bij 108 astmapatiënten de grondstofwisseling buiten de aanvallen heeft nagegaan, vond in ongeveer 20% een verhoogde en in ongeveer 10% een verlaagde waarde. Bij onze eigen metingen (zie hfdst. III, blz. 75) bij 93 patiënten verricht, troffen wij een normale grondstofwisseling in rond 75% der gevallen aan. Bij de overigen werden zoowel te hooge als te lage waarden waargenomen. Oehme en Paal hebben het thyreoïdeahormon in het bloed trachten vast te stellen met de methode van Reid Hunt. Deze berust daarop, dat de weerstand van muizen tegen acetonitril door schildklier-toediening aanzienlijk wordt vergroot. Zij onderzochten 17 patiënten; bij 12 wees de proef op een hyperthyreoïdie. Wees tijdens den aanval het onderzoek op een verhoogde schildklierfunctie, dan gaf na afloop van deze de Reid Hunt-reactie aanwijzing voor een normaal worden ervan. Er is dus nog reden, om in de verhoogde thyreoïdeafunctie begeleidende of gevolgverschijnselen te zien.

Op grond van de gegevens uit de literatuur en die van eigen onderzoek, meenen wij, dat afwijkingen in de functie van de

schildklier niet als constitutioneel moment voor allergische ziekte van beteekenis zijn. Zooals uit de verslagen blijkt, werd op het asthma-congres te Mont-Dore een overeenkomstige meening, zij het meer aarzelend door meerdere onderzoekers uitgesproken.

PANCREAS. Voor deze klier zou men van de zijde dergenen die zich, zooals Kraus en Zondek, het vegetatieve systeem uit vegetatieve nerveuze, hormonale en electrolytinvloeden opgebouwd voorstellen, grootere belangstelling in verband met het allergie-vraagstuk verwachten dan uit de literatuur valt af te leiden. Eppinger, Falta en Rudinger hebben theorieën opgesteld over de wederkeerige invloeden, die de klieren met inwendige secretie op elkaar uitoefenen en daaraan veronderstellingen vastgeknoopt over wisselwerkingen met het vegetatieve zenuwstelsel. Zij nemen aan dat adrenaline en thyreoïdine de uiteinden van het sympathisch stelsel beïnvloeden en dat een andere stof, vermoedelijk afkomstig uit de pancreas, de parasympathische zenuwuiteinden prikkelt. Zij hebben dit hypothetische secret als „autonome” aangeduid. De mededeelingen van Santenoiise c.s.³⁴⁾, die uit insuline een praeparaat „vagotonine” hebben afgescheiden, maken den indruk, dat het door Eppinger veronderstelde product inderdaad gevonden is. Het vagotonine zou volgens Santenoiise de glycogenese bevorderen en tevens de prikkelbaarheid van den vagus vergrooten. Druk op de oogbollen zou bij dieren na injectie van vagotonine een sterkere bloeddruk daling tengevolge hebben dan daarvoor. Verhooging van het bloedsuikergehalte doet, zooals uit een onderzoek van Loewy en Rosenberg³⁵⁾ blijkt, de gevoeligheid van de pupil voor adrenaline toenemen. Verandering van de inwendige afscheidingen van de pancreas kan dus de activiteit van het organisme wijzigen.

Daar geen directe methoden bekend zijn om de aanwezigheid van pancreashormonen klinisch te bepalen, moet men om gegevens omtrent de pancreasfunctie te verkrijgen voorloopig op bloedsuikerbepalingen afgaan.

Het bloedsuikergehalte is echter van verschillende factoren afhankelijk. Buitendien is gebleken, dat in het bloed ook

andere reduceerende stoffen voorkomen, die de bloedsuikerwaarde, zooals die klinisch bepaald wordt, kunnen beïnvloeden. Bij bevindingen, die van het normale afwijken, zal men de oorzaak daarvan nader moeten onderzoeken en niet direct tot een afwijking in de functie van de pancreas mogen besluiten.

Uit de literatuur — in het bijzonder de Engelsche — krijgt men op het eerste gezicht den indruk, dat reeds vele gegevens over het bloedsuikergehalte bij allergie bekend zijn. Men vindt in verschillende publicaties vermeld, dat een laag bloedsuikergehalte een veel voorkomend verschijnsel bij allergische ziekten is. De mededeelingen van Rackemann³⁶⁾ en van Osman³⁷⁾ over de gunstige werking van glucose op asthma bij kinderen kunnen buiten beschouwing blijven, aangezien deze therapeutische maatregel niet gebaseerd schijnt te zijn op een in die gevallen vastgesteld verlaagd bloedsuikergehalte; althans dit wordt niet vermeld. Ook zijn geen nadere bevestigingen over het nut van dezen maatregel gepubliceerd. Een artikel van J. Oliver³⁸⁾ over asthma en gestoorde koolhydraat-stofwisseling geeft een uiterst vage hypothese, die noch door klinische of experimenteele waarnemingen wordt gesteund, noch door bekende gegevens plausibel gemaakt.

Bij een onderzoek naar de waarnemingen, waarop de opvatting over een samengaan van allergie en lage bloedsuikerwaarden berust, werden door mij slechts enkele opgaven over nuchterwaarden en over de veranderingen van het bloedsuikergehalte na toedienen van glucose bij asthmalijders gevonden. Kylin³⁹⁾ stelde bij 12 asthmalijders nuchterwaarden vast, die tusschen 0,077 en 0,09% gelegen zijn. Door de onderzoekers van de Asthma Research Council in Engeland is de Biochemie van het asthma in verschillende richtingen onderzocht. Volgens een dezer onderzoekers, Oriel⁴⁰⁾, wordt bij lijders aan ongecompliceerde asthma gewoonlijk een lage bloedsuikerwaarde gevonden. In zijn verslag over 110 patiënten worden echter slechts 2 bepalingen van bloedsuiker-nuchterwaarden opgegeven. Zij bedroegen 0,074 en 0,09%. In een van die twee gevallen is ook de uitslag van een belastingsproef met 50 g glucose vermeld: ½ uur na het toedienen

der glucose was het bloedsuikergehalte van 0,074% tot 0,117% gestegen, om 2 uur na de glucose-opname weer 0,07% te bedragen. Het bloedsuikergehalte der overige 108 gevallen wordt niet vermeld; evenmin is iets meegedeeld over den toestand, waarin de patiënten tijdens de bloedsuiker-bepaling verkeerden, noch de methode genoemd, welke bij de bepaling gevolgd is. Als conclusie deelt Oriel mede, dat bij ongecompliceerde asthma gewoonlijk een lage bloedsuikerwaarde gevonden wordt. Van de twee gevallen van bronchiaal asthma, waarbij Cammidge⁴¹⁾ het bloed uitvoerig chemisch heeft onderzocht, behoeven wij slechts aan één aandacht te schenken, omdat alleen deze patiënt tijdens het onderzoek in een aanvalsvrije periode verkeerde. Een nuchterwaarde van 0,077% steeg in dit geval na opname van 50 g glucose vrij snel tot ongeveer 0,158% en daalde binnen 2 uur weer onder de uitgangswaarde. Cammidge spreekt hier van een hypoglycaemie in nuchteren toestand en van een relatieve hyperglycaemie na belasting met glucose. Bray en Praine⁴²⁾ hebben de bloedsuiker-nuchterwaarden van 55 allergische kinderen met die van een even groot aantal normale vergeleken. In 65% van de eerstgenoemden was het gehalte lager dan de door hem als normaal aangenomen waarden van 90—110 mg per 100 cc. Als gemiddelde van de allergische groep werd 86 mg, van de normale 104 mg per 100 cc gevonden. Er wordt niet medegedeeld volgens welke methode de bepalingen zijn verricht en in welken toestand de allergische kinderen tijdens het onderzoek verkeerden. Door G. A. Rost en zijn school wordt bij de allergie een bijzondere status, de status exsudativus, aangenomen, waarvan zij een aantal stigmata opgeven. Tot deze behooren o.a. afwijkingen in het bloedsuikergehalte.

Een relatief lage bloedsuikerwaarde in nuchteren toestand wordt door Rost c.s. als een karakteristiek stigma voor de groep der allergische ziekten aangenomen. Bij huidafwijkingen, die op allergische bodem zouden zijn ontstaan, heeft Loeb⁴³⁾ regelmatig een aanzienlijke hypoglycaemie vastgesteld, hetgeen bij voortgezet onderzoek door A. Müller⁴⁴⁾ is bevestigd. Naar onze meening is er bij dit onderzoek onvoldoende rekening mee gehouden, dat op het tijdstip der bepaling blijkbaar nog afwijkingen bij de lijders bestonden. Ook

belastingskrommen zijn bij deze groep van huidafwijkingen bepaald. Daartoe werd een glucose-oplossing intraveneus ingespoten en het verloop van het bloedsuikergehalte nagegaan. Hoewel deze methode misschien op zichzelf belangrijke voordeelen mag bezitten, heeft zij het bezwaar, dat er in de literatuur onvoldoende vergelijkingsmateriaal bij normalen en bij ziekelijke afwijkingen voorhanden is. Rost⁴⁵⁾ vermeldt in een van zijn laatste publicaties bij het „spät-exsudativ Ekzematoid” bijna altijd een betrekkelijk lage nuchterwaarde voor het bloedsuikergehalte en een betrekkelijk groot aantal normale krommen na belasting met glucose gevonden te hebben.

Tenslotte zij hier nog de voorloopige mededeeling van Spiro⁴⁶⁾ vermeld, waarin op grond van een aantal bepalingen bij asthma bronchiale, urticaria, arthritis en eosinophile rheumatiek meegedeeld wordt, dat de bloedsuikercurve bij allergische ziekten een vertraagde stijging, een hoger top en een langzamer dalen dan normaliter vertoont. Ook nu wordt niet vermeld of de onderzochte patiënten vrij van aanvallen, huidafwijkingen e.d. waren.

Uit onze eigen bepalingen (zie hfdst. III, blz. 88) blijkt, dat de nuchterwaarde van het bloedsuiker-gehalte bij lijders aan allergie gewoonlijk normaal, bij een deel der gevallen echter te laag is. De bloedsuikerkromme na orale toediening van 50 gr. glucose opgemaakt, blijkt daarentegen in een betrekkelijk groot aantal gevallen een abnormaal verloop te hebben, waarvan de voornaamste afwijking is een niet-bereiken van de uitgangswaarde binnen 2 uur. Daarnaast worden echter geheel normale of slechts weinig afwijkende krommen gevonden. Een abnormale curve wordt dus niet steeds bij allergie-lijders aangetroffen. Een abnormaal bloedsuikergehalte of een afwijking der glucosebelastingcurve kan niet als kenmerkend voor „de allergische constitutie” beschouwd worden.

Er bestaat dus geen aanleiding om aan een afwijking in de interne secretie der pancreas te denken. Zelfs voor het door ons in een deel der gevallen waargenomen afwijkend verloop der bloedsuikercurve na glucose-belasting behoeft het insulaire apparaat niet verantwoordelijk te zijn. Door nauw-

keurig onderzoek moeten toch eerst andere afwijkingen geëlimineerd worden en o.a. door intraveneuse toediening van glucose nagegaan worden, of eventueel geen afwijking in resorptie bestaat. Ook moet worden nagegaan in hoeverre andere reduceerende stoffen een schijnbaar abnormale belastingcurve kunnen geven.

BIJSCHILDKLIEREN. Een aanwijzing omtrent de verrichtingen der glandulae parathyreoïdeae geeft het calcium-gehalte van het bloedserum. Zooals nog nader besproken zal worden, was dit gehalte bij de door ons onderzochte patiënten meestal binnen normale grenzen gelegen (vgl. hfdst. III, blz. 93). De lijders aan allergie wijken in dit opzicht niet van normale mensen af. Ook in de literatuur overwegen de opgaven van normale waarden boven die van een te gering gehalte. Abnormale hoge waarden worden niet beschreven. Aanleidingen om aan een hypo- of hyperparathyreoïdie als constitutioneel moment bij allergische ziekten te denken, zijn er dan ook o.i. niet. Wij kunnen hieraan nog toevoegen, dat indertijd eenige asthmalijders in de Kliniek voor Allergische Ziekten te Leiden met parathormon zonder eenig gevolg zijn ingespoten.

OVERIGE KLIEREN MET INTERNE SECRETIE. De overige klieren met interne secretie, met uitzondering van de geslachtsklieren, heeft men nauwelijks in het vraagstuk der allergische ziekten betrokken; het asthma thymicum toch kan hier buiten beschouwing blijven. Het onderzoek van hun functies is, zoo al mogelijk, nog te gecompliceerd om in de kliniek op groote schaal te worden toegepast. Al zal het dan misschien niet tot het ontdekken van een voor allergie specifiek constitutioneel moment voeren, toch is het, evengoed als bijv. voor de schildklier, noodig de verrichtingen der hypophysis-kwabben te controleeren, wil men zich een volledig beeld van den toestand der constitutie van lijders aan allergische ziekten met daarbij eventueel voorkomende bijzonderheden vormen.

Een invloed van het intern-secerneerend deel der kiemklieren hebben sommigen op grond van bepaalde overwegingen en minder op grond van directe bewijzen, aangenomen.

Meestal betreft het op zichzelf staande gevallen, waarin asthma met grovere afwijkingen, cysten of tumoren, bijv. van het ovarium, samengaat en verbetering in den toestand na operatief ingrijpen volgde. Voor dit laatste zelfs betwijfelen wij de mogelijkheid van bewijs. Ons inziens bewijst echter deze verbetering niet, dat een eventueele stoornis van de interne secretie der aangedane klieren de oorzaak van het asthma in deze gevallen is geweest.

Ter verdere argumenteering worden de waarnemingen aangehaald, dat in de puberteit bij jongens de asthma-aanvallen dikwijls verdwijnen, terwijl bij meisjes dit lijden dan veelal met andere allergische uitingen wordt gecompliceerd. Verder zou na het intreden der menopauze niet zelden verbeteringen worden waargenomen. Dat de allergische symptomen tegen het optreden der menstruaties en ook tijdens deze ernstiger en frequenter zouden zijn, vindt men steeds weer gememoreerd. Het zijn dan meestal indrukken, die de schrijvers ten beste geven. Onze ervaring is echter hiermede niet in overeenstemming; dergelijk samengaan werd n.l. door onze vrouwelijke patiënten meestal ontkend.

Wanneer wij het voorgaande samenvatten, komen wij tot het besluit, dat bij lijders aan allergische ziekten, geen afwijking in de functies der klieren met interne secretie als duidelijk constant verschijnsel kan worden vastgesteld.

De mogelijkheid, dat veranderingen bijv. in de schildklierfunctie, een invloed op de allergische reactie kunnen uitoefenen, willen wij echter niet ontkennen. Het groote percentage der gevallen, waarin storingen in de interne secretie niet konden worden vastgesteld, wettigt evenwel onze meening, dat een verstoring van het hormonale evenwicht niet een voor het ontstaan van allergische ziekten noodzakelijke factor is. Echter moet wel in aanmerking genomen worden, dat onze kennis van de werking der klieren met interne secretie en de methodes om hun functie te bepalen, nog zeer onvoldoende zijn.

HUMORALE INVLOEDEN.

Talrijke onderzoekingen van het bloed zijn in verband met het vraagstuk der allergie en wel voornamelijk bij lijders aan asthma bronchiale ingesteld.

Bloedonderzoekingen zijn ingesteld: 1^o. om stoornissen in de stofwisseling op het spoor te komen en 2^o. om in het algemeen na te gaan of aantoonbare afwijkingen ten opzichte van de norm aanwezig zijn. In het bloed ziet men wel eens wat al te zeer het milieu, waarin de reacties van het lichaam zich afspelen. Wanneer er redenen zijn om aan te nemen, dat de samenstelling van het milieu bij een ziekelijke aandoening veranderd is, zal men vanzelf sprekend de veranderingen trachten aan te toonen. Echter worden de gegevens betreffende den toestand van het bloed, die op zichzelf juist en in klinisch opzicht van groot belang kunnen zijn, o.i. vaak te veel opgevat als zijnde identiek met den toestand van de vloeistoffen in de verschillende weefsels. Maar men is op de afspiegeling van dien toestand, die het bloed-onderzoek ons biedt, aangewezen, zoolang het niet mogelijk is de weefselvloeistoffen zelf in voldoende hoeveelheid te verkrijgen. Sommige onderzoekers hebben ook de cerebrosпинаalvloeistof in hun onderzoek betrokken. Het bezwaar van dit onderzoek is, dat de patiënten deze punctie, zoowel de cysternale als de lumbale onaangenaam vinden, waardoor aan een serie bepalingen bij één individu niet te denken valt.

Van onderzoekingen van het bloed is het meest te verwachten, wanneer men hen niet alleen onder één bepaalde omstandigheid, i.e. bij den aanvalsvrijen allergicus of tijdens allergische verschijnselen verricht, doch hen bij eenzelfden patiënt herhaaldelijk, tijdens verschillende condities uitvoert. De eisch, die wij gesteld hebben, om een eventueele afwijking alleen als constitutie-afwijking te beschouwen, wanneer zij in een aanvalsvrije periode bestaat, geldt zoowel voor een bepaalden toestand, als voor evenwichtsverstoringen, die bij normalen niet of niet zoo gemakkelijk intreden. Men zal een dergelijke veranderde reactiviteit liefst trachten vast te stellen zonder daarbij het allergeen te laten inwerken. Gelukt dat zonder allergeen niet, dan rekenen wij variabiliteit, labiliteit

of hoe men het noemen wil, onder de gevolgen van sensibilisatie, zooals reeds bij de bespreking van het vegetatieve zenuwstelsel in de angioneurose betoogd werd. Zoolang geen afwijkingen gevonden zijn, die een redelijke verklaring geven, hetzij voor een bijzonder gemakkelijk verlopen van het sensibilisatieproces of voor de allergische reactie, zal men moeten trachten deze op te sporen door onderzoekingen omtrent de orgaanfuncties en de samenstelling van het bloed. In het algemeen zal men zich het eerst op die factoren richten waarvan men op deze of gene gronden een invloed vermoedt. Bij een dergelijk onderzoek dreigt echter eerder het gevaar, dat juist gewichtige momenten over het hoofd gezien worden, dan bij een stelselmatig onderzoek van bloed en organen.

Bij de bespreking van de intern-secretoirische functie van de pancreas hebben wij reeds het onderzoek van het bloedsuikergehalte ter sprake gebracht. Uit onze eigen bepalingen bleek, dat er weinig redenen waren om voorshands een afwijking van de pancreasfunctie aan te nemen, alhoewel in een niet onbelangrijk deel der gevallen afwijkingen na belasting met glucose in het verloop der bloedsuikercurve konden worden vastgesteld. Nader onderzoek zal moeten uitmaken of de afwijkende reductie in deze gevallen uitsluitend van glucose afhankelijk is of aan een vertraagde resorptie der glucose of aan een te geringe binding door de lever gedacht moet worden, of dat misschien andere stoffen in de circulatie de reductie beïnvloeden.

De uitbreiding, die Kraus en Zondek aan het begrip van het vegetatief regulerend stelsel hebben gegeven, is de voornaamste aanleiding geweest voor de door verschillende onderzoekers uitgevoerde bepalingen van het kalium- en calciumgehalte in het bloedserum en voor de metingen in verband met eventuele verandering in het zuur-basenevenwicht bij lijders aan allergische ziekten.

De betekenissen van de antagonistische werking van electrolyten voor biologische processen is ons vooral door de onderzoekingen van S. Ringer en J. Loeb bekend geworden. Een groot aantal onderzoekers hebben zich in latere jaren met dit vraagstuk bezig gehouden en in het bijzonder met het antagonisme tusschen K- en Ca-ionen. Zondek en Kraus

meenen, dat er in het algemeen een betrekking tusschen de vegetatieve zenuwen en deze ionen bestaat. Vermeerdering van kaliumionen heeft het genoemde effect nog na applicatie van atropine, waardoor de vagusuiteinden verlamd worden. Dientengevolge meent Zondek, dat de kaliumionen niet de vagusuiteinden prikkelen, doch direct hun invloed op het hart uitoefenen en dat vagus-prikkeling indirect op het hart werkt door toeneming van de K-ionen concentratie te veroorzaken. Velerlei andere waarnemingen op dit terrein van onderzoek zijn als argumenten voor of tegen deze opvatting aangevoerd. Geheel tegengesteld is de opvatting, waartoe de Nito⁴⁷⁾ komt, die aan het kalium een sympathicus —, aan het calcium een parasympathische werking meent te moeten toeschrijven. Jendrassik⁴⁸⁾ heeft aangetoond, dat een zgn. parasympathicotroop gif als pilocarpine op de overlevende dunne darm eenzelfde effect heeft, onverschillig of dit stuk darm zich al dan niet in een K-houdend milieu bevindt. Alle werkingen, die met het effect van parasympathische prikkeling overeenstemmen, komen dus zeker niet via het kalium tot stand. Bovendien is de uitwerking van het kalium niet constant, doch afhankelijk van de kaliumconcentratie, die van te voren de vloeistof, waarin het overlevend orgaan zich bevindt, bestaat. Ook is o.i. met de theorie van Zondek moeilijk in overeenstemming te brengen de waarneming van Tsuda, dat de K-spiegel in het bloed na een atropine-inspuiting stijgt, terwijl het calciumgehalte afneemt. Wat het calciumgehalte betreft, zijn de door verschillende auteurs gepubliceerde waarnemingen evenmin in dezelfde richting uit te leggen. Terwijl geringe dosen van adrenaline of choline een sterke stijging van het bloedsuikergehalte ten gevolge hebben, zag Bornstein nagenoeg geen verandering van het bloedsuikergehalte na een bijna dodelijke dosis kalium en calcium. Wij verwijzen omtrent deze humorale invloeden verder naar de dissertatie van Polak Daniëls⁴⁹⁾. Eensgezindheid over het verband tusschen ionen en vegetatief zenuwstelsel is dus nog lang niet verkregen.

Hoewel er dus niet weinig bedenkingen tegen de theorie van Zondek zijn aan te voeren, heeft men toch bij allergici, in de hoop langs dien weg een homoloog voor den veranderden

tonus in het vegetatieve zenuwstelsel te vinden, het K- en Ca-gehalte van het bloed en soms ook van de cerebrospinaal-vloeistof bepaald. In hoofdstuk III worden, voorafgaand aan het verslag van onze eigen bepalingen, enkele belangrijke publicaties over dit onderwerp aangehaald. Zoowel op grond van het meerendeel der door andere gepubliceerde gegevens als van onze eigen uitkomsten, moet het voorkomen van een te hoog kaliumgehalte of van een te laag calciumgehalte in het bloedserum bij lijders aan allergische ziekten zonder allergische verschijnselen worden ontkend.

Over het watergehalte van het bloed bij allergische patiënten wordt in de literatuur weinig vermeld. Kylin⁵⁰⁾ neemt in de literatuur een verschuiving van de stofwisseling bij asthmalijders aan, die in het bijzonder o.a. het chloor en het water zou betreffen. Hij bevestigt de waarneming van Veil, dat na den asthma-aanval oligurie, hypochlorurie en hyperacidurie en toename van de ammoniak-uitscheiding gezien worden. De voorbeelden, die hij geeft betreffen patiënten, waarbij de aanval met adrenaline gecoupeerd werd. Of men hier misschien met een neven-effect van het adrenaline te doen heeft, wordt door hem niet overwogen. Lust⁵¹⁾ en Lederer⁵²⁾ vonden bij kinderen, lijdend aan eczeem, soms een aanzienlijke vermeerdering van het watergehalte van het bloed, terwijl snelle en sterke schommelingen er kenmerkend voor zouden zijn. Wij hebben bij 59 lijders aan allergiën het watergehalte van het bloed bepaald buiten den aanval. De uitkomsten zijn alle normaal te noemen en de variaties bij dezelfde patiënten bedragen op achtereenvolgende dagen ten hoogste 2%.

Veel meer aandacht is aan de chloriden bij de allergie geschonken. Over de verandering van het chloridgehalte van het bloed bij anaphylactische shock staan de bevindingen van Major, die een vermindering vaststelde, lijnrecht tegenover die van Wittkower⁵³⁾, die een matige vermeerdering vond. Bij asthmalijders heeft Raminez een relatief hoog chloridgehalte van het bloedplasma waargenomen, nl. meestal boven 600 mg% (d.i. 364 mg Cl), dat door behandeling van het asthma niet in een bepaalde richting veranderd werd.

Bij acute en chronische allergische manifestaties vermelden Barber en Oriel⁵⁴⁾ veranderingen in de chlorid-huishouding

van het organisme te hebben waargenomen, met name een belangrijke vermindering van het chloridgehalte van het totaal bloed. Daarbij was de vermindering van het gehalte in de roode bloedcellen grooter dan in het serum. Bij urticaria zou tusschen de aanvallen het chloridgehalte tot de normale waarde of zelfs tot een hogere stijgen. Gedurende het actieve stadium van serumziekte hebben Rackemann, Longcope en Peters⁵⁵⁾ een aanmerkelijke, tijdelijke retentie van water en chloriden aangetoond, terwijl wanneer de patiënten in gewicht toenamen het plasmachloride-gehalte verlaagd was. V. Pirquet en Schick hebben reeds eerder op de gewichtsvermeerdering van patiënten met serumziekte gewezen, die zij aan vochtretentie toeschrijven.

Bij lijders aan asthma bronchiale hebben wij buiten de aanvallen geen afwijkingen in het water- en chloridgehalte van het bloed gevonden en evenmin een afwijkende verdeling tusschen bloedcellen en plasma. Eventuele veranderingen tijdens den aanval werden niet nagegaan. De door anderen waargenomen verschuivingen moeten dus vermoedelijk onder de begeleidende of gevolgsymptomen gerangschikt worden. Veneuze stase leidt tot den overgang van water en zouten van het bloedplasma naar de weefsels, waarbij de chloridconcentratie van het bloed afneemt. Daarbij neemt alleen het chloridgehalte van het plasma af, de concentratie in de erythrocyten neemt toe (Peters en van Slyke). Neemt men aan, dat er bij de allergische reactie, waarvan de huidreactie als voorbeeld moge gelden, in een betrekkelijk groot vaatgebied verwijding met verlangzaamde doorstroming bestaat, dan kan daarmee de waargenomen chlorideverschuiving verklaard worden.

Over het zuurbasenevenwicht bij allergische ziekten is in den loop der laatste jaren een aanzienlijk aantal publicaties verschenen. De toestand van den zuurgraad, die voor tal van biologische processen van zoo grooten invloed is, is ongetwijfeld ook voor de allergische reactie van betekenis te achten. Op verschillende gronden is men tot de studie van factoren, die het zuurbasenevenwicht bepalen, gekomen. Een der uitgangspunten is weer het vegetatief reguleerend systeem van Kraus en Zondek, waarin aan H-ionen een sympathisch,

aan OH-ionen een parasymphisch effect wordt toegekend. Men heeft door directe bepalingen den invloed van den zuurgraad op de doorgankelijkheid der bronchi aangetoond. Tiefertsee⁵⁶⁾ heeft met een door hem aangegeven methode de capaciteit der longen bij katten geregistreerd en nagegaan of deze door pilocarpine-injecties verandert. Hij bepaalde de hoeveelheid lucht, die rhytmisch in de longen van gedecerebreerde katten kan worden gedreven en vond, dat deze hoeveelheid na pilocarpine-inspuitingen regelmatig geringer was. Deze vermindering was evenwel wisselend van grootte en bleek o.a. van den zuurgraad en de alkalireserve van het bloed afhankelijk te zijn. Werd bij het proefdier een alkalische toestand verwekt door inspuiting van een natriumbicarbonaatoplossing dan was het pilocarpine-effect groot; bij een acidotischen toestand in het bloed, bijv. door koolzuurinhalatie verkregen, had pilocarpine daarentegen slechts een geringe afneming van de doorgankelijkheid der bronchi tengevolge. Antropine was steeds in staat de vernauwing door pilocarpine teweeggebracht weer op te heffen; adrenaline daarentegen nagenoeg alleen bij een bestaande alkalose. Tiefertsee meent, dat de afwijkende ademhaling bij asthma vooral op bronchoconstrictie berust. Hij stelt zich voor, dat een bronchoconstrictorische substantie voor het asthma verantwoordelijk is en dat deze substantie zoowel bij niet-asthmatische als asthmatische menschen in het bloed circuleert, evenwel alleen bij de laatsten een uitwerking heeft. Door een verschuiving van de bloedreactie naar de alkalische kant zou namelijk de asthmalijder een voor deze substantie gevoeliger bronchiaal-musculatuur hebben. Uit zijn onderzoekingen van het bloed bij lijders aan asthma-bronchiale bleek hem weliswaar, dat in het aanvalsvrije stadium een normaal koolzuurbindend vermogen en een normale bloedreactie bestaan, doch tijdens de aanvallen waren alkalireserve en PH verhoogd. Voor het optreden van de asthma-aanvallen moet dus eerst een verschuiving van het zuurbasenevenwicht naar de alkalische kant plaats hebben. Dat dit tijdens de aanvallen inderdaad gebeurt, werd door Tiefertsee bij zijn patiënten aangetoond. Waarom en hoe de bedoelde verschuiving ontstaat, wordt evenwel niet aangegeven.

Door Tiefertsee wordt dus aan een abnormale zuurgraad van het bloed en aan een verhooging van de alkalireserve beteekenis gehecht voor het tot stand komen van de allergische reactie. Hij denkt daarbij aan een substantie, die permanent in het bloed zou voorkomen. Evenwel kan men zich ook voorstellen, dat de reactie ontstaat door inwerking van het allergeen op het sensibiliseeringssubstraat en dat het effect ervan door de alkaliteit van het milieu vergroot wordt. Wat de proeven van Tiefertsee betreft, moet nog opgemerkt worden, dat de analogie tusschen de pilocarpine-reactie en de asthma-aanval niet geheel opgaat, daar atropine in den regel niet in staat is een asthma-aanval te coupeeren, wel daarentegen, zooals wij zagen, de bronchoconstrictie opgewekt door pilocarpine.

Evenals Tiefertsee legt ook McDowell⁵⁷⁾, naar aanleiding van waarnemingen over het gedrag van de bronchiaalmusculatuur bij dieren, het zwaartepunt van den asthma-aanval in de luchtpijpvertakkingen. Een geheel andere opvatting huldigt Kwanji Tsuji, van wiens zeer belangrijke studies²⁸⁾ wij eerst onlangs kennis konden nemen. Tsuji meent, dat bij den asthma-aanval en ook bij de anaphylactische shock van caviae zich analoge veranderingen voordoen als bij histaminvergiftiging, n.l. verwijding der longcapillairen en uittreden van transudaat. Of veranderingen van het zuurbasenevenwicht ook invloed uitoefenen op de reactie der longcapillairen is nog onbekend.

Opgemerkt dient te worden, dat noch pilocarpine, noch histamine bij dieren een asthma-aanval te voorschijn roepen.

Nog langs een anderen weg heeft men aanleiding gevonden om aan verstoringen van het zuurbasenevenwicht als oorzakelijke factor van de allergische verschijnselen te denken. Meermalen zag men toch verbeteringen van het asthma door hongerlijden, door ketogene diëet, door ammoniumchloride en ook door sommige acute infectieziekten. In het hooggebergte zou een verschuiving van het zuurbasenevenwicht naar de zure kant ontstaan en dit zou volgens sommigen de verklaring van het aanvalsvrij-worden der lijders aan asthma zijn. Eczeem bij kinderen zou door zoutzuurmelk gunstig beïnvloed worden; daarentegen zouden urticaria dikwijls

verbeteren door orale toediening van natriumbicarbonaat.

De resultaten van onze eigen, weliswaar nog weinige bepalingen (zie hfdst. III, blz. 99) hebben aangetoond, dat bij asthmatici tijdens aanvalsvrije perioden voor zuurgraad en alkalireserve in het bloedplasma, waarden gevonden worden, die in de meeste gevallen binnen de normale grenzen liggen.

Wat de andere bloedbestanddeelen met name het bloedchlolesterol en de aminozuren betreft, worden resp. normale of iets verhoogde concentraties in het bloed van asthmatici buiten den aanval opgegeven (Bray⁹)).

Het is opvallend, dat geen gegevens over de plasma-eiwitten bij allergische ziekten bekend zijn. De verstoring van het colloïdaal evenwicht, welke volgens Widal bij allergische shockverschijnselen zou plaats vinden, heeft alleen Joltrain⁵⁸) trachten vast te stellen. Volgens Joltrain zou zich de verstoring van het colloïdaalevenwicht bij asthma, urticaria, eczeem, jicht en migraine verraden door een duidelijk verschil in gedrag van het bloedserum ten opzichte van ijzerhydroxydsol. Mededeelingen over de gebruikte techniek worden niet gedaan.

Het is hier ook de plaats melding te maken van de bezinkingssnelheid der erythrocyten, die bij asthmatici meestal normaal is bevonden.

Verder hebben wij een onderzoek over het bindingsvermogen van het bloedserum voor naphtholgeel ingesteld, dat in hfd. III uitvoerig wordt beschreven. Ook dit onderzoek wees geen constitutioneele afwijking aan.

MOGELIJKE FUNCTIESTORINGEN VAN ANDERE ORGANEN.

Het streven om de afwijking van één bepaald orgaan aan het ontstaan der allergische ziekteverschijnselen ten grondslag te leggen, heeft zich niet beperkt tot een of andere klier met interne secretie. Vooral de Fransche geneeskundigen hebben steeds weer functiestoornissen van de lever in de pathogenese van de allergische aandoeningen naar voren gebracht. Moncorgé heeft reeds jaren lang aandacht gevraagd voor veranderingen van dit orgaan, die klinisch eenvoudig te

constateeren zouden zijn. Hij vermeldt, dat bij lijders aan asthma de lever veelal vergroot en drukpijnlijk is, wanneer de patiënten in slechten toestand verkeerden, m.n. tijdens den aanval of wanneer aanvallen op komst zijn. Worden dergelijke patiënten door hem in Mont-Dore behandeld, dan verdwijnen de genoemde leverafwijkingen snel.

Het is ongetwijfeld aantrekkelijk de oorzaak der allergische ziekten in één orgaan te zoeken. Dat men daarbij aan de lever denkt, is begrijpelijk. In dit orgaan toch spelen zich zeer belangrijke stofwisselingsprocessen af, die men kan samenvatten als verrichtingen om het organisme te beschermen tegen, via het poortaderstelsel, ingedrongen stoffen of producten, die endogeen zijn ontstaan. Proeven over de anaphylactische shock hebben uitgewezen, dat bij honden de lever het orgaan is, waar de reactie voornamelijk plaats heeft. De lever is dan zeer bloedrijk en bevat dan soms tot 60% van de geheele bloedshoeveelheid.

Wij hebben ons met het onderzoek van de leverfunctie nog weinig bezig gehouden (vgl. hfdst. III blz. 129). Het zou dan ook zeer voorbarig van ons zijn de beteekenis van de lever voor het tot stand komen van allergische verschijnselen te ontkennen, te meer waar in het bijzonder Fransche clinici, waaronder menschen met jarenlange ervaring (Moncorgé, Sédillot, e.a.), de beteekenis van dit orgaan hierbij zeer hoog aanslaan. Voor een beoordeeling van eventueele leverafwijkingen als constitutioneele factoren der allergici moet men er zich rekenschap van geven, of de afwijkingen als gevolgverschijnsel, dan wel als disponeerend moment moeten worden opgevat. Eenerzijds legt Moncorgé er den nadruk op, dat de door hem waargenomen leververgrooting vóór de aanvallen aanwezig is. Anderzijds deelt hij mede, dat wanneer de asthmalijder van zijn aanvallen bevrijd wordt, de lever snel zijn normale afmetingen herkrijgt. De leververgrooting behoort dus niet tot de verschijnselen, die bij den allergicus buiten den aanval aanwezig zijn.

Door andere onderzoekers wordt een algemeene beteekenis van de lever voor de allergie ontkend. Cordier⁵⁸) geeft een statistiek, waaruit blijkt, dat organische leveraandoeningen bij lijders aan asthma uiterst zeldzaam zijn. Bij zijn

onderzoek over de leverfunctie (kleurstofuitscheiding, glycogenetische functie, reactie van Hymans van den Bergh) heeft hij, in verreweg het meerendeel der gevallen geen anomalieën kunnen constateeren. Alleen de reactie van Hymans van den Bergh zou wel eens afwijkend zijn. Omgekeerd vindt men bij leveraandoeningen met duidelijke anatomische afwijkingen (cirrhose, atrophie) geen allergische ziekten beschreven. Ons is een geval bekend van een man, die een urticaria-eruptie kreeg, waarbij naar aanleiding van een sterke vermindering van het bindingsvermogen voor naphtholgeel van zijn bloedserum (vgl. blz. 118) een onderzoek door den internist plaats had, die een aanzienlijke vergrooting van de lever vaststelde. Helaas is de grootte van de lever in dit geval later niet meer gecontrôleerd. Na het verdwijnen der urticaria bleek het bindingsvermogen voor naphtholgeel slechts weinig te zijn toegenomen.

Bray en Payne⁹⁾ hebben bij 55 allergische kinderen eenige proeven omtrent de glycogenetische functie van de lever gedaan, n.l. een belasting met laevulose en de adrenaline-proef op het bloedsuikergehalte. Beide proeven gaven in tien gevallen een abnormale reactie; in 26 gevallen was één der verkregen curven abnormaal; in 19 gevallen slechts was de uitslag van beide normaal. Over den aard der gevallen doen zij geen mededeeling; evenmin is aangegeven in welke conditie de kinderen tijdens het onderzoek verkeerden.

Uit de literatuur valt niet op te maken of de lever een aetiologisch moment in de pathogenese der allergische ziekte in het algemeen of van een of ander syndroom in het bijzonder, vormt. Tegenover degenen, die functiestoornissen in de lever aannemen, staan anderen, die geen functiestoornissen bij hun onderzoekingen aantreffen. Het bestaan van leverafwijkingen is dus nog niet met zekerheid aangetoond. Het blijft echter wat het resultaat dezer onderzoekingen betreft, de vraag of niet met andere criteriën een functioneel onderscheid tusschen de lever van normalen en allergici zal kunnen worden vastgesteld. Buitendien, daarnaast is niet uitgesloten, dat een allergische reactiviteit van de lever aanwezig kan zijn, zonder dat eenige andere verrichting van dit orgaan abnormaal behoeft te verlopen, althans niet tijdens de

periodes, dat zich geen allergische reacties afspelen. Een verband tusschen de allergische verschijnselen en de lever is heel goed mogelijk, zonder dat de lever primair minderwaardig behoeft te zijn. Het is mogelijk, dat de lever gesensibiliseerd is en bij hercontact een vaatverwijding ontstaat, die tot secundaire verschijnselen voert. Ook is het denkbaar, dat reactieproducten, op andere plaatsen in het lichaam ontstaan, de lever bereiken en dan in kwalitatieve of quantitative zin afwijkende functies van het orgaan veroorzaken, waarvan op hun beurt eventueel weer verschijnselen in andere organen het gevolg kunnen zijn. Het onverklaarde wordt in deze beschouwing verlegd naar het tot stand komen van een sensibilisatie. Het wezen daarvan echter is nog te weinig bekend. Is er alleen herhaald contact nodig om de bijzondere reactiviteit te doen ontstaan? Ook wanneer men aanneemt, dat de sensibiliseering in het vaatstelsel gelegen is, blijft het de vraag onder welke voorwaarden deze sensibilisatie ontstaat en of die voorwaarden ook gelden voor het poortadergebied, waarin toch voortdurend tal van eiwitafbraakproducten met de vaatwanden in aanraking komen? Of zijn deze afbraakproducten misschien zoodanig, dat zij geen allergische toestand kunnen doen ontstaan, hetzij doordat zij te ver afgebroken zijn of doordat zij niet tot een of ander noodzakelijk complex verbonden zijn? Hetzelfde probleem geldt mutatis mutandis ook voor de longen. Aangenomen dat het juist is om deze organen een lipolytische functie toe te schrijven, kan men zich afvragen of stoffen buiten de lever omgaand en gebonden aan vetten in de longen terecht komen en daar sensibiliseerend werken.

Zoo blijkt opnieuw dat de eenvoudige veronderstelling van een reactie tusschen allergeen en sensibiliseerend substraat, een aantal mogelijkheden toelaat, die nog zeer veel experimenteel en klinisch onderzoek ter bevestiging eischen, doch die het niet noodig maken om een abnormale tonus in het vegetatieve zenuwstelsel, functiestoornissen der klieren met interne secretie e.d. aan te nemen.

LITERATUUR BIJ HOOFDSTUK II.

1. Spain en Cooke, Journal of Immunology, 1924.
2. Blumenthal und Jaffé, Ekzem und Idiosynkrasie, Berlin 1933.
3. Cooke en van der Veer, Journ. of Immunology, 1931.
4. Bell en Erickson, Journ. of Immunology, 1931.
5. Benjamins, Maandsch. v. Kindergeneesk., 1932.
6. Lehner en Rajka, Krankheitsforsch., Bd. V., H 1.
7. Moro und Kolb, Monatschr. f. Kinderh. 1911.
8. Rost in Hansen, Rost und Dekker, Praktikum der allergischen Krankheiten, Horw. Luzern, Leipzig, Stuttgart, z.jrt.
9. Bray, Recent Advances in Allergy, London 1931.
10. Gorter, Leerboek der Kindergeneeskunde, 2e druk, Leiden, 1930.
11. Bray en Signy in Recent Advances in Allergy, London 1931.
12. Penning, van Herwerden and Boele-Nijland, Proceedings Kon. Acad. v. Wetenschappen te Amsterdam, Vol. XXXV, no. 5, 1932.
13. Eppinger und Hess, Ztschr. f. klin. Mediz., Bd. 67, 1909.
14. Bezançon, L'asthma I, Rapports présentés au I Congrès international de l'Asthme, le Mont-Dore, 1931.
15. Assmann, Dtsch. klin. Wschr. 1926.
16. Bornstein in Therapie der Erkrankungen des vegetativen Nervensystems, Dresden und Leipzig, 1930.
17. Newburgh und Nobel, Ztschr. f. klin. Med., Bd. 72.
18. Peters und Denning, Dtsch. Arch. klin. Med., Bd. 169, 1930.
19. Pasteur Vallery-Radot, Hagenau et Dollfus, La Presse médic. 1923.
20. Daniélopou, La Presse médic., 1925; Le système nerveux de la vie végétative, Paris, 1932.
21. Pasteur Vallery-Radot et Lucien Rouquès, Les phénomènes de choc dans l'urticaire, Paris, 1930.
22. Brüning in Therapie der Erkrankungen des vegetativen Nervensystems, Dresden und Leipzig, 1930.
23. Abrami, L'asthme I, Congrès le Mont-Dore, 1931.
24. Stekel, Nervöse Angstzustände und ihre Behandlung, 3. Aufl. Berlin und Wien 1921.
25. Storm van Leeuwen, Algemeene Pharmacologie, Groningen en den Haag, 1923.
26. Zondek, Die Elektrolyte, Berlin, 1927.
27. Bogendorfer, Immun., Allergie u. Infektkrht., Bd. III, 1932.
28. Kwanji Tsuji, Eine neue Theorie der Entstehung des Bronchialasthmas, Kyoto, Japan, 1932.
29. Kepinow, Compt. rend. Soc. d. Biol., 86—87, 1922; 88, 1923.
30. Fineman, Journ. of Allergy, Vol. IV, 1933.
31. Maranon, L'asthme I Congrès le Mont-Dore 1931.
32. Pollitzer und Stolz, Wien. klin. Wschr., 1925.
33. Galup, La Presse médic., 1928.
34. Santenoise, La Presse médic. 1930.
35. Loewy und Rosenberg, Bioch. Ztschr., Bd. 67, 1914.
36. Rackemann, Arch. int. medic., 1928, p. 346.
37. Osman, The Lancet, 1929, p. 1187.
38. Oliver, The medic. Press and Circular, 1931, p. 247.
39. Kylin, Klin. Wschr., 1927, S. 1742.
40. Oriel, Guy's Hospital Reports, October 1929.
41. Cammidge, The Lancet, 1931, p. 1070.
42. Bray, Recent Advances in Allergy, London, 1931, p. 158—159.
43. Loeb, Arch. f. Dermat. 152, S. 653.
44. Müller, Arch. f. Dermat., 157, 1929, S. 639.
Arch. f. Dermat., 159, 1929, S. 25.
45. Rost, British J. of Derm. en Syphilis, 44, 1932, p. 57.
46. Spiro, Arch. Verdgskrk., Bd. 53, 1933.
47. de Nito, Arch. int. pharmacodyn., Vol. 81, 1929.
48. Jendrassik, Klin. Wschr., 1927.
49. Polak Daniels, Dissertatie Leiden 1933.
50. Kylin, Klin. Wschr. 1927.
51. Lust, Jahrb. f. Kinderh., 1914.
52. Lederer, Ztschr. f. Kinderh., 1914.
53. Wittkower, Immun., Allergie u. Infekkrh., 1928/29.
54. Barber and Oriel, The Lancet, 1923.
55. Rackemann, Longcope and Peters.
56. Tiefensee, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 139, 1929; Dtsch. Arch. klin. Med., Bd. 165, 1929.
57. McDowell and Thornton, Journ. of Physiology, Vol. 70, 1930.
58. Joultrain (Discussion, Premier Congrès international de l'Asthme), l'Asthme, II, Paris 1932.
59. Cordier, l'Asthme, Premier Congrès international de l'Asthme, Paris 1932.

HOOFDSTUK III.

VERSLAGEN VAN EIGEN ONDERZOEKINGEN

BIJ DE BESPREKING VAN DE FACTOREN, WELKE ALS constitutioneele afwijking ten grondslag zijn gelegd aan het abnormaal reageeren van lijders aan allergie, werden in het voorgaande reeds de uitkomsten van eigen onderzoekingen, voornamelijk bij lijders aan asthma bronchiale ingesteld, medegedeeld. Ook de redenen voor die onderzoekingen werden meerendeels opgegeven. Het komt ons daarom overbodig voor, deze opnieuw uitvoerig te bespreken en wij zullen volstaan met een korte mededeeling over den gang van het ingestelde onderzoek, de gevolgde techniek, en het vermelden van de uitkomsten. Ten slotte zijn de resultaten telkens in een conclusie samengevat. Ook deze gevolgtrekkingen werden in de vorige hoofdstukken reeds in het geding gebracht.

Enkele opmerkingen van algemeenen aard mogen aan de proefverslagen voorafgaan. In de eerste plaats willen wij betreffende de keuze van de onderzoekingen, die bij de allergische patiënten gedaan werden, opmerken dat wij geenszins meenen hier met een afgesloten geheel te doen te hebben. Er zijn, zooals wij besproken hebben, zoovele momenten, met de constitutie verband houdend, die als oorzakelijk voor het optreden van allergische ziekteverschijnselen in aanmerking komen, dat het onmogelijk was alle te bestudeeren in den tijd, die tot nog toe aan het onderzoek besteed kon worden. Daarnaast hebben andere argumenten ons tot beperking geleid. Den patiënten mocht het door onze onderzoekingen niet onaangenaam of lastig worden gemaakt. De behandeling om hen weer geschikt voor hun leven en werken in de maatschappij te maken, mocht er niet door worden opgehouden, hun verblijf in de kliniek er niet door worden verlengd. Dan hebben wij ons het eerst bezig gehouden met die onderzoekingen, welke zoowel wat techniek als nood-

zakelijke hulpmiddelen betreft, niet te ver buiten ons bereik lagen. Alles te zamen zijn de onderzoekingen als een oriëntatie in het probleem der allergische constitutie te beschouwen. Hun waarde moet in het bijzonder gelegen geacht worden in het feit, dat zij verricht zijn bij lijders aan allergische ziekten op een oogenblik, dat zij vrij van ziekteverschijnselen waren. In den regel voldeden de waarnemingen en onderzoekingen, die in de literatuur te vinden zijn, niet aan deze voorwaarde.

Waar ieder verslag een afgerond geheel is, kan de rangschikking vrij willekeurig zijn; zij zijn in deze volgorde geplaatst:

1. de leeftijd, waarop de allergische ziekte bij een duizendtal patiënten is begonnen.
2. onderzoek naar de bloedgroepen.
3. onderzoek van den oculo-cardialen reflex en naar het effect van adrenaline-injectie.
4. gevoeligheid van de huidvaten; zgn. niet-specifieke huidreacties.
5. bepalingen van het basaalmetabolisme.
6. bepalingen van het bloedsuikergehalte in nuchteren toestand en de verandering ervan na toediening van glucose.
7. watergehalte van het bloed.
8. Cl-gehalte van het bloed.
9. kalium- en calciumgehalte van het bloedserum.
10. eenige onderzoekingen in verband met het zuurbasen-evenwicht.
11. bindingsvermogen van het bloedserum voor naphtholgeel.
12. bezinkingssnelheid der erythrocyten.
13. enkele bepalingen in verband met de leverfunctie.

I. LEEFTIJD, WAAROP DE ALLERGISCHE ZIEKTE BIJ EEN DUIZEND-TAL PATIENTEN IS BEGONNEN.

Voor verschillende beschouwingen, o.a. over het vraagstuk van heredititeit en allergie, is het noodig ingelicht te zijn omtrent de leeftijden, waarop de allergische ziekten zich openbaren. Verschillende auteurs (Spain en Cooke¹), Rost²), Bray³)) hebben bij grootere of kleinere groepen van patiënten een statistisch onderzoek daarnaar ingesteld en de verkregen uitkomsten in den vorm van een curve gepubliceerd. Het bestaan van een dergelijke statistiek is ons voor Nederland niet bekend.

Wij hebben daarom van duizend asthmalijders den leeftijd genoteerd, waarop volgens de anamnese het eerst de verschijnselen van allergie zijn waargenomen. De uitkomsten van deze telling zijn in tabel I samengebracht. Maakt men hiervan een

TABEL I.

Leeftijd begin	Aantal	Leeftijd begin	Aantal	Leeftijd begin	Aantal	Leeftijd begin	Aantal
0-1	32	17	22	34	13	51	1
1	37	18	24	35	12	52	5
2	53	19	19	36	9	53	8
3	45	20	24	37	8	54	5
4	43	21	18	38	11	55	4
5	34	22	19	39	12	56	5
6	26	23	24	40	16	57	4
7	28	24	26	41	10	58	3
8	12	25	14	42	9	59	1
9	18	26	21	43	11	60	2
10	23	27	18	44	12	61	3
11	10	28	20	45	12	62	1
12	24	29	15	46	6	63	—
13	21	30	21	47	4	64	1
14	24	31	18	48	4	65	1
15	15	32	17	49	4	66	—
16	18	33	16	50	3	67	1

grafische voorstelling (fig. 1), dan vinden wij een kromme, die tusschen de geboorte en het vijfde levensjaar haar maximum heeft; in 24,4% hebben de asthma-aanvallen zich reeds

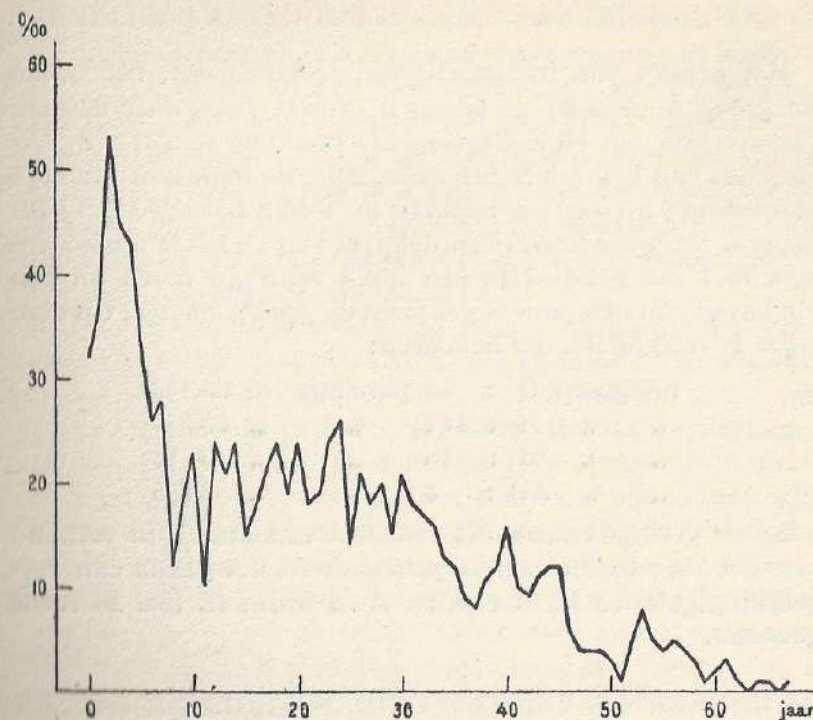


Fig. 1.

Fig. 1. Grafische voorstelling van het percentage asthma-gevallen, waarvan de eerste verschijnselen zich op bepaalde leeftijden hebben geopenbaard. Op de abscis: de leeftijden bij het begin der ziekte; op de ordinaat: het aantal gevallen pro mille.

in deze eerste levensperiode gemanifesteerd. De door ons gevonden kromme stemt vrij goed overeen, zij het ook niet geheel, met die van Bray voor asthmapatiënten vastgesteld. Bij ons zijn de percentages voor de eerste 10 levensjaren gelijk aan die van Bray; voor leeftijden tot 40 jaar evenwel iets hoger, daarentegen werd een begin op lateren leeftijd in minder gevallen genoteerd. Er moet hierbij opgemerkt worden, dat voor andere uitingen van allergie, m.n. voor urticaria en eczeem, door Bray ongeveer gelijkvormige krommen zijn gevonden; die voor hooikoorts wijkt aanzienlijk af, vertoont haar maximum n.l. op hogere leeftijden.

II. BEPALINGEN VAN DE BLOEDGROEP BIJ ALLERGICI.

Met behulp van menschen-serum (haemotest), behoorend tot groep A (anti-B) en groep B (anti-A), ons door den Directeur van het Rijks-Serologisch Instituut te Utrecht verstrekt, is van 188 lijders aan allergische ziekten, hoofdzakelijk aan asthma bronchiale, bepaald tot welke bloedgroep zij behooren. Er is daartoe in een druppel van de beide menschen-sera met een glasstaafje een klein weinigje bloed uit een vingertop van den patiënt gebracht en goed gemengd. Op deze wijze is vastgesteld, dat behooren:

tot groep O	:	66 patiënten	of	35,1%
" " A	:	104	" "	55,3%
" " B	:	15	" "	8 %
" " AB	:	3	" "	1,6%

Op de geringe beteekenis van deze uitkomsten in verband met het zeer kleine aantal patiënten en het gemis aan vergelijkingsgetallen bij normalen is in hfdst. II, blz. 23 reeds gewezen.

III. ONDERZOEK VAN DEN OCULO-CARDIALEN REFLEX EN VAN HET EFFECT VAN ADRENALINE-INJECTIE.

Naar aanleiding van de nog vrij algemeen geldende opvatting, dat bij de lijders aan allergische ziekten stoornissen in het vegetatieve zenuwstelsel van causale beteekenis voor hun lijden zouden zijn, hebben wij getracht bij een aantal dezer lijders verschijnselen en reacties vast te stellen, die als gevolgen van deze stoornissen worden beschreven. Wij hebben daarbij, om dit onderzoek niet te gecompliceerd te maken, slechts van enkele zeer eenvoudige methoden gebruik gemaakt. Deze methoden aan een nauwkeurige kritiek te onderwerpen heeft o.i. hier weinig zin, te minder waar de verkregen uitkomsten vergeleken werden met die op geheel dezelfde wijze bij een groep van normale, niet-allergische menschen verkregen.

Met het oog op de practische uitvoerbaarheid van een groot aantal bepalingen in betrekkelijk korten tijd en om de proefpersonen te vrijwaren voor mogelijke onaangename sensaties,

werden alleen onderzocht de oculo-cardiale reflex van Aschner benevens de verandering van polsfrequentie en bloeddruk op intraveneuze injectie van adrenaline. Ook hierop zijn de patiënten onderzocht buiten den aanval en meestal in een aanvalsvrije periode. Het geringe aantal gegevens, die men over dergelijke reacties bij normale menschen in de literatuur beschreven vindt, noopte ons deze onderzoeken ook bij een aantal proefpersonen, die nooit allergische verschijnselen vertoond hadden, uit te voeren.

Alle proefpersonen, normale zoowel als allergische zijn des morgens nuchter onderzocht. Nadat zij in de onderzoekkamer gedurende een kwartier rustig gelegen hadden, werd eenige keeren met tusschenpoozen van twee minuten de polsfrequentie bepaald. Daarbij werd tevens gelet op het al of niet bestaan van respiratoire arhythmie. Dan werd overgegaan tot het uitvoeren van de oogdrukproef volgens Aschner. Van te voren waren alle proefpersonen ingelicht over hetgeen met hen gebeuren zou; wij hebben dan ook geen verschijnselen waargenomen, die op een psychische beïnvloeding der reactie wezen. De druk op de oogbollen is uitgevoerd met behulp van den oculocompressor volgens Legrand en Chuffart. Deze werd welwillend in bruikleen afgestaan door Prof. Dr. E. Gorter, dien wij hiervoor in het bijzonder dank zeggen.

De toegepaste druk bedroeg in den regel 600 gram of meer. Slechts in enkele gevallen was hij minder. Steeds werd de druk zoo groot genomen als door de patiënten zonder bezwaar werd verdragen. Wordt bij het instellen van den compressor pijn geaccuseerd, dan werd de druk met minstens 50 gram verminderd, waarop de proefpersoon als regel aangaf geen hinder er meer van te ondervinden. De druk, die geschikt bevonden werd, werd steeds een halve minuut uitgeoefend. Gedurende dien tijd werd de polsfrequentie vastgesteld en ook daarna werd de pols iedere volgende minuut 30 seconden lang geteld.

10 tot 15 minuten na afloop van deze proef werd dezelfde persoon, die inmiddels steeds in liggende houding bleef, aan de adrenaline-proef onderworpen. Daartoe werd om mogelijk verschillen in resorptie uit te sluiten niet subcutaan ingespoten, maar 0.01 mgr. adrenaline in 1 cc steriele physiolo-

gische keukenzoutoplossing intraveneus geïnjecteerd. Het verdient vermelding, dat steeds dezelfde adrenaline-oplossing 1 : 1000 gebruikt werd, nl. die van Parke Davis & Co. Adrenaline-oplossingen van verschillende herkomst en vermoedelijk van verschillende ouderdom vertoonen toch groote verschillen in werkzaamheid. Van de oplossing 1 : 1000 werd een honderdvoudige verdunning bereid, hetgeen altijd op dezelfde wijze geschiedde. Twee minuten vóór het oogenblik van injectie werd nl. 0,1 cc van de adrenaline-oplossing met een spuitje afgemeten en in een fleschje met 9,9 cc steriele keukenzout-oplossing gebracht. De spuit werd ten einde de oplossing goed te mengen tweemaal volgezogen en weer leeg gedrukt en ten slotte met 1 cc der verdunning om in te spuiten gevuld. De injectie had ongeveer een minuut na het vullen van de spuit plaats. Dat het van belang is de verdunning van het adrenaline zoo laat mogelijk te bereiden, blijkt vooral des zomers. Herhaaldelijk ziet men dan dat de oplossing na 4 à 5 minuten een bruinroode kleur verkrijgt; zooals bekend is zij dan minder werkzaam.

Voorafgaande aan de injectie werd eenige malen aan de eene arm van den patiënt de systolische en diastolische bloeddruk auscultatorisch met behulp van een kwikmanometer gemeten. Tegelijkertijd werd door een helpster de polsfrequentie aan de andere arm bepaald. Het meten van de bloeddruk geschiedde steeds aan de rechter arm, die van de polsfrequentie aan de linker arm. Nadat eenige overeenstemmende waarden genoteerd konden worden, werd in een vena van de linker arm de adrenaline-verdunning in precies 20 seconden ingespoten. Onmiddellijk daarop werd het tellen van de pols en het meten van de bloeddruk hervat en de waarden na $\frac{1}{2}$, 1, $1\frac{1}{2}$, 2, 3, 4, 5 en 10 minuten genoteerd. Aanvankelijk hebben wij ook nog na 15 minuten deze metingen herhaald, doch al spoedig bleek, dat het adrenaline na 10 minuten uitgewerkt is. De verkregen getallen werden in een graphische voorstelling opgeteekend.

Alvorens tot het mededeelen van de resultaten, die wij bij deze onderzoeken verkregen hebben, over te gaan, dienen wij te vermelden op welke wijze andere onderzoekers de uitkomsten met deze methode verkregen interpreteren. Wat de

respiratoire arhythmie betreft, deze wordt toegeschreven aan een verhoogde prikkelbaarheid van het vaguscentrum. Evenwel vormt ook de prikkelbaarheid van het hart volgens Wenckebach en Porges bij het tot stand komen een zeer voornamelijk factor. Volgens Leschke is de respiratoire arhythmie dan ook een verschijnsel, dat slechts met groote voorzichtigheid als teken van een vegetatieve labiliteit mag opgevat worden. L. R. Müller⁴⁾ acht het niet geoorloofd om uit het bestaan van een respiratoire arhythmie tot een overwegen van den vagustonus over dien van den sympathicus te besluiten. Druk op de oogbollen zou volgens Eppinger en Hess in het bijzonder bij vagotoniker een sterke daling van de hartfrequentie ten gevolge hebben en soms zelfs gedurende een tiental seconden veroorzaken hartstilstand. Geringere verminderingen van de polsfrequentie komen echter ook voor en het is dus noodig aan te geven, wanneer geacht moet worden, dat een vagotonie bestaat. Verschillende Fransche onderzoekers, die zich met deze onderzoeken hebben bezig gehouden, geven verschillende criteria voor het bestaan van vagotonie aan. Barré en Crusem⁵⁾ noemen de reflex eerst positief, wanneer aan de pols 16 slagen per minuut minder geteld kunnen worden, terwijl voor het aannemen van hypertonus van het parasympathisch systeem volgens hen de frequentie met meer dan 30 slagen per minuut moet afnemen. Lian⁶⁾ neemt een pathologische reflex eerst aan wanneer de polsfrequentie tot $\frac{2}{3}$ van haar waarde afneemt. Een afname met 10 slagen zou volgens Guillaume⁷⁾ nog een normaal verschijnsel zijn, terwijl Loeper en Mougeot⁸⁾ van meening zijn, dat dit normaliter niet voorkomt. Voor een uitvoerig overzicht zij verwezen naar het proefschrift van ten Have⁹⁾.

Wij hebben onze waarnemingen ingedeeld in vier groepen: 1. waarbij de polsfrequentie niet veranderde, 2. waarbij het aantal slagen per minuut onder invloed van de druk op de oogten groter werd, 3. waarbij de polsfrequentie verminderde met minder dan 10 slagen per minuut, 4. waarbij de polsfrequentie met 10 of meer slagen per minuut afnam. De invloed van druk op het oog werd onderzocht bij 40 normale proefpersonen zonder verschijnselen van een allergische ziekte en die deze, voor zoover hun bekend, ook nooit ver-

toond hadden, en bij 60 lijders aan eenige allergische ziekte, meestal asthma bronchiale. Onder de niet-allergische proefpersonen werd in 17 gevallen een respiratoire arhythmie gevonden (d.i. $42\frac{1}{2}\%$), bij 60 allergische proefpersonen eveneens in 17 gevallen (d.i. 29%). De uitslag van de oogdrukproef bij de beide genoemde groepen van proefpersonen is in tabel II samengevat. Het blijkt, dat een daling van de pols-

TABEL II.

Veranderingen van de polsfrequentie onder invloed van op de oogballen uitgeoefenden druk.

Proefpersonen	Polsfrequentie			
	vermeerdering	geen verandering	vermindering	
			met minder dan 10 slagen per min.	met 10 of meer slagen per min.
niet-allergisch (40)	11 (27½%)	7 (17½%)	18 (45%)	4 (10%)
allergisch (60)	31 (52%)	8 (13%)	17 (28%)	4 (7%)

frequentie met 10 of meer slagen per minuut bij de lijders aan allergie zeker niet meer voorkomt dan bij de onderzochte normale personen. Van de vier proefpersonen uit iedere groep met een positieven oculo-cardialen reflex vertoonden drie normalen en slechts één allergische een respiratoire arhythmie.

Door Platz wordt als normaal gevolg van een intraveneuze injectie van 0,01 mg adrenaline een bloeddrukstijging tot 150 mm Hg aangegeven, terwijl de polsfrequentie met 30 slagen zou toenemen. Van een positief uitvallen van de adrenaline-reactie spreekt hij, indien de bloeddruk boven 150 mm Hg stijgt en de pols met meer dan 30 slagen toeneemt. Volgens Brill en Thiel¹⁰⁾ is een interpretatie van de adrenaline-werking nog niet bevredigend te geven; hun is gebleken, dat de dosis van 0,01 mg adrenaline, zooals door Platz aangegeven,

te klein zou zijn om daarvan normaliter een stijging tot 150 mm te verwachten. Bovendien zou het effect afhankelijk zijn van de systolische bloeddruk van de proefpersoon vóór de injectie. Het effect van de intraveneuze adrenaline-toediening, welke bij dezelfde 40 normale en 60 allergische proefpersonen werd waargenomen, is in de tabellen III en IV

TABEL III.

Stijging van den systolischen bloeddruk na intraveneuze injectie van 0,01 mg hydrochl. adrenalini.

Proefpersonen	tot ten hoogste 149 mm Hg	tot 150-160 mm Hg	tot meer dan 160 mm Hg
niet-allergisch (40)	8 (20%)	16 (40%)	16 (40%)
allergisch (60)	25 (42%)	12 (20%)	23 (38%)

TABEL IV.

Toeneming van de polsfrequentie na intraveneuze injectie van 0,01 mg hydrochl. adrenalini.

Proefpersonen	met minder dan 30 slagen per min.	met 30 slagen per minuut	met meer dan 30 slagen per min.
niet-allergisch (40)	17 (42½%)	1 (2½%)	22 (55%)
allergisch (60)	31 (52%)	2 (3%)	27 (45%)

samengevat. Er is een indeeling gemaakt in de gevallen, waarbij de bloeddruk tot 149 mm steeg, die met een stijging van 150-160 mm en die, waarbij de bloeddruk tot boven 160 mm kwam. Bij de toeneming van de polsfrequentie is een onderscheid gemaakt al naar dat deze minder dan 30, gelijk aan 30 of meer dan 30 was. Zooals de tabel van de bloeddrukstijging aantoont, bestaat er geen noemenswaardig verschil tusschen het percentage normale en allergische personen,

waarbij de bloeddruk boven 160 mm steeg. Daarentegen is het percentage met een stijging tot ten hoogste 149 mm bij de lijdens aan allergie ruim twee keer zoo groot als bij de normalen.

In onze proeven is, zooals uit fig. 2 en fig. 3 valt af te leiden, niet gebleken, dat de toename van de polsfrequentie en de stijging van de bloeddruk afhankelijk van de uitgangswaarden zouden zijn. De daling, die op de stijging volgt, was in het meerendeel der gevallen onbetekenend; zij bedroeg bij uitzondering 10 mm Hg.

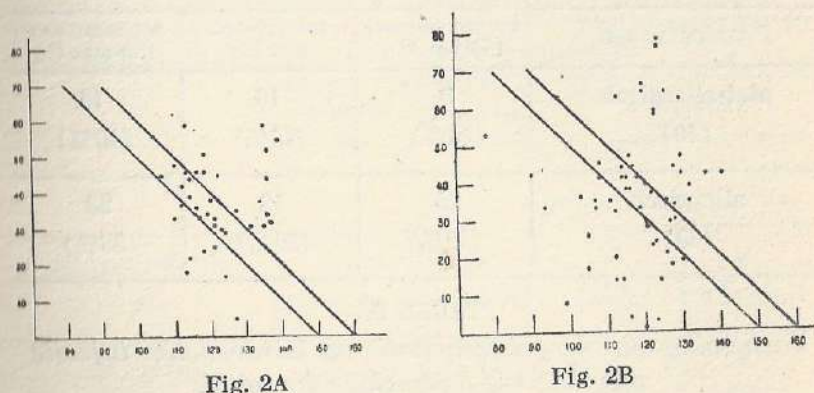


Fig. 2. Verband tusschen den initialen systolischen bloeddruk en de stijging ten gevolge van de intraveneuze injectie van 0,01 mg hydrochl. adrenalini. A bij normalen, B bij lijdens aan allergische ziekten. Op de abscis: de systolische druk vóór de injectie; op de ordinaat: de grootste druktoeneming.

De diagonalen geven de stijging tot 150 en tot 160 mm Hg aan en geven een indeeling der waarnemingen op dezelfde wijze als in tabel III.

Dat druk op de oogbollen en de injectie van adrenaline steeds veranderingen zouden geven, die in eenzelfde richting t.o.v. van het functioneeren van het vegetatieve zenuwstelsel zouden wijzen, konden wij niet waarnemen.

Zonder ons in het verband van de waargenomen effecten en de beteekenis, die aan hen wordt toegeschreven, te verdiepen en de criteria nader te overwegen, kunnen wij uit de uitkomsten van het vergelijkend onderzoek bij normalen en bij lijdens aan allergie besluiten, dat laatstgenoemden zich

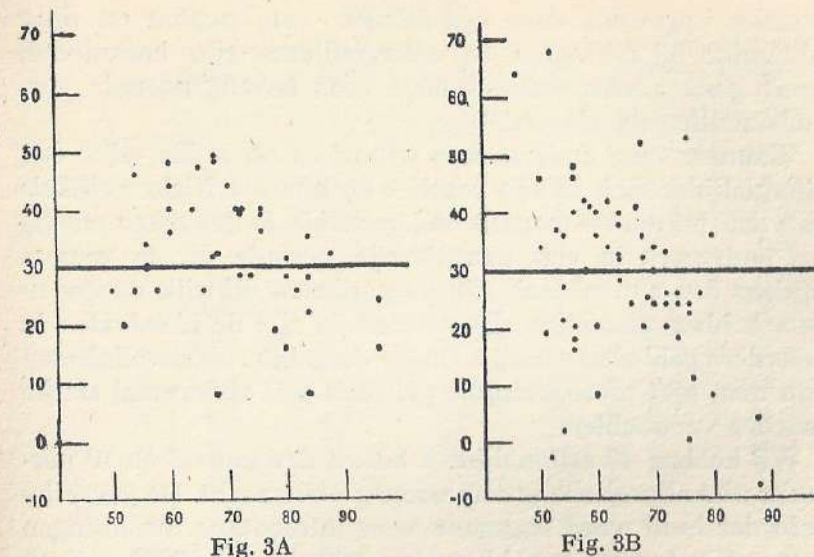


Fig. 3. Verband tusschen de initiale polsfrequentie der proefpersonen en de verandering van deze ten gevolge van de intraveneuze injectie van 0,01 mg hydrochl. adrenalini. A bij normalen, B bij lijdens aan allergische ziekten. Op de abscis: de polsfrequentie vóór de injectie; op de ordinaat: de grootste verandering daarvan door de inspuiting.

De horizontale geeft de stijging met 30 slagen per min. aan, waardoor de waarnemingen op dezelfde wijze verdeeld worden als in tabel IV.

noch door den oculo-cardialen reflex noch doch hun reactie op een intraveneuze adrenaline-injectie van de normalen onderscheiden.

IV. GEVOELIGHEID DER HUIDVATEN VOOR NIET-SPECIFIEKE PRIKKELS.

In het vorige hoofdstuk is overwogen, of bij de lijdens aan allergische ziekten redenen bestaan om een bijzondere gevoeligheid van de huidvaten, zoo niet van het bloedvaatstelsel in het algemeen, aan te nemen. Zooals aldaar vermeld, wordt dit door sommige auteurs gedaan. Varekamp¹¹⁾ heeft experimenteel bewezen, dat de huid van asthmalijders op dezelfde manier op niet-allergenen reageert als de huid van normale mensen. Ook het eigen onderzoek, waarbij huid-

reacties opgewekt door oplossingen van pepton en door histamine bij normalen en allergie lijders zijn bestudeerd, heeft geen aanknoopingspunten voor bovengenoemde veronderstelling opgeleverd¹²⁾.

Wanneer men onderzoeken wil, of en op welke wijze een allergie lijder zich in zijn reacties op niet-specifieke prikkels van den normalen mensch onderscheidt, is het zeker noodig het onderzoek in een aanvalsvrije periode uit te voeren. Tijdens den aanval toch zijn de patiënten dikwijls opgewonden, hebben gezwollen slijmvliezen en zijn de bloedvaten in meerdere gebieden verwijd. Onder dergelijke omstandigheden kan men met niet-specifieke prikkels ook abnormaal sterke reacties verwachten.

Wij hebben 40 asthmalijders buiten den aanval en 10 normale, niet-allergische proefpersonen onderzocht. De gevoeligheid der huid werd nagegaan voor intracutane inspuitingen van een oplossing van histamine-phosphaat 1 : 3000 en van oplossingen van pepton Witte 5 : 1000 en 1 : 1000. Om den invloed van mogelijk ongelijkmatige reacties van verschillende deelen van de huid uit te sluiten, werden de histamine-injecties steeds aan de voorzijde van de linker bovenarm gedaan, de injecties van 5 : 1000 pepton steeds aan de voorzijde van de linker onderarm, en de 1 : 1000 pepton aan de voorzijde van de rechter bovenarm. Alle injecties zijn door

TABEL V.

Patiënt No.	Histamine 1 : 3000		Pepton 5 : 1000		Pepton 1 : 1000	
	Quaddel	r. Hof	Quaddel	r. Hof	Quaddel	r. Hof
1	2.6	25	1.6	11	1.5	8
2	4	22.5	2.6	9.8	1.5	3.6
3	4.5	29	2.5	5.5	2	6.7
4	4	54	2.9	18.5	2	23
5	3	44	0.2	21.5	0.9	16
6	3	21	3.3	12	2.7	5
7			2.5	11.5		
8	2.3	16.5	2.4	18.7		
9	4	29	2.4	13.6		
10	3	10	3	9.5	0.5	0.8
Gemiddelden	3.38	27.89	2.34	13.16	1.59	9.01

TABEL VI.

Patiënt No.	Histamine 1 : 3000		Pepton 5 : 1000		Pepton 1 : 1000	
	Quaddel	r. Hof	Quaddel	r. Hof	Quaddel	r. Hof
1	4.3	22.7	2.5	12.5	1.7	8.5
2	2.5	25	2	18.5	1	8
3	2.5	22.5	1.6	10.5	1.5	7.5
4	4	21.5	2.7	10	2	6.5
5	3.1	38	1.3	9	1	3
6	8.8	21.7	3	12	1.5	8
7	3.6	23	1.7	12	1.5	8
8	4	22			1.5	7.5
9	5	33.5	3.8	15	1.5	3
10	4.5	20.3	3.5	19	5.7	38
11	3.7	27	2.5	26.5	2	19.5
12	2.9	28.5		20.7	1.5	4.8
13	3.3	19.5	1		1	2.5
14	3.2	21.3	1.6	11.3	1	6.6
15	3.5	28.5				
16	3.5	28	1	11.2	1.3	5
17	5	52.5	3	19.5	2.4	11
18	3.4	38.5	2	11	1.5	8.6
19	3.5	15	2.3	8.5	1.7	3.5
20	3.9	27.7	2.5	14.2	1.7	8.8
21	2.5	13.4	2	8.5	1.8	8
22	2.5	11	1.6	8	1.2	3.5
23	2.8	23	3	20.3	1.3	7
24	2.4	20.5	2	14	1	8
25	5.5	25	3.3	10.5	1	5
26	3.8	24.5	4.2	24.2	1.3	2
27	4	10.4			1	2.4
28	2.2	25.5	1.2	16.5	0.8	8.5
29	3.9	18	2	8.5	2.4	8
30	6	28.4	2.8	17	1.5	11.5
31	4.6	87	2	10	0.3	4.5
32	5.6	44	3	18	0.2	18
33	2.8	22	0.7	2.6	0.6	1.5
34	4	46	2.4	14.5	2.4	14
35	4.5	22.5	1.6	12	1.5	3.1
36	3.6	34	3	16	2.2	7.5
37	1.8	29	6.5	6.5	1.4	2.6
38	5.3	35.8	1.5	14	0.7	1.5
39	4.3	39	1.3	3	1.2	4.2
40	5.5	26	0.5	8.5	1.5	4
Gemiddelden	3.86	27.47	2.15	13.17	1.49	7.52

mijzelf, met voor iedere oplossing een aparte spuit en naald, verricht. De oplossingen werden steeds onmiddellijk voorafgaande aan de proef gemaakt. Precies 20 minuten na de injectie werden quaddel en roode hof op de huid met inkt omlijnd en deze omtrekken op doorzichtig papier afgeteekend, waarna de oppervlakken van de verkregen figuren met een planimeter werden opgemeten. De resultaten hiervan zijn te zamen in figuur 4 weergegeven; de waarden bij

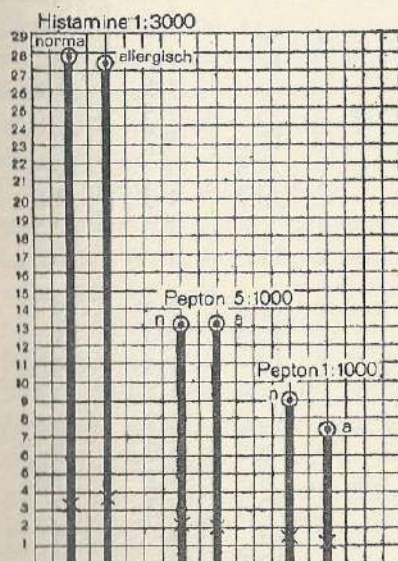


Fig. 4.

Fig. 4. Reactie van de huid van normalen en van lijders aan allergie op intracutane injectie van histamine 1:3000, pepton Witte 5:1000 en pepton Witte 1:1000. X Oppervlak van de quaddel in cm². o Oppervlak v.d. rooden hof in cm². Gemiddelden uit 10 proeven bij normalen en 40 proeven bij lijders aan allergie. a = allergisch; n = normaal.

normalen gevonden zijn in tabel V, de bij allergiepatiënten aangetroffen waarden in tabel VI vereenigd.

Wanneer men de allergie-lijders als groep beschouwt tegenover de normalen, dan volgt uit de goede overeenstemming van de gemiddelden der oppervlakken bij beide groepen, dat er geen onderscheid in reacties tegenover histamine en pepton tusschen beiden bestaat. Weliswaar is de grootte der reacties in de allergische groep verschillend, doch dergelijke verschillen in individuele gevoeligheid treft men ook in de tabel der normalen aan. Geconcludeerd mag dus worden, dat de huid van lijders aan allergie kwalitatief en quantitatief op dezelfde wijze reageert op intracutane injecties van histamine- en peptonoplossingen als de huid van normalen.

V. BEPALINGEN VAN HET BASAALMETABOLISME.

Voor de bepaling van de grondstofwisseling werd hoofdzakelijk gebruik gemaakt van het groote apparaat van Benedict, waarmee wij bij normale proefpersonen reeds eerder goed overeenstemmende uitkomsten hadden verkregen. De bepalingen bij een aantal lijders aan asthma bronchiale gedaan, hadden alle plaats tijdens een aanvalsvrije periode, zoodat ook geen adrenaline-injecties kort voor het onderzoek waren gegeven. Verder zijn alle maatregelen getroffen, om inderdaad basale condities te meten. De patiënten werden te voren 2 of 3 maal 's morgens onderzocht om aan het onderzoek te wennen met het gevolg, dat meestal spoedig behoorlijk constante waarden verkregen werden.

In totaal volgen hier de waarnemingen bij 93 patiënten; bij 68 wordt over een één enkele bepaling, afgezien van de voorbereidende bepalingen, mededeeling gedaan. Men vindt de uitkomsten in tabel VII vereenigd. Daarin is opgegeven

TABEL VII.

Afwijking van normale waarde	Aantal	Afwijking van normale waarde	Aantal
		normaal	6
— 40%	1	+ 1%	5
— 31%	1	+ 2%	0
— 21%	1	+ 4%	0
— 25%	3	+ 3%	2
— 15%	1	+ 5%	3
— 14%	0	+ 6%	0
— 13%	2	+ 7%	4
— 12%	1	+ 8%	0
— 12%	3	+ 9%	2
— 10%	0	+ 10%	0
— 9%	1	+ 11%	3
— 8%	1	+ 12%	2
— 7%	4	+ 13%	1
— 6%	2	+ 14%	1
— 5%	4	+ 15%	0
— 4%	2	+ 23%	1
— 3%	4	+ 30%	1
— 2%	1	+ 34%	1
— 1%	3	+ 45%	1

de afwijking in procenten van de normale waarde, die volgens de tabel van Dubois per M² lichaamsoppervlak per uur bij hun leeftijd en geslacht behoort. Gewoonlijk worden waarden, die boven 15% en 10% beneden deze waarde liggen als abnormaal beschouwd. Met deze maatstaf gemeten, werd bij 51 patiënten een normaal, bij 13 een te hoog en bij 4 een

TABEL VIII.

te laag basaalmetabolisme aangetroffen.

In tabel VIII zijn de uitkomsten opgegeven van bepalingen

Patiënt	1e bepaling		2e bepaling		3e bepaling		4e bepaling	
	Datum	Afwijking	Datum	Afwijking	Datum	Afwijking	Datum	Afwijking
de K. ♀	18-IV	+38%	19-IV	+27%	25-IV	+33%	4-V	+12%
Ha. ♂	11-I	+30%	28-I	+30%				
Ro. ♀	30-I	+24%	4-II	+3%	7-II	+17%		
Wa. ♂	5-I	+11%	17-I	+15%				
Ko. ♂	11-I	+10%	28-I	1%				
He. ♀	4-I	+9%	18-I	8%				
Sp. ♂	20-I	+8%	28-I	0				
Fr. ♀	30-IV	+7%	4-V	+12%				
v. D. ♂	8-V	+7%	8-V	+7%				
d. L. ♀	18-I	+7%	27-I	+11%	9-VIII	+8%	11-VIII	+6%
St. ♀	7-VIII	+6%	8-VIII	4%				
v.d. Pl. ♀	4-II	+5%	7-II	1%				
No. ♀	30-X	+4%	31-X	+1%	8-XI	+2%		
Zo. ♀	30-X	+2%	31-X	+7%	8-XI	+10%		
La. ♂	20-I	+2%	1-II	4%				
Kr. ♀	30-I	0	6-II	0				
Kl. ♂	16-VIII	2%	18-VIII	5%				
Hö. ♂	5-I	2%	17-I	4%				
v.d. Pl. ♂	16-VIII	3%	18-VIII	+2%				
St. ♀	13-IX	6%	14-IX	7%				
Ko. ♂	1-XI	10%	2-XI	10%	10-XI	-13%	15-XI	4%
B.v.G. ♂	7-XI	12%	10-XI	11%	13-XI	4%	15-VIII	21%
v. D. ♂	1-VIII	16%	2-VIII	10%	3-VIII	25%	13-VIII	14%
Gu. ♂	31-VII	16%	1-VIII	21%	3-VIII	9%		
Da. ♂	14-VII	40%	16-VII	19%	17-VII	33%		

bij patiënten, die nadat zij meermalen ter voorbereiding onderzocht waren, twee of meermalen aan een definitief onderzoek onderworpen werden. Hierbij gaven 19 patiënten wisselende uitkomsten; de afwijkingen bewegen zich echter binnen normale grenzen. Bij 3 patiënten was de uitkomst steeds te hoog, bij 3 andere steeds te laag. Bij enkelen varieerden de waarden vrij aanzienlijk.

Onderzocht zijn totaal 93 patiënten; van dezen moet de grondstofwisseling volgens de bovengenoemde normen bij 70 als normaal, bij 16 als te laag en bij 7 als te hoog aangemerkt worden.

Op grond van deze gegevens moeten wij aannemen, dat bij asthmalijders het basaalmetabolisme in den regel normaal is. Een aantal heeft een te lage en een kleiner aantal een te hoge stofwisseling. Een afwijkende grondstofwisseling kan dus niet als karakteristiek verschijnsel der allergische constitutie beschouwd worden.

VI. BEPALINGEN VAN HET BLOEDSUIKER-GEHALTE IN NUCHTEREN TOESTAND EN DE VERANDERING ERVAN NA TOEDIENING VAN GLUCOSE.

In het vorige hoofdstuk hebben wij op het belang gewezen van de kennis van het bloedsuikergehalte bij lijders aan allergische ziekten. Destijds, bij het begin van het eigen onderzoek, ontbraken daarover voldoende gegevens ten eenen male en ook thans zijn zij nog uiterst spaarzaam in de literatuur aan te treffen. De beschreven waarnemingen zijn reeds op blz. 42 uitvoerig weergegeven.

In den loop der jaren hebben wij door eigen onderzoek een aantal gegevens verzameld over nuchterwaarden en veranderingen van het reductievermogen van het bloed na toevoer van 50 g glucose per os bij lijders aan allergische ziekten, overwegend asthmapatiënten in een aanvalsvrije periode, gewoonlijk zelfs in een tijd, dat zij dagen lang geen aanvallen gehad hadden. Het bloed werd 's morgens, wanneer de patiënten nuchter waren, n.l. de laatste 10 à 14 uur niets gebruikt hadden, door een prik in den vinger ontnomen. Voor het bepalen van de reductie is de methode van Bang gevolgd.

Steeds is iedere bepaling in duplo uitgevoerd. Alle hierna volgende opgegeven getallen zijn dan ook gemiddelden van twee gevonden waarden. Voor het opstellen van een belastingskromme werd, nadat het bloed nuchter afgenomen was, steeds 50 g glucose in ongeveer 100 cc water door den patiënt opgenomen. Ter controle van onze bepalingen hebben wij ook een 25-tal normale mensen onderzocht, zoodat wij tevens over 25 nuchterwaarden en evenveel belastingskrommen van niet-allergische mensen beschikken.

De nuchterwaarden, welke wij bij de 25 normale personen en bij 130 lijders aan allergie hebben vastgesteld, zijn in tabel IX en figuur 5 weergegeven. Dat de nuchterwaarde, ook

TABEL IX.

Bloedsuiker in pCt.	Normalen		Allergici	
	aantal	pCt.	Normalen	pCt.
0,057-0,059			3	2,3
0,06 -0,069	1	4	22	17
0,07 -0,079	7	28	49	37,7
0,08 -0,089	15	60	43	33
0,09 -0,099	2	8	8	6,2
0,10 -0,109			5	3,8
	25	100	130	100
laagste waarde		0,068		0,057
hoogste waarde		0,092		0,108
gemiddelde M		0,082		0,078
gemiddelde afwijking		0,0064		0,0105

bij een en hetzelfde individu, niet steeds dezelfde is, blijkt wanneer men haar op verschillende dagen bepaalt, zooals wij dat in eenige gevallen gedaan hebben en waarbij de navolgende uitkomsten verkregen zijn:

v.H. 10—I : 0,088%	E. 13—I : 0,076%	I. 9—IX : 0,077%
31—I : 0,071%	10—III : 0,086%	11—IX : 0,072%
K. 21—II : 0,078%	v.N. 3—II : 0,066%	d.J 11—III : 0,067%
18—III : 0,07 %	18—III : 0,071%	12—III : 0,075%
19—III : 0,077%	19—III : 0,074%	14—III : 0,075%

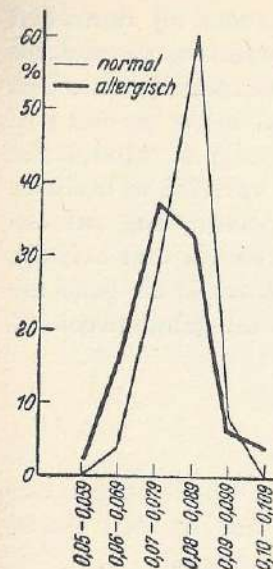


Fig. 5.

Fig. 5. Grafische voorstelling van de verdeling der gevallen over de verschillende bloedsuiker-nuchterwaarden. Op de abscis de concentraties der bloedsuiker, op de ordinaat de percentages der waargenomen gevallen.

bloedsuiker in nuchteren toestand te laag. Men moet daarbij echter in aanmerking nemen, dat zooals uit het bovenvermelde volgt, het zeer goed mogelijk is, dat bij meting op andere dagen bij deze patiënten misschien een bloedsuikergehalte gevonden zou zijn nog juist boven de ondergrens gelegen. Laatst genoemde ondergrens wordt hierbij op 0,070% gesteld, welke waarde niet wezenlijk van de door ons bij normalen gevondene verschilt. Uit de gemiddelde waarden der nuchtergehalten bij allergische mensen aangetroffen, kan afgeleid worden, dat ook als de bloedsuiker zich binnen de grenzen van 0,070—0,110% bevindt, het meereendeel bij de ondergrens gelegen is. Evenwel blijkt dat ook

V. 7—II : 0,073%	G. 3—II : 0,066%
11—III : 0,069%	4—III : 0,078%
12—III : 0,071%	18—III : 0,072%
15—III : 0,071%	19—III : 0,072%
R. 3—III : 0,079%	C. 26—II : 0,063%
11—III : 0,065%	11—III : 0,069%
12—III : 0,067%	12—III : 0,074%
14—III : 0,073%	14—III : 0,07 %
15—III : 0,065%	15—III : 0,066%

Bij de waardeering van de uitkomsten bij lijders aan allergie verkregen, kan men gebruik maken van de normalen, die voor het bloedsuiker-gehalte in nuchteren toestand worden opgegeven. Volgens Bang bedraagt het 0,070—0,110%; Loeb vindt met de Bangmethode gemiddeld 0,095% met een variatie van $\pm 10\%$. Door andere auteurs wordt ook meestal als ondergrens 0,070%, als bovengrens van het normale 0,110—0,120% aangenomen. Toetst men de waarden bij asthmalijsers gevonden aan de weinige eigen bepalingen bij normalen, dan is bij ruim 19% van onze asthmalijsers de

het geval te zijn met de getallen, die door ons bij normalen met dezelfde techniek gevonden zijn. Wanneer de reeksen der nuchterwaarden, bij normalen en allergische mensen gevonden, met elkaar vergeleken worden, blijkt er dan ook tusschen de bloedsuikerwaarden van de groep der allergische en die van de normale geen significant verschil te bestaan. Om dit uit te maken (zie: Pütter, Die Auswertung zahlenmässiger Beobachtungen in der Biologie, Berlin und Leipzig, 1929) moet men een grootheid k berekenen, die als volgt afhankelijk is van de gemiddelde waarden der getallenreeksen (M_1 en M_2):

$$k = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{(\mu_1^2 + \mu_2^2)}}$$

Doet men dit met onze uitkomsten, dan wordt voor k een waarde gevonden, die kleiner is dan 1, wat op een goede overeenstemming der beide getallenreeksen wijst.

Uit de vergelijking van de bepaalde nuchterwaarden van de bloedsuiker bij normalen en allergischen volgt voor laatstgenoemden, dat de nuchterwaarden gemiddeld lager zijn, een grootere spreiding vertoonen, doch als reeks niet wezenlijk van de reeks bepalingen bij de normalen afwijkt. Bij een beperkt percentage der lijders aan allergie is de nuchterwaarde te laag; in het meerendeel der gevallen ligt zij wat dichterbij de aangenomen ondergrens van 0,070% dan bij de bovengrens van 0,110%. Een afwijking van de bloedsuikernuchterwaarde kan op grond van het voorgaande als kenmerkende eigenschap van allergie niet aangenomen worden.

De resultaten van de belastingsproeven bij normale mensen zijn in tabel X bijeen gebracht, bij lijders aan allergische ziekten in de tabellen XI t.m. XV. Bij de beoordeeling der verkregen krommen dient gelet: 1^o. op het al of niet binnen twee uur dalen tot onder de nuchterwaarde en 2^o. op het hoogste gehalte binnen den proeftijd waargenomen.

Onder de 25 normale gevallen zijn er 22, die alle binnen 2 uur een teruggang van het bloedsuikergehalte tot aan of tot onder de nuchterwaarde vertoonen. Zij zijn alle van het type, waarvan de dikgetrokken lijn in fig. 6 een voorbeeld

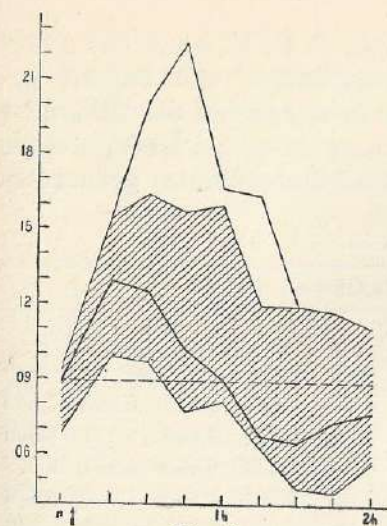
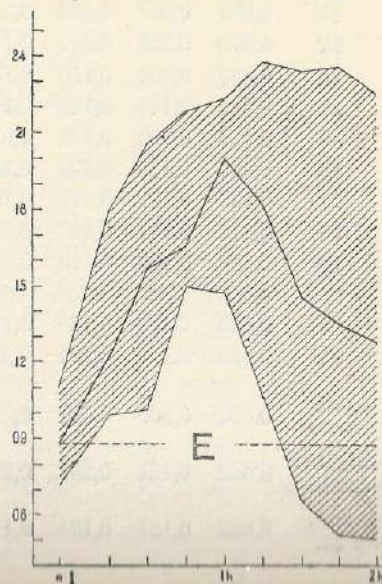
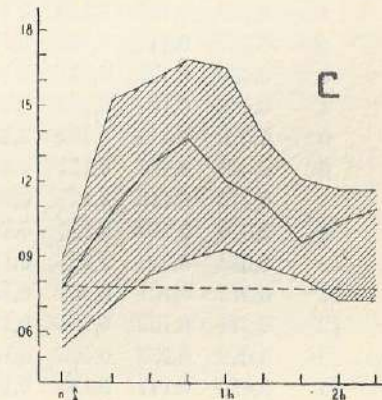
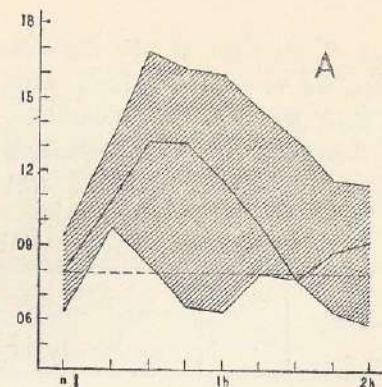
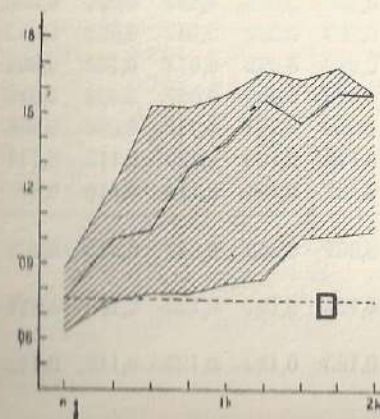
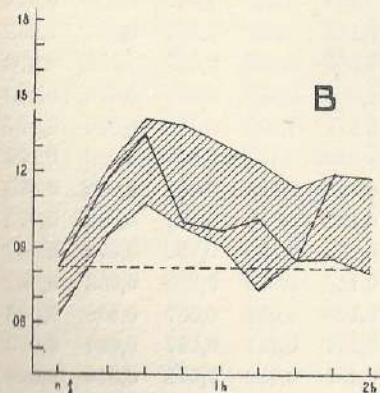


Fig. 6.



geeft. In deze en de figuren A, B, C, D, E geeft het gearceerde vlak het gebied aan, waarbinnen alle curven gelegen zijn; de dik-getrokken lijn is steeds één der gevonden krommen, die karakteristiek is voor de groep. In 2 gevallen van niet-allergie bleef het bloedsuikergehalte gedurende

TABEL X.

No.	Nucht. waarde	Na Glukose per os							
		15 min.	30 min.	45 min.	1 h	1 h 15 min.	1 h 30 min.	1 h 45 min.	2 h
1	0,068	0,105	0,135	0,140	0,088	0,063	0,047	0,050	0,059
2	0,082	0,111	0,122	0,137	0,113	0,111	0,096	0,078	0,090
3	0,089	0,129	0,125	0,101	0,090	0,067	0,065	0,073	0,077
4	0,082	0,124	0,163	0,145	0,137	0,101	0,090	0,062	0,073
5	0,076	0,112	0,103	0,143	0,115	0,089	0,060	0,057	0,077
6	0,085	0,134	0,131	0,109	0,101	0,082	0,092	0,088	0,073
7	0,072	0,116	0,127	0,139	0,127	0,094	0,071	0,045	0,057
9	0,076	0,139	0,150	0,112	0,083	0,066	0,061	0,062	0,070
10	0,084	0,139	0,164	0,129	0,088	0,083	0,075	0,078	0,089
11	0,074	0,154	0,157	0,138	0,111	0,084	0,068	0,063	0,077
17	0,091	0,102	0,104	0,155	0,134	0,101	0,091	0,099	0,108
18	0,082	0,132	0,102	0,105	0,101	0,084	0,067	0,069	0,075
16	0,080	0,117	0,136	0,144	0,128	0,091	0,064	0,049	0,072
14	0,084	0,099	0,146	0,157	0,160	0,129	0,102	0,072	0,067
12	0,070	0,133	0,144	0,138	0,114	0,070	0,056	0,052	0,067
13	0,087	0,104	0,150	0,135	0,100	0,087	0,087	0,086	0,098
22	0,081	0,117	0,119	0,110	0,107	0,111	0,097	0,084	0,073
8	0,087	0,106	0,116	0,077	0,081	0,080	0,073	0,078	0,084
15	0,086	0,133	0,120	0,108	0,099	0,098	0,089	0,094	0,082
21	0,083	0,097	0,115	0,107	0,100	0,091	0,087	0,083	0,082
20	0,077	0,114	0,097	0,093	0,092	0,092	0,074	0,103	0,094
19	0,089	0,110	0,110	0,094	0,090	0,105	0,097	0,084	0,072
23	0,079	0,123	0,132	0,137	0,106	0,091	0,118	0,098	0,096
24	0,092	0,132	0,139	0,140	0,118	0,120	0,120	0,118	0,111
25	0,085	0,135	0,201	0,224	0,167	0,164	0,118	0,110	0,095
laagste waarde	0,068	0,099	0,097	0,077	0,081	0,063	0,047	0,045	0,057
hoogste waarde	0,092	0,154	0,201	0,224	0,167	0,164	0,120	0,118	0,111
Id. znd. No. 25.	0,092	0,154	0,164	0,157	0,160	0,120	0,120	0,118	0,111

TABEL XI.

No.	Nucht. waarde	Na Glukose per os							
		15 min.	30 min.	45 min.	1 h	1 h 15 min.	1 h 30 min.	1 h 45 min.	2 h
Bu	0,082	0,132	0,099	0,079	0,094	0,115	0,119	0,100	0,069
61	0,068	0,100	0,083	0,066	0,065	0,097	0,110	0,095	0,092*
62	0,073	0,099	0,122	0,077	0,068	0,082	0,115	0,117	0,116
66	0,080	0,133	0,153	0,153	0,122	0,101	0,096	0,077	0,093
67	0,079	0,109	0,132	0,132	0,116	0,098	0,076	0,088	0,092
68	0,078	0,126	0,140	0,090	0,099	0,080	0,080	0,077	0,072
69	0,075	0,120	0,153	0,150	0,122	0,114	0,107	0,076	0,069
70	0,071	0,099	0,123	0,096	0,086	0,083	0,059	0,063	0,062
Br	0,072	0,122	0,142	0,109	0,089	0,090	0,085	0,072	0,063
71	0,094	0,124	0,169	0,162	0,160	0,146	0,134	0,105	0,094
72	0,078	0,117	0,141	0,118	0,114	0,092	0,095	0,080	0,076
73	0,063	0,100	0,105	0,121	0,137	0,123	0,115	0,081	0,058
64	0,092	0,134	0,129	0,120	0,123	0,108	0,110	0,113	0,082
65	0,086	0,115	0,131	0,129	0,131	0,112	0,091	0,089	0,080
63	0,084	0,110	0,118	0,124	0,123	0,122	0,113	0,098	0,078
74	0,079	0,101	0,113	0,096	0,084	0,079	0,077	0,077	0,081
75	0,071	0,098	0,106	0,092	0,089	0,084	0,080	0,067	0,061
laagste waarde	0,063	0,098	0,083	0,066	0,065	0,079	0,076	0,063	0,058
hoogste waarde	0,094	0,134	0,169	0,162	0,160	0,146	0,134	0,117	0,116

*) aspirine overgevoelig.

TABEL XII.

No.	Nucht. waarde	Na Glukose per os							
		15 min.	30 min.	45 min.	1 h	1 h 15 min.	1 h 30 min.	1 h 45 min.	2 h
Hi	0,082	0,118	0,135	0,100	0,097	0,102	0,085	0,119	0,118
77	0,086	0,115	0,131	0,119	0,110	0,117	0,101	0,100	0,088
78	0,074	0,121	0,122	0,133	0,104	0,093	0,085	0,086	0,095
79	0,075	0,112	0,107	0,111	0,106	0,090	0,085	0,093	0,106
80	0,072	0,102	0,123	0,129	0,119	0,098	0,089	0,088	0,080
81	0,071	0,106	0,133	0,132	0,117	0,117	0,114	0,098	0,080
82	0,085	0,118	0,141	0,139	0,132	0,105	0,099	0,088	0,096
83	0,078	0,119	0,113	0,101	0,091	0,124	0,113	0,099	0,088
84	0,062	0,095	0,125	0,098	0,094	0,073	0,085	0,106	0,066
laagste waarde	0,062	0,095	0,107	0,098	0,091	0,073	0,085	0,086	0,080
hoogste waarde	0,086	0,121	0,141	0,139	0,132	0,124	0,114	0,119	0,118

2 uur meer dan 0,01% boven de nuchterwaarde. De hoogste waarden, die na de glucose-belasting werden aangetroffen, liggen in 24 gevallen onder de 0,17%, wat als bovengrens van het normale wordt aangenomen. In één geval steeg het gehalte tot 0,224%, daalde echter binnen 2 uur tot bijna de nuchterwaarde („lag curve”).

De bloedsuikerkrommen bij de allergie lijders gevonden kunnen niet tot één bepaald type terug gebracht worden. Wij hebben daarom de 73 curven van allergici in een vijftal groepen ingedeeld. In de eerste groep A, waarvan de gegevens in tabel XI en fig. A zijn samengevat, zijn 17 gevallen onder-

TABEL XIII.

No.	Nucht. waarde	Na Glukose per os							
		15 min.	30 min.	45 min.	1 h	1 h 15 min.	1 h 30 min.	1 h 45 min.	2 h
Fr.	0,079	0,117	0,122	0,138	0,145	0,138	0,122	0,112	0,100
Ov	0,054	0,109	0,132	0,112	0,156	0,125	0,114	0,093	0,099
Zw	0,070	0,101	0,123	0,130	0,128	0,123	0,086	0,081	0,095
Is	0,074	0,096	0,122	0,140	0,166	0,134	0,119	0,118	0,113
Ol	0,063	0,085	0,104	0,119	0,119	0,119	0,117	0,107	0,110
85	0,083	0,107	0,126	0,125	0,123	0,127	0,118	0,111	0,107
86	0,082	0,089	0,101	0,121	0,110	0,111	0,106	0,107	0,100
87	0,087	0,112	0,135	0,141	0,139	0,114	0,115	0,113	0,100
88	0,078	0,109	0,127	0,138	0,121	0,113	0,097	0,105	0,110
89	0,083	0,128	0,131	0,148	0,126	0,122	0,109	0,101	0,109
90	0,062	0,130	0,106	0,089	0,094	0,108	0,105	0,103	0,106*
91	0,072	0,104	0,139	0,106	0,098	0,112	0,115	0,096	0,088
92	0,067	0,106	0,104	0,106	0,104	0,093	0,083	0,081	0,081*
93	0,058	0,153	0,139	0,132	0,125	0,125	0,108	0,090	0,090
94	0,072	0,107	0,135	0,122	0,126	0,109	0,115	0,102	0,100
95	0,071	0,088	0,132	0,118	0,113	0,113	0,101	0,098	0,088
96	0,057	0,071	0,083	0,099	0,104	0,087	0,087	0,074	0,074
97	0,084	0,107	0,137	0,143	0,126	0,112	0,116	0,109	0,108
98	0,089	0,110	0,151	0,169	0,146	0,120	0,119	0,114	0,118
99	0,079	0,120	0,160	0,161	0,151	0,133	0,111	0,103	0,102
100	0,070	0,109	0,153	0,154	0,123	0,103	0,093	0,089	0,89
laagste waarde	0,054	0,071	0,083	0,089	0,094	0,087	0,083	0,074	0,074
hoogste waarde	0,089	0,153	0,160	0,169	0,166	0,138	0,122	0,118	0,118

*) aspirine overgevoelig.

gebracht. In al deze gevallen bereikt het bloedsuikergehalte binnen 2 uur steeds een waarde, die lager dan of hoogstens even groot is als de nuchterwaarde. Het maximum van deze curven ligt steeds beneden 0,17%. De krommen uit deze groep zijn dus volkomen normaal. Van groep B, bestaande uit 9 patiënten, wijken de curven niet noemenswaardig van het normale type af. In 2 uur wordt hier een minimum bereikt, dat weliswaar niet onder, doch slechts hoogstens 0,01% boven de nuchterwaarde ligt. In het algemeen is de stijging van het bloedsuikergehalte in deze groep geringer dan bij de normale individuen en bij de patiënten van groep A.

In groep D (tabel XIV en fig. D) zijn 14 patiënten samen-

TABEL XIV.

No.	Nucht. waarde	Na Glukose per os							
		15 min.	30 min.	45 min.	1 h	1 h 15 min.	1 h 30 min.	1 h 45 min.	2 h
101	0,070	0,085	0,078	0,078	0,082	0,084	0,100	0,101	8,183
102	0,073	0,105	0,135	0,133	0,125	0,121	0,110	0,108	0,107
103	0,076	0,078	0,095	0,111	0,123	0,126	0,122	0,111	0,106
104	0,078	0,098	0,112	0,124	0,095	0,105	0,109	0,109	0,107
105	0,080	0,117	0,120	0,124	0,133	0,133	0,145	0,114	0,115
106	0,076	0,100	0,103	0,128	0,138	0,156	0,146	0,158	0,157*
107	0,073	0,094	0,093	0,115	0,106	0,105	0,107	0,128	0,120
108	0,084	0,106	0,110	0,123	0,142	0,140	0,138	0,129	0,127
109	0,068	0,106	0,148	0,130	0,129	0,127	0,124	0,123	0,125
110	0,088	0,110	0,142	0,126	0,134	0,122	0,128	0,128	0,126
111	0,079	0,118	0,110	0,107	0,111	0,125	0,132	0,131	0,131*
112	0,063	0,103	0,108	0,114	0,115	0,122	0,130	0,122	0,148
113	0,083	0,121	0,153	0,152	0,132	0,132	0,139	0,142	0,129
114	0,065	0,075	0,088	0,105	0,157	0,167	0,163	0,168	0,154*
laagste waarde	0,063	0,075	0,078	0,078	0,082	0,084	0,100	0,101	0,103
hoogste waarde	0,088	0,121	0,153	0,152	0,157	0,167	0,163	0,168	0,157

*) aspirine overgevoelig.

gebracht, waarvan de curven onder de bovengrens van 0,17% blijven, doch die geen tendenz vertoonen om binnen de proefperiode van 2 uur tot hun nuchterwaarde terug te keeren, zooals uit het geteekende voorbeeld blijkt. Groep C, fig. C en

tabel XIII) uit 21 patiënten bestaande, vormt een overgang tusschen de normalen en groep D. In geen der gevallen van C is de bloedsuikercurve abnormaal hoog gestegen, de krommen keeren echter niet tot de nuchterwaarde terug; de minima na de belasting liggen alle meer dan 0,01% boven de uitgangswaarden. Veelal is in deze curven wel eenige tendenz tot dalen te zien. Ten slotte zijn in groep E (tabel XV en

TABEL XV.

No.	Nucht. waarde	Na Glukose per os								
		15 min.	30 min.	45 min.	1 h	1 h 15 min.	1 h 30 min.	1 h 45 min.	2 h	
115	0,085	0,153	0,196	0,213	0,156	0,107	0,065	0,052	0,051	
116	0,096	0,150	0,193	0,228	0,198	0,191	0,140	0,100	0,089	
117	0,084	0,128	0,171	0,176	0,147	0,132	0,114	0,089	0,091	
118	0,071	0,099	0,136	0,150	0,168	0,173	0,140	0,104	0,097*	
119	0,068	0,142	0,175	0,180	0,156	0,143	0,130	0,127	0,111	
120	0,081	0,133	0,101	0,178	0,157	0,143	0,130	0,113	0,107	
121	0,087	0,122	0,156	0,165	0,201	0,182	0,146	0,135	0,128	
122	0,074	0,099	0,145	0,179	0,178	0,166	0,156	0,139	0,116	
Wa	0,097	0,130	0,149	0,163	0,183	0,174	0,157	0,152	0,147	
123	0,108	0,145	0,197	0,218	0,223	0,237	0,234	0,236	0,225	
Fr.	0,098	0,179	0,205	0,213	0,195	0,196	0,201	0,190	0,170	
Pl.	0,096		0,210		0,272		0,276		0,234*	
laagste waarde	0,071	0,099	0,101	0,150	0,147	0,107	0,065	0,052	0,051	
hoogste waarde	0,108	0,179	0,210	0,218	0,272	0,237	0,276	0,236	0,234	

*) aspirine overgevoelig.

fig. E) 11 gevallen samengebracht, die alle met elkaar gemeen hebben, dat de curven boven 0,17% stijgen. Bij 3 gevallen daalde de bloedsuiker binnen 2 uur weer tot ongeveer de nuchterwaarde; men heeft daar dus met „lag” curven te doen. In de andere gevallen blijft de curve meer of minder hoog boven de uitgangswaarde; in drie gevallen bleek diabetes te bestaan.

De maxima, die in de belastingproeven bereikt zijn, kunnen uit tabel XVI afgeleid worden. Bij een aantal der asthmalijders stijgt het bloedsuikergehalte door het gebruik van

TABEL XVI.

	tot 0,11%	0,11- 0,13%	0,13- 0,15%	0,15- 0,17%	hooger dan 0,17%
Normalen (25)	0	6	13	7	1
Lijders aan allergie (73)	7	13	30	11	12
Verdeeld over:					
groep A (17)	3	4	7	3	—
B (9)	1	3	5	—	—
C (21)	2	3	11	5	—
D (14)	1	3	7	3	—
E (12)	—	—	—	—	12

glucose blijkbaar maar weinig. In andere gevallen werd een normale of zelfs een te groote stijging waargenomen. Hoewel dus ook in dit opzicht afwijkingen gevonden zijn, kan men die toch niet als karakteristiek voor de allergie beschouwen. Immers komen daarnaast ook normale verhoudingen voor en worden bij andere ziekten m.n. diabetes eveneens dergelijke afwijkingen gezien. De hoogste waarde voor de bloedsuiker wordt bij normalen altijd binnen een uur gevonden (zie tabel XVII). Onder de asthmalijders zijn er eenige, waar-

TABEL XVII.

Na	15 min.	30 min.	45 min.	1 h	1 h 30 min.	1 h 30 min.	1 h 45 min.	2 h
Normalen (25)	6	9	9	1	—	—	—	—
Lijders aan allergie (73)	6	24	22	7	6	4	3	1
Verdeeld over:								
groep A	2	12	1	1	—	1	—	—
B	1	5	2	—	1	—	—	—
C	3	3	11	3	1	—	—	—
D	—	4	1	2	1	2	3	1
E	—	—	7	1	3	1	—	—

bij eerst na langeren tijd het maximum bereikt wordt; zij behoreen voornamelijk tot de meest afwijkende groep D.

Het blijkt dus, dat de bloedsuikercurven na belasten met glucose per os bij lijders aan allergische ziekten duidelijk afwijkend kunnen zijn. Echter komt dat slechts in een deel der gevallen voor. Als criterium voor de allergische dispositie kunnen zij dus niet aangemerkt worden. Toch is het van belang na te gaan, of de abnormale verhoudingen misschien op een of andere wijze met de dispositie samenhangen, zij het dan ook, dat zij niet in alle gevallen deel daarvan uitmaken. Bovendien moet de oorzaak van het afwijkend verloop der bloedsuikercurven opgespoord worden. Nader onderzoek zal moeten leeren of hier misschien een samenhang met andere eigenschappen van de patiënten in kwestie bestaat. Tot nog toe hebben wij een dergelijk verband niet kunnen aanwijzen. Wel kan uit de tabellen XI t/m XV afgeleid worden, dat er geen verband bestaat tusschen een bepaald type bloedsuikercurve en de aspirine-overgevoeligheid. Een oorzaak voor de abnormale curven daarbij kunnen wij evenmin aangeven. Het bloedsuikergehalte is van zooveel reguleerende invloeden afhankelijk, dat eerst onderzoekingen in verschillende richting opheldering zullen kunnen geven.

Voorloopig moeten wij ons daarom tot de volgende conclusies bepalen:

De nuchterwaarden voor het bloedsuikergehalte van lijders aan allergie zijn gewoonlijk normaal; in een gedeelte der gevallen wordt een te lage waarde aangetroffen. Als groep vertoonen de lijders aan allergie, wat hun nuchter bloedsuikergehalte betreft, geen kenmerkend onderscheid met normale individuen.

Na belasting met 50 gram glucose per os gaven 17 der 73 onderzochte gevallen een normale bloedsuikercurve. Bij de andere patiënten deden zich meer of minder duidelijk uitgesproken afwijkingen in het verloop voor. Als voornaamste afwijking werd waargenomen, dat de curven niet binnen twee uur tot de uitgangswaarde terugkeeren, doch soms aanzienlijk hoger blijven. De bereikte maximaalwaarden kunnen normaal zijn, echter ook te laag of te hoog. Enkele malen kon diabetes bij allergici vastgesteld worden. Verder kan het bereiken van het hoogste punt der curve vertraagd zijn. Alhoewel dus afwijkingen frequent voorkomen, zoo zijn

deze echter toch niet zoo constant, dat men hen als voor de constitutie van den lijder aan allergie kenmerkend kan beschouwen. Een nader onderzoek naar de oorzaak der abnormaal verlopende curven wordt door ons ingesteld, is echter nog onvoldoende gevorderd om hierover mededeeling te doen.

VII. BEPALINGEN VAN HET WATERGEHALTE VAN HET BLOED.

In het vorige hoofdstuk werd reeds opgemerkt, dat ter vaststelling van endogeen disponeerende momenten een onderzoek naar afwijkingen van alle bestanddeelen van het bloed noodzakelijk is. Op grond hiervan, en niet om een speciale reden, werd door ons reeds jaren geleden bij een aantal patiënten, lijdende aan asthma, tijdens een aanvalsvrije periode een onderzoek naar het watergehalte van het bloed ingesteld. Daarbij werd gebruik gemaakt van een eenigszins gewijzigde micromethode van Bang. Den patiënten werd 's morgens, terwijl zij nuchter waren, door een prik in de vingertop bloed ontnomen, nadat eenige minuten van te voren de vingertop met wat alcohol was schoon en droog gemaakt. Het bloed werd op een papiertje, zooals ook voor de bloedsuikerbepaling gebruikt wordt, opgezogen. De papiertjes waren van te voren goed gedroogd in een broedstoofje, dat op een temperatuur van 104—105° C. gehouden werd. Ieder papiertje bevond zich in een stopfleschje, dat in de broedstoof geopend en daarbuiten gesloten gehouden werd. Het gewicht van het papiertje werd vóór en nadat het bloed had opgezogen, snel met de torsiebalans bepaald. Daarna werd het tot den volgende morgen in het genoemde broedstoofje gezet en dan opnieuw gewogen. Alle bepalingen zijn in duplo gedaan. Groote verschillen hebben de dubbelbepalingen onderling niet uitgewezen. Het gevonden watergehalte geven wij hieronder in percenten uitgedrukt op.

Om te controleeren of en hoeveel de papiertjes gedurende het verblijf van 24 uur in de droogstoof nog aan gewicht verliezen en om de grootte der fouten bij het wegen gemaakt na te gaan, werden 30 papiertjes gewogen en deze weging na

24 uur herhaald. Hun gewicht bedroeg gemiddeld 139,3 mg, het gewichtsverlies gemiddeld 0,14 mg. De fouten, die hierdoor in onze bepalingen kunnen zijn ingeslopen, blijken dus zeer klein te zijn.

Bij 59 lijders aan allergische ziekten, bijna alle asthmalijders, zijn op denzelfden of op volgende dagen dubbelbepalingen gedaan. Buitendien bepaalden wij ter controle ook het watergehalte van het bloed bij eenige normalen. Wij laten hier als voorbeeld, de uitkomsten bij 3 niet-allergici verkregen, volgen met vermelding van de data der onderzoeken.

v.d. Hi. : 19— I : 78,9% ; 21—I : 78,5% ; 22—I : 78,7%
 Zr. P. : 11—XII : 80,3% ; 12—XII : 81,0% ; 13—XII : 80,6%
 V. Ha. : 8— VI : 81,3% ; 18— I : 80,3% ; 19— I : 82,1%
 21— I : 81,3% ; 22— I : 81,2%.

Van de uitkomsten bij allergici verkregen, geven wij de navolgende waarnemingen als voorbeeld:

v. Bl. : 7—XII : 78,8% ; 10—XII : 78,5% ; 11—XII : 78,7%
 12—XII : 78,7% ; 13—XII : 78,8%
 Ju. : 24— X : 77,8% ; 25— X : 78,4% ; 26— X : 78 %
 27— X : 78,7% ; 29— X : 78,8% ; 30— X : 78,8%
 Ro. : 21—IX : 79,2% ; 22— IX : 79,8% ; 6— X : 81,1%
 d. Vr. : 22— X : 79,7% ; 23— X : 80,9% ; 24— X : 80,9%

Uit deze voorbeelden blijkt, dat zoowel bij normalen als bij allergici variaties tot 2% voorkomen.

Van de gehalten aan water in het bloed der patiënten hebben wij het gemiddelde en de gemiddelde afwijking bepaald. De gemiddelde waarde zoo berekend is 79,3%, de gemiddelde afwijking $\pm 1,16\%$. Het hoogste watergehalte, dat gevonden werd, bedroeg 83%, het laagste 76,8%.

Voor de normaalwaarde van het watergehalte van het bloed wordt rond 80% opgegeven. Bij lijders aan allergische ziekten, althans in de meerderheid der gevallen, wordt dus geen afwijking in het watergehalte van het bloed aangetroffen.

VIII. BEPALINGEN VAN HET Cl-GEHALTE VAN HET BLOED.

Er waren verschillende redenen om het chloride-gehalte in het bloed bij lijders aan allergieën te bepalen en wel eensdeels in verband met mededeelingen van enkele andere onderzoekers en verder in verband met het vraagstuk van het zuurbasenevenwicht bij allergie.

Aanvankelijk bepaalden wij het chloride-gehalte van het totale bloed volgens de micromethode van Bang. Met deze methode werd het bloed van 13 normalen en van 12 allergici in dubbelbepalingen onderzocht.

Bij normalen werd door ons als gemiddeld Cl-gehalte $252 \pm 17,4$ mg p. 100 gram bloed, bij de allergici $257 \pm 13,9$ mg p. 100 gram bloed gevonden. De beide reeksen van vastgestelde waarden vertoonen geen verschil van beteekenis.

De uitkomsten zijn over het geheel genomen, ook bij normalen, echter wat laag. Buitendien interesseerde ons het Cl-gehalte van plasma en erythrocyten elk afzonderlijk en hun onderlinge verhouding, zoodat wij nadien de methode van Laudat¹³⁾ toepasten.

Daartoe werd 's morgens bij de proefpersonen venapunctie gedaan, waarbij het bloed werd opgezogen in een spuit, waarin een kleine hoeveelheid neutraal natriumoxalaat in substantie. Het bloed werd vervolgens in twee centrifugebuisjes onder paraffine gebracht. Een deel van het bloed werd direct voor de chloridebepaling gebruikt. Tevens werd met de haematocriet het volume van de cellen in duplo gemeten. Het andere buisje werd gedurende 10 minuten gecentrifugeerd en het plasma afgezogen, waarbij een breede grenslaag tusschen plasma en cellen in het buisje gelaten werd. Onder uit het buisje werden de cellen opgezogen. Daarop werd door directe bepaling de Cl-gehalten van bloed, plasma en cellen vastgesteld. Uit het bepaalde volume der erythrocyten en de gevonden waarden voor het Cl-gehalte van bloed en plasma kon tevens als controle het gehalte der erythrocyten berekend worden. De overeenstemming tusschen het gevonden en het berekende gehalte der erythrocyten was

in den regel zeer goed; de grootste afwijking bedroeg slechts 6% van het gehalte.

Behalve bij 25 lijders aan allergische ziekten zijn ook bij 12 normalen bepalingen gedaan. De uitkomsten geven wij op in mg Cl per 100 cc. Voor iedere reeks zijn verder de gemiddelden en de gemiddelde fouten bepaald. Tevens is dit gedaan voor de berekende verhouding tusschen de Cl-concentraties in cellen en in plasma. Deze waarden zijn in tabel XVIII vereenigd.

TABEL XVIII.

		Chloride-gehalten in mg p. 100 cc			Verhouding conc: cellen/ plasma
		totaal bloed	erythro- cyten	plasma	
Normalen	hoogste waarde	296	217	344	0,66
	laagste waarde	240	128	304	0,37
	gemiddelde waarde	268	178	326	0,54
	gemiddelde afwijking	15,6	21	11,5	0,067
Allergici	hoogste waarde	304	232	386	0,72
	laagste waarde	245	133	273	0,40
	gemiddelde waarde	278	185	345	0,53
	gemiddelde afwijking	14,8	22,6	24,6	0,066
k*		0,47	0,23	0,7	0,106

Uit onze onderzoekingen blijkt, dat de allergici wat het chloridegehalte van totaal bloed, plasma en cellen betreft, zich niet wezenlijk van de onderzochte normalen onderscheiden. Niet alleen stemmen de gehalten aan chloride in het totale bloed overeen, doch ook de Cl-concentraties van cellen en plasma elk afzonderlijk.

*) vrgl. blz. 80.

IX. ONDERZOEK NAAR HET KALIUM- EN CALCIUM-GEHALTE VAN HET BLOEDSERUM. HET K/Ca-QUOTIENT IN VERBAND MET DE UITKOMSTEN VAN HET ONDERZOEK NAAR DEN OCULO-CARDIALEN REFLEX EN DE REACTIE OP ADRENALINE.

Waar door vele onderzoekers groote beteekenis wordt gehecht aan de functie van het vegetatieve zenuwstelsel in verband met asthma en waar een verband tusschen de functie van het laatstgenoemde stelsel enerzijds en de concentraties van kalium- en calciumionen in de weefselvloeistoffen anderzijds wordt aangenomen, bestond er gereede aanleiding een onderzoek naar het K- en Ca-gehalte der lichaamsvloeistoffen in te stellen.

Zuiver empirisch heeft men bij urticaria kalktherapie toegepast en in vele gevallen met goed gevolg. Ook dit was een reden om bij deze en andere uitingen van allergie het calciumgehalte na te gaan.

Bepalingen van het gehalte aan kalium en calcium in bloedserum en cerebrospinaalvloeistof van asthmalijders zijn door verschillende onderzoekers in de laatste jaren uitgevoerd. Kylin¹⁴) is de eerste geweest, die uitvoerige gegevens over het K/Ca-quotiënt heeft medegedeeld. De laatste mij bekende publicatie over dit onderwerp is van Lierle en Sage¹⁵), welke schrijvers behalve hun eigen resultaten tevens een samenvatting van de bekend geworden uitkomsten geven. Een overzicht der bevindingen van de verschillende onderzoekers is ook bij Bray¹⁶) te vinden. Het komt mij overbodig voor de conclusies, waartoe de verschillende schrijvers komen, tegenover elkaar te stellen, en ik meen te kunnen volstaan met de mededeeling, dat door eenige onderzoekers een verlaagd calciumgehalte in het bloedserum — echter slechts in een deel der gevallen — werd aangetroffen, terwijl Pottenger¹⁷) en Kylin¹⁴) een vergroot K/Ca-quotiënt uit hun bevindingen berekenen. De meeste onderzoekers hebben bij allergie daarentegen normale waarden gevonden. Reeds op grond van de gegevens uit de literatuur is er dus geen reden om in afwijkingen van het calcium- of kaliumgehalte van het bloedserum

een bijzondere eigenschap der allergische constitutie aan te nemen. Zelf hebben wij eveneens een onderzoek naar het Ca- en K-gehalte ingesteld, vooral omdat uit de andere publicaties niet blijkt, of de patiënten bij het bloed-ontnemen al of niet vrij van verschijnselen waren. Ook op grond van de uitkomsten van onze eigen bepalingen moeten wij de zoo juist uitgesproken conclusie handhaven.

Bepalingen van het calcium- en kaliumgehalte werden volgens de methoden van Kramer en Tisdall met bloedserum uitgevoerd. De hierna volgende genoteerde getallen zijn gemiddelden van dubbelbepalingen.

Wij beschikken over gegevens omtrent het calcium-gehalte van het bloedserum van 152 lijdens aan allergische ziekten. Met slechts enkele uitzonderingen waren het asthma-patiënten. Bij 72 is tevens het kaliumgehalte van het serum bepaald, zoodat het mogelijk is van hen ook het K/Ca-quotiënt op te geven. De gevonden waarden zijn vergeleken met de normale waarden in de literatuur opgegeven; aangezien zij daarmee overeenstemmen, hebben wij geen bepalingen bij normalen gedaan.

Als gemiddeld Ca-gehalte van het serum worden waarden opgegeven, die variëren van 10,17—11,5 mg p. 100 cc; voor het K worden grenzen genoemd, waarvan 13,4 en 28,8 mg p. 100 cc de uitersten zijn. De opgaven over het gemiddelde K-gehalte wisselen van 18 tot 26 mg p. 100 cc. Het gemiddelde K/Ca-quotiënt door verschillende auteurs gevonden, schommelt tusschen 1,78 en 2,06; als grenswaarden worden getallen tusschen 1,12 en 3,20 opgegeven.

De uitkomsten van onze eigen Ca- en K-bepalingen en van de daaruit berekende K/Ca-quotiënten meenen wij niet afzonderlijk te moeten vermelden. Zij zijn in grafische voorstellingen vereenigd in de fig. 12, 13 en 14 weergegeven. Voor het calciumgehalte in het bloedserum der lijdens aan allergie is een gemiddelde van 10,9 mg p. 100 cc gevonden. Als gemiddelde afwijking is 0,8 berekend, waarin zoowel strooiing als proeffout zijn inbegrepen. Het calciumgehalte in de door ons onderzochte groep van lijdens aan allergie bedraagt dus $10,9 \pm 0,8$ mg p. 100 cc. De laagst gevonden waarde bedraagt 8,7, de hoogste 13,8 mg p. 100 cc.

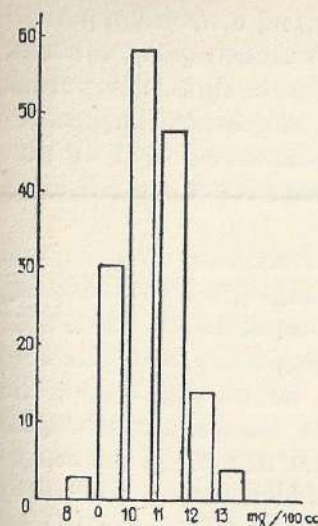


Fig. 12. Samenvattende voorstelling van de uitkomsten van 152 calcium-bepalingen in het bloedserum bij lijdens aan allergische ziekten. Op de abscis: de concentratie Ca in mg p. 100 cc; op de ordinaat: het aantal gevallen, waarin de onderscheidene concentraties zijn aangetroffen.

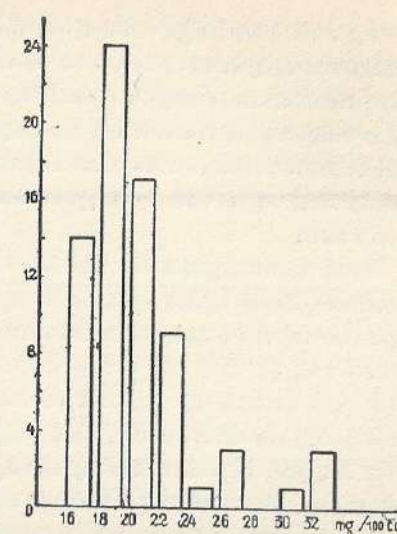


Fig. 13. Samenvattende voorstelling van de uitkomsten van 72 kaliumbepalingen. Op de abscis: de concentraties, op de ordinaat: het aantal gevallen.

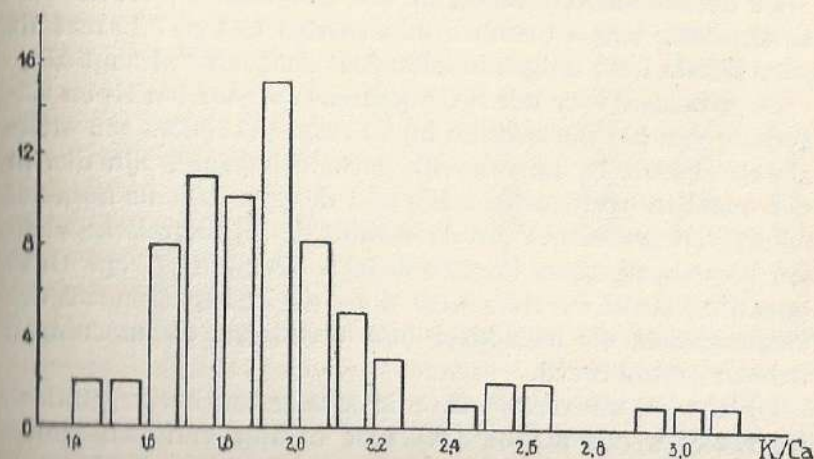


Fig. 14. Voorstelling van de K/Ca-quotiënten uit de gegevens van 72 bepalingen berekend.

In een aantal gevallen is de bepaling bij eenzelfden patiënt herhaaldelijk, met kortere of langere tusschentijden, verricht. De uitkomsten blijken dan niet constant te zijn. Alhoewel dit ten deele aan fouten bij de bepaling moet worden toegeschreven, moet hiermede toch bij het oordeel over het al of niet normaal zijn van een gevonden waarde rekening gehouden worden.

Het kaliumgehalte in het bloedserum van de door ons onderzochte lijdens aan allergie bedraagt gemiddeld 20,7 mg p. 100 cc met een gemiddelde afwijking van 3,75, dus $20,7 \pm 3,75$ mg p. 100 cc. De groote afwijking moet voor een deel wel op rekening gesteld worden van de moeilijkheden, die zich bij de uitvoering der bepalingen voordoen. Als hoogste en laagste K-waarden zijn resp. 32,1 en 16,5 mg p. 100 cc. gevonden. Hoewel nog binnen de door Peterson en Levinson¹⁸⁾ als normaal opgegeven grenzen van 11,2—32,0 mg p. 100 cc, komen ons, in verband met de bevindingen van anderen, de waarden boven 22 mg p. 100 cc. wel te hoog voor. Onder de waarden, die als abnormaal hoog aangemerkt moeten worden, komen de gehalten voor van drie patiënten van ouderen leeftijd met te hooge bloeddruk, een omstandigheid waarbij volgens Kylin eveneens verhoogde kalium-waarden kunnen worden vastgesteld.

De berekende verhoudingen van het kalium- tot het calciumgehalte liggen tusschen de waarden 1,41 en 3,19 met als gemiddelde 1,97; de gemiddelde fout daarvan bedraagt 0,3.

De waarden voor het K/Ca-quotiënt en voor het K- en Ca-gehalte van het bloedserum bij 72 resp. 152 lijdens aan allergische ziekten in aanvalsvrije periode bepaald, zijn dus in den regel in overeenstemming met de daarvoor als normaal opgegeven getallen. Voor de constitutie bij allergische ziekten leveren zij geen karakteristieke afwijkingen op. Onze opvatting stemt overeen met die van het meereendeel der onderzoekers, die inmiddels hun resultaten en meeningen hebben gepubliceerd.

Tijdens het onderzoek naar de reactie van het vegetatieve zenuwstelsel (zie blz. 64 e.v.) met behulp van den oculo-cardialen reflex en van injectie van adrenaline, hebben wij bij een 18-tal patiënten op denzelfden dag tevens het K- en

Ca-gehalte van het bloedserum bepaald. Daartoe werd ongeveer een half uur vóór het uitvoeren van oogdruk- en adrenaline-proef een venapunctie gedaan. Hierdoor zijn wij in staat na te gaan in hoeverre van een verband tusschen de uitkomsten van genoemde proeven en het K/Ca-quotiënt gesproken kan worden. De gevallen zijn in tabel XIX gerang-

TABEL XIX.

	K-geh. van het bloed- serum m mg p. 100 cc	Ca-geh.	K/Ca	Verandering der polsfrequentie door druk op de oogbollen	Reactie op intraveneuze injectie van 0,08 mg adrenaline-HCl (Parke Davis & Co.)			
					polsfrequentie		systol-bloeddruk	
					vóór injectie	hoogste na inj.	vóór injectie	hoogste na inj.
A	32,1	10,8	2,97	— 4	88	*)	160	*)
B	32,0	12	2,67	+ 18	56	76	116	154
C	30,3	11,6	2,61	+ 10	68	120	142	222
D	22,4	10,2	2,19	+ 4	58	88	130	172
E	22,5	10,9	2,06	— 4	58	100	116	163
F	21,4	10,6	2,01	— 4	68	108	127	150
G	19,3	9,6	2	+ 8	88	78	126	161
H	19,9	10,2	1,95	+ 16	48	96	92	132
I	20,9	10,8	1,94	0	62	96	115	156
J	21,4	11	1,94	— 8	48	84	123	126
K	19,3	10	1,93	+ 24	56	102	115	153
L	21,5	11,2	1,93	— 4	60	96	123	147
M	21,1	11,1	1,91	— 16	77	86	122	159
N	18,1	10,2	1,78	— 4	76	129	132	167
O	17,8	10,1	1,77	— 12	88	92	127	156
P	19,2	10,9	1,76	+ 2	56	96	123	182
Q	18,8	11,5	1,64	+ 6	64	102	120	184
R	17,6	11,2	1,57	+ 2	56	76	114	155

*) geen adrenaline ingespoten.

schikt naar de grootte van het K/Ca-quotiënt. Opgegeven zijn de veranderingen in de polsfrequentie bij het opwekken van den oculo-cardialen reflex en de na intraveneuze injectie van 0,01 mg adrenaline-HCl waargenomen hoogste polsfrequentie en hoogste systolische druk. In de eerste 3 gevallen is het K/Ca-quotiënt hoog te noemen. Een afname van de polsfre-

quentie bij de druk op de oogbol, die op een vagotonie zou wijzen, komt bij hen niet voor. Na adrenaline neemt het aantal polsslagen in geval B niet veel toe, daarentegen is de stijging van de bloeddruk normaal. In geval C zouden wij de reactie op adrenaline als „sympathicotoon” willen aanmerken.

In de overige 15 gevallen is het K/Ca-quotiënt niet verhoogd; toch zou men op grond van den oculo-cardialen reflex in de gevallen M en O van het bestaan van een vagotonie moeten spreken; dit zou dan ook volgen uit de geringe frequentietoename van de pols na de adrenaline-injectie. Naar de stijging van den bloeddruk te oordeelen, is men er echter weer niet toe gerechtigd.

In geval J wijzen de uitslagen van oogdrukproef en adrenalinereactie beide in de richting van vagotonie; het K/Ca-quotiënt is echter normaal. Bij H en L stijgt de bloeddruk tot waarden van minder dan 150 mm kwik en de pols neemt in beide gevallen met meer dan 30 slagen per minuut toe; de oculo-cardiale reflex is bij geen van beide vagotoon, terwijl de K/Ca-quotiënten normaal zijn. Wij kunnen dus in de vermelde gevallen geen parallelisme tusschen K- en Ca-gehalte eenerzijds en reacties op druk op de oogbollen en intraveneuze injectie van adrenaline anderzijds aantoonen.

Conclusies: het kalium- en calciumgehalte van het bloedserum wijkt bij lijders aan allergische ziekte niet van de normale waarden af.

In een drietal uitzonderingsgevallen met hoog K/Ca-quotiënt bestond geen parallelisme tusschen het verhoogde quotiënt en den uitslag van den oculo-cardialen reflex en van de reactie op adrenaline.

In eenige gevallen, waarbij oogdrukproef en adrenaline-reactie op een afwijking in den „tonus” van het vegetatieve zenuwstelsel zouden wijzen, was het K/Ca-quotiënt normaal.

X. BEPALINGEN IN VERBAND MET HET ZUURBASEN-EVENWICHT.

Weer voornamelijk bij asthmalijders hebben wij in aanvalsvrije perioden enkele reeksen van bepalingen uitgevoerd, nl. 1°. van de waterstofionenconcentratie in het bloed of plasma en 2°. van de reserve-alcaliciteit van het plasma, ten deele gecombineerd met 3°. bepalingen van het chloride-gehalte van bloedplasma en cellen en 4°. de pH, het titreerbaar zuur, ammoniak- en aminozuur-uitscheiding of de op pH = 5,8 gereduceerde coëfficiënt van Hasselbalch in de urine. De patiënten, die aan het onderzoek onderworpen zijn, waren nuchter en zij zijn te bed gebleven tot na het puncteeren. De gegevens over de urine hebben betrekking op de hoeveelheid, die in de 24 uur aan de punctie voorafgaande geloosd werd.

Aanvankelijk hebben wij voor de pH-bepaling in het bloed de antimoonelectrode in de proefopstelling volgens Brinkman willen gebruiken. Hoewel wij ons goed aan de gegeven voorschriften gehouden meenen te hebben, is het slechts bij uitzondering gelukt een redelijke uitkomst voor de bloed pH te verkrijgen. Ook met bufferoplossingen werd zelden de te verwachten uitkomst gemeten.

Van 12 patiënten hebben wij vervolgens de pH van het bloed volgens Michaelis gemeten; daartoe is veneus bloed genomen. Bij de punctie werd een spuit gebruikt, waarin zich een weinig verdunningsvloeistof (0,2% natriumoxolaat en 0,73% natriumchloride) bevond. In de U-electroden vooraf met glasbel en ten deele met dezelfde verdunningsvloeistof gevuld werd het bloed gebracht. De elektroden werden gesloten en de meting binnen een half uur uitgevoerd in de broedstof bij 38°. De elektroden werden na het roteeren geopend, een KCl-agarhevel erin gebracht en het oppervlak met vloeibare paraffine bedekt. De bepalingen zijn in duplo uitgevoerd. De uitkomsten lagen tusschen 7,37 en 7,65. In 6 gevallen was de pH groter dan 7,50.

Deze methode is te omslachtig en vereischt te veel bloed om de meting met andere bepalingen te kunnen combineren. Daarom is verder de methode van Mislowitzer gevolgd, waarbij de pH in het plasma bepaald werd met een blanke platina-

electrode en chinhydron. Dit is ook voor de urine zoo geschied. Wij hebben uit de literatuur ervaren, dat het meten van de waterstofionenconcentratie in bloed een moeilijke zaak is, waarbij allerlei fouten kunnen worden gemaakt. Daarom worden de uitkomsten onder alle voorbehoud gegeven: het zijn de waargenomen potentiaal-verschillen ten opzichte van een verzadigde calomel-electrode gemeten en omgerekend, alsof deze de uitdrukking van de H-ionenconcentratie waren. Het plasma is ongeveer 1 : 4 met fysiologisch NaCl oplossing verdund; de urine onverdund gemeten.

Het plasma is verkregen uit met natriumoxolaat onstolbaar gemaakt bloed, dat als op blz. 91 voor de chloridebepalingen beschreven, behandeld is.

Voor de reserve-alcaliciteit waren wij, wat de apparatuur betreft, op de volumetrische methode volgens van Slyke aangewezen.

Van de urine is behalve de pH, de zuurgraad door titratie met 0,1 n loog, resp. zuur, met phenolphthaleïne als indicator, bepaald. Om een indruk van de ammoniakuitscheiding te verkrijgen, is steeds de formoltitratie volgens Ronchèse en Malfatti uitgevoerd. De berekeningen van de gereduceerde coëfficiënt van Hasselbalch berusten op bepalingen van het ammoniakgehalte volgens Pincussen en van de totale stikstof volgens Kjeldahl. Alle bepalingen zijn in duplo uitgevoerd.

Van de patiënten, die in dit onderzoek zijn betrokken en volkomen goed waren tijdens de waarnemingsperiode, zijn de uitkomsten in tabel XX samengevat. Er zijn daarin 3 groepen bij elkaar geplaatst, nl. 1e. een, waarbij pH en gebonden CO₂. (reserve-alkali) van het plasma en de genoemde bepalingen van de urine zijn gedaan; 2e. een, waarbij ook de Cl-gehalte van totaal bloed, cellen en plasma zijn bepaald en 3e. een proef, waarvan alleen de bepalingen in het bloed zijn uitgevoerd.

Voor de beoordeeling van de waarden, voor pH, gebonden CO₂ in plasma en de op pH = 5,8 gereduceerde coëfficiënt van Hasselbalch gevonden, hebben wij hen vergeleken met de daarvoor in de literatuur als normaal opgegeven grenzen.

Voor de pH van veneus bloed geven Peters en van Slyke als grenzen van de normale waarden 7,33—7,51 op. Van de 28

hier vermelde patiënten, vertoonden volgens deze norm er 23 een normale pH; bij 2 is een lagere en bij 3 een hogere waarde gevonden.

TABEL XX.

No.	BLOED							URINE				
	pH plasma	vol 0% CO ₂ als bicarbonaat geb.	erythrocyt. vol 0%	Cl. gehalte totaal bloed	Cl. gehalte cellen	Cl. gehalte plasma	Verhouding Cl. cellen-Cl. plasma	Hoeveelheid cc	pH	Titreerbaar zuur cc o. in p. 100 cc	Namm. N tot.	op pH 5,8 gered. coëff v. Hasselbalch
1	7,53	71						2130	6,39	13,7	6,2	8,5
2	7,28	41,3						1130	5,44	42	3,9	3
3	7,35	55,6						850	5,72	32	4,2	4
4	7,33	50,8						1340	5,47	37	3,2	2,5
5	7,5	71,1						1780	6,43	16	0,8	1,1
6	7,38	76,6						2100	5,62	30	6,2	5,5
7	7,41	52,1						885	5,76	28	4,9	4,8
8	7,30	37,2						1040	5,22	46	5,7	3,6
9	7,40	43						720	6,54	32	5,7	8,4
10	7,48	61						490	5,24	59,7	10,4	6,8
11	7,39	62	29	278	133	330	0,40	1535	6,36	17	4,5	6,0
12	7,34	58	41	267	174	326	0,53	850	6,25	21	3,5	4,5
13	7,44	58	38	266	184	315	0,59	1090	6,37	28	4	5,2
14	7,37	69	31	273	167	317	0,53	880	6,73	14	4,7	7,5
15	7,51	53	47	245	153	273	0,56					
16	7,47	59	48	260	174	325	0,53					
17	7,48	61	48	291	196	368	0,53					
18	7,42	62	44	304	215	372	0,57					
19	7,38	59	46	285	187	363	0,51					
20	7,44	65	49	276	190	346	0,54					
21	7,56	63	44	284	175	366	0,47					
22	7,41	54	36	290	232	322	0,72					
23	7,34	58	45	282	224	330	0,67					
24	7,53	60	42	265	155	358	0,43					
25	7,34	63	49	276	190	334	0,56					
26	?	62	46	295	219	369	0,59					
27	7,40	58	47	275	200	350	0,57					
28	7,43	63	44	267	168	344	0,48					
29	7,50	65	47	255	177	325	0,54					

Volgens Rona bedraagt de alkalireserve 50—67 vol. % als bicarbonaat gebonden CO_2 . Van de opgegeven uitkomsten liggen er 22 binnen deze grenzen; 3 ervan zijn lager en 4 hoger.

De bij de vermelde gevallen opgegeven coëfficiënt van Hasselbalch, die normaliter 3—5,5 bedraagt, is in 7 van 14 gevallen normaal, in 2 lager en in 5 gevallen hoger dan deze normen.

De uitkomsten der Cl-bepalingen zijn reeds verwerkt met andere bij de desbetreffende bespreking op blz. 91. Zij zijn in deze tabel ingevoegd om na te kunnen gaan of de verdeling tusschen cellen en plasma, zooals die in de verdeelingscoëfficiënt tot uiting komt, een aanwijzing geeft voor het bestaan van een abnormale alkalireserve. Een parallel-gaan van genoemde grootheden kan evenwel niet uit de tabel opgemaakt worden.

Over de urines van deze asthmatici in aanvalsvrije periode valt op te merken, dat zij steeds zuur waren. Uit de coëfficiënt van Hasselbalch kan men, wanneer deze te hoog is, een sparen van alkali door het organisme afleiden; in geval zij te laag is, juist het tegendeel; men besluit er uit, dat resp. een acidose, resp. een alkalose in het organisme bestaat. Vergelijkt men de conclusie waartoe deze coëfficiënt leidt met die, welke uit de bevindingen in het plasma moet getrokken worden, dan blijkt in 5 van 14 gevallen (nl. Nos. 3, 7, 10, 12, 13, van tabel XX) overeenstemming te bestaan; alle bevindingen liggen binnen normale grenzen. Zoo ook geven nos. 5 en 9 uitkomsten voor bloed en urine, die in eenzelfde richting wijzen, nl. resp. van alkalose en acidose. In de gevallen 1 en 14 moet men op grond van de plasma-waarden tot alkalose, echter op die van de urinebevindingen tot een acidose nl. een alkalisparen besluiten. No. 2 vertoont alleen een te lage pH; in geval no. 6 is de reservealkali te hoog, in no. 8 zijn pH en gebonden CO_2 te gering, terwijl de urinewaarden normaal zijn. Het plasma heeft in de gevallen 4 en 11 normale waarden, terwijl de coëfficiënt van Hasselbalch op een alkalose resp. een acidosis (alkalisparen) wijzen.

In de hoop eenige nadere gegevens over de beteekenis van zuurgraad enz. van bloed en urine in verband met den toestand van asthmajders te verkrijgen, is een onderzoek begonnen bij patiënten, die niet aanvalsvrij waren, doch waarbij door niet-specifieke middelen, i.c. zwavelinjecties en recurrensinfecties, getracht is dit te bereiken. Tevens werd daarbij de invloed van alcali of ammonium-chloridetoediening nagegaan. Dit onderzoek is nog in een beginstadium; van de uitkomsten vermelden wij die welke bij de navolgende zes patiënten verkregen zijn. Het was niet doenlijk van de patiënten dagelijks bloed voor onderzoek af te nemen; voor de beoordeeling van de veranderingen bij deze patiënten zijn wij daarom ook op de uitkomsten van het urine-onderzoek aangewezen. Tegenwoordig is men van meening, dat de zuurgraad, de ammoniak-uitscheiding, of de coëfficiënt van Hasselbalch niet een aanwijzing geven over de toestand in het zuurbasenevenwicht, doch over de neiging van het organisme om minder of meer alcali te sparen.

De resultaten der bepalingen zijn als volgt:

1. Patiënt Sm. (tabel XXI).

Een asthmalijder, die overgevoelig is voor aspirine, is tijdens zijn verblijf in de kliniek redelijk goed. Er zijn evenwel nog ronchi bij hem te hooren en hij klaagt er over af en toe nog een beklemmingsgevoel te hebben. Bij een pogen hem niet-specifiek te behandelen, wordt gebruik gemaakt van een koortstherapie, welke met behulp van een recurrens-infectie wordt ingesteld. Dientengevolge heeft deze patiënt 4 dagen hoge koorts gehad; daarna wordt hij met Bayer 205 met succes nabehandeld. Het gevolg is een lang aanhoudende gunstige toestand.

De veranderingen in het bloed tijdens de koorts zijn een dalen van de pH en een geringe afname van de reservealcaliciteit. Laatstgenoemde heeft op het einde van de bepalingenreeks evenwel zijn uitgangswaarde weer bereikt, terwijl de toestand van de patiënt toch uitstekend is geworden. De chlorideverdeeling gaat in dit geval niet parallel aan de afname van het reservealcali-gehalte. De urine is gelijk met de ingetreden verbetering zuurder geworden, terwijl de uitscheiding van ammoniak en aminozuren na een voorbijgaande toeneming weer minder wordt.

TABEL XXI.

Sm.	Datum, enz.	Hoogste temp.	pH plasma	Reserv. alkali	Erythr. vol %	Cl. geh. bloed	Cl. geh. cellen	Cl. geh. plasma	Verhouding Cl. cellen/plasma	URINE				Toestand
										Hoeveelheid	pH	titr. zuur 0,1 n.p. 100 cc	Amm. p. 100 cc (formoltr.)	
5-XI*														overgevoelig voor aspirine. weinig aanvallen, doch steeds rhonchi en beklemd gevoel
8-XI	37°7													
9-XI	37°5		7,40	62	42	249	179	315	0,58	890	6,08	29	60,1	verder uitstekend.
10-XI	38°5													
11-XI	40°3		7,38	56	39	230	133	307	0,43	420	7,23	23	41,4	
12-XI	40°1									1230	6,46	13	42,5	
13-XI	39°6													
14-XI	40°		7,34	55	31	259	150	287	0,52	750	5,45	55	145,1	
15-XI	38°8													
16-XI	37°8													
17-XI	37°3													
18-XI	37°5		7,51	53	38	254	150	312	0,48	900	5,81	68	100,2	
19-XI	37°9									580	5,28	55	90,8	
20-XI	37°6									620	5,24	49	96,3	
21-XI	37°8		7,53	63	40	235	153	305	0,50	720	5,41	48	78,1	
22-XI	37°8													
23-XI	37°9													
24-XI	38°6									1200	5,29	23	35	
25-XI	38°3									820	5,41	30	46	
26-XI	37°4		7,35	61	44	264	184	335	0,55	760	5,47	29	48,5	

*) geïnfecteerd met recurrens.

2. Patiënt Bo (tabel XXII).

Een geval van asthma, waarbij de lijder ook een overgevoeligheid voor aspirine bezit, is in de kliniek nog niet vrij van aanvallen en daartusschen door voortdurend beklemd. De toediening van natriumbicarbonaat in groote dosis heeft zijn toestand nog verergerd. Een infectie met recurrens leidt tot hooge temperatuur gedurende vijf dagen. In die koortsperiode verdwijnen de aanvallen reeds, doch het beklemmingsgevoel blijft. Daarna is de toestand van den patiënt uitstekend.

Bij vergelijking van zijn slechte met zijn goede periode blijkt dat door de koorts de reservealkali iets is afgenomen, doch daarna weer tot zijn waarde uit de slechte periode stijgt. Terwijl de patiënt goed blijft variëert de pH: is hooger, daarna veel lager dan in de slechte periode.

De urine is veel zuurder geworden, mede ook door het weglaten van het natrium-bicarbonaat.

TABEL XXII.

Bo.	Datum, enz.	Hoogste temp.	pH plasma	Reserv. alkali	Erythr. vol %	Cl. geh. bloed	Cl. geh. cellen	Cl. geh. plasma	Verhouding Cl. cellen/plasma	URINE				Toestand	Medic.
										Hoeveelheid	pH	Tit. zuur 0.1 n. p. 100 cc	Ammoniak p. 100 cc		
	5-XI* 6t/m98													verdraagt geen aspirine. d. bicarb. veel slechter. voortdurend benauwd. voortdurend benauwd.	2,4 cc Adr. ¹ 1,8 cc Adr. 2,1 cc Adr. 0,9 cc Adr. 0,1 cc Adr. 0,3 cc Adr. ²
	8-XI	37°3	7,45	61	40	246	174	315	0,55	1500	8,04	0	7,1		
	9-XI	37°2													
	10-XI	39°7													
	11-XI	40°8	7,51	52	30	230	153	295	0,52	1120	7,80	3	5,4		
	12-XI	39°8								590	5,62	72	97	alleen nog beklemd. vrij goed. uitstekend.	
	13-XI	40°5													
	14-XI	39°0	7,44	57	36	242	143	292	0,49	870	5,45	68	129		
	15-XI	37°8													
	16-XI	37°3													
	17-XI	37°2													
	18-XI	37°2	7,52	57	38	268	183	331	0,55	2320	6,14	23	22		
	19-XI	37°5								1680	5,36	26	70		
	20-XI	37°4								1640	5,17	25	61		
	21-XI	37°7	7,37	61	42	239	153	307	0,50	1780	5,11	23	38		
	22-XI	37°3													
	23-XI	37°4								800	5,31	36	45		
	24-XI	37°3								960	5,18	33	39		
	25-XI	37°4								740	5,74	38	38	voortd. goed gebleven.	

*) geïnfecteerd met recurrens.

§) 4 dd 10 gr. Na HCO₃.

¹) 100 coffein.
²) 300 coffein.

3. Patiënt v. Dijk. (tabel XXIII).

Bij dezen patiënt hebben wij onder contrôle van bloed en urine de aanwijzingen in zijn toestand willen nagaan, welke na intramusculaire injecties van zwavelemulsie, eenmaal gecombineerd met toediening van natriumbicarbonaat, intraden. Een verbetering van voorbijgaanden aard is wel te constateeren geweest, evenwel was het resultaat niet zeer bevredigend. Wij vermelden dit geval echter toch, omdat in een periode, dat patiënt betrekkelijk goed was, tengevolge van bicarbonaat-toediening een zeer hoge waarde voor de reservealkali in het plasma gevonden werd. Zwavelinjecties hadden geen koorts ten gevolge. Gedurende de daarop volgende dagen was patiënt vooral subjectief beter. De derde zwavelinjectie heeft een flinke reactie veroorzaakt; zijn toestand verbeterde er weinig door. In de laatste 10 etmalen is het dezen patiënt wel iets beter gegaan dan in het begin van de waarnemingsperiode, doch was hij nog verre van normaal. De pH van het plasma was duidelijk, echter nog niet tot de norm afgenomen, de reservealcaliciteit vermindert; de urine bleef alcalisch, doch geen dier waarden lag zoo aan de alkalische kant als in de dagen, dat patiënt betrekkelijk op zijn best was.

TABEL XXIII.

v. Dijk.

Datum, enz.	Hoogste temp.	pH plasma	Reserv. alkali	Erythm. vol %	Cl. geh. bloed	Cl. geh. cellen	Cl. geh. plasma	Verhouding Cl. cellen/plasma	URINE				Toestand	Medic.
									Hoeveelheid	pH	Titr. zuur 0.1 n. p. 100 cc	Amm. p. 100 cc (formoltr.)		
28-II	37°2								910	6,20	28	165	verkouden, beklemd	0,9 cc Adr.
29-II	37°3	7,61	64,7	41	263	185	324	0,57	1510	6,20	8	55	veel benauwd geweest	2,0 cc Adr. ¹
1-III	37°4								1060	5,36	50,5	137	idem	2,1 cc Adr. ²
§2-III*	37°8	7,64	72,4	53	224	168	285	0,59	630	8,54	—24	18,5	idem, 's nachts red. wel	0,6 cc Adr.
§3-III	37°6								1570	8,54	—1	3,9	iets verbeterd	0,6 cc Adr.
§4-III	37°5	7,62	81,9	41	235	153	293	0,52	970	8,52	—16,5	18,5	's morgens beklemd	0,2 cc Adr.
5-III	37°6								870	8,0	3	47,5	subj. uitst., ronchi	0,4 cc Adr.
6-III	37°4								810	7,33	9,5	71,3	redelijk goed	0,2 cc Adr.
7-III	37°5								800	7,50	10,5	81	's morgens beklemd	0,7 cc Adr.
8-III	37°6	7,58	52,9	?	264	155	364	0,43	1060	7,33	5,8	51,4	wat slechter	0,7 cc Adr.
9-III	37°7								1790	7,10	6,5	52	erg benauwd geweest	1,5 cc Adr.
10-III	37°5								580	5,64	50	—	voortdurend beklemd	1,5 cc Adr.
11-III	37°7	7,56	57,9	41	245	160	309	0,52	975	6,27	27	—	's nachts bekl. v. gep.	1,5 cc Adr.
12-III†	37°4								1430	7,72	2,5	38,4	voortd. min of meer	1,3 cc Adr.
13-III	39°3								680	7,31	6,2	83,3	redelijk goed (bekl.)	0,3 cc Adr.
14-III	38°2	7,57	53,2	43	233	179	284	0,63	625	5,75	68	166,9	's nachts veel gepiept	0,9 cc Adr.
15-III	37°7												redelijk, 's nachts bekl.	0,9 cc Adr.

*) 3 cc zwavel 1%.

†) 4 cc zwavel 1%.

§) 4 dd 10 gr. Na HCO₃.

1) 5 mg morph. 200 coffein.
2) 5 mg morph. 300 coffein.

4. Patiënt Ou. (tabel XXIV).

Onder de toediening van 4 maal daags 10 gr. natriumbicarbonaat is deze patiënt slechter geworden. Hij heeft voortdurend een gevoel van beklemming. Hij krijgt heftige asthmaaanvallen en urticaria. De bicarbonaat-toediening wordt daarom gestaakt en hem een injectie van zwavel in olie gegeven, waarop de temperatuur den volgenden dag stijgt. Patiënt is dan en ook den daarop volgenden dag goed, zonder dat de alkalose belangrijk is afgenomen. De alkalireserve is verminderd; de pH iets toegenomen, er heeft chlorideverplaatsing naar de roode bloedcellen plaats gevonden. De urine is daarentegen alkalischer geworden. Tijdens toediening van ammoniumchloride wordt de urine sterk zuur en nemen pH van het plasma en de reservealcaliciteit aanzienlijk af. Toch wordt patiënt dan wat slechter. Een tweede zwavelinjectie eveneens door een temperatuurstijging gevolgd, verandert de pH en de reservealcaliciteit weinig. Het chloridegehalte van het bloed is toegenomen, de concentratieverhouding niet veel veranderd. De urine is sterk zuur; de uitscheiding van ammoniak en aminozuren hoog. Patiënt is dan enkele dagen goed; dan zijn weer ronchi te hooren en is hij beklemd. De zuurgraad van de urine wordt aanvankelijk iets lager en titreerbaar zuur en ammoniakuitscheiding nemen af.

Ou.

TABEL XXIV.

Datum, enz.	Hoogste temp.	pH plasma	Reserv. alkali	Brythr. vol %	Cl. geh. bloed	Cl. geh. cellen	Cl. geh. plasma	Verh. conc. Cl. cellen-plasma	Hoeveelheid	pH	titr. zuur 0,1 n p. 100 cc	Ammon. p. 100 cc (formoltr.)	Toestand	Medic.
30-XI*														
1-XII†	37 ⁰⁴	7,44	69,3	33	285	166	340	0,49	1790	8,31	—13,5	8,4	heftige aanval; urticaria; verder bekl.	0,6 cc Adr.
2-XII†	38 ⁰⁸								2480	8,12	—6,2	3,9	goed	0,2 cc Adr.
3-XII†	37 ⁰⁶	7,48	34,4	33	288	197	335	0,59	1390	8,60	—14,5	7,5	goed	
4-XII†	37 ⁰⁴								860	7,58	—0,4	20,9	's avonds wat gepiept	
5-XII†	37 ⁰⁵								1560	5,92	21	37,4	idem	
6-XII†	37 ⁰²								1630	5,15	27,9	90,1	idem	
7-XII†	37 ⁰⁶	7,3	52,6	41	307	201	360	0,56	1100	5,00	32,1	124,5	's morgens lichte aanv.	0,4 cc Adr.
8-XII†	37 ⁰²								1360	5,08	31,4	150,2	slechter	0,3 cc Adr.
9-XII†	38 ⁰⁸								1540	5,05	24,5	161,6	goed	
10-XII	37 ⁰²	7,27	54,4	35	316	197	372	0,53	1680	4,94	23,8	164,1	idem	
11-XII	37 ⁰¹								950	5,52	34	279,6	uitstekend	
12-XII	37 ⁰⁴								670	5,39	43	336,4		
13-XII	37 ⁰³								940	5,13	33	224,5	iets beklemd geweest	0,2 cc Adr.
14-XII	37 ⁰⁶								1720	5,14	16,2	93,1	auscult. ronchi	0,2 cc Adr.
15-XII									810	5,15	2,7	12,5	hetzelfde	0,2 cc Adr.
16-XII									1170	6,32	1,0	7,1		0,2 cc Adr.
17-XII									1140	6,02	1,8	9,3		0,4 cc Adr.

*) Vanaf 28-XI 4 dd 10 gr. natriumbicarbonaat. †) 5 dd 4 gr. NH₄ Cl.

§) 2 cc ½ % zwavel.

5. Patiënte Naa. (tabel XXV).

Een patiënte, die voortdurend asthma-aanvallen heeft en tus-
schen de aanvallen niet ruim kan ademen, doch zich voortdurend
beklemd gevoelt. Daarenboven heeft zij herhaaldelijk urticaria-
erupties. Onder invloed van de toediening van natriumbicarbonaat
wordt haar toestand nog iets slechter, hetgeen kan blijken uit het
aantal adrenaline-spuitsjes à 0,2 cc, die haar per etmaal moeten
worden gegeven. Aan het einde van de periode waarin bicarbonaat
werd toegediend, blijkt de reservealkali van het bloed nauwelijks
veranderd te zijn. Wel is de pH aanmerkelijk lager. De urine is
duidelijk alkalisch, de gereduceerde coëfficiënt van Hasselbalch
is vrij laag, bevindt zich aan de ondergrens van het normale. Er
wordt dan gedurende een aantal dagen een diëet gegeven, dat
voornamelijk uit vet en vleesch bestaat, terwijl bovendien 3 maal
daags 3 gr. ammoniumchloride per os wordt toegediend. Daardoor
wordt geen noemenswaardige verbetering verkregen, zoodat deze
maatregelen verder worden gestaakt en een intramusculaire injectie
van 2 cc 1% zwavel in olie wordt gegeven. De urine, die tijdens
de salmiak-toediening en het ketogene diëet zuur is geworden, gaat
een iets geringere pH vertoonen, terwijl de coëfficiënt van Hassel-
balch nog meer stijgt, m.a.w. het organisme probeert alkali te spa-
ren. Nadat op den dag na de S-injectie de temperatuur flink ver-
hoogd geweest is, treedt een aanmerkelijke, doch nog geen volko-
men verbetering in. Het blijkt, dat de pH van het plasma lager is
geworden, de alkali-reserve echter ongeveer gelijk gebleven is.

Na de 2e S-injectie op 15—IV treedt een lang aanhoudende ver-
betering in; adrenaline-injecties zijn niet meer noodig. Hoewel
de zuurgraad van de urine minder hoog is, blijkt uit de coëffi-
ciënt van Hasselbalch, dat de ammoniakuitscheiding voor dit
geval haar maximum bereikt en dat het organisme alkali spaart.
De chloriden-gehalten in het bloed en de verhouding daarvan in
cellen tot plasma vertoonen geen belangrijke wijzigingen.

In dit geval is onder invloed van bicarbonaat-toediening de
toestand nog iets slechter geworden, dan hij al was. In het bloed
zijn daarvan weinig gevolgen te constateeren; de pH op 7—IV zou
zelfs tot een zuurder-worden moeten doen besluiten. De urine
wijst op een toestand, die zich op de grens van normaal en alka-
lose bevindt.

Ketogene diëet en salmiak hebben evenmin veel effect op het
zuurbasen-evenwicht in het bloed; de urine wijst op een zuurder-
geworden zijn van het organisme. Van een verbetering kan nauwe-
lijks gesproken worden.

De zwavelinjectie bij herhaling gegeven heeft daarentegen een
zeer duidelijke verbetering ten gevolge. De pH van het plasma is
na de 1e injectie reeds iets gedaald; na de tweede injectie zou uit
de bevindingen in de urine tot een zuurder worden van het orga-
nisme besloten moeten worden.

Naa.

TABEL XXV.

Datum, enz.	Hoogste temp.	pH plasma	Reserv. alkali	Erythr. vol %	Cl. geh. totaal	Cl. geh. cellen	Cl. geh. plasma	Verhouding Cl. cellen/plasma	Hoeveelheid URINE	Titr. zuur 0,1 n. p. 100 cc	100 × $\frac{\text{Amm. N}}{\text{tot. N}}$	Coëff. Hasselbalch	Toestand	Medic.
2-IV	37	7,59	51	35	279	172	333	0,52	935	8,36	1,9	5,2	asthma-aanvallen en urticaria	0,6 cc Adr.
3-IV*														0,4 cc Adr.
4-IV*														0,8 cc Adr.
5-IV*		7,55	53	36	256	153	322	0,47	1830	8,0	1,6	3,5	veel last van urticaria	1,5 cc Adr.
6-IV*									1890	8,36	1,3	3,6	caria; asthma-aan-	1,2 cc Adr.
7-IV		7,35	50	40	239	144	308	0,47	1440	8,19	1,6	4	vallen iets minder frequent; echter voortdurend bekl.	1,5 cc Adr.
8-IV§									1150	6,41	28	9,5		1,7 cc Adr.
9-IV§									1370	5,37	56	6,6		0,8 cc Adr.
10-IV§									1035	5,40	53	6,5		0,2 cc Adr.
11-IV§									1285	5,62	45	7,8		0,7 cc Adr.
12-IV†	37,2	7,48	52	37	258	153	313	0,49	1230	5,99	42	11,5	veel aanvall. urticaria	2,4 cc Adr.
13-IV	38,4								1450	6,07	28	11,8	idem	0,9 cc Adr.
14-IV	37,2								1290	5,99	20	10,2	beter dan vor. dagen beklemd	0,3 cc Adr.
15-IV†	37,4	7,38	51	38	266	175	327	0,54	675	5,99	49	7	) vrij van asthma-	0,3 cc Adr.
16-IV	39,1												) aanvallen	
17-IV	37								1020	6,22	12	14,4	niet meer beklemd; geen urticaria	
18-IV														
19-IV														

*) 3 dd 10 g. natr. bicarbon. †) 2 cc zwavel 1%.

§) koolhydraat arm diëet. 3 dd 3 g. NH₄ Cl.

6. Patiënt Br. (tabel XXVI).

Bij het begin van het onderzoek is patiënt eenige dagen lang 30 à 40 gr. NaHCO_3 toegediend. Zijn toestand is daardoor iets slechter geworden. Het reservealcali-gehalte is zeer hoog. Wordt het bicarbonaat weggelaten dan volgt daarop geen verbetering, hetgeen o.a. uit het adrenalineverbruik kan afgeleid worden; intusschen daalt de reservealcali wel aanzienlijk en wordt de urine zuur. Tijdens en na een koorts tengevolge van een zwavelinjectie is deze patiënt geheel vrij van bezwaren. De alcali-reserve is iets afgenomen; de urine nog zuurder geworden. Wanneer dan opnieuw ronchi en beklemd-zijn een minder gunstige toestand verraden, wordt met 3 dd. 4 gr. ammoniumchloride begonnen. Daardoor daalt de alcalireserve aanzienlijk. De patiënt is overdag goed; 's nachts echter nog niet geheel vrij van bezwaren. Om het effect van zwavel ondanks bicarbonaat te demonstreeren, wordt dagen lang dit zout in betrekkelijk hoge doses toegediend; de reservealcaliciteit neemt aanzienlijk toe. Na de reactie op de zwavel, is de alcaliciteit iets afgenomen tot een waarde, waarbij de patiënt reeds eerder beklemd was. Nu evenwel vertoont hij geen ziekteverschijnselen.

Ondanks ammoniumchloride wordt deze patiënt niet geheel vrij van bezwaren, hoewel de reservealcaliciteit afneemt. Alcalitoevoer maakt hem slechter; een duidelijk alcalisch worden kon in dit geval vastgesteld worden. Zwaveltherapie maakte bij betrekkelijk geringe vermindering van de reservealcaliciteit den patiënt geheel vrij van beklemming.

TABEL XXVI.

TABEL XXVI.															
Br.	Datum, enz.	Hoogste temp.	pH plasma	Reserv. alkali	Erythr. vol %	Cl. geh. totaal bloed	Cl. geh. cellen	Cl. geh. plasma	Verhouding Cl. cellen/plasma	URINE			Toestand	Medic.	
										Hoeveelheid	pH	lit. zuur 0.1 n p. 100 cc	Ammoniak p. 100 cc		
7-9-XI*		37°2	7,48	73	44	250	184	315	0,58	1170	8,32	—15	1,3	voortd. bekl., ronchi. is slechter door alkali (toediening)	0,2 cc Adr.
9-XI															0,9 cc Adr.
10-XI															0,5 cc Adr.
11-XI			7,29	62	44	229	160	298	0,54	730	7,93	—7	11,3		1,2 cc Adr.
12-XI										620	6,32	22	34,3		0,6 cc Adr.
13-XI		37°2								820	5,85	27	42,3	toestand als voren	0,3 cc Adr.
14-XI		39°7	7,41	58	44	254	166	303	0,55					nog ronchi te hooren.	
15-XI		38°6												geh. vrij v. ronchi en idem (bekl. gevoel)	
16-XI		37°4												iets beklemd	
17-XI		37°2								620	5,88	23	94,9	's nachts iets beklemd	0,2 cc Adr.
18-XI†			7,39	59	41	244	149	310	0,47	1070	5,04	37	62	beklemd	
19-XI†										1270	4,87	22	70,3	's nachts iets beklemd	
20-XI†										930	5,09	48	110,9	z. goed, beh. 's nachts iets beklemd	
21-XI			7,34	48	44	255	166	332	0,50					idem	0,3 cc Adr.
22-XI*														idem	0,3 cc Adr.
23-XI*															
24-XI*															
26-XI*		39°4								750	8,02	—3,2	7,5	wat meer last	
25-XI* ¹		37°3	7,55	65	47	255	170	319	0,54	1280	8,02	—3,5	4,8	's nachts v. piepen op	
27-XI*		39°3	7,54	60	38	267	162	330	0,49	1130	8,04	—3,8	7,7	geh. vrij (de borst)	
28-XI										640	7,52	—1,8	52,3	idem.	
29-XI		37°8												zeer goed	

*) 3 à 4 dd 10 g. NaHCO_3 †) 3 dd 4 g. NH_4Cl .

§) 3 cc zwavel ½%.

1) 2 cc zwavel ½%.

Wanneer de uitkomsten bij deze patiënten verkregen, worden samengevat, blijken er weinig karakteristieke wijzigingen in de bepaalde grootheden op te treden, wanneer de toestand van de lijders verandert.

In 4 gevallen (nos. 2, 4, 5 en 6) heeft de toediening gedurende eenige dagen van groote doses natriumbicarbonaat de patiënten slechter gemaakt. Wanneer wij voor de beoordeeling der pH en alkaliereserve weer van de voornoemde grenzen gebruik maken, dan blijkt dat in de gevallen Nos. 4 en 6 een alkaliovermaat in het plasma aanwezig was, terwijl in geval no. 5 tweemaal een te hoge pH, overigens normale waarden zijn vastgesteld. In geval no. 2 lagen de gevonden waarden binnen normale grenzen. De urinebevindingen tijdens of na bicarbonaat-toediening wezen op een alkaliuitscheiding. Bij de patiënten v. Dij. (no. 3) en Br. (no. 6) is bovendien het effect van een zwavelinjectie nagegaan in een periode, dat zij eveneens door bicarbonaat-toediening „alkalisch” gemaakt waren. Patiënt v. Dij. vertoonde een overmaat alkali in zijn plasma, toen een injectie van S gegeven werd. Deze werd gevolgd door een verbetering in zijn toestand, terwijl de reservealkali nog hooger bevonden werd. Bij patiënt Br. had de zwavelinjectie een geheel vrij worden van bezwaren ten gevolge, zonder dat de alkaliereserve in zijn plasma zich noemenswaardig wijzigde. In beide gevallen waren de dagelijksche urine-porties alkalisch; hier blijkt weer, wat wij in het voorgaande reeds voor astmatici, die aanvalsvrij waren, hebben geconstateerd, dat ook in een alkalischen toestand de conditie der patiënten gunstig kan zijn.

De gevolgen van inspuitingen van een zwavelemulsie alleen, zijn af te leiden uit de gevallen 3, 5 en 6. In het eerstgenoemde was de uitwerking op den toestand van den patiënt gering; in het plasma waren geen veranderingen van betekenis te constateeren, behalve, dat er een vermindering van het chloridegehalte van het bloed met een verschuiving ten gunste van de erythrocyten is vastgesteld. De urine, die aanvankelijk alkalisch was, werd tijdens de koorts zuur. Bij patiënte Naa. (no. 5) hadden zwavelinjecties een gunstig gevolg; na de eerste injectie nam de pH van het plasma af, de reservealcaliciteit verminderde niet. De veranderingen in

het chloridegehalte van het bloed waren gering. Over de urine valt alleen op te merken, dat na de tweede injectie de coëfficiënt van Hasselbalch hoog was. Een bloedonderzoek is op dien dag niet gedaan. In het geval van patiënt Br. (no. 6) werd tijdelijk eenige verbetering gezien na de eerste vermelde zwavelinjectie. Uit de tabel krijgt men de indruk, dat er weinig verandering is ingetreden in de verschillende grootheden, die hier onvoldoende zijn gecontroleerd.

Twee voorbeelden van koortstherapie door een recurrensinfectie leveren de patiënten Sm. en Boe. (nos. 1 en 2). Hun toestand is er, evenals in andere niet vermelde gevallen uitstekend door geworden; aanvallen kwamen niet meer voor; er bestond geen beklemmingsgevoel en bij objectief onderzoek konden geen verschijnselen van de kant van de longen worden gevonden. Wanneer wij de uitkomsten der bepalingen in de slechte periode vóór de koortsdagen met de goede periode daarna vergelijken, kunnen wij bij Sm. eerst een geringe afname, gevolgd door een voorbijgaande vergroting van de pH van het plasma vinden. De reservealcaliciteit neemt eveneens aanvankelijk af, doch bereikt daarna in de goede periode weer een waarde, die ook in de slechte periode gevonden werd. Het meest verschillen de waarden voor de urine. De urine is in de goede periode duidelijk zuurder terwijl, althans aanvankelijk, de uitscheiding van ammoniak (formoltitratie) grooter was dan gedurende den tijd, waarin de patiënt voortdurend beklemd was en ronchi te hooren waren. Voor het tweede geval gelden in hoofdzaak dezelfde opmerkingen.

Het effect van ammoniumchloridetoediening, was bij patiënt Ou (no. 4) een vermindering van de pH en de alkaliereserve in het plasma en een zuur- worden van de urine; ook het chloridegehalte van het bloed werd dientengevolge vergroot. Niettegenstaande deze wijzigingen kreeg de patiënt een lichte aanval en werd hij slechter. Bij patiënte Naa (no. 5) had ammoniumchloride-toediening, gecombineerd met een koolhydraatarm diët weinig effect op de gemeten waarden in het bloedplasma; de urine werd zuur. In haar toestand kwam wel eenige, doch geen volkomen verbetering. Een geringe acidosis vonden wij bij patiënt B. (no. 6); op zijn toe-

stand had dit geen noemenswaardigen invloed.

Uit deze waarnemingen valt af te leiden, dat er geen regelmatig verband tusschen de alkalireserve en pH van het plasma eenerzijds en den toestand, frequentie der aanvallen enz. bij de asthmaliijders anderzijds bestaat. Asthmatici kunnen aanvalsvrij zijn bij een bestaande alkalosis; zij kunnen slecht zijn bij een acidosis. Verbetering op zwavelinjecties of koortstherapie volgend, gaat evenmin regelmatig met belangrijke veranderingen van de gemeten grootheden in het plasma samen. De urine is meestal tijdens een goede periode der patiënten zuur; doch ook daarop zijn uitzonderingen aan te wijzen.

In verband met het onderzoek naar constitutioneele afwijkingen bij allergici brengen wij als voornaamste conclusie naar voren, dat asthmaliijders in een aanvalsvrije periode, meerendeels een normale reservealcaliciteit en pH van het plasma vertoonen. Daarnaast zijn onder dezelfde condities bij andere patiënten in een klein gedeelte der gevallen waarden vastgesteld, die boven of onder de normale grenzen liggen. Verbeteringen bij niet-aanvalsvrije lijdens gaan niet met een vermindering der genoemde grootheden gepaard of deze treden op, doch zijn van korteren duur dan de aanhoudende verbetering.

XI. BEPALINGEN VAN HET BINDINGSVERMOGEN VAN HET BLOEDSERUM VOOR NAPHTOLGEEL.

Bepalingen van het bindingsvermogen van bloedserum, afkomstig van lijdens aan allergische ziekten, zijn door ons eerst onlangs opnieuw opgevat. Zij zijn als een voortzetting te beschouwen van vroegere onderzoekingen van Storm van Leeuwen en medewerkers over dit onderwerp. Aan dit thema was de laatste jaren in het Phamaco-therapeutisch Instituut te Leiden niet meer gewerkt, hoewel er zoowel uit pharmacologisch als uit klinisch oogpunt belangrijke uitkomsten van te verwachten zijn. Vooral het verschijnen van de in dit verband belangrijke mededeelingen van Bennhold¹⁹⁾ over de vehikel-functie der eiwitlichamen van het bloedserum, heeft er ons toe gebracht de bewerking van het vraagstuk over het

gebonden worden van verschillende stoffen aan bestanddeelen van het bloedserum weer op te nemen. Onze tot nog toe verkregen uitkomsten mogen slechts als een eerste oriëntatie in dit gebied worden beschouwd.

Het uitgangspunt voor de onderzoekingen over het binden van giffen en kleurstoffen aan bestanddeelen van het bloedserum is de waarneming van Storm van Leeuwen²⁰⁾, dat konijnenserum een krachtige bindende werking bezit ten opzichte van pilocarpine en atropine. Op verschillende wijzen gevarieerde onderzoekingen, met verschillende medewerkers uitgevoerd, gaven alle een overeenkomstig resultaat. Tevens werd gevonden, dat de werking van alkaloïden op overlevende organen door de toevoeging van geringe hoeveelheden van andere stoffen verzwakt of versterkt kan worden²¹⁾. Later bleek aan Storm van Leeuwen en Varekamp, dat bepaalde asthmaliijders een kwalitatieve overgevoeligheid bezitten voor aspirine en dat zij na het gebruik van een geringe dosis daarvan heftige asthma-aanvallen krijgen en eventueel aanwezig eczeem in een acuut stadium overgaat. Met Dzrimal²²⁾ heeft Storm van Leeuwen toen een onderzoek in vitro ingesteld naar de binding van salicylzuur door bloedserum van allergische patiënten en daarbij een geringer bindingsvermogen dan van normaal menschen serum gevonden. Storm van Leeuwen²³⁾ ziet daarin een mogelijke verklaring voor sommige gevallen van overgevoeligheid voor geneesmiddelen bij den mensch. Keller en Marchionini²⁴⁾ hebben in de kliniek van G. A. Rost eenzelfde belangrijke verlaging van de binding van salicylzuur bij allergisch-gedisponeerde lijdens aan huidziekten kunnen vaststellen. In geen van deze beide reeksen van bepalingen is er echter, voor zoo ver ons bekend, rekening gehouden met den toestand van den lijder op het oogenblik, dat zijn bloed voor onderzoek werd afgenomen. Over herhalingen van deze bepalingen bij dezelfde patiënten vinden wij evenmin iets vermeld.

Door nadere analyse van het bindingsverschijnsel, kwam Storm van Leeuwen ertoe vooral de beteekenis van de lipoidfractie van het bloedserum als chemoreceptor op den voorgrond te plaatsen. Evenwel blijken ook de eiwitfracties stoffen te kunnen binden. Hoekstra²⁵⁾ besluit uit zijn onderzoe-

kingen, dat het digitoxine uitsluitend aan eiwit gebonden wordt en dat in het bloed geen digitoxine vrij in oplossing blijft. Tevens heeft deze onderzoeker door experimenten aannemelijk gemaakt, dat de binding van stoffen aan bloedbestanddeelen niet alleen een remmende invloed op het effect kan uitoefenen, doch ook de voor het therapeutisch effect noodzakelijke factor kan zijn, welke het indringen van de stof in de cel mogelijk maakt. Normaliter zou digitoxine gebonden aan soorteigen eiwit in de harten binnendringen. Aan soortvreemd eiwit gebonden kan het digitoxine normale harten niet, met alcohol vergiftigde harten wel beïnvloeden en vergiften. Harten van anaphylactische dieren blijken eveneens door digitoxine beïnvloed te worden, wanneer dit aan het anaphylactogeen gebonden is. In hoeverre deze waarnemingen voor andere gifwerkingen en voor het tot stand komen van allergie en allergische verschijnselen beteekenis hebben, dient nader uitgemaakt te worden.

Bennhold, die uitvoerig over de binding van verschillende kleurstoffen geëxperimenteerd heeft, brengt deze in verband met een vehikelfunctie van het serum, waardoor het organisme een middel zou bezitten om vreemde stoffen op de plaats van hun ontstaan te binden en te transporteren naar de uitscheidingsorganen, m.n. lever en nieren. Experimenteel blijkt, dat laatstgenoemde organen stoffen als eosine en bilirubine, die quantitatief aan plasmaeiwitten gebonden zijn, geheel vrij van eiwit kunnen uitscheiden. Zij hebben dus het vermogen de binding los te maken. Volgens Bennhold zouden kleurstoffen door de serum-albumine-fractie gebonden en getransporteerd worden, terwijl de globulinen door middel van het eraan gebonden cholesterine lipoïdoplosbare stoffen zouden binden. De veranderingen, die men in de verhouding dezer eiwitfracties in het bloedserum bij verschillende ziekten kan aantreffen, wil meergenoemde auteur opgevat zien als een aanpassing van het organisme aan de behoefte tot vermeerderde afvoer van toxinen, producten van weefselverval, e.d.

Wij zien dus naast elkaar een beteekenis van de binding voor de werking der giften en een voor het afvoeren der giften en afbraakproducten, waardoor de binding een rol

speelt in het afweermecanisme, waarover het lichaam beschikt.

De bepaling van het bindingsvermogen van het bloedserum volgens Storm van Leeuwen en Dzimal, dat op dialyse van mengsels van serum met verschillende concentraties salicylzuur berust, vereischt vrij veel serum en is buitendien technisch voor een routine-methode te gecompliceerd. Bennhold maakt gebruik van het feit, dat bepaalde kleurstoffen sneller in gelatine diffundeeren dan de serumeiwitten. Wordt een aan serum toegevoegde kleurstof geheel door een serumbestanddeel gebonden, dan zal men de kleurstof niet verder in de gelatine zien indringen dan het bloedserum. Om nu het bindingsvermogen te bepalen brengt men serum gemengd met oplossingen van verschillende concentraties van een daarvoor geschikte kleurstof op een gel van 5% gelatine in reageerbuisjes en leest na 12 à 18 uur af in welke concentratie de kleurstof, blijkens het niet verder diffundeeren dan het serum, nog juist gebonden is. Technisch biedt dit geenerlei moeilijkheden; is de kleurstof gebonden dan is van de gelatine het bovenste laagje van enkele mm dikte gekleurd en scherp afgegrensd van de ondergelegen ongekleurde gelatine. Is zij niet geheel gebonden, doch een deel van de kleurstof in vrije oplossing aanwezig, dan zal deze sneller diffundeeren, waardoor een breeder deel van de gelatine gekleurd wordt en bovendien de grens tegen de rest onscherp is. Wij hebben ons nauwkeurig aan de techniek van Bennhold gehouden, welke om zijn geringe bekendheid hier in het kort wordt aangegeven.

Als kleurstof wordt het zure, hoog-disperse naphtholgeel S gebruikt, waarvan oplossingen in aqua destillata van de tien volgende concentraties gemaakt worden:

$6 \times 0,065\%$; $6 \times 0,092\%$; $6 \times 0,044\%$; $6 \times 0,035\%$;
 $6 \times 0,104\%$; $6 \times 0,056\%$; $6 \times 0,083\%$; $6 \times 0,074\%$;
 $6 \times 0,024\%$; $6 \times 0,012\%$.

Men bereidt uit gelatine-poeder Delft (voor medische doeleinden) volgens een daarbij gegeven voorschrift een 5 procentige oplossing en brengt deze met normaal loog op een pH = 7,4 (met indicator volgens Michaelis). Men giet in

ongeveer gelijk wijde buisjes, die in rekjes geplaatst zijn, even hoge kolommen van deze gelatine-oplossing en laat haar in de koude stollen. Voor een bepaling neemt men 10 buisjes, die wij van 1—10 nummeren, en brengt in ieder nauwkeurig afgemeten 0,5 cc serum op de gestolde gelatine. Men voegt nu 0,1 cc van de bovengenoemde concentraties naphtolgeel telkens aan de inhoud van één buisje toe, mengt door voorzichtig schudden en bedekt het kleurstof-serum-mengsel met een laagje vloeibare paraffine om koolzuur-verlies uit het serum en om verontreiniging te voorkomen. Men heeft dus het bloedserum, gemengd met 10 concentraties naphtolgeel, zooals deze hierboven achter het vermenigvuldigingsteeken vermeld staan. Den volgenden dag leest men af, welke concentratie juist nog kon worden gebonden. Het zijn deze waarden, welke in de hier volgende tabel zijn opgegeven.

In de tabel XXVII zijn de gegevens, die tot op heden bij allergische en bij enkele andere patiënten verkregen werden, samengevoegd.

Tot nog toe kon slechts van enkele asthmalijders, die overgevoelig voor aspirine waren, het bindingsvermogen bepaald worden. Bij twee was 0,074%, bij vier 0,104% de hoogste concentratie, welke geheel gebonden werd. In één geval werd viermaal een bepaling gedaan en wisselende uitkomsten verkregen, n.l. 0,092%, 0,065%, 0,074% en 0,104%. Ook in andere gevallen is ons gebleken, dat het bindingsvermogen bij eenzelfde patiënt niet constant is. Dit moge blijken uit tabel XXVIII.

Voor de beoordeeling van de uitkomsten moet vermeld worden, dat het bindingsvermogen volgens de onderzoeken van Bennhold een functie van het albumine-gehalte (met vrij aanzienlijke strooiing) is. Hij geeft in een figuur zijn uitkomsten met de beschreven methode verkregen bij galblaas-ontsteking, galsteen, icterus catarrhalis en icterus haemolyticus, anaemia perniciosa, sepsis, maligne tumoren met icterus, acute gele leveratrofie, nephrose en amyloïd. In bedoelde figuur zijn de concentraties gebonden naphtolgeel tegen het albuminegehalte van het serum uitgezet. Wij moeten hier een ernstig bezwaar tegen maken, omdat bij de

TABEL XXVII.

Gezellen	Aantal	Concentratie Naphtolgeel S gebonden in pCt.									
		0,012	0,024	0,035	0,044	0,056	0,065	0,074	0,083	0,092	0,104
Icterus gravis ...	1						1				1
Chronisch rheuma ...	2						1		1		2
Decompensatio cordis ...	3							2			1
Tuberculosis pulmonum ...	9						1	1		4	2
Hooikoorts zonder verschijnselen ...	2							1		1	1
Vluchtig oedeem ...	2								1		1
geen verschijnselen ...	1										
Urticaria ...	7				1			2	1	2	1
verschijnselen ...	6										6
geen verschijnselen ...	86					1	1	3	10	24	47
Asthma zonder verschijnselen ...	4							1			3
id. asp. overgev.	9									1	8
Asthma: vrij goed, niet geheel vrij ...	—										
id. asp. overgev.	11								4	4	3
Asthma: beklemd, vrij slecht ...	1										1
id. asp. overgev.	8						1			3	3
Asthma: aanval ...	1										
id. asp. overgev.											

meeste der genoemde ziekten, in het bijzonder bij icterus, de aanwezigheid van stoffen in het bloed verwacht kan worden, die de binding verminderen. Wij meenen dan ook, dat zijn conclusie, volgens welke de albuminefractie als „vehikel” voor kleurstoffen e.d. dienst doet, alleen gewettigd is op grond van zijn directe bepalingen daarvan. In zijn publicatie zijn geen normaal-waarden voor de naphtholgeel-binding te vinden.

Wil men uitmaken of de afwijkingen, die wij in sommige gevallen van asthma en urticaria in het bindingsvermogen van het bloedserum aantreffen, inderdaad reëel zijn, dan moeten eerst een groot aantal bepalingen met het serum van normale mensen worden uitgevoerd, ten einde vast te stellen of daarbij ook lagere waarden dan 0,104% voor de gebonden concentratie naphtholgeel voorkomen. Op het oogenblik beschikken wij over de gegevens van 26 normale mensen. Bij allen werd de concentratie van 0,104% naphtholgeel door het serum geheel gebonden.

Het onderzoek verkeert nog te zeer in het beginstadium om gevolgtrekkingen te kunnen maken. Echter kan reeds op grond van de onderzoekingen van Bennhold en van onze eigen gegevens gezegd worden, dat ook wanneer werkelijk blijkt, dat een bijzonder laag bindingsvermogen van het bloedserum voor de gebruikte kleurstof wel bij allergische ziekten, en niet of minder veelvuldig bij normalen voorkomt, dit toch niet als een constitutioneele factor voor allergische ziekten kan gelden. Eenerzijds komt toch dit verschijnsel ook bij andere aandoeningen voor, anderzijds is er onder de lijders aan allergische ziekten een groot percentage, dat een normaal bindingsvermogen heeft.

Moge dus een verminderd bindingsvermogen geen algemeen kenmerk van de allergische constitutie zijn, doch zich slechts in bepaalde gevallen voordoen, toch vormt het een probleem om zijn aandacht aan te besteden. Waarom is in geval Schn. (tabel XXVIII) de binding verlaagd ook buiten de aanvallen? Was in het geval de J. de aspirine-toediening de oorzaak van de verminderde binding en staat deze dan in meer direct causaal verband met den aanval?

De oorzaak van de verminderde binding zal nader, in ieder

TABEL XXVIII.

Patient	Diagnose	1e/4e bepaling	2e/5e bepaling	3e/6e bepaling
Do. Schn. Schw.	urticaria id. id.	18-6-'32 8-6-'32 (acut) 12-1-'33 (goed) 15-11-'32 (vrij)	14-7-'32 (goed) 17-7-'32 (geen verschijnselen)	0,104% 0,056% 0,104% 0,083%
Vij.	vluchtig oedeem	8-2-'33 (ger. oed.) 1-3-'33 (maagpijn)	6-2-'33 (oedeem) 9-2-'33 (normaal)	0,104% 0,104%
Mu. Ba. Ti. La. v. Gu. Pl. de J.	l.b. asthma id. id. id. id. (aspirine overgev.) id. diab. (asp. overg.) id. (aspirine overgev.)	5-7-'32 24-6-'32 7-7-'32 24-6-'32 29-8-'32 (goed) 1-2-'33 (niet goed) 17-6-'32 (hoest veel) 14-7-'32 (red. goed)	14-7-'32 18-7-'32 (2 dg. na S*) 18-7-'32 (2 dg. na S*) 18-7-'32 (2 dg. na S*) 22-2-'33 1-3-'33 (niet goed) 24-6-'32 (grootte aan- val na aspirine)	0,083% 0,083% 0,104% 0,092% 0,104% 0,104% 0,065%
				7-2-'33 ¹ 0,104% 15-2-'33 ² 0,104% 27-6-'32 ³ 0,074%

*) Subcutane of intramusculaire injectie van zwavel in olie, waarop een koortsreactie volgde.

- 1) oedeem.
2) normaal.
3) iets verbeterd.

geval afzonderlijk, moeten worden opgespeurd en worden nagegaan of zij het gevolg is van een geringe concentratie van het bindend agens in het bloed of dat de adsorptie onder invloed van andere aanwezige stoffen verlaagd is. Welke beteekenis hebben de functies van de lever hierbij en welk verband bestaat er met de allergie? Stoffen, die de binding beïnvloeden zijn bijv. de galzure zouten. Bennhold meent, dat vooral de galkleurstoffen een groote invloed uitoefenen. Dat is de reden, waarom wij parallel aan 150 bepalingen van het bindingsvermogen in dezelfde sera de quantitative bilirubine-bepaling volgens Hijmans van den Bergh hebben uitgevoerd. Bij het uitzetten in een grafische voorstelling van het bilirubinegehalte t.o.v. het bindingsvermogen, bleek geen verband tusschen beide factoren te bestaan. Voor de kennis van de oorzaken of van de gevolgen van de allergische ziekteverschijnselen is het bestudeeren van deze vraagstukken belangrijk, omdat het ons mogelijk aanwijzingen kan geven over functioneele stoornissen van bepaalde organen, die eerst onder bepaalde omstandigheden, bijv. bij herhaald contact met het allergeen, tot uiting komen. Immers behoeft, ook wat het bindingsvermogen betreft, het organisme van den allergielijder geen afwijkingen te vertoonen, zoolang er geen aanleiding tot aanvallen van zijn ziekte bestaat. Het zal zich eerst in zijn verrichtingen van normalen onderscheiden, wanneer het in contact komt met stoffen, welke het niet verdraagt, omdat dan om een of andere reden zijn functies anders verlopen. Dit ligt in het begrip allergie besloten.

XII. BEPALINGEN VAN DE BEZINKINGSSNELHEID DER ROODE BLOEDCELLEN.

Voor eenige jaren heeft men bij allergische ziekten de sedimenteeringsnelheid der erythrocyten bepaald. In een betrekkelijk korten tijd is daardoor een zeer groot materiaal verkregen, waarmee het mogelijk was de waarde van deze onderzoekingsmethode voor de kliniek vast te leggen. Over de bezinkingssnelheid bij allergische ziekten, meer in het bijzonder bij asthma bronchiale, waren toen met dit onderzoek begonnen werd slechts weinig gegevens bekend. Inmiddels

heeft men de factoren, die op de stabiliteit der erythrocyten een invloed uitoefenen, nader bestudeerd en is men in staat eenige conclusies omtrent de samenstelling van het bloed bij afwijkingen van de bezinkingssnelheid te trekken. De bepalingen zijn zoo eenvoudig uit te voeren, dat wij haar ook bij een aantal asthmalijders gedaan hebben. Daarbij is de methode van Westergren gevolgd, waarbij van de gegradueerde pipetten volgens Katz gebruik gemaakt werd. De methode is zoo algemeen bekend, dat een beschrijving van de techniek overbodig mag worden geacht. Alleen zij opgemerkt, dat tot het verkrijgen van bloed door venapunctie zoo min en zoo kort mogelijk gestuwd werd. De puncties werden 's morgens gedaan en de stand van het bovenvlak der erythrocyten na 1, 2 en 24 uur afgelezen. Tegenwoordig volstaat men gewoonlijk met het opgeven van de waarde, afgelezen na één uur. Wij hebben uit de getallen, die na een uur en na twee uur genoteerd zijn, het gemiddelde berekend, volgens Katz. Deze gemiddelde waarden voor de bezinkingssnelheid worden in dit verslag vermeld.

Het onderzoek, waarover reeds eerder een mededeeling verschenen is²⁶), werd uitgevoerd bij een aantal asthmapatiënten, die in drie groepen moeten worden onderscheiden, n.l. a) die op het oogenblik van onderzoek dagen lang vrij van allergische verschijnselen waren; b) die in de kliniek hun verschijnselen weliswaar grootendeels, doch nog niet geheel verloren hadden en c) die, welke op het oogenblik van onderzoek in een stadium verkeerden, waarin zij nog regelmatig aanvallen hadden. De gegevens zijn samengevat in tabel XXIX.

Voor onze bespreking is groep a van het meeste belang. Bij 54 mannen zijn waarden voor de gemiddelde bezinkingssnelheid gevonden tusschen 2 en 6, bij 19 vrouwen tusschen 2 en 8, getallen, die algemeen als normaal beschouwd worden. Bij 2 mannen is het getal 7, bij 2 vrouwen de waarde 9 vastgesteld. Rekent men ook die nog tot de normalen, dan blijkt in 77 van de 86 gevallen de sedimenteeringsnelheid normaal te zijn. Verder is gevonden: bij 8 mannen een waarde van 9, dus een iets te snelle bezinking; bij één 10½ en bij een ander 12½. Een reden voor de verhooging der bezinkingssnelheid

TABEL XXIX.

Groep	Aantal	2-6 8	tot 10	10-15	15-20	20-30	30-50	hooger
a. volkomen aanvalsvrij								
mannen	62	54	5	2		1		
vrouwen	24	19	4		1			
b. grootendeels, doch nog niet geheel vrij van aanvallen	34	13	10	4	5	2		
c. regelmatig aanvallen	60	14	5	10	8	11	10	2

in deze gevallen is niet gevonden. Bij één man is een bezinkingssnelheid 29 waargenomen; hoewel deze man in een uitstekenden toestand verkeerde, is het mogelijk, dat hier een nawerking van een ernstige bronchitis in het spel is geweest. Bij 3 vrouwelijke patiënten waren de waarden te hoog, n.l. $9\frac{1}{2}$, 10 en 19. Ook in deze gevallen is de oorzaak hiervan nog onbekend; tuberculose is in deze gevallen uit te sluiten.

Over de gegevens der twee andere groepen willen wij opmerken, dat blijkbaar ook bij matige of ernstige allergische ziekteverschijnselen de bezinkingssnelheid normaal kan zijn. Evenwel blijkt dan in het meerendeel der gevallen de bezinkingssnelheid of matig of sterk verhoogd te zijn. Waarop die versnelling teruggevoerd moet worden, is nog niet nader geanalyseerd. De versnelde bezinking tijdens minder gunstigen toestand vertoonde herhaaldelijk een teruggang naar de normaalwaarde, wanneer de toestand van den lijder aan asthma verbeterde.

In een aanvalsvrije periode onderzocht vindt men dus bij het meerendeel der lijders aan allergische ziekten een normale sedimenteeringsnelheid. Een te groote bezinkingssnelheid kan dus niet tot de kenmerken der allergische constitutie gerekend worden.

XIII. ENKELE VOORLOOPIGE BEPALINGEN IN VERBAND MET DE LEVERFUNCTIE.

Funciestoornissen van de lever worden in verschillende theorieën (de diathèse colloïdoclasique van Widal; de uricémie respiratoire spasmodique, d'origine hépatique van Sédillot) als oorzaak van allergische ziekten beschouwd. Zowel voor de nauwkeurige kennis van de allergische ziekten in het algemeen, als voor het vraagstuk van de disponeerende factoren, is het zeker gewenscht de functies van de lever bij lijders aan allergische ziekten aan een nauwkeurig onderzoek te onderwerpen. De lever heeft echter zeer vele functies en het aantal methoden voor de functioneele diagnostiek is dan ook zeer uitgebreid. Het onderzoek naar functioneele afwijkingen van de lever is door ons nog nauwelijks in bewerking genomen, toch willen wij niet nalaten enkele resultaten hiervan te vermelden. Brutel de la Rivière heeft voor eenige jaren een begin gemaakt met een dergelijk onderzoek, vooral naar aanleiding van de beweringen van enkele Fransche auteurs, in het bijzonder van Sédillot; echter heeft hij door omstandigheden dit onderzoek niet kunnen voortzetten. Zijn resultaten heeft hij mij ter beschikking gesteld onder uitdrukkelijke vermelding, dat het hier slechts een begin van een onderzoek geldt.

Bij 70 patiënten werden door hem op twee verschillende dagen twee leverfunctieproeven ingesteld, n.l.:

- de zgn. galproef, (Falta, Höglér en Knobloch²⁷), waarbij den patiënt 4 g fel tauri siccum per os toegediend krijgt en zijn urine na 5 en 8 uur op urobilinogeen wordt onderzocht. Wanneer bij vooronderzoek in de ochtendurine, of in de urine 4 uur na den hoofdmaaltijd geloosd, urobilinogeen aanwezig bleek te zijn (hetgeen slechts bij weinig patiënten het geval was), werden deze personen niet in het onderzoek betrokken.
- de belastingproef met 2 mg methyleenblauw (proef van Roch²⁸), eveneens per os toegediend, waarbij de urine 5 en 8 uur later gecontroleerd wordt.

De uitkomsten van deze proeven waren als volgt:

Na belasting met 4 g Fel tauri siccum,
daarna met 2 mg methyleenblauw.

	+	+	++
urobilinogeen methyleenblauw	urobilinogeen methyleenblauw	urobilinogeen methyleenblauw	urobilinogeen methyleenblauw
8	5	40	17

Uit dit overzicht blijkt, dat de galproef in 22 gevallen, de methyleenblauwproef in 57 gevallen positief is uitgevallen. In hoeverre aan het laatste waarde moet worden toegekend, is moeilijk te zeggen. Sahli vermeldt n.l., dat hij een scherp onderscheid bij deze proef tusschen gezonden en leverzieken niet altijd heeft kunnen vaststellen en beveelt daarom aan, het onderzoek met 1 mg te herhalen. Het feit, dat een betrekkelijk groot aantal positieve galproeven waargenomen werd, wettigt o.i. een dergelijke herhaling bij de allergielijders zeker en liefst dan tegelijk met andere functioneele onderzoeken.

Wij geven hier verder de uitkomsten van de bepalingen der galkleurstoffen in het bloed gedaan volgens de methode van Hymans van den Bergh²⁹). De gevonden waarden zijn in drieën verdeeld, al naar mate zij ten hoogste 0,9 eenheden (1 : 200.000), ten hoogste 2,5 eenheden of hoger waren (zie tabel XXX).

Wij willen met de voorloopige mededeeling van deze uitkomsten volstaan en eerst tot het trekken van een conclusie overgaan, wanneer deze bepalingen over een grooter aantal patiënten uitgebreid en met andere functieproeven gecompleteerd zijn.

TABEL XXX.

	Aantal	tot 0,9 eenh.	tot 2,5 eenh.	hooger
Normalen	26	13	13	
Hooikoorts	4	2	2	
Urticaria	12	8	4	
Quincke's oedeem	1	1		
Asthma	74	60	13	1 (3,63)
Asthma (aspirine overgev.)	4	3	1	

LITERATUUR BIJ HOOFDSTUK III.

1. Gorter en de Graaf, Klinische Diagnostiek, 2e druk, Leiden 1918.
2. Rona, Praktikum der physiologischen Chemie, Berlin, 1929.
3. Peters en van Slyke, Quantitative clinical chemistry, London, 1931.
4. Bang, Mikromethoden zur Blutuntersuchung, 6 Aufl., München, 1927.
5. Pincussen, Mikromethodik, Leipzig, 1928.
6. Mislowitzer, Die Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration von Flüssigkeiten, Berlin, 1928.
7. Labbé et Nepveux, Acidose et Alcalose, Paris, 1928.
8. Spain en Cooke, Journal of Immunology, 1924.
9. Rost, in Hansen, Rost und Dekker, Praktikum der allergischen Krankheiten, Horw. Luzern, Leipzig, Stuttgart. Z. Jrt,
10. Bray, Recent Advances in Allergy, London 1931.
11. L. E. Müller, Die Lebensnerven, Berlin, 1927.
12. Barré en Crusem, Ann. Médic. 1921.
13. Lian, La Presse médicale, 1920.
14. Guilleaume, La Presse médicale, 1920.
15. Loeper en Mougeot, geciteerd naar ten Have (9).
16. Ten Have, Dissertatie Leiden, 1927.
17. Brill en Thiel, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 106, 1925.
18. Varekamp, Dissertatie Leiden, 1925.
19. Storm van Leeuwen en Van Niekerk, Zeitschrift f. Immunforschg. Bd. 62, 1929.
20. Derrien et Fontès, Chimie biologique médicale, Paris 1929.
21. Kylin, Acta med. Scandin. 1927.
22. Lierle en Sage, The Journ. of Allergy, Vol. III, 1932, no. 4.
23. Pottenger, Amer. Journ. med. Scien., Vol. 167, 1924.
24. Peterson and Levinson, Arch. Pathol., Vol. 9., 1930.
25. Bennhold, Ergeb. inn. Mediz. u. Kinderh., Bd. 42., 1932.
26. Storm van Leeuwen, Arch. néerl. de physiol., Vol. 2., 1918. Eerland en Storm van Leeuwen, Verslagen Kon. Akad. v. Wetenschappen, Amsterdam, dl. 28, 1920.

- Storm van Leeuwen and Zeydner, Proceed. Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam, Vol. 23, no. 4.
27. Storm van Leeuwen, Journ. pharmac. & exp. Therap., Vol. 17, 1921.
Storm van Leeuwen and Zeydner, Journ. pharmac. & exp. Therap., Vol. 17, 1921.
Storm van Leeuwen and von Szent Györgyi, Journ. pharmac. & exp. Therap., Vol. 18., 1921.
28. Storm van Leeuwen et Mlle Dzrimal, Recueil des Trav. Chim. des Pays-Bas, tome XLII, 1923.
29. Storm van Leeuwen, Journ. pharmac. & exp. Therap., Vol. 24., 1924.
30. Keller und Marchionini, Arch. f. Dermat., Bd. 150.
31. Hoekstra, Dissertatie Utrecht, 1931.
32. Storm van Leeuwen en Van Niekerk, Ztschr. f. d. ges. exp. Mediz., Bd. 73.
33. Falta, Högler und Knobloch, Münch. med. Wschr., 1921.
34. Roch, zie Sahli, Lehrbuch 2. Teil en Mattheis, Lehrb. der Differentialdiagnose, Berlin 1923.
35. Hijnmans van den Bergh, Der Gallenfarbstoff im Blute, Leiden u. Leipzig, 1928.

HOOFDSTUK IV.

SAMENVATTING.

ALLERGISCHE ZIEKTEN MOETEN HOOGSTWAARSCHIJNLIJK opgevat worden als gevolgen van het inwerken van stoffen (allergenen) op daarvoor overgevoelige individuen. Overgevoeligheid is vermoedelijk een verworven eigenschap door voorafgaand contact met een allergeen ontstaan. Waarschijnlijk is een herhaald voorafgaand contact noodzakelijk. In de literatuur vindt men talrijke aanwijzingen, dat gesensibiliseerd kunnen worden bij het menselijk individu een algemeen voorkomend verschijnsel is. Deze opvatting berust echter nagenoeg uitsluitend op de waarneming van een overgevoelig worden van de huid, een feit, dat bij de beschouwingen over allergie niet uit het oog verloren mag worden.

Volgens sommige auteurs kan overgevoeligheid erfelijk verkregen zijn. Een eventueel aangeboren overgevoeligheid behoeft echter niet op een in de kiem gegeven eigenschap te berusten. Ook zijn de gronden waarop een hereditaire van allergische ziekten wordt aangenomen, nog onvoldoende. Het familiair optreden van allergische ziekten kan toch afhankelijk zijn van een bepaalde familiale constitutie, welke sensibilisatie vergemakkelijkt, of van uitwendige omstandigheden, waardoor bijv. voortdurend contact van het gezin met allergenen bestaat. Door welke bijzondere eigenschappen die constitutie zich kenmerkt, is nog onbekend, daar er tot heden geen regelmatig voorkomende afwijkingen der constitutie bij allergici zijn gevonden.

Wat een eenmaal verworven sensibilisatie betreft, is nog onbekend of deze blijft bestaan, dan wel bij niet-lijdende aan allergische ziekten weer verdwijnen kan, terwijl zij bij lijdende aan genoemde ziekten voortbestaat. Is dit laatste het geval, dan moet de vraag beantwoord worden, waarom de overgevoeligheid bij allergici niet verdwijnt. Ter beantwoording van

deze vraag zal men eerst meer van het wezen van de overgevoeligheid bij allergie, waarover nog uiterst weinig bekend is, moeten weten. Van een meer nauwkeurige kennis der fysische en chemische eigenschappen der allergenen is waarschijnlijk eenig licht over de overgevoelighedsreacties te verwachten. De aanwezigheid van serologische veranderingen bij allergici beschreven (als het bestaan van overdragsstoffen, bindingsstoffen, fermenten), dient in een groot aantal gevallen gecontroleerd te worden. Een pogen om deze stoffen te isoleeren, om aldus tot een voorstelling van het reactieproces tusschen allergeen en gesensibiliseerd individu te geraken, is alleszins gewettigd.

Sensibilisatie en hercontact met het oorzakelijk allergeen geven aanleiding tot overgevoelighedsverschijnselen. Ook bij niet-lijdende aan allergische ziekten kan overgevoeligheid, althans van de huid, opgewekt worden. Dat bepaalde mensen, n.l. de lijdende aan allergische ziekten, bij contact met voor hen pathogene stoffen, ziekteverschijnselen vertoonen, moet toegeschreven worden aan bijzondere condities in hun organisme, welke als „allergische constitutie” worden aangeduid. Deze constitutie onderscheidt zich vermoedelijk door het bestaan van een of meer factoren, die een hercontact met het allergeen mogelijk maken of begunstigen, of door factoren, die bij hercontact tot de bijzondere reactie aanleiding geven.

Een onderzoek naar eventuele constitutionele factoren, die tot het ontstaan van allergische ziekten aanleiding kunnen geven, moet bij allergici bij voorkeur ingesteld worden tijdens de perioden, waarin zij vrij van ziekteverschijnselen zijn. De dan waargenomen afwijkingen zijn geen begeleiden- de of gevolgverschijnselen van de allergische reactie.

De resultaten van onze onderzoekingen, die onder bedoelde omstandigheden werden ingesteld, zijn als volgt:

1. In 24,4% van 1000 door ons daartoe nagegane gevallen, blijkt de allergische ziekte zich reeds in de eerste vijf, in 35,1% in de eerste tien levensjaren geopenbaard te hebben. De indeeling dezer gevallen naar den leeftijd, waarop de allergische ziekten begonnen zijn, geeft, graphisch weergegeven, een kromme, welke vrij goed overeenkomt met

dergelijke curven door andere auteurs voor asthma, urticaria en eczeem opgemaakt.

2. Uit bepalingen van de bloedgroep bij 188 allergici is niet gebleken, dat er bij hen een verdeling over de vier bloedgroepen bestaat, welke belangrijk van die bij normale mensen verschilt.
3. Bij vergelijking van een groep van 60 allergieklidders met 40 normale mensen zijn geen verschillen van betekenis gevonden, wat betreft de invloed van druk op de oogballen op de frequentie van de pols (oculocardiale reflex), noch in de veranderingen van polsfrequentie en bloeddruk na intraveneuse injectie van 0,1 mg. hydrochl. adrenaline.
4. Door intracutane injecties van 0,1 cc histamine fosphaat 1:3000, of van pepton Witte 5:1000 en 1:1000 werd bij 40 asthmalidders en bij 10 normalen de gevoeligheid der huidvaten voor niet-specifieke prikkels nagegaan, waarbij wel individuele verschillen in reactie geregistreerd konden worden, echter zowel bij de normalen als bij de patiënten. Het gemiddelde van de grootte der reacties, bepaald door het oppervlak der roodheid en van de zwelling, stemde bij beide groepen overeen.
5. De grondstofwisseling, bij 93 patiënten bepaald, werd in 16 gevallen meer dan 10% beneden en in 7 gevallen meer dan 15% boven het normale gevonden. Bij slechts enkelen deed zich een vrij aanzienlijke afwijking van het stofwisselingsniveau voor.
6. De nuchterwaardie van het bloedsuikergehalte (volgens Bang) bedroeg bij 25 van 130 onderzochte lijdende aan allergische ziekten minder dan 0,07%. Wat het gemiddelde der nuchterwaarden bij de allergici betreft, werd een iets lagere waarde gevonden dan bij een groep van 25 normale proefpersonen. De nuchterwaarden der patiënten weken echter als reeks niet af van de reeks waarden, bij de normalen vastgesteld.
7. Na belasting met 50 gram glucose, per os toegediend, werd bij 22 van 25 normalen en slechts bij 17 van 73 asthmalidders

een normaal verlopende bloedsuikercurve aangetroffen. Bij de overige patiënten werden afwijkingen geconstateerd, n.l. verlaat optreden van het maximum, niet terugkeeren tot of onder de uitgangswaarde binnen 2 uur, en in eenige gevallen overschrijden van de bovengrens van het normale bloedsuikergehalte. Enkele asthmatici hadden diabetes mellitus. De oorzaken van de gevonden afwijkingen der suikercurven konden nog niet worden vastgesteld.

8. Normale verhoudingen werden door ons aangetroffen, wat het water en chloridegehalte van het bloed betreft, eveneens aangaande de verdeling van het Cl tusschen cellen en plasma.
9. De waarden voor het kalium- en calciumgehalte van het bloedserum bij 72 resp. 152 lijdende aan allergische ziekten bepaald, stemden met enkele uitzonderingen met de daarvoor als normaal opgegeven getallen overeen. Als regel is het K/Ca-quotiënt bij allergici normaal.
10. Een verband tusschen de uitkomsten van den oculocardialen reflex en de reactie op adrenaline enerzijds en het K/Ca-quotiënt anderzijds, kon door ons op grond van gegevens bij 18 patiënten, niet opgemaakt worden.
11. De pH van het bloedplasma en de alkaliereserve waren tijdens een aanvalsvrije periode bij de meeste der door ons onderzochte asthmalidders normaal; in een klein gedeelte der gevallen werden waarden vastgesteld, die boven of onder de als normaal beschouwde grenzen lagen. Een bepaald verband tusschen den toestand van allergici tijdens een aanval en de grootte van pH en alkaliereserve kon niet worden vastgesteld. Verbetering van den klinischen toestand der lijdende door koortstherapie gaat vaak, doch niet regelmatig, met veranderingen der genoemde grootheden samen. In de gevallen, dat een vermindering dezer waarden geconstateerd kan worden, was deze van korteren duur dan de verbetering van den ziekte-toestand. Enkele onderzoekingen van de urine in dit verband ingesteld, laten nog niet toe een gevolgtrekking te maken.

12. De bezinkingssnelheid der erythrocyten is bij allergici buiten den aanval als regel normaal.

13. Het bindingsvermogen van het bloedplasma was bij asthmalijsden buiten den aanval en bij enkele lijdens aan urticaria, die geen verschijnselen vertoonden, in het meeren-deel der gevallen normaal, tijdens den aanval echter meest gering. Waarom de binding tijdens de aanvallen en soms ook buiten deze, te gering is, dient nader onderzocht te worden.

14. De quantitatieve bepaling van galkleurstoffen in het bloed volgens Hijmans van den Bergh leverde bij de meeste allergici normale, bij een gering deel der onderzochte patiënten te hooge waarden op. Ons onderzoek omtrent leverfunctie betreft een nog te gering aantal patiënten dan dat uit de waarnemingen gevolgtrekkingen kunnen worden gemaakt.

Zooals uit de vermelde resultaten van ons onderzoek blijkt en ook uit de publicaties van andere onderzoekers valt af te leiden, kan de meening, dat bij allergici een overheerschen van den vagusinvloed of een evenwichtsverstoring in het vegetatieve zenuwstelsel bestaat, niet gehandhaafd worden. Wel zijn bij het asthma bronchiale reflectorische invloeden via den nervus vagus aannemelijk en waarschijnlijk te achten. Eveneens is het begrijpelijk, dat bij allergici ook zonder inwerking van allergenen asthma-aanvallen kunnen voorkomen als gevolg van cerebrale processen (voorwaardelijke reflexen). Men kan dus een allergische en een cerebrale oorzaak der aanvallen onderscheiden. Daarnaast moet het asthma gesteld worden, dat zich als een uiting van angst manifesteert en dat, evenmin als bijv. het asthma cardiale, tot asthma bronchiale en nervosum gerekend mag worden.

Een bijzondere gevoeligheid van het vaatstelsel kon bij allergici niet aangetoond worden. Er is dan ook geen reden om de verschijnselen der allergische reactie aan een vaatneurose toe te schrijven. Voor zoover nerveuze mechanismen aan de allergische reactie deelnemen, meenen wij dat voorshands

met het aannemen van normale reflexen volstaan kan worden. Eerst bij een betere kennis van de locale reactie zal beoordeeld kunnen worden in hoeverre deze veronderstelling juist is.

Funktioneele afwijkingen in de klieren met inwendige secretie kunnen niet als regelmatig voorkomend bij allergici aangetoond worden. Integendeel liggen, in de meerderheid der gevallen, de verrichtingen dezer klieren, voor zoover dat uit eigen onderzoek en mededeelingen uit de literatuur is op te maken, daarbij in aanmerking nemend de zeer beperkte mid-delen, om klinisch de sterkte der interne secretie te meten, binnen normale grenzen. In een klein percentage der gevallen is een te sterke of een te geringe schildklierfunctie, bepaald door meting van de grondstofwisseling, waargenomen. Of het aantal afwijkende gevallen onder lijdens aan allergische ziekten grooter is dan in een groep van niet-allergici is nog niet door een vergelijkend statistisch onderzoek uitgemaakt.

De bijschildklieren kunnen op grond van de, met slechts enkele uitzonderingen, normale bevindingen omtrent het calciumgehalte van het bloedserum, bij allergici als normaal functioneerend beschouwd worden.

Wat de bijniere en hypophysis betreft, zijn de gegevens tot een positieve uitspraak over hun verrichtingen zeer spaarzaam. Er bestaat echter geen aanleiding om hun functie abnormaal te achten, hoewel nader onderzoek hieromtrent in verband met de kennis van den status van den allergicus zeer zeker niet overbodig is.

Bij het onderzoek van het bloedsuikergehalte van allergici, ter beoordeeling van de pancreas-functie gedaan, is gebleken, dat er weliswaar niet regelmatig, doch wel zeer frequent afwijkingen kunnen worden geconstateerd. De oorzaken der genoemde afwijkingen moeten echter nog vastgesteld worden.

Evenwichtsverstoring van het zuurbasenevenwicht, noch abnormale verhoudingen tusschen het kalium- en calciumgehalte van het bloedserum, kunnen als constitutioneele factoren in aanmerking komen.

Als kenmerken voor de constitutie van lijdens aan allergi-

sche ziekten, kunnen wij dus tot op heden geen afwijkende factoren aangeven.

Niettemin kan het begrip allergische constitutie voorloopig behouden blijven; door nader onderzoek zal men echter moeten trachten aan dat begrip een feitelijken inhoud te geven. Naast het vraagstuk van het wezen der allergische reactie, verdient dus dat van de allergische constitutie gehandhaafd en zijn oplossing nagestreefd te worden.

Behalve van het onderzoek van allergici tijdens perioden zonder verschijnselen, kan men resultaat verwachten van het verzamelen van gegevens over veranderingen, die zich tijdens den aanval voordoen, als ook van die, welke door therapeutische maatregelen ontstaan.

INHOUD.

HOOFDSTUK I.

INLEIDENDE BESCHOUWINGEN.

<i>Constitutie en allergische Sensibilisatie</i>	3
<i>Constitutie en allergische Ziekten</i>	9
<i>Constitutie en de Aard der allergische Manifestaties</i> ...	11
<i>Het Onderzoek naar de constitutioneele Afwijkingen</i> ...	12
<i>Literatuur bij Hoofdstuk I</i>	14

HOOFDSTUK II.

OVER CONSTITUTIONEELE FACTOREN BIJ ALLERGISCHE ZIEKTEN.

<i>Beteekenis der Hereditet</i>	17
<i>Beteekenis der Bloedgroepen</i>	22
<i>Invloed van het Zenuwstelsel</i>	23
<i>Invloed van Hormonen</i>	37
<i>Humorale Invloeden</i>	47
<i>Mogelijke Functiestoringen van andere Organen</i>	54
<i>Literatuur bij Hoofdstuk II</i>	58

HOOFDSTUK III.

VERSLAGEN VAN EIGEN ONDERZOEKINGEN.

1. <i>Leeftijd, waarop de allergische Ziekte bij een Dui-</i> <i>zendtal Patiënten is begonnen</i>	62
2. <i>Onderzoek naar de Bloedgroepen</i>	64
3. <i>Onderzoek van den oculo-cardialen Reflex en naar</i> <i>het Effect van Adrenaline-injectie</i>	64
4. <i>Gevoeligheid van de Huidvaten voor niet-specifieke</i> <i>Prikkels</i>	71

5. Bepalingen van het Basaalmetabolisme	75
6. Bepalingen van het Bloedsuikergehalte	77
7. Bepalingen van het Watergehalte van het Bloed ...	89
8. Bepalingen van het Cl-gehalte van het Bloed	91
9. Onderzoek naar het K- en Ca-gehalte van het Bloedserum	93
10. Bepalingen in Verband met het Zuurbaseneven- wicht	99
11. Bepalingen van het Bindingsvermogen van het Bloedserum van Naphtolgeel	118
12. Bepalingen van de Bezinkingssnelheid der roode Bloedcellen	126
13. Enkele voorloopige Bepalingen in Verband met de Leverfunctie	129
Literatuur bij Hoofdstuk III	132

HOOFDSTUK IV.

Samenvatting	134
---------------------	-----

STELLINGEN.

I.

Het ontstaan van bakkerseczeem wordt niet bevorderd door de aan het meel ter verbetering toegevoegde stoffen.

II.

De chromatine-structuur der celkernen wordt beïnvloed door het vitamine-E-gehalte van het voedsel.

III.

Bij de behandeling van het peritonsillair absces verdient de directe tonsillectomie de voorkeur boven incisie en operatie à froid.

IV.

Een psychoanalytische behandeling om andere redenen dan de wensch van den patiënt begonnen, biedt weinig waarborg voor haar welslagen.

V.

Bij niet reseceerbaar ulcus vertriculi of duodeni neme men een groot deel van den maag met het pylorusgedeelte weg.

VI.

De bezwaren van een Röntgenologisch onderzoek tijdens de baring wegen geenszins op tegen de twijfelachtige voordeelen ervan.

VII.

De pathologisch-physiologische beteekenis der lucht-electriciteit is onvoldoende bewezen.