

EEN VERGELIJKENDE STUDIE OVER DE
RHINITIS VASOMOTORIA
ALLERGICA EN NON-ALLERGICA

L. A. J. VAN LIER

EEN VERGELIJKENDE STUDIE OVER DE
RHINITIS VASOMOTORIA
ALLERGICA EN NON-ALLERGICA

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DE
GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJSUNIVERSITEIT TE LEIDEN OP
GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS Mr
J. E. JONKERS HOOGLERAAR IN DE FACUL-
TEIT DER RECHTSGELEERDHEID, TEGEN DE
BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER
GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP DIN-
DAG 5 JULI 1960 TE 15 UUR

DOOR

LUCAS ANTONIUS JOSEPH VAN LIER

GEBOREN TE 'S-HERTOGENBOSCH IN 1926

1960

ZUID-NEDERLANDSCHE DRUKKERIJ N.V.

'S-HERTOGENBOSCH

EEN VERGELIJKENDE STUDIE OVER DE
RHINITIS VASOMOTORIA
ALLERGICA EN NON-ALLERGICA

PROMOTOR: PROF. DR. H.A.E. VAN DISHOECK

Dit proefschrift werd bewerkt in de kliniek voor Keel-, Neus- en Oorheelkunde van het Academisch Ziekenhuis te Leiden. Het allergisch onderzoek werd verricht door Dr R. Voorhorst, als allergoloog verbonden aan deze kliniek. De statistische bewerking van de gegevens geschiedde door Drs A. Spoor als physicus werkzaam in deze kliniek.

*aan mijn Ouders
aan Alice*

INHOUD

INLEIDING	9
HOOFDSTUK 1. DE INDELING RHINITIS VASOMOTORIA ATOPICA EN NON ATOPICA	14
HOOFDSTUK 2. INVLOED VAN ASPECIFIEKE FACTOREN OP HET NEUS- SLIJMVLIES	19
HOOFDSTUK 3. DE BETEKENIS VAN HET AUTONOME ZENUWSTELSEL VOOR HET ONTSTAAN VAN RHINITIS VASOMOTORIA	29
HOOFDSTUK 4. HET VOORKOMEN VAN VAATSTOORNISSEN BIJ RHINITIS VASOMOTORIA EN DE INVLOED VAN NEUSPYRAMIDE-AFWIJKINGEN EN KLIMAATWISSELING	38
HOOFDSTUK 5. DREMPELBEPALING VAN DE NIESREFLEX BIJ ATOPISCHE EN NON-ATOPISCHE RHINITIS VASOMOTORIA PATIENTEN.	45
HOOFDSTUK 6. RHINITIS VASOMOTORIA EN ASTHMA EN DE MOGELIJKE BETEKENIS VAN DE NEUS VOOR HET ONTSTAAN VAN ASTHMA	55
SAMENVATTING	63
SUMMARY	70
ZUSAMMENFASSUNG	76
RESUME	83
LITERATUURLIJST	85

INLEIDING

Het syndroom van de rhinitis vasomotoria is voor de K.N.O.-artsen een veel voorkomend ziektebeeld waarvan echter de diagnose vaak gesteld wordt, zonder dat men beseft welke problemen hiermede gemoeid zijn.

Deze patiënten klagen over neusverstopping, overvloedige neusafscheiding en frequent niezen. Soms staat een van deze cardinale symptomen geheel op de voorgrond. Bij onderzoek vindt men een sterk gezwollen neusslijmvlies, dat vaak een blauwbleek aspect heeft. Met een knopsonde kan dit gezwollen slijmvlies in gedrukt en zelfs tijdelijk leeg gedrukt worden. Dit is mogelijk doordat de zwelling ontstaat door een overvulling van de caverneuze bloedruimten in het neusslijmvlies (SWINDLE 1937, EGGSTON en WOLFF 1947, PROETZ 1947).

Wisseling in de vulling van deze caverneuze ruimten is een fysiologisch proces, dat dient voor een juiste warmte- en vochtigheidsregulatie van de inspiratie en expiratie luchtstroom door de neus. Dat de neus wat betreft de warmteregulatie, een groot aanpassingsvermogen heeft, blijkt uit onderzoeken van EGGSTON en PROETZ. Deze konden aantonen dat de temperatuur van de inspiratie-luchtstroom in het achterste deel van de neus varieert van 30.4° C tot 32° C, ondanks beduidende temperatuurwisselingen van de buitenlucht.

De sensibele en de autonome innervatie van de neus zowel bij mensen als bij dieren werd vooral in de jaren 1920 tot 1940 door verschillende onderzoekers bestudeerd. Ook zij waren geïnteresseerd in de wisselende vulling van de caverneuze ruimten en vroegen zich af onder invloed van welke zenuwen dit proces tot stand komt. De belangrijkste onderzoeken over dit vraagstuk worden hieronder in het kort vermeld.

TSCHALUSSOW (1913) en JUNG c.s. (1926) toonden bij honden aan, dat een prikkeling van de nervus Vidianus een zwelling van het neusslijmvlies en een overvloedige secretie in de neus tengevolge had.

LARSELL en FENTON (1938) vonden, dat ongemyleiniseerde vezels in de nervus Vidianus en ramus maxillaris zonder onderbreking door het ganglion sphenopalatinum heen lopen. KURÉ en SAKURASAWA (1929) zagen, dat deze ongemyleiniseerde vezels degenereren na extirpatie van het ganglion cervicale superior en zij concludeerden hieruit, dat het sympathische vezels zijn of althans vezels behorende tot het thoracolumbale autonome systeem. BLIER echter (1930) komt op grond van zijn experimenten bij honden tot de conclusie, dat de nervus Vidianus zowel vezels bevat, die vasoconstrictie als vasodilatatie kunnen geven. Dit laatste wordt ondersteund door bevindingen van STERNBERG (1924), die vond dat na penseling met nicotine van het ganglion sphenopalatinum een prikkeling van de nervus Vidianus juist vasoconstrictie in het neusslijmvlies gaf. Door deze penseling worden nl. de dilatoren vezels uitgeschakeld en komen de constrictoren tot actie. Vóór de penseling was dit omgekeerd, omdat in de nervus Vidianus de dilatoren vezels sterk overwegen ten opzichte van de constrictoren.

KURÉ en SAKURASAWA (1929) zagen bij honden en katten dat de neussecretie, welke nog voortduurde na extirpatie van de nervus Vidianus en chordatympani, direct ophoudt na extirpatie van het ganglion sphenopalatinum, waarvan in dit experiment de enige verbinding met het centrale zenuwstelsel nog de ramus maxillaris is. Op grond hiervan nemen zij aan, dat secretie bevorderende impulsen zowel via de nervus Vidianus als via de nervus maxillaris kunnen gaan.

STERNBERG (1929) meent op grond van observaties van het neusslijmvlies onder physiologische en pathologische omstandigheden en op grond van zijn pharmacologische experimenten dat het cavernieuze systeem en het subepitheliale capillair bed in het neusslijmvlies zowel gelijk gericht als divergent kunnen werken. De adrenaline-sonde proef van MUCK (1926) wijst ook in deze richting.

Wat betreft de invloed van het milieu externe op het neusslijmvlies en dan vooral de inwerking van niet-specifieke prikkels, doet zich de moeilijkheid voor, dat de sensibele verzorging van de neus een zeer ingewikkeld geheel is, waaromtrent nog vele onopgeloste

vraagstukken bestaan. Aangenomen wordt dat prikkels inwerkende op het neusslijmvlies, via de nervus trigeminus het centraal zenuwstelsel bereiken.

TEMPLE FAY (1932) echter komt op grond van klinische observaties tijdens en na neurochirurgische ingrepen tot de conclusie, dat er ook vasculaire pijnbanen in het hoofdgebied bestaan. Deze vasculaire pijnbanen zouden ter hoogte van de carotis bifurcatie in de nervus vagus uitmonden of wel via de vaten in de hals naar het onderste cervicale of bovenste thoracale ruggemerg gedeelte gaan. Hiermede verklaart zij de 'atypische aangezichts neuralgie'.

KUNTZ (1936) meent op grond van experimenten bij katten en naar aanleiding van klinische observaties bij mensen, dat thoracale afferente banen het ganglion cervicale inferior passeren, met de carotis interna en externa meegaan en zich waarschijnlijk uitstrekken tot in het gebied, dat door de nervus trigeminus verzorgd wordt. Pijnprikkels in de neus en neusbijholten zouden op deze wijze rechtstreeks naar de bovenste thoracale segmenten geleid worden en vandaar overgaan op sympathische banen.

CHRISTENSEN (1934) die een uitgebreide studie van het ganglion sphenopalatinum maakte, komt op grond van histologische onderzoeken bij katten tot de conclusie, dat het ganglion sphenopalatinum geen zelfstandig sensorisch centrum is. Dit ganglion zou volgens hem zijn betekenis ontleenen aan het feit, dat het door vele sensorische banen gepasseerd wordt. Deze sensorische banen zijn afkomstig van het ganglion semilunare, het ganglion geniculi, waarbij zich voegen afferente banen van de vagus en bovenste thoracale segmenten.

LARSELL (1936) meent naar aanleiding van zijn onderzoeken bij konijnen, dat afferente banen van het ganglion geniculi en ook van het ganglion nodosum en waarschijnlijk van het ganglion petrosus zich tot de nasopharynx en het palatum uitstrekken. Impulsen zouden volgens hem via deze zenuwen de hersenen bereiken en via de tractus solitarius en tractus reticulospinalis op de praeganglionaire neuronen van het sympathische systeem kunnen overgaan.

Op grond van al deze experimenten en waarnemingen mogen wij wel aannemen, dat de nervus trigeminus en het autonome zenuwstelsel van de neus geen twee geheel gescheiden functionerende systemen zijn.

Wat betreft de sterk verhoogde neussecretie bij de rhinitis vasomotoria doet zich de vraag voor of deze grote vochthoeveelheid alleen bestaat uit secreet van de slijmvliesklieren of dat verhoogde transudatie eveneens een rol speelt. Hierover zijn de meningen verdeeld. Volgens EGGSTON en WOLFF (1947) en PROETZ (1953) zorgt de glandulaire secretie voor het in standhouden van de mucuslaag en voor de bevochtiging van de binnenstromende lucht zowel onder normale als onder pathologische omstandigheden. Daarentegen menen o.a. STERNBERG (1928), SWINDLE (1935) en ST. CLAIR, THOMSEN en NEGUS (1947) dat naast de glandulaire secretie ook de transudatie van invloed is. INGELSTED en IVSTAM (1949) hebben dit probleem eveneens bestudeerd. Zij gaven hun proefpersonen intraveneus fluoresceïne en gingen met behulp van een kwiklamp na of het neussecrēt na verloop van tijd fluoresceerde. Van fluoresceïne is namelijk bekend, dat het van de bloedbaan overgaat in de extracellulaire ruimten, maar nimmer door de epitheel en klierellen wordt opgenomen. (CRISMON en FUHRMAN 1947). Een fluoresceren van het neussecrēt wil dus zeggen dat het transudaatvocht het glandulaire secreet verdund heeft. Uit hun onderzoeken bleek, dat onder normale omstandigheden het neussecrēt alleen afkomstig is van de muceuze klieren. Zelfs bij een insufflatie met droge lucht zag men geen fluoresceïne in het neussecrēt komen. Na het inblazen van pollen bij hooikoortspatiënten echter trad wel fluorescentie van het neussecrēt op. Ditzelfde namen zij waar bij 12 patiënten lijdende aan niet allergische rhinitis. Daarentegen werd bij 10 patiënten met een chronische allergische aandoening van de neus nimmer een fluorescentie geconstateerd, ook niet na applicatie met het desbetreffende allergeen. Door deze onderzoeken heeft men wel meer inzicht gekregen omtrent de produktie van het neusvocht onder normale en pathologische omstandigheden; een afdoende verklaring van het vraagstuk is hiermede nog niet gegeven.

In deze studie hebben wij ons afgevraagd door welke uitwendige en inwendige factoren de rhinitis vasomotoria manifest wordt. Bij de allergische patiënten is dit in belangrijke mate het gevolg van het in contact komen met het desbetreffende allergeen. De vraag echter, waarom de ene persoon op een kleine allergeen-concentratie reageert, terwijl de andere met een even grote reageren titer op een grote

concentratie geen klachten krijgt, is hiermede niet beantwoord. Bij patiënten met een rhinitis vasomotoria non allergica is ons echter zowel de invloed van uitwendige als van inwendige factoren onbekend.

Om in de aetiologie van de rhinitis vasomotoria non allergica meer inzicht te krijgen hebben wij een groep niet allergische rhinitis vasomotoria patiënten vergeleken met een groep patiënten met een allergische rhinitis vasomotoria en enkele verschillen tussen deze groepen bestudeerd. Bij hen werd door ons nagegaan:

1. De invloed van specifieke factoren op het neusslijmvlies.
2. Het voorkomen van perifere vaatstoornissen.
3. De invloed van klimaatwisseling.
4. Het voorkomen van neuspyramide-afwijkingen.
5. De niesfrequentie en de bepaling van de niesreflexdrempel.
6. De erfelijkheid.
7. Het voorkomen van asthma bij rhinitis atopica en non-atopica.

HOOFDSTUK I

DE INDELING RHINITIS VASOMOTORIA ATOPICA EN NON ATOPICA

Zoals in de inleiding vermeld werd, hebben de patiënten met een rhinitis vasomotoria periodiek of blijvend een pathologische overvulling van het caverneuze systeem in het neusslijmvlies, welke gepaard gaat met een vermeerderde secretie en frequent niezen. Het is vooral voor de obstructie van de neus en het frequente niezen, dat zij de hulp van een rhinoloog inroepen.

In het algemeen onderscheidt men een rhinitis vasomotoria *allergica* en *nonallergica*. In het eerste geval ontstaat deze overvulling door het in contact komen van het neusslijmvlies met een bepaald allergeen, zoals stuifmeel, huisstof, schimmels, haren, veren enz. Door de verbinding van het allergeen met de reagenten komen histamine-achtige stoffen vrij, waardoor er in het neusslijmvlies een vasodilatatie van de capillairen en terminale einden van de arteriolen en een constrictie van de capillaire venulae optreedt. Hierdoor ontstaat een stasis met secundaire stoornis in de permeabiliteit en daardoor verhoogde transsudatie. (LEWIS 1927, DALE 1929, MENKIN 1931, FELDBERG 1941, GODIN 1947, WARREN 1948, MC MASTER 1949, HARKAVY 1952).

Het afwijkend reageren van het caverneuze systeem is bij deze patiënten dus afhankelijk van het in contact komen van het neusslijmvlies met allergenen in de inspiratielucht. Volgens sommige onderzoekers kan een rhinitis vasomotoria allergica ook ontstaan, doordat de allergenen vanuit de darmen in de bloedbaan komen en vervolgens in de shockorganen, in casu de neus, een reactie teweeg brengen. (DOHLMAN 1939, PESHKIN 1952).

De diagnose rhinitis vasomotoria allergica werd door ons gesteld op twee criteria. Ten eerste moest er met de intradermale test een duidelijk positieve reactie op een of ander allergeen aanwezig zijn

en ten tweede moest het aantal eosinophiele cellen in het neusslijm en bloed belangrijk verhoogd zijn. (EYERMANN 1927, ANDERSEN 1943, HANSEL 1953, WARRINGA 1955, FRANSSSEN 1956, VOORHORST 1958).

In navolging van COOKE zullen wij in deze studie niet meer spreken van een rhinitis vasomotoria allergica, maar van een *rhinitis vasomotoria atopica* om daarmee aan te geven, dat wij ons in deze studie beperkt hebben tot het bestuderen van die allergische patiënten, die een 'immediate type' reactie op een bekend allergeen te zien geven. Welbewust hebben wij de zeer ingewikkelde en nog veelal experimentele 'delayed type' allergie en bacterie-allergie buiten beschouwing gelaten, daar deze vormen van allergie niet zo zeer als een vaatsyndroom, maar veel meer als een cellulair reactie verlopen. (DIENES 1927, LANDSTEINER en CHASE 1940, CHOUEROUN 1943, RAFFEL 1954). Ook patiënten met een rhinitis purulenta hebben we niet in ons onderzoek betrokken, hoewel bekend is, dat een purulente rhinitis kan ontstaan op de bodem van een 'immediate type' allergie. Aangezien echter bij de rhinitis purulenta de bacterie-allergie van betekenis zou kunnen zijn, zouden wij daardoor met te veel onzekere factoren rekening moeten houden (HARLEY 1952). Bovendien heeft men bij een rhinitis purulenta te maken met een ontstoken neusslijmvlies. Tengevolge hiervan staat de cellulaire infiltratie en niet meer de wisselende vulling van de caverneuze bloedruimten op de voorgrond. We mogen daarom verwachten, dat de reactie op specifieke prikkels hier anders verloopt dan bij de rhinitis vasomotoria patiënten.

In deze studie zijn wij dus uitgegaan van het ongecompliceerde rhinitis vasomotoria syndroom. Bij onze patiënten werd een routine allergisch onderzoek verricht met onderstaande inhalatie-allergenen:

TABEL I

Allergenen, waarmee de intradermale test werd uitgevoerd bij 200 patiënten met een rhinitis vasomotoria non atopica en 200 patiënten met een rhinitis vasomotoria atopica.

controle	zwammen	huisstof 0.01 %
pollen	toiletpoeder	histamine 1/100.000
streptomyces	huisstof 1 %	huidschilfers 1 %
schimmels	huisstof 0.1 %	huidschilfers 0.1 %
		huidschilfers 0.01 %

Wanneer er in de anamnese aanwijzingen waren voor een mogelijke voedingsallergie werden deze patiënten bovendien intradermaal getest met fruit, groenten, ei, kaas, vlees en vis. Om de aanwezigheid van eosinophiele cellen in het neusslijm aan te tonen, pasten wij de kleuring volgens LENDRUM toe. Een bloedeosinophilie werd vastgesteld door kleuring met eosine en tellen in een Fuchs Rosenthal telkamer.

Bij 200 patiënten, waarbij dit onderzoek positief uitviel en het aantal eosinophiele cellen in het neusslijm en bloed verhoogd waren, vonden wij de volgende positieve reacties (tabel 2).

TABEL 2

Positieve huidreacties bij 200 atopische rhinitis vasomotorica patiënten.

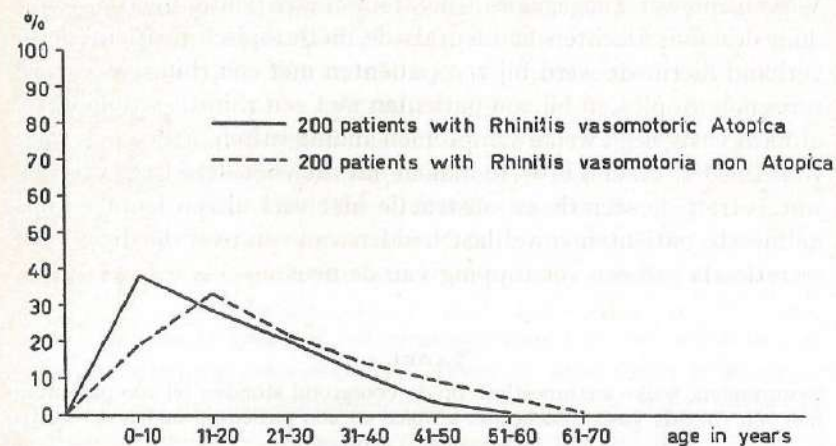
huistof	huidschilfers	huistof en huidschilfers	huistof en pollen	schimmels
98	5	69	4	2
huistof en bedvulling	kippenveren	huistof en schimmels	toiletpoeder	huistof en toiletpoeder
5	1	7	1	8

Van deze 200 patiënten mogen wij aannemen, dat zij leden aan een rhinitis vasomotorica atopica. Als grotere groep bleef over de patiënten met een rhinitis vasomotorica, waarbij de huidreacties negatief en het aantal eosinophiele cellen in het neusslijm en bloed normaal waren. Bij deze patiënten namen wij aan, dat er sprake was van een *rhinitis vasomotorica non atopica*.

De patiënten met een dubieuze atopische of non atopische rhinitis vasomotorica hebben wij in ons materiaal niet opgenomen.

De leeftijdsverdeling in deze twee groepen bleek niet gelijk te zijn. Bovendien is het belangrijk of men bij deze indeling uitgaat van het begin van de klachten of van het begin van de behandeling.

Zoals in tabel 3 en graphiek 1 te zien is, krijgt bij de atopische groep het grootste aantal patiënten hun klachten tussen het 0 en 10e jaar, terwijl dit bij de niet-atopische groep tussen het 11e en 20e jaar ligt. Wanneer men echter zou uitgaan van de leeftijd, waarop het eerste polikliniekbezoek plaats vindt, dan ziet men tussen de atopica en non-atopica groep geen noemenswaardig verschil.



GRAFIEK 1:

Leeftijdsverdeling van 200 patiënten met rhinitis vasomotorica atopica en 200 patiënten met rhinitis vasomotorica non atopica. Indeling naar het begin van de klachten.

TABEL 3

Leeftijdsverdeling naar begin van de behandeling en naar begin van de klachten bij 200 niet-atopische en 200 atopische rhinitis vasomotorica patiënten.

Leeftijdsverdeling 200 niet-atopische patiënten							
	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70
Begin van de behandeling	7.5 %	21 %	25 %	18 %	14 %	9.5 %	5 %
Begin van de klachten	19 %	33.5 %	17 %	14.5 %	10 %	5 %	1 %

Leeftijdsverdeling 200 atopische patiënten							
	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70
Begin van de behandeling	9 %	34 %	28.5 %	13.5 %	10.5 %	2.5 %	2 %
Begin van de klachten	39 %	29.5 %	16 %	11 %	3.5 %	1 %	—

Vervolgens werd nagegaan of de atopische patiënten naar verhouding dezelfde klachten hadden als de niet-atopische patiënten. In verband hiermede werd bij 200 patiënten met een rhinitis vasomotoria non atopica en bij 200 patiënten met een rhinitis vasomotoria atopica vastgelegd welke symptomen anamnesticch op de voorgrond stonden. Uit tabel 4 is op te maken dat dit voor deze twee groepen wat betreft de secretie en obstructie niet veel uiteen loopt en dat de meeste patiënten zowel last hadden van een overvloedige neussecretie als van een verstopping van de neus.

TABEL 4

Symptomen, welke anamnesticch op de voorgrond stonden bij 200 patiënten met een rhinitis vasomotoria non-atopica en 200 patiënten met een rhinitis vasomotoria atopica.

	secretie	obstructie	secretie en obstructie
200 niet-atopische patiënten	25 %	19 %	56 %
200 atopische patiënten	17 %	18 %	65 %

Wat betreft het niezen kwamen er wel verschillen naar voren. De atopische patiënten bleken veel meer last van frequent niezen en niesaankvallen te hebben dan de niet-atopische patiënten (tabel 5). Dit verschil in niesfrequentie is in hoofdstuk 5 verder uitgewerkt.

TABEL 5

Niesfrequentie anamnesticch nagegaan bij 200 patiënten met een rhinitis vasomotoria non-atopica en 200 patiënten met een rhinitis vasomotoria atopica.

	+	++	totaal
200 patiënten met rhinitis vasomotoria non-atopica	37 %	6 %	43 %
200 patiënten met rhinitis vasomotoria atopica.	55 %	18 %	73 %

+: frequent niezen. ++: heftige niesaankvallen d.w.z. 10 maal of meer keren achtereenvolgend niezen.

HOOFDSTUK 2

INVLOED VAN ASPECIFIEKE FACTOREN OP HET NEUSSLIJMVLIES

Teneinde na te gaan of het neusslijmvlies van patiënten met een atopische rhinitis vasomotoria anders op aspecifieke prikkels reageerde dan het neusslijmvlies van patiënten met een rhinitis vasomotoria non atopica, werd een pepermengsel in de neus verstoven. Peper werd gekozen, omdat deze stof prikkelend werkt en ook niesaankvallen kan doen ontstaan.

De aspecifieke provocaties werden met 2 soorten peper mengsel uitgevoerd van respectievelijk 5% en 50% peper bevattend nl.

- 1 mg *peper nigrum* + 19 mg *amylum oryzae*,
- 10 mg *peper nigrum* + 10 mg *amylum oryzae*.

Met behulp van een poederverstuiver brachten wij zoveel van deze mengsels in de neus, dat er een dun poederlaagje op de concha inferior en op de kop van de concha media kwam te liggen. Hiervoor was 20 mg van de mengsels nodig, zodat 1 mg respectievelijk 10 mg peper in de neus verspreid werd.

Eerst werd het 1 mg mengsel in de neus geblazen. Gaf dit geen reactie, dan werd het 10 mg mengsel gebruikt. Indien er wel een reactie van het neusslijmvlies optrad, hetzij als slijmvlieszwelling, hetzij in de vorm van secretie, dan werden de patiënten verzocht het mengsel na drie minuten uit te snuiten en werd nagegaan hoe lang de reactie duurde.

Vele patiënten bleken echter op deze hoeveelheid peper niet te niezen terwijl wij vaak wel grote verschillen in reactieve neusslijmvlieszwelling constateerden.

In de eerste plaats werden deze provocaties gedaan bij 50 controle personen. Dit waren studenten en verpleegsters, die aangaven dat zij met uitzondering van een neusverkoudheid nog nooit aan een neusaandoening hadden geleden.

Daarna werden 2 groepen patiënten onderzocht nl. 100 patiënten met rhinitis vasomotoria non atopica en 75 patiënten met rhinitis vasomotoria atopica.

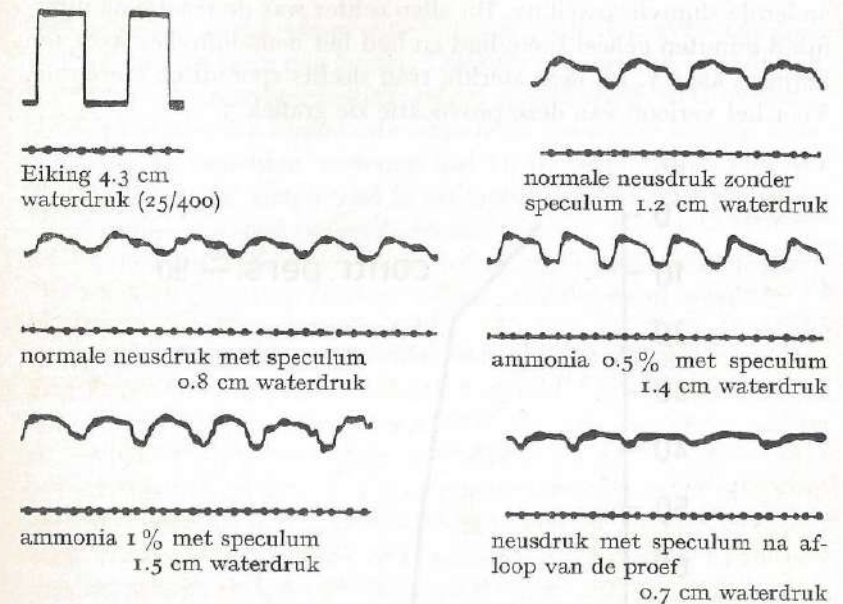
De reacties op deze provocaties nl. de intensiteit en de duur van de slijmvlieszwelling en secretie werden met het oog gewaardeerd en gevolgd. De vraag doet zich nu voor: kan men met het blote oog veranderingen in de slijmvlieszwelling met voldoende nauwkeurigheid taxeren?

Naar onze mening heeft een geoefend rhinoloog, die gewend is om vele malen per dag het slijmvlies van de neus te beoordelen, geen andere hulpmiddelen nodig. Om dit te bevestigen werden nadat de neus geprikkeld was met ammonia 0.5 % en 1 %, de resultaten beoordeeld met het oog en door registratie.

Hiertoe kreeg de patiënt een koper buisje in de mond dat tot in de mesopharynx reikte en werd hem verzocht hieromheen de lippen te sluiten. Dit buisje was verbonden met een elektrische drukmeter en de uitslagen hiervan werden geregistreerd met behulp van een mingograaf. Tevens werden de neusgaten met een draad-speculum opengesperd om zodoende de weerstand van het nauwe ostium interne van het vestibulum nasi te verkleinen. Tijdens de inspiratie zagen wij een negatieve druk en tijdens de expiratie een positieve druk in de mesopharynx ontstaan. De patiënt werd vervolgens verzocht gelijkmatig door te ademen om zodoende het drukverloop door krachtigere in- en expiratie niet te beïnvloeden. Bovendien mochten de patiënten tijdens de registratie niet slikken of aan het buisje zuigen. Aangezien dit niet zo gemakkelijk is vooral na een provocatie, mag men niet te grote verwachtingen hebben van de mogelijkheden van deze vorm van registratie.

Het bleek geen verschil in drukverloop te geven of de opening van het buisje in het midden van de mond of achter in de mesopharynx geplaatst wordt. Dit drukverloop in de mesopharynx verliep bij de diverse controle-personen verschillend en was geheel afhankelijk van de breedte van de neus. Bij personen met een nauwe neus zagen wij drukverschillen optreden tot wel 8.6 cm water druk. Wanneer echter de neus erg nauw was, werd de patiënt benauwd en ging door de mond ademen. Bij personen met een zeer wijde neus was daarentegen het drukverschil, na vernauwing met het provocatiemiddel afwezig of zeer gering.

Uit het bovenstaande volgt, dat de registratiemethode vele bezwaren heeft. Uit een 25-tal waarnemingen, waarbij wij onze taxaties van de slijmzwelling vergeleken met het drukverloop in de mesopharynx, bleek, dat wij vrij nauwkeurig in staat waren de slijmvlieszwelling te waarderen. (zie grafiek 2)



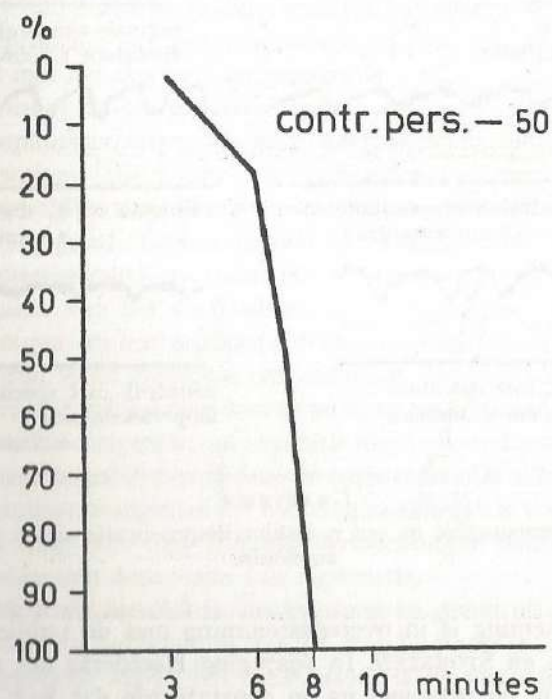
GRAFIEK 2

Nasale pletysmographie na een neusslijmvliesprovocatie met 0.5 % en 1 % ammonia.

Deze waarneming is in overeenstemming met de publicaties van HEETDERKS en STOKSTED. In 1927 ging Heetderks het neusslijmvliesbeeld bij 60 personen na en constateerde dat 80 % van zijn proefpersonen een regelmatige cyclus in de neusslijmvlieszwelling vertoonde en dat dit tussen beide neushelften om de 1½ tot 5 uur wisselde. In 1952 kwam Stoksted bij 20 proefpersonen met behulp van graphische registraties tot dezelfde conclusies. Hieruit blijkt dat HEETDERKS met het oog even nauwkeurig de slijmvliesveranderingen had waargenomen dan de graphische registraties later aangaven.

Met de peperprovocatieproeven konden wij het volgende constateren:

1. Bij de 50 proefpersonen reageerde niemand op het 1 mg peper mengsel. De reactie op de 10 mg peper concentratie was verschillend. Bij de ene persoon stond de secretie meer op de voorgrond, bij de ander de slijmvlieszwelling. Bij allen echter was de reactie na uiterlijk 8 minuten geheel beëindigd en had het neusslijmvlies weer een normaal aspect. Bij deze sterkte trad slechts sporadisch niezen op. Voor het verloop van deze provocatie zie grafiek 3.



GRAFIEK 3

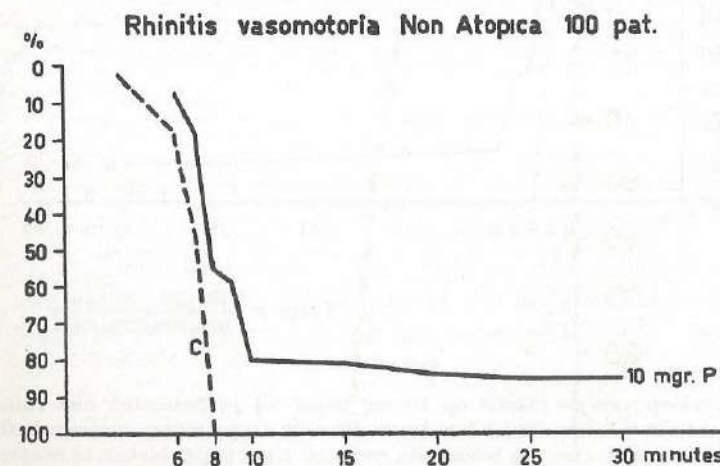
Het verloop van de reactie op 10 mgr peper bij 50 controle personen. Op 1 mgr peper werd bij hen geen reactie waargenomen.

2. Bij het merendeel van de 100 niet-atopische patiënten bleek de neusslijmvliesreactie ongeveer gelijk te zijn aan die, welke bij de controle-personen werd waargenomen, alhoewel de secretie en/of

zwelling wel sterker was en de reactie pas na gemiddeld 10 minuten beëindigd bleek te zijn. Onder deze 100 patiënten waren er echter 22, die een afwijkende reactie vertoonden. Deze patiënten kregen reeds op 1 mg peperconcentratie een zeer sterke secretie en/of zwelling en bovendien duurde deze reactie veel langer dan 10 minuten.

De reactie op 10 mg peper was bij deze patiënten eveneens zeer sterk en duurde vaak nog langer. Dikwijls zag men bij hen, dat de neus door de slijmvlieszwelling geheel geblokkeerd was en soms, dat de patiënten een abundante waterige neussecretie kregen. Deze groep van 22 patiënten vertonen dus bij de peper-provocatie een *grotere gevoeligheid*, zich uitend in een heftige reactie op 1 mg peper en bovendien een *sterk verlengde reactie*.

In grafiek 4 is het verloop na de 10 mg peper-provocatie uitgezet en de bijgevoegde tabel geeft de reactie op 1 mg peper weer.

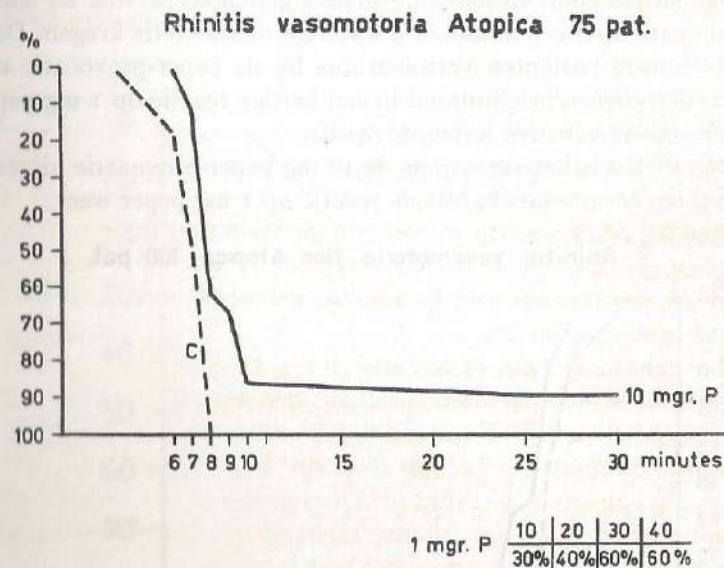


1 mgr. P	10	15	17	20	25	30
	27%	36%	40%	59%	63%	63%

GRAFIEK 4

Het verloop van de reactie op 10 mg peper bij 100 patiënten met rhinitis vasomotoria non atopica. Hieronder waren 22 patiënten met een heftige en langdurige reactie, die bovendien reeds op 1 mg peper bleken te reageren. De reactie op 1 mg peper bij deze 22 patiënten is weergegeven in de 1 mg P. tabel.

3. Bij de 75 atopische patiënten werden dezelfde waarnemingen gedaan als bij de niet-atopische patiënten. Bij 65 van hen werd geen reactie waargenomen op 1 mg peper en op 10 mg peper zag men een slijmvliesreactie, welke binnen 10 minuten geheel beëindigd was. Onder hen waren ook 10 patiënten met een z.g. *grottere gevoeligheid en een verlengde reactie*, dat wil zeggen een reeds heftig en langdurig reageren op 1 mg peper. Voor het verloop hiervan zie grafiek 5 en de bijbehorende tabel.



GRAFIEK 5

Het verloop van de reactie op 10 mg peper bij 75 patiënten met rhinitis vasomotoria atopica. Onder hen bevonden zich 10 patiënten met een heftige en langdurige reactie, die bovendien reeds op 1 mg peper bleken te reageren. De reactie op 1 mg peper bij deze 10 patiënten is weergegeven in de 1 mg P. tabel.

Zoals uit grafieken en tabellen reeds is op te maken, werd de observatie van de patiënten met een verlengde reactie na 30 minuten gestaakt. Bij 2 patiënten echter werd de reactie op 1 mg peper geheel vervolgd en hierbij bleek het neusslijmvlies eerst na 70 en 80 minuten weer een normaal aspect te hebben.

Om de reproduceerbaarheid van dit fenomeen na te gaan werd

bij alle patiënten met een grotere gevoeligheid en verlengde reactie de proefneming herhaald; bovendien bevonden zich onder deze patiënten 3 co-assistenten bij wie wij een maand lang elke dag het neusslijmvlies met peper geprovoceerd hebben. Het bleek nu, dat bij hen deze verlengde reactie wisselend in de ene neushelft duidelijker aanwezig kon zijn dan in de andere neushelft. Bovendien was de reactie de ene dag van grotere intensiteit dan de andere dag. Dit is een bewijs dat de locale dispositie van het neusslijmvlies van betekenis is. Wellicht zal een concha, die in de cyclus van Heetderks bezig is te zwellen, een grotere reactie geven dan een concha die juist in omvang is gaan afnemen.

De reproduceerbaarheid van deze grotere gevoeligheid en verlengde reactie was dus kwalitatief aanwezig, maar wisselde kwantitatief. Bij 20 atopische- en 20 niet-atopische patiënten, waar de 10 mg peper provocatie binnen 10 minuten geheel beëindigd was, hebben wij de provocatie eveneens twee maal herhaald, en bij geen van hen constateerden wij een verlengde reactie. De reproduceerbaarheid was dus ook hier kwalitatief gelijk. De intensiteit van de reactie was wisselend.

Teneinde na te gaan of ook andere specifieke prikkels deze verlengde reactie konden doen ontstaan, hebben wij 5 patiënten met een grotere gevoeligheid en verlengde reactie op peper en 15 patiënten met een reactie gelijk aan de controle personen geprovoceerd met 0.5 % ammonia oplossing. Ook hierop was de reactie kwalitatief en kwantitatief aanwezig. Hieruit blijkt, dat het gaat om de specifieke prikkel en dat het agens zelf niet bepalend is.

PROVOCATIEPROEVEN NA HET UITSCHAKELEN VAN DE SYMPATHICUS VAN HET NEUSGEBIED

Uit de literatuur was ons bekend, dat na een unilaterale ganglion stellatum anaesthesie of een unilaterale doorsnijding van de tractus sympathicus in het halsgebied een eenzijdige zwelling van het neusslijmvlies ontstaat. In verband hiermede deden wij bij 15 patiënten, die wegens het Ménière syndroom als therapeutische behandeling een ganglion stellatum anaesthesie ondergingen, de volgende waarnemingen:

Tijdens de anaesthesie ontstond er een duidelijke zwelling van het neusslijmvlies aan de zijde van de anaesthesie, terwijl de andere neushelft een normaal aspect behield. Wanneer we de slijmvliesreactie op peper nagingen *vóór* de anaesthesie, zagen we beiderzijds geen reactie op 1 mg peper en op 10 mg een reactie, welke binnen 8 minuten beëindigd was. *Tijdens* de ganglion stellatum anaesthesie echter zagen wij aan deze zijde al op 1 mg een sterke toename van de slijmvlieszwelling, welke veel langer duurde dan 10 minuten en die de ene neushelft geheel kon blokkeren. In de andere neushelft was er een normale reactie op 10 mg peper, welke binnen 8 minuten geheel beëindigd was. Het viel ons op, dat hoe duidelijker de slijmvlieszwelling tengevolge van de anaesthesie was, hoe sterker ook de reactie op 1 mg peper. Bij 2 van deze 15 proefpersonen observeerden wij na een unilaterale ganglion stellatum anaesthesie wel een ptosis en miosis maar geen eenzijdige zwelling van het neusslijmvlies. Een verlengde reactie op 1 mg en op 10 mg peper tijdens de anaesthesie was hier ook niet aanwezig.

HOLMES (1949) heeft soortgelijke proeven gedaan en gaf bij 2 patiënten, nl. een hooikoortspatiënt en een patiënt met rhinitis vasomotorica non atopica, een unilaterale ganglion stellatum anaesthesie en bracht daarna 2 mg ragweed pollen in beide neushelften. Bij deze patiënten was de reactie aan de anaesthesiezijde veel sterker dan aan de andere zijde en trad er zwelling en hypersecretie op.

Uitgaande van de veronderstelling, dat dit pollenmengsel evenals peper als een specifiek provocatiemiddel zou kunnen fungeren, werd door ons bij 5 niet allergische controle-personen zonder neusklachten, hetzelfde experiment uitgevoerd. Ook wij zagen na het inbrengen van een pollenmengsel een slijmvliesreactie aan de zijde van het uitgeschakelde ganglion stellatum, terwijl de andere neushelft niet reageerde. Bovengenoemde veronderstelling wordt hiermede dus bevestigd.

Ter verklaring van de observaties na een ganglion stellatum anaesthesie doet zich de vraag voor of de grotere gevoeligheid en verlengde reactie na een peperprovocatie bij de patiënten met een rhinitis vasomotorica toegeschreven moet worden aan een verminderde activiteit van de sympathicus of een relatief vermeerderde activiteit van de parasympathicus, althans in het neusgebied.

Om de parasympathicus te beïnvloeden gaven wij 10 patiënten met een rhinitis vasomotorica non atopica, die op peper een grotere gevoeligheid en verlengde reactie vertoonden $\frac{1}{2}$ mg atropine intramuscular en een half uur daarna controleerden wij de reactie op 1 mg peper. Het bleek nu, dat dit parasympathicolyticum nagenoeg geen effect op het neusslijmvlies uitoefende. Hoewel de patiënten een droge mond hadden, was de verlengde slijmvlieszwelling even sterk aanwezig. Bij 3 patiënten was de neussecretie na de 1 mg peperprovocatie wat verminderd. Vervolgens lieten wij 10 patiënten met een rhinitis vasomotorica non atopica met een verlengde reactie gedurende een week $3 \times$ daags 0.5 mg sulfas atropine per os gebruiken en 5 anderen kregen gedurende een week $4 \times$ daags 0.5 mg sulfas atropine per os. Geen van deze patiënten verkreeg hierdoor een subjectieve verbetering van zijn rhinitis vasomotorica-klachten.

Het blijkt dus, dat sulfas atropine als parasympathicolyticum niet in staat was de verlengde reactie te beïnvloeden.

Samenvattend mogen wij het volgende concluderen. Op specifieke provocaties, namelijk peper en ammonia blijken een aantal atopische en niet-atopische patiënten met een heftige en langdurige slijmvlieszwelling en secretie te reageren. De overige atopische en niet-atopische patiënten hebben een reactie gelijk aan die van de controle personen. Deze heftige en verlengde reactie is bovendien kwalitatief op ieder moment reproduceerbaar. Door de sympathicus van het neusgebied uit te schakelen was het mogelijk een geringe en kortdurende reactie op een specifiek agens te doen overgaan in een heftige en langdurende reactie. Bij onze patiënten was sulfas atropine als parasympathicolyticum niet in staat de verlengde reactie te beïnvloeden.

Gezien deze bevindingen lijkt het ons waarschijnlijk, dat de heftige en verlengde reactie van het neusslijmvlies op een specifieke prikkel ontstaat tengevolge van een dysregulatie van het autonome zenuwstelsel van het neusgebied, en wel door een verminderde activiteit van de sympathicus of een vermeerderde activiteit van de parasympathicus. Door de verstoorde samenwerking tussen sympathicus en parasympathicus in het neusgebied ontstaat er waarschijnlijk een dusdanige labiele toestand van het neusslijmvlies, dat specifieke prikkels, welke bij de controle personen en de overige patiënten slechts een zeer geringe reactie geven, bij de patiënten

met een 'heftige en verlengde reactie' een langdurige slijmvlies-zwelling en secretie veroorzaken. Er is door deze verstoorde samenwerking als het ware een latente rhinitis vasomotoria aanwezig, welke onder andere door inwerking van specifieke prikkels manifest wordt.

De vraag doet zich nu voor of deze dysregulatie alleen tot de neus beperkt is gebleven en of er bovendien klinische waarnemingen bekend zijn, die bovengenoemde hypothese bevestigen. Hierop zal in de volgende hoofdstukken verder worden ingegaan.

HOOFDSTUK 3

DE BETEKENIS VAN HET AUTONOME ZENUWSTELSEL VOOR HET ONTSTAAN VAN RHINITIS VASOMOTORIA

In het vorige hoofdstuk is vermeld dat door ganglion stellatum anaesthesie tijdelijk een latente rhinitis vasomotoria kan ontstaan, welke door specifieke exogene prikkels manifest wordt. Wij zullen daarom nader ingaan op de betekenis van het autonome zenuwstelsel voor het ontstaan van rhinitis vasomotoria. De eerste onderzoeker, die hierop de aandacht vestigde, was FOWLER (1943). Deze beschrijft een patiënt, die een resectie van het ganglion stellatum links onderging en die een jaar daarna een hardnekkige eenzijdige rhinitis vasomotoria kreeg, nl. obstructie van de neus, waterige afscheiding en niesaanvallen van soms wel 30 minuten. Rechts had patiënt geen neusklachten. Bij de rhinoscopie anterior bleek alleen het neusslijmvlies links bleek en oedemateus gezwollen te zijn.

STEINMANN (1948) observeerde nauwkeurig het neusslijmvliesbeeld bij 20 patiënten die het syndroom van Horner vertoonden. Van deze 20 patiënten hadden er 11 een duidelijke zwelling van de conchae aan de zijde van de ganglion stellatum laesie, bij 6 was dit minder duidelijk en bij slechts 3 was de zwelling geheel afwezig. Bij 3 patiënten kon Steinmann vaststellen, dat de aanvankelijke hyperaemie en zwelling van het neusslijmvlies na 3 maanden verdween, doch later terugkeerde en dan aanwezig bleef. Een verklaring voor deze tijdelijke verbetering weet hij niet te geven. HIGHBEE (1949) zag bij 11 patiënten met een eenzijdige uitval van de halssympathicus aan de normale neuszijde meer effect van vasoconstrictoren dan aan de gestoorde zijde. SÉCRÉTAN (1949) beschrijft 3 patiënten met een unilaterale rhinitis vasomotoria tengevolge van ingrepen aan het ganglion stellatum of aan de tractus sympathicus cervicale aan die zijde.

In 1950 vermeldde MILLONIG, HARRIS en GARDNER in een uit-

voering en goed gefundeerde studie het neusslijmvliesbeeld na chirurgische ingrepen. Hieronder waren 8 patiënten met een bilaterale ectomie van het ganglion cervicale superior. Bij al deze patiënten, die voor de operatie geen neusklachten hadden, trad direct na de ingreep een verstopping van de neus en een verhoogde secretie op. Deze klacht was constant aanwezig maar wel wisselend in intensiteit. Bij liggende houding was er meestal een toename van de klachten. Bij rhinoscopie anterior bleken de conchae gezwollen en bleker te zijn dan normaal. Tien patiënten met een bilaterale ganglion stellatum-ectomie kregen dezelfde klachten; bij hen was de slijmvlieszwelling echter niet zo duidelijk aanwezig als bij de vorige groep.

Verder beschrijven zij 9 patiënten met een 'anterior thoracic rhizotomy', dat wil zeggen een onderbreken van de praeganglionaire sympathische vezels. Uit de reactie van de pupillen en de zweetreacties was op te maken, dat de sympathectomie hier minder volledig was dan bij de vorige operaties. Slechts één patiënt van de 9 had dan ook een verstopping en verhoogde afscheiding van de neus.

Bij 6 patiënten, waarbij men door eenzijdig doorsnijden van de nervus petrosus superficialis major de parasympathicus van de neus unilateraal had uitgeschakeld, zagen zij aan de geopereerde zijde duidelijk minder zwelling dan in de andere neushelft. Bovendien was de geopereerde zijde droger en trad er geringe korstvorming op. Deze asymmetrie tussen de beide neushelften was blijvend.

Volgens STEINMANN (1948) zou een dubbelzijdige Horner-syndroom met een bilaterale rhinitis vasomotorica door ingrepen aan de linker en rechter tractus sympathicus in de hals nog nooit beschreven zijn. Hij observeerde bovendien het volgende verloop. Bij een kind werd wegens sklerodermie beiderzijds een ganglion stellatum-ectomie nodig geacht. De operatie werd in 2 tempi uitgevoerd. Na de eerste operatie ontstond er aan een en dezelfde zijde een Horner-syndroom en een unilaterale rhinitis vasomotorica. Bij de tweede operatie werd het Horner-syndroom dubbelzijdig, maar verdween na enkele uren geheel aan beide zijden, hoewel de eenzijdige Horner al enige tijd bestaan had. Ook de eenzijdige rhinitis vasomotorica verdween weer en het neusslijmvlies had daarna weer een normaal aspect. MILLONIG c.s. beschrijven echter in 1950 op

grond van waarnemingen bij 18 patiënten het optreden van het bilaterale rhinitis vasomotorica syndroom na uitval van de hals-sympathicus.

MALCOMSON (1959) is de eerste die het aandurfde zijn ervaringen opgedaan bij experimenten op katten klinisch toe te passen. Bij een patiënt met een zeer ernstige rhinitis vasomotorica, waarbij hij reeds vele therapeutische maatregelen had toegepast, werd aan beide zijden de nervus petrosus superficialis major uitgeschakeld. Deze operatie werd in 2 tempi via de nasopharynx uitgevoerd. Na de eerste resectie zag hij aan de geopereerde zijde een ophouden van de rhinorrhoe en afslinken van het slijmvlies, terwijl het frequente niezen nog aanwezig bleef. Na de tweede operatie verdwenen de rhinitis vasomotorica-klachten geheel en had de patiënt geen niesaanvallen meer.

Ook de behandeling met *reserpine*, welke de laatste jaren bij vele patiënten wordt toegepast voor het verkrijgen van een verlaging van de bloeddruk of wel om een sedatieve werking uit te oefenen, heeft ons gewezen op de betekenis van het autonome zenuwstelsel voor het ontstaan van de rhinitis vasomotorica. Het meest voorkomende bijverschijnsel bij deze therapie is namelijk een verstopping van de neus door zwelling van de conchae. Volgens KROGSAARD (1958) zou dit in 41% en volgens NIEDERMEYER (1959) zelfs in 60% der gevallen voorkomen. Gelukkig ziet men vaak in de loop der behandeling deze klachten verminderen, maar soms zijn de neusklachten zo ernstig, dat men gedwongen is de reserpine therapie te staken. De werking van reserpine en zijn invloed op het zenuwstelsel werd in de laatste jaren uitvoerig bestudeerd. BEIN c.s. (1953) deden vele experimenten met reserpine op muizen, honden en katten en kwamen tot de volgende opvatting. Zij zagen na perorale of parenterale toediening van reserpine het volgende symptoomcomplex nl. sedatief-hypnotische werking, bloeddrukdaling, bradycardie, miosis, remming van de ademhaling, defaecatie en verslapping van de nekhuid. Ditzelfde symptoomcomplex kon HESS (1940) bij katten doen ontstaan door een elektrische prikkeling van de tussenhersenen. Bovendien bleek een sulfas atropine toediening of uitschakeling van de vagus niet antagonistisch ten opzichte van reserpine te werken. Op grond hiervan namen zij aan, dat reserpine een *centrale remming van de sympathicus* tot gevolg heeft.

De ervaring dat reserpine zelfs na intraveneuze injectie pas na een latentieperiode van 2 tot 4 uur werkzaam wordt, bracht BRODIE en SHORE tot de volgende hypothesis. Door inwerking van reserpine zouden de tussenhersencellen het serotonine niet meer kunnen vasthouden, waardoor het gebonden serotonine in de opgeloste en farmacologisch werkzame vorm overgaat. Dit vrije serotonine wordt door aminoxydase vrij snel gemetaboliseerd, waardoor de totale serotonine-concentratie in de hersenen toch op een laag niveau blijft. Tijdens de reserpine inwerking wordt echter nog steeds serotonine geproduceerd, terwijl de hersencellen het serotonine niet kunnen binden en aminoxydase voor een metabolise van de serotonine zorgt. Hierdoor zou er voortdurend een iets verhoogde serotonine-concentratie aan de centrale synapsen aanwezig zijn. Op grond van hun proeven op konijnen met reserpine en reserpine in combinatie met iproniazide en chlorpromazine nemen BRODIE en SHORE (1956/1957) aan, dat serotonine de chemische transmissiestof is voor zenuwimpulsen, welke inwerken op de parasympathische centra in de hersenen. Vezels, welke deze parasympathische centra innervieren, noemen zij dan ook serotonergische vezels. De door reserpine veroorzaakte voortdurend iets verhoogde concentratie serotonine in de hersenen geeft een constant activeren van de parasympathische centra in de hersenen. Reserpine zou dus een *verhoogde centrale para-sympathische tonus* geven (BRODIE en SHORE 1956/1957 BOGDANSKI c.s. 1957).

Diverse waarnemingen pleiten echter ook voor een invloed van reserpine op het *perifere autonome zenuwstelsel*. BERTLER en medewerkers (1956) vonden dat bij konijnen een reserpine toediening de noradrenaline concentratie in het hart sterk deed verminderen. In 1951 kon GOODALL aantonen, dat het grootste deel van de in het hart aanwezige noradrenaline afkomstig is uit de postganglionaire sympathische vezels. Reserpine schijnt hier dus aan te grijpen op de zenuwuiteinden van de sympathicus.

MUSCHOLL (1959) zag, dat na een intraperitoneale injectie met reserpine bij konijnen het noradrenaline-gehalte in het ganglion cervicale superior eveneens sterk verminderde. Bovendien konden HOLZBAUER en VOGT (1956) aantonen dat, na reserpine toediening bij katten, het noradrenaline gehalte in de hypothalamus duidelijk

afneemt. CARLSSON en HILLARP (1956) namen waar, dat de aminen concentratie in het bijniemerg na reserpine toediening verminderde. Een doorsnijden van de nervus splanchnicus had hierop geen invloed. Er is echter geen nauwkeurige correlatie aanwezig tussen de vermindering van het noradrenaline gehalte in de hypothalamus en de aminen in het bijniemerg.

Voor ons onderzoek is het belangrijk dat reserpine het autonome zenuwstelsel dusdanig beïnvloedt, dat ongeveer 50 % der patiënten rhinitis vasomotorica klachten krijgen. Deze zouden dus kunnen ontstaan door een verminderde sympathische of een vermeerderde para-sympathische activiteit.

Reeds eerder werd vermeld, dat STEINMANN, MILLONIG, HARRIS en GARDNER hadden waargenomen, dat na uitschakelen van de halssympathicus de slijmvlieszwelling op de conchae voortdurend aanwezig was, maar wel in omvang wisselde. STEINMANN tracht dit met de volgende hypothese te verklaren.

Door uitschakeling van de halssympathicus bestaat er een beperking van de functie van de vaatconstrictoren in het neusslijmvlies. Dit heeft tot gevolg dat een prikkel, welke inwerkt op de vaatdilatoren geen remming van de constrictoren meer ondervindt en een extreme vaatverwijding ontstaat.

Als tactiele prikkel voor de vaatdilatoren fungeert o.a. de ademhaling door de neus. (STERNBERG 1927). Deze merkte namelijk op, dat bij uitgeschakelde neusademhaling, o.a. door een tracheotomie, de arteriolen en capillairen in het neusslijmvlies nauwer worden en de conchae een kleinere omvang krijgen. De luchtstroom in de neus zou dus al onder normale omstandigheden een wisselende verwijding van het vaatbed in het neusslijmvlies veroorzaken.

HIGBEE (1949) zag bij 11 patiënten met een eenzijdige uitschakeling van de halssympathicus aan de controlezijde meer effect van vaatconstrictoren o.a. adrenaline dan aan de andere zijde.

CANNON en ROSENBLUETH (1937) veronderstellen echter, dat de door de sympathicus geïnnerverde structuren na uitschakelen van de sympathicus gevoeliger worden voor de aan het uiteinde van de zenuw ontstane chemische stof. Deze structuren zouden daardoor

al op een geringe hoeveelheid van deze stof gaan reageren. Dit is in tegenspraak met de ervaringen van HIGBEE (1948).

Onze eigen waarnemingen bij 13 patiënten met een unilaterale ganglion stellatum anaesthesie, bevestigen echter deze hypothese. Wanneer wij namelijk met behulp van een spray in beide helften van de neus een oplossing van adrenaline 1/1000 verstoven zagen wij, dat de kleinste hoeveelheid, welke in staat was aan de controle zijde het neusslijmvlies op de conchae te doen slinken, eveneens voldoende was om de veel sterkere conchaezwelling aan de geanaestheeerde zijde te doen verdwijnen. Wel viel ons op, dat na het beëindigen van de constrictor-activiteit van de adrenaline aan de geanaestheeerde zijde secundair een zeer sterke conchaezwelling optrad. Het was alsof de constrictoren een maximale prestatie geleverd hadden en daarna tot geen enkele activiteit meer in staat waren. Dit komt overeen met de klinische ervaring, dat men door langdurig lokaal gebruik van sympathicomimetica in de neus, vooral door adrenaline en ephedrine, het vasoconstrictor-effect kan uitputten. Dit werd door RYAN (1947) het 'rebound phenomeen' van het neusslijmvlies genoemd. De proefnemingen van Malcomson (1959) bevestigen eveneens de hypothese van CANNON en ROSENBLUETH. Deze onderzoeker kon bij katten aantonen, dat na een unilaterale sympathectomie de neushelft zonder innervatie eerder op sporen intraveneus toegediende adrenaline reageert.

LOENING (1913) daarentegen komt tot een geheel andere theorie. Hij meent, dat na de sympathicus uitval door de sterke vaatdilatie een ruime zuurstoftoevoer ontstaat en dit zou dan weer een vasoconstrictie ten gevolge hebben. De meeste van bovengenoemde auteurs echter vermelden, dat de conchae bleek cyanotisch gezwollen zijn. Ook wij zagen bij onze 400 rhinitis vasomotoria patiënten in de meeste gevallen een blauw-bleke verkleuring van het gezwollen slijmvlies. Het is daarom waarschijnlijker, dat door het opheffen of althans het verminderen van de vaattonus een remming van de capillaire circulatie ontstaat, met als gevolg een zuurstof tekort, cyanosis en een verhoogde vaattranssudatie. (EGGSTON, WOLFF, STERNBERG, SWINDLE).

Wat betreft het *autonome zenuwstelsel* moet men vaststellen dat de problematiek hiervan o.a. het innervatie-verloop, de synergistische

samenwerking en dysregulaties, de samenhang met het endocrine systeem en het psychische leven van de mens, zeer ingewikkeld is.

EPPINGER en HESS (1910) meenden, dat er pathologische toestanden bestaan, waarbij de parasympathische of sympathische activiteit in het gehele lichaam blijvend verhoogd is. Toentertijd werden de sympathicus en de parasympathicus nog alleen als antagonistische stelsels beschouwd. Thans meent men in zijn beschouwingen ondanks het antagonisme de nadruk te moeten leggen op de samenwerking tussen sympathicus en parasympathicus. Dysregulaties in deze samenwerking zouden in meer beperkte gebieden van het lichaam zeker kunnen voorkomen o.a. bij asthma bronchiale, colitis mucosa en angiospasmen van de handen (MÜLLER 1931 en KUNTZ 1953). De laatste jaren spreekt men veel van *vegetatieve dystonie* (o.a. GAGEL (1953) en HOFF (1954) en hieronder wordt dan verstaan een blijvende labiliteit van de vegetatieve innervatie. Hierdoor zou een snel afwisselen van een verhoogde sympathische en parasympathische activiteit kunnen plaatsvinden, o.a. tachycardie en bradycardie, rood en wit gelaat en snel wisselen van bloeddruk en bloedsuikergehalte. Een verhoogde basis activiteit van de sympathicus of parasympathicus kan als uitgangspunt fungeren.

Wanneer men een locale vegetatieve dystonie van de neus zou aannemen, doet de vraag zich voor of er wel een onafhankelijk functionerende vaatregulatie van de neus bestaat. TATUM (1923) meende dit laatste te kunnen bevestigen. Hij stelde met behulp van nasale plethysmographie bij honden, konijnen en controle-personen vast, dat asphyxie en ook overventilatie van de longen een vasoconstrictie en afslinken van het neusslijmvlies tengevolge had. Deze vaatregulatie zou volgens hem een ruimere zuurstoftoevoer naar de pulmones mogelijk maken. Na uitschakelen van de cervicale halssympathicus links en rechts trad deze vasoconstrictie niet op. Bovendien toonde hij aan, dat de neusvaten op een asphyxie altijd met een vasoconstrictie reageren, onafhankelijk van het feit of de algemene bloeddruk steeg of daalde. Men ziet hier dus een locale reflectoire vaatregulatie in de neus, onafhankelijk van de rest van het lichaam. STOKSTED (1952) komt mede op grond van zijn experimenten tot de hypothese, dat deze vaatregulatie van het ademhalingscentrum uitgaat en via de hypothalamus de caverneuze bloedruimte in de neus beïnvloedt.

Uit de experimenten van TSCHALUSSOW (1913) blijkt echter dat de bloedvaten in het neusslijmvlies ook gevoelig zijn voor veranderingen van de algemene bloeddruk. Zij collabereren gemakkelijk met het dalen van de algemene arteriële bloeddruk en dilateren nog sterker bij stijgen van de druk in de aorta. Er zijn dus zowel lokale als algemene factoren, die de vaatregulatie in de neus beheersen.

Een *dysregulatie van het autonome zenuwstelsel* van de neus zou door diverse oorzaken kunnen ontstaan. De gevallen, waarin door een pathologisch proces of door een chirurgische ingreep de tractus sympathicus in de hals geheel uitgeschakeld wordt, blijven natuurlijk uitzondering. Daarentegen wordt door talrijke onderzoekers gewezen op de samenhang tussen stoornissen in het endocrine systeem en een rhinitis vasomotoria (NORTHRUP (1934), FORMAN (1934), WILLSON, en ROYLE (1939), MEADE MOHUM (1943), LAUB (1945), PROETZ (1947) en WALSH (1955).

Ook op de samenhang tussen psychische storingen en rhinitis vasomotoria wordt door vele onderzoekers de nadruk gelegd. (POST (1945), HOLMES (1949), HUSSAREK en KOFLER (1953), ANDERSON en RUBIN (1953), WOLFF (1954) en LÜSCHER (1959). POST (1945) deed in dit verband enige interessante waarnemingen. Deze auteur bestudeerde een groot aantal soldaten met een 'operational fatigue' en 'combat exhaustion'. Deze soldaten leefden lang nadat zij het front verlaten hadden nog steeds in een latente angsttoestand. Door het geringste trauma kon 'a complicated train of sympathetic activity be set off'. Was deze toestand voorbij, dan hadden bijna allen een verstopping van de neus door een extreme zwelling van de conchae. Dezelfde klachten hadden zij aan het front ook gehad, wat vooral bij de luchtmacht bezwaren gaf. Op deze sterk verhoogde sympathische activiteit volgde dus een negatieve sympathische fase of misschien een parasymphatische hyperactiviteit. Met het psychisch herstel van deze soldaten verbeterden ook hun rhinitis vasomotoria-klachten zodat wanneer zij genezen ontslagen werden ook de neusklachten verdwenen waren. HOLMES c.s. (1949) controleerde gedurende 8 maanden het slijmvliesbeeld bij 112 personen. Zij deden in totaal 4000 observaties en constateerden dat tijdens conflictsituaties en angsttoestanden het slijmvlies van de neus slonk en droog werd, terwijl er daarna gedurende dagen een hype-

raemie, zwelling en hypersecretie kon optreden. Een sympathische hyperactiviteit wordt volgens hen gevolgd door een parasymphatische hyperactiviteit. LÜSCHER (1959) waarschuwt er voor, dat patiënten met een rhinitis vasomotoria tijdens het polikliniek-bezoek door hun angst voor een eventuele operatieve ingreep een normaal slijmvliesbeeld en een normale neusdoorgankelijkheid kunnen hebben.

Uit de besproken proefnemingen en klinische waarnemingen blijkt, dat het autonome zenuwstelsel van grote betekenis kan zijn voor het ontstaan van een rhinitis vasomotoria. Een uitschakeling van de tractus sympathicus in de hals hetzij door operatieve ingrepen, hetzij door pathologische processen heeft een overheersen van de parasymphaticus tengevolge. Door deze relatieve hyperactiviteit van de parasymphaticus in het neusgebied ontstaat er een zwelling van de conchae, verhoogde secretie en frequent niezen. Endocrine stoornissen, maar vooral psychische spanningen blijken het autonome zenuwstelsel bij een aantal mensen dusdanig te beïnvloeden, dat de samenwerking tussen de sympathicus en parasymphaticus in het neusgebied verstoord wordt, waardoor er een verstopping van de neus, verhoogde afscheiding en soms niezen optreedt. Ook geeft reserpine door zijn inwerking op het autonome zenuwstelsel bij 50% der patiënten rhinitis vasomotoria-klachten. Deze klinische waarnemingen bevestigen onze experimentele bevindingen vermeld in hoofdstuk 2 nl. dat de atopische en niet-atopische rhinitis vasomotoria patiënten, die een heftige en langdurige reactie op een specifieke prikkel vertonen, waarschijnlijk een vegetatieve dystonie van het neusgebied hebben, waardoor zij op specifieke prikkels heftig en langdurig reageren. Een groot deel van onze patiënten echter vertoonde een normale of nagenoeg normale reactie op deze specifieke prikkels. Bij hen moet men dus aan een ander mechanisme denken als verklaring voor het ontstaan van de rhinitis vasomotoria klachten.

HOOFDSTUK 4

HET VOORKOMEN VAN VAATSTOORNISSEN BIJ RHINITIS VASOMOTORIA EN DE INVLOED VAN NEUSPYRAMIDE AFWIJKINGEN EN KLIMAATWISSELING

Aangezien een dysregulatie van het autonome zenuwstelsel van de neus de oorzaak van rhinitis vasomotoria kan zijn, doet zich de vraag voor of er ook buiten de neus aanwijzingen voor een dysregulatie van het autonome zenuwstelsel te vinden zijn. Hiertoe gingen wij na het voorkomen van koude extremiteiten gedurende zomer en winter, van angiospasmen of acrocyanosis van de handen, het transpireren en de dermatographische reactie van de huid. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 100 controle-personen, bij 100 patiënten met rhinitis vasomotoria atopica en bij 100 patiënten met rhinitis vasomotoria non atopica.

Het is bekend dat een hyperactiviteit van de parasympathicus zich onder andere uit in een langzame pols, lage tensie en overmatig warm zweten (GAGEL 1953, HOFF 1954). De polsfrequentie en bloeddrukwaarde zijn echter bij patiënten, die tijdens het polikliniek-bezoek onder een zekere psychische druk staan te onzeker.

Daarom werd door ons het *transpireren* als maatstaf gekozen. Aan deze patiënten werd gevraagd of zij veel last hadden zowel 's nachts als overdag van overmatig warm zweten. Alleen een duidelijk verhoogde zweetsecretie werd als positief gerekend.

Zoals in tabel 6 is te zien, blijken de percentages van alle drie de groepen, wat betreft het transpireren, vrijwel gelijk te zijn en komen er geen significante verschillen naar voren. Ook de 22 patiënten lijdende aan rhinitis vasomotoria non atopica met een verlengde reactie op peper blijken in ongeveer gelijke percentages transpiratie stoornissen te hebben als de overige niet atopische rhinitis vasomotoria patiënten. (tabel 7).

Tevens werd nagegaan of de *dysregulatie* van de *vaatfunctie* alleen tot de neus beperkt was gebleven of dat zij misschien meer algemeen

TABEL 6

Het voorkomen van perifere vaatstoornissen, zweetstoornissen en dermatographische reactie bij 100 atopische en 100 niet-atopische rhinitis vasomotoria patiënten en 100 controle-personen.

	koude ex- tremiteiten	acro- cyanose	trans- pireren	dermo- gr.
100 non atopische patiënten	26 %	16 %	21 %	43 %
100 atopische patiënten	9 %	6 %	17 %	40 %
controle personen	8 %	3 %	19 %	44 %

was. Daartoe onderzochten wij onze patiënten op het voorkomen van angiospasmen en acrocyanosis van de handen, op het voortdurend last hebben van koude extremiteiten en op het voorkomen van dermatographie. Door 5× de binnenzijde van de onderarm met een wattenstaaf aan te strijken observeerden wij de dermatographische reactie van de huid.

Het blijkt nu, dat er evenals bij de zweetsecretie tussen de drie groepen geen noemenswaardig verschil in het percentage van dermatographische reactie bestaat, wel is er een verschil in het voorkomen van acrocyanosis, angiospasmen en koude extremiteiten, tussen de controle groep en de niet-atopische patiënten. Deze vaatstoornissen komen namelijk bij de niet-atopische rhinitis vasomotoria significant meer voor ($p = < 0.002$) dan bij de controle personen. Het verschil tussen de atopische patiënten en de controle personen is niet significant (tabel 6). In dit verband zijn ook de bevindingen van GODIN en CLOETENS (1947) zeer waardevol. Zij konden aantonen, dat bij de rhinitis vasomotoria patiënten met perifere vaatstoornissen de veneuze druk duidelijk lager is dan normaal. Volgens hen zou dit ontstaan door een vasoconstrictie van de arteriolen met secundair een dilatatie van de capillairen en venae. Tijdens de 'neuscrises' zou de vasoconstrictie van de arteriolen toenemen en zagen zij in overeenstemming met deze opvatting een daling van de veneuze druk. Deze onderzoekers gaan zelfs zo ver, dat zij een vaatdysregulatie verantwoordelijk achten voor alle vormen van rhinitis vasomotoria, ook de zuiver allergische en hormonale.

Dysregulaties in de vorm van angiospasmen, acrocyanosis en

koude extremiteiten komen bij de niet-atopische patiënten met verlengde reactie in gelijke of iets hoger percentage voor, dan bij de niet-atopische patiënten met een normale reactie op een specifiek agens (tabel 7). Een significant verschil is hier niet aantoonbaar (koude extremiteiten $p > 0.2$ en acrocyanose $p > 0.7$). Onder de 100 atopische patiënten, waarbij we een eventuele dysregulatie van het vaatsysteem nagingen, waren slechts 10 patiënten met een verlengde reactie op een specifiek agens. Dit aantal is te klein om een significant verschil te berekenen.

TABEL 7

Het voorkomen van periphere vaatstoornissen, zweetstoornissen en dermographische reactie bij niet atopische rhinitis vasomotorica patiënten met een normale en verlengde reactie op een specifiek agens.

	koude ex- tremiteiten	Acro- cyanose	Trans- piratie	Dermo- graphie
22 patiënten met rhinitis vasomotorica non atopica en een verlengde reactie op een peper provocatie	36 %	18 %	27 %	36 %
78 patiënten met rhinitis vasomotorica non atopica en een normale reactie op een peper provocatie	23 %	15 %	19 %	46 %

De *uitwendige neus*, de neuspyramide, is anatomisch en functioneel beschouwd een essentieel onderdeel van de gehele neus. De vorm van de neuspyramide bepaalt mede het verloop van de inspiratie- en expiratieluchtstroom door de inwendige neus (VAN DISHOECK, PROETZ, FOMON en MADURO) VAN DISHOECK (1936) kon aantonen, dat het vestibulum nasi door zijn trechtervorm de expiratie door de neus vergemakkelijkt, terwijl de inspiratie door de neus bevorderd wordt doordat het vestibulum luchtwervelingen in de inwendige neus voorkomt. Bovendien wees hij (1936 en 1937) op de ventielwerking van het vestibulum bij krachtige inspiraties. Door de actiestromen van de neusvleugelspijeren te registreren bleek dat deze ventielwerking beheerst wordt door een regulatie van de tonus van de neusvleugelspijeren.

De neuspyramide heeft tevens een belangrijke invloed op het ontstaan van de negatieve druk in de pharynx tijdens de inspiratie en van de positieve druk bij de expiratie. Dit verloop van drukwisselingen in de pharynx zou secundair weer invloed hebben op de gasdiffusie in de longen (FOMON 1951). De neuspyramide bepaalt mede de stroomsnelheid van de lucht in de neus en regelt secundair hierdoor de verwarming en bevochtiging van deze luchtstroom. Uit het bovenstaande blijkt dus wel, dat de neuspyramide niet zo maar een cosmetisch verantwoorde bedekking van de neusgaten is, maar dat zij een grote physiologische betekenis heeft.

Het zijn vooral GRIESMAN (1950), COTTLE (1953), CHESSEN en PHILPOTT (1955), die menen dat de anatomische afwijkingen van de neuspyramide in vele gevallen verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van een rhinitis vasomotorica. Volgens hen zouden er door afwijkingen van de uitwendige neus luchtwervelingen in de inwendige neus ontstaan. Door deze luchtwervelingen en door een abnormaal drukverloop zou het slijmvlies geprikkeld worden wat tot gevolg heeft slijmvlieszwelling, roodheid en rhinorrhoe. Boven genoemde onderzoekers menen, dat in deze gevallen de rhinitis vasomotorica door een operatieve correctie van de neuspyramide genezen kan worden.

Indien dit het geval was, zou men dus bij een belangrijk aantal rhinitis vasomotorica patiënten een anatomische afwijking van de uitwendige neus moeten kunnen constateren. In verband hiermede hebben wij de indeling van COTTLE en CHESSEN nl. open space nose – open roof nose – tension nose en returned nose overgenomen en

TABEL 8

Het voorkomen van anatomische afwijkingen van de uitwendige neus bij de atopische en niet-atopische rhinitis vasomotorica patiënten en de controle personen.

	Open space	Tension	Open roof	Returned	Totaal
100 niet-atopische patiënten	7 %	11 %	2 %	2 %	23 %
100 atopische patiënten	8 %	4 %	2 %	1 %	15 %
100 controle personen	12 %	5 %	1 %	—	18 %

het voorkomen hiervan bij 100 controle personen, 100 patiënten met een rhinitis vasomotorica atopica en 100 patiënten met een rhinitis vasomotorica non atopica nagegaan.

Zoals uit tabel 8 blijkt, bestaat er geen noemenswaardig verschil tussen deze drie groepen. Hiermede is echter niet uitgesloten, dat neuspyramideafwijkingen in individuele gevallen rhinitis vasomotorica tengevolge zouden kunnen hebben. We menen wel te moeten betwijfelen of de neuspyramideafwijking wel zo vaak de oorzaak van een rhinitis vasomotorica is, gezien het voorkomen hiervan in gelijke percentages bij de controle personen en onze patiënten.

Wanneer het neusslijmvlies door een abnormaal stroomverloop in de inwendige neus voortdurend aan een krachtige inwerking van prikkels bloot gesteld wordt, dan is het mogelijk dat dit slijmvlies een labiele regulatie krijgt en daardoor weer heftig kan gaan reageren op specifieke prikkels. In verband hiermede kwam de vraag naar voren, of de neuspyramideafwijking misschien de directe oorzaak van de waargenomen verlengde reactie op peper zou kunnen zijn.

Uit tabel 9 blijkt, dat neuspyramideafwijkingen niet bijzonder vaak bij de patiënten met een verlengde reactie gezien worden. De getallen zijn echter te klein om een definitieve conclusie toe te laten.

TABEL 9

Het voorkomen van anatomische afwijkingen van de uitwendige neus bij atopische en niet-atopische rhinitis vasomotorica patiënten, die op een specifiek provocatie een verlengde reactie vertoonden.

Verlengde reactie	Open space	Tension	Open roof	Returned	Totaal
22 niet-atopische patiënten	2	3	1	—	6
10 atopische patiënten	1	—	—	—	1

Bovendien werd door navraag nagegaan of *klimaatwisseling* invloed heeft op de atopische en niet-atopische rhinitis vasomotorica. De naam *klimaatwisseling* is hier beter op zijn plaats dan *temperatuurwisseling*. Bij *klimaatwisseling* namelijk verandert niet alleen de temperatuur, maar ook de vochtigheid en eventuele windsterkte en dit zijn factoren, die hier een rol zouden kunnen spelen.

TABEL 10

De invloed van klimaatwisseling bij de atopische en niet-atopische rhinitis vasomotorica patiënten.

	Koude	Warmte	Koude en warmte	Totaal
100 niet-atopische patiënten	9 %	15 %	9 %	33 %
100 atopische patiënten	14 %	14 %	8 %	36 %

Het blijkt, dat een derde van alle rhinitis vasomotorica patiënten onder invloed van koud of warm weer een duidelijke toename van hun klachten hebben en dat de percentages voor beide groepen gelijk zijn. Aangezien gezonde personen zonder neusklachten dit verschijnsel soms in geringe mate hebben, menen wij dit als een aanpassingsdefect te moeten beschouwen.

Bovendien gingen wij na of de prikkeling van de klimaatwisselingen bij rhinitis vasomotorica patiënten met een verlengde reactie meer invloed uitoefent, dan bij patiënten met een normale gevoeligheid. Uit tabel 10 en 11 blijkt, dat dit niet het geval is.

TABEL 11

De invloed van klimaatwisseling bij de atopische en niet-atopische rhinitis vasomotorica patiënten, die op een specifiek provocatie een verlengde reactie vertoonden.

Verlengde reactie	Koude	Warmte	Koude en warmte	Totaal
22 niet-atopische patiënten	2	2	2	6
10 atopische patiënten	1	2	1	4
32 patiënten totaal	3	4	3	10 = 31 %

Samenvattend mag men het volgende concluderen.

Bij de patiënten met een rhinitis vasomotorica *non-atopica* blijken meer *vaatstoornissen* nl. angiospasmen, acrocyanose en koude extremititeiten voor te komen dan bij de atopische patiënten en de controle-personen. Daarom is het waarschijnlijk, dat bij een aantal van hen de dysregulatie van de vaatfunctie niet tot de vaten van de neus

beperkt is gebleven, maar algemener is. Dit is in overeenstemming met de bevindingen van GODIN en CLOETENS (1947), die bij patiënten met een rhinitis vasomotorica een afwijking van de veneuze druk vonden.

Neuspyramide-afwijkingen worden in gelijke percentages gezien bij de controle-personen en bij de atopische en niet-atopische rhinitis vasomotorica patiënten. Het is niet gebleken, dat de z.g. verlengde reactie samenhangt met neuspyramide-afwijkingen.

Klimaatwisseling heeft bij de atopische rhinitis vasomotorica patiënten dezelfde invloed als bij de niet-atopische rhinitis vasomotorica groep. Patiënten met een z.g. verlengde reactie blijken op deze prikkel in dezelfde mate te reageren, als patienten met een normale neusslijmvliesreactie.

Wij konden niet aantonen, dat onze patiënten met een verlengde reactie wat betreft vaatstoornissen en afwijkingen in de zweetsecretie een bijzondere plaats innemen ten aanzien van een dysregulatie van het autonome zenuwstelsel.

HOOFDSTUK 5

DREMPELBEPALING VAN DE NIESREFLEX BIJ ATOPISCHE EN NON ATOPISCHE RHINITIS VASOMOTORICA PATIËNTEN

Frequent niezen is een belangrijk symptoom, zowel bij de rhinitis vasomotorica allergica als non allergica. Bovendien geven vele rhinitis vasomotorica patiënten aan, dat zij 's morgens direct na het wakker worden door niesbuien worden overvallen. Dit frequent niezen echter heeft niet die aandacht gekregen, die dit symptoom ons inziens toekomt. Wel wordt het in de diverse handboeken vermeld, maar experimentele en statistische gegevens zijn schaars. Ook omtrent de niesreflex zelf bestaan nog vele onopgeloste vraagstukken.

CLARA (1942) beschrijft, dat de niesreflex ontstaan kan door aanraking van het neusslijmvlies. Tengevolge hiervan ontstaat een diepe inspiratie direct gevolgd door een expiratie, waarbij de lucht door de geopende glottis, mond en neus naar buiten stoot. Het verloop van deze sensibele prikkels zou via de ramus maxillaris van de N. trigeminus en via de tractus spinalis naar de cellen van de nucleus reticularis in de omgeving van het ademhalingscentrum gaan. De hier ontspringende zenuwvezels gaan zowel naar de nucleus ambiguus voor de verzorging der stembanden, als naar de motorische cellen van de nervus phrenicus in het halsmerg en eveneens naar de motorische cellen van de nervi intercostalis in het thoracale ruggemerg gedeelte en de wortelcellen van de nervus facialis, vagus en hypoglossus. Volgens hem is de niesreflex een 'Fremdreflex' d.w.z. het orgaan van ontvangst en van reactie liggen niet in dezelfde anatomische eenheid. Op grond van welke observaties of experimenten hij bovengenoemd schema aanhoudt, wordt door CLARA verder niet aangegeven. BING (1945) constateerde, dat bij een laesie van de ramus ophthalmicus van de nervus trigeminus naast het verdwijnen van de cornea en conjunctiva reflex, prikkelen van het bovenste deel van het neusslijmvlies, geen niesreacties meer doet ontstaan.

Werd door hem bovendien de ramus maxillaris uitgeschakeld, dan trad het niezen door prikkelen van het onderste deel van het neusslijmvlies evenmin op. Volgens LANDOIS en ROSEMAN (1950) zou het niezen ontstaan door een prikkeling van de sensibele banen van de nervus trigeminus en nervi olfactorii en door kijken in licht. Door een sterke opwaartse druk uit te oefenen op het tongbeen en door krachtig wrijven van de neusrug zou men de niesreflex kunnen onderdrukken.

De invloed van licht op het ontstaan van niezen, de zogenaamde 'photosternuatoire reflex' werd vooral bestudeerd door FERÉ en FREUND. FERÉ (1890) meent, dat de prikkeling van de retina door het scherpe zonlicht reflectorisch een verhoogde traanafscheiding doet ontstaan. Deze tranenvloed wordt via de ductus lacrimalis naar de neus gevoerd, waar de sensibele eindorganen in het slijmvlies door deze overvloedige vochttoevoer geprikkeld zouden worden. Secundair zou dan de niesreactie ontstaan. In tegenspraak hiermede is, dat bij huilen, waar toch ook een overvloedige traanvocht afvoer naar de neus plaats vindt, geen niesreactie ontstaat. FREUND (1926) kon dan ook bewijzen, dat deze theorie niet geheel juist is. Met een speciale bril, waardoor het licht alleen op de cornea, conjunctiva en iris en niet op de retina valt, kon hij toch de niesreflex opwekken. Wordt bovendien de cornea en conjunctiva met een 5% cocaine-oplossing ongevoelig gemaakt, dan bleef de photosternuatoire reflex toch bestaan. Vervolgens toonde hij aan, dat het blauwe en ultraviolette deel van het spectrum de werkzame stralen bevatte, welke de niesreflex tot gevolg hebben. Wanneer men bovendien met snuif-tabak of zeepoeder het niezen provoceert, dan wordt deze provocatie duidelijk versterkt door het blauwe en ultraviolette licht en in veel mindere mate door rood of groen. De niesreflex zou het sterkst zijn wanneer het zonlicht zowel op de ogen als op de neus valt. Volgens CLARA (1942) zou de photosternuatoire reflex vooral voorkomen bij zuigelingen en kinderen. SÉDAN (1954) en PASQUALE (1941) vermelden enige interessante klinische observaties. De eerste beschrijft drie patiënten, waarbij hij met het licht van de opthalmoscoop niesaanvallen kon provoceren. Bij een meisje van 18 jaar was deze reflex in het rechter oog duidelijk en in het linker maar zeer zwak aanwezig. Bij twee van deze drie patiënten trad de reflex speciaal na de maaltijd op.

PASQUALE (1941) beschrijft 14 kinderen onder de 6 jaar, die op een intensieve zonbestraling met niesaanvallen reageerden. Hij spreekt van een helio-allergisch niessyndroom en neemt aan, dat door de stralenwerking allergenen vrijkomen, die door het eveneens vrijkomende histamine werkzaam zouden worden. Waarom bij bepaalde personen onder invloed van een plotselinge en intensieve zonbestraling een heftige niesaanval optreedt, is dus nog niet verklaard.

HOFF (1954) heeft met nadruk gewezen op de mogelijkheid, dat de niesreflex bij de mens *primair-centraal* kan ontstaan. Hij zag bij aandoeningen van de medulla oblongata o.a. bij poliomyelitis, bulbaire paralyse en botulisme, naast ademhalingsstoornissen heftige hoest- en niesaanvallen. Ook HESS (1940) was deze mening toegedaan en kon aantonen, dat bij katten een centrale prikkelplaats voor het opwekken van niezen ligt in de omgeving van het foramen interventriculare en in de hypothalamus. MALCOMSON (1959) kon met enige interessante experimenten bij katten duidelijk maken, dat er een verband moet bestaan tussen de niesreflex en de parasymphicus van het neusgebied. Met een galvanische prikkeling van de intacte parasymphicus van het neusgebied kon hij niesaanvallen provoceren. Wanneer hij de parasymphicus doorsneed en de centrale stomp prikkelde, ontstonden er eveneens niesaanvallen. Prikkeling van de perifere stomp had dit effect niet. Een galvanische prikkeling van de intacte sympathicus of van de perifere en centrale stomp van deze zenuw gaf geen niesreactie. Hierbij moet nog vermeld worden, dat zowel FOWLER (1943) als SECRÉTAN (1949) en KAMMERMEIJER (1955) bij mensen na een eenzijdige extirpatie of destructie van de tractus sympathicus in de hals een unilaterale rhinitis vasomotoria met heftige niesaanvallen zagen ontstaan.

Bij 200 patiënten met een rhinitis vasomotoria atopica en bij 200 patiënten met een rhinitis vasomotoria non atopica werd allereerst de frequentie en de heftigheid van de niesklachten bestudeerd. Aan deze patiënten werd gevraagd of zij duidelijk meer moesten niezen dan personen in hun omgeving. Indien dit het geval was, werden zij in 2 groepen ingedeeld. Het frequente niezen waardeerden wij met + en de heftige niesaanvallen d.w.z. 10 maal of meer keren niezen achter elkaar met ++.

TABEL 12

Niesfrequentie anamnestic nagegaan bij 200 patiënten met een rhinitis vasomotoria non atopica en 200 patiënten met een rhinitis vasomotoria atopica.

	+	++	totaal
200 patiënten met rhin. vas. non atopica	37 %	6 %	43 %
200 patiënten met rhin. vas. atopica	55 %	18 %	73 %

+: frequent niezen. ++: heftige niesaanvallen.

Uit tabel 12 blijkt, dat het niezen bij de atopische patiënten anamnestic meer op de voorgrond staat dan bij de niet-atopische patiënten. Speciaal het voorkomen van heftige niesaanvallen was bij deze 2 groepen verschillend (tabel 12).

Uitgaande van de veronderstelling, dat de niesreflexdrempel bij de atopische patiënten lager zou liggen dan bij de niet-atopische patiënten, hebben wij niesprovocatieproeven uitgevoerd met veratrine.

In poedervorm is veratrine een stof, welke zeer gemakkelijk tot niezen leidt. Veratrine bestaat hoofdzakelijk uit een mengsel van cevadine en veratridine, die behoren tot de esteralkaloidengroep van veratrum (GOODMAN and GILMAN, 1955). Vooral met veratrine heeft men in de loop der jaren vele physiologische en pharmacologische experimenten uitgevoerd. Het bleek, dat de esteralkaloiden en de alkamine groep van veratrum een daling van de bloeddruk geven door een perifere vasodilatatie en dat zij in hogere dosering een depressie van de ademhaling veroorzaken (KUFLER 1945, KRAYE en ACHESON 1946, AVIADO 1951, DAWES 1952). Of de depressie van de ademhaling nu ontstaat door beïnvloeding van de Hering-Breuer stretch receptors (DAWES) of door prikkeling van receptoren in de venae pulmonales (AVIADO) willen we hier buiten beschouwing laten. Wel is van belang dat DAWES kon aantonen, dat bij toediening van een aerosol van veratridine eveneens een depressie van de ademhaling kon optreden. Wat betreft de resorptie vond DE HAAS (1938), dat proveratrine en gemerine bij proefdieren bij orale toediening voor 90 % wordt geïnactiveerd tijdens de passage van de darm naar de plaats van actie, waardoor de dood intreedt.

Met veratrine werden niesprovocatieproeven uitgevoerd bij 50

controle personen, bij 75 patiënten lijdende aan rhinitis vasomotoria atopica en bij 75 patiënten lijdende aan rhinitis vasomotoria non atopica.

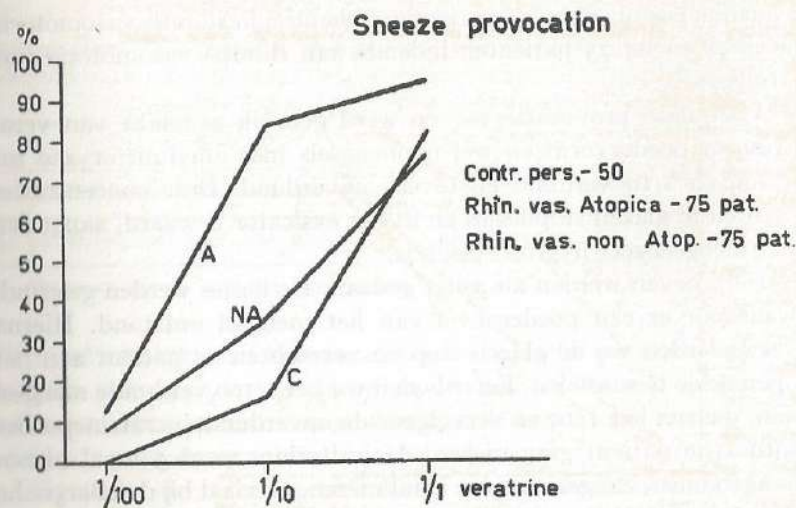
Voor deze provocatieproeven werd gebruik gemaakt van veratrine in poedervorm en wel in mengsels met amyllum oryzae tot 1/100 en 1/10 verdund en tevens onverdund. Deze concentraties werden in glazen stopflesjes en in een exsicator bewaard, aangezien het mengsel zeer hygroscopisch is.

De proeven werden als volgt gedaan. De flesjes werden geschud, waardoor er een poedernevel van het mengsel ontstond. Hierna verwijderden wij de glazen stop en verzochten de patiënt aan het open flesje te snuffelen. Eerst boden wij het 1/100 verdunde mengsel aan, daarna het 1/10 en vervolgens de onverdunde veratrinepoeder totdat de patiënt ging niezen. Als criterium werd 5 maal niezen aangenomen, aangezien 1 à 2 maal niezen, speciaal bij de allergische patiënten, door elke indifferente binnenstromende stof kan optreden.

Het bleek, dat wanneer men het neusslijmvlies met een 1% cocaine oplossing anaesthetisch maakt, met veratrine geen niesreflex meer is op te wekken. Is deze verdoving uitgewerkt, dan gaan de proefpersonen dikwijls niezen, doordat kleine veratrine-deeltjes zich nog in de neus bevinden. Dat deze niesreactie vermoedelijk niet op een resorptie van het neusslijmvlies berust, mag op grond van de vermelde proeven van de Haas wel aangenomen worden. Is er bovendien door een veratrine-provocatie een heftige niesaanval ontstaan, dan kan deze aanval door verstuiven van cocaine op het neusslijmvlies direct onderdrukt worden. Ook werd nimmer tijdens een veratrine provocatie een verlangzaming van de pols, een dalen van de bloeddruk of een depressie van de ademhaling waargenomen. We mogen dus wel aannemen, dat door onze proeven de niesbuien geprovoceerd worden door inwerking van veratrine-deeltjes op receptoren in het neusslijmvlies.

De resultaten van de niesprovocatieproeven met veratrine zijn weergegeven in grafiek 6-7 en 8.

Uit grafiek 6 blijkt, dat bij de atopische patiënten de niesreflexdrempel met een veratrine-provocatie beduidend lager ligt dan bij de niet-atopische patiënten en de controle-personen. Het verschil tussen de niet-atopische patiënten en de controle-personen is bij een $p = 0.05$ dubieus significant.



GRAFIEK 6

Niesreflexdrempelbepaling met behulp van veratrine.

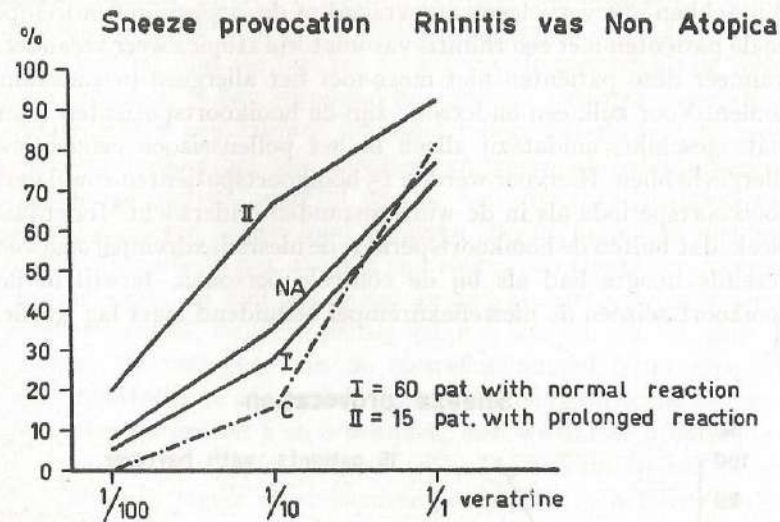
Onder 75 patiënten lijdende aan een rhinitis vasomotoria non atopica waren 15 personen met een heftige en sterk verlengde reactie van het neusslijmvlies op het inbrengen van peper. Wanneer we nu de *niet-atopische patiënten* verdelen in twee groepen nl.

groep I: 60 patiënten met een normale neusslijmvliesreactie op peper.

groep II: 15 patiënten met een heftige en sterk verlengde reactie op peper.

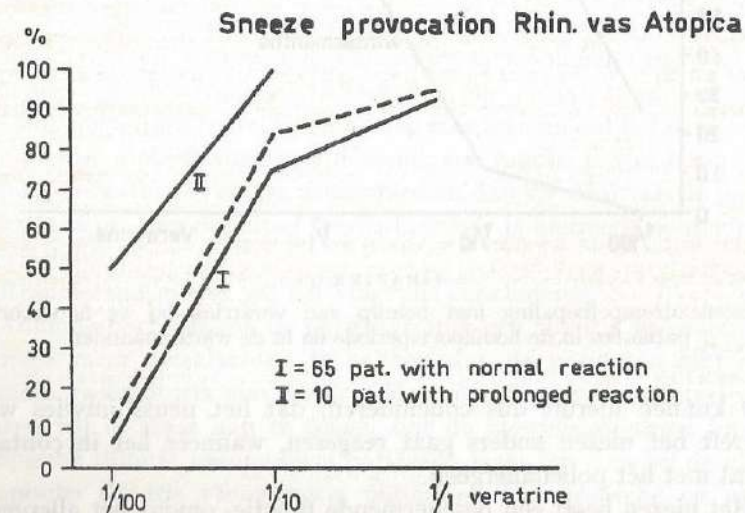
dan blijkt, dat de niesreflexdrempel met een veratrine-provocatie bij groep II duidelijk lager ligt dan bij groep I (met 1/10 verdunde veratrine significant bij $p = 0.01$). Tussen groep I en de controlepersonen is bij $p = 0.05$ geen significantie meer aan te tonen. De niesreflexdrempel bij groep I is dus nagenoeg gelijk aan die van de controlepersonen (zie grafiek 7).

Ook onder de *atopische patiënten* waren er 10, die op peper een heftige en sterk verlengde reactie vertoonden. Bij indeling van deze patiënten in dezelfde groepen blijkt de niesreflexdrempel met een veratrineprovocatie bij de gevoeligen eveneens veel lager te liggen dan bij de atopische patiënten met een normale reactie op peper (met 1/100 verdunde veratrine significant bij $p = 0.01$).



GRAFIEK 7

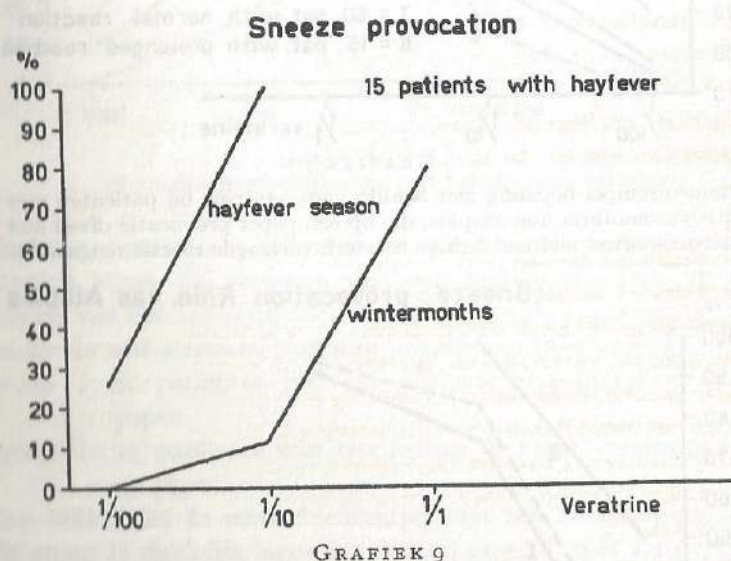
Niesreflexdrempel bepaling met behulp van veratrine bij patiënten met een rhinitis vasomotoria non atopica, die op een peper provocatie ofwel met een normale ofwel met een heftige en sterk verlengde reactie reageerden.



GRAFIEK 8

Niesreflexdrempelbepaling met behulp van veratrine bij patiënten met een rhinitis vasomotoria atopica, die op een peperprovocatie ofwel met een normale ofwel met een heftige en sterk verlengde reactie reageerden.

Wij hebben ons vervolgens afgevraagd of de lage niesreflexdrempel bij de patiënten met een rhinitis vasomotoria atopica weer verandert, wanneer deze patiënten niet meer met het allergeen in aanraking komen. Voor zulk een onderzoek zijn de hooikoortspatiënten uitermate geschikt, omdat zij alleen in het pollenseizoen een actieve allergie hebben. Hiervoor werden 15 hooikoortspatiënten zowel in de hooikoortsperiode als in de wintermaanden onderzocht. Inderdaad bleek, dat buiten de hooikoortsperiode de niesreflexdrempel ongeveer dezelfde hoogte had als bij de controle personen, terwijl in het hooikoortsseizoen de niesreflexdrempel beduidend lager lag (grafiek 9).



Niesreflexdrempelbepaling met behulp van veratrine bij 15 hooikoortspatiënten in de hooikoortsperiode en in de wintermaanden.

We kunnen hieruit dus concluderen, dat het neusslijmvlies wat betreft het niezen anders gaat reageren, wanneer het in contact komt met het pollenallergeen.

Het niezen heeft een beschermende functie, omdat het allergeen hierdoor uit de neus verwijderd wordt. Bij de hooikoortspatiënten zou dus in de gevaarlijke periode d.w.z. in de pollentijd deze beschermingsreactie eerder in werking treden en daardoor het allergeen

minder kans geven door het neusslijmvlies geresorbeerd te worden. Gezien het feit, dat we van het wezen van de niesreflex nog maar weinig afweten, is het wisselend zijn van de drempel moeilijk te verklaren. Men zou kunnen veronderstellen, dat tijdens de hooikoortsperiode door het contact allergeen-reagine de vulling van de caverneuze ruimten toeneemt en dat het slijmvlies hierdoor wat betreft het niezen anders gaat reageren. Bij de patiënten met een rhinitis vasomotoria non atopica zijn echter de caverneuze ruimten eveneens sterk, zo niet maximaal gevuld en hier vinden wij een niesreflexdrempel, welke nagenoeg gelijk is aan die van de controle personen. De verlaging van de niesreflexdrempel blijkt dus niet direct afhankelijk te zijn van de vulling van de caverneuze ruimten.

Wanneer we grafiek 7 en 8 bekijken, zien we dat de atopische en niet-atopische patiënten met een verlengde reactie op een peperprovocatie een lagere niesreflexdrempel blijken te hebben dan de vergelijkbare groep. In hoofdstuk 2 hebben wij de hypothese naar voren gebracht, dat deze verlengde reactie op peper waarschijnlijk ontstaat door een verminderde activiteit van de sympathicus of een vermeerderde activiteit van de para-sympathicus, althans in het neusgebied. Wanneer we bovendien de experimenten van MALCOMSON (1959) op katten en de klinische waarnemingen van FOWLER (1943), SECRÉTAN (1949) en KAMMERMEYER (1955) in ogenschouw nemen, moeten wij er terdege rekening mee houden dat het wisselend zijn van de niesreflexdrempel mogelijk een functie is van het autonome zenuwstelsel van het neusgebied en dan speciaal van de para-sympathicus. Een definitief bewijs hiervoor is hiermede echter nog niet geleverd.

Resumerend mogen wij het volgende concluderen.

Anamnesticus blijken de patiënten met een rhinitis vasomotoria atopica meer niesklachten te hebben dan de patiënten met een rhinitis vasomotoria non atopica. Met veratrine provocatieproeven waren wij in staat aan te tonen, dat de niesreflexdrempel bij de atopische rhinitis vasomotoria patiënten lager ligt dan bij de niet-atopische rhinitis vasomotoria patiënten. De atopische en niet-atopische patiënten met een heftige en verlengde reactie op peper hadden een niesreflexdrempel, die lager lag dan die van de vergelijkbare groep met een normale reactie op een specifiek agens. Bovendien bleek de niesreflexdrempel bij hooikoortspatiënten reversibel

te zijn. Wanneer deze hooikoortspatiënten namelijk in de wintermaanden niet meer met het allergeen in aanraking kwamen, hadden zij een niesreflexdrempel gelijk aan die van de controle personen. Mogelijk is dit reversibel zijn een functie van het autonome zenuwstelsel van de neus en dan speciaal van de parasympathicus.

HOOFDSTUK 6

RHINITIS VASOMOTORIA EN ASTHMA EN DE MOGELIJKE BETEKENIS VAN DE NEUS VOOR HET ONTSTAAN VAN ASTHMA

Over het algemeen wordt aangenomen, dat bij een allergisch reageren van het slijmvlies van de tractus respiratorius de rhinitis vasomotoria op dezelfde wijze ontstaat als de asthma of asthmatische bronchitis. Dat bij chronische bronchitis, vooral in combinatie met bronchiëctasieën de allergie vaak aetiologisch van belang is, wordt door diverse onderzoekers aangenomen (THOMAS 1945, DAVISON 1948, WARRINGA 1955).

In verband hiermede interesseerde het ons in hoeverre de neus van betekenis kan zijn voor het ontstaan van asthma. De aetiologie van asthma is gecompliceerd en vele factoren spelen hier een rol. Het was niet onze bedoeling dieper in te gaan op de problematiek van de asthma zelf, maar wij wilden alleen nagaan of de neus mogelijk een aetiologische betekenis zou kunnen hebben.

Uit ons onderzoek bleek, dat asthma bij de patiënten met een rhinitis vasomotoria atopica meer voorkomt dan bij patiënten met een rhinitis vasomotoria non atopica (zie tabel 13).

TABEL 13

Het voorkomen van asthma bij 200 patiënten met rhinitis vasomotoria atopica en 200 patiënten met rhinitis vasomotoria non atopica.

Rhinitis vasomotoria met asthma	asthma
200 patiënten met rhinitis vasomotoria atopica	42 %
200 patiënten met rhinitis vasomotoria non atopica	15 %

Men veronderstelt meestal, dat bij rhinitis vasomotoria met asthma, de neusklachten het eerst beginnen en dat deze patienten dan na

verloop van tijd ook asthma-klachten krijgen. Wij meenden dit echter te moeten betwijfelen, omdat ons asthma patiënten bekend zijn, die pas jaren na het begin van de asthma neusklachten kregen.

In tabel 14 hebben wij van een aantal patiënten met een rhinitis vasomotorica met asthma in percentages weergegeven of de neus- of de asthmaklachten het eerst waren ontstaan, ofwel beide tegelijkertijd.

Het blijkt nu, dat ongeveer een derde van de rhinitis vasomotorica patiënten eerst asthmaklachten hadden en daarna pas een rhinitis vasomotorica kregen.

TABEL 14

Aangegeven wordt of bij de rhinitis vasomotorica met asthma de neusklachten of de asthma het eerst optreedt.

	neusklachten eerst	neusklachten + asthma	asthma eerst
31 patiënten met rhinitis vasomotorica non atopica en asthma	25 %	37 %	38 %
84 patiënten met rhinitis vasomotorica atopica en asthma	24 %	43 %	33 %

Opvallend is, dat de percentages van de atopische en de niet-atopische groep nagenoeg gelijk zijn. Terwijl dus bij de atopische rhinitis vasomotorica veel meer asthma voorkomt, blijkt bij zowel de atopische als de niet-atopische groep de onderlinge verhouding tussen het eerder ontstaan van de neusklachten of asthma nagenoeg gelijk te zijn. Mogelijk komt dit, doordat zowel de rhinitis vasomotorica als de asthma berusten op een pathologisch reageren van hetzelfde systeem, namelijk de tractus respiratorius.

Het optreden van asthma bij rhinitis vasomotorica atopica zou afhankelijk kunnen zijn van de

1. allergenendichtheid van de lucht,
 2. de grootte van de deeltjes in de lucht en de filtratiewerking van de neus,
 3. een grotere erfelijke allergische belasting.
1. In verband met de *allergenen-dichtheid* van de lucht is bekend, dat bij een atopische rhinitis de ernst van de klachten afhankelijk

is van de concentratie van het allergeen in de omgevende lucht. Zo konden VAN DISHOECK en ROUX (1938) aantonen, dat in grotere meelbedrijven met een betere bedrijfshygiëne 25 % meelallergie voorkomt, terwijl dit in kleinere werkplaatsen met een slechte ventilatie 40 % is. WERNER (1955) zag, dat in textielfabrieken, waarin hoofdzakelijk hennep en linnen werd verwerkt, het aantal sensibilisatie gevallen parallel liep met het aantal stofdeeltjes in de lucht. VAN HOORN en VAN DISHOECK (1958) toonden bij hooikoortspatiënten het verband aan tussen de pollenconcentratie in de lucht en de ernst van de hooikoortsklachten. Deze correlatie was alleen overdag aanwezig, want vreemd genoeg kon er 's nachts een grote pollendichtheid voorkomen, zonder dat de patiënten hiervan meer last ondervonden. In het algemeen mogen wij zeggen, dat de kans op het ontstaan van een allergische rhinitis toeneemt, naarmate de allergenen-dichtheid van de lucht groter is.

In de vraag, 'waarom het ene individu sneller allergisch gaat reageren dan de andere' ligt de gehele problematiek van de allergie opgesloten. Waarom krijgt de ene persoon bij een geringe allergeenconcentratie al klachten, terwijl de andere met een grote hoeveelheid allergeen in aanraking komt zonder enig verschijnsel.

Dat een allergische rhinitis echter een vrij lange tijd nodig heeft om zich te ontwikkelen, blijkt uit onderstaande getallen.

SCHWARTZ (1947) - 10.8 jaar - bakkers rhinitis en asthma

PESTALOZI (1955) - 12.7 jaar - bakkers rhinitis en asthma

FOWLER (1952) - 6 jaar - drukkers rhinitis en asthma

WERNER (1955) - 10 jaar - rhinitis en asthma in de textiel-industrie.

Dit komt overeen met de waarneming, dat hooikoorts zelden onder het 10e jaar wordt gezien. Er is dus kennelijk enige tijd nodig voordat de expositie tot een dusdanige sensibilisatie leidt, dat het neusslijmvlies allergisch gaat reageren.

Wij waren niet in staat met behulp van de ons bekende literatuur gegevens aan te tonen, dat er bij een grotere allergeenconcentratie van de lucht naast de rhinitis vasomotorica meer asthma voorkomt. Wel blijkt er een correlatie aanwezig te zijn tussen de allergeenconcentratie van de lucht en het voorkomen van allergische rhinitis.

2. Wij hebben ons vervolgens afgevraagd of het ontstaan van asthma bij rhinitis vasomotorica atopica misschien afhankelijk is van

een onvoldoende filtratie-werking van de neus. In dit geval kunnen de allergenen gemakkelijk de neus passeren en in grotere concentratie de longen bereiken. Om deze vraag te kunnen beantwoorden moeten wij een gedegen inzicht hebben in deze filtratie-werking. In verband hiermede werden in het belang van de bedrijfsgeneeskunde onderzoeken gedaan. Zo werd de laatste jaren het probleem van de silicosis uitvoerig bestudeerd. Hierbij bleek, dat het silicum de pulmonaire aleoli als SiO_2 moet bereiken om een proliferatieve reactie te kunnen geven; bovendien vond men dat alleen partikeltjes kleiner dan 10 micron in diameter de longen konden bereiken. (MEREWETHER). DAVIES (1952) toonde aan, dat stofpartikeltjes met een diameter tussen 3.5 en 5 micron voor 50 % verder dan de neus in de tractus respiratorius terecht komen. Hebben de partikeltjes een grotere omvang, dan worden ze voor het grootste deel in de neus opgevangen.

De veronderstelling, dat patiënten met een zeer wijde neus eerder tot een allergisch asthma neigen, is dus wel mogelijk. Hiermede zou in overeenstemming zijn de ervaring, dat bij patiënten met een rhinitis vasomotorica en asthma vaak wanneer zij asthmaklachten hebben, de rhinitisklachten verminderen en omgekeerd. Toch mogen wij het probleem niet zo eenvoudig stellen. De filtratiewerking van de neus is niet alleen afhankelijk van de breedte van de neus. Vele andere factoren zijn hier van invloed, b.v. het ab- en adsorbtie vermogen van het neusslijmvlies. Hierover is nog maar weinig bekend. Vooral de adsorbtie door het electrostatische verschil tussen de partikeltjes en het neusslijmvlies en de electrostatische wisselingen door veranderingen van vochtigheid en temperatuur is voor de neus nog niet afdoende bestudeerd (PROETZ).

In verband hiermede gingen wij na of bij rhinitis vasomotorica-patiënten met asthma meer neuspyramide-afwijkingen voorkomen dan bij rhinitis vasomotorica-patiënten zonder asthma-klachten.

In hoofdstuk 4 werd uiteengezet, dat patiënten met neuspyramide-afwijkingen een abnormaal verloop van de luchtstromen in de inwendige neus hebben. Door dit abnormale verloop is het in te denken, dat de filtratiewerking van de neus gestoord is, waardoor de allergenen of andere provocerende agentia gemakkelijker in de bronchiaalboom zouden kunnen komen. Wij zouden dan bij de patiënten met neuspyramide-afwijkingen meer asthma mogen ver-

wachten. Uit tabel 15 en tabel 8 (hoofdst. 4) blijkt echter, dat er geen correlatie bestaat tussen het voorkomen van asthmaklachten en neuspyramide-afwijkingen.

TABEL 15

Het voorkomen van neuspyramide-afwijkingen bij atopische en niet-atopische rhinitis vasomotorica met asthma.

Rhinitis vasomotorica met asthma	open space	tension	open roof	returned	totaal
31 niet atopische patiënten	5	2	—	—	23 %
84 atopische patiënten	6	2	1	1	12 %

Onze waarneming, dat patiënten met neuspyramide-afwijkingen procentueel niet meer asthma hebben, is dus niet in overeenstemming met de opvatting dat een insufficiënte werking van de neus praedisponneert voor het ontstaan van asthma.

3. Door ons werd tevens nagegaan of de *erfelijke allergische dispositie* bij de rhinitis vasomotorica met asthma groter was dan bij patiënten met een atopische rhinitis zonder asthmaklachten. Om hier uitsluitsel te kunnen geven, moeten we nauwkeurig de erfelijkheidspercentages kennen en dit is juist bij de allergie zeer moeilijk. Anamnestic wordt nagegaan of bij ouders of voorouders allergische verschijnselen voorkomen. Echter lang niet iedere rhinitis vasomotorica, asthma of eczeem is allergisch en wij zijn ons dan ook terdege bewust, hierdoor maar een gedeeltelijk inzicht te krijgen omtrent het erfelijke verloop van de allergie.

Onze patiënten werd gevraagd of vader of moeder gedurende jaren geleden hadden aan hooikoorts, asthma, rhinitis vasomotorica of

TABEL 16

Anamnestic verkregen erfelijkheidspercentages bij 200 patiënten met rhinitis vasomotorica non-atopica en 200 patiënten met rhinitis vasomotorica atopica.

	Erfelijkheid pos.
200 patiënten met rhinitis vasomotorica non atopica	21 %
200 patiënten met rhinitis vasomotorica atopica	28 %

eczeem. De anamnese van broers, zusters, grootouders, ooms en tantes werd niet gebruikt.

Aangezien de allergische erfelijkheidspercentages, die anamnestisch worden verkregen maar een betrekkelijke waarde hebben, konden wij niet aantonen, dat de erfelijke dispositie voor allergie bij de patiënten met een rhinitis vasomotorica met asthma groter is, dan bij patiënten met alleen een rhinitis vasomotorica (tabel 16 en 17). Bovendien blijken de erfelijkheidspercentages voor de atopische en niet atopische groep nagenoeg gelijk te zijn. In de literatuur wordt de frequentie van de allergie onder de diverse bevolkingsgroepen zeer verschillend opgegeven, namelijk variërend van 15 tot 60% (ROWE 1931 - JIMENEZ 1934 - VAUGHAN 1934 - ORIE 1953). In dit verband vond FRANSEN (1956) bij een onderzoek onder 500 studenten en 240 verpleegsters, dat 10% een respiratoire allergie heeft en dat bijna 30% een of andere vorm van allergie heeft gehad of nog heeft. Wij vragen ons daarom af of onze erfelijkheidspercentages nog wel iets omtrent het erfelijke verloop van de allergie zeggen, want deze getallen komen vrij nauwkeurig overeen met de 30% van FRANSEN.

TABEL 17

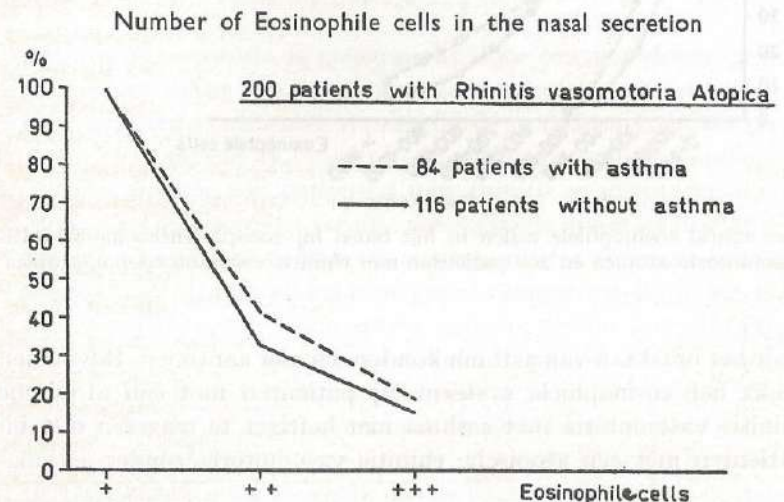
Anamnestisch verkregen erfelijkheidspercentages bij atopische en niet-atopische patiënten met rhinitis vasomotorica en asthma.

	Erfelijkheid pos.
31 patiënten met rhinitis vasomotorica non-atopica en asthma	30 %
84 patiënten met rhinitis vasomotorica atopica en asthma	34 %

Ook in de literatuur konden wij geen gegevens vinden, die bevestigden, dat een allergische dispositie meer kans geeft op het ontstaan van asthma naast een allergische rhinitis vasomotorica.

In hoofdstuk I hebben wij uiteengezet, dat de neuseosinophilie en de bloedeosinophilie mede gebruikt worden als criteria voor het al of niet atopisch zijn van de rhinitis vasomotorica. Bovendien werd verder aangetoond, o.a. door VOORHORST (1958) dat na een desensibilisatie het aantal eosinophiele cellen in het neusslijm en bloed vermindert. Wanneer dus de allergische klachten ten gevolge van

een desensibilisatie in ernst afnemen, blijkt het eosinophiele systeem eveneens minder te reageren. Daarom werd door ons nagegaan of er een significant verschil was tussen het aantal eosinophiele cellen in het neusslijm en in het bloed bij de rhinitis vasomotorica atopica met asthma en bij de rhinitis vasomotorica atopica zonder asthma. Wij vroegen ons daarmee af of bij de eerste groep de reactie van het eosinophiele systeem heftiger verliep dan bij de atopische patiënten zonder asthma.



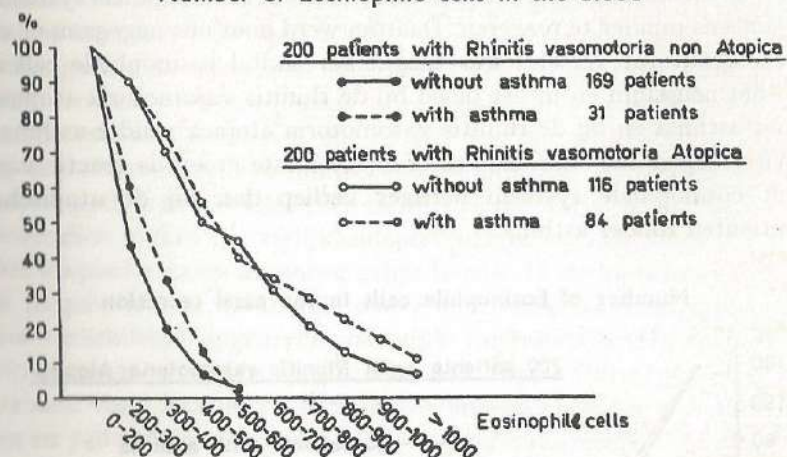
GRAFIEK 10

Het aantal eosinophiele cellen in het neusslijm bij 200 patiënten met rhinitis vasomotorica atopica. Bij de patiënten met rhinitis vasomotorica non-atopica zijn er geen eosinophiele cellen in het neusslijm aanwezig.

Uit grafiek 10 en 11 blijkt, dat er geen verschil is, noch in de bloedeosinophilie, noch in de neuseosinophilie. Wel moeten wij hier benadrukken, dat het gaat om de neuseosinophilie, daar het aantal eosinophiele cellen in het sputum bij astmapatiënten dikwijls hoger is dan in het neusslijm.

Resumerend mogen wij het volgende concluderen. Bij de patiënten met een rhinitis vasomotorica atopica blijkt belangrijk meer asthma voor te komen dan bij patiënten met een niet-atopische rhinitis vasomotorica. Een duidelijke aetiologische betekenis van de neus

Number of Eosinophile cells in the blood



GRAFIEK II

Het aantal eosinophile cellen in het bloed bij 200 patiënten met rhinitis vasomotoria atopica en 200 patiënten met rhinitis vasomotoria non-atopica.

voor het ontstaan van asthma konden wij niet aantonen. Bovendien blijkt het eosinophile systeem bij patiënten met een atopische rhinitis vasomotoria met asthma niet heftiger te reageren dan bij patiënten met een atopische rhinitis vasomotoria zonder asthma.

SAMENVATTING

Rhinitis vasomotoria is gekenmerkt door een wisselende pathologische overvulling van de caverneuze bloedruimten in het neusslijmvlies, gepaard gaande met vermeerderde secretie en frequent niezen.

Om meer inzicht te krijgen in de aetiologie van de rhinitis vasomotoria werden 200 patiënten met rhinitis vasomotoria allergica vergeleken met 200 met rhinitis vasomotoria non-allergica. Bij onze criteria voor allergie hebben wij ons beperkt tot de 'immediate type' allergie. De zeer ingewikkelde en veelal experimentele 'delayed type' allergie werd buiten beschouwing gelaten, omdat hier niet zo zeer een vaatsyndroom alswel een cellulair reactie op de voorgrond staat. In verband hiermede hebben wij ook de patiënten met rhinitis purulenta niet in ons onderzoek betrokken. Bij de rhinitis purulenta namelijk is het slijmvlies geïnfilteerd met ontstekingscellen en is het zeker mogelijk dat de bacterie-allergie en de delayed type allergie een belangrijke rol spelen. Alleen dus de patiënten met het klassieke rhinitis vasomotoria syndroom hebben wij in ons materiaal opgenomen.

In navolging van COOKE (1947) zullen wij niet meer spreken van een rhinitis vasomotoria allergica, maar van een *rhinitis vasomotoria atopica* om hiermede aan te geven, dat alleen de immediate type allergie geanalyseerd werd. Als criteria voor een rhinitis vasomotoria atopica namen wij aan het verhoogd zijn van het aantal eosinophile cellen in neusslijm en bloed en tevens met de intradermale test een duidelijk positieve reactie op een of ander allergeen (tabel 1 en 2). Wij namen aan, dat er sprake was van een *rhinitis vasomotoria non-atopica* indien het aantal eosinophile cellen in neusslijm en bloed normaal waren en er met de intradermale test op een groot aantal respiratoire en voedselallergenen geen positieve reactie te verkrijgen was.

Welbewust hebben wij dus 2 extreme groepen vergeleken; hoofdzakelijk met de bedoeling de aetiologie van de rhinitis vasomotoria non-atopica dichter te benaderen.

Bij de rhinitis vasomotoria atopica is de aetiologie ons gedeeltelijk bekend en ontstaat de pathologische overvulling van de bloedruimten in het neusslijmvlies, de verhoogde secretie en het frequent niezen door het in contact komen met bepaalde allergenen, o.a. pollen, huisstof, schimmels, haren, veren enz. Door de verbinding van het allergeen met de reagentia komen histamine-achtige stoffen vrij, waardoor er in het neusslijmvlies een vasodilatatie van de capillairen en terminale gedeelten van de arteriolen en een constrictie van de capillaire venulae optreden.

Bij 200 patiënten met rhinitis vasomotoria atopica, veelal veroorzaakt door huisstof en 200 patiënten met rhinitis vasomotoria non-atopica hebben wij het aanwezig zijn van diverse factoren vergeleken en zagen enkele belangrijke verschillen naar voren komen.

Leeftijd (tabel 3 en grafiek 1).

Bij de atopische patiënten blijken de klachten vooral te beginnen tussen het 10 en 15 jaar en bij de niet-atopische patiënten tussen het 15 en 25 jaar.

Bovendien is belangrijk of men uitgaat van het tijdstip, waarop de patiënten zich onder behandeling stelden, of van het begin der neusklachten. Wanneer men uitgaat van de leeftijd, waarop het eerste poliklinische bezoek plaats vond, dan ziet men tussen de atopische en de niet-atopische groep geen noemenswaardig verschil.

Invloed van aspecifieke factoren (grafiek 3-4 en 5).

Met een aspecifiek agens, namelijk peper nigrum en ammonia 0.5 %, probeerden wij 75 atopische en 100 niet-atopische patiënten en 50 controle personen. Hierbij bleek een aantal atopische en niet-atopische patiënten een geheel ander gedragspatroon van het neusslijmvlies te hebben dan de overige patiënten en de controle personen. Namelijk 22 % van de niet-atopische en 13 % van de atopische patiënten kregen reeds na 1 mg peperprovocatie een heftige en zeer langdurige secretie en/of slijmvlieszwelling, die in de meeste gevallen langer duurde dan 30 minuten. De overige atopische en niet-atopische patiënten en de 50 controle-personen hadden pas bij

10 mg peper een reactie, die bovendien na 10 minuten geheel geëindigd was. Zowel de 'normale reactie' als de 'grotere gevoeligheid en verlengde reactie' waren kwalitatief bij herhaling reproduceerbaar, maar waren dan wel kwantitatief wisselend.

Door het ganglion stellatum met novocaine 1 % uit te schakelen, waren wij in staat de 'normale reactie' op 10 mg peper te doen overgaan in een 'verlengde en heftige reactie' op 1 mg peper. Met sulfas atropine intramusculair was deze heftige en verlengde reactie bij onze patiënten niet te beïnvloeden. Bij de rhinitis vasomotoria patiënten, die op aspecifieke prikkels een heftige en langdurige reactie te zien gaven, is dus waarschijnlijk de samenwerking tussen de sympathicus en parasympathicus in het neusgebied verstoord. Door deze verstoorde samenwerking ontstaat er een dusdanige labiele toestand van het neusslijmvlies, dat aspecifieke prikkels, welke bij de controle personen en de overige patiënten slechts een zeer geringe reactie geven, bij deze patiënten een heftige en langdurige slijmvlieszwelling en secretie veroorzaken. Er ontstaat door deze verstoorde samenwerking als het ware een latente rhinitis vasomotoria, welke onder andere door inwerking van aspecifieke factoren manifest kan worden. Deze veronderstelling wordt gesteund door de klinische waarnemingen, dat na uitschakeling van de tractus sympathicus in de hals door een pathologisch proces of neurochirurgische ingreep, er een blijvende en ernstige rhinitis vasomotoria ontstaat.

Op grond van bovengenoemde waarnemingen na een peperprovocatie en gezien de publicaties omtrent het ontstaan van een blijvende rhinitis vasomotoria na uitval van de tractus sympathicus in de hals, menen wij, dat in een aantal gevallen de rhinitis vasomotoria ontstaat door een dysregulatie van het autonome zenuwstelsel in het neusgebied. Hoe deze dysregulatie tot stand komt is door ons nog moeilijk te verklaren. Endocrine en vooral psychosomatische factoren spelen waarschijnlijk een belangrijke rol.

Het voorkomen van perifere vaatstoornissen (Tabel 6 en 7).

Acrocyanosis, angiospasmen en koude extremiteiten blijken bij de niet-atopische patiënten significant meer voor te komen dan bij de atopische patiënten en de controle personen. In verband hiermede achten wij het waarschijnlijk, dat de dysregulatie van het autonome

zenuwstelsel bij een aantal patiënten met rhinitis vasomotoria non-atopica niet alleen tot de neus beperkt is gebleven, maar meer algemeen is. De bevindingen van GODIN en CLOETENS (1947) wijzen ook in deze richting.

Neuspyramide-afwijkingen (Tabel 8 en 9).

COTTLE, CHESSEN en GRIESMANN achten afwijkingen van de uitwendige neus zeer belangrijk voor het ontstaan van een rhinitis vasomotoria. Door deze afwijkingen operatief te corrigeren trachten zij de rhinitis vasomotoria te genezen. Wij zijn het met hen eens, dat de uitwendige neus een grote physiologische betekenis heeft. Aangezien wij echter zowel bij de atopische en niet-atopische patiënten als bij de controle personen in gelijke percentages neusafwijkingen constateerden, menen wij toch te moeten betwijfelen of de neuspyramide-afwijking wel zo vaak de oorzaak van rhinitis vasomotoria is. Een correlatie tussen de afwijkingen van de uitwendige neus en het voorkomen van een grotere gevoeligheid en verlengde reactie na een aspecifieke provocatie, bleek niet aanwezig te zijn.

Temperatuurswisseling (Tabel 10 en 11).

Anamnestic blijkt een derde van de atopische en niet-atopische patiënten onder invloed van koude of warmte een duidelijke toename van hun klachten te krijgen. De patiënten met een zogenaamde grotere gevoeligheid en verlengde reactie hebben in verhouding niet meer klachten dan de overige patiënten.

Niezen (Tabel 12 en grafiek 6-7-8 en 9).

Met een veratrine provocatie blijkt de niesreflexdrempel bij de atopische patiënten beduidend lager te liggen dan bij de niet-atopische patiënten en de controle personen. De niesreflexdrempel bij deze twee laatste groepen is dubieus significant verschillend ($p = 0.05$).

De niesreflexdrempel van de hooikoortspatiënten is in de hooikoortsperiode laag, maar in de wintermaanden, wanneer zij dus niet meer met het pollenallergeen in aanraking komen, hebben deze patiënten een niesreflexdrempel gelijk aan die van de controle personen. Bovendien vonden wij, dat de atopische en niet-atopische

patiënten met een 'grotere gevoeligheid en verlengde reactie' op een aspecifiek agens een lagere niesreflexdrempel hadden dan de vergelijkbare groep. Wij hebben de hypothesis naar voren gebracht, dat, deze grotere gevoeligheid en verlengde reactie ontstaat door een verminderde sympathische of vermeerderde parasympathische activiteit in het neusgebied. Bovendien kon MALCOMSON (1959) met experimenten bij katten aantonen, dat er een verband moet bestaan tussen het niezen en de parasympathicus. Wanneer wij dan nog de klinische waarnemingen van FOWLER, SÉCRÉTAN en KAMMERMEYER in ogenschouw nemen, namelijk, dat er na uitschakeling van de tractus sympathicus in de hals heftige niesaanvallen optraden, dan moeten wij toch zeker rekening houden met de mogelijkheid, dat de niesreflexdrempel een functie is van het autonome zenuwstelsel en dan speciaal van de parasympathicus.

Rhinitis vasomotoria en asthma (Tabel 13 en 14).

Aangezien de neus een onderdeel is van de tractus respiratorius, werd door ons nagegaan het voorkomen van asthma naast rhinitis vasomotoria. Het bleek nu, dat bij de atopische rhinitis vasomotoria patiënten in 42% en bij de niet-atopische rhinitis vasomotoria patiënten in 15% der gevallen asthma voorkomt. Wij hebben ons afgevraagd in hoeverre de neus van betekenis kan zijn voor het ontstaan van asthma. In verband hiermede werd door ons nagegaan of bij patiënten met *neuspyramide-afwijkingen* meer asthma gezien wordt dan bij patiënten met een normaal gevormde uitwendige neus. Door de neuspyramide-afwijkingen ontstaat er een abnormaal stroomverloop in de inwendige neus en het is daarom voor te stellen dat juist bij deze patiënten de allergenen gemakkelijker de neus zouden kunnen passeren. Toch konden wij tussen het voorkomen van asthma en neuspyramide-afwijkingen geen correlatie aantonen (zie tabel 8 en 15).

Het is bekend, dat bij de atopische rhinitis de ernst van de klachten afhankelijk is van de concentratie van het allergeen in de ademplucht. De vraag 'waarom het ene individu sneller allergisch gaat reageren dan het andere' is hiermede echter niet opgelost. Mogelijk zou een *erfelijke allergische dispositie* een belangrijke rol spelen. Daarom onderzochten wij of bij de ouders van de patiënten met rhinitis vasomotoria en asthma meer allergische verschijnselen

voorkwamen dan bij de ouders van de patiënten met alleen rhinitis vasomotoria. Om een erfelijke allergische belasting te kunnen aantonen werd anamnestic vastgelegd het voorkomen van rhinitis vasomotoria, hooikoorts, asthma en eczeem bij de vader en moeder van de patiënt. Wij zijn ons echter bewust, dat hierdoor maar een gedeeltelijk inzicht verkregen wordt omtrent de erfelijke dispositie voor allergie, aangezien lang niet iedere rhinitis vasomotoria, asthma en eczeem allergisch is.

Allergische verschijnselen werden in ongeveer 30% bij de ouders van onze patiënten gevonden (Tabel 16 en 17). De percentages waren ongeveer gelijk bij de atopische en bij de niet-atopische rhinitis vasomotoria patiënten en bij de rhinitis vasomotoria patiënten met en zonder asthma. Bovendien vond FRANSSEN (1956), dat 30% van de bevolking een of andere vorm van allergie heeft gehad of nog heeft. Wij vragen ons daarom af of onze erfelijkheidspercentages nog wel iets omtrent het erfelijk verloop van de allergie zeggen, want deze getallen komen vrij nauwkeurig overeen met de 30% gevonden door FRANSSEN. Wij waren met deze methode dus niet in staat aan te tonen, dat het voorkomen van asthma bij rhinitis vasomotoria atopica mogelijk het gevolg is van een grotere allergische dispositie.

Al eerder werd uiteengezet, dat de neuseosinophilie en de bloed-eosinophilie mede gebruikt worden als criteria voor het al of niet atopisch zijn van de rhinitis vasomotoria. Bovendien werd aange-toond o.a. door VOORHORST (1958) dat bij het verminderen van de allergische klachten tengevolge van een desensibilisatie het eosinophiele systeem eveneens minder gaat reageren. In verband hiermede leek het ons belangrijk om na te gaan of de neus- en bloed-eosinophilie bij rhinitis vasomotoria patiënten met en zonder asthma significant verschilde. Wij vroegen ons daarmee af of bij de patiënten met een rhinitis vasomotoria atopica met asthma, de allergische reactie, althans wat betreft het eosinophiele systeem heftiger verliep, dan bij de atopische patiënten zonder asthma. Het bleek echter, dat het aantal eosinophile cellen in het neusslijm en bloed bij patiënten met asthma gelijk was aan de percentages bij patiënten zonder asthma (zie grafiek 9 en 10).

Samenvattend zouden wij het volgende willen concluderen. Wanneer bij een patiënt met rhinitis vasomotoria de klachten tussen het

oe en 100 jaar begonnen zijn, en hij bovendien een lage niesreflexdrempel en asthma heeft, bestaat er een grote kans, dat men te maken heeft met een atopische rhinitis vasomotoria. Wanneer echter de klachten begonnen zijn tussen het 110 en 200 jaar en de patiënt naast een hoge niesreflexdrempel geen asthma, maar wel perifere vaatstoornissen heeft, mag men verwachten te doen te hebben met een rhinitis vasomotoria non-atopica.

SUMMARY

Rhinitis vasomotoria is characterized by a varying pathological overfilling of the cavernous spaces in the nasal mucous membrane associated with enlarged secretion and frequent sneezing.

In order to gain a clearer insight into the etiology of vasomotor rhinitis 200 patients with rhinitis vasomotoria allergica were compared with 200 with rhinitis vasomotoria non-allergica. In our criteria for allergy we have restricted ourselves to the 'immediate type' of allergy. The highly involved and often experimental 'delayed type' of allergy was left out of consideration, because it is a cellular reaction rather than a vascular syndrome which is prominent here. On account of this the patients with rhinitis purulenta were not included in our investigation, either. For in rhinitis purulenta the mucous membrane is infiltrated with inflammatory cells and it is certainly possible that the bacterial allergy and the delayed type of allergy play an important part. So only the patients with the classic rhinitis vasomotoria syndrome were included in our material.

Following COOKE (1947) we shall no longer speak of a rhinitis vasomotoria allergica, but of a *rhinitis vasomotoria atopica* so as to indicate that only the immediate type of allergy was analyzed. As criteria for a rhinitis vasomotoria atopica were taken the increase in the number of eosinophils in nasal mucus and blood and a clearly positive reaction to some allergen by means of the intracutaneous test (table 1 and 2). We assumed that we were dealing with a *rhinitis vasomotoria non-atopica* when the number of eosinophilia in nasal mucus and blood were normal and when no positive reaction could be obtained with the intracutaneous test to a great number of respiratory and food allergens.

We deliberately compared two extreme groups, therefore, chiefly with the purpose of getting closer to the etiology of rhinitis vasomotoria non-atopica.

The etiology of atopic vasomotor rhinitis is partly known. The pathological overfilling in the nasal mucosa, the enlarged secretion and the frequent sneezing is induced by the contact with specific allergens such as pollen, house dust, fungi, havis, feathers etc. By the combining of the allergen with the reagins histamine-like substances are released, causing a vasodilatation of the capillaries and the terminal parts of the arterioles and a constriction of the capillary venules.

The presence of several factors in 200 patients with atopic vasomotor rhinitis, often caused by housedust and 200 patients with non-atopic vasomotor rhinitis was compared and some important differences were seen to emerge.

Age (table 3 and diagram 1)

The complaints of the atopic patients prove to appear particularly between the 0th and the 10th year, and of the non-atopic patients between the 11th and the 20th year.

Moreover it is important whether the time at which the patients came under medical attention is chosen as startingpoint or the onset of the nasal complaints. When starting from the age at which the first polyclinical visit took place there is no notable difference between the atopic and the non-atopic group.

Influence of aspecific factors (diagram 3-4, and 5).

With an aspecific agent, viz. pepper nigrum and ammonia 0,5 %, 75 atopic and 100 non-atopic patients and 50 control persons were provoked. It appeared that a number of atopic and non-atopic patients showed a quite different pattern of behavior of the nasal mucosa than the remaining patients and the control persons. After as little as 1 mg pepper-provocation 22 % of the non-atopic and 13 % of the atopic patients had a violent and often prolonged secretion and or swelling of the nasal mucosa, which in most cases lasted longer than 30 minutes. The remaining atopic and non-atopic patients and the 50 control persons only had a reaction at 10 mg of pepper, which in addition had completely ended after 10 minutes.

Both the 'normal reaction' and the 'greater sensitivity and lengthened reaction' could repeatedly be reproduced qualitatively, but would then vary quantitatively.

By eliminating the ganglion stellatum with novocaine 1% we were capable of changing the 'normal reaction' to 10 mg pepper into a 'lengthened and violent reaction' to 1 mg pepper. This violent and lengthened reaction could not be elicited with sulfas atropine intramuscularly. It is likely, therefore, that in the rhinitis vasomotoria patients, who displayed a violent and prolonged reaction to aspecific stimuli, the cooperation between sympathicus and parasympathicus in the nasal area is probably disturbed. This disturbed cooperation leads to such an unstable condition of the nasal mucosa that aspecific stimuli which produced only very slight reactions in control persons and the other patients, will cause a violent and prolonged swelling of the mucosa and secretion in the former patients. A latent vasomotor rhinitis is brought about as it were by this disturbed cooperation which may manifest itself for instance by the action of aspecific factors. This assumption is supported by the clinical observations that a permanent and severe vasomotor rhinitis appears after elimination of the tractus sympathicus in the neck by a pathological process or neuro-surgical treatment.

On the strength of above observations after a pepperprovocation and in view of the publications on the appearance of a permanent vasomotor rhinitis after elimination of the tractus sympathicus in the neck, we are of the opinion that in a number of cases vasomotor rhinitis is caused by a disregulation of the autonomous nervous system in the nasal area. We still have some difficulty in explaining the etiology of this disregulation. Endocrine and in particular psychosomatic factors are likely to play an important part.

The occurrence of peripheral vascular disturbances (table 6 and 7). The incidence of acrocyanosis, angiospasm and cold extremities proves to be significantly greater in non-atopic patients than in the atopic patients and the control persons. In view of this we consider it likely that in a number of patients the disregulation of the autonomous nervous system has not been confined to the nose only, but is of a more general nature. The findings of GODIN and CLOETENS (1947) also point this way.

Anomalies of the nasal pyramid (table 8 and 9).

COTTLE, CHESSEN and GRIESMANN consider anomalies of the external nose very important for the origination of a vasomotor rhinitis. By correcting these anomalies surgically they attempt to cure the vasomotor rhinitis. We agree with them on the point that the external nose has great physiological significance. However, since both the atopic and non-atopic patients and the control persons showed equal percentages of nasal anomalies we think it must be questioned whether the nasal pyramid anomaly is so often the actual cause of vasomotor rhinitis. A correlation between the anomalies of the external nose and the occurrence of a greater sensitivity and lengthened reaction after an aspecific provocation proved to be absent.

Variations in temperature (table 10 and 11).

From their histories it appears that a third of the atopic and non-atopic patients have a distinct increase in their complaints under the influence of cold or heat. The patients with a so-called greater sensitivity and lengthened reaction do not have more complaints proportionally than the other patients.

Sneezing (table 12 and diagram 6-7-8, and 9).

With a veratrine provocation the sneezing reflex-threshold proves to be considerably lower in the atopic patients than in the non-atopic patients and the control persons. The sneezing reflex threshold in the two latter groups is dubiously significantly different ($p = 0.05$).

The sneezing reflex-threshold of the hayfever patients is low in the hayfever season, but in the winter months, so when there is no longer any contact with the pollen allergen, these patients have a sneezing reflex-threshold similar to that of the control persons. In addition the atopic and non-atopic patients with a 'greater sensitivity and lengthened reaction' to an aspecific agent were found to possess a lower sneezing reflex-threshold than the comparable group. We have advanced the hypothesis that this greater sensitivity and lengthened reaction is produced by a decreased sympathetic or increased parasympathic activity in the nasal area. Moreover MALCOMSON (1959) was able to demonstrate with experiments in cats

that there must be a relation between sneezing and the parasympathicus. When further the clinical observations of FOWLER, SÉCRÉTAN and KAMMERMEYER are reviewed, viz. that violent attacks of sneezing occurred after elimination of the tractus sympathicus in the neck, the possibility should certainly be considered that the sneezing reflex-threshold is a function of the autonomous nervous system and especially of the parasympathicus.

Rhinitis vasomotoria and asthma (table 13 and 14).

Since the nose forms part of the respiratory tract the incidence of asthma in conjunction with vasomotor rhinitis was investigated. It appeared that asthma occurs in 42% of the atopic vasomotor rhinitis patients and in 15% of the non-atopic vasomotor rhinitis patients. We have considered the problem to what extent the nose may be of significance for the origin of asthma. In view of this it was investigated whether the incidence of asthma is greater in patients with *anomalies of the nasal pyramid* than in patients with an external nose of normal shape. The nasal pyramid-anomalies lead so an abnormal flow in the internal nose and consequently it may be imagined that in these patients the allergens could pass the nose more readily. Nevertheless no correlation between the occurrence of asthma and nasal pyramid-anomalies could be demonstrated (see table 8 and 15).

It is wellknown that in atopic rhinitis the gravity of the complaints is dependent on the concentration of the allergen in the inhaled air.

However, this has not solved the question 'why one individual will have allergic reactions more rapidly than the other'. An *hereditary allergic disposition* might possibly play an important part. For this reason it was investigated whether allergic phenomena were more common in parents of the patients with vasomotor rhinitis and asthma than in the parents of the patients with vasomotor rhinitis only. In order to be able to demonstrate a hereditary allergic transmission the histories of the patient's father and mother were examined for the occurrence of vasomotor rhinitis, hay fever, asthma and eczema. We are aware, however, that in this manner only partial insight is gained as to the hereditary disposition for allergy, since every vasomotor rhinitis, asthma and eczema, is far from being allergic.

Allergic phenomena were found in about 30% of the parents of our patients (Table 16 and 17). The percentages were approximately equal for the atopic and the non-atopic vasomotor rhinitis patients and for the vasomotor rhinitis patients with and without asthma. In addition FRANSSEN found (1956) that 30% of the population has had or still has some form of allergy. We ask ourselves the question, therefore, whether our heredity percentages after all have any significance concerning the hereditary course of the allergy, for these figures correspond fairly closely to the 30% found by FRANSSEN. So this method failed to establish that the occurrence of asthma in conjunction with rhinitis vasomotoria atopica might be the result of a greater allergic disposition.

It was stated before that the nasal eosinophilia and the blood eosinophilia are likewise used as criteria for judging whether a vasomotor rhinitis is atopic or not. Moreover it was demonstrated by a.o. VOORHORST (1958) that as the allergic complaints abate owing to a desensitization, the eosinophile system also begins to show less violent reactions. In view of this fact it seemed important to us to investigate whether the nasal and blood eosinophilia was significantly different in rhinitis vasomotoria atopica patients with and without asthma. We thus posed the question whether the allergic reaction, at any rate with respect to the eosinophile system, had a more violent course in the patients with a rhinitis vasomotoria atopica with asthma than in the atopic patients without asthma. However, the number of eosinophils in the nasal mucus and blood of patients with asthma proved to be equal to the percentages in patients without asthma (see diagram 9 and 10).

Summarizing we should like to draw the following conclusions. When the complaints of a patient with vasomotor rhinitis started between the 0th and 10th year, and when in addition he has a low sneezing reflex-threshold and asthma, the probabilities are that one is dealing with an atopic vasomotor rhinitis. When on the other hand the onset of the complaints came between the 11th and 20th year and when the patient has a high sneezing reflex threshold, no asthma, but peripheral vascular disturbances, it may be expected that one is concerned with a non-atopic vasomotor rhinitis.

ZUSAMMENFASSUNG

Rhinitis vasomotoria wird gekennzeichnet durch eine wechselnde pathologische Überfüllung der kavernen Bluträume in der Nasenschleimhaut, verbunden mit erhöhter Sekretion und frequentem Niesen.

Um eine tiefere Einsicht in die Ätiologie der Rhinitis vasomotoria zu bekommen, wurden 200 Patienten mit Rhinitis vasomotoria allergica mit 200 Patienten mit Rhinitis vasomotoria non-allergica verglichen. Bei unseren Kriterien für Allergie haben wir uns auf die 'immediate type' Allergie beschränkt. Die sehr komplizierte und meistens experimentelle 'delayed type' Allergie wurde unberücksichtigt gelassen, weil hier nicht so sehr ein Gefäßsyndrom, sondern eine zelluläre Reaktion im Vordergrund steht. Im Zusammenhang damit haben wir auch die Patienten mit Rhinitis purulenta nicht mit in unsere Untersuchung einbezogen, denn bei der Rhinitis purulenta ist die Schleimhaut mit Entzündungszellen infiltriert und es ist sicher möglich, daß die Bakterien-Allergie und die 'delayed type' Allergie dabei eine große Rolle spielen. Allein also die Patienten mit dem klassischen Rhinitis-vasomotoria-Syndrom haben wir in unser Untersuchungsmaterial aufgenommen.

Nach dem Vorbild von COOKE (1947) werden wir nicht mehr von einer Rhinitis vasomotoria allergica sprechen, sondern von einer *Rhinitis vasomotoria atopica*, um damit anzudeuten, daß allein die 'immediate type' Allergie analysiert wird. Als Kriterien für eine Rhinitis vasomotoria atopica nahmen wir die erhöhte Anzahl eosinophiler Zellen im Nasenschleim und Blut und zugleich mit dem intradermalen Test eine deutliche positive Reaktion auf irgendein Allergen (Tabelle 1 und 2). Wir nahmen an, daß es sich um eine *Rhinitis vasomotoria non-atopica* handelt, wenn die Anzahl der

eosinophilen Zellen im Nasenschleim und Blut normal waren und mit dem intradermalen Test auf eine große Anzahl respiratoren und Nahrungsallergenen keine positive Reaktion zu bekommen war.

Mit Wissen und Willen haben wir also zwei extreme Gruppen verglichen; hauptsächlich mit der Absicht die Ätiologie der Rhinitis vasomotoria non-atopica etwas genauer zu bestimmen.

Bei der Rhinitis vasomotoria atopica ist uns die Ätiologie zum Teil bekannt, die pathologische Überfüllung der Bluträume in der Nasenschleimhaut, die erhöhte Sekretion und das frequente Niesen entsteht durch das in Verbindung kommen mit bestimmten Allergenen, u.a. Pollen, Hausstaub, Schimmel, Haare, Federn usw. Durch die Verbindung von Allergenen mit den Reaginen kommen histaminartige Stoffe frei, durch die in der Nasenschleimhaut eine Vasodilatation der kapillaren und terminalen Teile der Arteriolen und eine Konstriktion der kapillaren Venulae auftreten.

Bei 200 Patienten mit Rhinitis vasomotoria atopica, meistens durch Hausstaub verursacht, und 200 Patienten mit Rhinitis vasomotoria non-atopica haben wir das Vorhandensein von verschiedenen Faktoren verglichen und sahen, daß einige wichtige Unterschiede auftraten.

Das Alter (Tabelle 3 und graphische Darstellung 1).

Bei den atopischen Patienten beginnen die Beschwerden vor allem zwischen dem 0. und 10. Lebensjahr und bei den nicht-atopischen Patienten zwischen dem 11. und 20. Lebensjahr.

Außerdem ist wichtig ob man von dem Zeitpunkt ausgeht, an dem der Patient sich unter Behandlung begab, oder an dem die Nasenbeschwerden begannen. Wenn man von dem Alter ausgeht, in dem der erste poliklinische Besuch stattfand, dann sieht man zwischen der atopischen und der nicht-atopischen Gruppe keinen nennenswerten Unterschied.

Einfluß von aspezifischen Faktoren (Graphische Darstellung 3-4 und 5).

Mit einem aspezifischen Agens, nämlich schwarzen Pfeffer und Ammoniak 0,5 %, provozierten wir 75 atopische und 100 nicht-atopische Patienten und 50 Kontrollepersonen. Hierbei ergab sich, daß eine Anzahl atopischer und nicht-atopischer Patienten ein ganz anderes

Verhaltensmodell der Nasenschleimhaut zeigten als die übrigen Patienten und die Kontrollepersonen. Nämlich 22% der nicht-atopischen und 13% der atopischen Patienten bekam schon nach 1 mg Pfefferprovokation eine heftige und sehr lange dauernde Sekretion und/oder Schleimhautschwellung, die in den meisten Fällen länger als 30 Minuten dauerte. Die übrigen atopischen und nicht-atopischen Patienten und die 50 Kontrollepersonen hatten erst bei 10 mg Pfeffer eine Reaktion, die außerdem nach 10 Minuten völlig vorbei war. Sowohl die 'normale Reaktion' wie die 'größere Empfindlichkeit und verlängerte Reaktion' waren qualitativ bei Wiederholung reproduzierbar, aber sie waren dann wohl quantitativ wechselnd.

Dadurch, daß wir das Ganglion stellatum mit Novocain 1% ausschalteten, waren wir imstande die 'normale Reaktion' auf 10 mg Pfeffer übergehen zu lassen in eine 'verlängerte und heftige Reaktion' auf 1 mg Pfeffer. Mit Sulfas Atropin intramuskulär war diese heftige und verlängerte Reaktion bei unseren Patienten nicht zu beeinflussen. Bei den Rhinitis vasomotoria Patienten, die auf aspezifische Reize eine heftige und lange dauernde Reaktion zeigten, ist also wahrscheinlich die Zusammenarbeit zwischen dem Sympathikus und Parasympathikus im Nasengebiet gestört. Durch diese gestörte Zusammenarbeit entsteht ein derartig labiler Zustand der Nasenschleimhaut, daß aspezifische Reize, die bei den Kontrollepersonen und den übrigen Patienten nur eine sehr geringe Reaktion zur Folge haben, bei diesen Patienten eine heftige und lange dauernde Schleimhautschwellung und Sekretion verursachen. Es entsteht durch diese gestörte Zusammenarbeit gleichsam eine latente Rhinitis vasomotoria, die unter anderem durch Einwirkung aspezifischer Faktoren offenbar werden kann. Diese Annahme wird durch die klinische Beobachtung unterstützt, daß nach Ausschaltung des Tractus sympathicus im Hals durch einen pathologischen Prozeß oder durch einen neurochirurgischen Eingriff eine bleibende und ernste Rhinitis vasomotoria entsteht.

Aufgrund der obengenannten Beobachtungen nach einer Pfefferprovokation und in Anbetracht der Publikationen über das Entstehen einer bleibenden Rhinitis vasomotoria nach Ausfall des Tractus sympathicus im Hals, meinen wir, daß in einer Anzahl Fälle die Rhinitis vasomotoria durch eine Dysregulation des auto-

nomen Nervensystems im Nasengebiet entsteht. Wie diese Dysregulation zustande kommt ist für uns noch schwer zu erklären. Endokrine und vor allem psychosomatische Faktoren spielen dabei wahrscheinlich eine wichtige Rolle.

Das Vorhandensein von peripheren Gefäßstörungen (Tabelle 6 und 7). Akrokyanose, Angiospasmen und kalte Extremitäten kommen bei den nicht-atopischen Patienten signifikant mehr vor als bei den atopischen Patienten und den Kontrollepersonen. In Verbindung hiermit halten wir es für wahrscheinlich, daß die Dysregulation des autonomen Nervensystems bei einer Anzahl Patienten mit Rhinitis vasomotoria non-atopica nicht allein auf die Nase beschränkt geblieben ist, sondern mehr allgemein ist. Die Erfahrungen von GODIN und CLOETENS (1947) weisen auch in diese Richtung.

Nasenpyramide-Abweichungen (Tabelle 8 und 9).

COTTLE, CHESSEN und GRIESMANN halten Abweichungen der auswendigen Nase für sehr wichtig für das Entstehen der Rhinitis vasomotoria. Dadurch, daß sie diese Abweichungen operativ korrigieren, versuchen sie die Rhinitis vasomotoria zu heilen. Wir sind mit ihnen einig, daß die auswendige Nase eine große physiologische Bedeutung hat. Da wir jedoch sowohl bei den atopischen und nicht-atopischen Patienten wie bei den Kontrollepersonen in gleichen Prozentsätzen Nasenabweichungen konstatierten, meinen wir doch bezweifeln zu müssen, ob die Nasenpyramide-Abweichungen wohl so oft die Ursache der Rhinitis vasomotoria ist. Es ergab sich, daß eine Korrelation zwischen den Abweichungen der auswendigen Nase und dem Auftreten einer größeren Empfindlichkeit und verlängerten Reaktion nach einer aspezifischen Provokation nicht vorhanden war.

Temperaturwechsel (Tabelle 10 und 11).

Anamnestisch bekam ein Drittel der atopischen und nicht-atopischen Patienten unter Einfluß von Kälte oder Wärme eine deutliche Zunahme ihrer Beschwerden. Die Patienten mit einer sogenannten größeren Empfindlichkeit und verlängerten Reaktion haben im Verhältnis nicht mehr Beschwerden als die übrigen Patienten.

Niesen (Tabelle 12 und graphische Darstellung 6-7-8 und 9).

Mit einer Veratrinprovokation lag die Niesreflexschwelle bei den atopischen Patienten bedeutend niedriger als bei den nicht-atopischen Patienten und den Kontrollepersonen. Die Niesreflexschwelle bei diesen zwei letzten Gruppen ist dubios signifikant verschieden ($p = 0,05$).

Die Niesreflexschwelle der Heufieberpatienten ist in der Heufieberperiode niedrig, aber in den Wintermonaten, wenn sie also nicht mehr mit dem Pollenallergen in Berührung kommen, haben diese Patienten eine Niesreflexschwelle, die gleich der der Kontrollepersonen ist. Ausserdem stellten wir fest, daß die atopischen und nicht-atopischen Patienten mit einer 'größeren Empfindlichkeit und verlängerten Reaktion' auf ein aspezifisches Agens eine niedrigere Niesreflexschwelle hatten als die vergleichbare Gruppe. Wir haben die Hypothese aufgestellt, daß diese größere Empfindlichkeit und verlängerte Reaktion durch eine verminderte sympathische oder vermehrte parasympathische Aktivität im Nasengebiet entsteht. Ausserdem konnte MALCOMSON (1959) mit Experimenten bei Katzen zeigen, daß eine Verbindung zwischen dem Niesen und dem Parasympathikus bestehen muß. Wenn wir dann noch die klinischen Beobachtungen von FOWLER, SÉCRÉTAN und KAMMERMEYER in Augenschein nehmen, nämlich, daß nach Ausschaltung des Tractus sympathikus im Hals heftige Niesanfälle auftraten, dann müssen wir doch sicher mit der Möglichkeit rechnen, daß die Niesreflexschwelle eine Funktion vom autonomen Nervensystem ist und dann speziell vom Parasympathikus.

Rhinitis vasomotoria und Asthma (Tabelle 13 und 14).

Da die Nase ein Teil des Tractus respiratorius ist, haben wir das Vorhandensein von Asthma neben Rhinitis vasomotoria untersucht. Es ergab sich, daß bei den atopischen Rhinitis-vasomotoria-Patienten bei 42% und bei den nicht-atopischen Rhinitis-vasomotoria-Patienten bei 15% Asthma vorkam. Wir haben uns gefragt inwieweit die Nase von Bedeutung sein kann für das Entstehen von Asthma. In diesen Zusammenhang haben wir untersucht, ob bei Patienten mit einer Nasenpyramide-Abweichung mehr Asthma vorkommt als bei Patienten mit einer normal geformten auswendigen Nase. Durch die Nasenpyramide-Abweichungen entsteht ein abnor-

malen Stromverlauf in der inwendigen Nase und darum kann man sich vorstellen, daß gerade bei diesen Patienten die Allergenen leichter die Nase passieren könnten. Doch konnten wir zwischen dem Auftreten von Asthma und den Nasenpyramide-Abweichungen keine Korrelation nachweisen (vgl. Tabelle 8 und 15).

Es ist bekannt, daß bei der atopischen Rhinitis der Ernst der Beschwerden abhängt von der Konzentration des Allergen in der Atemluft. Die Frage, 'warum das eine Individuum schneller allergisch reagiert als das andere', ist hiermit allerdings nicht gelöst. Möglicherweise spielt eine *erbliche allergische Disposition* eine wichtige Rolle. Darum untersuchten wir, ob bei den Eltern der Patienten mit Rhinitis vasomotoria und Asthma mehr allergische Symptome vorkamen als bei den Eltern von Patienten mit allein Rhinitis vasomotoria. Um eine erbliche allergische Belastung nachweisen zu können, wurde das Vorkommen von Rhinitis vasomotoria, Heufieber, Asthma und Ekzem bei dem Vater und der Mutter des Patienten anamnestisch festgelegt. Wir sind uns allerdings bewußt, daß hierdurch nur teilweise eine Einsicht über die erbliche Disposition für Allergie zu bekommen ist, weil lange nicht jeder Rhinitis-vasomotoria, Asthma und Ekzem allergisch ist.

Allergische Symptome wurden bei ungefähr 30% der Eltern unserer Patienten festgestellt (Tabelle 16 und 17). Die Prozentsätze waren bei den atopischen und bei den nicht-atopischen Rhinitis-vasomotoria-Patienten und bei den Rhinitis-vasomotoria-Patienten mit und ohne Asthma ungefähr gleich. Ausserdem hat FRANSEN (1956) festgestellt, daß 30% der Bevölkerung irgendeine Form von Allergie gehabt hat oder noch hat. Wir fragen uns daher, ob unsere Erblichkeitsprozentsätze noch etwas über den Verlauf der Erblichkeit der Allergie aussagen, denn diese Zahlen kommen ziemlich genau mit den 30% überein, die FRANSEN festgestellt hat. Wir waren also mit dieser Methode nicht imstande nachzuweisen, daß das Auftreten von Asthma bei Rhinitis vasomotoria atopica möglicherweise die Folge einer größeren allergischen Disposition ist.

Schon früher wurde dargelegt, daß die Naseneosinophilie und die Bluteosinophilie mit als Kriterien verwendet werden für das wohl oder nicht Atopisch sein der Rhinitis vasomotoria. Außerdem wurde nachgewiesen u.a. von VOORHORST (1958), daß beim Vermindern von allergischen Beschwerden infolge einer Desensibilisation das eosino-

phile System ebenfalls weniger reagiert. In diesen Zusammenhang schien es uns wichtig zu untersuchen, ob die Nasen- und Bluteosinophilie bei Rhinitis-vasomotoria-Patienten mit und ohne Asthma signifikant verschieden war. Wir fragten uns, ob bei den Patienten mit einer Rhinitis vasomotoria atopica mit Asthma die allergische Reaktion, wenigstens hinsichtlich des eosinophilen Systems, heftiger verlief als bei den atopischen Patienten ohne Asthma. Es ergab sich aber, daß die Anzahl eosinophiler Zellen im Nasenschleim und Blut bei Patienten mit Asthma gleich dem Prozentsatz bei Patienten ohne Asthma war (vgl. graphische Darstellung 9 und 10).

Zusammenfassend möchten wir das Folgende konkludieren: Wenn bei einem Patienten mit Rhinitis vasomotoria die Beschwerden zwischen dem 0. und 10. Lebensjahr begannen und er außerdem eine niedrige Niesreflexschwelle und Asthma hat, besteht die große Wahrscheinlichkeit, daß man mit einer atopischen Rhinitis vasomotoria zu tun hat. Wenn aber die Beschwerden zwischen dem 11. und 20. Lebensjahr begannen und der Patient neben einer hohen Niesreflexschwelle keinen Asthma, aber wohl periphere Gefäßstörungen hat, kann man erwarten, daß man mit einer Rhinitis vasomotoria non-atopica zu tun hat.

RÉSUMÉ

Pour arriver à une meilleure connaissance de l'étiologie de la rhinite vasomotoria non-atopica, l'auteur a comparé 200 malades atteints de ce mal et 200 malades atteints de rhinite vasomotoria atopica. Plusieurs facteurs furent étudiés à cet effet.

Age (tab. 3, graphique 1).

Chez les malades atopiques, les premiers symptômes apparaissent en général avant l'âge de 10 ans, chez ceux de l'autre groupe entre la onzième et la vingtième année.

Influence de facteurs aspécifiques (graphique 3-4 et 5).

Un agent aspécifique comme le *peper nigrum* et l'ammoniaque 0,5 % se trouve entraîner chez 22 % des malades non-atopiques et chez 13 % des malades atopiques une 'plus grande sensibilité et réaction prolongée' de la muqueuse du nez. En éliminant le ganglion stellatum par une piqure de novocaïne 1 %, il fut possible de changer la 'réaction normale' en une 'réaction prolongée et violente'. Le sulfas atropine, administré par voie intramusculaire n'a pu exercer aucune influence sur cette réaction violente et prolongée chez nos malades. Sur la base des observations mentionnées ci-dessus, et vu les publications sur l'origine d'une rhinite vasomotoria permanente après élimination du tractus sympathicus dans le cou, nous croyons que dans certains cas la rhinite vasomotoria est causée par une dysrégulation du système nerveux autonome de la région nasale. Des facteurs endocrines et psychosomatiques jouent probablement un rôle important à l'origine de cette dysrégulation.

La présence de troubles vasculaires périphériques (tab. 6 et 7).

La fréquence de phénomènes tels que: acrocyanose, angiospasmes et froid aux extrémités est plus grande, et cela dans des proportions significatives, que dans le groupe des malades atopiques et dans le groupe de contrôle.

Anomalies de la pyramide nasale (tab. 8 et 9).

Ces anomalies furent observées dans le même pourcentage de cas chez les malades des trois groupes.

Variations de température (tab. 10 et 11).

Au point de vue amnésique, un tiers des malades atopiques aussi bien que non-atopiques ont nettement plus à se plaindre sous l'effet du froid ou de la chaleur.

Sternutation (tab. 12 et graphiques 6-7-8 et 9).

Sous l'effet d'une provocation de veratrine, le seuil du réflexe sternutatoire se trouve sensiblement plus bas chez les malades atopiques que chez les non-atopiques ou ceux du groupe de contrôle. Chez les malades de la fièvre des foins, ce seuil est bas durant la période de fièvre des foins, tandis que, dans les mois d'hiver, il se trouve au même niveau que celui des personnes de contrôle.

Rhinite vasomotoria et asthme (tab. 13 et 14).

Chez 42% des malades atopiques et chez 15% des malades de rhinite vasomotoria non-atopique on constate aussi de l'asthme. Il ne nous a pas été possible d'établir une corrélation entre la présence d'asthme et celle d'anomalies de la pyramide du nez. Le nombre de cellules éosinophiles contenues dans les mucosités du nez et dans le sang se trouve être le même chez les malades de rhinite vasomotoria avec asthme que chez ceux sans asthme.

LITERATUURLIJST

- ANDERSEN, H. C., Acta Oto-laryng. (Stockholm) Suppl. 50 1943.
 ANDERSON, J. R., RUBIN, W., Arch. Otolaryng. (Chicago) 58.540 (1953).
 AVIADO, D. M., Am. J. of Physiol. 165.261 (1951).
 BEIN, H. J., GROSS, F., TRIPOD, J. und MEIER, R., Schweiz. med. Wch. schr. 83.1007 (1953).
 BERTLER, A., CARLSON, A., LINDQUIST, M. und MAGNUSSON, T., Experientia (Basel) 14.184 (1958).
 BING, R., Lehrbuch der Nervenkrankheiten. Benno Schwabe und Co., Basel 1945.
 BLIER, Z., Am. J. of Physiol. 93.390 (1930).
 BOGDANSKI, D. F., WEISSBACH, H., UDENFRIED, S., Journ. of Neurochem. blz. 272 1956/57.
 BRODIE, B. B., PLETSCHER, A., SHORE, A., Science 122.968 (1955).
 BRODIE, B. B., SHORE, P. A., Ann. of the N.Y. Acad. Sci. 66.631 (1956/57).
 CANNON, W. B. and ROSENBLUETH, A., Autonomic Neuro effector Systems, Mac. Millan Comp., New York 1937.
 CHESSEN, J., PHILPOTT, J., Laryngoscope (London) 65.85 (1955).
 CHRISTENSEN, K., Ann. Otol. Rhinol. (St. Louis) 43.1066 (1934).
 CLARA, D. M., Das Nervensystem des Menschen. Verlag von Joh. Ambr. Barth, Leipzig 1942.
 COOKE, R. A., Allergy in Theory and Practice. W.B. Saunders Company, Philadelphia/London 1947.
 COTTLE, M. H., Laryngoscope (London) 63.608 (1953) Arch. Otolaryng. (Chicago) 60.408 (1954) Arch. Otolaryng. (Chicago) 62.173 (1955).
 CHOUEROUN, N., Science 98.327 (1943) C. R. Acad. Sci. (Paris) 226.1477 (1948).
 CRISMON, J. M., FUERMAN, F. A., Journ. of Clin. Invest. 26.259 (1947).
 DALE, H. H., Brit. Med. J. blz. 1093-1929.
 DAVIES, A., gecit. in 'Industrial Medicine and Hygiene', Merewether, E.R.A. vol. 3. Butterworth and Co Ltd. London 1956.
 DAVISON, F. W., Ann. Otol. Rhinol. (St. Louis) 53.849 (1944).
 DAWES, G. S., Brit. med. Bull. 8.32 (1952).
 DIENES, L., SCHOENHEIT, E. W., J. Immunol. 14.9. (1927).
 VAN DISHOCK, H. A. E., Acta Oto-laryng. (Stockholm) 24.494 (1936) Acta Oto-laryng. (Stockholm) 25.285 (1937) Acta Oto-laryng (Stockholm) 26.53 (1938) Acta Oto-laryng. (Stockholm) 30.5 (1942).
 VAN DISHOCK, H. A. E., ROUX, D. J., Acta Oto-laryng. (Stockholm) 27.680 (1939).

DOHLMAN, G., Die Rolle der Allergie auf dem Gebiet der Hals-Nasen und Ohrenheilkunde. Fortschritte der Allergielehre I. S. Karger, Basel/New York. 1939.

EGGSTON, A. A. and WOLFF, D., Histopathology of the ear nose and throat. the Williams and Wilkins Comp. Baltimore 1947.

EPPINGER, H. und HESS, L., Ztschr. J. klin. Med. 68.205 (1910).

EYERMANN, C. H., Ann. Otol. Rhinol. (St. Louis) 36.808 (1927).

FELDBERG, W., Am. Rev. Physiol. 3.671 (1941).

FERÉ, CH., Compt. rend. Soc. de biol. blz. 555 (1890).

FOMON, S., STAYAD, W., SCHATTFNER, A., MEIVERT, A., Arch. Otolaryng. (Chicago) 53.256 (1951).

FORMAN, J., Ann. Otol. Rhinol. (St. Louis) 43.279 (1934).

FOWLER JR., E. PR., Arch. otolaryng. (Chicago) 37.710. (1943).

FOWLER, P. B. S., Lancet II. 755 (1952).

FRANSSSEN, M. G. C., Enige aspecten van de sinusitis maxillaris chronica purulenta. Diss. Leiden 1956.

FREUND, L., Strahlentherapie 12.158. (1926).

GAGEL, O., Verhandl. der Deutsch. Gesellsch. der H.N. Ohrrärzte 24.1 (1953).

GODIN, O. et CLOETENS, W., Essai sur la Physiopathologie du Coryza spasmodique. Acta Ot. Rhin. laryng. Belgica, Fasc. 1 Jan. 1947.

GOODALL, M. C., Acta Physiol. Scand. 24. Suppl. 85 (1951).

GOODMAN, L. S. and GILMAN, A., The Pharmacological Basis of Therapeutics the Macmillan Company - New York 1955.

GRIESMAN, B. L., Arch. Otolaryng. (Chicago) 51. 541 (1950).

DE HAAS, H. T. A., Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 189.397 (1938).

HARHAVY, J., Cardio-vascular Allergy. Progress in Allergy III. S. Karger-Basel/New-York 1952.

HARLEY, D., The infective factor in asthma and rhinitis. Progress in Allergy III, S. Karger-Basel/New-York 1952.

HARRIS, A. S., Ann. Otol. Rhinol. (St. Louis) 48.311 (1939).

HEETDERKS, S., Am. J. Med. Sci. 174.231 (1927).

HESS, W. R., Pflügers Arch. f. die Ges. Physiol. des Mensch. und der Tiere 243.409 (1940).

HIGBEE, D. R., Ann. Otol. Rhinol. (St. Louis) 45.385 (1936) Arch. Otolaryng. (Chicago) 50.45 (1949).

HOFF, F., Klinische Physiologie und Pathologie. George Thieme Verlag, Stuttgart 1954.

HOLMES, TH., GOODSELL, H., WOLFF, S. and WOLFF, H., Am. J. of Med. Sci 218.16 (1949). The Nose. An experimental study of reactions within the nose in Human subjects during varying life experiences. Charles C. Thomas, Springfield 1950.

HOLMES, TH., TRENTING, TH. and WOLFF, H., Psychosomat. Med. 23.71 (1951).

HOLZBAUER, M., VOGT, M., Journ. of Neurochem. 1.8 (1956).

VAN HOORN, J. G. and VAN DISHOECK, H. A. E., Pract. Ot. Rhin. laryng. (Basel) 20.314 (1958).

HUSSAREK, M., KOFFER, E., Arch. f. O.N. und Kehlkopfheilk. 163.294 (1953).

INGELSTED, S. and IVSTAM, B., Acta Otolaryng. (Stockholm) 37.451 (1949).

JUNG, L., TAGAND, R., CHAVANNE, F., L'Oto-Rhino-laryng. Internat. 14.353 (1926).

KAMMERMEYER, A., Beihefte zur Zt. Schr. für H.N.O. 5.230 (1955/56).

KRAYER, O. and ACHESON, G., Physiol. Rev. 26.383 (1946).

KROGSAARD, A. R., Acta Med. Scand. 162.405 (1958).

KUFFLER, S. W., Journ. Neurophys. 8.113 (1945).

KUNTZ, S., Ann. Otol. Rhinol. (St. Louis) 45.395 (1936).

KUNTZ, A., The autonomic Nervous system. Lea and Febiger, Philadelphia 1953.

KURÉ, K. und SAKURASAWA, F., Zt. Schr. f. Zellforschung und Mikrosk. Anatomie 9.245 (1929).

LANDOIS, L. und ROSEMAN, R., Physiologie des Menschen. Urban und Schwarzenberg, München/Berlin 1950.

LANDSTEINER, K., CHASE, M. W., Journ. Exp. Med. 71.237 (1940).

LARSELL, O., FENTON, R. A., Arch. Otolaryng. (Chicago) 24.687 (1936).

LARSELL, O., BARNER, J., FENTON, R. A., Arch. Otolaryng. (Chicago) 27.266 (1938).

LAUB, G. R., Ann. Otol. Rhinol. (St. Louis) 55.179 (1945).

LEWIS, T., The bloodvessels of the human skin and their responses. Shaw and Sons Ltd., London 1927.

LOENING, F., Ztschr. f. Biol. 62.54 (1913).

LÜSCHER, E., Arch. Ohr. u.s.w. Heilk. u. Z. Hals u.s.w. Heilk. 175.69 (1959).

MADURO, R., les Ann. d'Oto.Laryng. 67.267 (1950).

MALCOMSON, GR. K., Journ. of Laryng. and Otol. 73.73 (1959).

MENKIN, V., Arch. Path. 12.802 (1931).

MC. MASTER, P. D., KRUSE, H., Journ. Exp. Med. 89.583 (1949).

MEADE MOHUM, Arch. Otolaryng. (Chicago) 37.699 (1943).

MEREWEATHER, E. R. A., Industrial Medicine and Hygiene. vol. 3 Butterworth and Co Ltd, London 1956.

MILLONING, A. F., GARDNER, H. E., HARRIS, H. E., Arch. Otolaryng. (Chicago) 52.359 (1950).

MUCH, O., Zeitschr. f. H.N. und Ohrheilk. 13.312 (1926) Zeitschr. f. H.N. und Ohrheilk. 37. 357 (1935).

MÜLLER, L. R., Lebensnerven und Lebenstrieb. Julius Springer Verlag, Berlin 1931.

VON MUSCHOLL, E., Klin. Wch. Schr. 37.217 (1959).

NIEDERMEYER, E. Mediz. Klin. 54.475 (1959).

NORTHROP F. A., Clin. Med. und Surg. 41.439 (1934).

ORIE, N. G. M., Acta Allerg. Sup. III: 73 (1953).

PASQUALE, S., Quad. Allerg. 7.33 (1941).

PESTALOZI, C., SCHNIJDER, U. W., Schweiz. Med. Wch. schr. 85.496 (1955).

PESHKIN, M., Allergy in children. Progress in Allergy III S. Karger, Basel/New York 1952.

POST, W. L., Ann. Otol. (St. Louis) 54.747 (1945).

PROETZ, A. W., Essays on the applied Physiology of the Nose. Annals Publ. Comp., St. Louis 1941. Ann. Otol. Rhinol. (St. Louis) 56.328 (1947).

RAFFEL, S., Delayed hypersensitivities. Progress in Allergy IV. S. Karger - Basel/New York 1954.

RYAN, R. E., Proc. of the St. meetings of the Mayo Clin. 22.113 (1947).

SÉCRÉTAN, J. P., Practica Ot. Rh. Laryng. (Basel) 11.387 (1949).

SÉDAN, M. J., Revue d'Ot. Neur. Ophthalm. 26.123 (1954).

STERNBERG, H., Zeitschr. f. H.N. und Ohrheilk. 7.4. (1924) Zeitschr. f. H.N. und Ohrheilk. 19.104 (1928) Monatschr. f. Ohr. heilk. 63.390 (1929).

- STEINMANN, O., *Practica Ot. Rh. Laryng.* (Basel) 10.339 (1948).
 STOKSTED, P., *Acta Otolaryng.* (Stockholm) 42.175 (1952) *Acta Otolaryng.* (Stockholm), Suppl. 109 (1953).
 SWINDLE, P. E., *Ann. Otol. Rhinol.* (St. Louis) 44.913 (1935) *Ann. Otol. Rhinol.* (St. Louis) 46.629 (1937).
 TATUM, A. L., *the Am. J. of Phys.* 65.229 (1923).
 TEMPLE, F., *Ann. Otol. Rhinol.* (St. Louis) 41.1030 (1932).
 THOMAS, J. W., VAN ORDSTRAND, H. S., TOMLINSON, C., *Ann. Int. Med.* (Lancaster) 23.405 (1945).
 TSCHALUSSOW, M. A., *Pflüger Arch. f. die ges. Physiol.* 15.523 (1913).
 VAUGHAN, W. T., *Practice of Allergy.* H. Kimpton, London 1939.
 VOORHORST, R., *De diagnostische betekenis van de eosinophiele leucocyt voor het atopisch syndroom.* Stenfert Kroese N.V., Leiden 1958.
Acta Allerg. 14.69 (1959).
 VAIL, H. H., *Ann. Otol. Rhinol.* (St. Louis) 41.837 (1932) *Laryngoscope* (London) 60.360 (1950).
 WALSH, TH. E., *Ann. Otol. Rhinol.* (St. Louis) 64.466 (1955).
 WARREN, S., DIXON, F. J., *Am. J. Med. Sci.* 216.136 (1948).
 WARRINGA, R. J., *Over bronchiectasie.* Diss. Groningen 1955.
 WERNER, A., *Arch. des Mal. Prof. de Méd du trav. et de Sécur. soc.* blz. 27 (1955).
 WILLSON, P., ROYLE, H., *Brit. Med. J.* I. 974 (1939).
 WOLFF, S., *Arch. Otolaryng* (Chicago) 59.461 (1954).

STELLINGEN

I

Een dysregulatie van het autonome zenuwstelsel van het neusgebied kan aetiologisch van belang zijn voor het ontstaan van de rhinitis vasomotoria.

II

De niesreflexdrempel ligt bij de atopische rhinitis vasomotoria patiënten lager dan bij de non atopische rhinitis vasomotoria patiënten.

III

De niesreflexdrempel is bij de hooikoortspatiënten afhankelijk van de expositie aan het allergeen.

IV

Asthma komt belangrijk meer voor bij patiënten met rhinitis vasomotoria atopica dan bij de non atopische rhinitis vasomotoria patiënten.

V

Een trauma van de uitwendige neuzen vereist vooral in de jeugd een nauwkeurige correctie en nabehandeling.

VI

Bij vrouwen met ovariële functiestoornissen en neiging tot endolymphatisch hydrops kan het gehoorvermogen vlak voor en tijdens de menstruatie minder worden.

VII

Bij ademhalingsstoornissen, welke bij de foetus direct postpartum optreden, moet men verdacht zijn op het voorkomen van congenitale afwijkingen van de larynx.

VIII

Een conservatieve of operatieve behandeling van zelfs een geringe aandoening van een van de sinussen kan dikwijls een ontstekingsaandoening van het oog belangrijk verbeteren.

IX

Voor het stellen van een operatie indicatie bij een aortastenose kan men in de meeste gevallen volstaan met de beoordeling van het phonocardiogram en de carotiscurve en is hiervoor een ventrikelpunctie niet direct noodzakelijk.

X

Het 5-hydroxytryptamine heeft geen invloed bij het ontstaan van asthma bij de mens.

Brocklehurst, W. E. - III. Congrès
International d'Allergologie, Paris 1958.
Flammarion et Cie, Paris 1958.