

In zijn klinische les zegt collega VOORHORST (1967): Voor de praktijk mag men wel concluderen dat men voor het bepalen van de „allergie pulmonaire” beter en veiliger enkele eenvoudige huidtesten kan verrichten dan deze te berekenen uit twee longfunctieproeven, nl. de acetylcholine-overgevoeligheid en de graad van allergeen-overgevoeligheid, door inhalatie bepaald.

In tabel I uit de klinische les (bl. 1430) vinden wij links- onder 15 pct „huid-positieven”, die een zwakke allergie pulmonaire hebben, dit zijn dus de fout-positieven. Verder vinden wij rechts-boven 30 pct „huid-negatieven” die een matig of sterke „allergie pulmonaire” hebben. Dit zijn dus fout-negatieven. Hieruit blijkt dat de „allergie pulmonaire” dus niet zo volkomen met de huidreacties gelijk op gaat, dat ze zonder meer hierdoor vervangen kan worden. Inder- tijd heeft MICHGELSEN (1961) vermeld, dat bij 1722 personen van een negatieve huidtest, in 7,5 pct de inhalatieproef toch een positieve uitslag gaf (alle soorten allergenen).

Verder blijkt uit onze eigen bevindingen bij patiënten, die wij soms, ondanks een negatieve huidproef, allergeen lieten inhaleren (dit deden wij bij een zeer suggestieve anamnese) dat ook bij een negatieve huidtest soms de bronchus op dit allergeen reageert.

Omgekeerd zegt een positieve huidtest volgens onze ervaringen ook niet alles (Longafdeling AZL; alle allergenen):

Huidtest pos. 136	Huidtest neg. 29
Inhalatie pos. 40	Inhalatie pos. 14
„ neg. 96	„ neg. 15

Onze ervaringen kloppen ook niet met de stelling van VOORHORST dat een sterke „allergie tegmentaire” (d.i. een sterk positieve huidtest) en een sterke histaminegevoeligheid in dezelfde richting werken, en wanneer ze beide samen maar sterk genoeg zijn, een sterke allergeen-gevoeligheid van de bronchus geven. Wij hebben namelijk de sterkte van de histaminegevoeligheid, in + tekens uitgedrukt, en de „allergie tegmentaire” (huidreacties), eveneens in + tekens uitgedrukt, bij elkaar opgeteld (Longafdeling AZL; huisstof):

	Som van intracutane reactie en histamine-prikkelbaarheid	
	sterk (>+++)	zwak (<+++)
Inhalatie pos.	15	5
„ neg.	5	21

Er is dus wederzijds een overlapping, in 5 gevallen rechts-boven is er een positieve inhalatietest waar wij deze niet zouden verwachten.

De huisstof-inhalatietest is (althans volgens onze ervaringen) niet door huidtests, samen met histamine-inhalatie te voorspellen. O.i. is dus de huisstof-inhalatie-proef nog niet als overbodig te beschouwen.

Literatuur: MICHGELSEN, H. W. B. (1961) *Ned. T. Geneesk.* **105**, 2303. — VOORHORST, R. (1967) *Ned. T. Geneesk.* **III**, 1429.

Leiden, 21 augustus 1967

(Longafdeling Academisch Ziekenhuis)

P. H. VOOREN

In mijn klinische les besprak ik de onderzoeken van TIFFENEAU, waaruit bleek, dat er bij zijn astmapatiënten een duidelijke correlatie bestond tussen de (berekende) „allergie pulmonaire” ($= \frac{\text{dose liminaire a. ch. (hist.)}}{\text{dose liminaire poussière}}$) en de „allergie tegmentaire” (= titer van de huidreacties op huisstof). Dit was een onderzoek bij een populatie van 100 astmapatiënten.

YOUNG en BANGMA delen ons nu mede, dat men in geval er

een individuele patiënt tussen de uitkomsten van beide klinische bepalingen, zowel in de ene als in de andere richting een discrepantie bestaat, toch aan de moeilijke bepaling van de „allergie pulmonaire” de nodige aandacht moet schenken.

Dit ligt bepaald niet voor de hand, aangezien een berekening op grond van twee ingewikkelde experimenten op een ziek orgaan uitgevoerd, veel meer bronnen van fouten bezit dan een eenvoudige, vele malen te herhalen proef op de gezonde huid. Op zijn minst mag men in aansluiting hierop dan toch wel een hypothese verwachten die deze opmerkelijke uitspraak zou kunnen steunen. Deze hypothese mis ik in genoemd ingezonden stuk van YOUNG en BANGMA.

Voor mijn antwoord aan VOOREN verwijs ik allereerst naar mijn antwoord aan YOUNG en BANGMA. Ik wil hier alleen nog aan toevoegen, dat het bij het onderzoek van een individuele astmapatiënt er niet om gaat, te kunnen voorspellen of een longprovocatieproef „positief” of „negatief” uitvalt, doch om plausibel te maken, dat de allergeen-reaginereactie een belangrijke pathogenetische factor is, met als consequentie allerlei therapeutische maatregelen, zoals het vermijden van intensief contact met het allergeen, het allergeenarm maken van de woning en een jarenlange desensibilisatiekuur.

In dit opzicht moet men m.i. meer waarde hechten aan klinische observaties, een zorgvuldig opgenomen anamnese en aan de huidreactie-titer, dan aan de technisch zoveel ingewikkelder en veel moeilijker te interpreteren longprovocatieproeven. Deze reserveer men na statistische bewerking voor wetenschappelijke doeleinden.

Uit de door VOOREN vermelde tabellen kan men geen conclusies trekken, aangezien een groot aantal gegevens, omtrent de wijze waarop hij betreffende onderzoeken verricht, ontbreken.

Met belangstelling zie ik een artikel van hem tegemoet, waarin deze onderzoeken nauwkeuriger worden beschreven.

Leiden, 15 september 1967

R. VOORHORST

HETERO- EN AUTO-ANTISTOFFENVORMING TEN GEVOLGE VAN NIET-SPECIFIEKE STIMULATIE

Collega DROP (1967) meent uit onze voordracht (JANSZ en VAN DER VEEN 1967) te begrijpen dat wij suggereren dé sleutel tot de oplossing van het vraagstuk van de pathogenese van auto-immuunziekten te hebben gevonden. De oplossing van dit vraagstuk is echter opgeborgen in een kluis met een ingewikkeld combinatieslot. Het openen kan alleen geschieden door een aantal verschillende sleutels in de juiste volgorde te gebruiken. Wij menen één van de benodigde sleutels in ons bezit te hebben, maar realiseren ons terdege dat deze alleen ons nog niet tot de oplossing van het probleem brengt. Hiervoor moeten nog andere sleutels worden gehanteerd.

Zo heeft WEIGLE (1964) duidelijk kunnen aantonen dat een kleine modificatie van een antigeen in staat was, een kunstmatig opgewekte tolerantie ten opzichte van dit antigeen te doorbreken. Opmerkelijk is echter dat de antigeen-modificatie alléén niet voldoende was om doorbraak van de immuno-tolerantie te forceren, maar dat daarbij tevens freund-adjuvans benodigd was.

VAN LOGHEM (1965) heeft de aandacht gevestigd op de mogelijkheid dat virusaandoeningen, door de affiniteit van het virus voor bepaald autoloog materiaal met daaruit voortvloeiende antigeenmodificaties, de natuurlijke immuno-tolerantie kunnen doorbreken en dan aanleiding geven tot een auto-antistoffvorming resp. auto-immuunziekte. Wij zien dit ook zo, maar onderkennen tevens de vaak duidelijke

lymfoproliferatieve werking van het virus. Wij achten daarom naast een modificatie van auto-antigenen, een niet-specifieke stimulatie van het immuno-apparaat mogelijk door de virusaandoeningen. Beide kunnen verantwoordelijk worden gesteld voor een auto-antistoffenvorming, eventueel auto-immuunziekte. Deze veronderstelling wordt geschraagd door het eveneens verhoogde percentage aan hetero-antistoffen dat bij bepaalde virusaandoeningen gevonden is (JANSZ en VAN DER VEEN 1967). Bepaald intrigerend zijn onze bevindingen dat langdurige stimulatie, zowel met compleet freund-adjuvans als met alleen olie, auto-immuunaandoeningen (hemolytische anemie en thyreoiditis) bij caviae en konijnen kan doen ontstaan (JANSZ e.a. 1967; JANSZ en HOEDEMAEKER 1967).

Dat de „delayed type” allergie niet samenhangt met circulerende antistoffen is een voldongen feit. Good (1967) heeft door zijn studies van de verschillende typen agammaglobulinemieën waarschijnlijk gemaakt dat er twee gescheiden immuunsystemen bestaan, die de „delayed type” allergie resp. de antistoffenvorming verzorgen. Het ontstaan van een „delayed type” overgevoeligheid zou beïnvloed worden door het thymus-epitheel, terwijl een antistofvorming uiteindelijk gereguleerd zou worden door „bursa-epitheel” (gelokaliseerd waarschijnlijk in de appendix en het intestinum). Hij onderscheidt aldus een thymus-afhankelijk systeem en een bursa-afhankelijk systeem.

OORT en TURK (1965) hebben aan deze gedachte van twee gescheiden systemen een morfologische ondergrond gegeven. Zij konden bij een zuiver „delayed type” overgevoeligheid steeds lymfocytenvelden vinden, die ver in het merg van de lymfeklieren waren gedrongen (door de auteurs paracorticale velden genoemd). Bij een zuivere antistoffenvorming daarentegen worden alleen folliculaire reacties in de schors waargenomen. Afhankelijk van de omstandigheden en van de stimulus kan in hoofdzaak één van beide systemen worden geprikkeld, of beide worden ongeveer even sterk geprikkeld, met daartussen vloeiende overgangen. Zo kan een zuivere „delayed type” allergie opgewekt worden met DNCB, zonder dat circulerende antistoffen aantoonbaar zijn. Immuniseert men met pneumokokkenkapselantigeen, dan induceert men een antistoffenvorming zonder „delayed type” overgevoeligheid. Interessant zijn de bevindingen van UHR e.a. (1957). Immunisatie met difterietoxoid geeft een antistoffenvorming, immunisatie echter met toxoid-antitoxoidcomplexen in overmaat antistof kan een „delayed type” allergie geven.

Wij vonden dat langdurige toediening van compleet freund-adjuvans sec een niet-specifieke stimulus was voor o.a. het ontstaan van een „delayed type” overgevoeligheid voor thyreoglobuline en voor een anti-thyreoglobuline-antistoffenvorming. Langdurige toediening van olie sec daarentegen bleek een niet-specifieke prikkel te zijn voor het ontstaan van een „delayed type” allergie voor thyreoglobuline zonder antistofvorming. In het eerste geval zagen wij een sterk folliculaire reactie in de schors met overigens weinig paracorticale velden, in het tweede geval werden veel paracorticale velden waargenomen zonder een folliculaire reactie in de schors (JANSZ en HOEDEMAEKER 1967).

Een andere belangrijke factor is de erfelijkheid. Uit de vele verschenen publikaties (o.a. LEONHARDT 1964; POLLAK e.a. 1960; TE VELDE e.a. 1964; JANSZ en VAN DER VEEN 1967) over familiale onderzoeken bij auto-immuunziekten zou men de voorzichtige gevolgtrekking kunnen maken dat een „inborn error” in de vorm van een hyperreactief immuunsysteem verantwoordelijk is voor de auto-antistoffenvorming en de versterkte hetero-antistoffenvorming bij de

symptoomloze familieleden. Bij enkele leden derailleert de hyperreactiviteit tot een pathologische toestand, en er ontstaat een auto-immuunziekte.

Als factoren die een dergelijk deraillement zouden vergemakkelijken of doen inzetten, kunnen infectieziekten of chronisch medicamentengebruik geschouwd worden. Aan de circulerende antistoffen bij de familieleden een compenserende betekenis, m.a.w. een ziekte-voorkomende rol toe te kennen, zou te ver voeren. Men gaat dan voorbij aan het feit dat de meeste auto-immuunpatiënten hoge titers aan antistoffen bezitten die kennelijk niets hebben gecompenseerd. Gaat men er van uit dat een auto-immuunziekte zuiver tot het „delayed type” overgevoeligheid behoort, dan pleiten de eerder genoemde bevindingen van UHR en PAPPENHEIMER (1957) ook tegen de compenserende betekenis van circulerende antistoffen. Immers antigeen-antistofcomplexen in antistof-overmaat zouden juist een „delayed type” allergie bevorderen. Beter overeenstemmend met de feiten zou de veronderstelling zijn dat de familiale hyperreactiviteit zich bij de meeste familieleden beperkt tot het bursa-afhankelijke immuunsysteem (antistofvorming) terwijl bij de patiënten ook het thymus-afhankelijke systeem („delayed type” allergie) hyperreactief is. De zaak is echter niet zo eenvoudig, daar het geenszins uitgemaakt is of een auto-immuunziekte alleen berust op een „delayed type” overgevoeligheid. KOFFLER (1965) bijvoorbeeld vindt een duidelijke correlatie tussen antistoffentiter, bepaald met de immuno-fluorescentiemethode, en de ernst van de laesies bij experimenteel opgewekte thyreoiditis bij caviae. Terwijl ook en vooral bij de auto-immuunbloeddyscrasieën de pathogenese van circulerende antistoffen waarschijnlijk gemaakt kan worden.

SCHWARTZ (1965) heeft gewezen op een verband tussen hyperimmunisatie en het ontstaan van reticulosen.

Wij konden na een langdurige niet-specifieke stimulatie van het immuno-apparaat met zowel compleet freund-adjuvans als met olie, afwijkingen in de lymfeklieren constateren, die leken op woekeringen van reticulumcellen. Hoewel wij zeker niet de door ons waargenomen woekeringen als maligne reticulosen zouden willen classificeren, kleuren deze bevindingen het door DAMESHEK (1965), VAN DOMMELEN (1967) en LEEKSMA (persoonlijke mededeling aan collega DROF) signaleerde verband tussen auto-immuunziekten en maligne reticulosen en aanverwante aandoeningen in een bepaalde richting. Het is immers mogelijk dat de veronderstelde stoornis in eiwitsynthese en celreduplicatie een gevolg is van een abberatie in een sterk overprikkeld en proliferatief immuno-apparaat. De familiale hyperreactiviteit kan ook hier een bevorderende factor zijn.

Samenvattend menen wij, dat het volgende concept op goede gronden rust: antigeenmodificatie van autoloog materiaal en niet-specifieke stimulatie van het immuunapparaat door recidiverende infecties en chronisch gebruik van medicamenten kan een auto-immunisatie tot gevolg hebben. Een familiale hyperreactiviteit van het immuunapparaat bepaalt de hevigheid van de reactie. In bepaalde gevallen wordt een ontsporing tot een auto-immuunziekte waargenomen. In sommige gevallen kan de stimulatie tot proliferatie van het immuno-apparaat ontwaarden in een ongecontroleerde woekering van de stamcellen van de immuno-reactieve cellen. Er ontstaat dan een reticulose. Dit laatste is nog zeer speculatief.

De tijd zal leren of wij de juiste sleutels in de juiste volgorde hebben gehanteerd.

Literatuur: DAMESHEK, W. (1965) Immunologic proliferation and its relation to certain forms of leucaemia and related disorders. *Information exchange group V*, Nr. 43. — DOMMELLEN, K. VAN (1967) Pernicieuze anemie en multipel myeloom. *Ned. T. Geneesk.* **III**, 1107. — DROP, R. (1967) Disorders of the immune system. *Hosp. Practice* **2**, 39. — JANSZ, A. en J. VAN DER VEEN (1967) Hetero- en auto-antistoffenvorming ten gevolge van niet specifieke prikkeling. *Ned. T. Geneesk.* **III**, 1103. — JANSZ, A., J. A. M. SNIJDER, L. WIJNJA en PH. J. HOEDEMAEKER (1967) Auto-immuunziekten ten gevolge van niet specifieke prikkeling. *Ned. T. Geneesk.* **III**, 1104. — JANSZ, A. en PH. J. HOEDEMAEKER (1967) *Experimentele immuunthyroiditis na niet-specifieke prikkeling van het immuno-apparaat*. Voordracht Federatieve vergadering van Medisch-Biologische Verenigingen. — KOFFLER, D. en F. PARONETTO (1965) Serological and immunofluorescent studies of humeral antibody and -globulin localization in experimental auto-immune thyroiditis. *J. Immunol.* **94**, 329. — LEONHARDT, T. (1964) Family studies in systemic lupus erythematosus. *Acta med. scand.* **176**, suppl. 416. — LOGHEM, J. J. VAN (1965) Viral infection and idiopathic auto-immune diseases. *Vox sang. (Basel)* **10**, 1. — OORT, J. en J. L. TURK (1965) A histological and autoradiographic study of lymph nodes during the development of contact sensitivity in the guinea pig. *Brit. J. exp. Path.* **46**, 147. — POLLAK, V. E., E. MANDEMA en R. M. KARK (1960) Antinuclear factors in the serum of relatives of patients with systemic lupus erythematosus. *Lancet* **II**, 1061. — SCHWARTZ, R. S. (1965) *Malignant lymphomas in runt disease: Escalation from an immunological to a neoplastic disease*. Voordracht 75th annual meeting American Society for clinical Investigation. — UHR, J. W., S. B. SALVIN en R. M. PAPPENHEIMER (1957) Delayed hypersensitivity. II. Induction of hypersensitivity in guinea pigs by means of antigen-antibody complexes. *J. exp. Med.* **105**, 11. — VELDE, K. TE, J. ABELS, G. J. P. A. ANDERS, A. ARENDS, PH. J. HOEDEMAEKER en H. O. NIEWEG (1964) A family study of pernicious anemia by an immunological method. *J. Lab. clin. Med.* **64**, 177. — WEIGLE, W. O. (1964) Studies on the termination of acquired tolerance protein antigens following injection of serologically related antigens. *Immunology* **7**, 239.

Groningen, 14 september 1967

PH. J. HOEDEMAEKER
J. A. M. SNIJDER
A. JANSZ

ECHINOKOKKOSE BIJ IN NEDERLAND WERKENDE BUITENLANDERS

Tot onze spijt hebben wij verzuimd een epidemiologisch onderzoek van Dr. G. D. HEMMES (1961) te vermelden bij de literatuuropgave van ons artikel over echinokokkose. Het onderzoek van HEMMES naar het voorkomen van de echinokokkose in Nederland strekte zich uit over de jaren 1951 tot 1956. Vijf van de 88 patiënten waren buitenlanders of immigranten zonder nadere aanduiding van de landsaard. De grote toeloop van buitenlandse gastarbeiders uit Spanje, Griekenland, Marokko, Turkije en Italië begon na 1956. Het is dus de vraag of de door HEMMES vermelde buitenlanders uit deze landen afkomstig zijn geweest.

Literatuur: HEMMES, G. D. (1961) Humane echinococcosis in Nederland. *Geneeskundige Bladen* **49**, 355. — BOER, H. H. M. DE en P. VAN LEEUWEN (1967) *Ned. T. Geneesk.* **III**, 1432.

Rotterdam, 6 september 1967

H. H. M. DE BOER
P. VAN LEEUWEN

De door de collegae DE BOER en VAN LEEUWEN bedoelde vijf patiënten waren afkomstig uit Duitsland, Italië, Polen en twee uit Griekenland.

Utrecht, 11 september 1967

G. D. HEMMES

DE BETREKKELIJKHEID VAN „VASTSTAANDE FEITEN”

Prof. KLOOSTERMAN (1967) verwijt in een recente bijdrage aan Prof. DEFARES, dat hij „met een onwetenschappelijke stelligheid gevaren poneert, die in geen enkel opzicht door klinische ervaring gesteund worden” en daardoor „een verantwoordelijkheid op zich genomen heeft, die weinig benijdenswaardig is”. Als bewijs hiervoor poneert hij zelf met onwetenschappelijke stelligheid beweringen, die in geen enkel opzicht door klinische ervaring gesteund worden. Beveerd wordt nl. het volgende:

„Het staat namelijk vast, dat deze maligne aandoeningen in verhoogde frequentie voorkomen bij kinderloze vrouwen, en het is zeer wel denkbaar, dat de onophoudelijke korte golfslag, die door het leven van de vrouwen gaat, zonder ooit of bijna ooit afgewisseld te worden met de toestand van de lange gestatieperiode, hierbij een bevorderende factor is. In overeenstemming met deze opvatting is, dat de bovengenoemde maligne aandoeningen in sterk verhoogde mate voorkomen bij vrouwen uit de westerse cultuurwereld en in veel geringere frequentie in de ontwikkelingslanden.”

Ik zou aan Prof. KLOOSTERMAN willen adviseren, het met echte Duitse Gründlichkeit opgestelde rapport van H. SACHS en H. MAASS (1965) eens te bestuderen. In dit rapport worden feiten vermeld, die precies tegengesteld zijn aan dat, wat voor Prof. KLOOSTERMAN klaarblijkelijk vaststaat. Uit de daarin voorkomende tabellarische overzichten blijkt nl. zeer duidelijk een negatieve correlatie tussen frequentie van corpuscarcinoom en „ontwikkeling”.

Welke van deze visies juist is, kan ik als niet-medicus en niet-statisticus niet beoordelen. Maar wel weet ik, dat als twee serieuze wetenschapsmensen tot precies tegengestelde conclusies komen, die conclusies niet als „vaststaand” beschouwd kunnen worden.

Literatuur: KLOOSTERMAN, G. J. (1967) *Ned. T. Geneesk.* **III**, 1452. — SACHS, H. en H. MAASS (1965) Beitrag zur Epidemiologie des Mamma- und Kollumkarzinoms. *Mittellungendienst Gesellschaft Bekämpfung Krebskrankheiten* **5**, 743.

Maastricht, 26 augustus 1967

J. M. SCHÖPPING

DE INVLOED VAN ORALE ANTICONCEPTIVA OP DE VROUW

(Antwoord aan Noach en Van Rees)

NOACH betreurt het, dat mijn opvattingen omtrent de „pil” voortijdig hun weg naar de lekenpers bleken te vinden. Ze vonden deze weg na de radio-uitzending van mevrouw ZELDENRUST en Dr. DE VAAL en de historische persconferentie van de N.V.S.H., zodat moet worden geconcludeerd dat NOACH een correctie van de „wetenschappelijke” uitspraken van de N.V.S.H. als „voortijdig” signaleert.

1. De grotere toxiciteit van de kunstestrogenen t.a.v. de natuurlijke estrogenen is in mijn eerste antwoord aan NOACH en VAN REES, en TAUSK adequaat gedocumenteerd. LAURITZEN (1964) zegt in een recent overzicht: „Seit man weiss, dass die Stilbene (stilboestrol; J.G.D.) sich im wesentlichen Wirkungen — zum Beispiel der Beeinflussung des Enzymhaushaltes — beträchtlich von den natürlichen Oestrogenen unterscheiden, werden sie in der Forschung und